

Universidad de Costa Rica
Facultad de Ingeniería
Escuela de Ingeniería Química

Proyecto de graduación sometido a consideración de la Escuela de Ingeniería Química como
requisito final para optar por el grado de Licenciatura en Ingeniería Química

Evaluación del cumplimiento de requisitos técnicos establecidos en la Norma
INTE/ISO/IEC 17025:2017 que aseguren la competencia en el análisis de un
fármaco, mediante pruebas fisicoquímicas ejecutadas en el Laboratorio de Control
de Calidad de Laboratorios Stein S.A para optar por su acreditación

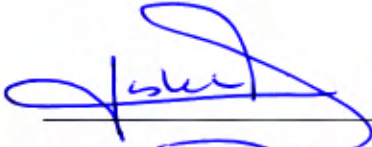
Silvia Fernández Quirós

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Noviembre, 2019

TRIBUNAL EXAMINADOR

Informe de proyecto de graduación sometido a consideración de la Escuela de Ingeniería Química como requisito para optar por el grado de Licenciatura en Ingeniería Química.



Esteban Durán Herrera, Ph.D

Presidente del Tribunal Examinador



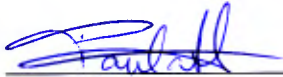
Natalia Montero Rambla, Lic

Directora del Proyecto de Graduación



Esteban Gamboa Gamboa, Lic

Miembro Lector



Paula Solano Sánchez, M.Sc

Miembro Lector



Aldo Mora Alvarado, Lic

Miembro Lector

Ciudad de la Investigación, San José, Costa Rica

5 de noviembre de 2019

DEDICATORIA

Mis padres han sido la base de mi formación a partir de consejos y enseñanzas, ayudándome en la gran tarea de enfrentar la vida, motivándome constantemente a alcanzar mis anhelos. Les dedico este trabajo por ser los principales benefactores durante el desarrollo y logro de mi carrera universitaria.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por permitirme disfrutar de la vida, a mi familia por apoyarme en cada una de mis decisiones, a mis profesores que con su ayuda fue posible el desarrollo de este proyecto de graduación. Por último, agradezco a los trabajadores de Laboratorios Stein S.A que, durante mi estadía en la empresa me ayudaron a alcanzar los objetivos planteados, brindándome apoyo, amistad y enseñanzas útiles para el resto de mi vida.

"Si no sueñas, nunca encontrarás lo que hay más allá de tus sueños"
Charles Spencer Chaplin

ÍNDICE GENERAL

| | Pág. |
|--|------|
| TRIBUNAL EXAMINADOR | I |
| DEDICATORIA | II |
| AGRADECIMIENTOS..... | III |
| ÍNDICE GENERAL | IV |
| RESUMEN..... | IX |
| OBJETIVO 1: MARCO TEÓRICO | 11 |
| OBJETIVO 2: REQUISITOS RELATIVOS A LO RECURSOS DE LA NORMA INTE/ISO/IEC 17025:2017 | 24 |
| OBJETIVO 3: ESTIMACIÓN DE COSTOS Y DETERMINACIÓN DEL ALCANCE DE ACREDITACIÓN | 50 |
| OBJETIVO 4: REQUISITOS DE PROCESO DE LA NORMA INTE/ISO/IEC 17025:2017 | 56 |
| OBJETIVO 5: VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO DEL PRODUCTO C | 59 |
| OBJETIVO 6: ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN DE CADA PRUEBA FÍSICOQUÍMICA VALIDADA CORRESPONDIENTE AL PRODUCTO C | 70 |
| CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | 78 |
| NOMENCLATURA..... | 81 |
| BIBLIOGRAFÍA | 83 |
| APÉNDICES..... | 86 |
| ANEXO I..... | 133 |
| ANEXO II..... | 152 |
| ANEXO III..... | 174 |
| ANEXO IV..... | 198 |

ÍNDICE DE CUADROS

| | Pág. |
|--|------|
| Cuadro I. Plan de acción para cumplimiento de los requisitos relativos a los recursos | 39 |
| Cuadro II. Ventas de fármacos en periodo de cuatro años | 50 |
| Cuadro III. Opciones viables para proceso de acreditación | 52 |
| Cuadro IV. Insumos para validación de pruebas fisicoquímicas del Producto A..... | 52 |
| Cuadro V. Insumos para validación de pruebas fisicoquímicas del Producto B..... | 53 |
| Cuadro VI. Insumos para validación de pruebas fisicoquímicas del Producto C..... | 53 |
| Cuadro VII. Estimación de costos de acreditación | 54 |
| Cuadro VIII. Requerimiento según apartado 7 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017..... | 56 |
| Cuadro IX. Parámetros de desempeño para validación de métodos normalizados..... | 60 |
| Cuadro X. Parámetros de desempeño para la validación del método analítico..... | 60 |
| Cuadro XI. Parámetros de desempeño para la validación del método analítico..... | 60 |
| Cuadro XII. Criterios de aceptación de métodos Potencia, Uniformidad de dosis y Disolución..... | 61 |
| Cuadro XIII. Criterios de aceptación de método Impurezas | 62 |
| Cuadro XIV. Resultados obtenidos de la prueba fisicoquímica Potencia | 73 |
| Cuadro XV. Resultados obtenidos de la prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis..... | 74 |
| Cuadro XVI. Resultados obtenidos de la prueba fisicoquímica Disolución | 75 |
| Cuadro XVII. Resultados obtenidos de la prueba fisicoquímica Impurezas | 76 |
| Cuadro A 1. Validación de pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis..... | 86 |
| Cuadro A 2. Validación de pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis | 86 |
| Cuadro A 3. Validación de prueba fisicoquímica Disolución | 87 |
| Cuadro A 4. Validación de prueba fisicoquímica Disolución | 87 |
| Cuadro A 5. Validación de prueba fisicoquímica Impurezas | 88 |
| Cuadro A 6. Validación de prueba fisicoquímica Impurezas | 88 |
| Cuadro A 7. Respuestas picos de muestras y estándares en el análisis de Potencia..... | 88 |
| Cuadro A 8. Respuestas picos de muestras y estándares en el análisis de Uniformidad de dosis..... | 89 |
| Cuadro A 9. Absorbancias de muestras y estándares en el análisis de Disolución | 89 |
| Cuadro A 10. Respuestas picos de muestras y estándares en el análisis de Impurezas..... | 89 |
| Cuadro B 1. Especificidad del método, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis..... | 90 |
| Cuadro B 2. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 1 ... | 90 |
| Cuadro B 3. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 2 ... | 90 |
| Cuadro B 4. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 3 ... | 91 |
| Cuadro B 5. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 1 ... | 91 |
| Cuadro B 6. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 2 ... | 91 |

| | |
|--|-----|
| Cuadro B 7. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 3 ... | 92 |
| Cuadro B 8. Linealidad del sistema (residuales), pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis | 92 |
| Cuadro B 9. Exactitud al 60 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis | 93 |
| Cuadro B 10. Exactitud al 100 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis | 93 |
| Cuadro B 11. Exactitud al 140 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis | 93 |
| Cuadro B 12. Exactitud Caso I: 60 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis | 93 |
| Cuadro B 13. Exactitud Caso II: 100 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis | 94 |
| Cuadro B 14. Exactitud Caso III: 140 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis | 94 |
| Cuadro B 15. Exactitud, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis | 94 |
| Cuadro B 16. Especificidad del método, prueba fisicoquímica Disolución | 94 |
| Cuadro B 17. Conclusión de validación de prueba fisicoquímica Disolución | 94 |
| Cuadro B 18. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 1 | 95 |
| Cuadro B 19. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 2 | 95 |
| Cuadro B 20. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 3 | 95 |
| Cuadro B 21. Resumen de linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución | 95 |
| Cuadro B 22. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 1 | 96 |
| Cuadro B 23. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 2 | 96 |
| Cuadro B 24. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 3 | 96 |
| Cuadro B 25. Linealidad del sistema (residuales), prueba fisicoquímica Disolución | 97 |
| Cuadro B 26. Exactitud al 60 %, prueba fisicoquímica Disolución | 97 |
| Cuadro B 27. Exactitud al 100 %, prueba fisicoquímica Disolución | 97 |
| Cuadro B 28. Exactitud al 140 %, prueba fisicoquímica Disolución | 98 |
| Cuadro B 29. Exactitud Caso I: 60 %, prueba fisicoquímica Disolución | 98 |
| Cuadro B 30. Exactitud Caso II: 100 %, prueba fisicoquímica Disolución | 98 |
| Cuadro B 31. Exactitud Caso III: 140 %, prueba fisicoquímica Disolución | 98 |
| Cuadro B 32. Exactitud, prueba fisicoquímica Disolución | 99 |
| Cuadro B 33. Especificidad del método, prueba fisicoquímica Impurezas | 99 |
| Cuadro B 34. Concentraciones en análisis de Potencia | 99 |
| Cuadro B 35. Concentraciones en análisis de Uniformidad de dosis | 99 |
| Cuadro B 36. Concentraciones en análisis de Disolución | 100 |
| Cuadro B 37. Concentraciones en análisis de Impurezas | 100 |
| Cuadro B 38. Resultados obtenidos en cada prueba fisicoquímica | 100 |
| Cuadro B 39. Incertidumbre asociada al peso molecular del Producto C | 100 |
| Cuadro B 40. Incertidumbre asociada al peso molecular del Principio activo | 101 |
| Cuadro B 41. Incertidumbre asociada a la curva de calibración | 101 |

| | |
|--|-----|
| Cuadro B 42. Incertidumbre de la prueba fisicoquímica Potencia para réplica 1 | 103 |
| Cuadro B 43. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Potencia para réplica 2..... | 104 |
| Cuadro B 44. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Potencia para réplica 3..... | 105 |
| Cuadro B 45. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Potencia para réplica 4..... | 106 |
| Cuadro B 46. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para réplica 1 | 107 |
| Cuadro B 47. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para réplica 2 | 108 |
| Cuadro B 48. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para réplica 3 | 109 |
| Cuadro B 49. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para réplica 4 | 110 |
| Cuadro B 50. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 1..... | 111 |
| Cuadro B 51. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 2..... | 112 |
| Cuadro B 52. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 3..... | 113 |
| Cuadro B 53. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 4..... | 114 |
| Cuadro B 54. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 5..... | 115 |
| Cuadro B 55. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 6..... | 116 |
| Cuadro B 56. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Impurezas para réplica 1..... | 117 |
| Cuadro B 57. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Impurezas para réplica 2..... | 118 |
| Cuadro B 58. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Impurezas para réplica 3..... | 119 |
| Cuadro B 59. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Impurezas para réplica 4..... | 120 |
| Cuadro AI 1. Requisitos relativos a los recursos del apartado 6 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017..... | 134 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | Pág. |
|--|------|
| Figura 1. Nivel de cumplimiento de requisitos relativos a los recursos | 38 |
| Figura 2. Porcentajes de ventas de productos farmacéuticos en el periodo 2015-2018..... | 51 |
| Figura 3. Inversión en acreditación según el producto farmacéutico | 55 |
| Figura 4. Linealidad de la réplica 1 para las pruebas fisicoquímicas de Potencia y la Uniformidad de dosis | 64 |
| Figura 5. Linealidad de la réplica 2 para las pruebas fisicoquímicas de Potencia y la Uniformidad de dosis | 64 |
| Figura 6. Linealidad de la réplica 3 para las pruebas fisicoquímicas de Potencia y la Uniformidad de dosis | 65 |
| Figura 7. Valores Residuales de las tres réplicas | 65 |
| Figura 8. Linealidad de la réplica 1 para la prueba fisicoquímica Disolución..... | 67 |
| Figura 9. Linealidad de la réplica 2 para la prueba fisicoquímica Disolución..... | 67 |
| Figura 10. Linealidad de la réplica 3 para la prueba fisicoquímica Disolución | 68 |
| Figura 11. Valores Residuales de las tres réplicas | 68 |
| Figura 12. Diagrama causa-efecto de pruebas fisicoquímicas Potencia, Uniformidad de dosis e Impurezas..... | 71 |
| Figura 13. Diagrama causa-efecto de prueba fisicoquímica Disolución | 72 |
| Figura 14. Contribuciones a la incertidumbre de medida Potencia para réplica 1 | 73 |
| Figura 15. Contribuciones a incertidumbre de medida Uniformidad de dosis para réplica 1 | 75 |
| Figura 16. Contribuciones a incertidumbre de medida Disolución para réplica 1 | 76 |
| Figura 17. Contribuciones a incertidumbre de medida Impurezas para réplica 1 | 77 |
| Figura 18. Curva de Calibración de Potencia..... | 101 |
| Figura 19. Curva de Calibración de Uniformidad de dosis | 102 |
| Figura 20. Curva de Calibración de Impurezas..... | 102 |
| Figura 21. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida..... | 199 |
| Figura 22. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida..... | 200 |
| Figura 23. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida..... | 200 |
| Figura 24. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida..... | 201 |
| Figura 25. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida..... | 201 |
| Figura 26. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida..... | 202 |
| Figura 27. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida..... | 202 |
| Figura 28. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida..... | 203 |

RESUMEN

El objetivo de este proyecto consistió en evaluar el cumplimiento de los requisitos técnicos establecidos en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 con el fin de asegurar la competencia en el análisis de un fármaco mediante pruebas fisicoquímicas ejecutadas en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A para optar por su posible acreditación.

Se evaluó la situación actual de la empresa farmacéutica en cuanto a cumplimiento de los requisitos relativos a los recursos del apartado 6 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, comprobando posteriormente el cumplimiento o incumplimiento de cada uno de estos con el fin de obtener una brecha de hallazgos.

De acuerdo con los requerimientos de la compañía, se diseñó un Procedimiento Manipulación de Ítems de Ensayo y un Procedimiento de Ensayo en función del alcance de acreditación definido tomando en consideración los lineamientos planteados en el apartado 7 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017.

Consecuentemente, se ejecutó el proceso de validación de cada prueba fisicoquímica definida dentro del alcance de acreditación. Con estos datos se procedió al análisis de resultados y finalmente la obtención de conclusiones.

Se determinó la incertidumbre correspondiente a cada prueba fisicoquímica definidas dentro del alcance de acreditación, siendo la Potencia obtenida para la réplica 1 ($97,5897 \pm 0,0007$) %, resultado que fue conforme al criterio de aceptación.

Alcanzados los objetivos de este proyecto de graduación, se procedió a otorgar al personal de la empresa que compete en el proceso de acreditación del laboratorio de Control de Calidad, la evaluación sobre el cumplimiento de cada requisito técnico de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 y la situación real en la cual se encuentra.

Se concluyó que a pesar de que las validaciones de las pruebas fisicoquímicas se desarrollaron de manera adecuada en cuanto a condiciones ambientales, personal, reactivos, insumos e instalaciones del laboratorio, reflejado esto en los resultados obtenidos, para que el Procedimiento de Validación sea acorde al cumplimiento de los requisitos de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, se deben ejecutar mejoras para optar por la acreditación del Laboratorio de Control de Calidad.

Finalmente, se recomendó el desarrollo e implementación de registros, controles y documentación en general que demuestre la competencia del personal involucrado en el proceso de acreditación del Laboratorio de Control de Calidad.

OBJETIVO 1: MARCO TEÓRICO

En el presente objetivo se presentan conceptos sustentados con investigaciones bibliográficas, los cuales resultan ser la fundamentación teórica del proyecto de graduación.

La calidad corresponde a las características asociadas en conjunto que logran cumplir los requisitos establecidos del producto o servicio otorgado al mercado y de este modo, satisfacer las necesidades del cliente (Martín, 2012). Asimismo, otro término asociado al concepto de calidad corresponde a la falta de deficiencias la cual, se traduce a la inexistencia de errores, evitando de este modo el reproceso, insatisfacción del cliente, reclamos, fallos, entre otros (Juran & Godfrey, 1998). La obtención de un producto o servicio que logre cumplir con los requerimientos estipulados por el usuario se logra comprobar a partir de la evaluación de la calidad. Dicha evaluación debe ser objetiva y a la vez permitir la valoración del costo y del beneficio, asociados a la producción (Chacón, 2011).

Las características asociadas a la calidad resultan ser evaluadas con relación a las especificaciones establecidas antes y durante el proceso de producción en el caso de la fabricación de un producto, las especificaciones adecuadas que aseguren la calidad de este corresponden a las medidas deseadas de las propiedades de los componentes iniciado, durante y finalizado el proceso productivo (Montgomery, 2009).

Para alcanzar la competitividad y mejora de la calidad resulta necesario considerar los siguientes conceptos (Gutiérrez, 2010):

- Competitividad: beneficio con el que cuenta una organización para efectuar, ya sea productos o servicios mejor que la competencia.
- Proceso: actividades relacionadas, cuya interacción transforma elementos iniciales en resultados intermedios y finales.
- Productividad: asociado a los resultados logrados al finalizar un proceso o sistema cuyo incremento genera mejores resultados considerando los insumos empleados para alcanzarlos.
- Costos de calidad: requerimientos totales asociados al Sistema de Gestión de Calidad empleados a su vez, como indicativos del desempeño y funcionalidad del Sistema de Calidad.

- Mala calidad: empleo y manipulación ineficiente de recursos, económicos, humanos, materia prima, equipamiento y tiempo (Gutiérrez, 2010).

El mecanismo empleado para la evaluación del proceso de mejoramiento continuo asociado a la calidad se denomina Auditoría de calidad la cual corresponde al procedimiento empleado para la evaluación de la eficacia del Sistema de Gestión de Calidad de una empresa u organización ofreciendo la confianza en la capacidad de cumplir los requisitos del cliente (AEC, 2018). Estas auditorías se pueden ejecutar para toda actividad que genere un efecto sobre la calidad del producto o del servicio efectuando actividades específicas contra un documento oficial como resultan ser los instructivos de operación, manuales de entrenamiento, manuales de calidad, certificados de equipos y personal, entre otros (Juran & Godfrey, 1998).

Un manual de calidad es el documento en el cual, se establecen los objetivos, el compromiso de la empresa, así como los niveles de calidad de una organización cuyo contenido incluye las políticas de calidad y los instrumentos requeridos para alcanzar el cumplimiento de cada uno de los objetivos establecidos. (EAE, 2017).

El control de calidad comprende la medición del desempeño, información y planeación de las actividades del proceso productivo o de servicios para alcanzar los objetivos propuestos por la empresa satisfaciendo a la vez, las necesidades del cliente (Chacón, 2011).

En el sector productivo industrial el objetivo principal del control de la calidad radica en brindar un producto que cumpla con niveles aceptables de calidad verificados por el cliente. Asimismo, es posible entender control de calidad como la función óptima para mantener las condiciones del proceso para lograr (Chacón, 2011):

- Que las variables de calidad permanezcan en un nivel específico llamado calidad meta.
- Que la variabilidad de las variables alrededor del nivel específico sea mínima factible a la vez, al nivel económico.
- Mantener un valor mínimo de la cantidad de producto no conforme o con presencia de fallos.
- Establecer el aseguramiento y mejoramiento de la calidad de los productos y servicios elaborados en condiciones aptas para el uso y satisfacción del cliente.

- Promover una relación costo-calidad razonable, tanto para la empresa como para el cliente.

El aseguramiento de la calidad involucra al conjunto de procedimientos planificados y sistemáticos implementados en el Sistema de Calidad que resulten necesarios para proporcionar la confianza apta de que tanto el producto como un servicio satisfacen los requerimientos establecidos sobre la calidad. Asimismo, el Sistema de Calidad representa la estructura, responsabilidades, actividades, recursos y procedimientos que la compañía establece la manera idónea para la gestión calidad de la institución (Barbancho, 2004).

Los beneficios del aseguramiento de la calidad corresponden a (González, 2016):

- Consistencia en la calidad del producto o servicio que recibe el cliente
- Estandarización y optimización de los métodos de trabajo
- Métodos de medición mejorados
- Disciplina en los procesos
- Ventaja competitiva a partir de la acreditación
- Definición objetiva y clara de la autoridad
- Responsabilidad
- Optimización de recursos
- Mejoras en la comunicación, la información, el análisis y la integración

Según Acuña, las características de desempeño que resultan necesarias para el aseguramiento de la calidad y que son posibles de analizar corresponden a (Acuña, 2007):

- Especificidad: capacidad de determinar cuantitativamente el analito o compuesto de interés mediante pruebas químicas en una mezcla dentro de la cual, se puede encontrar normalmente impurezas, productos de degradación, entre otros.
- Exactitud: parámetro de comparación que permite ver la cercanía entre el valor obtenido contra el criterio de aceptación.
- Precisión: parámetro de comparación entre sí el cual, demuestra que tan similares son los datos obtenidos en una serie de mediciones al aplicar el método reiteradamente a varias

muestras de una mezcla homogénea.

- Repetibilidad: precisión obtenida al utilizar las mismas condiciones operativas en un tiempo corto de análisis.
- Reproducibilidad: expresa la precisión entre laboratorios.

El Sistema de Gestión de la Calidad incluye tanto las normas como los estándares nacionales, así como internacionales que se interrelacionan entre sí para hacer cumplir los requisitos de calidad que una empresa necesita para satisfacer los requerimientos acordados con sus clientes, de una manera ordenada y sistemática. Comprende la estructura organizacional de la empresa en conjunto con la planificación, los procesos, los recursos y los documentos que se necesitan para proveer la mejora continua de productos y servicios cumpliendo con los pedidos de los clientes en tiempo y forma (Barbancho, 2004).

Los principios de la Gestión de la Calidad representan los requisitos básicos que deben ser acatados en forma obligatoria según la implementación de la Norma ISO 9001 corresponden (Escuela Europea de Excelencia, 2017):

- Principio 1. Enfoque al cliente: la compañía debe conocer y comprender las necesidades de los clientes procurando superar las expectativas de estos ofreciendo a su vez, diferentes soluciones mediante los productos y servicios ofrecidos al público.
- Principio 2. Liderazgo: los líderes deben crear y promover un ambiente interno en el cual, los empleados pueden involucrarse con el cumplimiento de los objetivos de la empresa.
- Principio 3. Participación del personal: el compromiso de los empleados posibilita que las habilidades sean utilizadas para el beneficio de la empresa por lo tanto, la motivación es trascendental.
- Principio 4. Enfoque en procesos: un resultado deseado se consigue más eficientemente cuando las actividades y los recursos relacionados se gestionan como un proceso.
- Principio 5. Mejora continua: corresponde a un objetivo permanente y alcanzable a partir del ciclo PHVA (Planificar, Hacer, Verificar y Actuar).
- Principio 6. Enfoque basado en hechos para la toma de decisión: cada una de las decisiones deben ser basadas en el análisis de datos e información.

- Principio 7. Relaciones mutuamente beneficiosas con el proveedor: el desarrollo de relaciones estratégicas con los proveedores genera mayor competitividad en la producción y rentabilidad de la organización ganando tanto la compañía como los proveedores.

Entre las principales etapas de un Sistema de Gestión de Calidad que cumpla los lineamientos de la Norma ISO 9000 se encuentran (González, 2016):

- Documentación del Sistema: metodología que ayude al registro de cada procedimiento obteniendo así, evidencias de instrucciones y normas recurridas para lograr la calidad especificada.
- Ingeniería de la calidad: proceso de optimización del producto o servicio incluyendo todo proceso requerido en la producción.
- Diseño del Sistema de Calidad: herramientas empleadas en el control y las mejoras que certifiquen la calidad.
- Documentación del Sistema: metodología que ayude al registro de cada procedimiento obteniendo así, evidencias de instrucciones y normas recurridas para lograr la calidad especificada.
- Diseño y creación de manual de calidad: documento de acatamiento oficial por parte de todo funcionario de la compañía que facilita alcanzar el nivel de calidad ya sea del producto o el servicio prometido al cliente.
- Certificación: objetivo de empresa que construyen su Sistema de Gestión de Calidad tomando como base los lineamientos establecidos en la Norma ISO 9000.

La acreditación corresponde a la metodología establecida a escala internacional para generar confianza sobre la correcta ejecución de un determinado tipo de actividades llamadas Actividades de evaluación de la conformidad las cuales, incluyen ensayo, calibración, inspección, certificación, verificación, entre otras (ENAC, 2016).

En Costa Rica, el Ente Costarricense de Acreditación (ECA) resulta ser la organización encargada, a nivel nacional de llevar a cabo los procesos de acreditación de laboratorios de ensayo y calibración, laboratorios clínicos, organismos de inspección, organismos de certificación, organismos

validadores y verificadores de gases de efecto invernadero mejorando la productividad de las organizaciones (ECA, 2018).

La acreditación emplea tanto el criterio como los procedimientos desarrollados para determinar (ENAC, 2016):

- Competencia técnica
- Credibilidad
- Validez y adecuación de las pruebas, calibraciones inspecciones y certificaciones
- Trazabilidad de las mediciones
- Aseguramiento de la calidad de resultados de ensayos, calibraciones y certificaciones

Los principales beneficios obtenidos con el proceso de acreditación corresponden a (ENAC, 2016):

- Disminución de incertidumbres asociadas a las mediciones
- Aumento de la seguridad del público
- Crecimiento económico y comercial de la organización acreditada
- Mejoramiento de la aceptación de productos de exportación en mercados internacionales
- Reducción de costos
- Facilidad en importaciones y exportaciones
- Contratación de proveedores de servicios competentes de manera confiable
- Requisitos homogéneos y permanentes para la contratación de los diferentes servicios
- Protección de la Salud y bienestar de los consumidores
- Protección del medio ambiente
- Desarrollo de nuevas regulaciones y requerimientos
- Medición de cumplimientos con requisitos legales y reglamentarios

Las Normas ISO detallan los requisitos necesarios para el establecimiento del Sistema de Gestión de Calidad requerido por la empresa (González, 2016). En el caso específico de la Norma Internacional

INTE/ISO/IEC 17025:2017 corresponde a la documentación legal, de carácter internacional que especifica los requisitos generales para la competencia, la imparcialidad y la operación de laboratorios u organizaciones que desarrollen actividades de laboratorio siendo independiente la cantidad de productos manipulados y analizados, así como el número de personal del laboratorio (ISO, 2018).

La acreditación INTE/ISO/IEC 17025:2017 involucra el proceso por el cual, una entidad independiente, efectúa evaluaciones a un laboratorio de ensayo o calibración para comprobar la capacidad técnica y humana de dicha organización para desarrollar cada ensayo designado en el alcance de la acreditación (Stein Corp, 2018).

Los Organismos de evaluación de la conformidad (OEC) son las entidades encargadas de determinar de manera objetiva la conformidad, ejecutando actividades como inspecciones de seguridad de las instalaciones industriales, análisis de productos, certificación ISO 9001, ensayos de productos industriales, certificación de productos de diversa índole, las verificaciones medioambientales, entre otras actividades (ENAC, 2016).

Por otro lado, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) es una entidad de vigilancia y control de carácter técnico científico dedicada a la protección de la salud de las personas mediante la aplicación de normas sanitarias asociada al consumo y uso de alimentos, medicamentos, dispositivos médicos y otros productos que requieren vigilancia sanitaria (INVIMA, 2018).

La industria farmacéutica se define como el sector industrial delicado a la formulación, elaboración y producción de medicamentos que mejoren la salud humana a través de la investigación y desarrollo de productos farmacéuticos que aseguren la calidad según los estándares internacionales (Industrial Federation of Pharmaceutical Manufactures Association, 2014).

Laboratorios Stein S.A corresponde a una organización farmacéutica dedicada a la producción y comercialización de medicamentos para uso humano con compromiso en el cumplimiento de los requisitos legales, normas internacionales y demás requerimientos que garanticen la salud humana a partir de productos de calidad (Stein Corp, 2018).

Para una mejor comprensión de la actividad de la Industria Farmacéutica es importante considerar los siguientes conceptos:

- Farmacopea: documentación anual que recopila los métodos generales vigentes de análisis, así como los requisitos sobre identidad, pureza y calidad de los fármacos, aditivos, medicamentos, productos biológicos y biotecnológicos (Cofepris, 2010).
- Medicamento: forma farmacéutica empleada en la prevención, cura o mitigación de una enfermedad o padecimiento cuya finalidad radica en lograr la mejora de la calidad de vida de las personas, con la garantía, seguridad y eficacia de los productos (Cofepris, 2010).
- Métodos Analíticos: técnicas empleadas en la determinación cualitativa y/o cuantitativa de la composición química, física y microbiológica de un material en estudio (Castellano, 2010).

Debido a la numerosa cantidad de productos analizados en los Laboratorios de Control de Calidad de una empresa farmacéutica cada uno con altas exigencias, se requieren tanto pruebas específicas como ensayos generales aplicables a la mayoría de los productos entre los cuales, se encuentran (Castellano, 2010):

- Aspecto: descripción cualitativa del producto siendo materia prima, producto intermedio, finalizado o granel. Se comprueban características básicas del producto como apariencia, color, forma, tamaño, peso.
- Identificación: establece la identidad del producto analizado útil para discriminar entre compuestos similares y de estructura relacionada que pueden formar parte de la muestra.
- Ensayo de contenido: determinación cuantitativa del producto con la finalidad de establecer el grado de pureza, así como el contenido de uno o más componentes.
- Sustancias relacionadas: determinación de posibles impurezas existentes en una muestra tanto las derivadas de la degradación de componentes como del proceso de producción.
- Propiedades fisicoquímicas: descripción del producto en función de su naturaleza y estado como puede ser la medición de pH, viscosidad, densidad, acidez, dureza, friabilidad, tamaño de partícula, entre otras.
- Ensayo de disolución: prueba aplicada a productos sólidos que brinda una aproximación del comportamiento del medicamento en el cuerpo humano.
- Ensayo biológico: con organismos microbiológicos se evalúan en productos líquidos,

propiedades específicas como esterilidad, carga microbiológica y efectividad.

- Cromatografía de líquidos de alta eficiencia: prueba específica aplicable en ensayos de contenido, caracterización y determinación de impurezas en ensayos de estabilidad.
- Cromatografía de gases: aplicable en ensayos de contenido, caracterización y determinación de impurezas orgánicas volátiles.
- Uniformidad de unidades de dosificación: medida de homogeneidad del producto.
- Espectrofotometría en el infrarrojo: aplicable en ensayos de determinación.
- Espectrofotometría UV-Visible: aplicable en ensayos de contenido, ensayos de disolución, así como en la determinación de impurezas.
- Espectroscopia en el infrarrojo cercano: empleado en análisis en proceso.
- Espectrofotometría de absorción y emisión atómica: empleado en ensayos de contenido de metales y determinación de impurezas metálicas.
- Polarimetría: determinación de pureza óptica y determinación de excesos enantioméricos.
- Análisis térmico.
- Electroforesis capilar.

La validación de métodos analíticos es el proceso empleado para establecer los parámetros y las limitaciones de desempeño del método, así como la identificación de los factores que pueden influir en el cambio de estos parámetros y limitaciones, permitiendo así demostrar que el método resulta idóneo para llevar a cabo un análisis determinado (CEM, 2011). Los métodos empleados en control de calidad de productos farmacéuticos requieren estar validados previo a su uso en rutina.

Los principales objetivos por lograr mediante la validación de métodos analíticos, específicamente en la Industria Farmacéutica corresponden (Ramos, 2012):

- Garantizar la coherencia entre los resultados experimentales obtenidos y las necesidades establecidas.
- Asegurar una adecuada calidad y constancia de la información obtenida.
- Caracterizar métodos y herramientas analíticas.

- Facilitar auditorías de calidad, tanto internas como externas.
- Fundamentar la transferencia y la armonización de los resultados entre laboratorios, logrando un reconocimiento mutuo entre ambas entidades.

Para efectuar la validación de métodos analíticos, es preciso cumplir con algunos requisitos los cuales, corresponden (Ramos, 2012):

- Instrumentos calibrados y calificados
- Métodos documentados
- Patrones de referencia confiables
- Analistas calificados
- Integridad de la muestra

El Protocolo de Validación de métodos analíticos representa al plan experimental, que debe especificar el propósito y alcance del método, responsabilidades y competencias del equipo de trabajo, método de ensayo normalizado y documentado (CEM, 2011).

Los parámetros de desempeño analítico involucran las características de validación a ser evaluadas como resultan ser exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad, intervalo de linealidad y robustez (García & Soberón, 2002).

Los principales factores que considerar para llevar a cabo la validación de cualquier método analítico en estudio corresponden (Castellano, 2010):

- Selectividad o especificidad: capacidad del método para asegurar una evaluación adecuada del analito de interés en presencia de una matriz con otros factores.
- Identificación: confirmación, con resultados positivos, obtenidos a partir de la comparación, con muestras de referencia que contengan el analito en unión con resultados negativos con muestras que no lo contienen.
- Métodos cuantitativos: determinación de contenidos y ensayos de impurezas.
- Linealidad: obtención en todo el intervalo de concentraciones, de una respuesta proporcional entre la concentración del analito y la magnitud física medida descrita por el

modelo o ecuación de calibración.

- Intervalo: niveles extremos de concentraciones, determinado de forma precisa, exacta y lineal.
- Exactitud: expresa la proximidad entre los valores experimentales obtenidos del método con los valores reales alcanzados mediante un estándar o valores obtenidos por un método de referencia adecuado.
- Precisión: medida del error aleatorio asociado al método analítico.
- Límite de detección: cantidad más pequeña de analito que puede ser detectada en una muestra, aunque no sea posible determinarla a ese nivel de concentración.
- Límite de cuantificación: nivel de concentración mínimo que puede ser determinado de forma exacta y precisa bajo las condiciones operacionales normales.
- Robustez: evaluación de la susceptibilidad del método de análisis a variaciones de las condiciones analíticas: reactivos, equipos, ambiente, instalaciones, analista, entre otras.

Asimismo, es deben considerar los requerimientos que aseguran la competencia de un Laboratorio de Control de Calidad corresponden a (Gestión Calidad Consulting, 2017):

- Personal: cada uno de los empleados que laboren en el laboratorio debe demostrar competencia para el manejo de determinados equipos, ejecución de ensayos y/o calibraciones, evaluación e interpretación de resultados, aprobación de informes y certificados de ensayo y de calibración.
- Instalaciones y condiciones ambientales: los sitios destinados para el desarrollo de las actividades del laboratorio, incluidas las condiciones ambientales, luz y fuentes de energía, deben permitir el adecuado desarrollo de cada uno de los métodos de ensayo.
- Métodos de ensayo, calibración y validación de los métodos: se deben emplear métodos y procedimientos validados con anterioridad a su uso. Asimismo, es preciso garantizar que el muestreo, la manipulación, el transporte, la preparación y demás fases que conformen la operación de ensayo o calibración se desarrollen de manera precisa. Respecto a la selección de método, cuando el cliente no lo especifique, se debe seleccionar aquellos publicados en normas internacionales o nacionales, en revistas o por fabricantes. Por último, el

laboratorio, debe contar con un procedimiento para estimar la incertidumbre de medida de todas las calibraciones asociadas a las medidas ejecutadas.

- Equipos: todos los equipos requeridos para la realización de los métodos de ensayos deben estar disponibles y en buen estado para su uso en el laboratorio. En caso de subcontratar equipos, es preciso asegurar los adecuados mantenimientos y estado de estos.
- Trazabilidad de las medidas: se debe tener un programa y procedimiento para la calibración de equipos, así como un procedimiento para la calibración de patrones de referencia.
- Muestreo: resulta necesario elaborar un plan de muestreo y un procedimiento, que se encuentren disponibles en el lugar donde se ejecute el muestreo. Estos planes deben basarse en métodos estadísticos apropiados, asegurando la validez de los resultados.
- Manipulación de objetos de ensayos y calibración: es preciso disponer de una metodología para llevar a cabo la identificación de los objetos de ensayo, siendo esta identificación inequívoca, para evitar la confusión de objetos cuando se haga referencia a ellos en registros u otros documentos.
- Aseguramiento de la calidad de los resultados: el laboratorio debe de disponer de un procedimiento de control de calidad para aprobar la validez de los ensayos realizados los cuales, deben ser registrados.

Los requisitos técnicos corresponden a factores que contribuyen a la exactitud, fiabilidad y validez de los ensayos y calibraciones entre los cuales, se encuentra el factor humano, instalaciones y condiciones ambientales, métodos de ensayo, calibración y validación de métodos, equipos, trazabilidad de las medidas, muestreos y manipulación de las muestras de ensayos y calibraciones (Gestión Calidad Consulting, 2017).

La calibración conlleva al proceso de comparación en unidades fundamentales de medida de un instrumento en estudio y proceso de calibración, con otro instrumento calibrado o equipo de referencia. Dicha comparación de instrumentos favorece la obtención de una lectura más precisa del mismo equipo utilizado y que ha sido comparado con un instrumento más preciso (Electrónica Unicrom, 2016).

Un patrón o material de referencia corresponde a un sistema de medida empleado para definir, realizar, conservar o reproducir una unidad o algún valor de una magnitud para su funcionamiento como referencia (CEM, 2011).

La trazabilidad metrológica es el resultado de una medición o del valor de un patrón, tal que pueda ser relacionado a patrones nacionales e internacionales, por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones, contando con todas las incertidumbres determinadas (ECA, 2014). Los principales elementos que aseguran la trazabilidad en las mediciones corresponden a (CENAM, 2003):

- Cadena ininterrumpida de comparaciones, cuyo origen esté fundamentado en patrones de medición nacionales e internacionales en unidades del SI.
- Incertidumbre de medición: parámetro asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían razonablemente ser atribuidos al mensurando.
- Documentación: registros debidamente identificados, empleados evidenciar la trazabilidad de las mediciones efectuadas en el laboratorio de ensayo.
- Competencia: los laboratorios que desarrollan uno o varios pasos en la cadena de comparaciones deben tener la capacidad de proporcionar evidencias de su competencia técnica mediante la acreditación vigente.
- Referencias a unidades SI: el único punto de origen en la cadena de comparaciones corresponde a patrones de la máxima calidad metrológica para la realización de las unidades del SI.
- Re-calibraciones: las calibraciones de los patrones de referencia se deben efectuar con el objetivo de asegurar que la incertidumbre declarada del patrón no se degrade en un tiempo determinado, cuya frecuencia depende: incertidumbre requerida, frecuencia de uso, forma de uso y estabilidad del equipo.

OBJETIVO 2: REQUISITOS RELATIVOS A LOS RECURSOS DE LA NORMA INTE/ISO/IEC 17025:2017

En este objetivo se presentan los requisitos relativos a los recursos presentes en el apartado 6 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, los cuales se deben cumplir para optar por la acreditación bajo esta normativa internacional por lo que se procedió con la evaluación de estos.

Según cada recurso se procedió a analizar la situación del Laboratorio de Control de Calidad de la empresa farmacéutica verificando de este modo el nivel de cumplimiento de estos requisitos. Dicha investigación se efectuó a partir de entrevistas efectuadas tanto al personal que labora directamente en las instalaciones del laboratorio, a los funcionarios de otros departamentos de la compañía, involucrados de forma directa e indirecta en el proceso de acreditación, así como las áreas de Recursos Humanos, Ingeniería, Metrología y Validación de Equipos.

Asimismo, se analizó la documentación vigente del Laboratorio de Control de Calidad, específicamente bitácoras, registros, procedimientos, políticas de la empresa, metodologías de trabajo, entre otros recursos.

Se analizó cada ítem del apartado 6 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 de manera individual, posteriormente se propuso oportunidades de mejora en aquellas circunstancias donde existieron hallazgos de no conformidades considerando a la vez, las limitantes de dicho laboratorio como se especifica a continuación.

Apartado 6.2 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017: Personal

Este apartado se subdivide en seis partes a continuación descritas y desarrolladas en forma individual.

El apartado 6.2.1 indica que todo el personal que participe de forma directa e indirecta en el proceso de acreditación (analistas, líder de analistas, jefe del laboratorio, jefe de Aseguramiento de la Calidad, especialistas en validación de equipos, especialista en calibración de equipos) debe desempeñar sus funciones de forma imparcial y con altos niveles de competencia, asegurando el cumplimiento de los lineamientos establecidos en el Sistema de Gestión de la Calidad. Con el análisis y observaciones efectuadas durante el desarrollo del proyecto de graduación se comprobó la inexistencia de registros, controles y demás documentación que demuestren la evaluación de la competencia del personal y la imparcialidad del Laboratorio de Control de Calidad.

El apartado 6.2.2 describe que el personal debe demostrar sus destrezas para ejecutar las tareas involucradas en el proceso de acreditación mediante documentos confiables y oficiales. Se comprobó la inexistencia de documentos que contemplen los requisitos de competencia según la función a desarrollar.

El apartado 6.2.3 establece que cada uno de los trabajadores del laboratorio según las tareas por las cuales, fueron contratados deben demostrar competencia y destreza para cumplirlas satisfactoriamente. Se comprobó con las observaciones de los hallazgos que no existe pruebas o comprobaciones que demuestren la efectividad en la competencia del personal que labora en el laboratorio. Asimismo, se registraron inconsistencias en los requisitos establecidos en cada perfil de puesto.

La sección 6.2.4 especifica la necesidad de existencia de un adecuado sistema de comunicación por parte de la dirección del laboratorio y el personal que labora en esta área en específico (analistas) con tal de asegurar que la información en cuanto a las tareas designadas a cada trabajador, responsabilidades y nivel de autoridad quede designada de manera imparcial. Durante la estadía en la empresa se investigó sobre la existencia de sistemas de comunicación oficiales comprobando que todo comunicado se efectúa de manera verbal y por elementos no oficiales (llamadas telefónicas a números particulares y no oficiales de la empresa, así como por correos electrónicos sin formato oficial que aseguren la trazabilidad de la información).

Según el apartado 6.2.5 deben existir procedimientos acordes a las necesidades, fortalezas y debilidades con que cuente la empresa involucrando en su totalidad al área a acreditar. La dirección del laboratorio debe contar con documentación veraz asociada al establecimiento de requisitos de competencia, al proceso de elección, formación, supervisión y autorización del personal asegurando la competencia de cada funcionario. Con los hallazgos encontrados se comprobó la inexistencia de registros que aseguren la competencia del personal, así como la desactualización de la información presente en los expedientes de los funcionarios de la empresa.

Finalmente, el último apartado 6.2.6 indica que deben existir autorizaciones por parte del laboratorio sobre las funciones del personal como resulta ser el desarrollo, modificación y validación de métodos analíticos, análisis de los resultados obtenidos, declaraciones de conformidades y no conformidades, resultados obtenidos, entre otros. Con los hallazgos de investigación en la empresa, se comprobó la existencia de un protocolo para ejecutar las actividades del laboratorio, sin

embargo, no se encuentra actualizado ni publicado como documentación oficial y de acatamiento obligatorio para todo el personal que labore en la compañía por lo cual, el personal desconoce los cargos y responsabilidades a desempeñar y para los cuales, fueron contratados. Asimismo, en dicho protocolo ni en ningún otro documento oficial de la empresa se encuentran establecidas las autorizaciones que tiene cada funcionario dentro de las instalaciones del laboratorio y con las cuales, se rige sus funciones dentro de la empresa.

Según la descripción del apartado 6.2, así como las observaciones de hallazgos descritos anteriormente se propusieron las siguientes oportunidades de mejora:

1. Desarrollar e implementar un procedimiento que sea de acatamiento obligatorio a nivel interno de la empresa en el cual, se establezcan las competencias requeridas del personal, así como las respectivas autorizaciones y responsabilidades de cada funcionario en la compañía.
2. El Departamento de Recursos Humanos debe actualizar los expedientes de cada funcionario de la empresa con el objetivo de lograr la trazabilidad de la información al Sistema Integrado de Gestión (SIG).
3. Desarrollar e implementar una metodología a cargo del Departamento de Recursos Humanos que asegure una gestión de las competencias del personal (contratado y en proceso de reclutamiento) según las funciones y necesidades de la empresa.
4. Realizar cambios en cuanto a distribución y delegación de trabajos en el laboratorio, específicamente para la ejecución de cada análisis, de manera que el proceso resulte ser distribuido al azar, evitando generar costumbres en los analistas al realizar las mismas tareas de forma habitual. Lo anterior puede documentarse a partir de registros que estén a cargo únicamente de la jefatura del laboratorio.
5. Efectuar procesos de verificación objetiva con el fin de evaluar los requisitos de competencia del personal a partir de las funciones para las cuales fueron contratados.
6. Desarrollar una metodología que evalúe el desempeño del personal. Dicha metodología puede basarse en procesos de supervisión directa y periódica por un líder que cuente con experiencia en la ejecución de las tareas en el laboratorio. Este líder debe contar con la capacidad de supervisar acciones de los demás analistas, resolver dudas y ser asesor de personal nuevo en el área de interés.

7. Ejecutar procedimientos (evaluaciones teóricas y prácticas, acompañamiento y vigilancia durante el análisis) de evaluación de los analistas con el fin de evidenciar la competencia de estos y que a su vez. Asimismo, dichos procedimientos pueden servir de insumo para determinar requerimientos de formación de personal.

8. Programar evaluaciones sobre la efectividad del producto analizado, estudiando tanto los informes de resultados emitidos como las bitácoras donde se almacena la información por parte de cada analista, con la finalidad de hallar posibles deficiencias o errores durante el desarrollo, redacción y promulgación del reporte final de resultados. Dichas evaluaciones se deben efectuar por la jefatura del laboratorio, por el Líder de analistas o por personal capacitado y delegado de manera oficial.

9. Actualizar los manuales de puestos incluyendo los requisitos en cuanto a la competencia técnica requerida para cada perfil profesional, según las funciones para las cuales fueron contratados.

10. Diseñar e implementar un Sistema de Documentación que asegure la trazabilidad de las capacitaciones impartidas al personal.

Apartado 6.3 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017: Instalaciones y condiciones ambientales

Al igual que el apartado anterior, la parte 6.3 se subdivide en cinco secciones detalladas a continuación.

La sección 6.3.1 establece la necesidad de un adecuado control de las condiciones ambientales que afectan significativamente las tareas ejecutables en el laboratorio entre ellas: supervisar la temperatura del laboratorio (22 ± 2) °C, supervisar la humedad relativa (50 %) y asegurar la ausencia de polvo que origine contaminación cruzada. Con las observaciones desarrolladas se comprobó que las condiciones no son aptas para realizar determinaciones de masa con el equipamiento del laboratorio. Por otro lado, el incumplimiento de este apartado se comprobó con la existencia de corrientes de aire que afectan directamente la balanza, lo cual proporciona datos erróneos de medición, así como la presencia de un desnivel en la superficie sobre la que se ubica una de las balanzas analíticas de uso diario.

Asimismo, el monitoreo de la humedad relativa y de la temperatura no se efectúa con los instrumentos adecuados ya que el control de estas condiciones se realiza con el aire acondicionado

instalado en la entrada del laboratorio lo cual, no resulta ser un reporte fiable de datos.

El apartado 6.3.2 establece que los requisitos a cumplir para el desarrollo de las actividades involucradas en el proceso de acreditación deben encontrarse definidos y registrados mediante un control permanente. Se evidenció de este modo la existencia de registros y bitácoras de las condiciones ambientales de operación del laboratorio. De acuerdo con cada método analítico, se documenta los requisitos para su ejecución ya sea que provengan de referencias o establecidos por en la empresa, por lo cual en Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

El apartado 6.3.3 indica que, establecidos los requerimientos, así como su sistema de seguimiento y control, es preciso procurar su ejecución sin interrupciones por parte del personal involucrado de la empresa, con el fin de evitar influencias que afecten significativamente la validez de los resultados. Tras las observaciones efectuadas, así como el análisis de documentación se evidenció la existencia de un programa para el seguimiento y monitoreo de las condiciones ambientales del laboratorio, por parte del personal de Validación de Equipos de la empresa. Por lo tanto, el Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

Adicionalmente, apartado 6.3.4 establece la necesidad de procedimientos y cronogramas de seguimiento que resulten útiles para ejecutar revisiones periódicas para el control de las instalaciones. Durante el desarrollo del proyecto, se comprobaron evidencias de cumplimiento con la existencia de un programa para la revisión y seguimiento periódico de acciones. Dicho plan asegura el control de las instalaciones del laboratorio. Con lo anterior, se demostró el cumplimiento por parte Laboratorio de Control de Calidad de este apartado.

Finalmente, el apartado 6.3.5 establece que para las actividades desarrolladas fuera del laboratorio deben disponer de sistemas que permitan su control y monitoreo, asegurando de este modo, el cumplimiento de las condiciones ambientales. Es importante mencionar que esta situación no aplica al Laboratorio de Control de Calidad ya que todas las actividades son ejecutadas en las instalaciones de la empresa farmacéutica.

Con base en las evidencias del apartado 6.3 sobre la situación real de la empresa con respecto al cumplimiento de cada requerimiento, se expusieron las siguientes oportunidades de mejora:

1. Efectuar un análisis estadístico de varianza considerando las condiciones ambientales (temperatura, humedad, luz, polvos, vapores liberados, entre otras) con la finalidad de evidenciar el

nivel de influencia y afectación de cada variable en la ejecución de los análisis. Dicho análisis puede desarrollarse con datos obtenidos de inspecciones por el personal del laboratorio y funcionarios del Área de Validación de Equipos.

2. Efectuar un análisis estadístico de varianza que incluya las instalaciones del laboratorio (distancia entre áreas comunes del laboratorio, extractores de polvo, almacenes de reactivos y cristalerías, sistemas de emergencia, entre otras) que facilite la comprensión del nivel de influencia y afectación de cada variable durante la ejecución de los análisis. Una vez identificadas dichas variables se deben proponer soluciones para la eliminación o mitigación de estas influencias negativas.

3. Reordenar el área designada para almacenamiento de reactivos con el fin de lograr una distribución apropiada que impida el paso de corrientes de aire directo sobre la balanza granataria presente en este sector del laboratorio.

4. Modificar la mesa sobre la cual se ubican las balanzas, ya sea con arreglos de nivelación de la superficie o la sustitución completa de esta.

5. Comprar e instalar termohigrómetros capaces de realizar mediciones inmediatas de temperatura y humedad en el laboratorio, con el fin de asegurar el cumplimiento de las condiciones ambientales idóneas para la ejecución de los análisis fisicoquímicos.

6. Unificar las responsabilidades de los Departamentos de Metrología, Validación de Equipos y Mantenimiento mediante la redacción, promulgación y ejecución de una política o procedimiento que incluya metodologías de trabajo, personal involucrado con su respectivo nivel de responsabilidad y tareas asignadas, garantizando así el cumplimiento de las condiciones ambientales requeridas dentro de las instalaciones del laboratorio.

Apartado 6.4 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017: Equipamiento

La sección 6.4 denominada Equipamiento se subdivide en trece secciones analizadas de forma individual a continuación.

Iniciando con el ítem 6.4.1 el cual establece que todo equipo empleado durante el proceso de acreditación debe ser de total acceso para el personal que labora en las instalaciones del laboratorio asegurando así, una adecuada ejecución de las prácticas que influyen en los resultados

obtenidos. A partir de observaciones se evidenció que el laboratorio cuenta con equipos requeridos para la ejecución de los ensayos declarados dentro del alcance del Sistema Integrado de Gestión (SIG). Se comprobó a su vez, la existencia de un inventario para el control de los estándares primarios con que cuenta el laboratorio.

Adicionalmente, la metodología de la empresa establece la consigna del lote de producción y la vigencia de este en cuanto a su vida útil. Los reactivos sólidos utilizados en las pruebas fisicoquímicas para el análisis del producto elegido para el alcance de acreditación se encuentran vigentes y aptos para su uso. Por lo tanto, el Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

La sección 6.4.2 especifica que si es requerido emplear equipos que se encuentran excluidos del sistema de control permanente, se necesita asegurar el cumplimiento de cada requerimiento. Según las evaluaciones que se realizaron a los equipos utilizados en el laboratorio se encuentran en control permanente por parte del Departamento de Control de Calidad, Metrología y Validación de Equipos. Por lo tanto, el Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

La sección 6.4.3 establece la necesidad de un procedimiento que involucre acciones ejecutables para un correcto traslado, manipulación, utilización, almacenamiento, así como una programación del equipo asegurando condiciones idóneas para su empleo. Se determinó que los procedimientos de la empresa que se encuentran en estado vigente son:

- ✓ PEO-MET-002-8 Sistema de Calibración de equipos
- ✓ PEO-MET-003-5 Registro de características EIME
- ✓ PEO-MET-004-5 Instructivo para identificación
- ✓ PEO-MET-005-5 Manipulación
- ✓ PEO-MET-006-5 Llenado de las etiquetas
- ✓ PEO-MET-009-6 Definición de instrumentación y equipo crítico

Por lo tanto, el Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

El apartado 6.4.4 describe la necesidad de políticas que establezcan acciones para la evaluación de condiciones de operación del equipo, incluyendo los requisitos antes de su instalación y uso en el laboratorio. Con las investigaciones efectuadas se evidenció la inexistencia de procedimientos de calificación de gran parte de los equipos presentes en el laboratorio. Por lo tanto, el Laboratorio de

Control de Calidad cumple con este apartado. Cabe mencionar que dicha función está a cargo del Departamento de Validación de equipos.

La sección 6.4.5 establece que todo equipo de medición debe lograr tanto exactitud en la medición como en la incertidumbre de medida proporcionando así, resultados válidos. Se analizaron los datos históricos reportados por cada equipo del Laboratorio de Control de Calidad y se concluyó que dichos equipos logran la exactitud requerida demostrando de este modo la validez en los resultados. Sin embargo, el laboratorio no efectúa el reporte de incertidumbre de medida lo cual significa que, el reporte de resultados se realiza de manera incompleta incumpliendo con esta sección de la norma.

El apartado 6.4.6 indica que debe ser sometido a procesos de calibración todo equipo de medición cuando la exactitud e incertidumbre de medición afecten la veracidad de los resultados y cuando la trazabilidad metrológica sea requerida en informes de resultados. Se efectuaron las investigaciones dentro de la empresa y se evidenció que el laboratorio cuenta con un registro de características para la verificación y calibración de los equipos de medición sujeto a confirmación metrológica.

Asimismo, se observó que el control de equipos que requieren ajustes y/o modificaciones se efectúa a partir de registros de mantenimiento, ya que esta función no está contemplada dentro de las labores desempeñadas en las instalaciones de la empresa. Por último, el laboratorio cuenta con un registro con fecha de aprobación, donde se planifican las calibraciones requeridas por los equipos y con procedimiento de calibración publicado de manera oficial para todo el personal de la empresa que le compete dicha tarea de calibración. Por lo tanto, el Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

La sección 6.4.7 describe la necesidad de contar con un programa de calibración para los equipos presentes en el laboratorio con el cual, resulte posible revisiones y ajustes según el caso manteniendo así la confianza y vigencia en el estado de la calibración. Con la investigación realizada se comprobó la existencia de un programa anual de calibración de los equipos presentes en toda la empresa incluyendo los presentes en el Laboratorio de Control de Calidad. El control de este programa es responsabilidad del Departamento de Ingeniería de Laboratorios Stein S.A. Asimismo, cabe resaltar que el laboratorio cuenta con un Procedimiento de Calibración denominado PE-MET-002-7 el cual, se encuentra actualizado a las necesidades de la compañía. Por lo tanto, el Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

Adicionalmente, la sección 6.4.8 especifica que la identificación de los equipos que requieren calibración resulta necesaria ya sea, empleando etiquetas o codificaciones para la caracterización tanto del estado de la calibración como del periodo válido. Se evidenciaron las diferencias en el etiquetado de los equipos presentes en el laboratorio, mostrando información variada en cada equipo.

El apartado 6.4.9 explica que los equipos en estado imperfecto y fuera del cumplimiento de requisitos deben aislarse y prohibirse su uso mediante nomenclatura claramente identificada hasta el periodo de verificación de este. Asimismo, indica que se debe examinar el efecto del defecto de las desviaciones respecto a cada requisito mediante la gestión de procedimiento de trabajo no conforme a cargo de personal calificado. Se evidenció que la empresa no cuenta con procedimientos para la identificación oportuna en equipos fuera de servicio, defectuosos o en mal estado. Tampoco cuenta con procesos de identificación y mitigación de las desviaciones, metodologías de acción sobre los efectos generados por las desviaciones sobre los resultados, ni acciones establecidas en caso de presentarse trabajos no conformes.

Se describe en la sección 6.4.10 que las comprobaciones intermedias mantienen la confianza en el desempeño del equipo por lo que deben llevarse a cabo con un procedimiento o metodología en aquellos casos que la circunstancia lo amerite y el cliente lo solicite. En este aspecto, se determinó que los analistas realizan comprobaciones intermedias a los equipos, sin embargo, dichas acciones no se encuentran establecidas en un procedimiento de carácter oficial de la empresa.

El apartado 6.4.11 describe la necesidad de asegurar que los datos de calibración y los datos de materiales de referencia que incluyen información adicional correspondan a documentación actualizada y confiable para el cumplimiento de los requisitos especificados según su aplicación. Se determinó que, actualmente el laboratorio desconoce los requerimientos del método en cuanto a exactitud de las mediciones por lo cual, se desconoce si los resultados obtenidos en las calibraciones de los equipos son satisfactorios o si se requiere incorporar algún factor de corrección en los procesos de análisis.

El apartado 6.4.12 indica la necesidad por parte del laboratorio de efectuar toda acción que resulte necesaria para evitar ajustes no pronosticados del equipo anulando los resultados obtenidos. Se comprobó que ante los daños en los equipos no existe un programa de acciones para imprevistos ocurridos en los mismos. Cuando ocurren estas circunstancias no se informa en primera instancia al

Área de Mantenimiento, ni al Área de Validación de Equipos o al Área de Metrología, sino se comunica de manera verbal al personal del Laboratorio de Control de Calidad sobre la situación. Posteriormente se efectúa un comunicado a los operarios de la planta y ellos toman medidas en el asunto.

Finalmente, el apartado 6.4.13 describe que cada registro conservado debe contener: identificación del equipo, versión del software y del firmware, nombre del fabricante, identificación del tipo, número de serie, evidencia de la verificación de que el equipo cumple los requisitos especificados, ubicación actual, fechas de la calibración, resultados de las calibraciones y ajustes efectuados, criterios de aceptación, así como la fecha de la próxima calibración o el intervalo de calibración, documentación asociada a materiales de referencia (resultados, criterios de aceptación, fechas pertinentes y el período de validez), plan de mantenimiento, detalles de daños, mal funcionamiento, modificación o reparación del equipo. Se evidenció que todos los equipos presentes en el Laboratorio de Control de Calidad cuentan con registros e información requerida para su adecuada identificación. No obstante, algunos de estos registros no están completos ni actualizados. Por otro lado, la documentación de todo material de referencia empleado en análisis se encuentra completa y actualizada.

Una vez analizado el apartado 6.4, considerando la realidad de la empresa, se recomendaron las siguientes oportunidades de mejora:

1. Establecer en conjunto con el personal del Área de Validación de Equipos, un cronograma (diagrama de Gantt) que contenga las fechas asignadas para la calificación (procedimiento ejecutado por la empresa Laboratorios Stein S.A) de los equipos involucrados en el proceso de validación del método analítico. Con el fin de lograr que ambas áreas de la empresa compartan la información actualizada y el estado de los equipos.
2. Una vez establecido el diagrama de Gantt, es adecuado implementar el uso de registros que resguarden toda información relevante a los procesos de calibración de equipos.
3. Ejecutar un análisis integral sobre la precisión de cada uno de los equipos y su grado de cumplimiento, considerando el nivel de precisión requerido para el método analítico asociado al alcance de acreditación.

4. Redactar un procedimiento de control metrológico con el fin de incluir una metodología estandarizada para la identificación y señalización de equipos fuera de uso o en mal estado presentes en el laboratorio.

5. Redactar un procedimiento sobre las comprobaciones intermedias de los equipos que resulte útil, de fácil acceso y fácil comprensión para el personal de la empresa, específicamente el que labora en las instalaciones del Laboratorio de Control de Calidad. Una vez promulgado dicho procedimiento, se deben generar bitácoras y registros que evidencien la ejecución de estas comprobaciones intermedias.

6. Implementar cursos y capacitaciones a los analistas sobre el cálculo de incertidumbres de medida, con el fin de que estos desarrollen este cálculo para el reporte de resultados.

6. Efectuar cambios en cuanto a la responsabilidad asociada al establecimiento de los periodos de calibración de los equipos, pasando a ser una función del Área de Control de Calidad. Al realizar este cambio de responsabilidades, se asegura un mejor control del cumplimiento de cada fecha para la calibración ya que, por motivos de alta cantidad de equipos presentes en la empresa y a que la calibración de estos se efectúa por organizaciones externas con competencia técnica, el Área de Metrología no dispone del tiempo suficiente dedicado a los equipos presentes en el laboratorio.

7. Diseñar un sistema de documentación que incluya tanto los mantenimientos, como las desviaciones observadas en los equipos presentes en el laboratorio.

8. Estandarizar el sistema de etiquetado de los equipos presentes en el laboratorio, homogenizando el diseño de la etiqueta y la información inscrita a disposición del usuario.

9. Actualizar y completar en caso de ser necesario, los registros de los equipos presentes en el Laboratorio de Control de Calidad.

Apartado 6.5 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017: Trazabilidad metrológica

Este apartado se subdivide en tres partes, descritas cada una de ellas a continuación.

El apartado 6.5.1 establece la necesidad de mantener la trazabilidad metrológica a partir de una cadena registrada y sin interrupciones que respalden las calibraciones y que a su vez, dichos valores sean aplicables al cálculo de incertidumbre. Se evidenció la existencia de certificados en estado vigente de los estándares primarios empleados en cada análisis fisicoquímico. Del mismo modo, se

comprobó la existencia de certificados emitidos por las organizaciones externas una vez efectuados los procesos de calibración y calificación de equipos. Por lo tanto, el Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

El apartado 6.5.2 indica que todo resultado cuantitativo debe ser reportado mediante el uso del Sistema Internacional de Medida (SI), lo cual, ayuda a reforzar trazabilidad metrológica. Con el desarrollo del proyecto se observó que se emplea únicamente el Sistema Internacional de Medidas para el reporte de todos los datos medidos. Sin embargo, gran parte de los funcionarios del Laboratorio de Control de Calidad no conoce ni utiliza la simbología correcta de unidades del SI. Por lo tanto, en laboratorio no cumple con este apartado.

Por último, el apartado 6.5.3 establece que si no es posible el uso de unidades SI se debe demostrar el uso de otra referencia adecuada. Como se indicó anteriormente en la sección 6.5.2, todo resultado se reporta con unidades del Sistema Internacional de Medida por lo tanto, el Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

Según el análisis de las evidencias del apartado 6.5 respecto a la situación actual de la empresa, se recomendaron las siguientes oportunidades de mejora:

1. Capacitar de manera periódica al personal sobre el correcto uso de las unidades de medidas empleando el Sistema Internacional de Unidades (SI), así como el cumplimiento de todos sus requisitos (RTCR 443:2010, Reglamento Técnico - Sistema Internacional de Unidades de medida).
2. Solicitar cada vez que un proveedor externo realice la calibración de los equipos presentes en la empresa, la documentación que justifique su competencia técnica y capacidad para realizar las mediciones. Así como la trazabilidad de sus mediciones al sistema SI.
3. Crear una cultura de revisión de los documentos analíticos específicamente las unidades de medida por parte de los analistas, líder de analistas, jefes y demás personal involucrado durante las distintas etapas del proceso de documentación de resultados con el fin de que estos resulten trazables al SI antes de su emisión final.
4. Como las calibraciones de las balanzas presentes en la compañía son efectuadas por el Departamento interno de Metrología es necesario verificar que dicho departamento ejecute estas calibraciones cumpliendo con las políticas de ECA. En caso contrario, se recomienda contratar un

servicio externo para esta tarea asegurándose que es la organización cumpla los lineamientos de ECA.

Apartado 6.6 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017: Productos y servicios suministrados externamente

Finalmente, el apartado 6.6 Productos y servicios suministrados externamente se subdivide en tres secciones desarrolladas a continuación.

La sección 6.6.1 especifica que tanto los productos como los servicios entregados de manera parcial o total por entidades ajenas al laboratorio que representen un alto nivel de influencia en el proceso de acreditación (patrones primarios, reactivos, cristalería calibrada, calibraciones de los equipos de medición directa e indirecta que lo requieran, entre otros) deben estar en las mismas condiciones bajo las cuales, se reciben por el proveedor para su utilización en el laboratorio. Según las entrevistas que se realizaron a los funcionarios del Departamento de Compras de la empresa, entre sus tareas, se desempeña el seguimiento de los proveedores de productos, por lo cual, se evidencia el cumplimiento de este requisito de la norma. De igual modo, el Departamento de Ingeniería ejecuta la revisión de los proveedores encargados de calibraciones de equipos que no se efectúan en la misma compañía. Por lo tanto, el Laboratorio de Control de Calidad cumple con este apartado.

En el apartado 6.6.2 se indica la necesidad de un procedimiento que involucre la revisión, aprobación de requisitos a cumplir por los proveedores de productos y servicios que incluya a su vez, los criterios para su evaluación, selección y seguimiento del desempeño. Se consultó cada uno de los departamentos involucrados y se evidenció que estos cuentan con criterios de aceptación para evaluar y aprobar a cada agente externo antes de su contratación sin embargo, dichos criterios no consideran aspectos relevantes establecidos por la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017.

Por último, el apartado 6.6.3 establece que los proveedores externos deben saber los requisitos a cumplir, respecto al suministro de los productos y servicios, criterios de aprobación, competencia del personal, así como las actividades que el laboratorio debe realizar en sus instalaciones. Se concluyó una vez desarrolladas las consultas y analizados los hallazgos, que no se han identificado por parte del Departamento de Compras, los requisitos de competencia de los proveedores que pueden afectar la validez de los resultados como resultan ser certificaciones o acreditaciones que los proveedores posean.

Para el apartado 6.6, se recomendaron las oportunidades de mejora a continuación mencionadas:

1. Reestablecer los criterios empleados en la evaluación de los agentes externos, incluyendo los requisitos indicados en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017.
2. Implementar procedimientos para visitar a proveedores y cuando sea factible, efectuar auditorías a estos con el fin de asegurar el cumplimiento de los requisitos que la empresa ha establecido según sus necesidades considerando a su vez, los criterios de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017.
3. Ampliar el alcance de las evaluaciones efectuadas a los proveedores de insumos ya que, actualmente se enfocan únicamente en calidad del servicio dejando de lado aspectos de evaluación relacionados al cumplimiento de competencias y desempeño técnico.

Cabe destacar que, para una mejor comprensión de este objetivo del proyecto de graduación, la información anteriormente desarrollada se encuentra resumida en la sección Anexo I específicamente en el Cuadro AI 1.

Para finalizar, se realizó una proyección sobre la situación del Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A, en cuanto al cumplimiento de cada requisito relativo a los recursos de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, la cual se muestra en la Figura 1.

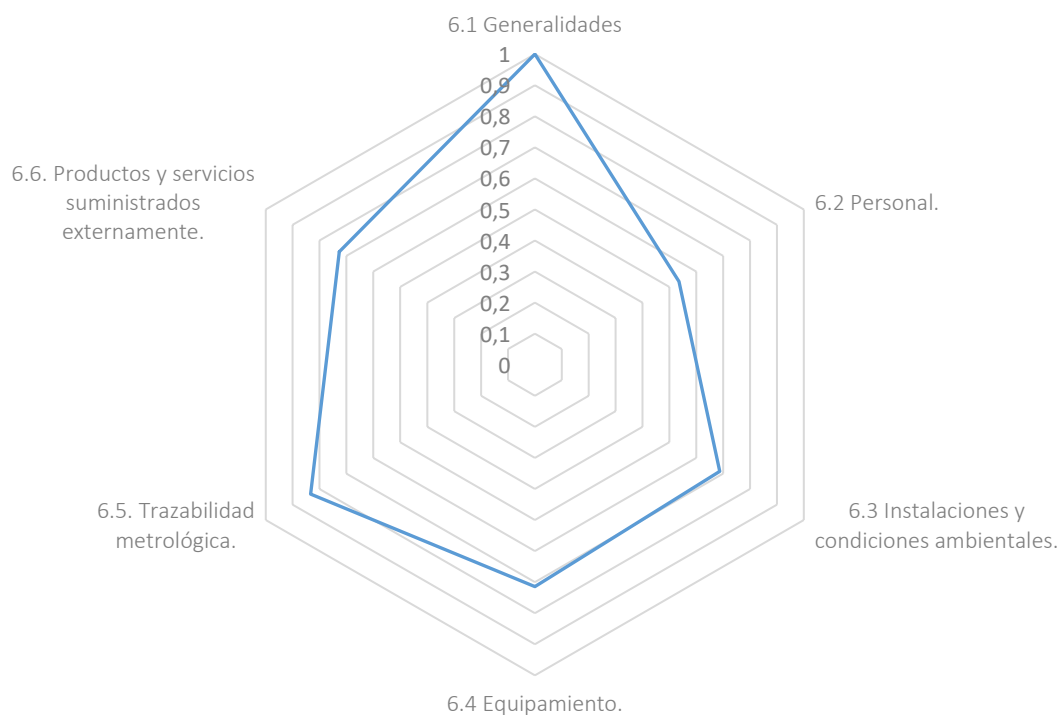


Figura 1. Nivel de cumplimiento de requisitos relativos a los recursos

Se concluyó que el apartado 6.2 Personal y el apartado 6.3 Instalaciones y condiciones ambientales corresponden a los requisitos con mayor nivel de incumplimiento. A su vez, los requisitos de recursos 6.5 Trazabilidad metrológica y 6.6 Productos y servicios suministrados externamente son los que actualmente cumplen en mayor porcentaje los lineamientos de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017.

Finalmente, tomando en consideración lo indicado anteriormente, los hallazgos, oportunidades de mejora, así como lo indicado en la Figura 1, se diseñó un Plan de Acción del Sistema de Gestión de Calidad, con el fin de lograr el cumplimiento de cada uno de estos requisitos relativos a los recursos por parte del Laboratorio de Control de Calidad. Dicho Plan de Acción se presenta a continuación en el Cuadro I.

Cuadro I. Plan de acción para cumplimiento de los requisitos relativos a los recursos

| Plan de acción para cumplimiento de requisitos relativos a los recursos de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | | | | | | | |
|---|---|--|--|------------|----------------------------|-----------------------|--|
| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
| 6. Recursos | | | | | | | |
| 6.2.1 Personal | 1. Capacitaciones y cursos periódicos que aseguren la imparcialidad, la gestión de competencias y la correcta ejecución de técnicas por parte del personal del laboratorio. | 1. Programar capacitaciones, cursos periódicos y pruebas que corroboren la imparcialidad y la gestión de competencias en el cumplimiento de lineamientos de SGC. | 1. Programa de capacitaciones. Pruebas de imparcialidad y gestión de competencias. | 15/6/2018 | 27/9/2018 | Sistema documental | Jefe del Departamento de Recursos Humanos / Gerente del Área Aseguramiento de la Calidad |
| 6.2.2 Personal | 1. Realizar una revisión general de los perfiles de los puestos relacionados con el personal dentro del alcance de acreditación y asegurar cumplimiento. | 1. Auditoría al Departamento de RRHH de la empresa. 2. Efectuar mejoras en los organigramas, para lograr diferenciar el personal involucrado en el proceso de acreditación del laboratorio. | 1. Actualizaciones de organigramas y de expedientes laborales. | 20/4/2018 | Establecida por la empresa | Sistema documental | Jefe del Departamento de Recursos Humanos |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|------------------------------------|--|--|---|------------|----------------------------|-----------------------|--|
| 6.2.3 Personal | 1. Revisión general de los perfiles de los puestos relacionados con el personal dentro del alcance de acreditación. | 1. Auditoría al Departamento de RRHH de la empresa. 2. Efectuar mejoras en los organigramas, para lograr diferenciar el personal involucrado en el proceso de acreditación del laboratorio. 3. Actualización de expedientes laborales. | 1. Organigramas y expedientes laborales actualizados. | 20/4/2018 | Establecida por la empresa | Sistema documental | Jefe del Departamento de Recursos Humanos |
| 6.2.4 Personal | 1. Verificar que, para cada puesto dentro del alcance de acreditación de cuenta con la evidencia de preparación y conocimiento de esta norma. 2. Comunicar al personal sobre las mejoras a realizar en los perfiles de los puestos. | 1. Capacitación del personal involucrado en el alcance de acreditación de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017. 2. Revisión de los perfiles de puestos del personal del laboratorio. 3. Actualización de expedientes laborales. | 1. Personal con adecuado conocimiento en Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017. 2. Expedientes laborales actualizados. | 20/4/2018 | Establecida por la empresa | Sistema documental | Jefe del Departamento de Recursos Humanos / Gerente del Área Aseguramiento de la Calidad |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|------------------------------------|---|---|--|------------|----------------------------|-----------------------|--|
| 6.2.5 Personal | <ol style="list-style-type: none"> 1. Asignar la trazabilidad al SIG para los documentos contenidos en los expedientes de personal. 2. Documentar el procedimiento a seguir y llevar a cabo las autorizaciones de personal requeridas. 3. Revisión del personal. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Actualizar expedientes laborales. 2. Jornadas semanales de supervisión al personal. 3. Promulgación de procedimiento para las autorizaciones de tareas y responsabilidades del personal. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Actualizaciones de expedientes laborales. 2. Cronograma de jornadas de supervisión del personal. 3. Procedimiento para las autorizaciones de tareas y responsabilidades del personal. | 29/6/2018 | Establecida por la empresa | Sistema documental | Jefe del Departamento de Recursos Humanos / Gerente del Área Aseguramiento de la Calidad |
| 6.2.6 Personal | <ol style="list-style-type: none"> 1. Documentar el proceso de autorización de personal del laboratorio. 2. Promulgar, de manera oficial, el protocolo ya existente para ejecutar las actividades del laboratorio. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Documentar el proceso de autorización del personal a trabajar en el laboratorio. 2. Revisar y publicar de manera oficial el protocolo de ejecución de las actividades del laboratorio. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Proceso de autorización del personal a trabajar en el laboratorio. 2. Protocolo oficial de ejecución de las actividades del laboratorio. | 29/6/2018 | Establecida por la empresa | Sistema documental | Jefe del Departamento de Recursos Humanos / Gerente del Área Aseguramiento de la Calidad |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|--|--|---|---|------------|----------------------------|---|--|
| 6.3.1 Instalaciones y condiciones ambientales | 1. Acondicionamiento del área designado para las determinaciones de masa. 2. Análisis de influencia y afectación de cada variable (condiciones ambientales) en la ejecución de los análisis fisicoquímicos. | 1. Ejecutar un análisis de estadístico de varianza considerando las condiciones ambientales para demostrar la afectación de cada variable en la ejecución de los análisis fisicoquímicos. 2. Ejecutar un análisis de estadístico de varianza con las instalaciones del laboratorio para facilitar la comprensión del nivel de influencia y afectación de cada variable durante la ejecución de los análisis. 3. Acondicionar el área de balanzas. | 1. Análisis estadístico de varianza sobre las condiciones ambientales y su afectación en la ejecución de los análisis fisicoquímicos. 2. Análisis estadístico de varianza 3. Adecuación del cuarto de balanzas. 4. Instalación de termohigrómetros. 5. Política o procedimiento que asignen las responsabilidades de los distintos Departamentos de la empresa. | 6/7/2018 | Establecida por la empresa | Sistema documental / Calificación (equipos, servicios y máquinas) / Administración de riesgo. | Jefe del Departamento de Ingeniería / Jefe del Departamento de Validación de equipos / Gerente del Área de Aseguramiento de la Calidad |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|--|----------|--|-----------------------|------------|----------------------|--------------------------|--------------|
| | | <p>4. Instalar termohigrómetros capaces de realizar mediciones inmediatas de temperatura y humedad en el laboratorio.</p> <p>5. Unificar las responsabilidades de los Departamentos de Metrología, Validación de Equipos y Mantenimiento mediante la redacción, promulgación y ejecución de una política o procedimiento que garanticen el cumplimiento de las condiciones ambientales requeridas dentro de las instalaciones del laboratorio.</p> | | | | | |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|------------------------------------|---|---|--|------------|----------------------------|--|--|
| 6.4.4 Equipamiento | 1. Protocolo de calificación de equipos que actualmente no cuentan con este. 2. Ejecución de las calificaciones de equipos correspondientes. | 1. Redactar los Protocolos de calificación de equipo que lo requieren. 2. Ejecución de las calificaciones de los equipos una vez publicado el protocolo correspondiente. | 1. Protocolos de calificación de equipos 2. Calificación de los equipos | 20/7/2018 | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Jefe del Departamento de Validación de equipos |
| 6.4.4 Equipamiento | 1. Procedimiento para la evaluación de condiciones de operación del equipo. | 1. Redactar procedimiento para instalación, uso y evaluación de condiciones de operación del equipo. | 1. Procedimiento para la evaluación de condiciones de operación del equipo, incluyendo requisitos de instalación e uso | 26/4/2018 | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Jefe del Departamento de Validación de equipos / Gerente del Área de Aseguramiento de la Calidad |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|------------------------------------|--|--|---|------------|----------------------------|--|--|
| 6.4.5 Equipamiento | 1. Capacitaciones a los analistas sobre el cálculo de incertidumbres de medida | 1. Capacitar mediante cursos y talleres, a los analistas sobre el cálculo de incertidumbres de medida. | 1. Capacitaciones, cursos y talleres impartidos a los analistas sobre el cálculo de incertidumbres de medida. | | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Jefe del Departamento de Recursos Humanos / Gerente del Área Aseguramiento de la Calidad |
| 6.4.8 Equipamiento | 1. Redacción de metodología para la estandarización del etiquetado de los equipos presentes en el laboratorio. | 1. Redactar metodología para la identificación, de manera estándar de los equipos presentes en el laboratorio. | 1. Metodología para la identificación de los equipos presentes en el laboratorio. | 20/7/2018 | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Jefe del Departamento de Validación de equipos / Gerente del Área de Aseguramiento de la Calidad |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|------------------------------------|--|---|--|------------|----------------------------|--|--|
| 6.4.9 Equipamiento | <p>1. Implementación de procedimiento para la identificación oportuna y definida, de los equipos fuera de servicio, defectuosos o en mal estado.</p> <p>2. Procedimiento para identificación del efecto de desviaciones.</p> | <p>1. Diseñar y promulgar, de manera oficial, procedimiento para la identificación de equipos fuera de servicio, defectuosos o en mal estado, así como el procedimiento para identificación del efecto de desviaciones.</p> | <p>1. Procedimiento para la identificación de equipos fuera de servicio, defectuosos o en mal estado presentes en el laboratorio. 2. Procedimiento para identificación del efecto de desviaciones.</p> | 5/7/2018 | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Jefe del Departamento de Validación de equipos / Gerente del Área de Aseguramiento de la Calidad |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|------------------------------------|--|--|--|------------|----------------------------|--|--|
| 6.4.10 Equipamiento | 1. Redacción de procedimientos para desarrollar las comprobaciones intermedias a los equipos. | 1. Diseñar y promulgar, de manera oficial, procedimiento para la ejecución de comprobaciones intermedias a los equipos. | 1. Procedimiento para la ejecución de comprobaciones intermedias a los equipos. | 19/07/2018 | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Jefe del Departamento de Validación de equipos / Gerente del Área de Aseguramiento de la Calidad |
| 6.4.11 Equipamiento | 1. Conocimiento los requerimientos del método en cuanto a exactitud de las mediciones. 2. Análisis de resultados obtenidos en las calibraciones de equipos. | 1. Determinar los requerimientos del método en exactitud de las mediciones. 2. Comprobar la conformidad de los resultados en las calibraciones. | 1. Definición de la exactitud y requerimientos del método. 2. Comprobación de los resultados obtenidos. | 3/8/2018 | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Jefe del Departamento de Validación de equipos / Gerente del Área de Aseguramiento de la Calidad |
| 6.4.12 Equipamiento | 1. Sistema de documentación que incluya tanto los mantenimientos como las desviaciones y demás medidas de ajustes para en los equipos presentes en el laboratorio. | 1. Implementar un sistema de documentación que incluya tanto los mantenimientos, desviaciones y demás medidas de ajustes para en los equipos presentes en el laboratorio | 1. Sistema de documentación sobre mantenimientos, desviaciones y demás medidas de ajustes para en los equipos presentes en el laboratorio. | 3/8/2018 | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Jefe del Departamento de Ingeniería / Jefe del Departamento de Validación de equipos |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|------------------------------------|--|---|--|------------|----------------------------|--|--|
| 6.4.12 Equipamiento | 2. Cambios y reasignación de responsabilidades asociadas a procesos de ajustes de los equipos. | 2. Cambios de responsabilidades en ajustes de los equipos. | 2. Reasignación de responsabilidades asociadas a procesos de ajustes de los equipos. | | | | Gerente Área de Aseguramiento de la Calidad / Departamento de Metrología |
| 6.4.13 Equipamiento | 1. Actualización de registros de los equipos presentes en el Laboratorio de Control de Calidad. | 1. Actualizar y completar en caso de ser necesario, los registros de los equipos presentes en el Laboratorio de Control de Calidad. | 1. Registros actualizados de equipos presentes en el Laboratorio de Control de Calidad | 18/4/2018 | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Jefe del Departamento de Validación de equipos / Gerente Área de Aseguramiento de la Calidad |
| 6.5.2 Trazabilidad metrológica | 1. Documentación en el manual de calidad y procedimientos relacionados, la necesidad de utilizar el SI. 2. Capacitaciones sobre el SI para todo el personal que realice anotaciones de este tipo. | 1. Actualización del manual de calidad y procedimientos asociados, del uso exclusivo del SI. 2. Capacitaciones al personal sobre el uso del SI. | 1. Manual de calidad y procedimientos actualizados en uso exclusivo del SI. 2. Preparación mediante capacitaciones periódicas al personal sobre el uso correcto del SI. | 24/5/2018 | Establecida por la empresa | Calificación (equipos, servicios y máquinas) | Gerente del Área de Aseguramiento de la Calidad / Jefe del Departamento de Metrología |

| Sección de INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Faltante | Actividades | Metas y resultados | Fecha meta | Fecha culminación | Procesos involucrados | Responsables |
|---|---|--|---|------------|----------------------------|-----------------------|--|
| 6.6.2 Productos y servicios suministrados externamente | 1. Actualización de los criterios de aceptación, para evaluar a cada agente externo antes de su contratación, considerando los aspectos establecidos en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017. | 1. Actualizar los criterios de aceptación, para evaluar a cada agente externo, considerando los aspectos establecidos en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017. 1. Ampliar el alcance de las evaluaciones efectuadas a los proveedores de insumos, considerando la evaluación al cumplimiento de competencias y desempeño técnico. | 1. Actualización de criterios de aceptación, para evaluación a cada agente externo, considerando lo establecido la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017. | 20/4/2018 | Establecida por la empresa | Sistema documental | Gerente del Área de Aseguramiento de la Calidad |
| 6.6.3 Productos y servicios suministrados externamente | 1. Identificación de los requisitos de competencia de los proveedores que pueden afectar la validez de los resultados. | | 1. Actualización de las evaluaciones efectuadas a los proveedores de insumos. | 20/4/2018 | Establecida por la empresa | Sistema documental | Gerente del Área de Aseguramiento de la Calidad / Jefe del Departamento de Compras |

OBJETIVO 3: ESTIMACIÓN DE COSTOS Y DETERMINACIÓN DEL ALCANCE DE ACREDITACIÓN

En este objetivo se presenta la estimación de costos asociados al proceso de acreditación del Laboratorio de Control de Calidad bajo la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, con el fin de seleccionar el alcance de acreditación.

Para efectuar el proceso de selección del producto farmacéutico formulado en la compañía que incluya en sus métodos analíticos las pruebas fisicoquímicas deseables para llevar a cabo el proceso de acreditación del Laboratorio de Control de Calidad bajo la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, se efectuó una investigación de los registros con que cuenta la compañía, con el fin de determinar los productos de mayor importancia en cuanto a ventas y reconocimiento a nivel nacional e internacional.

Por lo tanto, para un periodo de cuatro años (2015-2018) se analizaron los porcentajes de venta de doce fármacos. La escogencia de esta cantidad de productos se debió a que presentan los mayores porcentajes de venta lo cual, se mantuvo prácticamente constante durante el periodo de análisis como se muestra en el Cuadro II.

Cuadro II. Ventas de fármacos en periodo de cuatro años (Stein Corp, 2018)

| Producto | Mercado institucional | Mercado Privado | Porcentaje en ventas (%) | | | |
|----------|-----------------------|-----------------|--------------------------|------|------|------|
| | | | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 |
| A | x | | 19,0 | 21,4 | 25,8 | 22,3 |
| B | | x | 25,2 | 20,3 | 23,3 | 24,7 |
| C | | x | 10,2 | 15,0 | 8,8 | 9,7 |
| D | x | | 8,0 | 6,5 | 7,8 | 7,6 |
| E | | x | 10,3 | 8,0 | 7,5 | 8,3 |
| F | | x | 7,0 | 7,5 | 7,0 | 7,0 |
| G | x | | 4,2 | 4,6 | 4,3 | 4,3 |
| H | | x | 6,0 | 5,9 | 6,2 | 6,0 |
| I | x | | 2,3 | 2,4 | 2,0 | 2,5 |
| J | | x | 3,2 | 3,5 | 3,0 | 3,1 |
| K | x | | 3,1 | 3,2 | 3,1 | 3,0 |
| L | | x | 1,5 | 1,7 | 1,2 | 1,5 |

Adicionalmente, en la Figura 2 se muestra el comportamiento de ventas de los productos de mayor impacto en la economía de la empresa durante el periodo establecido para el análisis.

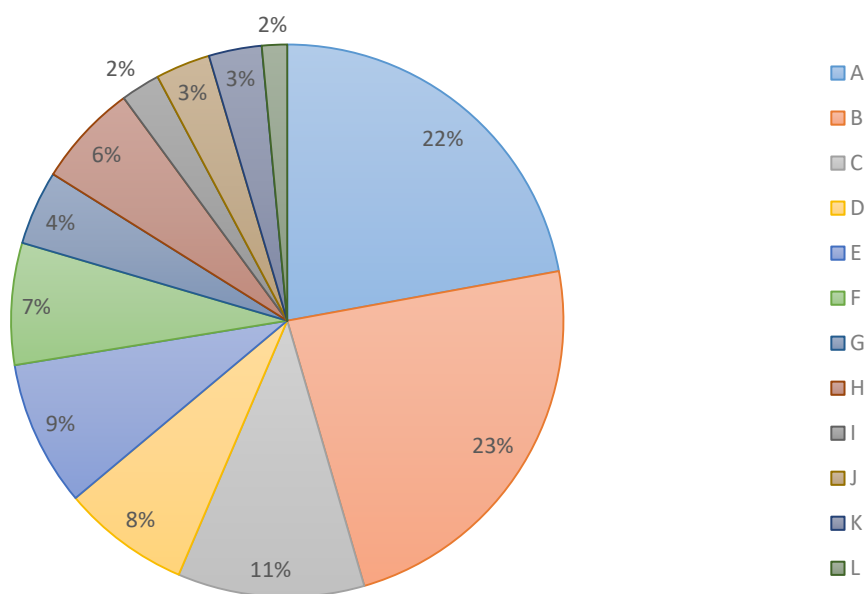


Figura 2. Porcentajes de ventas de productos farmacéuticos en el periodo 2015-2018

Una vez seleccionados estos productos a partir de sus porcentajes de venta y rentabilidad de la compañía, se analizó cada método analítico con la finalidad de estudiar y tomar una decisión acerca del producto y las pruebas fisicoquímicas involucradas en el proceso de acreditación. Cabe mencionar que, para esto, se empleó tanto la farmacopea británica (BP) como la farmacopea estadounidense (USP) para comparar los métodos presentes en ellas.

Por limitaciones de disponibilidad actual de ciertos equipos en el Laboratorio de Control de Calidad, los cuales, resultan necesarios para la ejecución de algunas pruebas fisicoquímicas deseables para la acreditación, se delimitó el listado a tres opciones cabe resaltar que estas a su vez, son las que presentaron los mayores porcentajes de ventas en el periodo establecido.

Para estos tres productos, se efectuó una estimación de los costos asociados a la acreditación de cada prueba fisicoquímica como se muestra en el Cuadro III.

Cuadro III. Opciones viables para proceso de acreditación

| Producto farmacéutico | Pruebas fisicoquímicas |
|-----------------------|---|
| Producto A | Potencia, Uniformidad de dosis, Compuestos Relacionados, Disolución |
| Producto B | Potencia, Uniformidad de dosis, Disolución, Solventes Residuales |
| Producto C | Potencia, Uniformidad de dosis, Disolución, Impurezas |

Es importante mencionar que, para la validación de dichas pruebas en las instalaciones del Laboratorio de Control de Calidad, indistintamente del producto seleccionado se deben efectuar inversiones que aseguren la obtención de resultados confiables que garanticen el cumplimiento de los límites de aceptación.

Por lo tanto, se realizó una discriminación detallada de cada método analítico considerando los requerimientos necesarios en cristalería, equipos, reactivos, personal (capacitaciones), instalaciones y demás insumos necesarios para efectuar la validación de estas pruebas.

Para el Producto A, cuyo mercado corresponde al sector institucional, los insumos necesarios los que se muestran en el Cuadro IV.

Cuadro IV. Insumos para validación de pruebas fisicoquímicas del Producto A

| Insumo | Característica | Cantidad requerida | Necesidad de compra |
|-------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Equipo | Espectrofotómetro UV | 1 | NO |
| | Disolutor | 1 | NO |
| | Balanza analítica | 1 | NO |
| | HPLC | 1 | NO |
| | Baño ultrasónico | 1 | NO |
| | Plantilla de calentamiento | 2 | NO |
| Cristalería | Pipetas volumétricas | 101 | SI |
| | Balones aforados | 195 | SI |
| | Estándar base | 1 | SI |
| Estándar primario | Estándares Compuestos Relacionados | 3 | SI |

Para el Producto B, cuyo mercado de venta es el sector privado, se efectuó una estimación similar que se muestra en el Cuadro V.

Cuadro V. Insumos para validación de pruebas fisicoquímicas del Producto B

| Insumo | Característica | Cantidad requerida | Necesidad de compra |
|-------------------|----------------------------|--------------------|---------------------|
| Equipo | Espectrofotómetro UV | 1 | NO |
| | Disolutor | 1 | NO |
| | Balanza analítica | 2 | NO |
| | Baño ultrasónico | 1 | NO |
| | Plantilla de calentamiento | 2 | NO |
| Cristalería | Pipetas volumétricas | 100 | SI |
| | Balones aforados | 186 | SI |
| Estándar primario | Estándar base | 1 | SI |

Finalmente, para el producto C, correspondiente al mercado privado se efectuó una estimación de costos asociados al proceso de validación de las pruebas fisicoquímicas, como se muestra en el Cuadro VI.

Cuadro VI. Insumos para validación de pruebas fisicoquímicas del Producto C

| Insumo | Característica | Cantidad requerida | Necesidad de compra |
|-------------------|----------------------------|--------------------|---------------------|
| Equipo | Espectrofotómetro UV | 1 | NO |
| | Disolutor | 1 | NO |
| | Balanza analítica | 1 | NO |
| | Baño ultrasónico | 1 | NO |
| | Plantilla de calentamiento | 1 | NO |
| Cristalería | Pipetas volumétricas | 79 | SI |
| | Balones aforados | 153 | SI |
| Estándar primario | Estándar base | 1 | SI |

Se evidenció que la empresa actualmente no cuenta con la totalidad de estos insumos por lo cual, se realizaron cotizaciones con distintas entidades nacionales e internacionales, se obtuvieron los resultados mostrados en el Cuadro VII.

Cuadro VII. Estimación de costos de acreditación

| Factor | Producto A | Producto B | Producto C |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|
| Mercado | Institucional | Privado | Privado |
| Porcentaje de ventas (periodo 2015-2018) | 22,1 % | 23,4 % | 10,93 % |
| Pruebas fisicoquímicas sometidas a acreditación | 4 | 4 | 4 |
| Compra de reactivos | \$ 1700 | \$ 1480 | \$ 1230 |
| Compra de estándares primarios para ejecución de pruebas fisicoquímicas | \$ 3000 | \$ 1500 | \$ 1300 |
| Compra de cristalería | \$ 1877 | \$ 1816 | \$ 1471 |
| Calibración de cristalería | \$ 8410 | \$ 8150 | \$ 6590 |
| Preparación del personal (capacitaciones en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017) | | | |
| Capacitación de auditor interno en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | \$ 3200 | \$ 3200 | \$ 3200 |
| Capacitación cumplimiento de requisitos generales para la competencia del laboratorio | \$ 6500 | \$ 6500 | \$ 6500 |
| Presentación del proceso de acreditación ante el ente correspondiente | \$ 6674 | \$ 6674 | \$ 6674 |
| Auditoría interna | \$ 780 | \$ 780 | \$ 780 |
| Ronda interlaboratorial | \$ 1500 | \$ 1500 | \$ 1500 |
| Total inversión | \$ 33641 | \$ 31600 | \$ 29445 |

La información anterior, se presenta de manera gráfica, en la Figura 3, se determinó que a pesar de que el Producto A resulta ser el fármaco con mayor afinidad para ser seleccionado como el alcance de acreditación, ya que, sus porcentajes de ventas durante el periodo en estudio fue constante siendo a la vez, uno de los productos con mayor nivel de comercialización, por tanto se justifica su relevancia en la empresa y su aporte en la economía del negocio en el aspecto económico, sin embargo, el Producto C implica para el proceso de acreditación una cantidad de inversión inferior.

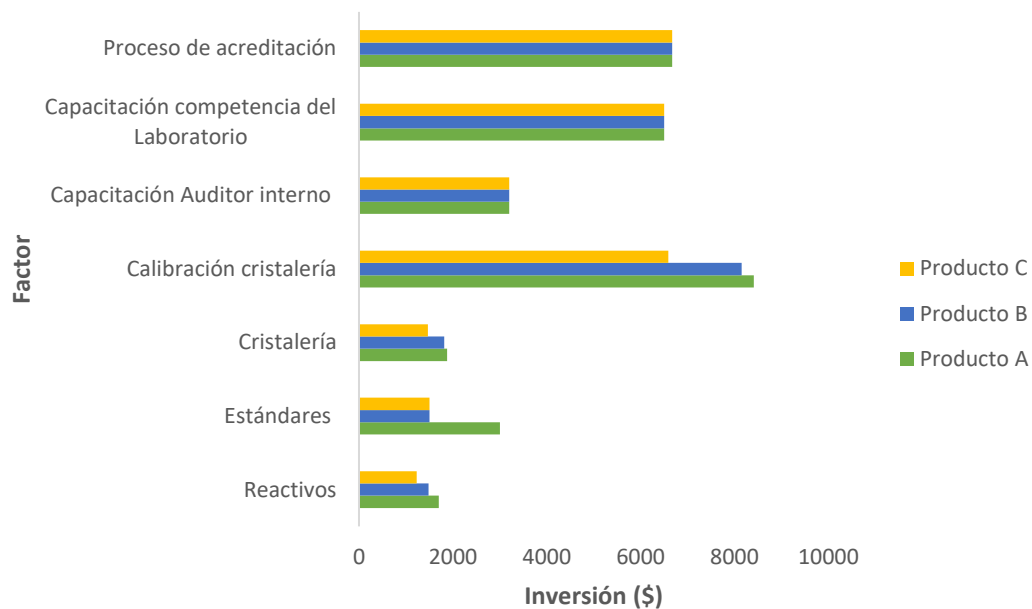


Figura 3. Inversión en acreditación según el producto farmacéutico

Es importante mencionar que, la elección del alcance de acreditación compete únicamente a los directores de la compañía, la información desarrollada en este objetivo del proyecto se presentó a la Dirección de Operaciones de Laboratorios Stein S.A. Una vez tomada la decisión por ellos se informó que el producto seleccionado como alcance de acreditación de Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 correspondió al Producto C y las pruebas fisicoquímicas mostradas anteriormente en el Cuadro III.

OBJETIVO 4: REQUISITOS DE PROCESO DE LA NORMA INTE/ISO/IEC 17025:2017

En este objetivo se presenta la metodología realizada para el cumplimiento de los requisitos de proceso de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, específicamente el Procedimiento de Ensayo y el Procedimiento Manipulación de Ítems de Ensayo del Laboratorio de Control de Calidad, considerando la situación en la cual, se encontraba la compañía farmacéutica Laboratorios Stein S.A durante el desarrollo del proyecto.

Para la verificación del cumplimiento de los requisitos de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 se efectuaron revisiones de la documentación existente (bitácoras y registros), así como entrevistas a los funcionarios encargados que laboran en el Área de Aseguramiento de Calidad con el fin de identificar el estado actual de la empresa en cuanto a los requisitos de proceso establecidos dentro del alcance de acreditación, como se muestra en el Cuadro VIII.

Cuadro VIII. Requerimiento según apartado 7 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017

| Sección de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requerimientos actuales |
|--|---|
| 7.4.1 Procedimiento para los ítems de ensayo que incluya medidas para la protección de las muestras de ensayo o calibración, de los intereses del laboratorio y del cliente, considerando acciones de seguridad considerando a su vez, las indicaciones de manipulación suministradas para ítem en específico. 7.4.2 Mecanismo de identificación de cada ítem de ensayo durante el periodo que este se encuentre en las instalaciones del laboratorio. 7.4.3 Registrar desviaciones de las condiciones especificadas una vez recibido el ítem de calibración o ensayo. Si existen confusiones con respecto a la adecuación de un ítem para ensayo o calibración, o cuando no cumpla con la descripción suministrada, es preciso consultar al cliente para aclarar las dudas anteriores a realizar cualquier proceso de análisis, documentado las evidencias de los resultados de la consulta. Cuando se requiere que el ítem se ensaye o calibre considerando una desviación de las condiciones especificadas, se debe especificar en el informe que el laboratorio queda absuelto de responsabilidades que pueden ser afectados por tal desviación. | Procedimiento Manipulación de Ítems de Ensayo |

Cabe aclarar que, en el cuadro anterior, no se mencionaron los requisitos 7.2.2 Validación de los métodos y 7.6 Evaluación de la incertidumbre de medición ya que, estos se desarrollaron como

objetivos individuales del proyecto de graduación, por lo tanto, se analizarán posteriormente.

El apartado 7.4.4 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 no aplica, ya que, por las propiedades físicas, químicas y toxicológicas del Producto C no resulta necesario el control y el almacenamiento bajo distintas condiciones a las habituales utilizadas en el Laboratorio de Control de Calidad, por lo cual, para el caso específico en estudio dicho ítem de la norma no resulta ser de cumplimiento y presencia obligatoria en el Procedimiento Manipulación de Ítems de Ensayo.

El principal hallazgo con respecto al Procedimiento Manipulación de Ítems de Ensayo se debió a que actualmente, se tiene una metodología no oficial que incluye la manipulación de ítems de una forma no específica, lo cual, evidencia que se incumple con dicho requisito.

Por tanto, se determinó la falta de registros que incluyan metodologías para el transporte, recepción, manejo, protección, almacenamiento, retención y eliminación o devolución de los elementos de prueba, un sistema de identificación inequívoca del ítem, precauciones para evitar el deterioro, contaminación, pérdida o daño del artículo durante la manipulación, transporte, almacenamiento, espera y preparación así como, instrucciones de manejo del ítem incumplen lo establecido en los requisitos de los apartados 7.4.1, 7.4.2 y 7.4.3 de la Norma INTE-ISO/IEC 17025:2017.

Comprobada la inexistencia del Procedimiento Manipulación de Ítems de Ensayo se procedió a la redacción y promulgación de este, considerando los lineamientos planteados por la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, así como los requerimientos específicos de la empresa farmacéutica. En dicho procedimiento se incluyó un sistema de identificación inequívoca del ítem, metodologías para el transporte, manejo, protección, almacenamiento y eliminación de los elementos de prueba, instrucciones de manejo del ítem y precauciones para evitar su deterioro.

Con respecto al método de ensayo, una vez definido el alcance de acreditación se documentó este procedimiento considerando criterios en cuanto a la definición de las condiciones ambientales, determinación de equipos y cristalería a utilizar, reactivos y estándares, pruebas fisicoquímicas, ecuaciones y criterios de aceptación de igual forma, se basó dicho Procedimiento de Ensayo en políticas internacionales, lineamientos de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 específicamente la sección 7 denominada Requisitos de proceso y requerimientos específicos de la compañía.

Las pruebas fisicoquímicas que se establecieron como alcance de acreditación y por tanto, dentro

del Procedimiento de Ensayo correspondieron a disolución cuya finalidad es la aproximación del comportamiento del medicamento en el cuerpo humano determinando el porcentaje de principio activo de cada muestra en estudio (Castellano, 2010), potencia cuya metodología analítica permite la determinación de la identidad y cantidad de principio activo presente en el producto (García & Soberón, 2002). Asimismo, en este Procedimiento de Ensayo se estableció la metodología a cumplir para el análisis de Uniformidad de dosis con la cual es posible la cantidad de principio activo contenida por dosis unitaria (García & Soberón, 2002). Por último, se indicó lo requerido para la determinación de Impurezas al analizar los componentes ajenos a la fórmula cualitativa y cuantitativa provenientes de procesos de fabricación, almacenamiento, muestreo y degradación de las materias primas (Castellano, 2010).

Ambos procedimientos se entregaron a la jefatura del Departamento de Control de Calidad, con la finalidad de que el encargado realizara las revisiones correspondientes para finalmente promulgar dichos procedimientos como documentación oficial y de acatamiento obligatorio por parte de todo funcionario involucrado. En la sección Anexo II del presente trabajo se encuentran estos procedimientos.

OBJETIVO 5: VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO DEL PRODUCTO C

En este objetivo se presenta la metodología realizada para la validación de las pruebas fisicoquímicas definidas dentro del alcance de acreditación de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, considerando la situación en la cual, se encontraba la compañía farmacéutica Laboratorios Stein S.A durante el desarrollo del proyecto.

La validación de cada prueba fisicoquímica elegida dentro del alcance de acreditación en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 se ejecutó a partir de un Protocolo de Validación. Dicho documento corresponde a una descripción de pruebas específicas para demostrar que a partir de un proceso en estudio se obtienen resultados que cumplan con los criterios preestablecidos de manera aceptable (García & Soberón, 2002). A falta de un Protocolo de Validación, el primer paso consistió en la redacción de uno el cual, se adjunta en la sección de Anexo III de este trabajo. Para la etapa de diseño y redacción de dicho protocolo, así como la validación de las pruebas fisicoquímicas delimitadas como alcance de acreditación se consideraron las indicaciones establecidas en la Guía de Validación de Métodos del ECA considerando (ECA, 2014):

1. Determinación de los parámetros de desempeño.
2. Establecimiento de criterios de aceptación para evaluación de parámetros de desempeño.
3. Ejecución y evaluación de resultados de la validación de parámetros de desempeño.
4. Declaración de la conformidad del método analítico.

Por lo tanto, para el cumplimiento de este objetivo de proyecto de graduación se ejecutaron tres etapas, las cuales se especifican a continuación:

- **Etapa 1: Determinación de los parámetros de desempeño**

Según la naturaleza del método analítico seleccionado, este se clasificó como método normalizado (ECA, 2014). Por lo tanto, según la Guía de Validaciones del ECA, para esta situación se requiere la verificación de los parámetros de desempeño indicados en el Cuadro IX.

Cuadro IX. Parámetros de desempeño para validación de métodos normalizados (ECA, 2014)

| Descripción | Parámetros de desempeño |
|---|---|
| Parámetros asociados a validación de métodos normalizados | Precisión, veracidad, incertidumbre, puntos de corte, linealidad, exactitud del método, especificidad, límite de detección y cuantificación, ámbito de trabajo, recuperación, efecto matriz y selectividad. |

No obstante, se determinó que, según el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) para la validación de métodos analíticos normalizados en Costa Rica (la industria farmacéutica costarricense se rige bajo sus lineamientos) los parámetros anteriores no aplican en su totalidad para las cuatro pruebas fisicoquímicas, sino simplemente los mostrados en el Cuadro X.

Cuadro X. Parámetros de desempeño para la validación del método analítico (ICS, 2006)

| Descripción | Parámetros de desempeño |
|---|--------------------------------------|
| Parámetros asociados a validación de métodos analíticos para evaluación de la calidad del producto farmacéutico | Precisión |
| | Incertidumbre de medición |
| | Linealidad |
| | Especificidad |
| | Exactitud |
| | Límite de cuantificación y detección |
| | Intervalo |

Una vez conocidos los parámetros de desempeño necesarios para la validación de métodos analíticos normalizados, fue preciso categorizar cada una de las pruebas fisicoquímicas delimitadas dentro del alcance de acreditación, como se muestran en el Cuadro XI.

Cuadro XI. Parámetros de desempeño para la validación del método analítico (ICS, 2006)

| Categoría | Descripción | Prueba fisicoquímica | Parámetros de desempeño |
|-----------|--|----------------------------------|--|
| I | Pruebas cuantitativas de ingredientes activos en productos terminados. | Potencia Uniformidad de dosis | Exactitud, Precisión, Especificidad, Linealidad, Intervalo, Incertidumbre. |
| II | Determinación de impurezas, valores límites, en productos terminados. | Impurezas | Especificidad e Incertidumbre. |
| III | Determinación de características de desempeño | Disolución | Exactitud, Precisión, Especificidad, Linealidad, Intervalo, Incertidumbre |

- **Etapla 2: Establecimiento de los criterios de aceptación para la evaluación de los parámetros de desempeño**

Se definieron los parámetros de desempeño necesarios para la verificación de cada prueba fisicoquímica a validar y se continuó con el establecimiento de cada criterio para su aprobación. Para el desarrollo de esta segunda etapa, considerando en primera instancia la Farmacopea de Estados Unidos, el RTCA y la Guía de Validación de Métodos Analíticos del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México (García & Soberón, 2002) se estableció cada parámetro de desempeño su correspondiente criterio de aceptación.

Los criterios de aceptación correspondiente a cada parámetro de desempeño para los métodos analíticos de Potencia, Uniformidad de dosis y Disolución se indican en el Cuadro XII.

Cuadro XII. Criterios de aceptación de métodos Potencia, Uniformidad de dosis y Disolución (ICS, 2006)

| Parámetro de desempeño | Criterios de aceptación | | |
|---|--|--|--|
| | 1 | 2 | 3 |
| Especificidad | La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito | El porcentaje de placebo en las muestras debe ser $\leq 3\%$ | El pico principal debe ser puro |
| Linealidad e intervalo del sistema | Coefficiente de correlación: $0,995 < r^2 < 1,00$ | Distribución aleatoria de los residuos | Porcentaje de principio activo en soluciones patrón: $\leq 3\%$ |
| Linealidad e intervalo del método | Coefficiente de correlación: $0,995 < r^2 < 1,00$ | Distribución aleatoria de los residuos | Porcentaje de principio activo en soluciones muestras: $\leq 3\%$ |
| Exactitud | Porcentaje de recuperación promedio entre 98 % y 102 % | Coefficiente de variación $< 2\%$ | - |
| Precisión Veracidad Incertidumbre de medición | Coefficiente de variación $< 2\%$ Evaluación de resultados de rondas de comparación interlaboratorial | | |
| | - | - | - |

Por otro lado, los criterios de aceptación correspondiente a cada parámetro de desempeño para el método de Impurezas se muestran en el Cuadro XIII.

Cuadro XIII. Criterios de aceptación de método Impurezas (ICS, 2006)

| Parámetro de desempeño | Criterios de aceptación | | |
|------------------------------------|---|--|--|
| | 1 | 2 | 3 |
| Especificidad | Porcentaje de placebo en las muestras debe ser $\leq 0\%$ | Los picos de impurezas conocidas deben ser puros | |
| Linealidad e intervalo del sistema | Coefficiente de correlación: $0,995 < r^2 < 1,00$ | Distribución aleatoria de los residuos | Porcentaje de principio activo en soluciones placebo: $\leq 0\%$ |
| Linealidad e intervalo del método | Coefficiente de correlación: $0,995 < r^2 < 1,00$ | Distribución aleatoria de los residuos | Porcentaje de principio activo en soluciones placebo: $\leq 0\%$ |
| Exactitud | Porcentaje de recuperación promedio entre 98 % y 102 % | Coefficiente de variación $< 2\%$ | - |
| Precisión | | Coefficiente de variación $< 2\%$ | |
| Veracidad | Evaluación de resultados de rondas de comparación interlaboratorial | | |
| Incertidumbre de medición | - | - | - |

- **Etapas 3: Ejecución y evaluación de los resultados obtenidos en la validación de los parámetros de desempeño**

Una vez finalizada la etapa de diseño y redacción del Protocolo de Validación, este se entregó al Departamento de Control de Calidad de la empresa con la finalidad de que la jefatura revisara dicho documento pronunciando así la aprobación de este, para ser utilizado tanto en la validación del método analítico en cuestión como en próximas validaciones.

Se sometió dicho documento a revisión durante un periodo de tres meses, este fue aprobado y finalmente promulgado como PEO (Procedimiento Estándar de Operación) de la compañía farmacéutica. Una vez aprobado este PEO se inició la etapa de validación de las pruebas fisicoquímicas.

Cabe destacar que a pesar de que el Protocolo de Validación se desarrolló conforme a los requerimientos establecidos en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 y en las normativas nacionales e internacionales anteriormente citadas con respecto a los parámetros de desempeño considerando a su vez, metodología de cálculo y criterios de aceptación para cada prueba fisicoquímica, sin

embargo, la jefatura del Área de Control de calidad no consideró en su totalidad el cumplimiento de estos requisitos por motivo de suspensión temporal del proceso de acreditación del Laboratorio de Control de Calidad así como otras razones privadas de la empresa. Por lo tanto, a pesar de que las validaciones de las pruebas fisicoquímicas se desarrollaron de manera adecuada en cuanto a condiciones ambientales, personal, reactivos, insumos e instalaciones del laboratorio, reflejado esto en los resultados obtenidos para que el Procedimiento de Validación sea acorde al cumplimiento de los requisitos de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017, la empresa realizará las mejoras pertinentes para optar por la acreditación del laboratorio cuando retome dicho procedimiento de acreditación.

Para la determinación de la especificidad del método analítico del Producto C correspondiente a las pruebas fisicoquímicas de Potencia y Uniformidad de dosis, se emplearon tres muestras placebo y tres muestras patrón. Una vez calculados los porcentajes de placebo en muestras, cuyos valores obtenidos fueron inferiores al valor máximo del criterio de aceptación ($\leq 3\%$) la especificidad resultó validada adecuadamente. Por lo tanto, la metodología seleccionada para el análisis y los insumos seleccionados de materia prima, equipos, instrumentación, condiciones ambientales, así como el personal empleados en la ejecución de estas pruebas fisicoquímicas resultaron aceptables, se demostró esto con la respuesta cuantitativa del analito en cada una de las mezclas sin ser el alterado el principio activo con agentes externos y a su vez con posibles impurezas y productos de degradación presentes en el Producto C.

Continuando con las pruebas fisicoquímicas de Potencia y la Uniformidad de dosis, en la etapa de determinación del parámetro de linealidad del sistema se realizaron tres réplicas mediante metodología HPLC. Para la réplica 1 se representó el comportamiento de la lectura en función de la concentración de la muestra mediante el gráfico de la Figura 4.

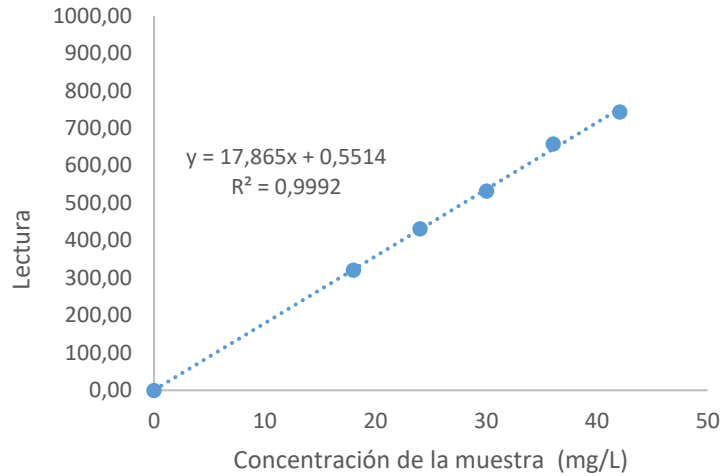


Figura 4. Linealidad de la réplica 1 para las pruebas fisicoquímicas de Potencia y la Uniformidad de dosis

Según la figura anterior, los cálculos asociados y los criterios de aceptación conforme a los resultados obtenidos, la linealidad del sistema se aprobó y validó.

El mismo procedimiento se efectuó con los datos de la réplica 2, demostrados estos en la Figura 5.

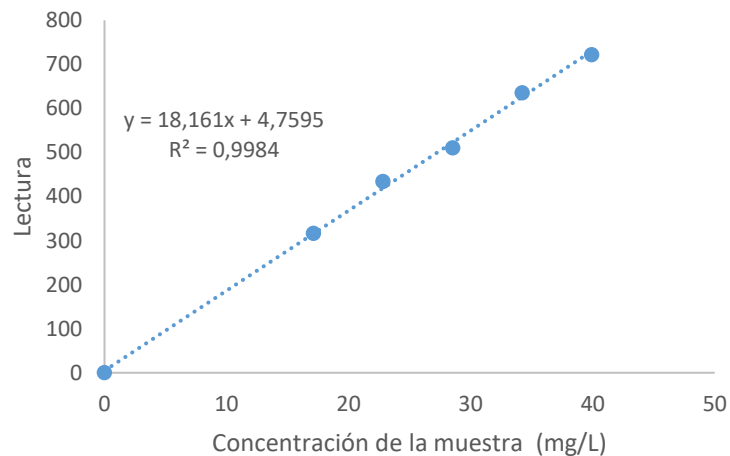


Figura 5. Linealidad de la réplica 2 para las pruebas fisicoquímicas de Potencia y la Uniformidad de dosis

De igual modo, la linealidad del sistema se aprobó y validó, cumpliéndose así, ambos criterios de aceptación.

Finalmente, para la réplica 3 se desarrolló la misma metodología de cálculo aplicada tanto a la réplica 1 como a la réplica 2, mostrada en la Figura 6.

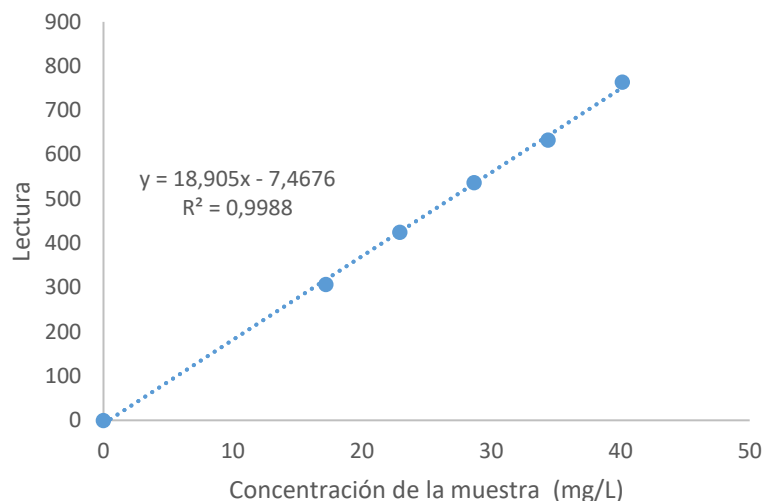


Figura 6. Linealidad de la réplica 3 para las pruebas fisicoquímicas de Potencia y la Uniformidad de dosis

Como se comprobó, para las tres réplicas la linealidad del sistema se cumplió satisfactoriamente las necesidades requeridas. Con cada uno de los resultados obtenidos, mostrados en las figuras anteriores, se demostró la obtención en todo en el intervalo de concentraciones, de una respuesta proporcional entre la concentración del analito y la lectura del equipo HPLC empleado. Por lo tanto, se estableció que estas pruebas fisicoquímicas se validaron en dicho parámetro de desempeño.

Aunado a los análisis anteriores correspondiente a las tres réplicas se determinó la linealidad respecto a los valores residuales con la finalidad de comprobar la ausencia de tendencias, se determinó la concentración real en función de la lectura, el intercepto y la pendiente de cada réplica y comparando cada una de estas con la concentración teórica. En la Figura 7 se muestran los datos.

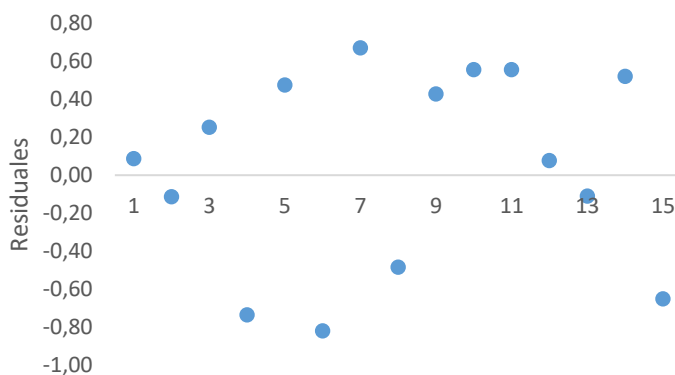


Figura 7. Valores Residuales de las tres réplicas

Como se observó en la Figura 7, no existió tendencia en cuanto a los valores residuales calculados por lo cual, al no existir un comportamiento homogéneo los resultados obtenidos para la linealidad del sistema se aprueban.

Continuando con las pruebas fisicoquímicas de Potencia y Uniformidad de dosis para el parámetro de desempeño de exactitud, se empleó la técnica de adición de estándar al placebo. Entonces para su determinación, se efectuó el análisis para tres muestras en tres distintos valores o porcentajes considerando el valor inferior, medio y superior del intervalo seleccionado de trabajo seleccionado, según las consideraciones descritas detalladamente en el Protocolo de Validación. Con el porcentaje de recuperación promedio y el coeficiente de variación para los tres casos se aprobaron los resultados obtenidos en la validación de la exactitud, según el cumplimiento logrado con los criterios de aceptación lo cual, se demostró la cercanía entre el valor obtenido contra el criterio de aceptación.

Al igual que en la determinación de la exactitud, para la evaluación del parámetro de desempeño de precisión del método se ejecutó el análisis en tres diferentes casos considerando el valor inferior, medio y superior del intervalo de trabajo, empleando a su vez, los datos obtenidos durante la etapa de determinación de exactitud específicamente los porcentajes de recuperación, desviación estándar y coeficiente de variación. Con los resultados logrados, se demostró la similitud entre estos datos, presentes en la serie de mediciones con las muestras analizadas de la misma mezcla, lo cual, otorgó la validación de ambas pruebas fisicoquímicas en dicho parámetro de desempeño.

Para la validación de la prueba fisicoquímica Disolución se efectuó el mismo análisis correspondiente a las pruebas de Potencia y Uniformidad de dosis. La especificidad del método correspondiente a la Disolución con las muestras placebo y muestras patrón se quedó demostrada con los valores obtenidos al ser estos inferiores al valor máximo del criterio de aceptación ($\leq 3\%$) por lo cual, se demostró que la metodología, especificaciones seguidas e insumos elegidos resultaron adecuados alcanzando una respuesta del analito sin alteraciones del principio activo del Producto C.

Como se muestra en la Figura 8, el comportamiento proporcional de linealidad del método correspondiente a la réplica 1 se logró.

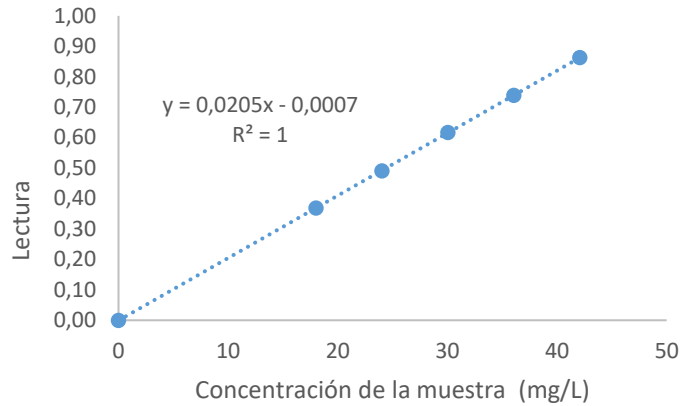


Figura 8. Linealidad de la réplica 1 para la prueba fisicoquímica Disolución

En la Figura 9, se muestra a su vez que la linealidad correspondiente a la réplica 2 también resultó conforme a los criterios de aceptación, por lo tanto, se validó la misma.

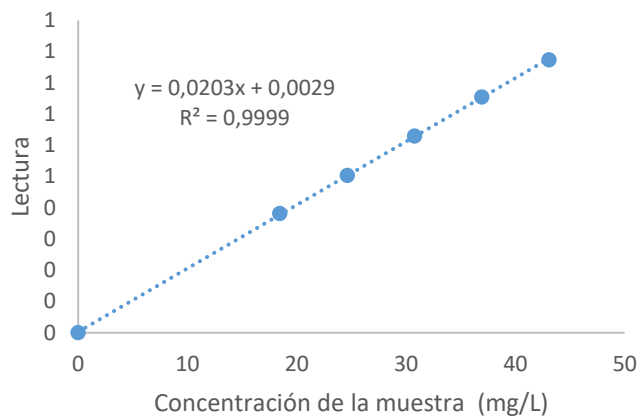


Figura 9. Linealidad de la réplica 2 para la prueba fisicoquímica Disolución

Por último, la comprobación de la linealidad del sistema para la réplica 3 representada en la Figura 10, se determinó la respuesta proporcional entre las variables en estudio, por lo que se validó este parámetro de desempeño para la prueba fisicoquímica de Disolución.

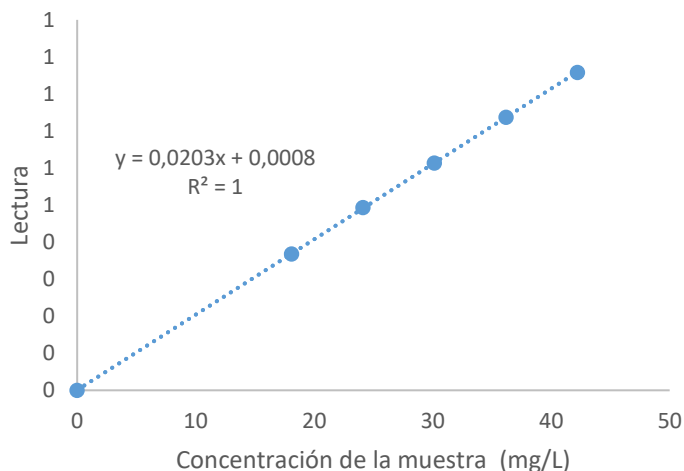


Figura 10. Linealidad de la réplica 3 para la prueba fisicoquímica Disolución

Los resultados correspondientes al análisis de Residuales para la prueba fisicoquímica de Disolución de cada réplica se muestran la Figura 11.

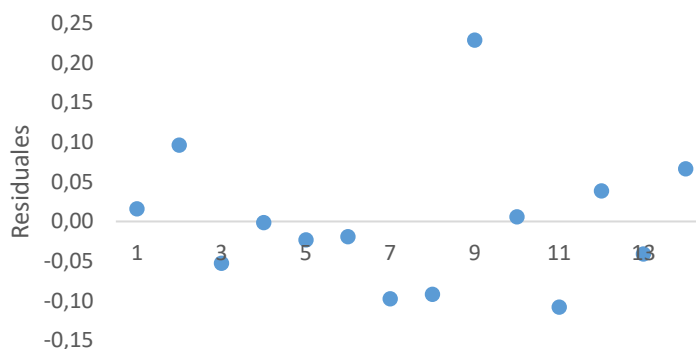


Figura 11. Valores Residuales de las tres réplicas

Se observa que no existió tendencia definida en cuanto a los valores residuales calculados, por lo cual, al no ser un comportamiento homogéneo, los resultados obtenidos para la linealidad del sistema se aprueban.

Respecto al parámetro de exactitud, el porcentaje de recuperación promedio y el coeficiente de variación para los tres casos estudiados se aprobaron, ya que estos cumplieron con los requerimientos demostrando así, la aproximación entre el valor obtenido y el valor del criterio de aceptación.

Durante la etapa de determinación de repetibilidad para la prueba fisicoquímica de Disolución, al igual que las pruebas fisicoquímicas anteriormente comentadas, se emplearon los datos de

porcentajes de recuperación, desviación estándar y coeficiente de variación. Con los datos medidos se comprobó que tanto la ejecución de la prueba fisicoquímica, los insumos empleados para el desarrollo de esta metodología, así como las condiciones operativas se obtuvieron resultados precisos en el tiempo designado para el análisis, lo que a su vez corresponde al objetivo de este parámetro de desempeño.

Finalmente, con respecto a la prueba fisicoquímica de Impurezas como se especificó anteriormente, únicamente se requirió validar el parámetro de desempeño de especificidad. Para la determinación de este se emplearon tres muestras de placebo y tres muestras patrón se obtuvieron los resultados de concentración. Calculadas las concentraciones de cada muestra y de cada estándar utilizado se procedió al cálculo de los parámetros de desempeño y su posterior comparación con los criterios de aceptación. Con el criterio de aceptación establecido de que porcentaje de placebo en muestras debe ser $\leq 0\%$, se aprobó los resultados y por ende la validación de la prueba fisicoquímica.

- **Etapa 4: Declaración de la conformidad del método analítico**

Finalmente, obtenidos los resultados en la evaluación de los parámetros de desempeño correspondientes a cada prueba fisicoquímica, se promulgó un informe de carácter oficial para la empresa Laboratorios Stein S.A, en el cual se detalló toda la información necesaria que dé fe de la validación del método analítico del Producto C.

OBJETIVO 6: ESTIMACIÓN DE INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN DE CADA PRUEBA FISCOQUÍMICA VALIDADA CORRESPONDIENTE AL PRODUCTO C

Como parte del proceso de validación de las pruebas fisicoquímicas definidas dentro del alcance de acreditación resulta necesaria la determinación de la incertidumbre de medida. El procedimiento seguido para la determinación de dicha incertidumbre asociada a cada resultado obtenido se ejecutó mediante cuatro etapas:

Etapa 1: Especificación del mensurando

Como se indicó anteriormente, el proceso de validación del método analítico del producto farmacéutico seleccionado para la acreditación conlleva la ejecución de pruebas fisicoquímicas lo cual, demuestra que cada una de estas corresponde al mensurando. A continuación, se indica para cada mensurando la función de medición.

1. Potencia: se determina el porcentaje de Principio activo a partir de la ecuación (1):

$$\% = \frac{C_{st}}{C_{mt}} * \frac{r_u}{r_s} * \frac{PM_{Principio\ activo}}{PM_{Producto\ C}} * 100 \quad (1)$$

Donde,

C_{st} : Concentración del estándar de Producto C, mg/L

C_{mt} : Concentración de la muestra, mg/L

r_u : Respuesta pico obtenida de la preparación de la muestra, adim

r_s : Respuesta pico de Estándar de Producto C, obtenida de la preparación estándar, adim

$PM_{Principio\ activo}$: Peso molecular de Principio activo, g/mol

$PM_{Producto\ C}$: Peso molecular de Producto C, g/mol

100: Factor de porcentaje, adim

2. Uniformidad de dosis: prueba fisicoquímica mediante la cual, se evalúa la medida de homogeneidad del producto, a partir de la ecuación (1).
3. Disolución: se determina el porcentaje de Principio activo, obteniendo así, una aproximación del comportamiento del medicamento en el cuerpo humano, empleando la ecuación (2):

$$\% = \frac{\text{Medio disolución}}{\text{Etiquetado}} * C_{st} * \frac{A_u}{A_s} * \frac{PM_{Principio activo}}{PM_{Producto C}} * \frac{v_m}{a_m} * 100 \quad (2)$$

Donde,

Medio disolución: Volumen de canasta de disolutor empleado, L.

Etiquetado: Valor teórico de Principio activo de Producto C reportada, mg

C_{st}: Concentración del Estándar de Producto C, mg/L

A_u: Absorbancia de la solución muestra, m

A_s: Absorbancia de la solución Estándar de Producto C, m

v_m: Volumen de balón utilizado en la preparación de la muestra, mL

a_m: Alícuota utilizada en la preparación de la muestra, mL

PM_{Principio activo}: Peso molecular de Principio activo, g/mol

PM_{Producto C}: Peso molecular de Producto C, g/mol

100: Factor de porcentaje, adim

4. Impurezas: derivadas por la degradación de algunos de los componentes de la muestra como por el proceso de producción, implementando la ecuación (1).

- **Etap 2: Identificación de las fuentes de incertidumbre**

La identificación de las fuentes de incertidumbre de Potencia, Uniformidad de dosis e Impurezas se realizó mediante un diagrama de causa-efecto el cual, se detalla en la Figura 12.

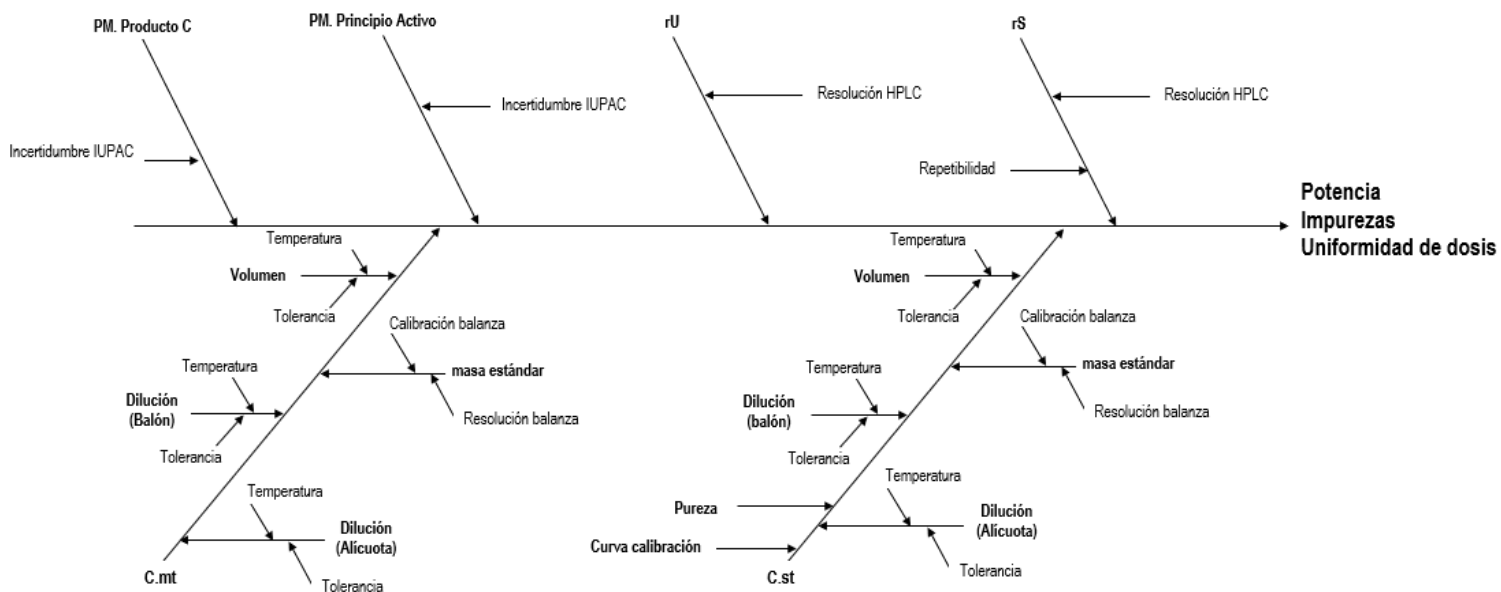


Figura 12. Diagrama causa-efecto de pruebas fisicoquímicas Potencia, Uniformidad de dosis e Impurezas

Por otro lado, las contribuciones a la incertidumbre asociada al mensurando de Disolución, se muestran en la Figura 13.

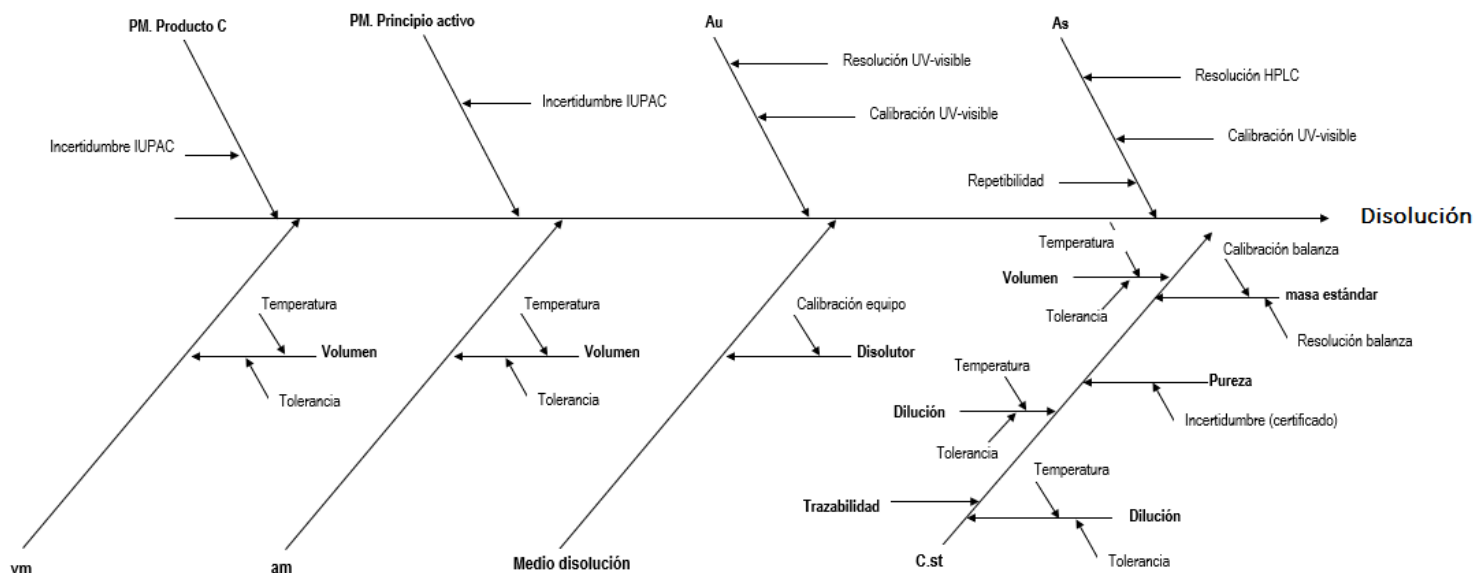


Figura 13. Diagrama causa-efecto de prueba fisicoquímica Disolución

- **Etapa 3: Determinación de la incertidumbre**

Se realizó una determinación de cada componente individual que contribuye al cálculo de la incertidumbre asociada a cada prueba fisicoquímica, esta información se detalla en el apartado B de la sección de Apéndices.

- **Etapa 4: Cálculo de la incertidumbre de medida**

Definida cada fuente de incertidumbre, la contribución correspondiente a cada prueba fisicoquímica se expresó como desviación estándar según la metodología para dar una incertidumbre estándar combinada considerando todos los cálculos necesarios. De este modo, para cada una de las réplicas correspondientes a las pruebas fisicoquímicas se obtuvo la afectación de cada factor de variabilidad y por ende, la dispersión de los resultados declarada esta como la incertidumbre de medida. Al desconocer la magnitud de dicho valor verdadero, se eligió el 95 % de confianza correspondiente a dos veces la desviación estándar obteniendo así un intervalo el cual, resultó en la incertidumbre expandida.

Cabe aclarar que para el cálculo de la incertidumbre asociada a la pureza del estándar y por ende, empleado en la determinación de la concentración de este (C_{st}), se empleó el certificado del proveedor ($99,99 \pm 0,01$ %). Por lo tanto, como se siguió estrictamente el procedimiento

especificado del fabricante para la utilización y manipulación del reactivo evitando su contaminación, no se consideró ninguna incertidumbre adicional del valor dado en el certificado.

En el Cuadro XIV se muestran los resultados de la incertidumbre de medida correspondiente a la prueba fisicoquímica Potencia para las tres réplicas realizadas.

Cuadro XIV. Resultados obtenidos de la prueba fisicoquímica Potencia

| Prueba fisicoquímica: Potencia | | | |
|--------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| Réplica | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| (97,5897 ± 0,0007) % | (97,136 ± 0,001) % | (97,2461 ± 0,0009) % | (97,467 ± 0,001) % |

En cada incertidumbre asociada a cada réplica se demostró el control y aseguramiento efectivo durante la ejecución de esta prueba fisicoquímica. Por otro lado, el personal y los equipos instrumentales del Laboratorio de Control de Calidad elegidos para la determinación de Potencia del Producto C contaron con alto nivel de calificación, con la aceptación de los tres valores de Potencia alcanzados, precisión entre estos y el dato de incertidumbre asociado.

En la Figura 14, se muestra en forma gráfica las contribuciones asociadas a la incertidumbre de la prueba fisicoquímica Potencia correspondiente a la réplica 1.

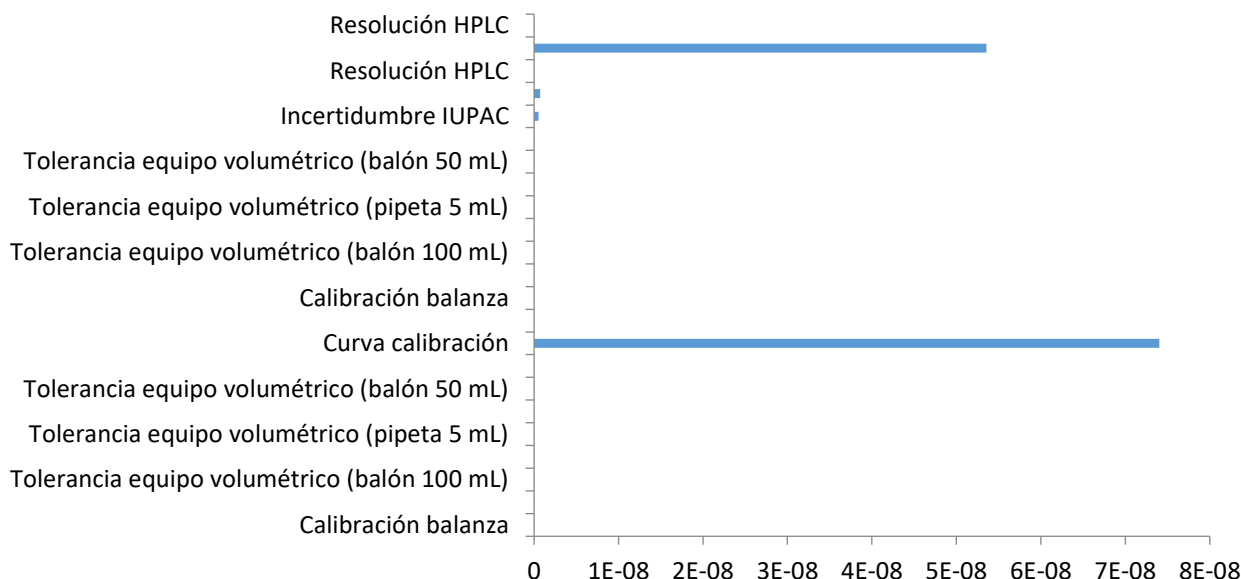


Figura 14. Contribuciones a la incertidumbre de medida Potencia para réplica 1

Como se evidenció en la Figura 14, la mayor contribución correspondió a la incertidumbre de la curva de calibración. Es por esto que, la capacidad del método analítico en estudio, para lograr la obtención de resultados de Potencia, directamente proporcionales a la concentración del principio activo en la muestra analizada de Producto C, se vio afectada posiblemente por la elección no adecuada del intervalo de trabajo. Por otro lado, como en el procedimiento de curva de calibración se compara una propiedad del analito, en este caso la Potencia, con la de estándares de concentración conocida del mismo analito, empleando métodos y equipos apropiados para mediciones del principio activo, la escogencia y manipulación de estos durante la ejecución de la prueba no fue la correcta, afectando de este modo, la validez en los resultados.

Por otro lado, a pesar de que la cristalería utilizada para el cálculo de las concentraciones del estándar y de las muestras no fue calibrada, por lo que se utilizaron datos teóricos, no existió una contribución significativa al valor de incertidumbre expandida. Sin embargo, lo anterior no excluye la necesidad de calibrar el material volumétrico para realizar de nuevo las mediciones y obtener así, un dato idóneo de incertidumbre.

En el Cuadro XV, se muestran los resultados de la incertidumbre de medida correspondiente a la prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para las tres réplicas realizadas.

Cuadro XV. Resultados obtenidos de la prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis

| Prueba fisicoquímica: Uniformidad de dosis | | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| Réplica | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| (106,583 ± 0,002) % | (106,806 ± 0,002) % | (105,787 ± 0,002) % | (105,009 ± 0,002) % |

Aunado a lo que se mencionó para la prueba fisicoquímica Potencia, los instrumentos de medición, reactivos, así como los patrones de referencia elegidos para el desarrollo de estas pruebas fisicoquímicas de Potencia y Uniformidad de Dosis resultaron conformes a los requerimientos, por ende, la aprobación de los resultados fue posible. En la Figura 15 se demuestra en forma gráfica las contribuciones asociadas a la incertidumbre de la prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para la réplica 1.

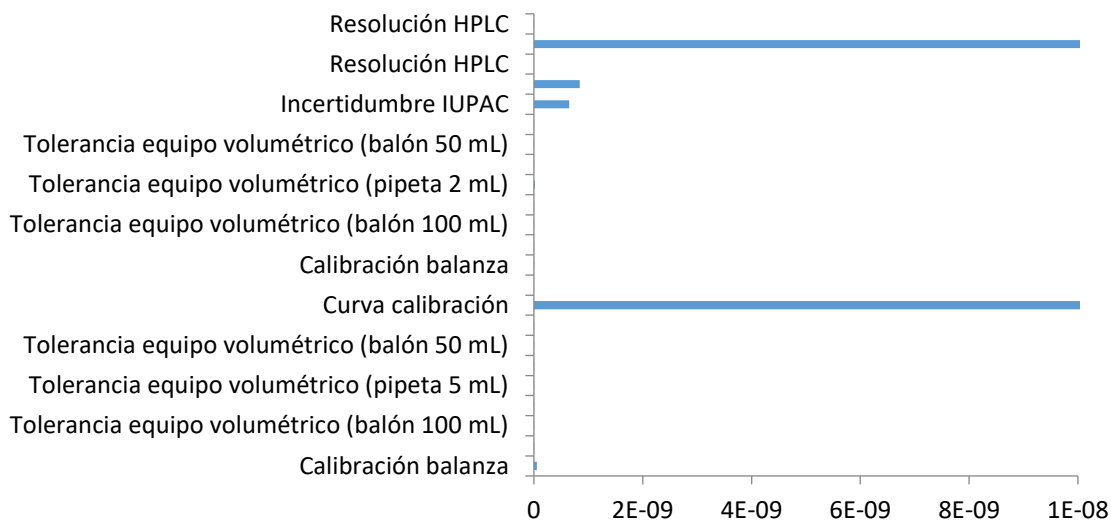


Figura 15. Contribuciones a incertidumbre de medida Uniformidad de dosis para réplica 1

Según lo mostrado anteriormente, las mayores contribuciones a la incertidumbre de Uniformidad de dosis para esta réplica correspondieron a la resolución del equipo y a la curva de calibración. Es por esto que, tanto el equipo de cromatografía de gases empleado en el laboratorio, la cristalería utilizada en la preparación de muestras y estándares y el muestreo realizado del producto en estudio influyeron sobre las muestras sometidas a análisis, no resultaron la mejor escogencia para la determinación de la Uniformidad en las dosis del Producto C, aspectos que se deben considerar en mejorar para posteriores análisis de esta propiedad y determinación de la incertidumbre correspondiente.

Continuando con la siguiente prueba fisicoquímica, en el Cuadro XVI, se muestran los resultados de la incertidumbre de medida correspondiente a la Disolución para las seis réplicas realizadas.

Cuadro XVI. Resultados obtenidos de la prueba fisicoquímica Disolución

| Prueba fisicoquímica: Disolución | |
|----------------------------------|---------------------|
| Réplica | Resultado |
| 1 | (99,640 ± 0,003) % |
| 2 | (99,769 ± 0,003) % |
| 3 | (100,972 ± 0,003) % |
| 4 | (100,250 ± 0,003) % |
| 5 | (100,892 ± 0,003) % |
| 6 | (103,618 ± 0,003) % |

En la Figura 16, se demuestra en forma gráfica las contribuciones para la réplica 1 asociadas a la incertidumbre de la prueba fisicoquímica Disolución.

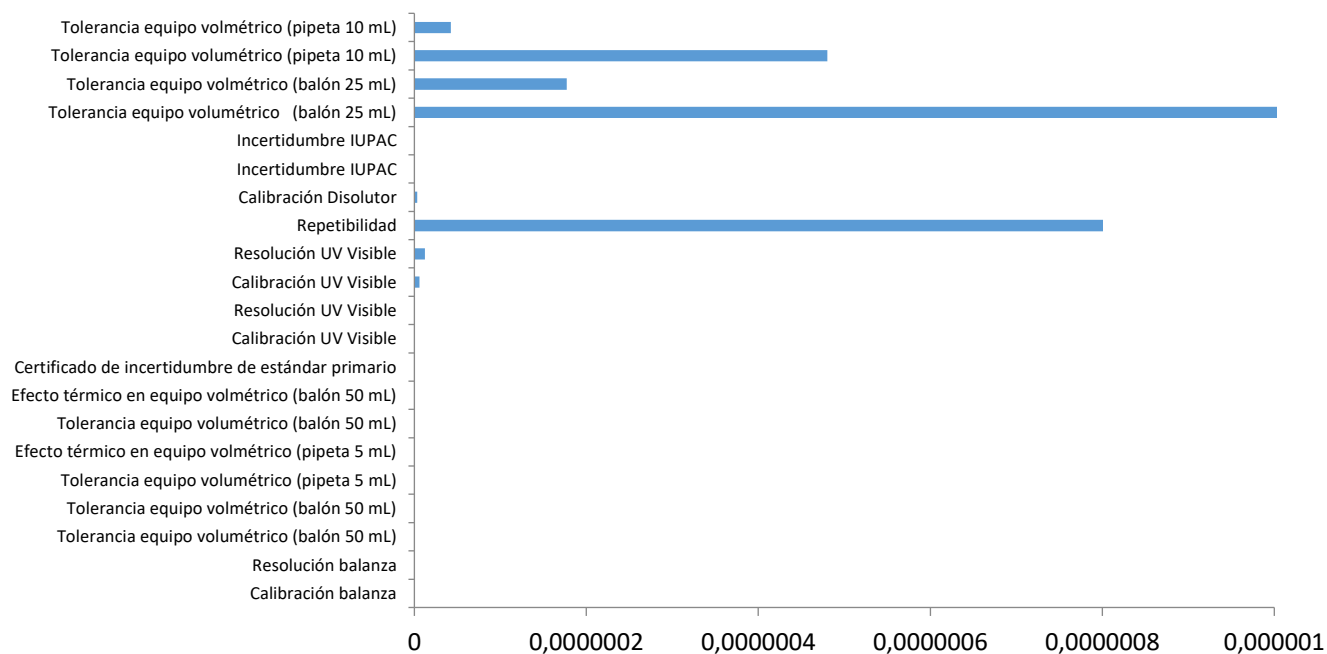


Figura 16. Contribuciones a incertidumbre de medida Disolución para réplica 1

Como se mostró en la Figura 16, en la prueba Disolución la mayor contribución correspondió a la cristalería causado por el empleo de equipo volumétrico no calibrado durante la ejecución del ensayo. Por lo tanto, el uso de material volumétrico sometido a procedimientos de calibraciones regulares infiere de en gran medida en el resultado.

Finalmente, en el Cuadro XVII se muestran los resultados de la incertidumbre de medida correspondiente a la prueba fisicoquímica Impurezas.

Cuadro XVII. Resultados obtenidos de la prueba fisicoquímica Impurezas

| Prueba fisicoquímica: Impurezas | | | |
|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Réplica | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| $(1,32 \cdot 10^{-3} \pm 0,03) \%$ | $(1,29 \cdot 10^{-3} \pm 0,03) \%$ | $(1,86 \cdot 10^{-3} \pm 0,03) \%$ | $(1,46 \cdot 10^{-3} \pm 0,03) \%$ |

En la Figura 17, se demuestra en forma gráfica las contribuciones asociadas a la incertidumbre de la prueba fisicoquímica Impurezas correspondientes a la réplica 1.

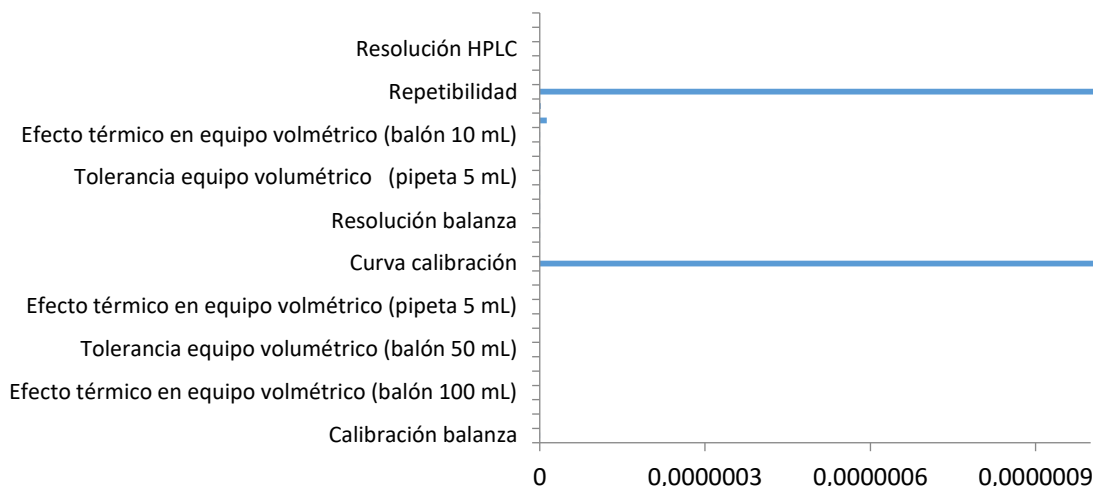


Figura 17. Contribuciones a incertidumbre de medida Impurezas para réplica 1

Como se observó en la Figura 17, en la determinación en la incertidumbre correspondiente a las Impurezas, las mayores contribuciones fueron debidas a la curva de calibración y a la repetibilidad en las mediciones de las muestras en estudio determinadas con el equipo de cromatografía de gases. Al efectuar las disoluciones blanco no hubo un cumplimiento estricto de las condiciones en la metodología. Como estos blancos miden la respuesta del procedimiento analítico a las impurezas o especies interferentes que existan en los reactivos o a las características del instrumento de medida, la posibilidad de contaminación con el principio activo pudo afectar la veracidad en las mediciones y por ende, a la determinación de la incertidumbre.

Cabe mencionar que el cálculo de cada valor de incertidumbre para el fármaco en estudio se efectuó a partir del desarrollo de hojas electrónicas, recopilando tanto la información brindada por la compañía como la obtenida de documentos oficiales y confiables ya que, la empresa no contaba con herramientas (software), metodologías ni procedimientos para el cálculo de incertidumbre de medida. En el Anexo IV se encuentran algunos ejemplos de estas hojas electrónicas.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- El Sistema Integrado de Gestión de la empresa farmacéutica requiere modificaciones en documentación para cumplir de manera satisfactoria con los requisitos de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017.
- Al no existir registros, controles y demás documentación que demuestre la competencia del personal, resulta imposible la evaluación de la competencia del personal que actualmente labora en la empresa y que está involucrada en el proceso de acreditación del Laboratorio de Control de Calidad.
- Todo comunicado o información transferida entre los distintos departamentos de la empresa se efectúa de manera verbal y por elementos no oficiales (llamadas telefónicas a números particulares y no oficiales de la empresa, correos electrónicos sin formato oficial) lo cual, incumple con el apartado 6.2.4 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 lo cual, a su vez, no permite asegurar la trazabilidad de la información.
- El Laboratorio de Control de Calidad desconoce los requerimientos del método en cuanto a exactitud de las mediciones, por lo cual, se desconoce si los resultados obtenidos en las calibraciones de los equipos son satisfactorios o si se requiere incorporar algún factor de corrección en los procesos de análisis.
- No se identifica, por parte del Departamento de Compras de la empresa, los requisitos de competencia de los proveedores que pueden afectar la validez de los resultados.
- Debe existir un compromiso por parte de los departamentos de la Compañía, en cuanto a inversión económica y en talento humano para lograr la obtención de la acreditación en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 del Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A.
- El mal empleo de unidades de medidas según el SI, tanto en la metodología, en las bitácoras de los analistas y en reportes finales dificulta la existencia de trazabilidad metrológica en la documentación emitida lo cual, incumple con el requisito 6.5 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017.
- A pesar de que las validaciones de las pruebas fisicoquímicas se desarrollaron de manera adecuada en cuanto a condiciones ambientales, personal, reactivos, insumos e instalaciones del laboratorio, reflejado esto en los resultados obtenidos, para que el Procedimiento de Validación sea acorde al cumplimiento de los requisitos de la Norma

INTE/ISO/IEC 17025:2017, se deben ejecutar mejoras para optar por la acreditación del Laboratorio de Control de Calidad.

- No es adecuado reportar los valores de las incertidumbres de medida obtenidas ya que no cumplen con los requerimientos para su determinación en cuanto a la utilización de material volumétrico calibrado.
- Para un adecuado cálculo de incertidumbre de medida, se recomienda efectuar calibraciones a todos los equipos y cristalería empleados en los análisis que lo ameritan, ya que, actualmente la compañía únicamente se realiza verificaciones a nivel interno lo cual, radica en no conformidad.
- Cada una de las hojas electrónicas para el cálculo de incertidumbre de medida, entregadas a la compañía se recomienda someterlas a un proceso de validación, según requisitos indicados en reglamentos oficiales, procurando así la aprobación de los resultados obtenidos empleando dichas herramientas.
- Contemplar, la oportunidad de preparación mediante cursos, talleres y capacitaciones impartidas por entidades autorizadas, al personal del Departamento de Ingeniería en la empresa, encargado del Área de Metrología, en funciones de calibraciones de material volumétrico lo cual, resulta en ganancias para la compañía al no contratar estos servicios de manera externa.
- Se recomienda programar evaluaciones de la efectividad del producto obtenido, ya sea, informes de resultados o cada una de las bitácoras con que cuenta cada analista de uso personal los cuales, serán evaluados a profundidad por la jefatura del laboratorio, por el liderato de analistas o por personal capacitado y delegado de manera oficial, con la finalidad de hallar posibles deficiencias, errores o discrepancias durante la preparación, ejecución, reporte final y promulgación de resultados.
- Desarrollar e implementar un procedimiento, que sea de acatamiento obligatorio, a nivel interno de la empresa en el cual, se establezcan las competencias requeridas del personal, así como las respectivas autorizaciones y responsabilidades de cada funcionario en la compañía.
- Efectuar mejoras en los organigramas, para lograr diferenciar el personal involucrado en el proceso de acreditación del laboratorio.
- Unificar las responsabilidades de los Departamentos de Metrología, Validación de Equipos y Mantenimiento, mediante la redacción, promulgación y ejecución de una política o

procedimiento que incluya tanto las metodologías, personal involucrado con su respectivo nivel de responsabilidad y tareas asignadas para garantizar el cumplimiento de las condiciones ambientales requeridas dentro de las instalaciones del laboratorio.

- Se recomienda reuniones programadas con el personal del área de validación de equipos, para programar un cronograma (diagrama de Gantt) que contenga las fechas asignadas para la calificación de los equipos involucrados en el proceso de validación del método analítico. De este modo se logra que, ambas áreas de la empresa compartan la información actualizada y conozcan el estado de cada equipo. Una vez establecido este diagrama de Gantt, es adecuado implementar el uso de registros, que resguarden toda información relevante a los procesos de calibración de cada equipo.
- Es preciso promover para los analistas y personal encargado de procesos de análisis y validación de métodos analíticos farmacéuticos, capacitaciones y cursos periódicos sobre la correcta determinación de la incertidumbre de medida y se sea aplicable a todos los ensayos ejecutados.
- Redactar un procedimiento sobre las comprobaciones intermedias de los equipos, que resulte útil, de fácil acceso y comprensión para el personal de la empresa, específicamente el que labora en las instalaciones del laboratorio. Una vez promulgado dicho procedimiento, es preciso generar bitácoras y registros que sirvan de evidencias de la ejecución de estas comprobaciones intermedias.
- Efectuar cambios en cuanto a la responsabilidad del establecimiento de los periodos de calibración de los equipos, pasando a ser una función del Área de Control de Calidad. Al realizar este cambio de responsabilidades, se asegura un mejor control en cuanto al cumplimiento de cada fecha para la calibración, ya que, por motivos de alta cantidad de equipos en toda la empresa, aunado a que la calibración de estos se efectúa por organizaciones externas con competencia técnica, el Área de Metrología no dispone del tiempo suficiente dedicado a los equipos del laboratorio.

NOMENCLATURA

| | |
|----------------|--|
| Am | Alícuota utilizada en la preparación de la muestra, mL |
| A | Absorbancia, nm |
| C | Coefficiente de sensibilidad |
| C | Concentración, mg/mL |
| CM | Concentración de muestra, mg/L |
| CR | Concentración real, mg/L |
| CT | Concentración teórica, mg/L |
| CV | Coefficiente de variación, % |
| L | Lecturas de espectrofotómetro, nm |
| LM | Lectura de muestra, nm |
| N | Tamaño de la muestra, adim |
| PCE | Promedio de concentración de estándar, mg/L |
| PE | Potencia de estándar, % |
| PL (PLP ó PLE) | Promedio de lecturas (placebo o estándar), nm |
| PLE | Promedio de lecturas de estándar, nm |
| PLP | Promedio de lecturas de placebo, nm |
| PM | Peso molecular, g/mol |
| PMSC | Peso molecular Principio activo, g/mol |
| PMS | Peso molecular Producto C, g/mol |
| PPA | Porcentaje de principio activo, % |
| PPM | Porcentaje de placebo en muestras, % |
| PR | Recuperación promedio, % |
| PRP | Porcentaje de recuperación promedio, % |
| rU | Respuesta pico obtenida de la preparación del ensayo, adim |
| rS | Respuesta pico obtenida de la preparación estándar, adim |
| R | Residuales, mg/L |
| s | Desviación estándar |
| t | t-student |
| u | Incertidumbre estándar individual |
| uc | Incertidumbre combinada estándar |
| uexp | Incertidumbre expandida |

| | |
|----|--|
| vm | Volumen de balón utilizado en la preparación de la muestra, mL |
| X | Porcentaje de recuperación, % |

SUBÍNDICES

| | |
|----|---|
| I | Individuales |
| mt | Muestra |
| s | Solución muestra |
| st | Principio activo en la preparación estándar |
| u | Solución promedio estándar |
| m | Pendiente de la recta de mejor ajuste |
| b | Intercepto de la recta de mejor ajuste |

BIBLIOGRAFÍA

- Acuña, J. (1986). *Control de la Calidad: un enfoque integral y estadístico*. San José: Tecnológica de Costa Rica.
- AEC. (2018). *Auditoría de Calidad*. Recuperado de <https://www.aec.es/web/guest/centro-conocimiento/auditoria-de-calidad>
- Angell, M. (2006). *La verdad acerca de la industria farmacéutica: cómo nos engaña y qué hacer al respecto*. (1ª ed.). Bogotá: Norma S.A.
- Aseguramiento de la Calidad Stein Corp. (2018). *Manual de Calidad de Laboratorios Stein S.A.* La Lima: Stein Corp.
- Barbancho, M. (2004). *Aseguramiento de la calidad*. Medellín: Universidad EAFIT.
- Burnett, D. (2000). *Accreditación de Laboratorio clínico*. Barcelona: Reverté.
- Castellano, P. (2010). *Control de Calidad en Industria Farmacéutica*. Ciudad de Rosario: UNR.
- CEM. (2011). *Condiciones generales*. Recuperado de http://www.cem.es/servicios/condiciones_generales
- CEM. (2008). *Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida*. España.
- CENAM. (2003). *Trazabilidad metrológica en sistemas de calidad*. Recuperado de <http://www.cenam.mx/publicaciones/gratuitas/>
- Chacón, G. (2011). *Principios de Control Estadístico de la Calidad*. San José: Escuela de Ingeniería Química.
- Ciencias de la Salud. (2013). *Importancia de la industria farmacéutica*. Recuperado de <http://www.edukativos.com/apuntes/archives/4382>
- Cofepris. (2010). *Comisión federal para la protección contra riesgos sanitarios*. Recuperado de <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/Farmacopea.aspx>
- EAE. (2017). *Definición, especificaciones y estructura de un manual de calidad*. Recuperado de <https://retos-operaciones-logistica.eae.es/definicion-especificaciones-y-estructura-de-un-manual-de-calidad/>
- ECA. (2014). *Guía para la validación de métodos*. Recuperado de <http://www.eca.or.cr/docs.php?c=26&t=SGC>
- ECA. (2014). *Política de trazabilidad*. Recuperado de <http://www.eca.or.cr/docs.php?c=26&t=SGC>

- ECA. (2018). *Acerca del ECA*. Recuperado de http://www.eca.or.cr/eca_quees.php
- Electrónica Unicrom. (2016). *¿Qué es calibración y para qué sirve?* Recuperado de <https://unicrom.com/que-es-calibracion-y-para-que-sirve/>
- ENAC. (2016). *Acreditación*. Madrid: ENAC.
- Escuela Europea de Excelencia. (2017). *¿Cuáles son los principios de la gestión de calidad?* Recuperado de <https://www.nueva-iso-9001-2015.com/2017/07/principios-de-gestion-de-la-calidad/>
- García, M. & Soberón, E. (2002). *Métodos analíticos Guía de validación*. México D.F: Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos A.C.
- Gestión de la Calidad Consulting. (2017). *Requisitos técnicos: ISO 17025*. Recuperado de <http://gestion-calidad.com/tag/requisitos-tecnicos-iso-17025>
- Gutiérrez, H. (2010). *Calidad total y productividad*. (3º ed.). México D.F: Mc Graw Hill.
- Harris, D. (2006). *Análisis Químico Cuantitativo*. (3º ed.). Barcelona: Reverté.
- ICS. (2006). *Reglamento Técnico Centroamericano de Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos*. Recuperado de http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/rtca/rtca_11_03_3906_productos_farmaceuticos_metodos_analiticos.pdf
- Industrial Federation of Pharmaceutical Manufactures Association. (2014). *Industry Analysis*. Recuperado http://caterina.udlap.mx/u_dl_a/tales/documentos/lad/garcia_a_h/capitulo4.p
- INVIMA. (2018). *Nuestra identidad*. Recuperado de <https://www.invima.gov.co/nuestra-entidad.html>
- ISO. (2018). *ISO/IEC 17025:2017 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*. Recuperado de <https://www.iso.org/standard/66912.html>
- Lide, D. (2004). *Handbook of Chemistry and Physics*. CRC.
- Laboratorios Stein S.A. (2016). *Procedimiento para la Validación de Metodología Analítica Química de Productos Farmacéuticos*. Cartago: Stein Corp.
- Martín, A. (2012). *¿Qué es la Calidad? (VI): El Modelo ISO 9001 de Gestión de la Calidad*. Recuperado de <http://%C2%BFque-es-la-calidad-vi-el-modelo-iso-9001-de-gestion-de-la-calidad/>
- Mongay, C. (2005). *Quimiometría*. (1º ed.). Valencia: Guada Impresores, S.L.

Montgomery, D. (2009). *Introduction to Statistical Quality Control*. Arizona: John Wiley & Sons.

Ramos, F. (2012). *Procedimiento de Gestión Para la Validación de Los Métodos Analíticos*.
Recuperado
https://books.google.co.cr/books/about/Procedimiento_de_G%C3%Bn_Para_la_Valida.htm

Stein Corp. (2018). *La organización*. Recuperado de <http://www.labstein.com>

APÉNDICES

A. Datos experimentales

Cuadro A 1. Validación de pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Porcentaje (%) | Estándar | | Masa (mg) | Alícuota (mL) | Lectura (adim) |
|----------------|----------|--|-----------|---------------|----------------|
| | Réplica | | | | |
| 60 | 1 | | 50,06 | 3 | 0,4090 |
| | 2 | | 47,53 | | 0,3987 |
| | 3 | | 30,16 | | 0,3297 |
| 80 | 1 | | 30,06 | 4 | 0,5007 |
| | 2 | | 30,78 | | 0,5333 |
| | 3 | | 30,16 | | 0,5370 |
| 100 | 1 | | 30,06 | 5 | 0,6450 |
| | 2 | | 30,78 | | 0,6402 |
| | 3 | | 30,16 | | 0,6001 |
| 120 | 1 | | 30,06 | 6 | 0,7765 |
| | 2 | | 30,78 | | 0,7432 |
| | 3 | | 30,16 | | 0,6891 |
| 140 | 1 | | 30,06 | 7 | 0,8900 |
| | 2 | | 30,78 | | 0,8674 |
| | 3 | | 30,16 | | 0,8357 |

Cuadro A 2. Validación de pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Porcentaje (%) | Muestra | | Masa real (mg) | Masa corregida (mg) | Alícuota (mL) | Lectura (adim) |
|----------------|---------|--|----------------|---------------------|---------------|----------------|
| | Réplica | | | | | |
| 60 | 1 | | 30,29 | 21,56 | 3 | 0,3802 |
| | 2 | | 30,20 | 21,50 | | 0,3345 |
| | 3 | | 30,58 | 21,77 | | 0,4001 |
| 100 | 1 | | 30,29 | 21,56 | 5 | 0,6000 |
| | 2 | | 30,21 | 21,50 | | 0,6567 |
| | 3 | | 30,58 | 21,77 | | 0,6422 |
| 140 | 1 | | 30,29 | 21,56 | 7 | 0,9001 |
| | 2 | | 30,20 | 21,50 | | 0,8890 |
| | 3 | | 30,58 | 21,77 | | 0,8793 |
| Placebo | 1 | | 135,00 | 135,00 | - | 0,0067 |
| | 2 | | 135,20 | 135,20 | | 0,0053 |
| | 3 | | 136,30 | 136,30 | | 0,0009 |

Cuadro A 3. Validación de prueba fisicoquímica Disolución

| Estándar | | Masa (mg) | Alícuota (mL) | Lectura (m) |
|----------------|---------|-----------|---------------|-------------|
| Porcentaje (%) | Réplica | | | |
| 60 | 1 | 30,06 | 3 | 0,3690 |
| | 2 | 30,78 | | 0,3812 |
| | 3 | 30,16 | | 0,3687 |
| 80 | 1 | 30,06 | 4 | 0,4907 |
| | 2 | 30,78 | | 0,5033 |
| | 3 | 30,16 | | 0,4937 |
| 100 | 1 | 30,06 | 5 | 0,6171 |
| | 2 | 30,78 | | 0,6299 |
| | 3 | 30,16 | | 0,6134 |
| 120 | 1 | 30,06 | 6 | 0,7394 |
| | 2 | 30,78 | | 0,7548 |
| | 3 | 30,16 | | 0,7377 |
| 140 | 1 | 30,06 | 7 | 0,8632 |
| | 2 | 30,78 | | 0,8733 |
| | 3 | 30,16 | | 0,8582 |

Cuadro A 4. Validación de prueba fisicoquímica Disolución

| Muestra | Masa real (mg) | Masa corregida (mg) | Alícuota (mL) | Lectura (m) |
|----------------|-------------------|------------------------|---------------|-------------|
| Porcentaje (%) | | | | |
| 60 | 30,29 | 21,56 | 3 | 0,3756 |
| | 30,20 | 21,50 | | 0,3749 |
| | 30,58 | 21,77 | | 0,3801 |
| 100 | 30,29 | 21,56 | 5 | 0,6212 |
| | 30,21 | 21,50 | | 0,6295 |
| | 30,58 | 21,77 | | 0,6249 |
| 140 | 30,29 | 21,56 | 7 | 0,8719 |
| | 30,20 | 21,50 | | 0,8708 |
| | 30,58 | 21,77 | | 0,8739 |
| Placebo | 135,00 | 135,00 | - | 0,0092 |
| | 135,20 | 135,20 | | 0,0126 |
| | 136,30 | 136,30 | | 0,0112 |

Cuadro A 5. Validación de prueba fisicoquímica Impurezas

| Porcentaje (%) | Estándar | | Masa (mg) | Alícuota (mL) | Lectura (adim) |
|----------------|----------|--|-----------|---------------|----------------|
| | Réplica | | | | |
| 60 | 1 | | 14,00 | 3 | 15,1344 |
| | 2 | | 14,02 | | 13,2629 |
| | 3 | | 13,96 | | 11,9654 |
| 80 | 1 | | 14,00 | 4 | 25,7776 |
| | 2 | | 14,02 | | 25,9232 |
| | 3 | | 13,96 | | 25,6119 |
| 100 | 1 | | 14,00 | 5 | 33,2247 |
| | 2 | | 14,02 | | 32,3374 |
| | 3 | | 13,96 | | 32,9762 |
| 120 | 1 | | 14,00 | 6 | 39,4928 |
| | 2 | | 14,02 | | 39,0849 |
| | 3 | | 13,96 | | 39,6528 |
| 140 | 1 | | 14,00 | 7 | 47,3716 |
| | 2 | | 14,02 | | 45,2123 |
| | 3 | | 13,96 | | 45,7555 |

Cuadro A 6. Validación de prueba fisicoquímica Impurezas

| Placebo | Masa (mg) | Lectura (adim) |
|---------|-----------|----------------|
| 1 | 609,80 | 0,2134 |
| 2 | 608,45 | 0,2068 |
| 3 | 609,02 | 0,3001 |

Cuadro A 7. Respuestas picos de muestras y estándares en el análisis de Potencia

| Réplica | r_u (adim) | r_s (adim) |
|---------|--------------|--------------|
| 1 | 0,63210 | 0,61710 |
| 2 | 0,62950 | 0,62300 |
| 3 | 0,62490 | 0,62070 |
| 4 | 0,62560 | 0,21540 |

Cuadro A 8. Respuestas picos de muestras y estándares en el análisis de Uniformidad de dosis

| Réplica | r_u (adim) | r_s (adim) |
|---------|--------------|--------------|
| 1 | 0,62600 | 0,61990 |
| 2 | 0,61420 | 0,63050 |
| 3 | 0,60960 | 0,61824 |
| 4 | 0,62109 | 0,62878 |

Cuadro A 9. Absorbancias de muestras y estándares en el análisis de Disolución

| Réplica | A_u (m) | A_s (m) |
|---------|-----------|-----------|
| 1 | 0,621 | 0,617 |
| 2 | 0,622 | 0,630 |
| 3 | 0,630 | 0,614 |
| 4 | 0,625 | 0,621 |
| 5 | 0,629 | 0,608 |
| 6 | 0,646 | 0,622 |

Cuadro A 10. Respuestas picos de muestras y estándares en el análisis de Impurezas

| Réplica | r_u (adim) | r_s (adim) |
|---------|--------------|--------------|
| 1 | 0,24340 | 33,22470 |
| 2 | 0,20676 | 33,33740 |
| 3 | 0,27123 | 32,73830 |
| 4 | 0,23143 | 33,87915 |

B. Resultados

Cuadro B 1. Especificidad del método, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Muestra | Lectura Placebo (nm) | Concentración (mg/L) | Lectura Estándar (nm) | Concentración (mg/L) |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 1 | 0,00 | 20,3590 | 532,70 | 30,0400 |
| 2 | 0,00 | 20,0478 | 510,50 | 28,5200 |
| 3 | 0,00 | 20,1789 | 536,80 | 28,6800 |
| Pureza del estándar = | | | | 99,99 % |

Cuadro B 2. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 1

| Porcentaje de principio activo (%) | Concentración (mg/L) | Lectura (nm) |
|---------------------------------------|----------------------|--------------|
| 0 | 0 | 0,00 |
| 60 | 18,024 | 321,00 |
| 80 | 24,032 | 431,90 |
| 100 | 30,040 | 532,70 |
| 120 | 36,048 | 657,70 |
| 140 | 42,056 | 743,40 |

Cuadro B 3. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 2

| Porcentaje de principio activo (%) | Concentración (mg/L) | Lectura (nm) |
|---------------------------------------|----------------------|--------------|
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 60 | 17,11 | 316,60 |
| 80 | 22,82 | 434,00 |
| 100 | 28,52 | 510,50 |
| 120 | 34,22 | 635,10 |
| 140 | 39,93 | 722,10 |

Cuadro B 4. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 3

| Porcentaje de principio activo (%) | Concentración (mg/L) | Lectura (nm) |
|------------------------------------|----------------------|--------------|
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 60 | 17,21 | 307,30 |
| 80 | 22,94 | 424,80 |
| 100 | 28,68 | 536,80 |
| 120 | 34,42 | 633,30 |
| 140 | 40,15 | 763,90 |

Cuadro B 5. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 1

| Porcentaje de principio activo (%) | Lectura (nm) | Principio activo (%) | Criterio de aceptación |
|------------------------------------|--------------|----------------------|------------------------|
| 0 | 0,00 | 0,000 | |
| 60 | 321,00 | 0,172 | |
| 80 | 431,90 | 0,128 | Principio activo |
| 100 | 532,70 | 0,104 | ≤ 3 % |
| 120 | 657,70 | 0,084 | |
| 140 | 743,40 | 0,074 | |

Cuadro B 6. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 2

| Porcentaje de principio activo (%) | Lectura (nm) | Principio activo (%) | Criterio de aceptación |
|------------------------------------|--------------|----------------------|------------------------|
| 0 | 0,00 | 0,000 | |
| 60 | 316,60 | 1,503 | |
| 80 | 434,00 | 1,097 | Principio activo |
| 100 | 510,50 | 0,932 | ≤ 3 % |
| 120 | 635,10 | 0,749 | |
| 140 | 722,10 | 0,659 | |

Cuadro B 7. Linealidad del sistema, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis, para réplica 3

| Porcentaje de principio activo (%) | Lectura (nm) | Principio activo (%) | Criterio de aceptación |
|------------------------------------|--------------|----------------------|------------------------|
| 0 | 0,00 | 0,000 | |
| 60 | 307,30 | 2,429 | |
| 80 | 424,80 | 1,757 | Principio activo |
| 100 | 536,80 | 1,390 | ≤ 3 % |
| 120 | 633,30 | 1,179 | |
| 140 | 763,90 | 0,977 | |

Cuadro B 8. Linealidad del sistema (residuales), pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Réplica | Lectura (nm) | Concentración teórica (mg/L) | Concentración real (mg/L) | Valor residual |
|---------|--------------|------------------------------|---------------------------|----------------|
| 1 | 321,00 | 18,024 | 17,937 | 0,087 |
| | 431,90 | 24,032 | 24,144 | -0,112 |
| | 532,70 | 30,040 | 29,786 | 0,254 |
| | 657,70 | 36,048 | 36,783 | -0,735 |
| | 731,40 | 42,056 | 41,580 | 0,476 |
| | 434,00 | 22,816 | 23,635 | -0,819 |
| 2 | 510,50 | 28,520 | 27,848 | 0,672 |
| | 635,10 | 34,224 | 34,709 | -0,485 |
| | 722,10 | 39,928 | 39,499 | 0,429 |
| | 307,30 | 17,208 | 16,650 | 0,558 |
| 3 | 307,30 | 17,208 | 16,650 | 0,558 |
| | 424,80 | 22,944 | 22,866 | 0,078 |
| | 536,80 | 28,680 | 28,790 | -0,110 |
| | 633,30 | 34,416 | 33,895 | 0,521 |
| | 763,90 | 40,152 | 40,803 | -0,651 |

Cuadro B 9. Exactitud al 60 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Tipo | Número | Concentración (mg/L) | Lectura (nm) |
|----------|--------|----------------------|--------------|
| Estándar | 1 | 30,04 | 532,70 |
| | 2 | 28,52 | 510,50 |
| | 3 | 28,68 | 536,80 |
| Muestra | 1 | 11,90 | 297,80 |
| | 2 | 12,02 | 301,10 |
| | 3 | 11,98 | 297,80 |

Cuadro B 10. Exactitud al 100 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Tipo | Número | Concentración (mg/L) | Lectura (nm) |
|----------|--------|----------------------|--------------|
| Estándar | 1 | 30,04 | 532,70 |
| | 2 | 28,52 | 510,50 |
| | 3 | 28,68 | 536,80 |
| Muestra | 1 | 19,51 | 485,50 |
| | 2 | 19,69 | 507,10 |
| | 3 | 19,64 | 502,20 |

Cuadro B 11. Exactitud al 140 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Tipo | Número | Concentración (mg/L) | Lectura (nm) |
|----------|--------|----------------------|--------------|
| Estándar | 1 | 30,04 | 532,70 |
| | 2 | 28,52 | 510,50 |
| | 3 | 28,68 | 536,80 |
| Muestra | 1 | 27,25 | 684,80 |
| | 2 | 28,02 | 698,40 |
| | 3 | 27,94 | 699,00 |

Cuadro B 12. Exactitud Caso I: 60 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Caso I: 60 % | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Parámetro | Muestra 1 | Muestra 2 | Muestra 3 |
| Porcentaje de recuperación (%) | 98,52 | 98,67 | 97,86 |
| Recuperación promedio de las tres muestras = 98,35 % | | | |
| Desviación estándar de las tres muestras = 0,43 % | | | |
| Coeficiente de variación de las tres muestras = 0,44 % | | | |

Cuadro B 13. Exactitud Caso II: 100 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Caso II: 100 % | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|
| Parámetro | Muestra 1 | Muestra 2 | Muestra 3 |
| Porcentaje de recuperación (%) | 98,02 | 101,41 | 100,72 |
| Recuperación promedio de las tres muestras = 100,05 % | | | |
| Desviación estándar de las tres muestras = 1,79 % | | | |
| Coeficiente de variación de las tres muestras = 1,79% | | | |

Cuadro B 14. Exactitud Caso III: 140 %, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Caso III: 140 % | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Parámetro | Muestra 1 | Muestra 2 | Muestra 3 |
| Porcentaje de recuperación (%) | 98,97 | 98,18 | 98,54 |
| Recuperación promedio de las tres muestras = 98,56 % | | | |
| Desviación estándar de las tres muestras = 0,40 % | | | |
| Coeficiente de variación de las tres muestras = 0,40 % | | | |

Cuadro B 15. Exactitud, pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

| Resultados | Caso I: 60 % | Caso II: 100 % | Caso III: 140 % |
|--------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|
| Porcentaje recuperación promedio (%) | 98,35 | 100,05 | 98,56 |
| Coeficiente de variación (%) | 0,44 | 1,79 | 0,40 |

Cuadro B 16. Especificidad del método, prueba fisicoquímica Disolución

| Muestra | Lectura Placebo (nm) | Concentración (mg/L) | Lectura Estándar (nm) | Concentración (mg/L) |
|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| 1 | 0,0092 | 22,1116 | 617,1 | 30,06 |
| 2 | 0,0126 | 22,1443 | 629,9 | 30,78 |
| 3 | 0,0112 | 22,3245 | 613,4 | 30,16 |
| Pureza del estándar = | | | | 99,99 % |

Cuadro B 17. Conclusión de validación de prueba fisicoquímica Disolución

| Resultado | Valor | Criterio de aceptación | Condición |
|--|-------|--|-----------|
| Promedio de lecturas placebo (nm) | 0,011 | Porcentaje de placebo en muestras \leq 3 % | Aprobado |
| Promedio de lecturas del estándar (nm) | 0,62 | | |
| Porcentaje de placebo en muestras (%) | 1,78 | | |

Cuadro B 18. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 1

| Porcentaje de principio activo (%) | Concentración (mg/L) | Lectura (m) |
|------------------------------------|----------------------|-------------|
| 0 | 0 | 0,00 |
| 60 | 18,036 | 0,3690 |
| 80 | 24,048 | 0,4907 |
| 100 | 30,060 | 0,6171 |
| 120 | 36,072 | 0,7394 |
| 140 | 42,084 | 0,8632 |

Cuadro B 19. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 2

| Porcentaje de principio activo (%) | Concentración (mg/L) | Lectura (m) |
|------------------------------------|----------------------|-------------|
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 60 | 18,47 | 0,3812 |
| 80 | 24,62 | 0,5033 |
| 100 | 30,78 | 0,6299 |
| 120 | 36,94 | 0,7548 |
| 140 | 43,09 | 0,8733 |

Cuadro B 20. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 3

| Porcentaje de principio activo (%) | Concentración (mg/L) | Lectura (m) |
|------------------------------------|----------------------|-------------|
| 0 | 0,00 | 0,00 |
| 60 | 18,10 | 0,3687 |
| 80 | 24,13 | 0,4937 |
| 100 | 30,16 | 0,6134 |
| 120 | 36,19 | 0,7377 |
| 140 | 42,22 | 0,8582 |

Cuadro B 21. Resumen de linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución

| Resultados | Réplica 1 | Réplica 2 | Réplica 3 |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Pendiente (mg/L) | 0,02 | 0,02 | 0,02 |
| Intercepto (m) | -0,001 | 0,003 | 0,001 |
| Coefficiente de correlación | 1,000 | 0,999 | 1,00 |
| Criterio de aceptación: $0,995 \leq r^2 \leq 1,00$ | | | |
| Conclusión | Aprobado | Aprobado | Aprobado |

Cuadro B 22. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 1

| Porcentaje de principio activo (%) | Lectura (m) | Principio activo (%) | Criterio de aceptación | Conclusión |
|------------------------------------|-------------|----------------------|------------------------|------------|
| 0 | 0,000 | 0,000 | | Aprobado |
| 60 | 0,3690 | 0,271 | | Aprobado |
| 80 | 0,4907 | 0,204 | Principio activo | Aprobado |
| 100 | 0,6171 | 0,162 | ≤ 3 % | Aprobado |
| 120 | 0,7394 | 0,135 | | Aprobado |
| 140 | 0,8632 | 0,116 | | Aprobado |

Cuadro B 23. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 2

| Porcentaje de principio activo (%) | Lectura (m) | Principio activo (%) | Criterio de aceptación | Conclusión |
|------------------------------------|-------------|----------------------|------------------------|------------|
| 0 | 0,000 | 0,000 | | Aprobado |
| 60 | 0,3812 | 0,271 | | Aprobado |
| 80 | 0,5033 | 0,203 | Principio activo | Aprobado |
| 100 | 0,6299 | 0,162 | ≤ 3 % | Aprobado |
| 120 | 0,7548 | 0,134 | | Aprobado |
| 140 | 0,8733 | 0,116 | | Aprobado |

Cuadro B 24. Linealidad del sistema, prueba fisicoquímica Disolución, para réplica 3

| Porcentaje de principio activo (%) | Lectura (nm) | Principio activo (%) | Criterio de aceptación | Conclusión |
|------------------------------------|--------------|----------------------|------------------------|------------|
| 0 | 0,000 | 0,000 | | Aprobado |
| 60 | 0,3687 | 0,271 | | Aprobado |
| 80 | 0,4937 | 0,203 | Principio activo | Aprobado |
| 100 | 0,6134 | 0,163 | ≤ 3 % | Aprobado |
| 120 | 0,7377 | 0,136 | | Aprobado |
| 140 | 0,8582 | 0,117 | | Aprobado |

Cuadro B 25. Linealidad del sistema (residuales), prueba fisicoquímica Disolución

| Réplica | Lectura (nm) | Concentración teórica (mg/L) | Concentración real (mg/L) | Valor residual |
|---------|--------------|------------------------------|---------------------------|----------------|
| 1 | 0,369 | 18,036 | 18,020 | 0,016 |
| | 0,491 | 24,048 | 23,952 | 0,096 |
| | 0,617 | 30,060 | 30,112 | -0,052 |
| | 0,739 | 36,072 | 36,073 | -0,001 |
| | 0,863 | 42,084 | 42,107 | -0,023 |
| | 0,381 | 24,624 | 18,630 | 5,994 |
| 2 | 0,503 | 30,780 | 24,643 | 6,137 |
| | 0,630 | 36,936 | 30,877 | 6,059 |
| | 0,755 | 43,092 | 37,028 | 6,064 |
| | 0,873 | 18,096 | 42,900 | -24,804 |
| 3 | 0,369 | 18,096 | 18,090 | 0,006 |
| | 0,494 | 24,128 | 24,236 | -0,108 |
| | 0,613 | 30,160 | 30,121 | 0,039 |
| | 0,738 | 36,192 | 36,233 | -0,041 |
| | 0,858 | 42,224 | 42,157 | 0,067 |

Cuadro B 26. Exactitud al 60 %, prueba fisicoquímica Disolución

| Tipo | Número | Concentración (mg/L) | Lectura (m) |
|----------|--------|----------------------|-------------|
| Estándar | 1 | 30,06 | 0,6171 |
| | 2 | 30,78 | 0,6299 |
| | 3 | 30,16 | 0,6134 |
| Muestra | 1 | 12,94 | 0,3756 |
| | 2 | 12,90 | 0,3749 |
| | 3 | 13,06 | 0,3801 |

Cuadro B 27. Exactitud al 100 %, prueba fisicoquímica Disolución

| Tipo | Número | Concentración (mg/L) | Lectura (nm) |
|----------|--------|----------------------|--------------|
| Estándar | 1 | 30,06 | 0,6171 |
| | 2 | 30,78 | 0,6299 |
| | 3 | 30,16 | 0,6134 |
| Muestra | 1 | 21,56 | 0,6212 |
| | 2 | 21,50 | 0,6295 |
| | 3 | 21,77 | 0,6249 |

Cuadro B 28. Exactitud al 140 %, prueba fisicoquímica Disolución

| Tipo | Número | Concentración (mg/L) | Lectura (nm) |
|----------|--------|----------------------|--------------|
| Estándar | 1 | 30,06 | 0,6171 |
| | 2 | 30,78 | 0,6299 |
| | 3 | 30,16 | 0,6134 |
| Muestra | 1 | 30,19 | 0,8719 |
| | 2 | 30,10 | 0,8708 |
| | 3 | 30,48 | 0,8739 |

Cuadro B 29. Exactitud Caso I: 60 %, prueba fisicoquímica Disolución

| Caso I: 60 % | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Parámetro | Muestra 1 | Muestra 2 | Muestra 3 |
| Porcentaje de recuperación (%) | 101,29 | 101,41 | 101,53 |
| Recuperación promedio de las tres muestras = 101,41 % | | | |
| Desviación estándar de las tres muestras = 0,12 % | | | |
| Coeficiente de variación de las tres muestras = 0,12 % | | | |

Cuadro B 30. Exactitud Caso II: 100 %, prueba fisicoquímica Disolución

| Caso II: 100 % | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Parámetro | Muestra 1 | Muestra 2 | Muestra 3 |
| Porcentaje de recuperación (%) | 100,52 | 102,16 | 100,16 |
| Recuperación promedio de las tres muestras = 100,94 % | | | |
| Desviación estándar de las tres muestras = 1,07 % | | | |
| Coeficiente de variación de las tres muestras = 1,06 % | | | |

Cuadro B 31. Exactitud Caso III: 140 %, prueba fisicoquímica Disolución

| Caso III: 140 % | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Parámetro | Muestra 1 | Muestra 2 | Muestra 3 |
| Porcentaje de recuperación (%) | 100,77 | 100,95 | 100,05 |
| Recuperación promedio de las tres muestras = 100,59 % | | | |
| Desviación estándar de las tres muestras = 0,48 % | | | |
| Coeficiente de variación de las tres réplicas = 0,47 % | | | |

Cuadro B 32. Exactitud, prueba fisicoquímica Disolución

| Resultados | Caso I: 60 % | Caso II: 100 % | Caso III: 140 % |
|--------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|
| Porcentaje recuperación promedio (%) | 101,41 | 100,94 | 100,59 |
| Coefficiente de variación (%) | 0,12 | 1,06 | 0,47 |

Cuadro B 33. Especificidad del método, prueba fisicoquímica Impurezas

| Muestra | Lectura Placebo (nm) | Concentración (mg/L) | Lectura Estándar (nm) | Concentración (mg/L) |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 1 | 0,00 | 499,3540 | 33,22 | 1,40 |
| 2 | 0,00 | 499,9940 | 32,34 | 1,40 |
| 3 | 0,00 | 499,3940 | 32,98 | 1,40 |
| Pureza del estándar = | | | | 99,99 % |

Cuadro B 34. Concentraciones en análisis de Potencia

| Réplica | C _{st} (mg/mL) | C _{mt} (mg/mL) |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 0,0301296 | 0,0215718 |
| 2 | 0,0296895 | 0,0219620 |
| 3 | 0,0289393 | 0,0217769 |
| 4 | 0,0290454 | 0,0218718 |

Cuadro B 35. Concentraciones en análisis de Uniformidad de dosis

| Réplica | C _{st} (mg/mL) | C _{mt} (mg/mL) |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 0,0310019 | 0,0200024 |
| 2 | 0,0297870 | 0,0202273 |
| 3 | 0,0292571 | 0,0202729 |
| 4 | 0,0304591 | 0,0201224 |

Cuadro B 36. Concentraciones en análisis de Disolución

| Réplica | C _{st} (mg/mL) |
|---------|-------------------------|
| 1 | 0,030205 |
| 2 | 0,030479 |
| 3 | 0,032197 |

Cuadro B 37. Concentraciones en análisis de Impurezas

| Réplica | C _{st} (mg/mL) | C _{mt} (mg/mL) |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 0,0014249 | 0,5026175 |
| 2 | 0,0014559 | 0,5015047 |
| 3 | 0,0014122 | 0,5028021 |
| 4 | 0,0014356 | 0,5016309 |

Cuadro B 38. Resultados obtenidos en cada prueba fisicoquímica

| Prueba fisicoquímica | Réplica (%) | | | | | |
|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Potencia | 97,5897 | 97,136 | 97,2461 | 97,467 | - | - |
| Uniformidad de dosis | 106,584 | 106,806 | 105,787 | 105,009 | - | - |
| Impurezas | 1,32*10 ⁻³ | 1,29*10 ⁻³ | 1,86*10 ⁻³ | 1,46*10 ⁻³ | - | - |
| Disolución | 99,640 | 99,769 | 100,972 | 100,250 | 100,892 | 103,618 |

Cuadro B 39. Incertidumbre asociada al peso molecular del Producto C

Mensurando: Peso molecular Producto C

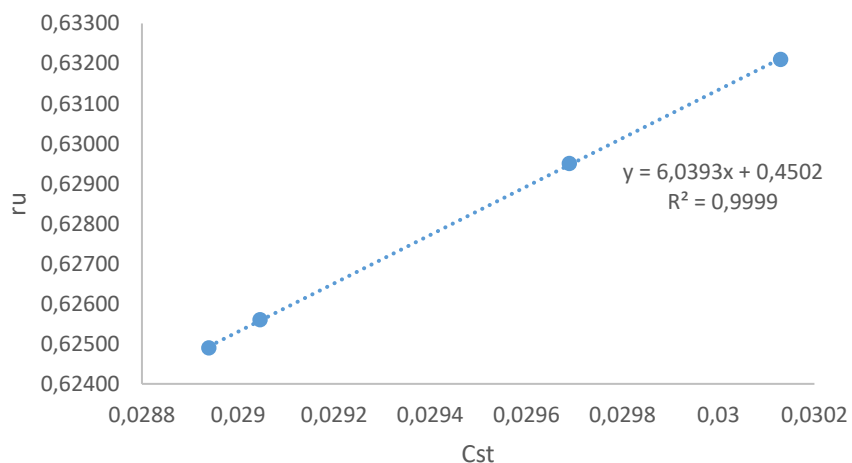
| Elemento | Incertidumbre (IUPAC) | Incertidumbre estándar (g/mol) | Aporte (g/mol) |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------|
| C | 0,0008 | 0,0004619 | 0,0101614 |
| H | 0,00007 | 0,0000404 | 0,0012124 |
| N | 0,00007 | 0,0000404 | 0,0002425 |
| O | 0,0003 | 0,0001732 | 0,0006928 |
| S | 0,005 | 0,0028868 | 0,0028868 |
| Incertidumbre asociada (g/mol) | | | 0,0106581 |

Cuadro B 40. Incertidumbre asociada al peso molecular del Principio activo

| Mensurando: Peso molecular Principio activo | | | |
|---|-----------------------|--------------------------------|----------------|
| Elemento | Incertidumbre (IUPAC) | Incertidumbre estándar (g/mol) | Aporte (g/mol) |
| C | 0,0008 | 0,0004619 | 0,0129326 |
| H | 0,00007 | 0,0000404 | 0,0015358 |
| N | 0,00007 | 0,0000404 | 0,0002425 |
| O | 0,0003 | 0,0001732 | 0,0019053 |
| S | 0,005 | 0,0028868 | 0,0028868 |
| Incertidumbre asociada (g/mol) | | | 0,0134772 |

Cuadro B 41. Incertidumbre asociada a la curva de calibración

| Prueba fisicoquímica | Datos | | | | |
|----------------------|---------|--------|----------------|----------------|----------------|
| | m | b | S _y | S _m | S _b |
| Potencia | 6,0393 | 0,4502 | 0,0029769 | 0,0432742 | 0,0012746 |
| Uniformidad de dosis | 9,5097 | 0,3312 | 0,006907 | 0,2083445 | 0,0062782 |
| Impurezas | -1429,5 | 2,2854 | 0,023197 | 166,50966 | 0,2384776 |

**Figura 18.** Curva de Calibración de Potencia

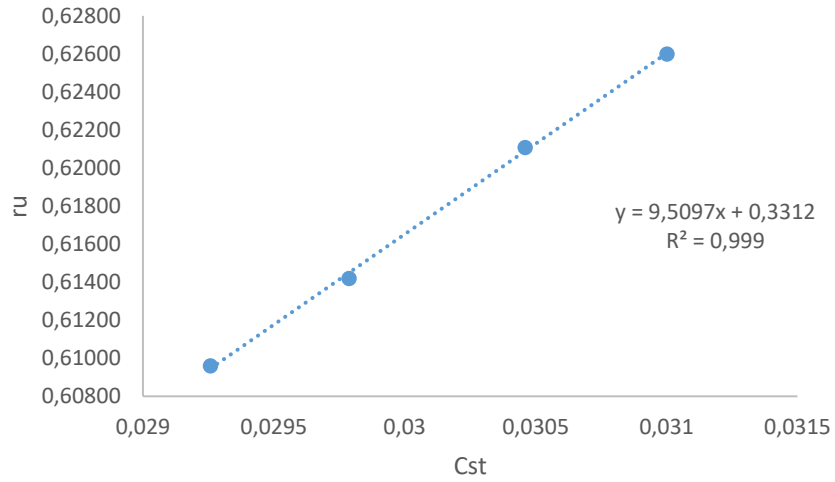


Figura 19. Curva de Calibración de Uniformidad de dosis

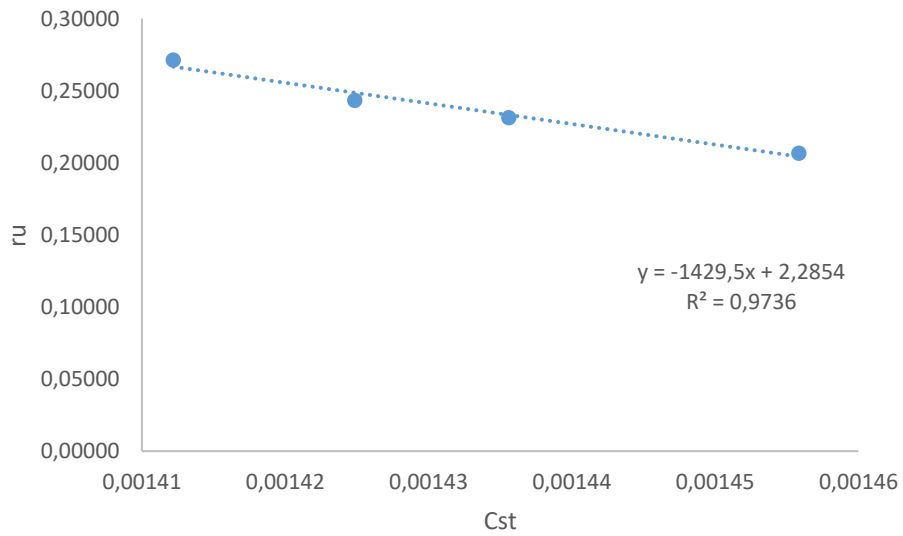


Figura 20. Curva de Calibración de Impurezas

Cuadro B 1. Incertidumbre de la prueba fisicoquímica Potencia para réplica 1

| Mesurando: Potencia | | | | | | |
|--|-----------------------------|---------------------|--------------|-------------|------------------------|-------------------------|
| Función de medición: $\% = \frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * u_i^2$ |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00009 | 5,232*10 ⁻¹¹ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00009 | 6,035*10 ⁻¹² |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 3,408*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 1,201*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,302*10 ⁻¹⁴ |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,076*10 ⁻¹⁵ |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,634*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,002*10 ⁻¹⁴ |
| | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,00078 | 2,049*10 ⁻¹⁵ |
| Curva calibración | A | Normal | 0,000272 | 1 | 7,402*10 ⁻⁸ | |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,0000001 | 7,081*10 ⁻¹⁷ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,0000001 | 8,168*10 ⁻¹⁸ |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 1,734*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 6,115*10 ⁻¹⁴ |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00027 | 2,722*10 ⁻¹² |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00027 | 1,066*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00001 | 8,354*10 ⁻¹⁴ |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00001 | 2,045*10 ⁻¹⁴ |
| | PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,002061 |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00197 | 7,069*10 ⁻¹⁰ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | 0,00045 | 1,714*10 ⁻¹⁸ |
| | Repetibilidad | A | Normal | 0,00121 | -0,19065 | 5,357*10 ⁻⁸ |
| r _s | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00001 | -0,19065 | 9,087*10 ⁻¹³ |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,00035902 |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,0007 |

Cuadro B 2. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Potencia para réplica 2

| Mesurando: Potencia | | | | | | | |
|---|--------------------------------|---------------------|--------------|-------------|-----------|-------------------------|-------------------------|
| Función de medición: % = $\frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00009 | 5,232*10 ⁻¹¹ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00009 | 6,035*10 ⁻¹² | |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 3,314*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 1,168*10 ⁻¹³ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,162*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,022*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,575*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 3,858*10 ⁻¹⁴ | |
| | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,00080 | 2,110*10 ⁻¹⁵ | |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,000268 | 1 | 7,204*10 ⁻⁸ | |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,0000001 | 7,081*10 ⁻¹⁷ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,0000001 | 8,168*10 ⁻¹⁸ | |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 1,803*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 6,357*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00027 | 2,822*10 ⁻¹² | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00027 | 1,105*10 ⁻¹³ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00001 | 8,640*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00001 | 2,115*10 ⁻¹⁴ | |
| | PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00218 | 5,406*10 ⁻¹⁰ |
| | PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00196 | 7,003*10 ⁻¹⁰ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00000 | 0,00045 | 1,654*10 ⁻¹⁸ | |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,00121 | -0,44104 | 2,867*10 ⁻¹⁷ | |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00001 | -0,44104 | 4,863*10 ⁻¹² | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,00060004 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,001 | |

Cuadro B 3. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Potencia para réplica 3

| Mesurando: Potencia | | | | | | | |
|---|--------------------------------|---------------------|--------------|-------------|-----------|-------------------------|-------------------------|
| Función de medición: % = $\frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00009 | 5,232*10 ⁻¹¹ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00009 | 6,035*10 ⁻¹² | |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 3,128*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 1,103*10 ⁻¹³ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 4,887*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 1,914*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,498*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 3,669*10 ⁻¹⁴ | |
| | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,00082 | 2,221*10 ⁻¹⁵ | |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,000262 | 1 | 6,872*10 ⁻⁸ | |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,0000001 | 7,081*10 ⁻¹⁷ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,0000001 | 8,168*10 ⁻¹⁸ | |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 1,768*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 6,235*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00027 | 2,774*10 ⁻¹² | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00027 | 1,087*10 ⁻¹³ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00001 | 8,497*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00001 | 2,080*10 ⁻¹⁴ | |
| | PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00218 | 5,418*10 ⁻¹⁰ |
| | PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00197 | 7,019*10 ⁻¹⁰ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00000 | 0,00045 | 1,682*10 ⁻¹⁸ | |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,00121 | -0,28119 | 1,165*10 ⁻⁷ | |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00001 | -0,28119 | 1,977*10 ⁻¹² | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0004319 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,0009 | |

Cuadro B 4. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Potencia para réplica 4

| Mesurando: Potencia | | | | | | | |
|---|--------------------------------|---------------------|--------------|-------------|-----------|-------------------------|-------------------------|
| Función de medición: % = $\frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00009 | 5,232*10 ⁻¹¹ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00009 | 6,035*10 ⁻¹² | |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 3,174*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 1,119*10 ⁻¹³ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,134*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,011*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,594*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 3,905*10 ⁻¹⁴ | |
| | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,00082 | 2,162*10 ⁻¹⁵ | |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,000263 | 1 | 6,918*10 ⁻⁸ | |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,0000001 | 7,081*10 ⁻¹⁷ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,0000001 | 8,168*10 ⁻¹⁸ | |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 1,838*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 6,480*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00027 | 3,029*10 ⁻¹² | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00027 | 1,186*10 ⁻¹³ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00001 | 8,785*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00001 | 2,150*10 ⁻¹⁴ | |
| | PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00218 | 5,443*10 ⁻¹⁰ |
| | PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00197 | 7,049*10 ⁻¹⁰ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00000 | 0,00045 | 1,598*10 ⁻¹⁸ | |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,00121 | -0,28119 | 1,783*10 ⁻⁷ | |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00001 | -0,28119 | 3,024*10 ⁻¹² | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0004987 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,001 | |

Cuadro B 5. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para réplica 1

| Mesurando: Uniformidad de dosis | | | | | | |
|--|-----------------------------|------|--------------|----------|----------|-------------------------|
| Función de medición: $\% = \frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00009 | 5,232*10 ⁻¹¹ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00009 | 6,035*10 ⁻¹² |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 3,602*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 1,270*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,616*10 ⁻¹⁴ |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,200*10 ⁻¹⁵ |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,734*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,248*10 ⁻¹⁴ |
| | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 1,080*10 ⁻²⁰ |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,000961 | 1 | 9,237*10 ⁻⁷ |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00001 | 9,722*10 ⁻¹³ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00001 | 1,121*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 1,504*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 5,304*10 ⁻¹⁴ |
| | Tolerancia pipeta 2 mL | B | Triangular | 0,00408 | 0,00103 | 1,764*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico pipeta 2 mL | B | Rectangular | 0,00048 | 0,00103 | 2,484*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00001 | 7,129*10 ⁻¹⁴ |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00001 | 1,745*10 ⁻¹⁴ |
| PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00239 | 6,509*10 ⁻¹⁰ |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00215 | 8,431*10 ⁻¹⁰ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | 0,00050 | 2,044*10 ⁻¹⁸ |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,00132 | -0,22659 | 8,994*10 ⁻⁸ |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | -0,22659 | 4,278*10 ⁻¹³ |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,001008 |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,002 |

Cuadro B 6. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para réplica 2

| Mesurando: Uniformidad de dosis | | | | | | |
|--|-----------------------------|------|--------------|----------|----------|-------------------------|
| Función de medición: $\% = \frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00009 | 5,232*10 ⁻¹¹ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00009 | 6,035*10 ⁻¹² |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 3,361*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 1,185*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,472*10 ⁻¹⁴ |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,143*10 ⁻¹⁵ |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,594*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 3,905*10 ⁻¹⁴ |
| | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 9,633*10 ⁻²¹ |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,000927 | 1 | 8,569*10 ⁻⁷ |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00001 | 9,722*10 ⁻¹³ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00001 | 1,121*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 1,536*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 5,417*10 ⁻¹⁴ |
| | Tolerancia pipeta 2 mL | B | Triangular | 0,00408 | 0,00104 | 1,804*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico pipeta 2 mL | B | Rectangular | 0,00048 | 0,00104 | 2,540*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00001 | 7,393*10 ⁻¹⁴ |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00001 | 1,810*10 ⁻¹⁴ |
| PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00240 | 6,536*10 ⁻¹⁰ |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00216 | 8,467*10 ⁻¹⁰ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | 0,00049 | 1,999*10 ⁻¹⁸ |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,00132 | -0,46584 | 3,801*10 ⁻⁷ |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | -0,46584 | 1,808*10 ⁻¹² |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0011129 |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,002 |

Cuadro B 7. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para réplica 3

| Mesurando: Uniformidad de dosis | | | | | | |
|--|-----------------------------|------|--------------|----------|----------|-------------------------|
| Función de medición: $\% = \frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00009 | 5,232*10 ⁻¹¹ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00009 | 6,035*10 ⁻¹² |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 3,220*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 1,135*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,023*10 ⁻¹⁴ |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 1,967*10 ⁻¹⁵ |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,536*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 3,763*10 ⁻¹⁴ |
| | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 9,633*10 ⁻²¹ |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,000910 | 1 | 8,283*10 ⁻⁷ |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00001 | 9,722*10 ⁻¹³ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00001 | 1,121*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 1,536*10 ⁻¹³ |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 5,417*10 ⁻¹⁴ |
| | Tolerancia pipeta 2 mL | B | Triangular | 0,00408 | 0,00104 | 1,812*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico pipeta 2 mL | B | Rectangular | 0,00048 | 0,00104 | 2,552*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00001 | 7,393*10 ⁻¹⁴ |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00001 | 1,810*10 ⁻¹⁴ |
| PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00238 | 6,412*10 ⁻¹⁰ |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00214 | 8,306*10 ⁻¹⁰ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | 0,00049 | 1,990*10 ⁻¹⁸ |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,00132 | -0,19670 | 6,778*10 ⁻⁸ |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | -0,19670 | 3,224*10 ⁻¹³ |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0009474 |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,002 |

Cuadro B 8. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Uniformidad de dosis para réplica 4

| Mesurando: Uniformidad de dosis | | | | | | | |
|---|--------------------------------|---------------------|--------------|-------------|----------|-------------------------|-------------------------|
| Función de medición: % = $\frac{C. estándar}{C. muestra} * \frac{PM_{Producto C}}{PM_{Principio Activo}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00009 | 5,232*10 ⁻¹¹ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00009 | 6,035*10 ⁻¹² | |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 3,408*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 1,201*10 ⁻¹³ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,387*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,110*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,575*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 3,858*10 ⁻¹⁴ | |
| | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 1,080*10 ⁻²⁰ | |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,0009452 | 1 | 8,934*10 ⁻⁷ | |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,000012 | 9,722*10 ⁻¹³ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,000012 | 1,121*10 ⁻¹³ | |
| | Tolerancia balón 100 mL | B | Triangular | 0,04082 | -0,00001 | 1,568*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 100 mL | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00001 | 5,530*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 2 mL | B | Triangular | 0,00408 | 0,00104 | 1,792*10 ⁻¹¹ | |
| | Efecto térmico pipeta 2 mL | B | Rectangular | 0,00048 | 0,00104 | 2,523*10 ⁻¹³ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00001 | 7,260*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00001 | 1,777*10 ⁻¹⁴ | |
| | PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00240 | 6,551*10 ⁻¹⁰ |
| | PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00215 | 8,365*10 ⁻¹⁰ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | 0,00049 | 2,003*10 ⁻¹⁸ | |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,00132 | -0,34567 | 2,093*10 ⁻⁷ | |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | -0,34567 | 9,957*10 ⁻¹³ | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0010509 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,002 | |

Cuadro B 9. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 1

| Mesurando: Disolución | | | | | | | |
|---|-----------------------------|------|--------------|---------|----------|-------------------------|--|
| Función de medición: $\% = \frac{\text{Medio disolución}}{\text{Etiquetado}} * C. \text{ estándar} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{A_u}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00017 | 2,093*10 ⁻¹⁰ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00017 | 2,414*10 ⁻¹¹ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,634*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,002*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,358*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,099*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,634*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,002*10 ⁻¹⁴ | |
| A _u | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 9,633*10 ⁻²¹ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | 0,05633 | 1,269*10 ⁻¹⁰ | |
| | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | 0,05633 | 2,644*10 ⁻¹⁰ | |
| A _s | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | -0,38188 | 5,833*10 ⁻⁹ | |
| | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | -0,38188 | 1,215*10 ⁻⁸ | |
| Medio disolución | Repetibilidad | A | Normal | 0,00234 | -0,38188 | 8,008*10 ⁻⁷ | |
| | Calibración Disolutor | B | Normal | 0,02275 | 0,00252 | 3,283*10 ⁻⁹ | |
| PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00224 | 5,688*10 ⁻¹⁰ | |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00201 | 7,369*10 ⁻¹⁰ | |
| V _m | Tolerancia balón 25 mL | B | Triangular | 0,01633 | 0,06942 | 1,285*10 ⁻⁶ | |
| | Efecto térmico balón 25 mL | B | Rectangular | 0,00606 | 0,06942 | 1,771*10 ⁻⁷ | |
| a _m | Tolerancia pipeta 10 mL | B | Triangular | 0,00816 | -0,08487 | 4,802*10 ⁻⁷ | |
| | Efecto térmico pipeta 10 mL | B | Rectangular | 0,00242 | -0,08487 | 4,233*10 ⁻⁸ | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0016760 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,003 | |

Cuadro B 10. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 2

| Mesurando: Disolución | | | | | | | |
|--|-----------------------------|------|--------------|---------|----------|-------------------------|--|
| Función de medición: % = $\frac{\text{Medio disolución}}{\text{Etiquetado}} * C. \text{ estándar} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{A_u}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00017 | 2,093*10 ⁻¹⁰ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00017 | 2,414*10 ⁻¹¹ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,673*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,099*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,444*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,132*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,673*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,099*10 ⁻¹⁴ | |
| A _u | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 1,080*10 ⁻²⁰ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | 0,05633 | 1,269*10 ⁻¹⁰ | |
| A _s | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | 0,05633 | 2,644*10 ⁻¹⁰ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | -0,38237 | 5,848*10 ⁻⁹ | |
| Medio disolución | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | -0,38237 | 1,218*10 ⁻⁸ | |
| | Repetibilidad | A | Normal | 0,00234 | -0,38237 | 8,029*10 ⁻⁷ | |
| PM _{Producto C} | Calibración Disolutor | B | Normal | 0,02275 | 0,00252 | 3,292*10 ⁻⁹ | |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00224 | 5,703*10 ⁻¹⁰ | |
| | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00202 | 7,388*10 ⁻¹⁰ | |
| v _m | Tolerancia balón 25 mL | B | Triangular | 0,01633 | 0,06951 | 1,289*10 ⁻⁶ | |
| | Efecto térmico balón 25 mL | B | Rectangular | 0,00606 | 0,06951 | 1,776*10 ⁻⁷ | |
| a _m | Tolerancia pipeta 10 mL | B | Triangular | 0,00816 | -0,08498 | 4,814*10 ⁻⁷ | |
| | Efecto térmico pipeta 10 mL | B | Rectangular | 0,00242 | -0,08498 | 4,244*10 ⁻⁸ | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0016781 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,003 | |

Cuadro B 11. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 3

| Mesurando: Disolución | | | | | | | |
|--|-----------------------------|------|--------------|---------|----------|-------------------------|--|
| Función de medición: % = $\frac{\text{Medio disolución}}{\text{Etiquetado}} * C. \text{ estándar} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{A_u}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00017 | 2,093*10 ⁻¹⁰ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00017 | 2,414*10 ⁻¹¹ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,859*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,553*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 6,090*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,385*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,859*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,553*10 ⁻¹⁴ | |
| A _u | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 1,203*10 ⁻²⁰ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | 0,05633 | 1,269*10 ⁻¹⁰ | |
| A _s | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | 0,05633 | 2,644*10 ⁻¹⁰ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | -0,38698 | 5,990*10 ⁻⁹ | |
| Medio disolución | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | -0,38698 | 1,248*10 ⁻⁸ | |
| | Repetibilidad | A | Normal | 0,00234 | -0,38698 | 8,223*10 ⁻⁷ | |
| PM _{Producto C} | Calibración Disolutor | B | Normal | 0,02275 | 0,00255 | 3,372*10 ⁻⁹ | |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00227 | 5,841*10 ⁻¹⁰ | |
| | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00204 | 7,567*10 ⁻¹⁰ | |
| v _m | Tolerancia balón 25 mL | B | Triangular | 0,01633 | 0,07035 | 1,320*10 ⁻⁶ | |
| | Efecto térmico balón 25 mL | B | Rectangular | 0,00606 | 0,07035 | 1,819*10 ⁻⁷ | |
| a _m | Tolerancia pipeta 10 mL | B | Triangular | 0,00816 | -0,08600 | 4,931*10 ⁻⁷ | |
| | Efecto térmico pipeta 10 mL | B | Rectangular | 0,00242 | -0,08600 | 4,347*10 ⁻⁸ | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0016984 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,003 | |

Cuadro B 12. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 4

| Mesurando: Disolución | | | | | | | |
|--|-----------------------------|------|--------------|---------|----------|-------------------------|--|
| Función de medición: % = $\frac{\text{Medio disolución}}{\text{Etiquetado}} * C. \text{ estándar} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{A_u}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00017 | 2,093*10 ⁻¹⁰ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00017 | 2,414*10 ⁻¹⁰ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,634*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,002*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,358*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,099*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,634*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,002*10 ⁻¹⁴ | |
| A _u | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 9,633*10 ⁻²¹ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | 0,05633 | 1,269*10 ⁻¹⁰ | |
| A _s | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | 0,05633 | 2,644*10 ⁻¹⁰ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | -0,38421 | 5,905*10 ⁻⁹ | |
| Medio disolución | Repetibilidad | B | Rectangular | 0,00029 | -0,38421 | 1,230*10 ⁻⁸ | |
| | Calibración Disolutor | A | Normal | 0,00234 | -0,38421 | 8,106*10 ⁻⁷ | |
| PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Normal | 0,02275 | 0,00253 | 3,324*10 ⁻⁹ | |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00225 | 5,758*10 ⁻¹⁰ | |
| | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00203 | 7,459*10 ⁻¹⁰ | |
| v _m | Tolerancia balón 25 mL | B | Triangular | 0,01633 | 0,06985 | 1,301*10 ⁻⁶ | |
| | Efecto térmico balón 25 mL | B | Rectangular | 0,00606 | 0,06985 | 1,793*10 ⁻⁷ | |
| a _m | Tolerancia pipeta 10 mL | B | Triangular | 0,00816 | -0,08539 | 4,861*10 ⁻⁷ | |
| | Efecto térmico pipeta 10 mL | B | Rectangular | 0,00242 | -0,08539 | 4,285*10 ⁻⁸ | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0016862 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,003 | |

Cuadro B 13. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 5

| Mesurando: Disolución | | | | | | | |
|---|-----------------------------|------|--------------|---------|----------|-------------------------|--|
| Función de medición: $\% = \frac{\text{Medio disolución}}{\text{Etiquetado}} * C. \text{ estándar} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{A_u}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00017 | 2,093*10 ⁻¹⁰ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00017 | 2,414*10 ⁻¹¹ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,673*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,099*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 5,444*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,132*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,673*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,099*10 ⁻¹⁴ | |
| A _u | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 1,080*10 ⁻²⁰ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | 0,05633 | 1,269*10 ⁻¹⁰ | |
| A _s | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | 0,05633 | 2,644*10 ⁻¹⁰ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | -0,38667 | 5,981*10 ⁻⁹ | |
| Medio disolución | Repetibilidad | A | Normal | 0,00234 | -0,38667 | 8,210*10 ⁻⁷ | |
| | Calibración Disolutor | B | Normal | 0,02275 | 0,00255 | 3,366*10 ⁻⁹ | |
| PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00227 | 5,832*10 ⁻¹⁰ | |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00204 | 7,555*10 ⁻¹⁰ | |
| V _m | Tolerancia balón 25 mL | B | Triangular | 0,01633 | 0,07030 | 1,318*10 ⁻⁶ | |
| | Efecto térmico balón 25 mL | B | Rectangular | 0,00606 | 0,07030 | 1,816*10 ⁻⁷ | |
| a _m | Tolerancia pipeta 10 mL | B | Triangular | 0,00816 | -0,08593 | 4,923*10 ⁻⁷ | |
| | Efecto térmico pipeta 10 mL | B | Rectangular | 0,00242 | -0,08593 | 4,340*10 ⁻⁸ | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0016970 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,003 | |

Cuadro B 14. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Disolución para réplica 6

| Mesurando: Disolución | | | | | | | |
|---|-----------------------------|------|--------------|----------------|----------|-------------------------|--|
| Función de medición: $\% = \frac{\text{Medio disolución}}{\text{Etiquetado}} * C. \text{ estándar} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{A_u}{A_s} * \frac{V_m}{a_m} * 100$ | | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | U_i | C_i | $C_i^2 * U_i^2$ | |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00017 | 2,093*10 ⁻¹⁰ | |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00017 | 2,414*10 ⁻¹¹ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,859*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,553*10 ⁻¹⁴ | |
| | Tolerancia pipeta 5 mL | B | Triangular | 0,00612 | 0,00004 | 6,090*10 ⁻¹⁴ | |
| | Efecto térmico pipeta 5 mL | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00004 | 2,385*10 ⁻¹⁵ | |
| | Tolerancia balón 50 mL | B | Triangular | 0,02449 | -0,00002 | 1,859*10 ⁻¹³ | |
| | Efecto térmico balón 50 mL | B | Rectangular | 0,01212 | -0,00002 | 4,553*10 ⁻¹⁴ | |
| A _u | Pureza estándar primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,000002 | 1,203*10 ⁻²⁰ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | 0,05633 | 1,269*10 ⁻¹⁰ | |
| A _s | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | 0,05633 | 2,644*10 ⁻¹⁰ | |
| | Calibración UV Visible | B | Normal | 0,00020 | -0,39712 | 6,308*10 ⁻⁹ | |
| Medio disolución | Resolución UV Visible | B | Rectangular | 0,00029 | -0,39712 | 1,314*10 ⁻⁸ | |
| | Repetibilidad | A | Normal | 0,00234 | -0,39712 | 8,660*10 ⁻⁷ | |
| PM _{Producto C} | Calibración Disolutor | B | Normal | 0,02275 | 0,00262 | 3,551*10 ⁻⁹ | |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 0,00233 | 6,152*10 ⁻¹⁰ | |
| | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -0,00209 | 7,969*10 ⁻¹⁰ | |
| V _m | Tolerancia balón 25 mL | B | Triangular | 0,01633 | 0,07220 | 1,390*10 ⁻⁶ | |
| | Efecto térmico balón 25 mL | B | Rectangular | 0,00606 | 0,07220 | 1,915*10 ⁻⁷ | |
| a _m | Tolerancia pipeta 10 mL | B | Triangular | 0,00816 | -0,08826 | 5,193*10 ⁻⁷ | |
| | Efecto térmico pipeta 10 mL | B | Rectangular | 0,00242 | -0,08826 | 4,578*10 ⁻⁸ | |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0017429 | |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 | |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,003 | |

Cuadro B 56. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Impurezas para réplica 1

| Mesurando: Impurezas | | | | | | |
|--|-----------------------|------|--------------|----------|------------------------|------------------------|
| Función de medición: $\% = \frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | u_i | C_i | $C_i^2 * u_i^2$ |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00001 | 5,22*10 ⁻¹³ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00001 | 6,02*10 ⁻¹⁴ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,04082 | -1,00*10 ⁻⁹ | 1,67*10 ⁻²¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,02424 | -1,00*10 ⁻⁹ | 5,88*10 ⁻²² |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000002 | 1,22*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000002 | 4,76*10 ⁻¹⁸ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,02449 | -0,000001 | 3,84*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,01212 | -0,000001 | 9,41*10 ⁻¹⁷ |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000002 | 1,22*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000002 | 4,76*10 ⁻¹⁸ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,02449 | -0,000001 | 3,84*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,01212 | -0,000001 | 9,41*10 ⁻¹⁷ |
| | Pureza est. primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,0000001 | 3,33*10 ⁻²³ |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,1831 | 1 | 2,61*10 ⁻⁴ |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00002 | 3,99*10 ⁻¹² |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00002 | 4,60*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,04082 | -0,00024 | 9,27*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00024 | 3,27*10 ⁻¹¹ |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,00062 | 1,44*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00062 | 5,65*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,01021 | -0,00052 | 2,83*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,00242 | -0,00052 | 1,59*10 ⁻¹² |
| | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | -0,00134 | 1,29*10 ⁻⁸ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | -0,00134 | 1,49*10 ⁻⁹ |
| PM _{Producto C} | Repetibilidad | A | Normal | 0,82236 | -0,00134 | 1,21*10 ⁻⁶ |
| | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 3,00*10 ⁻⁸ | 1,02*10 ⁻¹⁹ |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | 3,00*10 ⁻⁸ | 1,64*10 ⁻¹⁹ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | 2,00*10 ⁻⁸ | 3,33*10 ⁻²⁷ |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,09614 | -0,000004 | 1,34*10 ⁻¹³ |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00001 | -0,000004 | 3,61*10 ⁻²² |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0161916 |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,03 |

Cuadro B 57. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Impurezas para réplica 2

| Mesurando: Impurezas | | | | | | |
|--|-----------------------|------|--------------|----------|------------------------|------------------------|
| Función de medición: $\% = \frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | u_i | C_i | $C_i^2 * u_i^2$ |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00001 | 5,22*10 ⁻¹³ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00001 | 6,02*10 ⁻¹⁴ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,04082 | -1,00*10 ⁻⁹ | 1,67*10 ⁻²¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,02424 | -1,00*10 ⁻⁹ | 5,88*10 ⁻²² |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000002 | 1,22*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000002 | 4,76*10 ⁻¹⁸ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,02449 | -0,000001 | 3,84*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,01212 | -0,000001 | 9,41*10 ⁻¹⁷ |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000002 | 1,22*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000002 | 4,76*10 ⁻¹⁸ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,02449 | -0,000001 | 3,84*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,01212 | -0,000001 | 9,41*10 ⁻¹⁷ |
| | Pureza est. primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,0000001 | 3,33*10 ⁻²³ |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,19247 | 1 | 2,80*10 ⁻⁴ |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,00002 | 3,99*10 ⁻¹² |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,00002 | 4,60*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,04082 | -0,00024 | 9,23*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00024 | 3,25*10 ⁻¹¹ |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,00062 | 1,44*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,00062 | 5,62*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,01021 | -0,00052 | 2,82*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,00242 | -0,00052 | 1,58*10 ⁻¹² |
| | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | -0,00133 | 1,29*10 ⁻⁸ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | -0,00133 | 1,48*10 ⁻⁹ |
| PM _{Producto C} | Repetibilidad | A | Normal | 0,82236 | -0,00133 | 1,20*10 ⁻⁶ |
| | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 3,00*10 ⁻⁸ | 1,02*10 ⁻¹⁹ |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -3,00*10 ⁻⁸ | 1,64*10 ⁻¹⁹ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | 2,00*10 ⁻⁸ | 3,33*10 ⁻²⁷ |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,09614 | -0,00001 | 5,34*10 ⁻¹³ |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00001 | -0,00001 | 1,44*10 ⁻²¹ |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0167756 |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,03 |

Cuadro B 58. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Impurezas para réplica 3

Mesurando: Impurezas
 Función de medición: $\% = \frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$

| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | u_i | C_i | $C_i^2 * u_i^2$ |
|--------------------------------|-----------------------|--------|--------------|-----------|------------------------|------------------------|
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,000009 | 5,22*10 ⁻¹³ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,000009 | 6,02*10 ⁻¹⁴ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,04082 | -1,00*10 ⁻⁹ | 1,67*10 ⁻²¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,02424 | -1,00*10 ⁻⁹ | 5,88*10 ⁻²² |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000002 | 1,22*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000002 | 4,76*10 ⁻¹⁸ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,02449 | -0,000001 | 3,84*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,01212 | -0,000001 | 9,41*10 ⁻¹⁷ |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000002 | 1,22*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000002 | 4,76*10 ⁻¹⁸ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,02449 | -0,000001 | 3,84*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,01212 | -0,000001 | 9,41*10 ⁻¹⁷ |
| | Pureza est. primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,0000001 | 3,33*10 ⁻²³ |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,17824 | 1 | 2,52*10 ⁻⁴ |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,000024 | 3,99*10 ⁻¹² |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,000024 | 4,60*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,04082 | -0,000236 | 9,28*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,02424 | -0,000236 | 3,27*10 ⁻¹¹ |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000620 | 1,44*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000620 | 5,65*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,01021 | -0,000521 | 2,83*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,00242 | -0,000521 | 1,59*10 ⁻¹² |
| | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | -0,001338 | 1,29*10 ⁻⁸ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | -0,001338 | 1,49*10 ⁻⁹ |
| Repetibilidad | A | Normal | 0,82236 | -0,001338 | 1,21*10 ⁻⁶ | |
| PM _{Producto C} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 4,00*10 ⁻⁸ | 1,82*10 ⁻¹⁹ |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -4,00*10 ⁻⁸ | 2,91*10 ⁻¹⁹ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | 2,00*10 ⁻⁸ | 3,33*10 ⁻²⁷ |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,09614 | -0,000006 | 3,67*10 ⁻¹³ |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00001 | -0,000006 | 9,92*10 ⁻²² |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0159040 |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,03 |

Cuadro B 59. Incertidumbre de prueba fisicoquímica Impurezas para réplica 4

| Mesurando: Impurezas | | | | | | |
|--|-----------------------|------|--------------|----------|------------------------|------------------------|
| Función de medición: $\% = \frac{C. \text{ estándar}}{C. \text{ muestra}} * \frac{PM_{\text{Producto C}}}{PM_{\text{Principio Activo}}} * \frac{r_u}{r_s} * 100$ | | | | | | |
| Variable | Fuente | Tipo | Distribución | u_i | C_i | $C_i^2 * u_i^2$ |
| C _{st} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,000009 | 5,22*10 ⁻¹³ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,000009 | 6,02*10 ⁻¹⁴ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,04082 | -1,00*10 ⁻⁹ | 1,67*10 ⁻²¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,02424 | -1,00*10 ⁻⁹ | 5,88*10 ⁻²² |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000002 | 1,22*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000002 | 4,76*10 ⁻¹⁸ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,02449 | -0,000001 | 3,84*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,01212 | -0,000001 | 9,41*10 ⁻¹⁷ |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000002 | 1,22*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000002 | 4,76*10 ⁻¹⁸ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,02449 | -0,000001 | 3,84*10 ⁻¹⁶ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,01212 | -0,000001 | 9,41*10 ⁻¹⁷ |
| | Pureza est. primario | B | Rectangular | 0,00006 | 0,0000001 | 3,33*10 ⁻²³ |
| | Curva calibración | A | Normal | 0,17824 | 1 | 2,52*10 ⁻⁴ |
| C _{mt} | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | 0,000024 | 3,99*10 ⁻¹² |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | 0,000024 | 4,60*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,04082 | -0,00025 | 9,28*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,02424 | -0,00041 | 3,27*10 ⁻¹¹ |
| | Tolerancia pipeta | B | Triangular | 0,00612 | 0,000601 | 1,44*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico pipeta | B | Rectangular | 0,00121 | 0,000498 | 5,65*10 ⁻¹³ |
| | Tolerancia balón | B | Triangular | 0,01021 | -0,000609 | 2,83*10 ⁻¹¹ |
| | Efecto térmico balón | B | Rectangular | 0,00242 | -0,000499 | 1,59*10 ⁻¹² |
| | Calibración balanza | B | Normal | 0,08500 | -0,00145 | 1,29*10 ⁻⁸ |
| | Resolución balanza | B | Rectangular | 0,02887 | -0,00145 | 1,49*10 ⁻⁹ |
| PM _{Producto C} | Repetibilidad | A | Normal | 0,82236 | -0,00145 | 1,21*10 ⁻⁶ |
| | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01066 | 2,00*10 ⁻⁸ | 1,82*10 ⁻¹⁹ |
| PM _{Principio Activo} | Incertidumbre IUPAC | B | Rectangular | 0,01348 | -2,10*10 ⁻⁸ | 2,91*10 ⁻¹⁹ |
| r _u | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,000003 | 2,10*10 ⁻⁸ | 3,33*10 ⁻²⁷ |
| r _s | Repetibilidad | A | Normal | 0,09614 | -0,000007 | 3,67*10 ⁻¹³ |
| | Resolución HPLC | B | Rectangular | 0,00001 | -0,000007 | 9,92*10 ⁻²² |
| Incertidumbre combinada: | | | | | | 0,0163737 |
| Factor de cobertura: | | | | | | 2 |
| Incertidumbre expandida: | | | | | | 0,03 |

C. Ecuaciones correspondientes a coeficientes de sensibilidad

ECUACIÓN C.1: cálculo de concentración del estándar para pruebas fisicoquímicas Potencia y Uniformidad de dosis

$$C.st = \frac{masa}{volumen\ 1} * Pureza * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} \quad (3)$$

Coeficientes de sensibilidad

$$\frac{\partial C.st}{\partial masa} = \frac{1}{volumen\ 1} * Pureza * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} \quad (4)$$

$$\frac{\partial C.st}{\partial volumen\ 1} = \frac{-masa}{(volumen\ 1)^2} * Pureza * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} \quad (5)$$

$$\frac{\partial C.st}{\partial Alícuota} = \frac{masa}{volumen\ 1} * Pureza * \frac{1}{volumen\ 2} \quad (6)$$

$$\frac{\partial C.st}{\partial volumen\ 2} = \frac{masa}{volumen\ 1} * Pureza * \frac{-Alícuota}{(volumen\ 2)^2} \quad (7)$$

$$\frac{\partial C.st}{\partial Pureza} = \frac{masa}{volumen\ 1} * \frac{-Alícuota}{(volumen\ 2)^2} \quad (8)$$

ECUACIÓN C.2: cálculo de concentración del estándar para prueba fisicoquímica Impurezas

$$C.mt = \frac{masa}{volumen\ 1} * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (9)$$

Coeficientes de sensibilidad

$$\frac{\partial C.mt}{\partial masa} = \frac{1}{volumen\ 1} * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (10)$$

$$\frac{\partial C.mt}{\partial volumen\ 1} = \frac{-masa}{(volumen\ 1)^2} * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (11)$$

$$\frac{\partial C.mt}{\partial Alícuota} = \frac{masa}{volumen\ 1} * \frac{1}{volumen\ 2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (12)$$

$$\frac{\partial C.mt}{\partial volumen\ 2} = \frac{masa}{volumen\ 1} * \frac{-Alícuota}{(volumen\ 2)^2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (13)$$

$$\frac{\partial C.mt}{\partial Peso\ Promedio} = \frac{masa}{volumen\ 1} * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} * \frac{-Etiqueta}{(Peso\ Promedio)^2} \quad (14)$$

ECUACIÓN C.3: cálculo de concentración de la muestra para pruebas fisicoquímicas Potencia, Uniformidad de dosis e Impurezas

$$C. mt = \frac{masa}{volumen\ 1} * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (15)$$

Coefficientes de sensibilidad

$$\frac{\partial C. mt}{\partial masa} = \frac{1}{volumen\ 1} * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (16)$$

$$\frac{\partial C. mt}{\partial volumen\ 1} = \frac{-masa}{(volumen\ 1)^2} * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (17)$$

$$\frac{\partial C. mt}{\partial Alícuota} = \frac{masa}{volumen\ 1} * \frac{1}{volumen\ 2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (18)$$

$$\frac{\partial C. mt}{\partial volumen\ 2} = \frac{masa}{volumen\ 1} * \frac{-Alícuota}{(volumen\ 2)^2} * \frac{Etiqueta}{Peso\ Promedio} \quad (19)$$

$$\frac{\partial C. mt}{\partial Peso\ Promedio} = \frac{masa}{volumen\ 1} * \frac{Alícuota}{volumen\ 2} * \frac{-Etiqueta}{(Peso\ Promedio)^2} \quad (20)$$

ECUACIÓN C.4: Cálculo de pruebas fisicoquímicas Potencia, Uniformidad de dosis e Impurezas

$$\% = \frac{C. st}{C. mt} * \frac{PM\ Principio\ activo}{PM\ Producto\ C} * \frac{r_u}{r_s} * 100 \quad (21)$$

Coefficientes de sensibilidad

$$\frac{\partial \%}{\partial C. st} = \frac{1}{C. mt} * \frac{PM\ Principio\ activo}{PM\ Producto\ C} * \frac{r_u}{r_s} * 100 \quad (22)$$

$$\frac{\partial \%}{\partial C. mt} = \frac{-C. st}{(C. mt)^2} * \frac{PM\ Principio\ activo}{PM\ Producto\ C} * \frac{r_u}{r_s} * 100 \quad (23)$$

$$\frac{\partial \%}{\partial PM\ Principio\ activo} = \frac{C. st}{C. mt} * \frac{1}{PM\ Producto\ C} * \frac{r_u}{r_s} * 100 \quad (24)$$

$$\frac{\partial \%}{\partial PM\ Producto\ C} = \frac{C. st}{C. mt} * \frac{-PM\ Principio\ activo}{(PM\ Producto\ C)^2} * \frac{r_u}{r_s} * 100 \quad (25)$$

$$\frac{\partial \%}{\partial r_u} = \frac{C. st}{C. mt} * \frac{PM\ Principio\ activo}{PM\ Producto\ C} * \frac{1}{r_s} * 100 \quad (26)$$

$$\frac{\partial\%}{\partial r_s} = \frac{C.st}{C.mt} * \frac{PM Principio activo}{PM Producto C} * \frac{-r_u}{(r_s)^2} * 100 \quad (27)$$

ECUACIÓN C.5: Cálculo de prueba fisicoquímica Disolución

$$\% = \frac{Medio disolución}{Etiqueta} * C.st * \frac{PM Principio activo}{PM Producto C} * \frac{A_m}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100 \quad (28)$$

Coefficientes de sensibilidad

$$\frac{\partial\%}{\partial Medio disolución} = \frac{1}{Etiqueta} * C.st * \frac{PM Principio activo}{PM Producto C} * \frac{A_m}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100 \quad (29)$$

$$\frac{\partial\%}{\partial C.st} = \frac{Medio disolución}{Etiqueta} * \frac{PM Principio activo}{PM Producto C} * \frac{A_m}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100 \quad (30)$$

$$\frac{\partial\%}{\partial PM Principio activo} = \frac{Medio disolución}{Etiqueta} * C.st * \frac{1}{PM Producto C} * \frac{A_m}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100 \quad (31)$$

$$\frac{\partial\%}{\partial PM Producto C} = \frac{Medio disolución}{Etiqueta} * C.st * \frac{-PM Principio activo}{(PM Producto C)^2} * \frac{A_m}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} * 100 \quad (32)$$

$$\frac{\partial\%}{\partial A_m} = \frac{Medio disolución}{Etiqueta} * C.st * \frac{PM Principio activo}{PM Producto C} * \frac{1}{A_s} * \frac{v_m}{a_m} \quad (33)$$

$$\frac{\partial\%}{\partial A_s} = \frac{Medio disolución}{Etiqueta} * C.st * \frac{PM Principio activo}{PM Producto C} * \frac{-A_m}{(A_s)^2} * \frac{v_m}{a_m} * 100 \quad (34)$$

$$\frac{\partial\%}{\partial v_m} = \frac{Medio disolución}{Etiqueta} * C.st * \frac{PM Principio activo}{PM Producto C} * \frac{A_m}{A_s} * \frac{1}{a_m} * 100 \quad (35)$$

$$\frac{\partial\%}{\partial a_m} = \frac{Medio disolución}{Etiqueta} * C.estándar * \frac{PM Sildenafil}{PM Citrato de Sildenafil} * \frac{A_m}{A_s} * \frac{-v_m}{(a_m)^2} * 100 \quad (36)$$

D. Muestra de cálculo

D.1 Cálculo del promedio de lecturas de placebo y lecturas del estándar

Para el cálculo del promedio de lecturas de placebo se utilizó la ecuación:

$$PL (PLP \text{ ó } PLE) = \frac{\sum L_i}{n} \quad (37)$$

Donde,

PL (PLP ó PLE): Promedio de lecturas (placebo o estándar), nm

L_i : Lecturas individuales, nm

n: Tamaño de la muestra, adim

Se aplicó la ecuación con los resultados presentes en el Cuadro B1, columna 2 y filas 2, 3 y 4:

$$PLP = \frac{0,00 \text{ nm} + 0,00 \text{ nm} + 0,00 \text{ nm}}{3}$$
$$PLP = 0,00 \text{ nm}$$

Asimismo, con la ecuación (37) y los datos presentes en el Cuadro B1, columna 4 y filas 2, 3, 4, el promedio de lecturas del estándar calculadas fue:

$$PLE = \frac{532,70 \text{ nm} + 510,50 \text{ nm} + 536,80 \text{ nm}}{3}$$
$$PLE = 526,67 \text{ nm}$$

D.2 Cálculo del porcentaje de placebo en muestras

Para el cálculo del promedio de lecturas de placebo se utilizó la ecuación:

$$PPM = \frac{PLP}{PLE * PE} * 100 \quad (38)$$

Donde,

PPM: Porcentaje de placebo en muestras, %

PLP: Promedio de lecturas de placebo, nm

PLE: Promedio de lecturas de estándar, nm

PE: Potencia de estándar, %

Con esta ecuación y los resultados calculados en las ecuaciones anteriores, se obtuvo:

$$PPM = \frac{0,00 \text{ nm}}{526,67 \text{ nm} * 100,2 \%} * 100$$

$$PPM = 0,00 \%$$

D.3 Cálculo del porcentaje de principio activo

Para el cálculo del porcentaje de principio activo se utilizó la ecuación de la recta obtenida por regresión lineal mostrada en la Figura 4 así como la siguiente ecuación:

$$PPA = \frac{\text{Intercepto}}{\text{Lectura}} * 100 \quad (39)$$

Donde,

PPA: Porcentaje de principio activo, %

Con la ecuación (39) con los resultados presentes en el Cuadro B5, columna 3, fila 2 y el valor de intercepto mostrado en la Figura 4, se obtuvo:

$$PPA = \frac{0,5514 \text{ nm}}{321,00 \text{ nm}} * 100 = 0,172 \%$$

La ecuación (39) se aplicó a los demás niveles de porcentajes de principio activo correspondientes a las demás réplicas, como se indica en el Cuadro B5, Cuadro B6 y Cuadro B7.

D.4 Cálculo de la concentración real

Con la ecuación de la recta obtenida por regresión lineal mostrada en la Figura 4 así como la ecuación (40), obtenida de la ecuación de la recta por despeje, la cual, corresponde a:

$$CR = \frac{\text{Lectura} - \text{Intercepto}}{\text{Pendiente}} \quad (40)$$

Donde,

CR: Concentración real, mg/L

Utilizando los datos de intercepto y pendiente, correspondientes a la réplica 1, así como a los valores de lectura obtenidos para esta réplica, presentes en el Cuadro B8, columna 2, fila 1, se obtuvo:

$$CR = \frac{321 \text{ nm} - 0,5514 \text{ nm}}{17,865 \text{ mg/L}}$$

$$CR = 17,937 \text{ mg/L}$$

D.5 Cálculo de los valores residuales

Los valores residuales se calcularon a partir de la ecuación (41):

$$R = CT - CR \quad (41)$$

Donde,

R: Residuales, mg/L

CT: Concentración teórica, mg/L

Utilizando los datos del Cuadro B8, correspondientes a la réplica 1, columnas 3 y 4, filas 2, el valor de residuales obtenido fue:

$$R = 18,024 \text{ mg/L} - 17,937 \text{ mg/L} = 0,087 \text{ mg/L}$$

D.6 Cálculo del porcentaje de recuperación,

Se aplicó la ecuación (42) que corresponde a:

$$PR = \frac{PCE}{CM} * \frac{LM}{PLE} * PE * \frac{PMS}{PMSC} * 100 \quad (42)$$

Donde,

PR: Recuperación promedio, %

PCE: Promedio de concentración de estándar, mg/L

CM: Concentración de muestra, mg/L

LM: Lectura de muestra, nm

PMS: Peso molecular Producto C, g/mol

PMSC: Peso molecular Principio activo, g/mol

Con los datos reportados en el Cuadro B9 para la muestra 1, se tuvo que,

$$PR = \frac{29,08 \text{ mg/L}}{11,90 \text{ mg/L}} * \frac{297,80 \text{ nm}}{526,67 \text{ nm}} * 1,002 * \frac{474,58 \text{ g/mol}}{666,7 \text{ g/mol}} * 100$$

$$PR = 98,52 \%$$

Lo anterior se efectuó para las demás muestras.

D.7 Cálculo del porcentaje de recuperación promedio,

Se aplicó la ecuación (43) la cual, corresponde a:

$$PRP = \frac{PR_1 + PR_2 + PR_3}{3} \quad (43)$$

Donde,

PRP: Porcentaje de recuperación promedio, %

Para el Caso I, el porcentaje de recuperación promedio correspondió a:

$$PRP = \frac{98,52 \% + 98,62 \% + 97,86 \%}{3}$$

$$PRP = 98,35 \%$$

D.8 Cálculo del coeficiente de variación correspondiente al Caso I

Se obtuvo a partir de la ecuación (44):

$$CV = \frac{s}{PRP} * 100 \quad (44)$$

Donde,

CV: Coeficiente de variación, %

Sustituyendo los datos correspondientes, el coeficiente de variación fue:

$$CV = \frac{0,431 \%}{98,35 \%} * 100$$

$$CV = 0,438 \%$$

Los resultados correspondientes al Caso I: 60 % se tabularon en el Cuadro B12, los resultados correspondientes al Caso II: 100 % se tabularon en el Cuadro B13 y los resultados correspondientes al Caso III: 140 % se tabularon en el Cuadro B14.

D.7 Corrección del volumen empleado en la determinación de incertidumbre de medida

Para la corrección del volumen, empleado en la determinación de la incertidumbre de medida, se utilizó la ecuación:

$$V = V' * (1 - \alpha * (T - 20)) \quad (45)$$

Donde,

V: Volumen corregido, mL

V': Volumen indicado en instrumento, mL

α : coeficiente de expansión térmica, °C⁻¹

T: temperatura del laboratorio, °C

Sustituyendo los datos correspondientes, el coeficiente de variación fue:

$$V = 100 \text{ mL} * (1 - 0,00021 \text{ °C}^{-1} * (22 - 20))$$

$$V = 99,958 \text{ mL}$$

D.7 Cálculo de incertidumbre de medida asociada a la Potencia del Producto C.

Para el cálculo de la incertidumbre estándar tipo B y distribución Normal, se utilizó la ecuación:

$$u = \frac{U}{k} \quad (46)$$

Donde,

u: incertidumbre estándar individual

U: incertidumbre expandida declarada en certificado de calibración

k: factor de cobertura

Utilizando los datos de la balanza analítica reportada por el fabricante en el certificado de calibración presente en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A, U = ± 0,1600 mg para un k=2:

$$u = \frac{0,1600 \text{ mg}}{2}$$

$$u = 0,0800 \text{ mg}$$

El mismo cálculo se llevó a cabo para obtener las incertidumbres estándar tipo B, distribución Normal.

Para el cálculo de la incertidumbre estándar tipo B y distribución rectangular, se utiliza la siguiente ecuación:

$$u = \frac{a}{\sqrt{12}} \quad (47)$$

Donde,

u: incertidumbre estándar individual

a: resolución del instrumento

Empleando el dato de resolución de la balanza analítica presente en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A, $a = \pm 0,1000$ mg:

$$u = \frac{0,1000 \text{ mg}}{\sqrt{12}}$$
$$u = 0,02887 \text{ mg}$$

El mismo cálculo se llevó a cabo para obtener las incertidumbres estándar tipo B, distribución rectangular.

Para el cálculo de la incertidumbre estándar tipo A y distribución Normal, se utiliza la siguiente ecuación:

$$u = \frac{s}{\sqrt{6}} \quad (48)$$

Donde,

u: incertidumbre estándar individual

s: desviación estándar

Empleando los datos tabulados se obtuvo que:

$$u = \frac{0,002974}{\sqrt{6}}$$
$$u = 0,001214$$

El mismo cálculo se llevó a cabo para obtener las incertidumbres estándar tipo A, distribución Normal.

Para el cálculo de la incertidumbre estándar correspondiente a la curva de calibración mediante el método de regresión lineal:

$$\frac{u_{xi}}{xi} = \sqrt{\left(\frac{S_m}{m}\right)^2 + \left(\frac{S_b}{b}\right)^2 + \left(\frac{S_{yi}}{yi}\right)^2} \quad (49)$$

Donde,

U_{xi} : incertidumbre estándar correspondiente a la medición i de la variable independiente.

x_i : medición i de la variable independiente

S_m : incertidumbre de pendiente de la recta de ajuste lineal (determinada por regresión lineal)

m : pendiente de la recta de ajuste lineal

S_b : incertidumbre de intercepto de la recta de ajuste lineal (determinada por regresión lineal)

b : intercepto de la recta de ajuste lineal

S_{yi} : incertidumbre estándar correspondiente a la medición i de la variable dependiente

y_i : medición i de la variable dependiente

Utilizando los datos calculados mediante el programa Excel tabulados en el Cuadro B 41, la ecuación de la recta mostrada en la Figura 18 y los datos tabulados en el Cuadro B 34 y en el Cuadro A 7, la incertidumbre correspondiente a la curva de calibración para la réplica 1 de Potencia es:

$$u_{c_{st1}} = \sqrt{\left(\frac{0,0012746}{0,4502}\right)^2 + \left(\frac{0,043274}{6,0393}\right)^2 + \left(\frac{0,0029769}{0,63210}\right)^2} * 0,030129 \text{ mg/mL}$$

$$u_{c_{st1}} = 0,00027207 \text{ mg/mL}$$

Para el cálculo de los coeficientes de sensibilidad se utiliza la siguiente ecuación:

$$c_i = \frac{\partial f}{\partial x_i} \quad (50)$$

Donde,

c_i : coeficiente de sensibilidad del elemento i de la función de medición

∂f : derivada parcial de la función de medición

∂x_i : derivada parcial del término x_i en la función de medición

Empleando los datos para de la réplica 1 de la prueba fisicoquímica de Potencia, el coeficiente de sensibilidad y la ecuación (25) de este documento, el coeficiente de sensibilidad correspondiente al peso molecular del Producto C es:

$$c_{PM \text{ Producto C}} = \frac{0,02959 \text{ g/mL}}{0,02157 \text{ g/mL}} * \frac{1}{666,698 \text{ g/mol}} * \frac{0,6212}{0,6203} * 100$$

$$c_{PM \text{ Producto C}} = 0,20606 \%$$

Para obtener la incertidumbre combinada se utiliza la relación:

$$U_c = \sqrt{\sum(u_i^2 * c_i^2)} \quad (51)$$

Donde,

U_c : incertidumbre combinada de medida

u_i : desviación estándar individual

c_i : coeficiente de sensibilidad

Utilizando los datos del Cuadro B37, columna 7, se obtiene:

$$U_c = \sqrt{5,2 * 10^{-11} + 6 * 10^{-12} + \dots + 5,4 * 10^{-8} + 9,1 * 10^{-13}}$$

$$U_c = 0,0002343 \%$$

Finalmente, para obtener la incertidumbre expandida se utiliza la relación:

$$U_{exp} = k * U_c \quad (52)$$

Donde,

U_{exp} : incertidumbre expandida de medida

U_c : incertidumbre combinada de medida

k : factor de cobertura

$$U_{exp} = 2 * 0,0002343 \%$$

$$U_{exp} = 0,0005 \%$$

El mismo cálculo se llevó a cabo para obtener las demás incertidumbres expandidas.

ANEXO I

Requisitos relativos a los recursos según los lineamientos del apartado 6 de la Norma INTE/ISO/IEC
17025:2017

Cuadro A1 1. Requisitos relativos a los recursos del apartado 6 de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------|---|----------------------------|----------------------|--|--|
| | | | 6.2 Personal | | |
| 6.2.1 | <p>Todo personal que participe de forma directa e indirecta en el proceso de acreditación (analistas, líder de analistas, Jefe del laboratorio, Jefe de Aseguramiento de la Calidad, Especialistas en validación de equipos, especialista en calibración de equipos) debe desempeñar sus funciones de forma imparcial y con altos niveles de competencia, asegurando el cumplimiento de los lineamientos establecidos en el Sistema de Gestión de la Calidad.</p> | | NO | <p>Inexistencia de registros, controles y demás documentación que demuestren la evaluación de la competencia del personal y la imparcialidad del Laboratorio de Control de Calidad</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Desarrollar e implementar un procedimiento en el cual, se establezcan las competencias requeridas del personal, las autorizaciones y responsabilidades de cada funcionario. 2. Actualizar los expedientes de cada funcionario de la empresa para lograr la trazabilidad de la información al Sistema Integrado de Gestión (SIG). |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------|---|--|
| 6.2.2 | El personal debe demostrar destrezas para ejecutar las tareas involucradas en el proceso de acreditación. | | NO | Inexistencia de documentos que contemplen los requisitos de competencia según la función a desarrollar. | 3. Desarrollar una metodología que asegure una gestión de las competencias del personal según las funciones y necesidades de la empresa. |
| 6.2.3 | Los trabajadores deben demostrar competencia y destreza. | | NO | Inexistencia de efectividad en competencia. | 4. Realizar cambios en cuanto a distribución y delegación de trabajos en el laboratorio, específicamente para la ejecución de cada análisis, de manera que el proceso resulte ser distribuido al azar. |
| 6.2.4 | Existencia de un adecuado sistema de comunicación por parte de la dirección del laboratorio y el personal que labora en esta área en específico. | | NO | Todo comunicado se efectúa de manera verbal y por elementos no oficiales. | 5. Efectuar procesos de verificación objetiva con el fin de evaluar los requisitos de competencia del personal para las funciones que fueron contratados. |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------|--|---|
| 6.2.5 | <p>Procedimientos acordes a las necesidades, fortalezas y debilidades de la empresa.</p> <p>Documentación asociada al establecimiento de requisitos de competencia, proceso de elección, formación y supervisión del personal asegurando la competencia de cada uno de los funcionarios.</p> | | NO | <p>Inexistencia de registros que aseguren la competencia del personal, así como la desactualización de la información presente en los expedientes de los funcionarios de la empresa.</p> | <p>6. Desarrollar una metodología que evalúe el desempeño del personal.</p> <p>7. Desarrollar y validar procedimientos aplicables a los analistas con el fin de evidenciar la competencia de estos y que a su vez.</p> <p>8. Programar evaluaciones sobre la efectividad del producto analizado para hallar posibles deficiencias o errores durante el desarrollo y promulgación del reporte final de resultados.</p> <p>9. Actualizar los manuales de puestos incluyendo requisitos en cuanto a la competencia técnica requerida para cada perfil profesional según las funciones para las cuales, fueron contratados.</p> |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------|---|---|
| 6.2.6 | Deben existir autorizaciones por parte del laboratorio sobre las funciones del personal como resulta ser el desarrollo, modificación y validación de métodos analíticos, análisis de los resultados obtenidos, declaraciones de conformidades y no conformidades, resultados obtenidos, entre otros. | | NO | Existencia de un Protocolo para ejecutar las actividades del laboratorio, sin embargo, no se encuentra actualizado ni publicado como documentación oficial y de acatamiento obligatorio para todo el personal que labore en la compañía. En dicho protocolo no se encuentran establecidas las autorizaciones que tiene cada funcionario dentro de las instalaciones del laboratorio y con las cuales, se rige sus funciones dentro de la empresa. | 10. Diseñar un Sistema de Documentación que asegure la trazabilidad de las capacitaciones para el personal. |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|---|--|-------------------------------|-------------------------|--|--|
| 6.3 Instalaciones y condiciones ambientales | | | | | |
| 6.3.1 | Es necesario un adecuado control de las condiciones ambientales que afecten significativamente las tareas ejecutables en el laboratorio. | | NO | Las condiciones fueron no aptas para realizar determinaciones de masa con el equipamiento del laboratorio. Existencia de corrientes de aire que afectan directamente la balanza. Desnivel en la superficie sobre la que se ubica una de las balanzas analíticas de uso diario. El monitoreo de la humedad relativa y de la temperatura no se efectúa con los instrumentos adecuados. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Efectuar un análisis estadístico de varianza considerando condiciones ambientales para determinar el nivel de influencia y afectación de cada variable, a cargo del personal del laboratorio y funcionarios del Área de Validación de Equipos. 2. Efectuar un análisis estadístico de varianza que incluya las instalaciones del laboratorio que facilite la comprensión del nivel de influencia y afectación de cada variable durante la ejecución de los análisis. 3. Reordenar el área designada para almacenamiento de reactivos con el fin de lograr una distribución apropiada que impida el paso de corrientes de aire directamente sobre la balanza granataria presente en este sector del laboratorio. |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|--|
| | | | | | <p>4. Modificar la mesa sobre la cual, se ubican las balanzas.</p> <p>5. Comprar e instalar termohigrómetros capaces de realizar mediciones inmediatas de temperatura y humedad en el laboratorio.</p> <p>6. Unificar las responsabilidades de los Departamentos de Metrología, Validación de Equipos y Mantenimiento mediante la redacción, promulgación y ejecución de una política o procedimiento que incluya metodologías, personal involucrado con su respectivo nivel de responsabilidad y tareas asignadas garantizando así el cumplimiento de las condiciones ambientales requeridas dentro de las instalaciones del laboratorio.</p> |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|---|--|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 6.3.2 | Necesidad de requisitos a cumplir para el desarrollo de las actividades involucradas en el proceso de acreditación deben encontrarse definidos y registrados mediante un control permanente. | Existencia de registros y bitácoras de las condiciones ambientales de operación del laboratorio. De acuerdo con cada método analítico, se documenta los requisitos para su ejecución ya sea que provengan de referencias o establecidos por en la empresa. | Sí | | |
| 6.3.3 | Establecidos los requerimientos y el sistema de seguimiento y control, es preciso procurar su ejecución sin interrupciones por parte del personal para evitar influencias que afecten la validez de los resultados. | Existencia de programa para el seguimiento y monitoreo de las condiciones ambientales del laboratorio, por parte del personal de Validación de equipos de la empresa. | Sí | | |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|--|---|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 6.3.4 | Necesidad de procedimientos y cronogramas de seguimiento útiles para ejecutar revisiones periódicas para el control de las instalaciones. | Existencia de un programa para la revisión y seguimiento periódico de acciones. Dicho plan asegura el control de las instalaciones del laboratorio. | Sí | | |
| 6.4 Equipamiento | | | | | |
| 6.4.1 | Todo equipo empleado debe ser de total acceso para el personal que labora en las instalaciones del laboratorio asegurando así, una adecuada ejecución de las prácticas que influyen en los resultados obtenidos. | Equipos para la ejecución de ensayos. Inventario de estándares primarios. Metodología con consigna del lote de producción y vigencia de vida útil. Reactivos utilizados en las pruebas fisicoquímicas para el análisis del producto elegido para el alcance de acreditación se encuentran vigentes y aptos para su uso. | Sí | | |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|--|---|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 6.4.2 | Si es requerido emplear equipos que se encuentran excluidos del sistema de control permanente se necesita asegurar el cumplimiento de cada requerimiento. | Todos los equipos utilizados en el laboratorio se encuentran en control permanente por parte del Departamento de Control de Calidad, Metrología y Validación de Equipos | Sí | | |
| 6.4.3 | Es necesario un procedimiento que involucre acciones ejecutables para un correcto traslado, manipulación, utilización, almacenamiento, así como una programación del equipo asegurando condiciones idóneas para su empleo. | La empresa cuenta con procedimientos en estado vigente en los cuales, se establece lo requerido en este apartado de la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Sí | | |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------|--|---|
| 6.4.4 | Establecer políticas para la evaluación de condiciones de operación del equipo, con los requisitos antes de su instalación y uso en el laboratorio. | | NO | Inexistencia de procedimientos de calificación de gran parte de los equipos presentes en el laboratorio. | 1. Establecer en conjunto con el personal del Área de Validación de Equipos, un cronograma (diagrama de Gantt) que contenga las fechas asignadas para la calificación (procedimiento ejecutado por la empresa Laboratorios Stein S.A) de los equipos involucrados en el proceso de validación del método analítico. De este modo, lograr que ambas áreas de la empresa compartan la información actualizada y el estado de los equipos. |
| 6.4.5 | Todo equipo de medición debe lograr tanto exactitud en la medición como en la incertidumbre de medida proporcionando así, resultados válidos. | | NO | Los equipos logran la exactitud requerida demostrando de este modo la validez en los resultados, sin embargo, el laboratorio no efectúa el reporte de incertidumbre de medida. | 2. Una vez establecido el diagrama de Gantt, es adecuado implementar el uso de registros que resguarden toda información relevante a los procesos de calibración de equipos. |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|--|--|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 6.4.6 | Debe ser sometido a procesos de calibración todo equipo de medición cuando la exactitud e incertidumbre de medición afecten la veracidad de los resultados y cuando la trazabilidad metrológica sea requerida en informes de resultados. | registro de características para la verificación y calibración de los equipos de medición. registros de mantenimiento. registro de fecha de aprobación, donde se planifican las calibraciones requeridas por los equipos y con procedimiento de calibración. | Sí | | |
| 6.4.7 | Se debe contar con un programa de calibración para los equipos para revisiones y ajustes según el caso manteniendo así la confianza y vigencia en el estado de la calibración. | Programa anual de calibración. El laboratorio cuenta con un Procedimiento de Calibración denominado PE-MET-002-7 el cual, se encuentra actualizado a las necesidades de la compañía. | Sí | | |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------|--|--|
| 6.4.8 | Identificación de equipos que requieren calibración resulta necesaria ya sea, empleando etiquetas o codificaciones para la caracterización tanto del estado de la calibración como del periodo válido. | | NO | Diferencias en el etiquetado de los equipos presentes en el laboratorio, mostrando información variada en la gran mayoría de los equipos. | 3. Ejecutar un análisis integral sobre la precisión de cada uno de los equipos y su grado de cumplimiento, considerando el nivel de precisión requerido para el método analítico asociado al alcance de acreditación. |
| 6.4.9 | Equipos en estado imperfecto y fuera del cumplimiento de requisitos deben aislarse y prohibirse su uso. Se debe examinar el efecto del defecto de las desviaciones respecto a cada requisito mediante la gestión de procedimiento de trabajo no conforme a cargo de personal calificado. | | NO | La empresa no cuenta con procedimientos para la identificación oportuna en equipos. Tampoco cuenta con procesos de identificación y mitigación de las desviaciones, metodologías de acción sobre los efectos generados por las desviaciones sobre los resultados, ni acciones establecidas en caso de presentarse trabajos no conformes. | 4. Redactar un procedimiento de control metrológico incluyendo una metodología estandarizada para la identificación y señalización de equipos fuera de uso o en mal estado presentes en el laboratorio. 5. Redactar un procedimiento sobre las comprobaciones intermedias de los equipos que resulte útil para el personal de la empresa, específicamente el que labora en las instalaciones del Laboratorio de Control de Calidad. |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|--|-------------------------------|-------------------------|---|---|
| 6.4.10 | Las comprobaciones intermedias mantienen la confianza en el desempeño del equipo por lo que deben llevarse a cabo de acuerdo con un procedimiento o metodología cuando la circunstancia lo amerite y el cliente lo solicite. | | NO | En el laboratorio los analistas realizan comprobaciones intermedias a los equipos, sin embargo, dichas acciones no se encuentran establecidas en un procedimiento de carácter oficial de la empresa. | 6. Implementar cursos y capacitaciones a los analistas sobre el cálculo de incertidumbres de medida. 7. Efectuar cambios en cuanto a la responsabilidad asociada al establecimiento de los periodos de calibración de los equipos, pasando a ser una función del Área de Control de Calidad. Al realizar este cambio de responsabilidades, se asegura un mejor control en cuanto al cumplimiento de cada fecha para la calibración ya que, por motivos de alta cantidad de equipos en toda la empresa, aunado a que la calibración de estos se efectúa por organizaciones externas con competencia técnica, el Área de Metrología no dispone del tiempo suficiente dedicado a los equipos presentes en el laboratorio. |
| 6.4.11 | Los datos de calibración y los datos de materiales de referencia que incluyen información adicional deben corresponder a documentación actualizada y confiable para el cumplimiento de los requisitos especificados según su aplicación. | | NO | El laboratorio desconoce los requerimientos del método en cuanto a exactitud de las mediciones por lo cual, se desconoce si los resultados obtenidos en las calibraciones de los equipos son satisfactorios o si se requiere incorporar algún factor de corrección en los procesos de análisis. | |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------|---|--|
| 6.4.12 | Se debe considerar toda acción que resulte necesaria para evitar ajustes no pronosticados del equipo anulando los resultados obtenidos. | | NO | No existe un programa de acciones para imprevistos ocurridos en los mismos. | |
| 6.4.13 | Cada registro conservado debe contener determinada información. | | NO | <p>Todos los equipos presentes en el Laboratorio de Control de Calidad cuentan con registros e información requerida para su adecuada identificación. No obstante, algunos de estos registros no están completos ni actualizados.</p> <p>Por otro lado, la documentación de todo material de referencia empleado en análisis se encuentra completa y actualizada.</p> | <p>8. Diseñar un sistema de documentación que incluya tanto los mantenimientos como las desviaciones observadas en los equipos presentes en el laboratorio.</p> <p>9. Estandarizar el sistema de etiquetado de los equipos presentes en el laboratorio homogenizando el diseño de la etiqueta y la información inscrita y a disposición del usuario.</p> |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|---|--|-------------------------|--|--|
| 6.5 Trazabilidad Metrológica | | | | | |
| 6.5.1 | Necesario mantener la trazabilidad metrológica a partir de una cadena registrada y sin interrupciones que respalden las calibraciones y que a su vez, dichos valores sean aplicables al cálculo de incertidumbre. | Existencia de certificados en estado vigente de los estándares primarios. Existencia de certificados emitidos por las organizaciones externas una vez efectuados los procesos de calibración y calificación de equipos. | Sí | | |
| 6.5.2 | Todo resultado cuantitativo debe ser reportado mediante el uso del Sistema Internacional de Medida (SI) lo cual, ayude a reforzar trazabilidad metrológica. | | NO | Se emplea únicamente el Sistema Internacional de Medidas para el reporte de los datos medidos. Sin embargo, gran parte de los funcionarios del Laboratorio de Control de Calidad no conoce ni utiliza la simbología correcta de unidades del SI. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Capacitar de manera periódica al personal sobre el correcto uso de las unidades de medidas, así como el cumplimiento de todos sus requisitos (RTCR 443:2010, Reglamento técnico- Sistema Internacional de Unidades de medida). 2. Solicitar a cada proveedor externo la documentación que justifique su competencia técnica y capacidad. |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
|-------------------------------------|------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|

3. Crear una cultura de revisión de los documentos analíticos específicamente las unidades de medida con el fin de que estos resulten trazables al SI antes de su emisión final.


4. Como la calibración de las balanzas presentes en la compañía son efectuadas por el Departamento interno de Metrología resulta necesario que dicho Departamento ejecute estas calibraciones cumpliendo con las políticas de ECA. En caso contrario, se recomienda contratar un servicio externo para esta tarea asegurándose que es la organización cumpla los lineamientos de ECA.

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|--|--|---|-------------------------|--|--|
| 6.6 Productos y Servicios suministrados externamente | | | | | |
| 6.6.1 | Tanto los productos como los servicios entregados de manera parcial o total al laboratorio que representen un alto nivel de influencia en el proceso de acreditación deben estar en las mismas condiciones bajo las cuales, se reciben por el proveedor para su utilización. | El Departamento de Compras da seguimiento a los proveedores. Asimismo, el Departamento de Ingeniería ejecuta la revisión de los proveedores encargados de calibraciones de equipos que no se efectúan en la misma compañía. | Sí | | |
| 6.6.2 | Procedimiento que involucre la revisión, aprobación de requisitos a cumplir por los proveedores que incluya a su vez, los criterios de evaluación, selección y seguimiento del desempeño. | | NO | Se cuenta con criterios de aceptación para evaluar y aprobar a cada agente externo antes de su contratación sin embargo, no se consideran aspectos relevantes establecidos por la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017. | 1. Implementar procedimientos para visitar a proveedores y cuando sea factible, efectuar auditorías a estos con el fin de asegurar el cumplimiento de los requisitos que la empresa ha establecido según sus necesidades considerando a su vez, los criterios de la Norma. |

| Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 | Requisitos | Evidencias de cumplimiento | Laboratorio conforme | Observaciones de hallazgos | Oportunidades de mejora |
|-------------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------|--|---|
| 6.6.3 | Los proveedores externos deben saber los requisitos a cumplir respecto al suministro de los productos y servicios, criterios de aprobación, competencia del personal, así como las actividades que el laboratorio debe realizar en sus instalaciones. | | NO | No se han identificado por parte del Departamento de Compras los requisitos de competencia de los proveedores que pueden afectar la validez de los resultados como resultan ser certificaciones o acreditaciones que los proveedores posean. | <p>2. Reestablecer los lineamientos empleados en la evaluación de los agentes externos asegurando el cumplimiento de los requisitos indicados en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017 mediante la generación de una Política que involucre cada uno de estos criterios para ser presentada a cada proveedor con anterioridad a efectuar la compra de insumos.</p> <p>3. Ampliar el alcance de las evaluaciones efectuadas a los proveedores de insumos ya que, actualmente se enfocan únicamente en calidad del servicio dejando de lado aspectos de evaluación relacionados al cumplimiento de competencias y desempeño técnico.</p> |

ANEXO II

Procedimiento Manipulación de Ítems de Ensayo y Procedimiento de Ensayo

| | | | |
|---|--|--|--|
|  | <p align="center">Procedimiento Estándar de Operación Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo</p> | <p align="center">COD: Confidencial</p> | <p align="center">Versión: Confidencial</p> |
| <p>Área:</p> | <p align="center">Aseguramiento de la Calidad</p> | <p align="right">Página: 1 de 8</p> | |

Vigencia: 2 años

Sustituye a: Ninguno

Referencias: Confidencial



| | | | |
|---|--|--|--|
|  | <p align="center">Procedimiento Estándar de Operación Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo</p> | <p align="center">COD: Confidencial</p> | <p align="center">Versión: Confidencial</p> |
| <p>Área:</p> | <p align="center">Aseguramiento de la Calidad</p> | <p align="right">Página: 2 de 8</p> | |

Tabla de Contenido

| | Pág. |
|---|------|
| Objetivo | 3 |
| Alcance | 3 |
| Definiciones | 3 |
| Frecuencia | 4 |
| Generalidades..... | 4 |
| Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo..... | 4 |
| Equipo de protección personal..... | 7 |
| Según lo indicado en procedimientos de Laboratorios Stein S.A..... | 7 |
| Indicaciones generales para evitar deterioro de los ítems de ensayo | 7 |
| Aspectos Ambientales | 7 |
| Roles y Responsabilidades | 7 |
| Documentos asociados..... | 8 |
| Registro de difusión y entrenamiento del PEO | 8 |

| | | | |
|---|---|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área: | Aseguramiento de la Calidad | Página: 3 de 8 | |

1. **Objetivo:** establecer las directrices generales para instruir a los empleados del Área de Control de Calidad de la empresa, encargados de la manipulación de ítems de ensayo, sobre el correcto tratamiento de estos, durante la etapa de ingreso al laboratorio hasta su disposición final, asegurando que se conserven sus características a través de condiciones apropiadas en la recepción, la manipulación, el transporte, la protección, el almacenamiento y la conservación de los mismos.

2. **Alcance:** este procedimiento aplica a todas las muestras manipuladas de producto en proceso y producto terminado, en el Área de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A, incluyendo al producto farmacéutico seleccionado para el proceso de acreditación del laboratorio de Control de Calidad en la Norma INTE/ISO/IEC 17025:2017

3. **Definiciones:**
 - **Almacenamiento:** requerimientos necesarios para una ubicación en particular donde se garantizan las condiciones físicas de las muestras.

 - **Conservación:** conjunto de operaciones necesarias para mantener las características fisicoquímicas de la muestra dentro de unos límites apropiados.


 - **Ensayo:** procedimiento para medir una propiedad química a cualquier sustancia o material en estudio.

 - **Identificación:** reconocimiento de la identidad de cada muestra, diferenciándola de otra u otras.

 - **Ítem de ensayo:** conjunto de muestras, productos u otra información utilizada para la realización de ensayos de laboratorio.

 - **Manipulación:** condiciones mínimas para el manejo técnicamente óptimo de la sustancia.

 - **Muestra:** conjunto formado por uno o más elementos (producto o parte de un producto) seleccionados por distintos medios en una población.

| | | | |
|---|---|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área: | Aseguramiento de la Calidad | Página: 4 de 8 | |


- **Protección:** acciones para resguardar los ítems de ensayo y asegurar su correcto almacenamiento y utilización, bajo condiciones específicas.
 - **Recepción:** lugar de transferencia de la muestra en cuestión, entre los laboratorios y los usuarios
 - **Trasporte:** condiciones mínimas de traslado de sustancias o muestras.
4. **Frecuencia:** este procedimiento se aplicará cada vez que se realice el transporte, recepción, identificación, manipulación, protección, almacenamiento, conservación y disposición final de toda muestra sometida a análisis en el área de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A.
5. **Generalidades:** la manipulación de ítems de ensayo involucra el desarrollo de actividades, ejecutadas en secuencia, bajo un orden lógico, para un correcto análisis de las muestras en estudio, incluyendo la identificación, manipulación, protección, almacenamiento y conservación o la disposición final de los ítems de ensayo, tomando en consideración las precauciones necesarias de limpieza y desinfección de cada sitio que las muestras residen bajo el proceso de ensayo.

6. Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo

6.1 Etapa 1: Recepción de los ítems de ensayo

El Líder de analistas del Laboratorio de Control de Calidad es el encargado de efectuar la recepción de los ítems sometidos a ensayos para su análisis en el Laboratorio de Control de Calidad.

El Líder de Inspecciones efectúa la entrega de los ítems, verificando la solicitud suministrada por el cliente (en este caso corresponde a cliente interno, específicamente el área de producción). Este registro se efectúa vía manual en la bitácora "Ingreso de muestras al Laboratorio de Control de Calidad" incluyendo la siguiente información: nombre del producto, número de lote, forma farmacéutica, fecha y hora de entrega de la muestra al Laboratorio de Control de Calidad y firma del Líder de Inspecciones. Asimismo, este funcionario (Líder de Inspecciones) efectúa el registro en el RC-791 "Historial de Aprobaciones de Productos".

| | | | |
|---|---|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área: | Aseguramiento de la Calidad | Página: 5 de 8 | |

Obtenida y completada la solicitud de análisis con los lineamientos requeridos para el análisis fisicoquímico, el Líder de Analistas programa el día de ejecución de las pruebas en una bitácora, de único acceso por este. Para un adecuado orden en la programación de análisis que asegure el control y adecuada distribución de las tareas a realizar, se emplea un cronograma mensual, acorde a las capacidades del laboratorio, contenido en dicha bitácora. Si existe alguna indicación por parte del Área de Producción y/o el Área de Planificación sobre la necesidad de un análisis, se le dará prioridad a este.

Con respecto a las muestras físicas, una vez entregadas al laboratorio, el Líder de Analistas almacena las muestras bajo llave en un espacio asignado para la custodia de los productos en proceso y producto terminado, hasta el momento de su entrega al o a los analistas correspondientes para el desarrollo del análisis.

Si la solicitud emitida está acorde, se programa la fecha destinada para el análisis, se continúa con la siguiente actividad. En caso de que un ítem llegue al Laboratorio de Control de Calidad incumpliendo en lo requerido para la aprobación de la solicitud de análisis, este no será recibido ni programado dentro del cronograma de análisis.


Nota 1: si hay instrucción previa escrita por el Jefe de Producción, Director de Operaciones, Jefe de Manufactura u otro funcionario superior de la compañía, se acatarán dichas instrucciones, y se procederá según lo indicado en estas, programando el análisis del ítem de ensayo dentro de las actividades a realizar en el laboratorio.

6.2 Etapa 2: Revisión de ítems a ser sometidos a ensayo

El Líder de Analistas del área de Control de Calidad, efectúa la revisión del estado de las muestras para ser sometidas a ensayo, registrando la información necesaria de la muestra según una lista de chequeo. Completada dicha revisión, se continúa con la siguiente etapa.

6.3 Etapa 3: Identificación de ítems a ser sometidos a ensayo

Una vez ingresadas las muestras al Laboratorio de Control de Calidad, provenientes del área de Producción, estas son identificadas mediante un sistema inequívoco, que corresponde a un número de lote único para cada muestra, evitando posibles confusiones entre ítems a analizar.

| | | | |
|---|---|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área: | Aseguramiento de la Calidad | Página: 6 de 8 | |

Dicho número de lote corresponde a una identificación alfanumérica que especifica el código del producto, siglas de acuerdo a la muestra a analizar (Materia Prima, Producto Terminado o Producto en Proceso) y por último el año en el cual se efectuó el ingreso y el análisis en el Laboratorio.

6.4 Etapa 4: Manipulación de ítems de ensayo

Tanto el Líder de Analistas como los analistas capacitados para efectuar los análisis químicos, tienen la responsabilidad y la capacidad de ejecutar la actividad de manipulación de las muestras sometidas a ensayo, desde la recepción otorgada por el cliente, hasta la entrega de los mismos al finalizar el proceso de análisis.

Para la manipulación de cada ítem no se requiere el uso de implementos especializados, únicamente el equipamiento básico a requerido para el contacto y manipulación de los fármacos, procurando la máxima prevención de la contaminación de la muestra.


6.5 Etapa 5: Transporte de ítems de ensayo

El Líder de Analistas, tiene la responsabilidad y la capacidad de ejecutar el traslado de los ítems sometidos a ensayo, desde la recepción hasta la entrega de los mismos al finalizar el proceso de análisis. Este traslado de fármacos, incluye el transporte manual, por lo cual, se debe asegurar un correcto cumplimiento de las medidas de seguridad, especialmente al uso de contenedores individuales y esterilizados, así como al uso de equipo de protección del laboratorio a saber: anteojos de seguridad, guantes, gabacha manga larga, kimono, zapatos de seguridad y pantalones.

6.6 Etapa 6: Protección, almacenaje y conservación de los ítems de ensayo

Con respecto a las muestras físicas, una vez entregadas al laboratorio, el Líder de Analistas almacena las muestras bajo llave en un espacio asignado para la custodia de los productos en proceso y producto terminado, hasta el momento de su entrega al o a los analistas correspondientes para el desarrollo del análisis.

Al finalizar los respectivos análisis, las muestras son colocadas en un recipiente asignado para el descarte correspondiente, el cual es custodiado por el Líder de Analistas. Cada analista debe registrar el producto a descartar en el registro de muestras para destrucción (RC-952). Cada 15

| | | | |
|---|---|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área: | Aseguramiento de la Calidad | Página: 7 de 8 | |

días el asistente del Laboratorio de Control de Calidad realiza el traslado de las muestras a un depósito con el respectivo registro, el cual a su vez es pesado y sellado.

Los inspectores colocan una etiqueta de rechazado al depósito sellado y este se traslada a la bodega de cuarentena de la empresa. Posteriormente, se entrega al centro de acopio donde se desechan las muestras según lo establecido en el PEO-SHE-004 Gestión integral de Residuos.

6.7 Devoluciones de ítems de ensayo

En caso de resultar necesaria la devolución de ítems que incumplan con las especificaciones establecidas para el proceso de análisis, se informa, a la brevedad, al Líder de Inspecciones para que este, efectúe el cambio correspondiente del producto dañado.

7. Equipo de protección personal:

Según lo indicado en procedimientos de Laboratorios Stein S.A.

8. Indicaciones generales para evitar deterioro de los ítems de ensayo:


- a. Las hojas con datos de seguridad deben estar disponibles para todo el personal antes de iniciar contacto con los ítems de ensayo.
- b. Las muestras altamente tóxicas y genotóxicas deben ser manejadas en una instalación aislada, con el fin de evitar riesgos de contaminación.
- c. Los envases deben estar completamente etiquetados e incluir advertencias destacadas cuando corresponda.
- d. Los contenedores de muestras de ensayo deben cerrar herméticamente, evitando la pérdida y el deterioro del material.

9. Aspectos Ambientales:

- Según lo indicado en los procedimientos de Laboratorios Stein S.A.

10. Roles y Responsabilidades: las responsabilidades según el puesto de trabajo corresponden a:

El contenido de este manual es propiedad exclusiva de Laboratorios Stein S.A. Este es un documento controlado y no podrá ser reproducido por ningún medio sin el permiso por escrito de Laboratorios Stein S.A.

| | | | |
|---|---|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento Manipulación de ítems de Ensayo | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área: | Aseguramiento de la Calidad | Página: 8 de 8 | |

- **Analistas:** recibir por parte del Líder de analistas las muestras a analizar, ejecutar en las instalaciones del Laboratorio de Control de Calidad las pruebas fisicoquímicas requeridas para el análisis de cada muestra en estudio, emitir el certificado de análisis con sus respectivos resultados y conclusiones finales, entregar dicho certificado al Líder de analistas, registrar el producto a descartar en el Registro de muestras para destrucción.
- **Líder de Analistas:** efectuar la recepción de los ítems sometidos a ensayos otorgados por el Líder de inspecciones, revisar el estado de las muestras sometidas a ensayo, programar el día de ejecución de las pruebas en una bitácora, transportar los ítems de ensayo dentro de las instalaciones del Laboratorio de Control de Calidad, almacenar las muestras bajo llave de los productos en proceso y producto terminado, entregar las muestras a los analistas para el desarrollo del análisis, custodiar las muestras colocadas en el recipiente asignado para el descarte correspondiente finalizada la etapa de análisis.
- **Líder de Inspecciones:** entregar las muestras de producto en proceso y producto terminado al Laboratorio de Control de Calidad, realizar el respectivo registro en la bitácora “Historial de Aprobaciones de Productos”.
- **Asistente del Laboratorio de Control de Calidad:** traslado de las muestras a un depósito con el respectivo registro.


11. Documentos asociados:

- Información Confidencial de Laboratorios Stein S.A

12. Registro de difusión y entrenamiento del PEO:

Cuadro I. Registro de utilización del Procedimiento Manipulación de ítems de ensayo

| Código | Nombre/Apellido | Departamento | Fecha de ejecución |
|--------|-----------------|--------------|--------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

| | | | |
|---|--|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento Estándar de Operación Procedimiento de Ensayo del Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 1 de 13 | |

Vigencia: 2 años

Sustituye a: Ninguno

Referencias: Confidencial




| | | | |
|---|--|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento Estándar de Operación Procedimiento de Ensayo del Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 2 de 13 | |

Tabla de Contenido

| | Pág. |
|--|------|
| Objetivo | 3 |
| Alcance | 3 |
| Definiciones | 3 |
| Frecuencia | 3 |
| Generalidades..... | 4 |
| Procedimiento | 6 |
| Equipo de protección personal..... | 13 |
| Aspectos Ambientales | 13 |
| Roles y Responsabilidades | 13 |
| Documentos asociados..... | 13 |
| Registro de difusión y entrenamiento del PEO | 13 |

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 3 de 13 | |

1. **Objetivo:** estandarizar el método de análisis de las pruebas fisicoquímicas Potencia, Disolución, Impurezas y Uniformidad de dosis correspondientes al Producto C.
2. **Alcance:** este procedimiento detalla las actividades a ejecutar en el análisis del Producto C, respecto a las evaluaciones de las pruebas fisicoquímicas de Potencia, Disolución, Impurezas y Uniformidad de dosis.
3. **Definiciones:**
 - **Disolución:** prueba aplicada a productos sólidos que brinda una aproximación del comportamiento del medicamento en el cuerpo humano.
 - **Método analítico:** procedimiento bajo una secuencia lógica de operaciones y técnicas aplicadas al análisis de una muestra.
 - **Potencia:** prueba fisicoquímica efectuada para la determinación de la identidad y cantidad de principio activo presente en el producto, comparado con estándares oficiales.
 - **Impurezas:** componentes ajenos a la fórmula cualitativa y cuantitativa provenientes de procesos de fabricación, almacenamiento, muestreo y degradación de las materias primas.
 - **Uniformidad de dosis:** procedimiento analítico mediante el cual, se determina la cantidad de principio activo contenida por dosis unitaria, aplicable a presentaciones farmacéuticas.
4. **Frecuencia:** este procedimiento se aplicará cada vez que se realice el análisis fisicoquímico del Producto C, respecto a la ejecución y evaluación de las pruebas ejecutadas en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A.

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 4 de 13 | |

5. Generalidades

a. Estándares

El estándar necesario para la ejecución de las pruebas fisicoquímicas del método analítico del Producto C, se especifica cada uno de estos en el Cuadro I.

Cuadro I. Estándares utilizados en el método analítico del Producto C


| Estándar | Pureza |
|------------------------|--------|
| Estándar de Producto C | 0,9999 |

b. Equipos

Los equipos presentes en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A, utilizados durante en la ejecución del método analítico del Producto C, se indican en el Cuadro II.

Cuadro II. Equipos para su utilización en la ejecución del método analítico del Producto C

| Equipo | Modelo | Marca | Serie |
|--------------------|-----------|-----------------------|-----------------|
| HPLC | 14164 | Agilent Technologies | DEABH13200 |
| HPLC | G133013 | Agilent Technologies | DE60555301 |
| HPLC | LR47359C | Agilent Technologies | 1200119 |
| HPLC | 9533002 | Agilent Technologies | 1100-2456 |
| UV-VIS | UV 1700 | Shimadzu | A11024436806CS |
| Disolutor | VK 7000-8 | Vankel | 1-3430-0794 |
| pH metro | HI 2221 | HANNA | F0030494 |
| Balanza analítica | PA224 | OHAUS | B603007763 |
| Balanza analítica | AR2140 | OHAUS | H2051203121016P |
| Balanza analítica | EP214C | OHAUS | L3091128353702 |
| Baño ultrasónico | 5510R-MT | Branson | RNA070522828E |
| Baño ultrasónico | 5510R-MT | Branson | RNA110409770E |
| Baño ultrasónico | 2510R-DTH | Branson | RLC080591257D |
| Vórtex | G-560 | Scientific Industries | 2-382011 |
| Vórtex | SRT-08SX | Drangon Lab | 1005-1670 |
| Plantilla/agitador | MSH-420 | BOECO Germany | C3420020091648 |
| Plantilla/agitador | MSH-420 | BOECO Germany | C3720019091332 |

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 5 de 13 | |

c. Sistema cromatográfico

Las condiciones del sistema cromatográfico necesarias para el método de ensayo del Producto C se indican en el Cuadro III.

Cuadro III. Condiciones del sistema cromatográfico durante el ensayo del Producto C

| Sistema cromatográfico | Descripción |
|------------------------|-------------------------|
| Columna | C18 3,9 mm x 150 mm 4µm |
| Longitud de onda | 220 nm |
| Temperatura de columna | 30 °C |
| Velocidad de flujo | 2 mL/min |

d. Reactivos


Los reactivos necesarios, para la ejecución de las pruebas fisicoquímicas contenidas en el método analítico en estudio, se indican en el Cuadro IV.

Cuadro IV. Reactivos empleados durante la ejecución del método analítico del Producto C

| Nombre | Fórmula | Peso molecular (g/mol) | Solubilidad |
|-----------------------|----------------------------------|------------------------|-----------------------|
| Agua | H ₂ O | 18,02 | Compuestos polares |
| Ácido fosfórico | H ₃ PO ₄ | 97,99 | Miscible en agua |
| Acetonitrilo | C ₂ H ₃ N | 41,05 | Solventes orgánicos |
| Peróxido de hidrógeno | H ₂ O ₂ | 34,01 | Miscible en agua |
| Ácido fórmico | CH ₂ O ₂ | 46,03 | Soluble en agua |
| Ácido clorhídrico | HCl | 36,46 | Agua (miscible) |
| Metanol | CH ₃ OH | 32,04 | Agua, acetona, etanol |
| Trietilamina | C ₆ H ₁₅ N | 101,19 | Soluble en agua |

e. Cristalería

El equipo volumétrico empleado en durante el desarrollo de las pruebas fisicoquímicas del método de ensayo del Producto C se indican en el Cuadro V.

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 6 de 13 | |

Cuadro V. Equipo volumétrico empleado durante el desarrollo del método analítico del Producto C

| Cristalería | Capacidad (mL) | Codificación |
|---------------|----------------|--|
| | 10 | 10BA01, 10BA02, 10BA03, 10BA04, 10BA05 |
| Balón aforado | 25 | 25BA01, 25BA02, 25BA03, 25BA04, 25BA05, 25BA06 |
| | 50 | 50BA01, 50BA02, 50BA03, 50BA04, 50BA05 |
| | 100 | 100BA01, 100BA02, 100BA03, 100BA04, 100BA05 |
| Pipeta | 2 | 2PV01, 2PV02, 2PV03, 2PV04, 2PV05 |
| | 5 | 5PV01, 5PV02, 5PV03, 5PV04, 5PV05 |
| | 10 | 10PV01, 10PV02, 10PV03, 10PV04, 10PV05, 10PV06 |

6. Procedimiento

6.1 Definición de condiciones ambientales

Para el desarrollo de las pruebas fisicoquímicas se requiere:

- Temperatura: es preciso trabajar en un ambiente de laboratorio cuya temperatura se encuentre en (22 ± 2) °C.
- Humedad relativa: (50 – 55) % HR.
- Aire: renovaciones de (25 – 35) m³/h por persona.


6.2 Etapa 1: Potencia: no menos de 90,0 % y no más 110,0 %

Preparación de la muestra (20 ppm o 0,020 mg/mL)

1. Pesar por triplicado el equivalente a 20 mg de Producto C, en un balón de 100 mL.
2. Agregar 5 mL de una mezcla (Acetonitrilo:Agua (90:10)) llamada fase móvil.
3. Colocar en baño ultrasónico por diez minutos hasta disolver completamente el sólido.
4. Diluir, agitando por rotación suave con fase móvil hasta aforar el balón.
5. Agitar, centrifugar y usar el sobrenadante.
6. Tomar una alícuota de 5 mL en balón de 50 mL.
7. Aforar con fase móvil.
8. Filtrar con filtro de 0.45 µm.

Preparación del estándar (28 ppm o 0,028 mg/mL)

1. Pesar por triplicado 28 mg de Estándar de Producto C en un balón de 100 mL.

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 7 de 13 | |

2. Agregar, aproximadamente 30 mL de fase móvil.
3. Colocar en un baño ultrasónico por cinco minutos.
4. Enfriar y llevar a volumen con el mismo solvente hasta marca de aforo.
5. Tomar una alícuota de 5 mL y depositarla en un balón de 50 mL.
6. Aforar con fase móvil.
7. Filtrar con filtro de 0.45 µm.

Preparación de solución amortiguadora

1. Diluir 7 mL de trietilamina con agua hasta 1 L.
2. Ajustar con ácido fosfórico a un pH aproximado de 3,0.

Determinación

1. Inyectar una vez cada muestra y tres veces cada estándar al inicio y al final de la secuencia en Cromatógrafo Líquido de Alta Presión con las siguientes condiciones cromatográficas:
 - ✓ Fase móvil: (Solución amortiguadora:Metanol:Acetonitrilo (58:25:17))
 - ✓ Columna: C18 3,9 mm x 150 mm 4µm
 - ✓ Temperatura: 30 °C
 - ✓ Flujo: 1,25 mL/min
 - ✓ Inyector: 20 µL
 - ✓ Detector: 290 nm

Tiempo de corrida: no menos de 1,5 veces el tiempo de retención del Principio activo.


2. Adecuación del sistema: el RSD de las múltiples inyecciones de los estándares debe ser menor a 2 % y el coeficiente de correlación lineal (r^2) entre masas y señal promedio debe ser mayor a 0,995.
3. Calcular el porcentaje de Principio activo de Producto C a partir de la ecuación:

$$\% = \frac{C_{st}}{C_{mt}} * \frac{r_u}{r_s} * \frac{PM_{Principio\ activo}}{PM_{Producto\ C}} * 100 \quad (1)$$

Donde,

C_{st} : Concentración del estándar de Producto C, mg/L

C_{mt} : Concentración de la muestra, mg/L

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 8 de 13 | |

r_u : Respuesta pico obtenida de la preparación de la muestra, adim

r_s : Respuesta pico de Estándar de Producto C, obtenida de la preparación estándar, adim

$PM_{\text{Principio activo}}$: Peso molecular de Principio activo, g/mol

$PM_{\text{Producto C}}$: Peso molecular de Producto C, g/mol

100: Factor de porcentaje, adim

6.3 Etapa 2: Uniformidad de dosis: no menos de 85,0 % y no más 115,0 %

Preparación de la muestra (20 ppm o 0,020 mg/mL)

1. Pesar el equivalente a 50 mg de Producto C.
2. Colocar cada una de las diez mediciones de muestra en balones de 100 mL.
3. Agregar gotas de agua y esperar que la tableta se desintegre.
4. Agregar 2 mL de fase móvil (Acetonitrilo:Agua (90:10)).
5. Colocar en baño ultrasónico por aproximadamente diez minutos con agitación ocasional en equipo vórtex.
6. Diluir, agitando por rotación suave con fase móvil hasta aforar el balón.
7. Agitar, centrifugar y usar el sobrenadante.
8. Tomar una alícuota de 2 mL en un balón de 50 mL.
9. Aforar con fase móvil.
9. Filtrar con filtro de 0.45 μm .

Preparación del estándar (28 ppm o 0,028 mg/mL)


Seguir la metodología indicada en la Etapa 1: Potencia.

Preparación de solución amortiguadora

Seguir la metodología indicada en la Etapa 1: Potencia.

Determinación

1. Inyectar una vez cada muestra y tres veces cada estándar al inicio y al final de la secuencia en Cromatógrafo Líquido de Alta Presión con las siguientes condiciones cromatográficas:
 - ✓ Fase móvil: (Solución amortiguadora:Metanol:Acetonitrilo (58:25:17))
 - ✓ Columna: C18 3,9 mm x 150 mm 4 μm

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 9 de 13 | |

- ✓ Temperatura: 30 °C
- ✓ Flujo: 1,25 mL/min
- ✓ Inyector: 20 µL
- ✓ Detector: 290 nm

Tiempo de corrida: no menos de 1,5 veces el tiempo de retención del Principio activo.

2. Adecuación del sistema: el RSD de las múltiples inyecciones de los estándares debe ser menor a 2 % y el coeficiente de correlación lineal (r^2) entre masas y señal promedio debe ser mayor a 0,995.
3. Calcular el porcentaje de Principio activo de Producto C con la ecuación (1).

6.4 Etapa 3: Disolución: Q > 80,0 %

Condiciones de disolución


- Medio: Ácido Clorhídrico 0,01N
- Aparato: 1 (canastas)
- Velocidad: 100 rpm
- Tiempo: 15 min

Preparación de la muestra

1. Colocar cada una de seis tabletas en cada cubeta.
2. Disolver según condiciones de disolución, anteriormente mencionadas.
3. Al finalizar el equipo disolutor, tomar muestras filtradas.
4. Tomar una alícuota de 10 mL en un balón de 25 mL.
5. Aforar con medio.
6. Filtrar con filtro de 0.45 µm.

Preparación del estándar (30 ppm o 0,030 mg/mL)

1. Pesar por triplicado 15 mg de Estándar de Producto C en un balón de 50 mL.
2. Agregar, aproximadamente 30 mL de medio de disolución.
3. Colocar en un baño ultrasónico por cinco minutos.

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 10 de 13 | |

4. Enfriar y llevar a volumen con el mismo medio de disolución hasta marca de aforo.
5. Tomar una alícuota de 5 mL y depositarla en un balón de 50 mL.
6. Aforar con medio de disolución.
7. Filtrar con filtro de 0.45 µm.

Determinación

1. Leer una vez cada muestra y tres veces cada estándar al inicio y al final de la secuencia. Si fueran más de 20 lecturas de muestra leer también en medio de la secuencia, tres veces cada estándar en un espectrofotómetro UV-visible a una longitud de onda cerca de 290 nm, usando como blanco medio de disolución.
2. Adecuación del sistema: el RSD de las múltiples inyecciones de los estándares deben ser menor a 2,0 % y el coeficiente de correlación lineal (r^2) entre masas y señal promedio de los tres estándares debe ser mayor a 0,995.
3. Calcular el porcentaje de Principio activo de Producto C disuelto a partir de la ecuación:

$$\% = \frac{\text{Medio disolución}}{\text{Etiquetado}} * C_{st} * \frac{A_u}{A_s} * \frac{PM_{\text{Principio activo}}}{PM_{\text{Producto C}}} * \frac{v_m}{a_m} * 100 \quad (2)$$

Donde,

Medio disolución: Volumen de canasta de disolutor empleado, L

Etiquetado: Valor teórico de Principio activo de Producto C reportada, mg

C_{st} : Concentración del Estándar de Producto C, mg/L

A_u : Absorbancia de la solución muestra, m

A_s : Absorbancia de la solución Estándar de Producto C, m


v_m : Volumen de balón utilizado en la preparación de la muestra, mL

a_m : Alícuota utilizada en la preparación de la muestra, mL

$PM_{\text{Principio activo}}$: Peso molecular de Principio activo, g/mol

$PM_{\text{Producto C}}$: Peso molecular de Producto C, g/mol

100: Factor de porcentaje, adim

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 11 de 13 | |

6.5 Etapa 4: Impurezas

Preparación de solución muestra (500 ppm o 0,500 mg/mL)


1. Macerar 20 tabletas de Producto C.
2. Pesar por triplicado, aproximadamente 610 mg de las Producto C macerado, en un balón de 100 mL.
3. Agregar 30 mL de fase móvil (Acetonitrilo:Agua (90:10)).
4. Colocar baño ultrasónico por aproximadamente diez minutos hasta disolver el sólido.
5. Enfriar y llevar a volumen con fase móvil hasta la marca de aforo.
6. Tomar una alícuota de 5 mL y depositarla en un balón de 10 mL.
7. Aforar con fase móvil.
8. Filtrar con filtro de 0.45 µm.

Preparación de solución estándar (1,4 ppm o 0,0014 mg/mL)

1. Pesar por triplicado exactamente 14 mg de Estándar de Producto C en un balón de 100 mL.
2. Agregar, aproximadamente 30 mL de fase móvil.
3. Colocar en un baño ultrasónico por 5 minutos.
4. Enfriar y llevar a volumen con el mismo solvente hasta la marca de aforo.
5. Tomar una alícuota de 5 mL y depositarla en un balón de 50 mL.
6. Aforar con fase móvil.
7. De la solución resultante, tomar una alícuota de 5 mL y depositarla en un balón de 50 mL.
8. Aforar con fase móvil.
9. Filtrar con filtro de 0.45 µm.

Preparación de la solución aptitud del sistema

1. Disolver 70 mg de Producto C en 1 mL de una solución de (Peróxido de Hidrógeno y Ácido Fórmico (2:1)).
2. Dejar en reposo durante aproximadamente diez minutos.
3. Diluir con fase móvil hasta 250 mL.

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 12 de 13 | |

Preparación de la solución sensibilidad

1. Diluir 12,5 mL de la solución estándar en balón de 50 mL.
2. Aforar con fase móvil.

Solución amortiguadora

1. Diluir 7 mL de Trietilemina en 1 L de agua.
2. Ajustar con Ácido fosfórico a un pH de 3,0.


Determinación

1. Inyectar una vez cada muestra y tres veces cada estándar al inicio y al final de la secuencia en Cromatógrafo Líquido de Alta Presión con las siguientes condiciones cromatográficas:

- ✓ Fase móvil: (Solución amortiguadora:Metanol:Acetonitrilo (58:25:17))
- ✓ Columna: C18 3,9 mm x 150 mm 5µm
- ✓ Temperatura: 30 °C
- ✓ Flujo: 1 mL/min
- ✓ Inyector: 20 µL
- ✓ Detector: 290 nm

Tiempo de corrida: no menos de 3 veces el tiempo de retención del Principio activo.

2. Adecuación del sistema: el RSD de las múltiples inyecciones de los estándares debe ser menor a 2 % y el coeficiente de correlación lineal (r^2) entre masas y señal promedio debe ser mayor a 0,995.
3. Resolución: no menos de 2,6 N-óxido de Principio activo y Principio activo, solución aptitud del sistema.
4. Relación señal-ruido: no menos de diez, solución de sensibilidad.
5. Calcular porcentaje de productos de degradación individual a partir de la ecuación (1).
6. Criterios de aceptación: se detallan en la Cuadro VI, sin considerar los picos menores a 0,05 %.

| | | | |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | Procedimiento de Ensayo de Producto C | COD: Confidencial | Versión: Confidencial |
| Área | Aseguramiento de la Calidad | Página: 13 de 13 | |

Cuadro VI. Criterios de aceptación por comparación de los picos obtenidos durante el análisis de Impurezas para el Producto C

| Nombre | Tiempo retención relativo | Criterio de aceptación (%) |
|--|---------------------------|----------------------------|
| Principio activo | 1,0 | 0,002 |
| N-óxido de Principio activo | 1,2 | 0,20 |
| Cualquier producto de degradación individual | - | 0,20 |
| Productos de degradación total | - | 0,50 |

7. Equipo de protección personal:

- Según lo indicado en Procedimientos de Laboratorios Stein S.A.

8. Aspectos Ambientales

- Según lo indicado en Procedimientos de Laboratorios Stein S.A.

9. Roles y Responsabilidades:

- **Analista:** efectuar cada prueba fisicoquímica según las indicaciones establecidas, para un correcto análisis del Producto C.

10. Documentos asociados:

- Información Confidencial de Laboratorios Stein S.A.

11. Registro de difusión y entrenamiento del PEO:


Cuadro VII. Registro de utilización del Procedimiento de Ensayo del Producto C

| Código | Nombre/Apellido | Departamento | Fecha de ejecución |
|--------|-----------------|--------------|--------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

El contenido de este manual es propiedad exclusiva de Laboratorios Stein S.A. Este es un documento controlado y no podrá ser reproducido por ningún medio sin el permiso por escrito de Laboratorios Stein S.A.

ANEXO III

Protocolo de Validación de Método Analítico

| | | |
|---|--|----------------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Protocolo de Validación de Método Analítico

Producto C

| | | |
|-----------------------|-------------------------------|--|
| <i>Página 1 de 23</i> | <i>Laboratorios Stein S.A</i> | <i>Protocolo de Validación de Método Analítico</i> |
|-----------------------|-------------------------------|--|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.



| | | |
|---|--|----------------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Tabla de Contenido

| | Pág. |
|--|------|
| 1. Objetivo | 4 |
| 2. Alcance..... | 4 |
| 3. Definiciones | 4 |
| 4. Justificación del estudio..... | 6 |
| 5. Responsabilidades | 6 |
| 6. Generalidades..... | 6 |
| 7. Materiales y métodos | 7 |
| 8. Procedimiento para validación de pruebas fisicoquímicas | 9 |
| 9. Parámetros de desempeño..... | 11 |
| 10. Reporte | 23 |
| 12. Archivos | 23 |
| 13. Referencias | 24 |

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

1. Objetivo

Validar el método de análisis por HPLC/UV para las pruebas fisicoquímicas de Potencia, Uniformidad de Dosis, Disolución e Impurezas para el Producto C, asegurando la reproducibilidad y confiabilidad de los resultados obtenidos.

2. Alcance


El presente protocolo aplica para la validación del método de análisis fisicoquímico para el Producto C.

3. Definiciones

- **Especificidad:** evaluación inequívoca del analito que se encuentra presente con demás componentes (impurezas, productos de degradación, placebo, excipientes, entre otros) en la muestra en estudio.
- **Exactitud de medición:** aproximación entre el valor aceptado (obtenido a partir de un material de referencia certificado o de un valor aceptado) y el valor encontrado, obtenido mediante el procedimiento de análisis.
- **Impurezas:** componentes ajenos a la fórmula cualitativa y cuantitativa provenientes de procesos de fabricación, almacenamiento, muestreo y degradación de las materias primas.
- **Incertidumbre:** parámetro asociado al resultado experimental, utilizado para caracterizar la dispersión de los valores atribuidos al mensurando.
- **Intervalo de linealidad:** ámbito correspondiente a la mayor concentración y a la menor concentración del analito presente en la muestra en estudio, demostrado a su vez, que el procedimiento analítico posee un nivel adecuado en cuanto a la precisión, exactitud y linealidad.
- **Límite de cuantificación:** cantidad mínima de analito presente en la muestra, la cual puede ser cuantitativamente determinada con exactitud.
- **Límite de detección:** cantidad mínima de analito presente en muestra posible de ser detectada por una única medición, con un nivel de confianza determinado, no necesariamente cuantificada con un valor exacto.

| | | |
|----------------|------------------------|---|
| Página 4 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|----------------|------------------------|---|


No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

- **Linealidad:** capacidad del procedimiento analítico para obtener resultados con diferencias proporcionales a la concentración de analito en la muestra, dentro del ámbito de trabajo seleccionado.
- **Material estándar de referencia (patrón primario):** material emitido por el Instituto Nacional para Normas y Tecnología (National Institute for Standards and Technology) u otra entidad oficial que cuente con certificado de autenticación de patrón primario.
- **Material de referencia certificado (patrón secundario):** sustancias cuyos valores de una o más de sus propiedades están certificados por un procedimiento técnicamente validado.
- **Material de referencia (patrón terciario):** material cuyas propiedades están adecuadamente establecidas para ser utilizado en la calibración de un aparato, la estimación de un método de medición o asignación de valores a materiales en estudio.
- **Mensurando:** magnitud sometida a procesos de medición física, química, mecánica, eléctrica, entre otros.
- **Método analítico:** proceso de investigación cualitativo y cuantitativo para un propósito de medición determinado.
- **Método desarrollado por el laboratorio:** procedimiento de medición desarrollado por el laboratorio, lo cual incluye etapa de validación, ya que no se encuentra en normas ni en publicaciones de oficiales.
- **Método normalizado:** método desarrollado por organismos de normalización o entidades de reconocimiento internacional, siendo este método aceptado por el sector correspondiente.
- **Método normalizado modificado:** método normalizado al cual, se le realiza una o más modificaciones que pueden influir de manera significativa los resultados.
- **Parámetros de desempeño analítico:** determinaciones de validación evaluadas por métodos fisicoquímicos.
- **Precisión:** parámetro de desempeño que demuestra la dispersión de los valores obtenidos a partir de las mediciones de la magnitud en estudio.
- **Repetibilidad (Repetitividad):** precisión obtenida bajo mismas condiciones de operación, durante un intervalo corto de tiempo, mismo analista, misma muestra y mismo equipo de medición.

| | | |
|----------------|------------------------|---|
| Página 5 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

- **Recuperación:** capacidad del procedimiento ejecutado para detectar la cantidad de analito presente en la muestra sometida a estudio.
- **Robustez:** capacidad del procedimiento de reproducir los mismos resultados a pesar de variaciones en parámetros del método, indicando de este modo, la fiabilidad del proceso en condiciones de uso normales.
- **Selectividad:** habilidad para diferenciar, entre distintas sustancias presentes en la muestra, al analito en estudio.
- **Validación:** evidencia oficial y documentada de la obtención de resultados dentro de los criterios de aceptación, especificaciones y calidad, a partir del procedimiento.
- **Validación de proceso analítico:** metodología para establecer por medio de estudios laboratoriales la demostración científica del método analítico cuyas características de desempeño son adecuadas para cumplir las especificaciones analíticas procuradas.

4. Justificación del estudio

Cada validación de método analítico se efectúa para lograr el cumplimiento de la regulación vigente en materia de buenas prácticas de laboratorio y manufactura.

5. Responsabilidades

5.1 Líder de Analistas: verificar el cumplimiento de este Protocolo para la validación del método analítico del Producto C.

5.2 Jefe de Control de Calidad: garantizar que se cuenten con los insumos necesarios para la ejecución de la validación del método analítico del Producto C.


5.3 Regente Farmacéutico: autorizar el presente Protocolo de Validación para el Producto C.

6. Generalidades

La información básica, correspondiente al Producto C se indica en el Cuadro I.

| | | |
|----------------|------------------------|---|
| Página 6 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|----------------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Cuadro I. Información básica correspondiente al Producto C

| Propiedad | Valor |
|-------------------------------|--------------------------|
| Nombre del activo | Información confidencial |
| Nombre Químico | Información confidencial |
| Estructura Condensada | Información confidencial |
| Estructura Desarrollada | Información confidencial |
| Peso Molecular | Información confidencial |
| Actividad Terapéutica | Información confidencial |
| Producto descomposición | Información confidencial |
| Punto de Fusión | Información confidencial |
| Solubilidad | Información confidencial |
| Clasificación Biofarmacéutica | Información confidencial |

7. Materiales y métodos

7.1 Estándares

Con respecto a los estándares necesarios para la ejecución de las pruebas fisicoquímicas consideradas para la validación del método analítico del Producto C, se especifica cada uno de estos en el Cuadro II.

Cuadro II. Estándares utilizados en el proceso de validación del método analítico del Producto C

| Estándar | Lote | Pureza |
|-------------------------|--------------------------|--------|
| Estándar Producto C | Información confidencial | 0.9999 |
| Compuesto relacionado A | Información confidencial | 0,9999 |

7.2 Placebo


La validación de cada método de análisis se realizará con placebo de producto terminado.

7.3 Equipos

Los equipos presentes en el Laboratorio de Control de Calidad de Laboratorios Stein S.A, utilizados durante el proceso de validación del método analítico del Producto C, se indican en el Cuadro III.

| | | |
|----------------|------------------------|---|
| Página 7 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|----------------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Cuadro III. Equipos empleados durante el proceso de validación del método analítico del Producto C

| Equipo | Modelo | Marca | Serie |
|-------------------|-----------|----------------------|----------------|
| HPLC | 14164 | Agilent Technologies | DEABH13200 |
| UV-VIS | UV 1700 | Shimadzu | A11024436806CS |
| Disolutor | VK 7000-8 | Vankel | 1-3430-0794 |
| pH metro | HI 2221 | HANNA | F0030494 |
| Balanza analítica | PA224 | OHAUS | B603007763 |
| Baño ultrasónico | 5510R-MT | Branson | RNA070522828E |

7.4 Columnas cromatográficas

La columna cromatográfica seleccionada para el proceso de validación se indica en el Cuadro IV.

Cuadro IV. Columna cromatográfica empleada en el proceso de validación del método analítico del Producto C

| Modelo | Marca |
|-------------------------|----------------------|
| C18 3,9 mm x 150 mm 4µm | Agilent Technologies |

El sistema cromatográfico, debe cumplir las condiciones indicadas en el Cuadro V.

Cuadro V. Condiciones del sistema cromatográfico a cumplir durante proceso de validación del método analítico del Producto C


| Sistema cromatográfico | Descripción |
|------------------------|-------------------------|
| Columna | C18 3,9 mm x 150 mm 4µm |
| Longitud de onda | 220 nm |
| Temperatura de columna | 30 °C |
| Volumen de inyección | 20 L |
| Velocidad de flujo | 2 mL/min |

7.5 Reactivos

Los reactivos necesarios, para la validación de las pruebas fisicoquímicas contenidas en el método analítico en estudio, se indican en el Cuadro V.

| | | |
|----------------|------------------------|---|
| Página 8 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Cuadro V. Reactivos empleados durante el proceso de validación del método analítico del Producto C

| Nombre | Fórmula química | Peso molecular (g/mol) | Solubilidad |
|-----------------------|---|------------------------|----------------------------|
| Agua | H ₂ O | 18,02 | Compuestos polares |
| Ácido fosfórico | H ₃ PO ₄ | 97,99 | Miscible en agua |
| Acetonitrilo | C ₂ H ₃ N | 41,05 | Solventes orgánicos |
| Peróxido de hidrógeno | H ₂ O ₂ | 34,01 | Miscible en agua |
| Ácido fórmico | CH ₂ O ₂ | 46,03 | Soluble en agua |
| Ácido clorhídrico | HCl | 36,46 | Agua (miscible) |
| Metanol | CH ₃ OH | 32,04 | Agua, acetona, etanol éter |
| Trietilamina | (C ₂ H ₅) ₃ N | 101,19 | Soluble en agua |

8. Procedimiento para validación de pruebas fisicoquímicas


Inicialmente, el analista designado para ejecutar las pruebas de validación, obtendrá una copia del método de análisis del sistema de cómputo del laboratorio. Seguidamente, establecerá, según la categoría a la que pertenece el ensayo a validar, los parámetros de desempeño analítico a validar. A continuación, se detallan las categorías según las características a considerar:

- **Categoría I:** pruebas cuantitativas de ingredientes activos en productos terminados, lo cual constituye procedimientos químicos o microbiológicos capaces de determinar los analitos presentes en la muestra (Ej. Potencia, Uniformidad de dosis).
- **Categoría II:** procedimientos cualitativos o cuantitativos empleados en determinaciones de impurezas, compuestos de degradación y valores límites en productos terminados, expresando con exactitud las características de pureza de la muestra (Ej. Sustancias relacionadas, Compuestos de degradación).
- **Categoría III:** métodos analíticos cuya finalidad consiste en la determinación de características de desempeño (Ej. Disolución y Liberación de droga).
- **Categoría IV:** pruebas de identificación realizadas por comparaciones de una propiedad de la muestra, contra la de un estándar de referencia (Ej. Principios activos).

Definidas cada una de las categorías, el analista debe seleccionar el tipo de parámetros de desempeño a validar según la condición del método analítico en estudio, como se muestra en los Cuadros VI VII y VIII. Es preciso

| | | |
|----------------|------------------------|---|
| Página 9 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|----------------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

presentar una justificación respaldada y documentada en caso de que alguno de los parámetros de desempeño anterior no se evalúe.

Cuadro VI. Parámetros de desempeño para validación (verificación) de métodos normalizados (RTCA, 2006)

| Parámetro de desempeño | Categoría I | Categoría II | | Categoría III | Categoría IV |
|------------------------|-------------|--------------|-------------|---------------|--------------|
| | | Cuantitativo | Cualitativo | | |
| Exactitud | SI | SI | NO | SI | NO |
| Precisión | SI | SI | NO | SI | NO |
| Especificidad | SI | SI | SI | SI | SI |
| Límite detección | NO | NO | SI | NO | NO |
| Límite cuantificación | NO | SI | NO | NO | NO |
| Veracidad | SI | SI | SI | SI | SI |
| Linealidad | SI | SI | NO | SI | NO |
| Intervalo | SI | SI | NO | SI | NO |
| Incertidumbre | SI | SI | SI | SI | SI |

No es requerido, de manera obligatoria que los métodos analíticos sean validados en exactitud y confiabilidad, si no, por el contrario, únicamente es requerido, en estos casos, realizar una verificación de la aptitud bajo las condiciones concretas de uso.


Para el método analítico normalizados modificado, los parámetros de a revalidar corresponden al Cuadro VII.

Cuadro VII. Parámetros de desempeño para validación de métodos normalizados modificados (RTCA, 2006)

| Modificación | Parámetros |
|--|--|
| Método de extracción | Especificidad y Exactitud |
| Matriz de la muestra | Especificidad, Límite de Detección, Límite de cuantificación |
| Extensión del ámbito | Linealidad |
| Cambios en condiciones experimentales | Robustez |
| Sistema de detección | Especificidad, Linealidad, intervalo |
| Cambio de patrones, equipos, reactivos o medios de cultivo | Límite de detección, Límite de cuantificación, intervalo, linealidad y especificidad |
| Cambios en condiciones experimentales | Robustez |

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 10 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|----------------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Para métodos analíticos no normalizados o desarrollados por el laboratorio se requiere cumplir la información indicada en el Cuadro VIII.


Cuadro VIII. Parámetros de desempeño para validación de métodos no normalizados o desarrollados por el laboratorio (RTCA, 2006)

| Parámetro de desempeño | Categoría I | Categoría II | | Categoría III | Categoría IV |
|------------------------|-------------|--------------|-------------|---------------|--------------|
| | | Cuantitativo | Cualitativo | | |
| Exactitud | SI | SI | SI | SI | NO |
| Precisión | SI | SI | NO | SI | NO |
| Especificidad | NO | SI | SI | NO | SI |
| Límite detección | NO | SI | SI | NO | SI |
| Límite cuantificación | NO | SI | SI | NO | NO |
| Veracidad | SI | SI | SI | SI | SI |
| Linealidad | SI | SI | SI | SI | NO |
| Robustez | SI | SI | SI | SI | SI |
| Incertidumbre | SI | SI | SI | SI | NO |

9. Parámetros de desempeño

Es necesario mantener las concentraciones especificadas en este Protocolo, las variaciones en peso, dilución o volúmenes de disolución pueden ser realizadas solamente si se mantiene la concentración. Los siguientes parámetros de desempeño serán evaluados en la validación del método analítico del Producto C:

- Especificidad
- Linealidad e intervalo del sistema
- Linealidad e intervalo del método
- Precisión
- Exactitud
- Veracidad
- Incertidumbre de medición

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

- **Especificidad:** habilidad de evaluar inequívocamente el analito en la presencia de componentes que se pueden esperar se encuentren presentes. Generalmente puede incluir impurezas, productos de degradación, matriz, entre otros.

1. Procedimiento

Se deben seleccionar sustancias que potencialmente interfieran en la determinación del analito, con base en su estructura molecular, precursores, sustancias relacionadas, vías de degradación, entre otros. Se deben analizar placebos del producto, como lo indica el método y cuando proceda:

- Sustancias relacionadas
- Precursores
- Homólogos
- Mezcla del producto en ellos o cualquiera de ellos.

Métodos de contenido / valoración de impurezas

Si se dispone de las impurezas se deben adicionar estas al analito y/o la muestra analítica en niveles que incluya la especificación. Analizar como indica el método.

Métodos de límite de impurezas


Proceder a analizar muestras individuales de la impureza (orgánicas, inorgánicas o solventes residuales), el producto (de pureza aceptable) y la mezcla de estos como lo indica el método.

Análisis Tipo I y III (Potencia, Uniformidad de dosis y Disolución): se realiza mediante la técnica de comparación del comportamiento de la matriz o impurezas con respecto al comportamiento del estándar:

Se preparan por triplicado soluciones estándar a la concentración esperada en el procedimiento y soluciones de matriz a la misma concentración relativa. Se lleva a cabo una comparación de las mediciones de ambas soluciones.

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 12 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Análisis Tipo II (Pruebas cuantitativas para la determinación de impurezas o de valores límites para el control de impurezas): se puede realizar por adición estándar de impurezas al placebo:

Se preparan por triplicado soluciones estándar de la impureza a la concentración esperada en el procedimiento y soluciones de matriz a la misma concentración relativa.

2. Reporte de resultados

- Reporte de todos los cromatogramas
- Pureza del pico

3. Criterios de aceptación

Métodos de Potencia, Uniformidad de dosis y Disolución

- La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito.
- El porcentaje de placebo en las muestras debe ser $\leq 3\%$.
- El pico principal debe ser puro.

Método para impurezas


- El porcentaje de placebo en las muestras debe ser $\leq 0\%$.
- Los picos de impurezas conocidas deben ser puros.
- **Linealidad e intervalo del sistema:** capacidad del método analítico para obtener resultados proporcionales, directamente por medio de transformación matemática o por medio de una transformación matemática definida, a la concentración de analítico en muestras dentro de un intervalo dado.

1. Procedimiento

Se debe iniciar con la selección del intervalo de trabajo. Dicho intervalo depende del tipo de determinación a realizar. En el Cuadro IX se indican los rangos de trabajo a considerar según el análisis a desarrollar.

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 13 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Cuadro IX. Intervalos de trabajo según el análisis a ejecutar

| Análisis | Intervalo de trabajo |
|---|--|
| Ensayo de Principio Activo | (80-120) % de la especificación |
| Determinación de Impurezas | (50-120) % de la especificación |
| Ensayo de Uniformidad de Contenido | (70-130) % de la especificación |
| | ± 20 % por encima del intervalo especificado |
| Prueba de Disolución o Liberación de Activo | (Si los criterios de aceptación de un producto de liberación controlada, cubren 40 % después de 1 h y 100 % después de 24 h, el intervalo validado sería de 20 % a 120 % de la cantidad declarada) |

Análisis Tipo I y III (Potencia, Uniformidad de dosis y Disolución): se debe preparar soluciones patrón, por triplicado (tres muestras madres independientes) a cinco niveles de concentración, los cuales deben encontrarse dentro de los intervalos establecidos anteriormente.

Análisis Tipo II (Pruebas cuantitativas para la determinación de impurezas o de valores límites para el control de impurezas): preparar soluciones enriquecidas de placebo por triplicado a cinco niveles de concentración, dentro del intervalo de trabajo establecido.

2. Reporte de resultados

- Con los datos del análisis de cada repetición se grafica la respuesta de la medición, contra la concentración del analito (gráfica de valores individuales)
- Residuos de cada repetición
- Gráfica de residuos de cada repetición


3. Criterios de aceptación

Métodos de Potencia, Uniformidad de dosis, Disolución

- Coeficiente de correlación: $0,995 < r^2 < 1,00$
- Distribución aleatoria de los residuos
- Porcentaje de principio activo en soluciones patrón: $\leq 3 \%$

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 14 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Método para Impurezas

- Coeficiente de correlación: $0,995 < r^2 < 1,00$
 - Distribución aleatoria de los residuos
 - Porcentaje de principio activo en soluciones placebo: $\leq 0 \%$
- **Linealidad e intervalo del método:** capacidad del método para obtener resultados proporcionales a la concentración de analito en la muestra dentro del intervalo de trabajo seleccionado.

1. Procedimiento:

Este parámetro de desempeño se evalúa mediante el mismo método, mismo reporte de resultados y aplican los mismos criterios de aceptación que la linealidad del sistema, pero utilizando soluciones de muestras en lugar de soluciones patrón.

- **Exactitud:** proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante el procedimiento y el valor verdadero, siendo a su vez este parámetro, una representación de la robustez del método analítico.

1. Procedimiento:

En general, para análisis tipo I, III y III, se ejecuta la siguiente metodología:


Análisis Tipo I y III (Potencia, Uniformidad de dosis y Disolución): se utiliza la técnica de adición de estándar a un placebo preparado previamente, el ensayo final posee una concentración exactamente conocida de principio activo.

Se preparan tres soluciones independientes de placebo enriquecido a tres niveles de concentración diferentes, límite inferior, límite superior y algún punto intermedio del rango de trabajo utilizado en la validación del intervalo de linealidad del método, dependiendo del tipo de análisis.

Cada una de las concentraciones se debe determinar por triplicado, para un total de 9 determinaciones, determinando los niveles según el blanco.

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 15 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Análisis Tipo II (Pruebas cuantitativas para la determinación de impurezas o de valores límites para el control de impurezas): para la determinación de la exactitud en impurezas, se realiza adicionando cantidades conocidas de impurezas en las muestras (del fármaco o del producto farmacéutico).

2. Reporte de resultados

- Porcentaje de recuperación de cada muestra
- Reporte de los cromatogramas obtenidos
- Recuperación promedio de los porcentajes de recuperación de cada muestra
- Desviación estándar de los porcentajes de recuperación de cada muestra
- Coeficiente de variación

3. Criterios de aceptación

Métodos de Potencia, Uniformidad de dosis, Disolución

- Porcentaje de recuperación promedio entre 98 % y 102 %
- Coeficiente de variación < 2 %

Método para Impurezas

- Porcentaje de recuperación promedio entre 98 % y 102 %
- Coeficiente de variación < 2 %
- **Precisión:** grado de concordancia de los resultados de las pruebas individuales, cuando se aplica el procedimiento repetidamente a múltiples muestreos de manera homogénea.

1. Procedimiento:


Para la validación es requerido que la prueba sea realizada por el mismo operario, en el mismo equipo y el mismo día.

Preparar muestras independientes al nivel inferior, medio y nivel superior del intervalo de trabajo seleccionado.

Cada una de estas muestras debe realizarse por triplicado.

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 16 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

2. Reporte de resultados

- Porcentaje de recuperación de cada muestra
- Reporte de los cromatogramas obtenidos
- Recuperación promedio de los porcentajes de recuperación de cada muestra
- Desviación estándar de los porcentajes de recuperación de cada muestra
- Coeficiente de variación

3. Criterios de aceptación

Métodos de Potencia, Uniformidad de dosis, Disolución

- Coeficiente de variación < 2 %

Método para Impurezas

- Coeficiente de variación < 2 %

- **Veracidad:** indicativo de la cercanía de las mediciones al valor real o valor de referencia.


1. Procedimiento:

La veracidad será evaluada mediante una participación en ensayos de aptitud y rondas de comparación interlaboratoriales.

- **Incertidumbre de medición:** corresponde a los límites dentro de los cuales, se espera encontrar el valor verdadero de la medición en estudio. Dicha medición está asociada a varios factores, entre los cuales se encuentran:
 - ✓ Método de medición
 - ✓ Errores del operario u observador
 - ✓ Influencia de las condiciones ambientales
 - ✓ Resolución de los instrumentos de medición
 - ✓ Exactitud de los patrones de referencia

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 17 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

✓ Inexistencia de información del mensurando

Por lo tanto, cada incertidumbre de medición asociada a resultados experimentales representa una duda sobre la veracidad de tal medición, sin importar una buena ejecución de los instrumentos y una adecuada manipulación de los datos.

Tipos de incertidumbre de medición: a incertidumbre de una medición, en general se encuentra compuesta por varios componentes, de los cuales algunos pueden ser evaluados estadísticamente (tipo A), mientras otros se encuentran basados en la experiencia del comportamiento de instrumentos, especificaciones de fabricantes, certificados de calibración, entre otros (tipo B).

✓ Incertidumbre tipo A

Para la estimación de la incertidumbre tipo A, resulta necesario tener varias mediciones independientes, efectuadas bajo las mismas o similares condiciones. En cada una de estas repeticiones independientes, los factores aleatorios afectan de forma diferente, lo que permite obtener información acerca de su magnitud. Al repetir n veces la medida de una magnitud X ($X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$) los resultados de las n observaciones, el valor que representa dicha población corresponde a la media aritmética, según la ecuación:

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i \quad (1)$$

Donde,

\bar{X} = media aritmética de la población en estudio

n = número de observaciones


X_i = valores de las individuales

La varianza asociada a la distribución de probabilidad se estima calculando la varianza experimental de las observaciones a partir de la ecuación:

$$s^2(X_i) = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \quad (2)$$

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 18 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Donde,

$s(X_i)$ = varianza asociada a la distribución de probabilidad

La raíz cuadrada de la varianza s , denominada desviación típica experimental, describe la variabilidad de los valores observados y la dispersión de estos, alrededor de su media, es decir:

$$s(\bar{X}) = \sqrt{\frac{s^2(X_i)}{n}} \quad (3)$$

Donde,

$s(\bar{X})$ = varianza experimental de la media

Entonces, la incertidumbre típica tipo A, para una magnitud de entrada X_i , determinada a partir de n observaciones repetidas e independientes corresponde a:

$$u(X_i) = s(\bar{X}) \quad (4)$$

Donde,

$u(X_i)$ = Incertidumbre típica tipo A para X_i

✓ Incertidumbre tipo B


Se emplea cuando una magnitud de entrada no corresponde a observaciones repetidas, por lo cual, mediante decisiones basadas en la información disponible acerca de la variabilidad se estima la incertidumbre de la magnitud en medición. La incertidumbre tipo B se debe estimar considerando la fuente mediante la cual se obtiene la información. Los tipos de distribuciones y ejemplos de evaluación tipo B corresponden a:

1. Distribución normal

La distribución normal, denominada distribución normal tipificada o estándar corresponde a la distribución simétrica de probabilidades que caracteriza la población de valores de algunas variables aleatorias. Por ejemplo: incertidumbre debida al patrón o instrumento calibrado.

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 19 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Se obtiene a partir de la ecuación:

$$u(p) = \frac{U(p)}{k} \quad (5)$$

Donde,

$u(p)$ = Incertidumbre debida al patrón o instrumento calibrado

$U(p)$ = Incertidumbre expandida presente en el certificado de calibración del patrón o instrumento calibrado

k = Factor de cobertura

2. Distribución Rectangular

Se utiliza cuando la probabilidad de que un valor esté dentro de un ámbito definido es 100 %, la probabilidad de que esté fuera de ese ámbito es 0 % y la probabilidad de que estén en cualquier parte dentro del ámbito es la misma. Por ejemplo: incertidumbre debida a la tolerancia de instrumento volumétrico.

Se obtiene a partir de la ecuación:

$$u(t) = \frac{t}{\sqrt{6}} \quad (6)$$

Donde,

$u(t)$ = Incertidumbre debida a tolerancia de instrumento volumétrico

t = Valor de tolerancia de instrumento volumétrico

3. Distribución Triangular


Se utiliza cuando la probabilidad de que un valor esté dentro de un ámbito definido es 100 %, la probabilidad de que esté fuera de ese ámbito es 0 %, sin embargo, aumenta conforme se acerca al centro. Por ejemplo: incertidumbre debida a la resolución del instrumento.

A partir de la ecuación:

$$u(x) = \frac{\omega x}{\sqrt{12}} \quad (7)$$

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 20 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

Donde,

$u(x)$ = Incertidumbre debida a la resolución del instrumento

ωx = resolución del instrumento

En el caso de instrumentos analógicos, la resolución depende del operador o de los medios que éste emplee para efectuar la lectura.

1. Procedimiento

Para llevar a cabo la estimación de la incertidumbre para un ensayo se debe tomar en cuenta los siguientes pasos:

- 1) Definición del mensurando: magnitud o cantidad en objeto de medida y de estudio.
- 2) Definición del modelo matemático: se debe determinar todas aquellas expresiones matemáticas e intervalos permitidos para los distintos parámetros fijados por el ensayo o procedimiento de medida, que de una u otra manera afecten el resultado final del ensayo.
- 3) Identificación y cuantificación de las fuentes de incertidumbre: para las expresiones matemáticas y los parámetros fijados, se debe estimar la incertidumbre asociada, de acuerdo con el siguiente procedimiento:

a. Suma y resta

Para la ecuación:

$$A = B + C - D \quad (8)$$

La incertidumbre asociada se obtiene a partir de:


$$u_A^2 = u_B^2 + u_C^2 + u_D^2 \quad (9)$$

Donde,

u_A^2 = Incertidumbre combinada, calculada para A

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 21 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

u_B^2 = Incertidumbre estándar correspondiente al término B

u_C^2 = Incertidumbre estándar correspondiente al término C

u_D^2 = Incertidumbre estándar correspondiente al término D

b. Multiplicación y división

Para la ecuación:

$$A = \frac{(B * C)}{D} \quad (10)$$

La incertidumbre asociada se obtiene a partir de:

$$\left(\frac{u_A}{A}\right)^2 = \left(\frac{u_B}{B}\right)^2 + \left(\frac{u_C}{C}\right)^2 + \left(\frac{u_D}{D}\right)^2 \quad (11)$$

Donde,

u_A = Incertidumbre combinada, calculada para A

u_B = Incertidumbre estándar correspondiente al término B

u_C = Incertidumbre estándar correspondiente al término C

u_D = Incertidumbre estándar correspondiente al término D

c. Suma, resta, multiplicación y división juntas

Se desarrolla la expresión matemática siguiendo el orden algebraico normal. Cuando exista una división se debe desarrollar el numerador y el denominador por aparte, evitando posibles.

- 4) Cálculo de incertidumbre combinada: evaluada la expresión matemática, se procede a estimar la contribución de los distintos factores a la incertidumbre combinada final, para lo cual, la incertidumbre combinada se expresa matemáticamente como se indica en la ecuación:


$$u_c^2 = \sum_{i=1}^n (u_i)^2 \quad (12)$$

Donde,

u_c = Incertidumbre combinada correspondiente a la expresión matemática

u_i = Incertidumbre estándar asociada a cada factor de la expresión matemática

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 22 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

| | | |
|---|--|---------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

- 5) Elección del nivel de confianza: se debe elegir un número denominado factor de cobertura, para aumentar la probabilidad.
- 6) Cálculo de incertidumbre expandida: se obtiene al multiplicar la incertidumbre combinada por el factor de cobertura.
- 7) Presentación de resultados

La incertidumbre debe tener una cifra significativa. Si la primera cifra que se omite es menor que 5, se elimina. Si, por el contrario, es mayor o igual a 5, se aumenta en una unidad la última cifra significativa.

Finalmente, el valor aceptado se redondea de forma que su última cifra significativa sea del mismo orden que la cifra significativa de la incertidumbre expandida.

10. Reporte

Al finalizar la validación del método analítico, se deberá realizar el reporte de validación analítica e identificado como: RVMA0-(Consecutivo).

Este reporte incluirá todos los resultados y será verificado por la unidad de Aseguramiento de Calidad de acuerdo a los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación.

11. Modificaciones al protocolo/desviación del procedimiento

Cualquier modificación del protocolo debe ser justificada y aprobada por el Gerente Técnico y Gerente de Aseguramiento de Calidad y debe ser añadido al protocolo.


12. Archivos

La siguiente documentación será archivada de manera segura y eficiente en Laboratorios Stein S.A.:

- Un protocolo original aprobado
- Todos los datos crudos originales
- Un reporte original aprobado

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 23 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

| | | |
|---|--|----------------------------|
|  | Protocolo de Validación del Método Analítico | |
| | Código Granel Confidencial | |
| Área Aseguramiento de Calidad | Versión Confidencial | COD Confidencial |

- Manejo de las Desviaciones:
 - Cualquier desviación al presente protocolo deberá ser documentada y aprobada por el Área de Validación antes de ser implementada.
 - Las desviaciones pueden tener los siguientes orígenes:
 - Cambios por situaciones de emergencia (imprevistos).
 - Cambios durante la ejecución de trabajos aprobados.
- Las desviaciones deberán documentarse en el informe de calificación.

13. Referencias

Este Protocolo fue desarrollado de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación:

- Guías ICH “*Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2*” (R1).
- GUM “*Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida*”, España 2008.
- RTCA “*Reglamento Técnico Centroamericano*”, 2006.
- Métodos Analíticos “*Guía de Validación*”, Comisión de Validación Métodos Analíticos, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México 2002.
- ECA-MC-PO01-G01 “*Guía para la validación de métodos*”, Ente Costarricense de Acreditación, 2014.
- ECA-MC-PO01 “*Política de validación de métodos*”, Ente Costarricense de Acreditación, 2014.
- PEO-ID-O68-01 “*Validación de Métodos Analíticos*”.
- “*Guía de Validación de Métodos Analíticos*”, Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México 2010.

| | | |
|-----------------|------------------------|---|
| Página 24 de 23 | Laboratorios Stein S.A | Protocolo de Validación de Método Analítico |
|-----------------|------------------------|---|

No se permite la reproducción parcial o total sin la autorización del personal responsable. Este documento solo tiene validez en su forma íntegra y original. Las observaciones al dorso y/o anexas a este documento son parte íntegra del mismo.

ANEXO IV

Ejemplo Hojas Electrónicas desarrolladas para el cálculo de incertidumbre de pruebas fisicoquímicas



Cuantificación de incertidumbre en medidas analíticas Laboratorio de Control de Calidad

Herramienta: Cuantificación de incertidumbre en medidas analíticas

Incertidumbre:

Parámetro asociado al resultado experimental, cuya finalidad consiste en caracterizar la dispersión de los valores adecuadamente atribuidos al mensurando (CITAG, 2011).

Resumen para utilizar la herramienta

La utilidad de esta herramienta consiste en el cálculo, de manera dinámica, del valor de incertidumbre atribuido a medidas analíticas, específicamente a pruebas fisicoquímicas efectuadas durante la validación de métodos analíticos en fármacos.

Para el correcto uso de esta herramienta, complete, únicamente las celdas indicadas en color celeste en la pestalla

2. Datos, con los datos experimentales, medidos durante el desarrollo del método analítico, según la prueba fisicoquímica en estudio.

Una vez completada la información, el usuario puede visualizar el valor de incertidumbre asociada a la medición en la pestalla **4. Cálculo de incertidumbre**. Asimismo, en la pestalla **5. Certificado de análisis**, se obtiene el resumen consolidado con los resultados obtenidos de la prueba fisicoquímica sometida a análisis.

CONTINUAR

 STEIN CORP.

Figura 21. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida

Producto Farmacéutico: Producto C

Prueba fisicoquímica: Potencia

Función de medición

$$\% = \frac{C_{\text{estándar}}}{C_{\text{muestra}}} * \frac{PM_{\text{Sildenafil}}}{PM_{\text{Citrato de Sildenafil}}} * \frac{r_U}{r_S} * 100$$

Donde,

- % = Porcentaje de Sildenafil en la porción de tabletas analizadas, %
- C. estándar = Concentración promedio de Principio Activo en la preparación estándar, mg/mL
- C. muestra = Concentración de Producto C de la muestra, mg/mL
- PM. Producto C = Peso molecular de Producto C, g/mol
- PM. Principio Activo = Peso molecular de Principio Activo, g/mol
- rU = Respuesta pico obtenida de la preparación del ensayo, adim
- rS = Respuesta pico promedio obtenida de la preparación estándar, adim
- 100 = Factor de porcentaje

Diagrama Causa-Efecto

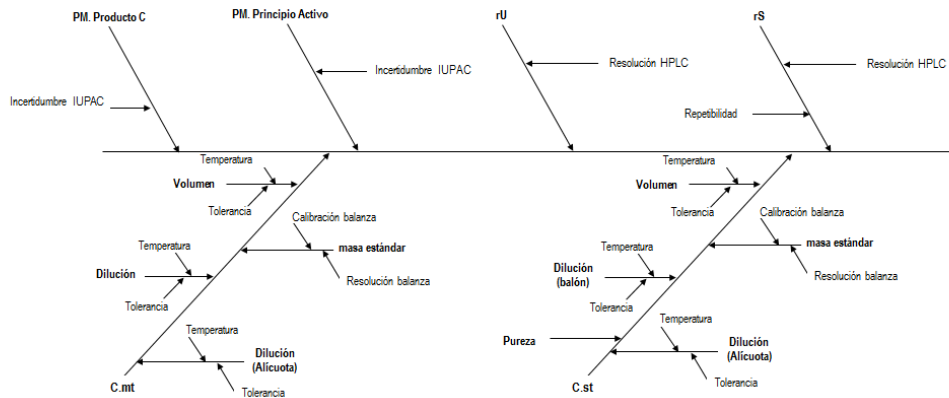


Figura 22. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida

IMPORTANTE: Seleccionar la información correcta

Producto Farmacéutico: Producto C

Código material: Confidencial

Lote material: Confidencial

Prueba Fisicoquímica: Potencia

Analista:

Fecha de análisis: 02/09/2018

Origen del método: Farmacopeico

Método analítico: HPLC

IMPORTANTE: Únicamente las celdas indicadas en color celeste deben ser completadas por el analista

Peso Promedio de Tabletas utilizadas

Seleccione la balanza y anote los pesos individuales de las veinte tabletas empleadas en el análisis de Potencia

| Balanza analítica utilizada | | | | | | | | | 01BA09 |
|----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Pesos Individuales de Producto C | | | | | | | | | |
| 311,2000 | 306,7000 | 309,5000 | 309,0000 | 305,0000 | 304,7000 | 305,9000 | 307,2000 | 302,9000 | 309,4000 |

Respuestas pico obtenidas de la preparación de cada estándar

Anote cada respuesta pico obtenida de los estándares en el análisis de Potencia

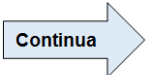
| HPLC utilizado | | | | 01CL02 |
|---|---------|---------|---------|----------|
| Respuestas pico para cada estándar (adim) | | | | Promedio |
| Estándar 1 | 0,61710 | 0,62300 | 0,62070 | 0,62027 |
| Estándar 2 | 0,62990 | 0,63050 | 0,61824 | 0,62621 |
| Estándar 3 | 0,61340 | 0,62220 | 0,61800 | 0,61787 |
| Promedio total | | | | 0,62145 |

Figura 23. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida

| Respuestas pico obtenidas de la preparación de cada muestra | | | | | | | | | |
|---|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Anote cada respuesta pico obtenida de muestras en el análisis de Potencia | | | | | | | | | |
| Muestra | Respuesta pico (adim) | | | | | | | | |
| 1 | 0,62120 | | | | | | | | |
| 2 | 0,62950 | | | | | | | | |
| 3 | 0,62490 | | | | | | | | |

| Cálculo Concentración del estándar y Concentración de la muestra | | | | | | | | | |
|--|---------|-----------|-----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|-------------------------|
| Concentración del estándar (C _{st}) | | | | | | | | | |
| Estándar | Balanza | | Balón de 100 mL | | Pipeta de 5 mL | | Balón de 50 mL | | C _{st} (mg/mL) |
| | Equipo | Masa (mg) | Equipo | Volumen (mL) | Equipo | Volumen (mL) | Equipo | Volumen (mL) | |
| 1 | 08BA23 | 30,1200 | 100BA02 | 100 | 5PV04 | 5 | 50BA04 | 50 | 0,030130 |
| 2 | | 29,6800 | 100BA03 | 100 | 5PV03 | 5 | 50BA02 | 50 | 0,029690 |
| 3 | | 28,9300 | 100BA03 | 100 | 5PV05 | 5 | 50BA03 | 50 | 0,028939 |

| Concentración de la muestra (C _{mt}) | | | | | | | | | | |
|--|---------|-----------|----------------------|-----------------|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|-------------------------|
| Muestra | Balanza | | | Balón de 100 mL | | Pipeta de 5 mL | | Balón de 50 mL | | C _{mt} (mg/mL) |
| | Equipo | Masa (mg) | Masa Producto C (mg) | Equipo | Volumen (mL) | Equipo | Volumen (mL) | Equipo | Volumen (mL) | |
| 1 | 01BA16 | 30,2920 | 21,5627 | 100BA03 | 100 | 5PV02 | 5 | 50BA01 | 50 | 0,02157 |
| 2 | | 30,8400 | 21,9528 | 100BA03 | 100 | 5PV02 | 5 | 50BA02 | 50 | 0,02196 |
| 3 | | 30,5800 | 21,7677 | 100BA05 | 100 | 5PV03 | 5 | 50BA03 | 50 | 0,02178 |






Figura 24. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida

| STEIN | | Cuantificación de incertidumbre en medidas analíticas Laboratorio de Control de Calidad | |
|--|--|--|--|
| Información General | | | |
| Referente al análisis | | | |
| Producto Farmacéutico = | Producto C | | |
| Código material = | Confidencial | | |
| Lote material = | Confidencial | | |
| Origen del método = | Farmacopeico | | |
| Ingrediente Activo = | Confidencial | | |
| Método analítico = | HPLC | | |
| Analista = | 0 | | |
| Prueba fisicoquímica = | Potencia | | |
| Rango de aceptación = | (90 - 110) % | | |
| Fecha de análisis = | 02/09/2018 | | |
| Instalaciones = | Laboratorio de Control de Calidad, Cartago, Costa Rica | | |
| Referente al método analítico | | | |
| Coefficiente de expansión del agua (°C ⁻¹) = | 0,00021 | | |
| Variación de temperatura (°C) = | 2 | | |
| Factor de dilución (mL/mL) = | Volumen pipeta / Volumen balón | | |
| Etiquetado (mg) = | 50 | | |
| Peso promedio (mg) = | 307,15 | | |
| Pureza estándar (adim) = | 0,9999 | | |
| Temperatura del Laboratorio (°C) = | 22 | | |
| Certificado de Pureza de estándar = | 0,0001 | | |
| Cálculo Peso Producto C | | | |
| Peso Molecular Producto C | | | |
| Fórmula molecular: C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₅ S | | | |
| Elemento | Peso atómico (g/mol) | Peso molecular Producto C (g/mol) | |
| C | 12,0107 | 474,5752 | |
| H | 1,0079 | | |
| N | 14,0067 | | |
| O | 15,9994 | | |
| S | 32,0650 | | |

Figura 25. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida

Cálculo de incertidumbre asociada al Peso Molecular Producto C
Incertidumbre asociada al Peso Molecular Producto C

| Elemento | Incertidumbre declarada (U/PAC) | Incertidumbre estándar (g/mol) | Aporte total (g/mol) | Incertidumbre estándar (g/mol) |
|----------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| C | 0.0008 | 0.0004619 | 0.0101614 | 0.0106581 |
| H | 0.00007 | 0.0000404 | 0.0012124 | |
| N | 0.00007 | 0.0000404 | 0.0002425 | |
| O | 0.0003 | 0.0001732 | 0.0006928 | |
| S | 0.005 | 0.0028868 | 0.0028868 | |

Peso Molecular de Producto C = (474.58 ± 0.01) g/mol donde el número que sigue al ± es el valor numérico de la incertidumbre estándar.

Cálculo Peso Molecular Principio Activo
Peso Molecular Principio Activo

Fórmula molecular: $C_{12}H_{19}N_3O_5 \cdot C_4H_8O_2$

| Elemento | Peso atómico (g/mol) | Peso molecular Principio Activo (g/mol) |
|----------|----------------------|---|
| C | 12.0107 | 666.6984 |
| H | 1.0079 | |
| N | 14.0067 | |
| O | 15.9994 | |
| S | 32.0650 | |

Cálculo de incertidumbre asociada al Peso Molecular Principio Activo
Incertidumbre asociada al Peso Molecular Principio Activo

| Elemento | Incertidumbre declarada (U/PAC) | Incertidumbre estándar (g/mol) | Aporte total (g/mol) | Incertidumbre estándar (g/mol) |
|----------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| C | 0.0008 | 0.0004619 | 0.0129326 | 0.0134772 |
| H | 0.00007 | 0.0000404 | 0.0015358 | |
| N | 0.00007 | 0.0000404 | 0.0002425 | |
| O | 0.0003 | 0.0001732 | 0.0019053 | |
| S | 0.005 | 0.0028868 | 0.0028868 | |

Figura 26. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida

Coefficientes de sensibilidad

| Réplica | Cst (mg/mL) | Cmt (mg/mL) | PM Producto C (g/mol) | PM Principio Activo (g/mol) | rU (adim) | rS (adim) |
|---------|----------------|----------------|--------------------------|--------------------------------|--------------|--------------|
| 1 | 0.0243381 | -0.0059264 | 0.0016127 | -0.0014516 | 0.00033370 | -0.1402836 |
| 2 | 0.0242251 | -0.0058989 | 0.0016052 | -0.0014449 | 0.00032777 | -0.3245306 |
| 3 | 0.0242525 | -0.0059056 | 0.0016070 | -0.0014465 | 0.00033056 | -0.2069045 |

Cálculo de incertidumbre asociada a la prueba fisicoquímica Potencia

Incertidumbre asociada a la Potencia

| Réplica | Cst | Cmt | PM Producto C | PM Principio Activo | rU | rS | | | Uc ($U_c^2 * c^2$) | Uexp (k=2) |
|---------|------------|------------|---------------|---------------------|------------|------------|---------------|-----------|-------------------------|---------------|
| | Uc (mg/mL) | Uc (mg/mL) | Uc (g/mol) | Uc (g/mol) | Uc (adim) | Escala | Repetibilidad | Uc (adim) | | |
| 1 | 0.0000074 | 0.00000178 | 0.01065812 | 0.0134772 | 0.00000289 | 0.00000289 | 0.0012 | 0.00121 | 0.0000271 | 0.0000542 |
| 2 | 0.0000074 | 0.00000181 | 0.01065812 | 0.0134772 | 0.00000289 | 0.00000289 | 0.0028 | 0.00282 | 0.0006374 | 0.0012748 |
| 3 | 0.0000074 | 0.00000180 | 0.01065812 | 0.0134772 | 0.00000289 | 0.00000289 | 0.0018 | 0.00180 | 0.0003727 | 0.0007454 |

Figura 27. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida



Certificado de análisis
Laboratorio de Control de Calidad

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| INGREDIENTE ACTIVO | Confidencial |
| CÓDIGO MATERIAL | Confidencial |
| LOTE MATERIAL | Confidencial |
| ORIGEN DEL MÉTODO | Farmacopeico |
| CLASIFICACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO | HPLC |
| ANALISTA | 0 |
| FECHA DE ANÁLISIS | 02/09/2018 |
| PRUEBA FISICOQUÍMICA | Potencia |

Rango de aceptación: (90 - 110) %

Resultados obtenidos

Potencia, para cada réplica así como el valor promedio, donde el número que sigue al \pm es el valor numérico de la incertidumbre expandida, con un factor de cobertura $k = 2$, para un intervalo de confianza del 95 % =

Réplica 1 = $(97,5897 \pm 0,0005)$ %

Réplica 2 = $(97,136 \pm 0,001)$ %

Réplica 3 = $(97,2461 \pm 0,0007)$ %

CONCLUSIÓN

APROBADO



Figura 28. Hoja electrónica para cálculo de incertidumbre de medida