

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN  
CRISTÓBAL DE HUAMANGA**  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Validación de técnica analítica por espectrofotometría  
UV-Visible para la determinación cuantitativa de  
glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico.

Lima – 2020

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO

PRESENTADO POR:

**Bach. BERMUDO HUARACA, Joel**

**AYACUCHO – PERÚ  
2020**

A mis padres por su apoyo incondicional, a mi hermano por estar siempre a mi lado, a mis familiares y amigos quienes me apoyaron en mi etapa de formación profesional.

## **AGRADECIMIENTO**

Mi eterna gratitud a mi alma mater, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, a la Facultad de Ciencias de la Salud, en especial a la Escuela de Farmacia y Bioquímica por forjar profesionales al servicio de la Salud.

Al laboratorio ROKER cuyos profesionales y gerente permitieron el desarrollo del trabajo en sus instalaciones.

A la plana docente de la Facultad de Ciencias de la Salud, Ingeniería Química y a la escuela de Farmacia y Bioquímica por su apoyo y motivación en mi formación profesional.

A mi asesora: Mg. Q.F. Maricela López Sierralta y colaboradora Q.F. Erica Canales Quispe por su tiempo compartido y brindarme su amplio conocimiento y experiencia en el desarrollo del presente trabajo.

A mi amigo: Q.F. Antony Luque Huamán Q.F. Mónica Gómez Quispe, Mayumi Yen León Cuya por brindarme el apoyo incondicional.

## ÍNDICE

	Pág
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	01
II MARCO TEÓRICO	03
2.1 Antecedentes	03
2.2 Entorno Legal	11
2.3 Calidad en la industria Farmacéutica	12
2.4 Validación de métodos analíticos	13
2.4.1 Categorías de la validación	15
2.4.2 Parámetros de la validación de métodos analíticos	16
2.5 Análisis instrumental	17
2.5.1 Espectrofotometría	17
2.5.2 Espectrofotometría Ultravioleta-Visible.	17
2.5.3 Aspectos cuantitativos de las mediciones de absorción.	19
2.6 Dispositivo médico	20
2.7 Glutaraldehído	21
III. MATERIALES Y MÉTODOS	25
3.1 Lugar de ejecución	25
3.2 Materiales	25
3.3 Diseño metodológico	25
3.4 Análisis de datos	41
IV. RESULTADOS	43
V. DISCUSIÓN	53
VI CONCLUSIONES	59
VII. RECOMENDACIONES	61
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXOS	65

## ÍNDICE DE TABLAS

	Pág	
Tabla 1	Parámetros de desempeño analítico para la validación.	14
Tabla 2	Pesos estimados de glutaraldehído (potencia de 50.0 % p/v, densidad (1,0016) en referencia del 100 % (2 g) para el parámetro de linealidad de sistema.	26
Tabla 3	Pesos estimados de glutaraldehído (potencia de 50.0 % p/v, densidad (1,0016) en referencia del 100 % (2 g) y alcohol etílico 30 % para el parámetro de linealidad de método.	27
Tabla 4	Pesos estimados de glutaraldehído (potencia de 50.0 % p/v, densidad (1,0016) en referencia del 100 % (2 g) y alcohol etílico 30 % para el parámetro de exactitud.	32
Tabla 5	Factores nominales y alternativas para la prueba de robustez según Youden y Steiner.	37
Tabla 6	Tabulación de las absorbancias obtenidas (%) de glutaraldehído y (%) recuperación del analito del parámetro de precisión intermedia – repetibilidad en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	43
Tabla 7	Tabulación de las absorbancias obtenidas (%) de glutaraldehído y (%) recuperación de las muestras valoradas por los dos analistas y equipos diferentes en el parámetro de precisión intermedia en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	44
Tabla 8	Prueba de homogeneidad de varianzas de las muestras a diferentes concentraciones mediante el test de Cochran y prueba t de Student para el parámetro de exactitud en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	45
Tabla 9	Test de Youden y Steiner para el glutaraldehído en concentraciones obtenidos para diferentes muestras con ciertos cambios en el proceso de análisis (factores de cambio) en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	47

## ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág
Figura 1 Diagrama esquemático del espectrofotómetro usado para métodos analíticos basados en la absorción de energía radiante.	17
Figura 2 Representación esquemática de un espectrofotómetro de doble haz.	17
Figura 3 Esquema de la espectrofotometría UV-Visible.	18
Figura 4 Estructura química del glutaraldehído.	19
Figura 5 Crosslinking” (formación de nuevos enlaces) entrecruzamiento de componentes celulares.	21
Figura 6 Porcentaje de la concentración teórica de glutaraldehído en relación a la concentración obtenida, para el parámetro de linealidad de sistema en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	41
Figura 7 Porcentaje de la concentración teórica de glutaraldehído en relación a la concentración obtenida, para el parámetro de linealidad de método en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	42
Figura 8 Concentraciones encontradas en diferentes muestras para el parámetro de selectividad en laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	46
Figura 9 Determinación de glutaraldehído a diferentes concentraciones para la linealidad de método en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	48

## ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1	65
Anexo 2	66
Anexo 3	67
Anexo 4	68
Anexo 5	69
Anexo 6	

	hallado para cada intersección de la linealidad de método realizado en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	70
Anexo 7	Concentración obtenida y porcentaje de recuperación para el glutaraldehído en las muestras enriquecidas con placebo de exactitud en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	71
Anexo 8	Muestras preparadas, concentraciones obtenidas y el porcentaje de recuperación del glutaraldehído para el parámetro de repetibilidad en el laboratorio Roker Perú S.A Lima – 2019.	72
Anexo 9	Muestras preparadas, analizadas por diferentes analistas y las concentraciones recuperadas de glutaraldehído para el parámetro de precisión intermedia en el Laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	73
Anexo 10	Resultados del parámetro de selectividad de método, de acuerdo al estrés sometido a las muestras y sustancias relacionadas (analito más placebo) y placebo solo en el Laboratorio Roker Perú S.A. Lima – 2019.	74
Anexo 11	Resultados del parámetro de robustez, sujetas a cambios en el laboratorio Roker Perú S.A Lima – 2019.	75
Anexo 12	Fórmula cuali-cuantitativa del producto para cada 100 ml.	76
Anexo 13	Diagrama de solución buffer y la hidroxilamina.	77
Anexo 14	Diagrama de dilución del estándar de glutaraldehído.	77
Anexo 15	Diagrama de preparación de la muestra del glutaraldehído.	78
Anexo 16	Preparación de la muestra.	79
Anexo 17	Parámetro de selectividad sometidas a diferentes tipos de estrés.	80
Anexo 18	Certificado de calibración de materiales de vidrio.	81
Anexo 19	Certificado de calibración del termómetro.	82
Anexo 20	Equipo de espectrofotómetro UV-Visible.	83
Anexo 21	Matriz de consistencia.	84



## RESUMEN

La validación de la técnica analítica es parte del sistema de control de calidad puesto que confiere la seguridad de los resultados obtenidos en el laboratorio de análisis, que es un requisito necesario por parte de las Buenas Prácticas de Manufactura, considerando las exigencias de la organización mundial de la salud (OMS) y la dirección general de medicamentos insumos y drogas (DIGEMID). El objetivo es validar la técnica por espectrofotometría UV-Visible para la determinación cuantitativa de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico, para desarrollar los parámetros de validación de la técnica analítica como: linealidad (linealidad de sistema y linealidad de método), exactitud, precisión (precisión intermedia y repetibilidad), selectividad y robustez, con la confiabilidad y seguridad. El estudio es tipo descriptivo, que se realizó en el área de control de calidad del Laboratorio Roker Perú S.A. Lima durante los meses de julio – diciembre del 2019, se aplicó el método de espectrofotometría UV-Visible. Los resultados de los parámetros fueron : En linealidad de sistema y linealidad de método el coeficiente de determinación fue 0,9998 en precisión intermedia y repetibilidad el coeficiente de variación es 0,1946 %; en el segundo analista de precisión intermedia es 0,1379 la prueba de  $f_{exp} (0,1641) < f_{tablas}(2,2719)$  esto fue en ambos analistas de la precisión intermedia en la que no existe variabilidad significativa; en exactitud la prueba de test de Cochran  $G_{exp}(0,2216) < G_{tabla}(0,879)$  la variabilidad observada son iguales para cada concentración, para el mismo parámetro se realizó la prueba  $t_{exp} (0,5388) < t_{tabla} (2,306)$  no existe diferencia significativa entre la recuperación media(promedio) y el 100 %, para la robustez se realizó las variaciones en cada caso, los cuales cuentan con valores alternativos y nominales para su identificación y determinación del Glutaraldehído, según el cálculo Youden y Steiner el resultado es 0.0058 quien afirma que nuestra prueba es robusta para este método analítico los cambios en cuanto al tipo de equipo y al tiempo de la preparación de la muestra no interfirieron en la concentración para la selectividad las muestras sometidas a diferentes tipos de estrés glutaraldehído son sometidos a estrés la recuperación es el 100 %, hidrólisis alcalina el principio activo más el excipiente 76,3 % ; para la hidrólisis ácida para principio activo más el excipiente 100 %, termólisis principio activo más excipiente 100 % y para oxidación el porcentaje de recuperación es 99,7 % evaluando la especificidad a través de la pureza, donde se determinó que no se presentan impurezas las muestras son. En conclusión el método analítico se llega a validar porque cumple con las especificaciones determinadas por la farmacopea de los estados unidos (USP 42) por lo tanto el método queda validado.

**Palabras clave:** Validación técnicas analíticas, espectrofotometría UV-Visible Glutaraldehído, Dispositivo Médico.

## I. INTRODUCCIÓN

El análisis cuantitativo de dispositivos médicos terminados (glutaraldehído) clasificados como de alto riesgo por espectrofotometría UV-Visible se puede utilizar para una evaluación precisa y precisa basada en la verificación de las técnicas de análisis depende de la determinación de varios parámetros. utilizados en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 42), Según la calidad a que pertenecen <sup>1</sup>.La verificación en sí provee un alto grado de seguridad para la técnica de análisis, que es de implementación obligatoria cumplir con los requisitos de buenas prácticas de fabricación. (BPM), este es un requisito básico de las autoridades reguladoras, y los libros oficiales contribuir al aseguramiento de la calidad del producto terminados<sup>2</sup>.La calidad de los resultados del análisis debe ser protegida por la seguridad y repetibilidad de las técnicas analíticas utilizadas para obtenerlos, y la información detallada de las preparaciones de las muestras realizadas y los datos obtenidos deben quedar debidamente registrados en el argumento<sup>3</sup>.Conscientes de la importancia de este tema, organismos oficiales por ejemplo, la administración de medicinas y alimentos (FDA), y la (OMS),la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), Además de la Farmacopea Europea y la agencia reguladora nacional DIGEMID, que aborda los inevitables requisitos de verificación en el proceso de análisis, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)<sup>4</sup>. La investigación involucra el campo de la industria farmacéutica, y el tema de la investigación es analizar cuantitativamente la efectividad del glutaraldehído al 2% como técnica analítica para dispositivos médicos por espectrofotometría uv-visible. La validación es una parte esencial de buenas prácticas de fabricación (BPF) y del laboratorio (BPL).La

verificación de las técnicas analíticas garantiza que los resultados se obtengan dentro de las especificaciones cumpliendo con los procesos, procedimientos, equipos, métodos o sistemas que se producen de manera consistente para el producto final<sup>5</sup>. En el pasado, se estableció de acuerdo con la categoría de análisis, el método de descripción y los parámetros de la Administración General de Medicamentos (DIGEMID). La verificación es un elemento clave para garantizar calidad de medicamentos, dispositivos médicos y cosméticos.<sup>26</sup> En la actualidad, la verificación es un medio necesario para que la industria farmacéutica (dispositivos médicos) obtenga productos de alta calidad y aumente la productividad<sup>6</sup>. Esta investigación fue realizada en Laboratorio Roker Perú S.A. Lima 2020.

**Objetivo General:** Validar la técnica por espectrofotometría UV-Visible para la determinación cuantitativa de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico.

**Objetivos Específicos:**

1. Desarrollar los parámetros de validación de la técnica analítica, cumpliendo las exigencias de la validación como: linealidad (linealidad de sistema y linealidad de método), exactitud, precisión (precisión intermedia y repetibilidad), selectividad y robustez.
2. Determinar la confiabilidad y seguridad de la técnica analítica cuantitativa de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Aguirre (2018)<sup>7</sup>, realizó una investigación titulada: Estudio comparativo de tres desinfectantes en instrumentos dentales por la Facultad de Salud Humana, Universidad Nacional de Loja, Ecuador. El propósito es determinar la efectividad de los tres elementos: glutaraldehído (GA), ácido peracético (PAA) y clorhexidina (CHX) o sin limpieza del material. El método de este estudio comprende tres etapas:

Obtención de la muestra, preparación de medios de cultivo, identificación y conteo de UFC (Unidades formadoras de colonia), las pruebas no paramétricas de KRUSKALL-WALLIS y MANN WHAITNEY, se utilizan para determinar la efectividad de los reactivos químicos, considerando el nivel de significancia del 95%. El resultado fue que (GA) y (CHX) tuvieron un efecto inhibitor del 100% sobre el crecimiento bacteriano sin prelavado sin influencia, mientras que (PAA) mostró un efecto inhibitor sobre el crecimiento bacteriano del 80%. Concluyeron que el glutaraldehído asegura la desinfección de instrumentos contaminados, la metodología utilizada es demostrada para la efectividad.

Paizano et al. (2016)<sup>8</sup>, realizaron un estudio que se tituló: Verificación cuantitativa y disolución de tabletas de tinidazol de 500 mg mediante espectrofotometría UV-Vis laboratorio Nacional de Control farmacéutica - Nicaragua. El propósito es verificar el método de análisis mediante espectrofotometría uv-visible el rango de detección del diodo es de 238 nm, método utilizado es analizar 30 comprimidos de tinidazol de 500 mg. Utilizando HCl 0,1 N como disolvente, se cuantificó la solución con un rango

de concentración de 32 µg / ml a 48 µg / ml de la misma forma, y se obtuvieron resultados satisfactorios, con  $CV \leq 2\%$ . Finalmente, evaluaron los parámetros de rendimiento analítico que incluyen linealidad, precisión, exactitud, robustez y disolución para asegurar la reproducibilidad del método, y verificaron, el método metódico es adecuado para el análisis cuantitativo por espectrofotometría UV. La aplicabilidad de tabletas de tinidazol a una concentración de 500 mg llegó a la conclusión de que se cumplían los criterios de aceptación. Pérez y Rojas (2016)<sup>9</sup> realizaron el siguiente estudio: para verificar la efectividad del método de análisis cuantitativo de paracetamol en comprimidos de 500 mg. En la universidad de Costa Rica para esta validación se utilizaron muestras de un solo lote de tabletas distribuidas y fabricadas en China. Las pruebas experimentales de parámetros de validación se ejecutaron entre agosto y noviembre del 2016. En el laboratorio de química del campus griego, el propósito de esta investigación es verificar el método analítico para el análisis cuantitativo de acetaminofén en tabletas de 500 mg. Utilizaron también de acuerdo con la USP, el acetaminofén en tableta se cuantificó mediante espectrofotometría uv-visible. (USP 38), la prueba del ensayo para acetaminofén en tabletas, se determina cromatografía líquida (HPLC). Por lo tanto, obtuvieron resultados satisfactorios para los parámetros de la validación y en las condiciones determinadas esta investigación concluye que el método analítico cumple con las condiciones y por lo tanto ha sido validado.

García et al. (2010)<sup>10</sup>, realizaron el estudio en México que se titula: Esterilizar por inmersión de instrumentos quirúrgicos laparoscópicos. Estudio comparativo de glutaraldehído al 2%, agua con peróxido electrolítico de PH neutro y solución electrolítica selectiva de iones de PH neutro. El objetivo de esta investigación es cotejar la actividad bactericida in vitro del agua oxigenada con glutaraldehído al 2% y el desinfectante electrolítico selectivo de iones el método utilizado fue la preparación solución contaminada con Pseudomonas Escherichia coli. Aeruginosa, Staphylococcus. Staphylococcus aureus es resistente a la meticilina y Candida. En una solución salina estéril con una concentración de  $1 \times 10^8$

UFC por mililitro de *Candida albicans*, introducir instrumentos quirúrgicos en ella durante 15 minutos, posteriormente, fue expuesto a cada solución desinfectante durante 7, 10 y 15 minutos. Los resultados son: Después de sumergirlo durante 15 minutos, todos los cultivos realizados en el instrumento tratado con agua electrolizada de glutaraldehído al 2% y solución electrolítica selectiva de iones de pH neutro fueron negativos a diferencia de 4 cultivo positivo en el dispositivo tratado con solución de electrólisis selectiva de iones de pH neutro concluyó ( $p < 0,05$ ): el dispositivo tratado con agua electrolizada con superóxido de glutaraldehído al 2% y solución de electrólisis selectiva de iones y pH neutro cumplió con los requisitos de esterilidad.

Zetina (2010)<sup>11</sup>, realizó un estudio en Guatemala: Comparación de los efectos de desinfección del glutaraldehído y la glutamina por inoculación bacteriana. La intención de este estudio es comparar los efectos desinfectante del ácido peracético + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peresal (kavo) con el glutaraldehído (glutasept) aplicándolos en espejos dentales de metal denteco estériles métodos de contaminación utilizando veinte espejos dentales previamente contaminados con *Staphylococcus aureus* tuvieron una tasa de infección de  $1.0 \times 10^6$  UFC en caldo Lethen, desinfectados y luego sumergidos independientemente en cada solución con los espejos durante 30 minutos, el 1% de Peresal y Glutasept contiene 2%. Los resultados obtenidos por el investigador no se evidencio bacterias creciendo en una de las placas utilizadas para la investigación. Este trabajo concluye que no existe diferencia entre los dos fugicidas utilizados en el estudio. desde entonces.

Canaza (2018)<sup>12</sup>, realizó en la Universidad del Inca Garcilazo de la Vega Lima, Perú: Verificación de técnicas de análisis espectrofotométrico uv-visible para la determinación cuantitativa de glutaraldehído en dispositivos médicos en solución al 10.5% la validación utilizó 1000 ml de la muestra preparada para sus respectivos análisis fisicoquímicos, el propósito de este estudio es demostrar la competencia de esta técnica analítica para determinar cuantitativamente el glutaraldehído al 10,5% se verificó

mediante espectrofotometría ultravioleta-visible. cumpliendo los parámetros de validación según Conferencia Internacional de Armonización (ICH), usó y determinación cuantitativa de glutaraldehído por espectrofotometría ultravioleta-visible según farmacopea americana (USP-41), se analizaron los parámetros de la validación en cada concentración los resultados fueron exitosos que se confirma la confiabilidad del parámetro de selectividad por tanto, se concluye que el método es confiable ya que se comprobó la confiabilidad y seguridad del método.

Ruiz e Idroño (2017)<sup>13</sup>, realizaron una investigación en la Universidad Norbert Wiener Lima-Perú titulada: Determinar el desinfectante seguro entre ortoftalaldehído y glutaraldehído que utilizarán las enfermeras en el proceso de desinfección de alto rendimiento. El método fue las revisiones sistemáticas observacionales y retrospectivas, la búsqueda está limitada a 8 textos completos, y los artículos seleccionados han sido leídos estrictamente, y fueron indexados en la base de datos científica en el año 2000, y los resultados están en español, inglés y portugués.

En la selección final se seleccionaron 4 artículos, encontramos que el 25% corresponde a Inglaterra, el 25% corresponde a España, el 25% corresponde a Brasil y el 25% corresponde a Japón, incluyendo dos revisiones sistemáticas y dos estudios transversales.

Los resultados fueron que el 80% de los artículos revisados mostraron que el glutaraldehído es el que produce mayor citotoxicidad en el trabajo en comparación con el ortoftalaldehído, pero que el ortoftalaldehído no deja de ser tóxico. Ortoftalaldehído versus glutaraldehído causa un efecto secundario más fuerte en ambos casos cuando se usa en las vías respiratorias.

La conclusión es que el glutaraldehído es un producto volátil que libera sustancias citotóxicas y afecta negativamente al operador, mientras que el o-ftalaldehído se convierte en su sensibilizador por exposición por inhalación. La manipulación directa de estos desinfectantes de alta concentración puede provocar una exposición por inhalación, se requiere equipo de protección personal.

García (2016)<sup>14</sup>, realizó una investigación en la Universidad Nacional de Trujillo que lleva por título: La cuantificación e identificación de riboflavina se verificó mediante espectrofotometría uv visible para su verificación, utilicé 500 mg de riboflavina de la misma manera para la identificación.

La finalidad de esta investigación es verificar la tecnología analítica utilizada para determinar la cuantificación visible Determinación e identificación espectrofotométrica de riboflavina para esta investigación se utilizó la metodología de validación de métodos analíticos según farmacopea Americana (USP-39), los resultados fueron satisfactorios para cada parámetro de la validación que se confirmó la confiabilidad y seguridad con la reproducibilidad y repetibilidad de los diferentes analistas que amerita un resultado de 100 % eficaz, se concluye la técnica analítica cumple con la farmacopea (USP 39), por lo tanto la técnica quedo validada.

Acuña et al. (2015)<sup>15</sup>, realizaron una investigación en la Universidad Católica de Santo Toribio en Mogrovejo Chiclayo-Perú, obtuvo el título: Efectos antibacterianos de dos desinfectantes utilizados en dos herramientas dentales de mano de alta velocidad.

La finalidad de esta investigación es comprobar los efectos antibacterianos in vitro de alcohol al 70% y glutaraldehído al 2% el método utilizado por el investigador fue la muestra está compuesta por 21 herramientas protésicas dentales, que pertenecen a estudiantes del curso de odontología restauradora clase II.

Todos los fragmentos se esterilizan en autoclave , se dividen en dos grupos desinfectando con alcohol de 70 % y glutaraldehído 2 %, para verificar la esterilidad de las piezas realizaron las respectivas siembras, el resultado obtenido por el investigador fue que no se observaron crecimiento de colonias por lo tanto la esterilidad ha sido satisfactoria.

La investigación concluyó que el uso de alcohol al 70% para desinfectar la superficie exterior de instrumentos dentales de mano tuvo un efecto antibacteriano in vitro mayor que el uso de glutaraldehído al 2%.

Soto y Olano (2012)<sup>16</sup>, realizaron una investigación en la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima-Perú sobre: Conocimiento y



cumplimiento del personal de enfermería del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga con medidas de bioseguridad como objetivo determinar nivel de conocimiento del personal técnico en enfermería que trabajan en áreas peligrosas, y cumplir con las medidas de bioseguridad método descriptivo y transversal.

La muestra es de 117 trabajadores la tecnología se obtiene a través de encuestas y cuestionarios el resultado es que las enfermeras y los técnicos tienen un enorme conocimiento de los estándares de bioseguridad, pero la tasa de cumplimiento de las normas de bioseguridad el promedio del nivel 2 (30-60%), concluyen que este estudio ha sido un veredicto para los profesionales quienes desconocen la medida de bioseguridad y algunos desconocen, el cual se tomara medidas como capacitación a cada personal de salud.

Obregón (2019)<sup>17</sup>, realizó un estudio: Desarrollo y verificación del establecimiento de un programa de observación por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), el análisis cuantitativo de senósidos barras de chocolate.

Universidad San Cristóbal de Huamanga Ayacucho-Perú, investigación utilizaron 20 kilos de tabletas de chocolate y 500 g de placebo de tabletas de chocolate con el objetivo es desarrollar y validar método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), los resultados obtenidos son los siguientes parámetros verificación evaluadas permitieron comprobar que existe la adecuada especificidad, es lineal a concentración de 0,07; 0,11; 0,15; 0,9; 0,23 mg/ml que muestran coeficiente de correlación con una precisión de 0,9996 expresada como coeficiente de variación menor a 2 % un porcentaje de exactitud 98,6 % y la robustez que se evaluaron después de 24 horas con C.V (%) < 2 %, se concluye que la técnica propuesta es adecuada para cuantitativos de senósidos en tabletas de chocolate.

Canales (2018)<sup>18</sup>, realizó una investigación titulada: Confirmación de un método de clasificación parcial para clasificar el alcohol isopropílico en

soluciones que contienen gluconato de clorhexidina, Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga Ayacucho-Perú.

Para este estudio utilizó 102 muestras para sus análisis de determinación de parámetros, la intención de este estudio es mejorar el método analítico midiendo isopropanol en una solución que contiene gluconato de clorhexidina.

Utilizando la técnica de destilación fraccionada, los resultados obtenidos fueron para linealidad,  $(CV) = 0,506$  para precisión su  $(CV) = 0,526$   $F_{cal} = 0,154 < f_{critica} = 5,05$  para exactitud  $(CV) = 0,332$   $t_{exp} = 1,988 < t_{tabla} = 2,306$  cálculo de test de Cochran  $G_{exp} = 0,359 < G_{tabla} = 0,879$  para la selectividad se sometió a diferentes condiciones a la muestra, no hubo cambios significativos después de la destilación, para tener mayor seguridad se determinó el alcohol isopropílico mediante el equipo de infrarrojo, en el cual se puede concluir que el método ha mejorado porque se ajusta a las especificaciones.

Lizarraga (2015)<sup>19</sup>, realizó un estudio titulado: Comparación y evaluación de método de curtido de tara y glutaraldehído para piel de pollo Universidad Nacional del Centro del Perú.

El objetivo de este estudio es realizar comparación del método de curtido de tara y glutaraldehído en piel de pollo es experimental.

La población y las muestras son de 60 unidades, divididas en dos grupos mediante curtido con Tara y glutaraldehído, en cada caso se utiliza un diagrama de flujo y finalmente se analizan datos obtenidos.

Los resultados muestran que el mejor pelado es la tara (resistencia a la tracción  $2250 \text{ N / cm}^2$ , resistencia a altas temperaturas  $80^\circ\text{C}$ , permeabilidad al vapor de agua  $2,50 \text{ mg / cm}^3$ , temperatura de contracción  $76^\circ\text{C}$ , índice de contracción  $36\%$ ), pero los parámetros y resultado determinado al observar el producto final Obtenido en el análisis químico del agua residual DBO5 (brillo = mate, suavidad = liso,  $\text{PH} = 3,5$ ), la cantidad residual durante el proceso de pelado fue de  $10400 \text{ mg / L}$ , durante el proceso con tara la cantidad residual es el proceso de  $4600 \text{ mg / L}$  de glutaraldehído, la conclusión es que la evaluación comparativa entre el curtido de tara y el

de curtido con glutaraldehído en el método de curtido de piel de pollo confirmó este método. preparación de cuero más adecuado.

Chávez et al.(2013)<sup>20</sup>, evaluó el efecto de la desinfección de instrumentos dentales en la Clínica Dental de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima-Perú el objetivo fue evaluar el efecto de usar este método para esterilizar instrumentos dentales es que se recolectaron 60 muestras, se untaron y luego se inocularon en placas petri de agar cromo y luego se encubaron. Las muestras incluyeron 10 limas de endodoncia en una caja cerrada antes de la esterilización en autoclave, 10 limas de endodoncia después de la esterilización en autoclave y esterilizadas en un paño de autoclave en una caja perforada. 10 instrumentos periodontales (curetas y juguetes) antes de las bacterias, 10 instrumentos idénticos después de la esterilización en la tela en el autoclave, 10 instrumentos periodontales antes de la esterilización en la funda en el autoclave en la caja perforada y la funda en el autoclave 10 instrumentos periodontales idénticos después de la esterilización media. Los resultados fueron la caja para el mejor efecto de desinfección está perforada, lo que significa que para lograr el máximo efecto de desinfección, todos los instrumentos deben limpiarse manual y mecánicamente con anticipación. Mendivil (2012)<sup>21</sup>. Se realizó un estudio del conocimiento y la práctica de las técnicas de aspiración por parte de las enfermeras para pacientes con intubación en una institución médica secundaria de San Marcos Lima, Perú.

El propósito es determinar el conocimiento y la práctica de la enfermera de las secreciones de los pacientes intubados. El método es descriptivo y transversal. La población incluye trece enfermeras que trabajan en el departamento.

La tecnología es una encuesta y una herramienta de observación, 22 cuestionarios y una lista de verificación. , Los resultados 23% obtenido durante la observación de estos procedimientos los enfermeros realizarán ejercicios de rutina porque no auscultaron y evaluaron al paciente antes de realizar la operación.

Las conclusiones incluyen: el 84% de nivel medio de conocimientos de enfermeras del departamento de enfermería intermedio sobre las secreciones de los pacientes intubados; el 97% de las enfermeras del departamento intermedio se desempeña bien la practica de aspiración de secreciones del paciente con intubación.

## **2.2 Entorno legal**

Normas nacionales.

- Ley N ° 29459, que aprueba la verificación de métodos analíticos para medicamentos, dispositivos y productos sanitarios<sup>22</sup>.
- Decreto Supremo N ° 016-2011 / SA, que aprobó el reglamento de registro, control y vigilancia sanitaria de medicamentos, dispositivos médicos y productos sanitarios, estipula los números 40, 53, 62, 70, 81 en sus cláusulas de verificación. 93 y 104<sup>22</sup>.
- Decreto supremo, 021-2018-SA modificó la normativa de registro, control y supervisión sanitaria de medicamentos, dispositivos médicos y productos sanitarios, y aprobación de buenos manuales de funcionamiento de medicamentos, fabricación de farmacéuticos<sup>23</sup>.
- Good Manufacturing Practice (GMP). Buenas Prácticas de Fabricación (BPF). Las Buenas Prácticas de Fabricación de EE. UU. Demuestran el cumplimiento de los parámetros de verificación especificados en la Farmacopea, como precisión, linealidad y especificidad y repetibilidad del método analítico utilizados documentados<sup>23</sup>.
- Con la farmacopea oficial Hay varias farmacopeas reconocidas como punto de partida para el desarrollo y la revisión: por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), la (OMS) y la británica (BP)<sup>1</sup>.
- ICH (Conferencia Internacional de Armonización) tópico Q2A, verificación del método analítico: definiciones y terminologías<sup>4</sup>.
- Asociación Española de la Industria Farmacéutica (AEFI) test del coeficiente de variación menor al 3% indica linealidad <sup>5</sup>.

## **2.3. Calidad en la industria farmacéutica.**

### **Calidad.**

Es la suma de las características determinadas por la Organización Internacional de Normalización, así como el conjunto de la calidad del producto y servicio. Está determinada por el producto elaborado en respuesta al impacto del plan aplicándolo a cualquier ideal de organización o actividad para satisfacer al cliente<sup>3</sup>.

#### **i. Administración de calidad en la industria farmacéutica <sup>3</sup>.**

Generalmente, la industria farmacéutica y la gestión de la calidad están vinculadas a implementación de directrices de la empresa los elementos básicos de calidad son:

- a. La técnica de calidad destruye la estructura de la organización, los procedimientos de orientación y las descripciones de los procesos.
- b. El aseguramiento de la calidad implica medidas tomadas asegúrese que el producto cumpla determinadas condiciones.

#### **2.3.2. Garantía de calidad <sup>24</sup>.**

El objetivo principal del laboratorio es producir resultados únicos de alta calidad midiendo métodos precisos, confiables y adecuados para el producto. Se trata de una serie de actividades destinadas a garantizar la calidad medicamentos, dispositivos médicos y productos sanitarios.

Las buenas prácticas son parte de las garantías de fabricación y otros conceptos diseño de productos y ajustes de desarrollo.

El concepto de aseguramiento de la calidad cubre todos los aspectos que afectan individual y colectivo la calidad del producto. Los fabricantes de productos farmacéuticos tienen la responsabilidad de asegurarse de un producto que sea apto para el uso previsto y cumple los requisitos necesarios para la aprobación de su comercialización y calidad.

#### **Control de calidad.**

"Las buenas prácticas y el control de calidad son parte de la fabricación" (GMP), lo que significa las siguientes condiciones: especificaciones, muestreo, pruebas, análisis y organice programas y archivos en

lanzamientos de productos. La calidad y el control en operaciones de laboratorio no están restringidas, por el contrario, involucra todas las decisiones de calidad del producto<sup>22</sup>.

Su función es implantar operaciones de control específicas, las cuales en cuanto a especificaciones de medicamentos, se basarán en cada archivo de registro permanente actualizado, las farmacopeas aplicables y otros requisitos que establezca la ley<sup>24</sup>.

#### **2.4 Validación de métodos analíticos.**

El procedimiento de análisis de validación es un paso determinado a través de la investigación de laboratorio, cuyo objetivo principal es asegurar y demostrar que los procedimientos analíticos seleccionados proporcionarán resultados reproducibles y fiables que se adapten al propósito previsto. Que debe entenderse claramente ya que este rige las características o medidas de verificación, por ejemplo: linealidad, exactitud, precisión, límite de detección, límite de cuantificación, rango y robustez<sup>3,4,5</sup>.

##### **Método de ensayo normalizado**

El método de prueba es desarrollado por la agencia de normalización u otras organizaciones reconocidas en el país y en el extranjero, y es aceptado por los departamentos técnicos involucrados. Por ejemplo, INDECOPI, ISO, AOAC (programa de métodos oficiales), FDA<sup>4,5</sup>.

##### **Método de ensayo no normalizado**

Métodos de prueba desarrollados por el propio laboratorio o por otras partes que no pueden identificarse, por ejemplo, métodos de prueba publicados o compilados en revistas técnicas, equipos, kits de prueba, instrumentos portátiles<sup>4,5</sup>.

Cuando sea necesario verificar que los parámetros realizados son suficientes para resolver un problema analítico específico que el laboratorio debe validar<sup>4,5</sup>.

##### **a). Importancia de la validación**

- Asegúrese de que el método de verificación esté un método analítico que se adapte a las condiciones del plan porque la verificación es un elemento clave que permite obtener evidencia a nivel documental. <sup>3</sup>

- Utilizamos técnicas analíticas para garantizar la seguridad y credibilidad de los resultados, minimizando así la ocurrencia de repeticiones, fallas y errores. <sup>1</sup>
- Utilice técnicas analíticas probadas que le permitan cumplir con los requisitos de buenas prácticas de fabricación (GMP) para asegurar la efectividad y calidad del producto.<sup>5,6</sup>

El desempeño del método para lograr el resultado esperado en el proceso es asegurar que la verificación sea la base para determinar y evaluar la calidad de cualquier producto que se obtengan los resultados deseados. Higiene del proceso de fabricación, limpieza, áreas, equipos y métodos analíticos<sup>5,6</sup>.

### **b) Documentos de la validación<sup>1,2,3</sup>.**

Fundamental los documentos aplicados en la verificación interfieren con el proceso

Como:

- Plan maestro y validación
- Verifique el protocolo.
- autenticar.
- Evaluar los resultados del análisis obtenidos.
- Informe de verificación.
- Confirme el certificado.

### **c) Protocolo de validación**

Es un documento que ha sido revisado y autorizado antes de su implementación, en él se establece la finalidad, los parámetros utilizados, debe evaluar la calidad de la prueba y los criterios de aceptación de cada producto. Además, debe ser verificado por el encargado de verificación y sistema para confirmar la identidad y aprobación<sup>24</sup>.

El acuerdo describe en detalle el estudio de planificación integral de la investigación del funcionamiento del sistema y el equipo, se basa en la lógica y describe completamente el proceso para probar la documentación y garantizar la validación<sup>24</sup>.

#### d) Certificado de validación

La verificación es un documento aprobado oficialmente emitido por el laboratorio de fabricación, que contiene los resultados obtenidos del análisis de cada parámetro, y debe estar firmado por el fabricante persona responsable<sup>25,26</sup>.

#### 2.4.1 Categoría de la Validación

##### Categoría I

Métodos de análisis cuantitativo para la actividad biológica o la eficacia de productos farmacéuticos con ingredientes activos, incluidos conservantes de los analitos presentes en una muestra determinada<sup>1,3,4</sup>.

##### Categoría II

Procedimiento analítico para determinar el contenido de impurezas del fármaco degradado a granel o fármaco final está por debajo del valor límite especificado<sup>1,3,4</sup>.

##### Categoría III

Procedimientos analizar y determinar características rendimiento de los fármacos, como la disolución entre otros<sup>1,3,4</sup>.

##### Categoría IV

Modo para analizar la equivalencia del analito en la muestra<sup>1,4</sup>.

Tabla 1: Parámetros de Desempeños Analíticos requeridos para la Validación<sup>1,4</sup>.

Características de desempeño analítico	CATEG I	CATEGORIA II		CATEG III	CATEG. IV
		Prueba de límite cuantitativo	Prueba de límite cualitativo		
Exactitud	SI	SI	*	*	NO
Precisión	SI	SI	NO	SI	NO
Especificidad	SI	SI	SI	*	SI
Límite de detección	NO	NO	SI	*	NO
Límite de cuantificación	NO	SI	NO	*	NO
Linealidad	SI	SI	NO	*	NO
Intervalo	SI	SI	*	*	NO

**Fases de una validación.** La secuencia de actividades relacionadas con la verificación se formulará de acuerdo con el siguiente plan de trabajo, pero luego



de analizar el impacto en la calidad de la entidad, se podrá cambiar la secuencia con el fin de adecuarse al plan de producción a evaluar<sup>2,3</sup>.

Fase 1: Consiste en calificaciones áreas y equipo.

Fase 2: Constituye la verificación de los sistemas de soporte clave (agua y aire).

Fase 3: Constituye la verificación del método analítico.

Fase 4: Constituye la verificación de un proceso a escala industrial.

#### **2.4.2 Parámetros de validación de métodos analíticos<sup>1,2,4</sup>.**

Las características del trabajo de investigación relacionadas con los parámetros de análisis se consideran como:

##### **Linealidad**

Ésta es la capacidad del programa analítico para proporcionar resultados satisfactorios que son linealmente proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un cierto intervalo de tiempo definido. Tal, el intervalo de tiempo o rango de trabajo<sup>1,2,4</sup>.

- Linealidad del método: se preparan placebo más principios activos igual a 5 concentraciones conocidas.
- Linealidad de sistema: El ingrediente activo y su estructura, (en este caso agua se toma como diluyente universal) que se preparan 5 concentraciones conocidas<sup>1,2,4</sup>.

##### **Exactitud**

La precisión del proceso de análisis indica la cercanía del resultado obtenido a través del estándar de análisis, y el resultado y el valor real generalmente se aceptan a través del proceso. <sup>1,2,4</sup>

##### **Precisión**

La precisión indica el nivel de consistencia entre una secuencia de mediciones de algunas muestras y la misma muestra homogénea en determinadas condiciones específicas. Los resultados proporcionados por este método se acercan entre si.<sup>1,2,4</sup>

Tres niveles de investigación:

- Repetibilidad: método de evaluación (precisión en la medición).
- Precisión intermedia: evalúe los cambios en los analistas, el equipo y (precisión en el laboratorio).
- Reproducibilidad: Evaluación entre diferentes laboratorios.

**Selectividad especificidad:**

Es una función de medición clara para evaluar analitos en presencia de elementos como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz.<sup>1, 2, 4.</sup> El producto placebo final y los ingredientes farmacéuticos activos exhiben las siguientes características durante el proceso de degradación, hidrólisis y oxidación ácida y alcalina (con peróxido de hidrógeno).

**Robustez:** El método es una medida de su capacidad para permanecer constante entre cambios pequeños pero intencionales en ciertos parámetros, lo que proporciona información sobre su confiabilidad o estabilidad durante el uso de rutina. Por lo tanto, puede demostrar que el proceso de análisis en su empresa ha producido resultados efectivos en utilización<sup>1,2,4.</sup>

**2.5 Análisis instrumental**

La investigación instrumental es un tipo de estudio químico que usa dispositivos electrónicos para medir las características de las moléculas. En este estudio se aplican diversos procedimientos instrumentales basados en la relación entre materia y energía y usar una herramienta para evaluar las propiedades físicas del objeto a examinar, los programas instrumentales no dan datos cuantitativos sino que facilitan significativamente el uso de entender<sup>27.</sup>

**2.5.1 Espectrofotometría**

Depende del consumo de energía y la pérdida de luz depende del tipo de enfoque lineal. La espectrofotometría es un método que determina la concentración del compuesto en la solución. Se utiliza un espectrofotómetro en el que se selecciona la longitud de onda de la luz para realizar este tipo de medida para realizar este tipo de medida de trabajo para atravesar la solución según la ley de Lambert Beer y la cantidad de luz que es absorbida por ella.<sup>27,28,29.</sup>

**2.5.2 Espectrofotometría ultravioleta-visible.**

Una técnica de conmutación de electrones que interactúa con los efectos de la radiación y los electrones hace que uno o más electrones externos o

enlazados se elevan desde el estado fundamental a un estado de mayor energía.

Según su longitud de onda, el rango ultravioleta es 190-380nm y el rango visible es 380-780nm. El paso de electrones del orbital en estado fundamental (HOMO) al orbital excitado (LUMO) promueve el desarrollo de moléculas.

Las bandas de longitud de onda del espectro UV-Vis son muy amplias porque se superponen con vibraciones y evoluciones electrónicas<sup>27,28,29</sup>.

La excitación corresponde al enlace de electrones y, por esta razón, el pico de absorción puede estar relacionado con el tipo de enlace. Por tanto, la espectrofotometría UV-Visible puede identificar eficazmente grupos funcionales en moléculas..<sup>27,28,29</sup>.

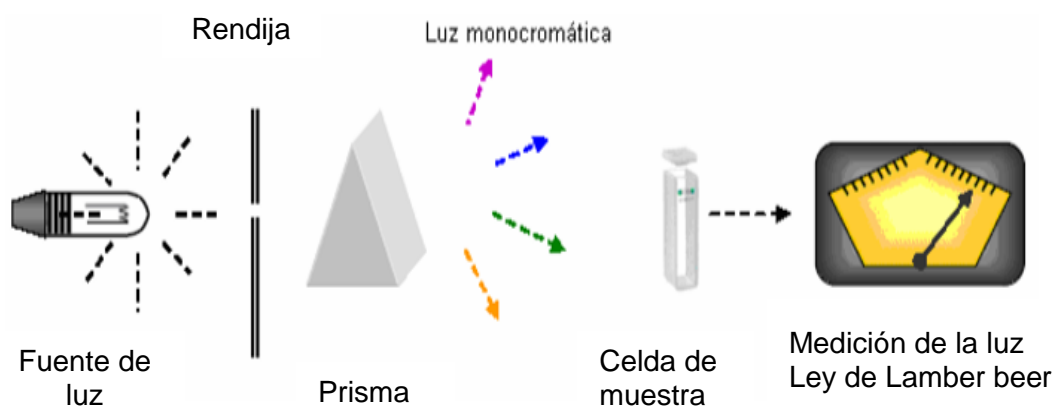


Figura 1: Esquema de un espectrofotómetro utilizado en un método analítico basado en la absorción de energía radiante <sup>28</sup>.

En todas las mediciones de uv-visible, se registra y mide la relación de la intensidad de la radiación a una determinada longitud de onda en presencia o ausencia de una muestra absorbente. Antes o después de la introducción de la muestra, se puede producir una dispersión de luz para lograr una resolución requerida.<sup>27, 28</sup>

Función UV:

- Fuente continua.
- Monocromador o policromador.
- Área de muestreo.
- Detector.



Figura 2. Diagrama esquemático del espectrofotómetro de doble haz <sup>27,28</sup>. La fuente de luz es un monocromador (prisma, rejilla de difracción o filtro) que se dispersa desde la fuente continua a través de los rayos difractados, aislando así la radiación de la longitud de onda requerida de la radiación heterocromática incidente del objeto para emitir luz. Elija una longitud de onda estrecha de luz incidente. La luz monocromática atraviesa la muestra a través de la celda para que la radiación entre en el rango espectral de interés, y luego se mide la potencia radiante de la luz emitida por los detectores. <sup>28, 29</sup>.

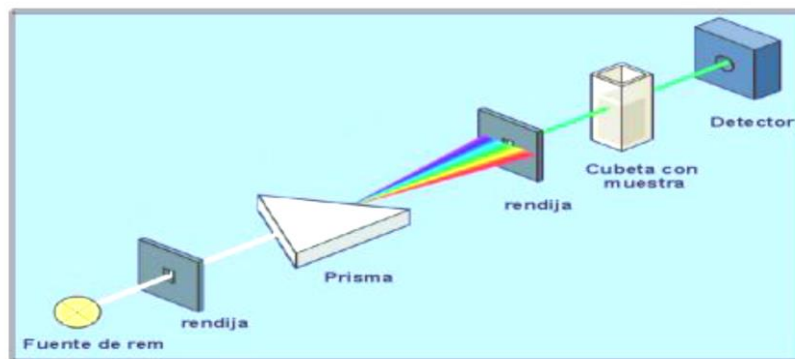


Figura 3. Diagrama esquemático de la espectrofotometría UV-Visible <sup>29</sup>.

### 2.5.3 Aspectos Cuantitativos de las Mediciones de absorción

#### Ley Lambert – Beer.

Se considera que la ley de Lambert Beer es la relación entre la potencia radiante de la luz incidente y la luz transmitida, que es una función de la longitud del camino óptico y la concentración de la solución de muestra. La regla de fusión dice matemáticamente<sup>27,29</sup>.

$$A = \text{Log}_{10} (I/I_0) = \epsilon \cdot C \cdot L$$

C = concentración de la muestra en moles / litro.

L = La longitud de la trayectoria de la luz a través de la celda en centímetros.

€ = La absorptividad molar (o coeficiente de extinción molar) de la muestra.

## **2.6 Dispositivo médico<sup>22,32</sup>.**

Los dispositivos médicos son instrumentos, herramientas, máquinas, reactivos o calibradores in vitro que el fabricante tiene la intención de usar en humanos y se usan en combinación solo para uno o más propósitos específicos:

- Diagnosticar, prevenir, monitorear, tratar o aliviar enfermedades.
- Mitigación de diagnóstico o compensación por lesiones.
- Investigación, sustitución, modificación o soporte de procesos anatómicos o fisiológicos.
- Apoyar o sostener la vida.
- Control de embarazos.
- Desmontaje de dispositivos médicos

### **2.7.1 Clasificaciones de dispositivos médicos<sup>22,31,32</sup>.**

#### **Clase I**

Son aquellos de bajo riesgo que generalmente están controlados porque no están diseñados para proteger (mantener la vida) o tienen especial importancia para prevenir la salud humana.

#### **Clase II**

Son productos de riesgo medio y están sujetos a controles especiales durante el nivel de producción para demostrar su fiabilidad.

#### **Clase III**

Se trata de dispositivos médicos peligrosos reciben controles especiales diseñadas por la industria para demostrar su confiabilidad y eficiencia.

#### **Clase IV**

Son dispositivos médicos extremadamente peligrosos que requieren un control especial para evitar daños a la salud humana.

#### **El glutaraldehído se considera en la clase III**

La solución de glutaraldehído es un antiséptico utilizado en suministros médicos participa en las medidas de apoyo adecuadas que afectan directamente a los pacientes que reciben tratamiento por infección nosocomiales<sup>31,32</sup>.

## 2.7 glutaraldehído

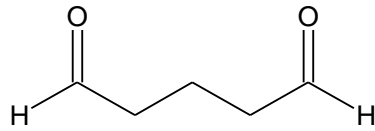


Figura 4: Estructura química del Glutaraldehído<sup>30,31</sup>.

Formula química	: C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> .
Peso molecular	: 100,13.
Punto de fusión	: -14°C.
Punto de ebullición	: 187° a una presión de 760 mmHg.
Densidad	: 0,72 (agua: 1).
Índice de refracción	: 1,433 (a 25° C, 589 nm).
Olor	: picante.

Solubilidad: soluble en todas las proporciones en agua y etanol, benceno.

El glutaraldehído (1,5-glutaraldehído) es un inhibidor de dialdehído de carbonos muy eficaz<sup>32</sup>.

Este es uno de los fungicidas más eficaces que se conocen. A través de un complejo sistema de reticulación, el glutaraldehído puede ser eficaz contra una amplia variedad de bacterias, incluidas bacterias Gram positivas y Gram negativas, esporas, micobacterias fúngicas, algas y virus.

El proceso de reticulación afecta el tiempo, la concentración y la temperatura del pH.

Este compuesto también afecta la unión del glutaraldehído a otros elementos de la matriz circundante. Esta única acción química confirma la capacidad del glutaraldehído para reaccionar y eliminar las biopelículas. Comprender los factores que influyen en los efectos del glutaraldehído puede cambiar el entorno y hacerlo más útil en aplicaciones planificadas.

El glutaraldehído realiza un trabajo biológico mediante la aplicación de una sustancia química con un conjunto de aminoácidos sobre un microorganismo. Su rendimiento afecta muchas cosas, pero el PH es lo que

cuenta. Probablemente debido a la reducción de la protonación de las células amínicas, los microbicidas actúan más rápidamente a pH más altos y, al mismo tiempo, cuanto mayor es el tiempo de contacto, menos sensibles son los efectos del pH.

### **2.8.1 Características de glutaraldehído**

La solución acuosa de glutaraldehído es relativamente ácida y algo estable. En un medio básico, respuesta rápida, fuerte a pH alto, el glutaraldehído se utiliza como desinfectante y antiséptico para equipos quirúrgicos y de diálisis, broncoscopios endoscópicos, instrumental quirúrgico <sup>31,32</sup>.

Numerosos estudios sobre la relación entre las interacciones glutaraldehído han revelado el origen biológico de esta química.

Muchos aldehídos se pueden combinar con marcadores de amino, por lo que tener un efecto bactericida <sup>32,33</sup>.

La naturaleza bifuncional de la molécula de glutaraldehído es muy importante. El glutaraldehído puede unir estos grupos porque ambos extremos de la molécula pueden reaccionar interactuando con otros grupos amino <sup>30,31</sup>.

El compuesto de reticulación se une al residuo de amina del material que se va a conectar en virtud de las propiedades del grupo de enlace y las condiciones del grupo de enlace reacción <sup>31</sup>.

Se cree que las propiedades microbicidas del glutaraldehído se deben inicialmente a su reacción con proteínas en su superficie o cerca de la superficie de las células <sup>32,33</sup>.

La estructura exacta de las paredes y membranas microbianas varía mucho de un organismo a otro, independientemente de los macroorganismos específicos que se observe que contienen aminas.

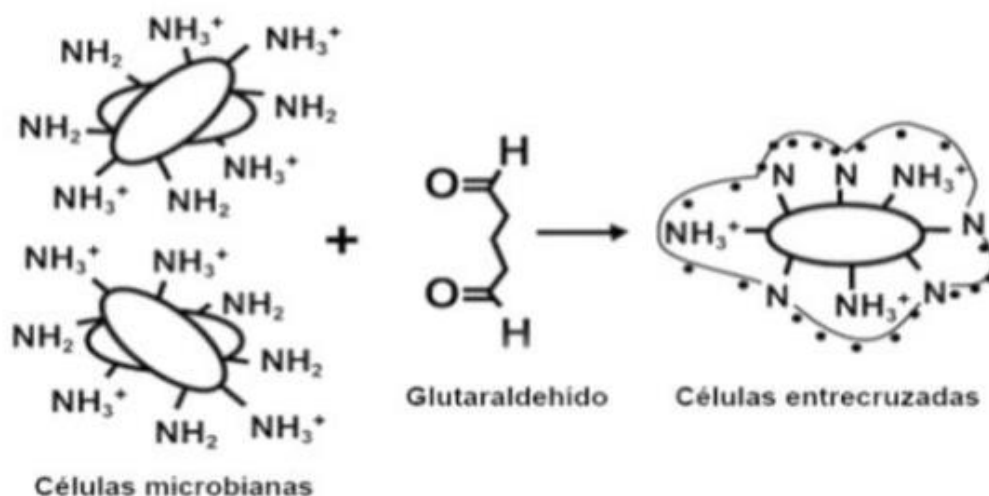


Figura 5: “Crosslinking (formación de nuevos enlaces) reticulación de componentes celulares <sup>30,31</sup>.

Fuente: Eagar R.G. Jr., Thels A.B. Control de la contaminación microbiana por glutaraldehído. Publicaciones de Union Carbide. Nueva Jersey Brook. Estados Unidos; Febrero de 1987.

### 2.8.2 Reactividad química del glutaraldehído

La reactividad química del glutaraldehído es un agente disfuncional con propiedades bactericidas. Como aldehído, el glutaraldehído puede sufrir reacciones químicas típicas de aldehído, incluidas reacciones de oxidación, reducción y condensación.

La actividad química y la actividad antibacteriana del glutaraldehído depende de la capacidad de los aldehídos para sufrir reacciones de alquilación. El glutaraldehído puede tomar prestados grupos carboxilo e hidroxilo de mercapto <sup>31</sup>.

Aunque todos estos, grupos funcionales pueden desempeñar un papel importante en la determinación de la actividad del glutaraldehído considerando su reactividad con los grupos amino, casi todas las reacciones comerciales importantes del glutaraldehído pueden ser similares. <sup>34,35</sup>

En condiciones de funcionamiento regulares, que reactiva el glutaraldehído con grupos amino, interactúan principalmente con amonio y aminas primaria



s.aunque ocurre muy lentamente, puede reaccionar con aminas secundarias. No se ha observado reacción con aminas terciarias o sales de aminas cuaternarias.

Además, la reactividad del glutaraldehído con las aminas se limita a las aminas libres, pero no a las obtenidas como sales.

La composición real de la pared celular y la membrana celular varía mucho según el tipo de organismo sin importar de los microorganismos específicos observados, todos contienen aminoácidos. Por tanto, contiene sitios que pueden reaccionar con el glutaraldehído la accesibilidad de los residuos de amino en organismos con diferentes características estructurales puede variar. Sin embargo, todos contienen algunos grupos funcionales amino, por lo que se ven afectados fácilmente por el glutaraldehído<sup>34,35</sup>.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 Lugar de ejecución**

El proyecto se llevó a cabo en el laboratorio de Roker Perú SA, el departamento de control de calidad de equipos físicos y químicos en el área de San Martín de Porres de Lima entre julio y diciembre de 2019.

#### **3.2 Materiales**

##### **3.2.1 Población**

Lote de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico 5 litros se contabiliza el total de la preparación de las muestras.

##### **3.2.2 Muestra**

Constituido por 117 muestras del producto de glutaraldehído al 2% como dispositivo médico, se elabora muestras por triplicado para cada parámetro.

##### **3.2.3 Método**

Técnica analítica propia cumplir con los parámetros de verificación de la Farmacopea USP- 42.

#### **3.3 Diseño metodológico**

##### **3.3.1 Determinación de la densidad del glutaraldehído como materia prima a una temperatura de 25 °C.**

- Determine el peso del picnómetro vacío.
- El volumen del picnómetro se obtiene según el certificado de calibración.
- Determine el peso con glutaraldehído como materia prima y utilice la fórmula para determinar la densidad se seleccionó un picnómetro seco, limpio y precalibrado.

$$D_{25^{\circ}C} = \frac{\text{Peso del picnometro con la muestra} - \text{Peso del picnometro vacio}}{\text{Volumen}} \quad (1)$$

**3.3.2 Determinación del peso de glutaraldehído p/v (potencia de glutaraldehído 50 % como materia prima y densidad obtenida = 1.0016), para la preparación de cada muestra.**

$$C_1 V_1 = C_2 V_2$$

$$50 \text{ g} \times V_1 = 2 \text{ g} \times 100 \text{ ml}$$

$$V_1 = 4.0 \text{ ml}$$

$$m \text{ (g)} = \text{ml} * \rho \quad (2)$$

Dónde:

$C_1$  : Concentración de la materia prima.

$V_1$  : Volumen que se tomará.

$C_2$  : Concentración del producto terminado.

$V_2$  : Volumen del lote a preparar.

$m \text{ (g)}$  : Peso del producto a tomar.

$\rho$  : Densidad de la materia prima (g/ml).

Se realizó estos cálculos para todas las concentraciones requeridas.

### **3.3.3 Preparación de muestras.**

#### **a.- Muestras para linealidad de sistema.**

Después de calcular el peso de diferentes concentraciones, glutaraldehído (p/v) se llevó con agua purificada C.S.P 100 ml.

- Se determinó la densidad de la muestra que se preparó, se procede a pesar para realizar el trabajo de cuantificación.

#### **b.-Muestras para linealidad de método.**

- Una vez calculado los pesos para las diferentes concentraciones se pesó el glutaraldehído (p/v), se agregó alcohol etílico al 30 % finalmente se agrega agua purificada C.S.P 100 ml.

- Se determinó la densidad de la muestra que se preparó, se procede a pesar para realizar el trabajo de cuantificación.

#### **C.-Muestras para precisión, exactitud, selectividad y robustez.**

Para la preparación de muestras, trabajamos de la misma forma que la linealidad del método.

### 3.3.4 Procedimiento para las soluciones de trabajo.

#### Solución amortiguadora

Se pesaron 2,59 g de fosfato de potasio monobásico y 6,77 g de fosfato de sodio dibásico anhidro en 500 ml de agua en un matraz aforado diluido de 1000 ml y enrazar con agua purificada<sup>22</sup>.

#### Solución de clorhidrato de hidroxilamina

70 µg / ml de clorhidrato de hidroxilamina no tamponado (medido 0,0175 g de clorhidrato de hidroxilamina en un frasco de 250 ml, recipiente insoluble, para marcar la misma<sup>22</sup>).

#### Solución estándar

El contenido de glutaraldehído en agua concentrada de glutaraldehído es de 50 µg / ml. (Transferir el equivalente de aproximadamente 2,5 g de glutaraldehído a un matraz volumetrico de 100 ml, diluir con agua hasta cierto volumen mezclar, y poner 1 ml de esta solución junto con agua purificada en un matraz volumétrico de 500 ml.

### CÁLCULOS.

#### a). Cantidad del estándar a pesar (m)

Primera dilución: Concentración a llegar 2,5 g en 100 g

[st].....100 g

(3)

[2,5]..... m(g)

$$m(g) = \frac{[2,5] \times 100}{[st]}$$

Dónde:

[st] : Potencia del estándar (p/p) (50,2 g %).

m(g) : Peso del estándar estimado para 100 ml.

- **Segunda dilución:** Se colocó 1 ml de la primera dilución en un matraz volumétrico de 500 ml y se completó hasta un volumen final con 500 ml de agua purificada C.S.P.

### **Solución blanco del estándar**

Se colocaron 10 ml de solución estándar y 10 ml de solución amortiguadora en un matraz volumétrico de 50 ml y finalmente se completó con 50 ml de agua purificada C.S.P.

### **b). Solución muestra**

Transferir 50 / g / ml de glutaraldehído (equivalente a unos 100 mg de glutaraldehído) del producto preparado a una botella de destilación de 100 ml, diluir el volumen con 100 ml de agua destilada CSP y agitar bien para ajustar el volumen. Transfiera 5 ml de producto a un recipiente de 100 ml.

### **Cálculos de la muestra a pesar (mg).**

#### **Datos:**

Muestra de 2 g de glutaraldehído.

- **Primera dilución:** Concentración a llegar 0,1 g en 100 ml

$$\begin{aligned}C_0 \times V_0 &= C_1 \times V_1 \\2 \text{ g} \times V_0 &= 0.1 \text{ g} \times 100 \text{ ml} \\V_0 &= 5 \text{ ml} \\m &= \text{ml} \times \rho\end{aligned}\tag{4}$$

Dónde:

$C_0$  : Concentración de la muestra.

$V_0$  : Volumen de la muestra que se toma.

$C_1$  : Concentración de la materia prima.

$V_1$  : Volumen de la muestra que se preparó.

$m$  : Peso del producto que se tomó.

5 ml : Volumen de la muestra que se encontró 0,1 g de glutaraldehído.

$\rho$  : Densidad de la muestra que se pesó (g/ml).

**c). Solución blanco de la muestra:** Agregar 10 ml de solución muestra y 10 ml de solución amortiguadora en un matraz volumétrico de 50 ml finalmente se completa con agua purificada C.S.P 50 ml.

**d) Calcular el porcentaje de la cantidad de glutaraldehído en la porción de la solución desinfectante tomada.**

$$\text{glutaraldehido \%} = \left[ \frac{Au - aub}{As - Asb} \right] * \left( \frac{Cs}{Cu} \right) * 100$$

**Au:** Absorbancia de la solución de la muestra.

**Aub:** Absorbancia de la solución blanco de la muestra.

**As:** Absorbancia de la solución estándar.

**Asb:** Absorbancia de la solución blanco del estándar.

**Cs:** concentración del glutaraldehído en la solución estándar (µg/ml).

**Cu:** concentración de la solución de muestra.

### 3.3.5 Desarrollo de los parámetros de validación.

#### Linealidad

##### a.-Linealidad de sistema

- Considerando la preparación de muestras lineales del sistema, se prepararon 5 concentraciones conocidas, 80%, 90%, 100%, 110% y 120%.
- Las muestras se prepararon y analizaron por triplicado según la fórmula (2) y (4). Los resultados obtenidos para cada concentración de glutaraldehído como materia prima se muestran en la Tabla 2. Una vez preparada la muestra, se realizó el análisis correspondiente según el procedimiento. Se utiliza la misma densidad para las soluciones de trabajo que para la elaboración de cada muestra a diferentes concentraciones.

Tabla 2. Pesos estimados de glutaraldehído (potencia de 50,0 % p/v, densidad (1,0016) en referencia del 100 % (2 g) para el parámetro de linealidad de sistema.

Linealidad de sistema	% (P/V)	peso de glutaraldehído (v/v)	C.S.P (ml)
80 %	1,6	3,2051	100
90 %	1,8	3,6058	100
100 %	2,0	4,0064	100
110 %	2,2	4,4070	100
120 %	2,4	4,8077	100

##### b.-Linealidad de método:

- Se ha tenido en cuenta la preparación de las muestras para la linealidad del método.

- Las muestras se prepararon y analizaron por triplicado según la fórmula (2) y (4). Los resultados obtenidos para cada concentración de glutaraldehído como materia prima se muestran en la Tabla 3. Después de preparar la muestra, el análisis se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento para las soluciones de trabajo.

Tabla 3. Pesos estimados de glutaraldehído (potencia de 50,0 %p/v, densidad (1,0016) en referencia del 100 % (2 g) y alcohol etílico 30 % para los parámetros lineales del método.

Linealidad de método	% (P/V)	Peso de glutaraldehído(g)	Volumen de alcohol Etílico (mL)	Enrazado mL
80 %	1,6	3,2051	24	100
90 %	1,8	3,6058	27	100
100 %	2,0	4,0064	30	100
110 %	2,2	4,4070	33	100
120 %	2,4	4,8077	36	100

### Cálculos que se realizaron para los parámetros de linealidad de sistema y método.

#### a. Cálculo de la recta de regresión:

Ecuación de la recta:

$$y = bx + a$$

Dónde:

x : Concentración del analíto.

y : Valor de la respuesta de la concentración en volumen.

b: Valor de la pendiente de la recta.

a: Valor del intercepto de la recta con el eje "y"

Fórmulas para hallar la pendiente "b":

$$b = \frac{n \sum XY - \sum X \sum Y}{n \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

Fórmulas para hallar "a":

$$a = \frac{\sum X^2 \sum Y - \sum X \sum XY}{n \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

### a.1 Coeficiente de correlación "r":

El coeficiente de correlación "r" permite determinar si existe relación entre las variables x (concentración) y (respuesta). "

$$r = \frac{n \sum XY - \sum X \sum Y}{\sqrt{[n \sum X^2 - (\sum X)^2][n \sum Y^2 - (\sum Y)^2]}}$$

### a.2 Coeficiente de determinación

Es el cuadrado del coeficiente de correlación "r<sup>2</sup>", que representa la proporción de la varianza total de "y". Para los ingredientes activos en la fórmula, este valor debe ser mayor o igual a 0.990.

### a.3 Interpretación estadística de la regresión lineal

La prueba de hipótesis demuestra que la regresión es una función del coeficiente de correlación "r":

H<sub>0</sub> = No hay correlación entre x e y

H<sub>a</sub> = Existe correlación entre x e y

#### Criterio de aceptación

Si el valor obtenido para "t" es mayor que el valor de "t" en la tabla calculada con (n-2) grados de libertad y el nivel de significancia del 95% (probabilidad, p = 0.05): Entonces. Correlación entre tablas "x" e "y" ttbla: 2160, glutaraldehídon.

n : 15

Cálculo de t<sub>exp</sub>

$$T_{exp} = \frac{|r| \sqrt{(n-2)}}{\sqrt{(1-r^2)}}$$

### Desviación estándar relativa de los factores de respuesta "f":

Criterio de aceptación: CV < 3 %

Cálculo de "f":

$$f = \frac{Y}{X}$$

Donde:

Promedio de "f" :

Desviación estándar de "f (x)



Desviación estándar relativa de "f" (y)

**b Test de Linealidad:**

- **Cálculo de la varianza residual o error experimental:  $S^2_{x,y}$ .**

$$S^2_{x,y} = \frac{\sum Y^2 - a \sum Y - b \sum XY}{n - 2}$$

Dónde:

n : Numero de muestras 15

n-2 : Grados de libertad para un grado de significancia de 95 % ( $\alpha = 0,05$ ).

- **Significación estadística de la varianza de la pendiente (b):**

**Test de hipótesis para la pendiente "b":**

H<sub>0</sub> : b es igual a cero.

H<sub>1</sub>: b es significativamente diferente de cero.

**Cálculo de la varianza de la pendiente:  $S_b^2$**

$$S_b^2 = \frac{S^2_{x,y}}{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}$$

Dónde:

n : número de muestra 15

**Cálculo de la desviación estándar de la pendiente:  $S_b$**

$$S_b = \sqrt{S_b^2}$$

**Desviación estándar real:**

$$S_{b \text{ real}\%} = \frac{S_b}{b} * 100$$

**Cálculo de los límites de la pendiente**

$$b \pm t_{\text{tabla}} * S_b$$

Donde "t<sub>tabla</sub>" es el valor de la distribución de t de Student para (n-2) grados de libertad y un nivel de significación del 95 % (probabilidad,  $\alpha = 0.05$ )

**Cálculo del valor de "t" experimental (t<sub>tabla</sub>)**

$$t_{\text{exp}} = \frac{|b|}{S_b}$$

Si  $t_{\text{exp}} \gg t_{\text{tabla}}$ ; ( 2,160) para  $\alpha = 0,05$  y (n-2) grados de libertad, entonces" es significativamente diferente de cero y se rechaza la hipótesis nula (H<sub>0</sub>).

Intervalo de confianza para la pendiente "b":

### e. Test de proporcionalidad.

Test de Hipótesis para el intercepto "a"

- Significación estadística de la varianza del intercepto "a".

$H_0$  : a es igual a 0.

$H_1$  : a es significativamente diferente de 0.

**Cálculo de la varianza del intercepto  $S_a^2$ :**

$$S_a^2 = S_b^2 * \frac{(\sum X)^2}{n}$$

Dónde:

$S_b^2$  : Variancia de la pendiente "b".

n : número de muestras 15.

**Desviación estándar  $S_a$ :**

$$S_a = \sqrt{S_a^2}$$

**Desviación estándar real:**

$$S_{a\ real\%} = \frac{S_a}{a} * 100$$

**Cálculo de los límites de confianza:**

$$a \pm t_{tabla} * S_a$$

**Cálculo del valor de "t" experimental ( $t_{tabla}$ )**

$$t_{exp} = \frac{|a|}{S_a}$$

Si  $t_{exp} \ll t_{tabla}$ ; para  $\alpha = 0,05$  (n-2) grados de libertad, entonces es significativamente diferente de cero y se rechaza la hipótesis nula

Intervalo de confianza para la constante "a":

**Precisión:** Es un método analítico que generalmente expresa como el coeficiente de variación (CV) de una serie de mediciones. Se estudió dos niveles:

- **Repetibilidad:** Evalúa el método (precisión intra-ensayo).

Analista 1: 6 muestras al 100 % (análito más expicientes) los análisis se realizaron por triplicado en un mismo día (n = 18).

$H_0$  : Concentración promedio iguales a 100 %

$H_1$  : Concentración promedio diferente a 100 %

**a. Prueba t de Student**

$$t_{exp} = \frac{\bar{X} - 100}{\frac{S}{\sqrt{n}}}$$

## b. Desviación estándar

$$CV(\%) = \frac{S}{\bar{X}} * 100$$

- **Precisión intermedia:** Evalúa la variación de analistas, equipo y día (precisión intra-laboratorio).

Analista 2: 6 muestras al 100 % (analito más excipientes) los análisis se realizaron por triplicado en días diferentes.

- Se tomó en cuenta la preparación de muestras para linealidad de método.
- Se preparó una sola concentración al 100 %, la diferencia entre la repetibilidad y precisión intermedia son los analistas y los días de trabajo.
- Se realizó el análisis siguiendo el procedimiento de la solución de trabajo.

### a. Prueba de Fisher (f):

$H_0$  = No existe diferencias significativas entre las variabilidades del analito.

$H_1$  = Si existe diferencias significativas entre las variabilidades del analito.

$$F_{exp} = \frac{S_1^2}{S_2^2}$$

Dónde:

$S_1^2$  = varianza obtenida del primer analista.

$S_2^2$  = varianza obtenida del segundo analista.

$F_{tabla} = 2,27$  ( $\alpha=0,05$ ).

$F_{exp} < F_{tabla}$ ,

$n = 36$

### b. Prueba t de Student.

$H_0$  : Concentración promedio obtenida por cada operador son iguales.

$H_1$  = Concentración promedio obtenida por cada operador son diferentes.

$$t_{exp} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

t Student con  $n_1 - n_2 - 2$  g.l

$t_{exp} < t_{tabla}$  (2,1098)

### Exactitud

- Preparación de la muestra que tiene en cuenta la linealidad del método.

- De acuerdo con las fórmulas (2) y (4), se prepararon y analizaron por triplicado tres muestras con concentraciones conocidas de 80%, 100% y 120%, los resultados se enumeran en la tabla 4. Los pasos de análisis son los siguientes: la solución de trabajo para el glutaraldehído.

Tabla 4. Pesos estimados de glutaraldehído (potencia de 50,0 % p/v, densidad (1,0016) en referencia del 100 % (2 g) y alcohol etílico 30 % v/v para el parámetro de exactitud.

Exactitud	% (P/V)	Peso de glutaraldehído(g)	Volumen de alcohol Etílico (ml)	Enrazado ml
80 %	1,6	3,2051	24	100
100 %	2,0	4,0064	30	100
120 %	2,4	4,8077	36	100

**a. Determinación del Porcentaje de Recuperación:**

$$\% REC = \frac{CMR}{Cantidad\ agregada} * 100$$

Además:  $98 \% \leq \% REC \leq 102 \%$ .

Dónde:

% REC : Porcentaje de recuperación.

CMR : Cantidad de analito hallado.

**b. Aplicación de test de "G" de Cochran:**

H<sub>0</sub> = No existe diferencias significativas entre las variabilidades de la recuperación media y la cantidad añadida del analito.

H<sub>1</sub> = Si existe diferencias significativas entre las variabilidades de la recuperación media y la cantidad añadida del analito.

Criterio de aceptación: Si el "G" experimental es menor al "G" de las tablas, para

(n-1) grados de libertad y un nivel de significancia del 5 %, entonces no existe diferencias significativas entre las variantes, recuperación media y el

valor ideal 100. Cálculo de "G" experimental:

$$G_{exp} = \frac{S_{max}^2}{\sum S_i^2} < G_{tabla}$$

Dónde:

$S_{max}^2$  : Desviación estándar máximo de 3 grupos comparados.

$\sum S_i^2$  : Sumatoria de las desviaciones estándar.

Valores críticos para G teórica o de tablas: ( $\alpha=0,05$ )

Si  $G_{exp} < G_{tablas}$ .

### c. Aplicación de test de "t" de Student:

$H_0$  = No existe diferencias significativas entre la recuperación media y el valor ideal 100.

$H_1$  = Si existe diferencias significativas entre la recuperación media y el valor ideal 100.

Criterio de aceptación: Si el "t" experimental es menor a "t" de las tablas, para

(n-1) grados de libertad y un nivel de significancia del 5 %, entonces se acepta la  $H_0$ : Cálculo de "t" experimental:

$$T_{exp} = \frac{|100 - R_{prom}| \sqrt{n}}{CV} < T_{tabla}$$

$R_{prom}$  : Porcentaje de recuperación promedio de todos los datos.

n : Número de mediciones 9

CV : coeficiente de variación del total de mediciones.

Si  $t_{exp} < t_{tablas}$

## Selectividad

### a.-Muestra propiamente dicha:

- En un matraz volumétrico se pesó 5 ml multiplicado por la densidad de la muestra se enraso con agua purificada C.S.P 100 ml.
- De la dilución se tomó 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml se llevó a volumen con agua purificada.
- De esta dilución tomo:
  - 10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de solución amortiguadora finalmente se llevó a volumen con agua purificada (solución blanca).

- 10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de clorhidrato de hidroxilamina se llevó a volumen con agua purificada (solución muestra), se agito rigurosamente para homogenizar la muestra se dejó cada matraz en reposo durante 25 minutos finalmente se procedió a tomar las lecturas con la ayuda del espectrofotómetro UV-Visible.

- Finalmente se determinó el porcentaje del glutaraldehído.

#### **b Muestra sin glutaraldehído**

- Se preparó muestras con alcohol etílico y agua purificada.
- En un matraz volumétrico se pesó 5 ml multiplicado por la densidad de la muestra se enrazo con agua purificada C.S.P 100 ml.
- De la dilución se tomó 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml se llevó a volumen con agua purificada.

- De esta dilución tomo:

- 10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de solución amortiguadora finalmente se llevó a volumen con agua purificada (solución blanca).

- 10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de clorhidrato de hidroxilamina se llevó a volumen con agua purificada (solución muestra), se agito rigurosamente para homogenizar la muestra se dejó cada matraz en reposo durante 25 minutos finalmente se procedió a tomar las lecturas con la ayuda del espectrofotómetro UV-Visible.

- Finalmente se determinó el porcentaje del glutaraldehído.

#### **c. Preparación de blanco (agua purificada)**

**d.** En un matraz volumétrico se pesó el solvente (agua purificada) 5 ml multiplicado por la densidad de la muestra se enrazo con agua purificada C.S.P 100 ml. Este ensayo se lleva acabo para garantizar y cuantificar la ausencia del Glutaraldehído en muestras que no contenga dicho analito.

- De la dilución se tomó 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml se llevó a volumen con agua purificada

- De esta dilución tomo:

- 10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de solución amortiguadora finalmente se llevó a volumen con agua purificada (solución blanca).

- 10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de clorhidrato de hidroxilamina se llevó a volumen con agua purificada (solución muestra), se agito rigurosamente Para homogenizar la muestra se dejó cada matraz en reposo durante 25 minutos finalmente se procedió a tomar las lecturas con la ayuda del espectrofotómetro UV-Visible.

Finalmente se determinó el porcentaje del glutaraldehído.

#### **d.- Determinación de glutaraldehído en muestras sometidas a estrés.**

- Se continuó el procedimiento de la preparación de muestras para linealidad de método de glutaraldehído como dispositivo médico.
- Una vez calculada la densidad de la muestra se procedió hacer la operación con la formula (4), donde se obtuvo el peso estimado.

Se analizó las muestras sometidas a condiciones drásticas de degradación.

##### **d.1 Hidrólisis Alcalina:**

- En un matraz volumétrico se pesó 5 ml multiplicado por la densidad de la muestra.
- Se agregó 3 ml de hidróxido de sodio 3M, se dejó reaccionar por 3 horas.
- Se Neutralizo utilizando 3 ml de ácido clorhídrico 3M y finalmente se llevó a 100 ml con agua purificada.
- De la dilución se tomó 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml se llevó a volumen con agua purificada.
- De esta dilución tomo:
  - 10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de solución amortiguadora finalmente se llevó a volumen con agua purificada (solución blanca).
  - 10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de clorhidrato de hidroxilamina se llevó a volumen con agua purificada (solución muestra), se agito rigurosamente para homogenizar la muestra se dejó cada matraz en reposo durante 25 minutos finalmente se procedió a tomar las lecturas con la ayuda del espectrofotómetro UV-Visible.

##### **Hidrólisis Ácida:**

- En un matraz volumétrico se pesó 5 ml multiplicada por la densidad de la muestra.
- Se agregó 3 ml de ácido clorhídrico 3M, se dejó reaccionar por 3 horas.

- Se neutralizó utilizando 3 ml hidróxido de sodio 3M y finalmente se llevó a 100 ml con agua purificada.
- De la dilución se tomó 5 ml a un matraz volumétrico de 100 ml se llevó a volumen con agua purificada.
- De esta dilución tomo:  
10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de solución amortiguadora finalmente se llevó a volumen con agua purificada (solución blanca).  
10 ml a un matraz de 50 ml se agregó 10 ml de clorhidrato de hidroxilamina se llevó a volumen con agua purificada (solución muestra), se agitó rigurosamente para homogenizar la muestra se dejó cada matraz en reposo durante 25 minutos, finalmente se procedió a tomar las lecturas con la ayuda del espectrofotómetro UV-Visible.

**Oxidación:**

- En un matraz volumétrico se pesó 5ml multiplicado por la densidad de la muestra.
- Añadir 2 ml de peróxido de hidrógeno en un volumen de 10 ml, dejar reaccionar durante 3 horas y luego reaccionar con 100 ml de agua purificada.
- Vierta 5 ml del diluyente en un matraz volumétrico de 100 ml y aumente el volumen con agua purificada.
- Verter el diluyente en un matraz de 50 ml, verter 10 ml, añadir 10 ml de amortiguador y finalmente añadir agua purificada (solución blanca), añadir 10 ml al matraz de 50 ml, añadir 10 ml de clorhidrato de hidroxilamina y diluir con agua purificada (Muestra solución), agítelo estrictamente para homogeneizar la muestra, deje reposar cada matraz durante 25 minutos y finalmente lea la lectura con la ayuda de un espectrofotómetro UV-Visible.
- **Termólisis.**
- En un matraz volumétrico de 100 ml, pesar 5 ml a una densidad de 5 ml. muestra.



- Se llevó a un baño de agua a una temperatura de 100 ° C durante 3 horas, se dejó equilibrar a temperatura ambiente y luego diluyó a volumen con agua purificada.
- Del diluyente, verter 5 ml en un matraz volumétrico de 100 ml y mantener el volumen constante con agua pura.
- De esta dilución se tomó: 10 ml de solución amortiguadora a 10 ml en un matraz de 50 ml y finalmente enrasar con agua purificada (solución blanca), se agregó un matraz de 10 ml a un matraz de 50 ml, luego 10 ml de clorhidrato de hidroxilamina y agua purificada (solución de muestra) para alcanzar un cierto volumen, luego se agitó vigorosamente para homogeneizar la muestra se dejó reposar cada matraz durante 25 minutos finalmente se procedió a tomar las lecturas con la ayuda del espectrofotómetro UV-Visible.

**Robustez:**

- En un matraz, se pesaron 5 ml para la densidad de la muestra y se enjuagaron con 100 ml de agua purificada C.S.P.
- Se colocaron 5 ml de la dilución en un matraz de 100 ml, que se llevó a volumen con agua purificada.
- De esta dilución tomo:  
Se colocaron 10 ml en un matraz de 50 ml. Finalmente, se completó el volumen de 10 ml de solución amortiguadora con agua purificada (solución blanca). Se colocaron 10 ml en un matraz de 50 ml, se completó el volumen de 10 ml de clorhidrato de hidroxilamina con agua purificada (solución muestra), se agitó rigurosamente para homogeneizar la muestra, cada matraz se dejó solo durante 25 minutos, finalmente se procedió a tomar las lecturas con la ayuda del espectrofotómetro UV-Visible.

Tabla 5: factores nominales y alternativas para la prueba de robustez según Youden y Steiner.

<b>Factor</b>	<b>Valor (Nominal)</b>	<b>Factor</b>	<b>Valor (alternativo)</b>	
<b>A</b>	Analista 1	<b>a</b>	Analista 2	<b>Efecto A</b>
<b>B</b>	Agua purificada	<b>b</b>	Agua ultra purificada	<b>Efecto B</b>
<b>C</b>	Cubas de cuarzo de 4mL	<b>c</b>	Cubas de plástico 4mL	<b>Efecto C</b>
<b>D</b>	Temperatura: 25°	<b>d</b>	Temperatura: 30°	<b>Efecto D</b>
<b>E</b>	Día 1	<b>e</b>	Día 2	<b>Efecto E</b>
<b>F</b>	Tiempo de reposo de solución muestra 25 minutos	<b>f</b>	Tiempo de reposo de solución muestra 30 minutos	<b>Efecto F</b>
<b>G</b>	Clorhidrato de hidroxilamina marca Merck	<b>g</b>	Clorhidrato de hidroxilamina marca J.T Baker	<b>Efecto G</b>
<b>H</b>	Muestra preparada inmediata	<b>h</b>	Muestra preparada 24 horas antes	<b>Efecto H</b>

**3.4 Análisis de datos:** Se aplicó de acuerdo a los parámetros de validación: test de Student, Fisher, test de Cochran, diseño factorial de Youden y Steiner.



## **IV. RESULTADOS**



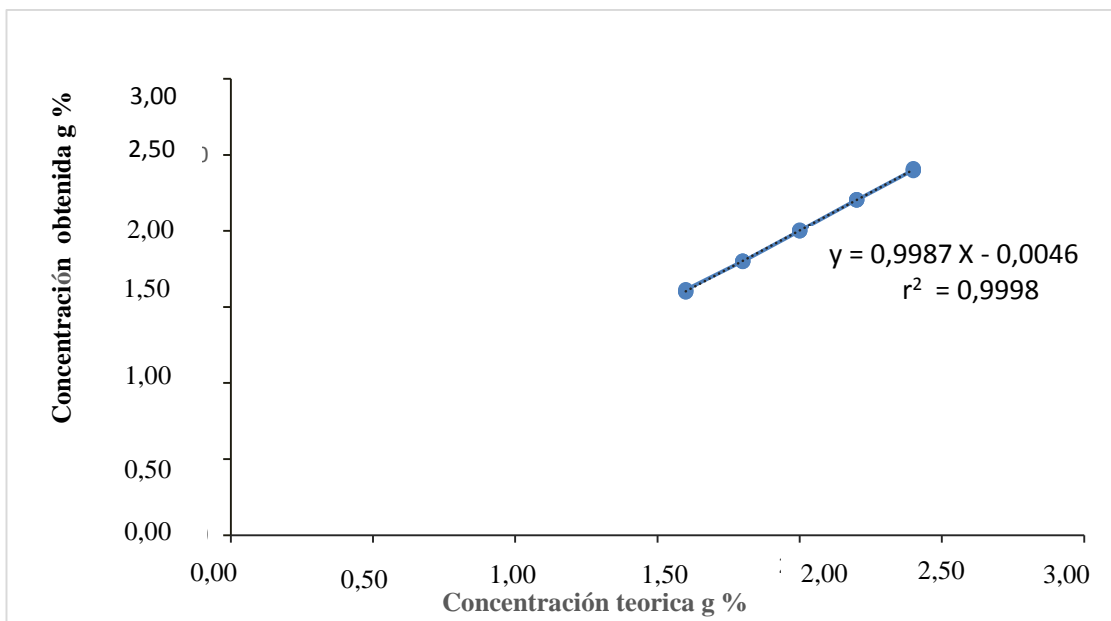


Figura 6: Porcentaje de la concentración teórica de glutaraldehído en relación a la concentración obtenida, para el parámetro de linealidad de sistema en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima - 2019.

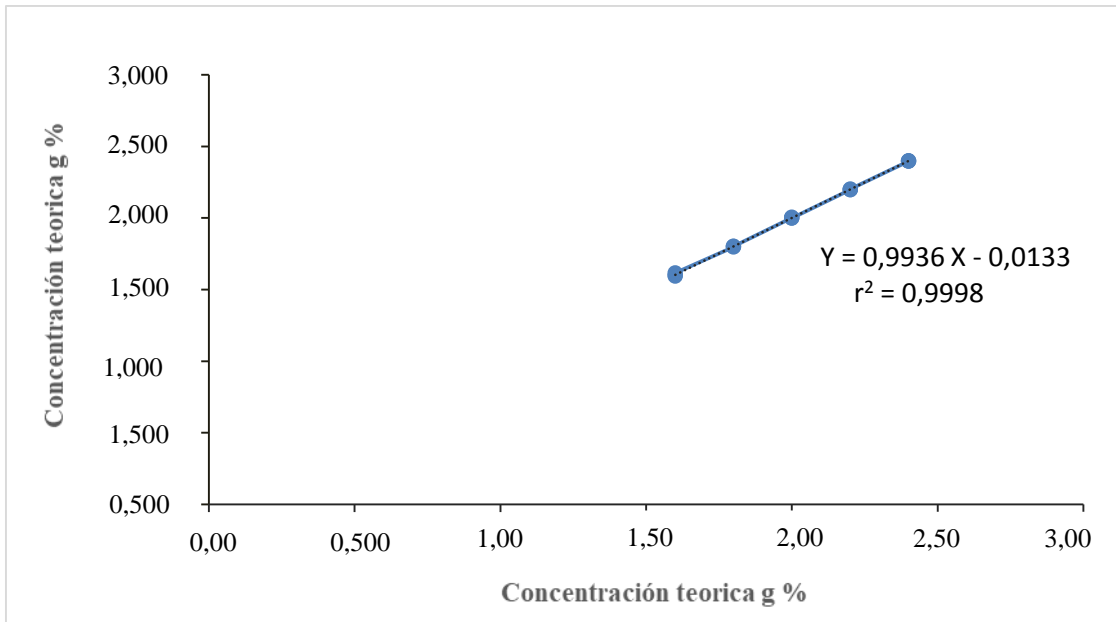


Figura 7: Porcentaje de la concentración teórica de glutaraldehído en relación a la concentración obtenida, para el parámetro de linealidad de método en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima - 2019

Tabla 6: Tabulación de las absorbancias obtenidas (%) de glutaraldehído y (%) de recuperación del analito del parámetro de repetibilidad.

Muestr	[ ] de la sol. muestr ( Cu)	Abs de la sol. muestr ( Au)	Abs de la sol. Blanco de la muestr ( Aub)	[ ] de Glutaral en la sol. Estandar (ug/mL) (Cs)	Abs de la solucio n estand ( As)	Abs de la sol. Blanco del estand ( Asb)	[ ] p/v	[ ] 2.0%	% de REC
100-1		0,523	0,06		0,518	0,057	100,647	2,0129	100,6450
100-1	50,001	0,523	0,062	50,002	0,519	0,058	100,212	2,0042	100,2100
100-1		0,522	0,062		0,520	0,059	99,995	1,9999	99,9950
100-2		0,525	0,067		0,512	0,053	100,029	2,0006	100,0300
100-2	49,998	0,525	0,069	49,999	0,514	0,059	100,473	2,0095	100,4750
100-2		0,522	0,065		0,510	0,053	100,252	2,0050	100,2500
100-3		0,524	0,063		0,515	0,054	100,212	2,0042	100,2100
100-3	49,999	0,523	0,064	50,000	0,514	0,055	100,212	2,0042	100,2100
100-3		0,524	0,066		0,514	0,055	99,994	1,9999	99,9950
100-4		0,525	0,060		0,520	0,056	100,442	2,0088	100,4400
100-4	49,999	0,526	0,062	50,002	0,520	0,056	100,226	2,0045	100,2250
100-4		0,523	0,059		0,520	0,056	100,226	2,0045	100,2250
100-5		0,526	0,067		0,512	0,053	100,210	2,0042	100,2100
100-5	49,999	0,525	0,066	49,999	0,512	0,053	100,210	2,0042	100,2100
100-5		0,520	0,065		0,512	0,057	100,210	2,0042	100,2100
100-6		0,525	0,067		0,513	0,054	100,018	2,0004	100,0200
100-6	50,002	0,523	0,069	50,000	0,509	0,053	99,796	1,9959	99,7950
100-6		0,527	0,068		0,513	0,054	100,236	2,0047	100,2350
<b>Parámetros</b>									<b>Resultados</b>
promedio (x)									100,1994
Desviación estándar (s)									0,1950
coeficiente de varianza (CV)									0,1946
Número de datos									18
Alfa ( $\alpha$ )									0,05
Grados de libertad (n-1)									17
t experimental									1,2113
t (tablas)									2,109
<b>t (experimental) &lt; t(tablas)</b>									



Tabla 7: Tabulación de las absorbancias obtenidas, % de glutaraldehído y % de recuperación de las muestras valoradas por los dos analistas y equipos diferentes en el parámetro de precisión intermedia en el laboratorio Roker Perú S.A Lima - 2019.

Muestra	glutaraldehid p/v	glutaraldehid p/v	glutaraldehid al 2%	al 2 %	% DE REC analista 1	% DE REC analista 2
100-1	100,647	100,236	2,0129	2,0047	100,6450	100,2350
100-1	100,212	100,056	2,0042	2,0011	100,2100	100,0550
100-1	99,995	99,620	1,9999	1,9924	99,9950	99,6200
100-2	100,029	100,274	2,0006	2,0055	100,0300	100,2750
100-2	100,473	100,018	2,0095	2,0004	100,4750	100,0200
100-2	100,252	100,019	2,0050	2,0004	100,2500	100,0200
100-3	100,212	100,065	2,0042	2,0013	100,2100	100,0650
100-3	100,212	100,206	2,0042	2,0041	100,2100	100,2050
100-3	99,994	99,989	1,9999	1,9998	99,9950	99,9900
100-4	100,442	100,206	2,0088	2,0041	100,4400	100,2050
100-4	100,226	100,031	2,0045	2,0006	100,2250	100,0300
100-4	100,226	100,031	2,0045	2,0006	100,2250	100,0300
100-5	100,210	100,030	2,0042	2,0006	100,2100	100,0300
100-5	100,210	100,056	2,0042	2,0011	100,2100	100,0550
100-5	100,210	100,055	2,0042	2,0011	100,2100	100,0550
100-6	100,018	100,052	2,0004	2,0010	100,0200	100,0500
100-6	99,796	100,066	1,9959	2,0013	99,7950	100,0650
100-6	100,236	100,068	2,0047	2,0014	100,2350	100,0700
<b>Parámetros</b>					Resultado (1)	Resultado (2)
Promedio					100,1994	100,0597
Desviación estándar					0,1950	0,1380
Coeficiente de variación (%CV)					0,1946	0,1379
Grados de libertad (g.l n-1)					17	17
Alfa ( $\alpha$ )					0,05	0,05
Valor F calculado					0,1641	0,1641
Valor de F crítico					2,2719	2,2719
Valor T calculado					0,0005	0,0003
Valor t crítico					2,109	2,109
valor de F calculado < valor F crítico						
valor de T calculado < valor T crítico						

Tabla 8: Prueba de homogeneidad de varianzas de las muestras a diferentes concentraciones mediante el test de Cochran y prueba t parámetro de exactitud en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima - 2019.

Muestras	varianza de la muestra	Test de Cochran exper	Tes de Cochran tablas	t student expe	t student teórico
80 %	0,1784				
100 %	0,0534	0,2216	0,8709	0,5388	2,306
120 %	0,0093				
			$G_{exp} < G_{tablas}$	$t_{exp} < t_{tablas}$	

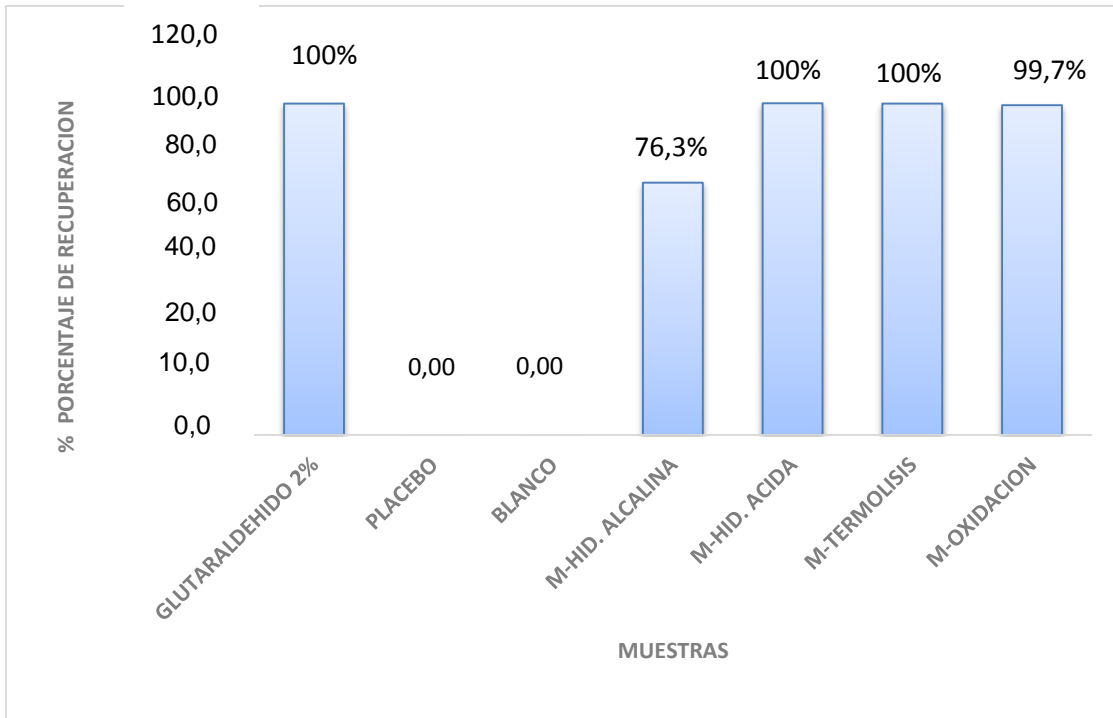


Figura 8: Concentraciones encontradas en diferentes muestras para el parámetro de selectividad en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima - 2019.

Tabla 9: Test de Youden y Steiner para el glutaraldehído en concentraciones obtenidas para diferentes muestras con ciertos cambios en el proceso de análisis (factores de cambio) en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima - 2019

CONDICIÓN VARIABLE				ANÁLISIS							
Tipo	clave	Nominal	Alternativo	1	2	3	4	5	6	7	8
Analista	A,a	1	2	1	1	1	1	2	2	2	2
PH de la muestra	B,b	3,5	3,7	3,5	3,5	3,7	3,7	3,5	3,5	3,7	3,7
Cubas para Lectura	C,c	CC	CP	CC	CC	CP	CP	CC	CC	CP	CP
temperatura de la muestra	D,d	25°	30	25°	25°	30°	30°	30°	30°	25°	25°
Día	E,e	D1	D2	D1	D2	D1	D2	D1	D2	D1	D2
Tiempo de reposo de la solución Muestra	F,f	25 minutos	20 minutos	25	20	25	20	25	20	25	20
Clorhidrato de Hidroxilamina	G,g	Lab. Merk	Lab. Medrox	Lab. Merk	Lab. Medrox	Lab. Medrox	Lab. Medrox	Lab. Medrox	Lab. Merk	Lab. Merk	Lab. Medrox
Agua destilada	H,h	AP	AD	AP	AD	AP	AD	AD	AP	AD	AD
<b>RESULTADO</b>				s	T	u	v	w	x	Y	z
				1,999	1,999	1,993	1,997	1,994	1,999	2,002	2,0060
				<b>DESVIACION ESTADAR</b>						0,0041	
				<b>YOU DEN Y STEINER</b>						$\sqrt{2} * 0,0041$	
										0,0058	

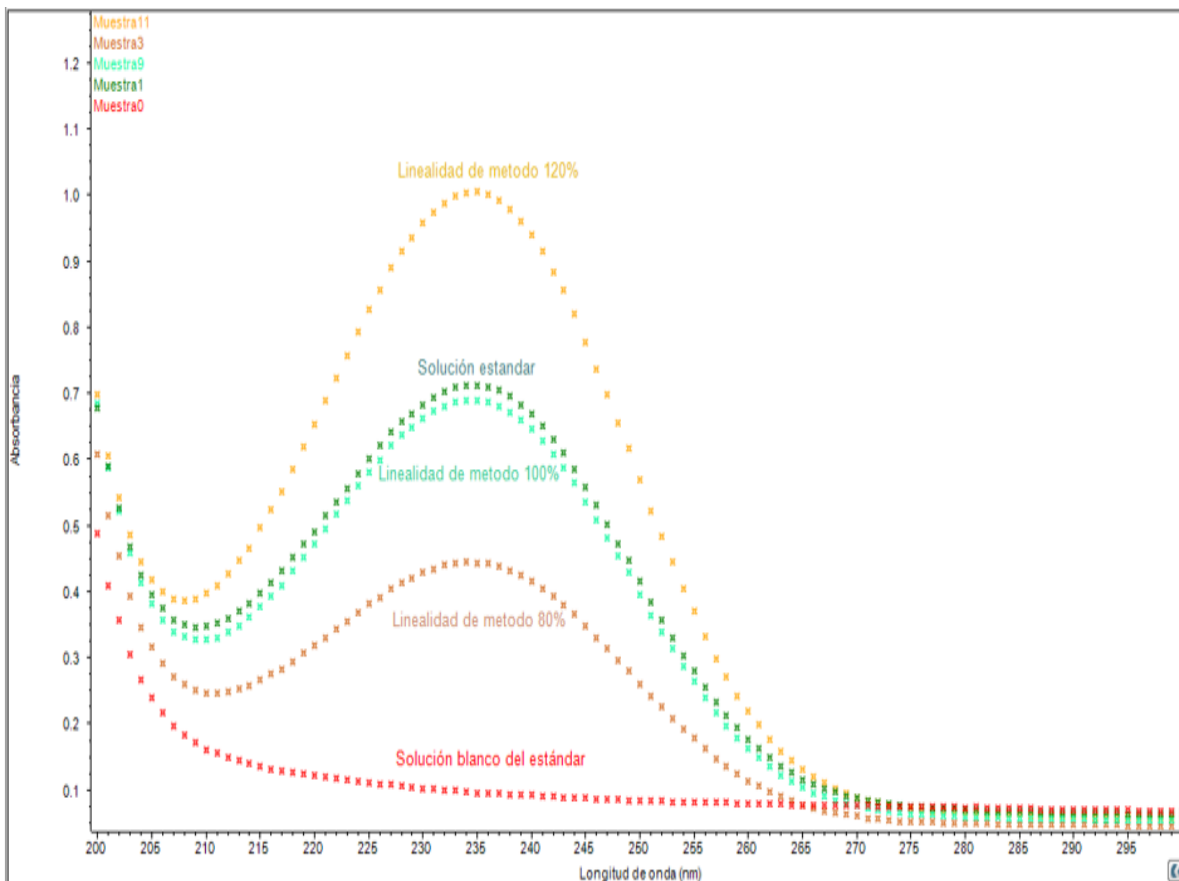


Figura 9: Determinación del glutaraldehído a las concentraciones elaboradas para la linealidad de método en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima - 2019.

## V. DISCUSIÓN

En el trabajo actual se comprueba la efectividad de la técnica analítica para el análisis cuantitativo de glutaraldehído al 2% como producto sanitario mediante espectrofotometría ultravioleta-visible. En comparación con otros métodos analíticos (como la cromatografía de volumen y de gases), este tipo de análisis tiene mayor ventajas según USP 42-NF 37.

En la Figura 6: Porcentaje de la teórico del glutaraldehído hasta la concentración obtenida de los parámetros lineales del sistema, el coeficiente de correlación observado es 0.9998, lo que indica que existe una correlación (y) y un valor teórico de concentración teórica de (x) y la concentración obtenida la relación casi perfecta se comparan los resultados con los investigadores Canales y Obregón que el coeficiente de correlación es 0.999, que también muestra correlación perfecta en su investigación.

Para el test de linealidad se realizó la prueba t de Student ( $t_{exp}$  436,7680:  $>>> t_{tablas}$  2,160), esta prueba realizó Canales que obtuvo ( $t_{exp}$  812,87:  $>>> t_{tablas}$  2,160) la significancia el estadístico de desviación de pendiente (b) es significativamente diferente de cero ( $t_{exp}$  141.5830:  $>>> t_{tablas}$  2.160), que el resultado es superior a los datos teóricos por lo que estos investigadores eligen en el estudio de la similitud de los resultados obtenidos de validación.

En el anexo 2: Los ensayos muestran que la correlación principal difiere de cero, lo que muestra además que la correlación muestral es cercana a 1 el intervalo de confianza no contiene cero 0,9939; Importancia igual a 1.0038 de 0.05 según Obregón es su estudio tuvo un intervalo de confianza incluyendo al cero que no pasa sobre el origen de la recta,

en el caso de la prueba de proporcionalidad, en la que se pudo evaluar si la línea pasando por el origen, el resultado de ( $t_{exp} 0.9900 \lll t_{table} 2.160$ ) tal manera representa el intervalo de confianza, (0,9889 – 1,0088) que dentro de este intervalo se estaría comprobando que el cero está en la intersección de manera estadística, en otras palabras, la línea de origen de las coordenadas por las que pasa de acuerdo a Canaza el valor obtenido es de 0.999, para su intervalo de confianza el valor del estadístico de prueba que logra una correlación aceptable ( $t = 141.5830$ ).

En Anexo 3: La concentración teórica se obtiene con base en la espectrofotometría ultravioleta-visible del glutaraldehído, el coeficiente de variación de este factor es 0.2544, lo que indica que no hay sensibilidad de una concentración a otra durante el análisis y la toma de lecturas así mismo el resultado obtenido. Según Canaza y Perez, mostraron un coeficiente de variación menores a 0,2132 se comprueba que hay similitudes de resultados o no hay sensibilidad de una muestra a otra. en las diferentes concentraciones.

Figura 7: El porcentaje teórico de concentración de glutaraldehído y parámetro lineal del método con respecto a la concentración obtenida; el coeficiente de correlación observado es 0.9998, lo que indica que existe una correlación entre la concentración teórica (x) y la concentración obtenida (y). Se nota con el valor teórico según Canaza y Canales los resultados obtenidos fueron 0,9999 que demuestran que son resultados perfectamente lineales.

En el anexo 5: Realizó la prueba t de Student que el resultado obtenido fue ( $t_{exp} 227,0484: \ggg t_{exp}: 2,160$ ); se demostró que la correlación de la población es significativamente diferente de cero, también señala el resultado de la desviación de la pendiente (b), a saber relativamente igual a la t de Student (b) mayor que la t teórico. Según los investigadores Canaza y Canales obtuvieron resultados semejantes en los estudios realizados. Cuando el nivel de significancia es 0.05, para

la prueba de razón de coordenadas, no se incluye intervalo de confianza de la pendiente en el rango de 0.9934-0.9937 de cero se puede utilizar para evaluar si la línea pasa por el origen y verás el resultado ( $t_{exp} 0,3643 \lll t_{tabla} 2,160$ ). Esto representa un intervalo de confianza (-0.0654-0.0919) que contiene ceros para garantizar que el enlace no sea estadístico y que la línea pase por la fuente del enlace. En cuanto a los grados de libertad, la teoría estadística cree se compara con los investigadores Canaza, Pérez y Canales Indican los valores superiores al valor 0.999 del estadístico de prueba ( $t = 119.3071$ ;  $t = 1.4854$ ) la correlación aceptable.

En el anexo 6: La concentración teórica y la concentración obtenida de glutaraldehído en espectrofotometría UV-Vis y el factor encontrado en cada punto de intersección de el método es lineal. El coeficiente de variación de este factor es 0.2965, indicando que concentrándose en otro durante el análisis y lectura de glutaraldehído, de igual manera se compararon los resultados obtenidos, así mismo se comparó los resultados obtenidos de otros investigadores como Canaza y Pérez mostró un coeficiente de variación  $cv = 0.5060$ , no hay variabilidad enfocándose en otro. Según Pérez Canaza y Obregón, los resultados de su estudio sugieren 1.045, 0.257 y 0.1647, lo que indica que el analista no muestra variabilidad de una recuperación a otra.

En la Tabla 6: Se enumeran la absorbancia obtenida (% de Glutaraldehído) y porcentaje de tasa de recuperación de analito (%) repetibilidad. En este parámetro se puede entender la variabilidad de la tasa de recuperación del analista, el coeficiente de variación relativo es de 0.1946%, no afectará la variabilidad de una muestra con la prueba t de otro student  $t_{exp} 1.2113 \lll t_{tabla} 2.109$ ), La tasa de recuperación para cada réplica de la muestra es uniforme, según Canaza y Pérez.

Tabla 7: Una lista de absorbancia,% de glutaraldehído y tasa de recuperación de la muestra evaluados en los parámetros de precisión intermedia por dos analistas y diferentes equipos. Prueba de Fisher con  $F_{exp} 0,1641 < F_{tabla}, 2,2719$  la prueba es para saber si existe variabilidades



para los porcentajes de recuperación en cada analista, como se observa no hay variabilidad entre analista, tiempo de preparación del equipo y la muestra de trabajo, para asegurar la confiabilidad del parámetro deduce la suma de la prueba t de Student cada media analista ( $t_{exp}$  0,0005 y  $0,0003 < t_{tabla}$ , 2,109) cumple con la condición estadística de la prueba de t Student es menor que la t de tablas, que los cambios realizados en la prueba no afecta la tasa de recuperación promedio, que es reproducible. . Por lo tanto, se comprueba que nuestro método es preciso.

Tabla 8: Prueba Cochran y prueba t para examinar la uniformidad de la varianza de la muestra a diferentes concentraciones para los parámetros de precisión. La prueba Cochran se realiza en este parámetro  $G_{exp}$  0,2216  $< G_{tabla}$ , 0,8709 es la variabilidad total de cada concentración, se observa que no existe el cambio de una concentración a otra, y el valor calculado es menor que el valor teórico, la prueba de test de Student  $t_{exp}$  0,5388  $< t_{tabla}$  2,306 esta prueba se realizó para comprobar si existe la tasa de recuperación media y valor ideal diferencia significativa de 100, al realizar estas dos pruebas se concluyó método es exacto, de la misma forma los resultados obtenidos fueron adquirido por otros investigadores, como: Canaza, Pérez y Canales, quienes obtuvieron una variabilidad de 0.3595 de concentración a otra; los criterios de aceptación del método  $\geq 3\%$  son 0.4230 y 0.3019, respectivamente espectrofotométricos de tal modo se confirma que el método es exacto.

El Comité Internacional de Armonización (ICH)<sup>21</sup> dijo que este método requiere la capacidad de evaluar a los anolitos en presencia de estas partes su presencia se puede predecir como niveles de contaminación, residuos de matrices la figura 8 los análisis demuestran que el placebo y blanco en el ensayo son detectables siendo estas de 0,00 %, con este resultado obtenido se justifica según lo indicado según los requisitos de la (AEFI) <sup>20</sup> las muestras se someten a diferentes tipos de presión tienen resultados glutaraldehído sin sometido a estrés la recuperación es el 100 %, hidrólisis alcalina el principio activo más el excipiente 76,3 % ; para la hidrólisis ácida para principio activo más el excipiente 100 %, termólisis

principio activo más excipiente 100 % y para oxidación el porcentaje de recuperación es 99,7 % evaluando la especificidad a través de la pureza, donde se determinó que no se presentan impurezas y por tanto, a través del método desarrollado es posible alcanzar una señal que corresponde inequívocamente al analito de interés sin presencia del interferente. Además, se resalta que las muestras sometidas a hidrólisis alcalina, Así como el trabajo de Canaza y Obregón, método espectrofotométrico para verificar la validez del método de análisis de glutaraldehído es específico (selectividad), el presente trabajo de investigación es específico para el analito de interés, este parámetro esto es para asegurar la estabilidad del producto.

Tabla 9: La prueba de Youden y Steiner evaluó la concentración de glutaraldehído en diferentes muestras y el proceso de análisis este parámetro se realizó las variaciones en cada caso, los cuales cuentan con valores alternativos y nominales para su identificación y determinación del Glutaraldehído, según el cálculo Youden y Steiner el resultado es 0.0058 quien afirma que nuestra prueba es robusta para este método analítico. Se comparan resultados con los investigadores Canales, Canaza sus resultados fueron inferiores a lo establecido determino que el método aplicado es robusto.

Figura 9: Determinación del glutaraldehído a diferentes concentraciones para la linealidad de método, se demuestra las lecturas para cada concentración en presencia del analito en los cuales existe una asimetría entre concentraciones.

## CONCLUSIONES

1. Verificación de la técnica analítica para el análisis cuantitativo de glutaraldehído al 2% como producto sanitario mediante espectrofotometría ultravioleta-visible.
2. Se desarrollaron los parámetros de validación de la técnica de análisis tales como: linealidad del sistema y técnica, precisión intermedia, respetabilidad, selectividad y robustez para cada parámetro obtiene un resultado diferente y cumple los criterios de aceptación, como prueba de linealidad sistema  $t_{exp} = 436.7680$ , la prueba la proporcionalidad  $t_{exp} = 0,9900$ ; Linealidad de la prueba del sistema del método  $t_{exp} = 227.0484$ , prueba de la proporcionalidad  $t_{exp} = 0.3643$ ; La precisión se comprueba con la prueba de Cochran ( $G_{exp} 0,2216 < G_{tabla}, 0,8709$ ). Específicamente, para probar la variabilidad de la muestra, la variabilidad debe ser menor al 3% debido a la selectividad, y no se observó interferencia en la degradación de la muestra, lo que indica que la robustez del método es robusta.
3. Se determinó la confiabilidad y seguridad de la tecnología de análisis. cuantitativa de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. La técnica desarrollada es muy importante tener cuidado en la preparación de las muestras, en las diluciones y el tiempo de reposo que indica en la USP-42.
2. Usar espectrofotómetro según la calibración correspondiente a una longitud de onda de 238 nm, muestra equipo.
3. En los laboratorios de control de calidad, se debe dar prioridad a la verificación de las técnicas analíticas que se utilizan a diario, especialmente las que se consideran métodos propios.
4. La modificación de la técnica analítica validada se tiene que revalidar.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 42-NF-37) 2019 The United States Pharmacopea Convention Maryland United Book Press.
- 2 Castro M, Gaston S, Pujol M. Validación de Métodos Analíticos A.E.F.I sección Catalana - Madrid 1998.
- 3 DIGEMID Validación de técnicas analíticas propia del producto terminado Directiva Sanitaria N° 001 Minsa / Digemid - 2013.
- 4 The Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Resgistration of Pharmaceutical for Humn use (ICH)- 2005 Validation of Analytical Procedures: Text and Methology Q2(R1) - Ginebra.
- 5 Asociacion Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI) Validación de métodos analíticos Barcelona gráficas Gispert SA-2001.
- 6 Organización de las Naciones Unidas, Oficina de las Naciones Unidas contra las drogas y el delito Directrices para la validación de métodos analíticos y la calibración del equipo utilizado para el análisis de drogas ilícitas en materiales incautados y especímenes biológicos ( monografía en internet) New York, Junio 2010 ( Citado 18 de mayo 2017) Disponible en <http://www.org/documents/scientific/Validación Manual Stnar book pdf>.
- 7 Aguirre Castillo, N. Estudio de tres agentes desinfectantes en instrumental odontológico contaminado Universidad Nacional de Loja - Facultad de la Salud Humana Carrera de Odontología Ecuador - 2018.
- 8 Paizano M, Hernandez D y Ruiz B. Realizaron una investigación sobre: Validación de Espectrofotometría UV-Visible para la cuantificación y disolución de Tinidazol tabletas de 500mg de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua – 2016.
- 9 Perez E y Rojas A. Investigación titulada Validación de un método analítico para la cuantificación de acetaminofén en tabletas de 500mg por esectrofómetro ultravioleta para la prueba de uniformidad de contenido de la Universidad de Costa Rica-2016.
- 10 García F, Tellez J, Espinoza V, Gonzales J y García J. Esterilizante por inmersión de instrumental de cirugía laparoscópica: Estudio comparativo entre Glutaraldehído al 2 % agua iónica con ph neutro Instituto de Ciencias de la Salud, Facultad de Bioanálisis e instituto de investigación Biológicas de la Universidad de Veracruz agosto – 2010.

- 11 Zentia A. Comparación de la efectividad desinfectante del glutaraldehído glutasept (septodont) con peresat (kavo); mediante inóculos bacterianos Universidad de San Ignacio de Carlos de Guatemala Facultad de Odontología Noviembre - 2010.
- 12 Canaza E. Validación de técnica analítica por espectrofotometría UV-Visible para la determinación cuantitativa de glutaraldehído 10,5% solución dispositivo médico. Universidad Inca Garcilaso de la Vega - Facultad de Farmacia y Bioquímica Lima 2018.
- 13 Ruiz D, Idroño Z. Determinación del desinfectante seguro Ortoftaldehído versus glutaraldehído utilizado por enfermeras en el proceso de desinfección de Alto Nivel en la Universidad Privada Norbert Wiener Facultada de Ciencias de la Salud -2017.
- 14 García J. Validación de técnica analítica por espectrofotometría UV-Visible para la cuantificación e identificación de riboflavina. Universidad Nacional de Trujillo Facultad de Farmacia y Bioquímica – 2016.
- 15 Acuña A, Roda M, Salazar D. Efectividad antimicrobiana de dos desinfectantes utilizados en las piezas de mano de alta velocidad de uso Odontológico. Estudio in vitro Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo Chiclayo -2015.
- 16 Soto V, Olano E. Conocimiento y cumplimiento de medida de bioseguridad en personal de Enfermería Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Chiclayo Universidad Nacional Mayor de San Marcos Facultad de Medicina - 2012.
- 17 Obregón JC. Desarrollo y Validación de un método analítico por cromatografía líquida de alta Resolución (HPLC) para la cuantificación de senósidos en tabletas de chocolates, Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga escuela de Farmacia y Bioquímica - 2019.
- 18 Canales E. Validación del método analítico por destilación fraccionada para la cuantificación de alcohol isopropílico en soluciones con gluconato de clorhexidina Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga facultad de Ciencias de la salud Farmacia y Bioquímica- 2018.
- 19 Lizarraga F. Evaluación comparativa de los métodos de curtido con tara y glutaraldehído aplicados en piel de pollo. Universidad Nacional del Centro del Perú Unidad de posgrado de la Facultad de Ingeniería Química - 2015.

## **IX. ANEXOS**

Anexo 1: Tabulación de las absorbancias de la muestra y estándar de glutaraldehído obtenidas mediante el análisis a diferentes concentraciones. Para el parámetro de linealidad de sistema en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima - 2019.

Muestras	[Cu]	Abs. de la sol. muestra (Au)	Abs. sol. blanco de la muestra (Aub)	[Cs]	Abs de la solución estándar (As)	Abs. sol. Blanco del estándar (Asb)	p/v	al 2.0%	teórico
M1 - 80%		0.420	0.059		0.501	0.050	79.957	1.5991	1.6
M2 - 80%	49.9987	0.422	0.057	49.999	0.499	0.043	80.012	1.6002	1.6
M3 - 80%		0.422	0.058		0.498	0.047	80.702	1.6140	1.6
M1 - 90%		0.579	0.054		0.632	0.049	90.014	1.8003	1.8
M2 - 90%	49.9997	0.582	0.053	49.999	0.633	0.046	90.064	1.8013	1.8
M3 - 90%		0.574	0.053		0.628	0.049	89.937	1.7987	1.8
M1 - 100%		0.517	0.061		0.515	0.058	100.011	2.0002	2.0
M2 - 100%	49.9990	0.518	0.059	49.999	0.516	0.057	100.250	2.0050	2.0
M3 - 100%		0.520	0.063		0.517	0.059	100.001	2.0000	2.0
M1 - 110%		0.614	0.071		0.521	0.071	100.166	2.2036	2.2
M2 - 110%	49.9997	0.616	0.072	49.999	0.524	0.073	100.199	2.2044	2.2
M3 - 110%		0.612	0.071		0.522	0.074	100.159	2.2035	2.2
M1 - 120%		0.714	0.071		0.521	0.071	100.166	2.2036	2.2
M2 - 120%	49.9983	0.716	0.072	49.999	0.524	0.073	100.199	2.2044	2.2
M3 - 120%		0.712	0.071		0.522	0.074	100.159	2.2035	2.2

$$glutaraldehido \% = \left[ \frac{Au - aub}{As - Asb} \right] * \left( \frac{Cs}{Cu} \right) * 100$$

**Au:** Absorbancia de la solución de la muestra.

**Aub:** Absorbancia de la solución blanco de la muestra.

**As:** Absorbancia de la solución estándar.

**Asb:** Absorbancia de la solución blanco del estándar.

**Cs:** concentración del glutaraldehído en la solución estándar (ug/mL).

**Cu:** concentración de la solución de muestra.



Anexo 2. Tabulación de datos de concentración teórica y la concentración obtenida según el método de espectrofotometría UV-Visible para el glutaraldehído a diferentes concentraciones en el parámetro de linealidad de sistema en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima - 2019.

Concentración teórica (X)	Concentración Obtenida (Y)	XY	X <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>
1,60	1,5991	2,5586	2,5600	2,5571
1,60	1,6002	2,5603	2,5600	2,5606
1,60	1,6140	2,5824	2,5600	2,6050
1,80	1,8003	3,2405	3,2400	3,2411
1,80	1,8013	3,2423	3,2400	3,2447
1,80	1,7987	3,2377	3,2400	3,2353
2,00	2,0002	4,0004	4,0000	4,0008
2,00	2,0050	4,0100	4,0000	4,0200
2,00	2,0000	4,0000	4,0000	4,0000
2,20	2,2036	4,8479	4,8400	4,8559
2,20	2,2044	4,8497	4,8400	4,8594
2,20	2,2035	4,8477	4,8400	4,8554
2,40	2,4001	5,7602	5,7600	5,7605
2,40	2,4091	5,7818	5,7600	5,8038
2,40	2,3951	5,4820	5,7600	5,7365
$\Sigma X_i$	$\Sigma Y_i$	$\Sigma(X*Y)$	$\Sigma(X)^2$	$\Sigma(Y)^2$
30,00	30,0346	61,2678	61,2000	61,3361

Parámetros	Resultados
Intercepto (a)	0,0046
Pendiente (b)	0,99887
R	0,9999
r <sup>2</sup>	0,9998
Test de linealidad	
t <sub>exper</sub> (b)( r ) >>> t <sub>tablas</sub> ( 2,160)	436,7680
Intervalo de confianza para la pendiente	0,9939 -1,0038
Test de proporcionalidad	
t <sub>exper</sub> (a) <<< t <sub>tablas</sub> (2,160 )	0,9900
Intervalo de confianza de la variable dependiente	-0,9889-1,0088

Ecuación de la recta:

$$Y = b \cdot X + a$$

Dónde:

X : Concentración del analíto

Y : valor de la respuesta del analíto según el método.

b : valor de la pendiente de la recta

a.: valor del intercepto de la recta con el eje “y”

Anexo 3. Concentraciones teóricas y obtenidas según el método de espectrofotometría UV-Visible para el glutaraldehído y el factor hallado para cada intersección de la linealidad del sistema realizado en el laboratorio. Roker Perú S.A. Lima - 2019.

Muestras	Concentración teórica (y)	Concentración obtenido (x)	factor $f=y_i/x_i$
M 1 - 80%	1,60	1,5991	0,9994
M 2 - 80%	1,60	1,6002	1,0001
M 3 - 80%	1,60	1,6140	1,0088
M 1 - 90%	1,80	1,8003	1,0002
M 2 - 90%	1,80	1,8013	1,0007
M 3 - 90%	1,80	1,7987	0,9993
M 1 - 100%	2,00	2,0002	1,0001
M 2 - 100%	2,00	2,0050	1,0025
M 3 - 100%	2,00	2,0000	1,0000
M 1 - 110%	2,20	2,2036	1,0016
M 2 - 110%	2,20	2,2044	1,0020
M 3 - 110%	2,20	2,2035	1,0016
M 1 - 120%	2,40	2,4001	1,0000
M 2 - 120%	2,40	2,4091	1,0038
M 3 - 120%	2,40	2,3951	0,9980
SUMA			15,0181
PROMEDIO			1,0012
DESVIACIÓN ESTÁNDAR			0,0025
COFICIENTE DE VARIANZA (CV%)			0,2544

Anexo 4. Tabulación de las absorbancias de la muestra y estándar de glutaraldehído obtenidas mediante el análisis a diferentes concentraciones. Para el parámetro de linealidad de método Roker Perú S.A. Lima -2019.

Muestras	[ ] de la sol. muestra (Cu)	Abs. de la sol. muestra (Au)	Abs. sol. blanco de la muestra (Aub)	[ ] de Glutaral en la sol. Estándar (Cs)	Abs de la solución estándar (As)	Abs. sol. Blanco del estándar (Asb)	[ ] p/v	[ ] al 2.0%	[ ] teórico
M1 - 80%		0,416	0,057		0,501	0,053	80,047	1,601	1,60
M2 - 80%	49,9983	0,417	0,058	49,9990	0,499	0,049	79,747	1,595	1,60
M3 - 80%		0,418	0,056		0,498	0,050	80,797	1,616	1,60
M1 - 90%		0,578	0,054		0,632	0,049	89,851	1,797	1,80
M2 - 90%	50,0003	0,582	0,053	49,9990	0,633	0,046	90,045	1,801	1,80
M3 - 90%		0,575	0,053		0,628	0,049	90,108	1,802	1,80
M1 - 100%		0,511	0,061		0,515	0,058	99,995	2,000	2,00
M2 - 100%	49,9992	0,512	0,059	49,9990	0,516	0,057	10,242	2,005	2,00
M3 - 100%		0,514	0,063		0,517	0,059	99,978	2,000	2,00
M1 - 110%		0,513	0,071		0,521	0,071	99,889	2,198	2,20
M2 - 110%	50,0003	0,515	0,072	49,9990	0,524	0,073	99,903	2,198	2,20
M3 - 110%		0,512	0,071		0,522	0,074	100,138	2,203	2,20
M1 - 120%		0,739	0,071		0,694	0,069	100,966	2,397	2,40
M2 - 120%	49,9980	0,732	0,069	49,9990	0,690	0,070	100,991	2,398	2,40
M3 - 120%		0,731	0,069		0,692	0,073	100,013	2,398	2,40

$$\text{glutaraldehído \%} = \left[ \frac{Au - aub}{As - Asb} \right] * \left( \frac{Cs}{Cu} \right) * 100$$

**Au:** Absorbancia de la solución de la muestra.

**Aub:** Absorbancia de la solución blanco de la muestra.

**As:** Absorbancia de la solución estándar.

**Asb:** Absorbancia de la solución blanco del estándar.

**Cs:** concentración del Glutaraldehído en la solución estándar (ug/ml).

**Cu:** concentración de la solución de muestra.

Anexo 5: Tabulación de datos de concentración teórica y la concentración obtenida según el método de espectrofotometría UV-Visible para el glutaraldehído a diferentes concentraciones en el parámetro de linealidad de método Roker Perú S.A. Lima -2019.

Concentración teórico (X)	Concentración Obtenida (Y)	XY	X <sup>2</sup>	Y <sup>2</sup>
1,60	1,6009	2,5614	2,560	2,563
1,60	1,5949	2,5518	2,560	2,544
1,60	1,6159	2,5854	2,560	2,611
1,80	1,7970	3,2346	3,240	3,229
1,80	1,8009	3,2416	3,240	3,243
1,80	1,8022	3,2439	3,240	3,248
2,00	1,9999	3,9998	4,000	4,000
2,00	2,0048	4,0096	4,000	4,019
2,00	1,9996	3,9992	4,000	3,998
2,20	2,1976	4,8347	4,840	4,829
2,20	2,1979	4,8354	4,840	4,831
2,20	2,2030	4,8466	4,840	4,853
2,40	2,3973	5,7535	5,760	5,747
2,40	2,3978	5,7547	5,760	5,749
2,40	2,3983	5,7559	5,760	5,752
$\Sigma X_i$	$\Sigma Y_i$	$\Sigma(X*Y)$	$\Sigma(X)^2$	$\Sigma(Y)^2$
30,00	30,0080	61,2084	61,2000	61,2171
Parámetros			Resultados	
Intercepto (a)			0,0133	
Pendiente (b)			0,9936	
R			0,9999	
r <sup>2</sup>			0,9998	
Test de linealidad				
t <sub>exper</sub> (b)( r ) >>>t <sub>tablas</sub> ( 2,160)			227,0484	
Intervalo de confianza para la pendiente			0,9934 -0,9937	
Test de proporcionalidad				
t <sub>exper</sub> (a) <<< t <sub>tablas</sub> (2,160 )			0,3643	
Intervalo de confianza de la variable dependiente			-0,0654-0,0919	

#### Cálculo de la recta de regresión:

Ecuación de la recta:

$$Y = b * X + a$$

Dónde:

X : Concentración del analíto

Y : valor de la respuesta del analíto según el método.

b : valor de la pendiente de la recta.

a : valor del intercepto de la recta con el eje "y"

Anexo 6: Concentraciones teóricas y obtenidas según el método de espectrofotometría UV-Visible para el glutaraldehído y el factor hallado para cada intersección de la linealidad del método realizado en el laboratorio. Roker Perú S.A. Lima - 2019.

Muestras	Concentración teórica (y)	Concentración obtenido (x)	factor $f=y_i/x_i$
M 1 - 80%	1,60	1,6009	1,0006
M 2 - 80%	1,60	1,5949	0,9968
M 3 - 80%	1,60	1,6159	1,0099
M 1 - 90%	1,80	1,7970	0,9983
M 2 - 90%	1,80	1,8009	1,0005
M 3 - 90%	1,80	1,8022	1,0012
M 1 - 100%	2,00	1,9999	1,0000
M 2 - 100%	2,00	2,0048	1,0024
M 3 - 100%	2,00	1,9996	0,9998
M 1 - 110%	2,20	2,1976	0,9989
M 2 - 110%	2,20	2,1979	0,9990
M 3 - 110%	2,20	2,2030	1,0014
M 1 - 120%	2,40	2,3973	0,9989
M 2 - 120%	2,40	2,3978	0,9991
M 3 - 120%	2,40	2,3983	0,9993
SUMA			15,0123
PROMEDIO			1,0004
DESVIACIÓN ESTÁNDAR			0,0030
COFICIENTE DE VARIANZA (CV%)			0,2965

Anexo 7. Concentraciones obtenida y porcentaje de recuperación para el glutaraldehído en las muestras enriquecidas con placebo en el parámetro de exactitud en Roker Perú S.A. Lima - 2019

Muestras	[ ] de la sol. muestra (Cu)	Abs. de la sol. muestra (Au)	Abs. sol. blanco de la muestra (Aub)	[ ] de Glutaral en la sol. Estandar (ug/m) (Cs)	Abs de la solución estanda ( As)	Abs. sol. Blanco del estanda (Asb)	[ ] p/v	[ ] al 2.0%	% REC
M1 - 80%		0,525	0,054		0,518	0,049	100,317	1,605	100,31
M2 - 80%	49,9983	0,521	0,052	49,999	0,519	0,048	99,537	1,593	99,538
M3 - 80%		0,523	0,053		0,517	0,048	100,205	1,603	100,20
M1 - 100%		0,523	0,050		0,522	0,048	100,019	2,000	100,02
M2 - 100%	49,9990	0,520	0,049	49,999	0,523	0,051	100,038	2,001	100,04
M3 - 100%		0,523	0,050		0,524	0,052	100,432	2,009	100,43
M1 - 120%		0,596	0,074		0,581	0,048	99,848	2,396	99,846
M2 - 120%	49,9980	0,599	0,076	49,999	0,582	0,049	100,010	2,400	100,00
M3 - 120%		0,598	0,076		0,579	0,047	100,016	2,400	100,01
Parámetros								Resultados	
Numero de determinaciones									9
Grados de libertad (g.l) n-1									8
Suma % Rec									900,423
Promedio									100,047
Desviación estándar (S)									0,262013
Coeficiente de Variación (CV)									0,2618
t <sub>tabla(n-1)</sub>									2,306
t <sub>exp</sub>									-0,5388
$T_{exp} \ll t_{tabla}$									

Anexo 8. Muestras preparadas, concentraciones obtenidas y el porcentaje de recuperación del glutaraldehído para el parámetro de precisión intermedia – Repetibilidad en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima - 2019.

Muestra	¶ de la sol. muestra (Cu)	Abs de la sol. muestra (Au)	Abs de la sol. Blanco de la muestra (Aub)	¶ de Glutaraldehído en la sol. Estandar (ug/mL) (Cs)	Abs de la solución estandar (As)	Abs de la sol. Blanco del estandar (Asb)	¶ p/v	¶ 2.0%	% de REC	
100-1	50,00	0,523	0,060	50,0020	0,518	0,057	100,647	2,0129	100,6450	
100-1		10	0,523		0,062	0,519	0,058	100,212	2,0042	100,2100
100-1			0,522		0,062	0,520	0,059	99,995	1,9999	99,950
100-2	49,99	0,525	0,067	49,9992	0,512	0,053	100,029	2,0006	100,0300	
100-2		80	0,525		0,069	0,514	0,059	100,473	2,0095	100,4750
100-2			0,522		0,065	0,510	0,053	100,252	2,0050	100,2500
100-3	49,99	0,524	0,063	50,0000	0,515	0,054	100,212	2,0042	100,2100	
100-3		90	0,523		0,064	0,514	0,055	100,212	2,0042	100,2100
100-3			0,524		0,066	0,514	0,055	99,994	1,9999	99,9950
100-4	49,99	0,525	0,060	50,0020	0,520	0,056	100,442	2,0088	100,4400	
100-4		90	0,526		0,062	0,520	0,056	100,226	2,0045	100,2250
100-4			0,523		0,059	0,520	0,056	100,226	2,0045	100,2250
100-5	49,99	0,526	0,067	49,9992	0,512	0,053	100,210	2,0042	100,2100	
100-5		90	0,525		0,066	0,512	0,053	100,210	2,0042	100,2100
100-5			0,520		0,065	0,512	0,057	100,210	2,0042	100,2100
100-6	50,00	0,525	0,067	50,0000	0,513	0,054	100,018	2,0004	100,0200	
100-6		20	0,523		0,069	0,509	0,053	99,796	1,9959	99,7950
100-6			0,527		0,068	0,513	0,054	100,236	2,0047	100,2350

Anexo 9. Muestras preparadas, analizadas por diferentes analistas y las concentraciones recuperadas de glutaraldehído para el parámetro de precisión intermedia en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima -2019

Mtra	[]s de la sol. muestra (Cu)	Abs de la sol. muestra (Au)	Abs de la sol. Blanco de la muestra (Aub)	[]de Glutaral en la sol. Estandar (ug/m) (Cs)	Abs de la solución estandar (As)	Abs de la sol. Blanco del estandar (Asb)	[] p/v	% DE REC
100-1		0,523	0,060		0,518	0,057	100,647	100,6450
100-1	50,0010	0,523	0,062	50,002	0,519	0,058	100,212	100,2100
100-1		0,522	0,062		0,520	0,059	99,995	99,9950
100-2		0,525	0,067		0,512	0,053	100,29	100,0300
100-2	49,9980	0,525	0,069	49,999	0,514	0,059	100,473	100,4750
100-2		0,522	0,065		0,510	0,053	100,252	100,2500
100-3		0,524	0,063		0,515	0,054	100,212	100,2100
100-3	49,9990	0,523	0,064	50,000	0,514	0,055	100,212	100,2100
100-3		0,524	0,066		0,514	0,055	99,994	99,9950
100-4		0,525	0,060	50,002	0,520	0,056	100,442	100,4400
100-4	49,9990	0,526	0,062		0,520	0,056	100,226	100,2250
100-4		0,523	0,059		0,520	0,056	100,226	100,2250
100-5		0,526	0,067		0,512	0,053	100,210	100,2100
100-5	49,9990	0,525	0,066	49,999	0,512	0,053	100,210	100,2100
100-5		0,520	0,065		0,512	0,057	100,210	100,2100
100-6		0,525	0,067		0,513	0,054	100,018	100,0200
100-6	50,0020	0,523	0,069	50,000	0,509	0,053	99,796	99,7950
100-6		0,527	0,068		0,513	0,054	100,236	100,2350
100-1		0,524	0,065		0,517	0,057	100,056	100,0550
100-1	49,9980	0,522	0,065	50,000	0,518	0,058	99,620	99,6200
100-1		0,524	0,065		0,516	0,057	100,274	100,2750
100-2		0,522	0,058		0,519	0,054	100,018	100,0200
100-2	49,9984	0,523	0,057	50,000	0,515	0,048	100,019	100,0200
100-2		0,522	0,064		0,516	0,057	100,065	100,0650
100-3		0,523	0,065		0,516	0,058	100,206	100,2050
100-3	49,9990	0,524	0,064	50,002	0,516	0,055	99,989	99,9900
100-3		0,521	0,060		0,516	0,055	100,206	100,2050
100-4		0,523	0,063		0,518	0,057	100,031	100,0300
100-4	49,9980	0,522	0,061	50,002	0,518	0,056	100,031	100,0300
100-4		0,520	0,061		0,518	0,058	100,030	100,0300
100-5		0,521	0,058		0,516	0,052	100,056	100,0550
100-5	49,9990	0,522	0,060	50,000	0,516	0,053	100,055	100,0550
100-5		0,523	0,060		0,516	0,052	100,052	100,0500
100-6		0,521	0,061		0,512	0,051	100,066	100,0650
100-6	49,9980	0,520	0,057	50,000	0,512	0,048	100,068	100,0700
100-6		0,524	0,067		0,512	0,053	99,847	99,8450



Anexo 10. Resultado del parámetro de Selectividad de método, de acuerdo al estrés sometido a las muestras y de sustancias relacionadas (analito más placebo) solo en el laboratorio Roker Perú S.A. Lima -2019

Muestra	[]s de la sol. muestra ( Cu)	Abs de la sol. muestra (Au)	Abs de la sol. Blanco de la muestra ( Aub)	[]de Glutaraldehído en la sol. estándar (ug/ml) (Cs)	Abs de la solución estándar (As)	Abs de la sol. Blanco del estándar (Asb)	[] p/v	% DE REC
<b>Muestra</b>	49,9980	0,521	0,060	49,999	0,518	0,057	100,212	100,2100
		0,522	0,062		0,519	0,058	99,995	99,9950
		0,524	0,064		0,519	0,058	100,035	100,0350
<b>Placebo</b>	49,9990	0,000	0,000	50,001	0,000	0,000	0,000	0,0000
		0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,0000
		0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,0000
<b>Blanco</b>	50,0000	0,000	0,000	50,000	0,000	0,000	0,000	0,0000
		0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,0000
		0,000	0,000		0,000	0,000	0,000	0,0000
<b>Hidrólisis Alcalina</b>	49,9990	0,395	0,089	49,998	0,466	0,066	76,667	76,6650
		0,390	0,088		0,464	0,067	76,229	76,2300
		0,388	0,086		0,465	0,068	76,236	76,2350
<b>Hidrólisis ácida</b>	49,9990	0,484	0,074	49,999	0,466	0,056	100,210	100,2100
		0,482	0,071		0,466	0,055	100,240	100,2400
		0,487	0,071		0,470	0,054	100,210	100,2100
<b>Termólisis</b>	49,9990	0,521	0,060	50,000	0,518	0,057	100,242	100,2400
		0,522	0,062		0,519	0,058	100,025	100,0250
		0,524	0,064		0,519	0,058	100,025	100,0250
<b>Oxidación</b>	49,9980	0,466	0,07	49,999	0,463	0,065	99,738	99,7400
		0,464	0,068		0,462	0,064	99,738	99,7400
		0,469	0,072		0,463	0,063	99,490	99,4900

Anexo 11. Resultado del parámetro de Robustez, sujetas a cambios en el laboratorio



Roker Perú S.A. Lima - 2019

Muestras	[]s de la sol. muestra ( Cu)	Abs de la sol. muestra ( Au)	Abs de la sol. Blanco de la muestra ( Aub)	[]de Glutaraldehído en la sol. estándar (ug/ml) (Cs)	Abs de la solución estándar ( As)	Abs de la sol. Blanco del estándar ( Asb)	[] p/v	[] adquirida	[] teórica	% DE REC
M1	50,0010	0.514	0.061	49,999	0.509	0.055	100.082	2.0016	2	100.0800
M2		0.513	0.061		0.508	0.055	99.993	1.9999	2	99.9950
M3		0.513	0.064		0.509	0.058	99.770	1.9954	2	99.7700
M1	50,0021	0.515	0.059	50,001	0.508	0.054	100.694	2.0139	2	100.6950
M2		0.514	0.065		0.510	0.058	99.587	1.9917	2	99.5850
M3		0.514	0.066		0.510	0.059	99.585	1.9917	2	99.5850
M1	49,9990	0.514	0.064	50,000	0.509	0.055	99.413	1.9883	2	99.4150
M2		0.513	0.059		0.510	0.054	99.769	1.9954	2	99.7700
M3		0.515	0.063		0.508	0.054	99.767	1.9953	2	99.7650
M1	49,9987	0.514	0.059	49,998	0.508	0.054	100.442	2.0088	2	100.4400
M2		0.514	0.065		0.510	0.058	99.556	1.9911	2	99.5550
M3		0.514	0.066		0.510	0.059	99.555	1.9911	2	99.5550
M1	50,0008	0.514	0.064	49,999	0.509	0.055	99.341	1.9868	2	99.3400
M2		0.515	0.058		0.510	0.054	100.443	2.0089	2	100.4450
M3		0.513	0.063		0.508	0.054	99.341	1.9868	2	99.3400
M1	49,9990	0.515	0.061	50,001	0.509	0.055	100.206	2.0041	2	100.2050
M2		0.514	0.061		0.508	0.055	100.206	2.0041	2	100.2050
M3		0.512	0.061		0.508	0.054	99.544	1.9909	2	99.5450
M1	50,0008	0.513	0.061	49,999	0.509	0.056	100.002	2.0000	2	100.0000
M2		0.514	0.063		0.510	0.058	100.002	2.0000	2	100.0000
M3		0.515	0.057		0.508	0.05	100.224	2.0045	2	100.2250
M1	49,9985	0.516	0.06	50,000	0.508	0.052	100.227	2.0045	2	100.2250
M2		0.515	0.057		0.508	0.05	100.227	2.0045	2	100.2250
M3		0.515	0.061		0.507	0.054	100.448	2.0090	2	100.4500





Anexo 12. Fórmula cuali-cuantitativa del producto para cada 100 mL

MATERIA PRIMA	CANTIDAD
Glutaraldehído	2,0 g
Alcohol etílico	30,0g
Agua Purificada c.s.p	100,00 mL





Anexo 13. Diagrama de solución buffer y la hidroxilamina.

SOLUCIÓN AMORTIGUADORA	SOLUCIÓN DE CLORHIDRATO DE HIDROXILAMINA
 <p><b>Solución A:</b> pesar 2,59 g de fosfato monobásico de potasio y 6,77 g de fosfato dibásico de sodio anhidro en matraz volumétrico 1000 ml.</p>	 <p><b>Solución B:</b> Pesar 0,0175 g de hidroxilamina diclorhidrato en una Fiola de 250 ml, disolver en solución amortiguadora y enrasar con la misma así se obtendrá los 70 µg/ml de clorhidrato de hidroxilamina.</p>

Anexo 14: diagrama de dilución del estándar de glutaraldehído

Primera dilución del estándar	Segunda dilución del estándar	Terceero el análisis
<div data-bbox="264 1088 604 1267" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">                     Concentración de 2,5 g en matraz volumétrico de 100 mL.                 </div>  <div data-bbox="352 1429 596 1594" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-left: 10px;"> <math display="block">m(g) = \frac{[2.5] \times 100}{[st]}</math> </div>	<div data-bbox="676 1088 994 1267" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">                     Concentración de 50µg/ml en matraz volumétrico de 500 ml.                 </div>  <div data-bbox="788 1361 1018 1675" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-left: 10px;">                     tomar 1ml de la primera dilución a un matraz volumétrico de 500 ml y llevar a volumen final con agua purificada.                 </div>	<div data-bbox="1075 1061 1393 1267" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <b>Solución blanco del estándar:</b> Agregar 10.0 mL de solución estándar y 10.0ml de solución A en un matraz volumétrico de ...                 </div>  <div data-bbox="1107 1435 1425 1704" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-left: 10px;"> <b>Solución estándar del estándar:</b> Agregar 10 ml de solución estándar y 10 ml solución B a un matraz volumétrico 50 ml y diluir con agua a volumen mezclar y                 </div> 

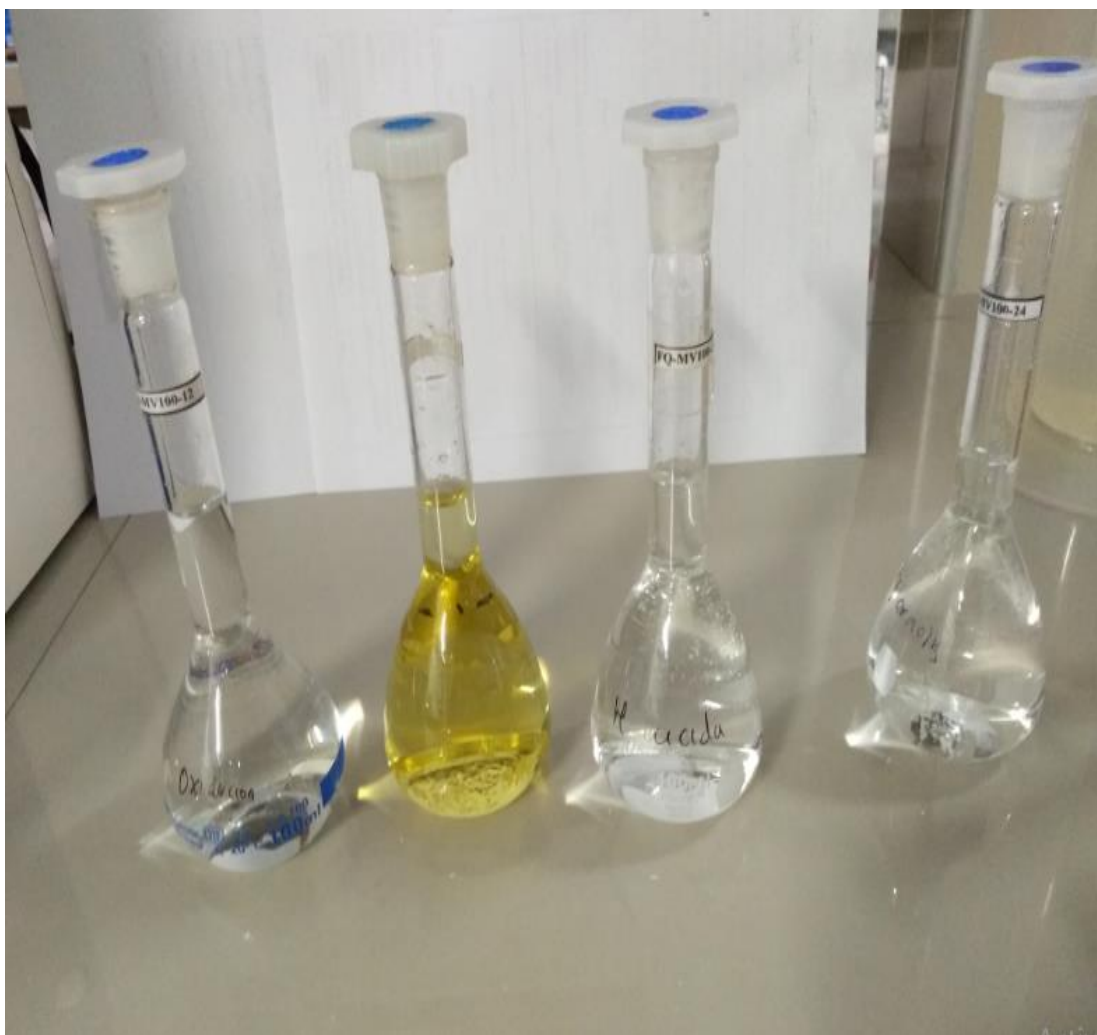
Anexo 15: Diagrama de preparación de la muestra de glutaraldehído.

Primera dilución muestra	Segunda dilución muestra	Tercero el análisis
<p data-bbox="245 495 564 757"> <math>C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2</math>  <math>2,0 \cdot V_1 = 0,1 \cdot 100 \text{ml}</math>                      5ml multiplicado por la densidad.                 </p> <p data-bbox="336 869 555 1093">                     Concentración de 0,1 g en matraz volumétrico de llevar a volumen 100 ml.                 </p> 	<p data-bbox="592 495 884 757">                     Tomar 5ml de la primera dilución a un matraz volumétrico de 100 ml y llevar a volumen final con agua purificada.                 </p> <p data-bbox="683 869 884 1093">                     Concentración de 50µg/ml en matraz volumétrico de 100 ml.                 </p> 	<p data-bbox="927 495 1251 734"> <b>Solución blanco de la muestra:</b> Agregar 10ml de solución muestra y 10ml de solución A en matraz volumétrico de 50 ml y diluir con agua a volumen.                 </p>  <p data-bbox="906 936 1289 1205"> <b>Solución muestra de la muestra:</b> matracas Agregar 10ml de la solución muestra y 10 ml de solución B a cada matraz volumétrico de 50 ml, diluir con agua a volumen mezclar y dejar un reposo durante 25 minutos.                 </p> 

Anexo 16: Preparación de las muestras.



Anexo 17: Muestras del parámetro de selectividad (muestras sometidas a diferentes tipos de estrés).



Anexo 18. Certificado de materiales de vidrio.

**CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN** Página 1 de 1

**N° CVU-009-2018**  
 Fecha de emisión: 2018-02-16  
 Expediente: 1946-2018

**UNIDAD BAJO PRUEBA:** PICNÓMETRO  
 Marca: ISOLAB  
 Modelo: No Indica  
 Serie: 119  
 Material: Boro 3.3  
 Identificación: P-10-02 (\*)  
 Ubicación: No Indica

Capacidad Nominal: 10,136 ml  
 División de escala: No Aplica  
 Temp. de Referencia: 20 °C  
 Tipo: Ground-in Thermometer  
 Procedencia: Alemania

**SOLICITANTE:** LABORATORIO ROKER PERU S.A.  
 Dirección: Cal. La Milla Nro. 220 Urb. La Milla - San Martín de Porres - Lima - Lima

**DE LA CALIBRACIÓN:** Fecha: 2018-02-15  
 Lugar: Laboratorio de Calibración de UNIMETRO S.A.C.  
 Método: Según el PC-015 "Procedimiento para la Calibración de Material Volumétrico de Vidrio", 5ta. Edición, 2017, INACAL-DM.

**RESULTADO DE LAS MEDICIONES:**

Volumen Nominal (mL)(***)	Volumen Contenido (mL)	Desviación (mL)	Incertidumbre (± mL)	Error Máximo Permissible (**)
10,136	10,1416	0,0056	0,0025	1

La incertidumbre de la medición que se presenta está basada en una incertidumbre estándar multiplicado por un factor de cobertura k=2, el cual proporciona un nivel de confianza de aproximadamente 95 %.

**CONDICIONES AMBIENTALES:**


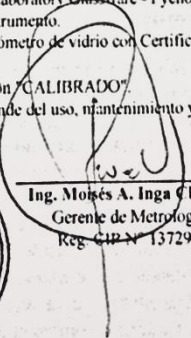
	Inicial	Final
Temperatura (°C)	20,5	20,8
Humedad Relativa (%HR)	56,0	59,0

**PATRONES DE REFERENCIA:**

Trazabilidad	Patrón utilizado	Certificado de Calibración
Patrones de referencia del INACAL-DM	Balanza - Clase I Alcance: 220 g x 0,0001 g	CMU-016-2018 - UNIMETRO S.A.C.
Patrones de referencia del INACAL-DM	Termómetro patrón de 0,01 °C de resolución	LT-027-2018 INACAL-DM

**OBSERVACIONES:**

- (\*) Identificación asignada por LABORATORIOS ROKER PERU S.A., grabada en una etiqueta adherida a la caja del instrumento
- (\*\*) Según norma ISO 3507 - 1999 "Laboratory Glassware - Pycnometers"
- (\*\*\*) Valor nominal grabado en el instrumento.
- El instrumento forma parte de un picnómetro de vidrio con Certificado de Calibración N° CTU-342-2018 emitido por UNIMETRO S.A.C.
- Se colocó una etiqueta con la indicación "CALIBRADO".
- La periodicidad de la calibración depende del uso, mantenimiento y conservación del instrumento.


  

  
**Ing. Moisés A. Inga Chucos**  
 Gerente de Metrología  
 Reg. CIP N° 137294



Anexo 19. Certificado de calibración de termómetro.

**CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN** Página 1 de 1

N° **CTU-342-2018**  
 Fecha de emisión: 2018-02-16  
 Expediente: 1946-2018

**UNIDAD BAJO PRUEBA:** **TERMÓMETRO DE LIQUIDO EN VIDRIO**  
 Marca: ISOLAB  
 Modelo: No Indica  
 Serie: 119  
 Identificación: P-10-02  
 Ubicación: No Indica

Rango de indicación: 10 °C a 40 °C  
 División mínima: 0,5 °C  
 Procedencia: Alemania  
 Líquido: Mercurio

**SOLICITANTE:** LABORATORIO ROKER PERU S.A.  
 Dirección: Cal. La Milla Nro. 220 Urb. La Milla - San Martín de Porres - Lima - Lima.

**DE LA CALIBRACIÓN:** Fecha: 2018-02-15  
 Lugar: Laboratorio de Temperatura de UNIMETRO S.A.C.  
 Método: La calibración se efectuó mediante el método de comparación directa Tomando como referencia la PC-017 "Procedimiento para la calibración de termómetros digitales", 1ra. Edición, Diciembre 2012, SNM-INDECOPI.

**RESULTADO DE LAS MEDICIONES:**

INDICACIÓN TERMÓMETRO (°C)	CORRECCIÓN (°C)	TCV (°C)	INCERTIDUMBRE (°C)
20,0	-0,2	19,8	0,3

Temperatura Convencionalmente Verdadera (TCV) = Indicación del termómetro + Corrección  
 La incertidumbre de la medición que se presenta esta basada en una incertidumbre estándar multiplicado por un factor de cobertura k=2, el cual proporciona un nivel de confianza de aproximadamente 95 %.

**CONDICIONES AMBIENTALES:**


	Inicial	Final
Temperatura (°C)	20,8	20,6
Humedad Relativa (%aHR)	58,0	60,0
Tiempo de Estabilización	30 min	

**PATRONES DE REFERENCIA:**

Trazabilidad	Patrón utilizado	Certificado de Calibración
Patrones de referencia del INACAL - DM	Termómetro patrón de 0,01 °C de resolución	LT-026-2018 INACAL-DM
Patrones de referencia del INACAL - DM	Termómetro patrón de 0,01 °C de resolución	LT-027-2018 INACAL-DM

**OBSERVACIONES:**

- El instrumento forma parte de un picnómetro de vidrio con Certificado de Calibración N° CVU-009-2018 emitido por UNIMETRO S.A.C.
- (\* Identificación asignada por LABORATORIO ROKER PERU S.A., grabada en una etiqueta adherida a la caja del instrumento.
- Se colocó una etiqueta con la indicación "CALIBRADO"
- La periodicidad de la calibración depende del uso, mantenimiento y conservación del instrumento.


  
 Ing. Moisés A. Inga Chucos  
 Gerente de Metrología  
 Reg. CIP N° 137294

PROHIBIDA SU REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL DE ESTE DOCUMENTO SIN AUTORIZACION ESCRITA DE UNIMETRO

Anexo 20. Equipo de espectrofotómetro UV-Visible.



Anexo 17: Muestras del parámetro de selectividad (muestras sometidas a diferentes tipos de estrés).



Anexo 18. Certificado de materiales de vidrio.

**CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN** Página 1 de 1

**N° CVU-009-2018**  
 Fecha de emisión: 2018-02-16  
 Expediente: 1946-2018

**UNIDAD BAJO PRUEBA:** PICNÓMETRO  
 Marca: ISOLAB  
 Modelo: No Indica  
 Serie: 119  
 Material: Boro 3,3  
 Identificación: P-10-02 (\*)  
 Ubicación: No Indica

Capacidad Nominal: 10,136 ml  
 División de escala: No Aplica  
 Temp. de Referencia: 20 °C  
 Tipo: Ground-in Thermometer  
 Procedencia: Alemania

**SOLICITANTE:** LABORATORIO ROKER PERU S.A.  
 Dirección: Cal. La Milla Nro. 220 Urb. La Milla - San Martín de Porres - Lima - Lima

**DE LA CALIBRACIÓN:** Fecha: 2018-02-15  
 Lugar: Laboratorio de Calibración de UNIMETRO S.A.C.  
 Método: Según el PC-015 "Procedimiento para la Calibración de Material Volumétrico de Vidrio", 5ta. Edición. 2017, INACAL-DM.

**RESULTADO DE LAS MEDICIONES:**

Volumen Nominal (mL)(***)	Volumen Contenido (mL)	Desviación (mL)	Incertidumbre (± mL)	Error Máximo Permissible (**)
10,136	10,1416	0,0056	0,0025	1

La incertidumbre de la medición que se presenta esta basada en una incertidumbre estándar multiplicado por un factor de cobertura k=2, el cual proporciona un nivel de confianza de aproximadamente 95 %.

**CONDICIONES AMBIENTALES:**

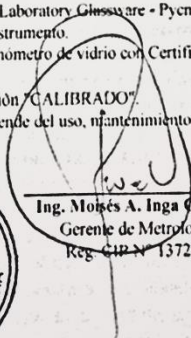
	Inicial	Final
Temperatura (°C)	20,5	20,8
Humedad Relativa (%HR)	56,0	59,0


**PATRONES DE REFERENCIA:**

Trazabilidad	Patrón utilizado	Certificado de Calibración
Patrones de referencia del INACAL -DM	Balanza - Clase I Alcance 220 g x 0,0001 g	CMU-016-2018 - UNIMETRO S.A.C
Patrones de referencia del INACAL-DM	Termómetro patrón de 0,01 °C de resolución	LT-027-2018 INACAL-DM

**OBSERVACIONES:**

- (\*) Identificación asignada por LABORATORIOS ROKER PERU S.A., grabada en una etiqueta adherida a la caja del instrumento
- (\*\*) Según norma ISO 3507 - 1999 "Laboratory Glassware - Pycnometers"
- (\*\*\*) Valor nominal grabado en el instrumento.
- El instrumento forma parte de un pycnómetro de vidrio con Certificado de Calibración N° CTU-342-2018 emitido por UNIMETRO S.A.C.
- Se colocó una etiqueta con la indicación "CALIBRADO".
- La periodicidad de la calibración depende del uso, mantenimiento y conservación del instrumento.

  
 Ing. Moisés A. Inga Chucos  
 Gerente de Metrología  
 Reg. CIP N° 137294



Anexo 19. Certificado de calibración de termómetro.

**CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN** Página 1 de 1

**N° CTU-342-2018**  
 Fecha de emisión: 2018-02-16  
 Expediente: 1946-2018

**UNIDAD BAJO PRUEBA: TERMÓMETRO DE LIQUIDO EN VIDRIO**

Marca: ISOLAB Modelo: No Indica Serie: 119 Identificación: P-10-02 Ubicación: No Indica	Rango de indicación: 10 °C a 40 °C División mínima: 0,5 °C Procedencia: Alemania Líquido: Mercurio
---	---

**SOLICITANTE: LABORATORIO ROKER PERU S.A.**  
 Dirección: Cal. La Milla Nro. 220 Urb. La Milla - San Martín de Porres - Lima - Lima.

**DE LA CALIBRACIÓN:** Fecha: 2018-02-15  
 Lugar: Laboratorio de Temperatura de UNIMETRO S.A.C.  
 Método: La calibración se efectuó mediante el método de comparación directa Tomando como referencia la PC-017 "Procedimiento para la calibración de termómetros digitales", 1ra. Edición, Diciembre 2012, SNM-INDECOPI.

**RESULTADO DE LAS MEDICIONES:**

INDICACIÓN TERMÓMETRO (°C)	CORRECCIÓN (°C)	TCV (°C)	INCERTIDUMBRE (°C)
20,0	-0,2	19,8	0,3

Temperatura Convencionalmente Verdadera (TCV) = Indicación del termómetro + Corrección  
 La incertidumbre de la medición que se presenta esta basada en una incertidumbre estándar multiplicado por un factor de cobertura k=2, el cual proporciona un nivel de confianza de aproximadamente 95 %.

**CONDICIONES AMBIENTALES:**


	Inicial	Final
Temperatura (°C)	20,8	20,6
Humedad Relativa (%HR)	58,0	60,0
Tiempo de Estabilización	30 min.	

**PATRONES DE REFERENCIA:**

Trazabilidad	Patrón utilizado	Certificado de Calibración
Patrones de referencia del INACAL - DM	Termómetro patrón de 0,01 °C de resolución	LT-026-2018 INACAL-DM
Patrones de referencia del INACAL - DM	Termómetro patrón de 0,01 °C de resolución	LT-027-2018 INACAL-DM

**OBSERVACIONES:**

- El instrumento forma parte de un picnómetro de vidrio con Certificado de Calibración N° CVU-009-2018 emitido por UNIMETRO S.A.C.
- (\*) Identificación asignada por LABORATORIO ROKER PERU S.A., grabada en una etiqueta adherida a la caja del instrumento.
- Se colocó una etiqueta con la indicación "CALIBRADO"
- La periodicidad de la calibración depende del uso, mantenimiento y conservación del instrumento.



Ing. Moisés A. Inga Chuco  
 Gerente de Metrología  
 R.C. CIP N° 137294

PROHIBIDA SU REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL DE ESTE DOCUMENTO SIN AUTORIZACION ESCRITA DE UNIMETRO

Anexo 20. Equipo de espectrofotómetro UV-Visible.



Anexo 21: Matriz de consistencia.

**TÍTULO:** Validación de técnica analítica por espectrofotometría UV-Visible para la determinación cuantitativa de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico. Lima – 2020

**PERSONAL INVESTIGADOR: BERMUDO HUARACA, Joel**

Título	Problema	Objetivos	Marco teórico	Hipótesis	Variables e indicadores	Metodología
Validación de técnica analítica por espectrofotometría UV-Visible para la determinación cuantitativa de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico. Lima – 2020	¿La técnica analítica desarrollada por espectrofotometría UV-Visible para la determinación cuantitativa de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico cumplirá con los parámetros de desempeño establecidos para una validación?	<p><b>1.Objetivo general.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Validar la técnica analítica por espectrofotometría UV-Visible para la determinación cuantitativa de Glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico.</li> </ul> <p><b>2. Objetivos Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Desarrollar los parámetros validación de la técnica analítica cumpliendo las exigencias de validación como: linealidad (linealidad sistema y linealidad de método exactitud, precisión (precisión intermedia y repetibilidad), selectividad y robustez</li> <li>Determinar la confiabilidad seguridad de la técnica analítica cuantitativa de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico.</li> </ul>	1.Validación 2- Espectrofotómetro 3.Teoría de Lambert Beer 4.Tipos de dispositivo médico 5.. Glutaraldehído	<p><b>H<sub>0</sub></b> : La validación de la técnica analítica por Espectrofotometría UV-Visible para la determinación cuantitativa de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico cumple con todas las exigencias y con todos los parámetros de validación.</p> <p><b>H<sub>a</sub></b> : La validación de la técnica analítica por Espectrofotometría UV-Visible para la determinación cuantitativa de Glutaraldehído 2 % como dispositivo médico no cumple con todas las exigencias y con todos los parámetros de validación.</p>	<p><b>Variable:</b> Validación de técnica analítica</p> <p><b>Indicadores</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Linealidad</li> <li>Exactitud</li> <li>Precisión</li> <li>Especificidad</li> <li>Robustez</li> </ul>	<p><b>Tipo de investigación</b> Descriptivo.</p> <p><b>Población:</b> Lote 5 litros de glutaraldehído al 2 % como dispositivo médico.</p> <p><b>Muestra:</b> Constituido por 117 muestras del producto de glutaraldehído 2 % como dispositivo médico.</p> <p><b>Método:</b> Técnica analítica propia cumpliendo con los parámetros de la validación de la Farmacopea USP 42.</p> <p><b>Diseño de investigación:</b> Cuando corresponda es diseño tipo descriptivo, experimental y correlacional.</p> <p><b>Linealidad:</b> Se prepara 5 concentraciones para linealidad de sistema al 80 %, 90 %, 100%, 110 % y 120 % de la concentración nominal del trabajo, por pesadas independientes del principio activo. Así mismo, para linealidad de método se prepara soluciones de placebo enriquecidas con el principio activo en 5 niveles de concentración que cubran el intervalo de trabajo (80 %,90 % 100 %, 110 % y 120 %), por pesadas independientes. Simultáneamente con las muestras se analizará los estándares de concentración conocida al 100 %, para reportar los resultados de exactitud.</p> <p><b>Exactitud:</b> Se trabajará con las mismas muestras preparadas para la determinación de la linealidad de método.</p> <p><b>Precisión:</b></p> <p><b>Repetibilidad:</b> Se analizará independientemente 6 muestras sus análisis serán por triplicado.</p> <p><b>Precisión intermedia:</b> un segundo analista realizará otro día, el análisis de la misma muestra empleado en la repetibilidad usando la misma técnica analítica y diferentes equipos.</p> <p><b>Especificidad:</b> Se analizará el placebo, según la técnica desarrollado y se preparará una muestra de placebo con el principio activo al 100 % se efectuará el análisis respectivo comparando la respuesta del análisis con la de un estándar</p> <p><b>Robustez:</b> Se analizará de manera independiente se preparará una muestra de placebo con el principio activo se dejará 24 horas en reposo a una temperatura de 25 °C, se utiliza agua destilada para la preparación, la hidroxilamina se utilizará de otro laboratorio.</p> <p><b>Análisis estadístico:</b> se aplicará de acuerdo al parámetro de validación: Regresión lineal, t de Student, Fisher, Diseño factorial de Youden y Steiner.</p>