

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/275034465>

Conformity assessment in the calibration of the conductivity measuring channel in purified and injection water systems

Thesis · June 2014

CITATIONS

0

READS

655

1 author:



[Adolfo Castillo Caballero](#)

Center of Molecular Immunology

8 PUBLICATIONS 3 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Criticality analysis and risk assessment in analytical equipment. Its impact on maintenance and validation [View project](#)



Instituto Superior Politécnico

José Antonio Echeverría

CUJAE

Facultad de Ingeniería Eléctrica

Departamento de Bioingeniería



Trabajo de Diploma para Optar por el Título de Ingeniero
Biomédico

Evaluación de la Conformidad en la Calibración del
Canal de Medición de Conductividad en los
Sistemas de Agua Purificada y de Inyección

Autor

Adolfo Castillo Caballero

Tutora

MSc. Ing. Ginett Vargas Hoyos

La Habana, junio 2014



DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Declaro que soy el único autor de este trabajo y autorizo al Departamento de Bioingeniería del Instituto Superior Politécnico José Antonio Echeverría, a la Facultad de Ingeniería Eléctrica y al Centro de Inmunología Molecular, a que hagan con el mismo el uso que estimen pertinente.

Para que así conste firmo (firmamos) la presente a los 24 días del mes de Mayo del año 2014

Autor



Adolfo Castillo Caballero

Tutora



MSc. Ing. Ginett Vargas Hoyos

DEDICATORIA

Dedico el sueño satisfecho de este trabajo a los que siempre han confiado en mí pese a celajes fríos y albas de luz; a mis padres, a mi hermana, a mis abuelos y a mis tíos. Mi más intensa gratitud reconoce que son vitales en mi vida.

Sobre una torre había una mujer, de túnica blanca, peinándose la cabellera, que le llegaba a los pies. El peine desprendía sueños, con todos sus personajes: los sueños salían del pelo y se iban al aire.
Eduardo Galeano.

Siempre que emprendemos un estudio, es conveniente figurarnos que es fácil, o que a lo menos sus dificultades no son insuperables.
Félix Varela.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres, Idania y Adolfo, por la educación e instrucción que me han brindado, por su apoyo y exigencia siempre. A mi hermana por todo, por ser “hermana”. A mis otras madres y padres; mis abuelos, Tomasa, Lalita, Pedro y Castillo que nunca dejaron de confiar en mí y de alentarme. A mis tías y tíos, Lourdes, Iraida, Alina y Osmel por estar ahí, justo ahí y de la mejor manera en que se puede estar: Queriendo. Agradecer quiero también a mis primos; Luis Daniel, José Carlos, Ani, Liana y al recién nacido Pedrito.

Gracias a cada uno de mis amigos, ellos saben quiénes son. Pero de especial forma quiero gratificar a Israel López, Germán Muñiz, José C. Guillama, Mario M. Cotelo, Alejandro Guibert, Abdiel González, Víctor M. Chaviano, Lilian Quintero, Alberto A. Cuesta, Daniel Wong, Daniel Silva, Giosvany E. Martínez, Eduardo (Pachuco) Johnston, Carlos J. Villalobos, Adrian Fuentes, Alejandro Calderón y a Pedro L. Guzmán.

Preciso un agradecimiento a todos los profesores que contribuyeron a mi formación y preparación como ingeniero, y que además lo hicieron de forma ejemplar y excelente, especialmente a: Adrian, Juan David, Norberto, Alexander Subiros, Rafael, Lázaro R. Rodríguez, Reinier Sánchez, Alberto Lastres, Enrique E. Valdés y a Ángel Regueiro.

Retribución especial a mi tutora, Ginett Vargas, por confiar en mí, por brindarme su tiempo y por todo lo que me enseñó.

Por último, quiero reconocer a personas que de forma indirecta también han facilitado el camino para graduarme de Ingeniero Biomédico, que me aportaron a su manera ese respiro necesario para seguir estudiando y esforzándome en mi propósito. Personas que son substanciales y que han fallecido recientemente; Santiago Feliú, Juan Formell, Teresita Fernández, Alfredo Guevara, Gabriel García Márquez, Eugenio George y Hugo Chávez.

RESUMEN

La evaluación de la conformidad de un proceso es cualquier actividad que se realiza para determinar, directa o indirectamente si cumple con determinados requisitos. Para obtener una medición confiable de un instrumento, dispositivo o equipo se precisa una evaluación de la conformidad en su proceso de calibración. El canal de medición de conductividad en la Planta de EPOVAC del Centro de Inmunología Molecular requiere una evaluación de la conformidad. Los componentes de este canal de medición (sensor e indicador/transmisor) resultan imprescindibles para el control de la calidad de las aguas farmacéuticas que se utilizan para la producción de medicamentos para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico. La conductividad en los sistemas de aguas farmacéuticas tiene especificaciones que exigen niveles muy bajos de conductividad respecto a las aguas comunes, por tanto necesitan una medición precisa y de baja incertidumbre. En este trabajo se evaluó conformidad en la calibración del canal de medición de conductividad en los sistemas de generación de agua purificada y de inyección en la Planta de EPOVAC. Se identificaron y calcularon las fuentes de incertidumbre en la calibración del canal de conductividad. Se proponen modificaciones al procedimiento de calibración que garantiza una conformidad con 95% de confianza y garantiza el cumplimiento de las regulaciones nacionales y las farmacopeas americana, europea y japonesa. Se diseña e implementa una herramienta informática aplicable para el cálculo de la incertidumbre, índice de capacidad e intervalo de aceptación en la calibración del canal de conductividad.

Palabras Claves—conductividad, calibración, incertidumbre, conformidad, aguas farmacéuticas.

ABSTRACT

Evaluation of process conformity is any activity carried out in order to determine, direct or indirectly if it fulfills certain pre-established requirements. The evaluation of conformity for a calibration process is needed to obtain a reliable measurement with any instrument or equipment. By this reason the conductivity measurement channel in EPOVAC Plant at the Center of Molecular Immunology requires the evaluation of conformity. Components of this measurement channel (sensor and indicator/transmisor) are indispensable for the quality control of the pharmaceutical waters that are used in the production of drugs for the treatment of the cancer and other illnesses related with the immunologic system. The conductivity in systems of pharmaceutical waters has specifications that demand very low levels of this value when compare with common waters, therefore they need a precise measurement. In this work the conformity of conductimeter calibration in the systems of purified water and water for injection generation at the EPOVAC Plant was evaluated. Sources of uncertainty in the calibration of conductivity channel were identified. Modifications to calibration procedure were proposed, in order to guarantee a conformity with a 95% of trust and to fulfill national regulations and US, European and Japanese Pharmacopea. An informatics tool was designed to calculate uncertainty, capacity index and acceptance interval for the calibration of conductivity channel.

Key Word—conductivity, calibration, uncertainty, conformity, pharmaceutical waters.

ABREVIATURAS

AcM: Anticuerpos monoclonales

ASTM: Sociedad Americana para Muestreo y Materiales (según nombre en inglés)

BPP: Buenas Prácticas de Producción

CAP: Colegio de Patólogos Americanos (según nombre en inglés)

CECMED: Centro Estatal de Control de Medicamentos

CIM: Centro de Inmunología Molecular

EP: Farmacopea Europea (según nombre en inglés)

FDA: Agencia Federal de Medicamentos (según nombre en inglés)

IFA: Ingrediente farmacéutico Activo (según nombre en inglés)

ISO: Organización Internacional para Estandarización (según nombre en inglés)

ISPE: Sociedad Internacional para productos farmacéuticos y dispositivos médicos
(según nombre en inglés)

JP: Farmacopea japonesa (según nombre en inglés)

LSOF: Licencia Sanitaria de Operación Farmacéutica

MR: Material de referencia

NCCLS: Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (según nombre en
inglés)

NIST: Institución Nacional de Normas y Tecnología (según su nombre en Inglés)

OIML: Organización Internacional de Metrología Legal

OMS: Organización Mundial de la Salud

PNO: Procedimiento Normalizado de Operación

PW: Agua purificada (según nombre en inglés)

RFE: Real Farmacopea Española

RO: Ósmosis inversa (según nombre en inglés)

IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

UF: Ultrafiltración

USP: Farmacopea estadounidense (según nombre en inglés)

WFI: Agua para inyección (según nombre en inglés)

UFC: Unidades formadoras de colonia.

ppb: Partes por billón.

EU: Unidades de endotoxinas (por su nombre en inglés).

INTRODUCCIÓN	1
1 MARCO TEÓRICO	4
1.1 EL AGUA EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA.....	4
1.1.1 Aguas para uso farmacéutico y biotecnológico. Aplicaciones en procesos farmacéuticos y biotecnológicos	4
1.1.2 Normas y regulaciones vigentes	7
1.2 MEDICIÓN DE CONDUCTIVIDAD	10
1.2.1 Medición	10
1.2.2 Conductividad	10
1.2.3 Conductímetros	15
1.2.4 Caracterización del canal de medición de conductividad en los sistemas de agua.....	17
1.2.4.1 Electrodo	17
1.2.4.2 Transmisor.....	20
1.2.4.3 Indicador.....	20
1.3 ANÁLISIS METROLÓGICO. CALIBRACIÓN E INCERTIDUMBRE. EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD	21
1.3.1 Calibración del canal de medición de conductividad	23
1.3.2 Regulaciones sobre la calibración en conductividad	25
1.3.3 Incertidumbre.....	27
1.3.3.1 Incertidumbre en la calibración	30
1.3.4 Evaluación de la conformidad en la calibración.....	31
2 MATERIALES Y MÉTODOS	34
2.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	34
2.2 AGUAS EN EL CIM	35
2.2.1 La Planta de EPOVAC.....	36
2.2.1.1 Almacenamiento y distribución de PW y WFI.....	37
2.3 CANAL DE MEDICIÓN DE CONDUCTIVIDAD EN LA PLANTA DE EPOVAC ...	39
2.3.1 Electrodo.....	39
2.3.2 Indicador.....	40
2.4 CALIBRACIÓN DEL CANAL DE MEDICIÓN DE CONDUCTIVIDAD	43
2.4.1 Procedimiento, materiales e instrumentación.....	43
2.4.1.1 Material de Referencia Certificado (MRC).....	44
2.4.1.2 Termómetro	45

2.4.1.3	Set de resistencias patrones.....	50
2.5	CÁLCULO DE LA INCERTIDUMBRE Y EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD EN LA CALIBRACIÓN DEL CANAL DE MEDICIÓN DE CONDUCTIVIDAD.....	51
2.5.1	Fuentes de incertidumbre	51
2.5.2	Aproximaciones matemáticas para el cálculo de la incertidumbre.....	52
2.5.3	Papel de la incertidumbre en la evaluación de la conformidad de la calibración. Capacidad de medición, probabilidad de la conformidad e intervalo de aceptación.	55
2.6	HERRAMIENTA AUXILIAR UTILIZADA: SOFTWARE MATLAB.....	57
3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	58
3.1	PROCEDIMIENTO DE CALIBRACIÓN PROPUESTO	58
3.1.1	Premisas.....	58
3.1.2	Procedimiento.....	59
3.2	CÁLCULO DE INCERTIDUMBRE	62
3.2.1	Incertidumbre en la calibración del canal completo	62
3.2.1.1	Calibración para conductividad	62
3.2.1.2	Calibración para temperatura.....	65
3.2.2	Incertidumbre en la calibración del indicador	68
3.2.2.1	Calibración para conductividad	68
3.2.2.2	Calibración para temperatura.....	72
3.3	EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD	76
3.3.1	Calibración para el canal completo: Conductividad	76
3.3.2	Calibración para el canal completo: Temperatura	77
3.3.3	Calibración para el indicador: Conductividad	77
3.3.4	Calibración para el indicador: Temperatura.....	78
3.4	OBSERVACIONES	80
3.5	HERRAMIENTA PARA EL ANÁLISIS DE LA CONFORMIDAD EN LA CALIBRACIÓN	81
3.6	EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL PROYECTO.....	83
	CONCLUSIONES	85
	RECOMENDACIONES	86
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
	ANEXOS	90

INTRODUCCIÓN

Las regulaciones actuales demandan que la producción de medicamentos garantice altos estándares de calidad, seguridad y eficacia. Cuba no está exenta de esta demanda, debe competir con las empresas más exitosas a nivel mundial y cumplir los estándares regulatorios del Centro Estatal de Control de Medicamentos (CECMED) en Cuba y de las agencias regulatorias de los países de destino de sus exportaciones. El Centro de Inmunología Molecular (CIM) es una institución biotecnológica cubana dedicada a la investigación básica, desarrollo y fabricación de productos a partir del cultivo de células de mamíferos y tienen la obligación de cumplir con las regulaciones de las Buenas Prácticas de Producción (BPP). El centro cuenta con una amplia experiencia en el campo de los anticuerpos monoclonales y vacunas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y el cáncer. En los procesos de producción el agua con un alto grado de pureza se considera como un servicio crítico[1]. En cada actividad del CIM las operaciones de medición son críticas para caracterizar la eficiencia, la calidad y la seguridad de los procesos tecnológicos de todas las operaciones productivas[2].

Si bien las diferentes monografías emitidas por agencias reguladoras de la calidad describen varios tipos de agua para uso farmacéutico, en línea general se destaca el empleo a escala industrial de 2 niveles de calidad fundamentales: Agua Purificada (del inglés *purified water, PW*) y agua para inyección (del inglés *water for injection, WFI*). El agua de calidad farmacéutica se incorpora a lo largo de los procesos hasta formar parte del producto final y también se emplea en la limpieza de recipientes y accesorios que tienen contacto directo con productos intermedios y el propio producto, por lo que debe cumplir especificaciones químicas y microbiológicas establecidas en monografías reconocidas internacionalmente. Para ello las instalaciones deben responder a requerimientos de diseño, la mayoría recogidos en guías regulatorias (USP, EP, CECMED) como resultado de la profunda experiencia ganada en este sector. El régimen de BPP bajo el cual opera el CIM lo obliga a mantener un estricto control metrológico sobre los equipos y sistemas de medición de sus instalaciones[3]. Su principal objetivo es lograr productos terapéuticos con elevados niveles de seguridad y eficacia dirigidos fundamentalmente a pacientes con cáncer y otras enfermedades

crónicas no transmisibles. Debido a la importancia que reviste la calidad de las aguas farmacéuticas urge el control sus variables. Uno de los indicadores para medir la calidad del agua es la conductividad electrolítica. Cambios significativos pueden ser indicadores de contaminación. La fuente más importante de contaminación en la industria farmacéutica es el agua usada para la fabricación de productos [4]. El instrumento encargado de medir conductividad es el conductímetro, para que este instrumento realice mediciones correctas debe ser calibrado adecuadamente. El aseguramiento metrológico es el principal factor que influye en la calidad de las mediciones; la calibración del equipamiento se ha convertido en un requerimiento clave para muchas normas de calidad entre las que se destacan las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

La obtención de un resultado de medición confiable solo es posible si se atienden los elementos que constituyen las bases técnicas que establecen la confianza en la medición. Uno de estos elementos es la evaluación de la incertidumbre, atributo estrechamente relacionado con los conceptos de exactitud, trazabilidad, precisión, error y tolerancia. La inexactitud en una medición puede dar lugar a la aceptación de una cierta cantidad de productos que estarían fuera de tolerancia, o el rechazo de otros que se encontrarían dentro del intervalo de tolerancia. En la práctica se opta por un criterio de seguridad que consiste en *rechazar cualquier mensurando en situación dudosa*, lo que resulta adecuado siempre que el intervalo de incertidumbre sea varias veces inferior al de tolerancia.

En la actualidad se introducen nuevos conceptos como el de capacidad de medición y probabilidad de la conformidad de la medición que constituyen una eficaz herramienta a la hora de dar un dictamen sobre la conformidad de la calibración realizada[2]. El fin de la evaluación de la conformidad es demostrar que el canal de medición de conductividad, cuando opera dentro de los límites establecidos (intervalos de aceptación), produce un producto de consistencia y calidad especificadas con un alto grado de seguridad y confiabilidad.

Objeto de la investigación: Canal de medición de conductividad de la planta de producción EPOVAC.

Campo de acción: Sistemas de producción de aguas farmacéuticas en la Planta de EPOVAC.

Hipótesis: La calibración integral de los sistemas de medición de la conductividad del agua en los sistemas de agua purificada y de inyección se realiza con una probabilidad de la conformidad mayor o igual al 95% y cumple las regulaciones vigentes en las diferentes farmacopeas y la OMS.

Problema Científico:

Para concluir la evaluación de la conformidad de los sistemas de agua purificada y de inyección se requiere contar con procedimientos efectivos en la calibración de los conductímetros. Al no existir una clara definición del intervalo de aceptación dentro de la tolerancia máxima permisible, la variabilidad actual del parámetro conductividad en los sistemas de PW y WFI no permite afirmar si se garantiza o no la conformidad con lo exigido por las agencias regulatorias.

Objetivo Principal: Evaluar la conformidad de la calibración del canal de medición de conductividad en los sistemas de agua purificada y de inyección de EPOVAC.

Objetivos específicos:

1. Estudiar las monografías del CECMED, así como de las diferentes farmacopeas y la OMS que están relacionadas con la calibración de los conductímetros en los sistemas de agua purificada y de inyección para precisar las especificaciones que existen al respecto.
2. Determinar las características metrológicas de los sistemas de medición de conductividad y temperatura en los sistemas de agua purificada y de inyección.
3. Revisar y actualizar el método y el procedimiento utilizados en la calibración de los conductímetros en los sistemas de agua purificada y de inyección de EPOVAC.
4. Caracterizar las fuentes de incertidumbre en la calibración de los conductímetros en los sistemas de agua purificada y de inyección en EPOVAC y evaluar su resultado.
5. Calcular la capacidad de medición y definir los intervalos de aceptación (implementando una interfaz) para lograr una probabilidad de la conformidad de la calibración de los conductímetros en los sistemas de agua purificada y de inyección en EPOVAC mayor o igual al 95%, de acuerdo a las regulaciones actuales para la industria biofarmacéutica.

1 MARCO TEÓRICO

En este capítulo se realiza una revisión sobre el uso del agua en la industria farmacéutica y en particular todo lo relacionado con la medición de la conductividad como criterio de calidad. Se evidencian las características metrológicas que influyen en la garantía de la confiabilidad de la calibración de los conductímetros que se relacionan tanto con los elementos de diseño, como con los de operación.

1.1 EL AGUA EN LA INDUSTRIA BIOFARMACÉUTICA

1.1.1 Aguas para uso farmacéutico y biotecnológico. Aplicaciones en procesos farmacéuticos y biotecnológicos

El agua es un excelente solvente y el medio para la mayoría de las formas de vida del planeta. Esta es la razón por la que puede contaminarse con todo lo que encuentra y los microorganismos crecen tan bien en ella, y también es lo que complejiza el proceso de purificación o al menos la selección del sistema a emplear. El agua potable es la materia prima para todas las formas de agua de uso en la industria farmacéutica, ya sea agua purificada o agua para inyección. Los sistemas de aguas farmacéuticas se consideran como críticos por el amplio uso que tiene como excipiente en las producciones farmacéuticas. Como reactivo en proceso, solvente, ingrediente o producto, el agua es necesaria en cualquier operación farmacéutica y en la mayoría de los casos que se requiere agua es necesario purificarla en el lugar. Esto plantea una correlación directa entre el desempeño de los sistemas de agua y la calidad del agua. Mientras que la calidad del agua tiene un impacto potencial directo para los pacientes, es la operación del proceso de purificación la que necesita controlarse, de ahí que exista también una relación directa entre los métodos de medición en línea o fuera de línea basados en métodos analíticos y sus propósitos[5].

La operación del proceso de purificación del agua necesita controlarse, de ahí que exista también una relación directa entre los métodos de medición en línea o fuera de línea basados en métodos analíticos. La purificación de agua potable en PW, WFI u otra calidad de agua, comprende un conjunto de etapas que incluyen varias formas de filtración, tratamiento químico, tratamiento térmico y separación. Rara vez el agua procedente de ríos, lagos o fuentes de agua potable responde a las exigencias de la

industria farmacéutica. El diseño de esta combinación de etapas de purificación es el que asegura la calidad del agua, son ciertas mediciones claves la que realmente demuestran la calidad del producto [5]. Luego de la etapa de pre-tratamiento, los procesos que más se usan en la conformación de sistemas para la obtención de agua para uso farmacéutico se encuentran: Microfiltración, Adsorción en Carbón Activado, Luz Ultravioleta, Tratamiento con Ozono, Deionización, Deionización Continua (CDI), Osmosis Inversa (OR), Ultrafiltración (UF), Destilación [1], otras variantes para la producción de agua ultra pura que ganan aceptación, como es el caso de la RO seguido de un contactor de membrana, y por último electrodeionización continua (EDI/CDI) por su condición de ser autoregenerable. Cada uno de estos posee sus características de diseño, operación y mantenimiento específicas[6]. El diseño, la instalación y la operación de sistemas para producir PW y WFI incluyen componentes, técnicas de control y procedimientos similares. Los atributos de calidad de ambas aguas solo difieren en la existencia de un requisito relativo a endotoxinas bacterianas para el WFI y en sus métodos de preparación, al menos durante la última etapa de la preparación. Las semejanzas en los atributos de calidad proporcionan una base común considerable para el diseño de sistemas de aguas que cumplan algunos de estos requisitos. La diferencia crítica consiste en el grado de control del sistema y en las etapas finales de purificación necesarias para asegurar la eliminación de bacterias y endotoxinas bacterianas[1]. Las exigencias para las distintas calidades de agua se relacionan con las aplicaciones que tienen cada una de ellas en la industria.

PW: Es un agua que se obtiene a partir del agua potable, se usa como excipiente en la formulación de productos farmacéuticos no estériles y debe cumplir con las especificaciones establecidas en las agencias regulatorias. Se produce a través de sistemas que incluyen procesos tales como, ósmosis inversa, ultrafiltración[1, 7]. El PW se emplea como excipiente en las formas farmacéuticas líquidas y en la preparación de muchas de las formas sólidas, para el lavado de equipos y como materia prima para la obtención de aguas de mayor calidad, estas no deben ser necesariamente estériles, ni están exentas de pirógenos, la exigencia de esta es menor que la dedicada a inyección. Existen 2 tipos de clasificación según su aplicación[8]:

- A. PW a granel: Se prepara por destilación, por intercambio iónico, por ósmosis inversa o por cualquier otro procedimiento adecuado, a partir de aguas que cumplen con las diferentes normativas para consumo humano.
- B. PW envasada: Es agua purificada a granel que se envasa y conserva en condiciones que aseguren la calidad microbiológica requerida. Está exenta de sustancias añadidas

HPW (del inglés *High Purified Water*): Agua utilizada para la preparación de productos medicinales, donde se necesita alta calidad biológica, excepto donde se requiere el agua para inyección, la cual tiene incluso menor conductividad. Esta se obtiene por aguas (PW) que cumplen con las regulaciones y las autoridades competentes. Los métodos de producción incluyen, por ejemplo RO de doble paso, aplicada a otras técnicas como ultrafiltración y deionización. La correcta operación de mantenimiento, la validación de los procedimientos y el monitoreo de su variable conductividad es esencial[9].

WFI: Es un agua estéril que se usa como excipiente en la producción de formas terminadas farmacéuticas inyectables y en la producción de ingredientes farmacéuticos activos que así lo requieran. Es un componente crítico de los preparados estériles destinados a la administración por vía parenteral. Su obtención se acepta por destilación y por ósmosis inversa de doble paso, aunque algunas agencias regulatorias sólo permiten la que se obtiene a partir del primer caso[1, 7]. Se utiliza en el lavado de equipos utilizados para preparados estériles en función del uso inmediato de dicha agua, la RFE y la USP distingue dos tipos:

- A. Agua para preparaciones inyectables a granel: Se obtiene en base a aguas que cumplen con las diferentes normativas para consumo humano o a partir de agua purificada por destilación.
- B. Agua esterilizada para preparaciones inyectables: Es agua para preparaciones inyectables a granel distribuida en envases adecuados, cerrados y esterilizados por calor en condiciones tales que el producto siga cumpliendo el ensayo de endotoxinas bacterianas. Además está exenta de sustancias añadidas. Cada envase contiene una cantidad de agua para preparaciones inyectables suficiente como para suministrar el volumen nominal.

Los sistemas de PW y WFI se deben validar para producir y distribuir agua de calidad microbiológica y química aceptable de manera confiable y regular[7]. En el **Anexo 1** se muestran las etapas generales de purificación de las aguas farmacéuticas.

1.1.2 Normas y regulaciones vigentes

Entender las necesidades de agua de determinada calidad requiere del conocimiento de los diferentes estándares de calidad de agua y las correspondientes organizaciones que lo establecen. Determinar el estándar correcto a seguir depende del ambiente regulatorio en el cual opere la facilidad y las aplicaciones específicas en cada punto de uso. Las especificaciones para el PW varían de una farmacopea a otra, tanto en determinaciones a realizar como en límites establecidos, incluso para métodos de obtención; aspecto este que complejiza un poco el cumplimiento regulatorio para aquellas compañías que tengan un mercado amplio para sus productos. En el caso del WFI existe mayor armonización en cuanto a límites, pero siguen existiendo diferencias en las determinaciones a realizar así como el método de obtención de dicha calidad de agua. Para PW los métodos de obtención reconocidos son similares, pero existe disparidad en determinaciones a realizar y los límites para estas.

Tabla 1. Comparación de formas de obtención de aguas farmacéuticas[10].

Farmacopea	PW	HPW	WFI
EP	Destilación o intercambio iónico o cualquier otro procedimiento apropiado a partir de agua potable	Doble OR más desionización/UF a partir de PW	Destilación del agua potable o PW. Las superficies de contacto con el agua son de vidrio neutro, de cuarzo o de metal. La 1ra fracción de destilado debe rechazarse
USP	Destilación, desionización, intercambio iónico, OR, filtración y otros métodos adecuados	No está establecido	Destilación u OR a partir de PW
JP	Destilación, intercambio iónico, OR, UF o la combinación de estos	No está establecido	Destilación, OR, UF o la combinación de OR/UF a partir de PW

En WFI ocurre lo contrario, hay divorcio entre los métodos de generación aprobados, pero se asemejan más los límites establecidos. Por ejemplo, la USP permite WFI producida por destilación u otro proceso equivalente, la farmacopea japonesa no acepta ese proceso equivalente y sí reconoce la ultrafiltración y la EP solo permite por destilación[7, 9, 11].

Organizaciones como: la Sociedad Americana para Muestreo y Materiales (ASTM), el Colegio de Patólogos Americanos (CAP), la Organización Internacional para Estandarización (ISO), el Comité Nacional de Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS) y la Farmacopea de Estados Unidos (USP), publican dichos estándares. Comúnmente las industrias tienden a guiarse por la organización a la que estén afiliadas.

La USP 35 establece que el PW se obtiene a partir de agua que cumple con el Reglamento Nacional Primario de Agua Potable de la Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU, reglamentaciones para el agua potable de la Unión Europea o Japón o con las Guías para la Calidad del Agua Potable de la Organización Mundial de la Salud (OMS). No contiene ninguna sustancia agregada[7]. Por otro lado, el WFI es un PW por destilación o por un proceso de purificación equivalente o superior a la destilación en la eliminación de productos químicos y microorganismos. En la Tabla 2 se muestran las especificaciones de calidad para el PW y el WFI según la USP 35.

Tabla 2. Especificaciones del PW y WFI reportadas en la USP 35

Parámetros	PW	WFI
Concentración de microorganismo.	< 100 UFC/mL	< 10 UFC/100 mL
Concentración de carbono orgánico total	≤ 500 ppb	≤ 500 ppb
Concentración de endotoxinas bacterianas	No especificado	< 0,25 EU/mL
pH.	Entre 5 y 7	Entre 5 y 7
Conductividad a 25° C	< 5.1μS/cm	< 1.3μS/cm

La USP se sigue por la industria farmacéutica y la ISO se sigue por organizaciones de calidad de múltiples industrias [8]. Las calidades de PW y WFI se describen y reconocen en las farmacopeas, mientras que el HPW es una clasificación de la farmacopea europea, y solo se diferencia del WFI por el método de obtención. La ICH (*International Conference on Harmonization*) existe con el objetivo, como su nombre lo indica, de armonizar las regulaciones internacionales, y se han dado algunos pasos, pero en lo que a aguas farmacéuticas se refiere no se ha avanzado mucho. La USP cuenta con un grupo de discusión que desde el 2004 inició un proyecto para intentar armonizar los requerimientos de aguas farmacéuticas entre USP, EP y JP, con la participación de especialistas de cada región, pues las especificaciones establecidas en ocasiones tienen más razones históricas que científicas [12, 13]. En la Tabla 3 se observan algunos criterios de calidad armonizados por la USP, JP y EP de especificaciones de calidad, sólo para medidas de conductividad no compensadas por

temperatura. Mientras que en la Tabla 4 se evidencian los límites superiores de conductividad permitidos por la USP y la EP para las diferentes temperaturas.

Tabla 3. Comparación Límites específicos (elaboración propia a partir de[10]).

Determinaciones	EP		USP		JP	
	PW	WFI	PW	WFI	PW	WFI
Nitratos (ppm)	≤ 0,2	≤ 0,2	-	≤ 0,2	-	-
Metales pesados (ppm)	≤ 0,1	≤ 0,1	-	≤ 0,1	-	-
TOC (ppb)	≤ 500	≤ 500	≤ 500	≤ 500	≤ 500	≤ 500
Microbiológico (UFC/mL)	≤ 100	≤ 0,1	≤ 100	≤ 0,1	≤ 100	≤ 0,1
Endotoxina (EU/mL)	-	≤ 0,25	-	≤ 0,25	-	≤ 0,25

Tabla 4. Límites de conductividad en función de la temperatura (elaboración propia a partir de [9, 10, 14, 15]).

Temperatura (°C)	Límite de conductividad (μS/cm)		Temperatura (°C)	Límite de conductividad (μS/cm)	
	WFI	PW		WFI	PW
0	0.6	2.4	50	1.9	7.1
5	0.8	-	55	2.1	-
10	0.9	3.6	60	2.2	8.1
15	1.0	-	65	2.4	-
20	1.1	4.3	70	2.5	9.1
25	1.3	5.1	75	2.7	9.7
30	1.4	5.4	80	2.7	9.7
35	1.5	-	90	2.7	9.7
40	1.7	6.5	95	2.9	-
45	1.8	-	100	3.1	10.2

Por último, el CECMED precisa; que se deben establecer especificaciones físico-químicas, microbiológicas y de endotoxinas (donde proceda) para los diferentes tipos de agua usadas en producción, demostrar que el agua utilizada en la fabricación de los IFA es adecuada para el uso previsto. Además plantea que se debe cumplir con lo establecido en las Buenas Prácticas Ingenieras vigentes para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio[16]. Según el CECMED, el sistema de almacenamiento y distribución de agua de uso farmacéutico contará con métodos de control de la contaminación microbiológica, los cuales pueden ser utilizados solos o combinados. Los métodos de control de la contaminación microbiológica a emplear son[17]:

- a) Mantenimiento del sistema caliente (temperatura > 65 °C).

- b) Higienización periódica del sistema utilizando agua sobrecalentada o vapor puro.
- c) Higienización periódica del sistema utilizando agua caliente (temperatura >70 °C).
- d) Radiación ultravioleta en la línea de distribución.
- e) Higienización química rutinaria utilizando ozono u otro agente químico adecuado. Cuando este método es utilizado, es imprescindible demostrar que el agente químico ha sido removido previo a la utilización del agua. El ozono puede ser removido satisfactoriamente utilizando radiación ultravioleta a 254 nm.

La generalidad de las regulaciones y normas vigentes para el control de aguas farmacéuticas se centralizan en el parámetro conductividad, el mismo es un indicador imprescindible para conocer la calidad de estas aguas. Por lo que se hace obligatorio realizar mediciones para conocer su respectivo valor de conductividad

1.2 MEDICIÓN DE CONDUCTIVIDAD

1.2.1 Medición

La medición es el proceso que consiste en obtener experimentalmente uno o varios valores que pueden atribuirse razonablemente a una magnitud[18]. Un sistema de medición es un conjunto de uno o más instrumentos de medida, y frecuentemente, otros dispositivos, incluyendo reactivos e insumos varios, ensamblados y adaptados para proporcionar valores medidos dentro de intervalos especificados, para magnitudes de naturalezas dadas. Un sistema de medida puede formarse por un único instrumento de medida[18-20]. En general, el resultado de una medición es sólo una aproximación o estimación del valor del mensurando, una medición exacta no existe de un valor real, y únicamente se halla completo cuando se acompaña de una declaración acerca de la incertidumbre[19]. La medición de conductividad del agua es un medio bien establecido para conocer su calidad [21].

1.2.2 Conductividad

La conductividad se define como la capacidad de una sustancia para conducir la corriente eléctrica, es la habilidad de una solución de permitir el paso de la corriente eléctrica entre 2 electrodos. La unidad básica para medir la conductividad es; *siemens* por centímetro [22, 23]. La conductividad eléctrica depende de factores como: concentración, movilidad de los iones, valencia de los iones y temperatura[23, 24]. La conductividad eléctrica del agua es una medida del flujo de electrones facilitado con

iones. Las moléculas de agua se disocian en iones en función del pH y la temperatura, produciéndose una conductividad fácil de predecir. Algunos gases, especialmente el dióxido de carbono, se disuelven fácilmente en el agua e interactúan para formar iones, lo que afecta la conductividad y el pH en forma predecible. Estos iones y la conductividad resultante se pueden considerar como intrínsecos al agua[7]. El agua pura, prácticamente no conduce la corriente, sin embargo el agua con sales disueltas conduce la corriente eléctrica. Los iones cargados positiva y negativamente son los que conducen la corriente, y la cantidad conducida dependerá del número de iones presentes y de su movilidad. Si este efecto continúa hasta que la solución esté llena de iones se restringe la libertad de movimiento y la conductividad puede disminuir en lugar de aumentar, dándose casos de dos diferentes concentraciones con la misma conductividad. Algunas sustancias se ionizan en forma más completa que otras y por tanto conducen mejor la corriente. Cada ácido, base o sal tienen su curva característica de concentración contra conductividad[22].

La conductividad eléctrica es el inverso de la resistividad (ρ), medida entre las caras opuestas de un cubo de 1.0 cm^3 de una solución acuosa a una temperatura especificada. Esta solución se comporta como un conductor eléctrico, se pueden aplicar las leyes físicas de la resistencia eléctrica. En la práctica no se mide la conductividad entre electrodos de 1 cm sino con electrodos de diferente tamaño, rectangulares o cilíndricos, por lo que al hacer la medición, en lugar de la conductividad, se mide la conductancia, la cual al ser multiplicada por una constante (k) de la celda, se transforma en la conductividad en S/cm.

La conductancia (G) se define como el inverso de la resistencia eléctrica (R) entre dos electrodos de una solución $G = \frac{1}{R}$ [24]. La conductividad (C) es proporcional a la multiplicación de G por la constante de celda k , $C = G \times k$ [25]. La constante de la celda es la relación que existe entre la distancia que separa los electrodos y el área de los mismos en la celda de conductividad ($k = \frac{d}{A}$) [23, 25]. Así, un electrodo de 1 cm de separación y con un área de 1 cm, tendrá una $k=1$. La Tabla 5 muestra la relación que existe entre los intervalos de conductividad y las constantes de celdas de conductividad respectivas.

Tabla 5. Constantes de celdas e intervalos de medición [25].

Intervalo de conductividad ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Constante de la celda (cm^{-1})
0,05 a 20	0,01
1 a 200	0,1
10 a 2 000	1
100 a 20 000	10
1 000 a 200 000	50

Las constantes de celda de 0.01/cm, 0.10/cm se usan frecuentemente para la medición de PW y WFI, debido a que producen poca resistencia al flujo de corriente en aguas de alta resistividad[26]. La conductividad puede medirse por la aplicación de una corriente eléctrica alterna (I) para dos electrodos inmersos en una solución midiendo la tensión resultante (V), como se observa en la Figura1[24].

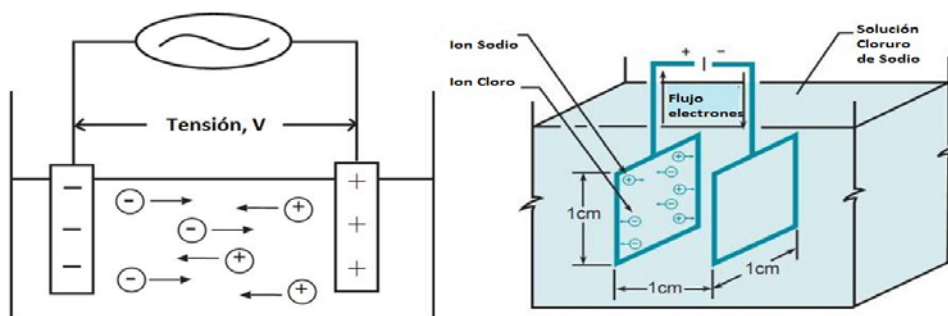


Figura 1. Generación de corriente eléctrica[24] y configuración estándar de la celda de conductividad con el movimiento de aniones y cationes [27].

La medición eléctrica se efectúa mediante un puente de *Wheatstone*. Las resistencias R1 y R2 son fijas y su valor va de acuerdo al intervalo de conductividad que se pretende medir. La resistencia Rx es la que proporciona la solución a la cual se le va a medir la conductividad. Como lo evidencia la Figura 2, R3 se varía en forma continua hasta poner en equilibrio el puente, de tal forma que no pase corriente hacia el medidor[28].

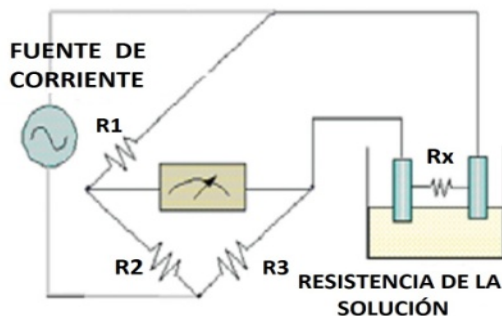


Figura 2. Puente de *Wheatstone* para medir la conductividad [28].

Existen dos formas de medir conductividad en línea (*on line*) y fuera de línea (*off line*). Para la medición *on line* para WFI o PW la conductividad típica oscila entre 0.055 $\mu\text{S}/\text{cm}$ y 2.0 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (18.2–0.5 $\text{M}\Omega\text{-cm}$) esta se mide en el lazo de producción o en el propio tanque de abastecimiento. Mientras que cuando esta agua se extrae de su sistema de distribución y se almacena en un recipiente limpio y se trasporta hacia el laboratorio, la medición de conductividad pasa a ser *off line*, y la conductividad aumenta aproximadamente de 0.8 a 1.2 $\mu\text{S}/\text{cm}$ por encima de su valor *online*[10] por la exposición al aire, incluso en ambientes limpios (áreas limpias), este incremento inmediato se debe a la reacción con el CO_2 . Las muestras *off line* tienen un mayor grado de variabilidad entre ellas (no hay ruido de medición, pero hay ruido de pureza) cuando se pasa de *on line* a *off line* aumenta la conductividad. Una medición *on line* es la única vía para detectar cambios pequeños [10]. En la Figura 3 se observa el comportamiento de ambas formas de medir conductividad, y se evidencia la eficacia de una respecto a otra.

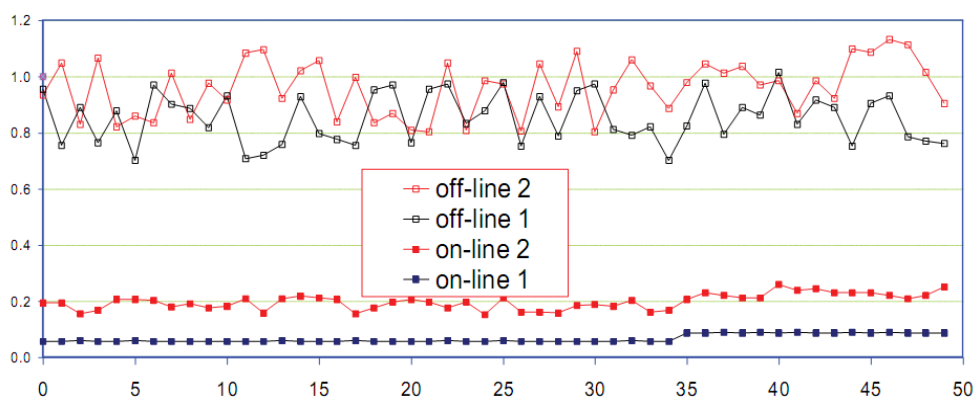


Figura 3. Comparación de la medición de conductividad *on line* y *off line* con 2 muestras de PW (Conductividad vs. Tiempo) [10].

1.2.2.1 Temperatura y compensación

Es importante destacar el papel que juega la temperatura en la medición de conductividad, al incrementar la temperatura siempre se incrementa la conductividad (ver Tabla 4). Un aumento en la temperatura, disminuye la viscosidad del agua y permite que los iones se muevan más rápidamente, conduciendo más electricidad. Este efecto de la temperatura es diferente para cada ion, pero típicamente para soluciones acuosas diluidas, este incremento está entre 1.5 y 5.0% por cada $^{\circ}\text{C}$ [5] (algunas monografías; plantean de 1 a 4% por cada $^{\circ}\text{C}$). Por la dependencia de temperatura se deriva la necesidad de compensación de temperatura y por tanto la compensación de la medición para PW y WFI. La temperatura tiene variación y dependencia no lineal con la

conductividad medida, por esta razón el ajuste de compensación de temperatura varía en cualquier parte de 1.5%/°C a 7%/°C dependiendo de la temperatura, concentración y tipo de impureza[5]. El concepto de temperatura de la referencia (20 ó 25°C) se introdujo para permitir la comparación de resultados de conductividad a temperaturas diferentes. Para la compensación de temperatura existen las siguientes opciones o algoritmos[24, 29, 30]:

- a) Función lineal.
- b) Función no lineal para aguas naturales de acuerdo a ISO/DIN7888 (alta pureza del agua o disolución cloruro de sodio y conductividad del catión).
- c) No corrección.

En el caso de compensación lineal sería la más fácil de entender y aplicar, pero aporta un error en el resultado final, la ecuación para compensar la temperatura sería[24, 25, 30]:

$$K_{T_{ref}} = \frac{100}{100 + \theta(T - T_{ref})} \times K_T \quad (1)$$

Donde; $k_{T_{ref}}$ es la conductividad a temperatura de referencia, k_T es la conductividad real, T_{ref} es la temperatura de referencia, T es la temperatura de la muestra y θ es el coeficiente de temperatura (ácidos 1.0 - 1.6%/°C, bases 1.8 - 2.2%/°C, sales 2.2 - 3.0%/°C, etc.)[24, 29]. En la Figura 4 se observa que la corrección solo es exacta dentro de una temperatura limitada por el intervalo T_1 y T_2 . Para altas temperaturas el error aumentaría considerablemente.

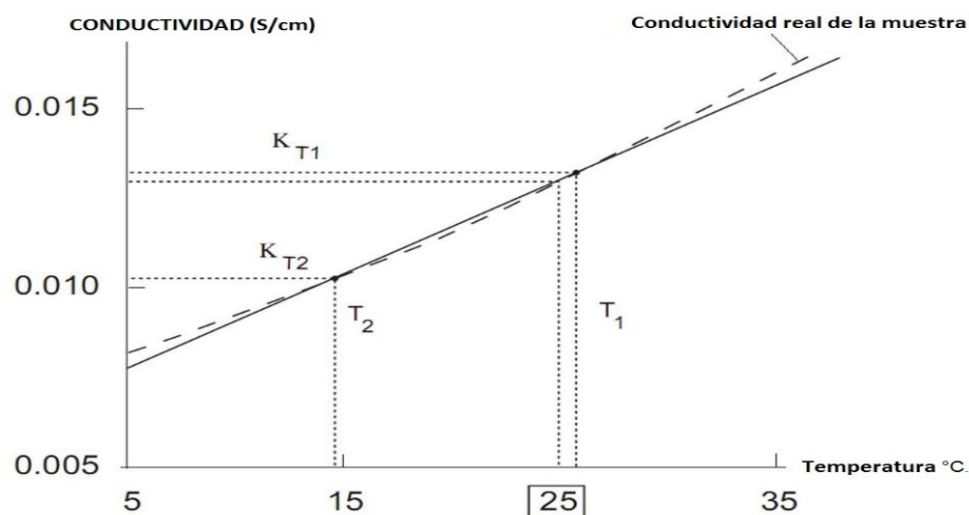


Figura 4. La diferencia entre T y T_{ref} es el riesgo de error más alto[24].

La compensación no lineal es definida por la norma ISO/DIN7888. La corrección de temperatura no lineal no es conveniente para muchos líquidos acuosos, la dependencia de temperatura puede describirse por funciones no lineales[24].

$$K_{25} = f_{25}(T) \times kT \quad (2)$$

Donde $f_{25}(T)$ es el factor de corrección de temperatura de valores de conductividad para aguas potables a 25°C (el conductímetro calcula la ecuación de polinomios de 4^{to} grado, esta ecuación ajusta las variaciones de conductividad contra temperatura declarada en la ISO/DIN 7888). Resumiendo, si se realiza una medición bajo los preceptos de la USP 35 y de la EP 7^{ma} Edición, se precisa la no compensación de temperatura. Por otro lado, muchas publicaciones actuales plantean que si se quiere lograr una eficacia en la supervisión del proceso, particularmente un proceso en que la temperatura varía, una medición de conductividad con temperatura compensada es necesaria para revelar los cambios de temperatura y los de purezas[5]. Conociendo esta contradicción, se aplicará la no compensación de temperatura para este trabajo, ya que el proceso de calibración del canal de medición de conductividad se realiza bajo las regulaciones establecidas por las agencias y monografías actuales.

1.2.3 Conductímetros

La conductividad se determina mediante un canal de medición que contiene un conductímetro electrónico que genera una diferencia de tensión entre dos electrodos. La caída en la tensión debida a la resistencia del agua se utiliza para calcular la conductividad por centímetro[22]. La mayoría de los modelos de electrodos (sensores) tienen integrado además un sensor RTD (dispositivo de resistencia-temperatura, por su nombre en inglés). Un conductímetro típico aplica una corriente alterna (I) a una frecuencia óptima (94 Hz en el intervalo que va desde 4.000 μ S hasta 40.00 μ S y 46.9 kHz en el intervalo que va desde 400.0 mS hasta 2.000 S) para activar los 2 electrodos y la medición de tensión (V). Ambos, la corriente y la tensión se usan para calcular la conductancia ($\frac{I}{V}$), ver Figura 5. El conductímetro mide la conductancia y la pantalla registra la conversión de la lectura de la conductancia en conductividad, también para calibrar se requiere determinar la constante de la celda que se utiliza para convertir la conductancia en conductividad. La corriente de alimentación se ajusta hasta que la medición de tensión (V) sea igual a la de referencia (Er) (± 200 mV)[24].

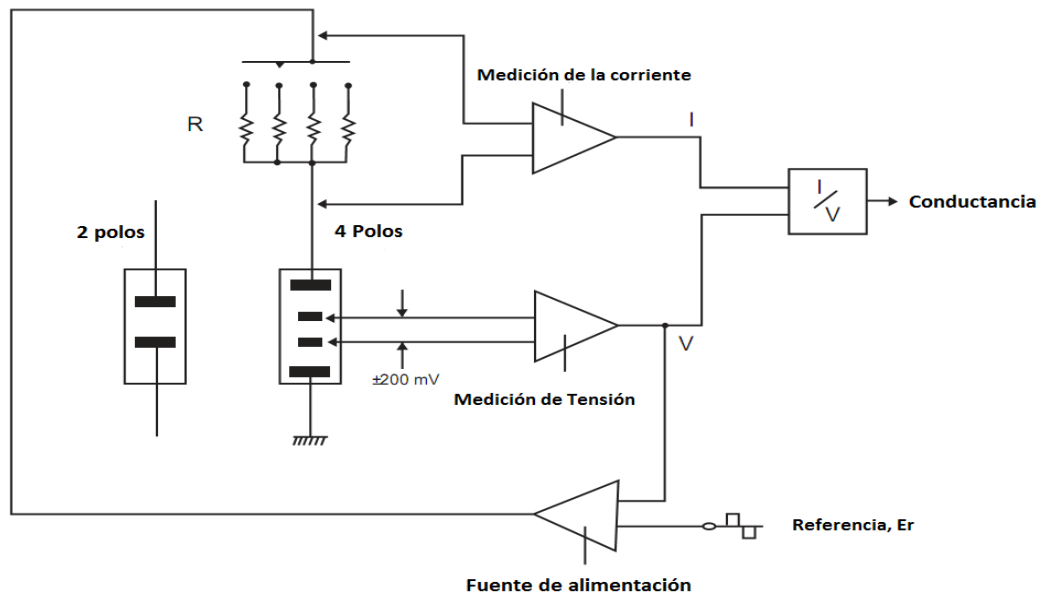


Figura 5. Diagrama simplificado de un conductímetro [24].

Existen 2 clasificaciones de conductímetros: conductímetros de mesa (*off line*) y conductímetros en línea (*on line*), con diferentes finalidades y prestaciones. El primero se utiliza básicamente para la medición analítica de muestras específicas, dígame en recipientes o en laboratorios en general, mientras que los conductímetros en línea son para procesos industriales, de gran escala, que requieren el control de la producción del agua en el propio lugar donde se origina dicha producción y en donde se encuentran los tanques de distribución. Las compañías farmacéuticas de hoy invierten un capital considerable en una innovadora instrumentación, dígame equipos de la purificación, almacenamiento y lazo de distribución, y especialmente en la calibración y certificación de sus sistemas de agua[10]. La prueba de conductividad en línea proporciona mediciones en tiempo real y oportunidad de controlar, tomar decisiones e intervenir el proceso en tiempo real[7]. El conductímetro mide la conductividad y la temperatura en tiempo real y luego estas se convierten a la temperatura de referencia usando la función de corrección de temperatura y muestra la conductividad para la temperatura de referencia, las lecturas de conductividad se referencian a una temperatura específica, típicamente de 20°C ó 25°C[24]. Sin embargo la calibración de este instrumento debe realizarse sin compensación de temperatura a un valor cerca de la temperatura ambiente, aunque algunas publicaciones plantean que la calibración deber realizarse a altas temperaturas para prevenir un error considerable, en el **Anexo 2** se evidencia un ejemplo ilustrativo de esta disyuntiva [26].

1.2.4 Caracterización del canal de medición de conductividad en los sistemas de agua.

Un sistema de medición completo de conductividad consiste en 3 componentes básicos; instrumento de medición (también conocido como analizador, indicador, conductímetro), electrodos (sensor o celda), y el transmisor, que generalmente se encuentra integrado al indicador [26].

1.2.4.1 Electrodo

El sensor es un elemento de un sistema de medida directamente afectado por la acción del fenómeno, cuerpo o sustancia portador de la magnitud a medir [19], los sensores o transductores convierten una magnitud física en una magnitud o señal eléctrica. Las 3 clasificaciones más importantes para los electrodos o celdas son; celda de 2 polos, celda de 3 polos y celda 4 polos. En la celda de 2 polos la corriente alterna se aplica entre los 2 polos y la tensión resultante es la que se mide. El objetivo es medir la resistencia de la solución solamente, sin embargo esta causa polarización en los electrodos y el efecto del campo afecta la medición, pues se mide también la resistencia del electrodo, ver la Figura 6. La celda de 3 polos hoy en día no es popular, pues se reemplaza por la de 4 polos. En una celda de 4 polos se aplica una corriente a las resistencias externas 1 y 4 de tal forma que la diferencia de tensión se mantenga en las resistencias internas 2 y 3. Como resultado la medición de voltaje tiene una intensidad despreciable, los dos electrodos no son polarizados ($R_2=R_3=0$). La conductividad será directamente proporcional a la corriente aplicada. Por tanto la posición de la celda de conductividad en el volumen de la muestra entonces no tiene influencia en la medición.

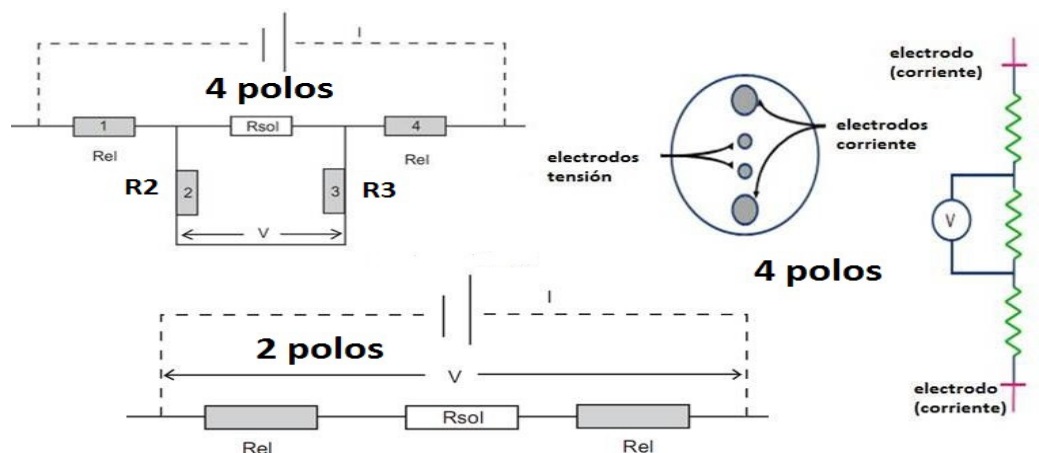


Figura 6. Diagrama simplificado de celda 4 y 2 polos[24] e inyección de corriente entre los electrodos por el indicador para la medición de tensión [29].

La celda de conductividad de 4 polos tiene más ventajas que desventajas (Tabla 6), se aprecia que las ventajas de una celda son las desventajas de la otra, resaltando de forma individual, el comportamiento lineal que presenta en un intervalo amplio y la eliminación del efecto de polarización.

Tabla 6. Ventajas y desventajas de las celdas de 2 ó 4 polos.

Polos	Ventajas	Desventajas
2	<ul style="list-style-type: none"> -Facilidad de mantenimiento -Más económico -Recomendado para medios viscosos o muestras en suspensión 	<ul style="list-style-type: none"> -Efecto del campo. -Solo para las celdas sin puentes entre los platinos. -Polarización en muestras de alta conductividad. -Calibración usando un patrón con valores cercanos al valor medido.
4	<ul style="list-style-type: none"> -Lineal en un intervalo amplio de conductividad -La polarización no afecta a la medición -Calibración y medición en intervalos diferentes -Cuenta con celdas de flujo o de inmersión Para medidas de alta y baja conductividad 	<ul style="list-style-type: none"> -No adecuada para micromuestras, el depósito de inmersión es de 3 a 4 cm.

La celda de 4 polos puede ser utilizada en un intervalo amplio de medición como lo demuestra la Figura 7.

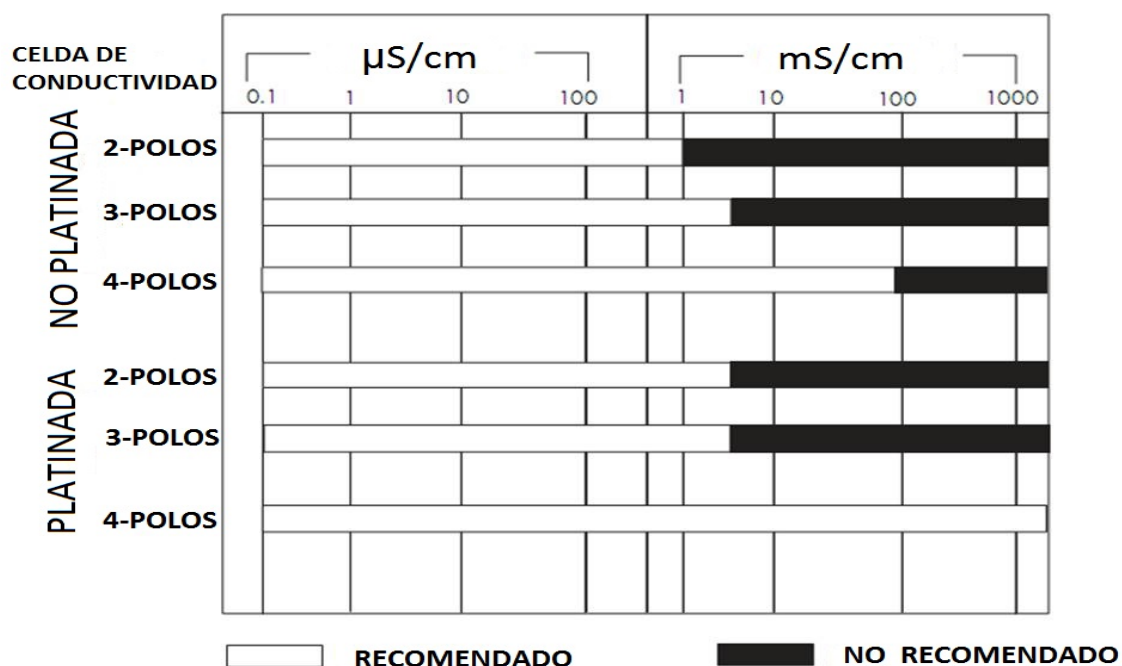


Figura 7. Intervalos para el uso de celdas de 2,3 y 4 polos [24].

Existen diferentes diseños, pero el diseño concéntrico (Figura 8), de acero inoxidable, se desarrolló para adaptarse a las necesidades de la industria, abarcando así dicho diseño la generalidad del mercado de electrodos comerciales.

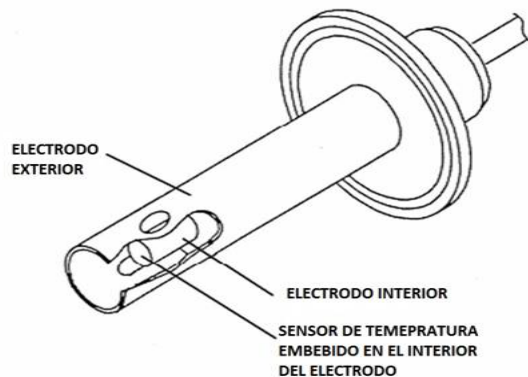


Figura 8. Diseño interior del sensor [26].

Localizado en el interior del sensor de conductividad se encuentra el sensor de temperatura, los requeridos para la medición de conductividad de aguas farmacéuticas son los RTD[26], por ejemplo el Pt100 (100Ω a 0°C , platino como material de fabricación), su configuración se muestra en la Figura 9, Son dispositivos resistivos sensibles térmicamente basados en materiales semiconductores y algunas de sus características son: alta resistividad, el valor de resistencia del sensor RTD puede ajustarse con gran exactitud por el fabricante (*trimming*), de manera que su tolerancia sea mínima, margen grande de temperatura, estable (derivas en la medida del orden de 0.1°C/año), alta linealidad sin embargo, su sensibilidad es menor que la de las demás tecnologías de sensores de temperatura [31].

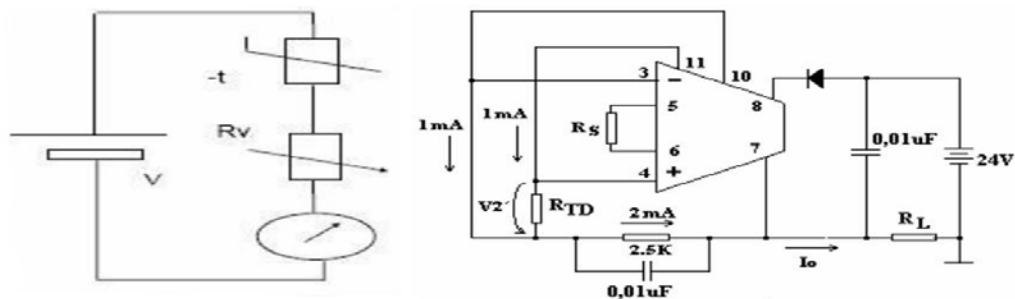


Figura 9. Configuración para medición de temperatura [31] y esquema de conexión básica de un sensor del tipo RTD[32].

Los más modernos sensores de conductividad utilizan un RTD Pt1000 para medir la temperatura con mayor precisión y exactitud, necesarios para bajas medidas de conductividad.

1.2.4.2 Transmisor

Hay dos métodos de aplicar la alimentación al circuito; transmisor de 4 hilos (Figura 10) y transmisor de 2 hilos. El circuito transmisor de 4 - 20 mA se utiliza para controlar una salida de corriente en una relación lineal con una señal de entrada de pequeño nivel. Esta salida de corriente es típica y a su vez produce voltajes de 1 - 5 V en un receptor resistivo de 250 Ω [32]. Este circuito se aplica para transmitir señales a una localización remota. En muchos casos la señal de entrada analógica es un voltaje de bajo nivel proveniente de un sensor, el cual debe trasladarse a un punto lejano por lo que se requiere convertir esta señal a corriente de forma que proporcione una transmisión inmune a caídas de voltaje debido a las largas distancias de los cables y a picos de ruido de voltaje provenientes de motores, *relays*, actuadores, conmutadores, transformadores y equipos industriales que pueden estar presentes. Esto permite el traslado de la señal analógica a miles de pies a los niveles bajos de corriente utilizados. La transmisión de corriente de 4 - 20 mA es estándar y es el más se utiliza en la práctica. Este circuito se aplica en el acondicionamiento de señales de salida de transductores tales como termopares, RTD' s, termistores y puentes sensores para su uso en mediciones y control de procesos industriales u otros. Uno de los beneficios de este tipo de circuito es que permite utilizar equipos receptores estándar del mismo intervalo. En el caso de los sistemas de medición de conductividad del agua, los transmisores son parte del propio analizador o indicador.

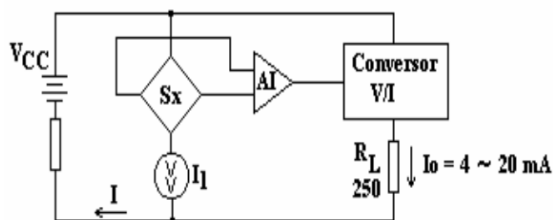


Figura 10. Esquema típico del transmisor de 4 hilos[32].

1.2.4.3 Indicador

El indicador es el encargado de acondicionar la señal, adquirirla, procesarla en información útil al usuario y visualizar esta información procesada. Hoy en día los indicadores son instrumentos de medición altamente sofisticados. Los instrumentos más avanzados tienen varios circuitos integrados de medición que optimizan en conjunto la exactitud. El indicador es capaz de evaluarla señal de entrada del sensor de

conductividad y seleccionando la circuitería de ganancia más exacta logra una exactitud óptima[26], como se observa en la Figura 11. Este análisis automatizado y el proceso de selección ocurren instantáneamente, en donde el operador no es consciente de su ocurrencia. Por tanto es indispensable que cada circuito se calibre totalmente cada vez que el indicador se recalibre.

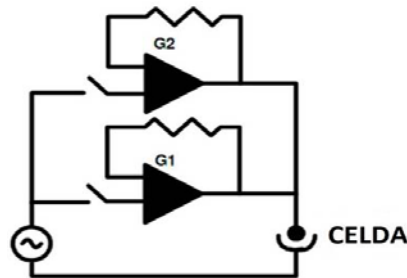


Figura 11. Esquema simple de un indicador[26].

Para la medición de conductividad de una solución, existen en la actualidad modernos indicadores que miden con precisión y exactitud la temperatura de la solución. Esta medición generalmente se realiza por otro circuito y también debe calibrarse totalmente durante la calibración del analizador. Algunos indicadores modernos miden varios parámetros (resistencia, temperatura, total de sólidos disueltos, concentración de HCL, NaOH y H₂SO₄) y requieren de 72 puntos de calibración, manualmente podría demorar horas. Afortunadamente, los fabricantes de indicadores desarrollaron sistemas automatizados de calibración que pueden realizar una calibración completa en minutos.

1.3 ANÁLISIS METROLÓGICO. CALIBRACIÓN E INCERTIDUMBRE. EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD

La metrología incluye todos los aspectos teóricos y prácticos de las mediciones, cualesquiera que sean su incertidumbre de medida y su campo de aplicación, es la ciencia de las mediciones y sus aplicaciones [18, 19]. Tiene por objeto de estudio las medidas de las magnitudes, las unidades y las exigencias técnicas de los métodos e instrumentos de medida. Las características metrológicas de un equipo de medición pueden ser muy variadas y dependiendo del proceso de medición en que vaya actuar es que se define cuáles son las decisivas, en procesos de calibraciones eléctricas algunas de estas características metrológicas y que influyen en el desarrollo de este trabajo son: La *resolución* es la mínima variación de la magnitud medida que da lugar a una variación perceptible de la indicación correspondiente[18].

Ciertos tipos de *histéresis* pueden causar un tipo similar de incertidumbre. La indicación de un instrumento puede diferir en una cantidad fija y conocida, según que las lecturas sucesivas sean crecientes o decrecientes. Pero no siempre es posible observar el sentido de la *histéresis*: puede haber oscilaciones ocultas dentro del instrumento, alrededor de un punto de equilibrio.

La repetibilidad es otra de las características importantes de un equipo. La *repetibilidad* es la precisión o exactitud bajo condiciones dónde se obtienen los resultados de una prueba independiente con el mismo método, en el mismo laboratorio, con el mismo operador, el mismo sistema de equipos en un intervalo corto de tiempo. La *repetibilidad* es una desviación estándar de los resultados obtenidos en las pruebas[18, 33].

Por otro lado, la *exactitud* es una proximidad de concordancia entre el valor de una magnitud y el valor verdadero del mensurando[19]. También puede definirse como el grado de concordancia de los resultados del ensayo con el valor real o la proximidad al valor real de los resultados que se obtienen por el procedimiento[34, 35]. La *clase de exactitud* es la clase de instrumentos o sistemas de medida que satisfacen requisitos metrológicos determinados destinados a mantener los errores de medida o las incertidumbres instrumentales dentro de límites especificados, bajo condiciones de funcionamiento dadas.

El *error máximo permisible* (EMP) es una característica importante en una medición (en la mayoría de los casos la *linealidad*, *histéresis*, *deriva*, *repetibilidad* y la *clase de exactitud* se encuentran dentro de esta definición). El EMP es el valor extremo del error de medida, con respecto a un valor de referencia conocido, permitido por especificaciones o reglamentaciones, para una medición, instrumento o sistema de medida dado[18].

También la *estabilidad* constituye una característica metrológica; la *estabilidad* es la aptitud de un instrumento de medida para conservar constantes sus características metrológicas a lo largo del tiempo. La *estabilidad* puede expresarse cuantitativamente de varias formas ya sea mediante un intervalo de tiempo en el curso del cual una característica metrológica varía una cantidad determinada o bien mediante la variación de una propiedad en un intervalo de tiempo determinado.

1.3.1 Calibración del canal de medición de conductividad

El objetivo de un analista es obtener en forma constante datos confiables y válidos que sean adecuados para el fin previsto. Dependiendo de las aplicaciones, los usuarios validan sus procedimientos, calibran los instrumentos y realizan controles adicionales de instrumentos, tales como pruebas de aptitud del sistema y análisis de muestras para control de calidad del proceso analítico (*quality control checksamples* o muestras control), con el fin de garantizar que los datos adquiridos son confiables. Con la creciente sofisticación y automatización de los instrumentos analíticos, a los usuarios se les exige cada vez más la calificación de los instrumentos.

La calibración es la operación que bajo condiciones especificadas establece, en una primera etapa, una relación entre los valores y sus incertidumbres de medida asociadas obtenidas a partir de los patrones de medida, y las correspondientes indicaciones con sus incertidumbres asociadas y, en una segunda etapa, utiliza esta información para establecer una relación que permita obtener un resultado de medida a partir de una indicación. Una calibración puede expresarse mediante una declaración, una función de calibración, un diagrama de calibración, una curva de calibración o una tabla de calibración[18]. En algunos casos, puede consistir en una corrección aditiva o multiplicativa de la indicación con su incertidumbre correspondiente. Una de las áreas donde recientemente se reevalúa el proceso de calibración es la de conductividad para aguas purificadas [19]. Antes de realizar el proceso de calibración se deben tener en cuenta las premisas de esta, es decir, los factores que previamente se deben considerar para un desarrollo confiable y satisfactorio, como por ejemplo, características metrológicas, condiciones ambientales, especificaciones electrónicas del instrumento, entre otras características específicas de cada proceso o sistema de calibración. En la Figura 12 se ilustra el procedimiento de calibración de forma general. Todo proceso de calibración precisa materiales de referencia, patrones e instrumentación para su desarrollo. Un *Material de Referencia* es un material suficientemente homogéneo y estable con respecto a propiedades especificadas, establecido como apto para su uso previsto en una medición o en un examen de propiedades nominalizadas o cualitativas [18, 36].



Figura 12. Diagrama en bloques del procedimiento general de calibración[37].

Los materiales de referencia con o sin valores asignados pueden servir para controlar la precisión de la medida, mientras que únicamente los materiales con valores asignados pueden utilizarse para la calibración o control de la veracidad. Los materiales de referencia comprenden materiales que representan tanto magnitudes como propiedades cualitativas. Un *Material de Referencia Certificado* (MRC) es un material de referencia acompañado por la documentación emitida por un organismo autorizado, que proporciona uno o varios valores de propiedades especificadas, con incertidumbres y trazabilidades asociadas, empleando procedimientos validados[3, 20, 36]. La trazabilidad es una característica metrológica importante que debe presentar un MRC, como se observa en la Figura 13, la trazabilidad es la propiedad que tiene el resultado de una medición de relacionarse con una referencia metrológica establecida a través de una cadena ininterrumpida de calibraciones o comparaciones, contribuyendo cada paso con incertidumbres establecidas y que a su vez constituye una fuente de incertidumbre en un proceso de calibración[19, 20].

Uno de los instrumentos que se utiliza en la calibración de canal de medición de conductividad es el termómetro, el cual se introduce en el MRC junto al sensor. Como se conoce un termómetro es un instrumento que se utiliza para medir la temperatura, pero en procesos industriales donde se requiere precisión los termómetros utilizados distan de los comunes y conocidos.



Figura 13. Cadena de trazabilidad de la calibración[36].

La resolución debe ser pequeña respecto a la resolución de los termómetros comunes. La profundidad de inmersión del termómetro para que logre la temperatura del baño depende de; la construcción del termómetro, de la diferencia de temperatura entre el baño y el medio ambiente, de la capacidad de transferencia de calor del baño y de la estabilidad de la temperatura en el baño. Una regla de oro para la profundidad de inmersión es que sea de 10 a 15 veces el diámetro del termómetro más la longitud del sensor [38]. Un termómetro que no tenga un certificado de calibración trazable a un estándar nacional o internacional reconocido es de poca utilidad, La única forma de tener confianza en un termómetro es teniendo su certificado de calibración.

Los sets o juegos de resistencias patrones para la calibración de indicadores o analizadores del canal de medición de conductividad forman parte también de la instrumentación a utilizar, también puede utilizarse una caja decádica, y conectores especiales para la adaptación en algunos casos, e incluso puede manipularse un dispositivo de resistencia variable, como por ejemplo un puente de *Wheatstone*. Estos sets de calibración tienen un juego de patrones de resistencias (generalmente 3 resistencias patrones), cada uno con valores diferentes para la comparación o comprobación entre el valor de resistencia indicado por el conductímetro en el proceso de calibración y el valor certificado de cada resistencia. Este patrón precisa, para poder utilizarse en la calibración del canal de conductividad de los sistemas de aguas, de un certificado de calibración por parte de la entidad pertinente encargada de su calibración.

1.3.2 Regulaciones sobre la calibración en conductividad

La calibración periódica del canal de conductividad es vital para la exactitud de la medición que se desea y es de carácter obligatorio según las farmacopeas globales

[39]. En el capítulo «645» de la USP se armonizan los criterios de todas las demás farmacopeas globales. Los requisitos para la calibración de conductividad abarcan al conductímetro/trasmisor y al sensor.

Debido a las características de la solución de referencia que se utiliza para calibración de conductividad en sistemas de aguas biofarmacéuticas, la celda de conductividad debe ser la de 4-polos. Sólo este tipo de celda puede garantizar una linealidad perfecta, gracias a la no polarización de los electrodos (polos).

Los requerimientos de la USP 35«645» para el conductímetro o indicador son [39]:

- Reportar una conductividad o resistividad no compensada.
- Resolución del indicador de 0.1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ como mínimo; una resolución de 1 $\mu\text{S}/\text{cm}$ no se acepta.
- La calibración del indicador se realiza reemplazando el sensor de conductividad con resistores de precisión trazables al NIST (o una autoridad nacional equivalente) con una exactitud que no se aleje en más de 0.1% del valor indicado o por un dispositivo de resistencia ajustable y de exactitud equivalente, como por ejemplo un Puente de *Wheatstone* [7]. Por ejemplo, un resistor 100 k Ω con una constante de celda de 0.1 cm^{-1} debe mostrar $1.0 \pm 0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$.
- La frecuencia de la recalibración se determina en función del diseño del instrumento (cada vez que se cambie la escala, es obligatorio)
- Excluyendo la exactitud de la constante de celda del sensor de conductividad, la exactitud del instrumento debe ser de $\pm 0.1 \mu\text{S}/\text{cm}$ [7].
- La temperatura de medición del circuito debe verificarse.

Mientras que para el sensor o electrodo exige:

- La constante de celda con conocida exactitud de $\pm 2\%$.
- Calibrar el sensor en una solución con una conductividad dada.
- Calibrar el sensor en una solución preparada para una conductividad específica.
- Calibrar el sensor contra otro sensor calibrado (típicamente del fabricante).
- La exactitud de las mediciones de temperatura debe ser de $\pm 2^\circ\text{C}$ [7].

La USP indica una calibración de cada elemento por separado, la EP sigue el mismo procedimiento y los parámetros que exige son muy parecidos a los de la USP, considerada la más completa. Los requerimientos de la EP para el sensor y el conductímetro y el canal completo son [39]:

- Temperatura con exactitud $\pm 2^{\circ}\text{C}$
- Constante de celda de conductividad del sensor:
 - Exactitud de $\pm 2\%$, o recalibrar si está afuera del intervalo.
 - Solución de calibración $<1500\mu\text{S}/\text{cm}$ o por comparación con un sensor con constante de celda certificada. “Verificando los intervalos convenientes”.
- Conductímetro
 - Exactitud de $\pm 0.1\mu\text{S}/\text{cm}$ o mejor
 - Usar resistores certificados con precisión 0.1%.
- Calibración del sistema
 - Solo si el sensor no puede ser extraído.
 - Realizar contra una o más soluciones certificadas.
 - Exactitud de $\pm 3\%$ de la conductividad medida $+0.1\mu\text{S}/\text{cm}$.

Por otro lado el CECMED registra exigencias muy parecidas a las especificadas por las farmacopeas anteriores, estas exigencias son[17]:

- Los instrumentos de medición tendrán una exactitud y precisión adecuadas para su uso. Estos serán calibrados en el rango de operación.
- En el caso particular de la calibración de los conductímetros, estos se llevarán a cabo desconectando la celda de conductividad y utilizando resistores de precisión certificados o dispositivos equivalentes con una incertidumbre no mayor del 0,1 % del valor certificado. Si la celda de conductividad no puede ser desmontada, la calibración puede ser realizada con un conductímetro calibrado colocado cerca de la celda a evaluar.
- La constante de la celda de conductividad estará certificada por el suministrador y será verificada posteriormente a intervalos regulares utilizando una solución de referencia con una conductividad menor de $1500\mu\text{S}/\text{cm}$ o por comparación con una celda certificada.

1.3.3 Incertidumbre

En la ciencia, la palabra incertidumbre no lleva las connotaciones usuales de los términos error o equivocación, sino que se refiere a la incertidumbre inevitable que atenta contra todas las mediciones, y que no puede eliminarse. Lo más que se puede esperar es asegurar que sea tan pequeña como sea posible, para obtener una

estimación de cuán grande pueden ser. Obviamente, el éxito de semejante procedimiento depende críticamente del científico que está entendiendo el análisis de la incertidumbre y la habilidad para convencer a otros de esta comprensión[40]. Es importante distinguir la diferencia entre error e incertidumbre. El error se define como la diferencia entre un resultado individual y el valor convencional del mesurando. Como tal el error es un solo valor. En principio, el valor del error conocido puede aplicarse como corrección al resultado. El error es un concepto idealizado y no pueden conocerse los errores exactamente. Por otro lado, la incertidumbre toma la forma de intervalo y es estimado para un procedimiento analítico. En general, el valor de la incertidumbre no puede usarse para corregir el resultado de la medición [41]. Sin embargo el análisis del error modifica y contribuye a la incertidumbre de la medición.

La *Incertidumbre* es un parámetro no negativo que caracteriza la dispersión de los valores atribuidos a un mensurando, a partir de la información que se utiliza[18]. La incertidumbre estándar es la incertidumbre del resultado de una medición expresada como una desviación estándar[34]. También puede clasificarse como un parámetro asociado con el resultado de la medición que caracteriza la dispersión de los valores que pueden ser razonablemente atribuidos al mesurando [41]. La incertidumbre de medida incluye componentes procedentes de efectos sistemáticos, tales como componentes asociadas a correcciones y a valores asignados a patrones, así como la incertidumbre debida a la definición. Algunas veces no se corrigen los efectos sistemáticos estimados y en su lugar se tratan como componentes de incertidumbre. En general, para una información dada, se sobreentiende que la incertidumbre de medida se asocia a un valor determinado atribuido al mensurando. Por tanto, una modificación de este valor supone una modificación de la incertidumbre asociada[18].

La incertidumbre se cuantifica mediante la desviación típica de la distribución de probabilidades del mensurando. Se recomienda una forma convencional de clasificación de las incertidumbres de acuerdo a como se realice la estimación de la distribución de probabilidades del mensurando. De aquí que tendremos Incertidumbre *Tipo A* e Incertidumbre *Tipo B*. El propósito de la clasificación *Tipo A* y *Tipo B* es para indicar las dos diferentes maneras de evaluar componentes de incertidumbre y es por conveniencia de discusión solamente; la clasificación no significa que exista alguna diferencia en la naturaleza de los componentes que resultan de cada

uno de los dos tipos de evaluación. Ambos tipos de evaluación se basan en distribuciones de probabilidad, y las componentes de incertidumbre resultantes de cualquier tipo se cuantifican por varianzas y desviaciones estándar. La selección de la incertidumbre Tipo A nos puede dar buena información de las características del mensurando pero la calidad de la misma depende del número de observaciones n , mientras que una evaluación Tipo B de una componente de incertidumbre generalmente se basa en una fuente común de información comparativamente confiable. Esta información puede incluir; datos de mediciones anteriores, experiencia con el conocimiento general de las características y el comportamiento y las propiedades de los materiales e instrumentos relevantes, especificaciones de los fabricantes, datos obtenidos tanto de los certificados de calibración y otros tipos de certificados, incertidumbres asignadas a datos de referencia tomados de manuales[18, 19, 36].

La incertidumbre típica del resultado de una medición, cuando éste resultado se obtiene de los valores de un conjunto de otras cantidades, se llama incertidumbre típica combinada y generalmente se denota por u_c , es decir; la incertidumbre del mensurando Y nos conduce a una evaluación de su *Incertidumbre Típica Combinada* $u_c(y)$, obtenida a partir de otras magnitudes [18, 36]. La incertidumbre típica combinada del resultado de una medición es igual a la raíz cuadrada positiva de una suma de términos, siendo estos términos las varianzas y covarianzas de estas otras magnitudes ponderadas de acuerdo a cómo el resultado de la medición varía con respecto a cambios en estas magnitudes, la llamada ley de propagación de incertidumbres. La *Incertidumbre combinada* debe expresarse por el valor numérico obtenido al aplicar el método habitual de combinación de varianzas. La incertidumbre combinada y sus componentes deben expresarse en forma de “desviaciones típicas”.

Para satisfacer las necesidades de algunas aplicaciones industriales y comerciales, así como los requerimientos en áreas de la salud y seguridad, se obtiene una incertidumbre expandida $U=k \times u_c(y)$ multiplicando la incertidumbre estándar combinada u_c por un factor de cobertura k (habitualmente se utiliza la letra k) que es un número mayor que uno [36]. El propósito de obtener U es el de proveer un intervalo alrededor del resultado de una medición en el que puede esperarse que se incluya una fracción significativa de la distribución de valores que pueden razonablemente ser atribuidos al mensurando. La elección del factor k , está basada en la

probabilidad de cobertura o nivel de confianza requerido para el intervalo, el cual usualmente se encuentra en el intervalo de 2 a 3 que a su vez da la probabilidad aproximada de 95% a 99% de que el mensurando está en el entorno ($y - U$ a $y + U$). El factor de cobertura tiene que ser declarado siempre, de tal manera que la incertidumbre típica del mensurando pueda ser recuperada para su uso en el cálculo de la incertidumbre típica combinada de otros resultados de las mediciones que pueden depender de esa cantidad [19, 36].

1.3.3.1 Incertidumbre en la calibración

La forma de relacionar los conceptos de incertidumbre y calibración lo brinda la curva de calibración, la cual refleja la incertidumbre en la calibración, al establecer la relación entre los valores nominales (“reales”) de los patrones y los valores “medidos” con un determinado procedimiento de medición. La curva de calibración ideal se produce cuando los valores medidos coinciden todos exactamente con los valores nominales de los patrones; por lo tanto, la curva ideal será una recta con pendiente igual a 1 (correspondiente a un ángulo de 45°) e intercepto 0 como se observa en la Figura 14. Anteriormente, como ejemplos de características metrológicas se mencionaba a la linealidad, definición que se relaciona estrechamente con el proceso de calibración, pues es la propiedad, muy deseable en un proceso de medición, de tener una curva de calibración real idéntica a la que sería la curva de calibración ideal[42].

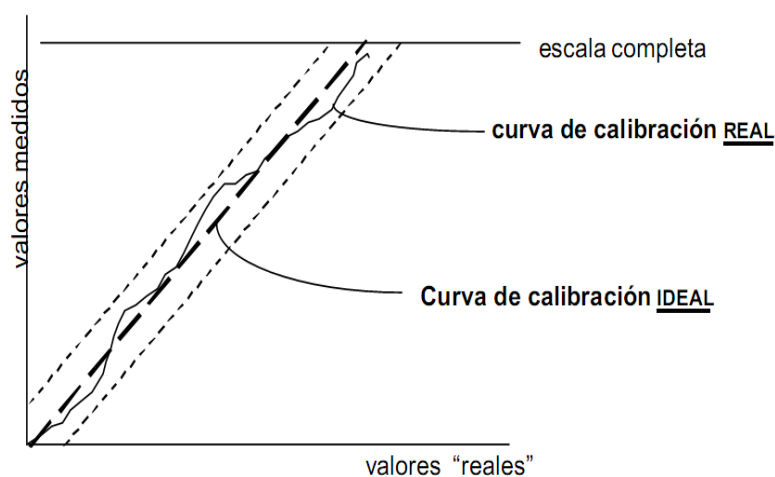


Figura 14. Curva de calibración[42].

Las características metrológicas mencionadas con anterioridad constituyen fuentes de incertidumbres. En un procedimiento de calibración son varios los elementos que aportan fuentes de incertidumbre, la interrelación entre las fuentes de incertidumbre en

una calibración se muestra en la Figura 15. Es necesario la evaluación de la incertidumbre en la calibración para mantener el control de la calidad y el aseguramiento de la calidad en la producción y servicios mediante la garantía de la calidad de las mediciones, cumplir con leyes y reglamentos obligatorios y poder conducir investigación básica, e investigación y diseños aplicados en ciencia y tecnología con resultados reconocidos[19, 37].

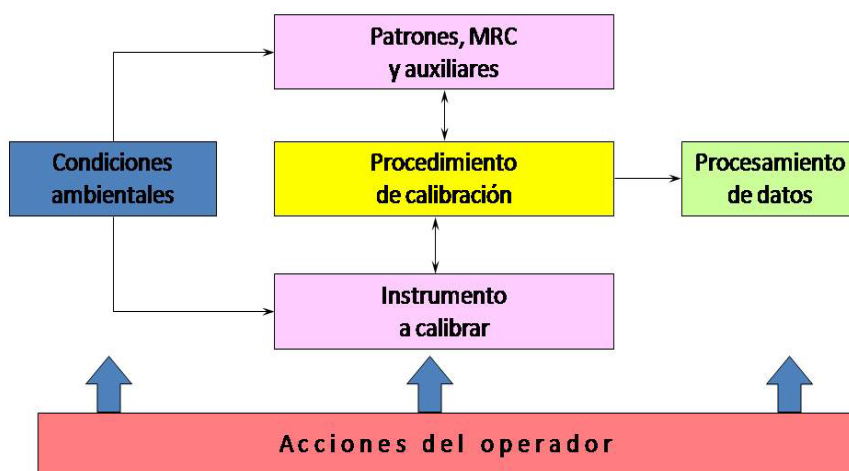


Figura 15. Interrelación entre las fuentes de incertidumbres en la calibración[37].

1.3.4 Evaluación de la conformidad en la calibración

La *Evaluación de la Conformidad* en su sentido más amplio, se define como cualquier actividad realizada para determinar, directa o indirectamente, si un producto, un proceso o un sistema cumple con determinadas normas o requisitos [35, 43]. Las mediciones son las principales fuentes de información para definir si un producto está conforme o no. En la evaluación de la conformidad se deben determinar los límites de aceptación del producto y/o servicio que asegure se obtenga una probabilidad de conformidad deseada mediante una medición efectuada de la característica del objeto terminado. Estos límites pueden responder a requisitos de calidad puramente o a requisitos regulatorios, la evaluación de la conformidad es básicamente toda actividad relativa a la determinación directa e indirecta de que se cumplieron los requisitos pertinentes. En el contexto regulator se refiere a los requisitos esenciales de seguridad, eficacia y efectividad[44]. En el caso particular que ocupa el presente trabajo, se trata de evaluar la conformidad de la calibración, con lo cual se determinará si un instrumento de medición opera dentro de los límites apropiados para su uso[2]. La declaración de

Conformidad hay que describirla en términos de una inferencia probabilística de que la misma es cierta o falsa [37]. Los requisitos a cumplir, típicamente, adquieren la forma de uno o más *Límites de Tolerancia* que definen el intervalo de valores permisibles para la operación de un instrumento de medición determinado. Si el valor verdadero en una medición cae dentro de dicho intervalo de valores permisibles, llamado *Intervalo de Tolerancia*, entonces la medición será conforme, en caso contrario será no conforme[2]. En la evaluación de una medición –es importante destacar que la calibración de un instrumento es también una medición–, el conocimiento del valor verdadero se expresa en términos de una función de densidad de probabilidad o de una aproximación numérica de dicha función. Tal conocimiento frecuentemente se resume en dar el mejor estimado del valor medido conjuntamente con la incertidumbre asociada a dicha medición. Debido a que las mediciones nunca brindan una información completa, siempre se corre el riesgo de cometer un error al decidir si la misma es conforme o no a determinado requisito. El error adquiere dos matices: la aceptación de una medición no conforme, o el rechazo de una medición conforme.

Un *Intervalo de cobertura* contiene el conjunto de valores verdaderos de un mensurando con una probabilidad determinada, basada en la información disponible. El intervalo de cobertura no necesita estar centrado en el valor medido elegido. El intervalo de cobertura puede obtenerse de una incertidumbre expandida [19]. La correcta definición del intervalo de valores permisibles para una medición (*intervalo de aceptación*), permite balancear el riesgo de errar a la hora de tomar la decisión de aceptación o rechazo asociada con la incertidumbre de dicha medición. En el presente trabajo se propone resolver la problemática; de la evaluación de la conformidad utilizando los conceptos de *Función de Densidad de Probabilidad* de la medición, *Límites de Tolerancia*, *Límites del Intervalo de Aceptación* y *Capacidad de Medición*.

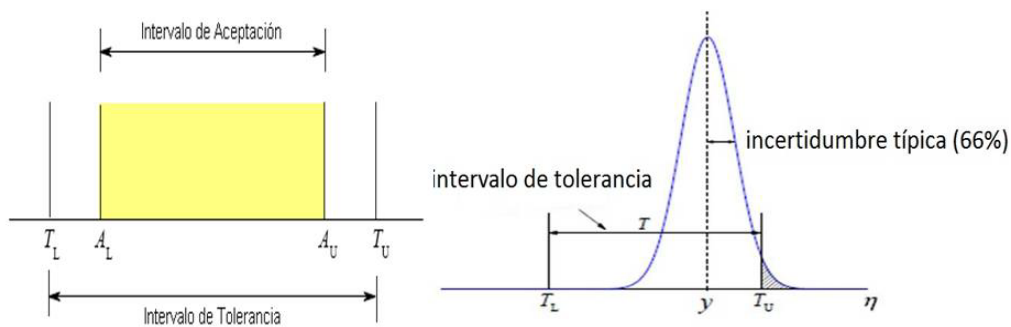


Figura 16. Límites de tolerancia y límites de aceptación [19, 37].

El valor resultante de una medición deberá encontrarse dentro de los límites de tolerancia (T_L ; T_U). La medición será conforme si dicho valor se encuentra dentro del intervalo de aceptación definido por A_L y A_U , como se observa en la Figura16.

El *Límite de Aceptación* es el límite superior o inferior de los valores medidos permisibles de la característica (mensurando) y el *Límite de Tolerancia* (Límite de especificación) es el límite superior T_U o inferior T_L de los valores verdaderos de una característica[35]. Las tolerancias no son incertidumbres. Los límites de aceptación que se eligen para un proceso o un producto al igual que las especificaciones no son incertidumbres, una especificación indica lo que se espera de un producto. Las especificaciones pueden tener un alcance amplio, incluso cualidades no técnicas, como el aspecto[45]. La elección de los límites de tolerancia y de los límites de aceptación dependerá de las consecuencias asociadas con la desviación de la calidad de medición deseada[2].

Otra definición relacionada con la evaluación de la conformidad es el *Índice de capacidad de medición* (C_m) que no es más que la *Tolerancia* dividida por un múltiplo de la *Incertidumbre típica* de la medición asociada con el valor medido de una característica [35]. Este índice está estrechamente ligado con el término *Probabilidad de Conformidad* que caracteriza la probabilidad de que una medición cumpla con los requisitos especificados.

2 MATERIALES Y MÉTODOS

En el presente capítulo se describen los métodos que se utilizan para la calibración del canal de conductividad en EPOVAC, así como los equipos o materiales que se utilizan. El CIM tiene sus orígenes en el Departamento de Investigaciones del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Ha tenido como línea de trabajo principal la investigación. Desarrollo, producción y comercialización de productos biofarmacéuticos empleados en la terapia contra el cáncer y otras enfermedades crónicas no transmisibles. La tecnología empleada en la obtención de dichos productos se basa en el cultivo escalado de células de mamíferos superiores, siguiendo las normas regulatorias internacionales y nacionales establecidas para esta producción y comercialización.

2.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El proceso de investigación está compuesto por una serie de etapas, las cuales se derivan unas de otras. Por ello, al llevar a cabo un estudio o investigación, no se omitió etapas ni se alteró su orden. El orden lógico a seguir en este trabajo investigativo consta de un Marco Teórico, en donde se realizó una profunda revisión bibliográfica sobre los requisitos vigentes por las agencias regulatorias con respecto a la conductividad y los aspectos que influyen en la misma y las fuentes frecuentes de incertidumbre en su medición que contribuye a la discusión de los resultados. En la segunda etapa (Materiales y Métodos) se plantea la metodología, además de la instrumentación necesaria para la calibración de los del canal de medición de conductividad en los sistemas de producción de PW y WFI de la Planta de EPOVAC. Se caracterizan las instalaciones y los equipos y se identifican las fuentes de incertidumbre. Una tercera etapa es la Discusión de los Resultados donde se evalúan y discuten los resultados de la evaluación de la conformidad. Se proponen acciones de mejora, se diseña e implementa una herramienta informática y se calcula cuantitativamente la conformidad en la calibración del canal de conductividad. En la Figura 17 se interrelacionan, en forma de diagrama en bloque, los objetivos propuestos de la investigación y una metodología de la investigación lógica que permite el desarrollo y la obtención de resultados satisfactorios.



Figura 17. Diseño I+D.

2.2 AGUAS EN EL CIM

El CIM desde su inauguración, el 5 de Diciembre de 1994 utiliza PW y WFI, calidad USP, un tercio de la WFI se emplea en la planta de procesamiento aséptico (Planta 3) y el resto en las plantas de EPOVAC y ANTYTER que fabrican el Ingrediente Farmacéutico Activa (IFA).

El PW alimenta los sistemas de producción de WFI y el sistema de producción de Vapor Limpio y en menor cuantía a las áreas de preparación de materiales vinculadas a las diferentes plantas de producción. La creciente demanda de los productos biotecnológicos en el mercado nacional e internacional, trajo consigo el incremento de los volúmenes de producción, así como de la capacidad de producción[1]. Las aguas farmacéuticas tienen tres usos fundamentales en las producciones del CIM[46]:

a) En la limpieza de equipos y materiales en la producción de IFAs no estériles.

- b) En la limpieza de los materiales en contacto con el producto en las producciones estériles.
- c) En la obtención de medios de cultivos y soluciones buffers para la obtención de IFAs y la formulación del producto final.

En la Planta de producción de EPOVAC las aguas farmacéuticas se utilizan de forma general en la preparación de medios de cultivos y soluciones, además de que se utilizan en la preparación de soluciones sujetas a esterilización final. En el CIM el WFI tiene establecidas especificaciones similares a las del PW con requerimientos adicionales para endotoxinas bacterianas (no más que 0,25 UI/mL de endotoxina), conductividad y TOC.

2.2.1 La Planta de EPOVAC

El CIM cuenta con tres plantas de producción en el país: La Planta de EPOVAC, la Planta de AntYter y LABEX en Santiago de Cuba, además de una planta de producción en China. El presente estudio se realiza en la Planta de EPOVAC que es la responsable de más del 70% de los ingresos del centro por concepto de ventas nacionales y exportaciones. La Planta de producción de proteínas y vacunas terapéuticas (EPOVAC) es resultado de varios procesos inversionistas con el fin de ampliar sus capacidades productivas. EPOVAC tiene en el primer nivel las instalaciones productivas. En el segundo nivel se encuentra el piso técnico con donde los servicios ingenieros entre los que se encuentran los sistemas de producción de PW y WFI. EPOVAC tiene Licencias Sanitarias de Operación Farmacéutica (LSOF) otorgadas por el CECMED para las actividades que se muestran en la Tabla 7 (todos los productos son para uso humano)[47]. Por la importancia que representan para el país los productos manufacturados de EPOVAC es necesaria una política de calidad eficiente rectorada por el propio CIM e inspeccionada por el CECMED y otras agencias internacionales.

Tabla 7. Actividades con Licencia Sanitaria en el Planta de EPOVAC[47].

No. LSOF	Nombre	Actividad	Fecha de vencimiento
003-11+1B	EPO-IFA	Fermentación, Purificación Filtración Esterilizante	29/07/2016
004-11-1B	Producto final EPO, LeukoCIM, CIMA-VAX, CIMAher, Vaxira	Formulación (conjugación CIMAvox), Filtración Esterilizante, Llenado aséptico, Etiquetado y Envase	29/07/2016

Esta política se aplica a los productos, procesos, al propio sistema de calidad y a la comercialización de los productos intermedios y terminados. Los empleados tienen la responsabilidad de cumplir estas regulaciones y requisitos de Buenas Prácticas (BP). El sistema de producción y distribución de PW y WFI es una de las áreas principales objeto de inspecciones y auditorías internas y externas. En el **Anexo 3** se presenta la estructura de una parte del Sistema de Gestión de la Calidad de la Planta de EPOVAC.

2.2.1.1 Almacenamiento y distribución de PW y WFI

El PW se almacena en un tanque de acero inoxidable AISI 316L de 4000L de capacidad que está recubierto de un aislante térmico. El tanque cerrado cuenta con un filtro hidrofóbico de 0.2 μm para evitar la contaminación. Para la distribución se utilizan bombas centrífugas a la salida del tanque que impulsan el fluido por tuberías de acero inoxidable AISI 316 unidas por soldadura orbital. El sistema tiene un lazo de retorno que garantiza que la superficie interior del tanque se mantenga mojada para evitar contaminación. En este sistema el agua está en constante movimiento para evitar la aparición de colonias en las tuberías, todos estos elementos se pueden apreciar en la Figura 18.



Figura 18. Sistema de producción de PW y WFI (Elaboración propia).

La temperatura del lazo es de alrededor de 60°C para eliminar microorganismos, temperatura que se garantiza mediante un intercambiador de calor de tubos y coraza

ubicado en la línea de retorno, que emplea como medio de calefacción el vapor industrial proveniente de las calderas, el vapor de las calderas no está en contacto en ningún momento con el PW. En determinados puntos se requiere de PW a una temperatura de 25°C (temperatura de referencia para la medición de conductividad), por lo que dentro del propio lazo se produce una derivación a modo de sub-lazo con un intercambiador de calor que funge como enfriador y como medio de enfriamiento agua a 6°C.

El sistema de WFI se diseñó para obtener un volumen de 500 L/h a 85°C con las especificaciones exigidas por las agencias y monografías presentadas en el primer capítulo (epígrafe 1.1.2). El tanque de almacenamiento, el sistema de distribución y enfriamiento y el lazo de retorno presentan las mismas características que el utilizado para el PW. El vapor condensado obtenido del PW es aprotéico y estéril, este se envía al intercambiador de calor y se convierte en agua pura para inyección, el proceso de condensación elimina contaminantes. Al final del proceso se mide la conductividad si es mayor que 1.25 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (a 25°C, ver Tabla 4), el agua se rechaza, de lo contrario se envía al tanque de almacenamiento de 4000 L. El agua se mantiene a 80°C dentro del tanque, circulando en los lazos de retorno a régimen turbulento por tuberías con las mismas especificaciones que para PW.

El control de la conductividad de PW y WFI es una de las prioridades en EPOVAC, luego del complejo proceso de producción de dichas aguas se hace necesario el monitoreo y regulación de variables que afectan al mismo. El comportamiento de la conductividad en EPOVAC en el año 2012 se muestra las Figuras 19 y 20.

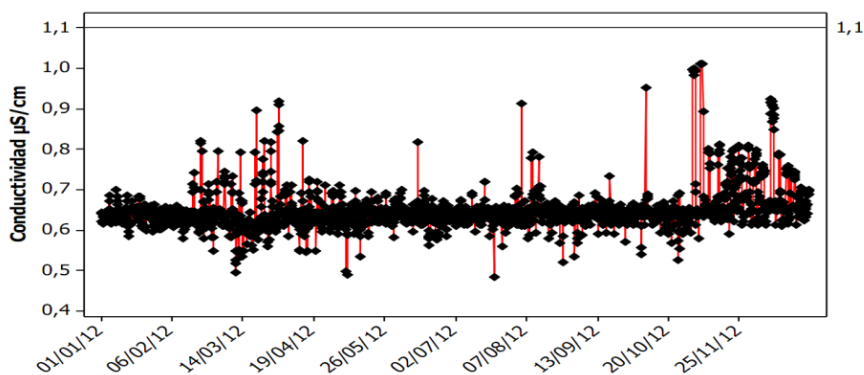


Figura 19. Comportamiento anual de la conductividad de WFI en EPOVAC[48].

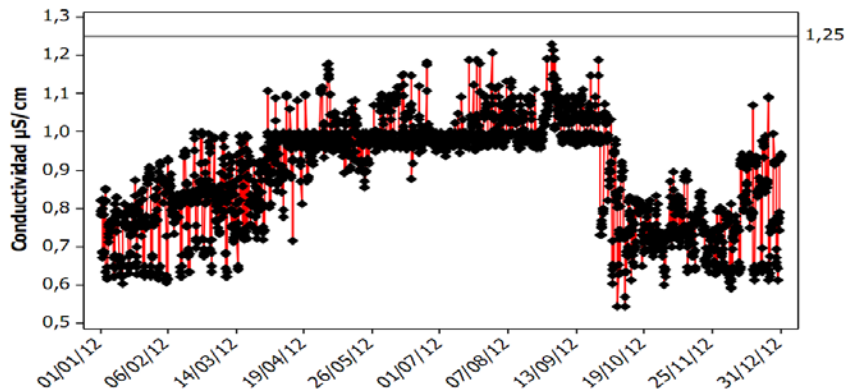


Figura 20. Comportamiento anual de la conductividad de PW en EPOVAC[49].

2.3 CANAL DE MEDICIÓN DE CONDUCTIVIDAD EN LA PLANTA DE EPOVAC

Para determinar la conductividad del agua se emplean electrodos situados en las líneas de retorno del lazo de los tanques de almacenamiento de PW y WFI. El canal de medición de conductividad se compone por un electrodo 243E223 de 4-polos y un indicador/transmisor 200 CR.

2.3.1 Electrodo

El electrodo que se utiliza en la planta de EPOVAC se fabricó por la empresa Mettler-Toledo Thornton, Inc como se aprecia en la Figura 21, el modelo es el 243E223.



Figura 21. Electrodo 243E223 de la planta EPOVAC (Elaboración propia).

Este sensor cumple con los requerimientos de la USP, EP y JP para el monitoreo de aguas farmacéuticas, este modelo de electrodo presenta como principales especificaciones[50, 51]:

- ❖ Constante de celda con exactitud: $\pm 1\%$ de la lectura.

- ❖ Repetibilidad de la constante de celda: $\pm 0.25\%$.
- ❖ Sensor de temperatura Pt1000 RTD, IEC 60751, Clase A.
- ❖ Temperatura con exactitud: $\pm 0.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0.2°F) a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ (77°F).
- ❖ Material de cubierta del cable NPT: Teflón, 200°C (392°F).
- ❖ Distancia máxima del cable del sensor: 60 metros.
- ❖ Acabado de la superficie de acero inoxidable, específicamente acero tipo 316L.
- ❖ Conexión de 1.5", Tri-Clamp, acero inoxidable tipo 316L.
- ❖ Longitud del cable 0.5 metros con conector tipo S (conector estándar).
- ❖ Longitud de inmersión de 86 mm (3.38").
- ❖ Intervalo de medición: 0.02-600 $\mu\text{S}/\text{cm}$.
- ❖ Constante de celda de 0.1 cm^{-1} .
- ❖ Presión máxima que soporta 10 bar a 155°C y 31 bar a 25°C .

2.3.2 Indicador

El indicador 200 CR (Mettler-Toledo Thornton, Inc) es un instrumento de control y monitoreo analítico y de proceso de las propiedades de la solución a medir o de interés, es flexible y muy exacto, incluso puede procesar 2 señales de 2 sensores distintos. Este indicador cuenta con una interfaz de comunicación que se configura a RS422 o bien RS232 y proporciona los datos en tiempo real. Completa las capacidades de configuración del instrumento para el monitoreo central ya sea por vía de un ordenador (PC personal) o un controlador lógico programable. A continuación se describen algunas de sus características y especificaciones fundamentales [52]:

- ❖ Mediciones: Conductividad, resistencia, temperatura, total de sólidos disueltos, rechazo, diferencia y proporción, de ambos canales y concentración de HCL, NaOH y H_2SO_4 .
- ❖ 2 señales de entrada por canal; 4 señales en total para la medición.
- ❖ Tiempo del ciclo de la medición: 1 s (se pueden realizar 4 mediciones/s).
- ❖ Configuración: Toda la información del menú se almacena en una memoria no volátil.
- ❖ Calibración: Instrumento completo, salida, y calibración del sensor.
- ❖ La calibración con trazabilidad por NIST
- ❖ Temporizador de vigilancia (*Watchdog*): Un suministro de corriente al monitor en caso de que el instrumento se quede sin alimentación inesperadamente.

Las especificaciones más importantes son[52]:

Funcionales

Intervalos de Conductividad/Resistencia:

0.1 Constante del sensor: 0.02 $\mu\text{S/cm}$ hasta 600 $\mu\text{S/cm}$ (0.0017 hasta 50 $\text{M}\Omega\text{-cm}$).

10 Constante del sensor: 100 $\mu\text{S/cm}$ hasta 40,000 $\mu\text{S/cm}$ (25 hasta 0.01 $\text{M}\Omega\text{-cm}$).

50 Constante del sensor: 100 $\mu\text{S/cm}$ hasta 1.0 S/cm (1.0 hasta 0.01 $\text{M}\Omega\text{-cm}$).

Intervalo de Temperatura: -40° hasta 200°C (-40 a 392°F).

Compensación de Temperatura: Automática, referencia a 25°C para resistencia y conductividad.

Actualización de la medición: Todos los parámetros se actualizan una vez/s.

Salidas

Alarma (*setpoints*): 4 alarmas programables independientes, ya sea para el límite alto o para el bajo, según la USP <645> (Ver Tabla 4 del Capítulo 1).

Puede realizar hasta 4 paradas (*relays*) para el control de proceso, con un tiempo de retraso e histéresis programables.

Señales analógicas de salida: 2 salidas opcionales 4-20 mA (puede ser recalibrada a 0-20 mA), 500 Ω máximo, libremente escalable a cualquier parámetro, aisladas de las señales de entrada y de tierra. No para el uso en los circuitos de alimentación.

Comunicación: interfaz RS232/RS422, bidireccional. Aislamiento externo (utiliza sensores 240-501, sensor de la familia 243).

Salida serie: RS232 distancia máxima de 50 pies. RS422 distancia máxima 4,000 pies.

Campo seleccionable mayor a 19.2 Kbaudios.

Desempeño

Exactitud: $\pm 0.5\%$ de la lectura mayor a 18 $\text{M}\Omega\text{-cm}$

Repetibilidad: $\pm 0.1\%$ de la lectura para el caso de la resistencia y $\pm 0.13^\circ\text{C}$ para la temperatura.

Exactitud de temperatura: $\pm 0.25^\circ\text{C}$

Exactitud de la señal de salida: ± 0.05 mA dentro de $15\text{-}35^\circ\text{C}$ de temperatura ambiente.

Medioambientales

El indicador tolera:

Temperatura: -40 a 70°C (-40 a 158°F)

Temperatura de operación: -10 a 55°C (14 a 131°F)

Humedad: 0 a 95% HR (sin-condensación)

El local en donde se encuentra instalado dicho indicador cumple con todos los requisitos medioambientales anteriores.

Display

Resolución: 0.001 μ S/cm, 0.001 M Ω , 0.01 °C.

Monitor: 1línea x 16 caracteres LCD (4.8 mm x 9.6 mm).

Teclado: 11 teclas táctiles de regeneración

Material: aleación ABS-PC.

Panel: 3.78" x 7.56" (96 x 192 mm) DIN.

Peso: 1.9 Lbs. (0.9 kg)

Máxima distancia del sensor: 200 pies (61 m)

Fuente

Voltaje de entrada: Opera con 115 VCA ó 230 VCA de alimentación. Está aislada la conexión entre la tierra y el instrumento. También puede configurarse para operar con 24 VCD.

Línea: 90-130 VCA ó 180-250 VCA, 12 W como máximo, frecuencia de 60Hz.

En la figura 20 se puede apreciar el indicador 200 CR, mientras que en el **Anexo 5** se presentan detalles de diseño de dicho conductímetro (indicador) con su respectivo electrodo.



Figura 22. Conductímetro 200 CR que opera en EPOVAC (Elaboración propia).

2.4 CALIBRACIÓN DEL CANAL DE MEDICIÓN DE CONDUCTIVIDAD

2.4.1 Procedimiento, materiales e instrumentación

La calibración de los sistemas de medición es indispensable para garantizar la trazabilidad de las mediciones que se realizan en todo el CIM, tanto en la producción como en los laboratorios de control de la calidad; e igualmente obligatoria en los estudios de validación de procesos y de técnicas analíticas [2].

El proceso de calibración para el canal de conductividad se divide en 2 procedimientos; *calibración del canal completo* y *calibración del indicador*, en ambos procedimientos debe especificarse si la calibración es para conductividad o es para temperatura. En la calibración del canal completo se comprueba en funcionamiento del electrodo básicamente, ya sea para la medición de conductividad o la de temperatura. El procedimiento a grandes rasgos consiste en insertar el electrodo conectado al indicador en un Material de Referencia Certificado (MRC) con una conductividad conocida. Luego se comparan los valores de conductividad para una temperatura determinada (Tabla adjunta del MRC) con el valor de conductividad que indica el conductímetro (indicador). Para el caso de la temperatura, en el mismo MRC que se introduce el electrodo se implanta un termómetro y se comparan los valores de temperatura indicado por el conductímetro con el valor de temperatura indicado por el termómetro del MRC.

En el caso del procedimiento para la calibración del indicador se desmonta el electrodo y se conecta en esa misma entrada resistencias patrones. Para la calibración de conductividad se configura el indicador para la medición de resistencia (si la medición de resistencia está bien se sobreentiende que la medición de conductividad está bien porque es la misma sonda de medición y ambas magnitudes son proporcionales). Luego se compara el valor nominal de la resistencia patrón con el indicado por el conductímetro. Por último para la calibración del indicador para temperatura, típicamente estas mismas resistencias patrones traen también valores resistivos equivalentes para determinadas temperaturas, por lo que se procede igual que la calibración para conductividad y se comparan estos valores de resistencia equivalentes con los mostrados por el conductímetro.

Los componentes utilizados en el proceso de calibración del canal de medición de conductividad:

- ✓ Materiales de Referencia Certificado.
- ✓ Termómetro Traceable digital modelo 4352.
 - Calibrador 1560 Black Stack.
 - Sonda RTD modelo 5614.
 - Baño de temperatura JOFRA ETC-400 A.
- ✓ Set de calibración de conductividad Thornton, modelo 1864/65.
- ✓ Conectores eléctricos apropiados.

2.4.1.1 Material de Referencia Certificado (MRC)

El valor nominal de conductividad electrolítica para la solución de referencia es $74 \mu\text{S}/\text{cm} \pm 0.7\%$ para 25°C , como se muestra en la Figura 23.



Figura 23. Solución de referencia (MRC) de la Endress + Hauser.

La Tabla 8 exige, para la constante de celda del electrodo del canal de conductividad de EPOVAC ($0.1\mu\text{S}$), un MRC con límite superior de $147 \mu\text{S}/\text{cm}$, lo cual corrobora que el procedimiento cumple con lo establecido[26]. La conductividad depende en gran medida de la temperatura, por esta razón se compara el resultado de la medición de conductividad con la tabla adjunta del MRC utilizando un termómetro digital para referenciar la conductividad según la temperatura. Las características de este MRC son[53]:

Fabricante: Endress+Hauser.

Estándar de conductividad: CLY 11.

Valor real: $74.009 \mu\text{S}/\text{cm}$

Exactitud: 0.7% para 25°C

Incertidumbre expandida: $\pm 0.219 \mu\text{S} = \pm 0.296\%$ a $25 \pm 0.02^\circ\text{C}$.

Trazabilidad: NIST. Respecto a otra muestra de $100 \mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C . Lote 690412.

Vencimiento: Enero del 2015.

Tabla 8. Valor de calibración recomendado [54].

Constante de celda (cm^{-1})	Solución de referencia ($\mu\text{S}/\text{cm}$ a 25°C)
50	12 880
10	12 880
1.0	1 413
0.1	147

2.4.1.2 Termómetro

El termómetro utilizado basta que tenga una resolución de 0.1°C , como se observa en la Figura 24, pues la tabla de referencia de temperatura para la comparación del MRC brinda los valores de temperatura con esa misma resolución (dígase un lugar después de la coma). En la Tabla 9 se exponen algunas especificaciones del termómetro que se utiliza en el CIM [55]:

Tabla 9. Especificaciones del termómetro digital (Elaboración propia).

Parámetros	Especificaciones
Modelo	4352
Indicador	3/8" LCD
Frecuencia de muestreo	1 s en modo Celsius
Resolución	0.1°C entre -20 y 200°C
Intervalo	-50 a 150°C
Exactitud	$\pm 0.2^\circ\text{C}$
Tamaño	11"
Diámetro	1/8"
Material	Sonda de acero inoxidable y cubierta protectora de plástico.

Para la calibración de este termómetro se utilizan los siguientes dispositivos:

-Baño serie JOFRA ETC 400 A

-Calibrador 1560 Black Stack y Sonda RTD.



Figura 24. Termómetro digital utilizado en EPOVAC (Elaboración propia).

Baño de calibración

El baño de calibración que se utiliza por parte del departamento de Automática y Metrología para el proceso de calibración junto al calibrador y a la sonda RTD pertenece a la serie JOFRA ETC-400 A de AMETEK como muestra la Figura 25. Este baño se utiliza solamente para brindar temperatura al termómetro y al sistema calibrador/sonda, ambos son conectados al baño. A partir del valor de temperatura indicado por el termómetro se compara con el valor mostrado por el calibrador. El Baño de calibración no aporta fuentes de incertidumbres al procedimiento de calibración del termómetro digital, pues las características metrológicas a tener en consideración son las del termómetro, las de la sonda RTD y las del calibrador.



Figura 25. Baño JOFRA ETC-400 A utilizado (Elaboración propia a partir de [56]).

Calibrador (captador de señales termométricas)

Como se mencionaba anteriormente el calibrador que se utiliza en el CIM es el 1560 *Black Stack* de la división HART SCIENTIFIC de la FLUKE CORPORATION. El 1560 *Black Stack* tiene un diseño modular único, ver Figura 26, que consiste en un

controlador base y módulos añadidos. El controlador base dirige todas las operaciones y proporciona las señales de mando y de alimentación de los módulos.

Un módulo puede medir como termómetro de platino-resistencia (PRTs por sus siglas en inglés) mientras otro puede medir como termopar. Todavía otro módulo puede proporcionar una interface con la PC o fotocopiadora, los módulos pueden tener más de una función independiente o dispositivo.



Figura 26. Termómetro 1560 Black Stack con 2 módulos adjuntos[57].

El 1560 Black Stack está diseñado para simular una variedad de sensores: PRTs o RTD, termistores, termopares, etc. Este termómetro-calibrador puede enviar los resultados de la medición a los puertos de comunicación (puerto RS-232 ó IEEE-488). En el CIM se utiliza el 1560 Black Stack para muchas funciones, pero su objetivo funcional primario es la medición de temperatura con alta resolución[57].

Especificaciones: Alimentación: 230VCA ($\pm 10\%$), 50/60 Hz, 5A.

Peso: 4.5 lbs.

Máximo # de módulos/canales: 8/96.

Temperatura ambiental recomendada: 18–28°C (64–82°F).

Humedad Relativa: 15–65% (70% por debajo de 30°C)

Presión: 75 kPa–106 kPa.

Resolución: 0.0001°C.

El módulo que se utilizó junto a la sonda RTD para la calibración del termómetro es el 2562/2568 (*PRT Scanner Module*). El módulo 2562/2568 se añade para medir temperatura con hasta 8 sensores; PRT y RTD (de interés). Este módulo acepta 2,3 ó 4 sensores alambres (ver Figura 27) con resistencia nominal de 25 y 100 Ω (2562) ó 500 y

1k Ω (2568). Cada sensor puede ser conectado simultáneamente y adquirir la señal de forma alternada. En la Tabla 10 se exhiben las especificaciones más importantes [57]:

Tabla 10. Características del módulo 2562/2568

Especificaciones	2562	2568
Intervalo	0-400 Ω	0-4 k Ω
Número de canales	8	8
Exactitud Resistencia	0 a 25 Ω : 0.0005 Ω 25 a 400 Ω : 20 ppm de la lectura	0 a 250 Ω : 0.0075 Ω 250 a 4K Ω : 30 ppm de la lectura
Exactitud Temperatura (0°C)	$\pm 0.010^{\circ}\text{C}$	$\pm 0.010^{\circ}\text{C}$
Coeficiente de Temperatura	0.5 ppm/ $^{\circ}\text{C}$	2.5 ppm/ $^{\circ}\text{C}$
Período de muestreo	2 s	2 s
Peso	2.5 lb.	2.5 lb.
Corriente de excitación	1.0, 1.4 mA a 1 Hz	1.0, 0.05 mA a 1Hz

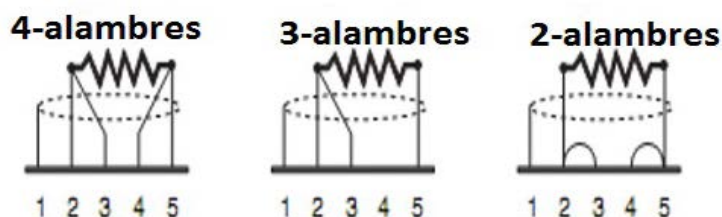


Figura 27. Detalles del alambrado

Sonda RTD

La sonda RTD que se utiliza para la calibración del termómetro presenta una excelente exactitud en sus mediciones y una buena flexibilidad permitiendo que el cable sea dúctil y su vez no se afecte el registro de temperatura, como se aprecia en la Figura 28. En la Tabla 11 se muestran las características más interesantes de esta sonda RTD.



Figura 28. Sonda RTD utilizada para la calibración del termómetro[58].

Tabla 11. Especificaciones PRT 5614 (Elaboración propia a partir de [58]).

Fabricante	HART SCIENTIFIC
Sensor	Pt 100
Resistencia	Nominal 100Ω (±0.1Ω)
Coefficiente de temperatura	0.003925 ohms/ohm/°C nominal
Intervalo	-200°C a 420°C
Temperatura de transición	5°C a 200°C
Deriva	±0.01°C a 0°C por año
Material	Inconel™ 600
Aislamiento	Teflón™
Histéresis	< 0.01°C para 0°C usando -196°C y 420°C como puntos límites
Efecto de inmersión	< 0.005°C
Calibración	Incluye trazabilidad en la calibración NIST
Exactitud	±0.018°C a 0°C
Tamaño	0.25" diámetro x 12" de largo.

El modelo de la sonda RTD es el 5614, que a su vez es un PRT (*Platinum Resistance Thermometer*), esta sonda se calibra de acuerdo con la ITS-90 y es compatible con el termómetro (calibrador) 1560 Black Stack, de hecho para la calibración del termómetro Traceable, dicha sonda se conecta al Canal 1 del módulo 2562/2568 del calibrador 1560 *Black Stack*. Los elementos componentes de esta sonda se evidencian en la Figura 29[58]:



Figura 29. Sonda RTD Modelo 5614 de HART SCIENTIFIC[58].

Según el certificado de calibración de la sonda RTD debe utilizarse para la medición para 23°C y con una humedad relativa del 24%. En la tabla 10 se muestran las

diferentes incertidumbres de la sonda para determinadas temperaturas según su certificado de calibración. Para la evaluación de la incertidumbre se utilizó el valor correspondiente a 25°C que es el más próximo a la temperatura ambiente del local donde se realiza la calibración, la incertidumbre expandida para este valor es de 33 mK.

Tabla 10. Incertidumbre para la temperatura aplicada[59].

Valor Nominal	Valor Real	Incertidumbre (mK)
0.01°C	0.063°C	33
25°C	25.808°C	33
100°C	100.053°C	63

2.4.1.3 Set de resistencias patrones

El set de calibración que se utiliza para la calibración del indicador en los sistemas de producción de aguas en EPOVAC, tiene como fabricante a Thornton, el modelo es el 1864/1865 que contiene el kit completo de calibración (1864-01,-02,-03). Su diseño es estándar para casi todos los modelos, ver Figura 30, este set de calibración se conecta al indicador 200 CR para la calibración del mismo, ya sea para calibrar conductividad como para calibrar temperatura [60].

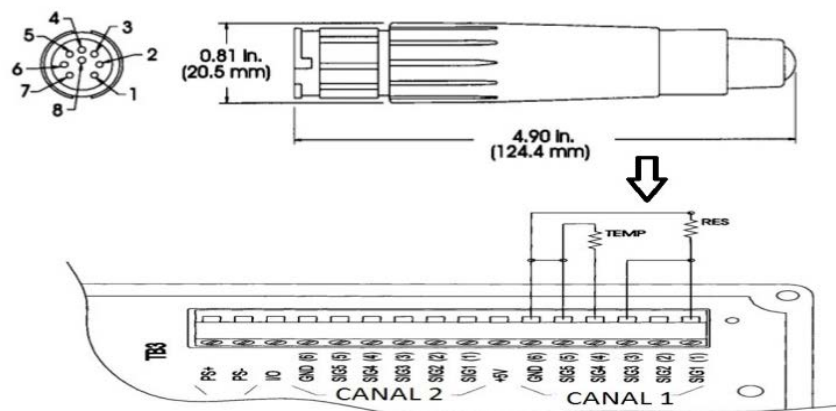


Figura 30. Calibración del indicador utilizando una resistencia patrón (Elaboración propia a partir de [52]).

Según el certificado de calibración debe operar con una temperatura menor de 23°C y con una humedad relativa del 40%. A continuación se exponen algunos parámetros elementales [61]:

Trazabilidad: Primo Instruments

Exactitud: $\pm 0.08\%$

1864-01

de serie: 345416A

T^o (104.0°C - PT1000): 1.40022 kΩ incertidumbre: ±0.00002 kΩ para k=2.

Resistencia: 4MΩ incertidumbre: ±0.003 MΩ para k=2.

1864-02

de serie: 345416B

T^o (0.0°C - PT1000): 1 kΩ incertidumbre: ±0.00001 kΩ para k=2.

Resistencia: 100 kΩ incertidumbre: ±0.001 kΩ para k=2.

1864-04

de serie: 345067

T^o (25.0°C - PT1000): 1.09735 kΩ incertidumbre: ±0.00001 kΩ para k=2.

Resistencia: 1.8 MΩ incertidumbre: ±0.002 MΩ para k=2.

2.5 CÁLCULO DE LA INCERTIDUMBRE Y EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD EN LA CALIBRACIÓN DEL CANAL DE MEDICIÓN DE CONDUCTIVIDAD

Las ecuaciones que se utilizaron para el cálculo de la incertidumbre en el proceso de calibración de los conductímetros destinados a la medición de conductividad, así como las ecuaciones que definieron la incertidumbre típica asociada a los materiales de referencia correspondientes, especificaciones del electrodo y del conductímetro se muestran en este epígrafe. También se evidencian las formulaciones matemáticas que permitieron calcular el índice de capacidad del proceso de medición de conductividad para PW y WFI, variable que permitió emitir un dictamen respecto a la evaluación de su conformidad con un 95% de confianza.

2.5.1 Fuentes de incertidumbre

Las fuentes de incertidumbres identificadas en el procedimiento de calibración son:

Electrodo (Sensor)

- ✓ Constante de celda con exactitud: ±1% de la lectura.
- ✓ Repetibilidad de la constante de celda: ± 0.25% de la lectura.
- ✓ Temperatura con exactitud: ± 0.1 °C (0.2°F) a 25 °C (77°F).

Indicador

- ✓ Exactitud: ±0.5% de la lectura mayor a 18 MΩ-cm
- ✓ Repetibilidad: ±0.1% de la lectura para el caso de la resistencia y ±0.13°C para la temperatura.

- ✓ Exactitud de temperatura: $\pm 0.25^{\circ}\text{C}$.
- ✓ Resolución: $0.001 \mu\text{S/cm}$, $0.001 \text{ M}\Omega$, 0.01°C .

MRC

- ✓ Exactitud: 0.7% para 25°C .
- ✓ Incertidumbre expandida: $\pm 0.219 \mu\text{S} = \pm 0.296\%$ a $25 \pm 0.02^{\circ}\text{C}$.

Termómetro

- ✓ Resolución: 0.1°C entre -20 y 200°C .
- ✓ Exactitud: $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$.

Calibrador (Captador de señales termométricas)

- ✓ Resolución: 0.0001°C .
- ✓ Exactitud (Módulo 2562/2568) $\pm 0.010^{\circ}\text{C}$ para 0°C .

Sonda RTD

- ✓ Histéresis: $< 0.01^{\circ}\text{C}$.
- ✓ Efecto de inmersión: $< 0.005^{\circ}\text{C}$.
- ✓ Exactitud: $\pm 0.018^{\circ}\text{C}$.
- ✓ Deriva: $\pm 0.01^{\circ}\text{C}$.
- ✓ Incertidumbre (certificado): $\pm 0.033^{\circ}\text{C}$.

Set de resistencias patrones

- ✓ Exactitud: $\pm 0.08\%$

1864-01

- ✓ T° (104.0°C - PT1000): $1.40022 \text{ k}\Omega$ incertidumbre: $\pm 0.00002 \text{ k}\Omega$ para $k=2$.
- ✓ Resistencia: $4 \text{ M}\Omega$ incertidumbre: $\pm 0.003 \text{ M}\Omega$ para $k=2$.

1864-02

- ✓ T° (0.0°C - PT1000): $1 \text{ k}\Omega$ incertidumbre: $\pm 0.00001 \text{ k}\Omega$ para $k=2$.
- ✓ Resistencia: $100 \text{ k}\Omega$ incertidumbre: $\pm 0.001 \text{ k}\Omega$ para $k=2$.

1864-04

- ✓ T° (25.0°C - PT1000): $1.09735 \text{ k}\Omega$ incertidumbre: $\pm 0.00001 \text{ k}\Omega$ para $k=2$.
- ✓ Resistencia: $1.8 \text{ M}\Omega$ incertidumbre: $\pm 0.002 \text{ M}\Omega$ para $k=2$.

2.5.2 Aproximaciones matemáticas para el cálculo de la incertidumbre

La evaluación para el cálculo de la incertidumbre se realiza según lo descrito por el método *Tipo B*, explicado con anterioridad en el epígrafe 1.3.3 del Capítulo 1. Este método se fundamenta en el cúmulo de conocimientos científico-técnicos o datos de

importancia y experiencia que permita determinar distribuciones de probabilidades a priori. En la Tabla 11 se muestran las distintas definiciones o aproximaciones matemáticas para cada caso de análisis de incertidumbre. Cada incertidumbre se puede determinar a partir de una aproximación, en algunos casos se predefine y es obligatorio el uso de cada cual, en este trabajo se asume que la distribución para el análisis de la incertidumbre en la calibración del canal de conductividad será la rectangular, pues es el caso crítico o el peor resultado a analizar (intervalo de incertidumbre máximo) y permite un diagnóstico completo, considerando las peores consecuencias, la Figura 31 ilustra la distribución más utilizada y su respectiva aproximación matemática.

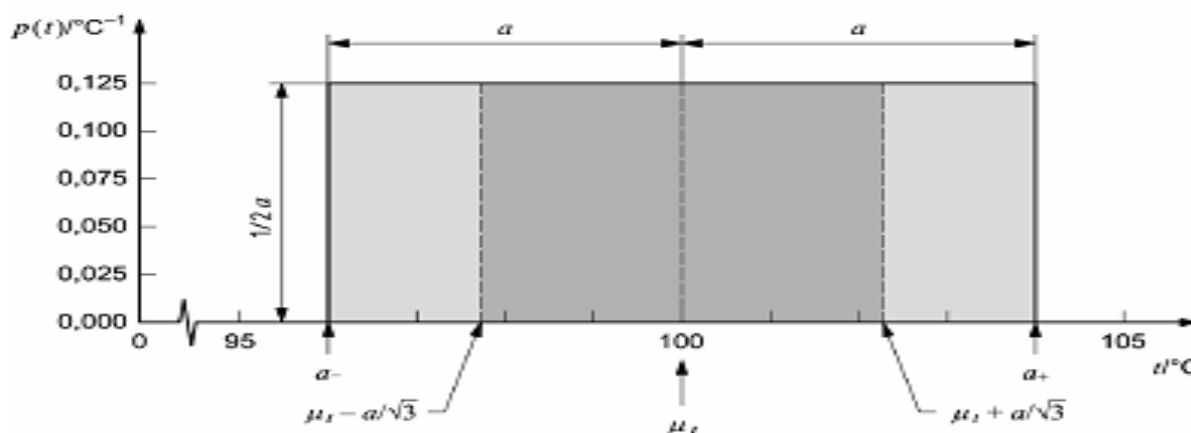


Figura 31. Evaluación de la incertidumbre típica de un argumento a partir de una aproximación a priori (Tipo B). Distribución rectangular [19, 62].

El ejemplo de la Figura 31 representa la estimación del valor de una magnitud de entrada X_i y la evaluación de la incertidumbre de esta estimación, a partir de una distribución supuesta a priori de los valores posibles de X_i , o de una distribución de probabilidad de X_i basada en la totalidad de las informaciones disponibles. En el caso presentado la magnitud de entrada es una temperatura T , lo cual resulta muy ilustrativo para la evaluación de la incertidumbre en mediciones de conductividad. En el **Anexo 6** se muestra la ilustración gráfica de otras aproximaciones (normal, triangular y trapezoidal para el mismo ejemplo).

Las distribuciones que se utilizaron en este trabajo fueron; la distribución normal para el caso único de la *repetibilidad* y la rectangular, para las restantes características metrológicas (*exactitud*, *EMP*, *deriva*, *histéresis* y otras). En el caso particular del parámetro *resolución* su aproximación también es rectangular o uniforme, pero la *resolución* dada por el valor del último dígito del indicador es δx , y se expresa como la

varianza de la distribución $u^2 = (\delta x)^2/12$. Esta expresión plantea la incertidumbre aportada por la resolución. En el **Anexo 7** se muestran todas las restantes distribuciones de probabilidades para la evaluación Tipo B.

Tabla 11. Distribuciones para evaluación Tipo B[37].

Información sobre la Magnitud	Distribución de probabilidades asumida	Incertidumbre Típica $u(x_i)$
Certificado de calibración del instrumento o MRC. Expresa una incertidumbre U igual a k veces la desviación típica.	La asumida por el firmante del certificado, o el fabricante.	$\frac{U}{k}$ k es el factor de cobertura
Hay 2 oportunidades de 3 que el valor de X_i esté en el intervalo de -b a +b. Los valores son más probable en la cercanía la valor promedio	Distribución normal	b
La probabilidad de que el valor de X_i esté en el intervalo de -b a +b es igual a 1 y de que esté afuera es 0. Es equiprobable cualquier punto del intervalo.	Distribución uniforme	$\frac{b}{\sqrt{3}}$

La evaluación de la incertidumbre del mensurando Y conduce a una evaluación de su *Incertidumbre Típica Combinada* $u_c(y)$. Esta evaluación se puede efectuar utilizando la Ley de Propagación de las Incertidumbres que se basa en una aproximación en serie de Taylor de primer orden de $Y = f(X_1, X_2, \dots, X_N)$ [62].

$$u_c^2(y) = \sum_{i=1}^N u_i^2(y) + 2 \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{k=i+1}^N u_i(y) u_k(y) r(x_i, x_k)$$

$r(x_i, x_k) = \frac{u(x_i, x_k)}{u(x_i)u(x_k)}$

$u_i^2(y) = c_i^2 u^2(x_i)$

$c_i = \frac{\partial f}{\partial x_i}$

$z_i = \frac{1}{2} [f(x_i, \dots, x_i + u(x_i), \dots, x_N) - f(x_i, \dots, x_i - u(x_i), \dots, x_N)]$

$$u_c(y) = \sqrt{\sum_{i=1}^N c_i^2 u^2(x_i)}$$

El valor de $u_i(y)$ puede entonces ser tomado como $|Z_i|$.
El valor de c_i como $Z_i/u(X_i)$.

Dónde r es el coeficiente de correlación (en muchos casos se desprecia), u_i^2 las contribuciones de las varianzas de cada magnitud de entrada al sistema de medición y

c_i es el coeficiente de sensibilidad (el cual es numéricamente calculado sustituyendo $c_i^2 u^2$ por Z_i como se plantea anteriormente, este coeficiente puede ser también obtenido experimentalmente). Las derivadas parciales $\frac{\partial f}{\partial x}$ de entrada son iguales a las de salida para $X_i = x_i$ (en la práctica, las derivadas parciales se estiman mediante $\frac{\partial f}{\partial x_i} = \frac{\partial f}{\partial X_i} \Big|_{x_1, x_2, \dots, x_N}$) y describen cómo la estimación Y varía con los cambios de las estimaciones de los argumentos x_1, x_2, \dots, x_N . En otros términos, se mide el cambio en Y producido por un cambio en una X_i particular, manteniéndose constantes a las demás varianzas, si se aplica la derivada parcial a un modelo de calibración bajo el principio anterior y se desprecia r (entradas no correladas-peor caso de evaluación de la incertidumbre) y especificando el cálculo o el aporte a la incertidumbre total del sistema para la calibración en cuestión quedará definida la Ecuación 3. En la mayoría de los procesos de calibración, las características metrológicas del instrumento constituyen fuentes de incertidumbre.

$$u_{\text{total}} = (u_{\text{patrón}}^2 + u_{\text{instrumento}}^2 + u_{\text{PC}}^2 + u_{\text{CA}}^2 + u_{\text{PD}}^2 + u_{\text{operador}}^2)^{1/2} \quad (3)$$

En donde PC-procedimiento de calibración, CA-condiciones ambientales y PD-procesamiento de datos.

2.5.3 Papel de la incertidumbre en la evaluación de la conformidad de la calibración. Capacidad de medición, probabilidad de la conformidad e intervalo de aceptación.

El resultado de la medición de una magnitud Y se resume en ofrecer el valor medido y el parámetro que caracteriza la dispersión de los valores que pueden ser razonablemente atribuidos a la misma, o sea, la incertidumbre de la medición (u_m). La *Función de Densidad de Probabilidad* de una medición caracteriza los η_m posibles valores que puede tomar la misma. El *Índice de Capacidad de Medición* C_m de la calibración del canal de conductividad se definió como [19][36]:

$$C_m = \frac{T}{4 \times u_m} \quad (4)$$

Siendo T el intervalo de tolerancia y u_m la incertidumbre típica asociada a cada proceso. El intervalo $[y-2u_m; y+2u_m]$ debe contener una fracción importante de la distribución de los valores que razonablemente pueden atribuirse a Y . En la calibración de un

instrumento de medición un requisito usualmente utilizado se expresa en términos del error máximo permisible, o sea, el error de indicación debe caer en el intervalo $[-E_{\text{máx}}; E_{\text{máx}}]$. Por tanto la tolerancia es $T=2E_{\text{máx}}$ y la capacidad de medición quedaría como[19]:

$$C_m = \frac{2E_{\text{máx}}}{2U_m} = \frac{E_{\text{máx}}}{U_m} \quad (5)$$

Este índice está estrechamente ligado con el término *Probabilidad de Conformidad* que caracteriza la probabilidad de que una medición cumpla con los requisitos especificados. La probabilidad de conformidad puede expresarse en función de los límites de tolerancia T_L y T_U (inferior y superior) y del resultado particular de la medición expresado como (y,u) , que en este caso sería $y \approx \eta_m$ y $u \approx U_m$. A partir de aquí se define un nuevo término \tilde{y} que caracteriza la cercanía de la medición a los límites de tolerancia de la misma:

$$\tilde{y} = \frac{(\eta_m - T_L)}{T} \quad (6)$$

Para un valor medido η_m en el intervalo de tolerancia, \tilde{y} se encuentra en el intervalo $0 \leq \tilde{y} \leq 1$. Todos estos elementos se relacionan finalmente mediante la curva de probabilidad de conformidad constante del 95% [19]. Esta curva separa las regiones de conformidad de las de no conformidad con un 95% de confianza.

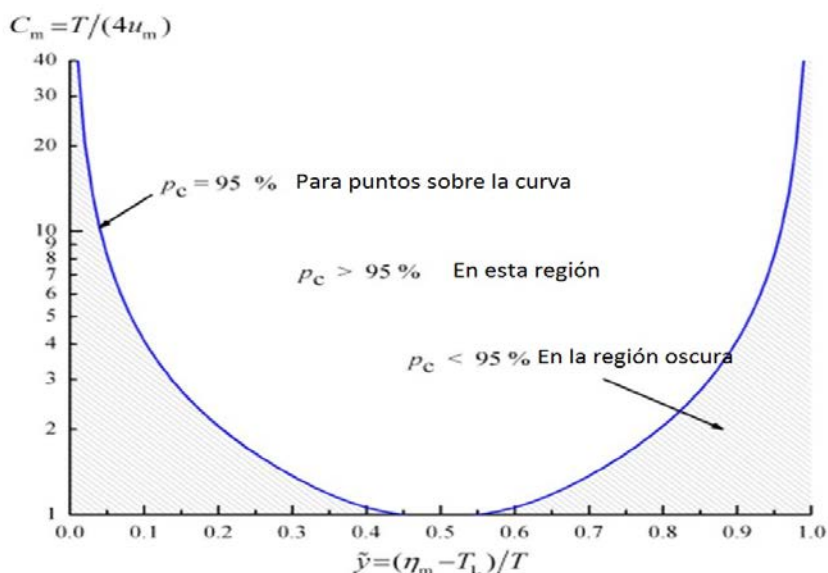


Figura 32. Curva de probabilidad de conformidad para un 95% de confianza[19].

En la decisión de aceptar o no la medición (calibración) está involucrado el valor de la incertidumbre estimada, que influye directamente en el valor de C_m . Se puede notar que

cuanto menor sea este valor, más estrecho será el intervalo para obtener una probabilidad de conformidad mayor o igual al 95%. En la industria biofarmacéutica se requiere que la probabilidad de la conformidad sea mayor o igual al 95%[37].

2.6 HERRAMIENTA AUXILIAR UTILIZADA: SOFTWARE MATLAB

Para hacer la investigación más genérica se implementó en el software MatLab (R2010b) una interfaz (GUI-Interfaz Gráfica de Usuario) que permite la evaluación de la incertidumbre y el cálculo del índice de capacidad en la calibración del canal de medición de conductividad para PW y WFI. Esta aplicación permite al usuario no experto en el análisis probabilístico que conlleva la evaluación de la incertidumbre obtener los valores correspondientes a las incertidumbres típicas, combinadas y expandidas de cada componente, así como calcular la capacidad del proceso para la obtención de los intervalos de aceptación. Todo esto sin tener que relacionar o analizar las fuentes de incertidumbre cada vez que se requiera calibrar el conductímetro y el electrodo. Esta aplicación se fundamenta en toda la base teórica y conceptual explicada en epígrafes anteriores y se implementan todas las ecuaciones, planteadas en el capítulo siguiente, para la evaluación de cada caso. Se presenta en la Figura 33 el diagrama en bloques para llevar a cabo el desarrollo de esta interfaz.

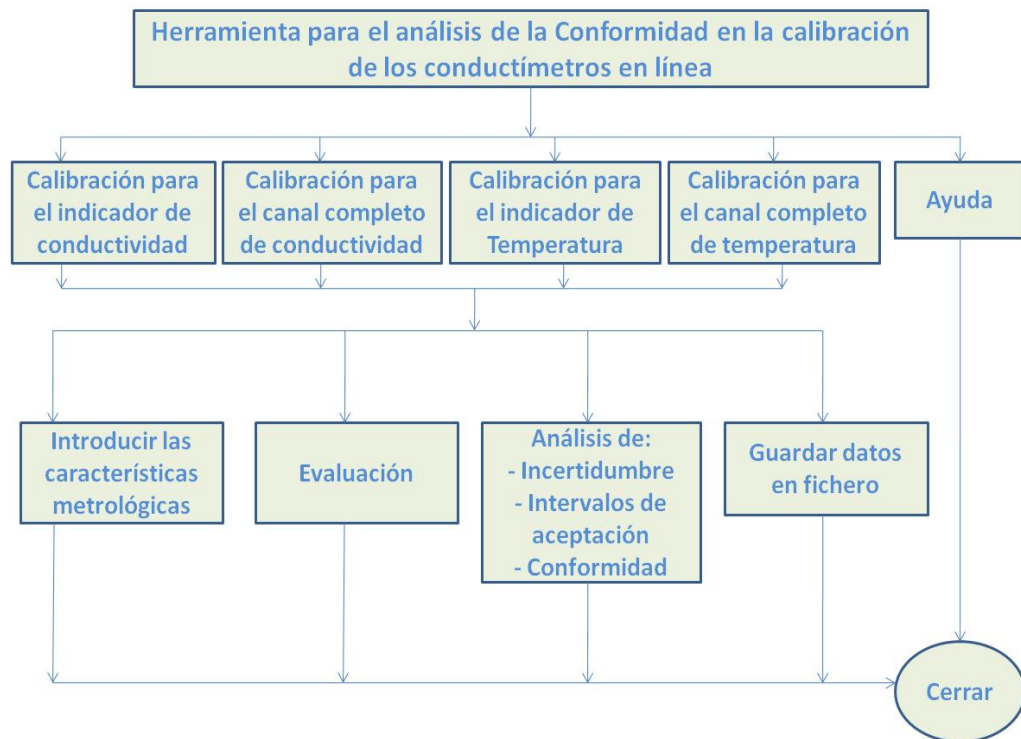


Figura 33. Diagrama en bloque de la interfaz (Elaboración propia).

3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La presentación de los resultados de este trabajo de Investigación y Desarrollo (I+D) está dirigido a hacer entender que la evaluación de la conformidad es un proceso compuesto por distintas etapas sumamente interrelacionadas.

3.1 PROCEDIMIENTO DE CALIBRACIÓN PROPUESTO

La actividad metrológica para la calibración del canal de conductividad en EPOVAC cumple con las normas vigentes de la Oficina Nacional de Normalización y se rige por las regulaciones dictadas por la USP y la EP. Esta actividad y cada paso intermedio de la misma está contenida o amparada por su PNO correspondiente. El procedimiento actual puede complementarse aún más para acercarse a un cumplimiento excelente y correcto exigido por las autoridades pertinentes, cabe destacar que el CIM y específicamente el Grupo de Metrología, cuentan con todas las herramientas, equipos, materiales y tecnologías que hacen posible cumplir con dichos parámetros regulatorios y que garantizan un desempeño confiable de los conductímetros (y electrodos) en EPOVAC. Pero para ello se hace necesario un análisis más profundo que relacione el procedimiento con la evaluación de la conformidad, el mismo es realizado en los siguientes epígrafes.

3.1.1 Premisas

Las reglas para la elaboración y el otorgamiento de los Certificados de Calibración o Aforo y el Reporte de Calibración se recogen en la disposición sobre el uso de los Certificados de Verificación, Calibración o Aforo, y en el Reporte de Calibración establecido por la Oficina de Normalización, esto es lo que se plantea en el artículo 62 del Decreto No. 270 del Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros, mediante la norma NC OIML D10 “Guía para la determinación de los intervalos de recalibración de los equipos de medición utilizados en laboratorios de ensayos”. El artículo 23 de la propia ley plantea que la trazabilidad de los patrones de referencia y de trabajo a los patrones nacionales se realiza según la cadena de calibración, establecida en el esquema de jerarquía de la magnitud en cuestión[43]. El CIM cumple con estas reglas y con el Decreto Ley No. 270, lo cual es imprescindible antes de comenzar el estudio o la elaboración de un procedimiento de calibración con sus respectivas fuentes de incertidumbres.

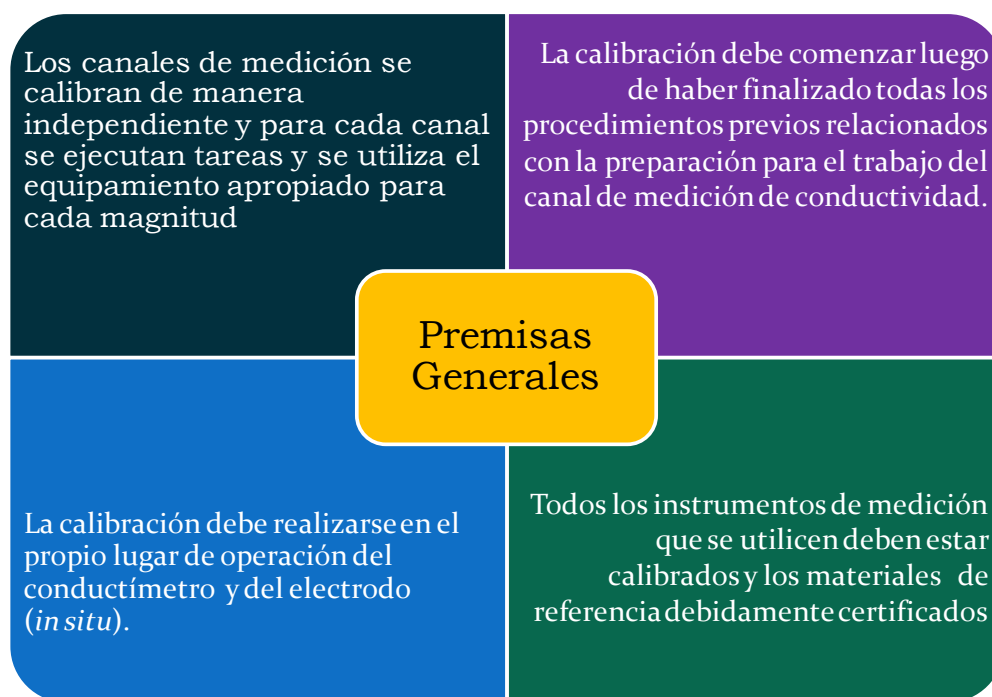


Figura 34. Premisas generales para la calibración (Elaboración propia).

Se definieron las fuentes de incertidumbre y se resumieron estas de forma práctica para evaluarlas con la mayor claridad posible, se recomienda este procedimiento antes de comenzar cualquier análisis. Por otra parte, es saludable conocer el método anterior de evaluación de incertidumbre, para poder entender y cambiar en caso necesario dicho método trazado en este caso por el Grupo de Metrología.

En respuesta a la demanda para mejorar la exactitud en la medición de conductividad y en la instrumentación corresponde no solo evaluar e implementar nuevas tecnologías, sino reevaluar los procesos de calibración y examinar vías para minimizar errores. La calibración de los conductímetros se realiza de forma anual, mientras que a todos los patrones utilizados en la calibración se les realiza su calibración de forma bienal[3].

3.1.2 Procedimiento

Según la USP y la EP, el procedimiento de calibración de los conductímetros se divide en 2 partes; calibración del canal completo para el diagnosticar el comportamiento del electrodo y la calibración del indicador. Basándose en esto y en el procedimiento actual del CIM, que rige la actividad metrológica de los conductímetros, se propone una alternativa que complementa aún más dicha actividad, y cumple con lo establecido por las farmacopeas y por la Norma Cubana. La calibración se lleva a cabo en un solo

punto, empleando un material de referencia para medir la constante de celda. El procedimiento a seguir se explica detalladamente en la Figura 35[63, 64]:

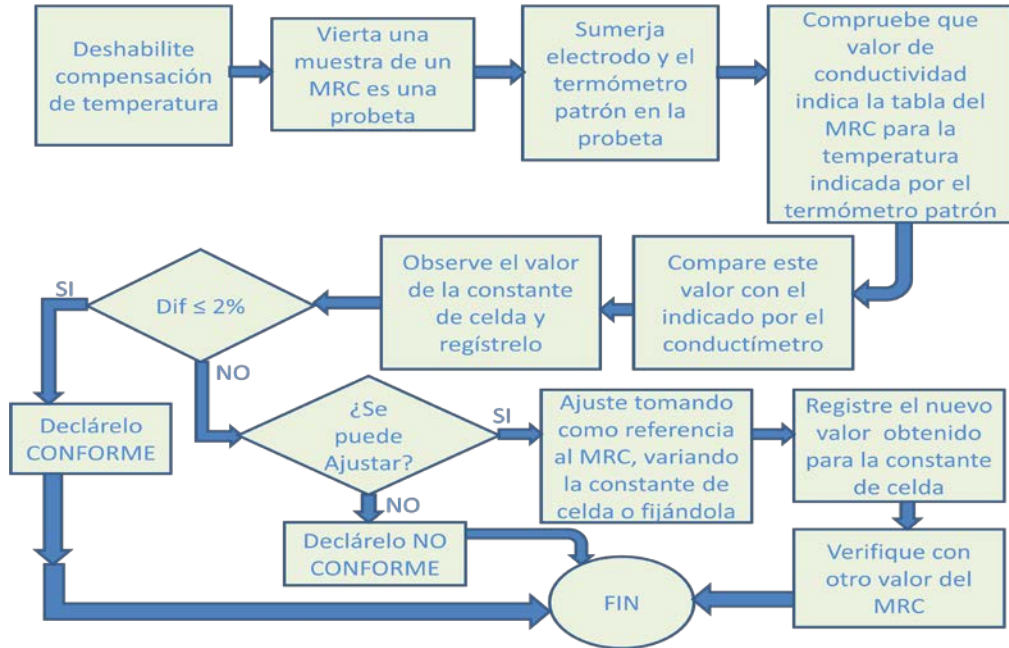


Figura 35. Diagrama de flujo del procedimiento de calibración para el canal completo (sonda de conductividad) (Elaboración propia).

Mientras que para la realización de la calibración del indicador cumpliendo con los estándares regulatorios se presenta en la Figura 36 el diagrama de flujo lógico del procedimiento de calibración[63, 64]:

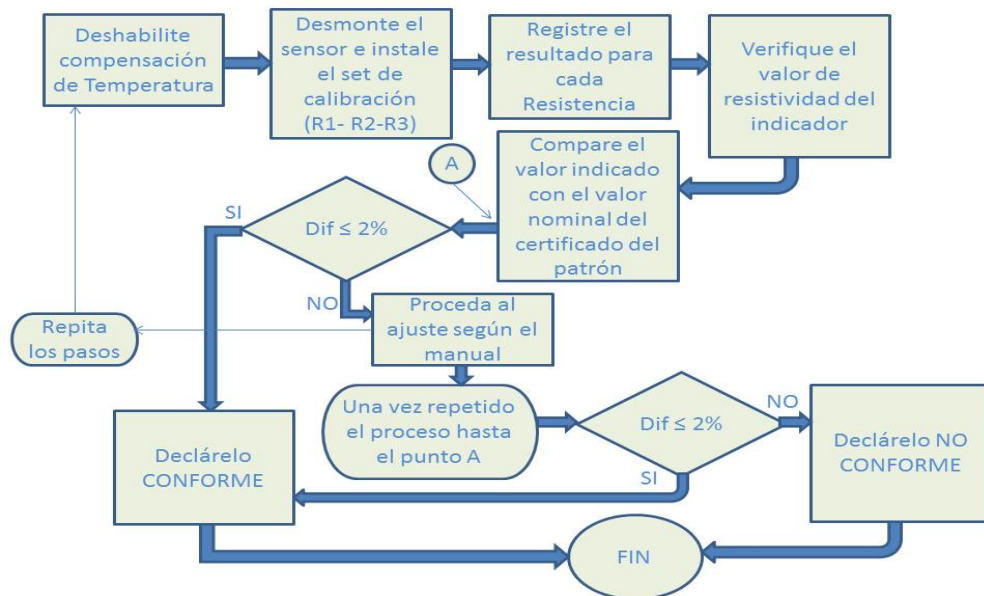


Figura 36. Diagrama de flujo del procedimiento de calibración de conductividad para el indicador cumpliendo con las farmacopeas (Elaboración propia).

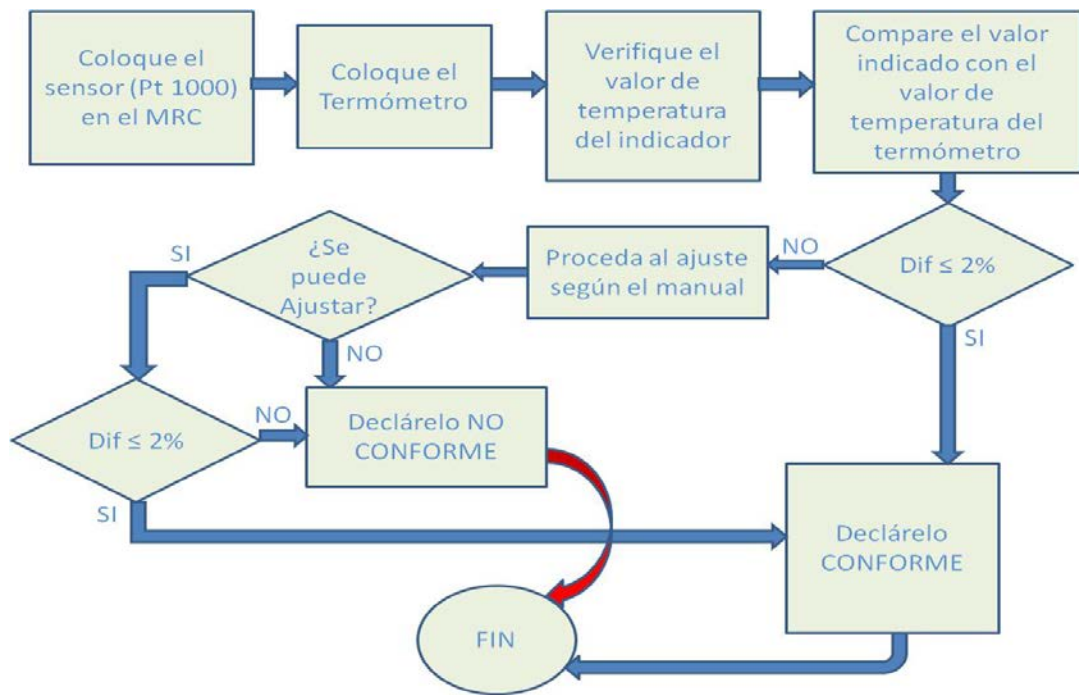


Figura 37. Diagrama de flujo del procedimiento de calibración para canal de temperatura (Elaboración propia).

En la Figura 38 se presenta el procedimiento propuesto para la calibración del indicador de temperatura. Procedimiento que complementa al procedimiento previo adoptado en el CIM.

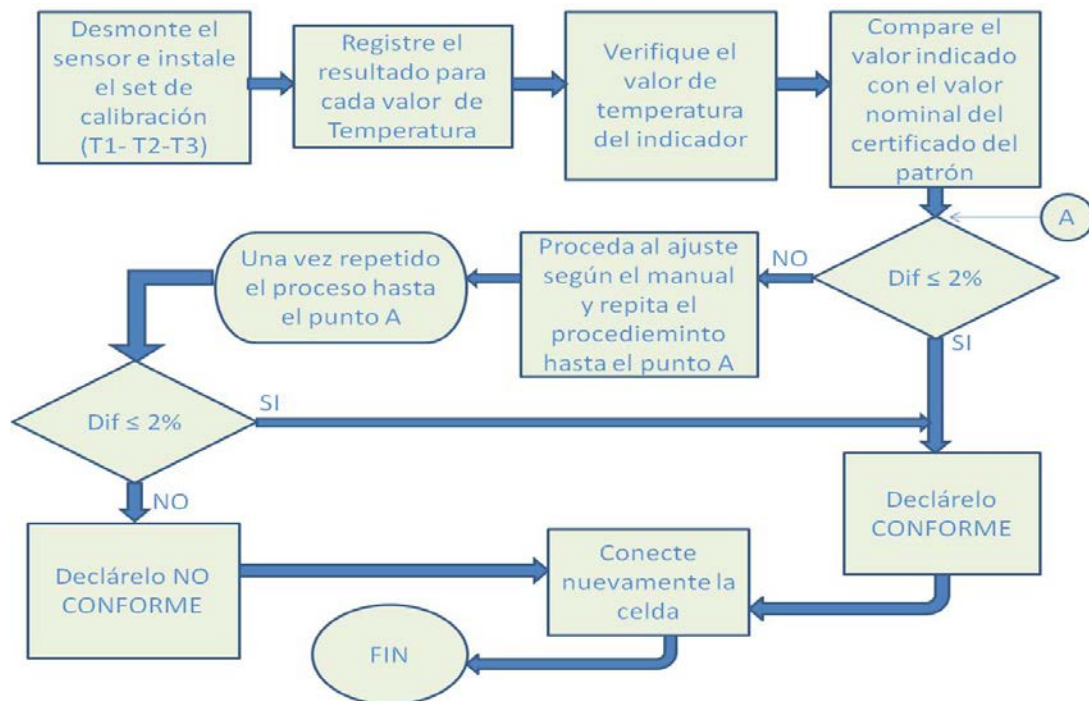


Figura 38. Diagrama de flujo del procedimiento de calibración para el indicador de temperatura (Elaboración propia).

3.2 CÁLCULO DE INCERTIDUMBRE

Una institución como el CIM está obligada a cumplir con las entidades regulatorias para ello requiere de una evaluación de incertidumbre robusta y bien conceptualizada. El análisis fue realizado según la evaluación Tipo B, como se mencionó con anterioridad, debido a que se cuenta con suficiente información previa de manuales, certificados de solución de referencia, especificaciones de los fabricantes, *datasheets*, y PNO vigentes en el CIM. La relación de los aportes de incertidumbre de cada componente relacionada con el electrodo y con el indicador se obtiene partir de la ecuación 3 del epígrafe 2.5 del Capítulo anterior y utilizando las distribuciones de la Tabla 11 para cada caso en particular. Los aportes a la incertidumbre de las condiciones ambientales, procesamiento de los datos (cálculos) y las del operador son despreciables respecto a las demás fuentes y no influyen de forma prácticamente en la incertidumbre total de la calibración. A partir de las fuentes de incertidumbre del epígrafe 2.5.1 del Capítulo anterior se acomete calcular las incertidumbres e intervalos de aceptación pertinentes.

3.2.1 Incertidumbre en la calibración del canal completo

3.2.1.1 Calibración para conductividad

Para el análisis de la conductividad del canal completo se plantea la Ecuación 7:

$$U_{\text{canal_calibración}} = (U_{\text{MRC}}^2 + U_{\text{sensor}}^2 + U_{\text{indicador}}^2)^{1/2} \quad (7)$$

La ecuación 7 va a depender a su vez de las siguientes incertidumbres combinadas que se muestran en la Tabla 15:

Tabla 15. Cálculo de incertidumbre para el canal completo (Elaboración propia)

$U_{\text{canal_calibración}} = (U_{\text{MRC}}^2 + U_{\text{sensor}}^2 + U_{\text{indicador}}^2)^{1/2}$	$U_{\text{MRC}} = (U_{\text{certificado}}^2 + U_{\text{exactitud}}^2)^{1/2}$
	$U_{\text{sensor}} = (U_{\text{exactitud}}^2 + U_{\text{repetibilidad}}^2)^{1/2}$
	$U_{\text{indicador}} = (U_{\text{exactitud}}^2 + U_{\text{repet}}^2 + U_{\text{resolución_cond}}^2)^{1/2}$

Electrodo (Sensor)

$$U_{\text{sensor}} = (U_{\text{exactitud}}^2 + U_{\text{repetibilidad}}^2)^{1/2}$$

Constante de celda con exactitud de $\pm 1\%$ de la lectura (MRC-74.009 $\mu\text{S/cm}$)

Exactitud: $\pm 0.74009 \mu\text{S/cm}$.

$$U_{\text{exactitud}} = \frac{(0.74)}{\sqrt{3}} = \underline{\underline{\pm 0.4272 \mu\text{S/cm}}}$$

Se asume de ahora en adelante la distribución rectangular para prevenir el peor caso.

Repetibilidad de la constante de celda es de $\pm 0.25\%$ de la lectura (MRC-74.009 μ S/cm).

Repetibilidad: $U_{repetibilidad} = \pm 0.1850 \mu\text{S/cm}$.

La repetibilidad por si sola es incertidumbre, sin necesidad de aproximación. Se puede asumir la distribución normal pues los valores obtenidos se mantienen alrededor de la media con una desviación mínima. Se asume en adelante esta conclusión.

$$U_{sensor} = ((0.4272)^2 + (0.1850)^2)^{1/2} = \pm 0.4655 \mu\text{S/cm}.$$

MRC

$$U_{MRC} = (U_{certificado}^2 + U_{exactitud}^2)^{1/2}$$

$$\text{Incertidumbre expandida para } k=2 \text{ del MRC: } \pm 0.219 \mu\text{S/cm} \left(\frac{0.219}{2}\right) = \pm 0.1095$$

$\mu\text{S/cm}$.

$$\text{Exactitud: } 0.7\% \text{ para } 25^\circ\text{C} \rightarrow 0.7\% \text{ de } 74.009 \mu\text{S/cm} \rightarrow \pm 0.5181 \mu\text{S/cm}.$$

$$U_{exactitud} = \frac{(0.5181)}{\sqrt{3}} = \pm 0.2991 \mu\text{S/cm}.$$

$$U_{MRC} = ((0.1095)^2 + (0.2991)^2)^{1/2} = \pm 0.3304 \mu\text{S/cm}.$$

Indicador

$$U_{indicador} = (U_{exactitud}^2 + U_{repetibilidad}^2 + U_{resolución_cond}^2)^{1/2}$$

$$\text{Repetibilidad: } \pm 0.1\% \text{ de la lectura (MRC-74.009 } \mu\text{S/cm)} \rightarrow 0.0740 \mu\text{S/cm}$$

$$U_{repetibilidad} = \pm 0.0740 \mu\text{S/cm}.$$

Resolución: 0.001 μ S/cm.

$$U_{resolución} = \frac{0.001}{\sqrt{12}} = \pm 2.8867 \times 10^{-4} \mu\text{S/cm}.$$

$$\text{Exactitud: } \pm 0.5\% \text{ de la lectura (MRC-74.009 } \mu\text{S/cm)} \rightarrow \pm 0.3700 \mu\text{S/cm}.$$

$$U_{exactitud} = \frac{(0.3700)}{\sqrt{3}} = \pm 0.2136 \mu\text{S/cm}.$$

$$U_{indicador} = ((0.0740)^2 + (2.8867 \times 10^{-4})^2 + (0.2136)^2)^{1/2} = \pm 0.2260 \mu\text{S/cm}$$

Por último para relacionar todas estas fuentes se sustituye cada incertidumbre típica en la Ecuación 7 para obtener una incertidumbre combinada, la cual se multiplica por el factor de cobertura $k=2$ (95% de confianza) para obtener la incertidumbre expandida.

$$U_{canal_calibración} = ((0.4655)^2 + (0.3304)^2 + (0.2260)^2)^{1/2} = \pm 0.6139 \mu\text{S/cm}$$

$$U_{exp_canal_calibración} = 2 \times U_{canal_calibración} = \pm 1.2279 \mu\text{S/cm}.$$

El resumen de todas las evaluaciones de incertidumbre para el canal de conductividad se observan en la Tabla 16. La incertidumbre expandida para el caso de conductividad

en la calibración del canal completo (electrodo e indicador) es de $\pm 1.2279 \mu\text{S/cm}$, aproximadamente el 1.66% del valor de conductividad de la solución de referencia de $74 \mu\text{S/cm}$

Tabla 16. Resumen de cada fuente de incertidumbre (Elaboración propia).

Canal completo	Fuente de Incertidumbre	Valor ($\mu\text{S/cm}$)	Distribución de probabilidad	u_i ($\mu\text{S/cm}$)
$U_{\text{exactitud}}$	Exactitud cte. de celda	± 0.7401	Rectangular	± 0.4272
$U_{\text{repetibilidad}}$	Repetibilidad cte. de celda	± 0.1850	Normal	± 0.1850
U_{sensor}	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.4655
$U_{\text{certificado}}$	Incertidumbre expandida	± 0.2190	k=2	± 0.1095
$U_{\text{exactitud}}$	Exactitud el certificado	± 0.5181	Rectangular	± 0.2991
U_{MRC}	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.3324
$U_{\text{repetibilidad}}$	Repetibilidad del indicador	± 0.0740	Normal	± 0.0740
$U_{\text{resolución}}$	Resolución del indicador	0.001	Rectangular	$\pm 2.8867 \times 10^{-4}$
$U_{\text{exactitud}}$	Exactitud del indicador	± 0.3700	Rectangular	± 0.2136
$U_{\text{indicador}}$	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.2260
$U_{\text{canal_calibración}}$	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.6139
$U_{\text{exp_canal_calibración}}$	Incertidumbre expandida		k=2	± 1.2279

Esto asegura que el procedimiento de calibración del canal completo cumple con lo establecido por la USP y EP para la medición de conductividad del agua, pues ambas farmacopeas plantean una tolerancia máxima del proceso del 2% del punto de medición ($1.66\% < 2\%$). De elegir la distribución normal la incertidumbre fuera menor, pero no se estuviera previendo el peor caso para el análisis. Por otro lado, en la Ecuación 7 no se tuvo en cuenta el aporte de la temperatura a la incertidumbre total, pues su valor es despreciable. De tener no ser así la Ecuación 7 quedaría de la siguiente manera:

$$U_{\text{canal_calibración}} = (u_{\text{MRC}}^2 + u_{\text{sensor}}^2 + u_{\text{indicador}}^2 + u_{\text{temp}}^2)^{1/2}$$

La incertidumbre aportada por la temperatura (u_{temp}) debe siempre tenerse en cuenta a la hora de realizar una evaluación de incertidumbre en la medición de conductividad, pues como se explicó en el epígrafe 1.2.2.1 del Capítulo 1, al aumentar la temperatura aumenta la conductividad, por lo que el comportamiento de la variable temperatura influye notablemente en las características de la variable conductividad. Este aporte a la incertidumbre por parte de la temperatura no es más que la mayor diferencia de conductividad para un cambio de temperatura igual a la resolución del instrumento [37]. Para conocer la incertidumbre aportada por la temperatura se determina cual es la máxima variación de conductividad para la resolución del instrumento, a partir de la tabla indicada por el MRC, que es donde se introduce el sensor. Es decir; la temperatura indicada en la tabla del MRC aumenta en 5°C aproximadamente, para temperatura ambiente este aumento de 5°C significa un aumento en la conductividad de aproximadamente 7 $\mu\text{S}/\text{cm}$, conociendo esta razón de incremento, se calcula de forma proporcional que incremento de conductividad hay para la resolución del instrumento cuando mide temperatura (0.01°C):

$$\frac{5^{\circ}\text{C}}{0.01^{\circ}\text{C}} = \frac{7 \mu\text{S}/\text{cm}}{X}$$

Por lo que $X = 0.014 \mu\text{S}/\text{cm}$, comparado con la incertidumbre aportada por el MRC, el sensor y el indicador es insignificante, pero siempre es una buena práctica tener en consideración el aporte de la temperatura.

3.2.1.2 Calibración para temperatura

Debido a la dependencia lineal que existe entre la conductividad y la temperatura se hace necesario el análisis de esta para la calibración de los conductímetros (electrodo-indicador). Para el procedimiento de calibración del canal completo como se mencionó anteriormente es necesario introducir en el MRC un termómetro que controle la temperatura para poder compararla con la tabla que trae dicho MRC. La incertidumbre que aporta este termómetro junto con las demás características metrológicas de temperatura de la instrumentación a utilizar son fuentes de incertidumbre que deben ser analizadas. La evaluación de incertidumbre se realizó en todo momento para temperatura ambiente. Es válido destacar que el baño no influye en la incertidumbre de la calibración del termómetro pues solo es utilizado para brindarle una temperatura determinada al termómetro y luego la indicación de este se corrobora con la del sistema sonda RTD – calibrador, y estos si aportan a la incertidumbre asociada a la calibración.

Para el análisis de la temperatura del canal completo se parte de la siguiente Ecuación:

$$U_{\text{canal_completo}} = (U_{\text{termómetro}}^2 + U_{\text{indicador}}^2 + U_{\text{electrodo}}^2)^{1/2} \quad (8)$$

Tabla 17. Fuentes de incertidumbre en la temperatura (Elaboración propia).

$U_{\text{canal_completo}}$	$U_{\text{indicador}}$	$(U_{\text{rep}}^2 + U_{\text{exac}}^2 + U_{\text{res}}^2)^{1/2}$		
	$U_{\text{electrodo}}$	$U_{\text{exactitud}}$		
	$U_{\text{termómetro}}$	$U_{\text{características}}$	$(U_{\text{exactitud}}^2 + U_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$	
		$U_{\text{calibración}}$	U_{pt100}	$(U_{\text{exac}}^2 + U_{\text{hist}}^2 + U_{\text{der}}^2 + U_{\text{inmersión}}^2)^{1/2}$
			$U_{\text{calibrador}}$	$(U_{\text{exactitud}}^2 + U_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$
	$U_{\text{certificado}}$			

Indicador

$$U_{\text{indicador}} = (U_{\text{rep}}^2 + U_{\text{exac}}^2 + U_{\text{res}}^2)^{1/2}$$

Repetibilidad: $\pm 0.13^\circ\text{C} \rightarrow u_{\text{rep}} = \pm 0.1300^\circ\text{C}$.

Exactitud: $\pm 0.25^\circ\text{C} \rightarrow u_{\text{exac}} = \frac{(0.25^\circ\text{C})}{\sqrt{3}} = \pm 0.1443^\circ\text{C}$.

Resolución: $0.01^\circ\text{C} \rightarrow u_{\text{res}} = \frac{(0.01^\circ\text{C})}{\sqrt{12}} = \pm 0.0029^\circ\text{C}$.

$$U_{\text{indicador}} = ((0.13)^2 + (0.1443)^2 + (0.0029)^2)^{1/2} = \pm 0.1942^\circ\text{C}$$

Electrodo (Sensor)

$$U_{\text{electrodo}} = U_{\text{exactitud}}$$

Exactitud: $\pm 0.1^\circ\text{C} \rightarrow u_{\text{exactitud}} = \frac{(0.1^\circ\text{C})}{\sqrt{3}} = \pm 0.0577^\circ\text{C}$.

Termómetro

$$U_{\text{termómetro}} = (U_{\text{calibración}}^2 + U_{\text{características}}^2)^{1/2}$$

Calibración del termómetro digital (patrón)

$$U_{\text{calibración}} = (U_{\text{pt100}}^2 + U_{\text{calibrador}}^2 + U_{\text{certificado}}^2)^{1/2}$$

Sonda RTD (Pt 100)

$$U_{\text{pt100}} = (U_{\text{exactitud}}^2 + U_{\text{histeresis}}^2 + U_{\text{deriva}}^2 + U_{\text{inmersión}}^2)^{1/2}$$

Histéresis: $< 0.01^\circ\text{C} \rightarrow u_{\text{hist}} = \frac{(0.01^\circ\text{C})}{\sqrt{3}} = \pm 0.0058^\circ\text{C}$.

Efecto de inmersión: $< 0.005^\circ\text{C} \rightarrow u_{\text{inmersión}} = \frac{(0.005^\circ\text{C})}{\sqrt{3}} = \pm 0.0029^\circ\text{C}$.

Exactitud: $\pm 0.018^\circ\text{C} \rightarrow u_{\text{exac}} = \frac{(0.018^\circ\text{C})}{\sqrt{3}} = \pm 0.0104^\circ\text{C}$.

$$\text{Deriva: } \pm 0.01^{\circ}\text{C} \rightarrow u_{\text{der}} = \frac{(0.01^{\circ}\text{C})}{\sqrt{3}} = \pm 0.0058^{\circ}\text{C}.$$

$$u_{\text{pt100}} = ((0.0058)^2 + (0.0029)^2 + (0.0104)^2 + (0.0058)^2)^{1/2} = \pm 0.0135^{\circ}\text{C}.$$

Calibrador

$$u_{\text{calibrador}} = (u_{\text{exactitud}}^2 + u_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$$

$$\text{Resolución: } 0.0001^{\circ}\text{C} \rightarrow u_{\text{resolución}} = \frac{(0.0001^{\circ}\text{C})}{\sqrt{12}} = \pm 2.8868 \times 10^{-5}^{\circ}\text{C}.$$

$$\text{Exactitud: } \pm 0.010^{\circ}\text{C} \rightarrow u_{\text{exactitud}} = \frac{(0.01^{\circ}\text{C})}{\sqrt{3}} = \pm 0.0058^{\circ}\text{C}.$$

$$u_{\text{calibrador}} = ((0.0058)^2 + (2.8868 \times 10^{-5})^2)^{1/2} = \pm 0.0058^{\circ}\text{C}.$$

$$U_{\text{certificado}} = \pm 0.033^{\circ}\text{C} \rightarrow u_{\text{certificado}} = \frac{0.033}{2} = \pm 0.0165^{\circ}\text{C}.$$

Al ser la incertidumbre una desviación típica, el intervalo en donde se encuentren los posibles valores de temperatura será el mismo independientemente de la unidad de medida, es decir, la incertidumbre expandida de 33 mK equivale a la propia incertidumbre en grado Celsius (0.033°C), la incertidumbre significa lo mismo cuando corresponde a la misma magnitud física (temperatura en este caso) aunque la unidad de medida que caracterice dicha magnitud sea diferente (Ver Ecuación 9 [65], donde se observa que al variar la incertidumbre en un intervalo de ± 33 mK, varía esa misma cantidad la temperatura en $^{\circ}\text{C}$). Esta incertidumbre será a su vez la del canal completo (calibrador + sonda RTD) de calibración del termómetro utilizado.

$$t [^{\circ}\text{C}] = T [\text{K}] - 273.15 \text{ K} \quad (9)$$

$$u_{\text{canal}} = ((0.0058)^2 + (0.0135)^2 + (0.0165)^2)^{1/2} = \underline{\underline{\pm 0.0221^{\circ}\text{C}}}.$$

Características

$$u_{\text{características}} = (u_{\text{exactitud}}^2 + u_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$$

$$\text{Resolución: } 0.1^{\circ}\text{C} \rightarrow u_{\text{resolución}} = \frac{(0.1^{\circ}\text{C})}{\sqrt{12}} = \pm 0.0287^{\circ}\text{C}.$$

$$\text{Exactitud: } \pm 0.2^{\circ}\text{C} \rightarrow u_{\text{exactitud}} = \frac{(0.2^{\circ}\text{C})}{\sqrt{3}} = \pm 0.1155^{\circ}\text{C}.$$

$$u_{\text{características}} = ((0.0287)^2 + (0.1155)^2)^{1/2} = \underline{\underline{\pm 0.1190^{\circ}\text{C}}}.$$

$$U_{\text{termómetro}} = (u_{\text{calibración}}^2 + u_{\text{características}}^2)^{1/2}$$

$$U_{\text{termómetro}} = ((0.0221)^2 + (0.1190)^2)^{1/2} = \underline{\underline{\pm 0.1210^{\circ}\text{C}}}.$$

Sustituyendo los valores de incertidumbre del indicador, electrodo y del termómetro en la Ecuación 9 tenemos:

$$U_{\text{canal_completo}} = ((0.1942)^2 + (0.0577)^2 + (0.121)^2)^{1/2} = \underline{\underline{\pm 0.2360^{\circ}\text{C}}}.$$

$$U_{exp_canal_comp}=2 \times 0.2360^{\circ}\text{C} = \underline{\underline{\pm 0.4720^{\circ}\text{C}}}$$

Esta incertidumbre expandida es $\pm 1.89\%$ del valor de temperatura de la muestra utilizada para el estudio (aproximadamente 25°C). Teniendo en cuenta la tolerancia del proceso que es $\pm 2\%$ esto se traduce a un cumplimiento de lo establecido por las farmacopeas (USP: $\pm 2\%$ y EP: $\pm 3\%$). Por lo que se declara *Conforme* el proceso de calibración de temperatura para el canal completo.

Tabla 18. Resumen de cada fuente de incertidumbre (Elaboración propia).

Canal completo	Fuente de Incertidumbre	Valor ($^{\circ}\text{C}$)	Distribución	u_i ($^{\circ}\text{C}$)
U_{exac}	Exactitud del indicador	± 0.2500	Rectangular	± 0.1443
U_{rep}	Repetibilidad del indicador	± 0.1300	Normal	± 0.1300
U_{res}	Resolución del indicador	0.0100	Rectangular	± 0.0029
$U_{indicador}$	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.1942
$U_{exactitud}$	Exactitud del electrodo	± 0.1	Rectangular	± 0.0577
U_{hist}	Histéresis del RTD	0.0100	Rectangular	± 0.0058
$U_{inmersión}$	Efecto de inmersión del RTD	0.0050	Rectangular	± 0.0029
U_{exac}	Exactitud del RTD	± 0.0180	Rectangular	± 0.0104
U_{der}	Deriva del RTD	± 0.0100	Rectangular	± 0.0058
U_{pt100}	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.0135
$U_{resolución}$	Resolución del calibrador	0.0001	Rectangular	$\pm 2.8868 \times 10^{-5}$
$U_{exactitud}$	Exactitud del calibrador	± 0.0100	Rectangular	± 0.0058
$U_{calibrador}$	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.0058
$U_{certificado}$	Incertidumbre Expandida	± 0.0330	k=2	± 0.0165
$U_{calibración}$	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.0221
$U_{resolución}$	Resolución del termómetro	0.1000	Rectangular	± 0.0287
$U_{exactitud}$	Exactitud del termómetro	± 0.2000	Rectangular	± 0.1155
$U_{características}$	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.1190
$U_{termómetro}$	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.1210
$U_{canal\ completo}$	Incertidumbre Combinada		Normal	± 0.2360
$U_{exp_canal\ completo}$	Incertidumbre expandida		k=2	$\underline{\underline{\pm 0.4720}}$

3.2.2 Incertidumbre en la calibración del indicador

3.2.2.1 Calibración para conductividad

Para el caso del canal de conductividad en la calibración del indicador de forma general se formula la Ecuación 10:

$$U_{ind_calib} = (U_{patrón}^2 + U_{indicador}^2)^{1/2} \quad (10)$$

La misma tiene su especificidad para cada valor de resistencia patrón que se utiliza para calibrar, por lo que apoyándonos en la Ecuación 10 se obtiene la Tabla 19:

Tabla 19. Calculo de incertidumbre para el indicador (Elaboración propia).

R₁=4MΩ	$U_{ind_calib_1} = (U_{patrón_1}^2 + U_{ind_1}^2)^{1/2}$	$U_{patrón_1} = (U_{E1}^2 + U_{R1}^2)^{1/2}$
		$U_{ind_1} = (U_{exactR1}^2 + U_{repetR1}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$
R₂=0.1MΩ	$U_{ind_calib_2} = (U_{patrón_2}^2 + U_{ind_2}^2)^{1/2}$	$U_{patrón_2} = (U_{E2}^2 + U_{R2}^2)^{1/2}$
		$U_{ind_2} = (U_{exactR2}^2 + U_{repetR2}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$
R₃=1.8 MΩ	$U_{ind_calib_3} = (U_{patrón_3}^2 + U_{ind_3}^2)^{1/2}$	$U_{patrón_3} = (U_{E3}^2 + U_{R3}^2)^{1/2}$
		$U_{ind_3} = (U_{exactR3}^2 + U_{repetR3}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$

Resolución: 0.001 MΩ → $\pm 2.8867 \times 10^{-4}$ MΩ. Calculado anteriormente. La resolución del instrumento es la misma para todos los patrones de resistencia.

Repetibilidad del indicador: ± 0.1% de la lectura para cada caso de resistencia.

Exactitud del indicador: ± 0.5% de la lectura.

Exactitud del patrón ($E_{1,2,3}$): ±0.08%. Por lo que cumple con USP y EP (0.1%).

Incertidumbre en la calibración del indicador para R₁

Indicador:

$$\text{Repetibilidad} = \pm 0.004 \text{ M}\Omega \rightarrow U_{repetR1} = \pm 0.004 \text{ M}\Omega.$$

$$\text{Exactitud} = \pm 0.02 \text{ M}\Omega \rightarrow U_{exactR1} = \frac{(0.02 \text{ M}\Omega)}{\sqrt{3}} = \pm 0.012 \text{ M}\Omega.$$

$$U_{ind_1} = (U_{exactR1}^2 + U_{repetR1}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$$

$$U_{ind_1} = ((0.004)^2 + (0.012)^2 + (2.8867 \times 10^{-4})^2)^{1/2} = \pm 0.0126 \text{ M}\Omega.$$

Patrón:

$$\text{Exactitud} = \pm 0.0032 \rightarrow U_{E1} = \frac{(0.0032 \text{ M}\Omega)}{\sqrt{3}} = \pm 0.0018 \text{ M}\Omega.$$

Es necesario aclarar que $R_{1,2,3}$ es la incertidumbre expandida que brinda el certificado de calibración para cada resistencia patrón.

$$U_{R1} = \pm 0.0030 \text{ M}\Omega \text{ para } k=2 \rightarrow \frac{(0.0030 \text{ M}\Omega)}{2} = \pm 0.0015 \text{ M}\Omega.$$

$$U_{patrón_1} = (U_{E1}^2 + U_{R1}^2)^{1/2}$$

$$U_{patrón_1} = ((0.0018)^2 + (0.0015)^2)^{1/2} = \pm 0.0023 \text{ M}\Omega.$$

$$U_{ind_calib_1} = (U_{patrón_1}^2 + U_{ind_1}^2)^{1/2}$$

$$U_{ind_calib_1} = ((0.0023)^2 + (0.0126)^2)^{1/2} = \pm 0.0129 \text{ M}\Omega.$$

$$U_{exp_ind_calib_1} = 2 \times U_{ind_calib_1} = \pm 0.0258 \text{ M}\Omega.$$

La incertidumbre para el valor nominal de 4 MΩ es de ±0.65% para k=2. La cual está dentro del intervalo de tolerancia para la calibración del indicador por un set de calibración con resistencias patrones (Ver procedimiento de calibración en el epígrafe anterior) que es del 2%. En la Tabla 20 se muestran los valores de incertidumbre para cada fuente a manera de resumen.

Tabla 20. Resumen de incertidumbres para R₁ (Elaboración propia).

Indicador Para R ₁	Fuente de Incertidumbre	Valor (MΩ)	Distribución de probabilidad	u _i (MΩ)
U _{exactR1}	Exactitud del indicador	±0.020	Rectangular	± 0.012
U _{repetR1}	Repetibilidad del indicador	±0.004	Normal	± 0.004
U _{resolución}	Resolución del indicador	0.001	Rectangular	± 2.8867 × 10 ⁻⁴
U _{ind_1}	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0126
U _{E1}	Exactitud del patrón	± 0.0032	Rectangular	± 0.0018
U _{R1}	Incertidumbre expandida	±0.0030	k=2	± 0.0015
U _{patrón_1}	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0023
U _{ind_calib_1}	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0129
U _{exp_ind_calib_1}	Incertidumbre expandida		k=2	± 0.0258

Incertidumbre en la calibración del indicador para R₂

Indicador:

$$\text{Repetibilidad} = \pm 0.0001 \text{ M}\Omega \rightarrow U_{repetR2} = \pm 0.0001 \text{ M}\Omega.$$

$$\text{Exactitud} = \pm 0.0005 \text{ M}\Omega \rightarrow U_{exactR2} = \frac{(0.0005 \text{ M}\Omega)}{\sqrt{3}} = \pm 2.8867 \times 10^{-4} \text{ M}\Omega.$$

$$U_{ind_2} = (U_{exactR2}^2 + U_{repetR2}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$$

$$U_{ind_2} = ((0.0001)^2 + (2.8867 \times 10^{-4})^2 + (2.8867 \times 10^{-4})^2)^{1/2} = \pm 4.2031 \times 10^{-4} \text{ M}\Omega.$$

Patrón:

$$U_{patrón_2} = (U_{E2}^2 + U_{R2}^2)^{1/2}$$

$$U_{E2} = \pm 4.6188 \times 10^{-5} \text{ M}\Omega.$$

$$U_{R2} = \pm 0.001 \text{ k}\Omega \rightarrow u_{R2} = 5 \times 10^{-7} \text{ M}\Omega.$$

Tanto la exactitud ($\pm 4.6188 \times 10^{-5} \text{ M}\Omega$) como la incertidumbre estándar aportada por el certificado de calibración ($5 \times 10^{-7} \text{ M}\Omega$) se desprecian con respecto al aporte brindado por el indicador, por lo que la incertidumbre en la calibración del indicador para R_2 es $\pm 4.2031 \times 10^{-4} \text{ M}\Omega$ y su incertidumbre expandida es $\pm 8.4062 \times 10^{-4} \text{ M}\Omega$, en otros términos la incertidumbre del valor nominal de resistencia de $100 \text{ k}\Omega$ ($0.1 \text{ M}\Omega$) es $\pm 0.84\%$ del propio valor. Por tanto el porcentaje de incertidumbre está dentro de lo permisible por la tolerancia del proceso de calibración del indicador. En la Tabla 21 se resume el aporte de cada fuente de incertidumbre.

Tabla 21. Resumen de incertidumbres para R_2 (Elaboración propia).

Indicador Para R_2	Fuente de Incertidumbre	Valor (M Ω)	Distribución de probabilidad	u_i (M Ω)
$U_{exactR2}$	Exactitud del indicador	± 0.0005	Rectangular	$\pm 2.8867 \times 10^{-4}$
$U_{repetR2}$	Repetibilidad del indicador	± 0.0001	Normal	± 0.0001
$U_{resolución}$	Resolución del indicador	0.0001	Rectangular	$\pm 2.8867 \times 10^{-4}$
U_{ind_2}	Incertidumbre combinada		Normal	$\pm 4.2031 \times 10^{-4}$
U_{E2}	Exactitud del patrón	-	Rectangular	-
U_{R2}	Incertidumbre expandida	-	k=2	-
$U_{patrón_2}$	Incertidumbre combinada		Normal	-
$U_{ind_calib_2}$	Incertidumbre combinada		Normal	$\pm 4.2031 \times 10^{-4}$
$U_{exp_ind_calib_2}$	Incertidumbre expandida		k=2	$\pm 8.4062 \times 10^{-4}$

Incertidumbre en la calibración del indicador para R_3

Indicador:

$$\text{Repetibilidad} = \pm 0.0018 \text{ M}\Omega \rightarrow u_{repetR3} = \pm 0.0018 \text{ M}\Omega.$$

$$\text{Exactitud} = \pm 0.0090 \text{ M}\Omega \rightarrow u_{exactR3} = \frac{(0.0090 \text{ M}\Omega)}{\sqrt{3}} = \pm 0.0052 \text{ M}\Omega$$

$$U_{ind_3} = (u_{exactR3}^2 + u_{repetR3}^2 + u_{resolución}^2)^{1/2}$$

$$U_{ind_3} = ((0.0018)^2 + (0.0052)^2 + (2.8867 \times 10^{-4})^2)^{1/2} = \pm 0.0055 \text{ M}\Omega$$

Patrón:

$$\text{Exactitud} = \pm 0.0014 \rightarrow u_{E3} = \frac{(0.0014 \text{ M}\Omega)}{\sqrt{3}} = \pm 8.3138 \times 10^{-4} \text{ M}\Omega$$

$$u_{R3} = \pm 0.0020 \text{ M}\Omega \text{ para } k=2 \rightarrow \frac{(0.0020 \text{ M}\Omega)}{2} = \pm 0.0010 \text{ M}\Omega.$$

$$u_{\text{patrón}_3} = (u_{E3}^2 + u_{R3}^2)^{1/2}$$

$$u_{\text{patrón}_3} = ((8.3138 \times 10^{-4})^2 + (0.0010)^2)^{1/2} = \pm 0.0013 \text{ M}\Omega$$

$$u_{\text{ind_calib}_3} = (u_{\text{patrón}_3}^2 + u_{\text{ind}_3}^2)^{1/2}$$

$$u_{\text{ind_calib}_3} = ((0.0013)^2 + (0.0055)^2)^{1/2} = \pm 0.0057 \text{ M}\Omega.$$

$$U_{\text{exp_ind_calib}_3} = 2 \times u_{\text{ind_calib}_3} = \pm 0.0113 \text{ M}\Omega.$$

La incertidumbre de $\pm 0.63\%$ respecto al valor nominal de la resistencia patrón de 1.8M Ω . Condición que cumple con la tolerancia para la calibración del indicador (2%).

Tabla 22. Resumen de incertidumbres para R₃ (Elaboración propia).

Indicador Para R ₃	Fuente de Incertidumbre	Valor (M Ω)	Distribución de probabilidad	u_i (M Ω)
$u_{\text{exact}R3}$	Exactitud del indicador	± 0.0090	Rectangular	± 0.0052
$u_{\text{repet}R3}$	Repetibilidad del indicador	± 0.0018	Normal	± 0.0018
$u_{\text{resolución}}$	Resolución del indicador	0.0001	Rectangular	$\pm 2.8867 \times 10^{-4}$
u_{ind_3}	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0055
u_{E3}	Exactitud del patrón	± 0.0014	Rectangular	$\pm 8.3138 \times 10^{-4}$
u_{R3}	Incertidumbre expandida	± 0.0020	k=2	± 0.0010
$u_{\text{patrón}_3}$	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0013
$u_{\text{ind_calib}_3}$	Incertidumbre combinada		Rectangular	± 0.0057
$U_{\text{exp_ind_calib}_3}$	Incertidumbre expandida		Rectangular	± 0.0113

Como se puede apreciar en la Tabla 22 la buena capacidad de exactitud y de repetibilidad del indicador, unido a la gran exactitud que muestra el set de calibración en general con la baja incertidumbre de la resistencia patrón hacen que la incertidumbre combinada de todas estas variables sea pequeña en relación con el valor a medir.

3.2.2.2 Calibración para temperatura

La incertidumbre combinada que aporta la calibración del indicador se expresa por medio de la Ecuación:

$$U_{ind_temp} = (U_{patrón}^2 + U_{ind}^2)^{1/2} \quad (11)$$

Realizando el mismo procedimiento del set de calibración de resistencias certificadas se obtiene a raíz de la Ecuación 11 la evaluación de las incertidumbres de cada componente actor en la calibración del indicador expresadas en la Tabla 23.

Tabla 23. Cálculo de incertidumbre para el indicador (Elaboración propia).

T₁=104.0°C	$U_{ind_temp_1} = (U_{patrón_1}^2 + U_{ind_1}^2)^{1/2}$	$U_{patrón_1} = (U_{E1}^2 + U_{R1}^2)^{1/2}$
		$U_{ind_1} = (U_{exactT1}^2 + U_{repetT1}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$
T₂=0.0°C	$U_{ind_temp_2} = (U_{patrón_2}^2 + U_{ind_2}^2)^{1/2}$	$U_{patrón_2} = (U_{E2}^2 + U_{R2}^2)^{1/2}$
		$U_{ind_2} = (U_{exactT2}^2 + U_{repetT2}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$
T₃=25.0°C	$U_{ind_temp_3} = (U_{patrón_3}^2 + U_{ind_3}^2)^{1/2}$	$U_{patrón_3} = (U_{E3}^2 + U_{R3}^2)^{1/2}$
		$U_{ind_3} = (U_{exactT3}^2 + U_{repetT3}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$

Cada punto de medición de temperatura tiene un valor nominal equivalente de resistencia, los cuales serán utilizados para la evaluación.

Resolución: 0.001 kΩ → $\pm 2.8867 \times 10^{-4}$ kΩ. Calculado anteriormente.

Repetibilidad del indicador: $\pm 0.1\%$ de la lectura para cada caso de temperatura.

Exactitud del indicador: $\pm 0.5\%$ de la lectura

Exactitud del patrón (E_{1,2,3}): $\pm 0.08\%$.

Incertidumbre en la calibración del indicador para T₁

T^o (104.0°C - PT1000): 1.40022 kΩ incertidumbre: ± 0.00002 kΩ para k=2.

Indicador:

Repetibilidad = ± 0.0014 kΩ → $U_{repetT1} = \pm 0.0014$ kΩ.

Exactitud = ± 0.0070 kΩ → $U_{exactT1} = \frac{(0.0070 \text{ k}\Omega)}{\sqrt{3}} = \pm 0.0040$ kΩ.

$$U_{ind_1} = (U_{exactT1}^2 + U_{repetT1}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$$

$$U_{ind_1} = ((0.0014)^2 + (0.004)^2 + (2.8867 \times 10^{-4})^2)^{1/2} = \pm 0.0042 \text{ k}\Omega.$$

Patrón:

La incertidumbre combinada para el caso del patrón es despreciable (6.4680×10^{-4}) respecto a la del indicador.

$$U_{ind_temp_1} = (U_{ind_1}^2)^{1/2} = U_{ind_1}$$

$$U_{ind_temp_1} = \pm 0.0042 \text{ k}\Omega.$$

$$U_{exp_ind_temp_1} = 2 \times U_{ind_calib_1} = \pm 0.0085 \text{ k}\Omega.$$

Tabla 24. Resumen de incertidumbres para T₁ (Elaboración propia).

Indicador Para R ₁	Fuente de Incertidumbre	Valor (kΩ)	Distribución de probabilidad	u _i (kΩ)
<i>U_{exactT1}</i>	Exactitud del indicador	± 0.0070	Rectangular	± 0.0040
<i>U_{repetT1}</i>	Repetibilidad del indicador	± 0.0014	Normal	± 0.0014
<i>U_{resolución}</i>	Resolución del indicador	0.001	Rectangular	± 2.8867 × 10 ⁻⁴
<i>U_{ind_1}</i>	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0042
<i>U_{E1}</i>	Exactitud del patrón	-	Rectangular	-
<i>U_{R1}</i>	Incertidumbre expandida	-	k=2	-
<i>U_{patrón_1}</i>	Incertidumbre combinada		Normal	-
<i>U_{ind_temp_1}</i>	Incertidumbre combinada		Rectangular	± 0.0042
<i>U_{exp_ind_temp_1}</i>	Incertidumbre expandida		Rectangular	± 0.0085

La incertidumbre para el valor nominal de 1.4 kΩ es de ± 0.61% para k=2. La cual está dentro del intervalo de tolerancia. En la Tabla 24 se muestran los valores de incertidumbre para cada fuente a manera de resumen.

Incertidumbre en la calibración del indicador para T₂

T^o (0.0°C - PT1000): 1 kΩ incertidumbre: ±0.00001 kΩ para k=2.

Indicador:

$$\text{Repetibilidad} = \pm 0.001 \text{ k}\Omega \rightarrow U_{repetT2} = \pm 0.0010 \text{ k}\Omega.$$

$$\text{Exactitud} = \pm 0.005 \text{ k}\Omega \rightarrow U_{exactT2} = \frac{(0.005 \text{ k}\Omega)}{\sqrt{3}} = \pm 0.0029 \text{ k}\Omega.$$

$$U_{ind_2} = (U_{exactR2}^2 + U_{repetR2}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$$

$$U_{ind_2} = ((0.001)^2 + (2.8867 \times 10^{-4})^2 + (0.0029)^2)^{1/2} = \pm 0.0031 \text{ k}\Omega$$

Patrón:

Tanto la exactitud (±4.6188 × 10⁻⁴ kΩ) como la incertidumbre estándar aportada por el certificado de calibración (0.000005 kΩ) se desprecian con respecto al aporte brindado

por el indicador, por lo que la incertidumbre en la calibración del indicador para T_2 es $\pm 0.0031 \text{ k}\Omega$ y su incertidumbre expandida es $\pm 0.0062 \text{ k}\Omega$, en otros términos la incertidumbre del valor nominal de resistencia de $1\text{K}\Omega$ ($0.1\text{M}\Omega$) es $\pm 0.6\%$ del propio valor. Por tanto el porcentaje de incertidumbre está dentro de lo permisible por la tolerancia del proceso de calibración del indicador. En la Tabla 25 se resume el aporte de cada fuente de incertidumbre.

Tabla 25. Resumen de incertidumbres para T_2 (Elaboración propia).

Indicador Para R_2	Fuente de Incertidumbre	Valor ($\text{k}\Omega$)	Distribución de probabilidad	u_i ($\text{k}\Omega$)
$U_{exactT2}$	Exactitud del indicador	± 0.005	Rectangular	± 0.0029
$U_{repetT2}$	Repetibilidad del indicador	± 0.001	Normal	± 0.001
$U_{resolución}$	Resolución del indicador	0.001	Rectangular	$\pm 2.8867 \times 10^{-4}$
U_{ind_2}	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0031
U_{E2}	Exactitud del patrón	-	Rectangular	-
U_{R2}	Incertidumbre expandida	-	k=2	-
$U_{patrón_2}$	Incertidumbre combinada		Normal	-
$U_{ind_calib_2}$	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0031
$U_{exp_ind_calib_2}$	Incertidumbre expandida		k=2	± 0.0062

Incertidumbre en la calibración del indicador para T_3

T^0 (25.0°C - PT1000): $1.09735 \text{ k}\Omega$ incertidumbre: $\pm 0.00001 \text{ k}\Omega$ para $k=2$.

Indicador:

Repetibilidad = $\pm 0.0012 \text{ k}\Omega \rightarrow U_{repetT3} = \pm 0.0012 \text{ k}\Omega$.

Exactitud = $\pm 0.0055 \text{ k}\Omega \rightarrow U_{exactR3} = \frac{(0.055 \text{ k}\Omega)}{\sqrt{3}} = \pm 0.0032 \text{ k}\Omega$

$$U_{ind_3} = (U_{exactT3}^2 + U_{repetT3}^2 + U_{resolución}^2)^{1/2}$$

$$U_{ind_3} = ((0.0012)^2 + (0.0032)^2 + (2.8867 \times 10^{-4})^2)^{1/2} = \pm 0.0034 \text{ k}\Omega$$

Patrón:

La incertidumbre aportada por el patrón 3 ($u_{patrón_3}$) puede ser ignorada frente a la aportada por el indicador. Por lo que tendríamos:

$$U_{ind_temp_3} = (U_{ind_3}^2)^{1/2} = U_{ind_3}$$

$$U_{ind_temp_3} = \pm 0.0034 \text{ k}\Omega.$$

$$U_{exp_ind_temp_3} = 2 \times U_{ind_calib_3} = \pm 0.0068 \text{ k}\Omega$$

Lo que asegura una incertidumbre del $\pm 0.62\%$ aproximadamente respecto al valor nominal de la resistencia patrón de T_3 . Condición que cumple con la tolerancia para la calibración del indicador (2%). En la Tabla 26 se presenta el resumen de las incertidumbres típicas y combinadas para el caso del tercer punto de comparación de temperatura.

Tabla 26. Resumen incertidumbres para T_3 (Elaboración propia).

Indicador Para R_3	Fuente de Incertidumbre	Valor (k Ω)	Distribución de probabilidad	u_i (k Ω)
$U_{exactT3}$	Exactitud del indicador	± 0.0055	Rectangular	± 0.0032
$U_{repetT3}$	Repetibilidad del indicador	± 0.0012	Normal	± 0.0012
$U_{resolución}$	Resolución del indicador	0.001	Rectangular	$\pm 2.8867 \times 10^{-4}$
U_{ind_3}	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0034
U_{E3}	Exactitud del patrón	-	Rectangular	-
U_{R3}	Incertidumbre expandida	-	k=2	-
$U_{patrón_3}$	Incertidumbre combinada		Normal	-
$U_{ind_temp_3}$	Incertidumbre combinada		Normal	± 0.0034
$U_{exp_ind_temp_3}$	Incertidumbre expandida		k=2	± 0.0068

3.3 EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD

Una vez calculadas las incertidumbres típicas y expandidas se procede al cálculo del índice de capacidad para la calibración, sustituyendo los valores en la Ecuación 4 del epígrafe 2.5.2 del Capítulo 2 obtenemos el índice de capacidad particular de cada procedimiento de calibración.

3.3.1 Calibración para el canal completo: Conductividad

Tolerancia: $\pm 2\%$ o lo que es lo mismo $\pm 1.4802 \mu\text{S/cm}$ y el intervalo de tolerancia es $2.9604 \mu\text{S/cm}$ ($72.5288 - 75.4892 \mu\text{S/cm}$).

$$U_{canal_calibración} = \pm 0.6139$$

$$U_{exp_canal_calibración} = \pm 1.2279$$

$$C_{conductividad_canal} = 2.9604 / (4 \times 0.6139) = 1.21$$

Evaluando este índice de capacidad en la curva descrita por la Figura 32 del epígrafe 2.5.2 del Capítulo 1 se obtiene un intervalo de aceptación 40%-60% del intervalo de tolerancia máximo. Lo que representa un intervalo de aceptación de **73.7132-75.3050 μ S/cm**.

3.3.2 Calibración para el canal completo: Temperatura

Tolerancia: $\pm 2\%$ o lo que es lo mismo $\pm 0.5000^\circ\text{C}$ y el intervalo de tolerancia es 1.000°C ($24.5000 - 25.5000^\circ\text{C}$).

$$U_{canal_completo} = \pm 0.2360^\circ\text{C}.$$

$$U_{exp_canal_comp} = \pm 0.4720^\circ\text{C}.$$

$$C_{temperatura_canal} = 1 / (4 \times 0.2360) = 1.06$$

Evaluando este índice de capacidad en la curva descrita por la Figura 32 del epígrafe 2.5.2 del Capítulo 1 se obtiene un intervalo de aceptación de aproximadamente 49%-61% del intervalo de tolerancia máximo. Lo que representa un intervalo de aceptación de **24.7450-25.255 $^\circ\text{C}$** .

3.3.3 Calibración para el indicador: Conductividad

Para R_1 :

Tolerancia: $\pm 2\%$ ($\pm 0.08 \text{ M}\Omega$) por tanto el intervalo de tolerancia es de $0.16 \text{ M}\Omega$ ($3.9200 - 4.080 \text{ M}\Omega$).

$$U_{ind_calib_1} = \pm 0.0129 \text{ M}\Omega.$$

$$U_{exp_ind_calib_1} = \pm 0.0258 \text{ M}\Omega.$$

$$C_{conductividad_ind_1} = 0.16 / (4 \times 0.0129) = 3.10$$

Evaluando este índice de capacidad en la curva descrita por la Figura 32 del epígrafe 2.5.2 del Capítulo 2 se obtiene un intervalo de aceptación 15%-85% del intervalo de tolerancia máximo. Lo que representa un intervalo de aceptación de **3.9440-4.0560 $\text{M}\Omega$** .

Para R_2 :

Tolerancia: $\pm 2\%$ ($\pm 0.002 \text{ M}\Omega$) por tanto el intervalo de tolerancia es de $0.004 \text{ M}\Omega$ ($0.098 - 0.1.02 \text{ M}\Omega$).

$$U_{ind_calib_2} = \pm 4.2031 \times 10^{-4} \text{ M}\Omega.$$

$$U_{exp_ind_calib_2} = \pm 8.4062 \times 10^{-4} \text{ M}\Omega.$$

$$C_{\text{conductividad_ind_2}}=0.004/ (4 \times 4.2031 \times 10^{-4})= 2.36$$

Evaluando este índice de capacidad en la curva descrita por la Figura 32 del epígrafe 2.5.2 del Capítulo 2 se obtiene un intervalo de aceptación 20%-80% del intervalo de tolerancia máximo. Lo que representa un intervalo de aceptación de **0.0988-0.1012 MΩ**.

Para **R₃**:

Tolerancia: $\pm 2\%$ ($\pm 0.0360 \text{ M}\Omega$) por tanto el intervalo de tolerancia es de $0.0720 \text{ M}\Omega$ ($1.764 - 1.836 \text{ M}\Omega$).

$$U_{\text{ind_calib_3}}=\pm 0.0057 \text{ M}\Omega.$$

$$U_{\text{exp_ind_calib_3}}= \pm 0.0113 \text{ M}\Omega.$$

$$C_{\text{conductividad_ind_3}}=0.072/ (4 \times 0.0057)= 3.16.$$

Evaluando este índice de capacidad en la curva descrita por la Figura 32 del epígrafe 2.5.2 del Capítulo 2 se obtiene un intervalo de aceptación 15%-85% del intervalo de tolerancia máximo. Lo que representa un intervalo de aceptación de **1.7748-1.8252 MΩ**.

3.3.4 Calibración para el indicador: Temperatura

Para **T₁**:

Tolerancia: $\pm 2\%$ ($\pm 0.0280 \text{ k}\Omega$) por tanto el intervalo de tolerancia es de $0.056 \text{ k}\Omega$ ($1.3722 - 1.4282 \text{ k}\Omega$).

$$U_{\text{ind_temp_1}}= \pm 0.0042 \text{ k}\Omega.$$

$$U_{\text{exp_ind_temp_1}}= \pm 0.0085 \text{ k}\Omega.$$

$$C_{\text{conductividad_temp_2}}=0.056/ (4 \times 0.0042)= 3.33.$$

Evaluando este índice de capacidad en la curva descrita por la Figura 32 del epígrafe 2.5.2 del Capítulo 2 se obtiene un intervalo de aceptación 12-88% del intervalo de tolerancia máximo. Lo que representa un intervalo de aceptación de **1.3789-1.4215 kΩ**.

Para **T₂**:

Tolerancia: $\pm 2\%$ ($\pm 0.0200 \text{ k}\Omega$) por tanto el intervalo de tolerancia es de $0.040 \text{ k}\Omega$ ($0.980 - 1.020 \text{ k}\Omega$).

$$U_{\text{ind_temp_2}}= \pm 0.0031 \text{ k}\Omega.$$

$$U_{\text{exp_ind_temp_2}}= \pm 0.0062 \text{ k}\Omega.$$

$$C_{\text{conductividad_temp_2}}=0.04/ (4 \times 0.0031)= 3.23.$$

Evaluando este índice de capacidad en la curva descrita por la Figura 32 del epígrafe 2.5.2 del Capítulo 2 se obtiene un intervalo de aceptación 13%-87% del intervalo de

tolerancia máximo. Lo que representa un intervalo de aceptación de **0.9852 – 1.0148 kΩ**.

Para T_3 :

Tolerancia: $\pm 2\%$ ($\pm 0.0219\text{k}\Omega$) por tanto el intervalo de tolerancia es de $0.0438\text{ k}\Omega$ ($1.0755-1.1191$).

$U_{ind_temp_3} = \pm 0.0034\text{ k}\Omega$.

$U_{exp_ind_temp_3} = \pm 0.0068\text{ k}\Omega$.

$C_{conductividad_temp_3} = 0.0438 / (4 \times 0.0034) = 3.22$.

Evaluando este índice de capacidad en la curva descrita por la Figura 32 del epígrafe 2.5.2 del Capítulo 2 se obtiene un intervalo de aceptación 13%-87% del intervalo de tolerancia máximo. Lo que representa un intervalo de aceptación de **1.0812-1.1134 kΩ**.

En la Tabla 27 se resumen los intervalos de aceptación para cada calibración, así como los parámetros que influyen en su obtención.

Tabla 27. Capacidad de medición e intervalos de aceptación de la calibración de los conductímetros para una probabilidad de la conformidad mayor o igual al 95% (Elaboración propia).

Magnitud	Intervalo de Tolerancia	$U_{expandida}$	Capacidad de Medición	Intervalo de Aceptación (%)
Canal completo Conductividad (74.009 $\mu\text{S/cm}$)	$\pm 2\%$ (± 1.4802) (72.529 – 75.489)	± 1.2279	1.21	40 – 60 (73.7132 – 75.3050)
Canal completo Temperatura (25°C)	$\pm 2\%$ (± 0.5000) (24.500 – 25.500)	± 0.4720	1.06	49 – 51 (24.7450 – 25.255)
Indicador Conductividad Para R_1 (4 MΩ)	$\pm 2\%$ (± 0.0800) (3.9200 – 4.080)	± 0.0258	3.10	15 – 85 (3.9440 – 4.0560)
Indicador Conductividad Para R_2 (0.1MΩ)	$\pm 2\%$ (± 0.0020) (0.098 – 0.102)	$\pm 8.4 \times 10^{-4}$	2.36	20 – 80 (0.0988 – 0.1012)
Indicador Conductividad Para R_3 (1.8 MΩ)	$\pm 2\%$ (± 0.036) (1.764 – 1.836)	± 0.0113	3.16	15 – 85 (1.7748 – 1.8252)
Indicador T_1 (1.40022 kΩ)	$\pm 2\%$ (± 0.0280) (1.372–1.428)	± 0.0085	3.33	12 – 88 (1.3789 – 1.4215)
Indicador T_2 (1 kΩ)	$\pm 2\%$ (± 0.0200) (0.980 – 1.020)	± 0.0062	3.23	13 – 87 (0.9852 – 1.0148)
Indicador T_3 (1.09735 kΩ)	$\pm 2\%$ (± 0.0219) (1.0755 – 1.1191)	± 0.0068	3.22	13 – 87 (1.0812 – 1.1134)

3.4 OBSERVACIONES

- A. Aunque el CECMED plantea que los instrumentos de medición deben ser calibrados en el rango de operación, el estudio de la calibración se realizó basado en un MRC de $74 \mu\text{S}/\text{cm}$, que no se encuentra en el mismo intervalo, sin embargo su utilización está fundamentada en que el electrodo 243E223 es un electrodo (celda) de 4 polos y una de las principales ventajas de una celda 4 polos es que puede ser calibrada en intervalos diferentes a los de medición. Por otro lado, la EP exige como caso límite una solución de calibración menor de $1500 \mu\text{S}/\text{cm}$ ($74 \ll 1500 \mu\text{S}/\text{cm}$).
- B. Pese a que el valor de conductividad para PW y WFI en el peor caso no excede los $3 \mu\text{S}/\text{cm}$ (Ver tabla 4 del Capítulo 1) no se pueden producir materiales de referencia de este orden con una incertidumbre aceptable, en la solución de referencia usada el valor de conductividad debe ser superior al del agua en cuestión, porque una solución de referencia de tan baja conductividad y con una incertidumbre expandida menor del 1% es imposible de lograr, según estudios recientes de la NIST [23], por lo que se establece una relación de compromiso. Esta relación de tampoco escoger un MRC alejado de los valores de conductividad del proceso de interés nos lleva a dicha elección.
- C. Se observa que en ningún momento en el año 2012 la conductividad sobrepasó su límite superior establecido (Figura 19 y 20), tanto para PW como para WFI, sin embargo, en algunos meses la media de la conductividad se acercó a los límites de especificación. Al realizar una evaluación de la conformidad en la calibración del canal de medición de conductividad, se puede asegurar además con un 95% de confianza que el canal realizó una buena medición y nos comprueba que bajo ninguna circunstancia la conductividad sobrepasó sus límites de especificación.
- D. Para la calibración del canal completo los índices de capacidad fueron bajos y por consiguiente los intervalos de aceptación pequeños:
1. Para el caso conductividad la mayor contribución de incertidumbre la aporta la exactitud de la constante de celda del electrodo.
 2. Para el caso temperatura la mayor contribución de incertidumbre la aporta la exactitud del indicador.

3.5 HERRAMIENTA PARA EL ANÁLISIS DE LA CONFORMIDAD EN LA CALIBRACIÓN

Hay que destacar que esta aplicación corresponde solamente con el procedimiento propuesto anteriormente. Sin embargo, la importancia de esta herramienta reside en que posibilita el uso de diferentes modelos de diferentes fabricantes para el caso de la instrumentación a utilizar, a la vez de utilizar diferentes MRC con otros valores nominales de referencia y disímiles fabricantes.

En la Figura 39 se muestra la ventana principal, la mismo posibilita la opción de calibración para cada canal de medición, además de una Ayuda que permite una asistencia teórica y la explicación de aspectos que pueden crear dudas o confusión.

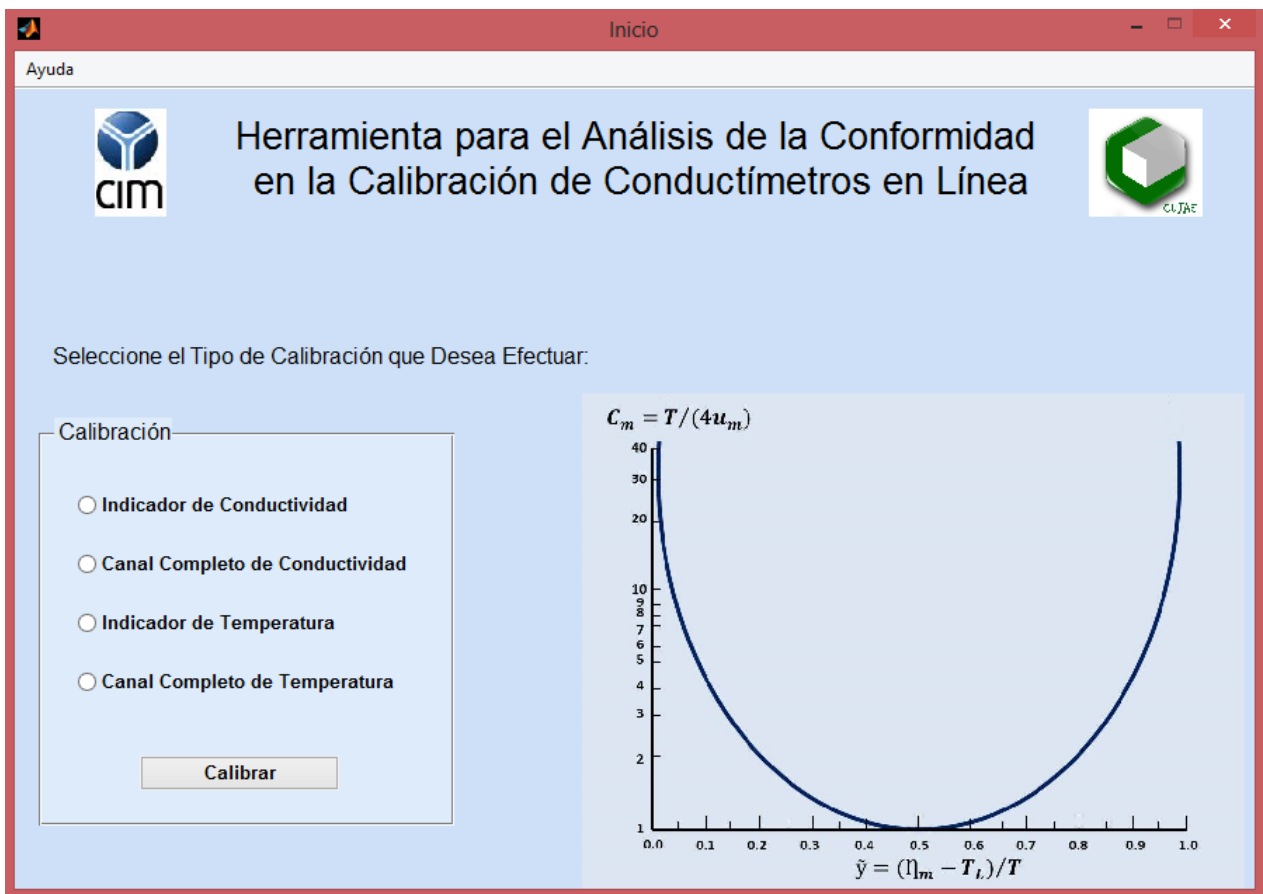


Figura 39. Ventana (Menú) principal desarrollada con la GUI (Elaboración propia).

Luego de seleccionar la opción a la que se le desea realizar la evaluación de la conformidad, se abre la ventana respectiva a dicha selección, en la Figura 40 se muestra a modo de ejemplo la ventana correspondiente a la calibración del canal de

medición de conductividad, mientras que en el **Anexo 8** se evidencian las demás ventanas para la evaluación de la conformidad.

The screenshot shows a software window titled "Canal_completo" with two main panels. The left panel, "Especificaciones Metrológicas", contains three sub-sections: "MRC" with fields for "Exactitud" and "Incertidumbre Estándar Certificado" (both in uS/cm); "Sensor" with fields for "Exactitud Constante de Celda" and "Repetibilidad" (both in uS/cm); and "Display" with fields for "Exactitud", "Resolución", and "Repetibilidad" (all in uS/cm). Below these are fields for "Incertidumbre Aportada por la Temperatura", "Intervalo de Tolerancia" (in uS/cm), and "Factor de Cobertura (k)" (a dropdown menu showing "1 (68%)"). An "Evaluar" button is at the bottom left. The right panel, "Evaluaciones Obtenidas", shows calculated values: "Incertidumbres Combinadas Específicas" (UMRC, USensor, UDisplay, all in uS/cm); "Incertidumbre Combinada Canal Completo" (UCanal Completo, in uS/cm); "Incertidumbre Expandida" (UCanal Completo, in uS/cm); "Índice de Capacidad (Cm)" (Adimensional); and "Intervalo de Aceptación". A "Guardar" button is at the bottom right.

Figura 40. Ventana para la calibración del canal completo para conductividad (Elaboración propia).

Las especificaciones del software aquí desarrollado se muestran en el **Anexo 9**.

3.6 EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL PROYECTO

Para estimar el costo total requerido en la realización del proyecto, fue preciso analizar desde la etapa inicial hasta su culminación, considerando tanto el salario del personal técnico involucrado, como los gastos relacionados con la tecnología e insumos empleados en el proceso de evaluación de la conformidad en la incertidumbre. En el análisis del personal involucrado se debe tener en cuenta el salario básico (SB), los salarios complementarios (SC) y la seguridad social (SS). Se realizó el cálculo del salario básico, empleando la ecuación 7[66]:

$$SB = \sum_{i=1}^n A_i \times B_i \quad (7)$$

donde A_i son los días dedicados a la investigación, B_i es el salario diario del participante (salario mensual/24 días laborales) y n es el número total de participantes. Para los salarios complementarios (pago al fondo de vacaciones), se analizó como el 9,09%. La seguridad social se determina por la relación: $SS = 0.1 \times (SB + SC)$.

Para complementar aun más la evaluación económica se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- ✓ Como insumos no se consideró por supuesto ni al conductímetro ni al electrodo, solo los insumos para realizar la calibración. El conductímetro y el electrodo son el objeto a estudiar, por lo que no se considera un gasto.
- ✓ Teniendo en cuenta la política de unificación monetaria para el sector empresarial se consideró un tipo cambiario de 1 a 10 entre la divisa convertible (USD) y el peso cubano.
- ✓ Se consideró un arancel del 10% para las importaciones.
- ✓ Se tomó un costo por KW/h de 0.14 USD establecido por la Empresa Eléctrica.
- ✓ El precio del transporte se asumió de 0.40 pesos (ida y vuelta son 0.80 pesos).
- ✓ Para el cálculo del costo indirecto se consideró que el fondo de salario del personal vinculado indirectamente no debe ser mayor que el 30% del personal directo (por regulaciones establecidas).
- ✓ Para obtener el costo directo se sumó el costo de salario básico (estudiante y tutor) con el salario complementario, más la seguridad social, más el gasto total en moneda nacional de todos los materiales directos, más otros gastos generales.

- ✓ El precio de venta total del producto es el 110% del costo total.
- ✓ Todo el balance se realizó a través de una aplicación en Excel y se muestra en la Tabla 28.

Tabla 28. Análisis económico del proyecto (Elaboración propia).

ANÁLISIS ECONÓMICO DEL PROYECTO I+D. (Evaluación de la Conformidad en la Calibración del Can)						
GASTOS POR CONCEPTO SALARIAL (EN MONEDA NACIONAL)						
TRABAJADOR	SAL/MENSUAL	SAL/DIARIO	DIAS/INVEST.	SAL/BASICO	SAL/COMP.	SEG/SOC
Ginett Vargas Hoyos	915,00	38,13	150,00	5718,75	514,69	623,34
Adolfo Castillo	100,00	4,17	288,00	4188,00	200,00	0,00
TOTALES	1015,00	42,29		9906,75	714,69	623,34
GASTOS POR MATERIALES DIRECTOS (EN MONEDA NACIONAL Y PESOS CONVERTIBLES)						
DISPOSITIVO ELECTRONICO.	CANT.	P. COSTO(USD)	T.CAMBIO	ARANCEL	G. TOTAL (USD)	G.M/N
Termómetro digital	1	28,50	10	2,85	31,35	313,50
Sonda RTD	1	235,00	10	23,50	258,50	2585,00
Set de resistencias patrones	1	504,00	10	50,40	554,40	5544,00
Baño de calibración	1	2595,00	10	259,50	2854,50	28545,00
Solución de referencia	1	43,68	10	4,37	48,05	480,48
Modulo 2562/68	1	989,00	10	98,90	1087,90	10879,00
Calibrador	1	3325,00	10	332,50	3657,50	36575,00
Electricidad (kW/Horas)	1000	0,14	10	0,00	140,00	1400,00
TOTALES				772,02	8632,20	86321,98
DIETAS Y PASAJES						
CONCEPTO	PRECIO	No. TRAB.	TRAB. X DIAS			G M/N
TRANSPORTE	0,8	2	300			240,00
DESAYUNO	0,5	2	300			150,00
ALMUERZO	1,3	2	300			390,00
COMIDA	1,3	0	0			0,00
TOTALES						780,00
OTROS GASTOS						0,00
COSTO INDIRECTO						2972,03
COSTO DIRECTO						97.566,76
COSTO TOTAL						101318,79
PRECIO DE VENTA TOTAL DEL PRODUCTO						111450,66

CONCLUSIONES

1. Se realizó una amplia revisión bibliográfica de las regulaciones farmacéuticas vigentes relacionadas con los sistemas de generación de aguas farmacéuticas y las mediciones en línea de sus parámetros de conductividad y temperatura.
2. Se caracterizaron los sistemas de medición de la conductividad de los sistemas de aguas farmacéuticas de la planta de EPOVAC.
3. Se propusieron modificaciones al procedimiento de calibración de los conductímetros que complementa y fortalece la exactitud y la precisión de las mediciones de conductividad.
4. Se evidencia que los procedimientos de calibración son los adecuados, aunque en el caso de la calibración del canal completo los intervalos de aceptación son estrechos.
5. Se identifican las principales fuentes de incertidumbre en las mediciones del canal de conductividad (ya sea para la medición de temperatura o para la conductividad) de las plantas de generación de agua purificada y de inyección de EPOVAC y se calcula el aporte de cada una de ellas.
6. Se diseña e implementa una herramienta informática para los cálculos de incertidumbre, índice de capacidad e intervalos de aceptación, aplicable a otros modelos de conductímetros, electrodos e instrumentación de calibración.

RECOMENDACIONES

1. Sustituir el electrodo actual que se utiliza en el canal de medición de conductividad por otro de mayor exactitud de la constante de celda que permita tener un intervalo de aceptación del canal de conductividad más amplio.
2. Realizar este estudio para los conductímetros que se utilizan en la planta de ANTYTER del CIM.
3. Utilizar la herramienta informática para la evaluación de los proveedores de sistemas de generación de aguas farmacéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

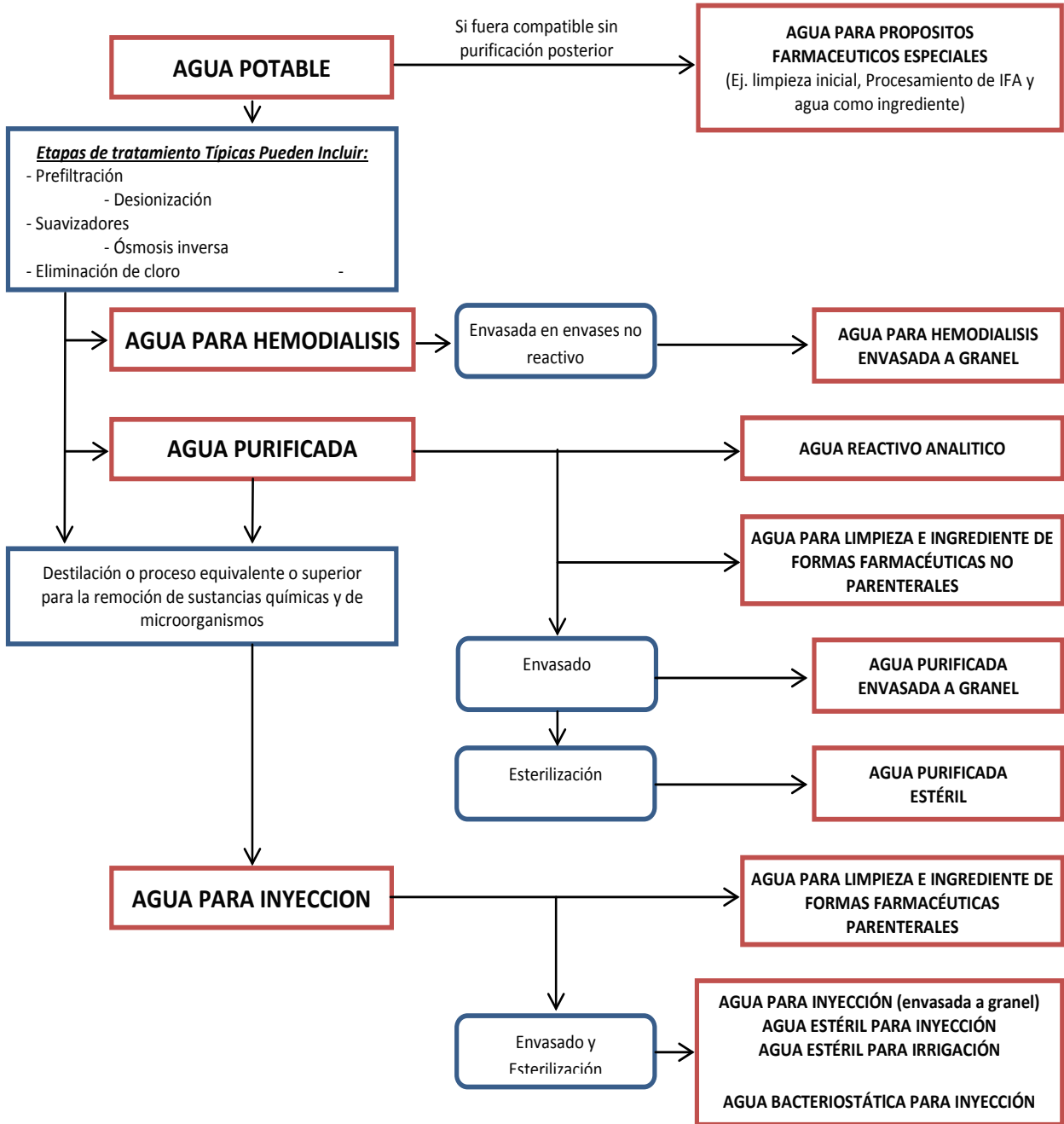
- [1] Y. H. Bermúdez and D. E. Rodríguez, "Calificación de los sistemas de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada y agua para inyección del Centro de Inmunológica Molecular," Facultad de Ingeniería Química, CUJAE, Habana, 2006.
- [2] G. V. Hoyos, "Calibración Integral de un Cromatógrafo Líquido de Alta Resolución," Diplomado, CIM, Habana, 2012.
- [3] Calibración, CIM, 2010.
- [4] FDA, "Meeting of the advisory committee for pharmaceutical science and clinical pharmacology.," agosto 2009.
- [5] A. Bevilacqua, "Instrumentation for product control vs. process control — Which features are relevant for monitoring high-purity pharmaceutical water systems?" Pharmaceutical online The Magazine, 2010.
- [6] FDA-ISPE, "ISPE Baseline Pharmaceutical Engineering Guide. Volumen 4: Water and Steam Guide " 2001.
- [7] USP 35 NF 30 Farmacopea 35, Mayo 2012.
- [8] D. A. Ramos, "Desempeño de los servicios de aguas farmacéuticas para la producción de anticuerpos monoclonales en la planta Antyter del CIM " Maestria, CIM, Habana, 2012.
- [9] European Pharmacopeia 7ma Edición, 2012.
- [10] M.-T. Thornton, "Pharmaceutical Waters Guide for Regulatory Compliance, Analysis and Real-Time Release," 2013.
- [11] J. P. M. Association, "Pharmaceutical Administration and Regulations in Japan" Marzo 2013.
- [12] R. Dabbah, "USP Pharmaceutical Waters, Part 1," 2006.
- [13] R. Dabbah, "USP Pharmaceutical Waters, Part 2," 2006.
- [14] V. M. Braga, "Conductivity Sensor Calibrations to Meet Water Industry Requirements " 2004.
- [15] E. P. Management, "Water for injection measurements," 2005.
- [16] CECMED, "Buenas prácticas para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos. Anexo No. 09," 2006.
- [17] Buenas prácticas ingenieras para la producción de aguas de uso farmacéutico y vapor limpio. Anexo No. 06, 2012.
- [18] JCGM 200:2008; Vocabulario Internacional de Metrología-Conceptos fundamentales y generales y terminos asociados(VIM), 2008.
- [19] I. BIPM, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP and OIML, "JCGM 106:2012. Evaluation of measurement data | The role of measurement uncertainty in conformity assessment," ed, octubre 2012.
- [20] O. N. d. Normalización, "Decreto Ley No. 183 de la Metrología," Febrero 1998.
- [21] M. Modla, "USP 645: in line measurement of water conductivity," 2011.
- [22] G. Goyenola, "Guía para la utilización de las Valijas Viajeras - Conductividad," Junio 2007.
- [23] P. Dalmas, "Conductivity measurement on pure water according to the recommendations of the USP Pharmacopoeia USP24-NF19," 2000.
- [24] R. A. S.A, "Conductivity: Theory and Practice," 2005.

- [25] NC, "Norma Cubana: Conductímetros- Métodos y medios de verificación ", ed. Habana, diciembre 2011.
- [26] V. M. Braga, "Conductivity Sensor Calibrations to Meet Water Industry Requirements," March 10-11, 2004
- [27] L. Corporation, "A guide to laboratory water purification," 2003.
- [28] GUEMISA, "Conductividad. Sensores de conductividad."
- [29] E. P. Management, "Theory and application of conductivity," enero 2010.
- [30] A. C. Bevilacqua, "Harmonization of Conductivity Tests for Pharmaceutical Waters," 1999.
- [31] A. C. Caballero, "Sensores Biomédicos. Caracterización de Transductores de Temperatura (Pt.100) " 2012.
- [32] M. E. L. Rodríguez, A. T. Colón, M. G. Buides, A. Barzaga, and A. Hernandez, "Monografía. Circuitos procesadores de señales analógicas," 2000.
- [33] T. M. Adams, "A2LA Guide for the Estimation of Measurement Uncertainty In Testing " junio 2002.
- [34] Buenas prácticas de la OMS para laboratorios de control de calidad de productos farmacéuticos 2010.
- [35] J. C. f. G. i. Metrology., "JCGM 106: 2009; Evaluation of measurement data. The role of measurement uncertainty in conformity assessment.," 2009.
- [36] IUNT. (2009). Metrología en los sistemas de gestión. Guía didáctica.
- [37] G. G. Horta, "Incertidumbre de las Mediciones," 2013.
- [38] J. B. Castellví, F. C. Reverter, F. J. G. Tomás, B. G. d. I. Presa, R. R. Morer, and M. S. Manrique, "Procedimiento recomendado para la calibración de termómetros en el laboratorio clínico," Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, 2009.
- [39] M.-T. Thornton, "UniCond® ISM Sensor Calibrator.Meets Pharmacopeia Calibration Requirements," Mayo 2012.
- [40] J. R. Taylor, An Introduction to error analysis. The study of uncertainties in physical measurements. Second Edition., 1997.
- [41] EURACHEM/CITAC, "EURACHEM / CITAC Guide. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. Second Edition," 2000.
- [42] A. G. R. Hernández, "Ingeniería de la calidad. Segunda Parte :Metrología.," 2005.
- [43] C. d. Ministros, "Decreto No. 270 del Comité Ejecutivo del Consejo de Ministros," enero 2001.
- [44] CCEEM-CECMED, "Reglamento para la Evaluación y el Control Estatal de Equipos Médicos," 2009.
- [45] CENAMEP, "Introducción a la incertidumbre en las mediciones," 1999.
- [46] M.-L. M. C. Cáceres, N. G. Álvarez, J. P. Almaguer, A. Medina, A. H. Suárez, T. S. Peñalver, et al., "Informe del cambio de Agua para Inyección por Agua Purificada en los productos obtenidos en el CIM.."
- [47] R. H. Apaulaza, "EPOVAC. G11 EMI-01."
- [48] D. F. López and D. E. Rodríguez, "G11 RAD-0021. Sistema de agua para inyección," 2012.
- [49] D. F. López and D. E. Rodríguez, "G11 RAD-0022. Sistema de Agua Purificada," 2012.
- [50] M.-T. Thornton, "Comprehensive Liquid Analysis Sensors. Optimized for Pure Water Treatment," Julio 2012.

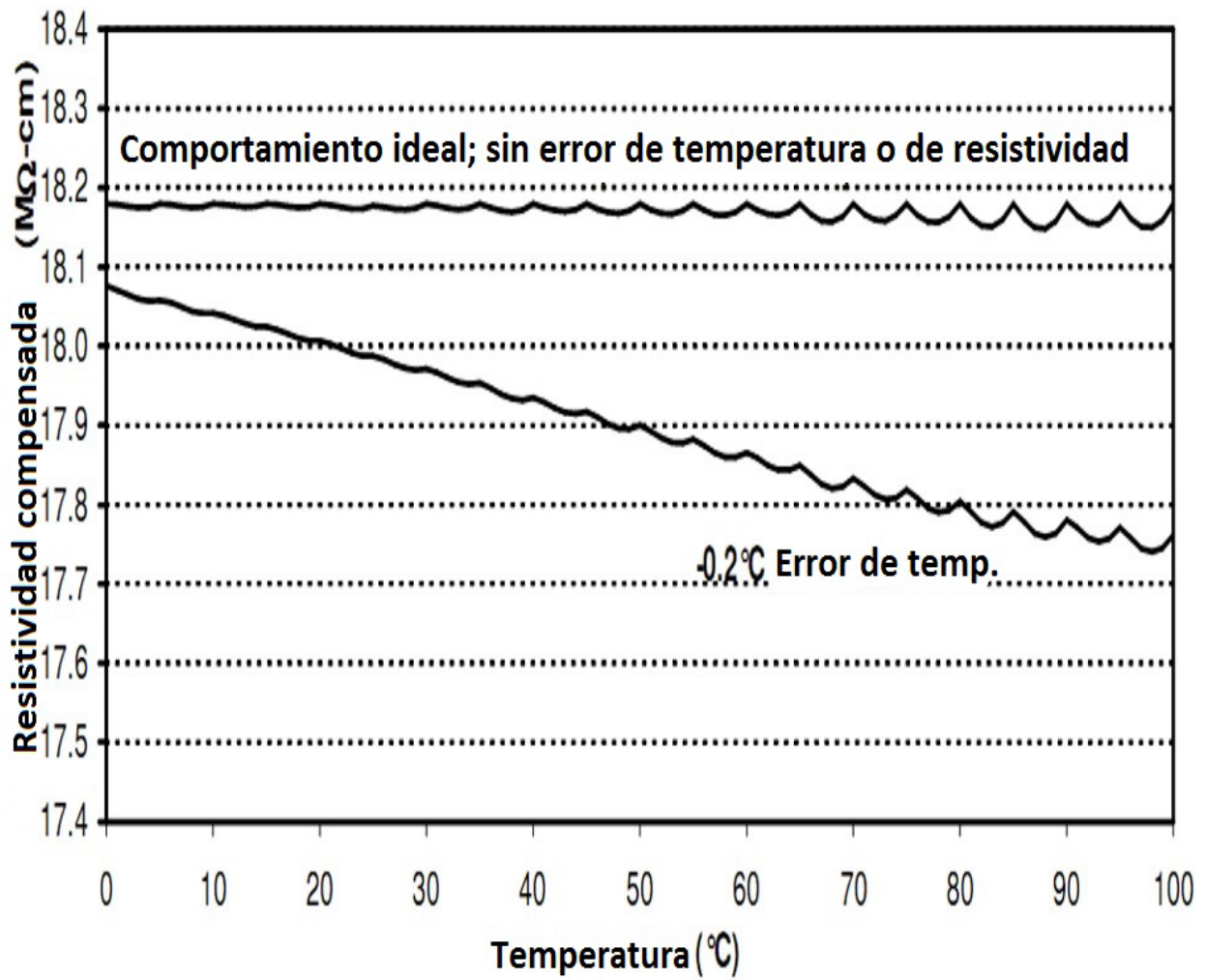
- [51] M.-T. Thornton, "Conductivity Sensors for M300 & 770MAX. A Comprehensive Series to Meet Industry Requirements."
- [52] M.-T. Thornton, "Thornton 200 CR. Conductivity/Resistivity Instrument. Instruction Manual."
- [53] Endress+Hauser, "Calibration-reference material for conductivity measurement, referred to SRM by NIST," 2014.
- [54] J. J. Barron and C. Ashton, "The selection, use, care and maintenance of sensors for accurate conductivity measurement " 2008.
- [55] C. COMPANY, "Traceable® long-stem thermometer instructions," 2009.
- [56] AMETEK, "JOFRA ETC series. Specification Sheet.," 2004.
- [57] H. Scientific, "1560 Black Stack. Thermometer Readout. User's Guide," 2005.
- [58] TRANSCAT, "Secondary reference temperature standards," 2012.
- [59] P. I. Inc., "Certificat d'Étalonnage / Certificate of Calibration. Sonde RTD Probe," 2010.
- [60] I. Mettler-Toledo Thornton, "200CR Two-Channel Conductivity/Resistivity Measurement System," 2009.
- [61] P. I. Inc., "Certificat d'Étalonnage / Certificate of Calibration. CALIBRATEUR (Resistance)," in 143871, ed, Junio, 2013.
- [62] C. E. d. Metrología. (Septiembre 2008). Evaluación de datos de medición. Guía para la Expresión de la Incertidumbre de Medida (1ra Edición ed.).
- [63] I. P. Cruz, "Mantenimiento preventivo y calibración de los sistemas automáticos de control y de medición en los destiladores de agua," 2011.
- [64] Mantenimiento preventivo y calibración de los conductímetros, 2011.
- [65] VAISALA. (2010). Calibration Book.
- [66] A. Regueiro-Gómez. (2012). Proyecto de Investigación. Encuentro 3.

ANEXOS

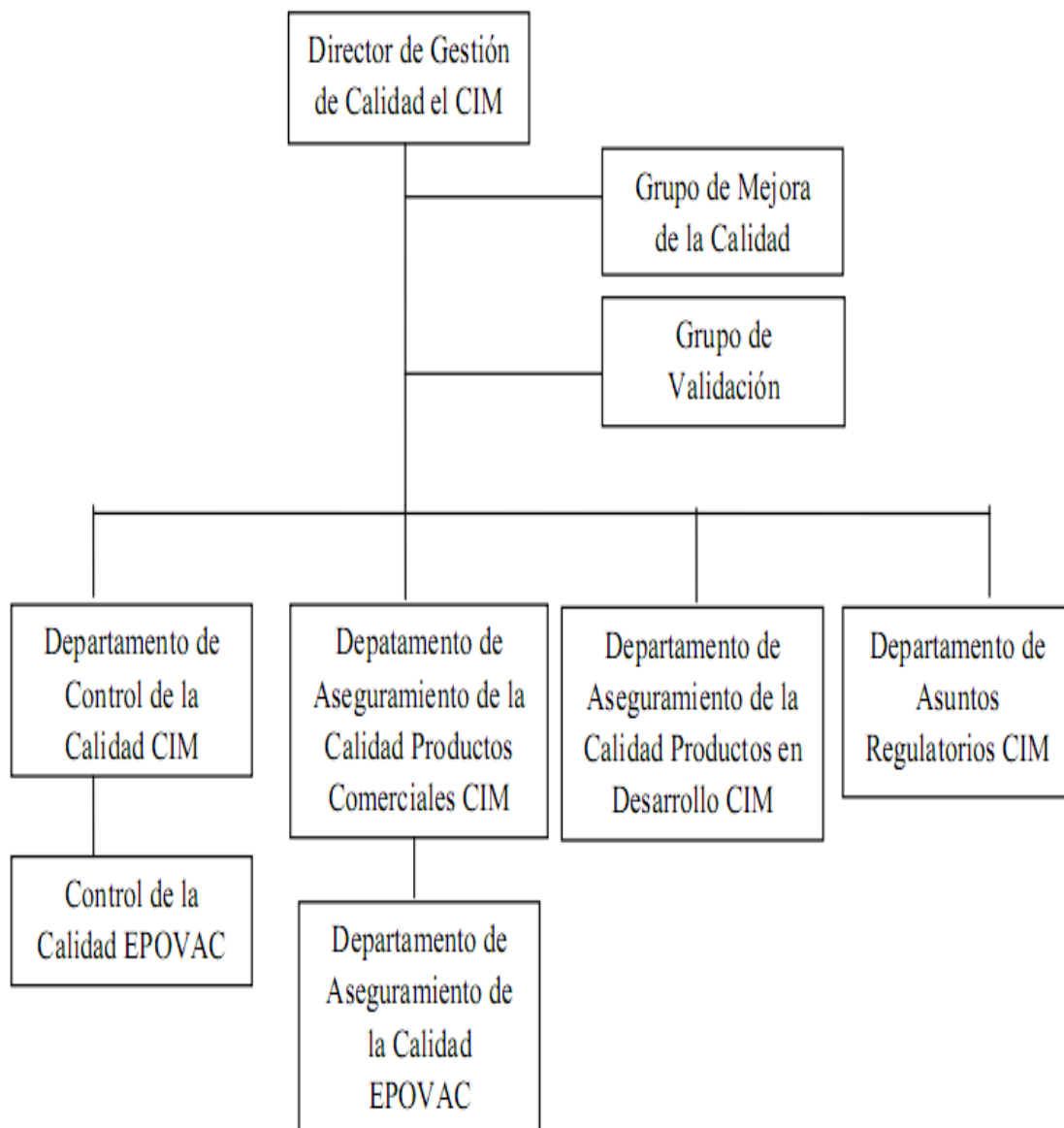
Anexo 1. Etapas de producción de aguas farmacéuticas[17].



Anexo 2. Un error inicial de -0.2°C puede convertirse en un error considerable a elevadas temperaturas, si se utiliza el método de compensación.



Anexo 3. Estructura del sub-sistema de gestión de la calidad del CIM-EPOVAC[47].



Anexo 4. Familia de electrodos, conectores, calibrador e indicador 200CR[60]



240-212 & 1000-41 240-201 & 1000-30 243E223 240-401 240-501 240-202 240-201 243E233



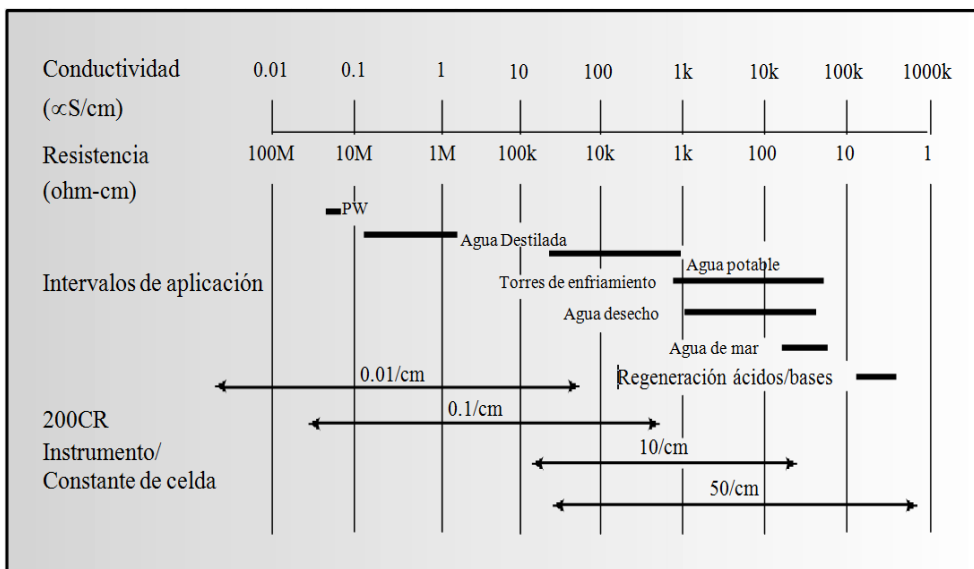
1XXX-66 Std. Patch Cord



58 080 20X VP Patch Cord



1865-0X Kit de calibración

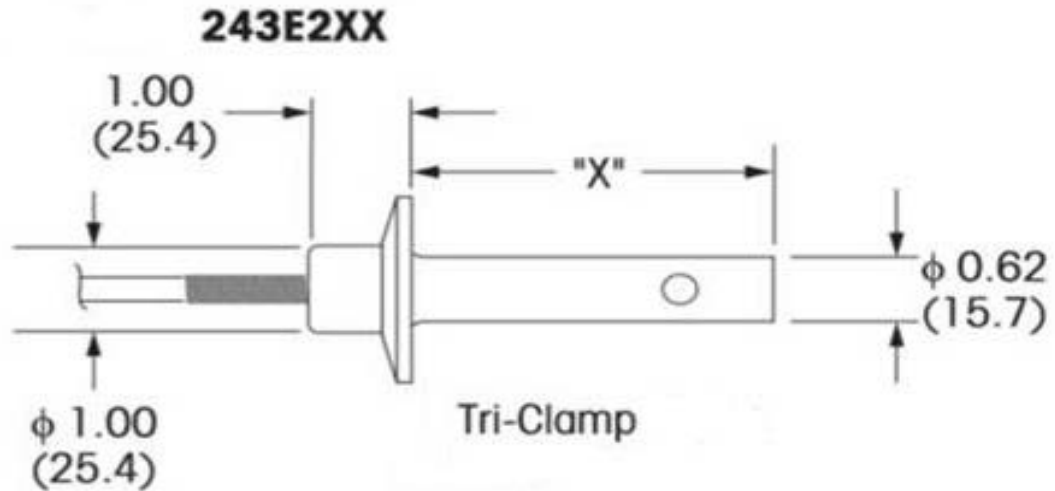
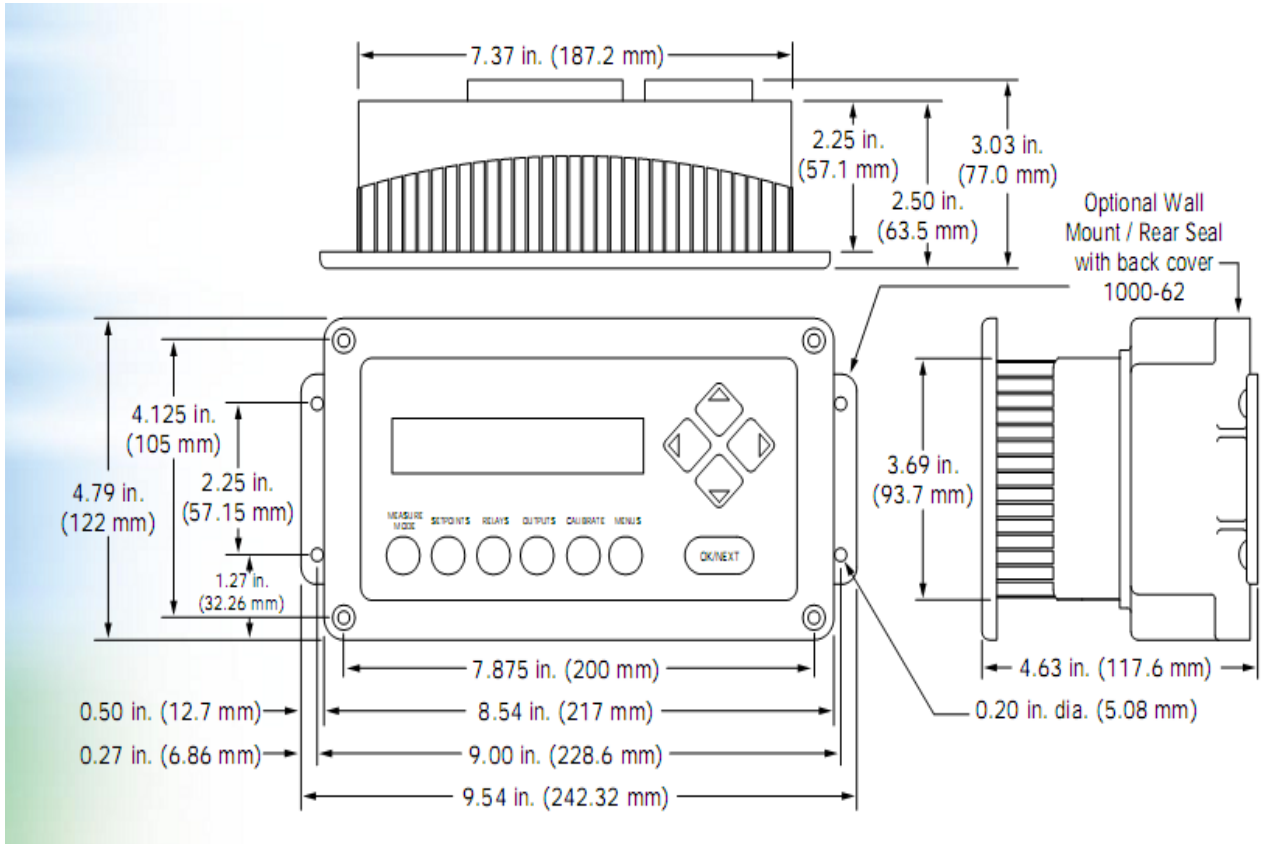


Aplicaciones del 200CR e intervalos del sensor.

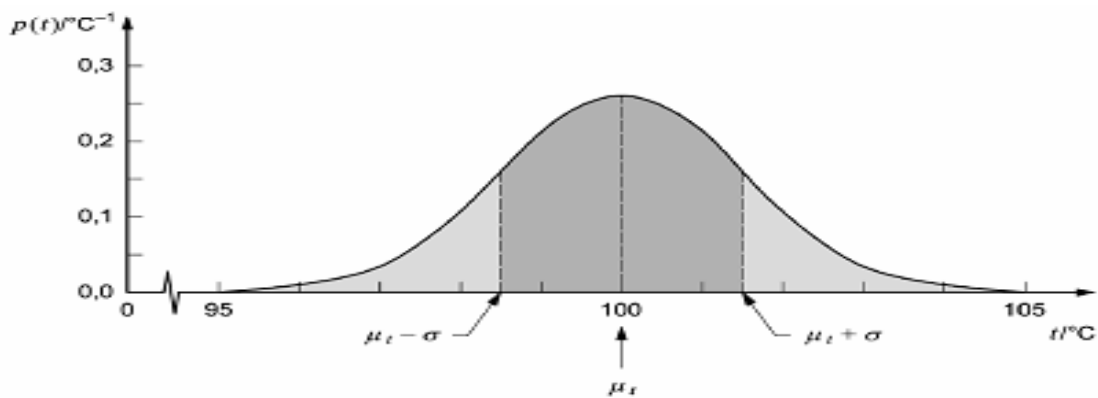
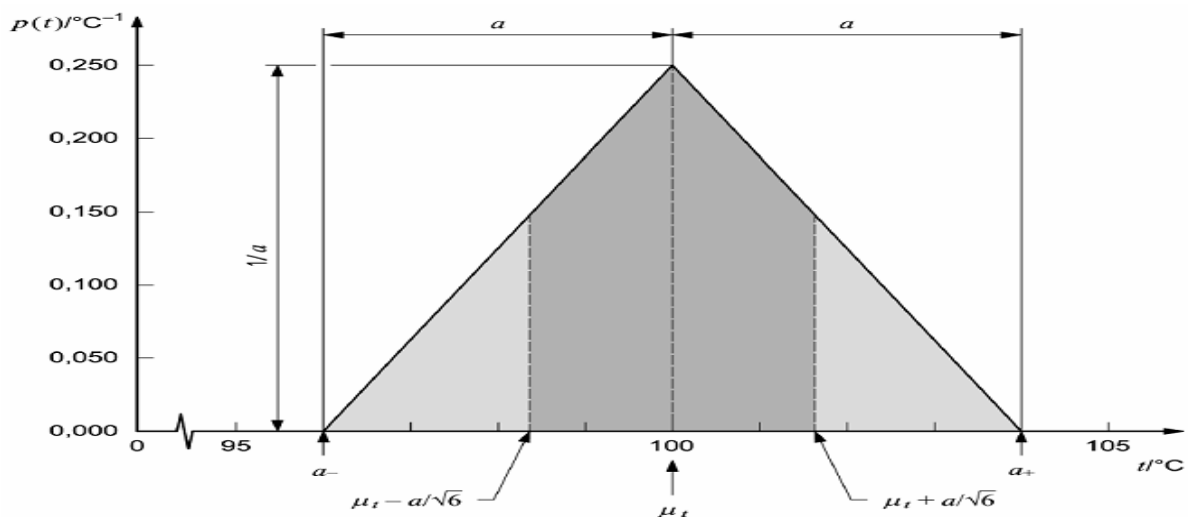


58 080 102VP
Adaptador para la calibración.

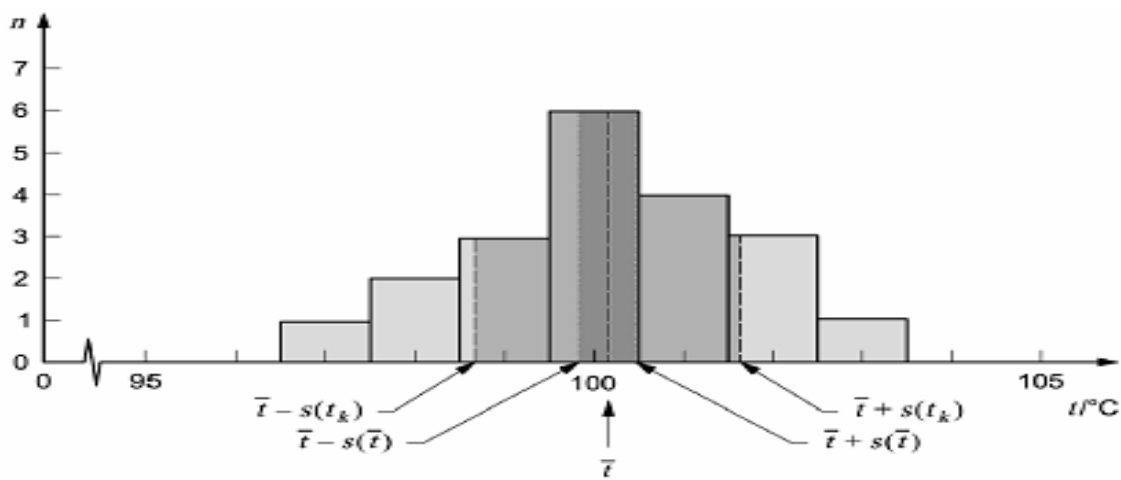
Anexo 5. Dimensiones del indicador 200CR y del electrodo 243E223 [60].



Anexo 6. Ilustración gráfica de la evaluación de la incertidumbre estándar (típica) de un argumento a partir de aproximaciones repetidas (Tipo A). Distribución triangular, normal (Gauss) y trapezoidal respectivamente [19].



a)



b)

Anexo 7. Tabla de distribuciones de probabilidades según la evaluación Tipo B.

Información sobre la Magnitud	Distribución de probabilidades asumida	Incertidumbre Típica $u(x_i)$
Certificado de calibración del instrumento o MRC. Expresa una incertidumbre U igual a k veces la desviación típica.	La asumida por el firmante del certificado, o el fabricante.	$\frac{U}{k}$ k es el factor de cobertura
Certificado de calibración expresa un intervalo de confianza Δx_i correspondiente a un nivel p y los grados de libertad v.	Distribución normal	$\frac{\Delta x_i}{t_p}$ $t_p(v)$ - coeficiente de Student
Hay una probabilidad del 50% de X_i en el intervalo de -b a +b. Los valores son más probable en la cercanía la valor promedio	Distribución normal	$1.48 \times b$ $b = \frac{(+b) - (-b)}{2}$
Hay 2 oportunidades de 3 que el valor de X_i esté en el intervalo de -b a +b. Los valores son más probable en la cercanía la valor promedio	Distribución normal	b
La probabilidad de que el valor de X_i esté en el intervalo de -b a +b es igual a 1 y de que esté afuera es 0. Es equiprobable cualquier punto del intervalo.	Distribución uniforme	$\frac{b}{\sqrt{3}}$
La probabilidad de que el valor de X_i esté en el intervalo de -b a +b es igual a 1 y de que esté afuera es 0. Son más probable los valores centrales.	Distribución triangular	$\frac{b}{\sqrt{6}}$
Hay una probabilidad del 99.73% que el valor de X_i esté en el intervalo de -b a +b pero no se puede afirmar que algún valor no resulte fuera. Es más probable los valores centrales	Distribución normal	$\frac{b}{3}$

Anexo 8. Restantes ventanas necesarias para la calibración del conductímetro.

Calibración para conductividad: Indicador

Indicador
[-] [x]

Especificaciones Metroológicas

Valor de Resistencia Patrón: Mega ohms

Display

Resolución: Mega ohms

Exactitud: %

Repetibilidad: %

Patron

Incertidumbre Estándar de Certificado: Mega ohms

Exactitud: %

Intervalo de Tolerancia: Mega ohms

Factor de Cobertura (k):

Evaluar

Evaluaciones Obtenidas

Incertidumbres Combinadas Específicas

U Exactitud Display: Mega ohms

U Repetibilidad: Mega ohms

U Resolución: Mega ohms

U Exactitud Patrón: Mega ohms

Incertidumbre Combinada Canal Completo

U Indicador: Mega ohms

Incertidumbre Expandida

U Indicador: Mega ohms

Índice de Capacidad (Cm): Adimensional

Intervalo de Aceptación:

Guardar

Calibración para temperatura: Canal completo

Canal_Completo_Temp
[-] [x]

Especificaciones Metroológicas

Display

Repetibilidad: °C

Exactitud: °C

Resolución: °C

Termómetro Digital

Exactitud: °C

Resolución: °C

Baño de Calibración

Resolución: °C

Homogeneidad: °C

Exactitud: °C

Estabilidad: °C

Calibrador

Exactitud: °C

Resolución: °C

Sonda RTD

Exactitud: °C

Deriva: °C

Histéresis: °C

Efecto de Inmersión: °C

Exactitud del Electrodo: °C

U Certificado de Calibración: °C

Intervalo de Tolerancia: °C

Factor de Cobertura (k):

Evaluar

Evaluaciones Obtenidas

U Display: °C **U** Calibrador: °C **U** Canal Completo: °C

U Electrodo: °C **U** Sonda RTD: °C **U** Expandida del Canal Completo: °C

U Características: °C **U** Calibración (Baño + Canal): °C Índice de Capacidad (Cm):

U Baño: °C **U** Canal (Sonda + Calibrador): °C Intervalo de Aceptación:

Guardar

Calibración para temperatura: Indicador

Indicador_Temp

Especificaciones Metroológicas

Resistencia Equivalente para Temperatura: Kilo ohms

Display

Resolución: Kilo ohms
Exactitud: %
Repetibilidad: %

Patron

Incertidumbre Estándar de Certificado: Kilo ohms
Exactitud: %

Intervalo de Tolerancia: Kilo ohms
Factor de Cobertura (k):

Evaluaciones Obtenidas

Incertidumbres Combinadas Especificas

U Exactitud Display: Kilo ohms
U Repetibilidad: Kilo ohms
U Resolución: Kilo ohms
U Exactitud Patrón: Kilo ohms

Incertidumbre Combinada Canal Completo

U Indicador: Kilo ohms

Incertidumbre Expandida

U Indicador: Kilo ohms

Índice de Capacidad (Cm): Adimensional
Intervalo de Aceptación:

Anexo 9. Especificaciones del software

- a) Una ventana principal con los logos de la CUJAE y el CIM y el título “Herramienta para el análisis de la conformidad en la calibración de los conductímetros en línea”. Debe brindar una “Ayuda” para la manipulación de la aplicación. Debe contemplar la opción de elegir lo que se va a calibrar:
 - i. Indicador de conductividad
 - ii. Canal completo de conductividad
 - iii. Indicador de temperatura
 - iv. Canal completo de temperatura
- b. Una ventana para cada uno de los procedimientos anteriores.
 - i. Cada ventana debe permitir la entrada de datos, correspondiente a cada fuente de incertidumbre y la validación de dicha entrada (no permitir caracteres no deseados y la entrada de hasta 5 dígitos).
 - ii. Elegir el factor de cobertura y el intervalo de tolerancia para cada caso.
 - iii. Habilitar un botón nombrado “Evaluar” que permita calcular las incertidumbres típicas, combinadas y expandidas correspondiente a cada objeto de calibración, además de calcular el índice de capacidad y el intervalo de aceptación.
 - iv. Habilitar un botón llamado Guardar que posibilite guardar en un fichero de texto toda la información anterior, además de especificar fecha y hora de cada calibración.