

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA

*Diseño del modelo de validación del ensayo de termogravimetría
empleado en el Laboratorio Nacional de Nanotecnología para el análisis
de materia prima de dispositivos médicos*

Proyecto de Graduación sometido a consideración de la Escuela de
Ingeniería Química como requisito final para optar al grado de
Licenciatura en Ingeniería Química

Adriana Casares Rojas
B11508

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
San José, Costa Rica
2021

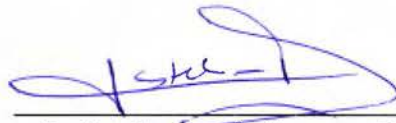
TRIBUNAL EXAMINADOR

Proyecto de Graduación sometido a consideración de la Escuela de Ingeniería Química como requisito final para optar al grado de Licenciatura en Ingeniería Química.

Sustentante: Adriana Casares Rojas



Aprobado por:



Dr. Esteban Durán Herrera, Ph.D.
Presidente del Tribunal
Escuela de Ingeniería Química

Profesores tutores:



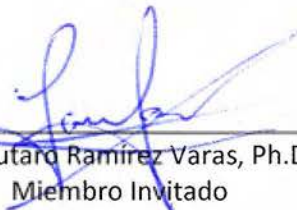
M.Sc. Paula Solano Sánchez
Directora del Proyecto
Escuela de Ingeniería Química



Licda. Adriana Araya Díaz
Lectora del Proyecto
Escuela de Ingeniería Química



M.Sc. Melissa Camacho Elizondo
Lectora del Proyecto
Laboratorio Nacional de Nanotecnología



Dr. Lautaro Ramírez Varas, Ph.D.
Miembro Invitado
Escuela de Ingeniería Química

DEDICATORIA

A mi madre

Por ser mi amiga, mi confidente, mi inspiración y mi apoyo incondicional.

Gracias por forjarme como la mujer que soy.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a Dios por darme entendimiento y salud que me permitieron llegar a este punto y culminar esta etapa; además de haber puesto en mi camino a cada una de las personas que me han ayudado durante toda mi vida.

A mi madre por su amor, apoyo y comprensión, por enseñarme a nunca darme por vencida y luchar por mis sueños. Infinitas gracias porque cada ayuda fue fundamental para culminar este proyecto.

A mi familia, mi hermano Gabriel, mis tíos José, Pablo y Ligia, y mi abuela Myriam, por confiar en mí y apoyarme en todo momento. A mi abuelo Pablo a quien hasta el cielo espero hacer sentir orgullo por culminar esta meta.

A la profesora Paula Solano por su guía, comprensión y conocimientos brindados, por su orientación para culminar exitosamente este proyecto.

A la profesora Adriana Araya, por su guía, apoyo y motivación, fundamentales para guiarme a través de la ejecución de este proyecto.

A la M.Sc. Melissa Camacho y a todo el equipo del LANOTEC, por abrirme las puertas y darme esta gran oportunidad, fue un privilegio trabajar con ustedes.

A Luis, por siempre darme las fuerzas para seguir adelante y ser mi mayor motivación.

A todos mis compañeros y amigos, especialmente a Glori, Edwin, Isa y Tati.

A todas las personas que de una u otra forma me brindaron su ayuda durante este proceso de formación académica. ¡Mil gracias a ustedes!

RESUMEN

El presente trabajo se desarrolló con el propósito de elaborar un modelo de validación para el ensayo de termogravimetría (TGA) que se realiza en el Laboratorio Nacional de Nanotecnología, como medio de caracterización, análisis y estudio de los distintos componentes que puedan encontrarse en la materia prima de los polímeros empleados en la industria médica, de manera que sea posible garantizar que los componentes de los dispositivos cumplen con los requerimientos dados por los distintos entes que regulan su fabricación. Sin embargo, la aplicabilidad de este ensayo no debe limitarse únicamente a este uso, ya que su capacidad de proveer información acerca de los componentes presentes en el espécimen de ensayo lo convierte en uno de los métodos mayormente empleado en industrias similares, como por ejemplo la alimenticia y de cultivos (Lázaro, 2011).

El modelo de validación propuesto en este Proyecto Final de Graduación se basa en los Criterios para Evaluación y Acreditación de laboratorios bajo la Norma INTE-ISO/IEC 17025:2017 del Ente Costarricense de Acreditación (2019), el cual expone los parámetros de desempeño que deben ser cuantificados para los laboratorios de ensayo que utilicen métodos normalizados, tal cual se describen en su documento de referencia. Por lo que para cumplir con este requisito se seleccionó la norma ASTM E1131-08: *“Método de prueba estándar para análisis de composición por termogravimetría”*, como base para el procedimiento documental del laboratorio.

Una vez identificados los parámetros de desempeño aplicables al ensayo, se realizó una muestra de cálculo de las pruebas estadísticas dispuestas para la cuantificación de cada uno, con el fin de ejemplificar sus principios teóricos, aplicación y resultados esperados. Lo anterior se realizó utilizando una muestra de datos proporcionada por el LANOTEC del parámetro de calibración, Oxalato de Calcio. Para el caso de los parámetros que se consideraron no aplicables, se procedió a redactar una justificación técnica a manera de explicación del por qué no afectan el comportamiento general del método

Luego de la muestra de cálculos, se desarrolló la propuesta de implementación del modelo de validación, donde se seleccionaron tres patrones de referencia diferentes (acetato de 2-etoxietilo, polietileno de baja densidad y carbonato de calcio), ya que los mismos cubren adecuadamente el rango de temperaturas al cual opera el analizador termogravimétrico, además que, la naturaleza y el planteamiento de ciertas pruebas estadísticas no permiten su realización con el mismo material, ya sea porque se requieren de dos puntos distintos de medición, o porque se propone que al analista realice el ensayo con una incógnita.

La última sección del trabajo se centró en el aseguramiento de la calidad alrededor del ensayo, donde se tomaron las secciones de la norma referentes a condiciones ambientales, equipamiento y trazabilidad metrológica; con el fin de determinar si lo dispuesto en el Sistema de Calidad y documentación del laboratorio cumple con los requisitos de norma. Para los casos donde se identificaron no cumplimientos u oportunidades de mejora, se procedió a la redacción de procedimientos que podrían implementarse en el laboratorio.

A partir de los resultados obtenidos, se concluyó que la verificación de parámetros de desempeño según los requerimientos establecidos por el ECA cumple el requisito de basarse en un método normalizado, ya que luego de una comparación entre la norma ASTM y el procedimiento descrito por el laboratorio, fue posible justificar bajo evidencia certera que las diferencias encontradas no representan factores de riesgo que puedan afectar la validez de los resultados obtenidos. Además, se identificó que la documentación dispuesta por parte del laboratorio para garantizar el cumplimiento de los requisitos de norma es suficiente en la mayoría de los casos; sin embargo, se identificaron algunos no cumplimientos y oportunidades de mejora que podrían implementarse a través de la revisión de los documentos redactados en los Apéndices de este Trabajo Final de Graduación.

ÍNDICE GENERAL

TRIBUNAL EXAMINADOR	iii
DEDICATORIA	v
AGRADECIMIENTOS	vii
RESUMEN	ix
ÍNDICE GENERAL	xi
ÍNDICE DE CUADROS	xv
ÍNDICE DE FIGURAS	xvii
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1: VALIDACIÓN DE ENSAYOS.....	5
1.1. Requisitos de validación de ensayos.....	6
1.2. Análisis del ensayo de termogravimetría.....	8
1.2.1. Procedimiento de Ensayo de la Norma ASTM E1131-08	8
1.2.2. Procedimiento PE-02 Análisis termogravimétrico del LANOTEC	11
CAPÍTULO 2. ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO	15
2.1. Herramientas de análisis térmico	15
2.2. Análisis termogravimétrico	18
2.2.1. Instrumentación para el análisis termogravimétrico.....	19
2.3. Curvas termogravimétricas	22
2.3.1. Reacciones químicas	23
2.3.2. Efectos gravimétricos durante la fusión	24
2.3.3. Otros efectos gravimétricos.....	25
2.4. Análisis composicional por termogravimetría	26
2.5. Materiales de referencia empleados para la validación del ensayo termogravimétrico	29
2.5.1. Carbonato de calcio.....	30
2.5.2. Polietileno de baja densidad	32
2.5.3. Acetato de 2-Etoxietilo.....	34
2.5.4. Oxalato de Calcio.....	35

CAPÍTULO 3: INCERTIDUMBRE ASOCIADA A LA MEDICIÓN	39
3.1. Incertidumbre de la medición.....	39
3.1.1. Estimación de incertidumbres por método de simulación de Monte Carlo.....	42
3.2. Estimación de incertidumbres para pérdida de masa	44
3.2.1. Identificación de fuentes de incertidumbre para pérdida de masa	44
3.2.2. Incertidumbres estándar de pérdida de masa.....	48
3.2.3. Incertidumbres combinada y expandida por simulación de Monte Carlo.....	50
3.3. Estimación de incertidumbre para temperatura	54
3.3.1. Identificación de fuentes de incertidumbre para temperatura.....	55
3.3.2. Incertidumbres estándar de temperatura	55
3.3.3. Incertidumbres combinada y expandida para temperatura.....	56
CAPÍTULO 4: PARÁMETROS DE VALIDACIÓN	59
4.1. Metodología de cuantificación de parámetros de desempeño.....	60
4.1.1. Veracidad	60
4.1.2. Precisión.....	70
4.1.3. Linealidad	81
4.1.4. Límites de detección y cuantificación	85
4.1.5. Sensibilidad	87
4.1.6. Especificidad.....	87
4.1.7. Falsos positivos y falsos negativos	88
4.1.8. Porcentaje de recuperación	90
4.1.9. Robustez.....	91
4.2. Propuesta de implementación del modelo de validación	93
CAPÍTULO 5: ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD.....	101
5.1: Instalaciones y condiciones ambientales.....	102
5.2: Equipamiento.....	109
5.3: Trazabilidad metrológica.....	120
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	123
Conclusiones	123
Recomendaciones	124

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
8. NOMENCLATURA	129
9. APÉNDICES	131
Apéndice 1. Curvas termogravimétricas de oxalato de calcio proporcionadas por el LANOTEC	131
Apéndice 2. Diagrama de flujo para el procedimiento de ensayo.....	134
Apéndice 3. Código de programación en Python empleado para la simulación de estimación de incertidumbre por Método de Monte Carlo	137
Apéndice 4. Propuesta de Informe de Validación para entrega a ECA.....	139
Apéndice 5: Plan de limpieza y desinfección en el laboratorio	152
Apéndice 6: Procedimiento de control de condiciones ambientales	157
Apéndice 7: Mantenimiento del analizador termogravimétrico	163
Apéndice 8: Programa de calibración para el TGA.....	173
Apéndice 9: Utilización, manejo y transporte de materiales de referencia.	180

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1.1. Hallazgos encontrados en la comparación entre la Norma ASTM y el Procedimiento de ensayo del LANOTEC.	12
Cuadro 2.1. Clasificación de las técnicas de análisis térmico (Sierra et al, 2010).....	16
Cuadro 2.2. Parámetros de sugerencia para análisis composicional por TGA para muestras de 20 mg (ASTM, 2014).....	29
Cuadro 2.3. Propiedades físicas y químicas del Carbonato de Calcio (Omari et al, 2016).	30
Cuadro 2.4. Masas esperadas y medidas para el carbonato de calcio.	32
Cuadro 2.5. Propiedades fisicoquímicas del acetato de 2-etoxietilo.	34
Cuadro 2.6. Propiedades fisicoquímicas del oxalato de calcio.	35
Cuadro 2.7. Pérdidas de masa teórica y experimental para el Oxalato de Calcio, junto con su temperatura de descomposición (Lawson-Wood y Robertson, 2016).....	37
Cuadro 3.1. Categorización y descripción de efectos en el cálculo de incertidumbre.	45
Cuadro 3.2. Distribuciones de probabilidad, tipo de evaluación y ecuación para cada fuente de incertidumbre.	48
Cuadro 3.3. Valores descriptivos de las mediciones de pérdida de masa.....	49
Cuadro 3.4. Valores de cálculo para la estimación de incertidumbre de pérdida de masa ...	49
Cuadro 3.5. Distribuciones de probabilidad, tipo de evaluación y ecuación para cada fuente de incertidumbre.	55
Cuadro 4.1. Resultados de masa y temperatura de descomposición obtenidos para ocho corridas de análisis termogravimétrico con patrón de oxalato de calcio.....	60
Cuadro 4.2. Muestra de datos utilizada para análisis de varianza en prueba de precisión. ..	72
Cuadro 4.3. Interpretación de la magnitud del coeficiente de Pearson	83
Cuadro 4.4. Resultados de corridas experimentales sin muestra (TA Instruments, 2004).	86
Cuadro 4.5. Matriz de decisión para prueba de robustez (Magnusson y Ornemark, 2014). .	91
Cuadro 4.6. Matriz de diseño 2^3 en orden estándar.....	92

Cuadro 4.7. Resultados de temperatura de descomposición y pérdida de masa para Polietileno de baja densidad.....	93
Cuadro 4.8. Resultados de temperatura de descomposición y pérdida porcentual de masa de acetato de 2-etoxietilo.....	94
Cuadro 4.9. Registro de realización de corrida por operador para precisión.	95
Cuadro 4.10. Datos obtenidos por triplicado por tres operadores distintos.	95
Cuadro 4.11. Masas de muestra utilizadas para determinación de linealidad.	96
Cuadro 4.12. Determinación de linealidad en la temperatura de descomposición.....	97
Cuadro 4.13. Propuesta de registro de datos para prueba de linealidad de masa utilizando oxalato de calcio.	97
Cuadro 4.14. Diseño factorial 2^3 para el ensayo de termogravimetría.	98
Cuadro 4.15. Diseño experimental 2^3 para cuantificación de robustez.	100
Cuadro 5.1. Fuentes de condiciones adversas que pueden afectar los resultados.....	102
Cuadro 5.2. Cumplimiento de requisitos para el apartado 6.4.13 de la norma.....	119
Cuadro A.4.1. Materiales de referencia certificados para la validación del TGA.	141
Cuadro A.4.2. Diseño factorial 2^3 para determinación de robustez del ensayo.....	147
Cuadro A.4.3. Valores obtenidos de los parámetros para declaración de conformidad.	150
Cuadro A.5.1. Roles y responsabilidades del personal de limpieza del laboratorio.....	155
Cuadro A.5.2. Procedimiento de plan de limpieza por ejecutar en el Laboratorio.....	156
Cuadro A.6.1. Roles y responsabilidades para el control de condiciones ambientales.	159
Cuadro A.7.1. Roles y responsabilidades para el mantenimiento del TGA.	165
Cuadro A.8.1. Roles y responsabilidades del programa de calibración del TGA.	174
Cuadro A.8.2. Características de la microbalanza del analizador termogravimétrico.	175
Cuadro A.8.3. Características de la termocupla del analizador termogravimétrico.	175
Cuadro A.8.4. Propuesta de registro de datos para realizar la comprobación intermedia.	1757
Cuadro A.8.5. Propuesta de registro de datos para conformidad de calibración.	1758
Cuadro A.9.1. Roles y responsabilidades del uso y manejo de los MRC.	184
Cuadro A.9.2. Información general del material de referencia.....	185

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Apertura del aparato termogravimétrico para muestra (Mohomed, 2016).	9
Figura 1.2. Colocación de muestra en platillo de platino y termocupla en el portamuestras (Mohomed, 2016).	10
Figura 2.1. Diagrama de bloques de un sistema de análisis térmico completo	17
(Wilches et al, 2007).....	17
Figura 2.2. Esquema de diseño de una termobalanza (Adaptado de Wilches et al, 2007). ...	19
Figura 2.3. Esquema de un analizador termogravimétrico (Adaptado de Wilches et al, 2007).	21
Figura 2.4. Análisis termogravimétrico de un mineral arcilloso (Zambrano Arévalo, 2014)..	22
Figura 2.5. Curvas de reacción química determinada por termogravimetría (Widmann, 2001).	24
Figura 2.6. Efectos gravimétricos por fusión (Widmann, 2001).	24
Figura 2.7. Curvas de efectos gravimétricos en el análisis TGA (Widmann, 2001).....	25
Figura 2.8. Curva termogravimétrica para caucho (ASTM, 2014).	27
Figura 2.9. Estructura química del Carbonato de Calcio (Omari et al, 2016).	30
Figura 2.10. Curva de pérdida de masa para el Carbonato de Calcio (PerkinElmer, 2015)....	31
Figura 2.11. Monómero y moléculas de polietileno de alta y baja densidad.....	33
Figura 2.12. Curvas de análisis termogravimétrico de cinco polímeros. (Yang, 2018).....	33
Figura 2.13. Molécula de acetato de 2-etoxietilo (Sigma Aldrich, 2020).	34
Figura 2.14. Análisis termogravimétrico del Acetato de 2-Etoxietilo. (TA Instruments, 2004)	35
Figura 2.15. Mesetas de pérdida de masa para el Oxalato de Calcio (Lawson-Wood y Robertson, 2016).....	36
Figura 3.1. Propagación de incertidumbres por Método de Monte Carlo (Delgado y Hernández, 2009).....	43
Figura 3.2. Esquema general del principio de simulación Monte Carlo.	43
Figura 3.3. Diagrama de Ishikawa para el análisis termogravimétrico.....	45

Figura 3.5. Identificación de distribución individual para las pérdidas de masa.....	51
Figura 3.6. Resultados de estimación de incertidumbre por MMC para las tres mesetas de medición.....	53
Figura 3.7. Tiempo de medición en función de la temperatura para la primera corrida experimental.....	57
Figura 3.8. Incertidumbres expandidas de temperatura obtenidas por simulación de MMC	58
Figura 4.1. Curva Gaussiana de distribución normal de los datos (Larson y Farber, 2009)....	63
Figura 4.2. Prueba de normalidad para la pérdida de masa en la tercera meseta.	63
Figura 4.3. Patrones identificables para prueba de independencia de datos (Minitab, 2019)	64
Figura 4.4. Residuos en función del orden para los datos de pérdida de masa.....	64
Figura 4.5. Prueba de Grubbs para masa y temperatura de la Meseta 3.....	65
Figura 4.6. T-crítico para la prueba T-Student de pérdida de masa.	66
Figura 4.7. Resultados de prueba T-Student para la pérdida de masa.....	67
Figura 4.8. Prueba de normalidad para la temperatura de la tercera meseta de medición..	68
Figura 4.9. Residuos en función del orden para los de temperatura.	68
Figura 4.10. Resultados de prueba T-Student para temperatura.....	69
Figura 4.11. Prueba de normalidad para precisión de pérdida de masa.....	73
Figura 4.12. Varianza constante para un conjunto de datos (Minitab, 2019).....	74
Figura 4.13. Gráfica de Residuos en función de valores ajustados para ANOVA.	75
Figura 4.14. Comportamientos atípicos del supuesto de varianza constante (Minitab, 2019).	75
Figura 4.15. Residuos en función del orden de observación para independencia de datos..	76
Figura 4.16. Prueba de Grubbs para la meseta dos de medición.....	76
Figura 4.17. Gráfico de comparación de intervalos para varianzas no iguales.	77
Figura 4.18. Gráfico de comparación de intervalos para varianzas iguales.	78
Figura 4.19. Prueba de normalidad para precisión de temperatura.....	79
Figura 4.20. Gráfica de Residuos en función de valores ajustados para temperatura.....	79
Figura 4.21. Residuos en función de orden de observación para temperatura.....	80

Figura 4.22. Comparación de intervalos de medias de temperatura.....	81
Figura 4.23. Linealidad de temperatura obtenida para CaOx	82
Figura 4.24. Linealidad de masa obtenido por regresión lineal.	84
Figura 4.25. Modificación de límite para incluir casos positivos y casos negativos (U.S. Fish & Wildlife Science, 2004).....	88
Figura 4.26. Matriz de prueba para sensibilidad, especificidad y falsos positivos y negativos.	89
Figura 5.1. Sistema de etiquetado de equipos empleado en el laboratorio (LANOTEC, 2018)	115
Figura A.1.1. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 9.738 mg	131
Figura A.1.2. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 8.613 mg	131
Figura A.1.4. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 12.827 mg	132
Figura A.1.5. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 7.784 mg	133
Figura A.1.6. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 9.924 mg	133
Figura A.2.1. Diagrama de flujo para el proceso general de análisis termogravimétrico. ...	134
Figura A.2.2. Diagrama de flujo para la carga de la muestra en la plataforma de medición.	135
Figura A.2.3. Diagrama de flujo para el enfriamiento del horno.....	135
Figura A.4.1. Matriz de representación para sensibilidad, especificidad, falsos positivos y falsos negativos.....	148
Figura A.6.1. Gráfico de control para la temperatura del laboratorio.	160
Figura A.6.2. Gráfico de control para humedad relativa del laboratorio.	161
Figura A.7.1. Ejemplo de establecimiento de fechas para mantenimiento mensual.....	164

INTRODUCCIÓN

El Laboratorio Nacional de Nanotecnología en cumplimiento de su misión de realizar actividades de investigación, docencia y servicios tecnológicos, que les permitan contribuir al progreso de los sectores empresarial, académico, gubernamental y social de Costa Rica (CENAT, 2017), se encuentra en el proceso de implementación de su sistema de gestión de calidad basado en la Norma ISO/IEC 17025:2017, con lo cual se espera garantizar la calidad y confiabilidad de sus ensayos de laboratorio, al brindar resultados fidedignos, promover la competencia técnica de su personal y especificaciones de sus equipos; por lo que, para el cumplimiento de los requisitos y lineamientos, se plantea la meta inicial de validar el ensayo de termogravimetría.

El análisis termogravimétrico (TGA) permite caracterizar los polímeros empleados en la industria de dispositivos médicos, al proveer información tanto térmica como química, ya que identifica los cambios de masa que sufre la muestra cuando se somete a variaciones de temperatura, por lo que se conocen las condiciones a las cuales los materiales analizados se descomponen bajo una tasa térmica constante (Rodríguez y Villegas, 2012). Lo anterior corresponde a uno de los métodos a los cuales los fabricantes de dispositivos médicos pueden recurrir para establecer y seguir los sistemas de calidad que cumplan con las especificaciones del caso, según los diferentes entes regulatorios pertinentes, tales como la FDA, la cual se preocupa por la garantía que los proveedores de dispositivos médicos provean en la efectividad del instrumento (FDA, 2010). La técnica de termogravimetría es también ampliamente utilizada en la caracterización de polímeros, carbón y arcillas, además, se utiliza en el análisis de suelos, productos alimenticios y cultivos (Rodríguez y Villegas, 2012).

La razón de enfoque de este ensayo corresponde a que representa un vínculo entre las labores del laboratorio y la Industria, de manera que se garantice la calidad de las materias primas empleadas en la fabricación de dispositivos médicos y del producto terminado, los cuales se encuentran entre los principales productos de exportación a nivel nacional (PROCOMER, 2017), por lo tanto, la mejora continua en la fabricación de los mismos promueve la competitividad del país, así como su desarrollo económico y social.

Para lograr la acreditación del ensayo ante el Ente Costarricense de Acreditación (ECA), se necesita primeramente su validación, de manera que se provea evidencia objetiva sobre el cumplimiento de los requisitos particulares para el uso específico propuesto (Lazos y Hernández, 2004). El alcance de la validación depende a su vez del tipo de método empleado, por lo que una determinación adecuada del método aplicado sobre el ensayo de termogravimetría permite identificar los parámetros de desempeño que deben ser examinados, junto con los criterios de aceptación a los que se someterán; de manera que los resultados obtenidos puedan ser evaluados tanto por comparación directa, como por pruebas estadísticas, con el fin de declarar conformidad del método al cumplir con los lineamientos establecidos en el diseño experimental (ECA, 2014a).

Una vez adoptados los requerimientos de la norma, se podrán esperar resultados que incrementen la confianza de los clientes, la reducción de costos y materias primas empleadas, así como la productividad en el área de trabajo; al regirse por procesos estandarizados internacionalmente; con lo cual se permite una mejora continua en el laboratorio y, por ende, su incremento en la competitividad a nivel nacional (Guaila y Grefa, 2015). Lo anterior corresponde a algunas de las tareas actualmente requeridas para todo Ingeniero Químico; es decir, no limitarse al conocimiento del proceso, sino también al método apropiado de mejora y garantía de la calidad en sus resultados.

La meta principal de este proyecto de graduación consiste en proveer las herramientas y análisis estadísticos necesarios para acercar al LANOTEC a una futura acreditación exitosa ante el Ente Costarricense de Acreditación, por medio de una correcta validación del ensayo. Lo mismo se pretende alcanzar a través de la consulta de diversas fuentes bibliográficas que permitan un mejor entendimiento de los principales temas concernientes tanto a la acreditación de ensayos, como al análisis termogravimétrico, tales como:

- Requisitos de acreditación en laboratorios de ensayo.
- Norma ISO 17025:2017, su implementación y acreditación con el Ente Costarricense de Acreditación.
- Análisis de termogravimetría en polímeros.

- Validación de ensayos según el ECA: búsqueda, cumplimiento y aceptación de parámetros de desempeño.
- Políticas del Ente Costarricense de Acreditación y la Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida (GUM).

Para obtener un conocimiento detallado del procedimiento llevado a cabo por el LANOTEC, se realizó una comparación entre el método de prueba estándar ASTM E1131: *Análisis Composicional por Termogravimetría* y el procedimiento documental con el que cuenta el Laboratorio, de manera que se identificó la categoría y los parámetros de desempeño que requieren ser estudiados. El cálculo de incertidumbre se realizó por medio de la determinación de la ecuación del mensurando, seguido de la identificación de las principales fuentes de incertidumbre, además del uso de metodologías de cálculo estandarizadas, tales como la Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida y su método de estimación de Monte Carlo.

Junto con la incertidumbre asociada al ensayo y la identificación del tipo de método ejecutado, se expresaron los principales parámetros de desempeño que deben ser medidos y analizados estadísticamente, entre los cuales es posible encontrar: precisión, veracidad, robustez, entre otros. Por lo que se documentó la cantidad de corridas necesarias, método de análisis estadísticos y límite de aceptación.

La recopilación de la información detallada anteriormente permitió elaborar tanto el documento final de Proyecto de Graduación, como el informe final de validación que el Laboratorio Nacional de Nanotecnología debe disponer ante el ECA como uno de los requisitos para alcanzar la acreditación el ensayo termogravimétrico empleado para el análisis composicional de los polímeros usados en la industria de dispositivos médicos.

CAPÍTULO 1: VALIDACIÓN DE ENSAYOS

Para la acreditación de ensayos de laboratorio según la norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, se requiere tanto del desarrollo e implementación de un Sistema de Gestión de Calidad, como la validación del ensayo en estudio. La Institución encargada de la supervisión del cumplimiento de dichos requisitos corresponde al Ente Costarricense de Acreditación, el cual cita el término de validación como (ECA, 2014b):

“Proceso de establecer los parámetros y limitaciones de desempeño del método, así como de identificar los factores que pueden influir en el cambio de dichos parámetros y limitaciones; por lo que permite demostrar que el método es adecuado para el propósito, esto es, para resolver un problema analítico particular”

La validación puede aplicarse a métodos, procesos, procedimientos, diseños y similares, siendo un derivado del Ciclo de Deming o PHVA (Planear, Hacer, Verificar, Ajustar), también interpretado como una aplicación del método científico (Lazos y Hernández, 2004).

Según el planteamiento del ciclo anterior, se deben hacer planes para que las características de la herramienta satisfagan los requisitos, y así experimentar y comparar los resultados del experimento, es decir, sus características, de manera que se identifiquen los ajustes necesarios por realizar con la finalidad de que los nuevos resultados satisfagan los requisitos planteados. Donde los ajustes identificados se realizan sobre la herramienta y no sobre los requisitos, ya que, si éstos se modificaran se podría alterar la función y con ello la expresión que se pretendía validar (Lazos y Hernández, 2004).

A continuación, se desarrollan los requisitos dictados por el Ente Costarricense de Acreditación para laboratorios de ensayo. Seguido de un análisis al método de ensayo por validar y su comparación contra la norma de referencia.

1.1. Requisitos de validación de ensayos

El Ente Costarricense de Acreditación es la organización responsable de otorgar y emitir las acreditaciones en el país para los laboratorios de ensayo y calibración, laboratorios clínicos, organismos de inspección, entre otros, con lo cual contribuye a la mejora de calidad y productividad de empresas e instituciones. A través del planteamiento de su misión de respaldar la competencia técnica y credibilidad de los entes acreditados y así asegurar que sus servicios mantengan la calidad bajo la cual fue reconocida (ECA, 2021).

En cuanto a requisitos para laboratorios, su guía de Criterios para Evaluación y Acreditación de Laboratorios bajo la norma INTE-ISO/IEC 17025:2017 establece los criterios de referencia que deben ser aplicados, además de los requisitos complementarios a los citados en la norma de referencia (ECA, 2019).

Debido al alcance del trabajo centrado en el ensayo de termogravimetría, se omiten los requisitos referentes a actividades de calibración (no realizadas por el LANOTEC), y muestreo. Para este último se conoce que no es un paso necesario para llevar a cabo el ensayo, además que la misma guía dictamina que si al realizar la verificación se obtienen resultados satisfactorios para todos los parámetros de desempeño, se concluye que el muestreo no tiene influencia significativa y, por lo tanto, estaría validado junto con el método de ensayo (ECA, 2019).

Para el caso del LANOTEC, se conoce que dependiendo del tipo de material que se vaya a analizar, podría llevarse a cabo una preparación de muestras antes de iniciar con el análisis. Así, por ejemplo, los frascos contenedores de líquidos suelen agitarse antes de tomar el espécimen, mientras que, para el caso de sólidos, se podrían aleatorizar los puntos de donde se obtenga la muestra con el fin de homogenizarla tanto como sea posible. Sin embargo, ninguno de los escenarios anteriores representa muestreo en el laboratorio, por lo que la selección de parámetros de validación del método de termogravimetría se enfocó únicamente en los dictaminados para laboratorios de ensayo.

En cuanto a los laboratorios de ensayo, en dicha guía se dicta que cuando se utilicen métodos normalizados, tal cual se describen en sus documentos de referencia, se debe verificar el cumplimiento de los siguientes parámetros (ECA, 2019):

- Veracidad
- Precisión
- Linealidad
- Límites de detección y cuantificación
- Sensibilidad
- Especificidad
- Falsos positivos o falsos negativos
- Recuperación
- Incertidumbre
- Robustez

Donde dicha verificación debe ser realizada contra valores meta establecidos en la norma o por referencia del método; para los casos en que no se cuente con estos valores meta, se deben establecer por medio de documentos técnicos o en consenso con el cliente. Además, cuando algún parámetro no sea aplicable, se debe documentar una justificación técnica (ECA, 2019).

Los resultados de la cuantificación de dichos parámetros de desempeño deben ser documentados en un informe de verificación de métodos, el cual debe contener, al menos, la siguiente información (ECA,2019):

- Objetivo
- Alcance
- Personal que participa
- Equipos, patrones, materiales de referencia, utilizados en la verificación
- Procedimiento de verificación utilizado
- Parámetros de desempeño o especificación de los requisitos

- Determinación de las características de desempeño (criterios de aceptación, datos y análisis de datos).
- Resultados obtenidos
- Declaración de cumplimiento respecto a los resultados obtenidos en la verificación de los parámetros de desempeño, detallando su aptitud para el uso previsto.

1.2. Análisis del ensayo de termogravimetría

Para verificar que se cumplía con el requisito de contar con un método normalizado tal cual se describe en el documento de referencia, se inició por un estudio de la norma ASTM y el procedimiento por implementar en el laboratorio, PE-02 Análisis termogravimétrico (TGA).

La Norma ASTM E1131-08: *“Método de prueba estándar para análisis composicional por termogravimetría”* provee una técnica general para determinar la cantidad de materia volátil, combustible y cenizas de los compuestos. Entre sus principales características se pueden citar (ASTM, 2014):

- Es aplicable tanto a sólidos como a líquidos
- El rango de temperatura se encuentra desde temperatura ambiente hasta 1000 °C
- Utiliza ambientes de gas tanto inerte y reactivo
- Los valores se presentan únicamente en unidades SI, por lo que no incluye ninguna otra clase de unidades de medida

Como se definirá más a detalle en el Capítulo 2, el ensayo termogravimétrico se basa en el registro de datos de pérdida de masa que sufra la muestra a una tasa de calentamiento controlada, como función del tiempo o la temperatura. Para lograr este fin, se debe seguir el procedimiento descrito en la norma.

1.2.1. Procedimiento de Ensayo de la Norma ASTM E1131-08

De manera general, se tiene que el ensayo debe iniciarse estableciendo la atmósfera inerte de trabajo (nitrógeno), al flujo deseado de medición, donde los rangos pueden variar de entre

10 mL/min hasta 100 mL/min. Se debe también tarar la balanza, posicionar en 0 la señal de medición de masa y “abrir” el aparato termogravimétrico para exponer el portamuestras; es decir, el horno descenderá de su posición normal, para permitir que el portamuestras pueda ser utilizado por el analista; tal y como se muestra en la Figura 1.1 (ASTM, 2014).

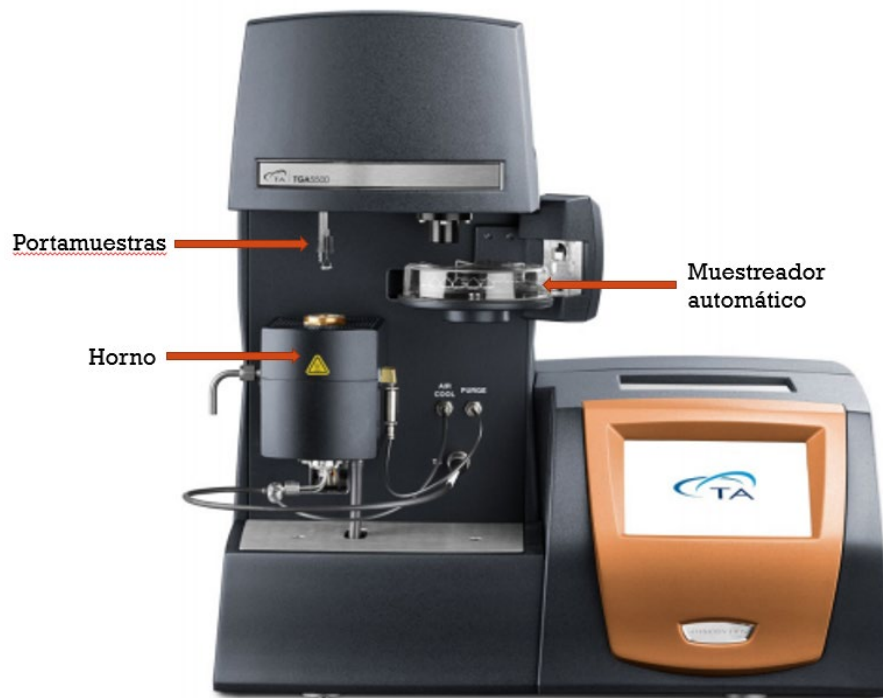


Figura 1.1. Apertura del aparato termogravimétrico para muestra (Mohomed, 2016).

La Figura anterior muestra un modelo de TGA con muestrador automático, donde el platillo de platino es colocado en éste y el equipo se encarga de colocarlo en el portamuestras de manera automática; sin embargo, existen analizadores termogravimétricos sin esta variante, donde la muestra debe colocarse de manera manual.

En cuanto al espécimen, se debe preparar según lo dictado en la norma, que corresponde a la preparación de muestras que lleva a cabo el LANOTEC, según lo mencionado en el apartado 1.1.

Una vez que se cuenta con un espécimen listo para ser analizado, se debe colocar en el platillo de platino, el cual a su vez se debe instalar en el portamuestras del equipo. Además, el sensor de temperatura se debe localizar en la misma posición que se haya utilizado para la calibración. La Figura 1.2 muestra la configuración requerida de muestra y termocupla requerida para iniciar el ensayo.

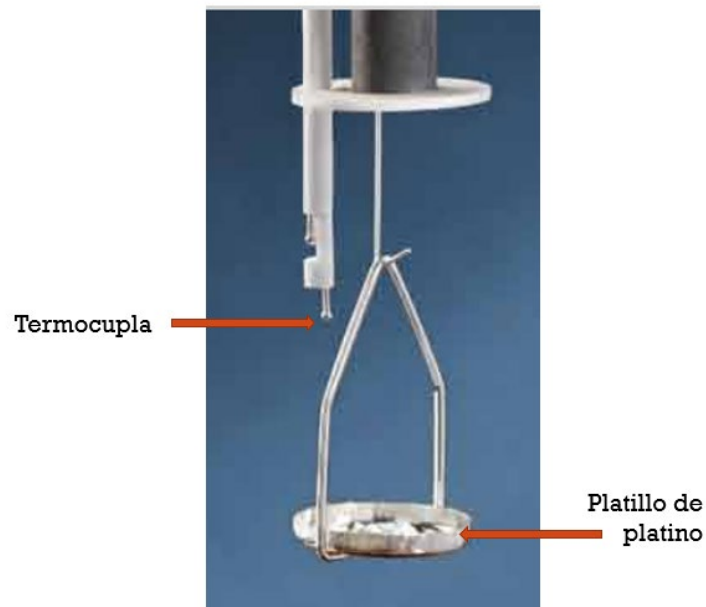


Figura 1.2. Colocación de muestra en platillo de platino y termocupla en el portamuestras (Mohomed, 2016).

El último paso para la manipulación del equipo corresponde a su “cerrado” (ASTM, 2014). Lo anterior se realiza a través del ascenso del horno a su posición inicial, cubriendo completamente el área alrededor del portamuestras y garantizando a su vez que la atmósfera en la que se realiza la toma de datos se encuentra controlada.

Al iniciar el ensayo y toma de datos, se registra la masa inicial y posteriormente se permite que el programa de calentamiento actúe según las rampas de calentamiento programadas, las cuales corresponden a los aumentos de temperatura con respecto al tiempo definidos por el analista luego de un estudio preliminar de la muestra. La norma ASTM provee además

recomendaciones de rangos de temperatura y calentamiento según el tipo de material por analizar (ASTM, 2014).

Los siguientes pasos dados por la Norma ASTM E1131-08 describen aspectos sobre representación de datos en miligramos o pérdida de masa porcentual, además de definición de curvas según la cantidad de componentes que se deseen mostrar; sin embargo, los mismos se inclinan hacia recomendaciones prácticas y requisitos por cumplir, por lo que no se considerarán como influyentes en el alcance de este Proyecto.

La norma define también que, dependiendo del material, se puede realizar un cambio de atmósfera inerte (nitrógeno) a reactiva (aire u oxígeno), una vez que se haya establecido una meseta de pérdida de masa en el rango de temperatura de 600 °C a 950 °C. De igual manera, a altas temperaturas se espera la finalización del ensayo, por lo que los últimos pasos instrumentales corresponden a permitir que el programa finalice el calentamiento de la muestra según las rampas definidas, para así proceder a purgar el gas y realizar los cálculos del reporte, los cuales se detallan en la Sección 2.4: Análisis composicional por termogravimetría (ASTM, 2014).

Como se mencionó anteriormente, la finalidad de estudiar el procedimiento establecido por la Norma ASTM E1131-08, fue el de compararlo contra el Procedimiento de ensayo PE-02 Análisis termogravimétrico (TGA), desarrollado por el LANOTEC, con el fin de identificar si se cumplía el requisito dado por el ECA para verificación de ensayos, donde se deben utilizar métodos normalizados tal cual se describen en los documentos de referencia.

1.2.2. Procedimiento PE-02 Análisis termogravimétrico del LANOTEC

Este Procedimiento, al ser específico para el uso en el laboratorio, cuenta con detalles adicionales a lo dispuesto en la norma. Por lo que para el presente análisis se dará enfoque únicamente a lo referente al Proceso de ensayo de TGA (sección 7).

Al comparar ambos documentos, se encontraron tres diferencias entre lo establecido por la norma y lo realizado al seguir el método de ensayo del LANOTEC. Sin embargo, se logró

identificar que las mismas no representaban riesgos a la validez de los resultados. El Cuadro 1.1 resume los principales hallazgos encontrados junto a su justificación.

Cuadro 1.1. Hallazgos encontrados en la comparación entre la Norma ASTM y el Procedimiento de ensayo del LANOTEC.

Norma ASTM	Procedimiento PE-02	Justificación
<p>Dependiendo del tipo de material, se realiza un cambio de atmósfera inerte a oxígeno en el rango de temperaturas entre 600 °C a 950 °C, luego de que se haya establecido una meseta de pérdida de masa.</p>	<p>Todas las corridas se realizan bajo atmósfera inerte (nitrógeno) en su totalidad.</p>	<p>Dado que depende del tipo de material, no se establece como un lineamiento obligatorio. El laboratorio no realiza cambios de atmósfera con el fin de evitar reacciones imprevistas en el rango de temperatura, es decir, se prefiere realizar toda la determinación termogravimétrica bajo condiciones tan homogéneas como sea posible.</p>
<p>El análisis composicional se realiza a través de la identificación de puntos de temperatura determinados que establecen la cantidad de material altamente volátil, medianamente volátil, combustible y cenizas (ver sección 2.4)</p>	<p>La identificación de componentes de la muestra se realiza de manera individual, identificando los componentes puntuales del espécimen.</p>	<p>Si la entrega de resultados se llevara a cabo siguiendo la norma, se limitaría únicamente a la identificación de puntos mencionada; sin embargo, en el LANOTEC se cuenta con un grupo de investigadores que se dedica a estudiar ampliamente los resultados obtenidos, desde las reacciones determinantes hasta la naturaleza del analito, por lo que la entrega de resultados es mucho más completa que la establecida por la norma.</p>
<p>La cantidad de muestra requerida por la norma es de 10 mg a 30 mg, con la opción de utilizar masas menores si el espécimen pudiera ensuciar el instrumento o causar baja reproducibilidad de los resultados.</p>	<p>Se establece una masa de 5 mg a 10 mg, con la posibilidad de utilizar masas mayores según el criterio del analista; sin embargo, no se define el máximo permitido.</p>	<p>Se planea establecer un rango de masas correctamente definido para la medición de masa inicial, utilizando el mínimo identificado por el laboratorio, mientras que el máximo sería delimitado por la norma (ver sección 4.9)</p>

Durante el análisis se identificó además que el procedimiento PE-02 establece que la carga de la muestra puede realizarse tanto de manera manual como automática, aunque el modelo de TGA del laboratorio cuenta con un portamuestras automático, similar al mostrado en la Figura 1.1

Por visitas al laboratorio, se conoce que la adición de la opción de carga manual se realizó debido a que el portamuestras del equipo ha presentado fallos a lo largo del tiempo, y la falta de inclusión de esta opción podría representar paros en la venta de servicios del laboratorio. Sin embargo, se desconoce si dicho cambio representa alguna afectación en los resultados del ensayo.

Al revisar el manual y hojas de funcionamiento del equipo, no se encontró mención a la carga manual de la muestra. Debido a la naturaleza misma del diseño del equipo, se espera que el analista tenga el mínimo riesgo de contacto con la termocupla u otra parte interna del equipo, y con esto, comprometer su calibración y funcionamiento.

A pesar de que lo anterior no represente una inconsistencia a los requisitos de norma, ya que en la misma únicamente se establece que la carga de la muestra se debe realizar cuidadosamente, se plantea identificar si la inclusión de carga manual representa alguna diferencia significativa en los resultados del ensayo. Lo anterior se realizará en la futura validación del método por parte del laboratorio, a través de la selección del tipo de carga como uno de los factores por estudiar en el diseño estadístico 2^3 del parámetro de desempeño robustez, cuyo diseño se dejará plasmado a nivel teórico en la Sección 4.9 del presente Proyecto.

Lo anterior se adiciona como parte de los puntos de mejora encontrados para el laboratorio.

CAPÍTULO 2. ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

El análisis termogravimétrico corresponde a la representación gráfica de los cambios de masa sufridos por la muestra a lo largo del tiempo de determinación analítica, donde es posible identificar las principales pérdidas de masa, según la rampa térmica definida para el experimento. Este ensayo se encuentra dentro de los métodos de análisis térmico más empleados; sin embargo, existe otra gran diversidad de pruebas de análisis que permiten caracterizar las muestras de estudio. A continuación, se introducirán las principales propiedades de los ensayos, para así finalizar con un detalle profundo del análisis termogravimétrico y el estudio de sus variables y equipos de experimentación.

2.1. Herramientas de análisis térmico

Se conoce como análisis térmico al conjunto de técnicas para medición de propiedades físicas de una sustancia y los productos de su reacción al variar un programa de temperatura controlado. Dicho análisis se utiliza en determinaciones tanto cuantitativas como cualitativas, por lo que las muestras se caracterizan e identifican de acuerdo con su comportamiento ante variaciones térmicas, de manera que se provee información cualitativa sobre la composición y estructura de las fases presentes en la muestra analizada, mientras que a partir de los cambios de peso y entalpía registrados a lo largo del rango de calentamiento, se obtiene información cuantitativa de la muestra (Wilches et al, 2007).

Existen más de una docena de análisis térmicos, por lo que su aplicabilidad cubre distintas necesidades de la industria, desde el control de calidad de la materia prima, hasta elementos de investigación en materiales como polímeros, arcillas y metales (Wilches et al, 2007). El uso de estas técnicas ha establecido la Confederación Internacional para el Análisis Térmico y Calorimetría (ICTAC por sus siglas en inglés), la cual promueve la comprensión internacional y cooperación a través de la organización de congresos y el trabajo de sus comités científicos (ICTAC, 2014). ICTAC estableció una nomenclatura donde una propiedad de la muestra se monitoriza frente a una variación de la temperatura, mientras que la temperatura se

programa en una atmósfera controlada, dando como resultado gráfico la curva de análisis térmico (Sierra et al, 2010). En el Cuadro 2.1 se muestran algunos de los análisis térmicos más empleados, junto a su propiedad física de medición.

Cuadro 2.1. Clasificación de las técnicas de análisis térmico (Sierra et al, 2010).

Propiedad física	Técnica
Variación de masa	Termogravimetría (TGA) Determinación isobárica del cambio de masa
Temperatura / Entalpía	Análisis térmico diferencial (DTA) Calorimetría de barrido diferencial (DSC)
Propiedades elásticas	Termodilatometría
Propiedades mecánicas	Análisis termomecánico (TMA)
Propiedades acústicas	Termosonimetría Acústica térmica
Propiedades ópticas	Termooptometría
Propiedades eléctricas	Termoelectrometría
Propiedades magnéticas	Termomagnetometría
Técnicas combinadas	Análisis de los gases desprendidos (EGA) Detección de los gases desprendidos (EGD)

Mediante el uso de microprocesadores, la técnica de análisis se ha logrado simplificar, al permitir el calentamiento a velocidad y ambiente controlados en el horno del equipo; por lo que los cambios sufridos por la muestra se monitorean y registran por transductores especiales que generan señales de voltaje, las cuales se amplifican, digitalizan y almacenan junto con la respuesta del sistema como temperatura de la muestra. Dichos datos también se representan como curvas de calentamiento en tiempo real; es decir, el uso de microprocesadores permite una automatización del sistema, además de casi eliminar los errores de proceso donde se deban repetir los análisis (Wilches et al, 2007).

De manera general, los análisis térmicos por medio de equipos computarizados se llevan a cabo según el siguiente diagrama de bloques.

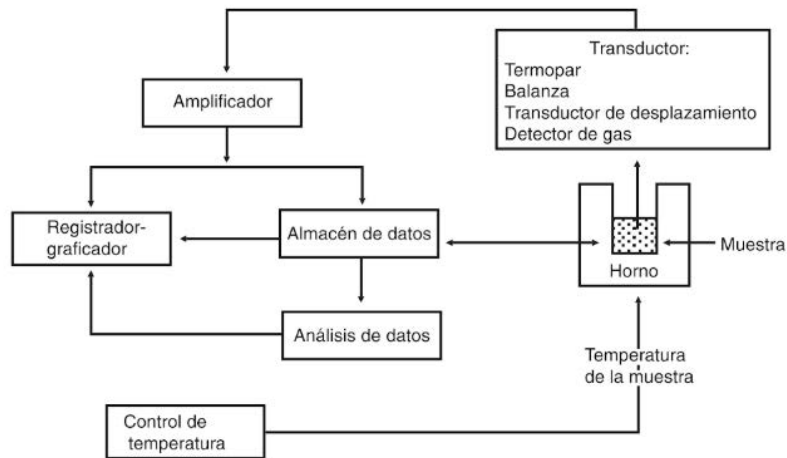


Figura 2.1. Diagrama de bloques de un sistema de análisis térmico completo (Wilches et al, 2007).

De las técnicas de análisis térmico mostradas en el Cuadro 2.1, destacan los análisis de medición: calorimetría de barrido diferencial (DSC), termogravimetría (TGA), análisis térmico diferencial (DTA) y análisis termomecánico (TMA), por su amplio uso en caracterización y análisis a nivel industrial.

Para el primer caso, el DSC (differential scanning calorimetry), se lleva a cabo al medir las diferencias en la cantidad de calor entre la sustancia de estudio y una determinada como patrón de referencia en función de la temperatura, al someter ambas a un programa controlado de calentamiento. Al presentarse un cambio físico o químico (transición térmica) que pueda absorber o emitir calor en la muestra, se adiciona la energía necesaria ya sea a la muestra o a la referencia que sea capaz de mantener ambas sustancias a la misma temperatura. Esta técnica de análisis cuenta con las variantes de DSC potencia compensada, DSC de flujo de calor, DSC de presión y análisis térmico diferencial. El Análisis térmico diferencial (DTA) suele tomarse en cuenta como una variante del DSC; ya que se lleva a cabo a través de la medición de la diferencia de temperatura y un patrón, sin embargo, la diferencia se encuentra en la aplicación de la curva de calentamiento, ya que, para este caso la temperatura de la muestra se aumenta linealmente con el tiempo y se controla la diferencia de temperatura (ΔT) entre ambas sustancias, la cual se grafica en función del calentamiento

empleado para obtener el termograma. Por último, el análisis termomecánico (TMA) se encarga de proveer información sobre dilatación, contracción y alargamiento de los materiales en función de la temperatura aplicada sobre la muestra (Wilches et al, 2007).

2.2. Análisis termogravimétrico

El análisis termogravimétrico o termogravimetría (TGA) es una técnica de análisis de laboratorio en la que se determinan las transformaciones físicas y químicas de una sustancia a través de sus cambios de masa frente a la aplicación de calor a altas temperaturas y sin necesidad de enfriamiento (Zambrano Arévalo, 2014). Durante la determinación experimental, el calor transferido puede aportar la energía necesaria para que se lleve a cabo la transformación de la materia o una reacción química, por lo que los resultados del método se obtienen al registrar gráficamente los cambios sufridos en la masa de muestra conocida, dando como resultado un termograma o curva termogravimétrica, la cual se suele presentar como porcentaje de pérdida de masa en función de la temperatura o el tiempo (Sierra et al, 2010).

De manera general, se pueden definir tres tipos de análisis termogravimétricos (Sierra et al, 2010):

- Análisis termogravimétrico isotérmico: se registran los cambios de masa al mantener una temperatura constante.
- Análisis termogravimétrico cuasi isotérmico: se realiza un calentamiento sobre la muestra por analizar mientras la masa es constante y se estabiliza la temperatura cuando se producen los cambios de masa.
- Análisis termogravimétrico dinámico: se calienta la muestra en una atmósfera controlada con una rampa de temperatura previamente fijada.

2.2.1. Instrumentación para el análisis termogravimétrico

Los instrumentos termogravimétricos basan la confiabilidad de sus resultados en sus termobalanzas, las cuales permiten la medida continua del peso de la muestra con una gran sensibilidad, dentro de una atmósfera controlada con nitrógeno o argón de ambiente inerte, o bien, por aplicación de vacío a presión reducida. Además, el equipo debe contar con un horno de zona de calentamiento uniforme y mayor a la muestra que no afecte la sensibilidad de la termobalanza, junto con amplios rangos de calentamiento con adecuado aislamiento dentro de paredes inertes (Zambrano Arévalo, 2014).

Balanza

Los modelos comerciales varían en diseño y sensibilidad, por lo cual se pueden encontrar en rangos de medición desde 1 mg hasta 100 mg; sin embargo, las balanzas más comúnmente utilizadas cuentan con intervalos establecidos entre 5 mg y 20 mg. El diseño debe contener el soporte de la muestra dentro del horno, pero a su vez debe permitir que el resto de la balanza se encuentre térmicamente aislado del mismo. Su método de operación general se ilustra en la Figura 2.2.

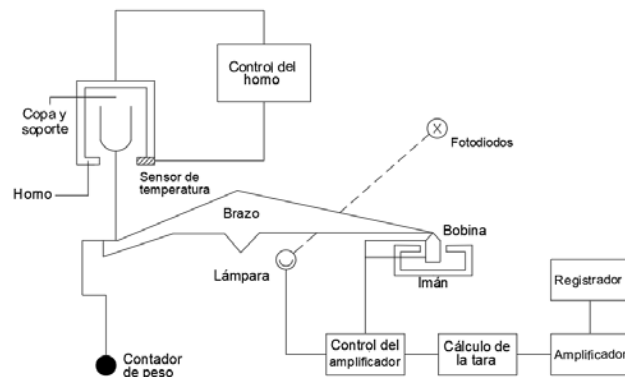


Figura 2.2. Esquema de diseño de una termobalanza (Adaptado de Wilches et al, 2007).

En estos equipos, los cambios en la muestra provocan una desviación del brazo, el cual se interpone al paso de la luz entre una lámpara y uno de los fotodiodos dando como resultado una disminución en la corriente fotodiódica, la misma se amplifica para alimentar la bobina

que se encuentra entre los polos de un imán permanente, generando así un campo magnético producto de la corriente en la bobina que devuelve el brazo a su posición original. La amplificación de corriente dada por el fotodiodo se recolecta y se convierte en datos sobre pérdida de masa, según el sistema de adquisición de datos (Wilches et al, 2007).

Horno

Suelen operar entre una temperatura ambiente hasta 1500 °C, con velocidades de calentamiento variables, donde las rampas de operación pueden alcanzar flujos de 200 °C/min. Como se mencionó anteriormente, se debe mantener la parte exterior del horno perfectamente aislada para evitar la transferencia de calor a la balanza. Los gases de trabajo suelen ser nitrógeno y argón, los cuales se encargan de realizar purgas sobre el horno y a la vez, previenen la oxidación de la muestra. Además, dependiendo del tipo de análisis, puede ser recomendable realizar cambios al gas de purga durante la determinación analítica, ya que los mismos pueden llevar a cabo cambios o transformaciones buscados en la muestra (Wilches et al, 2007).

Analizador termogravimétrico

De acuerdo con Wilches et al (2007), el analizador debe encargarse de registrar los cambios ocurridos en la masa colocada en un platillo o crisol, a medida que se incrementa el flujo de calor, donde la muestra se mantendrá dentro del horno sobre un soporte de cuarzo unido a la balanza de lectura continua y automática. Un ejemplo de estos analizadores se muestra en la Figura 2.3, donde el diseño contiene un transductor electromecánico de suspensión de banda tirante. El brazo se mantendrá en posición horizontal (cero) por el paso de corriente que circula por la bobina del transductor de la balanza electromagnética; el movimiento del brazo se determina a través de los diodos fotosensibles que funcionan como sensores del sistema, por lo que los cambios en masa darán lugar a una desviación del soporte según las mediciones de los sensores o fotodiodos, los mismos poseen corrientes de retroalimentación hacia la bobina de la balanza, lo cual provoca que el brazo regrese a su posición cero.

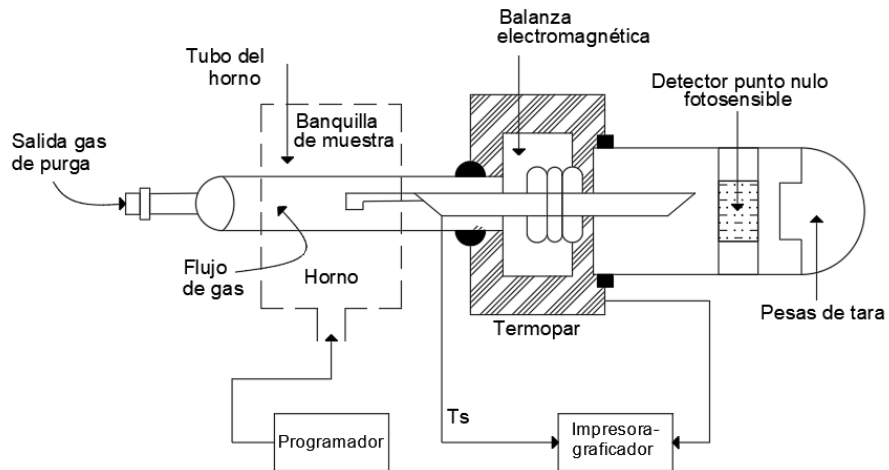


Figura 2.3. Esquema de un analizador termogravimétrico (Adaptado de Wilches et al, 2007).

Control del instrumento y manipulación de los resultados

Para el registro de las temperaturas se utilizan termopares colocados tan cerca como sea posible del contenedor de la muestra, lo anterior se realiza para evitar el contacto directo de un termómetro con el objeto de análisis; ya que podría introducirse un error debido a las descomposiciones catalíticas de la muestra o por su potencial contaminación. Las termobalanzas por otra parte se conectan a un procesador de datos para el control de la temperatura, el cual realiza comparaciones de manera automática entre el voltaje de salida del termopar contra tablas de potencial anteriormente programadas en la memoria del computador, por lo que las diferencias entre ambos valores será la referencia de ajuste para el potencial del calentador (Wilches et al, 2007).

Dada la automatización ligada al ensayo termogravimétrico, el proceso general consiste en la colocación de una muestra de masa conocida en un crisol de alúmina o platino, de manera que el platillo contenedor cuente con un material con alto punto de fusión, estabilidad y excelente conductividad térmica; el mismo se sitúa dentro del horno de calentamiento, cerca de un sensor de medición de temperatura que se rige por termopares calibrados que registran los cambios de masa y temperatura de manera continua con ayuda de procesadores que capturan y visualizan los datos a través de la curva (Zambrano Arévalo, 2014). Para el análisis

de resultados se deben tomar en cuenta los posibles errores debidos a las condiciones experimentales, principalmente la masa de la muestra, las condiciones del crisol (volumen, forma y material), la presión de la atmósfera dentro de la cámara y la velocidad del barrido (Lázaro, 2011).

2.3. Curvas termogravimétricas

Las curvas termogravimétricas son la representación final de los resultados, las mismas muestran la variación (pérdida o ganancia de masa) en función de la temperatura del sistema. Para su análisis, se realizan proyecciones horizontales sobre el eje de masa y se busca el establecimiento gráfico de los puntos de inflexión de la curva con el fin de localizar la temperatura de transición; para los casos en los que se presenten variaciones no controlables en la gráfica, se puede recurrir a un segundo análisis por representación de la derivada de la masa en función de la temperatura (Zambrano Arévalo, 2014). La Figura 2.4 muestra un ejemplo de curva termogravimétrica donde se muestra el porcentaje de la pérdida de masa en función de la temperatura del analizador.

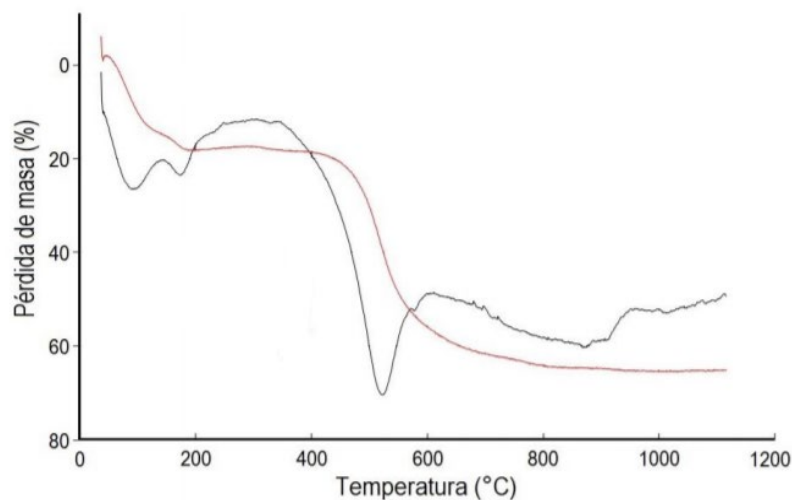


Figura 2.4. Análisis termogravimétrico de un mineral arcilloso (Zambrano Arévalo, 2014).

Durante la determinación experimental se pueden presentar efectos sobre el termograma, producto de factores externos, tales como (Widmann, 2001):

- El calentamiento de la muestra puede provocar una disminución de la densidad del gas, produciendo un aumento aparente de la masa por empuje. Lo anterior puede ser corregido por medio de curvas en blanco.
- Fluctuación del flujo de gas de curva al variar el caudal durante la determinación termogravimétrica.
- Ganancia de peso producto de reacciones químicas (formación de compuestos no volátiles entre el gas y la muestra) o por transformaciones físicas como adsorción.
- Pérdida de peso por reacciones químicas como descomposición, combustión o reducción de óxidos metálicos; así como transformaciones físicas de evaporación, desecación o desorción.

2.3.1. Reacciones químicas

En análisis termogravimétrico, el salto durante la conversión química suele presentarse muy lentamente, observándose el punto de inflexión cuando la conversión se encuentra cerca del 60 %, mientras que al final de la reacción, la curvatura será mucho menor; lo mismo se muestra en la curva a de la Figura 2.5. La pendiente casi constante de la curva c muestra un tipo de reacción de difusión controlada, donde el transporte de materia de reacción o la cantidad de producto es limitado, por lo que la reacción ocurre a velocidad casi constante; de igual manera, se pueden presentar varios escalones durante la reacción, como se muestra en la curva d. Por último, la curva e muestra el comportamiento de las sustancias explosivas, las cuales al descomponerse con gran rapidez, generan distorsión por retroceso (Widmann, 2001).

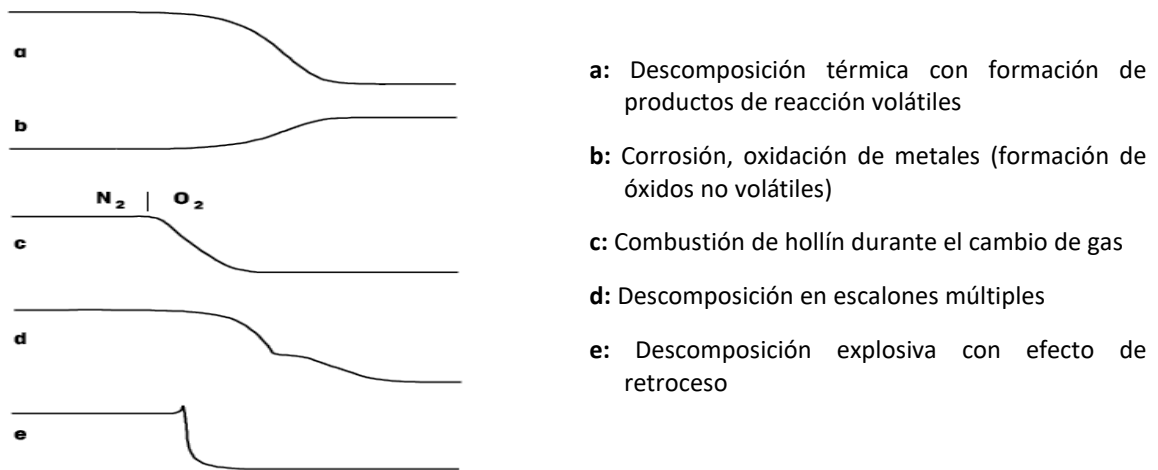


Figura 2.5. Curvas de reacción química determinada por termogravimetría (Widmann, 2001).

2.3.2. Efectos gravimétricos durante la fusión

La fusión dentro del análisis termogravimétrico genera una muy pequeña variación por empuje (inferior a 1 μg); sin embargo, se puede ver reflejada en la curva producto del aumento en la presión de vapor o por descomposición rápida en la fase líquida (Widmann, 2001). Los principales efectos de la fusión se muestran en la Figura 2.6.

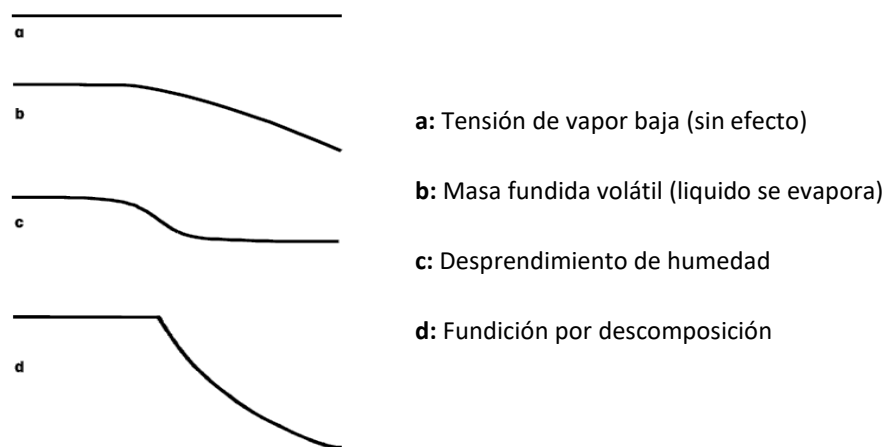


Figura 2.6. Efectos gravimétricos por fusión (Widmann, 2001).

2.3.3. Otros efectos gravimétricos

Son aquellos efectos sobre la curva que no son atribuibles a reacciones químicas o a la fusión, por ejemplo, los escalones de desecación o la desorción de otras sustancias como restos de disolvente o monómeros; así como por sublimación de moléculas pequeñas en compuestos orgánicos. También se suelen presentar fenómenos de “atmósfera autogenerada”, donde se cuenta con un equilibrio entre el vapor y el líquido en el crisol con orificio pequeño, hasta que el líquido se evapora rápidamente, dando paso a un escalón. Se pueden presentar también efectos debido al ferromagnetismo, al superar la temperatura de Curie (Widmann, 2001).

El ferromagnetismo en materiales se presenta cuando los momentos magnéticos de una muestra se ordenan en un mismo sentido y dirección; el paramagnetismo por su parte es la tendencia de los momentos magnéticos libres a alinearse de manera paralela a un campo magnético, por lo que sufren el mismo tipo de atracción y repulsión que los imanes sometidos a un campo magnético (Vélez, 2008). La transformación de Curie se exhibe cuando el material alcanza una temperatura a la cual experimenta un cambio brusco en sus propiedades magnéticas, pasando de ferromagnético a paramagnético, por lo que para evitar pseudo variaciones de masa por cambios de fuerza magnética debidos al efecto del campo magnético terrestre que tiene una componente vertical fuera del ecuador, se somete la muestra a un campo magnético constante, el cual se genera por un imán permanente que se coloca por debajo del horno (Widmann, 2001).

La Figura 2.7 muestra los efectos gravimétricos mencionados anteriormente.

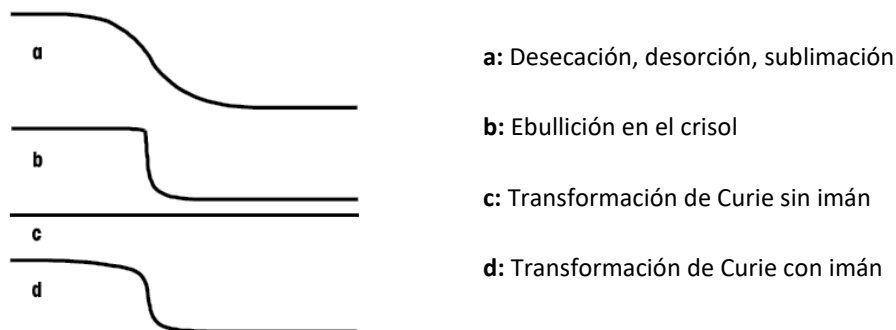


Figura 2.7. Curvas de efectos gravimétricos en el análisis TGA (Widmann, 2001).

2.4. Análisis composicional por termogravimetría

Según la norma ASTM E1131-08: *“Standard Test Method for Compositional Analysis by Thermogravimetry”*, se puede determinar la cantidad de materia volátil, medianamente volátil, combustible y cenizas por medio de análisis TGA, al calentar la sustancia a un flujo controlado en un ambiente apropiado. Las principales definiciones para el entendimiento de método de prueba se citan a continuación (ASTM, 2014):

- Materia altamente volátil: componentes de bajo punto de ebullición (200° C o menos), tales como humedad, plastificantes, residuos de solventes, entre otros.
- Materia medianamente volátil: materiales que degradan o volatilizan en un rango de entre 200 °C a 750°C; por ejemplo, productos de degradación de aceites y polímeros.
- Material combustible: aquel material oxidable no volátil (en su forma no oxidada) a una temperatura de 750 °C o superior, dependiendo del material.
- Cenizas: son los residuos no volátiles en una atmósfera oxidante que incluyen componentes metálicos, relleno o materiales de refuerzo inertes.
- Meseta de pérdida de masa: región de la curva con masa relativamente constante.

Se debe conocer que el método contiene ciertas interferencias debido a su naturaleza, entre ellas se encuentra la dependencia en los rangos de termoestabilidad de los componentes, por lo que los materiales que no posean un rango definido pueden crear interferencias. El contenido de cenizas (metales), se oxidan a altas temperaturas y en atmósfera de aire, por lo que su masa incrementa o disminuye con el tiempo; además, los polímeros como neopreno o el acrilonitrilo butadieno carbonizan de manera considerable, dando como resultado altos niveles de carbón y bajas lecturas de polímero (ASTM, 2014).

Para el caso del tratamiento de espécimen de prueba, se debe asegurar que es representativo de toda la muestra de la cual se tomó. Para el caso de líquidos, la homogeneidad se asegura al mezclar el recipiente antes de utilizarlo. Si el espécimen es sólido, se toman varias partes de diferentes áreas de la muestra con el fin de combinarlas en una sola determinación,

también se suele analizarlas por separado y tomar el resultado final como el promedio de las mediciones (ASTM, 2014).

Al realizar la práctica estándar para análisis composicional por TGA, según la Norma ASTM E1131-08, el software del equipo registrará la pérdida de masa en función de la temperatura, dando como resultado un termograma como el de la siguiente figura, el cual permite la lectura de los distintos puntos requeridos para el cálculo de material.

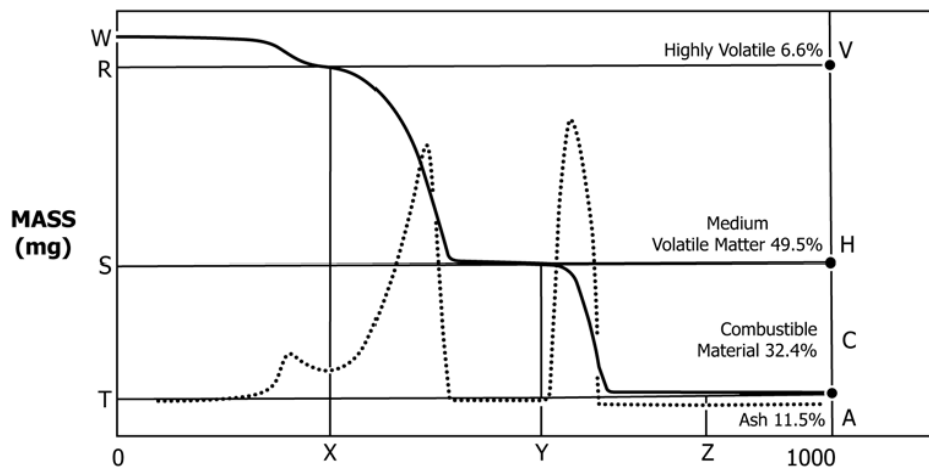


Figura 2.8. Curva termogravimétrica para caucho (ASTM, 2014).

Materia altamente volátil

Para el caso de la materia altamente volátil (V), se representa por una pérdida de masa entre la temperatura inicial y la representada como X; la misma se debe medir en el centro de la primera meseta de pérdida de masa, si tal meseta no es resoluble, la temperatura X se leerá a un valor acordado.

$$V = \frac{W - R}{W} \cdot 100 \quad (2.1)$$

Donde,

V = materia altamente volátil (%)

W = masa del espécimen original (mg)

R = masa medida a la temperatura X (mg)

Materia medianamente volátil

Se representa por la pérdida de masa desde la temperatura X hasta la temperatura Y, donde la segunda corresponde a la meseta de pérdida utilizada para cambiar las atmósferas. Su determinación se realizará por medio de la ecuación:

$$O = \frac{R - S}{W} \cdot 100 \quad (2.2)$$

Donde,

O = contenido de materia medianamente volátil (%)

S = masa medida a la temperatura Y (mg)

Material combustible

El material combustible es representado por la meseta de pérdida desde la temperatura Y hasta la temperatura Z, región que corresponde a la pérdida de masa como resultado de la oxidación de carbono a dióxido de carbono, calculado por la siguiente ecuación:

$$C = \frac{S - T}{W} \cdot 100 \quad (2.3)$$

Donde,

C = contenido de material combustible (%)

T = masa medida a la temperatura Z (mg)

Cenizas

Posterior al cambio de dióxido carbono, el peso remanente de la muestra se toma como contenido de cenizas, el cual se mide a la temperatura Z, sin embargo, esta temperatura no es necesariamente el valor final de la determinación. En el siguiente cuadro se muestran algunos valores recomendados según el tipo de polímero analizado.

Cuadro 2.2. Parámetros de sugerencia para análisis composicional por TGA para muestras de 20 mg (ASTM, 2014).

Material	Flujo (mL/min)	Purga (min)	Temperatura				Flujo (°C/min)	Gas (°C)
			Inicio	X	Y	Z		
Carbón	50	5	Ambiente	110	900	900	10-150	900
Elastómeros	50	2	Ambiente	325	550	750	10	600
Termoplásticos	50	2	Ambiente	200	600	750	10	600
Lubricantes	40 – 500	1	50	150	600	750	10-100	600
Termosets	50	2	Ambiente	200	550	750	10	600

El contenido de cenizas de algunos materiales puede oxidarse lentamente y, por ende, ganar o perder peso a altas temperaturas. En tales casos, el valor de Z debe elegirse antes de que se den las transiciones. El contenido de cenizas se determinará por medio de la ecuación:

$$A = \frac{T}{W} \cdot 100 \quad (2.4)$$

Donde,

A = contenido de cenizas (%)

Entre las aplicaciones dadas a este análisis se encuentran la determinación de la composición de mezclas complejas y su pureza, la estabilidad térmica de los reactivos analíticos y el estudio del comportamiento de los materiales en atmósferas de vacío o diferentes gases (Pickering, 1980).

2.5. Materiales de referencia empleados para la validación del ensayo termogravimétrico

Debido a su naturaleza de alta detección de pérdidas de masa por aplicación de calor, el análisis termogravimétrico es ampliamente utilizado para la caracterización de materiales,

especialmente en polímeros, carbón y arcillas; sin embargo, es posible extenderlo a casi toda clase de materiales. Para la validación de este ensayo se seleccionaron tres materiales de referencia certificados con diferentes puntos de descomposición a lo largo de la curva de calentamiento, de manera que se contara con una adecuada representación y análisis puntos de baja, mediana y alta descomposición, según la temperatura del equipo. A continuación, se presentan detalles de cada material seleccionado.

2.5.1. Carbonato de calcio

El carbonato de calcio es uno de los materiales más abundantes en la tierra, se puede encontrar en la corteza de la tierra y forma rocas como la piedra caliza y la tiza; además, es el sedimento químico más abundante en los océanos modernos y más antiguos, constituyendo aproximadamente el 10 % de los sedimentos (Omari et al, 2016).

Cuadro 2.3. Propiedades físicas y químicas del Carbonato de Calcio (Omari et al, 2016).

Fórmula Molecular	Peso Molecular / (g/mol)	Punto de fusión / (°C)	Composición elemental / (%)		
			C	Ca	O
CaCO ₃	100.09	825	12.00	40.04	47.96

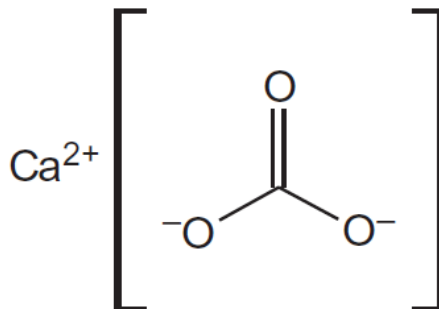


Figura 2.9. Estructura química del Carbonato de Calcio (Omari et al, 2016).

Este material suele utilizarse para caracterizaciones de curvas de TGA, ya que su rango de trabajo permite obtener una adecuada aproximación al comportamiento del eje de la

temperatura, debido a su alto punto de fusión. El fabricante Perkin Elmer (2015) recomienda realizar un pre-análisis de los datos utilizados para la determinación termogravimétrica antes de proceder a las conclusiones dadas por la curva. Para este material se conoce que:

- CaCO_3 es irritante y se debe manipular con cuidado.
- Su higroscopicidad puede absorber humedad del aire, dando así lecturas de masa que puedan considerarse erróneas.
- Durante el calentamiento se lleva a cabo una reacción donde se libera CO_2 del material y solo queda óxido de calcio después del experimento.

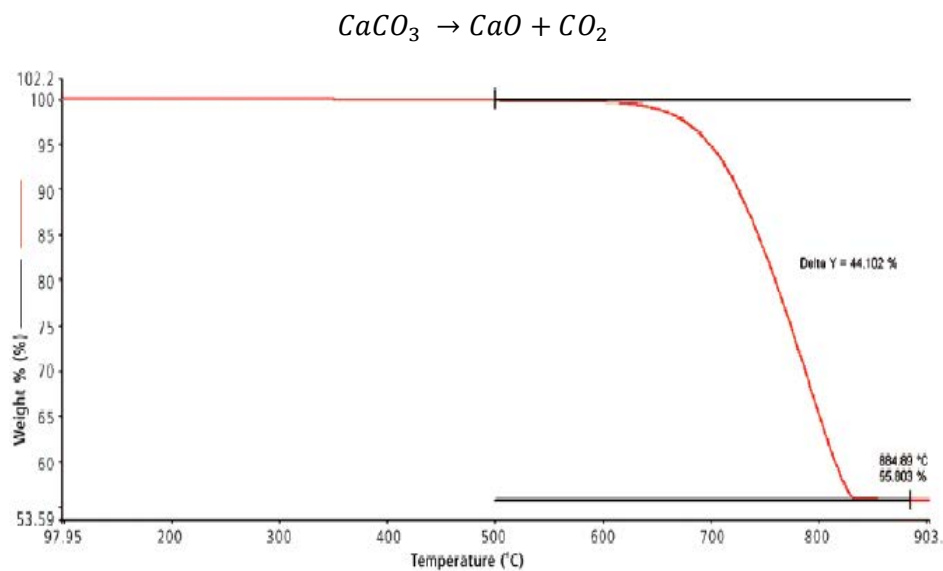


Figura 2.10. Curva de pérdida de masa para el Carbonato de Calcio (PerkinElmer, 2015).

Para asegurar la pureza de la muestra, el primer cálculo que debe realizarse es el peso molecular al sustituir la masa atómica en su ecuación química.

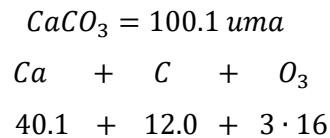
Donde:

Ca = 40.08 unidad de masa atómica (uma)

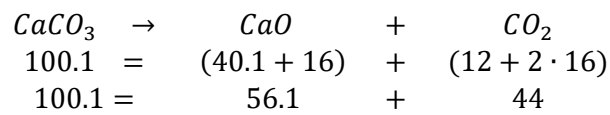
C = 12.011 uma

O = 15.994 uma

El material puro para este caso cuenta con la siguiente estructura:



Mientras que la descomposición del carbonato según la curva de calentamiento presenta las siguientes propiedades:



De acuerdo con el cálculo de Delta Y se tiene que la muestra ha perdido 44.102 % de su masa, mientras que el valor de la masa final a 884.89 °C es de 55.803 uma, lo cual concuerda de manera muy precisa con los resultados esperados. El Cuadro 2.4 muestra los resultados obtenidos de los cálculos gravimétricos, junto a la masa de pérdida esperada.

Cuadro 2.4. Masas esperadas y medidas para el carbonato de calcio.

Componente	Masa esperada / m _e (uma)	Masa calculada / m _c (uma)
CaO	56.1	55.803
CO ₂	44.0	44.102

2.5.2. Polietileno de baja densidad

El polietileno de baja densidad presenta un excelente balance en cuanto a propiedades de flexibilidad, fuerza y costo, lo cual se evidencia a través de su buena resistencia al impacto, desgarro y/o agrietamiento por tensión. Este material posee además una alta claridad e inactividad química. A nivel médico, se suele emplear para el empaque de fármacos a través de la fabricación de ampollas (blisters) o films para el empaquetado. Su mayor diferencia al polietileno de alta densidad radica en que el segundo posee una mayor cristalinidad y, por ende, una mayor resistencia química y rigidez; por lo que su uso en la industria médica es

usualmente para la fabricación de tubos, compitiendo así con el PVP para usos de bajo costo, baja fricción y fácil moldeabilidad (Sastri, 2014).



Figura 2.11. Monómero y moléculas de polietileno de alta y baja densidad.

A nivel de análisis termogravimétrico, el comportamiento esperado para este componente se muestra en la siguiente Figura, donde se denota una temperatura de descomposición de aproximadamente 430 °C.

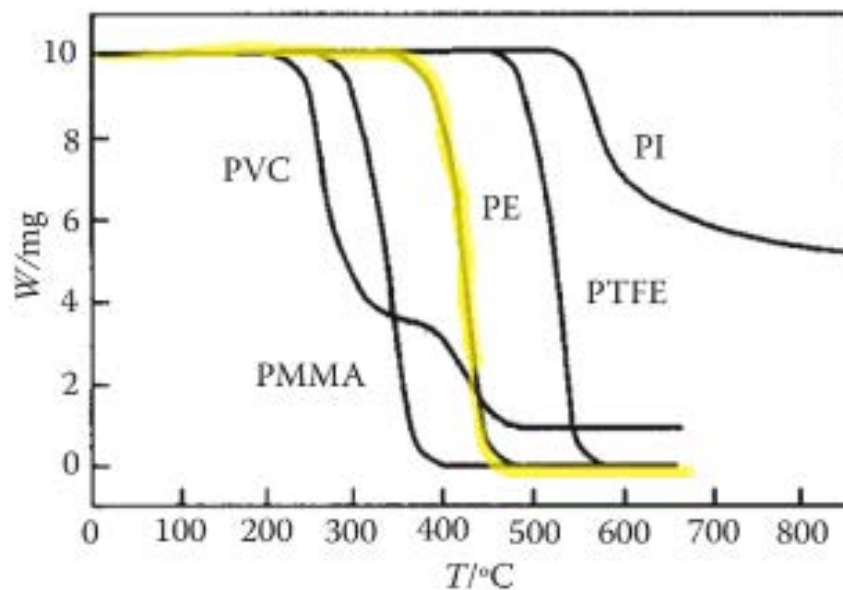


Figura 2.12. Curvas de análisis termogravimétrico de cinco polímeros. (Yang, 2018).

El polietileno fue el polímero seleccionado para varias de las pruebas estadísticas que se realizarán en la futura validación del ensayo, la cual utilizará como base el presente protocolo planteado; ya que según datos históricos de pruebas realizadas a polímeros utilizados como

materias primas para la industria médica por parte del LANOTEC, el comportamiento del PE se ajusta a las curvas obtenidas en la venta de servicios brindada por el laboratorio.

2.5.3. Acetato de 2-Etoxietilo

El acetato de 2-etoxietilo es un compuesto líquido incoloro e inodoro utilizado en una amplia gama de industrias, entre las cuales se encuentran la fabricación de compuestos de limpieza, como jabones, desengrasantes y removedores de manchas; en la industria de pinturas y tintas, como componente orgánico semivolátil, además de fabricación de diferentes compuestos de la industria automovilística.

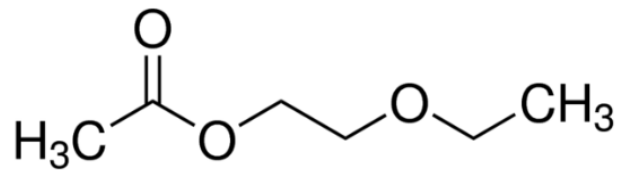


Figura 2.13. Molécula de acetato de 2-etoxietilo (Sigma Aldrich, 2020).

Entre sus principales características se encuentran:

Cuadro 2.5. Propiedades fisicoquímicas del acetato de 2-etoxietilo.

Fórmula Molecular	P. molecular / (g/mol)	T. Ebullición / (°C)	T. Fusión / (°C)	Densidad relativa	Viscosidad / (cP)
C ₆ H ₁₂ O ₃	132.16	156	26	0.974	1.32

Este material se seleccionó como medio de análisis debido su baja temperatura de ebullición, con una mínima volatilidad a temperatura ambiente (menor a la del agua), y por lo tanto no se evapora rápidamente durante los análisis termogravimétricos (TA Instruments, 2004). La siguiente figura muestra el comportamiento esperado de este componente en determinaciones termogravimétricas.

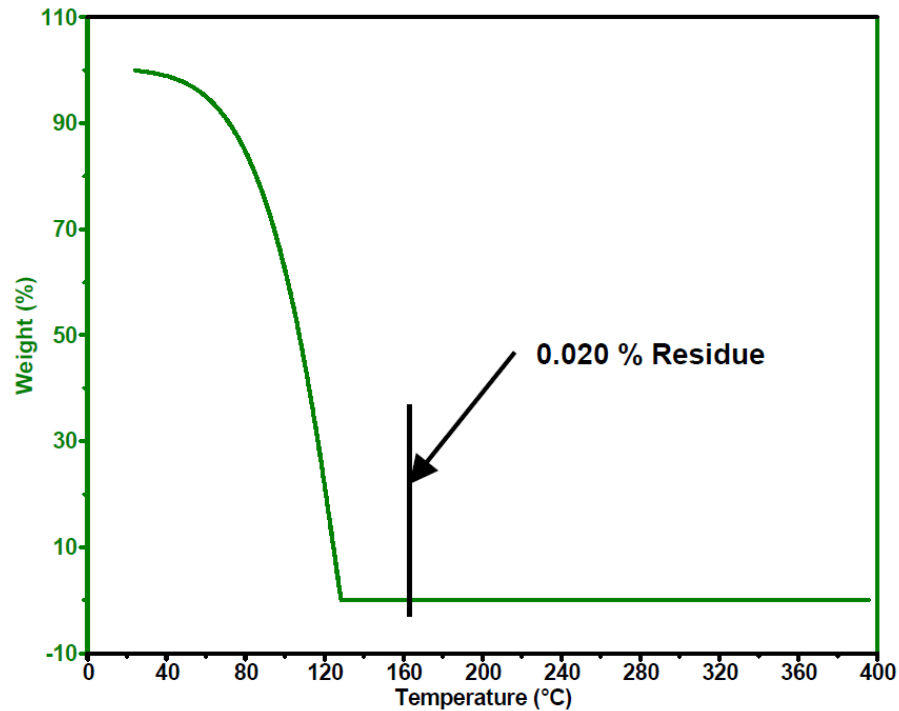


Figura 2.14. Análisis termogravimétrico del Acetato de 2-Etoxietilo. (TA Instruments, 2004)

2.5.4. Oxalato de Calcio

El oxalato de calcio es una sal de calcio con fórmula molecular $CaC_2O_4 \cdot (H_2O)_x$, donde la x representa la cantidad de hidratos presentes, la cual puede variar entre 0 y 3. De acuerdo con el proveedor Sigma-Aldrich, este compuesto presenta las siguientes propiedades:

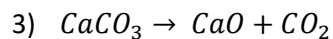
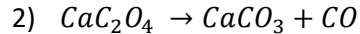
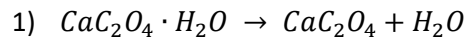
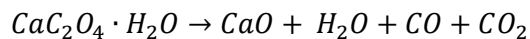
Cuadro 2.6. Propiedades fisicoquímicas del oxalato de calcio.

Fórmula Molecular	P. molecular (g/mol)	Apariencia física	T. Fusión (°C)	Solubilidad	Gravedad específica
$CaC_2O_4 \cdot (H_2O)_x$	128.10	Polvo cristalino blanco	200	Insoluble	2.2

En ámbitos de salud, este material es altamente estudiado, ya que es el principal componente de las piedras en los riñones, las cuales se forman cuando los niveles de calcio, oxalato, cistina

o fosfato son muy líquidos. El oxalato se encuentra de manera natural en diversos alimentos, por lo que, al ingerirlo se transforma en energía requerida por el cuerpo y los remanentes son desechados a través de la orina, pero si la cantidad de desechos es mucha en comparación con la cantidad de líquido de la orina, se inicia la formación de cristales que pueden juntarse entre sí, hasta formar una masa sólida. A manera de prevención, el riesgo de sufrir piedras en los riñones puede disminuirse por medio de la ingesta constante de líquidos, evitar sobreconsumo de sal de sodio, alimentos con elevada proteína o suplementos de vitamina C, además de regular la ingesta de calcio y oxalato en la dieta a únicamente la cantidad requerida.

A nivel de laboratorio, el oxalato de calcio es un material comúnmente utilizado para la calibración del TGA. Las reacciones de pérdida de masa conocidas se citan a continuación (Lawson-Wood y Robertson, 2016).



La Figura 2.15 muestra la curva termogravimétrica obtenida para este material

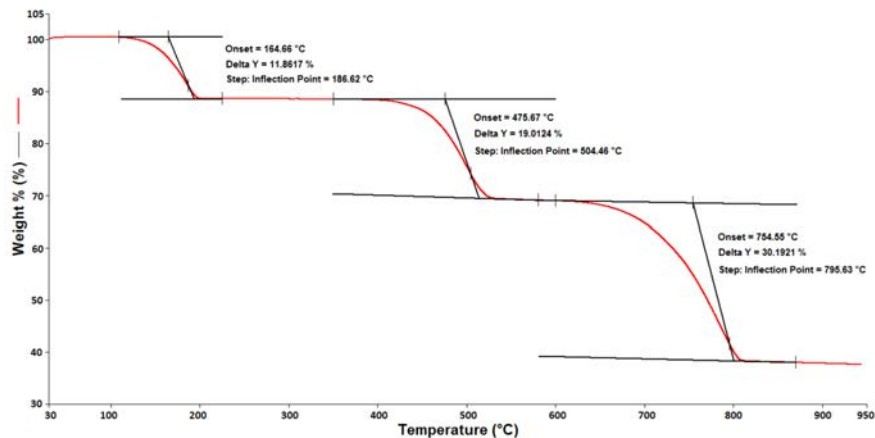


Figura 2.15. Mesetas de pérdida de masa para el Oxalato de Calcio (Lawson-Wood y Robertson, 2016)

De acuerdo con el estudio sobre Oxalato de Calcio realizado por Lawson-Wood y Robertson (2016), por medio de estequiometría y conociendo las reacciones químicas que ocurren sobre la muestra, es posible obtener los valores esperados de pérdida de masa para cada meseta. Los mismos se muestran en el Cuadro 2.7, junto con la temperatura de inflexión mostrada para cada meseta.

Cuadro 2.7. Pérdidas de masa teórica y experimental para el Oxalato de Calcio, junto con su temperatura de descomposición (Lawson-Wood y Robertson, 2016).

Reacción	Pérdida de masa teórica (%)	Pérdida de masa medida (%)	Temperatura descomposición (°C)
1	12.3	11.9	164.66
2	19.2	19.0	475.67
3	30.1	30.2	754.55

Los datos teóricos del Cuadro anterior servirán como referencia para futuros cálculos requeridos para la realización del modelo de validación.

La inclusión de este oxalato como material de referencia se debe a que el modelo quedará planteado en términos de los tres materiales mencionados anteriormente; sin embargo, las muestras de cálculo y simulaciones tanto en Montecarlo como en hojas de programación se realizarán con datos provistos por el laboratorio, los cuales se llevaron a cabo con Oxalato de Calcio como patrón para la calibración del instrumento.

CAPÍTULO 3: INCERTIDUMBRE ASOCIADA A LA MEDICIÓN

Según lo expuesto en el Capítulo 1, para un método de ensayo de laboratorio que se realice tal cual se describe en sus documentos de referencia, se debe verificar el cumplimiento de los siguientes parámetros: precisión, veracidad, linealidad, límites de detección y cuantificación, sensibilidad, especificidad, falsos positivos o negativos, porcentaje de recuperación, incertidumbre y robustez (ECA, 2019). Dado que la estimación de incertidumbre requiere de un análisis extensivo desde la identificación de sus fuentes, hasta su posterior cuantificación, el presente Capítulo se enfoca únicamente en este parámetro de desempeño, mientras que los parámetros restantes se cuantificarán en el Capítulo 4.

El presente capítulo inicia definiendo los conceptos teóricos necesarios para la adecuada comprensión de la metodología de cálculo planteada para las dos variables de estudio del ensayo termogravimétrico. Por lo que una vez que se haya finalizado con el planteamiento, se desarrollarán las metodologías de cálculo para pérdida de masa y temperatura.

3.1. Incertidumbre de la medición

El término incertidumbre expresa el intervalo asociado a una medición donde es posible encontrar la cantidad que está siendo caracterizada. Para una adecuada estimación, primeramente, se deben reconocer todos los posibles efectos que puedan contribuir al resultado, con el fin de cuantificarlos y posteriormente combinarlos, mediante procedimientos establecidos para su cálculo (Magnusson y Ornemark, 2014). Entre los efectos de mayor impacto, se encuentran los siguientes (Pérez Hernández, 2012):

- Definición incompleta o muestra no representativa del mensurando
- Conocimiento inadecuado del efecto de las condiciones ambientales
- Error del operador al sesgar la lectura de instrumentos analógicos
- Resolución del instrumento de medida

- Valores inexactos de los patrones de medida o de otros parámetros obtenidos de fuentes externas que se hayan utilizado en el tratamiento de datos
- Aproximaciones y suposiciones establecidas en el método y procedimiento de medición

La siguiente exposición de principios de evaluación de incertidumbre de la medición se tomó de la Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida (2008). En la misma se dicta que, para una adecuada evaluación de la incertidumbre típica, se debe contar con un modelo de medición, ya que, en la mayoría de los casos, el valor objetivo o mensurando (Y) no se obtiene de manera directa, sino a través de su relación funcional con otras magnitudes (X_1, X_2, \dots, X_n), de manera que:

$$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_n) \quad (3.1)$$

Las magnitudes de entrada de las que depende la magnitud de salida Y , pueden a su vez clasificarse en:

- Tipo A: Magnitudes cuyo valor se determina directamente en el curso de la medición, a través de observaciones únicas o repetidas, o por decisiones basadas en la experiencia.
- Tipo B: Magnitudes cuyos valores e incertidumbres provienen de fuentes externas, tales como las debidas a materiales de referencia certificados o de publicaciones.

Para estimar el mensurando Y de la ecuación 3.1, se utilizan estimaciones de las variables de entrada x_1, x_2, \dots, x_n , por medio de la ecuación 3.2.

$$y = f(x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (3.2)$$

La desviación típica estimada para el resultado de la medida se denomina incertidumbre típica combinada, representada por $u_c(y)$ se obtiene a partir de la desviación típica estimada, la cual se asocia a cada una de las magnitudes de entrada, denominada incertidumbre típica $u(x_i)$,

cada estimación puede obtenerse a partir de la distribución de posibles valores para X_i y evaluarse como tipo A o tipo B.

Evaluación tipo A de la incertidumbre típica

La evaluación tipo A se utiliza cuando se realizan “n” observaciones independientes entre sí de una de las magnitudes de entrada x_i , bajo las mismas condiciones de medida, utilizando la ecuación 3.3 para la estimación de su incertidumbre típica.

$$u(x_i) = s(\bar{X}_i) = \frac{s(x_i)}{\sqrt{n}} \quad (3.3)$$

Donde,

s = varianza, adim

n = cantidad de corridas experimentales, adim

Para la evaluación tipo A también pueden utilizarse otros métodos estadísticos como mínimos cuadrados o análisis de varianza.

Evaluación tipo B de la incertidumbre típica

Las estimadas realizadas para evaluaciones Tipo B se establecen a través de decisiones científicas basadas en la información disponible acerca de la variabilidad de X_i . Entre la información que pueda ser utilizada se encuentra:

- Resultados de mediciones anteriores
- Conocimiento de las propiedades de los materiales e instrumentos
- Especificaciones del fabricante
- Datos suministrados por certificados

Dado que el tratamiento de datos para las situaciones anteriores puede no ser el mismo en todos los casos, las evaluaciones tipo B que se hayan utilizado para la estimación de incertidumbre se explicarán más a detalle durante la muestra de cálculos.

Una vez que se cuente con los valores de las incertidumbres típicas, se debe llevar a cabo la propagación de incertidumbres de la medida. El método mayormente utilizado es el de derivadas parciales, basado en desarrollos de series de Taylor de primer orden; sin embargo, debido a que para este caso no se contaba con una cantidad adecuada de datos, la propagación de incertidumbres se realizó por medio del Método de Monte Carlo.

3.1.1. Estimación de incertidumbres por método de simulación de Monte Carlo

De acuerdo con el suplemento 1 de la *Guía para la expresión de la incertidumbre en la medida (GUM) – Propagación de distribuciones usando el método de Monte Carlo (MMC)*, este método se aplica a modelos que cuenten con cualquier número de cantidades de entrada y una sola cantidad de salida. Para realizar la simulación se debe seleccionar una función de densidad de probabilidad (FDP) que caracterice la magnitud de salida y proporcione un intervalo de cobertura para esa magnitud.

Para esta simulación se debe seleccionar un número de reiteraciones (evaluaciones del modelo) adecuado para el MMC. A manera de recomendación, la guía de referencia cita que un valor de $M = 10^6$ suele proporcionar un intervalo de cobertura del 95 % para la magnitud de salida (JCGM, 2008).

La propagación de distribuciones es capaz de proporcionar una FDP de salida coherente con la medición y con las funciones de entrada, por lo que se cuenta con un grado de conocimiento sobre la magnitud de salida. Al obtener la FDP de salida, la magnitud puede ser representada por su esperanza matemática, tomada como un aproximado de la magnitud y su desviación estándar; además, es posible calcular un intervalo de cobertura (JCGM, 2008).

Para la propagación de distribuciones de las diferentes variables de entrada por medio de MMC, se debe caracterizar cada una de éstas por su esperanza e incertidumbre asociada (u_{x_i}), siguiendo una función de densidad de probabilidad.

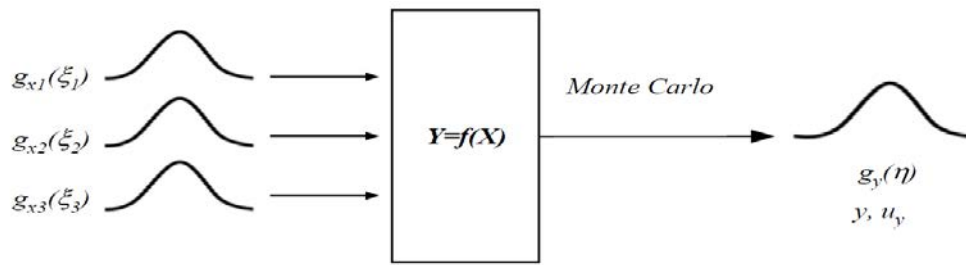


Figura 3.1. Propagación de incertidumbres por Método de Monte Carlo (Delgado y Hernández, 2009).

El esquema general de la utilización del MMC, se representa a continuación, el mismo parte del modelo que relaciona el mensurando con la función de las variables, y finaliza con el valor de la medida y su incertidumbre expandida U bajo un factor de cobertura ($k=2$) para un 95 % de probabilidad de cobertura (Delgado y Hernández, 2009).

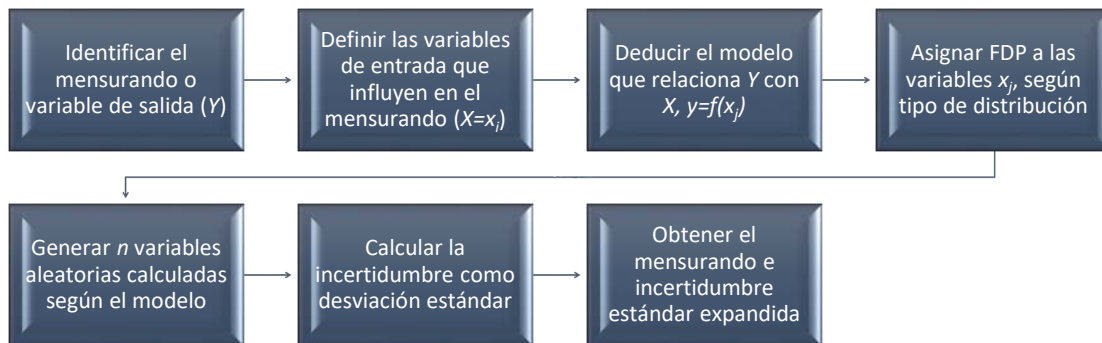


Figura 3.2. Esquema general del principio de simulación Monte Carlo.

Dado que todos los cálculos anteriores dependen de un modelo matemático, la estimación de incertidumbres se realizó por separado para las dos variables de estudio, iniciando con la asociada a la pérdida de masa del oxalato de calcio. La utilización de este material se debe a que, al ser el patrón de calibración utilizado en el LANOTEC, los resultados de las corridas experimentales se encontraban disponibles. El mismo también se seleccionó debido a que su naturaleza de varias mesetas de descomposición (Figura 2.15), permite realizar distintas pruebas estadísticas sobre una misma muestra de datos.

3.2. Estimación de incertidumbres para pérdida de masa

El modelo correspondiente a la incertidumbre de pérdida de masa se muestra a continuación:

$$m_p = (m_i - m_f) \cdot 100 \quad (3.4)$$

Donde,

m_p : masa perdida, mg

m_i : masa inicial, mg

m_f : masa final, mg

3.2.1. Identificación de fuentes de incertidumbre para pérdida de masa

La identificación de fuentes de incertidumbre se realizó mediante el estudio realizado del ensayo, desde su procedimiento documental, hasta la realización de corridas experimentales preliminares que permitieran un análisis más profundo de su naturaleza y de las pequeñas variaciones que podrían afectarlo. Del estudio del ensayo se logró obtener un diagrama de flujo del procedimiento de ensayo, el mismo se muestra en el Apéndice 2

A través de un recorrido primario sobre los factores determinantes a la hora de llevar a cabo el ensayo termogravimétrico, se consideraron pertinentes los efectos presentes en la Figura 3.3 del Diagrama de Ishikawa, mediante la metodología de 6M. En el mismo se utiliza una categorización sobre cada efecto, con el fin de determinar su grado de aportación a la incertidumbre final.

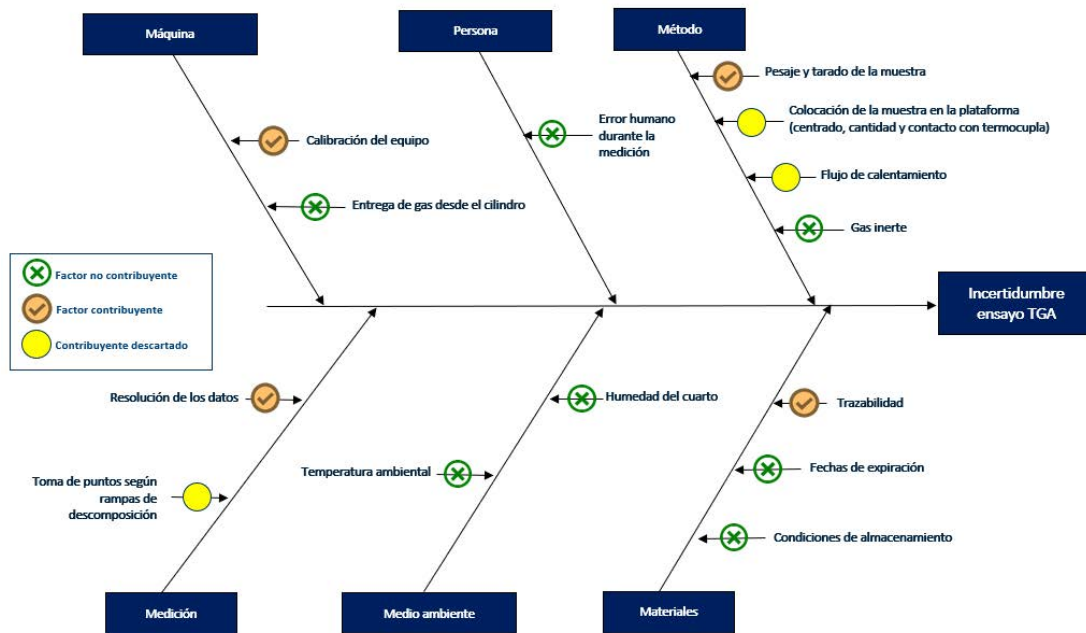


Figura 3.3. Diagrama de Ishikawa para el análisis termogravimétrico.

En el Cuadro 3.1 se muestran los detalles considerados para cada efecto y el porqué de su consideración y/o exclusión sobre el cálculo de incertidumbre asociada al ensayo.

Cuadro 3.1. Categorización y descripción de efectos considerados en el cálculo de incertidumbre.

Efecto	Categorización	Descripción
Calibración del equipo	Factor contribuyente cuantificable	La calibración de la masa y temperatura del equipo son factores determinantes en la incertidumbre asociada. Es posible contar con una aproximación a través del certificado de calibración dado por el Laboratorio contratado para este fin.
Entrega de gas desde el cilindro	Factor contribuyente descartado	Se descarta de la medición al mantener el flujo de gas constante en todas las mediciones, según las recomendaciones dadas por el método de ensayo estándar utilizado como referencia.

Cuadro 3.1. (Continuación) Categorización y descripción de efectos considerados en el cálculo de incertidumbre.

Efecto	Categorización	Descripción
Error humano durante la medición	Factor contribuyente descartado	Se descarta debido a la automatización misma de la naturaleza del ensayo es capaz de eliminar casi cualquier error humano en el que se haya incurrido, además su medición no es cuantificable.
Pesaje y tarado de la muestra	Factor contribuyente cuantificable	Factor crítico al determinar los cambios de masa que se presenten a lo largo de la curva de calentamiento, su contribución se encuentra directamente ligada a la calibración del equipo.
Colocación de la muestra en la plataforma: centrado y cantidad de muestra	Factor contribuyente controlado	Se disminuye el efecto al mantener un adecuado control en la colocación del platillo de medición. Tanto al realizarlo con el automuestreador, como al colocar el platillo manualmente
Flujo de calentamiento	Factor contribuyente controlado	Rampas de calentamiento erróneamente seleccionadas podrían conllevar pérdidas de detalles en puntos críticos de medición, por lo que las mismas se deben seleccionar luego de un análisis de la naturaleza del material.
Gas inerte utilizado	Factor contribuyente descartado	El tipo de gas utilizado se mantiene constante durante todas las mediciones para evitar aleatoriedad de datos.
Resolución de los datos	Factor contribuyente cuantificable	Contribuye a la medición debido a que representa la mínima división del equipo y la precisión de los datos con respecto a la respuesta obtenida.
Toma de puntos según rampas de descomposición	Factor contribuyente controlado	Los puntos de medición de las pérdidas de masa se toman según la meseta encontrada. Al tratarse de un método gráfico puede variar de operador a operador; sin embargo, esta variación no será cuantificada.

Cuadro 3.1. (Continuación) Categorización y descripción de efectos considerados en el cálculo de incertidumbre.

Efecto	Categorización	Descripción
Temperatura ambiental	Factor contribuyente descartado	El rango de temperatura de operación es de 18 °C – 23 °C, el cual se estableció por parte del laboratorio para asemejar un clima ambiente normal, lo cual corresponde a las condiciones recomendadas por el fabricante. Dicho rango se pretende controlar, al adquirir un instrumento de medición automatizada que registre los datos, y que permita a su vez realizar técnicas de control estadísticas. De igual manera, el TGA es un equipo conocido por su alta precisión, debido al aislamiento completamente hermético de la cápsula; es decir, cuando se inicia la corrida, la carcasa del horno sube y cubre completamente el espécimen de análisis (ver sección 1.2.1) por lo que la muestra no es sometida a condiciones ambientales durante la determinación termogravimétrica.
Humedad cuarto	del Factor contribuyente descartado	La humedad del cuarto debe ser igual o menor al 80 %, esta se pretende medir con el mismo instrumento determinado para temperatura, por lo que se mantendrá controlada. Así mismo, la hermeticidad y cierre del instrumento definido anteriormente, determinan que esta fuente de incertidumbre puede ser descartada; ya que no afectará las condiciones del ensayo.
Trazabilidad	Factor contribuyente controlado	La trazabilidad de los materiales es de vital importancia para las mediciones, para este fin se controlará por medio de los certificados dados para los materiales de referencia utilizados, y del procedimiento de control y manejo de materiales del Apéndice 9.
Fechas expiración	de Factor contribuyente controlado	Controlado por medio de los certificados de los materiales de referencia y el adecuado cuidado de no sobrepasar ninguna fecha de expiración, según lo expuesto en el sistema de calidad del laboratorio.
Condiciones de almacenamiento	Factor contribuyente descartado	Materiales almacenados según las recomendaciones dadas por el proveedor.

Según la identificación de causas potenciales en el diagrama anterior, se concluye que las fuentes de incertidumbre más importantes son aquellas relacionadas a la calibración y resolución de datos obtenidos del equipo. Lo mismo es concordante con las observaciones realizadas y a lo dictaminado por los procedimientos documentales; ya que, debido a la naturaleza de este ensayo, el equipo es capaz de no iniciar las corridas hasta que no se encuentre debidamente tarado y con un programa de calentamiento establecido. Lo cual elimina casi en su totalidad la incertidumbre debida al operador, atribuyendo a su vez las variaciones que puedan presentarse a la calibración del equipo.

De acuerdo con los efectos categorizados como contribuyentes en el Cuadro 3.1, se inicia con el planteamiento de estimadores de incertidumbre para pérdida de masa.

3.2.2. Incertidumbres estándar de pérdida de masa

Para llevar a cabo la estimación de incertidumbre, las variables de entrada se asociaron a una distribución estadística conocida; el Cuadro 3.2 resume las variables y ecuaciones utilizadas.

Cuadro 3.2. Distribuciones de probabilidad, tipo de evaluación y ecuación para cada fuente de incertidumbre.

Fuente	Tipo	Distribución	Ecuación	Observaciones
Resolución microbalanza (μ_{RD})	B	Rectangular	$\frac{R}{2\sqrt{3}}$	La especificación dada por el fabricante del analizador termogravimétrico indica que la mínima división es de $\pm 1 \mu\text{g}$
Calibración (μ_c)	B	Normal	$\frac{U}{k}$	Tomando como referencia los valores aportados por el fabricante Mettler Toledo (2020) en un certificado de calibración, se seleccionó el valor de incertidumbre expandida de $13 \mu\text{g}$, con un factor de cobertura de 2, al ser éste el valor medio de las mediciones.
Repetibilidad (μ_R)	A	Normal	$\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum (x - x_i)^2}$	El Cuadro 3.3 resume los valores obtenidos para esta fuente.

Cuadro 3.3. Valores descriptivos de las mediciones de pérdida de masa.

Variable	Inicio	Meseta 1	Meseta 2	Meseta 3	Cenizas
Media	99.99	11.97	18.41	29.62	39.21
Desv estándar	0.005164	0.3040	0.5228	0.6245	1.3900
Máximo	100.00	12.31	19.09	30.43	41.25
Mínimo	99.99	11.59	17.56	28.69	36.97
Rango	0.01	0.72	1.53	1.74	4.28

Durante una primera aproximación de la incertidumbre, se consideraron también los valores teóricos de repetibilidad y reproducibilidad para el ensayo termogravimétrico, dados por la norma ASTM E2040-19: *Método de prueba estándar para la calibración de la báscula de masa de analizadores termogravimétricos*; sin embargo, representaban valores muy bajos, siendo 0.00047 para repetibilidad y 0.0030 para reproducibilidad.

El Cuadro 3.3 muestra los valores del cálculo previo requerido para llevar a cabo la simulación, dado que es posible observar que la diferencia se presenta hasta el cuarto o quinto decimal, los valores de repetibilidad y reproducibilidad se consideraron despreciables para la estimación de incertidumbre.

Cuadro 3.4. Valores de cálculo previo para la estimación de incertidumbre de pérdida de masa

Punto de medición	Considerando (r y R)	Sin considerar (r y R)	Diferencia
Inicio	0.288810442	0.288794477	0.0016%
Meseta 1	0.419286065	0.419275069	0.0011%
Meseta 2	0.597247557	0.597239837	0.0008%
Meseta 3	0.688029835	0.688023134	0.0007%
Cenizas	1.419677711	1.419674464	0.0003%

3.2.3. Incertidumbres combinada y expandida por simulación de Monte Carlo

La determinación de este parámetro y su subsecuente cobertura mediante un factor se realizará por medio del Método de Simulación Monte Carlo.

Según la medición de interés, los pasos 1 y 2 se encuentran debidamente identificados al tener la pérdida de masa como variable de salida y las variables de entrada influyentes como las fuentes de incertidumbre calculadas en el apartado 3.1.2. El modelo de ajuste utilizado corresponde a la ecuación general de porcentaje de pérdida de masa en el analizador termogravimétrico, dada por la ecuación 3.1.

Para la asignación de FDP de la primera variable: masa inicial, se observó el conjunto de datos, de los cuales la condición esperada es que el primer punto represente siempre el 100 % de la masa de muestra, ya que esta no ha sido tratada; sin embargo, por la acción de los distintos factores que pueden alterar el cálculo, dicha medición puede verse alterada y disminuir un poco su valor esperado. Dado que el comportamiento debe centrarse siempre entre el 99.99 % – 100 % (límite inferior y límite superior), el comportamiento asignado fue de distribución rectangular, donde:

$$g_x(\gamma) = \begin{cases} \frac{1}{b-a}, & a \leq \gamma \leq b \\ 0 & \text{resto de puntos} \end{cases}$$

Para el resto de las variables se utilizó la opción de identificación de distribución individual del Software estadístico Minitab, con los datos de masa presentados en el Cuadro 4.1. Los valores obtenidos del estadístico p se encuentran en la Figura 3.5. Para los casos de las mesetas 2 y 3, y las cenizas, se cumple que el mayor p-value corresponde a una transformación de tipo Box-Cox, mientras que el mejor ajuste para la meseta 1 es de distribución Weibull con 3 parámetros.

Meseta 1

Distribution	AD	P	LRT P
Normal	0.355	0.322	
Box-Cox Transformation	0.326	0.389	
Lognormal	0.363	0.306	
3-Parameter Lognormal	0.422	*	0.829
Exponential	2.632	<0.003	
2-Parameter Exponential	0.564	0.159	0.000
Weibull	0.325	>0.250	
3-Parameter Weibull	0.323	0.426	0.927
Smallest Extreme Value	0.318	>0.250	
Largest Extreme Value	0.513	0.176	
Gamma	0.428	>0.250	
3-Parameter Gamma	0.716	*	1.000
Logistic	0.383	>0.250	
Loglogistic	0.391	>0.250	
3-Parameter Loglogistic	0.383	*	0.830

Meseta 2

Distribution	AD	P	LRT P
Normal	0.235	0.647	
Box-Cox Transformation	0.211	0.744	
Lognormal	0.243	0.616	
3-Parameter Lognormal	0.257	*	0.792
Exponential	2.619	<0.003	
2-Parameter Exponential	0.814	0.054	0.000
Weibull	0.223	>0.250	
3-Parameter Weibull	0.225	>0.500	1.000
Smallest Extreme Value	0.225	>0.250	
Largest Extreme Value	0.379	>0.250	
Gamma	0.262	>0.250	
3-Parameter Gamma	1.867	*	1.000
Logistic	0.236	>0.250	
Loglogistic	0.241	>0.250	
3-Parameter Loglogistic	0.236	*	0.820

Meseta 3

Distribution	AD	P	LRT P
Normal	0.143	0.933	
Box-Cox Transformation	0.134	0.951	
Lognormal	0.147	0.926	
3-Parameter Lognormal	0.168	*	0.870
Exponential	2.650	<0.003	
2-Parameter Exponential	0.609	0.131	0.000
Weibull	0.159	>0.250	
3-Parameter Weibull	0.165	>0.500	0.655
Smallest Extreme Value	0.161	>0.250	
Largest Extreme Value	0.244	>0.250	
Gamma	0.171	>0.250	
3-Parameter Gamma	1.112	*	1.000
Logistic	0.159	>0.250	
Loglogistic	0.162	>0.250	
3-Parameter Loglogistic	0.159	*	0.882

Cenizas

Distribution	AD	P	LRT P
Normal	0.285	0.503	
Box-Cox Transformation	0.276	0.517	
Lognormal	0.292	0.480	
3-Parameter Lognormal	0.299	*	0.820
Exponential	2.590	<0.003	
2-Parameter Exponential	0.861	0.045	0.000
Weibull	0.324	>0.250	
3-Parameter Weibull	0.302	>0.500	0.531
Smallest Extreme Value	0.335	>0.250	
Largest Extreme Value	0.423	>0.250	
Gamma	0.303	>0.250	
3-Parameter Gamma	1.808	*	1.000
Logistic	0.265	>0.250	
Loglogistic	0.270	>0.250	
3-Parameter Loglogistic	0.265	*	0.842

Figura 3.5. Identificación de distribución individual para las pérdidas de masa.

Dado que la simulación de Monte Carlo suele realizarse por medio de programación, una de las mayores recomendaciones citadas es el apego a simplificaciones que deriven en un código más sencillo de correr para el programa, por lo que la selección de la transformación Box-Cox sería dependiente de cada λ obtenido según los datos, además que tanto para el caso de Box-Cox, como de Weibull de tres parámetros, se requiere un paso adicional de cálculo para obtener los nuevos valores, y al realizar ambas operaciones matemáticas en la cantidad de

reiteraciones seleccionada ($n=10^6$), podría incurrirse en un fallo o caída del código durante la iteración del resultado.

Debido a lo anterior, se decidió utilizar ajustes normales para las cuatro mesetas de medición, ya que el p-value obtenido supera la significancia determinada para las pruebas y cuenta con valores similares al mayor obtenido en todos los casos. Además, el empleo de ajuste tipo normal para las cuatro mesetas de medición deriva en simplificaciones de la simulación, al no requerir pasos extra para correr el código.

El código de programación empleado se encuentra en el Apéndice 3, donde se muestra que la cantidad N se definió en 10^6 , mientras que para iniciar las iteraciones es necesario definir si se encuentra en masa inicial o no, ya que esto determinará el uso de datos aleatorios en distribución normal o rectangular.

Dado que para las iteraciones se utilizó un factor de cobertura $k = 2$, los valores estimados de pérdida de masa e incertidumbre expandida se muestran en la Figura 3.6, junto con los gráficos de distribución asociados.

De las figuras es posible concluir que se logró la distribución normal esperada en los tres casos, debido a la curva de campana Gaussiana obtenida. Se observa además que entre mayor sea la amplitud de la curva en el eje horizontal, mayor será la incertidumbre estándar combinada de masa, lo mismo puede ser atribuido a la desviación estándar mostrada por cada conjunto de datos según el Cuadro 3.3.

Al comparar las tres curvas se determina que la incertidumbre crece con respecto a la meseta de medición analizada; sin embargo, no es posible concluir que exista alguna relación entre ambas variables, por lo que es recomendable repetir la programación con diferentes conjuntos de datos que abarquen correctamente el área de medición.

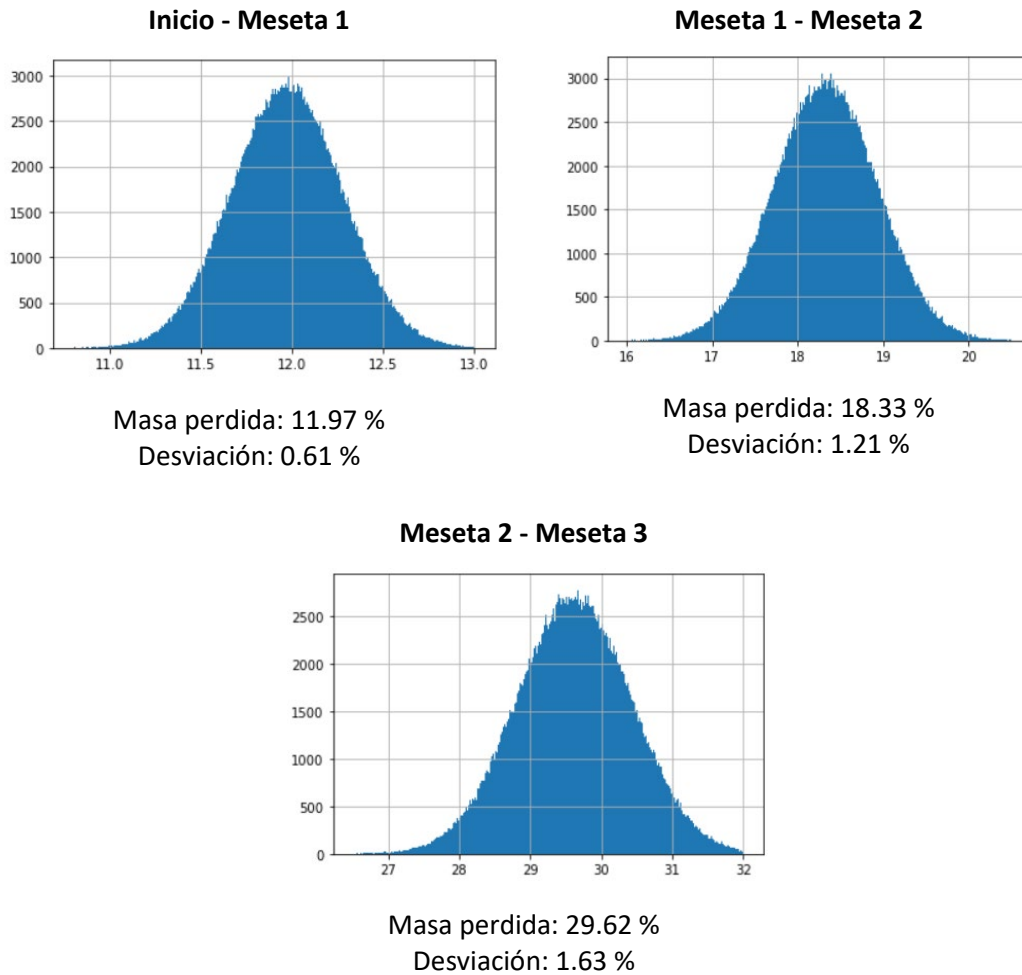


Figura 3.6. Resultados de estimación de incertidumbre por MMC para las tres mesetas de medición.

Los cálculos anteriores se realizaron únicamente a manera de ejemplificación, ya que se conoce que las mediciones de la muestra de datos se realizaron en distintas condiciones, y que existe varianza tanto del rango de tiempo como del operador. Lo cual es concordante con los resultados obtenidos, ya que durante el análisis de datos se logró identificar que la fuente de incertidumbre de mayor relevancia fue la desviación estándar.

Uno de los objetivos planteados a raíz de la validación del método por parte del Ente Costarricense de Acreditación es que los análisis termogravimétricos ejecutados como parte

de la venta de servicios se realicen la menor cantidad de veces, logrando así disminuir el tiempo requerido para la entrega de resultados, además del consumo de nitrógeno de alta pureza necesario para cada corrida. Si durante la validación exitosa del método se lograra este objetivo, se disminuiría completamente la fuente de incertidumbre debida a la desviación estándar; y con esto, la incertidumbres combinadas y expandidas del ensayo.

3.3. Estimación de incertidumbre para temperatura

El modelo para análisis del aumento de temperatura a la largo de la curva termogravimétrica se encuentra en la ecuación 3.9.

$$T_m = T_t + \Delta T \quad (3.9)$$

Donde,

T_m = Temperatura de la muestra, °C

T_t = Temperatura de la termocupla, °C

ΔT = aumento de temperatura programado, °C/min

Al observar las variables que componen el modelo, se determina que no dependen únicamente de los grados de temperatura, sino también del tiempo, dado por el ΔT definido por el analista. Esta particularidad hace que la estimación de incertidumbre para la temperatura no se pueda realizar de manera estándar como con la masa, sino que será específica para cada corrida experimental que se lleve a cabo, donde el primer paso será que el analista logre identificar correctamente los tiempos donde se presentaron las mesetas de pérdida. Esta razón determina a su vez también que para esta estimación no se contará con la fuente de desviación estándar calculada con los datos proporcionados; sino que, para una primera aproximación, se utilizarán la repetibilidad y reproducibilidad teóricas, dadas por la norma ASTM E1582-04.

3.3.1. Identificación de fuentes de incertidumbre para temperatura

Dado que el análisis se realizó con el mismo equipo bajo el mismo funcionamiento, se logró identificar que las fuentes de incertidumbre correspondían a las mismas que para la pérdida de masa, por lo que el Ishikawa propuesto sería análogo al de la Figura 3.3, con la modificación de que las fuentes debidas a máquina deben hacer referencia a la termocupla.

3.3.2. Incertidumbres estándar de temperatura

Al igual que para la variable de pérdida de masa, se tiene el Cuadro 3.5 como resumen de las ecuaciones y variables necesarias para la estimación de incertidumbre.

Cuadro 3.5. Distribuciones de probabilidad, tipo de evaluación y ecuación para cada fuente de incertidumbre.

Fuente	Tipo	Distribución	Ecuación	Observaciones
Resolución termocupla (μ_{RD})	B	Rectangular	$\frac{R}{2\sqrt{3}}$	Las especificaciones del equipo dictan que la máquina es capaz de medir hasta ± 0.1 °C
Calibración (μ_c)	B	Normal	$\frac{U}{k}$	Tomando como referencia los valores aportados por el fabricante Mettler Toledo (2020) en un certificado de calibración realizado con patrón de referencia, se seleccionó el valor de incertidumbre expandida de 3 °C, con un factor de cobertura de 2.
Repetibilidad (μ_{R1})	A	Normal	$\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum (x - x_i)^2}$	1.92 °C - Ver sección 3.3.1.1
Reproducibilidad (μ_{R2})	A	Normal	$\frac{1}{n-1} \sum (x - x_i)^2$	3.85 °C - Ver sección 3.3.1.1

3.3.1.1. Repetibilidad y reproducibilidad por temperatura de Curie

La norma estándar ASTM E1582-04: Método de prueba estándar para la calibración de temperatura de analizadores termogravimétricos (ASTM, 2017), describe el proceso de calibración para rangos de temperatura desde 25 °C hasta 1500 °C.

De acuerdo con esta norma estándar, la variabilidad al sistema será aportada por los parámetros de repetibilidad y reproducibilidad de la medición, dados por la Temperatura de Curie de los patrones utilizados.

El punto o temperatura de Curie representa la temperatura a la cual ciertos materiales ferromagnéticos presentan un ordenamiento hacia una misma dirección y sentido de todos los momentos magnéticos que lo componen, por lo que pierden sus propiedades magnéticas, llegando así a un comportamiento netamente paramagnético (tendencia del momento magnético libre de espín u orbitales a alinearse paralelamente a un campo magnético). Estos materiales a bajas temperaturas cuentan con la alineación de sus dipolos magnéticos, pero por encima del punto de Curie, existen movimientos térmicos aleatorios que empujan los dipolos fuera de alineamiento (McGlohon et al, 2013).

Dentro de la norma ASTM E1582-04 se hace referencia a los resultados obtenidos para un experimento interlaboratorio llevado a cabo con materiales de referencia recomendados para el cálculo de la temperatura de Curie y donde se determinó una repetibilidad de 1.92 °C y una reproducibilidad de 3.85 °C. Lo anterior se logró al utilizando la temperatura de Curie como referencia y seleccionando cuatro laboratorios a los cuales se les otorgó el mismo espécimen de prueba.

3.3.3. Incertidumbres combinada y expandida para temperatura

Para el adecuado desarrollo del código utilizado para este cálculo, se inició con la identificación del gradiente (o gradientes) de temperatura que se utilizaron para la corrida experimental. La Figura 3.7 muestra la regresión lineal de tiempo en función de la temperatura para los datos seleccionados, en la misma es posible observar que su comportamiento se puede considerar lineal debido a su tendencia, y a que el R^2 obtenido se

aproxima al caso ideal de 1; por lo que es posible concluir que este ensayo se llevó a cabo con un único gradiente de calentamiento.

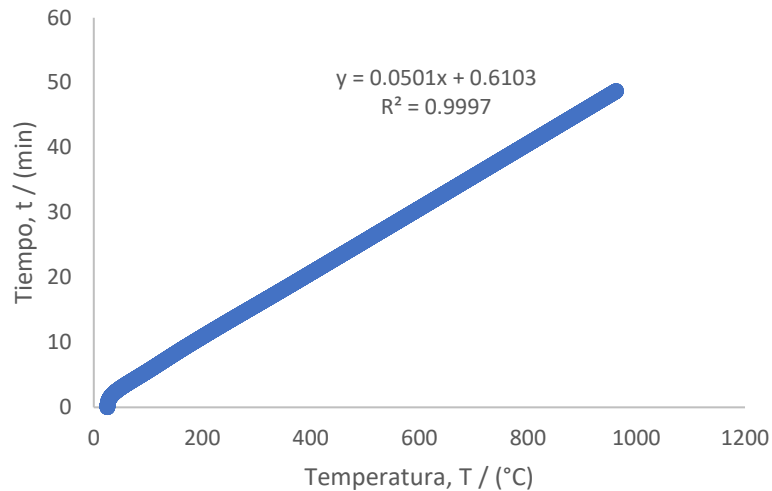


Figura 3.7. Tiempo de medición en función de la temperatura para la primera corrida experimental

El valor de la pendiente de la ecuación anterior (0.0501), fue definido como “m” en el código mostrado en el Apéndice 3, el cual corresponde a una velocidad de calentamiento de 20 °C/min.

Debido a la naturaleza específica de cálculo para cada estimación de incertidumbre de temperatura, el procedimiento anterior debe ser realizado por el analista antes de ejecutar el código; sin embargo, este paso puede ser omitido si se realiza una adecuada documentación de las curvas de calentamiento programadas, antes de realizar la corrida.

Como se mencionó anteriormente, esta estimación requería de la selección de un conjunto de datos dentro de la muestra proporcionada por el LANOTEC, para este caso se utilizaron los correspondientes a primera corrida experimental (Ver Figura A.1.1 del Apéndice 1). Cabe destacar que, al emplearse a modo de ejemplificación, cualquiera de los otros gráficos tenía la capacidad de proporcionar la misma información. La Figura 3.8 muestra los resultados obtenidos al ejecutar el código con una cantidad de iteraciones $N=10^6$.

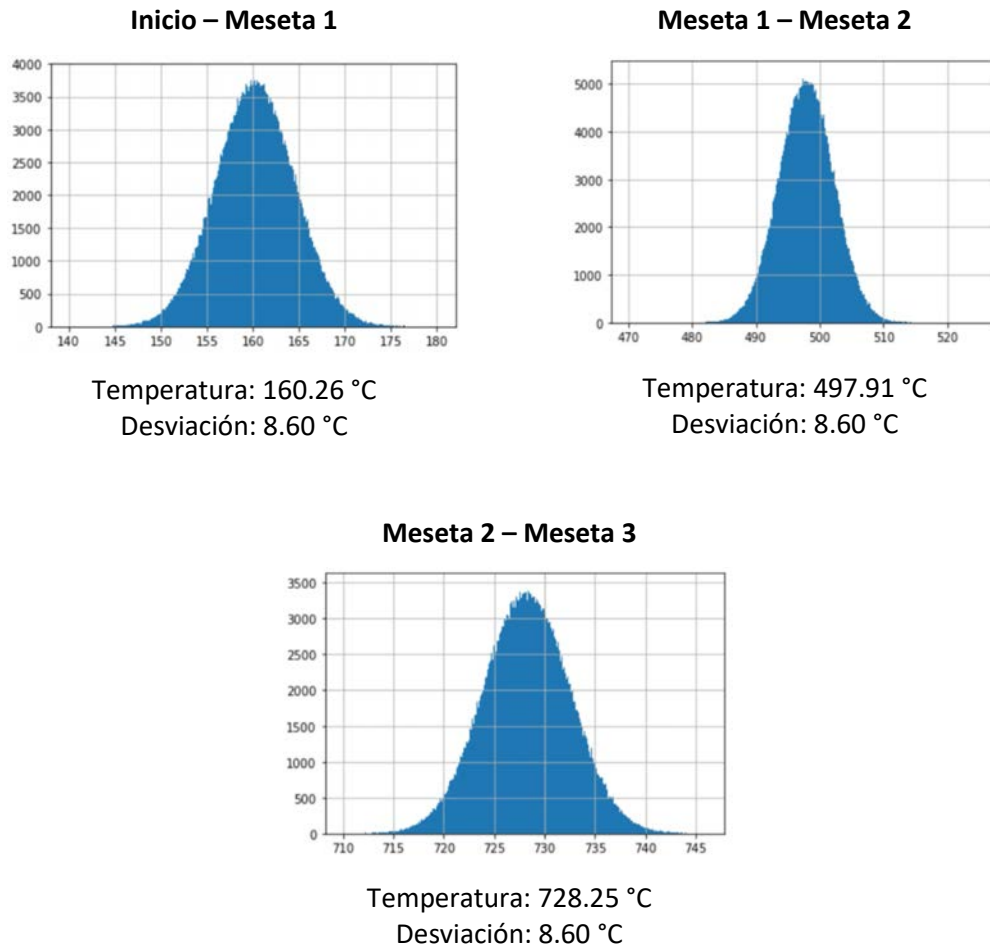


Figura 3.8. Incertidumbres expandidas de temperatura obtenidas por simulación de MMC

En la Figura anterior se puede observar que la desviación es la misma en las tres mesetas de medición, lo cual era el comportamiento esperado debido a la definición de las fuentes de incertidumbre, ya que el efecto de la calibración y resolución de la termocupla es el mismo en todos los casos.

De acuerdo con el modelo de cálculo, el factor ΔT es directamente proporcional a la temperatura. En el código de programación se determinó a su vez que la pendiente es también proporcional a la incertidumbre calculada, por lo cual es posible concluir que entre mayor sea la velocidad de calentamiento, mayor será su aporte a la incertidumbre de los resultados.

CAPÍTULO 4: PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

De acuerdo con lo mencionado en el Capítulo anterior, en esta sección se desarrollan a nivel teórico los parámetros de validación solicitados por el Ente Costarricense de Acreditación para una verificación de ensayos, donde se utilice como base un procedimiento normalizado tal cual se describe en el documento de referencia; exceptuando la estimación de incertidumbre que ya fue desarrollada.

Con el fin de cumplir con el planteamiento del modelo de validación, este Capítulo se dividirá en dos secciones. En la primera sección se desarrolla toda la metodología de cálculo requerida, es decir, se especifican las pruebas estadísticas necesarias junto con el criterio de aceptación para cada parámetro. Para el caso de los parámetros de desempeño que se hayan identificado como no influyentes para la adecuada ejecución de la prueba, debido a que no afectan la naturaleza del método, se redactó una justificación técnica para su exclusión y falta de cuantificación dentro del modelo teórico de validación.

En la primera sección se realizó también una ejemplificación del uso de cada prueba estadística con el fin de ilustrar el uso de la herramienta, y los resultados esperados de la misma. Lo anterior se llevó a cabo utilizando datos proporcionados por el LANOTEC para el Oxalato de Calcio, el cual es el patrón de referencia certificado que se utiliza para la calibración del equipo.

En la segunda sección se muestra la propuesta de implementación del modelo de validación, por lo que se muestran los Cuadros propuestos para registro de datos, prueba estadística por utilizar, cantidad de corridas necesarias y material de referencia recomendado. Dado que el ejercicio de implementación se realizará a futuro por parte del laboratorio, los materiales por utilizar para llevar a cabo las corridas experimentales corresponden a los mencionados en la sección 2.5: Polietileno de baja densidad, Acetato de 2-Etoxietilo y Carbonato de Calcio. La selección de estos tres materiales se debe a que representan adecuadamente la curva total de calentamiento, y tres puntos de pérdida de masa distintos a lo largo de la misma.

El uso de tres materiales de referencia distintos mejora a su vez el planteamiento de los parámetros de desempeño por ser cuantificados, al ampliar el rango de estudio donde se realizará la validación. Además, permite que algunas pruebas se lleven a cabo con muestras incógnitas, ya que al entregar la muestra al analista sin especificar cuál de los tres materiales será el analizado, se evita cualquier sesgo en la corrida.

A continuación, se desarrollan ambas secciones de planteamiento para el modelo teórico de validación.

4.1. Metodología de cuantificación de parámetros de desempeño

Con el fin de desarrollar la metodología de cálculo necesaria para la validación del método, se utilizaron los datos mostrados en el Cuadro 4.1 del patrón de calibración utilizado en el LANOTEC, Oxalato de Calcio, para un total de 6 corridas experimentales.

Cuadro 4.1. Resultados de masa y temperatura de descomposición obtenidos para ocho corridas de análisis termogravimétrico con patrón de oxalato de calcio.

Corrida	Inicio		Meseta 1		Meseta 2		Meseta 3		Cenizas	
	T (°C)	Masa (%)	T (°C)	M (%)	T (°C)	M (%)	T (°C)	M (%)	T (°C)	M (%)
1	26.32	100	158.30	11.61	496.22	18.26	726.54	29.74	961.91	39.46
2	36.41	99.99	153.76	11.59	501.36	17.56	721.50	30.43	961.91	36.97
3	17.07	100	153.25	12.20	481.93	18.23	724.02	30.07	962.64	39.04
4	21.28	99.99	168.38	12.31	479.41	18.59	723.18	29.16	961.07	38.85
5	27.88	100	146.32	11.98	473.25	18.69	710.41	28.69	957.31	41.25
6	31.36	100	175.95	12.11	496.61	18.63	734.11	29.60	992.67	39.27
Media	26.72	100.0	159.33	11.97	488.11	18.33	719.96	29.62	966.25	39.14

4.1.1. Veracidad

Para una adecuada determinación de la veracidad de un conjunto de datos, puede hacerse uso de un análisis de sesgo. El sesgo de medida representa un valor estimado de un error

sistemático, es decir, un componente del error de medida que, en mediciones repetidas, permanece constante o varía de manera predecible, por lo que su fuente puede ser conocida o no. El parámetro de comparación o valor de referencia de dicho error suele representarse por un valor verdadero o valor medido de un patrón con incertidumbre despreciable; representando así el error sistemático total en contraposición al error aleatorio (JCGM, 2012).

La estimación del sesgo de un método de medición normalizado puede llevarse a cabo siguiendo el modelo básico dado por INTECO (2006c), donde la media general (m) puede reemplazarse por:

$$m = \mu + \delta \quad (4.1)$$

Donde,

μ : valor de la propiedad objeto de medición (referencia)

δ : sesgo del método de medición

Por lo que el sesgo de interés para este caso quedará representado por el valor absoluto de la diferencia entre el valor conocido dado por un material de referencia y la media del valor obtenido al repetir el experimento en varias ocasiones. Este sesgo se utilizará como numerador para la evaluación de veracidad dada por Prueba T-Student.

La prueba T-Student permite una comparación entre las medias pequeñas ($N \leq 30$) de dos grupos de datos y así determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos; basándose en la premisa de que ambas muestras cuentan con distribución normal y que sean independientes entre sí.

La finalidad de realizar una prueba de significancia estadística radica en la comprobación (o no) de las hipótesis formuladas según el caso. Para la realización de la prueba, se determina el valor de T-Student calculado según la ecuación:

$$t_{calc} = \frac{x - \mu}{S / \sqrt{n}} \quad (4.2)$$

Donde,

S : desviación estándar, adim

El mismo se obtiene a través de determinaciones analíticas y luego se compara con el “valor crítico”, el cual puede encontrarse en tabulaciones dadas para la prueba. Existen diferentes niveles de porcentaje de confiabilidad para la búsqueda del valor crítico, pero el valor normalmente utilizado corresponde a un 95 % de confianza, es decir, $\alpha = 0.05$. El resultado que permite determinar si existe o no diferencia significativa entre los dos grupos se encontrará al comparar los dos valores de T, donde se espera que el T-calculado sea menor al crítico (Instituto de Salud Pública de Chile, 2010).

Dado que la prueba es basada en dos supuestos: normalidad e independencia, se inició por comprobar ambos supuestos para los datos de la Meseta 3 de medición, ya que es la que presenta el mayor porcentaje de descomposición, y, por lo tanto, permite un tratamiento más adecuado de los datos.

La siguiente muestra de cálculos presenta el estudio para las variables de pérdida de masa y temperatura, desde su comprobación de supuestos, hasta el cálculo de T y p-value. Las mismas se separaron en dos apartados para dar linealidad a la explicación, por lo que se inicia con lo referente a pérdida de masa.

Comprobación de supuestos para pérdida de masa

1. *Prueba de normalidad*

Los datos que siguen una distribución normal cuentan con una forma de tipo campana, por lo que a esta distribución también se le conoce como Campana de Gauss. Entre sus características se encuentran (Larson y Farber, 2009):

- Simetría alrededor de la media: la mitad de la distribución estará a la derecha y el resto a la izquierda.
- La campana cuenta con un pico en el centro de su distribución el cual corresponderá a la media aritmética, la moda y la mediana.
- A partir del pico, ambas direcciones tendrán descendencia baja a partir del valor central.

- Asintótica: se acerca al eje X, pero no llega a tocarlo.
- El área bajo la curva es igual a 1.

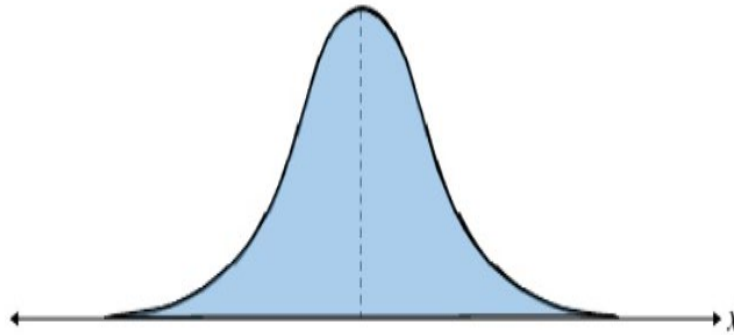


Figura 4.1. Curva Gaussiana de distribución normal de los datos (Larson y Farber, 2009).

La Figura 4.2 de prueba de normalidad se obtuvo mediante el uso del software Minitab, en la misma se puede observar el comportamiento esperado para un conjunto de datos normales, donde los valores tienden a ajustarse a lo largo de la línea de distribución ajustada. Además, al obtener un p-value de 0.933 es posible concluir que se cuenta con datos normales al superar la significancia de 0.05 dada para la prueba.

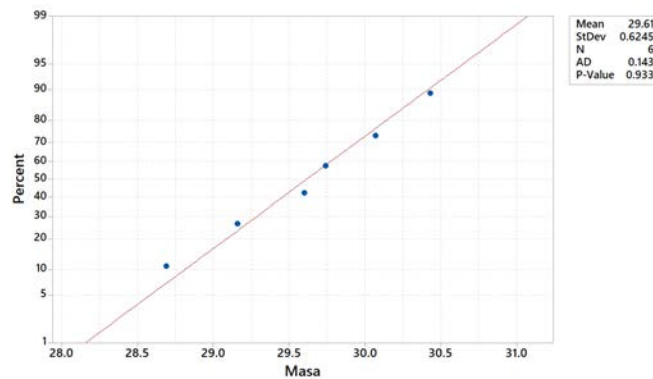


Figura 4.2. Prueba de normalidad para la pérdida de masa en la tercera meseta.

2. Independencia de datos

Este supuesto se comprobó a través de la información provista para cada corrida, donde las 6 determinaciones experimentales fueron llevadas a cabo en distintas fechas. De acuerdo con la toma de datos realizada por el laboratorio, las corridas mostradas en el Cuadro 4.1 se encuentran en el orden en el que fueron realizadas.

Para la comprobación de este supuesto se debe obtener un gráfico de residuos en función del orden. En el mismo se espera un comportamiento donde no se muestre ninguna tendencia o patrón identificable a lo largo del área graficada; es decir, que los datos se ubiquen de manera aleatoria alrededor de la línea central (Minitab, 2019). La Figura 4.3 resume los diferentes patrones que se podrían presentar para la prueba de independencia de datos.

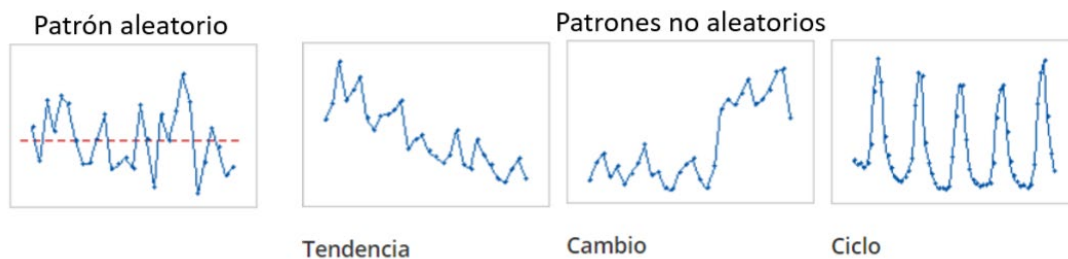


Figura 4.3. Patrones identificables para prueba de independencia de datos (Minitab, 2019)

Por medio de la herramienta de ajuste de residuos en función del orden del Software Minitab se obtuvo la Figura 4.4 para independencia de datos de pérdida de masa.

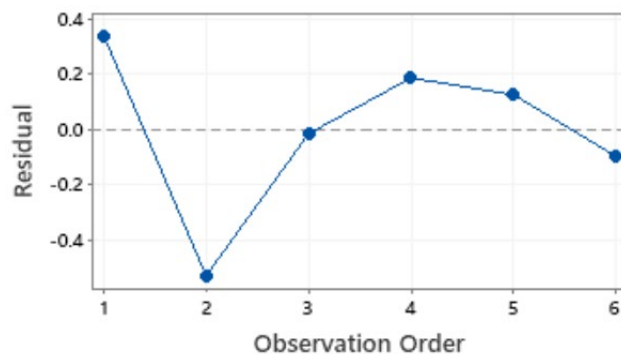


Figura 4.4. Residuos en función del orden para los datos de pérdida de masa.

De acuerdo con la Figura anterior es posible concluir que no existe un patrón o tendencia repetible a lo largo del área graficada, ya que asemeja su comportamiento al patrón aleatorio presente en la Figura 4.3. Sin embargo, se debe hacer la salvedad de que el conjunto de datos empleado para la realización del gráfico es pequeño, por lo que para garantizar la independencia de datos se recomienda realizar los cálculos con muestras más grandes.

De igual manera, para el alcance propuesto de ejemplificación de prueba, los resultados obtenidos se consideran satisfactorios.

3. Prueba de Grubbs

La prueba de Grubbs es capaz de detectar valores atípicos en un conjunto de datos al basarse en que los mismos siguen una distribución normal (Jiménez Ramírez, 2010).

Utilizando el Software Minitab, se realizó la prueba de Grubbs para ambas variables de estudio. A partir de los resultados de la prueba es posible concluir que no existe ningún valor atípico para pérdida de masa o temperatura. Lo anterior se comprueba tanto por la nota al pie de la Figura 4.5, la cual indica que no existen valores atípicos al 5 % de significancia, como por medio del análisis de P-value, ya que para ambos casos se superó el mínimo de 0.05 dado por la significancia de la prueba.

Grubbs' Test

Variable	N	Mean	StDev	Min	Max	G	P
Masa	6	29.615	0.624	28.690	30.430	1.48	0.615
Temperatura	6	723.22	7.85	710.00	734.11	1.69	0.258

* NOTE * No outlier at the 5% level of significance

Figura 4.5. Prueba de Grubbs para masa y temperatura de la Meseta 3.

Prueba T-Student – Pérdida de masa

Luego de comprobar los supuestos se procedió a aplicar la prueba T-Student. La misma inicia con el planteamiento de las hipótesis, siendo así que:

1. $H_o: \mu = \mu_o$
2. $H_o: \mu \neq \mu_o$

Por medio de la ecuación 4.3 se obtuvo el T calculado de la prueba

$$T = \frac{\bar{X} - X_1}{s} \quad (4.3)$$

Mientras que el valor teórico correspondiente se encuentra en la Cuadro 2.7, siendo 30.01 % el porcentaje esperado de pérdida de masa. El valor obtenido de T fue de -1.55, por lo que para determinar si se rechaza o acepta la hipótesis nula, este valor fue comparado contra el existente en datos tabulados en la Figura 4.6. Dado que la muestra correspondía a 6 observaciones, los grados de libertad para este caso serían 5, mientras que la significancia de 0.025 % es debido a que la prueba se realizó al 95 % de confianza, por lo que el valor de probabilidad del 5 % se divide entre las dos colas de la campana de representación del área.

Grados de libertad	0.25	0.1	0.05	0.025	0.01	0.005
1	1.0000	3.0777	6.3137	12.7062	31.8210	63.6559
2	0.8165	1.8856	2.9200	4.3027	6.9645	9.9250
3	0.7649	1.6377	2.3534	3.1824	4.5407	5.8408
4	0.7407	1.5332	2.1318	2.7765	3.7469	4.6041
5	0.7267	1.4759	2.0150	2.5706	3.3649	4.0321
6	0.7176	1.4398	1.9432	2.4469	3.1427	3.7074
7	0.7111	1.4149	1.8946	2.3646	2.9979	3.4995
8	0.7064	1.3968	1.8595	2.3060	2.8965	3.3554
9	0.7027	1.3830	1.8331	2.2622	2.8214	3.2498
10	0.6998	1.3722	1.8125	2.2281	2.7638	3.1693
11	0.6974	1.3634	1.7959	2.2010	2.7181	3.1058
12	0.6955	1.3562	1.7823	2.1788	2.6810	3.0545
13	0.6938	1.3502	1.7709	2.1604	2.6503	3.0123
14	0.6924	1.3450	1.7613	2.1448	2.6245	2.9768
15	0.6912	1.3406	1.7531	2.1315	2.6025	2.9467

Figura 4.6. T-crítico para la prueba T-Student de pérdida de masa.

Se obtuvo que $|T_{\text{calc}}| < T_{\text{critico}}$, por lo que se acepta la hipótesis nula y se concluye que la media de las observaciones no presenta diferencia significativa con respecto al valor de referencia teórico determinado para la tercera meseta de pérdida del oxalato de calcio. Lo anterior se

comprueba a su vez al obtener un valor de p superior al 5 % determinado por la significancia, el cual se obtuvo por medio de Minitab, con un valor de 0.182 para esta prueba, tal y como se muestra en la Figura 4.7.

Descriptive Statistics

N	Mean	StDev	SE Mean	95% CI for μ
6	29.615	0.624	0.255	(28.960, 30.270)

μ : population mean of Pérdida masa

Test

Null hypothesis $H_0: \mu = 30.01$
 Alternative hypothesis $H_1: \mu \neq 30.01$

T-Value	P-Value
-1.55	0.182

Figura 4.7. Resultados de prueba T-Student para la pérdida de masa.

Para el caso de temperatura en la tercera meseta de medición, se llevó a cabo bajo la misma metodología de cálculo, utilizando los valores mostrados en el Cuadro 2.7 como teóricos. Se inició con la comprobación de supuestos para la prueba.

Comprobación de supuestos para temperatura

1. Prueba de normalidad

La Figura 4.8 muestra los resultados de esta prueba para los datos de temperatura, dado que los mismos se ajustan a lo largo de la línea de distribución ajustada y poseen un p-value mayor a 0.05, siendo 0.391 para este caso, los datos se consideran normales.

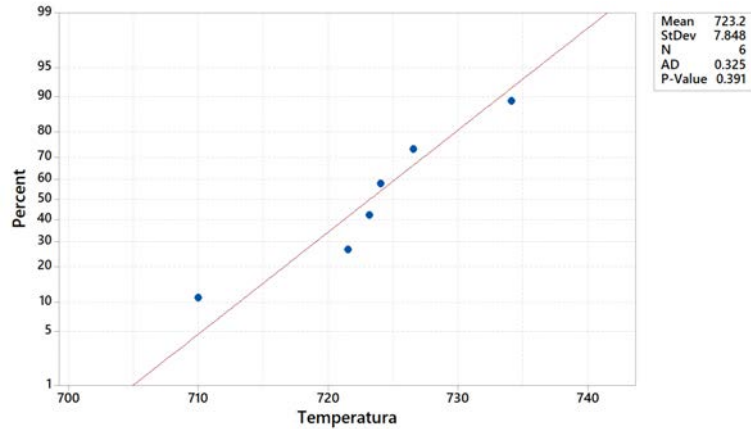


Figura 4.8. Prueba de normalidad para la temperatura de la tercera meseta de medición.

2. Independencia de datos

Al igual que con la pérdida de masa, la gráfica de residuos en función del orden permite analizar si existe algún patrón no aleatorio dentro del conjunto de datos. Según lo obtenido para la Figura 4.9 es posible concluir que se cuenta con independencia de datos.

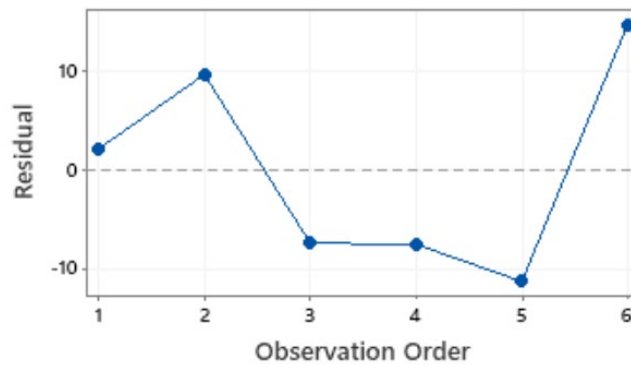


Figura 4.9. Residuos en función del orden para los de temperatura.

3. Prueba de Grubbs

Los resultados de esta prueba se muestran en la Figura 4.5, dado que el valor de P obtenido fue mayor a 0.05 se concluye que no existen datos atípicos para el conjunto de datos.

Prueba T-Student - Temperatura

Para este caso se obtiene un T_{calc} de -9.93, junto con un p-value de 0.000, por lo que es posible concluir que existen diferencias significativas entre la media de los valores y el valor determinado como teórico, tal y como se muestra en la Figura 4.10, obtenida por medio del Software Minitab.

Descriptive Statistics				
N	Mean	StDev	SE Mean	95% CI for μ
6	723.29	7.71	3.15	(715.20, 731.39)

μ : population mean of Temperatura

Test	
Null hypothesis	$H_0: \mu = 754.55$
Alternative hypothesis	$H_1: \mu \neq 754.55$

T-Value	P-Value
-9.93	0.000

Figura 4.10. Resultados de prueba T-Student para temperatura.

Cabe destacar que, el ejercicio anterior se realizó a manera de ejemplificación y sin contar con un certificado de calibración para la comparación real de los resultados, por lo que no es concluyente de los valores por esperar a la hora de la validación futura del método. En donde, al contar con la información completa para realizar esta prueba, se utilizaría la ecuación 4.4 en lugar de la 4.2, ya que la misma toma en consideración el aporte de incertidumbre por parte del material de referencia certificado.

$$t_{calc} = \frac{x - \mu}{\left(\frac{S}{\sqrt{n}}\right)^2 + \left(\frac{U}{k}\right)^2} \quad (4.4)$$

Donde,

U : Incertidumbre expandida, adim

k : Factor de cobertura, adim

4.1.2. Precisión

La precisión puede ser definida como la proximidad entre las indicaciones o los valores obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto (u objetos similares) bajo condiciones especificadas. Es utilizada para definir la repetibilidad de la medida, la precisión intermedia y reproducibilidad; por lo que se suele expresar por medidas de dispersión como desviación típica, varianza o coeficiente de variación, además, dichas “condiciones especificadas” pueden ser (JCGM, 2012):

- Repetibilidad de una medición: incluyen todas las condiciones bajo las cuales se realiza el mismo procedimiento con los mismos operadores, el mismo sistema de medida (instrumentos, reactivos e insumos varios), el mismo lugar y las mismas condiciones de operación en un período corto de tiempo.
- Precisión intermedia: para corroborar la precisión intermedia se debe mantener el mismo procedimiento, lugar y objeto(s) durante un período amplio de tiempo, aunque se pueden incluir otras variaciones como calibraciones, patrones, operadores y sistemas de medida.
- Reproducibilidad de una medición: incluye variaciones en el lugar, operadores, sistemas de medida y mediciones repetidas de los mismos objetos u objetos similares.

Su adecuada medición requiere de los siguientes parámetros (INTECO, 2006a):

Desviación estándar de repetibilidad:

$$\sigma_r = \sqrt{\text{var}(e)} \quad (4.5)$$

Desviación estándar de reproducibilidad:

$$\sigma_R = \sqrt{\sigma_L^2 + \sigma_r^2} \quad (4.6)$$

Los valores de las ecuaciones anteriores se encuentran expresados como desviaciones estándar de las poblaciones; sin embargo, no se conoce con exactitud su valor verdadero, por lo que se utilizan estimadores a partir de una muestra relativamente pequeña de entre todos

los laboratorios posibles. Como práctica estadística, el parámetro σ se sustituye por el estimador s , dando como resultado (INTECO, 2006b):

s_L^2 : valor estimado de la varianza interlaboratorios

s_r^2 : valor estimado de la varianza de repetibilidad

s_R^2 : valor estimado de la varianza de reproducibilidad, donde:

$$s_R^2 = s_L^2 + s_r^2 \quad (4.7)$$

Debido al establecimiento de medición de este parámetro de desempeño a través del análisis de varianza, la prueba estadística corresponde a un ANOVA. Esta prueba es capaz de demostrar que las medias de dos o más poblaciones son iguales, al comparar dicha media de la variable de respuesta en los diferentes niveles de los factores. Las hipótesis se establecen de igual manera que para T-Student, donde la hipótesis nula establece que las medias de la población son iguales, mientras que la alternativa establece que al menos una es distinta.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$$

$$H_1: \mu_i \neq \mu_j \text{ para algún } i \neq j$$

Los supuestos por cumplir para este análisis son que los datos de las poblaciones sigan una distribución aproximadamente normal, con igualdad de varianzas en los niveles de los factores; sin embargo, los resultados de la prueba pueden ser utilizados aún si no se cumple el supuesto de normalidad.

Según los datos proporcionados por el Laboratorio Nacional de Nanotecnología, del total de 6 corridas experimentales, tres fueron realizadas por un operador y las tres siguientes por un operador distinto. Para ejemplificar la prueba ANOVA, se utilizaron los datos obtenidos para la segunda meseta de medición.

Cuadro 4.2. Muestra de datos utilizada para análisis de varianza en prueba de precisión.

Réplica	Operador 1		Operador 2	
	Masa / (%)	T / (°C)	Masa / (%)	T / (°C)
1	18.26	496.22	18.59	479.41
2	17.56	501.26	18.69	473.25
3	18.23	481.93	18.63	496.61

El funcionamiento base de esta prueba consiste en calcular la media de cada grupo de datos para comparar la varianza de todas las medias (intervarianza), contra la varianza obtenida dentro de los grupos (intravarianza). Este modelo de análisis plantea una hipótesis nula de que las observaciones de los grupos proceden de la misma población (igual media y varianza), por lo que la varianza promedio entre grupos debe ser la misma que dentro de los grupos. Entre más alejadas estén las medias entre sí, la varianza incrementará y dejará de ser igual al promedio dentro de los grupos.

El estadístico de análisis para esta prueba corresponde a la F de Fisher, la cual se compone del cociente entre la varianza de las medias de los grupos y el promedio de la varianza dentro de los grupos.

$$F = \frac{S_1^2 \sigma_1^2}{S_2^2 \sigma_2^2} \quad (4.8)$$

Este valor debe ser comparado contra el valor crítico que se encuentre tabulado en las tablas previstas para análisis. De igual manera que para la prueba T-Student, se puede utilizar también el p-value dado por el Software de programación, al proveer una herramienta más directa de comparación y determinación de si el parámetro cumple con el criterio de aceptación establecido o no, por lo que para ambos casos se concluirá que la prueba es exitosa si el valor de p es mayor a la significancia de 0.05.

Para llevar a cabo la prueba ANOVA, se inició primeramente con la comprobación de supuestos requeridos para la misma; siguiendo además el procedimiento llevado a cabo para

veracidad, donde se muestra primero el desarrollo para pérdida de masa, seguido del de temperatura.

Comprobación de supuestos para pérdida de masa

1. Prueba de normalidad

El análisis de esta gráfica es análogo al presentado anteriormente para veracidad, por lo que al obtener un p-value de 0.247 en la Figura 4.11, se considera un conjunto de datos normales.

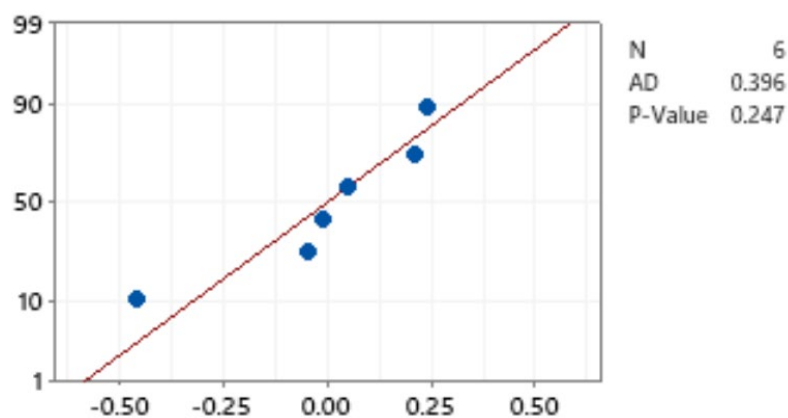


Figura 4.11. Prueba de normalidad para precisión de pérdida de masa.

2. Varianza constante

La comprobación de este supuesto tiene como finalidad verificar que los residuos se distribuyen de manera aleatoria y que tienen una varianza constante, por lo que el comportamiento esperado es que se ubiquen aleatoriamente a ambos lados de la línea de ajuste en 0 y sin algún patrón detectable entre los puntos (Minitab, 2019).

El análisis de este supuesto permite detectar si existe alguna violación de la homocedasticidad (igualdad de varianzas) dentro del conjunto. Según los resultados obtenidos, podría suceder que la variabilidad de los datos aumenta a medida que lo hace la magnitud del dato, dando como resultado formas de embudo en la gráfica. Cuando este supuesto no se cumple, el valor F de prueba puede verse afectado en menor medida para sistemas balanceados del tipo ($n_1 =$

$n_2 = \dots = n_i$), mientras que, para diseños no balanceados, el problema sería más importante, ya que podría representar que una varianza es mucho mayor que el resto (Molanes López, 2019).

La Figura 4.12 muestra un ejemplo del comportamiento esperado de un conjunto de datos que cuenten con varianza constante, donde se puede observar que los datos se distribuyen de manera aleatoria a ambos lados del 0.

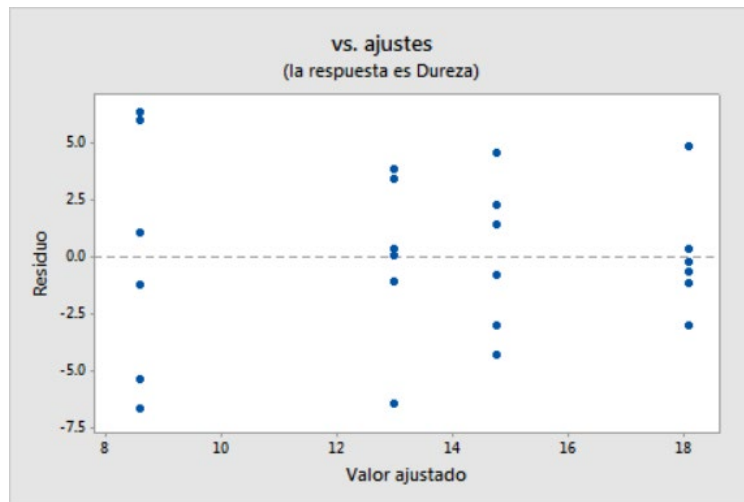


Figura 4.12. Varianza constante para un conjunto de datos (Minitab, 2019).

Por medio del Software Minitab, fue posible obtener una gráfica de residuos en función de los valores ajustados. Dado que en la Figura 4.13 no se observa que se distribuyan de manera aleatoria a lo largo de la línea 0, no es posible garantizar que tengan varianza constante. De hecho, la gráfica de residuos en función del valor ajustado presenta uno de los comportamientos típicos indeseados para la varianza constante, el cual corresponde a una formación de tipo “embudo”, donde uno de los conjuntos de datos tiende a abarcar el área, mientras que otro se mantiene junto en un punto casi inmóvil (Molanes López, 2019). Debido a lo anterior, el supuesto de varianza constante no se estaría cumpliendo para este caso.

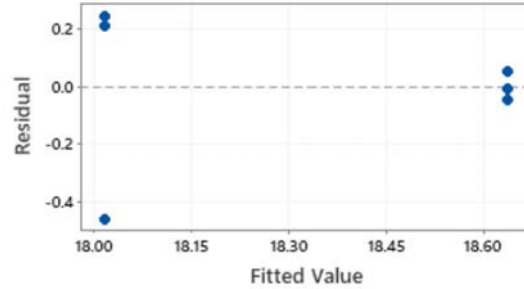


Figura 4.13. Gráfica de Residuos en función de valores ajustados para ANOVA.

Algunos de los patrones identificados que podrían afectar el cumplimiento del supuesto del modelo se muestran en la Figura 4.14.



Figura 4.14. Comportamientos atípicos del supuesto de varianza constante (Minitab, 2019).

A manera de solución para los casos anteriores, la página de Minitab (2019), propone realizar los siguientes cambios:

- Varianza no constante: realizar el ANOVA sin la presunción de varianzas iguales.
- Valor atípico: primero se debe verificar que dicho valor no es un error de medición y para el caso de que sea correcto, se podría considerar la realización de la prueba sin éste, siempre y cuando se cuente con razón lógica para su eliminación.

Para los casos en los que las soluciones anteriores no sean aplicables, se debe recurrir a una transformación de los datos que logre igualar las varianzas. Donde la selección del tipo de transformación por utilizar dependerá de cada conjunto de datos. En estos casos, se debe volver a realizar el análisis utilizando los datos transformados, ya que las conclusiones que se obtengan del ANOVA se aplican a los nuevos datos (UNLP, 2009).

A pesar de que una transformación de datos pueda representar la solución más sistemática al incumplimiento del supuesto, para efectos de la presente muestra de cálculos no fue posible realizarla debido a que la cantidad de datos era muy baja, por lo que no se obtuvo un modelo de transformación que ajustara correctamente los datos. El análisis de ANOVA con varianza no constante entre muestras se discutirá durante los resultados de la prueba.

3. Independencia

Según la Figura 4.15, al visualizar los datos de residuos en función del orden obtenido, no se observa tendencia alguna en los mismos; por ejemplo, ascendencia, descendencia o alguna clase de ciclo repetitivo, por lo que es posible determinar que la toma de cada observación es independiente de la anterior.

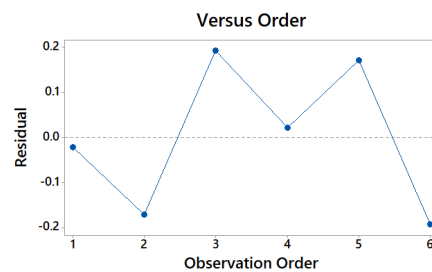


Figura 4.15. Residuos en función del orden de observación para independencia de datos.

4. Prueba de Grubbs

Esta prueba no corresponde a ningún supuesto del modelo ANOVA, sin embargo, se realizó para corroborar que no existiera ningún valor atípico dentro de la muestra de datos.

Variable	N	Mean	StDev	Min	Max	G	P
Masa	6	18.327	0.423	17.560	18.690	1.81	0.109
Temperatura	6	488.11	11.36	473.25	501.26	1.31	1.000

Figura 4.16. Prueba de Grubbs para la meseta dos de medición.

Dado que los dos valores de P en la Figura 4.16 son mayores a 0.05, se tiene que las muestras de datos no cuentan con valores atípicos.

ANOVA para pérdida de masa

El análisis de varianzas se realizó por medio del Software Minitab. Como se mencionó anteriormente, la prueba tuvo que llevarse a cabo sin transformación alguna de los datos, por lo que se aplicó la primera solución discutida, donde se seleccionó la opción de no asumir que las varianzas son iguales. Para este caso, se obtuvo un p-value de 0.111, por lo que se concluye que la media de pérdida de masa es la misma en los diferentes grupos. Sin embargo, el gráfico de comparación de intervalos de la Figura 4.17 demostró que las medias de ambos grupos no se encuentran alineadas, además que el área donde ambas muestras se traslapan es muy pequeña y distinta, lo cual dificulta obtener conclusiones de esta.

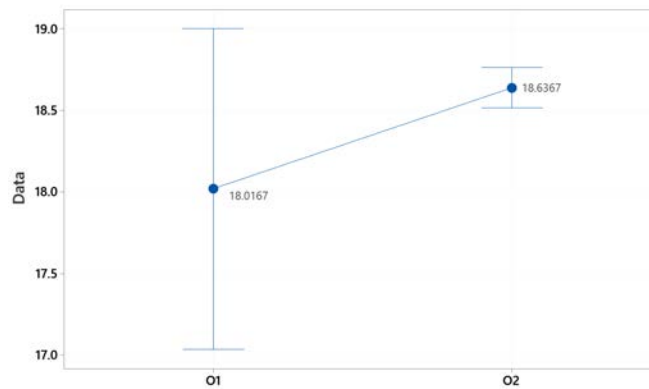


Figura 4.17. Gráfico de comparación de intervalos para varianzas no iguales.

Debido a que se quería conocer el grado de afectación que pudo implicar el cambio en condiciones de la prueba, para efectos de discusión y comparación de resultados, se volvió a realizar la misma, pero utilizando la opción de varianzas iguales. El gráfico de intervalos se muestra en la Figura 4.18.

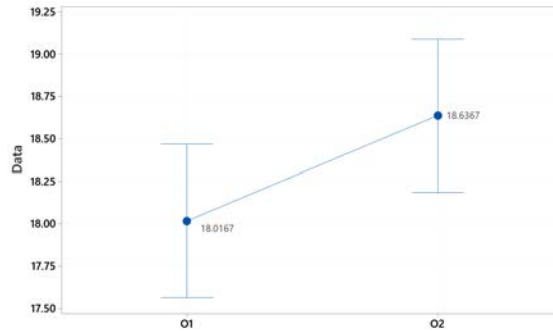


Figura 4.18. Gráfico de comparación de intervalos para varianzas iguales.

Como era de esperar, la media de las muestras no cambia, ya que se trata de la misma muestra de datos; pero el área en común que comparten los intervalos se expande debido a que la varianza es igual para ambos. La mayor diferencia encontrada en este caso fue que el p-value superó por muy poco el mínimo establecido de 0.05, con lo cual de nuevo se cuenta con un escenario en el cual se dificulta obtener conclusiones de los resultados, ya que a pesar de que la prueba supera la significancia, el hallarse tan cerca del límite no permite asegurar con certeza que la media de pérdida de masa ese la misma para ambos grupos.

De manera teórica se halló que, la desigualdad de varianzas tiene efecto leve en las inferencias hechas sobre medias del mismo tamaño y grave para aquellas que difieran mucho de tamaño (UNLP, 2019). Dado que se contaba con un escenario del primer tipo, al tener tres mediciones por grupo, se confirma que la primera prueba de precisión bajo supuesto de varianzas diferentes es satisfactoria para el uso propuesto, a pesar de no cumplir con uno de los supuestos del modelo.

Debido a lo anterior, se recomienda que, a la hora de llevar a cabo la validación del ensayo se amplíe la cantidad de corridas experimentales para esta prueba, tal y como se muestra en el planteamiento mostrado en la sección 4.2, ya que así, si se presentara otro escenario donde no se cumpla el supuesto de varianza constante, se cuente con la cantidad necesaria de datos que permitan una adecuada transformación.

La cuantificación de precisión a través de ensayo ANOVA se realizó también para el parámetro de temperatura, tal y como se muestra en la siguiente muestra de cálculos.

Comprobación de supuestos para temperatura

1. Prueba de normalidad

El gráfico obtenido se muestra en la Figura 4.19, con un p-value de 0.709 satisfactorio para esta prueba.

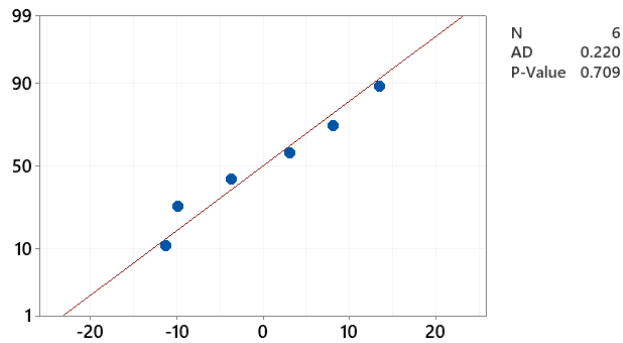


Figura 4.19. Prueba de normalidad para precisión de temperatura.

2. Varianza constante

El gráfico de residuos en función del valor ajustado se muestra en la Figura 4.20, en el mismo se aprecia que los datos muestran varianza constante al distribirse de manera aleatorio alrededor de la línea divisoria de 0.

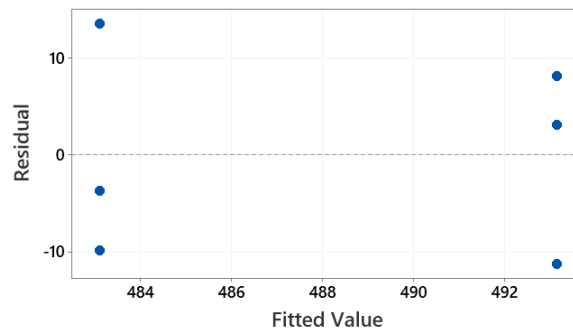


Figura 4.20. Gráfica de Residuos en función de valores ajustados para temperatura.

3. Independencia

La Figura 4.21 muestra el gráfico obtenido de residuos en función de orden de corrida, en el mismo no se identifica ningún patrón mostrado no aleatorio, por lo que es posible concluir que los datos son independientes entre sí.

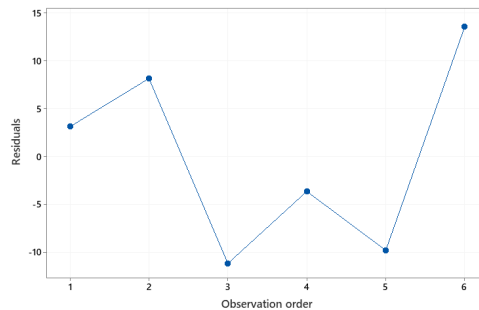


Figura 4.21. Residuos en función de orden de observación para temperatura.

4. Prueba de Grubbs

Los resultados de esta prueba se encuentran en la Figura 4.16, donde al contar con un valor de p superior a 0.05 se determina que no existen datos atípicos dentro de la muestra.

ANOVA de temperatura

Una vez comprobados los supuestos del modelo, y tomando en consideración que para este caso si se contaba con un escenario donde se cumplieron todos los supuestos, se procedió a cuantificar la prueba bajo el escenario de que las varianzas eran iguales. El p-value para el ANOVA fue de 0.330, superando la significancia dada.

La Figura 4.22 muestra la comparación de intervalos de medias obtenido, de la misma se puede observar que el área compartida por ambos intervalos es superior a las dos obtenidas durante la pérdida de masa, lo cual concuerda con su valor de p también superior. Con lo cual es posible determinar que las media de temperatura es la misma para ambos grupos.

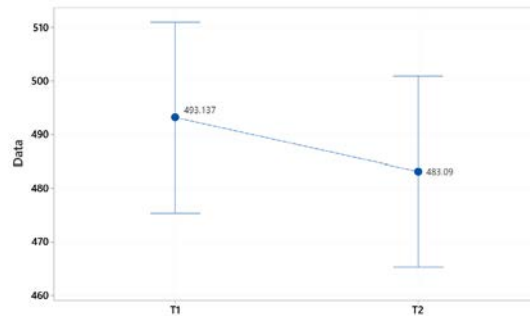


Figura 4.22. Comparación de intervalos de medias de temperatura.

4.1.3. Linealidad

La linealidad representa la capacidad de un método analítico de producir resultados que sean directamente, o por medio de una transformación matemática definida, proporcionales a la variable de respuesta en la muestra (Organismo Argentino de Acreditación, 2013).

Para la medición de este parámetro se decidió separar las variables de temperatura y masa, con el fin de dar un tratamiento estadístico distinto a cada variable. Para este fin se seguirá la metodología dada por el fabricante de analizadores termogravimétricos TA Instruments (2004), donde se utilizan materiales de referencia como patrones que determinen la pérdida de masa. La matriz de estudio propuesta consiste en mediciones conjuntas de tres materiales de referencia, de manera que el rango de operación total del equipo quede representado.

4.1.3.1. Linealidad de temperatura

Con el fin de dar una adecuada representación a los resultados esperados para la linealidad de temperatura, se utilizó el promedio de las seis corridas experimentales proporcionadas por el laboratorio. Dado que para la adecuada representación de linealidad se requiere de un punto 0, definido por los datos obtenidos de corridas experimentales realizadas con el contenedor de muestra vacío, y de un punto final dado por las cenizas de la determinación termogravimétrica. Para este caso se definió el 0 como el primer punto encontrado en el termograma, mientras que los residuos se consideraron como el último punto encontrado en la curva de TGA

Utilizando el Software Excel, se graficaron las temperaturas de descomposición en función del punto de medición, tal y como se muestra en la Figura 4.23.

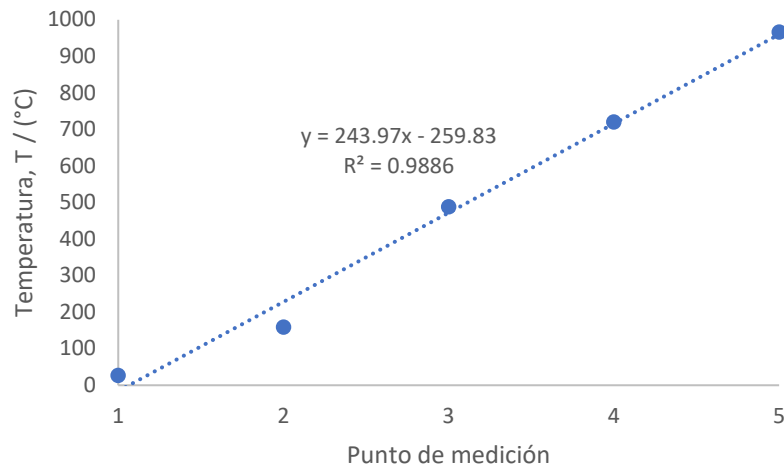


Figura 4.23. Linealidad de temperatura obtenida para CaOx

El límite de aceptación definido para este parámetro de desempeño corresponde al coeficiente de Pearson, representado por R^2 , el cual mide el grado de covariación entre variables relacionadas linealmente; es importante destacar que, el alcance de este coeficiente se limita a representaciones lineales, por lo que en caso de que las variables que sí presenten correlación entre sí, pero no sean ajustables a representaciones lineales, una representación por medio de Pearson no sería aplicable.

Entre las propiedades del Coeficiente R de Pearson se encuentran (Hernández et al, 2018):

- Adimensionalidad: el índice resultado de medición se basa en el cociente de variaciones entre las variables, por lo que las dimensiones asociadas a las observaciones son canceladas, dando así una medida versátil y de fácil interpretación.
- Rango definido entre -1 y 1: la demostración teórica de este rango se basa en el coseno del ángulo formado por X y Y medidas, por lo que interpretará la cercanía entre mediciones, siendo que el negativo del valor solo indica la dirección de este. El

punto clave del rango es que no se definirá en 0, ya que este valor supondrá un coseno a un ángulo de 90° , es decir, con variables ortogonales que no se encuentran linealmente relaciones.

- Relación lineal: como se mencionó anteriormente, este supuesto determina el alcance de la covariación de Pearson para dependencias entre datos del tipo lineal, por lo que para casos en los cuales, si exista alguna otra clase de dependencia, pero no sea trasladable a datos lineales, la aplicación de Pearson no es recomendable.
- Simetría: la propiedad de simetría establece que para el caso de que se intercambien los ejes de medición, el resultado del coeficiente de Pearson será el mismo, expresándose a través de la igualdad $r_{xy} = r_{yx}$
- Independencia con respecto al origen y a la escala: a través de la independencia se establece que, una vez calculado el coeficiente R de Pearson, el mismo no cambiará, aunque se modifique la escala de datos. Lo mismo sucede para casos en que se sumen o resten constantes de manera uniforme.

La interpretación de la magnitud del coeficiente de correlación de Pearson se define en el Cuadro 4.3.

Cuadro 4.3. Interpretación de la magnitud del coeficiente de correlación de Pearson (Hernández et al, 2018).

Rango de valores de r_{xy}	Interpretación
$0.00 \leq r_{xy} \leq 0.10$	Correlación nula
$0.10 \leq r_{xy} \leq 0.30$	Correlación débil
$0.30 \leq r_{xy} \leq 0.50$	Correlación moderada
$0.50 \leq r_{xy} \leq 1.00$	Correlación fuerte

El Cuadro anterior demuestra la primera aproximación a interpretación de resultados; sin embargo, es importante mencionar que la respuesta dada por medio de la gráfica es dependiente de cada experimento, por lo que deben analizarse los casos individuales.

En la medición de temperatura del patrón de calibración, el comportamiento esperado es que, al aumentar la temperatura se presenten las mesetas de pérdida de masa de la muestra

de análisis, percibiendo un comportamiento lineal en su representación gráfica. Utilizando los cálculos obtenidos de regresión lineal de la Figura 4.23, se obtiene un valor de R^2 superior a 0.98. Los valores de interpretación concluyen que la correlación es de tipo fuerte y muy cercana al valor de correlación ideal de 1; por lo que es posible concluir que la linealidad de temperatura se comporta según lo esperado.

4.1.3.2. Linealidad de masa

Para comprobar linealidad en la medida de masa, se recomienda la utilización de un patrón de referencia que presente las pérdidas de masa en una misma especie, de manera que se eliminen interferencias dadas por la temperatura. Para este fin se considera aceptable utilizar el patrón de calibración Oxalato de calcio, ya que dentro de una misma corrida experimental es posible identificar tres mesetas de pérdida de masa diferentes.

De acuerdo con los datos proporcionados por el Laboratorio Nacional de Nanotecnología, y utilizando el método de regresión lineal planteado anteriormente para la linealidad de temperatura, se tienen los siguientes resultados:

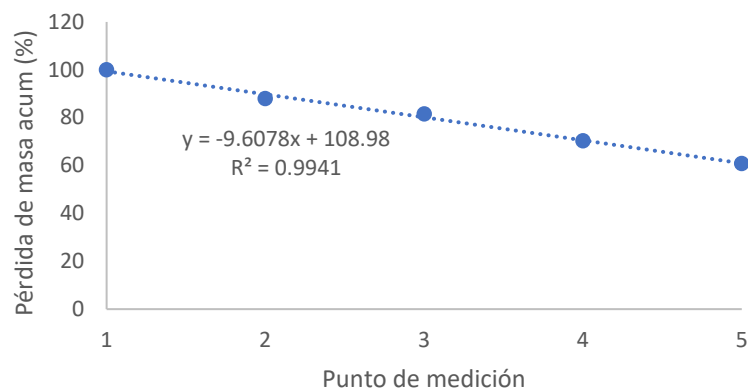


Figura 4.24. Linealidad de masa obtenido por regresión lineal.

Para la figura anterior, se utilizaron de igual manera la distribución de puntos:

1. Inicio de la corrida (Temperatura ambiente sin pérdida de masa visible)
2. Primera meseta de pérdida de masa (H_2O)

3. Segunda meseta de pérdida de masa (CO)
4. Tercera meseta de pérdida de masa (CO₂)
5. Cenizas

Utilizando el coeficiente de correlación de Pearson obtenido, y los datos proporcionados en el Cuadro 4.1 es posible concluir que los datos se relacionan de manera fuerte, y de manera muy cercana al valor ideal de 1, por lo que los resultados linealidad en la masa se considera satisfactoria y concluyente para la evaluación de este parámetro.

4.1.4. Límites de detección y cuantificación

El límite de detección se define como 3.3 veces la desviación estándar de una muestra en blanco; es decir, sin contenido en el platillo de determinación, por lo que es capaz de identificar la cantidad detectable más pequeña de pérdida de masa (residuos). Mientras que el límite de cuantificación es 10 veces dicha desviación, representando la más pequeña cantidad que puede ser cuantificada con precisión y veracidad razonables (TA Instruments, 2004; ASTM, 2017). Matemáticamente, estos límites se representan como:

$$\text{Límite de detección } DL = 3,3 \cdot s_r \quad (4.9)$$

$$\text{Límite de cuantificación } QL = 10 \cdot s_r \quad (4.10)$$

Estos límites también pueden ser reportados como un porcentaje de la masa del analito al inicio del experimento (resultado normalizado), de acuerdo con las ecuaciones:

$$\text{Límite de detección } DL = 3,3 \cdot \frac{s_r}{M_o} \cdot 100 \quad (4.11)$$

$$\text{Límite de cuantificación } QL = 10 \cdot \frac{s_r}{M_o} \cdot 100 \quad (4.12)$$

Donde,

s_r : desviación estándar de los residuos, adim

M_o : masa inicial de la muestra, mg

Según TA Instruments (2004), es posible cuantificar este parámetro a través del uso de los resultados de mediciones con un “blanco de prueba”; es decir, los resultados de corridas experimentales donde la cápsula de platino se mantiene sin muestra. Dado que el Laboratorio Nacional de Nanotecnología no contaba con dichos resultados, se utilizan los propuestos por la literatura.

Para este caso, el fabricante reportó una masa nominal de 40 mg para las 5 corridas experimentales, sin embargo, a la hora de realizar la validación del método, es recomendable documentar cada una de las masas utilizadas por corridas y utilizar el promedio obtenido.

Por medio de cinco experimentos realizados por TA Instruments (2004), se cuenta con los siguientes resultados:

Cuadro 4.4. Resultados de corridas experimentales sin muestra (TA Instruments, 2004).

Corrida	Residuos, r / (mg)	Residuos (% masa)
1	0.003457	0.008643
2	0.005871	0.014680
3	-0.000346	-0.000865
4	0.005486	0.01372
5	0.007591	0.01898
Desviación estándar (Sr)	0.003039	0.007599

De acuerdo con las ecuaciones 4.9, 4.10, 4.11 y 4.12, se obtienen los siguientes resultados:

Límite de detección:

0.0100 mg
0.0251 % masa

Límite de cuantificación:

0.0304 mg
0.0760 % masa

Dado que durante la revisión bibliográfica no se encontró un valor establecido como mínimo o máximo para los límites, los valores por esperar a la hora de llevar a cabo la verificación de parámetros de desempeño deben ser iguales o mayores a los obtenidos por TA Instruments.

4.1.5. Sensibilidad

La sensibilidad de un ensayo describe la habilidad que tiene el procedimiento para diferenciar entre varias sustancias en la muestra. Es aplicable cuando se desea cuantificar la separación entre dos o más componentes que son obtenidos de una matriz compleja (Organismo Argentino de Acreditación, 2013). El ECA (2014b) califica este parámetro como la capacidad del método de dar positivo cuando la muestra contiene el analito.

Dada la naturaleza del ensayo en cuestión, los resultados obtenidos a través del análisis de las curvas termogravimétricas obtenidas en cada medición implican la cuantificación de cada uno de los componentes presentes en la matriz analizada, de manera que la sensibilidad hacia uno o más componentes forman parte de la constitución misma de la medición. Para este fin, se considerará la medición de sensibilidad como parte del análisis de resultados, por lo que no se requerirán análisis estadísticos adicionales.

Según lo reportado por el fabricante TA Instruments (2004), actualmente no existe una definición para sensibilidad en análisis térmicos, ya que su uso dependerá del contexto. Este parámetro puede ser representado como un múltiplo del “ruido” a corto plazo de la máquina, y también como una medida de la resolución del convertidor analógico al convertidor digital. Pese a que ambas definiciones son coherentes con los resultados esperados, no son del todo útiles para definir explícitamente la sensibilidad analítica del aparato. El fabricante cita lo establecido por Normas Estándar de Referencia, donde se recomienda el evitar el uso de “sensibilidad” y en su lugar definirlo en los parámetros ya calculados de límite de detección y límite de cuantificación, ya que éstos representan la cantidad más pequeña detectable, dando así una excelente aproximación a la sensibilidad del aparato.

4.1.6. Especificidad

ECA (2014b) define este parámetro como la capacidad del método de dar negativo cuando las muestras no tienen el analito. Al igual que en el caso anterior, para la validación del ensayo de termogravimetría no se realizará una prueba de enfoque de medición de especificidad, ya que debido al método de medición del ensayo, en caso de que el analito de interés no se

encuentre en la muestra, el TGA presentará resultados; ya que al iniciar la corrida, el equipo realizará la curva de pérdida de masa con respecto a aumento de temperatura, y por lo tanto, será posible realizar una medición de todos los componentes presentes.

4.1.7. Falsos positivos y falsos negativos

Este parámetro se encuentra directamente ligado a los dos anteriores, siendo un falso positivo la probabilidad que tenga el ensayo de dar positivo cuando la muestra no tenga el analito, mientras que el falso negativo será un resultado de descarte de la presencia del analito de interés, cuando éste sí se encuentre en la matriz. Su relación con sensibilidad y especificidad se determina a través de la alteración de éstos, así, por ejemplo, si a un ensayo se le fija el límite de estudio un poco por debajo de la media para asegurar la inclusión de todos los casos positivos (sensibilidad), se incrementará la curva determinada para los casos negativos, dando así paso a error por falsos positivos.

El caso contrario se exhibe si se desean incluir todos los casos que den un resultado negativo, ya que el límite incluirá una mayor proporción de la curva de inclusión de los casos positivos (U.S. Fish & Wildlife Science, 2004). La Figura 4.25 ilustra ambas situaciones.

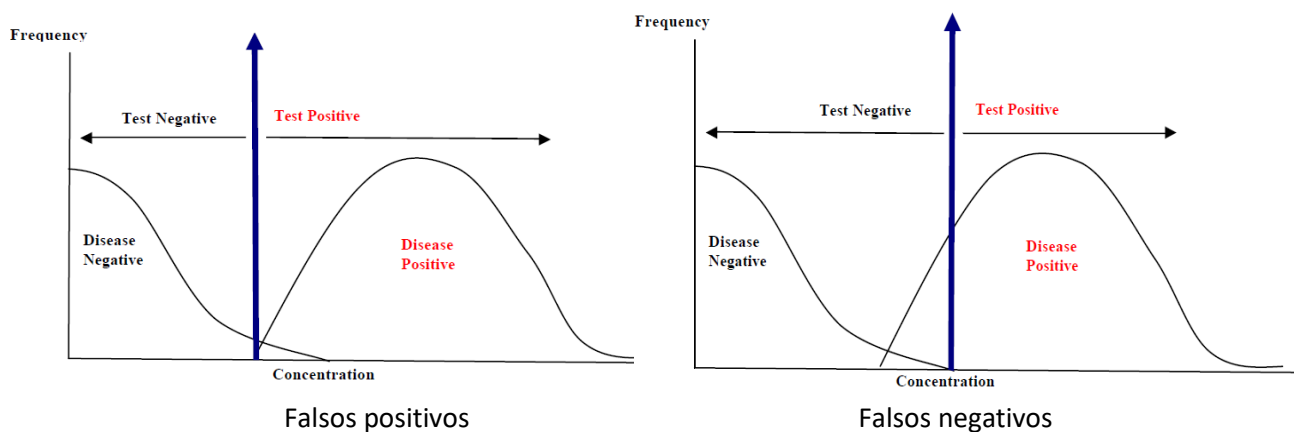


Figura 4.25. Modificación de límite para incluir casos positivos y casos negativos (U.S. Fish & Wildlife Science, 2004).

De manera general se puede establecer que a medida que se aumente la sensibilidad, incrementará a su vez la probabilidad de obtener un falso positivo en el ensayo. De igual manera al aumentar la especificidad, se incrementarán los resultados falsos negativos.

Los cuatro parámetros anteriores son más fácilmente definidos a través de la siguiente matriz:

		Estado real		
		D+	D-	
Resultado prueba	T+	a	b	a + b
	T-	c	d	c + d
		a + c	b + d	

Figura 4.26. Matriz de prueba para sensibilidad, especificidad y falsos positivos y negativos.

Según la figura anterior, donde las letras a, b, c y d representan los valores obtenidos en cada medición, se pueden definir los tres parámetros de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \text{Sensibilidad} & & (4.13) \\ S &= \frac{a}{a + c} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Falsos positivos} & & (4.14) \\ FP &= \frac{a}{a + b} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Especificidad} & & (4.15) \\ E &= \frac{d}{b + d} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Falsos negativos} & & (4.16) \\ FN &= \frac{d}{c + d} \end{aligned}$$

Según lo expuesto para los cuatro parámetros anteriores, además de la búsqueda bibliográfica realizada, estos parámetros son usualmente empleados en pruebas de naturaleza microbiológica, donde es de fundamental interés obtener la presencia (o no) de un compuesto determinado de la matriz, además del grado de "error" asociado a la determinación, en el orden de la cantidad o probabilidad de veces que se pueda obtener un

resultado falso (positivo o negativo) durante el análisis. Debido a lo mencionado anteriormente para sensibilidad y especificidad, este parámetro también se considerará como no determinante para la validación del ensayo de termogravimetría.

4.1.8. Porcentaje de recuperación

La recuperación en un método analítico se relaciona con las características de la matriz de la muestra, donde es posible observar el rendimiento del método en cuanto al proceso de extracción y la cantidad de analito existente en la muestra original. El método usual de análisis a nivel de laboratorio corresponde a la adición de un componente ajeno a la matriz (muestra fortificada), y su posterior comparación con la muestra original; de manera que su cálculo se llevará a cabo con la siguiente ecuación (Instituto de Salud Pública de Chile, 2010):

$$\% R = \left(\frac{C_e - C_o}{C_a} \right) \cdot 100 \quad (4.17)$$

Donde,

% R: porcentaje de recuperación

C_e: concentración de analito en la muestra enriquecida

C_o: concentración de analito en la muestra sin adicionar

C_a: concentración de analito adicionado a la muestra enriquecida

Dado que el ensayo de termogravimetría corresponde a un método de análisis y caracterización de tipo destructivo donde la muestra es llevada hasta cenizas a través de las rampas térmicas definidas; el cálculo del porcentaje de recuperación de un analito desconocido sobre una muestra por analizar no es representativo sobre el uso propuesto del análisis termogravimétrico, ya que se trata de visualizar y analizar la cantidad de masa perdida y no la extraída a lo largo de la determinación. Por lo que, para fines del estudio realizado en las pruebas llevadas a cabo en el Laboratorio Nacional de Nanotecnología, este parámetro se consideró no concluyente para la validación del ensayo empleado.

4.1.9. Robustez

Según Magnusson y Ornemark (2014), llevar a cabo un “ensayo de robustez” implica realizar cambios deliberados en el método, para luego determinar la incidencia directa que tengan en el desempeño. De esta manera, será posible identificar y controlar las variables del método que tienen el mayor efecto significativo en los resultados. Para realizar este ensayo se pueden seguir las siguientes recomendaciones:

Cuadro 4.5. Matriz de decisión para prueba de robustez (Magnusson y Ornemark, 2014).

¿Qué hacer?	¿Cuántas veces?	¿Qué calcular o determinar?	Comentarios
-Identificar las variables que podrían tener un efecto significativo en el desempeño del método -Establecer experimentos para supervisar el efecto en los resultados de la medida, cambiando de forma sistemática las variables.	Dependerá del estudio en cuestión, la evaluación de parámetros se puede realizar de manera más efectiva por medio de un diseño de experimentos.	-Determinar el efecto de cada cambio en los resultados de la medida. Además de clasificar según el mayor efecto sobre el desempeño. -Realizar pruebas para determinar si los efectos observados son estadísticamente significativos.	Se debe diseñar el control de calidad o modificar el método para controlar las variables críticas. Una manera de llegar a este control es por medio de la definición de los límites de tolerancia adecuados para el proceso.

Según el cuadro anterior, un diseño experimental es recomendado para evaluar adecuadamente este parámetro. Para este fin, se eligió un diseño factorial 2^3 , el cual pertenece a la familia de diseños factoriales completos 2^k (k factores con dos niveles de prueba), los cuales son de los diseños de mayor utilización debido a su eficacia y versatilidad. Su principal objetivo es estudiar el efecto de varios factores sobre una o varias respuestas, cuando todos los factores son de igual interés (Gutiérrez y de la Vara, 2008).

Los factores del diseño pueden ser de tipo cualitativo, como por ejemplo máquina, tipo de material u operador; o cuantitativo, como la temperatura, humedad o velocidad, por lo que, para cuantificar la influencia de cada uno de estos factores sobre la variable de respuesta, se

deben seleccionar al menos dos niveles de prueba, y así, el diseño estadístico se encargará de contemplar todas las posibles combinaciones que puedan formarse (Jiju, 2014).

El diseño factorial 2^3 se encarga de estudiar tres factores en dos niveles, utilizando 8 tratamientos diferentes. Por medio de este diseño se pueden estimar los tres efectos principales (A, B y C) y las interacciones de éstos (AB, AC y BC), además de la interacción triple (ABC).

La generación de la matriz de diseño se puede realizar según el orden estándar, al alternar el signo negativo y el signo positivo en la primera columna, dos negativos y dos positivos en la segunda y cuatro negativos y cuatro positivos en la tercera, tal y como se muestra en el Cuadro 4.16; o bien, se puede utilizar Software que provea un orden aleatorizado de cómo realizar las corridas.

Cuadro 4.6. Matriz de diseño 2^3 en orden estándar.

Corrida	Factor		
	A	B	C
1	-1	-1	-1
2	1	-1	-1
3	-1	1	-1
4	1	1	-1
5	-1	-1	1
6	1	-1	1
7	-1	1	1
8	1	1	1

En los casos anteriores se logró realizar una primera aproximación del valor y comportamiento esperado de cada uno de los parámetros; sin embargo, para el caso de robustez a través de un diseño factorial no es posible obtener resultados, ya que se desconoce la naturaleza de realización de cada una de las corridas experimentales; además que la aleatorización es fundamental para poder emitir alguna conclusión de los resultados, por lo que este parámetro de desempeño no cuenta con muestra de cálculos.

4.2. Propuesta de implementación del modelo de validación

De acuerdo con el planteamiento anterior, a continuación, se muestra la propuesta de implementación para cada uno de los parámetros de verificación del ensayo que deba ser cuantificado. Dado que las corridas experimentales se realizarán a futuro por parte del LANOTEC, los materiales por utilizar serán los seleccionados para el modelo de validación.

Veracidad

Según el desarrollo mostrados en la sección 4.1.1, se debe iniciar con la comprobación de supuestos de normalidad, independencia de datos y prueba de Grubbs, con el fin de garantizar que los datos sean aptos para la realización de la prueba.

El material propuesto para este caso corresponde al polietileno de baja densidad, su selección se debe a que su comportamiento asemeja las curvas termogravimétricas obtenidas por parte del laboratorio para los polímeros analizados como parte de la venta de servicios.

Según la revisión de literatura, la cantidad usual de observaciones para llevar a cabo la prueba T-Student oscila entre los 3 – 10 resultados, por lo que para este caso se decide repetir la determinación termogravimétrica en 10 ocasiones, manteniendo los parámetros de flujo de gas y velocidad de curva de calentamiento constantes en todos los casos. El Cuadro 4.7 muestra el registro propuesto para la recolección de datos.

Cuadro 4.7. Resultados de temperatura de descomposición y pérdida de masa para Polietileno de baja densidad

Medición	Temperatura descomposición, $T / (^{\circ}\text{C})$	Pérdida porcentual de masa, $m / (\%)$
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

Precisión

Dadas las condiciones de determinación del ensayo, se establece que el valor estimado de repetibilidad (intralaboratorio) se estime a través de la media aritmética de los resultados obtenidos para cinco repeticiones llevadas a cabo por el encargado de la validación, utilizando acetato de 2-etoxietilo. El registro propuesto para recolección de datos se muestra en el Cuadro 4.8.

Cuadro 4.8. Resultados de temperatura de descomposición y pérdida porcentual de masa de acetato de 2-etoxietilo.

Medición	Flujo de calentamiento / (°C/min)	Temperatura descomposición, T / (°C)	Pérdida porcentual de masa, m / (%)
1			
2			
3			
4			

La selección del acetato de 2-etoxietilo como material de referencia se debe a que la segunda etapa de la prueba, correspondiente a varianza inter laboratorios, se pretende realizar por medio de la entrega de muestras “incógnitas” a los operadores, quienes debido al trabajo por venta de servicios, están habituados a trabajar con polímeros y productos de altas temperaturas de descomposición, por lo que el comportamiento dado para el acetato de 2-etoxietilo, mostrado en la Figura 2.14, podría evitar cualquier sesgo de tratamiento de datos en el que podrían incurrir los operadores.

La cantidad de corridas experimentales por su parte se estableció según los resultados de la muestra de cálculos realizada en la sección anterior, ya que, al contar con únicamente 6 datos, no fue posible realizar una transformación de los datos. A pesar de que se espera que dicho escenario no se presente, ya que se contará con personal entrenado, materiales de referencia certificados y un equipo correctamente calibrado, la recomendación seguirá siendo que se evalúe la posibilidad de no cumplir con el supuesto de varianza constante, lo cual será remediable por medio de tratamiento de los resultados obtenidos.

Para la evaluación del valor estimado de varianza Inter laboratorios se plantea realizar un cambio de operador y no de laboratorio ni de equipo de medición. Para este fin, se les solicitará a tres colaboradores del LANOTEC que lleven a cabo cuatro mediciones cada uno, utilizando una muestra incógnita entregada por el encargado de validación.

El registro de datos que será entregado a cada operador será el mismo que el mostrado en el Cuadro 4.8. Como se mencionó anteriormente, a los operadores no se les hará saber la naturaleza del material de análisis, pero si se les deberá indicar el número de operador que les fue asignado, esto con el fin de que puedan llenar el Cuadro 4.9, el cual servirá para controlar el orden de las corridas necesario para el supuesto de independencia.

Cuadro 4.9. Registro de realización de corrida por operador para precisión.

Operador	Corrida	Fecha	Hora
	1		
	2		
	3		
	4		

Una vez que los tres operadores hayan finalizado sus respectivas corridas, el encargado de validación deberá sintetizar la información en el siguiente Cuadro, con el fin de formar la matriz de análisis requerida para llevar a cabo la prueba ANOVA, según lo especificado en la sección anterior.

Cuadro 4.10. Datos para análisis de varianzas obtenidos por triplicado por tres operadores distintos.

Réplica	Operador 1		Operador 2		Operador 3	
	T / (°C)	M / (%)	T / (°C)	M / (%)	T / (°C)	M / (%)
1						
2						
3						
4						

Linealidad

La recopilación de datos necesarios para la evaluación de este parámetro se debe realizar de manera individual para el caso de masa y para el caso de temperatura, ya que su análisis requiere de materiales distintos, se inicia con la linealidad de temperatura.

Linealidad de temperatura

Los materiales de referencia propuestos para la validación corresponden a: 2-etoxietilacetato, polietileno y carbonato de calcio. Sus curvas de degradación se muestran en las Figuras 2.10, 2.12 y 2.14. La selección de estos se justificó para representar de manera adecuada los puntos bajo, medio y alto del rango de operación; contando con el 2-etoxietilacetato a aproximadamente 100 °C, polietileno a 420 °C y el carbonato de calcio a 750 °C. Para cumplir con una adecuada representación de los datos, se recomienda llevar a cabo las corridas experimentales por triplicado con el fin de evitar el sesgo de los resultados.

Se incluyen también los puntos 4 y 0, donde el primero corresponde a la temperatura medida luego de finalizado el ensayo termogravimétrico (cenizas); mientras que el segundo corresponde a corridas realizados con un blanco de muestra (platillo vacío). Con el fin de mantener los resultados experimentales tan cercanos como sea posible, se deben utilizar masas de muestra similares en cada corrida. El Cuadro 4.11 muestra la matriz de pesaje de masas iniciales propuesta para la prueba de linealidad de temperatura.

Cuadro 4.11. Masas de muestra utilizadas para determinación de linealidad.

Punto de medición	Masa de muestra, m / (mg)		
	Medición 1	Medición 2	Medición 3
1			
2			
3			

La matriz propuesta para llevar a cabo la determinación de linealidad por temperatura en la validación del ensayo termogravimétrico queda descrita según el siguiente Cuadro.

Límites de detección y cuantificación

Dado que la realización de esta prueba requiere de los resultados obtenidos al realizar corridas experimentales sin contenido en el platillo de medición (blanco de muestra), se plantea reutilizar los datos obtenidos para el punto 0 de la prueba de linealidad de temperatura y seguir la metodología de cálculo propuesta en la sección 4.1.4.

Robustez

De acuerdo con la metodología de cálculo discutida en la sección 4.1.9, para la prueba de robustez se requiere de tres factores distintos en dos niveles de medición. El Cuadro 4.14 resume los tres factores del modelo seleccionados para la cuantificación de este parámetro de desempeño.

Cuadro 4.14. Diseño factorial 2^3 para el ensayo de termogravimetría.

Nivel	Factor		
	Cantidad de masa	Método de carga	Material
Bajo	(5 – 10) mg	Automático	Acetato
Alto	(10 – 15) mg	Manual	Carbonato

A continuación, se detalla la justificación de elección de cada uno de estos factores, los cuales fueron seleccionados de acuerdo con el estudio realizado por el ensayo del laboratorio, junto con la comparación del procedimiento documental PE-02 y la norma ASTM E1131-08.

- **Cantidad de muestra de la masa:** según se establece en el procedimiento realizado por el LANOTEC, la cantidad de masa recomendada es de entre 5 mg a 10 mg, aunque puede ser mayor según criterio del analista; sin embargo, no se establece un valor máximo permitido de masa. La norma de referencia ASTM E1131-08 (2014) establece el uso de especímenes de muestra de 10 mg a 30 mg y delimitando que muestras de menos de 10 mg se pueden utilizar en casos de que masas más grandes generen poca reproducibilidad.

Con este factor se pretende cerrar la brecha existente entre lo indicado por la norma y lo escrito en el procedimiento del laboratorio, y así establecer numéricamente los rangos de masa aceptados para realizar el ensayo. Además, se planea comprobar estadísticamente que los resultados no deberían ser dependientes de la cantidad de muestra utilizada, sino que se está en presencia de una propiedad intensiva del material; por lo que los niveles propuestos son 5 mg a 15 mg (bajo) y 15 mg a 30 mg (alto).

- **Método de carga de la muestra:** el funcionamiento usual del equipo según se establece por el fabricante y por la norma de referencia, es mediante la colocación de la cápsula de platino en la plataforma del portamuestras, el cual se encargará de colgarlo en el alambre de la micro balanza de manera automatizada, pero en caso de que este portamuestras no se encuentre en funcionamiento, el Laboratorio habilitó la opción de cargarlo de manera manual por medio del uso de un vidrio reloj que ayude a la adecuada manipulación de la cápsula a la hora de sujetarla al cable de la micro balanza. A pesar de que este factor no represente una variación mayor en la realización del ensayo, se selecciona como variable del diseño factorial ya que no es concordante con las especificaciones del equipo o con lo expuesto en la norma de referencia. Su selección también se vio basada en que se luego del análisis, se contará con la evidencia estadística suficiente como para determinar que este factor no es influyente, y por lo tanto se puede incluir como parte normal del procedimiento.
- **Material de referencia:** la incidencia de ambos factores se corroborará en los dos extremos de los materiales de referencia seleccionados, siendo éstos acetato de 2-etoxietilo y carbonato de calcio, de manera que no se sesgue solo un rango de la temperatura de aplicación del ensayo.

Cabe destacar que, la ejecución de las corridas experimentales siguiendo una matriz de diseño aleatoria, realizada antes de iniciar con los ensayos de TGA, es fundamental para esta prueba, por lo que no se permite reutilizar ningún dato de los obtenidos para pruebas anteriores.

A modo de ejemplificación, el Cuadro 4.15 muestra una matriz aleatoria obtenida por medio de Minitab; sin embargo, la aleatorización del orden de corridas a la hora de la validación del ensayo puede llevarse a cabo por medio de alguna otra herramienta que el encargado considere satisfactoria.

En la matriz se observa que, al combinar los resultados con los presentes en el Cuadro 4.14 se tiene que la primera corrida debe llevarse a cabo con una masa de 10 mg a 15 de Carbonato de Calcio, y con carga automática del platillo en el portamuestras; la determinación de condiciones para el resto de las corridas es análoga a la mencionada previamente.

Cuadro 4.15. Diseño experimental 2^3 para cuantificación de robustez.

Orden de corrida	Cantidad de masa	Método de carga	Material de referencia
1	Alto	Bajo	Alto
2	Bajo	Alto	Bajo
3	Bajo	Bajo	Alto
4	Alto	Alto	Bajo
5	Alto	Alto	Alto
6	Alto	Bajo	Bajo
7	Bajo	Alto	Alto
8	Bajo	Bajo	Bajo

CAPÍTULO 5: ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

A manera de facilitar una propuesta de aseguramiento de la calidad al LANOTEC con respecto al ensayo de termogravimetría, se utilizaron las secciones de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 que inciden de manera directa en el ensayo y la validez de los resultados obtenidos. Las secciones para este caso corresponden a:

- 6.3: Instalaciones y condiciones ambientales
- 6.4: Equipamiento
- 6.5: Trazabilidad metrológica.

Este capítulo se encuentra dividido en cada una de las secciones mencionadas anteriormente, las cuales cuentan a su vez con apartados que indican los requerimientos dados por la norma, por lo que se tomó cada uno de estos apartados y se evaluó su nivel de cumplimiento según el Sistema de Calidad en proceso de implementación del LANOTEC.

La metodología de desarrollo consistió en determinar primeramente cuales requisitos podrían ser descartados del análisis, ya que no se consideraron aplicables para la naturaleza del ensayo o para la gestión de actividades llevadas a cabo por el laboratorio; por lo que la justificación de dichos descartes se encuentra al inicio de cada sección.

Para los requisitos que si se consideraron aplicables, el análisis de su nivel de cumplimiento se realizó por medio de la revisión de los dos documentos principales dispuestos por el LANOTEC para el ensayo, siendo estos: PE-02 Análisis termogravimétrico y PT-05 Equipamiento. En aquellos casos que se identificara algún incumplimiento u oportunidad de mejora que pudiera remediarse documentalmente, se procedió a redactar los procedimientos mostrados en los Apéndices 5 a 9, los cuales se encuentran debidamente referenciados en cada apartado que lo requiriera.

5.1: Instalaciones y condiciones ambientales

Esta sección se divide en cinco apartados que engloban los requisitos mínimos en cuanto a las instalaciones del laboratorio y las condiciones ambientales presentes a la hora de la ejecución del ensayo. Se descarta el requisito 6.3.5 referente a la realización de actividades en sitios o instalaciones externas, ya que el LANOTEC no realiza actividades de laboratorio en instalaciones ajenas a las propias. A continuación, se muestra el desarrollo propuesto para los requisitos considerados como aplicables al Sistema de Gestión de Calidad del LANOTEC.

Requisito 6.3.1:

“Las instalaciones y las condiciones ambientales deben ser adecuadas para las actividades del laboratorio y no deben afectar adversamente la validez de los resultados”

Con el fin de determinar el nivel de cumplimiento que cuenta el laboratorio para este requisito, se inició con un análisis de las influencias adversas citadas por la norma en el requisito 6.3.1. Las mismas se resumen en el Cuadro 5.1, junto con el nivel de afectación que podría representar a la prueba.

Cuadro 5.1. Fuentes de condiciones adversas que pueden afectar la validez de los resultados.

Condición	Nivel de afectación
Perturbaciones electromagnéticas	
Radiación	
Sonido	Bajo
Contaminación microbiana	
Polvo	
Vibración	Medio
Suministro eléctrico	
Humedad	
Temperatura	Alto

Para llevar a cabo la clasificación anterior, se tomó en consideración tanto el conocimiento del ensayo, como lo expuesto por el manual del equipo a nivel de condiciones de ejecución

de la prueba, donde resaltan los siguientes aspectos de seguridad según cada tipo de riesgo identificado (TA Instruments, 2006):

- Riesgo eléctrico: el mantenimiento y remoción de cables debe ser realizado solo por personal calificado, además, si el equipo se mantiene en condiciones de humedad luego de ser guardado o transportado, puede presentar fallas a nivel de ejecución, por lo que debe ser sometido a procesos de adecuado secado antes de utilizarse.
- Riesgo químico: el horno contiene una capa de cerámica refractaria de aislamiento, la misma no debe ser desensamblada ni manipulada. En caso de utilizar muestras que puedan emitir gases perjudiciales, se debe tener una adecuada ventilación, además de ubicar el equipo en algún lugar que permita dicha ventilación.
- Riesgo térmico y mecánico: ambos son referidos al horno, ya que durante la manipulación se debe contar con precaución suficiente para evitar tanto quemaduras por la elevada temperatura, como atrapamientos por el cierre del equipo.
- Levantamiento del equipo: debido al peso del equipo, se debe disponer de al menos dos personas para levantarlo o cargarlo.

De acuerdo con la información anterior, se decidió catalogar los efectos de perturbación electromagnética, radiación y sonido como bajos, debido al énfasis expuesto por el fabricante con respecto a la capa de cerámica refractaria de aislamiento, por lo que es de esperar que los resultados a nivel de afectación por parte de esta clase de condiciones sean despreciables.

Las perturbaciones catalogadas como medias se mantuvieron en este rango al alejarse de los dos extremos, ya que no se contaba con la evidencia suficiente para describirlas como bajas, y por relación directa con el ensayo se conoce que las dos condiciones que inciden de manera directa en la validez de los resultados corresponden a temperatura y humedad (niveles altos), al poder alterar las condiciones de la muestra desde antes que pueda ser analizada; por lo que dentro de un rango medio se mantuvieron las afectaciones: contaminación microbiana, polvo, suministro eléctrico y vibración.

Afectaciones de nivel medio

Contaminación microbiana: para esta fuente de perturbación, no se consideró contaminación como tal sobre la muestra, ya que, debido a la aplicación del ensayo mencionado anteriormente, la presencia de calor sería capaz de eliminar cualquier presencia de microorganismos no deseados, además, el uso, transporte y manipulación de la muestra cuenta con un protocolo adecuado por parte de los analistas del laboratorio, por lo que la posibilidad de contaminación cruzada por medio de contacto es despreciable y además, luego de la corrida termogravimétrica se inicia una etapa de análisis de datos que es capaz de identificar cualquier presencia no deseada dentro de los resultados esperados, y así, considerarla despreciable a la hora del reporte.

Según lo anterior, la contaminación microbiana aplicable para este caso se estableció al utilizar las mesas de trabajo y áreas de análisis como parámetro de interés, siendo así que se considerara la carga microbiana que pudiese existir en dichas zonas como aquellas que fueran capaces de alterar la naturaleza de la muestra.

Polvo: según lo establecido en el plan de limpieza, se propone evitar el uso de escobas que puedan dar levantamiento de polvo y otras suciedades que afecten la limpieza general del laboratorio.

Para el caso del LANOTEC, se conoce que la limpieza se gestiona por medio de la subcontratación de una empresa de limpieza que se encarga de realizar esta tarea; por lo que el manejo de los planes de limpieza, horarios y documentación en general se les delegó por completo, con lo cual los registros de esta actividad no se encuentran bajo control del laboratorio.

Con el fin de asegurar el cumplimiento de estos dos requisitos, se diseñó una primera aproximación al plan de limpieza y desinfección requerido, el mismo se puede encontrar en el Apéndice 5. En este apartado se utilizaron las fuentes bibliográficas: Pontificia Universidad Javeriana (2008), Alcaldía Mayor de Bogotá (2018), Callejas e Izquierdo (2009) y Suanca Camargo (2008).

Vibración: al existir alguna clase de vibración en el área de ensayo se podría comprometer la validez de los resultados, ya que el movimiento del equipo incidiría en la estabilidad de los sensores que registran temperatura y humedad durante toda la prueba. Para eliminar dicho riesgo, la mesa de colocación del equipo es fabricada en cemento, material que cuenta con propiedades de dureza y soporte que minimizan cualquier alteración sobre la superficie.

Suministro eléctrico: este riesgo se encuentra citado dentro del manual de operación, en cuanto a manejo de cableado, secado y transporte; en este apartado se incluye además el riesgo añadido que podría presentarse en caso de algún fallo en el suministro eléctrico, ya que, en caso de reinicio involuntario del equipo, los sensores podrían perder estabilidad y con ello, calibración en la medida. Con el fin de evitar esta condición, el laboratorio cuenta con planta eléctrica de emergencia desde 1989, a la cual se le realizan mantenimientos preventivos, los cuales fueron suministrados por los colaboradores del LANOTEC

Mantenimiento preventivo trimestral:

- Revisión de transferencia a planta eléctrica de emergencia.
- Limpieza general, revisión y rellenado de fluidos en general.
- Pruebas generales a motores de la planta eléctrica.
- Limpieza y revisión de transferencia de planta y panel de control de la planta de emergencia.
- Engrase de rodamientos.
- Pruebas generales a los paneles de control.
- Revisión general de fluidos y condiciones de planta de emergencia.
- Limpieza interior y exterior de la planta y su carcasa exterior.
- Revisión del estado, funcionamiento y vida útil de las baterías de la planta.

Mantenimiento preventivo anual:

- Cambio de aceite, filtros de aire, refrigerante y combustible de la planta eléctrica del CONARE.
- Cambio de aceite, filtros de aire, aceite y combustible, limpieza general a planta de emergencia del CENIBIOT.

Afectaciones de nivel alto

El procedimiento base para realizar el ensayo de termogravimetría, PE-02, especifica que las instalaciones dispuestas para la ejecución de la corrida deben mantenerse en un intervalo de 18 °C a 23 °C, con un máximo de variación permitido no mayor a 1.0 °C/h, y una humedad relativa menor o igual al 80 %, por lo que los instrumentos climáticos se calibraran en al menos dichos intervalos. El aparato termogravimétrico es un equipo conocido por su alta precisión, debida al correcto aislamiento dado por las condiciones del horno de calentamiento el cual permanece debidamente cerrado durante todo el análisis, por lo que las condiciones anteriores fueron seleccionadas por el laboratorio de manera que se asemejaran a un clima ambiente normal, los rangos también se escogieron para asegurar la adecuada aplicación del resto de ensayos que pueden encontrarse en el laboratorio, tales como DSC, cromatografía de gases, reología, entre otros.

Nivel de cumplimiento:

El análisis anterior demuestra que el diseño del equipo es capaz de disminuir considerablemente las afectaciones debidas a las influencias catalogadas como bajas; mientras que los aparatos de medición automática de temperatura y humedad controlan las influencias adversas consideradas como de afectación alta.

Para el caso de las influencias medias se tiene que la elaboración de mesas en cemento por parte del laboratorio, junto con el uso de un generador que cuenta a su vez con planes de mantenimiento, cubren dos de las afectaciones de nivel medio.

Para las influencias debidas a contaminación microbiana y polvo, las cuales se atribuyeron a la limpieza, se concluye que si se cumple de manera práctica, mas no documental; ya que los documentos y registros generados por esta actividad no se encuentran bajo el control del laboratorio.

Dada la información anterior, este requisito se puede considerar como completamente cumplido.

De igual manera, se hace la recomendación de que el laboratorio tenga una mayor participación en las actividades de limpieza realizadas por el servicio contratado; ya sea por revisión de sus métodos o bien, por la implementación de sus propios planes, donde se puede tomar como base el Apéndice 5.

Requisito 6.3.2:

“Se deben documentar los requisitos para las instalaciones y las condiciones ambientales necesarias para realizar las actividades del laboratorio”

Como se mencionó en el apartado anterior, el procedimiento PE-02 establece las condiciones ambientales definidas por el laboratorio para la realización de sus actividades. Este procedimiento también especifica los requisitos para las instalaciones, entre las cuales se encuentran que el local debe estar libre de corrientes de aire, vibraciones o fuentes de calor,

Nivel de cumplimiento:

Dado que el procedimiento documental es capaz de cubrir los requisitos de la norma, este apartado se considera completamente cumplido.

Requisito 6.3.3:

“El laboratorio debe realizar el seguimiento, controlar y registrar las condiciones ambientales de acuerdo con las especificaciones, los métodos o procedimientos pertinentes, o cuando influyen en la validez de los resultados”

Actualmente, el laboratorio cuenta con sensores que proveen las mediciones de temperatura y humedad en tiempo real; sin embargo, el aparato no tiene la capacidad de almacenar los datos, y tampoco se cuenta con algún procedimiento documental que indique alguna frecuencia con la que se deberían registrar las condiciones por parte de un designado del laboratorio. Por lo que los únicos datos registrados son los que se hayan documentado por los analistas a la hora de llevar a cabo el ensayo TGA.

Nivel de cumplimiento:

Dado que con el instrumento de medición actual no es posible realizar un adecuado seguimiento y control de las condiciones ambientales, este requisito no se considera cumplido.

No obstante, se conoce que el LANOTEC se encuentra en proceso de mejora para actualizar el instrumento, de manera que se adquiera un medidor que sea capaz de registrar los datos por un determinado tiempo, y así poder realizar técnicas de control sobre los mismos.

Con el fin de cumplir adecuadamente este requisito, en el Apéndice 6 se adjunta un prototipo de procedimiento de control de condiciones ambientales basado en Herráez et al (2014), que podría ser implementado por el LANOTEC tan pronto como se cuente con el nuevo sensor de medición. El documento se basa en el tratamiento estadístico de los datos registrados por el nuevo instrumento a lo largo de un mes.

Requisito 6.3.4:

Se deben implementar, realizar el seguimiento de y revisar periódicamente las medidas para controlar las instalaciones, y deben incluir, pero no limitarse a, lo siguiente:

- a) Acceso y uso de áreas que afecten a las actividades de laboratorio
- b) Prevención de contaminación, interferencia o influencias adversas en las actividades de laboratorio
- c) Separación eficaz entre áreas en las cuales hay actividades incompatibles

El requisito 6.3.4b se considera cubierto bajo el desarrollo del apartado 6.3.1.

En cuanto a los requisitos 6.3.4 a y c, se conoce por visitas al laboratorio que las áreas si se encuentran debidamente separadas. El LANOTEC se encuentra dentro del Centro Nacional de Alta Tecnología, donde el área de realización de actividades colinda directamente con el área administrativa (cubículos, recepción, zonas de reuniones, entre otros).

Como se mencionó anteriormente, el ingreso al laboratorio se realiza a través de puertas de cierre hermético que separan eficazmente ambas zonas, mientras que las áreas de baños y

comedor (no compatibles) se encuentran completamente fuera del LANOTEC, por lo que no representan un riesgo para la realización del ensayo.

Nivel de cumplimiento:

De acuerdo con la información anterior, este requisito se cumple completamente.

5.2: Equipamiento

En esta sección se describen los requisitos mínimos que debe cumplir el equipo de interés para el ensayo realizado por el laboratorio. Al igual que en la sección anterior, se identificó que el requisito 6.4.2 no es aplicable para la acreditación del ensayo, ya que el mismo dicta las pautas a seguir en los casos en que se utilice equipo fuera de control permanente del laboratorio; sin embargo, el LANOTEC no realiza ninguna de sus actividades con equipo que no se encuentre bajo su control.

Luego de identificar el requisito no aplicable para este caso, se procedió a desarrollar aquellas necesarias para la validez de los resultados.

Requisito 6.4.1:

“El laboratorio debe tener acceso al equipamiento necesario (incluidos, pero sin limitarse a, instrumentos de medición, software, patrones de medición, materiales de referencia, datos de referencia, reactivos, consumibles o aparatos auxiliares) que se requiere para el correcto desempeño de las actividades de laboratorio y que pueden influir en los resultados”

De acuerdo con las observaciones realizadas durante visitas al laboratorio, se identificó que el laboratorio cuenta con todo el equipo necesario mencionado anteriormente, desde cristalería de laboratorio, hasta el software necesario para sus equipos. Para el caso de la ejecución de un ensayo TGA, los platillos de platino son parte del equipamiento indispensable, los mismos se encuentran disponibles en todo momento en su lugar habitual de conservación (mueble del equipo), mientras que su limpieza a través del uso de acetona y lavados ultrasónicos se puede realizar sin problemas, ya que ambos artefactos se encuentran

disponibles. El ensayo puede requerir además de vidrios de reloj, pinzas o espátulas, las cuales se encuentran dentro del equipo convencional de todo laboratorio.

El software del analizador se actualiza (en caso de ser necesario) de manera anual durante la calibración realizada por medio de contratación a un laboratorio especializado en equipos TGA. Para el caso de muestras o reactivos, estas corresponderían a los especímenes de análisis para venta de servicios que entregan los clientes, con el fin de adquirir la información pertinente al análisis composicional que puede ser realizado por medio del ensayo.

Nivel de cumplimiento:

De acuerdo con la información brindada, es posible determinar este requisito como completamente cumplido.

Requisito 6.4.3:

“El laboratorio debe contar con un procedimiento para la manipulación, transporte, almacenamiento, uso y mantenimiento planificado del equipamiento para asegurar el funcionamiento apropiado y con el fin de prevenir contaminación o deterioro”

De los lineamientos establecidos por el requisito 6.4.3, se descarta cualquier procedimiento ligado al transporte del equipo, ya que el analizador termogravimétrico es de tipo no movable. Además, se descarta lo referente a almacenamiento, debido a que el equipo TGA se mantiene en la misma posición y lugar dentro del laboratorio desde que fue instalado. Para el caso de la manipulación y uso, se puede hacer referencia al procedimiento documental tomado como base para el desarrollo de este proyecto, PE-02, donde se cubren todas las etapas de ejecución del ensayo.

Para el requisito de mantenimiento, el procedimiento PT-05 hace referencia al plan anual con el que cuenta el laboratorio, donde esta frecuencia fue definida de acuerdo con las recomendaciones dadas para este equipo; sin embargo, durante la revisión de este plan se determinó que el documento es referente a calibración y no a mantenimiento, ya que contiene los intervalos definidos a los cuales se espera que opere el equipo, pero no contiene información detallada de las revisiones y ajustes esperados.

Por medio de consultas al personal del laboratorio se conoce que, el Coordinador de laboratorio realiza pequeños mantenimientos al corregir cualquier desviación que presente en el equipo durante sus procesos, ya sea por medio de su conocimiento, o por vía remota al realizar llamadas a México, donde se encuentra el Ente contratado para calibración. Se conoce además que, durante la revisión anual realizada por contratación, el especialista lleva a cabo un diagnóstico general del equipo, actualiza el software (en caso de que sea necesario), revisa que los equipos auxiliares como pinzas y cápsulas se encuentren en buen estado, y finaliza su proceso con la calibración del equipo; sin embargo, ninguno de los escenarios anteriores se encuentra documentado.

Nivel de cumplimiento:

Dado que el laboratorio no cuenta con todos los procedimientos solicitados de manera documental, no es posible considerar este requisito como cumplido.

El equipo TGA es un instrumento de elevada sensibilidad, por lo que la decisión del laboratorio de permitir que una persona especializada en el manejo de éste sea la encargada de realizar el mantenimiento, es correcta. No obstante, durante la lectura del manual del equipo, el fabricante cita algunas herramientas de mantenimiento interno que se consideran responsabilidad del dueño del equipo, ya que representan revisiones externas que se podrían implementar como parte de seguimiento al equipo, sin comprometer su integridad u operación, entre ellas se encuentran la limpieza de la carcasa o la revisión del líquido de intercambio de calor.

En el Apéndice 7 se adjunta un prototipo de procedimiento de mantenimiento que podría ayudar a la mejora continua del laboratorio, el cual se basó en las recomendaciones dadas por el fabricante. Este procedimiento se divide en dos secciones: mantenimiento interno por parte del personal del laboratorio, y mantenimiento externo, el cual solo puede ser realizado por especialistas técnicos; junto con las hojas de firmas y control interno.

Requisito 6.4.4:

“El laboratorio debe verificar que el equipamiento cumple los requisitos especificados, antes de ser instalado o reinstalado para su servicio”

Para el caso del equipo TGA, su estado catalogado como fuera de servicio sería referido a los períodos donde pierde disponibilidad de uso debido a su calibración programada. De acuerdo con las consultas realizadas al personal, el parámetro actual con el que se cuenta para definir si el equipo es apto para su reinstalación corresponde al criterio o recomendaciones brindadas por el personal técnico contratado.

Nivel de cumplimiento:

Dado que el criterio decisivo para la reinstalación del equipo no es basado en controles internos del laboratorio, por medio de un procedimiento documental, este requisito se considera no cumplido.

Como medio para asegurar el cumplimiento del requisito 6.4.4, en la sección 9 del Apéndice 8 se redacta un apartado específico para el TGA, donde se determine si el equipo cumple con los requisitos especificados antes de ser reinstalado para su servicio, por medio de la documentación de una corrida experimental que permita determinar si los parámetros dados para la calibración se han alcanzado correctamente.

Requisito 6.4.5:

“El equipo utilizado para medición debe ser capaz de lograr la exactitud de la medición y/o la incertidumbre de medición requeridas para proporcionar un resultado válido”.

El fabricante del analizador termogravimétrico, TA Instruments, determina las siguientes especificaciones para el TGA:

Masa:

- Máximo peso muestra: 1 g
- Precisión: ± 0.01 %

Temperatura:

- Rango: ambiente a 1000 °C
- Precisión: ± 0.1 °C

Las características técnicas anteriores corresponden a las establecidas en el procedimiento PT-05: Equipamiento del LANOTEC.

Nivel de cumplimiento:

Dado que los rangos de trabajo definidos como conformes para la operación del equipo en el laboratorio se especifican en base a lo dictaminado por el fabricante, este requisito se considera cumplido completamente.

Requisito 6.4.6:

El equipo de medición debe ser calibrado cuando:

- La exactitud o la incertidumbre de medición afectan a la validez de los resultados informados, y/o
- Se requiere la calibración del equipo para establecer la trazabilidad metrológica de los resultados informados.

Nivel de cumplimiento:

Como se mencionó anteriormente, se requiere que el TGA opere bajo ciertas condiciones establecidas por el fabricante para su correcto funcionamiento, las cuales se alcanzan a través de la calibración del mismo, por lo que este requisito se cumple por parte del LANOTEC.

Requisito 6.4.7:

“El laboratorio debe establecer un programa de calibración, el cual se debe revisar y ajustar según sea necesario, para mantener la confianza en el estado de la calibración”

El procedimiento PT-05 del laboratorio contiene una sección específica para la calibración, donde se documenta que todos los equipos de medición deben ser calibrados antes de ser puestos en servicio. El mismo establece a su vez la periodicidad con que se deba realizar, según el formulario PT-05 R-03 “Formulario de Plan de Mantenimiento de Equipo”.

Para el caso del TGA, este formulario contiene información general del equipo como por ejemplo su marca, modelo, responsable, entre otros; además de las características

mencionadas en el apartado 6.4.5, las cuales corresponden al criterio de decisión para establecer conformidad o no del equipo.

Nivel de cumplimiento:

Este requisito se considera cumplido completamente, ya que el LANOTEC cuenta con un programa de calibración aplicable al analizador termogravimétrico, el cual desempeña con todas las solicitudes de la norma, debido a que los rangos de calibración se encuentran basados en las especificaciones del equipo, mientras que las revisiones y ajustes se darán tanto por identificación de oportunidades de mejora, como a través de uno de los objetivos propuestos por el laboratorio con la acreditación del ensayo, el cual es realizar auditorías internas sobre su sistema documental.

Como se mencionó anteriormente, la documentación del laboratorio posee cierta ambigüedad entre los procedimientos de calibración y mantenimiento, lo cual es evidenciable en el formulario previsto para el cumplimiento de este requisito, al cual se le asignó el nombre de: *“Formulario de Plan de Mantenimiento de Equipo”*, mientras que ninguno de los formularios referentes al procedimiento es específico de calibración.

En el Apéndice 8 de este proyecto se encuentra una propuesta de plan de calibración que podría ser implementada en el laboratorio, la cual incluye a su vez el cumplimiento del requisito para instalación y reinstalación del equipo.

Con el desarrollo de los Apéndices 7 y 8, y su posterior adecuación al sistema de calidad del LANOTEC, se espera colaborar con la distinción requerida para el cumplimiento de los requisitos de mantenimiento y calibración.

Requisito 6.4.8:

“Todos los equipos que requieran calibración o que tengan un período de validez definido, se deben etiquetar, codificar o identificar de otra manera para permitir que el usuario de los equipos identifique fácilmente el estado de la calibración o el período de validez”.

El LANOTEC cuenta con un sistema de etiquetado que permite identificar todos los requerimientos mencionados anteriormente, donde se añade a su vez si el estado actual del equipo le otorga un estado de conforme o no conforme. La Figura 5.1 muestra un ejemplo de estas etiquetas.



Figura 5.1. Sistema de etiquetado de equipos empleado en el laboratorio (LANOTEC, 2018)

Nivel de cumplimiento:

Dado el sistema implementado de identificación para la calibración de los equipos, este requisito se cumple completamente.

Requisito 6.4.9:

“El equipo que haya sido sometido a una sobrecarga o a uso inadecuado, que dé resultados cuestionables, o se haya demostrado que está defectuoso o fuera de los requisitos especificados, debe ser puesto fuera de servicio. Éste se debe aislar para evitar su uso o se debe rotular o marcar claramente que está fuera de servicio hasta que se haya verificado que funciona correctamente”.

Cuando un equipo se determina con alguna anomalía de las mencionadas en este apartado, el laboratorio toma las acciones necesarias. Los equipos se sitúan en mesas apartadas de donde se encuentran los de operación normal, y se les coloca cobertores de protección junto con etiquetas como las mostradas en la Figura 5.1, que indican de manera clara que los mismos no deben ser utilizados y las razones de porqué se han colocado fuera de servicio.

Nivel de cumplimiento:

De acuerdo con la información expuesta sobre las acciones decisivas tomadas por el laboratorio, este requisito se cumple completamente.

Requisito 6.4.10:

“Cuando sean necesarias comprobaciones intermedias para mantener confianza en el desempeño del equipo, estas comprobaciones se deben llevar a cabo de acuerdo con un procedimiento”.

Para el caso de comprobaciones intermedias utilizando patrones de referencia, el laboratorio no cuenta con un procedimiento que indique como realizar la comprobación. Actualmente, se cuenta con el procedimiento PE-02 del LANOTEC para la ejecución del ensayo, el cual contiene un apartado dedicado completamente a la comprobación previa del estado del equipo, entre las revisiones solicitadas se encuentran (LANOTEC, 2018):

- Examen exterior para revisar que el equipo no presente defectos, roturas o desbalance.
- Comprobación de la posición adecuada del alambre, junto con una revisión que determine que la medición no difiere en más de 10 °C la temperatura del cuarto
- Limpieza de la cápsula
- Integridad de la muestra, la cual puede ser sólida o líquida

Nivel de cumplimiento:

Dado que no se cuenta con un procedimiento documental para llevar a cabo una comprobación intermedia, este requisito no se encuentra debidamente cumplido.

Para cumplir este requisito, se recomienda utilizar el procedimiento descrito en el Apéndice 8, sección 10: Comprobaciones intermedias, donde se debe realizar y documentar una corrida experimental en el período comprendido entre calibraciones, y así determinar que el equipo es capaz de lograr con exactitud las especificaciones dadas para el material. La periodicidad

recomendada es mensual, sin embargo, esta frecuencia puede ser modificada según lo definido por el laboratorio.

En cuanto a lo estipulado para comprobación previa del equipo, según el procedimiento PE-02, durante la revisión se encontró que los hallazgos no se documentan, por lo que surge una oportunidad de mejora, donde podría considerarse la adición de una nota en los reportes que indiquen que el ensayo se realizó con un equipo TGA que cumplió con todas las revisiones intermedias dispuestas por el laboratorio.

De igual manera se identificó que el procedimiento general no solicita la verificación de vigencia del período de calibración del equipo; por lo que se sugiere que se agregue a esta sección, ya que a pesar de que dicha revisión es una práctica usual por parte de los analistas, a nivel del sistema de calidad su adecuada documentación es altamente recomendada.

Requisito 6.4.11

“Cuando los datos de calibración y de los materiales de referencia incluyen valores de referencia o factores de corrección, el laboratorio debe asegurar que los valores de referencia y los factores de corrección se actualizan e implementan, según sea apropiado, para cumplir con los requisitos especificados”

De acuerdo con las observaciones realizadas en el laboratorio, junto con consultas realizadas al personal, se conoce que estos factores de corrección no son comunes en los certificados de calibración, pero que en caso de que los hubiera, los analistas sí toman en consideración estos valores a la hora de realizar sus reportes de resultados. Sin embargo, la inclusión de estos factores de corrección no se encuentra documentada.

Nivel de cumplimiento:

Debido a que los procedimientos documentados de ejecución del ensayo y análisis de resultados no cuentan con apartados que establezcan que se deben tomar en consideración todos aquellos valores o factores de referencia y corrección, este requisito se considera no cumplido.

En el Apéndice 8 se añadió una sección de tratamiento de datos que busca validar que todo factor de corrección estipulado por el equipo técnico contratado sea utilizado en los resultados, lo cual podría igualmente ser implementado en el plan de calibración del laboratorio.

Así mismo, se recomienda incluir la revisión y utilización de valores de corrección en el procedimiento de ensayo; es decir, que dentro de los pasos por seguir al momento de analizar los resultados, se les solicite a los analistas revisar e incluir cualquier factor de corrección que sea necesario, con el fin de garantizar su correcta implementación.

Requisito 6.4.12

“El laboratorio debe tomar acciones viables para evitar ajustes no previstos de equipo que invalidarían los resultados”

El principal ajuste no previsto que se podría presentar en el equipo corresponde a un desajuste de su funcionamiento normal debido a una sobrecarga eléctrica; sin embargo, esto se ha previsto y disminuido su riesgo según lo dictado en la sección 6.3.1: suministro eléctrico.

Alguna otra clase de desajustes podrían ser identificados a la hora de realizar las revisiones previas antes de utilizar el equipo, según lo mencionado en el apartado 6.4.11.

Para el caso del personal que utiliza el equipo, durante el entrenamiento y firma de documentación para entrada al laboratorio, se realiza la salvedad de que el TGA debe ser utilizado bajo estrictas condiciones, donde solo se pueden realizar las modificaciones dadas en procedimiento; cualquier otro cambio sobre el equipo se encuentra prohibido.

A nivel de calidad la lista de personal capacitado se conserva por medio de un documento controlado.

Nivel de cumplimiento:

Dado que el laboratorio tiene cubiertas las principales fuentes de ajuste no previstos que podrían invalidar los resultados, este requisito se considera cumplido correctamente.

Requisito 6.4.13:

“Se deben conservar registros de los equipos que pueden influir en las actividades del laboratorio. Los registros deben incluir, al menos, lo siguiente:

- a) La identificación del equipo, incluida la versión del software y del firmware;
- b) El nombre del fabricante, la identificación del equipo y el número de serie u otra identificación única;
- c) La evidencia de la verificación de que el equipo cumple los requisitos especificados;
- d) La ubicación actual;
- e) Las fechas de la calibración, los resultados de las calibraciones, los ajustes, los criterios de aceptación y la fecha de la próxima calibración o el intervalo de calibración;
- f) La documentación de los materiales de referencia, los resultados, los criterios de aceptación, las fechas pertinentes y el período de validez;
- g) El plan de mantenimiento y el mantenimiento llevado a cabo hasta la fecha, cuando sea pertinente para el desempeño del equipo;
- h) Los detalles de cualquier daño, mal funcionamiento, modificación o reparación realizada al equipo”.

Para el cumplimiento de los requisitos anteriores, por parte del laboratorio se tiene que:

Cuadro 5.2. Cumplimiento de requisitos para el apartado 6.4.13 de la norma.

Requisito	Cumplimiento por parte del LANOTEC
A, B, D, E	La información de estos requisitos se puede encontrar en el Formulario PT-05 R-03: “Plan de Mantenimiento de Equipo”, el cual a su vez es conservado tanto física como digitalmente por parte del personal del laboratorio.
C	Como se mencionó en el apartado 6.4.4, a pesar de que la calibración del equipo es realizada por especialistas, el laboratorio aún debe implementar las verificaciones medias que permitan garantizar que el equipo cumple con las especificaciones adecuadas para su servicio

Cuadro 5.2 (Continuación). Cumplimiento de requisitos para el apartado 6.4.13 de la norma.

Requisito	Cumplimiento por parte del LANOTEC
F	Actualmente, el laboratorio no cuenta con un documento específico para los materiales de referencia, por lo que en el Apéndice 9 se redactó un procedimiento que abarque su tratamiento, y de esta manera, cumplir con el requisito de norma
G, H	Como se mencionó anteriormente, el mantenimiento actual del equipo se realiza junto con la calibración, por lo que no existe algún documento específico para cada actividad. Por medio de los Apéndices 7 y 8 se plantea un primer acercamiento al cumplimiento de ambos requisitos.

Para el caso del requisito f en el Apéndice 9 se utilizaron las referencias bibliográficas Martí (2000), Inter American Accreditation Cooperation (2005) y Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2009).

5.3: Trazabilidad metrológica

Esta sección de la norma se compone de tres apartados, de los cuales se identificó que el 6.5.1, referente al mantenimiento de la trazabilidad metrológica de los resultados, a través de cadenas ininterrumpidas de calibraciones que sean capaces de vincular a la referencia apropiada, se considera cubierto en su totalidad por el desarrollo de la sección 6.4: Equipamiento.

Para el caso del requisito 6.5.3 que establece las condiciones que deben ser cumplidas por el laboratorio cuando la trazabilidad metrológica a unidades del SI no sea técnicamente posible, se consideró no aplicable debido a lo expuesto para el cumplimiento del requisito 6.5.2.

Requisito 6.5.2.

“El laboratorio debe asegurar que los resultados de la medición sean trazables al Sistema Internacional de Unidades (SI) mediante:

- a) La calibración proporcionada por un laboratorio competente; o
- b) Los valores certificados de materiales de referencia certificados proporcionados por productores competentes con trazabilidad metrológica al SI; o
- c) La realización directa de unidades del SI aseguradas por comparación, directa o indirecta, con patrones nacionales o internacionales”

Según lo discutido en secciones anteriores, los resultados del equipo calibrado por un laboratorio competente son entregados en miligramos para el caso de pérdida de masa, y °C para temperatura.

Nivel de cumplimiento:

Dado que las medidas son trazables al SI, tanto por el diseño del equipo, como por la calibración por un laboratorio competente, este requisito se considera cumplido.

De igual manera, los Apéndices 8 y 9 colaboran con el cumplimiento de esta sección de la norma.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- La validación del método de análisis termogravimétrico (TGA) puede ser realizada bajo el supuesto de procedimiento basado en una norma estándar, al ser posible justificar bajo evidencia certera que las diferencias encontradas entre el procedimiento de ensayo del LANOTEC y lo dictaminado por la norma ASTM no representan factores de riesgo que puedan comprometer la validez de los resultados obtenidos.
- Se estimó la incertidumbre asociada al ensayo por medio de una simulación programada del MMC. Los valores obtenidos de pérdida de masa fueron de: (11.97 ± 0.61) % para la meseta 1, (18.33 ± 1.21) % para la meseta 2 y (29.62 ± 1.63) % para la meseta 3; el comportamiento observado fue concordante con la desviación estándar de los datos, donde a mayor desviación observada, mayor incertidumbre estimada. Para el caso de incertidumbre de temperatura se tiene un valor de 8.60 °C para todos los casos, ya que el modelo de cálculo no contempla la desviación estándar, sino que es específico de cada corrida al depender de las velocidades de calentamiento programadas.
- El modelo de verificación de parámetros de desempeño, tales como: precisión, veracidad, linealidad (masa y temperatura), límites de detección y de cuantificación, y robustez, se considera aplicable y extensible a otros materiales de referencia, según los resultados obtenidos utilizando oxalato de calcio como patrón de referencia. Dicho modelo podrá garantizar una validación exitosa del ensayo, al definir la cantidad de corridas necesarias, material de referencia, operadores participantes, prueba estadística requerida y análisis de resultados esperado.
- Los parámetros de desempeño solicitados por el ECA: sensibilidad, especificidad, porcentaje de recuperación, falsos positivos y falsos negativos, se consideraron no determinantes en los resultados proporcionados por el analizador termogravimétrico, debido a la naturaleza misma del método, por lo que, bajo la redacción de una justificación técnica, fueron descartados del modelo de validación.

- Los requisitos 6.3.5 referente a la realización de actividades en sitios o instalaciones externas, y 6.4.2 relacionado a las pautas por seguir en el caso de que se utilice equipo fuera del control permanente del laboratorio, se consideraron no aplicables, y por lo tanto fueron descartados del análisis. Para los apartados considerados como aplicables, se verificó el grado de cumplimiento con el que cuenta actualmente el sistema documental del laboratorio por medio de revisión de sus documentos; logrando así identificar cualquier oportunidad de mejora, necesidad o recomendación que pudiera ser cubierta en este Proyecto, a través de los procedimientos redactados en los Apéndices.

Recomendaciones

- Se recomienda realizar estimaciones de Incertidumbre por MMC con distintos materiales, de manera que sea posible demostrar (o no) que entre mayor sea la temperatura de la meseta de medición, mayor será su incertidumbre asociada a la pérdida de masa.
- Se recomienda la búsqueda de soluciones ecológicas a la implementación documental del Sistema de Calidad, de manera que todos los procedimientos presentes junto con sus hojas de firmas sean utilizados digitalmente y así reducir al máximo posible el uso e impresión en papel.
- Dado el estudio de verificación de cumplimiento realizado para las secciones 6.3, 6.4 y 6.5 de la norma, se recomienda que el laboratorio tome en consideración los principales hallazgos encontrados, entre ellos, mayor involucramiento en los procedimientos de limpieza, clarificación entre los planes de mantenimiento y calibración, y un procedimiento documental para garantizar que el equipo se encuentra en condiciones adecuadas para su reinstalación en servicio.
- Se recomienda realizar un análisis de capacidad para el control de condiciones ambientales, específicamente la temperatura dentro del laboratorio, de manera que sea posible garantizar que el supuesto de variación no mayor a 1 °C/h se cumple exitosamente.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alcaldía Mayor de Bogotá. (2018). *Manual Limpieza y Desinfección en el Laboratorio*. (2018). Disponible en <http://www.subredsur.gov.co/sites/default/files/planeacion/COM-ADI-LAB-MA-04%20V1%20LIMPIEZA%20Y%20DESINFECCION%20EN%20EL%20LABORATORIO.pdf>. Revisado octubre 11, 2020.
- Antony, J. (2014). *Design of Experiments for Engineers and Scientist*. (2da Edición). El Sevier. DOI: 10.1016/b978-0-7506-4709-0-0.x5000-5.
- American Society for Testing and Materials ASTM. (2014). Designation: E1131-08. *Standard Test Method for Compositional Analysis by Thermogravimetry*.
- American Society for Testing and Materials ASTM. (2004). Designation: E1582-17. *Standard Test Method for Temperatura Calibration of Thermogravimetric Analyzers*.
- American Society for Testing and Materials ASTM. (2017). Designation: E2402-19. *Standard Test Method for Mass Loss, Residue and Temperature Measurement. Validation of Thermogravimetric Analyzers*.
- Callejas, L e Izquierdo, J. (2009). Verificación del Proceso de Limpieza y Desinfección de los Laboratorios: Aguas y Lodos, Inmunología Especializada y Citometría de Flujo, Microbiología de alimentos y Microbiología Ambiental y de Suelos. (Trabajo de Grado). Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana.
- Delgado, G y Hernández, N. (2009). Cálculo de la incertidumbre por simulación de Monte Carlo en la determinación de aflatoxina B1 en maní de exportación por HPLC-FD. Aplicación a la evaluación de la conformidad. Parte II. *Universitas, Vol 3*. 16-26.
- Ente Costarricense de Acreditación. (2014a). *Guía para la Validación de Métodos*. Disponible en http://eca.or.cr/pol_tran.php. Revisado noviembre 20, 2018.
- Ente Costarricense de Acreditación. (2014b). *Política de Validación de Métodos*. Disponible en http://eca.or.cr/pol_tran.php. Revisado noviembre 20, 2018.
- Ente Costarricense de Acreditación. (2019). *Criterios para Evaluación y Acreditación de laboratorios bajo la norma INTE-ISO/IEC 17025:2017 (ECA-MC-C18)*. Disponible en Ente Costarricense de Acreditación (eca.or.cr). Revisado mayo 22, 2021.
- Ente Costarricense de Acreditación. (2021). *Acerca del ECA*. Disponible en Acerca del ECA. Revisado mayo 22, 2021.
- Gallagher, P., Blaine, R., Charsley, E., Koga, N., Ozao, R., Sato, H., Sauerbrunn, S., Schultze, D & Yoshida, H. (2003). Magnetic Temperature Standards for TG. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, Vol. 72*. 1109-1116.
- Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal del Cantón Portoviejo. (2017). *Procedimiento para calibración de instrumentos de medición*. Recuperado de <http://portoviejo.gob.ec/md-transparencia/2017/julio-2017/37%20Procedimiento%20para%20calibracion%20de%20instrumentos%20de%20medicion.pdf>. Revisado febrero 10, 2021.

- Gutiérrez, H y de la Vara, R. (2008). *Análisis y diseño de experimentos*. (2da Edición). México: McGraw Hill.
- Hernández, J., Franklin, J., Peñalosa, M y Rodríguez, J. (2018). Sobre el uso adecuado del coeficiente de correlación de Pearson: definición, propiedades y suposiciones. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 37 (5). 587-595.
- Herráez et al. (2014). *Manual de Seguimiento y Análisis de Condiciones Ambientales*. España: Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Disponible en (PDF) Manual de Seguimiento y Análisis de Condiciones Ambientales (researchgate.net): . Revisado enero 21, 2021.
- Instituto de Normas Técnicas de Costa Rica. (2006a). INTE-ISO 5725-1:2006. *Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de medición – Parte 1: principios generales y definiciones*. (1ª Edición). San José, Costa Rica: INTECO.
- Instituto de Normas Técnicas de Costa Rica. (2006b). INTE-ISO 5725-1:2006. *Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de precisión – Parte 2: método básico para la determinación de la repetibilidad y la reproducibilidad de un método de medición normalizado*. (1ª Edición). San José, Costa Rica: INTECO.
- Instituto de Normas Técnicas de Costa Rica. (2006c). INTE-ISO 5725-1:2006. *Exactitud (veracidad y precisión) de resultados y métodos de precisión – Parte 4: métodos básicos para la determinación de la veracidad de un método de medición normalizado*. (1ª Edición). San José, Costa Rica: INTECO.
- Instituto de Salud Pública de Chile. (2010). *Validación de métodos y determinación de la incertidumbre de la medición: Aspectos generales sobre la validación de métodos*. Santiago, Chile: Instituto de Salud Pública de Chile.
- Inter American Accreditation Cooperation (2005). *Guía para la selección y uso de Materiales de Referencia*. (Traducción al español de ILAC G-9:2005). México: IAAC.
- International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry. (2014). Página Oficial. Tomado de <http://www.ictac.org/> Revisado febrero 28, 2019.
- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use ICH. (2005). *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*.
- Lawson-Wood, K y Robertson, I. (2016). *Study of the Decomposition of Calcium Oxalate Monohydrate using a Hyphenated Thermogravimetric Analyser – FT-IR System*. Massachusetts, Estados Unidos: Perkin Elmer.
- Martí, A (2000). *NTP 656: Materiales de referencia. Utilización en el laboratorio de higiene industrial*. España: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- Molanes López, E. (2019). *Diseño de experimentos: ANOVA*. Madrid: Departamento de Estadística, Universidad Carlos III.
- Jiménez Ramírez, C. (2010). *Guía Metodológica para la selección de Técnicas de depuración de datos*. (Tesis de Maestría). Colombia: Universidad Nacional de Colombia.

- Joint Committee for Guides in Metrology. (2008). *Evaluación de datos de medición – Suplemento 1 de la “Guía para la expresión de la incertidumbre de la medida” – Propagación de distribuciones aplicando el método de Monte Carlo*. (Traducción al español). España: Centro Español de Metrología.
- Larson, R y Farber, B. (2009). *Elementary Statistics: Picturing the World*. (4ta Edición). Estados Unidos: Pearson Education.
- Lázaro, D. (2011). Estado del arte en el análisis térmico de la fase sólida. España: Universidad de Cantabria.
- Lazos, R y Hernández, I. (2004). La validación de métodos: un enfoque práctico. *Simposio de Metrología 2004*. México: Centro Nacional de Metrología.
- Magnusson, B & Ornemark, U. (2014). *Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods*. (2nd Edición). ISBN 978-91-87461-59-0.
- McGlohon, N., Beck, N., Corbly, T & Mihelic, R. (2013). Curie Temperature. Disponible en <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:tr03xgVtavcJ:https://www.nhn.ou.edu/~johnson/Education/Juniorlab/Magnetism/2013F-CuriePoint.pdf+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=cr>: Revisado mayo 23, 2020.
- Mettler-Toledo AG. (2020). *Accuracy Calibration Certificate* Recuperado de New Accuracy Calibration Certificates - METTLER TOLEDO (mt.com). Revisado enero 17, 2021.
- Mettler-Toledo AG. (2012). *Validation in Thermal Analysis* [Webinar]. Recuperado de [https://www.mt.com/int/en/home/registered_user_services/profile-dashboard/personallibrary.html?user=\\$2a\\$10\\$9n0UzufJubhJzGK0R5oCAu00UiDWY98/tyhbprHwjhXfDTeNNPcGC&mtEmFbOID=4159556&mtEmFbTemp=Cold&mtEmFbPPQ=1%20-%203%20months&mtEmFbBU=LAB_ANA&mtEmFbCatID=21](https://www.mt.com/int/en/home/registered_user_services/profile-dashboard/personallibrary.html?user=$2a$10$9n0UzufJubhJzGK0R5oCAu00UiDWY98/tyhbprHwjhXfDTeNNPcGC&mtEmFbOID=4159556&mtEmFbTemp=Cold&mtEmFbPPQ=1%20-%203%20months&mtEmFbBU=LAB_ANA&mtEmFbCatID=21). Revisado abril 19, 2019.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito (2009). *Orientaciones para la Implantación de un sistema de gestión de la calidad en los laboratorios de análisis de drogas*. Nueva York: Publicación de las Naciones Unidas.
- Omari, A., Rashid, I., Qinna, N., Jaber, A & Badwan, A. (2016). *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. (Vol 41). Massachusetts: Burlington Academic Press, pp. 31-132.
- Organismo Argentino de Acreditación. (2013). *Guía para la validación de métodos de ensayo*. Disponible en <https://www.oaa.org.ar/docs/GUI-LE-03%20v1.pdf>. Revisado febrero 29, 2020.
- Organización Internacional de Estandarización (2017). *Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración*. (ISO/IEC 17025:2017)
- PerkinElmer. (2015). *Thermogravimetric Analysis (TGA). A Beginner's Guide*. Disponible en https://www.perkinelmer.com/lab-solutions/resources/docs/FAQ_Beginners-Guide-to-Thermogravimetric-Analysis_009380C_01.pdf. Revisado febrero 29, 2020.
- Pickering, W. (1980). *Química analítica moderna*. Barcelona, España: Editorial Reverté.

- Pontificia Universidad Javeriana. (2017). *Procedimiento programa de calibración de equipos de medición – Servicios de alimentación*. Recuperado de <https://www.javeriana.edu.co/documents/17504/4127291/IF-P20-PR02+Procedimiento+Programa+de+calibraci%C3%B3n+de+equipos+de+medici%C3%B3n+-+Servicios+de+Alimentaci%C3%B3n./7deba6d0-aa70-40f1-9b18-d99ce981bfc5?version=1.2>. Revisado febrero 10, 2021.
- Rodríguez, E y Villegas, E. (2012). Caracterización de polímeros aplicando el método termogravimétrico. *Métodos y materiales*, 2. 25-32.
- Sastri, V. (2014). *Plastics in Medical Devices*. 2da Edición. Editorial William Andrew. DOI: doi.org/10.1016/B978-1-4557-3201-2.00006-9.
- Sierra, I., Pérez, D., Gómez, S y Morante, S. (2010). *Análisis Instrumental*. España: Netbiblo.
- Sigma Aldrich. (2020). *2-Ethoxyethyl acetate*. Tomado de <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/109967?lang=en®ion=C> R. Revisado mayo 19, 2020.
- Splicklemire, S. (2020). *Monte Carlo Propagation of Uncertainty*. Repositorio de programación. Tomado de [instrumentation-projects/MCPropagationOfUncertainty.ipynb](https://github.com/sspickle/instrumentation-projects/MCPropagationOfUncertainty.ipynb) at master · sspickle/instrumentation-projects · GitHub. Revisado enero 15, 2021.
- Suanca Camargo, D. (2008). *Diseño de un Programa de Limpieza y Desinfección para “La Casa de Banquetes Gabriel”, actual administradora del Casino de la Empresa Algarra S.A.* Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana.
- TA Instruments. (2004). *Validation of Thermogravimetric Analysis Performance Using Mass Loss Reference Materials*.
- Universidad Nacional de la Plata, UNLP. (2009). *Análisis de la Varianza*. Recuperado de Microsoft PowerPoint - Clase Análisis de la Varianza-1 (unlp.edu.ar). Revisado mayo 23, 2021.
- U.S. Fish & Wildlife Science. (2004). *Assay Validation Methods*. Recuperado de <https://www.fws.gov/aah/PDF/AVM%20ReLinks%20FullSection.pdf>. Revisado noviembre 2, 2020.
- Vélez, L. (2008). *Materiales industriales. Teoría y Aplicaciones*. Medellín, Colombia: Instituto Tecnológico Metropolitano.
- Wilches, M., Ruiz, L y Hernández, M. (2007). *Bioingeniería VI: Fundamentos de instrumentación para la química clínica y las radiaciones ionizantes*. (1ra Edición). Medellín, Colombia: Editorial Universidad de Antioquia.
- Windmann, G. (2001). Información TA: Interpretación de curvas TGA. *User Com*, 1. 1-20.
- Yang, R. (2018). *Analytical Methods for Polymer Characterization*. Florida: Taylor & Francis Group.
- Zambrano Arévalo, A. (2014). *Aproximación Conceptual al Análisis Térmico y sus Principales Aplicaciones*. (Tesis de grado). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia.

8. NOMENCLATURA

Símbolo	Descripción	Unidades
T	Temperatura	°C
m	Masa	kg
F	Flujo de calentamiento	°C/min
M	Masa molecular	g/mol
P	Densidad	g/mL
TGA	Analizador termogravimétrico	-
ECA	Ente Costarricense de Acreditación	-
ASTM	American Society for Testing and Materials	-
LANOTEC	Laboratorio Nacional de Nanotecnología	-
CaCO ₃	Carbonato de calcio	-
LDPE	Polietileno de baja densidad	-
C ₆ H ₁₂ O ₃	Acetato de 2-etoxietilo	-
CaC ₂ O ₄ (H ₂ O) _x	Oxalato de calcio	-
μ	Incertidumbre de la medición	-
k	Factor de cobertura	-
MMC	Método de Monte Carlo	-
<i>t</i>	Estadístico de prueba para T-Student	-
DL	Límite de detección	-
QL	Límite de cuantificación	-
Subíndices		
R	Repetibilidad	-
R1	Incertidumbre de repetibilidad	-
R2	Incertidumbre de reproducibilidad	-
c	Referido a calibración	-

RD	Resolución digital	-
T	Incertidumbre estándar combinada	-
i	Referido a masa inicial	mg
f	Referido a masa final	Mg

9. APÉNDICES

Apéndice 1. Curvas termogravimétricas de oxalato de calcio proporcionadas por el LANOTEC

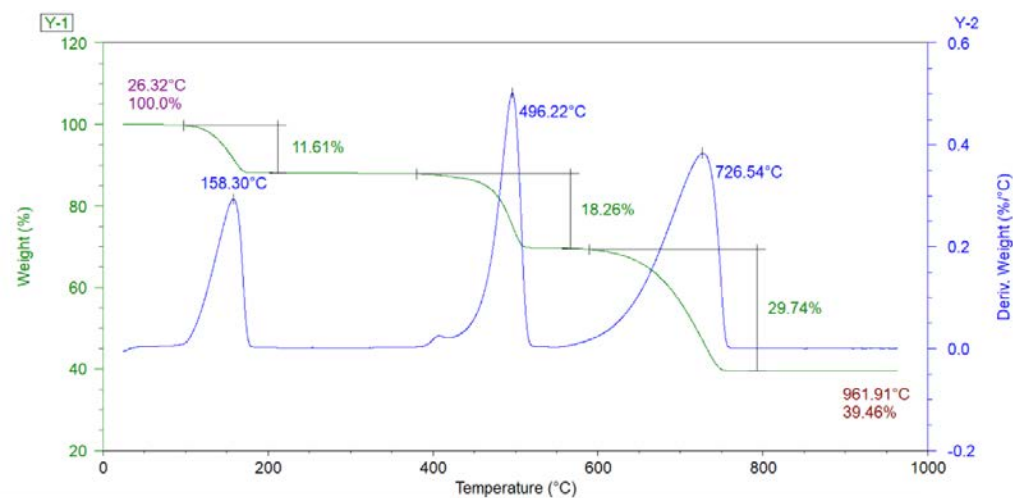


Figura A.1.1. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 9.738 mg

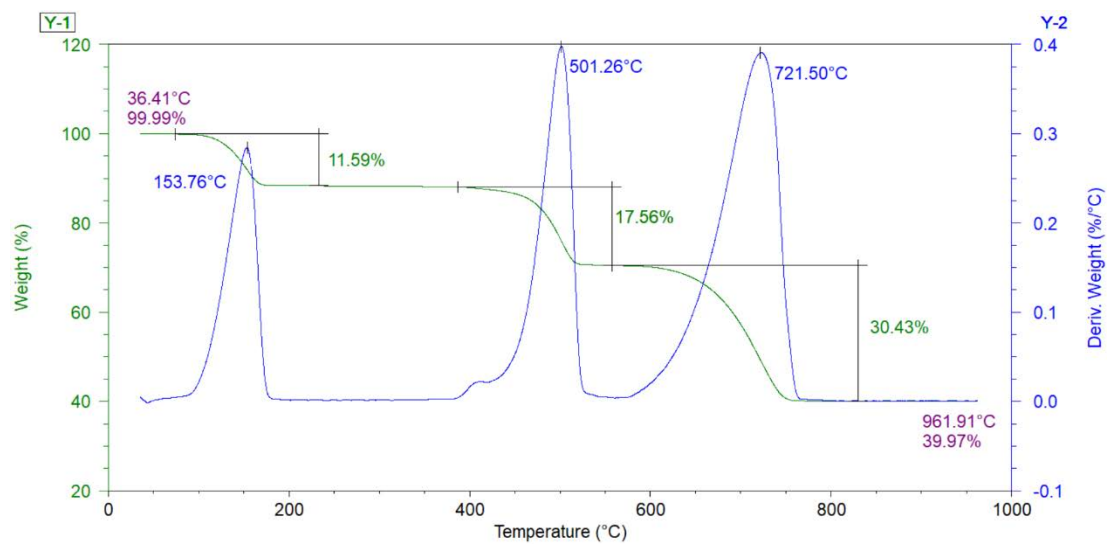


Figura A.1.2. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 8.613 mg

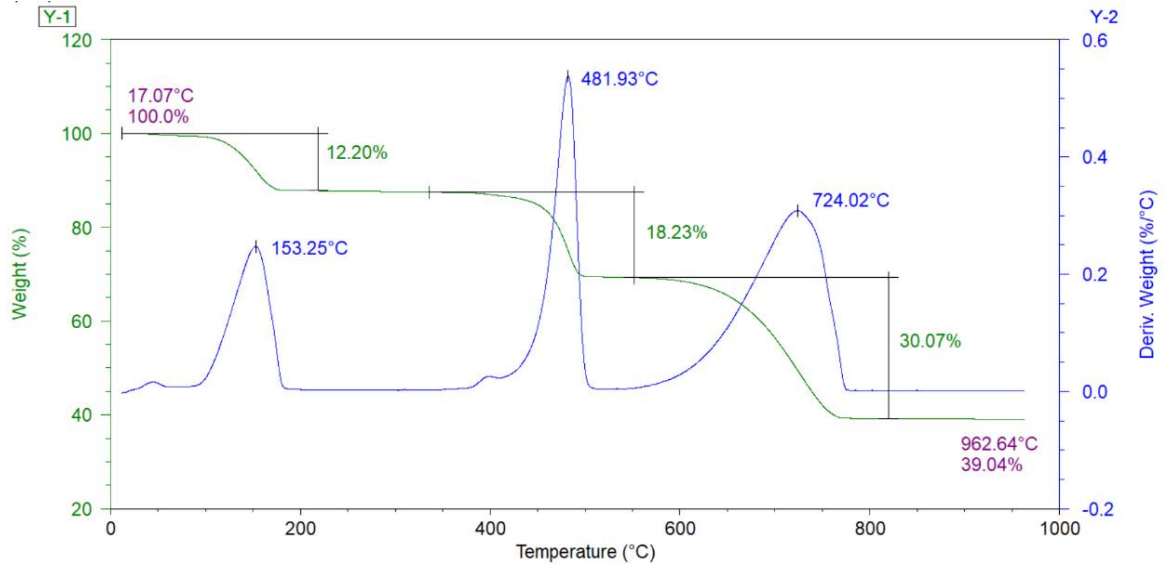


Figura A.1.3. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 9.235 mg

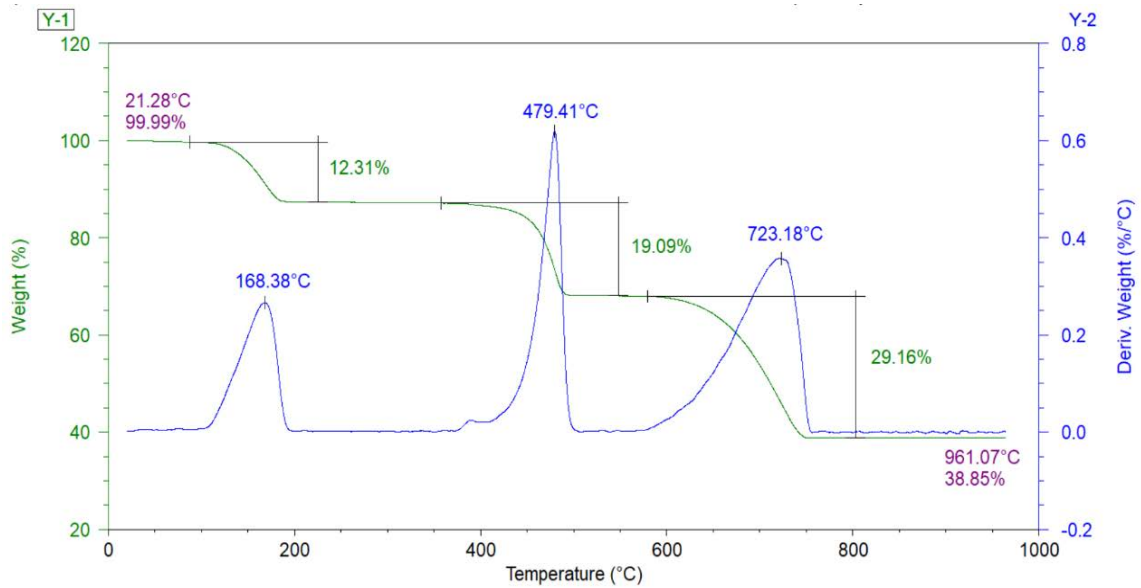


Figura A.1.4. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 12.827 mg

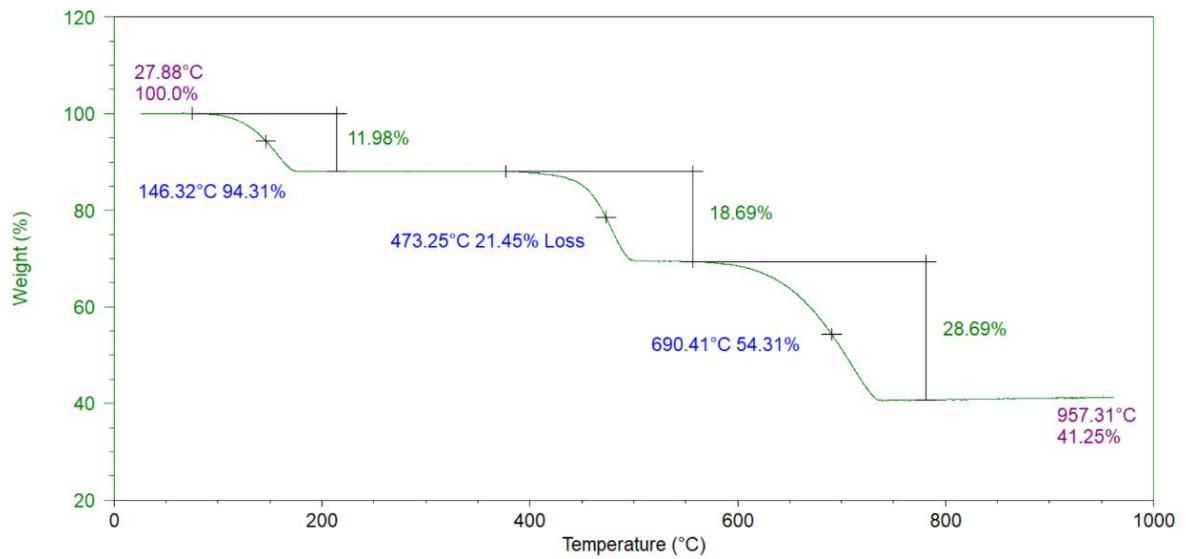


Figura A.1.5. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 7.784 mg

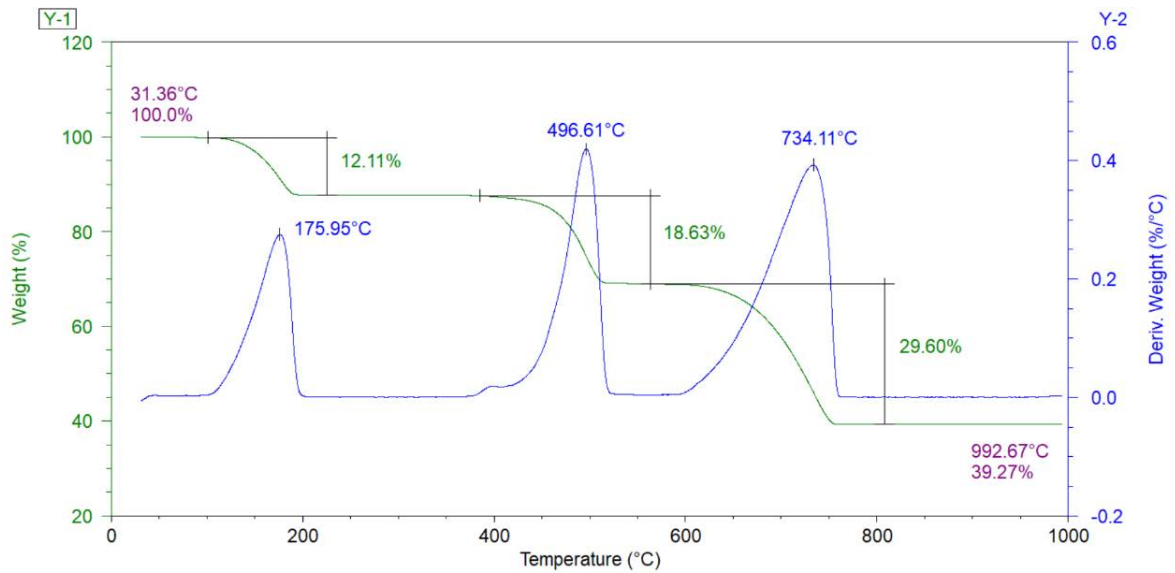


Figura A.1.6. Curva termogravimétrica de oxalato de calcio utilizando una masa de 9.924 mg

Apéndice 2. Diagrama de flujo para el procedimiento de ensayo

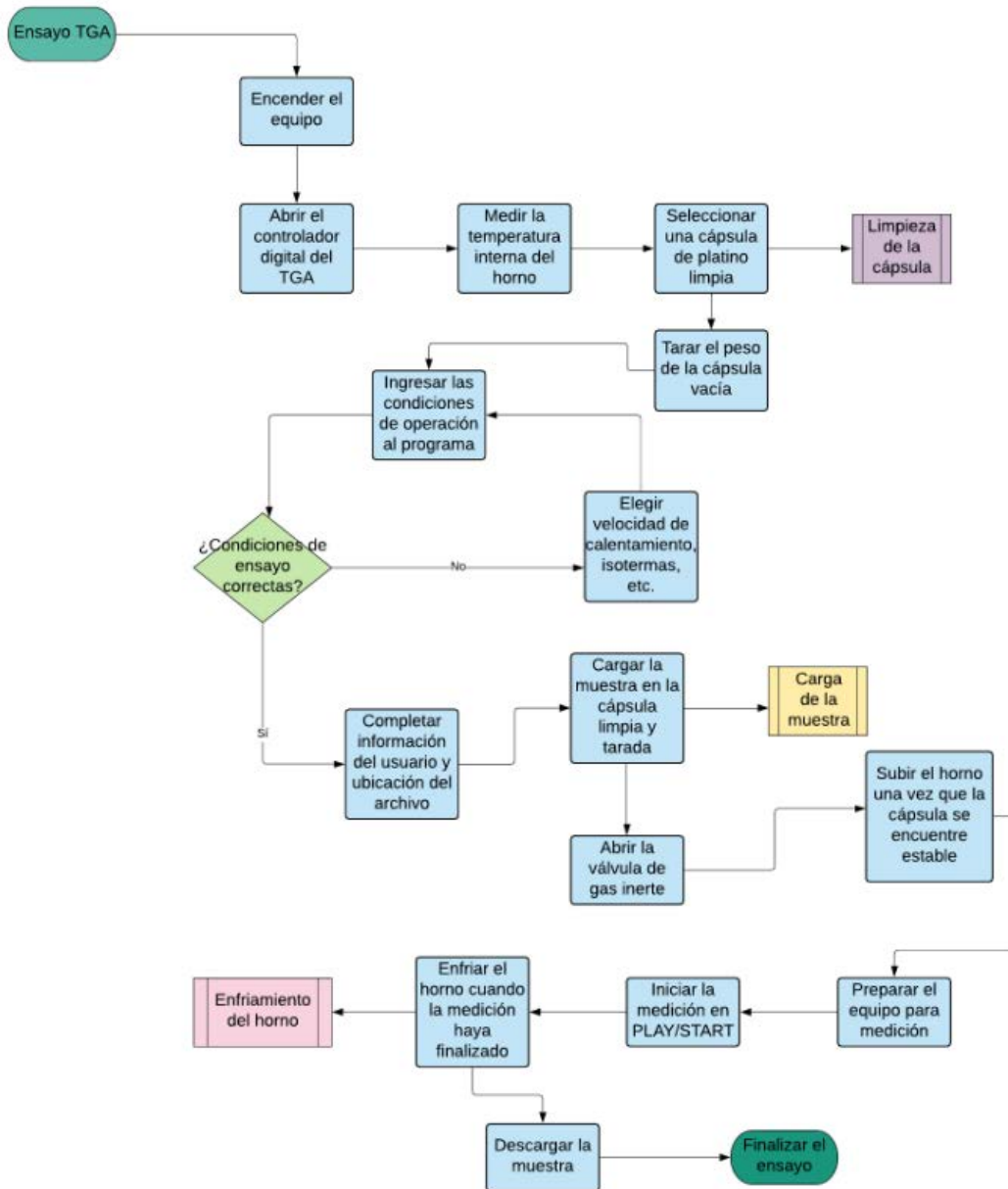


Figura A.2.1. Diagrama de flujo para el proceso general de análisis termogravimétrico.

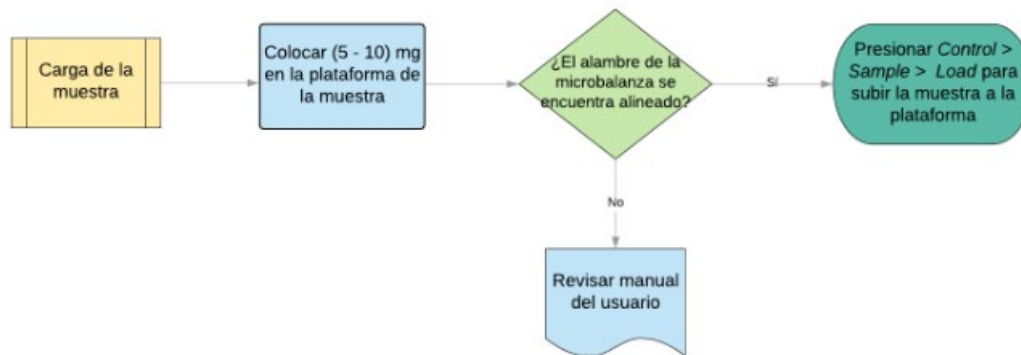


Figura A.2.2. Diagrama de flujo para la carga de la muestra en la plataforma de medición.

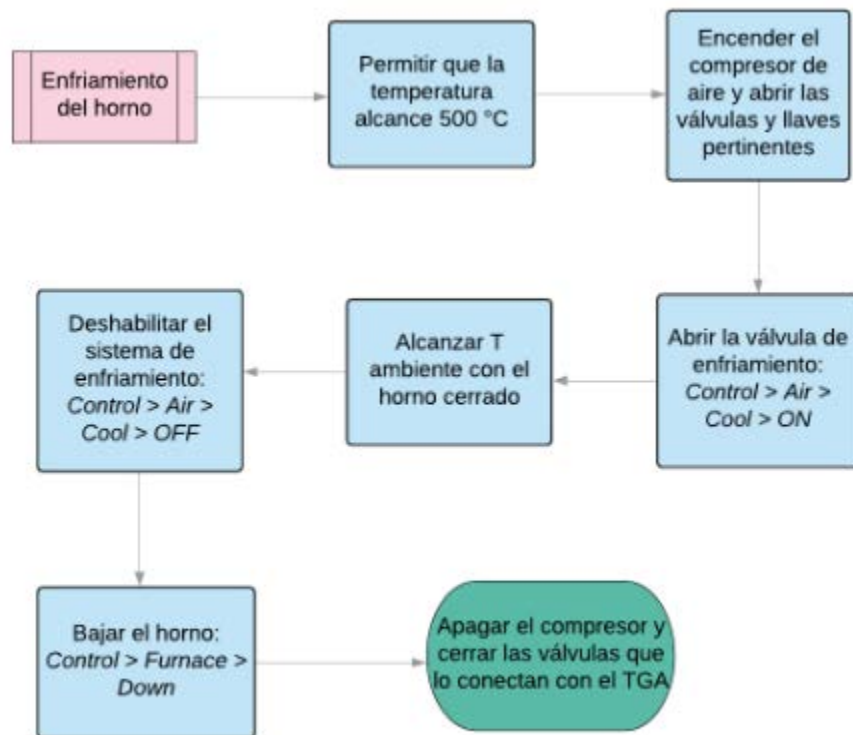


Figura A.2.3. Diagrama de flujo para el enfriamiento del horno.

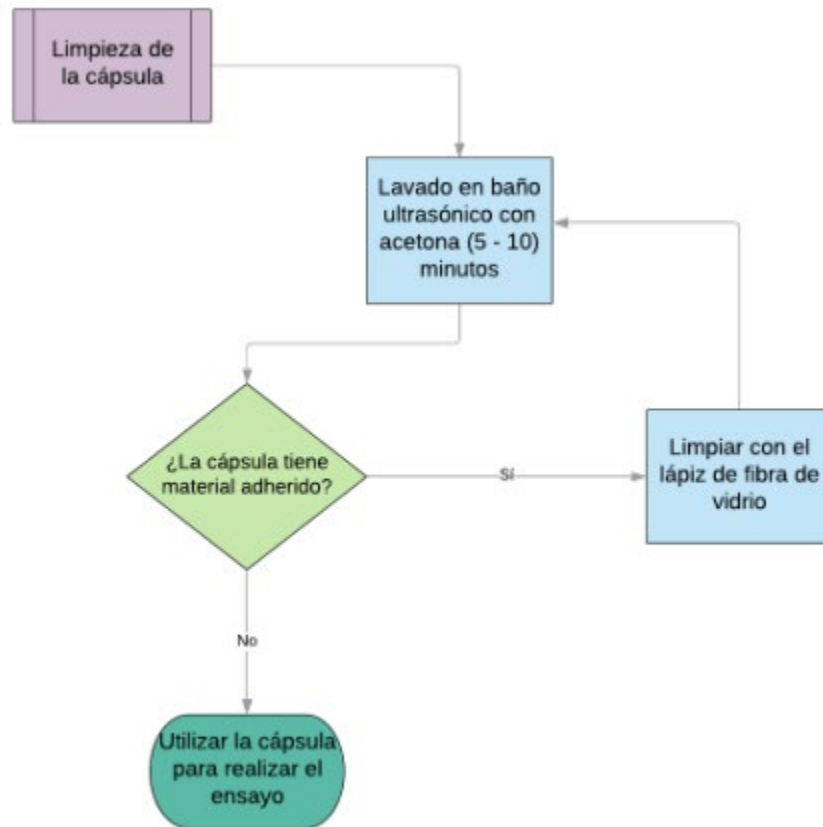


Figura A.2.4. Diagrama del subproceso de limpieza de la cápsula.

Apéndice 3. Código de programación en Python empleado para la simulación de estimación de incertidumbre por Método de Monte Carlo

Código para pérdida de masa

```
%matplotlib inline
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as pl

mi = #masa inicial
mf = #masa final
mp = (mi-mf) #cálculo masa perdida

print("Masa perdida = {0:5.2f} %".format(mp)) #imprime el valor de masa Perdida

sigma_mi = #incertidumbre masa inicial
sigma_mf = #incertidumbre masa final
N = 1000000

#miMC = mi +- sigma_mi*np.random.uniform(size=N) #MC masa inicial, utilizar solo para
punto inicial de medición
miMC = mi +- sigma_mi*np.random.normal(size=N) #MC masa inicial de meseta
mfMC = mf +- sigma_mf*np.random.normal(size=N) #MC masa final de meseta

mpMC = miMC-mfMC

pl.hist(mpMC,bins=np.linspace(0,100,1000)) #área de histograma
pl.grid() # Opcional, cuadrícula
pl.title("Pérdida de masa MC") #título gráfico
pl.xlim(,) #lím X, utilizar % masa perdida para estimar

print("Estimado de masa perdida: {0:5.2f} +/- {1:5.2f} mg".format(mpMC.mean(),
2*mpMC.std())) #Masa perdida + incertidumbre estándar expandida
```

El código anterior se basó en el desarrollado por el Dr. Steve Spicklemire del Departamento de Física y Ciencias de la Tierra y el Espacio - Universidad de Indianápolis.

Código para incertidumbre de temperatura

```

%matplotlib inline

import numpy as np
import random
import matplotlib.pyplot as plt
import statistics

Ti= #Temperatura inicial de meseta
ti = #tiempo inicial de meseta

Tf=#Temperatura final de meseta
tf = #tiempo final de meseta

m = #pendiente de la curva

Tm = #Temperatura medida

N = #Cantidad de iteraciones

sigma = #Incertidumbre de equipos
numero_aleatorio = random.randint(,) #Rango de tiempo de la meseta

#Cálculo incertidumbre
TMC = Tm +- sigma*np.random.normal(size=N) + m*numero_aleatorio
Sdev=statistics.stdev(TMC)

#Resultados
print("Incertidumbre de Temperatura: {0:5.2f} +/- {1:5.2f} C".format(TMC.mean(), 2*Sdev))
#Masa perdida + incertidumbre estándar expandida

#print(TMC)
plt.hist(TMC,bins=np.linspace(,1000)) #área de histograma
plt.grid() # Opcional, cuadrícula
#plt.title("Pérdida de masa MC") #título gráfico
plt.xlim() #lím X, utilizar % masa perdida para estima

```

Apéndice 4. Propuesta de Informe de Validación para entrega a ECA

De acuerdo con la guía ECA-MC-C18 del Ente Costarricense de Acreditación (2017), la información que debe presentarse en un informe de validación debe ser la siguiente:

- Objetivo
- Alcance
- Personal que participa
- Equipos, patrones, materiales de referencia utilizados en la validación
- Procedimiento de verificación utilizado
- Parámetros de desempeño o especificación de los requisitos
- Determinación de las características de desempeño del método (establecer los criterios de aceptación de los parámetros de desempeño, datos y análisis de datos)
- Resultados obtenidos
- Declaración de cumplimiento respecto a los resultados obtenidos en la validación de los parámetros de desempeño, detallando su aptitud para el uso previsto

Por lo que a continuación se presenta la propuesta planteada para el informe de validación del ensayo de termogravimetría del Laboratorio Nacional de Nanotecnología.

INFORME DE VALIDACIÓN DEL ENSAYO DE TERMOGRAVIMETRÍA

El Laboratorio Nacional de Nanotecnología en cumplimiento de su misión de realizar actividades de investigación, docencia y servicios tecnológicos, que le permitan contribuir al progreso de los sectores empresarial, académico, gubernamental y social de Costa Rica se encuentra en el proceso de implementación de su sistema de calidad basado en la Norma ISO/IEC 17025:2017, con lo cual se espera garantizar la calidad y confiabilidad de sus ensayos de laboratorio al brindar resultados fidedignos de análisis; además de promover la competencia técnica de su personal y especificaciones de sus equipos; por lo que, para el cumplimiento de los requisitos y lineamientos, se plantea la meta inicial de acreditación del ensayo de termogravimetría, iniciando así con la validación del ensayo.

A continuación, se abordan los puntos de desarrollo establecidos por el Ente Costarricense de Acreditación para el informe final de validación y los resultados obtenidos.

Objetivo

Documentar los resultados de la evaluación de los parámetros de desempeño del método de análisis termogravimétrico, con el fin de demostrar que cumple con los requisitos para el uso previsto.

Alcance

Este informe de verificación aplica al ensayo de análisis termogravimétrico empleado en el Laboratorio Nacional de Nanotecnología, a su personal, investigadores y expertos técnicos capacitados que realicen las corridas experimentales dentro de las instalaciones. El alcance de verificación no se extiende a otros laboratorios o equipos termogravimétricos, y dado que el equipo no se considera movable, tampoco se extiende su alcance a situaciones donde el analizador termogravimétrico se emplee en zonas fuera del Laboratorio Nacional de Nanotecnología. Para el caso de los materiales de análisis, se considera verificado para todos aquellos que se encuentren dentro de los rangos de masa y temperatura calibrados.

Personal participante

Se cuenta con la participación del personal involucrado en las determinaciones termogravimétricas realizadas en el laboratorio: M.Sc. Melissa Camacho, M.Sc. Andrea Araya y los técnicos capacitados para el uso del equipo.

Equipos, patrones y materiales de referencia utilizados

Equipo

Se utilizó el instrumento de determinación termogravimétrica TGA Q500 del fabricante TA Instruments, el cual contaba con fecha de calibración vigente desde ____ hasta _____. Los lavados ultrasónicos se llevaron a cabo con un limpiador Branson, además se utilizó la cristalería y cápsulas de platino dispuestas en el laboratorio, el estado de estas fue revisado antes de utilizarlas con el fin de corroborar que su estado se considerara adecuado para el uso.

Materiales de referencia

Se seleccionaron tres materiales de referencia certificados según su punto de descomposición térmica, de manera que se abarcara de manera adecuada la curva de calentamiento del equipo, y que, a su vez, permitieran realizar pruebas con muestras “incógnitas”, ya que el operador no sabrá cual de los materiales fue entregado.

Cuadro A.4.1. Materiales de referencia certificados para la validación del TGA.

Material	Punto de fusión / (°C)	Rango
Acetato de 2-etoxietilo	156	Bajo
Polietileno de baja densidad	430	Medio
Carbonato de calcio	825	Alto

Junto con estos materiales que representan tres puntos principales dentro del rango de calentamiento, se tomó en consideración el uso de la cápsula vacía, de manera que se

representara también el punto cero de la curva. Además, se cuantificó la cantidad final de residuos o cenizas, como punto final de medición de cada curva.

Se utilizó además el oxalato de calcio (patrón de calibración) únicamente para la cuantificación de linealidad de masa, ya que este presenta tres mesetas de pérdida de masa definidas en su composición.

Condiciones ambientales

Todas las corridas experimentales se realizaron según los lineamientos establecidos en el procedimiento de ensayo del laboratorio:

- Temperatura ambiental: 18 °C a 23 °C, la variación de esta no debe supera 1.0 °C/h
- Humedad relativa menor o igual a 80 %
- En el local de ensayo no deben existir corrientes de aire ni vibraciones que afecten las condiciones del equipo.

Procedimiento de validación utilizado

Se siguió el procedimiento establecido por el Laboratorio para la determinación termogravimétrica, el mismo es basado en la norma ASTM E1131-08: Método de prueba estándar para el análisis de composición por termogravimetría (Standard Test Method for Compositional Analysis by Thermogravimetry). Las únicas diferencias percibidas se citan a continuación:

- a. El paso 11.10 del procedimiento de la norma establece que, dependiendo del material, se realiza el cambio de atmósfera inerte a reactiva (aire u oxígeno), una vez que el material ha establecido de manera definitiva una meseta de pérdida en el rango de 600 °C a 950 °C. El procedimiento estándar del LANOTEC no cuenta con esta opción, ya que se establecería una pequeña variación entre el tratamiento dado a la muestra, y el dado a la última meseta de medición (generalmente cenizas) obtenida en este rango de temperatura, por lo que se decide mantener toda la corrida termogravimétrica en

atmósfera inerte para garantizar que el tratamiento de los especímenes fue igual para todas las muestras.

- b. La norma estándar se basa en el establecimiento y medición de las cuatro zonas de pérdida de masa predefinidas: material altamente volátil, material medianamente volátil, material combustible y cenizas; según la temperatura de descomposición que presenten, por lo que cuenta con una pequeña limitante en cuanto a la entrega de los resultados. El reporte de medición de muestras realizado por el Laboratorio no basa su cuantificación y conclusiones en estos parámetros, sino que, al finalizar la corrida experimental, se inicia una etapa de análisis de resultados realizada por los investigadores del centro, con el fin de determinar con mayor precisión la naturaleza de cada uno de los especímenes presentes, por lo que el resultado final es un informe más robusto y concluyente para el cliente.
- c. Cantidad de muestra por utilizar: el procedimiento actual del laboratorio solicita una cantidad de 5 mg a 10 mg; sin embargo, se plantea igualar el rango de masa de muestra al dictado por la norma, el cual corresponde a (10-30) mg.

Verificación de parámetros de desempeño

La verificación de parámetros para el ensayo de termogravimetría se realizó durante las fechas _____ y _____, las cuales se encuentran dentro de la vigencia de calibración del equipo.

Los datos obtenidos de cada corrida, junto con su curva termogravimétrica se adjuntan a este reporte.

Nota: Para el registro y entrega de datos se recomienda utilizar la metodología de cálculo y Cuadros de registro de datos presentes en el Capítulo 4.

Dado que la validación del ensayo se basa en un método normalizado, se realiza una verificación de los siguientes parámetros de desempeño: precisión, veracidad, linealidad, límites de detección y cuantificación, sensibilidad, especificidad, falsos positivos o negativos, porcentaje de recuperación, incertidumbre y robustez. Para aquellos que no se consideren

concluyentes o representativos para la validez de los resultados, se establecerá una justificación apropiada de la decisión de dejarlos por fuera del alcance.

1. Veracidad

Para la cuantificación de este parámetro de desempeño se seleccionó una prueba estadística de T-Student, la cual permite una adecuada comparación entre las medias pequeñas de grupos de datos, comparando el valor esperado con el establecido en el certificado del material de referencia. La misma basa su funcionalidad en el cumplimiento de algunos supuestos, los cuales fueron verificados antes de realizar la prueba.

De los materiales seleccionados para las corridas experimentales, se seleccionó el polietileno, ya que presenta un comportamiento similar a la mayoría de los polímeros analizados en el laboratorio. Para esta prueba se recomienda repetir la medición de entre 3 a 10 veces, por lo que se decidió llevar la medición termogravimétrica en 10 ocasiones, manteniendo el flujo de calentamiento constante en todos los casos y las masas tan similares como fuera posible.

El criterio de aceptación definido para esta prueba se establece según la prueba misma, donde se espera que $T_{obtenida} < T_{crítica}$. Según el método o software de cálculo, también es aceptable basar la decisión en el valor de P (p-value), el cual se considera aceptable si supera la significancia dada a la prueba, es decir, $p\text{-value} > 0.05$ para un 95 % de confianza.

Esta prueba estadística se realizó para las variables de masa y temperatura.

2. Precisión

La precisión representa la proximidad entre las indicaciones o los valores obtenidos en mediciones repetidas de un mismo objeto, bajo condiciones especificadas, a través de la cuantificación de la desviación estándar de los resultados. De igual manera, se solicita la estimación de reproducibilidad, donde se realice alguna variación de lugar, operador o sistema de medida, para cumplir con este requisito, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) por bloques, para un estudio de precisión intermedia por medio de un cambio de operador como única fuente de variación, mientras que la calibración del equipo, patrón, condiciones de equipo y sistema de medida se mantuvieron constantes.

Las corridas se realizaron por triplicado por tres operadores distintos (9 corridas en total) para eliminar cualquier sesgo en los datos; además la muestra entregada se mantuvo como incógnita, para evitar algún tratamiento distinto por parte de algún operador. El material seleccionado para esta prueba fue el acetato de 2-etoxietilo.

El estadístico de análisis para esta prueba corresponde a F de Fisher, para una adecuada representación de la relación entre la varianza de las medias de los grupos y el promedio de la varianza dentro de los grupos, pero al igual que veracidad, es aceptable analizar por medio del valor de p.

Esta prueba se realizó tanto para pérdida de masa, como para temperatura, analizando primeramente el cumplimiento de los supuestos que solicita la prueba estadística.

3. Linealidad

Con el fin de representar adecuadamente la proporcionalidad existente entre los resultados obtenidos y la variable de respuesta, se decidió analizar el parámetro de linealidad en dos secciones distintas: linealidad de temperatura y linealidad de pérdida de masa, las cuales cuentan con procedimientos de cuantificación distintos.

Linealidad de temperatura

Se definieron los siguientes puntos de medición:

- a. Punto 0: cápsula de platino vacía
- b. Punto 1: acetato de 2-etoxietilo
- c. Punto 2: Polietileno
- d. Punto 3: Carbonato de calcio
- e. Punto 4: Cenizas

Las mediciones se realizaron por triplicado para los cinco puntos; sin embargo, los puntos 1 y 2 ya se encontraban cubiertos debido a las pruebas de veracidad y precisión, por lo que se seleccionaron 3 de las 10 corridas al polietileno, por medio de selección al azar; lo mismo se realizó con los tres operadores de la prueba de precisión, para tomar las tres corridas de acetato de 2-etoxietilo.

El análisis estadístico se basó en el coeficiente de correlación de Pearson, al graficar la temperatura en función del punto de medición; además de añadir la recta “esperada”, según las temperaturas dadas para los materiales de referencia, y así obtener el coeficiente de Pearson (R^2), el cual se espera lo más cercano a 1 para una correlación fuerte.

Linealidad de masa

Como se mencionó anteriormente, este parámetro se cuantificó con oxalato de calcio, con el fin de simular la situación anterior de linealidad de temperatura, pero en una misma corrida experimental, con el mismo material. Los “puntos” de medición para este caso correspondieron a las mesetas de pérdida de masa identificadas en el gráfico, mientras que el procedimiento de cálculo se mantuvo por medio de la gráfica de pérdida de masa en función del punto de medición, y posterior obtención del coeficiente de Pearson.

4. Límites de detección y cuantificación

La estimación de estos dos parámetros se estableció según las recomendaciones dadas por el fabricante del instrumento, TA Instruments, donde el límite de detección se define como 3.3 veces la desviación estándar de una muestra en blanco (cápsula de platino sin contenido), por lo que ese identifica la cantidad detectable más pequeña pérdida de masa. Mientras que el límite de cuantificación es 10 veces dicha desviación, al representar la cantidad más pequeña que puede ser cuantificada con precisión y veracidad razonables.

Matemáticamente, los límites se calcularán de la siguiente manera:

$$\text{Límite de detección } DL = 3,3 \cdot s_r$$

$$\text{Límite de cuantificación } QL = 10 \cdot s_r$$

Dado que el cálculo se basa en un blanco de muestra, se utilizarán los resultados obtenidos en la prueba de linealidad para el punto 0, ya que la misma se realizó por triplicado y por el mismo operador.

5. Robustez

El ensayo de robustez se llevó a cabo por medio de pequeños cambios deliberados, en el funcionamiento del método. Para este parámetro se seleccionó un diseño factorial completo de tres factores en dos niveles (2^3), los cuales se establecieron en función del procedimiento específico del LANOTEC, para contar con la evidencia estadística de que los pequeños cambios no inciden en los resultados. Los tres factores seleccionados se citan a continuación:

- Cantidad de masa de muestra: con el fin de mantener las corridas tan similares como sea posible, el Laboratorio establece una cantidad de entre (5 – 10) mg, o mayor según criterio del analista; sin embargo, la norma de referencia cita una cantidad de (10 – 30) mg. Con este factor se desea cerrar la brecha existente entre lo dictado por la norma y el supuesto del Laboratorio, de manera que el rango de masa aceptable quede debidamente definido y documentado en el procedimiento de ensayo, pero apegándose al máximo dispuesto por la norma de referencia.
- Método de carga de la muestra: la colocación de la cápsula de platino conteniendo la muestra en el alambre de suspensión se realiza de manera automatizada por funcionalidad del equipo; sin embargo, el portamuestras puede fallar y no cargar de manera adecuada la cápsula, por lo que la misma se coloca de manera manual. Con este factor se plantea demostrar que la carga de cápsula no es un efecto o interacción de variabilidad del proceso, y así poder incluirlo formalmente en el procedimiento.
- Material de referencia: la incidencia de los cambios se corroborará en los dos extremos de la curva de temperatura, por medio de los materiales de referencia acetato de 2-etoxietilo y carbonato de calcio.

El diseño factorial para la prueba de robustez se determina como:

Cuadro A.4.2. Diseño factorial 2^3 para determinación de robustez del ensayo.

Nivel	Cantidad de masa	Método de carga	Material
Bajo	(5 – 15) mg	Automático	Acetato de 2- etoxietilo
Alto	(15 – 30) mg	Manual	Carbonato de calcio

6. Incertidumbre

La estimación de este parámetro se realizó por separado cada variable, por lo que se obtuvo una incertidumbre para pérdida de masa y otra para temperatura medida. Se inició por establecer los modelos de medición para cada variable, con el fin de identificar todas aquellas fuentes que pudieran incidir en los resultados, entre las cuales se encontraron la resolución del instrumento, su calibración y la desviación estándar de los resultados.

Seguidamente, se utilizó el método de simulación de Método de Monte Carlo, donde a partir de cada fuente individual de incertidumbre, se iteró el proceso un total de $1 \cdot 10^6$ veces con el fin de obtener el dato más certero posible, y así, calcular la desviación de los datos como incertidumbre. Esto se realizó utilizando un código de programación en el Software Jupyter de Python.

7. Sensibilidad, especificidad, falsos positivos y falsos negativos

Estos cuatro parámetros se encuentran ligados según la finalidad de su medición, de manera que la sensibilidad califica la

- Sensibilidad: capacidad del método de dar positivo cuando la muestra contiene el analito.
- Especificidad: capacidad de dar negativo cuando no se tiene el analito.
- Falsos positivos: probabilidad de dar positivo, cuando la muestra no tenga el analito
- Falsos negativos: probabilidad de dar negativo cuando la muestra esté en el analito

		Valor real		
		D+	D-	
Valor obtenido	T+	a	b	a + b
	T-	c	d	c + d
		a + c	b + d	

Sensibilidad

$$S = \frac{a}{a + c}$$

Especificidad

$$E = \frac{d}{b + d}$$

Falsos positivos

$$FP = \frac{a}{a + b}$$

Falsos negativos

$$FN = \frac{d}{c + d}$$

Figura A.4.1. Matriz de representación para sensibilidad, especificidad, falsos positivos y falsos negativos.

Dada la naturaleza del ensayo, los resultados obtenidos por el análisis de las curvas termogravimétricas implican la cuantificación de cada uno de los componentes presentes en la muestra, para luego iniciar con una etapa de investigación con el fin de identificar cada uno de estos, por lo que la capacidad de detectar algún espécimen es la misma para todos los presentes; es decir, no existe “preferencia” sobre algún compuesto, por lo que los parámetros mencionados anteriormente no son concluyentes para el funcionamiento adecuado del equipo; especialmente los ligados al tratamiento de resultados cuando el componente no se encuentre en la matriz, ya que el equipo no tendrá condiciones de identificar la faltante.

De acuerdo con una validación realizada por el fabricante del equipo (TA Instruments), actualmente no se cuenta con una definición estándar para la sensibilidad de análisis térmicos, la cual se suele asociar con el “ruido” a corto plazo o como la resolución del convertidor analógico al convertidor digital, por lo que la recomendación para determinar la sensibilidad del equipo es a través de los parámetros ya calculados de límite de detección y de cuantificación, al representar las cantidades más pequeñas detectables que puedan ser medidas por el equipo.

8. Porcentaje de recuperación

Dado que el ensayo de termogravimetría corresponde a un método de análisis y caracterización de tipo destructivo, donde la muestra es llevada hasta cenizas por medio de la aplicación de calor, el porcentaje de recuperación o rendimiento de la prueba no es representativo de los resultados esperados, ya que se trata de visualizar y analizar la cantidad de masa perdida y no la extraída a lo largo de la determinación termogravimetría.

Para fines de la verificación de parámetros de desempeño del método de prueba del LANOTEC, el porcentaje de recuperación no se consideró concluyente, por lo tanto, se retiró de los análisis estadísticos planteados.

Revisión y aprobación del informe

En la siguiente página se adjunta un cuadro resumen de los resultados, junto con las secciones de revisión y aprobación por parte del laboratorio y del ECA, según corresponda.

LABORATORIO NACIONAL DE NANOTECNOLOGÍA

Declaración de conformidad

Realizado por:

Fecha:

Firma:

Por este medio se declara que los resultados obtenidos en la validación de los parámetros de desempeño influyentes en el ensayo de termogravimetría, realizados durante las fechas ____ y ____, cumplen con los requisitos de aptitud para su uso previsto.

El Cuadro A.4.3 resume los resultados de las pruebas estadísticas, junto al valor meta determinado, con el fin de declarar su conformidad.

Cuadro A.4.3. Valores obtenidos de los parámetros para declaración de conformidad.

Parámetro	Indicador	Valor esperado	Valor obtenido	Conforme	
Veracidad masa	p-value	Mayor a 0.05		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Veracidad temperatura	p-value	Mayor a 0.05		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Precisión masa	p-value	Mayor a 0.05		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Precisión temperatura	p-value	Mayor a 0.05		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No

Cuadro A.4.3 (Continuación). Valores obtenidos de los parámetros para declaración de conformidad.

Parámetro	Indicador	Valor esperado	Valor obtenido	Conforme	
Linealidad temperatura	R ²	Mayor a 0.95		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Linealidad masa	R ²	Mayor a 0.95		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Límite detección	Cálculo directo	0.01 mg		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Límite cuantificación	Cálculo directo	0.03 mg		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Incertidumbre de masa	Cálculo directo	± 0.01 %		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Incertidumbre temperatura	Cálculo directo	± 0.1 °C		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No

Para el caso de robustez, se declara su conformidad al no presentar efectos significativos al 95% de confianza.

Revisiones y aprobaciones

<i>Nombre</i>	<i>Cargo</i>	<i>Firma</i>
Revisado por:	Departamento de Calidad del LANOTEC	
Revisado por:	Designado ECA	
Aprobado por:	Designado ECA	

Apéndice 5: Plan de limpieza y desinfección en el laboratorio

1. OBJETIVO

Establecer las actividades de limpieza y desinfección en las zonas de aplicación del ensayo de Termogravimetría del Laboratorio Nacional de Nanotecnología, con el fin de reducir cargas microbianas y presencia de agentes indeseados en los resultados obtenidos.

2. ALCANCE

Este procedimiento de limpieza y desinfección aplica a todas las áreas del Laboratorio y preparación de muestras donde se realicen actividades de preparación, análisis y recolección de datos del ensayo de análisis termogravimétrico.

3. JUSTIFICACIÓN

La aplicación de ensayos acreditados por la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 como parte de la venta de servicios del Laboratorio Nacional de Nanotecnología, debe ser realizada por personal competente que cuente con el nivel de entrenamiento necesario para garantizar la validez de los resultados; en un equipo debidamente calibrado y que cumpla con las condiciones necesarias. Con el fin de lograr un aseguramiento de la calidad alrededor del ensayo, se debe iniciar con un plan de limpieza que garantice que la carga microbiana en instalaciones, equipos, mesas y zonas aledañas utilizadas para la carga, transporte y utilización de la muestra de análisis se reduzca al mínimo posible, y así certificar que el reporte de resultados entregado a los clientes se ha realizado en adecuadas condiciones de limpieza y desinfección.

4. DEFINICIONES

Limpieza: eliminación de la manera más completa y permanente de la suciedad o microorganismos de las superficies, mediante el fregado y lavado con agua, jabón o detergente adecuado.

Desinfectante: agente químico empleado en la desinfección. Deben tener un amplio espectro germicida, incluyendo las formas esporuladas, además de ser no corrosivos, no tóxicos, económicos, solubles en agua, estables durante su almacenamiento y económicos.

Limpieza del laboratorio: proceso lógico de eliminación de partículas de polvo y desinfección programada con sustancias destinadas a dicho fin, por lo que debe realizarse con la concentración adecuada del agente.

Carga microbiana ambiental: se refiere a los microorganismos presentes en el ambiente y que son transportados en el polvo por las corrientes de aire. Para eliminarlos se requiere de ambientes controlados que esterilicen las áreas; sin embargo, la limpieza diaria y adecuada de las superficies es capaz de disminuir su carga.

Agua: solvente biológico compuesto de oxígeno e hidrógeno, debido a sus características de electronegatividad y polaridad, suele ser ampliamente utilizado en soluciones de limpieza.

Jabón: cualquier forma de limpiador detergente (barra, líquido, en polvo u hojuela) encargado de la remoción física de la suciedad.

CONDICIONES GENERALES

Para alcanzar exitosamente el grado de cumplimiento del plan de limpieza y desinfección del Laboratorio Nacional de Nanotecnología, deben mantenerse en consideración aspectos básicos como los siguientes:

- Antes de realizar cualquier análisis, se debe asegurar que las mesas se hayan limpiado con soluciones detergentes.
- Debe existir un sitio de almacenamiento, debidamente identificado para los implementos de limpieza de cada área. Además, estos productos deben encontrarse debidamente rotulados y dispuestos únicamente para este fin.
- Todos los productos de limpieza empleados en el laboratorio deben pasar por una aprobación previa antes de ser utilizados. En caso de requerir el cambio de alguno de estos productos, se debe notificar con antelación y realizar una adecuada evaluación sobre el nuevo producto, de manera que se elimine el riesgo de utilización de un

compuesto desconocido y sus posibles consecuencias negativas en las zonas de realización de ensayos.

- Para eliminar la probabilidad de arrastre de suciedad por utensilios, en las zonas de realización de ensayos no se utilizarán escobas, sino mopas o trapeadores. En la medida de lo posible, se dispondrá de un trapeador para cada sección del área de laboratorio, es decir, se evitará utilizar en el laboratorio el mismo trapeador que haya sido utilizado anteriormente en zonas como baños y pasillos generales de gran concurrencia de personas.
- En caso de no encontrarse en utilización, las escobas y trapeadores deben mantenerse apegados al piso y no deben almacenarse en posición contraria para evitar la propagación de su suciedad contenida.
- La deposición de agua sucia producto de la limpieza de los pisos no se realizará en los lavaderos del laboratorio, sino en los fregaderos de limpieza.
- La limpieza de utensilios del laboratorio (tubos de ensayo, beakers, cápsulas de platino, entre otros), es responsabilidad del personal capacitado para su manejo y utilización.
- El personal de limpieza debe contar con un entrenamiento y preparación adecuados para la realización de sus tareas, por lo que conocerán sobre el adecuado uso de los utensilios y químicos dispuestos para las mismas, además, se les hará conocer sobre las posibles consecuencias negativas que podría acarrear una ejecución negligente de sus responsabilidades.

5. QUÍMICOS EMPLEADOS

El empleo de químicos y su consecuente solución en agua se definirá de acuerdo con la superficie por limpiar, tomando en consideración la naturaleza, suciedad y estado general de la misma, así por ejemplo, para pisos se recomiendan soluciones de cloro al ser este el desinfectante universal; sin embargo, las sales de amonio cuaternario también suelen emplearse ampliamente para la limpieza de superficies como mesas y mobiliarios, debido a su gran actividad química y solubilidad en agua y alcoholes, estos compuestos son eficaces

ante bacterias y hongos, pero escasos de actividad frente a virus y esporas. En esta gama pueden encontrarse compuestos como: cloruro de benzalconio, cloruro de didecil-dimetilamonio, entre otros.

Dado que ambos detergentes cumplen con grado de desinfección y limpieza a nivel clínico, podrían considerarse como base para la elección de los químicos empleados en el LANOTEC; sin embargo, no es necesario limitarse a estos, por lo que el uso del agente desinfectante seleccionado, o un consecuente cambio, quedará dependiente de la revisión y visto bueno por parte de un encargado de calidad del laboratorio.

6. RESPONSABILIDADES

A continuación, se detallan los roles y responsabilidades para cada involucrado en la limpieza y desinfección del laboratorio. Las tareas con encargados designados bajo el rol de “Participa” se refieren a aquellas donde es posible dar apoyo, o que las mismas pueden ser compartidas entre el personal, mientras que “Ejecuta” significa que el encargado será el responsable del cumplimiento, seguimiento y aprobación de dicha tarea.

Cuadro A.5.1. Roles y responsabilidades del personal de limpieza del laboratorio.

Actividad	Encargado		
	L	C	O
Limpieza de pisos, techos, paredes y superficies en general	E		
Control y seguimiento del plan de limpieza		E	P
Mantenimiento general del orden y limpieza del laboratorio	P	P	P
Limpieza de mesas y superficies de trabajo y manipulación de muestras	E		P
Revisión de cumplimiento periódico de limpieza, según lo establecido en el plan		E	P

L: Personal de limpieza
 C: Encargado de Calidad del laboratorio
 O: Operador entrenado en el uso del equipo

E: Ejecuta
 P: Participa

7. PROCEDIMIENTO

Para el cumplimiento del plan propuesto, se deben establecer las condiciones y frecuencias necesarias para la limpieza y desinfección de los distintos componentes y zonas del Laboratorio.

Cuadro A.5.2. Procedimiento de plan de limpieza por ejecutar en el Laboratorio.

Superficie	Tarea	Procedimiento	Frecuencia	Responsable	Notas
Pisos	Trapeado	Mopa húmeda y escurrida	Diaria	Personal de limpieza	No es recomendable el barrido para evitar levantamiento de polvo
	Desinfección	Mopa con solución desinfectante	Diaria		
Paredes y puertas	Limpieza y desinfección	Paños humedecidos con solución de limpieza	Semanal (Mínimo)	Personal de limpieza	Se utiliza cloro o solución desinfectante seleccionada
Persianas y ventanas	Limpieza	Esponja con detergente diluido en agua	Semanal	Personal de limpieza	-
Repisas y sillas	Trapeado	Paño humedecido detergente diluido en agua	Semanal	Personal de limpieza	-
Gabinetes reactivos	Limpieza	Paño humedecido con agua	Trimestral (mínimo)	Personal de limpieza y de laboratorio	Bajo supervisión. Utilizar guantes y tapabocas.
Mesas de trabajo	Limpieza	Paño con solución desinfectante	Diario	Personal de limpieza	-
	Desinfección	Toalla de papel con alcohol al 70 %	Cada vez que se utilice	Personal de laboratorio	-

Apéndice 6: Procedimiento de control de condiciones ambientales

1. OBJETIVO

Establecer las acciones necesarias que garanticen que las condiciones ambientales del Laboratorio Nacional de Nanotecnología cumplen con los rangos dispuestos para la realización de sus actividades.

2. ALCANCE

Este procedimiento aplica al área del Laboratorio dispuesta para la realización de actividades de medición y tratamiento de muestras; es decir, el área donde se encuentran los equipos de alta sensibilidad de medición. Se excluyen las zonas de uso común como comedores y pasadizos, además de áreas de oficinas y cubículos destinadas a actividades administrativas.

3. JUSTIFICACIÓN

Por medio de un adecuado seguimiento y monitoreo de las condiciones ambientales del Laboratorio, se pretende la entrega de datos objetivos que permitan un adecuado estudio de los parámetros presentes en la realización de ensayos, de manera que sea posible identificar la presencia de cualquier valor atípico dentro del rango propuesto. Por lo que, el monitoreo de condiciones junto con la identificación de posibles fluctuaciones representa una de las principales herramientas para la toma de decisiones en cuanto a los factores determinados para la realización de ensayos, además de promover la mejora continua dentro de las instalaciones.

4. DEFINICIONES

Temperatura: magnitud referida a la energía cinética de un sistema termodinámico.

Humedad relativa: relación entre la presión parcial del vapor de agua y la presión de vapor de equilibrio del agua a una temperatura da.

Monitoreo: estudio del estado de un sistema, con el fin de observar cualquier situación de cambios que se pueda producir con el tiempo.

5. CONDICIONES GENERALES

Con el fin de recolectar los datos necesarios para el posterior estudio, es necesario dar seguimiento al estado del instrumento de medición, por lo que se recomienda recolectar primeramente la siguiente información:

HOJA DE VERIFICACIÓN	
Realizado por:	
Fecha:	
<i>Inspección del instrumento</i>	
Identificación	Fabricante: Número de serie: Fecha de última calibración:
Estado general	¿Se reubicó durante el último mes? Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Inspeccione el equipo y anote cualquier deterioro físico visible (rasguños, falta de resolución en la pantalla, etc.):
Observaciones	Utilice este espacio para anotar cualquier observación que pueda afectar el funcionamiento normal del equipo:
Aprobado por:	Encargado de Calidad: Firma:

6. RESPONSABILIDADES

A continuación, se detallan los roles y responsabilidades para cada involucrado en el control de condiciones ambientales del laboratorio. Las tareas con encargados designados bajo el rol de “Participa” se refieren a aquellas donde es posible dar apoyo, o que las mismas pueden ser compartidas entre el personal, mientras que “Ejecuta” significa que el encargado será el responsable del cumplimiento, seguimiento y aprobación de dicha tarea.

Cuadro A.6.1. Roles y responsabilidades para el control de condiciones ambientales.

Actividad	Encargado		
	C	T	O
Revisión del estado general del instrumento	P	P	P
Completar la hoja de verificación	P	P	P
Aprobación y firma de hoja de verificación	E		
Toma de datos para procedimiento de control de condiciones		P	P
Tratamiento estadístico de datos para control de condiciones	E		

C: Encargado de Calidad del laboratorio

T: Técnico de laboratorio

O: Operador entrenado en el uso del laboratorio

E: Ejecuta

P: Participa

7. PROCEDIMIENTO

Luego del llenado y aprobación de la hoja de verificación, se inicia la toma de datos desde la fuente de almacenamiento del equipo de medición. A partir de los datos recolectados se procede a realizar el análisis.

1. Análisis preliminar de los datos

Por medio de una revisión de los datos, se podrá identificar de manera visual si existe algún dato de temperatura o humedad relativa que no corresponda a los límites definidos para el

laboratorio. Cabe destacar que en caso de encontrar alguno, el mismo podrá ser descartado del grupo siempre y cuando se cuente con razones justificables y evidencia objetiva para tal fin; por ejemplo, se conoce que la presencia (o no) de personas dentro de un ambiente controlado puede afectar las condiciones del cuarto, por lo que es de esperar desajustes durante los períodos en los que el laboratorio se encuentre tanto deshabilitado, como con más personas de las de su ocupación normal.

2. Gráficos de control de condiciones

El gráfico de interés en este caso para temperatura y humedad relativa corresponderá a los valores medidos por el sensor en función de la fecha de observación, además de un agregado donde se fijen los límites establecidos dentro del área del gráfico.

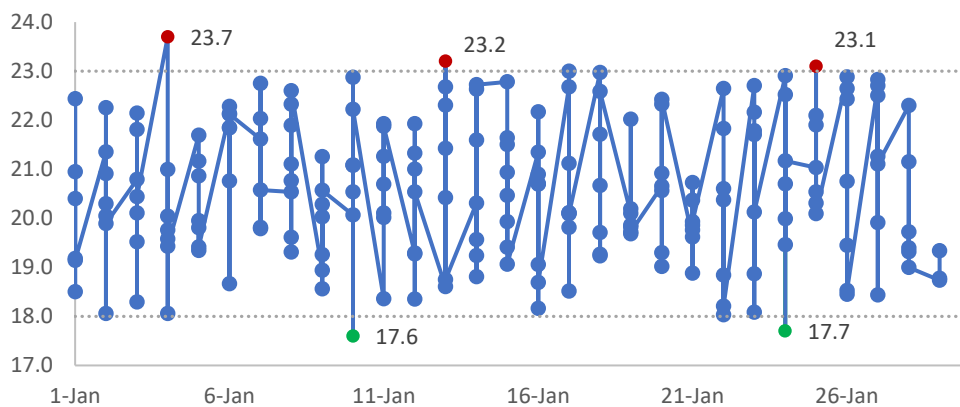


Figura A.6.1. Gráfico de control para la temperatura del laboratorio.

De la figura anterior es apreciable que un total de cinco datos se encuentra fuera de límites, por lo que la acción inmediata corresponde a la asociación directa del dato con la fecha de medición. Por ejemplo, el primer dato fuera de rango se registró el 4 de enero, día que el laboratorio retomó labores, por lo que un aumento de temperatura era esperable. Los valores por debajo del mínimo (17.6 y 17.7) °C se registraron durante días no laborales (domingo en ambos casos), por lo que no representan un riesgo mayor a las actividades normales del laboratorio. Para el caso de los dos valores restantes superiores a 23 °C, sus fechas corresponden a días de trabajo normales del laboratorio, por lo que se debe asegurar que

ningún ensayo fue realizado durante este pico de temperatura. Además, se recomienda una revisión al equipo con el fin de determinar la causa raíz justificable de dicho fallo en las condiciones.

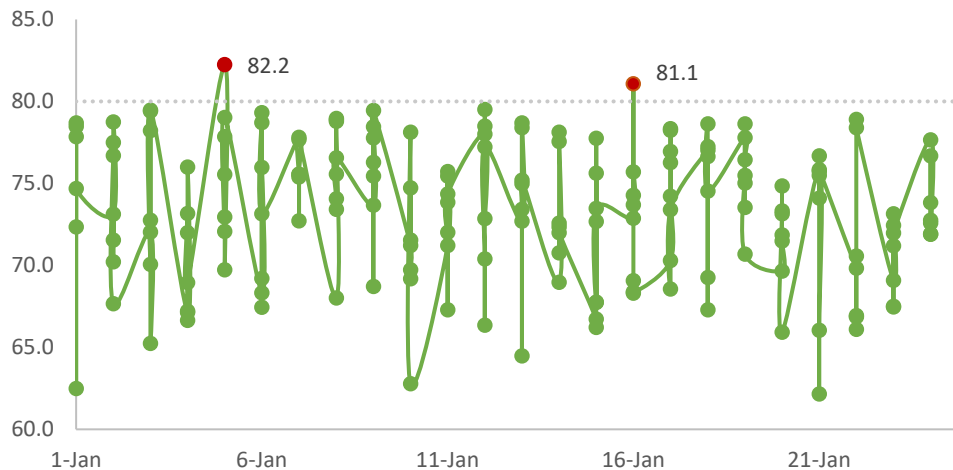


Figura A.6.2. Gráfico de control para humedad relativa del laboratorio.

Al igual que en el gráfico anterior, se cuenta con datos que sobrepasan el máximo permitido por el laboratorio; de los anteriores, uno fue registrado durante un sábado (día no laboral), por lo que no existe riesgo asociado en la entrega de resultados, mientras que el segundo se registró durante un día de operación normal del laboratorio, por lo que se debe verificar que la variación no se presentó durante la realización de algún ensayo de interés.

Cuando se realice la comprobación de condiciones durante el tiempo de ensayo, se debe corroborar que la temperatura no haya sufrido variaciones mayores a $1\text{ }^{\circ}\text{C/h}$.

8. DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD

Luego de la toma de datos, se debe redactar un memorándum o documento de certificación de cumplimiento de condiciones, el cual debe ser firmado por el Encargado del Departamento de Calidad, al mismo se le deben adjuntar los gráficos obtenidos de las observaciones de temperatura y humedad relativa realizados.

LABORATORIO NACIONAL DE NANOTECNOLOGÍA

Control mensual de condiciones ambientales**Realizado por:****Fecha:**

Por este medio se declara que las condiciones ambientales durante el mes de _____, se encuentran dentro de los límites establecidos por el Laboratorio para la correcta realización de labores, por lo que se adjuntan los gráficos de control para las variables de temperatura y humedad relativa.

Para el caso de valores fuera de rango (en caso de que existiera alguno) se adjunta también la evidencia de que ningún ensayo fue realizado durante dicho período.

Departamento de Calidad
Laboratorio Nacional de Nanotecnología

Apéndice 7: Mantenimiento del analizador termogravimétrico

1. OBJETIVO

Establecer una metodología mediante la cual se provea mantenimiento preventivo y correctivo al equipo de análisis termogravimétrico del Laboratorio Nacional de Nanotecnología.

2. ALCANCE

El presente procedimiento es aplicable únicamente en el analizador termogravimétrico previsto en el Laboratorio de ensayos del LANOTEC.

3. JUSTIFICACIÓN

Con el fin de asegurar la mejora continua en el Laboratorio, se debe confirmar que el equipo utilizado para los ensayos se encuentra en el mejor estado posible y, por lo tanto, es necesario realizar mantenimientos programados sobre el mismo. El presente procedimiento se dividirá en dos clases de mantenimientos:

- a. Mantenimiento de limpieza y revisión general realizado por miembros entrenados en el equipo, basado en las recomendaciones dadas por el fabricante en el manual del usuario.
- b. Mantenimiento específico del equipo por parte de un especialista en la materia. Esto incluye revisiones del sistema de calentamiento, sistema eléctrico y de medición del equipo.

4. DEFINICIONES

Analizador termogravimétrico: equipo utilizado para llevar a cabo los ensayos de termogravimetría, donde se realiza la representación gráfica de los cambios de masa en función de la temperatura, sufridos por la muestra a lo largo del tiempo de determinación analítica

Mantenimiento: conjunto de actividades que tienen como objetivo reducir la afectación que pueda sufrir un bien determinado debido al paso de tiempo o cambio de circunstancias exteriores.

5. CONDICIONES GENERALES

Según se mencionó anteriormente, el mantenimiento realizado sobre el equipo se dividirá en aquel que puede ser llevado a cabo por miembros entrenados del laboratorio (interno), y aquel que solo pueda realizar un técnico especializado en el funcionamiento del analizador termogravimétrico (externo).

En el procedimiento adjunto se detallará como realizar las tareas. Es importante destacar que, el mantenimiento interno se basa en limpiezas del equipo, por lo que queda a decisión del operador si se requiere realizar alguna clase de mantenimiento antes de cumplir la fecha establecida, en este caso solo se actualizará la fecha del próximo mantenimiento.

Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom	Lun	Mar	Mié	Jue	Vie	Sáb	Dom
	1	2	3	4	5	6				1	2	3	4
7	8	9	10	11	12	13	5	6	7	8	9	10	11
14	15	16	17	18	19	20	12	13	14	15	16	17	18
21	22	23	24	25	26	27	19	20	21	22	23	24	25
28	29	30					26	27	28	29	30	31	

Figura A.7.1. Ejemplo de establecimiento de fechas para mantenimiento mensual.

Tomando como ejemplo la figura anterior para un mantenimiento de tipo mensual, si la fecha del primer mantenimiento fue el 1 día del mes, la próxima revisión debe quedar prevista para el día 1 del mes siguiente (azul); sin embargo, si se encontrara que debido al uso o condiciones del equipo se requiere realizar limpiezas en una fecha intermedia como el día 16 (rojo), el nuevo mes se contará a partir de ésta, por lo que el nuevo mantenimiento se realizará el día 16.

El conteo anterior es extendible a otras recurrencias dadas para los mantenimientos y revisiones del equipo y deberá quedar debidamente documentado en una bitácora, además de llenar el documento previsto al final de este procedimiento.

6. RESPONSABILIDADES

A continuación, se detallan los roles y responsabilidades para cada involucrado en el mantenimiento del equipo. Las tareas con encargados designados bajo el rol de “Participa” se refieren a aquellas donde es posible dar apoyo, o que las mismas pueden ser compartidas entre el personal, mientras que “Ejecuta” significa que el encargado será el responsable del cumplimiento, seguimiento y aprobación de dicha tarea.

Cuadro A.7.1. Roles y responsabilidades para el mantenimiento del TGA.

Actividad	Encargado		
	C	O	T
Realizar mantenimiento interno	P	P	
Completar el documento de tareas para el mantenimiento interno	P	P	
Realizar mantenimiento externo anual del equipo			E
Completar la lista de chequeo de tareas para el mantenimiento interno	E	P	
Aprobar y firmar la hoja de verificación, tanto interno como externo			
Archivar los registros de todos los mantenimientos realizados sobre el equipo	E	P	

C: Encargado de Calidad del laboratorio

T: Técnico especializado

O: Operador entrenado en el uso del laboratorio

E: Ejecuta

P: Participa

7. PROCEDIMIENTO

Limpieza del instrumento

Recurrencia: según necesidad

La pantalla del equipo puede ser limpiada tan a menudo como se desee, un paño de tela suave humedecido con limpiador de vidrios doméstico (no se debe humedecer la pantalla con el líquido).

Nota: no se deben utilizar limpiadores abrasivos, lana de acero o materiales ásperos sobre la pantalla táctil, ya que se podría rayar y degradar sus propiedades.

Nota: dado que no se tiene una recurrencia establecida para este procedimiento, no es necesario documentarlo.

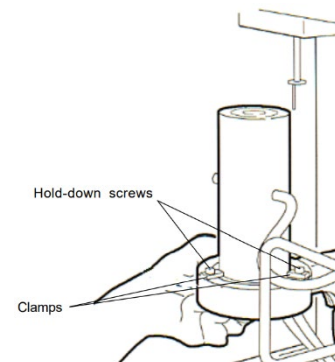
Limpieza de la carcasa del horno

Recurrencia: mensual

El fabricante establece que esta limpieza se realice al menos una vez al mes; sin embargo, si entre los materiales de análisis rutinario se encuentran aquellos que desprendan un alto contenido de hidrocarburos volátiles (como aceites lubricantes), se debe limpiar el horno con una frecuencia mayor con el fin de prevenir la acumulación peligrosa de escombros.

1. Presionar la llave del horno para abrirlo completamente.
2. Descargar cualquier cápsula que se encuentre en el equipo.
3. Establecer el interruptor de potencia en posición de apagado (0) y desconectar el cable de alimentación del instrumento.
4. Desconectar el tubo de purga desde la conexión de purga de la carcasa del horno.

5. Aflojar y remover las tuercas y arandelas que sujetan el cable de tierra en la parte posterior de la carcasa del horno, y desconectar el cable de la carcasa.
6. Aflojar los tres tornillos de sujeción de las abrazaderas que sujetan la brida de la carcasa del horno a la base del horno. Girar las abrazaderas un cuarto de vuelta en sentido de las agujas del reloj para removerlos de la brida.



7. Levantar cuidadosamente la carcasa sobre el horno hacia la izquierda (puede ser necesario mover la termocupla para levantar la carcasa completamente fuera del horno).
8. Poner toallas de papel en la superficie y colocar la carcasa invertida sobre ellas.
9. Limpiar el interior de la carcasa con algún solvente como alcohol e hisopos de algodón. Se debe tener cuidado de no remover o rayar el chapado de oro.

Nota: La carcasa y puertos de purga deben secarse con aire para remover cualquier traza de solvente, antes de reemplazarlos de nuevo en el horno.

10. Colocar la carcasa en el horno, para este fin se debe seguir el procedimiento anterior de manera inversa: colocar de manera descendente y con cuidado la carcasa sobre el horno, posicionar las abrazaderas sobre la brida y sujetar la unidad con los tornillos de retención, reinstalar el cable de tierra con las tuercas y arandelas, y reconectar el tubo de purga.

Precaución: asegurar que el cable de conexión a tierra está conectado para protección contra riesgo de descarga eléctrica.

Nota: en caso de haber movido la termocupla, colocarla de nuevo en su lugar.

11. Conectar el cable de alimentación al instrumento y establecer el interruptor de potencia en la posición de encendido (1).
12. Purgar el sistema por 1 hora con nitrógeno.
13. Luego de limpiar y colocar correctamente la carcasa del horno, calentar el TGA a 900 °C para remover cualquier remanente de solvente.

Limpieza del tubo del horno de cuarzo EGA

Recurrencia: mensual

El EGA puede instalarse como una opción al TGA. Estas instrucciones aplicarán para la limpieza del tubo de cuarzo en el horno.

Nota: el tubo de muestra del horno no se debe tocar con los dedos. Los aceites de la piel pueden causar desvitrificación del vidrio de cuarzo, lo que podría reducir severamente la vida útil del tubo de muestra. No insertar instrumentos metálicos dentro del tubo para raspar contaminante, ya que puede resultar en la rotura del tubo.

1. Presionar la llave del horno para abrirlo completamente.
2. Remover cualquier platillo de muestra.
3. Remover la tapa de goma localizada en la parte posterior de la base del horno.
4. Colocar una copa pequeña bajo el horno. Lavar el tubo el horno con un solvente como alcohol para eliminar cualquier escombros. Este solvente se deslizará desde el fondo del tubo hasta la copa.
5. Repetir el lavado con solvente.
6. Colocar de nuevo la tapa de goma en el tubo de cuarzo cuando se haya completado el proceso.
7. Purgar el sistema con nitrógeno por una hora.
8. Calentar el horno a 900 °C para remover cualquier remanente de solvente.

Mantenimiento del intercambiador de calor

Recurrencia: entre 3 y 6 meses (dependiendo del uso del equipo)

El mantenimiento requerido para el intercambiador corresponde únicamente a la revisión del nivel y calidad del líquido enfriador, ya que si no se cuenta con un nivel adecuado o el enfriador se contamina, podrían darse problemas con el instrumento.

Se debe revisar que el nivel se encuentre al menos a 2/3 de su capacidad, de no ser así, se añadirá agua destilada en el tanque (no se debe utilizar ningún otro líquido). En caso de

observar crecimiento de algas, se vaciará la botella de reserva y se llenará de nuevo con agua destilada y el acondicionador suplido por TGA:

1. Desconectar el arnés del intercambiador de calor y las líneas de agua desde el gabinete de instrumentos.
2. Destornillar y remover la tapa del reservorio de agua.
3. Drenar el refrigerante y enjuagar el sistema de la siguiente manera:
 - a. Levantar el intercambiador y vaciar el contenido de la botella.
 - b. Llenar la botella a 2/3 de su capacidad con agua destilada y colocar la tapa.
 - c. Reconectar los cables y líneas de agua del intercambiador de calor al gabinete de instrumentos.
 - d. Encender la bomba al seleccionar Control / Prime Exchanger desde el programa de control y dejar circular el agua por varios minutos.
 - e. Apagar la bomba al seleccionar Control / Stop, y revisar la claridad del agua en la botella de reservorio.
 - f. Si la claridad es inaceptable, desconectar el intercambiador y líneas de agua desde el gabinete para repetir los pasos a-e.
 - g. Continuar hasta lograr una claridad aceptable en el agua.
4. Disponer el agua y llenar la botella con acondicionador del equipo y agua destilada fresca.
5. Encender la bomba y dejar circular el agua hasta que las burbujas desaparezcan de las líneas de agua. Apagar la bomba una vez que se eliminen las burbujas.
6. Colocar de nuevo la tapa del reservorio de agua.

Mantenimiento externo anual del equipo

Para este fin se permitirá que el técnico especializado en el equipo realice el procedimiento general previsto sobre el equipo; además se dejará a su criterio técnico si existen ajustes requeridos que mejoren el funcionamiento del equipo.

Todos los chequeos que se realicen sobre el TGA deberán quedar documentados.

LABORATORIO NACIONAL DE NANOTECNOLOGÍA

Programa de mantenimiento del analizador termogravimétrico

1. Información general

Tipo de mantenimiento: Interno Externo

Realizado por:

Fecha:

En caso de haber realizado mantenimiento interno complete las secciones 2, 3, 4 y 5. Para mantenimiento externo complete la sección 6 y adjunte el reporte dado por el servicio externo contratado.

2. Seleccione las partes del equipo intervenidos durante la revisión:

Carcasa del horno Tubo del horno de cuarzo Intercambiador de calor

3. Anote la última fecha registrada para el mantenimiento de esta parte del equipo:

4. Utilice este espacio para anotar cualquier observación que pueda afectar el funcionamiento normal del equipo, en caso de no encontrar ninguna seleccione la casilla N/A:

N/A

5. Declaración de conformidad para mantenimiento interno

Por este medio se declara que:

- El mantenimiento interno realizado sobre la(s) parte(s) del equipo mencionada(s) en la sección 2 se realizó correctamente por medio del procedimiento propuesto para su fin.
- El funcionamiento normal del equipo no fue alterado de ninguna manera.
- Todas las partes que fueron removidas durante el procedimiento (tornillos, bridas, reservorio de agua, etc.), se posicionaron correctamente de nuevo en su sitio original.
- Los cables, líneas y demás fuentes de alimentación del equipo desconectados durante el procedimiento fueron correctamente conectados al finalizar el procedimiento.

Realizado por:

Aprobado por:

Departamento de Calidad
Laboratorio Nacional de Nanotecnología

6. Declaración de conformidad para mantenimiento externo

Por este medio se declara que el mantenimiento anual realizado sobre el analizador termogravimétrico por parte del contrato de servicios externos de _____ fue exitoso, y que todas las partes que fueron removidas y/o desconectadas para realizar la intervención (tornillos, bridas, cables y líneas de alimentación, entre otros) fueron colocados correctamente a su posición original.

En el reporte adjunto se detallan todas las intervenciones realizadas por parte del técnico especializado en el instrumento.

Departamento de Calidad
Laboratorio Nacional de Nanotecnología

Apéndice 8: Programa de calibración para el TGA

El presente procedimiento se desarrolló por medio de las fuentes bibliográficas: Gobierno Autónomo Descentralizado Municipal del Cantón Portoviejo (2017) y Pontificia Universidad Javeriana (2017).

1. OBJETIVO

Establecer un programa que establezca el tipo de calibración, rangos, personal encargado y recurrencia con la que se debe calibrar el analizador termogravimétrico del Laboratorio Nacional de Nanotecnología.

2. ALCANCE

El presente procedimiento es aplicable únicamente en el analizador termogravimétrico previsto en el Laboratorio de ensayos del LANOTEC.

3. JUSTIFICACIÓN

La utilización de equipos calibrados en el laboratorio es un pilar esencial del avance a la mejora continua en la realización del ensayo de termogravimetría, ya que permite contar con la trazabilidad necesaria para la entrega de resultados fidedignos del método.

4. DEFINICIONES

Calibración: conjunto de operaciones realizadas bajo condiciones específicas que indican el nivel de correspondencia entre los valores dados por un instrumento o equipo y el valor determinado como medida patrón (real).

Ajuste: ubicación de un equipo o instrumento en un estado funcional adecuado para su uso.

5. CONDICIONES GENERALES

- La calibración del equipo se realizará por medio de contrato con un laboratorio de servicios externos especializado en el equipo TGA.

- La calibración del equipo no debe exceder la recurrencia determinada en este procedimiento.
- El laboratorio debe conservar los registros de cada calibración realizada, junto con el protocolo de revisión otorgado por el laboratorio contratado para tal fin.
- Se deben implementar todas las correcciones dadas luego de la calibración del equipo, siguiendo la sección 8 de este procedimiento.
- La recurrencia establecida para la calibración de este equipo es de **un año**.
- Una vez que el procedimiento de calibración se haya ejecutado según los parámetros establecidos, se debe proceder con la sección 9 de este documento, con el fin de determinar si se encuentra apto (o no) para su reinstalación en servicio.

6. RESPONSABILIDADES

A continuación, se detallan los roles y responsabilidades para cada involucrado en la calibración del equipo. Las tareas con encargados designados bajo el rol de “Participa” se refieren a aquellas donde es posible dar apoyo, o que las mismas pueden ser compartidas entre el personal, mientras que “Ejecuta” significa que el encargado será el responsable del cumplimiento, seguimiento y aprobación de dicha tarea.

Cuadro A.8.1. Roles y responsabilidades del programa de calibración del TGA.

Actividad	Encargado		
	C	O	T
Organizar la calibración con el laboratorio de servicio externo	P	P	
Realizar la calibración anual del equipo			E
Aprobar y firmar la hoja de verificación de calibración del equipo	E		
Archivar todos los registros de calibración realizados sobre el equipo	E	P	

C: Encargado de Calidad del laboratorio

T: Técnico especializado

O: Operador entrenado en el uso del laboratorio

E: Ejecuta

P: Participa

7. RANGOS DE CALIBRACIÓN

De acuerdo con el Plan de Mantenimiento de Equipo establecido en el laboratorio, se tienen los siguientes rangos de medición que debe alcanzar el equipo, los cuales se basan en sus características técnicas.

Cuadro A.8.2. Características técnicas de la microbalanza del analizador termogravimétrico.

Especificación	Valor
Peso máximo de muestra	1 g
Precisión	± 0.01 %

Cuadro A.8.3. Características técnicas de la termocupla del analizador termogravimétrico.

Especificación	Valor
Rango de medición	Ambiente hasta 1000 °C
Precisión	± 0.01 °C

8. TRATAMIENTO DE DATOS

Una vez que se obtiene el certificado de calibración por parte del servicio externo, se debe garantizar que todos los valores entregados como “error de indicación” (varianza entre el valor medido y el esperado) serán incluidos dentro de los resultados finales entregados en el análisis de resultados de cada corrida experimental.

Esta corrección se encuentra estipulada en el procedimiento PE-02 Análisis termogravimétrico.

9. REINSTALACIÓN DEL EQUIPO

Con el objetivo de determinar si el procedimiento de calibración cumple con los requisitos especificados por el laboratorio, se ejecutará una corrida experimental con patrón de referencia certificado, de manera que se determinen sus temperaturas y pérdidas de masa. Para este fin se recomienda el uso de oxalato de calcio o carbonato de calcio, ya que los mismos poseen mesetas de pérdida de masa definidas, además de temperaturas de

descomposición que reflejan adecuadamente el rango de temperatura propuesto para el equipo; sin embargo, este procedimiento no se limita a estos, ya que se considerará aceptable cualquier material de referencia que cumpla con las características anteriores. De igual manera, se solicitará documentar la razón de elección del material utilizado en la hoja de declaración de conformidad.

Una vez realizada la corrida experimental, se procederá a estimar la incertidumbre asociada a la medición, utilizando la metodología de cálculo implementada en el laboratorio. Los resultados de esta corrida experimental, junto con el certificado de calibración otorgado por el técnico especialista, serán adjuntados a la hoja de declaración de conformidad.

10. COMPROBACIONES INTERMEDIAS

Para determinar que el equipo mantiene sus características metrológicas, y es capaz de medir con precisión las temperaturas y porcentajes de pérdidas de masa determinados para un material de referencia certificado, se ejecutará mensualmente una corrida experimental utilizando un material de referencia que abarque correctamente los diferentes puntos de medición de la curva termogravimétrica. El oxalato de calcio es recomendado, al abarcar correctamente la curva de temperatura y presentar tres mesetas de pérdida de masa definidas, sin embargo, algún otro material de referencia podría utilizarse, mientras que se documente el criterio técnico de elección.

Para documentar esta comprobación, se completará correctamente el registro de datos propuesto en este documento, el cual se basa en el uso de oxalato de calcio, por lo que se modificará el registro según necesidad.

11. DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD

Se debe completar correctamente el registro de datos presente en este documento, el mismo debe llevar la aprobación de un miembro representante del Departamento de Calidad del Laboratorio.

LABORATORIO NACIONAL DE NANOTECNOLOGÍA

Comprobación intermedia del analizador termogravimétrico

Realizado por:

Fecha:

Los datos recopilados para esta comprobación se muestran a continuación.

1. Material de referencia:

Especifique la razón de elección de este material:

2. Resultados obtenidos en la corrida experimental

Cuadro A.8.4. Propuesta de registro de datos para realizar la comprobación intermedia.

Meseta	Tteórica / (°C)	Tobtenida / (°C)	Diferencia	% Pérdida masa teórico	% Pérdida masa obtenido	Diferencia
1	164.66			12.3		
2	475.67			19.2		
3	754.55			30.1		

Dado que el equipo fue capaz de lograr las especificaciones dadas para el material de referencia, se comprueba que el analizador termogravimétrico mantiene sus características metrológicas.

LABORATORIO NACIONAL DE NANOTECNOLOGÍA

Calibración anual del analizador termogravimétrico

Realizado por:

Fecha:

Por este medio se declara que el analizador termogravimétrico fue exitosamente calibrado para los parámetros de temperatura y masa; al corroborarse que el equipo cumple con las especificaciones técnicas determinadas en el plan de calibración.

La información recopilada para la reinstalación de este se muestra a continuación.

3. Material de referencia:

Especifique la razón de elección de este material:

4. Resultados obtenidos en la corrida experimental

Cuadro A.8.5. Propuesta de registro de datos para determinar conformidad de la calibración.

Meseta	Precisión de masa		Conforme		Precisión de temperatura		Conforme	
	Obtenida	Esperada			Obtenida	Esperada		
1			Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
2		± 0.01 %	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>		± 0.01 °C	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
3			Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>			Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Se adjunta el certificado de calibración otorgado por el Servicio Externo _____.

Se valida que los valores de ajuste dados en el certificado se utilizarán correctamente en todos los análisis de muestra que se realicen con este equipo. Tal y como se estipula en el procedimiento PE-02 Análisis termogravimétrico.

Departamento de Calidad
Laboratorio Nacional de Nanotecnología

Apéndice 9: Utilización, manejo y transporte de materiales de referencia.

1. OBJETIVO

Proporcionar una guía para el uso, manejo, compra y transporte de los materiales de referencia empleados en el Laboratorio Nacional de Nanotecnología.

2. ALCANCE

El presente procedimiento es aplicable a todos los materiales de referencia certificados que se emplean en el Laboratorio.

3. JUSTIFICACIÓN

Los materiales de referencia del laboratorio presentan una incidencia directa en la calidad de todos los resultados obtenidos. Según la Norma de referencia, el laboratorio debe contar con un procedimiento de control de calidad que compruebe la validez de los ensayos realizados, donde dichos datos se deben registrar con el fin de detectar cualquier tendencia a lo largo del tiempo. Con el fin de garantizar un adecuado control sobre el control de calidad, se suele recurrir al uso habitual de materiales de referencia que cuentan una adecuada trazabilidad sobre el uso requerido.

4. DEFINICIONES

Patrón: medida materializada, instrumento de medida, material de referencia o sistema de medida destinado a definir, realizar, conservar o reproducir una unidad o varios valores de una magnitud para que sirvan de referencia.

Material de referencia: material o sustancia en el cual uno o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y están bien definidos para permitir utilizarlos para la calibración de un instrumento, evaluación de un método o asignación de valores a los materiales.

Material de referencia certificado: material de referencia acompañado por un certificado que posee los valores de una o más propiedades certificadas por un procedimiento que establece

su trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la cual se expresan los valores de dichas propiedades, y para el cual cada valor certificado está acompañado de su incertidumbre, con un nivel de confianza establecido.

Trazabilidad: propiedad del resultado de una medición o de un patrón tal que pueda relacionarse con referencias determinadas, generalmente a patrones, por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas las incertidumbres determinadas.

5. CONDICIONES GENERALES

- Los patrones de referencia, materiales y reactivos deberán ser los adecuados para el uso propuesto, por lo que deben de cumplir las especificaciones de calidad mínimas requeridas.
- Cuando se prepare una solución de reactivo, la persona encargada deberá documentar la fecha, peso de cada componentes y volúmenes empleados, además de su firma.
- El almacenamiento de los materiales se deberá realizar según las especificaciones dadas por el fabricante, donde la fecha de caducidad deberá ser visible en todo momento.
- En caso de no contar con MRC, se utilizarán patrones de referencia comerciales. El laboratorio verificará la identidad y pureza (o concentración) antes de usarlos (por ejemplo, por comparaciones entre laboratorio o por medio de patrones de referencia ya utilizados y conocidos).

6. GESTIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA

A continuación, se dictan los procedimientos para el adecuado manejo de materiales de referencia dentro del Laboratorio.

Criterios de selección

Para seleccionar un MRC, se deberán revisar las opciones disponibles en el mercado y así comparar las especificaciones requeridas. Entre la información de referencia disponible se encuentran: catálogos de fabricantes, bancos de datos, publicaciones, etc.

Se debe asegurar también que el MRC seleccionado cuenta con certificación para la medida o propiedad de interés con un nivel de confianza apropiado. Entre las características de interés del material y su selección se encuentran: incertidumbre, homogeneidad, concentración, conservación, período de validez, entre otros.

Adquisición

La compra o adquisición de los MRC se llevará a cabo luego de la evaluación de los posibles proveedores. Es recomendable mantener un registro de dichas evaluaciones y de los fabricantes consultados para posibles adquisiciones futuras.

Para el caso del LANOTEC, la compra se realizará por medio de licitación, donde son requeridas al menos tres cotizaciones de tres proveedores diferentes.

Recepción de muestras

Antes de utilizar los materiales, se deberá verificar que cumple con las especificaciones solicitadas. De igual manera será necesario comprobar el estado general de la entrega, es decir, que el empaquetado, envasado y etiquetado es el correcto para la muestra, además de que las condiciones durante el transporte fueron las adecuadas para mantener la integridad de la muestra.

Una vez que se establezca que el patrón o reactivo se encuentra listo para su uso en el laboratorio, se deberá rotular con al menos la siguiente información:

- Nombre
- Código interno (cuando aplique)
- Concentración (cuando aplique)
- Fecha de recepción

- Fecha de preparación y/o caducidad
- Identidad del preparador (cuando aplique)
- Condiciones de almacenamiento de interés
- Información de seguridad: seguridad, manipulación, etc.
- Encargado responsable del MRC

Almacenamiento

Utilizando la información proporcionada por el fabricante (termoestabilidad, higroscopicidad, fotosensibilidad, entre otros) se deberán definir las condiciones óptimas de almacenamiento y conservación de los MRC. Se recomienda utilizar almacenamientos restringidos para aquellos MRC que se utilicen para calibración de equipos u otros usos no comunes.

Para el caso de los que requieran bajas temperaturas para conservar su integridad, el laboratorio cuenta con refrigeradores a disposición para su almacenamiento.

Utilización

Antes de utilizar cualquier MRC, el usuario deberá familiarizarse con toda la información disponible, desde su fecha de caducidad, hasta las condiciones requeridas de manipulación, con el fin de evitar cualquier alteración o contaminación de éste.

Cuando el material haya sido adquirido para uso común (consumible), se deberá anotar en su historial la fecha de utilización, persona encargada, aplicación y remanente.

7. RESPONSABILIDADES

A continuación, se detallan los roles y responsabilidades para cada involucrado en el uso y manejo de materiales de referencia del laboratorio. Las tareas con encargados designados bajo el rol de “Participa” se refieren a aquellas donde es posible dar apoyo, o que las mismas pueden ser compartidas entre el personal, mientras que “Ejecuta” significa que el encargado será el responsable del cumplimiento, seguimiento y aprobación de dicha tarea.

Cuadro A.9.1. Roles y responsabilidades del uso y manejo de los MRC.

Actividad	Encargado	
	C	O
Solicitar cotizaciones a los proveedores para posible compra	P	P
Realizar compra de MRC	E	
Utilización responsable de MRC del laboratorio siguiendo los lineamientos propuestos en este procedimiento	P	P
Encargado responsable de los MRC del laboratorio	E	

C: Encargado de Calidad del laboratorio

O: Operador entrenado en el uso del laboratorio

E: Ejecuta

P: Participa

8. CONSERVACIÓN DE REGISTROS

Una vez adquirido el MRC según los lineamientos expuestos anteriormente, se debe mantener un registro de la gestión realizada para la compra, desde la selección de proveedor, hasta el certificado entregado, de manera que se cuente con la adecuada trazabilidad del material. La conservación de dichos documentos se realizará según las recomendaciones dadas por el Departamento de Calidad.

En la siguiente página se propone un registro de datos que cumpla con los requisitos de norma para el tratamiento de materiales de referencia.

LABORATORIO NACIONAL DE NANOTECNOLOGÍA

Control de materiales de referencia**Realizado por:****Fecha:****Cuadro A.9.2.** Información general del material de referencia.

Característica	Información
Material	
CAS	
Número de lote	
Proveedor	
Descripción	
Presentación	
Conservación	
Fecha de expiración	
Uso previsto	
Encargado	

Revisado por:

Departamento de Calidad
Laboratorio Nacional de Nanotecnología