



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

**VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS APLICADOS AL AGUA POTABLE
UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES ORALES HIDRATANTES DE
ACUERDO A LA FARMACOPEA USP XXV COMO MÉTODO DOCUMENTADO DE
CONTROL PARA EL MANTENIMIENTO DE LA CALIDAD DE LA MISMA EN
LABORATORIOS ALFA FARMACÉUTICA S. A.**

Sergio Fernando Má Pensamiento

Asesorado por la Inga. Telma Maricela Cano Morales
e Ing. Mario José Mérida Meré

Guatemala, abril de 2015

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS APLICADOS AL AGUA POTABLE
UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES ORALES HIDRATANTES DE
ACUERDO A LA FARMACOPEA USP XXV COMO MÉTODO DOCUMENTADO DE
CONTROL PARA EL MANTENIMIENTO DE LA CALIDAD DE LA MISMA EN
LABORATORIOS ALFA FARMACÉUTICA S. A.**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE INGENIERÍA
POR

SERGIO FERNANDO MÁ PENSAMIENTO

ASESORADO POR LA INGA. TELMA MARICELA CANO MORALES
E ING. MARIO JOSÉ MÉRIDA MERÉ

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE

INGENIERO QUÍMICO

GUATEMALA, ABRIL DE 2015

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE INGENIERÍA



NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA

DECANO	Ing. Angel Roberto Sic García
VOCAL I	
VOCAL II	Ing. Pablo Christian de León Rodríguez
VOCAL III	Inga. Elvia Miriam Ruballos Samayoa
VOCAL IV	Br. Narda Lucía Pacay Barrientos
VOCAL V	Br. Walter Rafael Véliz Muñoz
SECRETARIO	Ing. Hugo Humberto Rivera Pérez

TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO

DECANO	Ing. Murphy Olympo Paiz Recinos
EXAMINADOR	Ing. Otto Raúl de León De Paz
EXAMINADOR	Ing. Erwin Manuel Ortíz Castillo
EXAMINADOR	Ing. Gerardo Ordóñez
SECRETARIA	Inga. Marcia Ivónne Véliz Vargas

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS APLICADOS AL AGUA POTABLE
UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES ORALES HIDRATANTES DE
ACUERDO A LA FARMACOPEA USP XXV COMO MÉTODO DOCUMENTADO DE
CONTROL PARA EL MANTENIMIENTO DE LA CALIDAD DE LA MISMA EN
LABORATORIOS ALFA FARMACÉUTICA S. A.**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha mayo de 2013.


Sergio Ferrnando Má Pensamiento



CENTRO DE INVESTIGACIONES DE INGENIERIA
FACULTAD DE INGENIERIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



Guatemala, 09 de Febrero de 2015

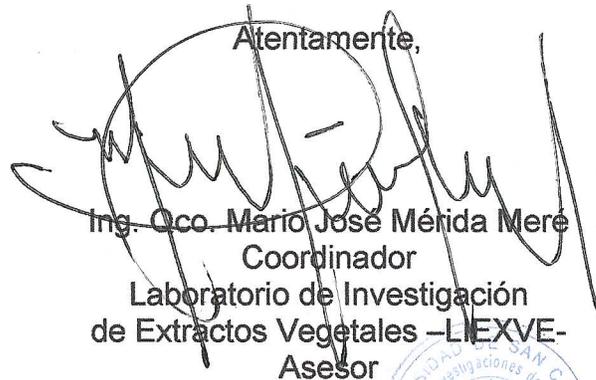
Ingeniero
Victor Manuel Monzón Valdez
Director Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente.

Ingeniero Monzón:

Por medio de la presente HACEMOS CONSTAR que hemos revisado y dado nuestra aprobación al Informe Final del trabajo de graduación titulado "VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS APLICADOS AL AGUA POTABLE UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES ORALES HIDRATANTES DE ACUERDO A LA FARMACOPEA USP XXV COMO MÉTODO DOCUMENTADO DE CONTROL PARA EL MANTENIMIENTO DE LA CALIDAD DE LA MISMA EN LABORATORIOS ALFA FARMACÉUTICA S.A.", del estudiante de Ingeniería Química Sergio Fernando Má Pensamiento quien se identifica con el carné número 1996-16034.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,


Ing. Qco. Mario José Mérida Mere
Coordinador
Laboratorio de Investigación
de Extractos Vegetales -LIXVE-
Asesor




Inga. Qca. Telma Maricela Cano Morales
Directora
Centro de Investigaciones de Ingeniería / CII
Asesora



Guatemala, 16 de febrero de 2015.
Ref. EIQ.TG-IF.010.2015.

Ingeniero
Víctor Manuel Monzón Valdez
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química
Facultad de Ingeniería

Estimado Ingeniero Monzón:

Como consta en el registro de evaluación del informe final EIQ-PRO-REG-007 correlativo **059-2013** le informo que reunidos los Miembros de la Terna nombrada por la Escuela de Ingeniería Química, se practicó la revisión del:

INFORME FINAL DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

Solicitado por el estudiante universitario: **Sergio Fernando Má Pensamiento**.
Identificado con número de carné: **1996-16034**.
Previo a optar al título de **INGENIERO QUÍMICO**.

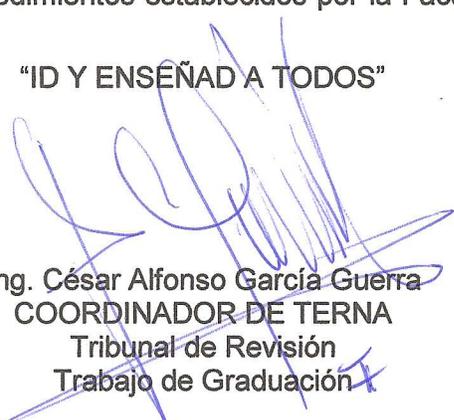
Siguiendo los procedimientos de revisión interna de la Escuela de Ingeniería Química, los Miembros de la Terna han procedido a **APROBARLO** con el siguiente título:

VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS APLICADOS AL AGUA POTABLE UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES ORALES HIDRATANTES DE ACUERDO A LA FARMACOPEA USP XXV COMO MÉTODO DOCUMENTADO DE CONTROL PARA EL MANTENIMIENTO DE LA CALIDAD DE LA MISMA EN LABORATORIOS ALFA FARMACÉUTICA, S. A.

El Trabajo de Graduación ha sido asesorado por los Ingenieros Químicos: **Telma Maricela Cano Morales** y **Mario José Mérida Meré**.

Habiendo encontrado el referido informe final del trabajo de graduación **SATISFACTORIO**, se autoriza al estudiante, proceder con los trámites requeridos de acuerdo a las normas y procedimientos establecidos por la Facultad para su autorización e impresión.

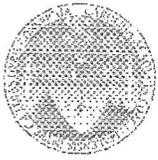
"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Ing. César Alfonso García Guerra
COORDINADOR DE TERNA
Tribunal de Revisión
Trabajo de Graduación



C.c.: archivo





Ref.EIQ.TG.043.2015

El Director de la Escuela de Ingeniería Química de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer el dictamen del Asesor y de los Miembros del Tribunal nombrado por la Escuela de Ingeniería Química para revisar el Informe del Trabajo de Graduación del estudiante, **SERGIO FERNANDO MÁ PENSAMIENTO** titulado: "VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANALÍTICOS APLICADOS AL AGUA POTABLE UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES ORALES HIDRATANTES DE ACUERDO A LA FARMACOPEA USP XXV COMO MÉTODO DOCUMENTADO DE CONTROL PARA EL MANTENIMIENTO DE LA CALIDAD DE LA MISMA EN LABORATORIOS ALFA FARMACÉUTICA S.A.". Procede a la autorización del mismo, ya que reúne el rigor, la secuencia, la pertinencia y la coherencia metodológica requerida.

"Id y Enseñad a Todos"

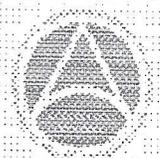
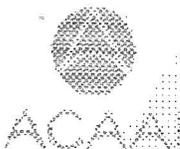
Victor Manuel Monzon Valdez

Ing. Víctor Manuel Monzón Valdez
DIRECTOR
Escuela de Ingeniería Química



Guatemala, abril 2015

Cc: Archivo
VMMV/ale





El Decano de la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, luego de conocer la aprobación por parte del Director de la Escuela de Ingeniería Química, al Trabajo de Graduación titulado: **VALIDACIÓN DE LOS MÉTODOS ANÁLITICOS APLICADOS AL AGUA POTABLE UTILIZADA EN LA ELABORACIÓN DE SOLUCIONES ORALES HIDRATANTES DE ACUERDO A LA FARMACOPEA USP XXV COMO MÉTODO DOCUMENTADO DE CONTROL PARA EL MANTENIMIENTO DE LA CALIDAD DE LA MISMA EN LABORATORIOS ALFA FARMACEÚTICA S. A.**, presentado por el estudiante universitario: **Sergio Fernando Má Pensamiento**, y después de haber culminado las revisiones previas bajo la responsabilidad de las instancias correspondientes, autoriza la impresión del mismo.

IMPRÍMASE:

Ing. Angel Roberto Sic García
Decano

Guatemala, 16 de abril de 2015



/gdech

ACTO QUE DEDICO A:

- Dios** Por ser la fuente de toda sabiduría y conocimiento. Por su infinita bondad, misericordia y fidelidad en mi vida. A Él y solo a Él, sea toda gloria, honra y honor.
- Mi padre** Lic. Rigoberto Má Castillo, por ser el pilar sobre el cual se cimienta todo cuánto soy y logre llegar a ser, nunca lo hubiera logrado sin su apoyo. Gracias por su incondicional ayuda, consejos y ejemplo, pero sobre todo, gracias por su enorme amor de padre.
- Mi madre** Alma Verónica Pensamiento Jeréz de Má (q.e.p.d.), gracias por su ejemplo de vida, por ser el espejo en el cual siempre trataré de reflejarme. Gracias por estar y seguir estando siempre conmigo en los momentos en que más la necesito.
- Mi hermana** Ligia Anabella Má Pensamiento, por todo su apoyo, amor, comprensión, y sobre todo, por compartir tantos momentos inolvidables.

Mi primo	Ing. Luis Ernesto Jeréz Rodríguez, por ser un hermano que siempre ha estado a mi lado.
Mi sobrino	Luis José Jeréz Morales, espero algún día, llegar a ser digno ejemplo para su vida.
Mis tíos	Telma Jeréz, Raúl Má, Rosaida Sosa, Francisco Godínez, Edwin Salazar y Jorge Mario Godínez, por su apoyo y amor incondicional.
Mis abuelas (q.e.p.d.)	Mercedes Jeréz y Alicia Castillo, con mucho amor, agradecimiento y respeto, flores sobre sus tumbas.
Mi familia	Por tantos momentos inolvidables que me han regalado, por su apoyo y cariño.
Licenciadas	Armida de Barillas y Gabriela Cifuentes, por su invaluable colaboración para la elaboración del presente trabajo.
Mi amigo	Maestro Norman Gabriel Morales Bedoya, por brindarme su amistad verdadera y desinteresada.
Usted	Respetuosamente, por haber contribuido de una u otra manera con este logro alcanzado.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	V
LISTA DE SÍMBOLOS	VII
GLOSARIO	IX
RESUMEN	XIII
OBJETIVOS.....	XV
Hipótesis.....	XVII
INTRODUCCIÓN.....	XIX
1. ANTECEDENTES	1
2. MARCO TEÓRICO.....	3
2.1. Conceptos y definiciones.....	3
2.1.1. Calidad del agua.....	3
2.1.1.1. Evaluación de la calidad del agua	4
2.1.1.1.1. Agua potable	5
2.1.1.1.2 Agua no potable	5
2.1.2. Filtración.....	5
2.1.3. Procesos químicos para tratar el agua	5
2.1.4. Procesos de desinfección	6
2.1.4.1. Desinfección.....	7
2.1.4.2. Filtración (pretratamiento).....	7
2.1.4.2.1. Filtros cerámicos de 1	
µm absoluta	7
2.1.4.2.2. Filtro de carbón	
activado	8

	2.1.4.2.3.	Desionizadores.....	8
	2.1.4.2.4.	Filtro UV	9
	2.1.4.2.5.	Filtro pulidor	9
	2.1.4.3.	Almacenamiento.....	9
2.1.5.		Tipos de tratamiento de agua.....	10
	2.1.5.1.	Tratamiento aerobio del agua.....	10
	2.1.5.2.	Tratamiento anaerobio del agua.....	10
2.1.6.		Conductividad de agua	11
2.2.		Soluciones orales hidratantes	11
	2.2.1.	¿Para qué se utilizan?.....	12
	2.2.2.	¿Cómo se utilizan?.....	12
	2.2.3.	¿Qué es la deshidratación?.....	13
	2.2.3.1.	¿Qué produce la deshidratación?	13
	2.2.3.2.	¿De qué depende la corrección de la deshidratación?	13
	2.2.3.3.	Grados de deshidratación	13
	2.2.4.	Rehidratación oral	13
	2.2.5.	Sales de rehidratación oral.....	14
	2.2.6.	Tratamiento con soluciones orales hidratantes	15
	2.2.7.	Fórmula de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para soluciones orales hidratantes producidas a nivel industrial	16
2.3.		Procedimiento de validación	17
	2.3.1.	Protocolo	17
	2.3.1.1.	Control de materias primas	17
	2.3.1.2.	Material de referencia.....	17
	2.3.1.3.	Verificación, calibración y control del equipamiento.....	18
	2.3.1.4.	Entrenamiento del personal.....	18

2.3.1.5.	Procedimiento normalizado de operación del método	19
2.3.2.	Validación	19
2.3.2.1.	Linealidad	19
2.3.2.2.	Precisión	22
2.3.2.3.	Exactitud	26
2.3.2.4.	Selectividad (especificidad)	28
2.3.3.	Informe final	30
2.4.	Requerimientos de calidad para el agua potable utilizada en soluciones orales hidratantes, de acuerdo a la farmacopea USP XXV	30
3.	DISEÑO METODOLÓGICO	31
3.1.	Variables	31
3.2.	Delimitación del campo de estudio	32
3.3.	Recursos humanos disponibles	32
3.4.	Recursos materiales disponibles	32
3.5.	Técnica cualitativa y cuantitativa	33
3.6.	Recolección y ordenamiento de la información	34
3.6.1.	Trabajo inicial	34
3.6.2.	Diagrama de flujo	35
3.6.3.	Trabajo de campo	37
3.6.4.	Desarrollo del proceso de validación del agua potable	37
3.6.5.	Elaboración del informe de validación	39
3.7.	Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información	40
3.7.1.	Tabulación de la información	40

3.7.1.1.	Probabilidad de falso positivo o negativo.....	40
3.7.1.2.	Sensibilidad o especificidad	41
3.7.1.3.	Selectividad o interferencias.....	41
3.7.1.4.	Límite de detección	41
3.7.1.5.	Límite de corte.....	42
3.7.1.6.	Robustez	42
3.7.2.	Ordenamiento de la información	42
3.7.3.	Procesamiento de la información	44
3.8.	Análisis estadístico.....	44
4.	RESULTADOS.....	47
5.	INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	51
	CONCLUSIONES.....	55
	RECOMENDACIONES	57
	BIBLIOGRAFÍA.....	59
	APÉNDICES.....	61
	ANEXOS.....	79

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURAS

1. Diagrama de ordenamiento del proceso de validación..... 36

TABLAS

- I. Coeficientes de variación máximos ($CV_{máx}$) de aceptación en dependencia del por ciento del analito en la muestra (% A), según las teorías de Kolthof(I) y Hortwitz (II) 24
- II. Valores aceptados para el agua usada en soluciones orales hidratantes de acuerdo a la farmacopea USP XXV..... 30
- III. Variables incidentes en el presente estudio 31
- IV. Análisis a realizar y resultados esperados para validar agua..... 43
- V. Análisis de probabilidad de falso positivo o negativo para métodos de análisis aplicados en la validación..... 47
- VI. Sensibilidad o especificidad para cada método de análisis..... 47
- VII. Selectividad o interferencia para cada método de análisis..... 48
- VIII. Límite de detección para cada método de análisis..... 48
- IX. Límite de corte para cada método de análisis 49
- X. Análisis de robustez para métodos de análisis aplicados..... 50

LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
Xo	Dato experimental promedio
Xt	Dato teórico o legislativo
S	Desviación estándar
Ea	Error absoluto
Er	Error relativo
LMA	Límite máximo aceptable
LMP	Límite máximo permisible
μS	Microsiemens
ml	Mililitros
$\sqrt{\quad}$	Raíz cuadrada
Σ	Sumatoria
u	Unidades de color en la escala de platino-cobalto
UNT	Unidades nefelométricas de turbiedad
Xi	Valor del resultado de cada análisis
σ	Varianza

GLOSARIO

Conductividad eléctrica	Medida de la capacidad (o de la aptitud) de un material para dejar pasar (o dejar circular) libremente la corriente eléctrica. La conductividad depende de la estructura atómica y molecular del material. La conductividad también depende de otros factores físicos del propio material, y de la temperatura.
Desviación	Error sistemático en determinado sistema de medición.
Ensayo / análisis	Determinación de alguna característica por medio de un procedimiento especificado.
Especificidad o sensibilidad	Capacidad de un método analítico de determinar inequívocamente un analito o parámetro en presencia de otros componentes de una muestra matriz.
Hipokalemia	Trastorno del cuerpo caracterizado por un descenso en los niveles del ión potasio (K) en el plasma, con niveles por debajo de 3.5 mmol/L o 3,5 mEq/l.
Límite de corte	Relación del límite de detección de un procedimiento analítico en relación al límite

legislativo o permitido.

Límite de detección	Concentraciones máxima y mínima de analito en la matriz de una muestra que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada por un método analítico, bajo condiciones específicas.
pH	Medida de la acidez o basicidad de una solución. El pH es la concentración de iones o cationes hidrógeno [H ⁺] presentes en determinada sustancia.
Rango	Intervalo entre el valor máximo y mínimo de la concentración de un analito o parámetro de una muestra, para la cual ha sido demostrado que el nivel de precisión, exactitud y linealidad del método analítico aplicado es adecuado.
Robustez	Capacidad de un procedimiento analítico de no ser afectado por pequeñas, pero deliberadas variaciones en los parámetros del método, lo cual da una indicación de su confiabilidad en condiciones de uso normales.
Selectividad	Capacidad de un método analítico de detectar simultánea o separadamente analitos diferentes, que están presentes en una misma muestra.
SRO	Soluciones de rehidratación oral.

TRO	Tratamiento de rehidratación oral.
USP	La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) es un funcionario público de establecimiento de normas para todas las autoridades de prescripción y de venta libre de medicamentos y otros productos para el cuidado de la salud fabricados o vendidos en los Estados Unidos.
Validación	Confirmación mediante el suministro de evidencia objetiva, de que se han cumplido los requisitos para una aplicación específica.
Verificación	Confirmación por medio de pruebas objetivas, de que se ha cumplido lo especificado.

RESUMEN

Se llevó a cabo el procedimiento de validación de los métodos analíticos aplicados al agua potable utilizada en la elaboración de soluciones orales hidratantes, de acuerdo a la farmacopea USP XXV, y se elaboró un documento de apoyo, el cual fue el procedimiento maestro de aseguramiento de calidad, con el fin de mantener la calidad en los productos elaborados con el agua en mención.

Para llevar a cabo la validación, se realizó un reconocimiento del proceso y las instalaciones en donde se trata el agua y se elaboran los productos cuya materia prima es la misma, así como una evaluación y estudio de las condiciones, recursos y materiales con que se cuenta para dichos procesos, incluyendo una clasificación de materiales y equipos, así como reactivos, definiendo las pruebas de validación a partir de ensayos analíticos rutinarios.

Al tener recopilada la información acerca de los resultados analíticos que arrojaron las pruebas indicadas, se procedió a ordenarla y tabularla, para efectuar un análisis cualitativo de los resultados necesarios para la validación de los métodos analíticos aplicados al agua como materia prima de producción, en donde se desarrollaron los procedimientos estándar de ensayo para la detección de las sustancias, y se procedió al análisis estadístico de los resultados.

El procedimiento de validación, se finalizó con la interpretación estadística de los resultados obtenidos de los análisis, así como el detalle de las ecuaciones que se utilizaron para obtener los parámetros dentro de los cuales se encuadra el adecuado manejo de datos, quedando de dicha manera,

debidamente validados los métodos analíticos aplicados al agua potable como materia prima para las soluciones orales hidratantes fabricadas.

Finalmente, se da a conocer la metodología que se utilizó en dicha validación a las personas encargadas del aseguramiento de calidad de los productos elaborados a partir del agua potable, para que dicho informe sirva como procedimiento maestro de control de calidad en el manejo y uso del agua potable.

OBJETIVOS

General

Recopilar y tabular los requerimientos técnicos establecidos por la farmacopea USP XXV, y con los mismos, evaluar los parámetros de desempeño para la validación de los métodos analíticos aplicados al agua potable utilizada en la elaboración de soluciones orales hidratantes, en Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.

Específicos

1. Llevar a cabo un análisis inicial de: a) las condiciones, b) recursos disponibles, c) requisitos legales y d) gestión interna, del laboratorio de control de calidad de Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.
2. Elaborar el protocolo de validación respectivo para los ensayos fisicoquímicos a realizar, en el cual se incluya la calificación de recursos, materiales y equipos disponibles en general, usados para la validación.
3. Tomar de la farmacopea USP XXV los métodos analíticos necesarios para llevar a cabo el proceso de validación, desarrollando un procedimiento escrito para su uso como procedimiento maestro de control de calidad del laboratorio.
4. Elaborar un procedimiento estándar de operación para establecer el método que se usará en los análisis fisicoquímicos, a realizar al agua

potable utilizada en la fabricación de soluciones orales hidratantes en
Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.

Hipótesis

General

Los resultados obtenidos en cada análisis aplicado al agua potable, permiten llevar a cabo la validación de los métodos analíticos aplicados a la misma, a través de métodos estadísticos específicos, de acuerdo a los parámetros evaluados.

Estadística

Hipótesis nula (H₀)

Los resultados analíticos obtenidos en los ensayos, presentan variaciones significativas respecto a los esperados, por lo que no se podrá realizar el proceso de validación cualitativa.

Hipótesis alternativa (H₁)

Los resultados analíticos obtenidos en los ensayos, no presentan variaciones significativas respecto a los esperados, por lo que se podrá realizar el proceso de validación cualitativa.

INTRODUCCIÓN

En el caso del agua potable apta para consumo humano, es de vital interés conocer los métodos mediante los cuales se puede lograr dicha calidad de la misma, ya que es imprescindible para la vida y es impropio y peligroso utilizarla para el consumo cuando no presenta las calidades y condiciones adecuadas, ya que en lugar de proporcionar un bienestar al organismo, puede contener sustancias o contaminantes que en muchas formas pueden minar la salud y bienestar humano. De ello se puede deducir de manera inmediata, la importancia que en los procesos industriales conlleva la adecuada purificación del agua, ya que es el solvente universal por excelencia y materia prima de muchísimos productos para consumo humano, y en el caso de la industria, el daño que puede ocasionar un producto contaminado, no solo se contabiliza como el daño al consumidor, sino también, a la reputación de la empresa.

Se puede definir la validación como un proceso de analizar un requisito y confirmar mediante experimentación y manejo de datos, que el ensayo en cuestión presenta cualidades consistentes en su desempeño, que lo hacen apto de acuerdo al cumplimiento de parámetros establecidos. Es sumamente necesaria la evaluación de la capacidad de un método respecto a su desempeño, para analizar sus parámetros y poder definirlos como indicados para trabajarlos correctamente dentro de la especificación requerida y se pueda demostrar de manera científica, mediante pruebas estadísticas con resultados sólidos y consistentes, que se encuentra dentro de las especificaciones y calibraciones adecuadas.

Las validaciones analíticas de métodos de ensayo, son importantes herramientas que establecen, mediante estudios y ensayos, con el adecuado

manejo estadístico de los resultados, que los parámetros analizados cumplen con las especificaciones relacionadas con el uso de los métodos en cuestión.

La existencia de documentación de apoyo en donde se logren encontrar los procedimientos y el manejo analítico de los ensayos que se pueden aplicar como aseguradores de la calidad del agua, es vital, ya que por medio de dicha documentación se tiene una herramienta sumamente poderosa para el aprendizaje, comprensión y sobre todo, control de los análisis y pruebas aplicadas para poder asegurar la inocuidad y calidad del agua para consumo humano, como materia prima de productos ofrecidos por la industria a la población en general.

1. ANTECEDENTES

No se cuenta con un antecedente de validación de agua potable en la industria en donde se desea implementar la misma (Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.), ya que los únicos análisis históricos son mediante un laboratorio externo, y se refieren a la Norma COGUANOR NGO 29 018 h21, pero no se ha realizado aún una tabulación y análisis de resultados, y menos documentación de los mismos.

En los antecedentes respecto a trabajos de tesis sobre validaciones en la Facultad de Ingeniería de la Universidad de San Carlos de Guatemala, se puede mencionar la del ingeniero industrial Marco Vinicio Mérida Cano, presentado en el 2011: *Monitoreo de calidad en los resultados de los ensayos de densidad e índice de refracción realizados en el LIEXVE del Centro de Investigaciones de Ingeniería USAC*, mediante el cual se procede a describir cómo mejorar la presentación y análisis de los ensayos a los que se refiere, con ello se puede considerar que dicho trabajo sentó las bases para una mejor tabulación y manejo de datos en los ensayos realizados en el LIEXVE, siendo ello la plataforma de un proceso de validación, por lo cual se hace mención del mismo.

También se cuenta con el antecedente del ingeniero químico Rubén Darío Cordón Alvizures, presentado en el 2013: *Validación del ensayo índice de refracción basado en la guía OGA-GEC-016 v.1 política de selección y validación de métodos de ensayo en aceites esenciales de orégano y laurel, en el laboratorio de investigación de extractos vegetales LIEXVE-CII-USAC*, en donde se recolectan datos, se tabulan y se procede por medio de tratamiento

estadístico de los mismos a realizar la validación mencionada, siendo un trabajo de referencia respecto a la temática de validaciones en la Escuela de Ingeniería Química.

En el caso de sistemas de agua, se cuenta con el antecedente del ingeniero químico Miguel Ángel Gutiérrez Barberena, presentado en el 1999: *Evaluación de una planta de purificación de agua para su uso en la industria farmacéutica*, en el cual se aborda la evaluación de las condiciones del sistema de agua en una industria farmacéutica, siendo el paso previo a la validación de los métodos analíticos aplicados al agua como materia prima en dicha industria.

También se cuenta con el trabajo de la ingeniera química Cecilia Nicté Sucup Morán, presentado en el 2009: *Activación de un sistema de filtrado para la purificación de agua utilizada en la elaboración de soluciones parenterales masivas, e implementación de un control para su mantenimiento*, el cual trata sobre la implementación de un sistema para la purificación de agua grado farmacéutico para soluciones inyectables y el control y mantenimiento de dicho sistema de purificación de agua, siendo de vital importancia, ya que sienta las bases para lograr que se obtenga y mantenga la calidad del agua para tales fines y propósitos.

Cabe destacar que los trabajos mencionados anteriormente, abarcan una validación cuantitativa de resultados obtenidos mediante análisis aplicados, y en el caso del presente estudio, la validación es eminentemente cualitativa, ya que únicamente se obtienen resultados de positivo o negativo, es decir, presencia o ausencia, de las sustancias a determinar en el agua potable.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Conceptos y definiciones

El término calidad del agua es relativo, referido a la composición del agua en la medida en que esta es afectada por la concentración de sustancias producidas por procesos naturales y actividades humanas

2.1.1. Calidad del agua

Como tal, es un término neutral que no pueda ser clasificado como bueno o malo, sin hacer referencia al uso para el cual el agua es destinada.

De acuerdo con lo anterior, tanto los criterios como los estándares y objetivos de calidad de agua variarán, dependiendo si se trata de agua para consumo humano (agua potable), uso agrícola o industrial, recreación, para mantener la calidad ambiental, entre otros.

Los límites tolerables de las diversas sustancias contenidas en el agua son normadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y por los gobiernos nacionales, el cual puede variar ligeramente de uno a otro.

2.1.1.1. Evaluación de la calidad del agua

- Análisis cualitativos definen la calidad del agua

Estos análisis pueden medir la cantidad de contaminantes contenidos en una muestra de la misma, o la presencia o ausencia de dichos contaminantes. Cuando no se mide la cantidad de contaminantes contenidos en el agua, sino únicamente la presencia o ausencia de alguna sustancia en la misma, se realiza por medio de análisis cuantitativos, por ejemplo, la presencia de sustancias oxidables, amonio, entre otros.

- Análisis cuantitativos definen la calidad del agua

La calidad del agua se puede también determinar por un número de análisis cuantitativos en el laboratorio, tales como: pH, sólidos totales (TS), sustancias oxidables, calcio, cloruros, la conductividad y la contaminación microbiana.

El pH es el valor que determina si una sustancia es ácida, neutra o básica, calculado el número de iones de hidrógeno presentes. Se mide en una escala a partir de 0 a 14, en la cual en el medio, es decir 7 la sustancia es neutra. Los valores de pH por debajo de 7 indican que una sustancia es ácida y los valores de pH por encima de 7 indica que es básica. Cuando una sustancia es neutra el número de los átomos de hidrógeno y de oxhidrilos es igual. Cuando el número de átomos de hidrógeno (H^+) excede el número de átomos del oxhidrilo (OH^-), la sustancia es ácida.

La contaminación microbiana es dividida en la contaminación por los organismos que tienen la capacidad de reproducirse y de multiplicarse y los

organismos que no pueden hacerlo. La contaminación microbiana puede ser la contaminación por las bacterias, la cual es expresada en Unidades Formadoras de Colonias (UFC), medida de la población bacteriana. Otra contaminación microbiana es la contaminación por pirógenos, productos bacterianos que pueden inducir fiebre en animales de sangre caliente. Los virus, también pueden causar contaminación en el agua.

2.1.1.2. Agua potable

Aquellas aguas que sí son aptas para el consumo humano.

2.1.1.3. Agua no potable

Aquellas aguas que no son aptas para el consumo humano.

2.1.2. Filtración

Este proceso consiste en hacer pasar, a un flujo determinado, agua en forma descendente a través de las camas filtrantes como la arena, antracitas o ambas.

Las partículas en suspensión se van acumulando en la superficie de la cama filtrante, por lo que pasado cierto tiempo, se efectúa un retrolavado, el cual puede hacerse de forma manual o automática.

2.1.3. Procesos químicos para tratar el agua

- Cloro: tiene acción bactericida potente. Es utilizado para el tratamiento de cloración del agua, pero, para la mayoría de propósitos es utilizada en

forma de hipocloritos y compuestos oxidantes similares, capaces de liberar cloro.

Después de satisfacer la demanda de cloro de las aguas contaminadas o de abastecimiento, puede quedar sabor desagradable del cloro residual y este puede ser removido al agregar ácido cítrico en pequeñas cantidades.

- **Ácido peracético:** líquido soluble en agua, alcohol y éter. Actúa de una manera similar a la de los clorógenos, es decir, con un amplio poder oxidante, pero su acción es mucho menos corrosiva. A su favor debe señalarse que tiene el mayor espectro de acción de todos los desinfectantes químicos. Su acción es rápida aun a temperaturas de congelamiento.

Es efectivo en presencia de materia orgánica y de aguas duras. Por requerir bajas concentraciones de uso su costo es muy moderado.

Prácticamente, no genera espuma, por lo que resulta muy fácil de enjuagar. No afecta al medio ambiente y en poco tiempo deja como residuo agua, oxígeno y ácido acético. No mancha y si se almacena concentrado resulta estable durante largo tiempo.

2.1.4. Proceso de desinfección

El sistema de tratamiento de agua grado alimenticio presenta las siguientes etapas:

2.1.4.1. Desinfección

El agua como materia prima (agua dura) es extraída de un pozo, el cual se encuentra dentro de la planta, esta es transportada en tuberías hacia el área de tratamiento de agua. Se realiza una desinfección con hipoclorito de sodio al diez por ciento, el cual elimina la mayor parte de las bacterias presentes en el agua.

2.1.4.2. Filtración (pretratamiento)

La filtración de agua en sistemas de tratamiento tiene un propósito básico: remoción de sólidos insolubles, alguno de los cuales son agregados al agua por varios componentes del sistema de tratamiento.

El agua es impulsada por las electrobombas y el tanque hidroneumático hacia el sistema de tratamiento atravesando los siguientes filtros:

2.1.4.2.1. Filtros cerámicos de 1 μm absoluta

La función de estos filtros es detener las impurezas grandes (sólidos hasta 1 μm), que trae el agua al momento de pasar por estos filtros que atrapan el noventa y nueve por ciento de bacterias presentes en el agua, así como pequeñas partículas suspendidas que pudieran estar presentes. Este sistema cuenta con dos cartuchos, los cuales contienen seis filtros cerámicos cada uno. Dichos filtros se lavan cada semana con un cepillo, para ir desalojando las impurezas retenidas al momento de estar filtrando.

2.1.4.2.2. Filtro de carbón activado

Es un material natural que, con millones de agujeros microscópicos atrae, captura y rompe moléculas de contaminantes presentes. Son fabricados en acero al carbón de alta eficiencia y recubrimiento interno de fibra de vidrio para evitar la corrosión de la carcasa. El agua pasa a columnas con carbón activado obteniendo eficiencia en la eliminación de cloro, sabores y olores característicos del agua de pozo.

Estos filtros se regeneran periódicamente, además se hace un retrolavado a presión, para ir desalojando las impurezas retenidas al momento de estar filtrando.

2.1.4.2.3. Desionizadores

En esta etapa el agua pasa a través del equipo desionizador, el cual está conformado por resinas, las cuales remueven los contaminantes dependiendo de sus cargas; estas resinas tienen las siguientes funciones:

- Las resinas catiónicas remueven contaminantes como calcio y magnesio, que causan el sarro. Se regeneran usando hidróxido de sodio al 50 %.
- Las resinas aniónicas se usan para desionización o desmineralización (nitrato). Se regenera usando ácido clorhídrico al cincuenta por ciento, también se puede utilizar ácido muriático a la misma concentración.

2.1.4.2.4. Filtro UV

La luz ultravioleta se usa para eliminar bacterias, pues gracias al espectro que tiene es posible llegar a exterminarlas, esterilizando así al agua. Funciona como un germicida con una longitud de onda de 254 nanómetros, porque elimina las bacterias, gérmenes, virus, algas y esporas que puedan existir en el agua. Mediante la luz ultravioleta, los microorganismos no pueden proliferar, ya que mueren ante la exposición a dicha luz, el agua al salir de la zona de irradiación ultravioleta va libre de gérmenes vivos.

2.1.4.2.5. Filtro pulidor

Luego el agua sale hacia los dos filtros, el primero retiene cualquier partícula que pudo haber pasado, y el último filtro, para retener pirógenos.

La función de estos filtros es de retener las impurezas pequeñas, son fabricados en cartuchos de polipropileno, se cuenta con dos filtros, el primero 1 μm absoluta y el segundo de 0,2 μm absoluta. Después de este paso se puede tener un agua brillante y cristalina.

2.1.4.3. Almacenamiento

En un tanque (de acero inoxidable 316) de 2 000 litros se recibe el agua proveniente de los filtros, la finalidad es mantener el agua con todas las características de calidad inyectable que son exigidas, para posteriormente utilizarla en la etapa de preparación del producto; además el agua se mantiene en constante circulación, según las Normas USP, no debe estar estancada más de 2 horas, ya que después de ese tiempo, puede contaminarse nuevamente.

2.1.5. Tipos de tratamientos de agua

Cuando las bacterias se utilizan para la depuración del agua hay dos clases de transferencia: aerobio y anaerobio.

2.1.5.1. Tratamiento aerobio del agua

Esto significa que, las bacterias dependen del oxígeno para convertir los contaminantes del agua. Las bacterias aerobias solo pueden convertir compuestos cuando hay mucho oxígeno presente, porque lo necesitan para realizar cualquier clase de conversión química. Generalmente, los productos en los que convierten los contaminantes son dióxido de carbono y agua.

2.1.5.2. Tratamiento anaerobio del agua

Esto significa que, las bacterias no dependen del oxígeno para convertir los contaminantes del agua. Las bacterias anaerobias pueden convertir solamente cuando los niveles de oxígeno son bajos, porque utilizan otras clases de sustancias para realizar la conversión química. Las bacterias anaerobias producen durante la conversión, gas metano. Esto se puede utilizar para mantener la maquinaria que soporta el proceso de purificación. La conversión anaerobia de una sustancia requiere más pasos que la conversión aerobia, pero el resultado final es a menudo menos satisfactorio. Después del proceso anaeróbico con bacterias generalmente se sigue con la conversión aeróbica (bacterias que utilizan oxígeno) para acabar el proceso, porque el agua no está bastante limpia todavía.

2.1.6. Conductividad de agua

El agua pura es un buen conductor de electricidad. El agua destilada en equilibrio con dióxido de carbono en el aire alcanza una conductividad aproximada de 20 dS/m, lo cual depende del proceso de desalinización. Debido a que la corriente eléctrica se transporta por medio de iones en solución, la conductividad aumenta cuando crece la concentración de iones. Por ejemplo, la conductividad para el agua ultra pura es 5,5 -10,6 S/m, para el agua potable 0,005-0,05 S/m y para el agua del mar es de 5 S/m.

2.2. Soluciones orales hidratantes

Son preparados elaborados por la industria farmacéutica para la rehidratación oral. Se basan en las recomendaciones de organizaciones y asociaciones científicas (OMS, ESPGHAN, entre otras). Se presentan en varias formas: solución de agua y electrolitos, bien para recomponer con agua o ya preparadas; o en forma de gelatinas.

Las SRO son los preparados adecuados para el tratamiento de problemas de vómitos y diarrea. Se deben rechazar otras preparaciones que se utilizan clásicamente, como infusiones tipo manzanillas, té, entre otras; también, las más actuales y de moda (bebidas isotónicas). Para deportistas son agradables y bebibles, pero no son adecuadas para la hidratación en caso de una diarrea. No son iguales las pérdidas líquidas y de electrolitos que se dan en estos casos, que las que se deben a sudoración con el ejercicio físico.

2.2.1. ¿Para qué se utilizan?

Con los vómitos y/o diarrea se producen pérdidas de agua y electrolitos (sustancias importantes para el adecuado funcionamiento del cuerpo), a veces graves para la salud.

Para evitar la deshidratación se usan las soluciones de rehidratación oral (SRO). En un proceso leve o moderado puede evitar agravamientos y las hospitalizaciones necesarias para rehidratar mediante suero por vía intravenosa, además es un tratamiento efectivo y de bajo costo.

2.2.2. ¿Cómo se utilizan?

Hay varios tipos de presentaciones:

- En sobres: hay que reconstituir con una cantidad de agua. Tienen la desventaja de que hay que poner la cantidad de agua exacta para que la composición sea adecuada. En caso contrario se tendría una solución hiperconcentrada o diluida. Ambos extremos no son apropiados.
- En botellitas, *tetrabrik* o como gelatinas: su ventaja es que tienen la concentración recomendada.
- Se presentan en diferentes sabores: frutas, leche, cola; e incluso sin sabor o sabor neutro.
- Deben darse en pequeñas cantidades, poco a poco para facilitar la tolerancia; en un período corto de tiempo (3-4 horas) a base de SRO, debe de iniciarse la alimentación.

2.2.3. ¿Qué es la deshidratación?

Trastorno del metabolismo hidrosalino, que se traduce por alteración del contenido corporal de agua, electrolitos y cambios en la osmolaridad plasmática. Resulta de un balance negativo de agua y electrolitos.

2.2.3.1. ¿Qué produce la deshidratación?

Puede ser producida por pérdidas anormales, como diarreas, vómitos, y un aporte parcial o nulo de electrolitos que no la contrarresta, o una simple falta de aporte oral, en presencia de excreción normal.

2.2.3.2. ¿De qué depende la corrección de la deshidratación?

De la valoración cuantitativa del volumen de agua perdida, llamado grado de deshidratación, y de la valoración cualitativa o tipo de deshidratación, que es la proporción de pérdidas de agua y electrolitos.

2.2.3.3. Grados de deshidratación

- Leve: 5 % de pérdida de agua
- Moderada: 10 % de pérdida de agua
- Grave: 15 % o más de pérdida de agua

2.2.4. Rehidratación oral

El fundamento de la terapia de rehidratación oral es la conservación del sistema de cotransporte facilitado glucosa-sodio en la mucosa del intestino

delgado. La glucosa es absorbida activamente por el intestino normal y transporta sodio con ella en una relación aproximadamente equimolecular. Por lo tanto, hay una mayor absorción neta a partir de una solución salina isotónica con glucosa que de una sin glucosa.

Durante la diarrea aguda la absorción de sodio se ve alterada y una solución salina sin glucosa puede incrementar el volumen de las heces por pasar por el intestino sin absorberse. Debido a que el sistema de absorción de la glucosa, habitualmente se mantiene intacto durante la diarrea, la absorción neta de agua y electrolitos, a partir de una solución isotónica de dextrosa y sal puede igualar o exceder el volumen de las heces diarreicas.

La reposición de potasio durante la diarrea aguda previene la hipokalemia, especialmente en niños, en los cuales las pérdidas de potasio por medio de las heces son mayores que en los adultos. El agregado de citrato en soluciones de rehidratación oral tiene como finalidad corregir la acidosis metabólica causada por la diarrea y a la deshidratación.

2.2.5. Sales de rehidratación oral

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para preparar de forma casera las sales, sus cantidades son las siguientes:

- Cloruro sódico: 2,6 gramos por litro de agua potable
- Citrato trisódico: 2,9 gramos por litro de agua potable
- Cloruro potásico: 1,5 gramos por litro de agua potable
- Glucosa (anhidra): 13,5 gramos por litro de agua potable

2.2.6. Tratamiento con soluciones orales hidratantes

Las soluciones de rehidratación oral (SRO) y la terapia de rehidratación oral (TRO) propuestas por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) a finales de los años 70, han permitido manejar con eficacia la diarrea aguda. En la década de los 90, en el mundo fue posible evitar más de un millón de muertes anuales por diarrea en niños menores de 5 años. Sin embargo, en algunos países no existe un conocimiento apropiado de las terapias para el tratamiento de la diarrea en el hogar, entre ellas la TRO y, por lo tanto su utilización ha disminuido.

Las SRO con bajas concentraciones de glucosa y sodio y la administración de suplementos de zinc, constituyen los dos avances más recientes en el tratamiento de las enfermedades diarreicas, los cuales permitirán reducir el número de muertes por esta causa en la infancia. Dependerá de los gobiernos y la comunidad médica reconocer los fundamentos científicos y los beneficios de estas terapias para desarrollar planes y políticas de salud, a fin que estas terapias se conviertan en una práctica habitual en los hogares y en todos los centros de Salud.

La TRO está indicada para prevenir la deshidratación, rehidratar y mantener el estado de hidratación, independientemente de la edad del paciente, del agente etiológico y de los valores iniciales de sodio sérico.

El tratamiento de las diarreas se transformó con el conocimiento del proceso molecular del cotransporte glucosa-sodio que ocurre en el intestino, el cual permanece intacto en la enfermedad diarreica y constituye la base fisiológica de la TRO, la cual representó el descubrimiento médico más

importante del siglo XX, cuyo uso es preferible al de la vía intravenosa por las siguientes razones:

- Es una de las intervenciones de más bajo costo en salud.
- Es un procedimiento simple y puede ser administrado con facilidad por las madres, lo cual permite su participación activa en el cuidado del niño, además de tener un efecto multiplicador en la educación de la población para el control de esta enfermedad.
- El empleo temprano de las SRO previene la deshidratación en la fase inicial del episodio de diarrea, permite la alimentación precoz y evita la desnutrición.
- Puede ser usada en niños de todas las edades y también en adultos con deshidratación causada por diarrea de cualquier etiología.
- Puede utilizarse como única medida para rehidratar con éxito al 90-95 % de pacientes deshidratados por diarrea.

2.2.7. Fórmula de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para soluciones orales hidratantes producidas a nivel industrial

La fórmula original de la OMS contiene, en g/L: cloruro de sodio 3,5, citrato trisódico deshidratado 2,9, cloruro de potasio 1,5 y glucosa 20,0. Al ser disuelta en un litro de agua proporciona, en mmol/L: sodio 90, cloro 80, potasio 20, citrato 10 y glucosa 111, con pH entre 7 y 8. La osmolaridad total de la solución es de 311 mmol/L, semejante a la del plasma.

2.3. Procedimiento de validación

Se describe a continuación de manera detallada el proceso de validación:

2.3.1. Protocolo

Consiste en un plan experimental que debe contener las siguientes especificaciones:

2.3.1.1. Control de materias primas

Se refiere a las materias primas procedentes de casas comerciales reconocidas que se utilicen en el proceso de validación. Deberán aparecer de forma detallada las especificaciones de la muestra de ensayo, la preparación y estabilidad de las disoluciones, diluciones, pH y temperatura.

2.3.1.2. Material de referencia

Se utilizarán para la calibración del sistema de medición, (por ejemplo: disoluciones tampones para la calibración de potenciómetros o pH metros) o como patrón de comparación en las determinaciones del analito. Durante la validación se utilizarán materiales de referencia secundarios o de trabajo, contrastados contra un material de referencia primario. En caso de no disponer de material de referencia primario, Rampazoo propone la caracterización (mediante métodos especiales que aseguren la evaluación correcta de los niveles de pureza requeridos) de una parte de un lote industrial para emplearlo como patrón de trabajo en determinaciones cuantitativas. Las características del material de referencia que se utilizará en la validación aparecerán como anexo en el protocolo de validación.

2.3.1.3. Verificación, calibración y control del equipamiento

En las farmacopeas aparecen reportados los métodos para realizar la calibración y/o control de espectrofotómetros, pH metros, etcétera, pero no se incluyen los métodos para equipos de tecnología avanzada (como sistemas de adquisición de datos, densitómetros, detectores cromatográficos, etcétera). En la actualidad, la mayoría de los productores desarrollan la validación de los equipos analíticos para satisfacer los requisitos internacionales que permitan su utilización en el control de calidad en diferentes industrias incluyendo la industria farmacéutica y aun cuando en los manuales del usuario aparezcan especificaciones de precisión y exactitud del equipo, por lo general, el usuario debe desarrollar su propio procedimiento para la comprobación del buen funcionamiento del instrumento o seguir las recomendaciones del fabricante. Cuando el equipo está verificado se realiza un simple control de rutina. DeSain recomienda un procedimiento especial para las columnas que se utilizan frecuentemente en muestras diferentes para análisis por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR).

2.3.1.4. Entrenamiento del personal

El personal encargado de realizar los ensayos analíticos estará entrenando específicamente en este tipo de trabajo y su entrenamiento estará rigurosamente documentado.

2.3.1.5. Procedimiento normalizado de operación del método

Refleja el procedimiento exacto de ejecución del método analítico y estará anexado al protocolo de validación.

2.3.2. Validación

Las partes que comprende una validación se detallan a continuación:

2.3.2.1. Linealidad

Es la capacidad del método analítico para obtener resultados directamente proporcionales a la concentración o cantidad del analito en un rango definido. Se determina mediante el tratamiento matemático de los resultados obtenidos en el análisis del analito a diferentes cantidades o concentraciones. La selección del rango y del número de puntos experimentales está estrictamente relacionada con la aplicación del método.

Comellas recomienda en la validación de métodos por CLAR para la cuantificación de un principio activo en forma de materia prima de 80,0 hasta 120,0 % del valor teórico y de 3 a 5 puntos experimentales, mientras que para su aplicación en la determinación del analito como ingrediente activo de una formulación recomienda un rango desde 50,0 hasta 150,0 % y con 5 o 7 puntos experimentales.

Rampazoo especifica que, cuando el método se aplica para determinaciones del analito en estudios de estabilidad se utilizará un rango más amplio desde 0,0 hasta 120,0 %. El estudio de linealidad se realiza durante 3 o

4 días. La curva de regresión se determina sobre los puntos individuales sin promediar por el método de los mínimos cuadrados. En el eje de las "x" aparecerá la cantidad o la concentración del analito y en el eje "y", la respuesta analítica (absorbancia para métodos espectrofotométricos, área o altura para métodos cromatográficos, cantidad de agente valorante gastado en el caso de métodos titrimétricos, etcétera). Los estimadores de regresión para un nivel de significación (α) dado en la mayoría de trabajos químicos $\alpha = 0,05$ [5 %] son:

- Coeficiente de correlación (r)

Muchos autores plantean que para que el método se considere lineal, el coeficiente de correlación debe ser mayor que 0,999. Sin embargo, Quattrocchi considera que la mejor forma de indicar la linealidad del método estudiado será realizar una prueba estadística de t (t de Student), en la cual se calculará la correlación lineal significativa (t_r) a partir de la hipótesis nula de no correlación entre las magnitudes estudiadas ("x" y "y"). Para ello se empleará la ecuación siguiente:

$$t_r = r \sqrt{(n - 2) / (1 - r^2)} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde:

r = coeficiente de correlación

r^2 = coeficiente de determinación

n = número de réplicas

El valor de t_r obtenido se compara con el valor tabulado de t para el nivel de significación utilizado y con $n-2$ grados de libertad (donde n corresponde al número total de determinaciones de "y").

- Pendiente (conocida también como coeficiente de regresión)

Indica la sensibilidad de calibración o del método y se expresa en unidades de respuesta sobre unidades de concentración o cantidad del analito. La sensibilidad analítica relaciona la aleatoriedad de la respuesta con la aleatoriedad debida a la variación de la concentración, es inversamente proporcional a la capacidad de detectar pequeñas diferencias en la concentración del analito, y se obtiene dividiendo la pendiente de la curva de calibración por la desviación estándar de las respuestas en cada punto o concentración. Se considera que a mayor pendiente, mayor sensibilidad y que mientras más pequeño sea el coeficiente de variación de la pendiente mayor será la linealidad (coeficientes de variación de la pendiente mayores que el 5,0 por ciento, indican falta de linealidad).

- Intercepto

Es el estimador que se relaciona con la presencia de interferencias o errores sistemáticos. El intervalo de confianza del intercepto debe incluir al cero para cumplir con el requisito de proporcionalidad (como se exige para el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer en los métodos espectrofotométricos). Según Camacho, et al, se determinará la prueba de proporcionalidad mediante una prueba t considerando como hipótesis nula que el intercepto tiene que ser cero. El valor de t se calculará mediante la siguiente ecuación:

$$t_{\text{exp}} = a / S_a \quad (\text{Ecuación 2})$$

Donde:

a = valor del intercepto

$S_{a=}$ desviación estándar del intercepto y deberá ser menor que el valor tabulado de t para el nivel de significación dado y $n-2$ grados de libertad.

2.3.2.2. Precisión

Refleja la medida en que los valores de una serie repetida de ensayos analíticos, que se realizan sobre una muestra homogénea son semejantes entre sí. Aunque la USP XXII² expresa que la precisión es la expresión del grado de la reproducibilidad; Calpena incluye dentro de este párrafo la repetibilidad, la reproducibilidad y la robustez del método analítico, mientras que la Norma Británica incluye solo la repetibilidad y la reproducibilidad.

- Repetibilidad

Refleja la precisión de un método, cuando se desarrolla bajo las mismas condiciones, utilizando la misma muestra, analizada por el mismo analista, en el mismo laboratorio, con los mismos equipos y reactivos y durante una misma sesión de trabajo en un período corto.

El parámetro estadístico que caracteriza a este estudio es la desviación estándar o preferiblemente el coeficiente de variación (desviación estándar relativa). Este parámetro permite evaluar la incertidumbre en la estimación de la media, es decir, el error aleatorio que se corresponde con la dispersión de los datos alrededor de la media.

Según Hoffman F.-La Roche, este parámetro se determina mediante uno de los siguientes métodos:

- Realizando varias determinaciones a una muestra homogénea.

- Realizando varias determinaciones a muestras de cantidades o concentraciones diferentes. Se selecciona la cantidad o concentración inferior, media y superior del rango lineal definido. En este caso, se recomienda realizar una prueba g (Prueba de Cochran) de homogeneidad de varianza y si se demuestra que las varianzas son homogéneas, entonces se puede afirmar que el factor cantidad o concentración de la muestra no influye en la determinación. Este método, generalmente se utiliza cuando se cuenta con poca cantidad de muestra.

Cuando el número de muestras es pequeño (menor que 30), el intervalo de confianza del valor de la media (rango en el cual se incluye el valor real con la probabilidad indicada) se calcula mediante la distribución t de Student.

Un aspecto importante será seleccionar la cantidad o concentración de muestra que se analiza. Kolthoff plantea que el error en el porcentaje del componente hallado no deberá ser mayor que un valor aproximado. Según la teoría de Hortwitz, el coeficiente de variación disminuye con la disminución de la concentración en que se encuentre el analito en la muestra. Así:

$$CV (\%) = 2^{(1-0,5 \log C)} \quad (\text{Ecuación 3})$$

Donde:

C = concentración de la muestra expresada como potencia de 10 (1 ppb = 10^{-9} , 1 ppm = 10^{-6} , 1 % = 10^{-2} , 10 % = 10^{-1} , etc.).

De acuerdo a las teorías de Kolthoff y Hortwitz se reportan tablas que establecen el coeficiente de variación máximo aceptable de un método analítico en función del por ciento del analito en la muestra (tabla I).

Tabla I. **Coeficientes de variación máximos ($CV_{m\acute{a}x}$) de aceptación en dependencia del por ciento del analito en la muestra (% A), según las teorías de Kolthoff (I) y Hortwitz (II)**

% A	$CV_{m\acute{a}x}$ (I), %	$CV_{m\acute{a}x}$ (II), %
100	0,1-0,3	2
50	0,3	2,2
10	1	2,8
1	2-5	4
0,1	5-10	5,7
0,01-0,001	10	8-11,3
0,0001	-	16

Fuente: CASTILLO B.; GONZÁLEZ, R. *Revista cubana de farmacia*, v.30, n. 1.

El coeficiente de variación máximo aceptable en función de los límites de aceptación y del número de réplicas o el número necesario de repeticiones para un cierto nivel de aceptación también pueden calcularse a partir de la ecuación siguiente:

$$CV (\%) = (x - 100 \div n) / t_{.01} \quad (\text{Ecuación 4})$$

Donde:

x = límite del nivel de aceptación superior o inferior (según USP XXII entre 98,0 y 102,0 % para materias primas y según Comellas entre 95,0 y 105,0 % para formulaciones).

n = número de repeticiones.

y $t_{.01}$ = valor tabulado de la t de Student para un nivel de confiabilidad menor que el 99 % e infinitos grados de libertad ($t_{.01} = 2,58$).

Si se tiene duda acerca de la presencia de un dato erróneo, Rampazoo propone dos métodos para comprobarlo, uno para cuando existan 10 determinaciones y otro para menos de 10.

Para los métodos cromatográficos, Rampazoo recomienda estimar también la repetibilidad instrumental, la cual se calcula a partir de una serie de inyecciones de la misma muestra. Estos valores ofrecen información acerca de la resolución límite del equipo. Según el criterio de Martin-Smith y Rudd, considerando que la mayoría de las formulaciones farmacéuticas contienen entre 1 y 10^{-3} de principio activo, el coeficiente de variación en el estudio de repetibilidad para los resultados obtenidos mediante un método por CLAR debe ser menor que el 1,0 %.

- Reproducibilidad

Es la medida de la precisión de los resultados de ensayos realizados sobre la misma muestra homogénea, pero ejecutados por diferentes analistas en días diferentes y se expresa con los mismos parámetros matemáticos que la repetibilidad. El coeficiente de variación en el estudio de la reproducibilidad debe ser igual o mayor que el obtenido en el estudio de repetibilidad para la misma cantidad o concentración debido a la mayor fuente de error que existe en la reproducibilidad.

De un estudio de reproducibilidad interlaboratorios, Hortwitz estableció que el coeficiente de los coeficientes de variación del estudio de repetibilidad y

reproducibilidad debe tener un valor comprendido entre 1,5 y 2,3, relacionando valores mayores que 2,3 a un método muy personal y valores menores que 1,5 a una pobre repetibilidad de algún analista. DeSain, Martin-Smith y Rudd plantean que para la mayoría de los métodos analíticos el coeficiente de variación de la reproducibilidad debe ser menor que un 2,0 %.

- Robustez (tolerancia)

Es el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos mediante la ejecución del método sobre una misma muestra variando algunas condiciones operacionales como, por ejemplo, diferentes laboratorios, reactivos, analistas, equipos, temperaturas de ensayo, etcétera. Se determina como una función de las variables seleccionadas en la ejecución y los resultados se comparan con los del estudio de reproducibilidad del método para obtener una medida de la tolerancia del método analítico. Según Hoffman F.-La Roche, el resultado más real es el que se obtiene en las pruebas interlaboratorios, sin embargo, estos resultan muy costosos y consumen una gran cantidad de tiempo. Para la determinación de este parámetro en los métodos por CLAR, Martin-Smith y Rudd proponen cambiar la composición de la fase móvil adicionando disoluciones tampones, variar el flujo, cambiar la columna, manteniendo la temperatura y utilizando el modo isocrático.

2.3.2.3. Exactitud

Indica la capacidad del método analítico para obtener resultados lo más próximos posibles al valor verdadero. A diferencia de la precisión, que refleja el error aleatorio, la exactitud refleja el error sistemático o la tendencia a él. Cuando existen interferencias en el método por falta de selectividad (desviación por exceso en los resultados), o cuando se trata de métodos

analíticos muy laboriosos, con varias etapas, como extracciones, purificaciones, etcétera (desviación por defecto en los resultados), el método se considera no exacto. Para asegurar una buena exactitud, según Martin-Smith y Rudd, es necesario eliminar los errores que no están sujetos a tratamiento estadístico (calibración o control incorrectos de equipos), los errores inherentes a blancos (errores constantes) y los que dependen de la cantidad del analito presente (errores proporcionales). Ellos opinan que la mejor manera de identificar estos errores será realizando una prueba interlaboratorio.

Generalmente se utilizan los datos experimentales de la linealidad correspondientes a la concentración inferior, media y superior del intervalo lineal establecido. Hoffman F.-La Roche presenta 2 métodos para analizar los resultados:

- Comparar el valor medio obtenido por el método propuesto para la determinación del analito contra el valor medio obtenido por un método ya validado o el valor teórico (100 %). Para ello se realizará una prueba t de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$t_{exp} = \frac{m - \bar{x}}{S} \sqrt{n} = \frac{100 - R}{CV} \sqrt{n} \quad (\text{Ecuación 5})$$

Donde:

t_{exp} = valor experimental de

m = valor real

\bar{x} = valor medio

N = número de determinaciones

S = desviación estándar

R = por ciento de recobrado

CV= coeficiente de variación

El valor de t_{exp} debe ser menor que el valor tabulado de t para poder afirmar que ambos valores no difieren, significativamente para el nivel de significación seleccionado.

- Analizar cantidades conocidas del analito (para materias primas) o cantidades conocidas del analito añadidas a sistemas placebo (para formulaciones), para calcular el recobrado por comparación de las cantidades teóricas con los valores determinados. Para ello se grafica la masa encontrada en el eje "x" contra la masa agregada en el "y". La ecuación de la línea de regresión y sus estimadores se determina por el método de los mínimos cuadrados. El coeficiente de correlación debe ser mayor que 0,997. Para descartar cualquier error de tendencia constante, el intervalo de confianza del intercepto debe incluir al cero y para descartar cualquier error proporcional el intervalo de confianza de la pendiente debe incluir el 1. Según Camacho et al. si se observa un error proporcional, el método es válido siempre que se utilice la curva de calibración previamente calculada.

2.3.2.4. Selectividad (especificidad)

Se define como la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación o excipientes que pueden estar presentes en la muestra. Se expresa como el grado de inexactitud del método. La evaluación de este parámetro es especialmente importante en el caso de los métodos analíticos diseñados, para la cuantificación del analito en formulaciones y en estudios de estabilidad.

Aunque la especificidad y la selectividad se consideran términos equivalente, algunos autores los diferencian, considerando la selectividad como la capacidad de detectar simultánea o separadamente sustancias químicas diferentes presentes en una misma muestra y a la especificidad como la capacidad de detectar el analito sin interferencias de otro compuesto.

La selectividad se determina comparando los resultados del análisis de muestras con los resultados del análisis de las muestras en presencia de productos relacionados. Rampazoo recomienda el análisis de muestras del analito sometidas a condiciones de degradación artificial hasta el 20 % de degradación, lo cual constituye un criterio de especial interés cuando se desconocen los productos de degradación.

Según Martin-Smith y Rudd, los métodos cromatográficos se consideran selectivos, si se demuestra que los picos (en la CLAR y en cromatografía gaseosa), o que las manchas (en la cromatografía de capa fina), son homogéneas y corresponden a un solo compuesto, mediante una buena separación de analito y productos relacionados y utilizando técnicas de detección como UV con arreglo de diodos, espectrometría de masas, etcétera.

Los métodos espectroscópicos (UV, IR, colorimetría, etcétera) frecuentemente adolecen de selectividad. Sin embargo, Murrillo et al. ha demostrado que la utilización de la espectrofotometría UV de derivadas incrementa, consideradamente la selectividad del método, permitiendo la determinación cuantitativa simultánea de varios productos que posean un máximo de absorción en la misma zona espectral.

2.3.3. Informe final

Incluirá las referencias de la calibración y verificación de los equipos utilizados, los resultados primarios y estadísticos de cada parámetro, la discusión de los resultados y las conclusiones de la validación.

Concluido el procedimiento de validación, el personal de aseguramiento de calidad emitirá un certificado de validación, que unido al protocolo y el informe final se archivarán durante el tiempo de vida del producto.

2.4. Requerimientos de calidad para el agua potable utilizada en soluciones orales hidratantes, de acuerdo a la farmacopea USP XXV

La siguiente tabla presenta los valores aceptados para el agua utilizada en soluciones orales hidratantes, de acuerdo a la farmacopea USP XXV.

Tabla II. **Valores aceptados para el agua usada en soluciones orales hidratantes de acuerdo a la farmacopea USP XXV**

Método de análisis evaluado	Valor aceptado
Amonio	Negativo
Calcio	Negativo
Dióxido de carbono	Negativo
Cloruros	Negativo
Sulfatos	Negativo
Sustancias oxidables	Negativo
pH	Entre 5,0 y 7,0
Conductividad	Menor a 1,3 microSiemen/cm

Fuente: Farmacopea USP XXV.

3. DISEÑO METODOLÓGICO

Los estilos diseño metodológico es la relación que tienen cada una de las etapas del proceso de investigación.

3.1. Variables

Las variables son cada uno de los eventos en que se centra el trabajo de investigación, las mismas pueden ser definidas de distintas maneras, como se ilustra en la tabla III:

Tabla III. **Variables incidentes en el presente estudio**

Variable	Tipo de variable	Temática de variable
Documentación	Diagnóstico	Recopilación de información para el trabajo de tesis
Materiales y equipo	Tecnológico	Materiales y equipos utilizados para el trabajo de tesis
Protocolo de validación	Cualitativo	Guía para realizar la validación
Análisis fisicoquímicos	Cualitativo	Determinación cuantitativa de las muestras de agua
Manejo estadístico de datos	Cuantitativo	Métodos para manejo de datos obtenidos
Presupuesto	Económico	Coste monetario del proyecto
Tesista /investigador	Humano	Persona que lleva a cabo el proyecto de investigación

Fuente: elaboración propia, con el programa Microsoft Office Word 2007.

3.2 Delimitación del campo de estudio

El trabajo de campo se realizó en las instalaciones de Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A., ubicadas en la avenida Petapa, 15-77 zona 12, ciudad de Guatemala. Las muestras de agua potable fueron tomadas en el área de producción de jarabes de la mencionada empresa, ya que en dicha área se fabrican las soluciones orales hidratantes. Los análisis fisicoquímicos se llevaron a cabo en el laboratorio de control de calidad de Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.

3.3 Recursos humanos disponibles

Se entiende como recurso humano a todas las personas involucradas en el desarrollo de la presente investigación, estos se enumeran a continuación:

- Tesista: Br. Sergio Fernando Má Pensamiento
- Asesora: Inga. Qca. Telma Maricela Cano Morales
- Asesor: Ing. Qco. Mario José Mérida Meré

3.4. Recursos materiales disponibles

Los recursos materiales utilizados en la elaboración de la presente investigación se enumeran a continuación:

- Edificios: Departamento de Producción, área de Jarabes en Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A. y del Laboratorio de Control de Calidad.
- Cristalería: pipetas, *earlenmeyer*, *beackers*, tubos de ensayo.

- Equipo: conductímetro marca Myron modelo Ep serie 322373, potenciómetro marca Hach modelo Sension3, agitador magnético, estufa, computadora de escritorio, computadora portátil, impresora.
- Documentos de la empresa: instructivos, manuales, procedimientos, documentación de trabajo.
- Material bibliográfico: libros, tesis, manuales, procedimientos.
- Materia prima: agua potable.
- Reactivos: solución saturada de cloruro de potasio, yoduro alcalino mercurio potásico TS, amonio, oxalato de amonio TS, hidróxido de calcio TS, ácido nítrico, nitrato de plata TS, solución de hipoclorito de sodio, cloruro de bario TS, solución de ácido sulfúrico 2N, solución de permanganato de potasio 0.1 N.

3.5. Técnica cualitativa y cuantitativa

Se realizaron los análisis fisicoquímicos indicados por la farmacopea USP XXV para la determinación de amonio (con reactivo de Nessler), calcio (con oxalato de amonio), dióxido de carbono (con hidróxido de calcio), cloruro (con ácido nítrico y nitrato de plata), sulfato (con cloruro de bario), sustancias oxidables (con permanganato de potasio en medio ácido), así como la medición de los parámetros de densidad (pesando respecto a volumen), pH (por medio de potenciómetro marca Hach, modelo sension3) y conductividad de dicho producto (con conductímetro marca Myron, modelo Ep, serie 322373). Se trabajaron 6 corridas para cada análisis realizado (cada corrida, es el promedio de los datos obtenidos en los análisis de agua para un lote de producto,

consistente en 500 litros de suero, las corridas fueron efectuadas de manera mensual durante el tiempo total en que se realizó el trabajo de tesis).

3.6. Recolección y ordenamiento de la información

El orden de recolección y ordenamiento de la información obtenida a lo largo del proceso de investigación, se describe mediante el diagrama de la figura 1 y se detalla a continuación:

3.6.1. Trabajo inicial

Consistente en la inducción para conocer el laboratorio farmacéutico, personal, equipos, instalaciones, procesos y análisis de laboratorio en forma general. El objetivo de dicha inducción era conocer las generalidades de la empresa, para iniciar del trabajo del protocolo de validación, así como obtener conocimientos acerca de lo realizado por el personal del mismo, y obtener de dicha manera cualquier información que sea necesaria para la elaboración del presente trabajo de investigación. Además, se observó el trabajo del personal del laboratorio de control de calidad, para lograr un conocimiento más profundo de los análisis a realizar al agua potable, y así lograr la validación respectiva de la misma.

Se realizó un diagnóstico inicial del laboratorio de control de calidad en la empresa en mención, de la manera descrita a continuación:

- Mediante la evaluación de las condiciones de trabajo de los ensayos a ser aplicados a las muestras de agua potable a ser analizadas, ubicando posibles errores humanos en el trabajo realizado.

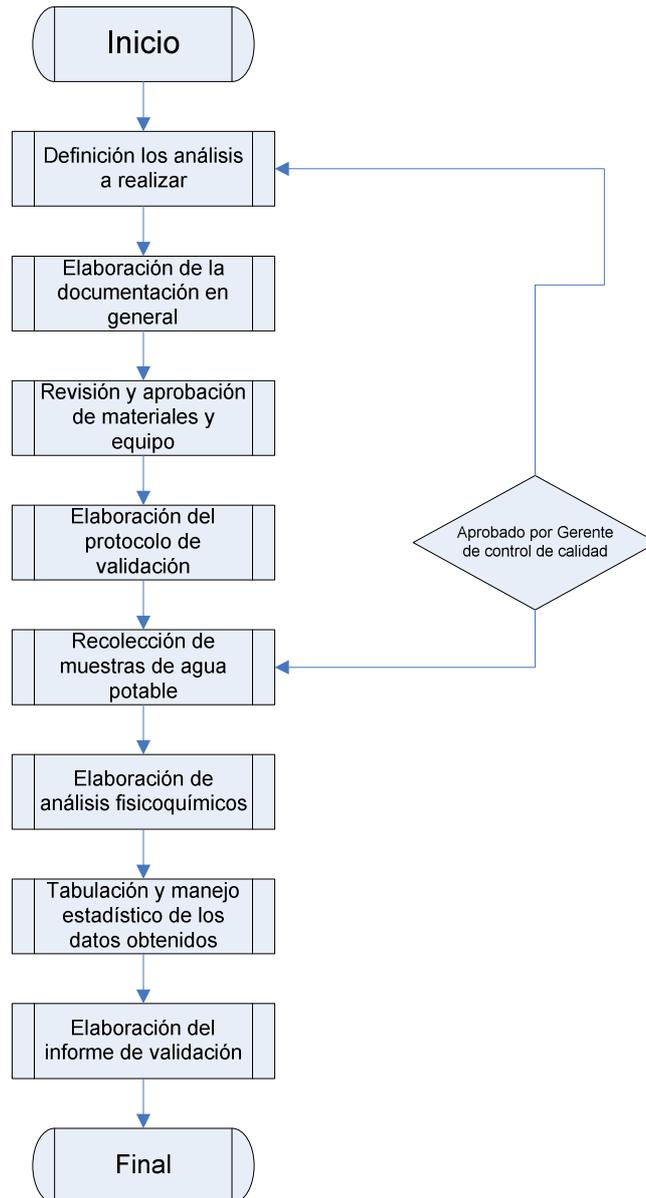
- A través de la evaluación del estado de los reactivos utilizados en los distintos análisis a realizar para el agua potable, por medio del chequeo de su adecuado almacenamiento, estado actual y fecha de vencimiento de los mismos.
- Por medio de la revisión de los procedimientos de control de calidad para dichos análisis, además de su comparación con la bibliografía de la cual fueron tomados (farmacopea USP XXIV).

3.6.2. Diagrama de flujo

El diagrama de flujo que se presenta a continuación, muestra con detalle todas las etapas que se desarrollan a lo largo del proceso de investigación para validar el agua potable:

Figura 1. Diagrama de ordenamiento del proceso de validación

Validación del agua potable utilizada en la elaboración de soluciones orales hidratantes de acuerdo a la farmacopea USP XXV



Fuente: elaboración propia, MS Visio.

3.6.3. Trabajo de campo

El proceso de validación se inició mediante la revisión de documentos de trabajo, instructivos, procedimientos, manuales, registros, formatos, especificaciones y fuentes bibliográficas de los ensayos realizados a las muestras de agua potable, pertenecientes al laboratorio de control de calidad de Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.

Posterior a la revisión documental, se procedió a recopilar la información sobre los procedimientos analíticos llevados a cabo para las muestras de agua potable recolectadas, observando en la elaboración de dichos ensayos en el laboratorio de control de calidad, todas las actividades no documentadas, pero que sí se llevan a cabo para la buena realización de los análisis de interés. Dicha observación se llevó a cabo de manera directa en el trabajo de los analistas de laboratorio que laboran para la empresa.

Se realizaron los análisis fisicoquímicos para las muestras de agua potable, utilizando los procedimientos indicados en la farmacopea USP XXV, con el fin de llenar los requisitos que exige dicha farmacopea, para el agua potable, es decir, agua que pueda ser apta para el consumo humano.

3.6.4. Desarrollo del proceso de validación del agua potable

Posterior a la obtención de la información necesaria, se procedió a ordenarla de acuerdo a los requisitos exigidos por la farmacopea USP XXV y los lineamientos para la validación de materias primas (agua potable). Previo a la elaboración del protocolo de validación para el agua potable, se definieron los análisis a realizar al agua potable para poder validarla, al tener definidos los

ensayos a aplicar de manera analítica, se elaboró el protocolo de validación, para tener el panorama completo del proceso de validación propiamente dicho. Ya que los análisis a aplicar, obtenidos de la farmacopea USP XXV, son los adecuados para llenar los requisitos de la validación de los métodos analíticos en cuestión, se realizan los análisis fisicoquímicos en el laboratorio de control de calidad, para su posterior manejo estadístico y finalmente, la elaboración del informe de validación respectivo.

Para llevar a cabo la validación de los métodos analíticos aplicados al agua potable, se trabajó lo siguiente:

- Detección de falsos positivos y negativos: mediante muestras de agua potable previamente analizadas para cada una de las sustancias a determinar para detectar falsos negativos. Muestras de agua potable con adición intencional en cantidades conocidas de las sustancias a determinar, para detectar falsos negativos.
- Verificación de la sensibilidad o especificidad del sistema: preparando muestras del producto bajo estudio, adicionando sustancias que contengan alguna o varias de otras sustancias a evaluar, excepto la que se busca, seguidamente en estas muestras se verifica la presencia de la sustancia a evaluar, esperando que las otras que están presentes en la misma no afecten el resultado.
- Determinación de la selectividad del método: mediante un análisis con respecto a una muestra patrón de agua de mayor pureza (agua estéril para inyección), para cada sustancia a determinar.

- Comprobación de los límites de detección para los distintos análisis aplicados al producto: variando la cantidad de reactivo utilizado en los mismos hasta el punto en donde no se pudo detectar la sustancia en análisis (límite inferior), y en el punto en donde la detección se pueda dar sin tener reactivo en exceso (límite superior). El límite superior, es el dato teórico a agregar (USP XXV), ya que cualquier valor agregado, superior al mismo, detectaría la sustancia a analizar, usando reactivo innecesario.
- Determinación de los límites de detección para los distintos análisis aplicados al producto: mediante el cálculo del promedio de las cantidades de reactivo utilizadas en 6 corridas para cada análisis, y comparación del valor promedio obtenido con el valor esperado (límite legislativo o permitido), calculando el porcentaje de coincidencia o lejanía entre los datos hallados.
- Verificación de la robustez del método: por medio de la variación de los parámetros siguientes: la cantidad de los reactivos a utilizar para cada análisis de determinación de sustancias en el agua; así como el lapso de tiempo en que se realizan los análisis.

3.6.5. Elaboración del informe de validación

Finalmente se redactó un informe de validación con todos los análisis realizados, resultados obtenidos y manejo estadístico de los datos. En dicho informe se documenta el cumplimiento de los requisitos exigidos por la farmacopea USP XXV para los métodos analíticos aplicados al agua potable utilizada para la elaboración de soluciones orales hidratantes.

3.7. Tabulación, ordenamiento y procesamiento de la información

La información obtenida se ordena, tabula y procesa, de acuerdo a los siguientes puntos:

3.7.1. Tabulación de la información

La información será tabulada mediante la conservación y almacenamiento de los resultados obtenidos de cada uno de los análisis realizados a las muestras recolectadas de agua potable. Se utilizará para tal fin archivos tanto físicos (en papel), como electrónicos (base de datos elaborada y almacenada en computadora. Los criterios se describen a continuación:

3.7.1.1. Probabilidad de falso positivo o negativo

La probabilidad de falso positivo o negativo es comprobada de la siguiente manera:

- Muestras de agua potable previamente analizada, para detectar falsos positivos.
- Muestras de agua potable con adición intencional de las sustancias a detectar, para analizar los falsos negativos.

Para tal fin se realizaron los análisis fisicoquímicos para la determinación de amonio (con reactivo de Nessler), calcio (con oxalato de amonio), dióxido de carbono (con hidróxido de calcio), cloruro (con ácido nítrico y nitrato de plata), sulfato (con cloruro de bario), sustancias oxidables (con permanganato de potasio en medio ácido), así como la medición de los parámetros de densidad

(pesando respecto a volumen), pH (por medio de potenciómetro marca Hach, modelo sension3) y conductividad de dicho producto (con conductímetro marca Myrón, modelo Ep, serie 322373). Dichos análisis basados en la farmacopea USP XXV, determinando los valores obtenidos, y comparándolos con los permitidos por la bibliografía utilizada.

3.7.1.2. Sensibilidad o especificidad

La especificidad del sistema se verifica preparando muestras del producto bajo estudio, adicionando sustancias que contengan alguna o varias de otras sustancias a evaluar, excepto la que se busca, seguidamente en estas muestras se verifica la presencia de la sustancia a evaluar, esperando que las otras que están presentes en la misma no afecten el resultado.

3.7.1.3. Selectividad o interferencias

Para determinar la selectividad del método, se realizó un análisis con respecto a una muestra patrón de agua de mayor pureza (agua estéril para inyección), para cada sustancia a determinar.

3.7.1.4. Límite de detección

Para la comprobación de los límites de detección para los distintos análisis aplicados al producto, se varió la cantidad de reactivo utilizado en los mismos, hasta el punto en donde no se pudo detectar la sustancia en análisis (límite inferior), y en el punto en donde la detección se pueda dar sin tener reactivo en exceso (límite superior). El límite superior es el dato teórico a agregar (USP XXIV), ya que cualquier valor agregado, superior al mismo, detectaría la sustancia a analizar, usando reactivo innecesario.

3.7.1.5. Límite de corte

Para la comprobación de los límites de detección para los distintos análisis aplicados al producto, se calcula el promedio de las cantidades de reactivo utilizadas en 6 corridas para cada análisis, y se compara el valor promedio obtenido con el valor esperado (límite legislativo o permitido), calculando el porcentaje de coincidencia o lejanía entre los datos hallados.

3.7.1.6. Robustez

Los parámetros que se variaron en el proceso de validación fueron: la cantidad de los reactivos a utilizar para cada análisis de determinación de sustancias en el agua; así como el lapso de tiempo en que se realizaron los análisis.

3.7.2. Ordenamiento de la información

La información será listada y ordenada en tablas, como la que se muestra a continuación en la tabla IV. Siendo usada la citada tabla, únicamente a modo de ejemplo, para ilustrar el procedimiento de ordenar la información recabada al practicar los análisis pertinentes a las muestras de agua potable recolectadas.

Tabla IV. **Análisis a realizar y resultados esperados para validar agua**

Análisis	Tamaño de muestra	Origen de la muestra	Resultado esperado
pH	250 mL	Área de Jarabes	Entre 5,0 y 7,0
Densidad	10 mL	Área de Jarabes	1,0 g/mL
Conductividad	25 mL	Área de Jarabes	<1.3 microSiemen/cm
Amonio	100 mL	Área de Jarabes	Negativo
Calcio	100 mL	Área de Jarabes	Negativo
Dióxido de carbono	25 mL	Área de Jarabes	Negativo
Cloruros	20 mL	Área de Jarabes	Negativo
Sulfatos	100 mL	Área de Jarabes	Negativo
Sustancias oxidables	100 mL	Área de Jarabes	Negativo

Fuente: elaboración propia, MS Word.

3.7.3. Procesamiento de la información

La información obtenida de los análisis fisicoquímicos practicados a las muestras de agua potable recolectadas, será procesada estadísticamente, para determinar si cumple con los resultados esperados para poder ser considerada como conforme con el cumplimiento de los requisitos de la farmacopea USP XXV, y por ende ser apta para el consumo humano. Cabe mencionar que el manejo estadístico de los datos, es sencillamente para determinar porcentajes de cumplimiento, ya que los resultados de los análisis se interpretan únicamente de manera cualitativa, como positivo o negativo, es decir, presencia o ausencia de las sustancias cuya existencia se quiere determinar en las muestras analizadas.

3.8. Análisis estadístico

Para la validación de los límites de detección para los distintos análisis aplicados al producto, se calcula el promedio de las cantidades de reactivo utilizadas en 6 corridas para cada análisis, y se compara el valor promedio obtenido con el valor esperado (límite legislativo o permitido), calculando el porcentaje de coincidencia o lejanía entre los datos hallados (cálculo de la desviación estándar y varianza para cada análisis realizado).

Para evaluar la exactitud del método se realizan los siguientes cálculos utilizando las siguientes ecuaciones:

- Error absoluto:

$$Ea = |Xt - Xo| \quad (6)$$

Donde:

Ea = error absoluto

Xt = dato teórico o legislativo
Xo = dato experimental promedio
| | = valor absoluto

- Error relativo

$$Er = (| Xt - Xo |) / (Xt) \quad (7)$$

Donde:

Er = error relativo
Xt = dato teórico o legislativo
Xo = dato experimental promedio
| | = valor absoluto

Desviación estándar

$$S = \sqrt{[(\sum | Xi - Xo |^2) / (n-1)]} \quad (\text{Ecuación 8})$$

Donde:

S = desviación estándar
Xi = valor del resultado de cada análisis
Xo = dato experimental promedio
| | = valor absoluto
 Σ = sumatoria
n = número de corridas para cada análisis realizado
 $\sqrt{\quad}$ = raíz cuadrada

- Varianza

$$\sigma = [\sqrt{(\sum |X_i - X_o|^2) / (n-1)}] = S^2 \quad (\text{Ecuación 9})$$

Donde:

S = desviación estándar

σ = varianza

4. RESULTADOS

Los resultados de la validación llevada a cabo se presentan a continuación:

Tabla V. **Análisis de probabilidad de falso positivo o negativo para métodos de análisis aplicados en la validación**

Determinación	Resultado
Falsos positivos	La totalidad de muestras analizadas arrojó un resultado negativo, por lo que no se observa ningún tipo de desviación respecto a los valores negativos reales.
Falsos negativos	El 83,3333 % de las muestras analizadas arrojó un resultado positivo (6 de 7 muestras analizadas), por lo que no se aprecia un margen considerable de desviaciones con respecto a los valores positivos reales.

Fuente: elaboración propia, MS Excel.

Tabla VI. **Sensibilidad o especificidad para cada método de análisis**

Sustancia a detectar	Sustancia adicionada	Resultado
Amonio	Cloruro de sodio	Negativo
Calcio	Hidróxido de amonio	Negativo
Dióxido de carbono	Cloruro de sodio	Negativo
Cloruros	Hidróxido de amonio	Negativo
Sulfatos	Cloruro de sodio	Negativo
Sustancias oxidables	Hidróxido de amonio	Negativo

Fuente: elaboración propia, MS Excel.

Tabla VII. **Selectividad o interferencia para cada método de análisis**

Análisis	Resultado	Resultado muestra patrón
PH	5,33	5,82
Densidad	0,99805 g/mL	0,99789 g/mL
Amonio	Negativo	Negativo
Calcio	Negativo	Negativo
Dióxido de carbono	Negativo	Negativo
Cloruros	Negativo	Negativo
Sulfatos	Negativo	Negativo
Sustancias oxidables	Negativo	Negativo
Conductividad	1,4 μ Siemen/cm	1.1 μ Siemen/cm

Fuente: elaboración propia, MS Word.

Tabla VIII. **Límite de detección para cada método de análisis**

Análisis	Reactivo utilizado	Límite inferior	Límite superior	Rango de detección (%)
Amonio	Reactivo de Nessler	0,50 mL (25 %)	2,00 mL -100%	25-100
Calcio	Oxalato de amonio TS	0,50 mL (25 %)	2,00 mL -100%	25-100
Dióxido de carbono	Hidróxido de calcio TS	10,00 mL (40 %)	25,00 mL -100%	40- 00
Cloruros	Nitrato de plata TS	0,50 mL (50 %)	1,00 mL -100%	50-100
Sulfatos	Cloruro de bario TS	0,50 mL (16.67 %)	3,00 mL -100%	16,67- 100
Sustancias oxidables	Permanganato de potasio 0,1 N	0,10 mL (50 %)	0,20 mL -100%	50-100
Conductividad	-	0	500000%	0,00- 5000,00

Fuente: elaboración propia, MS Word.

Tabla IX. Límite de corte para cada método de análisis

Análisis	Reactivo utilizado	Límite de corte experimental (promedio de 6 corridas)	Límite legislativo (teórico)	Resultado %	Desviación (utilizando su valor absoluto)
Amonio	Reactivo de Nessler	1,917 mL	2,00 mL	95,85	7,07E-03
Calcio	Oxalato de amonio TS	1,917 mL	2,00 mL	95,85	5,83E-03
Dióxido de carbono	Hidróxido de calcio TS	24,833 mL	25,00 mL	99,67	2,28E-03
Cloruros	Nitrato de plata TS	0,958 mL	1,00 mL	95,80	2,76E-03
Sulfatos	Cloruro de bario TS	2,92 mL	3,00 mL	97,33	8,94E-03
0.20 mL	Sustancias oxidables	Permanganato de potasio 0.1 N	0,20 mL	100,00	0,0141
1.3	Conductividad (µSiemen/cm)	-	1,425	-	0,0592

Fuente: elaboración propia, MS Word.

Tabla X. **Análisis de robustez para métodos de análisis aplicados**

Análisis	Resultado
Robustez	El sistema presenta una adecuada robustez, debido a que los valores requeridos para los parámetros mencionados mostraron consistencia en los resultados, a pesar de dichas manipulaciones en los análisis.

Fuente: elaboración propia, MS Word.

5. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La validación de los métodos analíticos aplicados al agua potable utilizada en la elaboración de productos farmacéuticos es de gran importancia debido a la naturaleza de los productos, en este caso, soluciones orales hidratantes.

La probabilidad de falso positivo o negativo se comprueba mediante el uso de muestras de agua potable previamente analizadas, en donde se puede observar la ocurrencia de falsos positivos, y para el caso de los falsos negativos, se añaden intencionalmente cada una de las sustancias a detectar a muestras de dicha agua. En la tabla V, sección de resultados, se observa que en ambos casos, la variación entre los resultados obtenidos y los esperados es mínima, por lo que el método de análisis utilizado para el análisis fisicoquímico del agua potable, presenta muy poca influencia provocada en los datos, debida a la obtención de resultados falsos, ya sea positivos o negativos.

La especificidad del sistema se verifica preparando muestras de el producto bajo estudio, adicionando sustancias que contengan alguna o varias de otras sustancias a evaluar, excepto la que se busca, posteriormente, se verifica la presencia de la sustancia a detectar, esperando que la presencia de las otras añadidas, no afecte el resultado del análisis. Los métodos de análisis son específicos, ya que los resultados obtenidos, tabla VI, muestran respuestas reales, a pesar de tener presente otra sustancia, la cual no interfiere con el resultado.

Para determinar la selectividad del método, se realizó un análisis con respecto a una muestra patrón de agua de mayor pureza (agua estéril para

inyección), para cada sustancia a determinar. Los métodos de análisis cumplen con el parámetro de selectividad, como se muestra en la tabla VII de la sección de resultados, ya que éstos muestran que se obtienen datos muy cercanos a los que indica la muestra patrón. El análisis con mayor variación fue el pH con un valor de 5,33 y el de la muestra patrón fue de 5,82.

Para la comprobación de los límites de detección en los distintos análisis aplicados al agua potable, se varió la cantidad de reactivo utilizado en los mismos, hasta el punto en donde no se pudo detectar la sustancia en análisis (límite inferior), y en el punto en donde la detección se pueda dar sin tener reactivo en exceso (límite superior). Los resultados obtenidos en los análisis realizados, comprueban límites de detección adecuados en el método analítico utilizado.

En el caso de la verificación de los límites de corte para los distintos análisis aplicados al producto, se calcula el promedio de las cantidades de reactivo utilizadas en determinado número de corridas para cada análisis, y se compara el valor promedio obtenido con el valor esperado (límite legislativo o permitido), calculando el porcentaje de coincidencia o lejanía entre los datos hallados. Los métodos de análisis cumplen con el parámetro de límite de corte, ya que los resultados obtenidos, tabla IX sección de resultados, muestran que se obtienen resultados muy cercanos a los que indica el límite legislativo o teórico aceptado, en un porcentaje muy cercano al cien por ciento, y las desviaciones son tan pequeñas, que pueden considerarse insignificantes.

Los robustez del método se comprueba variando los siguientes parámetros: cantidad de los reactivos a utilizar para cada análisis de determinación de sustancias en el agua, lapso de tiempo en que se realizaron los análisis, los resultados obtenidos al realizar dichas variaciones, permiten

concluir que el sistema presenta una adecuada robustez, debido a que los valores requeridos para los parámetros mencionados mostraron consistencia en los resultados, a pesar de dichas manipulaciones en los análisis.

CONCLUSIONES

1. De acuerdo a los resultados obtenidos, se validaron los métodos analíticos aplicados al agua potable utilizada en la elaboración de soluciones orales hidratantes en Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A., conforme a la farmacopea USP XXV, quedando como documento de soporte el protocolo de validación elaborado.
2. Las condiciones, recursos disponibles, requisitos legales y gestión interna del laboratorio de control de calidad de Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A. fueron los adecuados para realizar el trabajo de validación planificado.
3. El uso del protocolo de validación redactado para los ensayos fisicoquímicos a realizar, es la base de futuras validaciones necesarias para el agua potable utilizada en la elaboración de soluciones orales hidratantes en Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.
4. El uso del procedimiento escrito desarrollado para los análisis fisicoquímicos a realizar al agua potable utilizada en la elaboración de soluciones orales hidratantes en Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A. se utiliza como procedimiento maestro de control de calidad del laboratorio.
5. El procedimiento estándar de operación redactado establece el método que se usa en los análisis fisicoquímicos a realizar al agua potable utilizada en la fabricación de soluciones orales hidratantes en Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.

RECOMENDACIONES

1. La validación del agua potable en la fabricación de soluciones orales hidratantes en Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A., deberá ser llevada a cabo cada dos años, o cuando se realice alguna modificación, como cambio de equipos o de especificaciones, las cuales pueden afectar el normal desempeño del sistema y por consiguiente afectar los parámetros de desempeño del sistema de agua.
2. Realizar una constante capacitación y evaluación del personal del Departamento de Control de Calidad, con el objetivo de prepararlos para llevar a cabo de manera adecuada los análisis fisicoquímicos realizados en dicho laboratorio, el adecuado desempeño de los analistas de laboratorio en su trabajo, redundará en una buena calidad en los productos ofrecidos por la empresa. Prestar especial atención en crear conciencia en el personal sobre la importancia del trabajo que desempeñan en el sistema de calidad y una adecuada inducción al personal de nuevo ingreso.
3. Chequear constantemente que el sistema de tratamiento de agua se encuentra en las condiciones óptimas, que garanticen que el agua es apta para consumo humano. Realizar la limpieza y revisión general del sistema completo con una frecuencia no menor de una vez cada dos semanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. CALPENA, A.C. *Validación de los métodos analíticos. Farmacología clínica*.1991. 1258 páginas.
2. *Deshidratación*. [en línea].
<<http://es.slideshare.net/MrUrahara/deshidratacin-y-rehidratacin>>.
[Consulta: 24 de agosto de 2014].
3. FERNÁNDEZ, María De Los Ángeles. *Excipientes y formas en que se presenta un medicamento*. [en línea].
<<http://centros5.pntic.mec.es/ies.victoria.kent/RinconC/Curiosid/R C-14.htm>>. [Consulta: 15 de agosto de 2008].
4. LENNTECH. *Agua residual & purificación del aire Holding B.V. Evaluación de la calidad del agua*. 1998-2004. [en línea].
<www.lennotech.com/espanol/la-evaluacion-de-la-calidad-agua-FAQ-calidad-agua.htm - 15k>. [Consulta: 21 de abril de 2007].
5. MARTINEZ C., Vincent. *Clases de agua*. 1999-2007. [en línea]:
<www.botanical-online.com/aguatipos.htm - 26k>. [Consulta: 21 de abril de 2007].
6. POWELL, Sheppard. *Acondicionamiento de aguas para la industria*. México. Limusa, 1979. 631 p.

7. QuimiNet. *La calidad del agua en los procesos de limpieza. 2000–2007.* [en línea].
<www.quiminet.com.mx/ar2/ar_TyZ%259C%25AF%25D2%2515%25C4.htm -58k>. [Consulta: 21 de abril de 2007].

8. *The United States Pharmacopeia. USP XXV.* Edita USP Convention. Inc. Maryland, USA. 1994. 2224 p.

APÉNDICES

1. Plan de análisis de los resultados

1.1. Métodos y modelos de los datos según tipo de variables

Las muestras de agua analizadas, serán sometidas a las pruebas y criterios indicados por la farmacopea USP XXV.

A continuación se describen los métodos a utilizar para la obtención de datos según el tipo de variables.

1.2. Variables cuantitativas

1.2.1. pH:

Medir el pH del agua, por medio de un potenciómetro. La lectura debe estar entre 5,0 y 7,0 a 25 +/- 2° C. en una solución conteniendo 0,3 mL de solución saturada de cloruro de potasio por 100 mL de muestra.

1.2.2. Conductividad

Medir la temperatura del agua, la cual debe estar lo más cercano a 25 grados Celsius.

Colocar el agua en el conductímetro, llenando casi totalmente la copita. Leer. Debe medir un máximo de 1.3 microSiemen/cm.

Si la lectura excede, entonces agitar la muestra con un agitador magnético por 5 minutos.

Volver a tomar la conductividad, la cual no debe exceder de 2,1 microSiemen/cm.

Si la lectura vuelve a exceder, entonces agregar 0,3 mL de solución saturada de cloruro de potasio a 100 mL de muestra, y se toma el pH. Luego comparar la lectura que se obtuvo anteriormente con los valores de pH que se encuentran en la tabla XI:

a. **pH y requerimientos de conductividad**

pH	Conductividad (microsiemen/cm)
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

Fuente: Farmacopea USP XXV

Si la conductividad excede el valor al pH leído, entonces el agua NO cumple.

Si la conductividad está de acuerdo a la tabla, el agua SÍ cumple.

1.3. Variables determinadas de forma cualitativa

1.3.1 Amonio

A 100 mL de muestra agregar 2 mL de yoduro alcalino mercúrico-potásico TS, cualquier color amarillo producido inmediatamente no es más oscuro que un blanco conteniendo 30 µg de amonio en agua de alta pureza (0.3 mg por litro).

1.3.2 Calcio

A 100 mL de muestra agregar 2 mL de oxalato de amonio TS. No se producirá ninguna turbidez.

1.3.3. Dióxido de carbono

A 25 mL de muestra agregar 25 mL de hidróxido de calcio TS. La mezcla se mantiene clara.

1.3.4. Cloruros

A 20 mL de muestra contenidos en un tubo de comparación de color, agregar 5 gotas de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata TS, y mezclar suavemente. Cualquier turbidez que se forme durante 10 minutos no es más

grande que la producida por 20 mL de agua de alta pureza, en otro tubo de comparación de color, conteniendo 10 µg de cloro (0.5 mg por litro). Se comparan los dos tubos viendo el contenido desde la boca del recipiente, sobre un fondo oscuro, entrándole luz por los lados.

1.3.5. Sulfatos

A 100 mL de muestra agregar 1 mL de cloruro de bario TS. No se producirá turbidez.

1.3.6. Sustancias oxidables

A 100 mL de muestra agregar 10 mL de ácido sulfúrico 2 N, calentar hasta ebullición.

Agregar 0,2 mL de permanganato de potasio 0,1 N y ebullición por 5 minutos más.

Si se forma un precipitado, enfriar en un baño de hielo hasta temperatura ambiente, y filtrar a través de un filtro de fibra de vidrio. El color rosado no debe desaparecer completamente.

2. Programas a utilizar para análisis de datos

Los programas a utilizar para la realización del trabajo de investigación son:

- Microsoft Office Word ®
- Microsoft Office Excel ®
- Microsoft Office Visio ®

2. Datos calculados

b. Límites del análisis para detección de amonio (con reactivo de Nessler)

Número de Corrida	Límite de corte obtenido (mL)	Límite de corte teórico o legislativo (mL)
1	1,910	2,000
2	1,924	2,000
3	1,923	2,000
4	1,911	2,000
5	1,919	2,000
6	1,915	2,000

Fuente: elaboración propia, MS Word.

c. Límite de análisis para detección de calcio (con oxalato de amonio)

Número de Corrida	Límite de corte obtenido (mL)	Límite de corte teórico o legislativo (mL)
1	1,917	2,000
2	1,924	2,000
3	1,923	2,000
4	1,911	2,000
5	1,917	2,000
6	1,910	2,000

Fuente: elaboración propia, MS Word.

- d. **Límite de análisis para detección de dióxido de carbono (con hidróxido de calcio)**

Número de Corrida	Límite de corte obtenido (mL)	Límite de corte teórico o legislativo (mL)
1	24,831	25,000
2	24,830	25,000
3	24,833	25,000
4	24,835	25,000
5	24,836	25,000
6	24,833	25,000

Fuente: elaboración propia, MS Word.

- e. **Límite de análisis para detección de cloruros (con nitrato de plata)**

Número de Corrida	Límite de corte obtenido (mL)	Límite de corte teórico o legislativo (mL)
1	0,955	1,000
2	0,961	1,000
3	0,955	1,000
4	0,957	1,000
5	0,961	1,000
6	0,959	1,000

Fuente: elaboración propia, MS Word.

f. **Límite de análisis para detección de sulfatos (con cloruro de bario)**

Número de Corrida	Límite de corte obtenido (mL)	Límite de corte teórico o legislativo (mL)
1	2,910	3,000
2	2,910	3,000
3	2,930	3,000
4	2,920	3,000
5	2,920	3,000
6	2,930	3,000

Fuente: elaboración propia, MS Word.

g. **Límite de análisis para detección de sustancias oxidables (con permanganato de potasio)**

Número de Corrida	Límite de corte obtenido (mL)	Límite de corte teórico o legislativo (mL)
1	0,180	0,200
2	0,200	0,200
3	0,200	0,200
4	0,190	0,200
5	0,220	0,200
6	0,210	0,200

Fuente: elaboración propia, MS Word.

h. **Límite de análisis para determinación de conductividad (en conductímetro)**

Número de Corrida	Límite de corte obtenido (μSiemen/cm)	Límite de corte teórico o legislativo (μSiemen/cm)
1	1,350	1,300
2	1,400	1,300
3	1,450	1,300
4	1,375	1,300
5	1,475	1,300
6	1,500	1,300

Fuente: elaboración propia, MS Word.

i. **Valores promedio obtenidos para cada análisis realizado**

Análisis	Reactivo utilizado	Límite de corte experimental (promedio de 6 corridas)	Límite legislativo (Teórico)
<i>Amonio</i>	<i>Reactivo de Nessler</i>	<i>1,917 mL</i>	<i>2,000 mL</i>
Calcio	Oxalato de amonio TS	1,917 mL	2,000 mL
Dióxido de carbono	Hidróxido de calcio TS	24,833 mL	25,000 mL
Cloruros	Nitrato de plata TS	0,958 mL	1,000 mL
Sulfatos	Cloruro de bario TS	2,920 mL	3,000 mL
Sustancias oxidables	Permanganato de potasio 0.1 N	0,200 mL	0,200 mL
Conductividad (μ Siemen/cm)	-	1,425	1,300

Fuente: elaboración propia, MS Word.

j. **Valores de error absoluto, relativo, desviación estándar y varianza para los análisis realizados**

Análisis	Error absoluto	Error relativo	Desviación estándar	Varianza
Amonio	0,083	0,042	0,007	5,000E-05
Calcio	0,083	0,042	0,006	3,400E-05
Dióxido de carbono	0,167	0,007	0,002	5,198E-06
Cloruros	0,042	0,042	0,003	7,601E-03
Sulfatos	0,080	0,027	0,001	8,000E-05
Sustancias oxidables	0,000	0,000	0,014	1,988E-04
Conductividad (μSiemen/cm)	0,125	0,096	0,059	3,505E-03

Fuente: elaboración propia, MS Word.

k. Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.



Laboratorio Físico Químico

Área Instrumental



Área Laboratorio análisis fisicoquímicos



Interior laboratorio de control de calidad



Análisis de cloruros en el agua (1)



Análisis de cloruros en el agua (2)



Potenciómetro



Conductímetro

I. Área de jarabes, Departamento de Producción



Marmita de preparación



Reactor de homogenización



Área de líquidos no parenterales



Llenado de líquidos no parenterales



Llenadora de líquidos no parenterales



Preparación de frascos para llenado



Preparación de frascos para empaque



Revisión final de frascos

- Las soluciones orales hidratantes, se elaboran en el área de jarabes de Laboratorios Alfa Farmacéutica S. A.

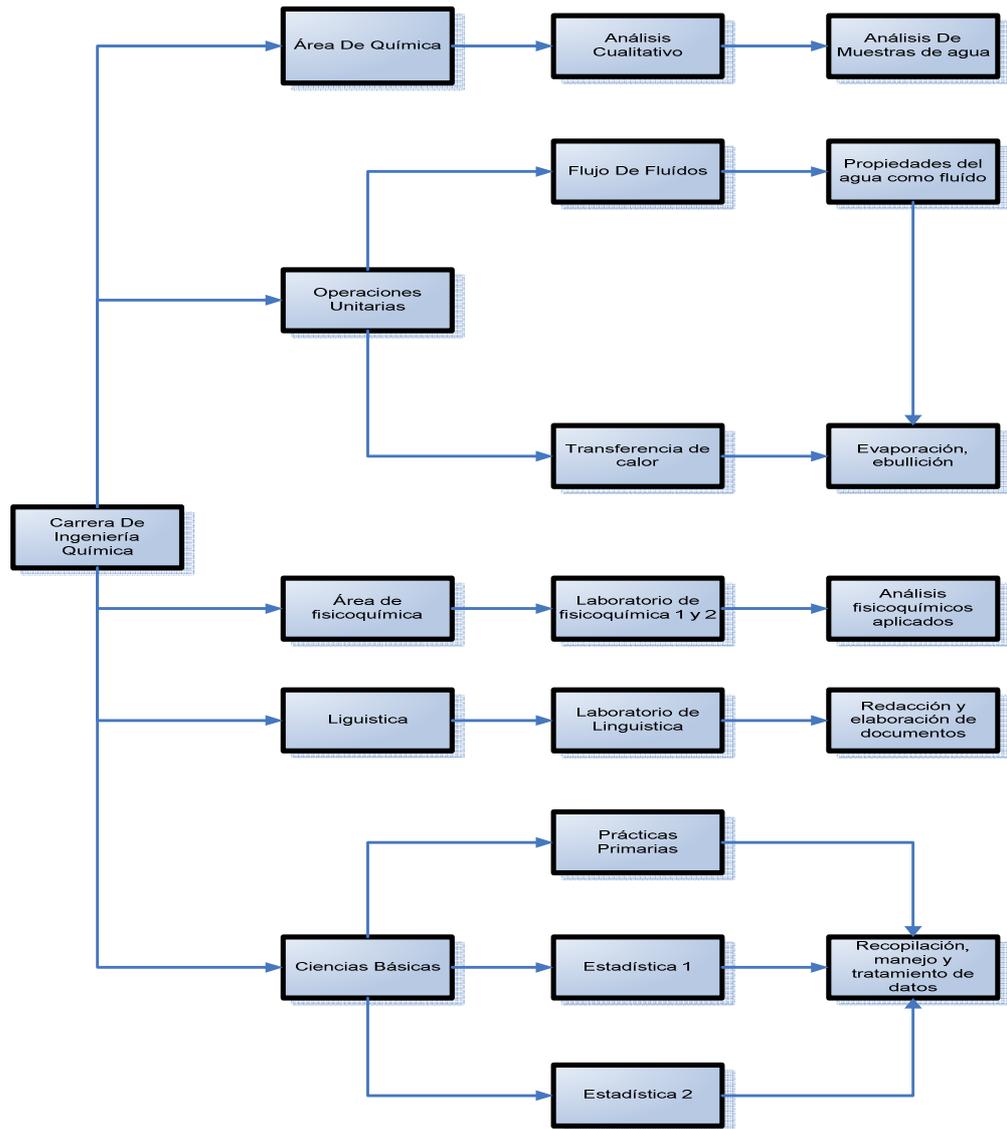
m. **Presupuesto**

Costo de materiales, equipo y reactivos para llevar a cabo el proceso de validación

Concepto	Costo (Q)
Cristalería y equipo de laboratorio	14 250,00
Gastos de cómputo e impresión	1 200,00
Frascos para manejo y transporte de muestras a analizar	2 500,00
Análisis fisicoquímicos	5 000,00
Reactivos	4 000,00
Gastos de energía eléctrica	3 350,00
Costo total (Q)	30 300,00

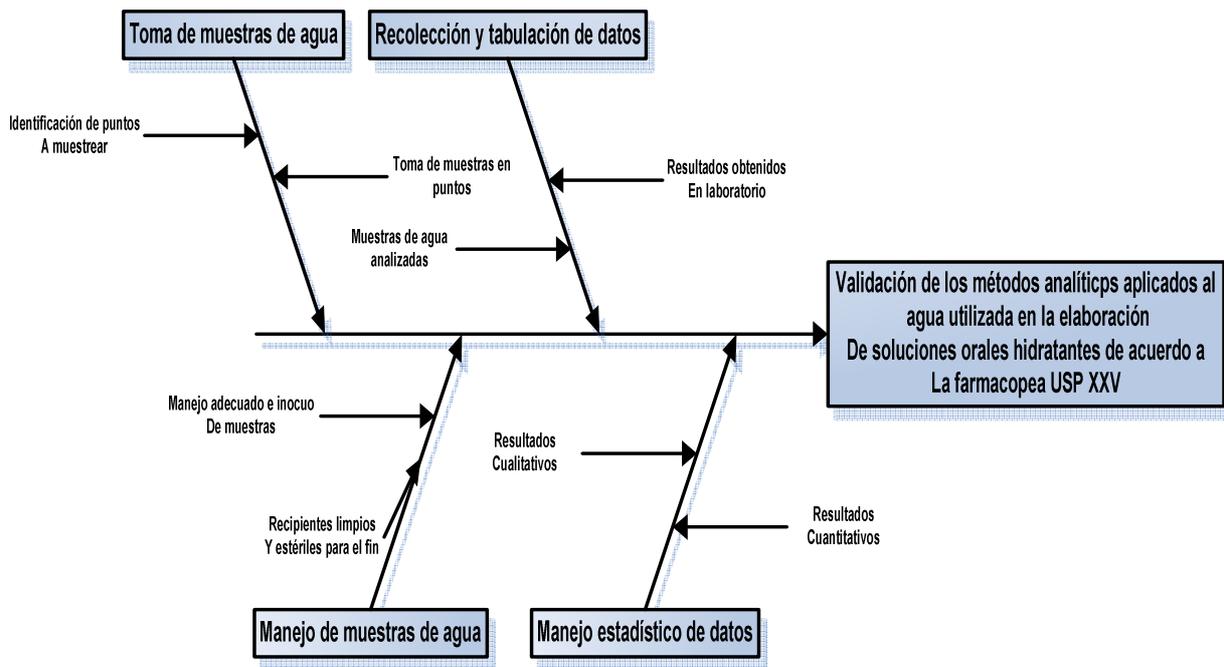
Fuente: elaboración propia, MS Word.

n. **Requisitos académicos**



Fuente: elaboración propia, MS Visio.

o. Diagrama de Ishikawa o Árbol de problemas



Fuente: elaboración propia, MS Visio.

ANEXOS

PROCEDIMIENTO MAESTRO DE CONTROL DE CALIDAD

PRODUCTO: AGUA POTABLE

LABORATORIOS ALFA FARMACÉUTICA S. A.

Determinación de amonio:

A 100 mL de muestra agregar 2 mL de yoduro alcalino mercúrico-potásico TS, cualquier color amarillo producido inmediatamente no es más oscuro que un blanco conteniendo 30 µg de amonio en agua de alta pureza (0.3 mg por litro).

Determinación de calcio:

A 100 mL de muestra agregar 2 mL de oxalato de amonio TS. No se producirá ninguna turbidez.

Determinación de dióxido de carbono:

A 25 mL de muestra agregar 25 mL de hidróxido de calcio TS. La mezcla se mantiene clara.

Determinación de cloruros:

A 20 mL de muestra contenidos en un tubo de comparación de color, agregar 5 gotas de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata TS, y mezclar suavemente. Cualquier turbidez que se forme durante 10 minutos no es más

grande que la producida por 20 mL de agua de alta pureza, en otro tubo de comparación de color, conteniendo 10 µg de cloro (0.5 mg por litro). Se comparan los dos tubos viendo el contenido desde la boca del recipiente, sobre un fondo oscuro, entrándole luz por los lados.

Determinación de sulfatos:

A 100 mL de muestra agregar 1 mL de cloruro de bario TS. No se producirá turbidez.

Determinación de sustancias oxidables:

A 100 mL de muestra agregar 10 mL de ácido sulfúrico 2 N, calienta hasta ebullición.

Agregar 0.2 mL de permanganato de potasio 0.1 N y ebullición por 5 minutos más.

Si se forma un precipitado, enfriar en un baño de hielo hasta temperatura ambiente, y filtrar a través de un filtro de fibra de vidrio. El color rosado no debe desaparecer completamente.

Medición del pH:

Medir el pH del agua, por medio de un potenciómetro. La lectura debe estar entre 5.0 y 7.0 a 25 +/- 2° C. en una solución conteniendo 0.3 mL de solución saturada de cloruro de potasio por 100 mL de muestra.

Medición de la conductividad:

Medir la temperatura del agua, la cual debe estar lo más cercano a 25 grados Celsius.

Colocar el agua en el conductímetro, llenando casi totalmente la copita. Leer. Debe medir un máximo de 1.3 microSiemen/cm.

Si la lectura excede, entonces agitar la muestra con un agitador magnético por 5 minutos.

Volver a tomar la conductividad, la cual no debe exceder de 2.1 microSiemen/cm.

Si la lectura vuelve a exceder, entonces agregue 0.3 mL de solución saturada de cloruro de potasio a 100 mL de muestra, y se toma el pH. Luego compare la lectura que se obtuvo anteriormente con los valores de pH que se encuentran en la siguiente tabla:

pH y requerimientos de conductividad

pH	Conductividad (microsiemen/cm)
5,0	4,7
5,1	4,1
5,2	3,6
5,3	3,3
5,4	3,0
5,5	2,8
5,6	2,6
5,7	2,5
5,8	2,4
5,9	2,4
6,0	2,4
6,1	2,4
6,2	2,5
6,3	2,4
6,4	2,3
6,5	2,2
6,6	2,1
6,7	2,6
6,8	3,1
6,9	3,8
7,0	4,6

Fuente: Farmacopea USP XXV

Si la conductividad excede el valor al pH leído, entonces el agua NO cumple.

Si la conductividad está de acuerdo a la tabla, el agua Sí cumple.

* Todos los métodos analíticos del presente procedimiento, son de acuerdo a la farmacopea USP XXV. Los valores aceptados de cada método analítico, son de acuerdo a la mencionada farmacopea.

Anexo 2. Validación de métodos analíticos

PRODUCTO: **AGUA POTABLE**
LABORATORIOS ALFA FARMACÉUTICA S.A.

Objetivos de la validación

Demostrar que las técnicas de análisis descritas en el procedimiento maestro de control de calidad de Laboratorios Alfa Farmacéutica S.A., son adecuadas para analizar de forma cualitativa el producto denominado Agua potable.

Para tal fin, se realizan los análisis fisicoquímicos para la determinación de amonio, calcio, dióxido de carbono, cloruro, sulfato, sustancias oxidables, así como la medición de los parámetros de densidad, pH y conductividad de dicho producto. Dichos análisis basados en la farmacopea USP XXV.

Los parámetros analizados son:

- Probabilidad de falso positivo y negativo
- Sensibilidad o especificidad.
- Selectividad o interferencias.
- Límite de detección
- Límite de corte
- Robustez

Conclusión:

Con base a los resultados obtenidos se demuestra que el método es específico, seguro y confiable, así como que no hay efecto apreciable de interferencias o falsos positivos o negativos y se cumple con los requerimientos de robustez.

Probabilidad de falso positivo o negativo

La probabilidad de falso positivo o negativo, es comprobada de la siguiente manera:

Muestras de agua desmineralizada previamente analizada, para detectar falsos positivos.

Muestras de agua desmineralizada con adición intencional de las sustancias a detectar, para analizar los falsos negativos.

Para tal fin, se realizaron los análisis fisicoquímicos para la determinación de amonio (con reactivo de Nessler), calcio (con oxalato de amonio), dióxido de carbono (con hidróxido de calcio), cloruro (con ácido nítrico y nitrato de plata), sulfato (con cloruro de bario), sustancias oxidables (con permanganato de potasio en medio ácido), así como la medición de los parámetros de densidad (pesando respecto a volumen), pH (por medio de potenciómetro marca Hach, modelo sension3) y conductividad de dicho producto (con conductímetro marca Myrón, modelo Ep, serie 322373). Dichos análisis basados en la farmacopea USP XXV, determinando los valores obtenidos, y comparándolos con los permitidos por la bibliografía utilizada.

Resultado:

En las determinaciones de falsos positivos, la totalidad de muestras analizadas arrojó un resultado negativo, por lo que no se observa ningún tipo de desviación respecto a los valores negativos reales.

En las determinaciones de falsos negativo, el 83,3333 % de las muestras analizadas arrojó un resultado positivo (6 de 7 muestras analizadas), por lo que no se aprecia un margen considerable de desviaciones con respecto a los valores positivos reales.

Conclusión:

El método de análisis utilizado, para el análisis fisicoquímico del agua desmineralizada, presenta muy poca influencia provocada en los datos, debida a la obtención de resultados falsos, ya sea positivo o negativo.

Sensibilidad o especificidad

La especificidad del sistema se verifica preparando muestras de el producto bajo estudio, adicionando sustancias que contengan alguna o varias de otras sustancias a evaluar, excepto la que se busca, seguidamente en estas muestras se verifica la presencia de la sustancia a evaluar, esperando que las otras que están presentes en la misma no afecten el resultado.

Análisis fisicoquímicos:

Sustancia a detectar	Sustancia adicionada	Resultado
<i>Amonio</i>	<i>Cloruro de sodio</i>	<i>Negativo</i>
<i>Calcio</i>	<i>Hidróxido de amonio</i>	<i>Negativo</i>
<i>Dióxido de carbono</i>	<i>Cloruro de sodio</i>	<i>Negativo</i>
<i>Cloruro</i>	<i>Hidróxido de amonio</i>	<i>Negativo</i>
<i>Sulfato</i>	<i>Cloruro de sodio</i>	<i>Negativo</i>
<i>Sustancias oxidables</i>	<i>Hidróxido de amonio</i>	<i>Negativo</i>

Conclusión:

Los métodos de análisis son específicos, ya que los resultados obtenidos muestran que se obtienen respuestas reales, a pesar de tener presente otra sustancia, la cual no interfiere con el resultado.

Selectividad o interferencias

Para determinar la selectividad del método, se realizó un análisis con respecto a una muestra patrón de agua de mayor pureza (agua estéril para inyección), para cada sustancia a determinar. Hallándose los resultados que se detallan a continuación:

Resultados respecto a muestra patrón:

Análisis	Resultado	Resultado muestra patrón
PH	5.33	5.82
Densidad	0.99805 g/mL	0.99789 g/mL
Amonio	Negativo	Negativo
Calcio	Negativo	Negativo
Dióxido de carbono	Negativo	Negativo
Cloruro	Negativo	Negativo
Sulfato	Negativo	Negativo
Sustancias oxidables	Negativo	Negativo
Conductividad	1.4 μSiemen/cm	1.1 μSiemen/cm

Conclusión:

Los métodos de análisis cumplen con el parámetro de selectividad, ya que los resultados obtenidos muestran que se obtienen resultados muy cercanos a los que indica la muestra patrón.

Límite de detección

Para la comprobación de los límites de detección para los distintos análisis aplicados al producto, se varió la cantidad de reactivo utilizado en los mismos, hasta el punto en donde no se pudo detectar la sustancia en análisis (límite inferior), y en el punto en donde la detección se pueda dar sin tener reactivo en exceso (límite superior). El límite superior, es el dato teórico a agregar (USP XXV), ya que cualquier valor agregado, superior al mismo, detectaría la sustancia a analizar, usando reactivo innecesario. Se obtuvieron los siguientes resultados:

Límites de detección:

Análisis	Reactivo Utilizado	Límite Inferior	Límite Superior	Rango de detección
Amonio	Reactivo de Nessler	0.50 mL (25 %)	2.00 mL (100 %)	25 % - 100 %
Calcio	Oxalato de amonio TS	0.50 mL (25 %)	2.00 mL (100 %)	25 % - 100 %
Dióxido de carbono	Hidróxido de calcio TS	10.00 mL (40 %)	25.00 mL (100 %)	40 % - 100 %
Cloruro	Nitrato de plata TS	0.50 mL (50 %)	1.00 mL (100 %)	50 % - 100 %
Sulfato	Cloruro de bario TS	0.50 mL (16.67 %)	3.00 mL (100 %)	16.67 % - 100 %
Sustancias oxidables	Permanganato de potasio 0.1 N	0.10 mL (50 %)	0.20 mL (100 %)	50 % - 100 %
Conductividad*	-	0.00	5000.00	0.00-5000.00

* La conductividad se mide directamente del conductímetro, el rango indicado es el de dicho aparato, la unidad de medida son μ Siemen/cm.

Límite de corte

Para la comprobación de los límites de detección para los distintos análisis aplicados al producto, se calcula el promedio de las cantidades de reactivo utilizadas en 6 corridas para cada análisis, y se compara el valor promedio obtenido con el valor esperado (límite legislativo o permitido), calculando el porcentaje de coincidencia o lejanía entre los datos hallados:

Límites de corte:

Análisis	Reactivo Utilizado	Límite de corte Experimental (promedio de 6 corridas)	Límite Legislativo (Teórico)	Resultado	Desviación (*)
Amonio	Reactivo de Nessler	1.917 mL	2.00 mL	95.85 %	0.139
Calcio	Oxalato de amonio TS	1.917 mL	2.00 mL	95.85 %	0.139
Dióxido de carbono	Hidróxido de calcio TS	24.833 mL	25.00 mL	99.67 %	0.222
Cloruro	Nitrato de plata TS	0.958 mL	1.00 mL	95.80 %	0.070
Sulfato	Cloruro de bario TS	2.92 mL	3.00 mL	97.33 %	0.137
Sustancias oxidables	Permanganato de potasio 0.1 N	0.20 mL	0.20 mL	100.00 %	0.00
Conductividad (μ Siemen/cm)	-	1.425	1.30	-	0.416

Conclusión:

Los métodos de análisis cumplen con el parámetro de límite de corte, ya que los resultados obtenidos muestran que se obtienen resultados muy cercanos a los que indica el límite legislativo o teórico aceptado, en un porcentaje muy cercano al 100 %, y las desviaciones son tan pequeñas, que pueden considerarse insignificantes.

Robustez

Los parámetros que se variaron en el proceso de validación fueron: la cantidad de los reactivos a utilizar para cada análisis de determinación de sustancias en el agua; así como el lapso de tiempo en que se realizaron los análisis, los resultados obtenidos al realizar dichas variaciones, nos permiten concluir que el sistema también presenta una adecuada robustez, debido a que los valores requeridos para los parámetros mencionados mostraron consistencia en los resultados, a pesar de dichas manipulaciones en los análisis.