



**Universidad  
Andrés Bello®**

**UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA**

**“IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA PARA EL REGISTRO DE  
PRUEBAS DE FUNCIONALIDAD DE SOLUCIONES PREPARADAS EN EL  
ÁREA DE CONTROL DE CALIDAD EN EL LABORATORIO MILAB”**

**LUGAR DE DESARROLLO  
LABORATORIO MILAB**

**FERNANDA ANDREA PUEBLA OLGUIN**

**Seminario para optar al Título de Químico Farmacéutico**

**Alejandro Charmell  
Director**

**Fabrizio Rojas  
Co-director**

**[Santiago]  
[2024]**



Universidad  
Andrés Bello®

UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

**“IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA PARA EL REGISTRO DE PRUEBAS DE  
FUNCIONALIDAD DE SOLUCIONES PREPARADAS EN EL ÁREA DE CONTROL DE  
CALIDAD EN EL LABORATORIO MILAB”**

**FERNANDA ANDREA PUEBLA OLGUIN**

**COMISIÓN CORRECTORA:**

**Profesor (a) Corrector: Aleida Kulikoff**

**Profesor(a) Corrector: Maritza Diaz**

**[Santiago]  
[2024]**



## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Se declara por este medio que el trabajo de titulación presentado para su defensa y evaluación es original; las fuentes, herramientas y aplicaciones utilizadas que contribuyeron a la investigación realizada están debidamente citadas en el texto y acreditadas en el apartado de las referencias, conforme con los requisitos que establece el estilo bibliográfico Vancouver y respetando los aspectos que conciernen a la propiedad intelectual.

Por lo tanto, ante cualquier falta de integridad académica encontrada y que atente contra la Ley N°17.336 de Propiedad Intelectual, se asume la responsabilidad que representa para tal efecto, dejando constancia de ello, con fecha 10 de Octubre de 2024, en la ciudad de Santiago.

Facultad de Medicina

Escuela de Química y Farmacia

Título del trabajo: Implementación de un programa para el registro de pruebas de funcionalidad de soluciones preparadas en el área de control de calidad en el laboratorio Milab

Fernanda Puebla

Nombre y firma del autor

## **COMISIÓN CORRECTORA**

### **Alejandro Charmell Jameson**

Licenciado en Química Universidad de Los Andes, Venezuela

Docente en Instituto Universitario de Tecnología y Administración, Venezuela

Magister en Docencia para la Educación Superior Universidad Andrés Bello.

Profesor de la asignatura Gestión y Control de la Calidad de la Universidad Andrés Bello.

### **Maritza F. Díaz Gómez**

Licenciada en Química, Universidad de La Habana, Cuba Revalidado como Química en la Universidad de Chile.

Maestría en Determinación estructural de Compuestos Orgánicos, Universidad de la Habana, Cuba

Doctorado en Ciencias Farmacéuticas, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de La Habana, Cuba.

Magister en Docencia en Educación Superior, Universidad Andrés Bello.

Profesora de las asignaturas: Gestión y Control de la Calidad Farmacéutico y de Alimentos

Laboratorio Integrador I Químico, Clínico, Forense y Biofarmacéutico, Universidad Andrés Bello, Chile.

### **Aleida Kulikoff Bravo**

Químico Farmacéutico, Universidad de Chile.

Diplomado en Toxicología Clínica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Diplomado en Neurobiología de las drogas de abuso, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Diplomado en Gestión de Calidad Laboratorios Clínicos y Forenses,  
Universidad de Santiago de Chile.

MBA, mención Gestión de Calidad, Universidad Diego Portales.

Master en Administración de Negocios, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona.

Secretaria Académica de Escuela de Química y farmacia, Universidad Andrés Bello.

Profesora de Toxicología Clínica y Forense, Universidad Andrés Bello.

### **Fabrizio Rojas Gomez**

Químico Farmacéutico, Universidad de Chile.

Magíster en Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Químico Farmacéutico Investigación y desarrollo, Laboratorio Milab.

Supervisor Desarrollo Analítico, Laboratorio Milab.

Jefe Desarrollo Analítico, Laboratorio Milab.

Jefe de Laboratorio Físicoquímico Control de Calidad, Laboratorio Milab.

## TABLA DE CONTENIDOS

|   |    |
|---|----|
| RESUMEN .....   | 1  |
| ABSTRACT .....  | 2  |
| 1.INTRODUCCIÓN .....  | 5  |
| 1.2. MARCO TEÓRICO .....  | 8  |
| 1.2.1. Soluciones químicas .....  | 8  |
| 1.2.2. Soluciones en la industria farmacéutica y asuntos regulatorios . | 12 |
| 1.2.3. Estudios de estabilidad y funcionalidad .....                    | 14 |
| 1.2.4. Pruebas de funcionalidad de soluciones químicas .....            | 15 |
| 1.2.5. Registro de un estudio de funcionalidad .....                    | 18 |
| 2.OBJETIVOS .....   | 21 |
| 2.1. Objetivo general .....   | 21 |
| 2.2. Objetivos específicos .....  | 21 |
| 3. METODOLOGÍA .....  | 23 |
| 3.1 Diseño experimental .....   | 23 |
| 3.2 Criterios de selección .....  | 24 |
| 3.3 Muestra .....   | 24 |
| 3.4 Período del estudio .....   | 30 |
| 3.5 Variables .....   | 31 |
| 3.6 Instrumentos, equipos y materiales .....                            | 31 |
| 3.7 Preparación y registro de las soluciones .....                      | 34 |
| 3.8 Realización y registro de pruebas de funcionalidad .....            | 39 |
| 3.9 Análisis de información almacenada en el registro .....             | 46 |
| 4.RESULTADOS .....  | 49 |
| 4.1. Resultados de las preparaciones de las soluciones .....            | 49 |
| 4.2. Resultados de pruebas de funcionalidad .....                       | 57 |
| 4.3. Actualización de los documentos PR .....                           | 60 |
| 5. DISCUSIÓN .....  | 63 |
| 5.1. Preparación y registro de soluciones .....                         | 63 |

|   |    |
|---|----|
| 5.2. Diferencias entre los resultados teóricos y experimentales de las soluciones indicadoras ..... | 64 |
| 5.3. Realización y registro de pruebas de funcionalidad .....                                       | 68 |
| 5.4. Análisis de resultados y actualización de documentos de preparación                            | 74 |
| 6. CONCLUSIONES .....   | 77 |
| 7. REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS .....  | 79 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1.</b> Ejemplos de tipos de soluciones químicas .....  | 9  |
| <b>Tabla 2.</b> Soluciones preparadas de la familia indicador de pH .....   | 25 |
| <b>Tabla 3.</b> Soluciones preparadas de la familia buffer .....  | 26 |
| <b>Tabla 4.</b> Soluciones preparadas de la familia apariencia .....  | 26 |
| <b>Tabla 5.</b> Períodos y tiempos del estudio de funcionalidad .....   | 30 |
| <b>Tabla 6.</b> Pruebas de funcionalidad de soluciones de apariencia .....  | 40 |
| <b>Tabla 7.</b> Pruebas de funcionalidad de soluciones buffer .....   | 42 |
| <b>Tabla 8.</b> Pruebas de funcionalidad de las soluciones indicadoras de pH .....  | 44 |
| <b>Tabla 9.</b> Fotografías de soluciones de apariencia preparadas en el tiempo<br>cero sin incluir las concentraciones intermedias ..... | 49 |
| <b>Tabla 10.</b> Fotografías de soluciones <i>buffer</i> preparadas en el tiempo cero .....   | 50 |
| <b>Tabla 11.</b> Fotografías de soluciones indicadoras de pH preparadas en el<br>tiempo cero .....  | 51 |
| <b>Tabla 12.</b> Fotografías de soluciones de apariencia preparadas en el tiempo<br>uno .....   | 52 |
| <b>Tabla 13.</b> Fotografías de soluciones <i>buffer</i> preparadas en el tiempo uno .....  | 54 |
| <b>Tabla 14.</b> Fotografías de soluciones indicadoras de pH preparadas en el<br>tiempo uno .....   | 55 |
| <b>Tabla 15.</b> Fotografías de soluciones de apariencia preparadas en el tiempo<br>tres .....  | 56 |
| <b>Tabla 16.</b> Resultados de pruebas de funcionalidad de apariencia .....   | 57 |
| <b>Tabla 17.</b> Resultados de pruebas de funcionalidad de soluciones buffer .....  | 58 |
| <b>Tabla 18.</b> Resultados de prueba de funcionalidad de soluciones indicador de<br>pH .....   | 59 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>FIGURA 1.</b> Viraje de color de la solución indicadora fenolftaleína .....              | 17 |
| <b>FIGURA 2.</b> Formato de etiqueta para las soluciones del estudio de funcionalidad ..... | 36 |
| <b>FIGURA 3.</b> Inspección visual del Rojo fenol TS en el tiempo dos .....                 | 71 |

## ÍNDICE DE ANEXOS

|  |     |
|--|-----|
| Anexo 1: Soluciones con un día de duración .....   | 84  |
| Anexo 2: Soluciones del estudio de funcionalidad que no pertenecen al primer período del estudio ..... | 90  |
| Anexo 3: Primera hoja del programa Excel del estudio de funcionalidad .....                            | 102 |
| Anexo 4: Preparación de las soluciones del estudio de funcionalidad .....                              | 103 |
| Anexo 5: Registro de preparación de las soluciones .....   | 116 |
| Anexo 6: Registro de pruebas de funcionalidad .....  | 118 |
| Anexo 7: Seguimiento del estudio de funcionalidad .....  | 119 |
| Anexo 8: Formato de documento de preparación de soluciones preparadas ..                               | 119 |
| Anexo 9: Comprobantes de uso de la preparación de soluciones .....                                     | 120 |
| Anexo 10: Comprobantes de uso de las pruebas de funcionalidad .....                                    | 122 |
| Anexo 11: Fotografías de los virajes de color de las soluciones indicadoras...                         | 123 |

## RESUMEN

El presente seminario de título se desarrolló en Laboratorio Milab, ubicado en la comuna de Independencia, Santiago de Chile. Se implementó un programa para evaluar la funcionalidad de soluciones preparadas en el área de control de calidad con el objetivo de establecer la duración de las soluciones. La preparación de soluciones y su etiquetado en la industria farmacéutica en Chile se rigen por la Norma Técnica N° 127 y la Norma Técnica N° 139 del Instituto de Salud Pública. Actualmente los documentos asociados a la preparación de soluciones en el área de control de calidad del Laboratorio Milab requieren una actualización para añadir la duración de estas. El estudio de funcionalidad descrito en este seminario está establecido en una duración de dos años, divididos en cuatro períodos de seis meses, estructurados desde el tiempo cero hasta el tiempo seis. Este trabajo abarca el primer periodo hasta el tiempo cinco, el cual constó de ochenta y tres soluciones clasificadas en familias de apariencia, indicador de pH y *buffer*, a cada una se les realizó mensualmente una prueba de funcionalidad. Para la validez y seguimiento del estudio se registró de forma digital y física cada preparación y prueba ejecutada a las soluciones. Hasta el tiempo cinco se determina la duración de nueve soluciones, mientras que el resto de las soluciones se analizan en el último mes del estudio. De acuerdo con estos resultados las soluciones preparadas en el área de control de calidad ahora pueden contener en su etiqueta la información de su fecha de vencimiento derivada del estudio de funcionalidad, pudiéndose almacenar y utilizar las soluciones preparadas por el área de control de calidad según la fecha de expiración mencionada en su etiquetado, el cual es de suma importancia para cumplir lo indicado en los aspectos regulatorios de las soluciones químicas.

## ABSTRACT

The present title seminar was developed in Laboratorio Milab, located in the municipality of Independencia in Santiago, Chile. A program was implemented to evaluate the functionality of prepared solutions in the quality control area in order to establish the shelf life of the solutions. The preparation of solutions and their labeling in the pharmaceutical industry in Chile are governed by Technical Standard No. 127 and Technical Standard No. 139 of the Institute of Public Health. Currently the documents associated with the preparation of solutions in the area of quality control of the Milab Laboratory require an update to add the duration of these. The functionality study described in this seminar is set for a duration of two years, divided into four six-month periods, structured from time zero to time six. This work covers the first period up to time five, which consisted of eighty-three solutions classified into families of appearance, pH indicator and buffer, each of which was tested monthly for functionality. For the validity and follow-up of the study, each preparation and test performed on the solutions was recorded digitally and physically. Up to time five, the duration of nine solutions was determined, while the rest of the solutions will be analyzed in the last month of the study. According to these results, the solutions prepared in the quality control area can now contain in their label the information of their expiration date derived from the functionality study, being able to store and use the solutions prepared by the quality control area according to the expiration date mentioned in their labeling, which is of utmost importance to comply with the requirements in the regulatory aspects of chemical solutions.



## INTRODUCCIÓN

## 1. INTRODUCCIÓN

El laboratorio Milab opera en Chile desde los años noventa denominándose en esos tiempos como laboratorio Mintlab, en la actualidad el laboratorio es parte de la empresa multinacional mexicana FEMSA y en Latinoamérica se encuentra presente en: Nicaragua, Costa Rica, Panamá, Colombia, Paraguay, Honduras, Guatemala, Ecuador, Bolivia y Chile. En Chile se ubica en Santiago, con domicilio en la avenida Nueva Andrés Bello, 1940. El laboratorio destaca por su producción de medicamentos bioequivalentes, incluyendo antibióticos, ya que posee una planta de medicamentos betalactámicos. Milab cuenta con certificaciones de Huella Chile, GMP e Iguala Conciliación (1).

Además de las áreas productivas el laboratorio Milab tiene distintas áreas que velan por la calidad de sus productos, y son supervisadas directamente por la gerencia y subgerencia del establecimiento, estas áreas son: aseguramiento de calidad, investigación y desarrollo, asuntos regulatorios, bioequivalencia y bioexención, validación y control de calidad. Esta última área del laboratorio está compuesta por él/la supervisor(a) de laboratorio, por él/la jefe/a de control de calidad y los analistas. Este departamento se encarga principalmente de asegurar que los productos elaborados por el establecimiento cumplan con las especificaciones señaladas en sus documentos internos, esto también aplica a las metodologías analíticas utilizadas en el laboratorio para el análisis de las muestras y los productos elaborados, las cuales se exige que se rijan por farmacopeas y/o monografías oficiales (2).

En el área de control de calidad del laboratorio Milab, se preparan diariamente soluciones químicas que son mezclas homogéneas de uno o más solutos en uno o más disolventes, aunque generalmente es agua, también pueden ser etanol, dimetilformamida, ácido acético glacial, entre

otros. Existen distintos tipos de soluciones preparadas como las soluciones volumétricas, a las que se les puede calcular su factor por estar compuestas por reactivos de los cuales se conoce su concentración, por otra parte, tenemos las soluciones colorimétricas se suelen preparar con el objetivo de elaborar estándares colorimétricos, seguidamente, se ubican las soluciones reactivo que se caracterizan por ser reactivos de concentración conocida disueltos en un disolvente, y finalmente, están las soluciones amortiguadoras o *buffer* que son capaces de resistir los cambios de pH al añadirle una cantidad pequeña de ácidos o bases (3).

Es importante señalar que en la industria farmacéutica se requiere asegurar la calidad de sus productos, para ello se realizan procesos analíticos rigurosos y se verifican las condiciones de cada etapa, incluyendo las soluciones químicas, y para ello se revisa la vigencia de los reactivos, la calibración de los equipos, almacenamiento de las soluciones y registro del proceso de preparación para dejar un registro trazable en el control de calidad de los productos. El aseguramiento y control de calidad de las soluciones preparadas en establecimientos farmacéuticos se rige principalmente por las buenas prácticas de manufactura (BPM), en las cuales se menciona que el área de control de calidad aparte de evaluar la calidad y estabilidad de sus productos también requiere registrar las fechas de vencimiento de las soluciones preparadas en su establecimiento y esto lo hace mediante estudios de estabilidad o de funcionalidad que deben ser documentados (4).

Los laboratorios farmacéuticos deben contar con un sistema de gestión de calidad para comprobar y validar la calidad y veracidad de las actividades que realiza el establecimiento y sus resultados. Para un apropiado sistema de gestión de calidad el laboratorio debe documentar y registrar todas las

actividades que realiza, esta información debe contar procedimientos que aseguren su adecuada ejecución, distribución y vigencia para tener un control de la ubicación de la documentación, de su fecha de creación y de su última actualización (5). Al respecto los productos preparados en el laboratorio Milab cuentan con documentos de preparación autorizados por el establecimiento y estos documentos deben tener información completa acerca del histórico de modificaciones, documentación relacionada, procedimiento de preparación, equipos e instrumentos, reactivos, elementos de seguridad personal, estandarización, cálculos, bibliografía, condiciones de almacenamiento y duración de la solución.

Actualmente los documentos asociados a la preparación de las soluciones en el área de control de calidad del laboratorio Milab requieren de una actualización que incluya añadir la información de duración de las soluciones y de este modo estar acorde con la documentación de preparación presente en el establecimiento, no obstante, no se tiene conocimiento sobre la vida útil de estas soluciones, por lo que tal como se menciona en las buenas prácticas de manufactura se requiere ejecutar un estudio de estabilidad que permita definir la fecha de vencimiento para cada una de las soluciones asociado a condiciones de almacenamiento específicos(4).

Aunque lo ideal para establecer la duración de las soluciones es un estudio de estabilidad, de igual forma puede implementarse un estudio de funcionalidad que difieren del primero al no contener pruebas de estrés que someten las preparaciones a condiciones extremas evaluando temperatura, humedad, oxidación, fotólisis e hidrólisis (6). En base a lo anterior, el laboratorio Milab implementó un estudio de funcionalidad en las soluciones preparadas en el área de control de calidad para determinar su duración y registrarla en sus documentos de preparación que carecen de esta

información, el estudio de funcionalidad para cumplir con lo indicado en las buenas prácticas de manufactura debe contar con un programa de registro que permita la trazabilidad del estudio y asegure la calidad (4).

## **1.2. MARCO TEÓRICO**

### **1.2.1. Soluciones químicas**

Las soluciones son mezclas de uno o más solutos disueltos en un solvente o disolvente, en donde el soluto corresponde a la sustancia que se encuentra en menor cantidad en la solución, mientras que el disolvente es la sustancia que está en mayor cantidad en esta misma. Un ejemplo cotidiano de una solución es en la bebida caliente café en el que el agua al estar en mayor cantidad es el solvente, mientras que el café y el azúcar son los solutos, y de esta forma estamos frente a una solución acuosa compuesta por un disolvente líquido que es el agua y dos solutos sólidos que son el azúcar y el café (7).

Las sustancias que componen la solución química, es decir, el soluto y el disolvente pueden encontrarse en los tres principales estados de la materia que son sólido, líquido y gaseoso. Además, en la solución química el soluto y el solvente pueden o no ser del mismo estado de la materia y el disolvente es el que generalmente determina el estado final de la solución, siendo las soluciones gaseosas la excepción a esta regla ya que por las propiedades fisicoquímicas del gas tanto el soluto como el solvente requieren encontrarse en este estado para formar una solución gaseosa (7).

**Tabla 1.** Ejemplos de tipos de soluciones químicas

| Tipo                       | Ejemplo          | Soluto                    | Solvente          |
|----------------------------|------------------|---------------------------|-------------------|
| <b>Soluciones gaseosas</b> |                  |                           |                   |
| Gas en un gas              | Aire             | Oxígeno (gas)             | Nitrógeno (gas)   |
| <b>Soluciones líquidas</b> |                  |                           |                   |
| Gas en un líquido          | Agua carbonatada | Dióxido de carbono (gas)  | Agua (líquido)    |
|                            | Amoniaco casero  | Amoniaco (gas)            | Agua (líquido)    |
| Líquido en un líquido      | Vinagre          | Ácido acético (líquido)   | Agua (líquido)    |
| Sólido en un líquido       | Agua de mar      | Cloruro de sodio (sólido) | Agua (líquido)    |
|                            | Tintura de yodo  | Yodo (sólido)             | Alcohol (líquido) |
| <b>Soluciones sólidas</b>  |                  |                           |                   |
| Líquido en un sólido       | Amalgama dental  | Mercurio (líquido)        | Plata (sólido)    |
| Sólido en un sólido        | Bronce           | Zinc (sólido)             | Cobre (sólido)    |
|                            | Acero            | Carbono (sólido)          | Hierro (sólido)   |

**Fuente:** Información extraída de Timberlake W. y C Timberlake K (7).

Una de las propiedades más importantes de las soluciones químicas es su solubilidad la que se define como la cantidad de soluto capaz de disolverse en una cantidad específica de solvente en condiciones determinadas de temperatura, por lo que, las soluciones pueden clasificarse en base a su solubilidad en insaturada, saturada o sobresaturada, siendo una solución insaturada cuando la cantidad de soluto contenida en la solución es menor a la que puede disolver el disolvente, mientras que una solución saturada hace relación a cuando el disolvente contiene la mayor cantidad de soluto que puede disolver y por último, una solución sobresaturada corresponde a una solución que presenta una mayor cantidad de soluto de la que puede disolver el disolvente generando un precipitado en el recipiente que la contiene (7).

La solubilidad de las soluciones acuosas con solutos sólidos generalmente se ve directamente afectada por efectos de la temperatura presentando entre ambas una relación directamente proporcional, ya que al aumentar la temperatura de la solución aumentará la solubilidad de esta misma y al disminuir la temperatura habrá una disminución de la solubilidad. Por otra parte, en el caso de las soluciones gaseosas la solubilidad es inversamente

proporcional a la temperatura, por lo que al aumentar la temperatura del medio disminuye la solubilidad y al disminuir la temperatura se evidenciará un aumento en la solubilidad (8).

Otra propiedad de las soluciones es el pH que hace referencia al potencial del ion hidrógeno y nos entrega información acerca de la cantidad de iones de hidrógeno que contiene la solución química, para calcular dicho valor se utiliza el antilogaritmo de base de diez de la concentración de iones de hidrógeno. La escala de pH varía entre un rango de cero a catorce y dependiendo del valor de pH de cada solución podemos determinar si esta es una solución ácida, neutra o alcalina, denominándose una solución ácida a la sustancia donadora de protones de hidrógeno al presentar un pH menor a siete, por otra parte, una solución alcalina es aceptora de protones y tiene un pH mayor a siete (9).

Para determinar el pH de una solución química se puede utilizar un equipo denominado medidor de pH o pH-metro, papel pH y soluciones con reactivos indicadores de pH, de estas tres formas para determinar el pH el medidor de pH es el más preciso siendo el único que entrega un valor cuantitativo, no obstante, es un equipo que requiere estar calibrado para su uso y limpiezas rutinarias para entregar valores exactos, por otro lado el papel pH y los indicadores de pH entregan información cualitativa acerca del pH de la solución.

Las soluciones químicas se pueden clasificar según la farmacopea de los Estados Unidos (USP) en cuatro grupos principales que son las soluciones volumétricas (SV), soluciones colorimétricas (SC), soluciones amortiguadoras y soluciones reactivo (SR), también conocidas como soluciones de prueba (TS)(3).

- A) Soluciones volumétricas (VS): Corresponden a soluciones acuosas de concentración conocida que se usan principalmente en la industria farmacéutica para realizar análisis químicos cuantitativos a fármacos y

materias primas, estas soluciones se caracterizan por ser capaces de estandarizarse lo que permite determinar su concentración para evaluar su estabilidad y con ello, evaluar su vida útil (10). La concentración de las soluciones volumétricas se expresa en molaridad que corresponden a los moles de soluto en un litro de solución y para determinarla se realizan valoraciones, en donde el valor de la desviación estándar relativa de al menos tres muestras debe ser menor al 0,2% y la concentración real de la solución no tienen que variar en más de un 10% de la concentración teórica (11).

- B) Soluciones colorimétricas (CS): Las soluciones colorimétricas se utilizan para la elaboración de estándares colorimétricos de comparación como el cloruro férrico y el cloruro cobaltoso (3).
  
- C) Soluciones amortiguadoras: Las soluciones amortiguadoras o *buffer* tienen la capacidad de resistir los cambios de pH debido a su composición química al estar formado por una base o ácido débil más su respectiva base conjugada y estas soluciones al adicionarle una sustancia ácida o básica mantiene su estabilidad al no variar considerablemente su pH inicial (12). Las soluciones *buffer* pueden presentar cambios abruptos de pH al adicionar cantidades de ácido o base superiores a la capacidad amortiguadora de la solución, la cual se calcula mediante la siguiente fórmula: ácido o base añadido/ variación de pH (3).
  
- d) Soluciones reactivo (SR): Se define en la USP 40 como “son soluciones de reactivos en disolventes y con concentraciones definidas que resultan apropiadas para los fines especificados” (3).

### **1.2.2. Soluciones en la industria farmacéutica y asuntos regulatorios**

En la industria farmacéutica se utilizan de forma diaria las soluciones químicas principalmente en la realización de análisis físico-químicos para asegurar la calidad de los medicamentos del laboratorio y también, pueden utilizarse las soluciones en la elaboración de productos farmacéuticos, entendiéndose estos mismos como una o más sustancias diseñadas con la capacidad de generar un efecto local o sistémico en el consumidor con el propósito de prevenir, diagnosticar y tratar enfermedades (13). Debido a la estrecha relación en la industria farmacéutica entre los medicamentos con las soluciones químicas y considerando la acción directa de los fármacos en personas y animales es requerido que ambos cumplan con las normas y decretos nacionales e internacionales que aseguren su eficacia, calidad y seguridad.

En los Estados Unidos de América la agencia responsable de regular la producción, comercialización y distribución de los productos farmacéuticos y soluciones químicas es la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) que se traduce al español como Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Esta agencia se encarga de la protección y la salud de la población no solo al regular los fármacos y las soluciones químicas, sino que también productos cosméticos, alimentos, dispositivos médicos, productos biológicos y productos radiactivos (14).

Las regulaciones dictadas por la FDA se encuentran presentes en el Registro general que es una publicación oficial online abierta al público destinada a dar a conocer los avisos, reglas y reglas propuestas del país y cuando la regulación federal es aprobada se inserta en el título 21 del Código de Regulaciones Federales (15). En este título se menciona que las soluciones químicas elaboradas en los laboratorios farmacéuticos requieren ser etiquetadas y esta etiqueta debe incluir información acerca de sus condiciones de almacenamiento, fecha de vencimiento, identidad y nombre de la solución con su concentración

respectiva en caso de elaborarse soluciones con el mismo reactivo, pero a distintas concentraciones (16).

En Chile la agencia encargada de la regulación, autorización, fiscalización y vigilancia de los productos farmacéuticos es el Instituto de Salud Pública (ISP), este establecimiento cumple con el rol de realizar inspecciones a terreno a los laboratorios anualmente para verificar su correcto funcionamiento en relación con la normativa vigente, no obstante, en casos de denuncias o reclamos al establecimiento el Instituto de Salud Pública debe ir personalmente a evaluar el lugar (17). Es importante señalar que el Instituto de salud pública tiene una estrecha relación con la FDA, la cual le transmite información clasificada de forma privada y segura en base a un compromiso de confidencialidad entre ambas agencias, por lo que tienen regulaciones similares (18).

Con respecto a la preparación de soluciones de reactivo y su etiquetado en la industria farmacéutica en Chile estas se rigen principalmente por la Norma Técnica N° 127 denominada buenas prácticas de manufactura(BPM) para la industria de productos farmacéuticos y la Norma Técnica N° 139 de buenas prácticas de laboratorio, relacionadas con el Decreto Supremo N°3 de 2010 y por una parte, en la Norma Técnica N° 127 se menciona que “los reactivos preparados en el laboratorio deben prepararse conforme a los procedimientos escritos y etiquetarse correctamente”(4).

Por otra parte, la Norma Técnica N° 139 hace referencia al contenido que debe llevar esta etiqueta que es el nombre de la solución preparada, fecha de preparación, fecha de vencimiento, iniciales de la persona que preparo la solución y la concentración cuando se tienen soluciones del mismo reactivo a distintas concentraciones, en el caso de soluciones volumétricas se debe añadir la fecha de estandarización y el factor de estandarización que suele ir en molaridad que es moles/ litro de solución (5).

Tanto en la regulación de los Estados Unidos de América como en la de Chile se exige que las soluciones preparadas en establecimientos farmacéuticos estén adecuadamente etiquetadas para tener un control y registro de los productos presentes en el laboratorio y esta etiqueta debe indicar la fecha de vencimiento de cada una de las soluciones, en caso de no tener conocimiento acerca de esta información se debe ejecutar un estudio de estabilidad.

### **1.2.3. Estudios de estabilidad y funcionalidad**

Los productos farmacéuticos y las soluciones químicas para asegurar su calidad y eficacia es requerido que se tenga conocimiento acerca de su estabilidad que es la capacidad de las sustancias de mantener sus propiedades físico-químicas y dependiendo de la cantidad de tiempo que el producto mantenga estas propiedades se designa su período de vida útil que es el período de tiempo durante el cual se puede asegurar que una solución es segura y cumple con sus requerimientos de calidad de acuerdo a las propiedades particulares de cada solución. Para asegurar y demostrar el periodo de vida útil de las soluciones químicas se debe realizar un estudio de estabilidad o en su defecto un estudio de funcionalidad. (6)

Un estudio de estabilidad permite determinar la vida útil de una solución mediante realización de pruebas que permiten analizar que se mantienen las propiedades de las soluciones asegurando la calidad de estas mismas considerando sus condiciones específicas de almacenamiento, de esta forma mediante este estudio se determina la fecha de vencimiento de una solución química considerando su almacenamiento en el estudio de estabilidad, que incluye principalmente su envase primario, la temperatura y su contacto con la luz (19).

Además, se precisa que un estudio de estabilidad las soluciones se manipulen con el mayor cuidado posible para evitar su contaminación o inestabilidad que altere los resultados del estudio y por otra parte, se deben seguir las buenas prácticas de manufactura (BPM) para asegurar la calidad del estudio, sobre todo en lo respectivo a la trazabilidad lo que se consigue mediante la adecuada documentación de cada paso de este mismo (4).

Los estudios de estabilidad se clasifican en tres tipos siendo el primero el estudio de estabilidad en tiempo real que se realiza en base a las propiedades del producto considerando las condiciones ideales para mantener por más tiempo su estabilidad, por otra parte están los estudios de estabilidad acelerados que es lo contrario al anterior, ya que aquí el producto se evalúa en condiciones extremas ambientales para evaluar la estabilidad del producto en condiciones poco favorables y por último, están los estudios de estabilidad de extremos de concentración o envase de almacenamiento, esto se realiza frente a la base de que los extremos son más inestables que las partes intermedias (6).

Un estudio de funcionalidad se establece cuando se realiza un estudio para medir la estabilidad de un número específico de productos sin cumplir con todos los parámetros exigidos para un estudio de estabilidad como la realización de un estudio acelerado con medidas ambientales extremas. En el caso del estudio de funcionalidad se busca evaluar un parámetro específico del producto que lo caracterice, por ejemplo, en el caso de las soluciones preparadas con reactivos indicadores se evalúa mensualmente su capacidad de cambiar de color a rangos específicos de pH.

#### **1.2.4. Pruebas de funcionalidad de soluciones químicas**

Para evaluar la estabilidad de las soluciones químicas en un estudio de funcionalidad, se requiere primero revisar las soluciones y revisar su uso y

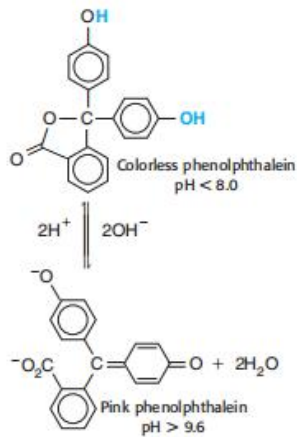
características para determinar mediante que pruebas corresponde medir factiblemente su estabilidad y de esta forma, las soluciones se pueden clasificar en el estudio según su prueba de funcionalidad que puede ser apariencia, indicador de pH y buffer. Estas pruebas de control requieren realizarse mensualmente a temperatura ambiente y dejando los registros de las pruebas que requieran la utilización de equipos para la trazabilidad del estudio.

Las pruebas de apariencia se caracterizan por la realización de un examen visual de la solución en su envase primario de vidrio ámbar evaluando la presencia de precipitado, partículas en suspensión y presencia de microorganismos. La prueba de apariencia también requiere evaluarse en tubos de ensayo para analizar posibles cambios de color en la solución porque un cambio de color en la solución puede indicar contaminación, degradación y pérdida de sus propiedades fisicoquímicas (20).

En relación a que un examen visual es una evaluación cualitativa es importante que la ambientación sea adecuada al momento de realizar la prueba, es decir, la iluminación de la sala debe permitir ver claramente las soluciones y esta debe ser similar en cada control de la prueba para evitar resultados erróneos, aparte se debe tener cuidado y precauciones al momento de tomar una alícuota de la solución en un tubo de ensayo porque si el tubo de ensayo presenta algún residuo como por ejemplo de hidróxido de sodio, esto puede afectar la coloración de la alícuota analizada (20).

Las pruebas de indicador de pH se realizan para la soluciones preparadas de reactivos indicadores como el rojo de metilo o el azul de timol, ya que las soluciones preparadas con estos reactivos tienen la capacidad de cambiar de color dependiendo del pH que presente la solución porque sus formas protonadas tienen distintos colores y esta prueba cuali-cuantitativa es medida en el pH-metro, de esta forma se ajusta el pH de la solución acidificándola con ácido clorhídrico y alcalinizándola con hidróxido de sodio. Por ejemplo, la

fenolftaleína es una solución cuya forma protonada a pH menor a 8,0 es incolora, mientras que a pH mayor a 9,6 es rosada (21).



**FIGURA 1.** Viraje de color de la solución indicadora fenolftaleína

**Fuente:** Información extraída de Harris D (21).

Para evitar errores en la realización de la prueba de indicador de pH se requiere, por una parte, al ajustar el pH revisar que el medidor de pH se encuentre calibrado, limpiar cuidadosamente el electrodo con agua purificada, permitir que se establezca el pH metro al realizar la lectura del pH de la solución y vigilar que la solución este a temperatura ambiental al momento de realizar la prueba porque la temperatura es uno de los principales factores que alteran el pH de la solución. Además, se debe considerar que esta prueba depende de la apreciación subjetiva del color por parte de la persona que realiza la prueba, debido a que se pueden generar resultados erróneos por los tramos de transición que son las tonalidades de color presentes entre los puntos buscados, por ejemplo, antes de llegar a la tonalidad azul puede presentarse un color azul verdoso que es previo al punto final que se busca en la prueba.

Con relación a las pruebas *buffer* se tiene que las soluciones amortiguadoras presentan una mayor capacidad para resistir los cambios de pH, debido a su estructura química y en base a lo anterior, se establece que para evaluar la

funcionalidad de estas soluciones se establece un pequeño rango de pH en base a la información de la literatura sobre el pH inicial de la solución y la variación de este, por lo que en base al rango establecido se mide el pH de la solución mensualmente, teniendo en cuenta que idealmente la prueba debe hacerse a temperatura ambiente y que en cada evaluación mensual la temperatura de la solución al momento de realizar la prueba debe ser similar al mes anterior para evitar errores por efectos externos (12).

### **1.2.5. Registro de un estudio de funcionalidad**

Para dejar constancia de los resultados de un estudio de funcionalidad y aprobar los resultados derivados de el mismo, es de vital importancia dejar documentado cada paso del estudio, dejando un registro de cómo se prepararon las soluciones del estudio, los reactivos utilizados y los equipos usados en su preparación, ya que la documentación acerca de la preparación de las muestras del estudio permite revisar y corroborar que estas se encuentren bien preparadas y de paso se asegura la trazabilidad de su preparación.

Según el título 21 del código de las regulaciones federales en el artículo 211.166 menciona acerca de los estudios de estabilidad que “Deberá haber un programa de pruebas escrito diseñado para evaluar las características de estabilidad de los productos farmacéuticos” (22). El registro del estudio de funcionalidad de sus pruebas mensuales respectivas y específicas para cada tipo de solución, permiten comprobar y demostrar que las muestras cumplen con su prueba de funcionalidad, ya sea esta de apariencia, de indicador de pH o *buffer*, de esta forma las personas que no realizan el estudio de funcionalidad pueden evaluar los registros físicos y digitales de la prueba realizada para darle el visto bueno a la solución en ese período y en caso contrario se evidenciaran

los comprobantes de uso de los equipos y las imágenes tomadas de la prueba para evidenciar que la solución no cumple con su prueba respectiva.

En ambos casos, ya sea para aprobar o rechazar la prueba de funcionalidad el registro de la prueba nos permitirá establecer la fecha de vigencia de cada una de las soluciones, de esta forma si una solución al primer periodo del estudio no cumple con su prueba de funcionalidad se establecerá una duración de un día para esa solución y en el caso de que la solución pase más de un periodo del estudio se asignará su fecha de vencimiento según el último período en el que cumplió con la prueba de funcionalidad en las condiciones de almacenamiento utilizadas en el estudio de funcionalidad.

Un registro debe contener la información acerca del número de muestras del estudio y cuando estas se recibieron o prepararon, el método de la prueba realizada a cada muestra respectiva, los resultados de las pruebas, firma de la persona que realiza la prueba con su fecha correspondiente, firma de la persona que revisa el registro de la prueba y los datos derivados de la realización de la prueba como los equipos y reactivos utilizados y comprobantes de uso de estos equipos (23).

## **OBJETIVOS**

## **2.OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo general**

- Implementar un programa para el registro de pruebas de funcionalidad de soluciones preparadas en el área de control de calidad en el laboratorio Milab.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Establecer un registro de las preparaciones de las soluciones incluidas en el programa de funcionalidad
- Documentar las pruebas de funcionalidad realizadas a las soluciones químicas en estudio.
- Analizar los resultados del programa de funcionalidad mediante la información recopilada en el registro

## **METODOLOGÍA**

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Diseño experimental**

El estudio de funcionalidad de soluciones preparadas en el primer período presenta un diseño mixto de investigación porque las soluciones del estudio de funcionalidad contaron con la realización de pruebas cuantitativas y cualitativas, ya que a las tres familias del primer período del estudio que son *buffer*, indicador de pH y apariencia se les realizó exámenes visuales mensuales que se documentaron en el programa del estudio, mientras que las soluciones *buffer* e indicador de pH también se les realizó pruebas de carácter cuantitativo y cuali-cuantitativo respectivamente.

Por otra parte, el estudio es observacional porque se trató de manipular lo menos posible las soluciones preparadas, ya que para la ejecución de pruebas se extrajo una alícuota de la solución que no fue devuelta al envase primario luego de utilizarla para no causar alteraciones en la solución. A su vez el estudio también es analítico porque se estableció una relación causal entre la estabilidad o funcionalidad de las soluciones en función del tiempo y se realizó una comparación entre las soluciones muestras que se prepararon al inicio del estudio con las soluciones frescas que se elaboraron un mes después.

Además, el estudio de funcionalidad de soluciones preparadas corresponde a un estudio longitudinal porque se estableció que la temporalidad es un factor clave en su realización, ya que este mismo está compuesto por pruebas mensuales a las soluciones preparadas que se registraron y se les realizó seguimiento señalando específicamente la fecha en la que se realizó la prueba de funcionalidad en cada uno de los tiempos del estudio.

### **3.2 Criterios de selección**

Criterios de inclusión: Soluciones químicas preparadas en el área de control de calidad del laboratorio Milab que presentan documentos de preparación internos del laboratorio, denominados como documentos pr y cada documento de preparación tiene un número único asociado que representa a una solución preparada.

Criterios de exclusión: Soluciones químicas que duran un día según lo informado en la Farmacopea de Estados Unidos, soluciones preparadas que incluyen la información sobre la duración de la solución en sus documentos de preparación y soluciones que no están presentes en el primer período del estudio, por lo que, su análisis está establecido para una fecha posterior. Las ciento dieciocho soluciones a las que se les estableció un día de duración se encuentran en el anexo N°1 de este seminario de título.

### **3.3 Muestra**

La muestra considera doscientos sesenta y tres soluciones químicas luego de descartar las ciento dieciocho soluciones que están establecidas para una duración de un día y están en el anexo N°1, no obstante, este seminario de título solo contiene las soluciones establecidas para el primer período del estudio que correspondieron a un total de ochenta y tres soluciones clasificadas por familia en apariencia, indicador de pH y *buffer* que se presentan a continuación.

**Tabla 2.** Soluciones preparadas de la familia indicador de pH

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada                               | Clasificación |
|--------------|--|---------------|
| PR-001       | 1-NAFTOL BENCEINA TS                                       | TS            |
| PR-059       | ROJO DE METILO TS  | TS            |
| PR-111       | AZUL DE BROMOTIMOL SOLUCIÓN R2                             | TS            |
| PR-148       | ANARANJADO DE METILO TS                                    | TS            |
| PR-149       | AZUL DE BROMOFENOL TS                                      | TS            |
| PR-150       | AZUL DE BROMO TIMOL R1                                     | TS            |
| PR-151       | AZUL DE BROMO TIMOL TS                                     | TS            |
| PR-154       | CRISTAL VIOLETA TS   | TS            |
| PR-156       | ROJO CRESOL TS   | TS            |
| PR-160       | TIMOLFTALEINA TS   | TS            |
| PR-165       | AZUL DE TIMOL TS   | TS            |
| PR-167       | ROJO FENOL TS  | TS            |
| PR-168       | VERDE BROMO CRESOL TS                                      | TS            |
| PR-171       | FENOLFTALEINA  | TS            |
| PR-270       | SOLUCIÓN DE AZUL DE BROMOFENOL (para Alcohol Isopropílico) | TS            |
| PR-458       | AZUL DE TIMOL 1 EN 100 EN DIMETILFORMAMIDA                 | TS            |
| PR-469       | AZUL DE BROMOTIMOL 1%                                      | TS            |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 3.** Soluciones preparadas de la familia buffer

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada              | Clasificación |
|--------------|---|---------------|
| PR-033       | BUFFER AMONIO CLORURO DE AMONIO TS        | TS            |
| PR-104       | BUFFER ACIDO ACETICO/ACETATO DE AMONIO TS | TS            |
| PR-105       | BUFFER BORICO PH 9,0                      | TS            |
| PR-128       | IMIDAZOL PH 6,8 TS                        | TS            |
| PR-200       | BUFFER PH 3,5 (METALES PESADOS)           | TS            |
| PR-455       | BUFFER AMONIO-CLORURO DE AMONIO pH 10,7   | TS            |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 4.** Soluciones preparadas de la familia apariencia

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada | Clasificación |
|--------------|------------------------------|---------------|
| PR-008       | ACIDO ACÉTICO 0,1 M          | TS            |
| PR-009       | ACIDO ACÉTICO 0,7 M          | TS            |
| PR-010       | ACIDO ACÉTICO 2 M            | TS            |
| PR-013       | ACIDO CLORHÍDRICO 0,12 N     | TS            |
| PR-014       | ACIDO CLORHÍDRICO 1,5 N      | TS            |
| PR-015       | ACIDO CLORHÍDRICO 1:100      | TS            |
| PR-020       | ACIDO NÍTRICO 0,8 N          | TS            |
| PR-021       | ACIDO NÍTRICO 1,7 % V/V      | TS            |

|        |                            |    |
|--------|----------------------------|----|
| PR-022 | ACIDO NÍTRICO 2 M (2N)     | TS |
| PR-023 | ACIDO NÍTRICO 2 N          | TS |
| PR-052 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,8M    | TS |
| PR-053 | HIDRÓXIDO DE SODIO 2M (2N) | TS |
| PR-077 | ACIDO ACÉTICO 0,14 % V/V   | TS |
| PR-078 | ACIDO ACÉTICO 0,3 % V/V    | TS |
| PR-079 | ACIDO ACÉTICO 1N           | TS |
| PR-080 | ACIDO ACÉTICO 1% V/V       | TS |
| PR-081 | ACIDO ACÉTICO 6N           | TS |
| PR-082 | ACIDO CÍTRICO 0,4 % P/V    | TS |
| PR-083 | ACIDO CLORHÍDRICO 0,01 N   | TS |
| PR-087 | ACIDO CLORHÍDRICO 0,5 N    | TS |
| PR-089 | ACIDO CLORHÍDRICO 1 M      | TS |
| PR-090 | ACIDO CLORHÍDRICO 1 N      | TS |
| PR-092 | ACIDO CLORHÍDRICO 2N       | TS |
| PR-093 | ACIDO CLORHÍDRICO 3N       | TS |
| PR-094 | ACIDO CLORHÍDRICO 5N       | TS |
| PR-095 | ACIDO CLORHÍDRICO 6% V/V   | TS |
| PR-096 | ACIDO CLORHÍDRICO 6N       | TS |
| PR-099 | ACIDO NÍTRICO 10% V/V      | TS |

|        |                                    |    |
|--------|------------------------------------|----|
| PR-113 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,01N           | TS |
| PR-114 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,05N           | TS |
| PR-115 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,1N            | TS |
| PR-116 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,5N            | TS |
| PR-119 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,8N            | TS |
| PR-120 | HIDRÓXIDO DE SODIO 1N              | TS |
| PR-121 | HIDRÓXIDO DE SODIO 10 % P/V        | TS |
| PR-122 | HIDRÓXIDO DE SODIO 20 % P/V        | TS |
| PR-129 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,2N            | TS |
| PR-131 | HIDRÓXIDO DE SODIO 18 %            | TS |
| PR-172 | ACIDO CLORHÍDRICO 1 %              | TS |
| PR-205 | HIDRÓXIDO DE SODIO 2,5 N           | TS |
| PR-206 | HIDRÓXIDO DE SODIO 2 N             | TS |
| PR-207 | HIDRÓXIDO DE SODIO 6N              | TS |
| PR-208 | HIDRÓXIDO DE SODIO 10 M            | TS |
| PR-209 | ACIDO CLORHÍDRICO 7M               | TS |
| PR-211 | ACIDO CITRICO 1:5                  | TS |
| PR-224 | FOSFATO DIBÁSICO DE SODIO TS       | TS |
| PR-244 | FOSFATO DIBÁSICO DE SODIO SATURADO | TS |
| PR-252 | ACIDO ACÉTICO 5 N                  | TS |

|        |                                |    |
|--------|--------------------------------|----|
| PR-261 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,02 N      | TS |
| PR-277 | ACIDO ACÉTICO 2,4 %            | TS |
| PR-278 | ACIDO ACÉTICO 5 M (5N)         | TS |
| PR-283 | ACIDO NÍTRICO 6,5%             | TS |
| PR-405 | CARBONATO DE POTASIO 15 %      | TS |
| PR-431 | ÁCIDO CLORHÍDRICO 1% P/V       | TS |
| PR-441 | HIDRÓXIDO DE SODIO 4N          | TS |
| PR-443 | HIDRÓXIDO DE SODIO 8,5% p/v    | TS |
| PR-452 | ÁCIDO NÍTRICO 13% P/V          | TS |
| PR-468 | ACIDO CLORHIDRICO 2,5 N        | TS |
| PR-470 | ACIDO NÍTRICO 1 EN 100 (1 V/V) | TS |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

El resto de las soluciones están establecidas para los próximos períodos del estudio, están clasificadas según su funcionalidad en familias de apariencia, azúcar reductor, cloruros, dicromato, EDTA, espectro UV, hierro, metales pesados, oxalato/ calcio, solución volumétrica, sulfatos, tiocianato de amonio/ sulfato férrico amoniacal, yodo/ tiosulfato, específica 1 y específica 2. La preparación de estas soluciones está definida para períodos posteriores que no están incluidos en este seminario de título, no obstante, en el anexo N°2 se pueden encontrar el nombre de cada una de estas soluciones con su respectiva familia.

La información acerca de la cantidad total de soluciones preparadas en el área de control de calidad, incluyendo las que presentan un día de estabilidad se ha extraído directamente del programa Excel para el registro de pruebas de

funcionalidad denominado como REG-CC-208 Programa, registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas. La primera hoja de este programa detalla el nombre de las soluciones del estudio con su código correspondiente, la familia a la que pertenece y el período en el que se estudia la solución, en el anexo N°3 se pueden observar imágenes de la primera hoja del programa Excel del estudio de funcionalidad.

### 3.4 Período del estudio

El estudio de funcionalidad de soluciones preparadas en el área de control de calidad del laboratorio Milab consta de cuatro períodos divididos por tiempos del estudio que van desde el tiempo cero al tiempo seis, ya que el estudio se realizó considerando pruebas mensuales que requirieron ejecutarse en un período establecido de cinco días antes o cinco días después con respecto a la fecha de preparación de cada una de las soluciones en el primer mes del estudio que es el tiempo cero, de esta manera una solución elaborada el veintiocho de marzo como fue el caso del Rojo de metilo TS contó con un rango de diez días para realizar su prueba de funcionalidad en el tiempo uno y estos días fueron del veintitrés de abril al tres de mayo.

El primer período del estudio de funcionalidad según lo señalado en su programa de registro se ejecutó mayoritariamente durante el mes de abril que corresponde al tiempo cero, luego le sucede el mes de mayo que es el tiempo uno y así sucesivamente hasta la finalización del primer período del estudio correspondiente al tiempo seis que es en el mes de octubre, pero este seminario de título abarca hasta el tiempo cinco que es el mes de septiembre.

**Tabla 5.** Períodos y tiempos del estudio de funcionalidad

|           | Tiempo 0      | Tiempo 1     | Tiempo 2      | Tiempo 3      | Tiempo 4       | Tiempo 5           | Tiempo 6        |
|-----------|---------------|--------------|---------------|---------------|----------------|--------------------|-----------------|
| Período 1 | Abril<br>2024 | Mayo<br>2024 | Junio<br>2024 | Julio<br>2024 | Agosto<br>2024 | Septiembre<br>2024 | Octubre<br>2024 |

|           |                   |                   |                |                    |                 |                   |                   |
|-----------|-------------------|-------------------|----------------|--------------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| Período 2 | Noviembre<br>2024 | Diciembre<br>2024 | Enero<br>2025  | Febrero<br>2025    | Marzo<br>2025   | Abril<br>2025     | Mayo<br>2025      |
| Período 3 | Junio<br>2025     | Julio<br>2025     | Agosto<br>2025 | Septiembre<br>2025 | Octubre<br>2025 | Noviembre<br>2025 | Diciembre<br>2025 |
| Período 4 | Enero<br>2026     | Febrero<br>2026   | Marzo<br>2026  | Abril<br>2026      | Mayo<br>2026    | Junio<br>2026     | Julio<br>2026     |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

### 3.5 Variables

Las variables del estudio de funcionalidad se asocian con el tipo de familia al que pertenece cada una de las soluciones del estudio y de esta forma las soluciones de la familia apariencia corresponden a variable cualitativa nominal porque se analizaron únicamente aspectos visuales a estas soluciones como cambio de color o presencia de precipitado que son los que se documentaron en el registro del estudio, mientras que las soluciones indicadoras de pH también son una variable cualitativa nominal, ya que se analizó el color de la solución a un pH determinado.

Las soluciones indicadoras también presentan características cuantitativas continuas porque se ajustaron a un valor determinado de pH en el medidor de pH, por lo que, se puede derivar que la variable de las soluciones indicadoras son con mayor precisión cuali-cuantitativas. Por último, las soluciones amortiguadoras corresponden a una variable cuantitativa continua, ya que se evaluó el valor de pH entregado por el medidor de pH con dos decimales que se documentaron en el registro en cada tiempo del estudio.

### 3.6 Instrumentos, equipos y materiales

-Fotografías de apariencia: Estas fotografías se utilizaron para los registros de preparación de las soluciones elaboradas en el tiempo cero y en el tiempo uno.

-Comprobante de uso del medidor de pH: Los comprobantes de uso del medidor de pH se adjuntaron a los registros de pruebas de las soluciones buffer e indicadores de pH en cada uno de los tiempos del estudio.

-Comprobante de uso de pesa analítica y granataria: Los comprobantes de uso de las balanzas se adjuntaron al registro de preparación de cada solución que requiera un soluto sólido para su elaboración.

-Impresora: Utilizada para extraer los comprobantes de uso se utilizó la impresora del modelo YDP10-0CE de la marca Sartorius y la impresora del modelo RS-P25/01 de la marca Mettler Toledo.

-Fotografías para pruebas de indicador de pH: Se tomaron fotografías de las pruebas de funcionalidad de las soluciones indicadoras que se adjuntaron en el registro físico del estudio.

-Programa Excel para el registro del estudio de funcionalidad: El estudio de funcionalidad se registró en un programa Excel que contiene una hoja para los registros de preparación de las soluciones y otra hoja para los registros de las pruebas de funcionalidad.

-Titulador potenciométrico: Este equipo se utilizó como alternativa al medidor de pH para las pruebas de indicador de pH que requieran utilizar un electrodo de vidrio, el titulador potenciométrico es el modelo TITRINO PLUS 848 de la marca METROHM.

-Agitador magnético con calefactor: Equipo se requirió para la preparación de algunas soluciones y para las pruebas de funcionalidad de las soluciones indicadoras. Se utilizaron dos equipos del modelo SP88857105 que son de la marca Thermo Scientific.

-Carpeta del estudio de funcionalidad: Los registros físicos del estudio se almacenaron en una carpeta o archivador.

-Ultrasonido: Requerido para la preparación de algunas soluciones del estudio. El área de control de calidad dispone de dos equipos del modelo EASY 120H de la marca ELMA.

-Campana de extracción: Se utilizó para la preparación de algunas soluciones incluidas en el estudio como las soluciones que contienen ácido acético glacial. El laboratorio cuenta con dos equipos del modelo EBC-6AO de la marca ESCO.

-Micropipeta 100-1000VL: Utilizada para la preparación de algunas soluciones de apariencia se utilizó el modelo TRASFERPETTE-MACRO de la marca BRAND.

-Medidor de pH: Requerido para las pruebas de funcionalidad de las soluciones *buffer* e indicador de pH y preparación de algunas soluciones *buffer*. El área de control de calidad cuenta con dos medidores de pH de la marca Thermo Scientific correspondiente al modelo STARA2110.

-Balanza analítica y granataria: Utilizada para la preparación de soluciones químicas, se utilizó la balanza analítica del modelo SECURA225D-1S de la marca Sartorius y la balanza granataria del modelo ENTRISBCE3202I-1S de la marca Sartorius.

-Materiales: Matraz aforado de vidrio ámbar de cincuenta, cien y doscientos mililitros, vasos precipitados de cincuenta y ciento cincuenta mililitros, gotario de tres mililitros, barras de agitación magnética, frascos de vidrio ámbar de cien mililitros, tapas plásticas para los frascos, probetas graduadas de vidrio de cincuenta y cien mililitros, propipeta, papel filtro, bureta de vidrio, embudo de vidrio, espátula, pipetas graduadas, guantes de látex, mascarilla, zapatos y gafas de seguridad.

### **3.7 Preparación y registro de las soluciones**

Las ochenta y tres soluciones pertenecientes al primer período del estudio de funcionalidad se elaboraron siguiendo las indicaciones de los documentos oficiales de preparación internos del laboratorio, no obstante, algunas soluciones según sus documentos de preparación se elaboraron con el mismo reactivo a la misma concentración y en estos casos particulares no es necesario preparar ambas soluciones, sino que se elaboró solamente una de las dos y se dejó estipulado en los registros que la solución preparada hace referencia a la otra solución con la misma concentración. La preparación de las soluciones se encuentra en el anexo N°4.

En relación a lo mencionado anteriormente, acerca de las soluciones con la misma concentración se tiene por ejemplo que las soluciones ácido acético 5N(5M) y ácido acético 5M(5N) según sus documentos de elaboración se prepararon con cincuenta y ocho mililitros de ácido acético glacial p.a en cien mililitros de agua purificada, ambas soluciones pertenecen al estudio de funcionalidad y tienen la misma concentración, por lo que, solo se requirió preparar una de los dos para ahorrar materiales y reactivo. Considerando que los resultados del estudio de funcionalidad obtenidos son aplicables para ambas soluciones.

Para la preparación de las soluciones se requirió seguir meticulosamente lo estipulado en sus documentos de preparación, revisar que los equipos utilizados hayan sido previamente calibrados, comprobar la fecha de vencimiento de cada reactivo, anotar el lote y fecha de vencimiento de cada reactivo para posteriormente ingresarla en el registro para la trazabilidad del estudio. Además, se requirió imprimir los comprobantes de uso de las balanzas y del medidor de pH, ya que estos comprobantes se adjuntaron en el registro físico del estudio de funcionalidad.

Las soluciones del estudio de funcionalidad se almacenaron en frascos de vidrio ámbar de cien mililitros, considerando la elaboración de una muestra y contramuestra para cada una de las soluciones, las soluciones se almacenaron en un mueble en la sala de reactivos a temperatura durante toda la duración del estudio de funcionalidad, con el objetivo de determinar la vida útil de las soluciones en las mismas condiciones de almacenamiento. La contramuestra se utilizó únicamente en el caso de que la solución muestra no estuviese disponible o en buenas condiciones para su evaluación por derrame, contaminación, pérdida o cualquier otra circunstancia que impida su uso.

Además, cada una de las soluciones se etiquetó conteniendo la siguiente información: fecha de preparación, nombre de la solución, número de carpeta del registro físico, condiciones de almacenamiento, tipo de prueba de funcionalidad, preparador de la solución, código de la solución y tres recuadros en la parte inferior para marcar si la solución es muestra, contramuestra o fresca, esta última se elaboró en el tiempo uno, es decir, entre finales de abril e inicios de mayo. El código de las soluciones es PR-000, los tres ceros hacen referencia a que cada solución se identifica por una numeración de tres dígitos y “pr” hace referencia a documento de preparación, por lo que, cada solución posee un código único que facilita su identificación.

**FIGURA 2.** Formato de etiqueta para las soluciones del estudio de funcionalidad.

**Fuente:** Documentación interna y confidencial del laboratorio Milab

Al tiempo uno del estudio, es decir, un mes después de haber preparado las soluciones muestra del estudio de funcionalidad, se preparó una solución fresca que corresponde a la misma solución previamente elaborada que se utilizó para comprobar que las soluciones del estudio elaboradas en el tiempo cero estaban adecuadamente preparadas al comparar ambas soluciones en apariencia y prueba de funcionalidad de esta forma se esperó que una solución muestra como el Rojo de metilo TS tenga la misma apariencia y funcionalidad que su solución fresca. En caso de diferencia de apariencia y/o funcionalidad entre ambas soluciones se evaluó la causa y se derivó la solución para un período posterior del estudio de funcionalidad.

No se elaboraron soluciones frescas para las ochenta y tres soluciones por tiempo y gasto de reactivos, por lo que se imitó un estudio de estabilidad de los extremos para las soluciones de apariencia. Para ejemplificar lo anteriormente mencionado, se tiene que de soluciones preparadas de hidróxido de sodio incluidas en el primer período del estudio de funcionalidad, solamente se elaboró la solución fresca para la solución de mayor y menor concentración que son respectivamente el hidróxido de sodio 0,01N y el hidróxido de sodio 10M, estas soluciones son las que se evaluaron mensualmente en el estudio y en caso de que alguna de estas no cumpliera con su prueba de funcionalidad se

pasó a analizar y preparar la solución fresca para la siguiente solución de hidróxido de sodio que le suceda en concentración.

En el anexo N°4 se encuentran las preparaciones de cada una de las ochenta y tres soluciones con su código único correspondiente, estas soluciones se elaboraron para una cantidad doscientos mililitros para considerar la muestra y contramuestra de cien mililitros para cada una. Por otra parte, la preparación de las soluciones frescas elaboradas en el tiempo uno se prepararon de igual forma a las del tiempo cero, ubicadas en el anexo N°4 con la diferencia de que se prepararon para una cantidad de cien mililitros por no considerar la elaboración de una contramuestra.

Las soluciones que se prepararon con solutos sólidos que se pesaron en la balanza granataria o en la balanza analítica entregaron un comprobante de uso que evidenció la cantidad exacta del reactivo pesado con su fecha y hora respectiva, la persona que realizó el pesaje requirió anotar con lápiz azul en el comprobante de uso el nombre del reactivo con su número de lote y fecha de vencimiento, el número de lote de la balanza con su próxima fecha de mantenimiento, nombre y firma de la persona que preparó la solución.

Por otra parte, algunas soluciones *buffer* o amortiguadoras requirieron un ajuste de pH como parte final de su preparación según lo señalado en sus documentos de preparación internos del laboratorio denominados como documentos PR, para estos casos se utilizó el medidor de pH y el equipo entregó un comprobante del ensayo realizado otorgando la siguiente información: fecha, hora, nivel de pH con dos decimales, temperatura, nombre del equipo y espacio para adicionar el nombre y la firma de la persona que utilizó el equipo.

La preparación de cada una de las soluciones muestra y fresca se registraron en el programa Excel denominado como "REG-CC-208 Programa, registro y

seguimiento de estudio de funcionalidad de soluciones preparadas”. El programa cuenta con una hoja exclusiva para el registro de las preparaciones, en el cual se registró en primer lugar el número “PR” único de la solución, el nombre de la solución, número de carpeta del registro físico, tipo de prueba de funcionalidad, preparación de la solución, fecha de preparación, condiciones de almacenamiento, inspección visual de la solución, reactivos y equipos utilizados incluyendo su número de lote y fecha de vencimiento. En el anexo N°5 se presenta una imagen de la hoja de registro de preparación de la solución muestra y la solución fresca en el programa Excel.

La inspección visual de la solución se documentó en el registro de preparación con información acerca del color de la solución, presencia de precipitado, claridad, turbidez y un espacio para adicionar información complementaria al registro como ausencia de microorganismos. Para completar esta parte del registro se realizó la inspección visual de cada solución extrayendo una alícuota de aproximadamente tres mililitros con un gotario que se depositó en un tubo de ensayo que se analizó y fotografió en un fondo blanco para evaluar en color de la solución, claridad y turbidez, mientras que la presencia de precipitado y se evaluó directamente del envase primario.

El registro digital de cada una de las soluciones se imprimió con el objetivo de conservar un registro físico del estudio de funcionalidad al que se adicionó en la parte posterior los comprobantes de uso de las balanzas y/o del medidor de pH utilizados en la preparación de las soluciones, también se adjuntó la fotografía a color de la inspección visual para complementar la información en el registro y otorgar información tangible relacionada con el color de la muestra y de la solución fresca recién preparadas. Aparte, cada registro físico de preparación se firmó por la persona que prepara la solución y por la que revisó el registro.

Los registros físicos del estudio se guardaron en un archivador exclusivo para el estudio de funcionalidad que se dividió por tipo de prueba de funcionalidad de

cada solución, de esta forma se guardaron primero los registros de las preparaciones muestras de las soluciones indicadoras seguida de sus soluciones frescas, luego le siguieron las preparaciones muestras y frescas de las soluciones amortiguadoras y, por último, las preparaciones con pruebas de apariencia. La carpeta o archivador del estudio de funcionalidad tiene su etiqueta en el costado su identificación con el nombre de estudio de funcionalidad con el número de carpeta que en este caso es el 01.

### **3.8 Realización y registro de pruebas de funcionalidad**

Las pruebas de funcionalidad del primer período del estudio de funcionalidad de soluciones preparadas en el área de control de calidad se ejecutaron a partir del tiempo cero que es cuando se prepararon las soluciones muestras hasta el tiempo seis, no obstante, este seminario de título abarca hasta el tiempo cinco del estudio de funcionalidad. Las pruebas se realizaron mensualmente considerando un rango de tiempo de cinco días antes y cinco días después de la fecha de preparación de la muestra, es decir, si una muestra se elabora el veinticinco de marzo la prueba de funcionalidad en el tiempo uno se realizó entre el veinte y el treinta de abril y así sucesivamente con los tiempos siguientes.

Se realizó una inspección visual mensual a cada una de las soluciones preparadas que no corresponden a concentraciones intermedias para evidenciar cambios físicos en la solución preparada que evidencien una posible pérdida en la estabilidad de la solución. Para ejecutar la inspección visual se extrajo una alícuota de la solución que se insertó en un tubo de ensayo para evaluar el color, claridad y turbidez de la solución, mientras que se analizó el envase primario que contiene la solución que es el frasco de vidrio ámbar para revisar la presencia de precipitado.

Todas las pruebas de funcionalidad están descritas en la primera hoja del programa Excel del estudio de funcionalidad de soluciones preparadas y para la ejecución de las pruebas correspondientes a las soluciones de la familia de apariencia se operó de la misma forma que la mencionada para la inspección visual, en donde se examinó una alícuota de la solución en un tubo de ensayo y el envase primario, se consideró que una solución de la familia de apariencia no cumple con su prueba de funcionalidad si varía de color y/o presenta precipitado. La presencia de precipitado como factor de incumplimiento no aplicó para la solución Fosfato dibásico de sodio saturado, ya que al ser una solución preparada con mayor cantidad de soluto de la que puede disolver el solvente ya contiene precipitado.

Las pruebas de apariencia como se mencionó anteriormente no se realizaron para las soluciones de concentración intermedia elaboradas del mismo soluto y solvente que es el caso de las soluciones de ácido acético, ácido nítrico, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico y en el caso de este grupo de soluciones se analizó mensualmente la solución de mayor y de menor concentración comprendiendo que hay una mayor inestabilidad en las soluciones de concentraciones extremas y los resultados obtenidos son aplicables para las concentraciones intermedias. En caso de que una de las soluciones de apariencia no cumplió con su prueba de funcionalidad se determinó la estabilidad de esa solución en base al último tiempo del estudio en el cual cumplió su prueba de funcionalidad y se analizó la solución que le sucede en concentración.

**Tabla 6.** Pruebas de funcionalidad de soluciones de apariencia

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada | Clasificación | Descripción de la prueba de Funcionalidad  |
|--------------|------------------------------|---------------|--|
| PR-020       | ÁCIDO NÍTRICO 0,8N           | TS            | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |

|        |                                    |    |  |
|--------|------------------------------------|----|--|
| PR-077 | ACIDO ACÉTICO 0,14 % V/V           | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-081 | ACIDO ACÉTICO 6N                   | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-082 | ACIDO CÍTRICO 0,4 % P/V            | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-083 | ACIDO CLORHÍDRICO 0,01 N           | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-113 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,01N           | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-208 | HIDRÓXIDO DE SODIO 10 M            | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-209 | ACIDO CLORHÍDRICO 7M               | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-211 | ACIDO CITRICO 1:5                  | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-224 | FOSFATO DIBÁSICO DE SODIO TS       | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-244 | FOSFATO DIBÁSICO DE SODIO SATURADO | TS | Realizar una inspección visual: Sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca.  |
| PR-405 | CARBONATO DE POTASIO 15 %          | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-470 | ÁCIDO NÍTRICO 1 EN 100 (1 V/V)     | TS | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

Para las pruebas de las soluciones de la familia *buffer* se extrajo la información para la ejecución de las pruebas directamente del programa oficial del estudio de funcionalidad de soluciones preparadas, en donde sale descrito el rango de pH en el cual tiene que encontrarse la solución amortiguadora para cumplir con su prueba de funcionalidad que ha sido determinado en base al pH base de la solución con un límite de aceptación superior e inferior de un nivel de pH, es decir, que si el pH base de la solución es de 3,5 el rango de aceptación de pH para cumplir su prueba de funcionalidad será de 3,4-3,6, aunque se aceptó la aproximación por redondeo, por lo que, el valor más preciso será de 3,35-3,64.

**Tabla 7.** Pruebas de funcionalidad de soluciones buffer

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada              | Clasificación | Descripción de la prueba de Funcionalidad  |
|--------------|---|---------------|--|
| PR-033       | BUFFER AMONIO CLORURO DE AMONIO TS        | TS            | El pH de esta solución debe estar entre 10,6 y 10,8. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-104       | BUFFER ACIDO ACETICO/ACETATO DE AMONIO TS | TS            | El pH de esta solución debe estar entre 4,6 y 4,8. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-105       | BUFFER BORICO PH 9,0                      | TS            | El pH de esta solución debe estar entre 8,9 y 9,1. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-128       | IMIDAZOL PH 6,8 TS                        | TS            | El pH de esta solución debe estar entre 6,7 y 6,9. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-200       | BUFFER PH 3,5 (METALES PESADOS)           | TS            | El pH de esta solución debe estar entre 3,4 y 3,6. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-455       | BUFFER AMONIO-CLORURO DE AMONIO pH 10,7   | TS            | El pH de esta solución debe estar entre 10,6 y 10,8. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

Para la ejecución de la prueba de funcionalidad de las soluciones amortiguadoras se extrajo bajo la campana de análisis aproximadamente quince mililitros de la solución que se depositaron en un vaso precipitado y se midió el pH y la temperatura de la solución en el pH-metro, el cual entregó un comprobante de uso que evidenció el pH obtenido de la solución con dos decimales con su respectiva temperatura. El rango de temperatura a considerar para la realización de esta prueba de funcionalidad fue de veinte a veinticinco grados Celsius, en el caso de que la temperatura de la solución no se encuentre en este rango se sumergió el vaso precipitado que contiene la alícuota en un

vaso de mayor tamaño que contiene agua fría o caliente para ajustar la temperatura de la muestra.

La temperatura se consideró como variable crítica de las pruebas *buffer* que pueden afectar los resultados del estudio y en base a ello, es relevante mantener condiciones similares de temperatura en todos los tiempos del estudio, es decir, si en el tiempo cero el pH de la solución se registró a una temperatura de veintidós grados en el siguiente mes la prueba se ejecutó a la misma temperatura o con una diferencia máxima de tres grados Celsius. Por otra parte, se esperaban posibles variaciones en los resultados de pH entre los distintos tiempos del estudio por factores externos como la calibración del equipo o alteraciones de la alícuota por factores ambientales y en base a esto, para cumplir con la prueba de funcionalidad de la solución *buffer* solo se contempló que este en el rango de pH de aceptación.

Por último, las pruebas de indicador de pH al igual que las pruebas *buffer* se definieron en base a la información extraída del programa oficializado del estudio de funcionalidad de soluciones preparadas. En el caso de las pruebas de indicador de pH se añadieron cincuenta mililitros de agua purificada, etanol, ácido acético o N'N dimetilformamida a un vaso precipitado de cien o ciento cincuenta mililitros. A este medio se le adicionaron tres mililitros de la solución del estudio, se le insertó un agitador magnético al vaso precipitado ubicado sobre una placa de agitación magnética y se insertó cuidadosamente el electrodo del pH metro en el vaso cerciorándose de que el electrodo se encontraba completamente sumergido en la solución y se ajustó el pH con hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para ajustar la muestra al pH informado en el programa Excel.

**Tabla 8.** Pruebas de funcionalidad de las soluciones indicadoras de pH

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada   | Descripción de la prueba de Funcionalidad   |
|--------------|--------------------------------|---|
| PR-001       | 1-NAFTOL BENCEINA TS           | Tomar 50 mL de ácido acético glacial, agregar 1 mL de indicador, con ayuda de un pHmetro leer el pH de la solución, si este es menor a 0.0, corregir a pH 0.0 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). A pH 0.0 la solución debe ser verde. Ajustar la solución a pH 0.8 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color amarillo. Comparar resultado con el de una solución Fresca.  |
| PR-059       | ROJO DE METILO TS              | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 4,2 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 4.2 la solución debe ser Rosada. Ajustar la solución a pH 5,5 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color naranja. Ajustar la solución a pH 6,2 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color amarilla. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-111       | AZUL DE BROMOTIMOL SOLUCIÓN R2 | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 5,8 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 5.2 la solución debe ser amarilla. Ajustar la solución a pH 7,6 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color azul. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-148       | ANARANJADO DE METILO TS        | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 3.0 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 3.0 la solución debe ser Rosada-roja. Ajustar la solución a pH 3.2 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color rosado naranja. Ajustar la solución a pH 4.4 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color amarilla. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-149       | AZUL DE BROMOFENOL TS          | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 3,0 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 3.0 la solución debe ser amarillo verdoso. Ajustar la solución a pH 3,4 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color verde. Ajustar la solución a pH 4,6 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color azul. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-150       | AZUL DE BROMO TIMOL R1         | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 5,8 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 5,8 la solución debe ser amarilla. Ajustar la solución a pH 7,0 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color verde. Comparar resultado con el de una solución Fresca.  |
| PR-151       | AZUL DE BROMO TIMOL TS         | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 5,8 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 5.8 la solución debe ser amarilla. Ajustar la solución a pH 7,6 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color azul. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-154       | CRISTAL VIOLETA TS             | Tomar 1 mL de solución en 10 mL de Ácido Acético Glacial. Tomar alícuota de 1 mL en un matraz aforado de 100 mL y diluir a volumen con ácido acético glacial: la solución es de color azul violáceo y no presenta un tinte rojizo. Pipetear 20 mL de la solución diluida, transferirlos a un vaso de precipitado y valorar con ácido perclórico 0,1 N SV agregando el ácido perclórico lentamente desde una microbureta: no se requiere más de 0,1 mL de ácido perclórico 0,1 N para producir un color verde esmeralda  |
| PR-156       | ROJO CRESOL TS                 | Tomar 50 mL de ácido acético glacial, agregar 1 mL de indicador, con ayuda de un pHmetro leer el pH de la solución, si este es menor a 0.0, corregir a pH 0.0 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). A pH 0.0 la solución debe ser rojo anaranjado. Ajustar la solución a pH 7,2 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color amarilla. Ajustar la solución a pH 8,8 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color morado. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-160       | TIMOLFTALEINA TS               | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 8,8 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). A pH 8,8 la solución debe ser incolora. Ajustar la solución a pH 10,5 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color azul. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-165       | AZUL DE TIMOL TS               | Tomar 50 mL de etanol, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 1,2 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 1.2 la solución debe ser Rosada. Ajustar la solución a pH 2,2 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color naranja. Ajustar la solución a pH 2,8 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color amarilla. Ajustar la solución a pH 9,2 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color Azul.<br>1,2 rosado; 2,2 naranja; 2,8 amarillo; 9,2 azul |
| PR-167       | ROJO FENOL TS                  | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 6,8 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 6,8 la solución debe ser amarilla. Ajustar la solución a pH 7,0 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color naranja. Ajustar la solución a pH 8,2 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color roja. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-168       | VERDE BROMO CRESOL TS          | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 3,8 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 3,8 la solución debe ser amarilla. Ajustar la solución a pH 4,5 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color verde. Ajustar la solución a pH 5,4 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color azul. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |

|        |  |  |
|--------|--|--|
| PR-171 | FENOLFTALEINA  | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 8,2 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). A pH 8.2 la solución debe ser incolora. Ajustar la solución a pH 9,8 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color rojo-violeta. Comparar resultado con el de una solución Fresca.   |
| PR-270 | SOLUCIÓN DE AZUL DE BROMOFENOL (para Alcohol Isopropílico) | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 3,0 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 3.0 la solución debe ser amarillo verdoso. Ajustar la solución a pH 3,4 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color verde. Ajustar la solución a pH 4,6 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color azul. Comparar resultado con el de una solución Fresca.  |
| PR-458 | AZUL DE TIMOL 1 EN 100 EN DIMETILFORMAMIDA                 | Tomar 50 mL de dimetilformamida, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 1,2 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 1.2 la solución debe ser Rosada. Ajustar la solución a pH 2,2 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color naranja. Ajustar la solución a pH 2,8 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color amarilla. Ajustar la solución a pH 9,2 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color Azul. Comparar resultado con el de una solución Fresca. |
| PR-469 | AZUL DE BROMOTIMOL 1%                                      | Tomar 50 mL de agua, agregar 1 mL de indicador, con la ayuda de un pHmetro tomar el pH de la solución y ajustarlo a pH 5,8 con ácido clorhídrico (concentración adecuada). A pH 5.8 la solución debe ser amarilla. Ajustar la solución a pH 7,6 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color azul. Comparar resultado con el de una solución Fresca.  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

En las pruebas de funcionalidad de indicador de pH se otorgó un comprobante de uso que contiene todas las mediciones de pH que la prueba específica para cada solución para validar la ejecución de la prueba de funcionalidad, se anotó cada cambio presenciado a las soluciones al momento de ejecutar la prueba para plasmarlo con la mayor exactitud posible en el registro del estudio y para ello, se fotografió cada uno de los virajes de pH para tener una mayor noción del cambio presentado y comparar los resultados obtenidos mes a mes.

Las soluciones frescas cumplieron con un objetivo secundario en las soluciones indicadoras, ya que no se descartó al momento de iniciar el estudio la posibilidad de discrepancias de los virajes de color entre los resultados experimentales y los resultados teóricos mencionados en el programa Excel. En estos casos, se almacenó la solución muestra, aunque no haya dado los virajes de color esperados en el tiempo cero para comparar en el tiempo uno los resultados de la solución muestran y la solución fresca, si ambas soluciones otorgan los mismos resultados se determinó que la solución muestra continua en el estudio evaluando los virajes de color obtenidos por ambas soluciones a lo largo del estudio.

Las pruebas de funcionalidad se documentaron en el programa de pruebas de funcionalidad de soluciones preparadas que está en formato Excel, en este programa se ubica una hoja para el registro de pruebas de funcionalidad que puede encontrarse en el Anexo N°6, el que se completó con la siguiente información: nombre de la solución preparada, número de carpeta del registro físico, prueba de funcionalidad, etapa del estudio, fecha de realización de la prueba, tipo de solución, inspección visual, descripción de la prueba de funcionalidad, los equipos y reactivos a utilizar en la ejecución de la prueba.

El registro digital de las pruebas de funcionalidad se almacenó en una carpeta destinada para los registros del estudio de funcionalidad ubicada en el disco local del computador que permite el acceso a los contenidos de este mismo desde cualquier computador que utilice la red del laboratorio Milab. Por otra parte, se imprimió cada uno de los registros a color y se guardaron en la carpeta física del estudio de funcionalidad adjuntando en la parte posterior del registro impreso los comprobantes de uso del medidor de pH y las imágenes de los virajes de pH de las pruebas de funcionalidad de las soluciones indicadoras de pH.

El programa Excel del estudio de funcionalidad de soluciones preparadas contiene una hoja dispuesta para el seguimiento de las pruebas de funcionalidad que se ubica en el Anexo N°7, en la cual se adjuntaron las soluciones incluidas en el primer período del estudio, se informó de la fecha de realización de las pruebas en cada uno de los tiempos del estudio con el respectivo resultado de la prueba realizada mencionando si cumple o no cumple la prueba de funcionalidad, estado del estudio de funcionalidad, duración en días previa al estudio de funcionalidad y duración en días después del estudio de funcionalidad.

### **3.9 Análisis de información almacenada en el registro**

Luego de haber registrado en el programa de pruebas de funcionalidad la preparación de las soluciones y la ejecución de pruebas se realizó una lectura y revisión de la información almacenada con el objetivo de evaluar y analizar los resultados finales de cada período del estudio, ya que el programa implementado para registrar el estudio de funcionalidad es el que permite finalmente documentar la vida útil de las soluciones preparadas de acuerdo al tiempo que alcancen a cumplir en el estudio de estabilidad. Por ello, se requiere registrar la información del estudio para aprobar fecha de vencimiento derivada del estudio de funcionalidad de cada solución.

Además, una vez que se determinó la duración de una solución del estudio de funcionalidad se actualizó su documento de preparación adicionado el punto cuatro que es el de procedimiento las condiciones de almacenamiento y duración de la solución en días derivada del estudio de funcionalidad o una duración de un día para las soluciones ubicadas en el Anexo N°1 a las que se les determinó esa duración por su escaso uso en el laboratorio o porque es lo mencionado en la Farmacopea de los Estados Unidos con respecto a su estabilidad. En el Anexo N°8 se inserta el formato del documento de preparación de las soluciones incluyendo el punto cuatro comas cinco que son las condiciones de almacenamiento y duración de la solución.

## **RESULTADOS**



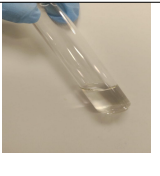
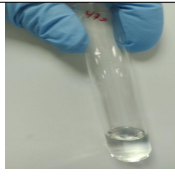

## 4.RESULTADOS

### 4.1. Resultados de las preparaciones de las soluciones

En el Anexo N°9 se presentan algunos ejemplos de los comprobantes de uso de los equipos utilizados para la preparación de las soluciones que son el medidor de pH, la balanza analítica y la balanza granataria. Estos comprobantes de uso se adjuntaron en el registro físico del estudio de funcionalidad.


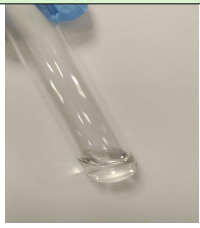
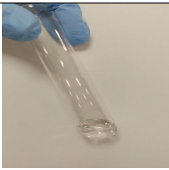
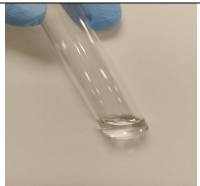
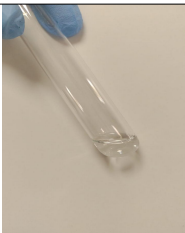

**Tabla 9.** Fotografías de soluciones de apariencia preparadas en el tiempo cero sin incluir las concentraciones intermedias

| Número de PR | Nombre y Fecha de Solución Preparada     | Fotografía de apariencia  | Número de PR | Nombre de Solución Preparada                       | Fotografía de apariencia  |
|--------------|--|---|--------------|--|---|
| PR-020       | Ácido nítrico 0,8N<br>(26/03/2024)       |  | PR-209       | Ácido clorhídrico 7M<br>(26/03/2024)               |  |
| PR-077       | Ácido acético 0,14 % V/V<br>(25/03/2024) |  | PR-211       | Ácido cítrico 1:5<br>(04/04/2024)                  |  |
| PR-081       | Ácido acético 6N<br>(25/03/2024)         |  | PR-224       | Fosfato dibásico de sodio TS<br>(04/04/2024)       |  |
| PR-082       | Ácido cítrico 0,4 % P/V<br>(28/03/2024)  |  | PR-244       | Fosfato dibásico de sodio saturado<br>(04/04/2024) |  |

|        |   |   |        |   |   |
|--------|---|---|--------|---|---|
| PR-083 | Ácido clorhídrico<br>0,01 N<br>(26/03/2024) |  | PR-405 | Carbonato de<br>potasio 15%<br>(04/04/2024)       |  |
| PR-113 | Hidróxido de<br>sodio 0,01N<br>(27/03/2024) |  | PR-470 | Ácido nítrico 1<br>en 100 (1 V/V)<br>(26/03/2024) |  |
| PR-208 | Hidróxido de<br>sodio 10 M<br>(27/03/2024)  |  |        |   |   |


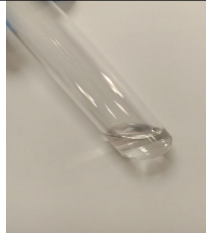

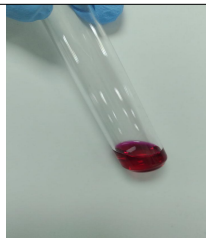
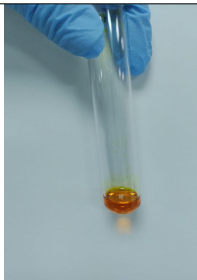

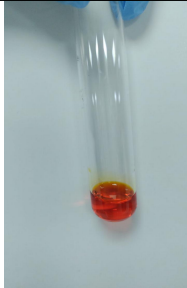
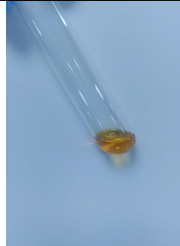

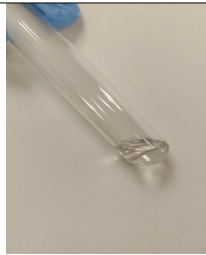
**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

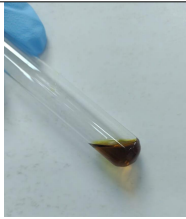
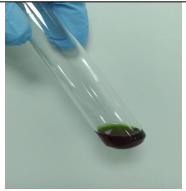
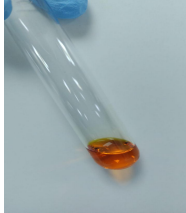
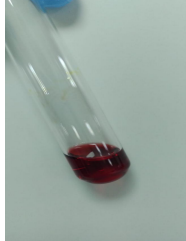
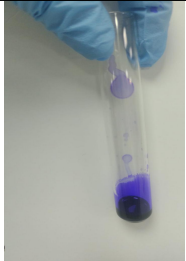


**Tabla 10.** Fotografías de soluciones *buffer* preparadas en el tiempo cero

| Número de PR | Nombre y Fecha de Solución Preparada                             | Fotografía de apariencia  | Número de PR | Nombre de Solución Preparada   | Fotografía de apariencia  |
|--------------|--|---|--------------|--|---|
| PR-033       | Buffer amonio<br>cloruro de amonio<br>TS<br>(28/03/2024)         |  | PR-128       | Imidazol pH<br>6,8 TS<br>(05/04/2024)                                |  |
| PR-104       | Buffer ácido acético/<br>acetato de amonio<br>TS<br>(05/04/2024) |  | PR-200       | Buffer pH 3,5<br>(metales<br>pesados)<br>(05/04/2024)                |  |
| PR-105       | Buffer bórico pH 9,0<br>(05/04/2024)                             |  | PR-455       | Buffer<br>amonio-<br>cloruro de<br>amonio pH<br>10,7<br>(10/04/2024) |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

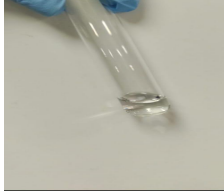
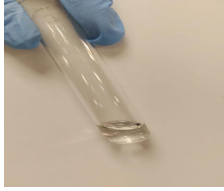
**Tabla 11.** Fotografías de soluciones indicadoras de pH preparadas en el tiempo cero

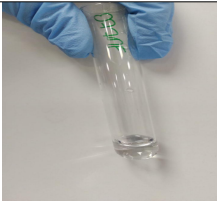
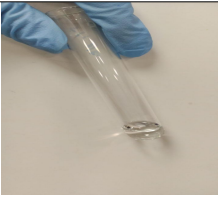
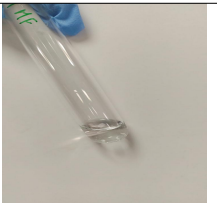
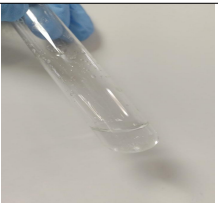
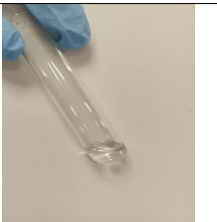
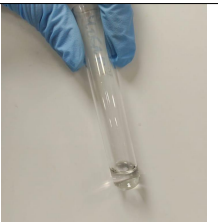
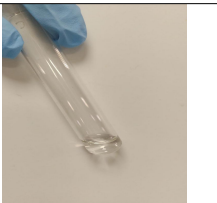

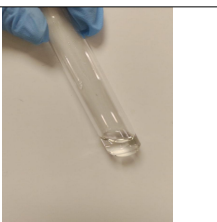
| Número de PR | Nombre y fecha de Solución Preparada             | Fotografía de apariencia  | Número de PR | Nombre de Solución Preparada                  | Fotografía de apariencia  |
|--------------|--|---|--------------|---|---|
| PR-001       | 1-Naftol benceína TS (28/03/2024)                |    | PR-160       | Timolftaleína (INDICADOR) (03/04/2024) TS     |    |
| PR-059       | Rojo de metilo TS (INDICADOR) (28/03/2024)       |    | PR-165       | Azul de timol (INDICADOR) (02/04/2024) TS     |    |
| PR-111       | Azul de bromotimol solución R2 (01/04/2024)      |  | PR-167       | Rojo fenol (INDICADOR) (02/04/2024) TS        |  |
| PR-148       | Anaranjado de metilo TS (INDICADOR) (01/04/2024) |  | PR-168       | Verde bromocresol (INDICADOR) (02/04/2024) TS |  |
| PR-149       | Azul de bromofenol TS (INDICADOR) (08/04/2024)   |  | PR-171       | Fenolftaleína (INDICADOR) (02/04/2024)        |  |

|        |  |   |        |   |  |
|--------|--|---|--------|---|--|
| PR-150 | Azul de bromotimol R1 (INDICADOR) (08/04/2024) |    | PR-270 | Solución de azul de bromofenol (para Alcohol Isopropílico) (08/04/2024) |   |
| PR-151 | Azul de bromotimol TS (INDICADOR) (09/04/2024) |    | PR-458 | Azul de timol 1 en 100 en dimetilformamida (02/04/2024)                 |   |
| PR-154 | Cristal violeta TS (INDICADOR) (01/04/2024)    |   | PR-469 | Azul de bromotimol 1% (04/04/2024)                                      |  |
| PR-156 | Rojo cresol TS (INDICADOR) (03/04/2024)        |  |        |   |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas


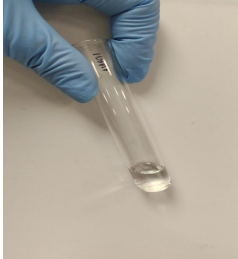

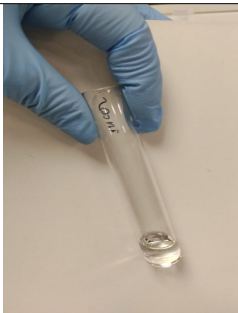
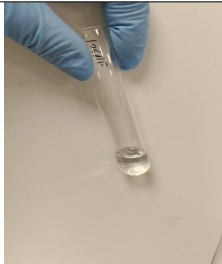
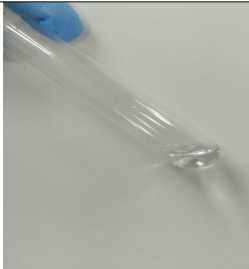
**Tabla 12.** Fotografías de soluciones de apariencia preparadas en el tiempo uno

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada    | Fotografía de apariencia  | Número de PR | Nombre de Solución Preparada      | Fotografía de apariencia  |
|--------------|---------------------------------|---|--------------|-----------------------------------|---|
| PR-020       | Ácido nítrico 0,8N (29/04/2024) |  | PR-209       | Ácido clorhídrico 7M (29/04/2024) |  |

|        |  |   |        |  |  |
|--------|--|---|--------|--|--|
| PR-077 | Ácido acético<br>0,14 % V/V<br>(29/04/2024)  |    | PR-211 | Ácido cítrico<br>1:5<br>(02/05/2024)                     |   |
| PR-081 | Ácido acético<br>6N<br>(29/04/2024)          |    | PR-244 | Fosfato<br>dibásico de<br>sodio saturado<br>(03/05/2024) |   |
| PR-086 | Ácido<br>clorhídrico<br>0,1N<br>(29/04/2024) |    | PR-405 | Carbonato de<br>potasio 15%<br>(02/05/2024)              |   |
| PR-113 | Hidróxido de<br>sodio 0,01N<br>(29/04/2024)  |   | PR-470 | Ácido nítrico 1<br>en 100 (1 V/V)<br>(29/04/2024)        |  |
| PR-208 | Hidróxido de<br>sodio 10 M<br>(29/04/2024)   |  |        |  |  |

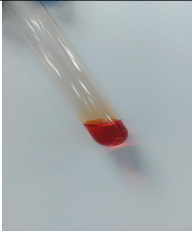

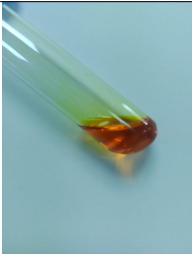
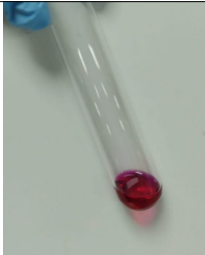
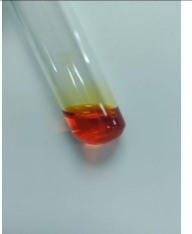
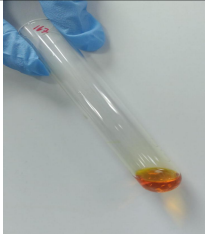
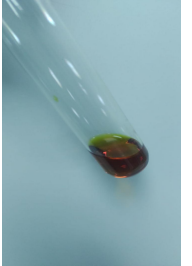
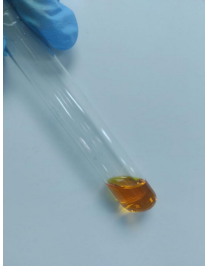
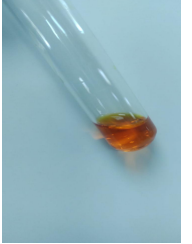
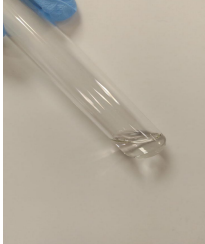
**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas


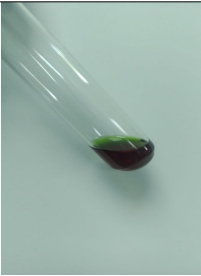

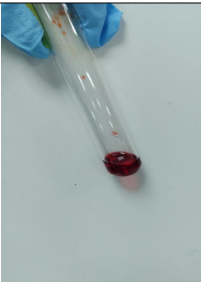
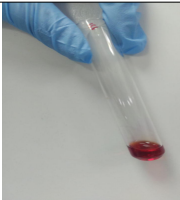
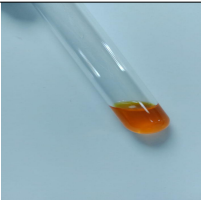
**Tabla 13.** Fotografías de soluciones *buffer* preparadas en el tiempo uno

| Número de PR | Nombre y Fecha de Solución Preparada                    | Fotografía de apariencia  | Número de PR | Nombre de Solución Preparada                         | Fotografía de apariencia  |
|--------------|---|---|--------------|--|---|
| PR-033       | Buffer amonio cloruro de amonio TS (02/05/2024)         |    | PR-128       | Imidazol pH 6,8 TS (10/05/2024)                      |    |
| PR-104       | Buffer ácido acético/ acetato de amonio TS (10/05/2024) |   | PR-200       | Buffer pH 3,5 (metales pesados) (08/05/2024)         |   |
| PR-105       | Buffer bórico pH 9,0 (08/05/2024)                       |  | PR-455       | Buffer amonio-cloruro de amonio pH 10,7 (13/05/2024) |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas


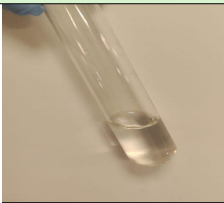


**Tabla 14.** Fotografías de soluciones indicadoras de pH preparadas en el tiempo uno

| Número de PR | Nombre y fecha de Solución Preparada             | Fotografía de apariencia  | Número de PR | Nombre de Solución Preparada                  | Fotografía de apariencia  |
|--------------|--|---|--------------|---|---|
| PR-059       | Rojo de metilo TS (INDICADOR) (30/04/2024)       |    | PR-160       | Timolftaleína TS (INDICADOR) (02/05/2024)     |    |
| PR-111       | Azul de bromotimol solución R2 (30/04/2024)      |    | PR-165       | Azul de timol TS (INDICADOR) (06/05/2024)     |    |
| PR-148       | Anaranjado de metilo TS (INDICADOR) (30/04/2024) |  | PR-167       | Rojo fenol TS (INDICADOR) (30/04/2024)        |  |
| PR-149       | Azul de bromofenol TS (INDICADOR) (13/05/2024)   |  | PR-168       | Verde bromocresol TS (INDICADOR) (30/04/2024) |  |
| PR-150       | Azul de bromotimol R1 (INDICADOR) (10/05/2024)   |  | PR-171       | Fenolftaleína (INDICADOR) (02/05/2024)        |  |

|        |  |  |        |   |  |
|--------|--|--|--------|---|--|
| PR-151 | Azul de bromotimol TS (INDICADOR) (09/05/2024) |   | PR-270 | Solución de azul de bromofenol (para Alcohol Isopropílico) (13/05/2024) |   |
| PR-154 | Cristal violeta TS (INDICADOR) (30/04/2024)    |   | PR-458 | Azul de timol 1 en 100 en dimetilformamida (06/05/2024)                 |   |
| PR-156 | Rojo cresol TS (INDICADOR) (06/05/2024)        |  | PR-469 | Azul de bromotimol 1% (06/05/2024)                                      |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 15.** Fotografías de soluciones de apariencia preparadas en el tiempo tres

| Número de PR | Nombre y Fecha de Solución Preparada  | Fotografía de apariencia  | Número de PR | Nombre de Solución Preparada          | Fotografía de apariencia  |
|--------------|---------------------------------------|---|--------------|---------------------------------------|---|
| PR-078       | Ácido acético 3% V/V (26/06/2024)     |  | PR-115       | Hidróxido de sodio 0,1N (26/06/2024)  |  |
| PR-114       | Hidróxido de sodio 0,05N (26/06/2024) |  | PR-261       | Hidróxido de sodio 0,02N (26/06/2024) |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

## 4.2. Resultados de pruebas de funcionalidad

En el Anexo N°10 se adjuntan ejemplos de comprobantes de uso del medidor de pH utilizado para las pruebas de funcionalidad de la familia buffer e indicador de pH. Por otra parte, en el Anexo N°11 se adjuntan las fotografías de los virajes de color de las soluciones indicadoras en el tiempo uno con su comparación con la solución fresca y también, se adicionan los virajes de color de cada solución muestra en el tiempo tres y en el tiempo cinco o en su defecto en el último tiempo al que se les realizó su prueba de funcionalidad.

**Tabla 16.** Resultados de pruebas de funcionalidad de apariencia

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada | Cumple con prueba de funcionalidad e inspección visual (sí/no) |     |     |     |     |     | Observaciones                                    |
|--------------|------------------------------|--|-----|-----|-----|-----|-----|--|
|              |                              | T0   | T1  | T2  | T3  | T4  | T5  |  |
| PR-020       | Ácido nítrico 0,8N           | SÍ   | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad |
| PR-077       | Ácido acético 0,14 % V/V     | SÍ   | SÍ  | SÍ  | NO  | --- | --- | Se establece una duración de sesenta días        |
| PR-078       | Ácido acético 3% V/V         | ---  | --- | --- | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad |
| PR-081       | Ácido acético 6N             | SÍ   | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad |
| PR-082       | Ácido cítrico 0,4 % P/V      | SÍ   | NO  | --- | --- | --- | --- | Se establece una duración de un día              |
| PR-083       | Ácido clorhídrico 0,01 N     | SÍ   | NO  | --- | --- | --- | --- | Se establece una duración de un día              |
| PR-086       | Ácido clorhídrico 0,1N       | ---  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad |
| PR-113       | Hidróxido de sodio 0,01N     | SÍ   | SÍ  | SÍ  | NO  | --- | --- | Se establece una duración de sesenta días        |
| PR-114       | Hidróxido de sodio 0,05N     | ---  | --- | --- | NO  | --- | --- | Se establece una duración de sesenta días        |
| PR-115       | Hidróxido de sodio 0,1N      | ---  | --- | --- | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad |
| PR-208       | Hidróxido de sodio           | SÍ   | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de               |

|        |                                    |     |     |     |     |     |     |   |
|--------|------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|
|        | 10 M                               |     |     |     |     |     |     | funcionalidad   |
| PR-209 | Ácido clorhídrico 7M               | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-211 | Ácido cítrico 1:5                  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-224 | Fosfato dibásico de sodio TS       | SÍ  | NO  | --- | --- | --- | --- | Se analizará en un período posterior por actualización de su preparación en su documento PR |
| PR-244 | Fosfato dibásico de sodio saturado | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-261 | Hidróxido de sodio 0,02N           | --- | --- | --- | NO  | --- | --- | Se establece una duración de sesenta días   |
| PR-405 | Carbonato de potasio 15%           | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-470 | Ácido nítrico 1 en 100 (1 V/V)     | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 17.** Resultados de pruebas de funcionalidad de soluciones buffer

| Número de PR | Nombre                                    | Medición de pH |               |               |               |               |               | Observaciones        |
|--------------|---|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------|
|              |   | Tiempo 0       | Tiempo 1      | Tiempo 2      | Tiempo 3      | Tiempo 4      | Tiempo 5      |                      |
| PR-033       | Buffer amonio cloruro de amonio TS        | Muestra 10,77  | Muestra 10,81 | Muestra 10,72 | Muestra 10,84 | Muestra 10,69 | Muestra 10,81 | Continua al tiempo 6 |
|              |   | Fresca 10,77   | Fresca 10,68  | Fresca 10,79  | Fresca 10,71  | Fresca 10,77  |               |                      |
| PR-104       | Buffer ácido acético/acetato de amonio TS | Muestra 4,73   | Muestra 4,78  | Muestra 4,80  | Muestra 4,77  | Muestra 4,78  | Muestra 4,79  | Continua al tiempo 6 |
|              |   | Fresca 4,74    | Fresca 4,72   | Fresca 4,76   | Fresca 4,73   | Fresca 4,75   |               |                      |
| PR-105       | Buffer bórico pH 9,0                      | Muestra 9,00   | Muestra 9,00  | Muestra 9,01  | Muestra 9,08  | Muestra 9,03  | Muestra 9,05  | Continua al tiempo 6 |

|        |   |                  |                  |                  |                  |                  |                  |  |
|--------|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--|
|        |   |                  | Fresca<br>8,96   | Fresca<br>9,00   | Fresca<br>9,08   | Fresca<br>9,03   | Fresca<br>9,04   |  |
| PR-128 | Imidazol<br>pH 6,8<br>TS                                | Muestra<br>6,86  | Muestra<br>6,86  | Muestra<br>6,89  | Muestra<br>6,87  | Muestra<br>6,90  | Muestra<br>6,87  | Continua al<br>tiempo 6                |
|        |   | Muestra<br>6,82  | Fresca<br>6,81   | Fresca<br>6,80   | Fresca<br>6,81   | Fresca<br>6,89   | Fresca<br>6,87   |  |
| PR-200 | Buffer<br>pH 3,5<br>(metales<br>pesados<br>)            | Muestra<br>3,47  | Muestra<br>3,47  | Muestra<br>3,56  | Muestra<br>3,61  | Muestra<br>3,56  | Muestra<br>3,60  | Continua al<br>tiempo 6                |
|        |   | Muestra<br>3,50  | Fresca<br>3,47   | Fresca<br>3,53   | Fresca<br>3,57   | Fresca<br>3,52   | Fresca<br>3,55   |  |
| PR-455 | Buffer<br>amonio-<br>cloruro<br>de<br>amonio<br>pH 10,7 | Muestra<br>10,73 | Muestra<br>10,73 | Muestra<br>10,71 | Muestra<br>10,59 | Muestra<br>10,54 | Muestra<br>----- | Se establece<br>duración de 90<br>días |
|        |   | Muestra<br>10,69 | Fresca<br>10,65  | Fresca<br>10,60  | Fresca<br>10,61  | Fresca<br>10,62  | Fresca<br>-----  |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 18.** Resultados de prueba de funcionalidad de soluciones indicador de pH

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada   | Cumple con prueba de funcionalidad e inspección visual (sí/no) |     |     |     |     |       | Observaciones  |
|--------------|--------------------------------|--|-----|-----|-----|-----|-------|--|
|              |                                | T0   | T1  | T2  | T3  | T4  | T5    |  |
| PR-001       | 1-Naftol benceina TS           | NO   | --- | --- | --- | --- | ----- | Se analizará en un período posterior por cambio en prueba de funcionalidad |
| PR-059       | Rojo de metilo TS              | SÍ   | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ    | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad                           |
| PR-111       | Azul de bromotimol solución R2 | SÍ   | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ    | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad                           |
| PR-148       | Anaranjado de metilo TS        | SÍ   | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ    | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad                           |
| PR-149       | Azul de bromofenol TS          | SÍ   | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ    | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad                           |

|        |  |    |    |     |     |     |     |   |
|--------|--|----|----|-----|-----|-----|-----|---|
| PR-150 | Azul de bromotimol R1                                      | SÍ | NO | --- | --- | --- | --- | Diferencia de apariencia entre la muestra y solución fresca. Se analizará en un período posterior |
| PR-151 | Azul de bromotimol TS                                      | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-154 | Cristal violeta TS   | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-156 | Rojo cresol TS   | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | NO  | --- | Se establece una duración de noventa días   |
| PR-160 | Timolftaleína TS   | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-165 | Azul de timol TS   | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-167 | Rojo fenol TS  | SÍ | SÍ | NO  | --- | --- | --- | Se establece una duración de treinta días   |
| PR-168 | Verde bromocresol TS                                       | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-171 | Fenolftaleína  | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-270 | Solución de azul de bromofenol (para Alcohol Isopropílico) | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-458 | Azul de timol 1 en 100 en dimetilformamida                 | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |
| PR-469 | Azul de bromotimol 1%                                      | SÍ | SÍ | SÍ  | SÍ  | SÍ  | SÍ  | Pasa al tiempo seis del estudio de funcionalidad  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

### 4.3. Actualización de los documentos PR

Se actualizaron los documentos de preparación de las soluciones designadas para una duración de un día previo a la realización del estudio de funcionalidad que se encuentran en el Anexo 1 siguiendo el formato del Anexo 8. De igual forma, se actualizaron los documentos PR para las soluciones a las que se les

estableció su duración durante el estudio de funcionalidad que se indican previamente en las tablas de resultados de las pruebas de funcionalidad y se modifica la preparación de la solución Fosfato dibásico de sodio TS (PR-224)

## DISCUSIÓN

## **5. DISCUSIÓN**

### **5.1. Preparación y registro de soluciones**

En primer lugar, con relación a la preparación de las soluciones muestra y fresca se evidenciaron dos soluciones que mostraron problemas relacionadas a su preparación que corresponden a la solución Fosfato dibásico de sodio TS (PR-224) y la solución Azul de bromotimol R1 (PR-150) ambas se elaboraron siguiendo lo mencionado en sus documentos de preparación que se encuentran en el Anexo 4 y se registraron sus preparaciones en el programa del estudio de funcionalidad para la solución muestra en el caso de la solución Fosfato dibásico de sodio TS y para la solución muestra y fresca en el caso del Azul de bromotimol R1.

En el caso de la solución Fosfato dibásico de sodio TS se apreció que en la evaluación de la solución en el tiempo uno se evidenció la presencia de precipitado que no estaba presente en el tiempo cero. En base a esto, se revisó la preparación de la solución registrada y se comparó su documento de preparación interno del laboratorio con la información mencionada en la Farmacopea de los Estados Unidos N°40 encontrando una diferencia en el soluto utilizado para preparar la solución, ya que el documento PR indicaba utilizar el reactivo di-sodio hidrogenofosfato anhidro, mientras que la Farmacopea de los Estados Unidos N°40 señala que se debe utilizar reactivo di-sodio hidrogenofosfato heptahidrato grado reactivo ACS (24).

Por otra parte, la solución Azul de bromotimol R1 (PR-150) presentó los mismos resultados en sus pruebas de funcionalidad, pero diferencias entre la solución muestra y solución fresca en el examen visual, ya que tienen diferencias de color que se pueden apreciar en las imágenes de las tablas N°10 y N°14 de los resultados. Se volvieron a revisar los registros de preparación de ambas

soluciones y se determinó que la solución muestra al tener un color más turbio no está correctamente preparada detectándose un posible error en la preparación del hidróxido de sodio 0,02N que se utilizó para elaborar la solución indicadora, ya que la turbidez de la solución puede deberse a una mayor concentración del hidróxido de sodio adicionado.

Con relación a lo anterior, se tomó la decisión de analizar ambas soluciones en un período posterior del estudio de funcionalidad y modificar la preparación de la solución Fosfato dibásico de sodio TS en su documento PR cambiando la utilización del reactivo di-sodio hidrogenofosfato anhidro por el reactivo di-sodio hidrogenofosfato heptahidrato.

No se observaron diferencias en el examen visual de las otras soluciones preparadas para el estudio de funcionalidad, confirmando la correcta preparación de las soluciones muestras al compararlas con las soluciones frescas en apariencia y pruebas de funcionalidad. Se registraron cada una de las preparaciones en el REG-CC-208 Programa, registro y seguimiento de Estudio de Funcionalidad de Soluciones Preparadas. Se guardaron los registros de forma digital y física adjuntando las imágenes de la inspección visual de la preparación de las soluciones que son las que se encuentran en las tablas N°10 y N°14 de los resultados de este seminario de título.

## **5.2. Diferencias entre los resultados teóricos y experimentales de las soluciones indicadoras**

Algunas soluciones de la familia indicador de pH presentan diferencias en los virajes de color mencionados en el REG-CC-208 Programa, registro y seguimiento de Estudio de Funcionalidad de Soluciones Preparadas. Se considera que las pruebas de funcionalidad de las soluciones indicadoras se ejecutaron utilizando la cantidad de indicada de un mililitro de solución en un

medio de cincuenta mililitros de agua purificada, etanol, ácido acético o N´N dimetilformamida según lo especificado para cada solución en cada uno de los tiempos del estudio.

Las diferencias en los virajes de color fue un factor que se consideró desde el inicio del estudio y se determinó que en el caso de que las soluciones muestra presenten un viraje de color distinto al teórico esta información se reportaría en los registros de la prueba de funcionalidad, se almacenaría la solución y en el caso de que la solución fresca muestre los mismos resultados en la prueba de funcionalidad se mantendría la solución muestra y se evaluaría mensualmente resultados experimentales obtenidos del tiempo cero.

Una de estas soluciones es la solución Anaranjado de metilo TS, en donde sus resultados teóricos esperados eran rosada roja a pH 3,0, rosada naranja a pH 3,2 y amarilla a pH 4,4, mientras que los resultados experimentales fueron color amarillo anaranjado a pH 4,4 y naranja en los otros valores de pH realizando la prueba con un mililitro de solución en cincuenta mililitros de agua. Se corroboró la información del reactivo anaranjado de metilo grado ACS de la marca Merck en la página online oficial de Merck, de la cual se extrajo el certificado de análisis del reactivo y en el menciona que los virajes son rosa a pH 3,1 y amarillo a pH 4,4 (25).

Se realizó la prueba de funcionalidad de forma paralela a la solución muestra Anaranjado de metilo TS en condiciones distintas a las señaladas en el programa del estudio para evaluar si la solución en otros parámetros da los virajes de color esperados teóricamente, encontrando que al ejecutar la prueba de funcionalidad usando como máximo tres gotas de muestra en los cincuenta mililitros de agua purificada caliente, dando los virajes de color rosa anaranjado a pH 3,0, rosa anaranjado a pH 3,2 y amarillo a pH 4,4. La diferencia en los

resultados se debe a que en la literatura se menciona que el anaranjado de metilo tiene baja solubilidad en agua fría y alta solubilidad en agua caliente (26).

Con los cambios realizados a la prueba de funcionalidad la solución muestra presenta un color rosa anaranjado a pH 3,0 y 3,2, mientras que a pH 4,4 muestra un color amarillo que coinciden con los virajes de color teóricos que debe presentar la solución según lo informado en la literatura. Los resultados de la solución Anaranjado de metilo TS en el tiempo cinco realizando la prueba con tres gotas de muestra en cincuenta mililitros de agua caliente y los resultados usando un mililitro de muestra en cincuenta mililitros de agua purificada a temperatura ambiente, los resultados se ubican en el anexo N°11 en la tabla número 25.

Otras soluciones que presentan diferencias en los virajes de color son las que están preparadas a partir del reactivo azul de timol que son la solución Azul de timol TS (PR-165) y Azul de timol 1 en 100 en N´N dimetilformamida (PR-458) que deben dar color rosado a pH 1,2, color naranja a pH 2,2, color amarillo a pH 2,8 y color azul a pH 9,2 según lo informado en el REG-CC-208 Programa, registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas y en el certificado de análisis del reactivo indicador (27).

La solución Azul de timol TS con las condiciones indicadas para su prueba de funcionalidad que son un mililitro de solución en cincuenta mililitros de etanol p.a presenta a un pH 1,2 y 2,2 el color rosado, mientras que a pH 2,8 da color naranja y el ajuste a pH 9,2 da color amarillo. Por otra parte, la solución Azul de timol 1 en 100 en N´N dimetilformamida en las condiciones de su prueba que son un mililitro de solución en cincuenta mililitros de N´N dimetilformamida da color rojo-rosado oscuro a pH 1,2 y 2,2, color naranja a pH 2,8 y color amarillo al ajustar al pH 9,2.

Se realizaron las pruebas de funcionalidad de ambas soluciones en condiciones distintas a las de su prueba de funcionalidad para revisar la obtención de los resultados teóricos y en el caso de la solución Azul de timol TS se disminuyó la cantidad de la muestra utilizada para la prueba de funcionalidad a tres gotas de muestra en cincuenta mililitros de etanol p.a obteniendo los resultados esperados según el certificado de análisis del reactivo. Por otra parte, la solución Azul de timol 1 en 100 en dimetilformamida consiguió los resultados esperados utilizando tres gotas de muestra en un medio de treinta mililitros de de agua purificada con veinte mililitros de N´N dimetilformamida p.a.

Los resultados conseguidos en ambas soluciones en base a los cambios realizados a las pruebas de funcionalidad tienen relación al efecto de la cantidad de muestra utilizada al pH del medio en que se ejecuta la prueba y la dificultad de viraje de color de algunos indicadores al estar muy concentrados. Por otra parte, ambas soluciones presentan los mismos virajes de color, aunque en distintas tonalidades y esto se debe principalmente a la solubilidad de la muestra, ya que el reactivo azul de timol es soluble en alcohol y en soluciones alcalinas diluidas y por eso, se ajustó la prueba del Azul de timol 1 en 100 en N´N dimetilformamida diluyendo el medio de la prueba (26).

Los resultados de las pruebas de funcionalidad de ambas soluciones con los cambios realizados en sus pruebas de funcionalidad recientemente mencionados se ubican en el anexo N°11, en donde, se ubican los resultados experimentales obtenidos en el tiempo cinco ejecutando la prueba según lo indicado en el programa del estudio de funcionalidad y también, están presentes los resultados ejecutando las pruebas con los cambios mencionados que son tres gotas de muestra en cincuenta mililitros de etanol para la solución Azul de timol TS y tres gotas de muestra en cincuenta mililitros de N´N dimetilformamida diluida. Los virajes de color de la solución Azul de timol TS se ubican específicamente en el anexo N°11 en la tabla número 32, mientras que

los resultados de la solución Azul de timol 1 en 100 en N´N dimetilformamida están en el Anexo N°11 en la tabla número 37.

Otras soluciones que presentan diferencias con lo mencionado en el programa son las elaboradas con el reactivo azul de bromofenol que son las soluciones Azul de bromofenol TS y Solución de azul de bromofenol (para alcohol isopropílico) en ambos casos la diferencia está en el ajuste al pH 3,4, en donde según el programa la solución debe tener un color verde, no obstante, el resultado experimental muestra un color amarillo. En base a lo anterior, se revisó el certificado de análisis del reactivo indicador el cual menciona dos virajes de pH que son amarillo verdoso a pH 3,0 y azul violáceo a pH 4,6, por lo que, se acepta que la solución sea amarilla a pH 3,4 (28).

Las otras soluciones indicadoras no tienen diferencias entre los resultados teóricos y experimentales de los cambios de color a sus respectivos ajustes de pH, a excepción de la solución Azul de bromotimol solución R2 que da una coloración más oscura en los dos ajustes de pH al utilizar un mililitro de muestra para la prueba de funcionalidad mostrando un amarillo café a pH 5,8 y azul marino a pH 7,6, mientras que utilizando solamente tres gotas de muestra da una tonalidad más clara en ambos virajes de color.

### **5.3. Realización y registro de pruebas de funcionalidad**

Las pruebas de funcionalidad de las soluciones preparadas se realizaron tal como se estipulaba mensualmente en un período de tiempo de cinco días antes o cinco días después respecto a su fecha de preparación en el tiempo cero y en el tiempo cero solamente una solución se descartó por su prueba de funcionalidad que fue la solución 1- Naftolbenceína TS (PR-001), ya que siguiendo el programa implementado se ajustó a un pH de 0,0 y 0,8, en donde

debían presentar los colores verde y amarillo respectivamente, no obstante, la solución no varió de color durante la ejecución de la prueba.

Se revisó el certificado de análisis del reactivo indicador, el cual mostró que el ajuste debe ser a pH 8,0 color apricot y pH 9,6 color azul turquesa, por lo que, se determinó evaluar la solución indicadora en un período posterior del estudio de funcionalidad siguiendo los rangos de pH mencionados en el certificado de análisis manteniendo la cantidad de la muestra de un mililitro en cincuenta mililitros de ácido acético glacial grado ACS (29).

Es importante mencionar que los frascos que contienen las soluciones del estudio solo se abrieron al momento de realizar la evaluación mensual de la solución con el objetivo de minimizar lo más posible las alteraciones de las soluciones por efectos ambientales y no se abrieron los frascos que contenían la contramuestra de cada solución. Esto último, es relevante para la inspección visual, ya que en el caso de evidenciar precipitado en la solución muestra y en su respectiva contramuestra que no ha sido expuesta a factores externo se puede descartar una posible contaminación de la muestra y, además comprobar que la inestabilidad de la solución se da tanto para la solución expuesta al medio ambiente como para la que no está expuesta.

En el tiempo uno del estudio de funcionalidad dos soluciones pertenecientes a la familia de apariencia no cumplieron con su prueba que son el Ácido cítrico 0,4% P/V (PR-082) y el Ácido clorhídrico 0,01N (PR-083), ambas soluciones tienen el factor en común de que son soluciones de baja concentración, es decir, la cantidad de soluto utilizado para su elaboración es mucho menor a la cantidad de disolvente. En la prueba de funcionalidad ninguna de las dos soluciones mostró variabilidad de color, pero ambas presentaron precipitado

visible en la parte inferior del frasco de vidrio ámbar que estaba en la solución muestra y su contramuestra.

Se establece una duración de un día para las dos soluciones previamente mencionadas por su baja estabilidad que muestra relación con la concentración de la solución, ya que se puede inferir que las soluciones diluidas presentan una mayor inestabilidad. Un estudio de estabilidad realizado a treinta y cinco soluciones químicas publicado el año 2003 corrobora esta información, ya que según Nogueira y Serodio (30) “En general las soluciones más diluidas presentaron una estabilidad decreciente en relación con la concentración inicial, en donde el menor contenido de ácido de las soluciones sugiere una mayor vulnerabilidad a factores externos.”

En el tiempo dos del estudio de funcionalidad solamente la solución Rojo fenol TS (PR-167) no cumplió con su prueba de funcionalidad, esta solución muestra presentó variaciones en apariencia y funcionalidad, ya que en su prueba de indicador de pH la solución debía dar un color amarillo a pH 6,8, color naranja a pH 7,0 y color rojo a pH 8,2, no obstante, en el tiempo dos la solución dio color amarillo a pH 6,8 y 7,0, mientras que a pH 8,2 mostró un color anaranjado. Por otra parte, la solución no cumplió el examen visual por evidenciarse en la muestra un cambio en el color basal de la solución porque en el tiempo cero era de color naranja, pero en el tiempo dos fue de color amarillo y la solución fresca que fue elaborada en el tiempo uno es de color naranja, tal como se evidencia en la siguiente imagen.



**FIGURA 3.** Inspección visual del Rojo fenol TS en el tiempo dos.

**Fuente:** Elaboración propia

Se estableció una duración de treinta días a la solución Rojo fenol TS derivado del incumplimiento de la solución en su prueba de funcionalidad e inspección visual por el cambio de color basal de la solución muestra y su respectiva contramuestra que pasaron de color naranja a amarillo. Estos resultados muestran una inestabilidad de la solución a los factores externos porque "Los compuestos fenólicos, a menudo son extremadamente sensibles al medio ambiente, la temperatura, el oxígeno y la luz, pueden convertirse en la razón de su degradación" (31).

En el tiempo tres del estudio de funcionalidad cuatro soluciones no cumplieron su prueba de funcionalidad que son Hidróxido de sodio 0,01 N (PR-113), Hidróxido de sodio 0,05 N (PR-114), Hidróxido de sodio 0,02 N (PR-261) y Ácido acético 0,14% v/v (PR-077), todas corresponden a soluciones de la familia de apariencia de menor concentración y evidenciaron precipitado en la inspección visual. En el caso de los hidróxidos de sodio se analizó en primer lugar el menos concentrado que es el hidróxido de sodio 0,01N y como no cumplió su prueba de funcionalidad se revisó el que le sigue en concentración y así sucesivamente hasta llegar al Hidróxido de sodio 0,1 N (PR-115) que fue la solución de este reactivo que no mostró precipitado.

Las cuatro soluciones que evidenciaron precipitado en el examen visual son un caso similar a las soluciones ácido cítrico 0,4% P/V y ácido clorhídrico 0,01N que se mencionaron previamente, ya que todas estas soluciones son de baja concentración y evidenciaron precipitado. En el caso de las soluciones elaboradas con el reactivo hidróxido de sodio según Nogueira y Serodio (30) “Las soluciones básicas, como el hidróxido de sodio (0,2 y 5 M) y amoníaco (5 y 10 M), resultaron ser sensibles al dióxido de carbono atmosférico y presentaba una fecha de expiración de 5 y 3 meses, respectivamente”.

En relación con lo mencionado anteriormente, se puede apreciar que las soluciones de hidróxido de sodio 0,2M y 5 M del estudio referenciado se les establece una duración de cinco meses y considerando que son soluciones más concentradas que el hidróxido de sodio 0,01N, 0,02N y 0,05N, por lo que tiene sentido que estas últimas soluciones tengan una menor estabilidad estableciéndoles una duración de sesenta días, es decir, dos meses (30).

La solución Rojo Cresol TS(PR-156) no cumplió con su prueba de funcionalidad en el tiempo cuatro al no presentar un color rojo anaranjado al ajustar la solución a pH 0,0 mostrándose un color rosado pálido, mientras que los ajustes a pH 7,2 y pH 8,8 tampoco dan los resultados obtenidos en los tiempos previos del estudio presentando tonalidades más claras de ambos virajes de color evidenciando la degradación de la solución. Es importante mencionar que el reactivo indicador Rojo Cresol es un colorante trifenilmetano del cual, se tiene escasa información en la literatura acerca de su biodegradación al compararlo con otras familias de colorantes (32).

El Rojo Cresol se utiliza como colorante y como indicador de pH y su fotodegradación se ve influenciada por factores externos como la luz lo que genera en la solución una pérdida de color que se evidenciaron en la prueba de funcionalidad en el tiempo cuatro. La fotodegradación por la luz depende directamente de la intensidad de la luz y el tiempo de exposición a esta misma que en el caso de esta solución es de ciento veinte días. Por otra parte, el pH de la solución es otro factor que influye en la inestabilidad de la solución porque las alteraciones en el pH basal de la solución producto del tiempo incide en su espectro de absorción y con ello, se afectan la funcionalidad de la solución (33).

Otra solución que no cumplió con su prueba de funcionalidad en el tiempo cuatro y, por lo tanto, se le estableció una duración de noventa días es la solución *Buffer* amonio-cloruro de amonio pH 10,7 (PR-455) de la familia *buffer*. Para cumplir con su prueba esta solución debe tener un pH en el rango de 10,55 a 10,84 midiendo la alícuota a una temperatura de veinte a veinticinco grados Celsius, no obstante, en el tiempo cuatro la solución buffer presento un pH de 10,54 lo que denota su pérdida de funcionalidad, aunque no mostró cambios en la inspección visual.

Durante la realización del estudio de funcionalidad se evidenció experimentalmente que las soluciones buffer que han sido elaboradas con amoníaco en solución al 25% presentaban una mayor alteración por el dióxido de carbono ambiental, ya que las muestras extraídas de las soluciones *buffer* amonio-cloruro de amonio TS y *buffer* amonio-cloruro de amonio pH 10,7 mostraron una mayor variedad de los resultados en cada uno de los tiempos del estudio a diferencia de las otras soluciones amortiguadoras que presentaron resultados lineales y constantes. Es importante mencionar que la muestra se analizó de forma inmediata luego de su extracción para evitar la exposición al medio ambiente.

De la información anterior, se puede inferir que la muestra extraída de la solución *Buffer* amonio-cloruro de amonio pH 10,7 de aproximadamente veinte mililitros presentaba rápidas alteraciones químicas al exponerse al medio ambiente lo que influyó en la variación de sus resultados y en su inestabilidad al tiempo cuatro porque las soluciones que contienen amoniaco o sus derivados tienden a absorber el dióxido de carbono ambiental y por ello, estas soluciones se utilizan para frenar la contaminación ambiental al capturar el dióxido de carbono (34).

Se realizaron los registros de todas las pruebas de funcionalidad desde el tiempo cero al tiempo cinco en formato digital y físico, se adjuntaron en la parte posterior de los registros de las pruebas buffer los comprobantes de uso del medidor de pH y en el caso de los registros para las pruebas indicadoras de pH se adjuntó los comprobantes de uso del medidor de pH y las fotografías a color de los virajes de pH. Los registros de las pruebas de funcionalidad han permitido hacer un seguimiento del estudio y con ello, evidenciar los resultados derivados de este mismo para actualizar la información de duración de la solución en sus documentos PR y en las etiquetas de las soluciones preparadas.

#### **5.4. Análisis de resultados y actualización de documentos de preparación**

La revisión de los registros de preparación de las soluciones incluidas en el estudio de funcionalidad y de las pruebas mensuales de funcionalidad han aprobado la duración de las soluciones que hasta el tiempo cinco del estudio no han cumplido con su prueba de funcionalidad y/o inspección visual en algún tiempo específico del estudio, mientras que las soluciones que

pasaron al último tiempo del estudio, es decir, el tiempo seis se les establecerá una duración de seis meses en el caso de cumplir con su prueba de funcionalidad y cinco meses para las soluciones que no cumplan con su prueba de funcionalidad en el tiempo cinco.

En base a los resultados obtenidos, se actualizaron los documentos de preparación de las soluciones incluidas en el primer período del estudio de funcionalidad a las cuales se les determinó su tiempo de estabilidad y se adicionó en sus documentos de preparación la duración de las soluciones con sus respectivas condiciones de almacenamiento.

## **CONCLUSIONES**

## **6. CONCLUSIONES**

Con el estudio realizado sobre la implementación del programa para el estudio de funcionalidad de soluciones preparadas del área de control de calidad, se puede concluir que los resultados obtenidos tributan a la calidad analítica y para su obtención se siguieron una serie de etapas relacionadas con la preparación de las soluciones muestras y frescas, inspección visual y pruebas de funcionalidad, registros de preparación, registros de pruebas de funcionalidad y actualización de los documentos de preparación de las soluciones adicionando las condiciones de almacenamiento y duración de la solución.

Los registros físicos y digitales del programa para el registro de pruebas de funcionalidad permitieron validar los resultados del estudio de funcionalidad al dejar constancia de la preparación de las soluciones con la ejecución de sus pruebas mensuales lo que permitió actualizar los documentos de preparación adicionando su fecha de vencimiento en las condiciones de almacenamiento del estudio que han sido vidrio ámbar a temperatura ambiente.

Las soluciones preparadas en el área de control de calidad ahora pueden contener en su etiqueta la información de su fecha de vencimiento derivada del estudio de funcionalidad y de esta forma, el laboratorio Milab puede almacenar y utilizar las soluciones preparadas por el área de control de calidad según la fecha de expiración mencionada en su etiquetado siguiendo la duración en meses presentada en su documento de preparación, denominado en el laboratorio Milab como documento PR.

## **REFERENCIAS BIBLOGRÁFICAS**

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quienes Somos – Milab [Internet]. Milab.cl. [citado el 28 de abril de 2024]. Disponible en: <https://milab.cl/quienes-somos/>
2. Decreto 3. www.bcn.cl/leychile [Internet]. Biblioteca del Congreso Nacional | Ley Chile; [citado el 1 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1026879&idParte=&idVersion=>
3. USP. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 40-NF35). Estados Unidos; noviembre del 2016. p. 1547-2638
4. Norma Técnica N° 127 de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para la Industria de Productos Farmacéuticos. Santiago; enero del 2012.
5. Norma Técnica N° 139 de Buenas Prácticas de Laboratorio, relacionada con el Decreto Supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud, mediante el cual se aprobó el reglamento del Sistema nacional de control de productos farmacéuticos de uso humano. Santiago; junio del 2012.
6. Norma Técnica N° 129 “Guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile y su anexo”. Santiago; enero del 2012.
7. Timberlake W. y C Timberlake K. Química [Internet]. Naucalpan de Juárez: Pearson Educación, 2008 [citado el 24 de mayo de 2024]. 376-383 p. Disponible en: <https://elibro-net.recursosbiblioteca.unab.cl/es/lc/consorciochile/titulos/74156>
8. Murphy C.J. E. Bursten B. y J. Murphy C. Química: la ciencia central [Internet]. Naucalpan de Juárez: Pearson Educación, 2009 [citado el 24 de mayo de 2024]. 541 p. Disponible en: <https://elibro-net.recursosbiblioteca.unab.cl/es/lc/consorciochile/titulos/39530>
9. Petrucci R.H. Madura J.D. y Herring F.G. Química general: principios y aplicaciones modernas [Internet]. México, D.F: Pearson Educación, 2011 [citado el 25 de mayo de 2024]. 698-705 p. Disponible en: <https://elibro-net.recursosbiblioteca.unab.cl/es/lc/consorciochile/titulos/53908>
10. Satie Sato T, Moreira de Medeiros T, Prochnau IS. DETERMINAÇÃO DO PERÍODO DE ESTABILIDADE DE SOLUÇÕES VOLUMÉTRICAS

ROTINEIRAMENTE UTILIZADAS EM LABORATÓRIOS DE ANÁLISES QUÍMICAS . (Portuguese). Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR [Internet]. 2022 Sep [citado el 25 de mayo de 2024];26(3):1044–52. Available from:<https://search-ebSCOhost-com.recursosbiblioteca.unab.cl/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=160318877&lang=es&site=eds-live&scope=site>

11. Europe CO, editor. European pharmacopoeia. 10° ed. Strasbourg: Council of Europe; 2019. 609 p.
12. Ball, D. and J. Key. (2014). *Introductory Chemistry – 1st Canadian Edition*. Victoria, B.C.: BCcampus. Retrieved from <https://opentextbc.ca/introductorychem>
13. Decreto 725. [www.bcn.cl/leychile](http://www.bcn.cl/leychile) [Internet]. Biblioteca del Congreso Nacional | Ley Chile; [citado el 2 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=5595>
14. What we do [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2023 [citado el 2 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/what-we-do>
15. Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Requirements—Records and reports [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2022 [citado el 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practice-requirements-records-and-reports>
16. 21 CFR 58.83 -- reagents and solutions [Internet]. ECFR.gov. [citado el 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-1/subchapter-A/part-58/subpart-E/section-58.83>
17. Instituto de Salud Pública de Chile [Internet]. Gob.cl. [citado el 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/anamed/establecimientos-farmaceuticos-y-cosmeticos/actividades-de-inspeccion-fiscalizacion-y-control/>
18. ISP Chile - FDA, Confidentiality Commitment (English) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2018 [citado el 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/international-programs/confidentiality-commitments/isp-chile-fda-confidentiality-commitment-english>

19. 21 CFR part 211.137 -- current good manufacturing practice for finished pharmaceuticals [Internet]. Ecf.gov. [citado el 3 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>
20. Sakiroff L-M, Chennell P, Yessaad M, Pereira B, Bouattour Y, Sautou V. Evaluation of color changes during stability studies using spectrophotometric chromaticity measurements versus visual examination. Sci Rep [Internet]. 2022 [citado el 5 de junio de 2024];12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-13025-3>
21. Harris D. Quantitative Chemical Analysis. 8<sup>a</sup> ed. California: W.H. Freeman and Company, 2010. 219 p.
22. 21 CFR 211.166 -- stability testing [Internet]. Ecf.gov. [citado el 5 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211/subpart-I/section-211.166>
23. 21 CFR 211.194 -- laboratory records [Internet]. Ecf.gov. [citado el 5 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211/subpart-J/section-211.194>
24. USP. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 40-NF35). Estados Unidos; noviembre del 2016. p. 2595
25. Merckmillipore.com. [citado el 2 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.merckmillipore.com/CL/es/product/Methyl-orange-C.I.-13025,MDA\\_CHEM-101322?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.bing.com%2F#anchor\\_COA](https://www.merckmillipore.com/CL/es/product/Methyl-orange-C.I.-13025,MDA_CHEM-101322?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.bing.com%2F#anchor_COA)
26. USP. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 40-NF35). Estados Unidos; noviembre del 2016. p. 2635
27. Sigmaaldrich.com. [citado el 2 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.sigmaaldrich.com/certificates/sapfs/PROD/sap/certificate\\_pdfs/COF\\_A/Q14/114545-25G0000302459.pdf](https://www.sigmaaldrich.com/certificates/sapfs/PROD/sap/certificate_pdfs/COF_A/Q14/114545-25G0000302459.pdf)
28. Merckmillipore.com. [citado el 2 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.merckmillipore.com/CL/es/product/Bromophenol-blue,MDA\\_CHEM-108122?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.bing.com%2F#anchor\\_COA](https://www.merckmillipore.com/CL/es/product/Bromophenol-blue,MDA_CHEM-108122?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.bing.com%2F#anchor_COA)

29. Merckmillipore.com. [citado el 2 de octubre de 2024]. Disponible en: [https://www.merckmillipore.com/CL/es/product/1-Naphtholbenzein,MDA\\_CHEM-106202?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.bing.com%2F#anchor\\_COA](https://www.merckmillipore.com/CL/es/product/1-Naphtholbenzein,MDA_CHEM-106202?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.bing.com%2F#anchor_COA)
30. Nogueira JMF, Serôdio P. Determination of the expiration date of chemical solutions. Accreditation Qual Assur [citado el 4 de octubre de 2024]. 2003;8(5):231–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00769-003-0588-x>
31. Shi L, Zhao W, Yang Z, Subbiah V, Suleria HAR. Extraction and characterization of phenolic compounds and their potential antioxidant activities. Environ Sci Pollut Res Int [citado el 5 de octubre de 2024]. 2022;29(54):81112–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-022-23337-6>
32. Nor NM, Hadibarata T, Zubir MMFA, Lazim ZM, Adnan LA, Fulazzaky MA. Mechanism of triphenylmethane Cresol Red degradation by *Trichoderma harzianum* M06. Bioprocess Biosyst Eng [citado el 7 de octubre de 2024]. 2015;38(11):2167–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00449-015-1456-x>
33. Groeneveld I, Kanelli M, Ariese F, van Bommel MR. Parameters that affect the photodegradation of dyes and pigments in solution and on substrate – An overview. Dyes Pigm [citado el 7 de octubre de 2024]. 2023;210(110999):110999. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143720822009214>
34. Chen H, Dou B, Song Y, Xu Y, Wang X, Zhang Y, et al. Studies on absorption and regeneration for CO<sub>2</sub> capture by aqueous ammonia. Int J Greenhouse Gas Control [citado el 8 de octubre de 2024]. 2012;6:171–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1750583611002271>

**ANEXOS**

## ANEXO 1: SOLUCIONES CON UN DÍA DE DURACIÓN

Este anexo contiene información relacionada a las ciento dieciocho soluciones que fueron excluidas del estudio de funcionalidad de soluciones preparadas en el área de control de calidad del laboratorio Milab porque la información de la literatura menciona que tienen una estabilidad de un día y/o porque se le da un escaso uso en el laboratorio a la solución. El anexo uno presenta desde la tabla uno hasta la tabla dos.

**Tabla N°1 del Anexo 1.** Soluciones TS con duración de un día

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada                                     | Clasificación |
|--------------|--|---------------|
| PR-002       | CLORURO DE MERCURIO 0,27 % P/V                                   | TS            |
| PR-003       | 3 METIL-2-BENZOTIAZOLILONA HIDRAZONA CLORHIDRATO EN METANOL 90 % | TS            |
| PR-025       | ACIDO SULFÁMICO 2,5 % P/V  | TS            |
| PR-027       | ACIDO SULFÚRICO TS   | TS            |
| PR-032       | METABISULFITO DE SODIO 1:20                                      | TS            |
| PR-039       | AMARILLO DE DIMETILO 0,2 % P/V TS                                | TS            |
| PR-047       | HEXACIANOFERRATO POTASICO III 2% P/V                             | TS            |
| PR-055       | N-(1NAFTIL)ETILDIAMINA DICLORHIDRATO 0,5% P/V                    | TS            |
| PR-057       | NITRITO DE SODIO 0,5 % P/V                                       | TS            |
| PR-060       | SOLUCIÓN ALCOHÓLICA DE NINHIDRINA 0,5 % P/V                      | TS            |
| PR-062       | SOLUCIÓN REVELADORA DE NEOMICINA SULFATO                         | TS            |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| PR-063 | SOLUCIÓN REVELADORA DE BACITRACINA PARA BACITRACINA CON NEOMICINA UNGÜENTO DERMICO (MONTICINA) | TS |
| PR-070 | SULFURO DE SODIO TS  | TS |
| PR-073 | 1-NAFTOL 4 % EN METANOL  | TS |
| PR-074 | IODURO DE POTASIO 10 % P/V   | TS |
| PR-109 | CLORURO DE MERCURIO TS   | TS |
| PR-112 | SOLUCIÓN REVELADORA PARA ERITROMICINA ETILSUCCINATO  | TS |
| PR-124 | NITRITO DE SODIO 10% P/V   | TS |
| PR-127 | IODURO DE MERCURIO-POTASIO ALCALINO TS (REACTIVO NESSLER"S)                                    | TS |
| PR-140 | SOLUCIÓN INDICADORA DE FERROINA  | TS |
| PR-143 | IODURO DE POTASIO TS   | TS |
| PR-145 | ACETATO DE MERCURIO TS   | TS |
| PR-152 | AZUL DE ORACET B TS (INDICADOR)  | TS |
| PR-162 | ACETATO DE MERCURIO 5 %  | TS |
| PR-166 | EOSINA A TS. (INDICADOR)   | TS |
| PR-169 | ESTÁNDAR DE HIERRO 10 ppm  | TS |
| PR-202 | SOLUCIÓN TIOACETAMIDA/GLICERINA BASE TS  | TS |
| PR-213 | BISULFITO DE SODIO 5 %   | TS |
| PR-219 | SOLUCÓN ESTANDAR CLORURO 5 ppm   | TS |
| PR-220 | COBALTO ACETATO URANILO TS   | TS |
| PR-222 | FERRICIANURO DE POTASIO TS   | TS |
| PR-223 | FERROCIANURO DE POTASIO TS   | TS |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| PR-226 | IODURO DE POTASIO SATURADO                                 | TS |
| PR-228 | PERIODATO DE SODIO 2,14 %                                  | TS |
| PR-230 | REACTIVO DE MAYER TS                                       | TS |
| PR-234 | SULFATO DE POTASIO 0,0181 %                                | TS |
| PR-239 | ESTÁNDAR SULFATO 100 ppm                                   | TS |
| PR-242 | IODURO DE POTASIO/ALMIDON (SOLU. REVELADORA)               | TS |
| PR-245 | ACETATO DE MERCURIO 3,19%                                  | TS |
| PR-246 | SULFATO DE POTASIO R1                                      | TS |
| PR-251 | HEXACIANOFERRATO POTASICO II 5,3%                          | TS |
| PR-253 | SOLUCIÓN DE YODO + IODURO DE POTASIO TS                    | TS |
| PR-258 | SULFATO DE POTASIO 10ppm                                   | TS |
| PR-263 | 2,6-DICLOROFENOLINDOFENOL 0,1 %                            | TS |
| PR-265 | ACIDO TANICO 10%   | TS |
| PR-280 | IODURO DE POTASIO 20 %                                     | TS |
| PR-284 | SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CALCIO ALCOHÓLICO 100 ppm             | TS |
| PR-285 | SOLUCIÓN ESTÁNDAR DE CALCIO 100 ppm                        | TS |
| PR-293 | SULFATO DE MAGNESIO 25 % EN H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | TS |
| PR-294 | SOLUCIÓN DIOXANO-ANHÍDRIDO ACÉTICO                         | TS |
| PR-321 | REACTIVO TIOACETAMIDA (METALES PESADOS) BP                 | TS |
| PR-409 | SOLUCIÓN DE REVELADO LEVONORGESTREL+ETINILESTRADIOL        | TS |
| PR-410 | SOLUCIÓN REVELADORA DESOGESTREL                            | TS |

|        |   |    |
|--------|---|----|
| PR-411 | SOLUCIÓN REVELADORA DESOGESTREL+ETINILESTRADIOL                             | TS |
| PR-413 | SOLUCIÓN REVELADORA GESTODENO+ETINILESTRADIOL                               | TS |
| PR-415 | SOLUCION STOCK DE 4-CLORONITROBENCENO PARA DETERMINACION DE PLATOS TEORICOS | TS |
| PR-416 | SOLUCION STOCK DE FENOL PARA DETERMINACION DE PLATOS TEORICO                | TS |
| PR-417 | SOLUCION STOCK DE NAFTALENO PARA DETERMINACION DE PLATOS TEORICOS           | TS |
| PR-418 | SOLUCION PLATOS TEORICOS SYMMETRY   | TS |
| PR-419 | SOLUCION PARA DETERMINACION DE PLATOS TEORICOS PUROSPHER R STAR HIBAR R     | TS |
| PR-420 | SOLIUCION STOCK DE TOLUENO PARA DETERMINACION DE PLATOS TEORICOS            | TS |
| PR-421 | SOLUCION STOCK DE URACILO PARA DETERMINACION DE PLATOS TEORICOS             | TS |
| PR-422 | SOLUCIÓN REVELADORA DROSPIRENONA ETINILESTRADIOL                            | TS |
| PR-423 | COBALNITRITO DE SODIO TS  | TS |
| PR-427 | PERÓXIDO DE HIDRÓGENO TS  | TS |
| PR-437 | SOLUCIÓN DE YODOBISMUTATO DE POTASIO  | TS |
| PR-438 | YODURO DE POTASIO 40 % P-V  | TS |
| PR-439 | SOLUCIÓN REVELADORA DE NINHIDRINA   | TS |
| PR-445 | NITRATO DE LANTANO TS   | TS |
| PR-448 | SOLUCIÓN REVELADORA DE NITROFURFURAL (NITROFURANTOÍNA)                      | TS |
| PR-460 | NINHIDRINA TS   | TS |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°2 del Anexo 1. Soluciones CS con duración de un día**

| <b>Número de PR</b> | <b>Nombre de Solución Preparada</b> | <b>Clasificación</b> |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------|
| PR-175              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B           | CS                   |
| PR-176              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B6          | CS                   |
| PR-177              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B9          | CS                   |
| PR-178              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B7          | CS                   |
| PR-179              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN Y           | CS                   |
| PR-180              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN Y6          | CS                   |
| PR-181              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN Y7          | CS                   |
| PR-182              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN Y5          | CS                   |
| PR-183              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN Y4          | CS                   |
| PR-184              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN Y3          | CS                   |
| PR-185              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN BY          | CS                   |
| PR-186              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN BY5         | CS                   |
| PR-187              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN BY6         | CS                   |
| PR-188              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN BY7         | CS                   |
| PR-189              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN BY4         | CS                   |
| PR-190              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN GY          | CS                   |
| PR-191              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN GY2         | CS                   |
| PR-192              | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN GY4         | CS                   |

|        |                             |    |
|--------|-----------------------------|----|
| PR-193 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN GY5 | CS |
| PR-194 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN GY6 | CS |
| PR-195 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN GY7 | CS |
| PR-196 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN R   | CS |
| PR-197 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN R4  | CS |
| PR-198 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN R6  | CS |
| PR-272 | ESTÁNDAR OPALESCENCIA       | CS |
| PR-273 | OPALESCENCIA R I            | CS |
| PR-274 | OPALESCENCIA R II           | CS |
| PR-275 | OPALESCENCIA R III          | CS |
| PR-276 | OPALESCENCIA R IV           | CS |
| PR-297 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN GY3 | CS |
| PR-298 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN GY1 | CS |
| PR-301 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B1  | CS |
| PR-302 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B2  | CS |
| PR-303 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B3  | CS |
| PR-304 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B5  | CS |
| PR-305 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B8  | CS |
| PR-306 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN BY2 | CS |
| PR-307 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN BY3 | CS |
| PR-308 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN R2  | CS |

|        |                                       |    |
|--------|---------------------------------------|----|
| PR-309 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN R3            | CS |
| PR-310 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN R5            | CS |
| PR-311 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN R7            | CS |
| PR-312 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN Y2            | CS |
| PR-313 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B4            | CS |
| PR-317 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN A ( DAPIRONA) | CS |
| PR-318 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN B ( DAPIRONA) | CS |
| PR-319 | SOLUCIÓN DE COMPARACIÓN C ( DAPIRONA) | CS |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

## **ANEXO 2: SOLUCIONES DEL ESTUDIO DE FUNCIONALIDAD QUE NO PERTENECEN PRIMER PERÍODO DEL ESTUDIO**

El siguiente anexo contiene desde la tabla N°3 hasta la tabla N°16, en las cuales se otorga información sobre las soluciones con su respectiva clasificación y tipo de familia que están incluidas en el estudio de funcionalidad de soluciones preparadas en los períodos dos, tres y cuatro, por lo que, no se analizarán en este seminario de título que abarca el período uno hasta el tiempo cinco.

**Tabla N°3 del Anexo 2.** Soluciones de la familia azúcar reductor

| <b>Número de PR</b> | <b>Nombre de Solución Preparada</b> | <b>Clasificación</b> | <b>Tipo de Familia a la que pertenece</b> |
|---------------------|-------------------------------------|----------------------|---|
| PR-034              | CITRATO CÚPRICO SOLUCIÓN            | TS                   | Azúcar Reductor                           |
| PR-126              | REACTIVO FEHLING                    | TS                   | Azúcar Reductor                           |

|        |   |    |                 |
|--------|---|----|-----------------|
| PR-256 | AZUL DE METILENO TS (INDICADOR)           | TS | Azúcar Reductor |
| PR-433 | SOLUCIÓN DE REVELADO: LACTOSA MONOHIDRATO | TS | Azúcar Reductor |
| PR-464 | CITRATO CÚPRICO ALCALINO                  | TS | Azúcar Reductor |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°4 del Anexo 2.** Soluciones de la familia cloruros

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada          | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|---------------------------------------|---------------|------------------------------------|
| PR-061       | ESTÁNDAR DE CLORURO 100ppm            | TS            | Cloruros                           |
| PR-123       | NITRATO DE PLATA TS                   | TS            | Cloruros                           |
| PR-199       | ACIDO CLORHÍDRICO 0,02 N              | TS            | Cloruros                           |
| PR-267       | NITRATO DE PLATA 1,7 % R2             | TS            | Cloruros                           |
| PR-268       | NITRATO DE PLATA 4,25 % R1            | TS            | Cloruros                           |
| PR-288       | CLORURO DE SODIO 500 ppm              | TS            | Cloruros                           |
| PR-322       | SOLUCION DE NITRATO DE PLATA 0,1 N TS | TS            | Cloruros                           |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°5 del Anexo 2.** Soluciones de la familia dicromatos

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada   | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|--------------------------------|---------------|------------------------------------|
| PR-040       | DICROMATO DE POTASIO 0,5 % P/V | TS            | Dicromato                          |
| PR-221       | DICROMATO DE POTASIO 10,6 %    | TS            | Dicromato                          |

|        |                               |    |           |
|--------|-------------------------------|----|-----------|
| PR-254 | DICROMATO DE POTASIO 7,5 % TS | TS | Dicromato |
| PR-255 | DICROMATO DE POTASIO 0,2 M    | TS | Dicromato |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°6 del Anexo 2.** Soluciones de la familia EDTA

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada          | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|---------------------------------------|---------------|------------------------------------|
| PR-157       | NEGRO ERIOCROMO TS (INDICADOR)        | TS            | EDTA                               |
| PR-164       | DITIZINA TS (INDICADOR)               | TS            | EDTA                               |
| PR-456       | NEGRO DE ERIOCROMO T-CLORURO DE SODIO | TS            | EDTA                               |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°7 del Anexo 2.** Soluciones de la familia específica 2 y específica 1

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada                             | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|--|---------------|------------------------------------|
| PR-135       | PIROANTIMONIATO DE POTASIO TS                            | TS            | Específica 2                       |
| PR-248       | MOLIBDATO DE AMONIO 2N EN H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | TS            | Específica 2                       |
| PR-282       | FURFURAL 1:100   | TS            | Específica 2                       |
| PR-432       | SOLUCIÓN DE CLORURO DE CETILPIRIDINIO AL 1%              | TS            | Específica 1                       |
| PR-447       | SOLUCIÓN YODADA DE CLORURO DE ZINC                       | TS            | Específica 1                       |
| PR-454       | MOLIBDATO DE AMONIO 10% P/V                              | TS            | Específica 2                       |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°8 del Anexo 2. Soluciones de la familia espectro UV**

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada      | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|-----------------------------------|---------------|------------------------------------|
| PR-065       | SULFATO CUPRICO CS                | CS            | Espectro UV                        |
| PR-144       | CLORURO DE COBALTO CS (SEGÚN USP) | CS            | Espectro UV                        |
| PR-153       | CLORURO DE FÉRRICO CS (SEGÚN USP) | CS            | Espectro UV                        |
| PR-155       | SULFATO CÚPRICO CS (SEGÚN USP)    | CS            | Espectro UV                        |
| PR-173       | CLORURO DE FERRICO CS             | CS            | Espectro UV                        |
| PR-174       | CLORURO DE COBALTO CS             | CS            | Espectro UV                        |
| PR-347       | CLORURO FERRICO CS (USP)          | CS            | Espectro UV                        |
| PR-348       | SULFATO CUPRICO CS (USP)          | CS            | Espectro UV                        |
| PR-349       | CLORURO DE COBALTO CS (USP)       | CS            | Espectro UV                        |
| PR-397       | COLORANTE BASE AMARILLO FD&C # 6  | TS            | Espectro UV                        |
| PR-399       | COLORANTE BASE ROJO FD&C # 40     | TS            | Espectro UV                        |
| PR-406       | COLORANTE BASE AMARILLO FD&C # 5  | TS            | Espectro UV                        |
| PR-407       | COLORANTE BASE AZUL FD&C # 1      | TS            | Espectro UV                        |
| PR-425       | COLORANTE BASE AMARILLO FD&C # 10 | TS            | Espectro UV                        |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°9 del Anexo 2.** Soluciones de la familia espectro UV

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|------------------------------|---------------|------------------------------------|
| PR-170       | ESTÁNDAR DE HIERRO (Stock)   | TS            | Hierro                             |
| PR-316       | SOLUCIÓN STOCK HIERRO        | TS            | Hierro                             |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°10 del Anexo 2.** Soluciones de la familia metales pesados

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada            | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|---|---------------|------------------------------------|
| PR-133       | SOLUCIÓN STOCK DE PLOMO                 | TS            | Metales Pesados                    |
| PR-136       | SOLUCIÓN B TIOACETAMIDA TS              | TS            | Metales Pesados                    |
| PR-201       | GLICERINA BASE TS                       | TS            | Metales Pesados                    |
| PR-241       | CROMATO DE POTASIO                      | TS            | Metales Pesados                    |
| PR-320       | SOLUCIÓN GLICERINA (METALES PESADOS) BP | TS            | Metales Pesados                    |
| PR-430       | SOLUCIÓN STOCK DE PLOMO SEGÚN BP        | TS            | Metales Pesados                    |
| PR-446       | NITRATO DE PLOMO 3,3% p/v               | TS            | Metales Pesados                    |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°11 del Anexo 2.** Soluciones de la familia oxalato/ calcio

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada                 | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|--|---------------|------------------------------------|
| PR-058       | OXALATO DE AMONIO 0,1M                       | TS            | Oxalato/Calcio                     |
| PR-125       | OXALATO DE AMONIO TS                         | TS            | Oxalato/Calcio                     |
| PR-218       | CLORURO DE CALCIO TS                         | TS            | Oxalato/Calcio                     |
| PR-428       | SOLUCIÓN STOCK DE CALCIO 1000 PMM (SEGÚN BP) | TS            | Oxalato/Calcio                     |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°12 del Anexo 2.** Soluciones de la familia solución volumétrica

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada             | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|--|---------------|------------------------------------|
| PR-024       | ACIDO PERCLÓRICO 0,1 N VS                | VS            | Solución Volumétrica               |
| PR-031       | LAURIL SULFATO DE SODIO 0,001 M          | VS            | Solución Volumétrica               |
| PR-041       | ACIDO SULFÚRICO 1 N VS                   | VS            | Solución Volumétrica               |
| PR-045       | HIDRÓXIDO DE POTASIO 0,5 N ALCOHOLICO VS | TS            | Solución Volumétrica               |
| PR-056       | NITRATO DE PLATA 0,1 N VS                | VS            | Solución Volumétrica               |
| PR-067       | SULFATO DE ZINC 0,05 M VS                | VS            | Solución Volumétrica               |
| PR-069       | HIDRÓXIDO DE POTASIO 0,1 M VS            | VS            | Solución Volumétrica               |
| PR-084       | ACIDO CLORHÍDRICO 0,05 N VS              | VS            | Solución Volumétrica               |
| PR-085       | ACIDO CLORHÍDRICO 0,1 M VS               | VS            | Solución Volumétrica               |
| PR-088       | ACIDO CLORHÍDRICO 0,5 N VS               | VS            | Solución Volumétrica               |

|        |   |    |                      |
|--------|---|----|----------------------|
| PR-091 | ACIDO CLORHÍDRICO 1 N VS                        | VS | Solución Volumétrica |
| PR-102 | ACIDO SULFÚRICO 0,5 M VS                        | VS | Solución Volumétrica |
| PR-110 | E.D.T.A 0,05 M VS                               | VS | Solución Volumétrica |
| PR-117 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,5 N VS                     | VS | Solución Volumétrica |
| PR-118 | HIDRÓXIDO DE SODIO 1 N VS                       | VS | Solución Volumétrica |
| PR-130 | HIDRÓXIDO DE SODIO 0,1N VS                      | VS | Solución Volumétrica |
| PR-138 | TIOCIANATO DE AMONIO 0,1 N VS                   | VS | Solución Volumétrica |
| PR-139 | TIOSULFATO DE SODIO 0,1N VS                     | VS | Solución Volumétrica |
| PR-141 | YODO 0,01 N VS                                  | VS | Solución Volumétrica |
| PR-142 | YODO 0,1 N VS                                   | VS | Solución Volumétrica |
| PR-295 | DICROMATO DE POTASIO 0,5 N                      | VS | Solución Volumétrica |
| PR-296 | SULFATO FERROSO AMONICAL 0,5N VS                | VS | Solución Volumétrica |
| PR-299 | SULFATO DE ZINC 0,1 M VS                        | VS | Solución Volumétrica |
| PR-300 | E.D.T.A 0,1 M VS                                | VS | Solución Volumétrica |
| PR-315 | YODATO DE POTASIO 0,05 M VS                     | VS | Solución Volumétrica |
| PR-435 | ÁCIDO SULFÚRICO 0,1 N VS                        | VS | Solución Volumétrica |
| PR-436 | ÁCIDO SULFÚRICO 0,02 N VS                       | VS | Solución Volumétrica |
| PR-440 | ÁCIDO SULFÚRICO 2N VS                           | VS | Solución Volumétrica |
| PR-450 | EDETATO DISÓDICO 0,02M VS                       | VS | Solución Volumétrica |
| PR-451 | SULFATO DE ZINC 0,02M VS                        | VS | Solución Volumétrica |
| PR-457 | SOLUCION HIDRÓXIDO DE TETRABUTILAMONIO 0,1 N VS | VS | Solución Volumétrica |

|        |                              |    |                      |
|--------|------------------------------|----|----------------------|
| PR-463 | ÁCIDO CLORHÍDRICO 2N VS      | VS | Solución Volumétrica |
| PR-466 | TIOSULFATO DE SODIO 0,01N VS | VS | Solución Volumétrica |
| PR-471 | YODATO DE POTASIO 0,05 M VS  | VS | Solución Volumétrica |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°13 del Anexo 2.** Soluciones de la familia sulfatos

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada                  | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|---|---------------|------------------------------------|
| PR-107       | CLORURO DE BARIO 25 % P/V                     | TS            | Sulfatos                           |
| PR-108       | CLORURO DE BARIO TS                           | TS            | Sulfatos                           |
| PR-203       | ACIDO SULFÚRICO 0,02 N                        | TS            | Sulfatos                           |
| PR-266       | CLORURO DE BARIO 6,1 %                        | TS            | Sulfatos                           |
| PR-289       | CLORURO DE BARIO 10 %                         | TS            | Sulfatos                           |
| PR-314       | SOLUCIÓN STOCK DE SULFATO 1000 PPM (SEGÚN BP) | TS            | Sulfatos                           |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°14 del Anexo 2.** Soluciones de la familia tiocianato de amonio/ sulfato férrico amoniaca

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada    | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece            |
|--------------|---------------------------------|---------------|---|
| PR-134       | SULFATO FERRICO AMONIO 8,0 % TS | TS            | Tiocianato de amonio/Sulfato Férrico Amoniaca |
| PR-227       | TIOCIANATO DE AMONIO TS         | TS            | Tiocianato de amonio/Sulfato Férrico Amoniaca |
| PR-292       | TIOCIANATO DE AMONIO 30 %       | TS            | Tiocianato de amonio/Sulfato Férrico Amoniaca |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°15 del Anexo 2.** Soluciones de la familia yodo/ tiosulfato

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|------------------------------|---------------|------------------------------------|
| PR-029       | ALMIDON TS                   | TS            | Yodo/Tiosulfato                    |
| PR-072       | TIOSULFATO DE SODIO 0,05M    | TS            | Yodo/Tiosulfato                    |
| PR-225       | YODO 0,025 M                 | TS            | Yodo/Tiosulfato                    |
| PR-235       | TIOSULFATO DE SODIO 0,002 N  | TS            | Yodo/Tiosulfato                    |
| PR-236       | TIOSULFATO DE SODIO 0,01 N   | TS            | Yodo/Tiosulfato                    |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla N°16 del Anexo 2.** Soluciones de la familia apariencia

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece |
|--------------|------------------------------|---------------|------------------------------------|
| PR-004       | ACETATO DE AMONIO 0,01 M     | TS            | Apariencia                         |
| PR-005       | ACETATO DE AMONIO 0,1 M      | TS            | Apariencia                         |
| PR-006       | ACETATO DE SODIO 0,1 M       | TS            | Apariencia                         |
| PR-007       | ACETATO DE SODIO 0,5 N       | TS            | Apariencia                         |
| PR-016       | ACIDO FOSFORICO 0,01 M       | TS            | Apariencia                         |
| PR-017       | ACIDO FOSFORICO 0,025 M      | TS            | Apariencia                         |
| PR-018       | ACIDO FOSFÓRICO 1:20         | TS            | Apariencia                         |
| PR-019       | ACIDO FOSFORICO 3 N          | TS            | Apariencia                         |

|        |                                      |    |            |
|--------|--------------------------------------|----|------------|
| PR-026 | ACIDO SULFÚRICO EN METANOL 0,5 % P/V | TS | Apariencia |
| PR-035 | CLORURO DE COBALTO TS                | TS | Apariencia |
| PR-036 | CLORURO DE POTASIO 1 % P/V           | TS | Apariencia |
| PR-037 | CLORURO FERRICO 1:40                 | TS | Apariencia |
| PR-038 | CLORURO FERRICO 10 % P/V             | TS | Apariencia |
| PR-042 | ETANOL DILUIDO 50 %                  | TS | Apariencia |
| PR-043 | FOSFATO DE AMONIO DIBÁSICO 0,2M      | TS | Apariencia |
| PR-044 | FOSFATO DIHIDRÓGENO DE POTASIO 0,05M | TS | Apariencia |
| PR-046 | BIFALATO DE POTASIO 1:20             | TS | Apariencia |
| PR-048 | HIDRÓXIDO DE AMONIO 6N               | TS | Apariencia |
| PR-049 | HIDRÓXIDO DE CALCIO TS               | TS | Apariencia |
| PR-050 | HIDRÓXIDO DE POTASIO 5N              | TS | Apariencia |
| PR-051 | CLORURO DE MERCURIO 1 %              | TS | Apariencia |
| PR-054 | LAURIL SULFATO DE SODIO 1% P/V       | TS | Apariencia |
| PR-066 | SULFATO DE AMONIO 0,1M               | TS | Apariencia |
| PR-068 | SULFATO FERRICO DE AMONIO 10 % P/V   | TS | Apariencia |
| PR-071 | SULFATO DE COBRE 5 %                 | TS | Apariencia |
| PR-075 | ACETATO DE POTASIO TS                | TS | Apariencia |
| PR-076 | ACETATO DE SODIO 1,8 % P/V           | TS | Apariencia |
| PR-097 | ACIDO FOSFORICO 1% V/V               | TS | Apariencia |
| PR-098 | ACIDO FOSFORICO 5% V/V               | TS | Apariencia |

|        |                              |    |            |
|--------|------------------------------|----|------------|
| PR-100 | ACIDO OXÁLICO TS             | TS | Apariencia |
| PR-101 | ACIDO SULFÚRICO 2N (1M)      | TS | Apariencia |
| PR-106 | CLORURO FERRICO TS           | TS | Apariencia |
| PR-146 | ACIDO FOSFORICO 0,1 M        | TS | Apariencia |
| PR-147 | ACIDO FOSFORICO 0,8 N        | TS | Apariencia |
| PR-204 | AMONIACO 2 M                 | TS | Apariencia |
| PR-210 | ACETATO DE PLOMO TS          | TS | Apariencia |
| PR-212 | ACIDO SULFÚRICO 0,005 M      | TS | Apariencia |
| PR-214 | BROMURO DE POTASIO 10 %      | TS | Apariencia |
| PR-215 | CARBONATO DE AMONIO TS       | TS | Apariencia |
| PR-216 | CARBONATO DE SODIO TS        | TS | Apariencia |
| PR-217 | CLORURO DE AMONIO TS         | TS | Apariencia |
| PR-231 | RESORCINOL 2%                | TS | Apariencia |
| PR-232 | SULFATO DE CALCIO TS         | TS | Apariencia |
| PR-233 | SULFATO DE COBRE 12,5 % TS   | TS | Apariencia |
| PR-238 | AMONIACO TS                  | TS | Apariencia |
| PR-240 | CLORURO DE MERCURIO SATURADA | TS | Apariencia |
| PR-247 | ETANOL 30 %                  | TS | Apariencia |
| PR-249 | AMONIACO 10 M                | TS | Apariencia |
| PR-250 | AMONIACO 14 %                | TS | Apariencia |
| PR-259 | SULFATO DE POTASIO TS        | TS | Apariencia |

|        |  |    |            |
|--------|--|----|------------|
| PR-260 | COLORURO DE POTASIO SATURADO                     | TS | Apariencia |
| PR-262 | ACIDO SULFÚRICO 0,05 N                           | TS | Apariencia |
| PR-264 | ACIDO TARTARICO 15 %                             | TS | Apariencia |
| PR-269 | CARBONATO DE AMONIO 15,8 %                       | TS | Apariencia |
| PR-279 | ACIDO SULFÚRICO 1 M                              | TS | Apariencia |
| PR-281 | COLORURO DE SODIO SATURADO                       | TS | Apariencia |
| PR-286 | SULFATO DE MAGNESIO 25 % P/V                     | TS | Apariencia |
| PR-287 | ACIDO SULFÚRICO DILUIDO                          | TS | Apariencia |
| PR-290 | ACIDO FORMICO 15 M                               | TS | Apariencia |
| PR-291 | ACIDO SULFÚRICO 5 N                              | TS | Apariencia |
| PR-403 | ACETATO A AMONIO AL 10% (TS)                     | TS | Apariencia |
| PR-404 | AMONIACO 3N                                      | TS | Apariencia |
| PR-434 | ÁCIDO BÓRICO 1 EN 25                             | TS | Apariencia |
| PR-442 | CARBONATO DE SODIO 15% p/v                       | TS | Apariencia |
| PR-444 | HIDRÓXIDO DE POTASIO 5% p/v                      | TS | Apariencia |
| PR-449 | ÁCIDO CLOHÍDRICO 10% P/V                         | TS | Apariencia |
| PR-453 | ÁCIDO SULFÚRICO 0,01N                            | TS | Apariencia |
| PR-459 | ÁCIDO FOSFÓRICO 30% PARA EQUIPOS CROMATOGRÁFICOS | TS | Apariencia |
| PR-461 | ALCOHOL 96°                                      | TS | Apariencia |
| PR-462 | COLORURO DE POTASIO 0,1%                         | TS | Apariencia |
| PR-465 | AMONIACO TS 2 (IDENTIDAD DE ACETATO)             | TS | Apariencia |

|        |                        |    |            |
|--------|------------------------|----|------------|
| PR-467 | COLORURO DE POTASIO 3M | TS | Apariencia |
|--------|------------------------|----|------------|

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

### ANEXO 3: PRIMERA HOJA DEL PROGRAMA EXCEL DEL ESTUDIO DE FUNCIONALIDAD

En el anexo N°3 se presentan imágenes extraídas directamente del programa del estudio de funcionalidad de soluciones preparadas evidenciando la figura uno y la figura dos.

| Número de PP |  | Nombre de Solución Preparada | Clasificación | Duración (en días) previa al Estudio de Funcionalidad | Tipo de Familia a la que pertenece   | Descripción de la prueba de Funcionalidad      | Condiciones de almacenamiento | Observaciones |
|--------------|--|------------------------------|---------------|---|--|--|-------------------------------|---------------|
| PR-001       | 1-NAFTOLBENCEINA TS  | TS                           | 180           | Indicador de pH                                       | Tomar 50 mL de ácido acético glacial, agregar 1 mL de indicador, con ayuda de un pHmetro leer el pH de la solución, si este es menor a 0,0, corregir a pH 0,0 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). A pH 0,0 la solución debe ser verde. Ajustar la solución a pH 0,8 con hidróxido de sodio (concentración adecuada). La solución resultante es de color amarillo. Comparar resultado con el de una solución fresca. | Frasco de vidrio ámbar, a temperatura ambiente |                               |               |
| PR-002       | COLORURO DE MERCURIO 0,27 % P/V                                | TS                           | 1             | N/A   | N/A  | Frasco de vidrio ámbar, a temperatura ambiente |                               |               |
| PR-003       | 3 METIL-3-BENZOTIAZOLIONA HIDRAZONA CLORHIDRATO EN METANOL 90% | TS                           | 1             | N/A   | N/A  | Frasco de vidrio ámbar, a temperatura ambiente |                               |               |
| PR-004       | ACETATO DE AMONIO 0,01 M                                       | TS                           | 180           | Apariencia  | Realizar una inspección visual: se debe observar ausencia de precipitado y sin cambio de color durante el Estudio. Comparar resultado con el de una solución fresca.   | Frasco de vidrio ámbar, a temperatura ambiente |                               |               |

**Figura N°1 del Anexo 3.** Programa del estudio de funcionalidad de soluciones preparadas

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

| 2024    |       |          |          |          |          |          |            |          |           |           |       | 2025    |       |       |      |          |          |  |
|---------|-------|----------|----------|----------|----------|----------|------------|----------|-----------|-----------|-------|---------|-------|-------|------|----------|----------|--|
| Febrero | Marzo | Abril    | Mayo     | Junio    | Julio    | Agosto   | Septiembre | Octubre  | Noviembre | Diciembre | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio    | Julio    |  |
|         |       | Tiempo 0 | Tiempo 1 | Tiempo 2 | Tiempo 3 | Tiempo 4 | Tiempo 5   | Tiempo 6 |           |           |       |         |       |       |      |          |          |  |
|         |       |          |          |          |          |          |            |          |           |           |       |         |       |       |      | Tiempo 0 | Tiempo 1 |  |
|         |       |          |          |          |          |          |            |          |           |           |       |         |       |       |      | Tiempo 0 | Tiempo 1 |  |
|         |       |          |          |          |          |          |            |          |           |           |       |         |       |       |      | Tiempo 0 | Tiempo 1 |  |
|         |       | Tiempo 0 | Tiempo 1 | Tiempo 2 | Tiempo 3 | Tiempo 4 | Tiempo 5   | Tiempo 6 |           |           |       |         |       |       |      |          |          |  |

**Figura N°2 del Anexo 3.** Tiempos del estudio de funcionalidad de soluciones preparadas en el programa Excel

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

## ANEXO 4: PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES DEL ESTUDIO DE FUNCIONALIDAD

Este anexo contiene información acerca de la metodología de preparación de las soluciones muestras incluidas en el estudio de funcionalidad en el primer período. Para el caso de las soluciones de apariencia que se elaborarán con el mismo reactivo, pero a distintas concentraciones se mencionará la preparación general y posteriormente, se nombrará cada una mencionando la cantidad específica de ácido acético que contiene la solución.

**Tabla 16 Anexo 4.** Preparación de las once soluciones de ácido acético glacial

| Soluciones preparadas de ácido acético glacial   |                            |   |
|--|----------------------------|---|
| Preparación general: A un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros se le adicionan aproximadamente veinte mililitros de agua purificada por destilación grado tres usando una probeta graduada de cincuenta mililitros, luego bajo la campana de extracción del modelo EBC-6A0 de la marca ESCO se adiciona utilizando una pipeta graduada y una propipeta una cantidad específica de mililitros de ácido acético glacial p.a, se agita el matraz, se afora con agua purificada, se homogeniza y se trasvasija a dos frascos de vidrio ámbar de cien mililitros cada uno que se etiquetarán como muestra y contramuestra respectivamente. |                            |   |
| PR   | Nombre                     | Preparación   |
| 008  | Ácido acético<br>0,1M      | Seis mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de diez mililitros   |
| 009  | Ácido acético<br>0,7M      | Ocho mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de diez mililitros   |
| 010  | Ácido acético<br>2M        | Veinticuatro mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de veinticinco mililitros                          |
| 077  | Ácido acético<br>0,14% v/v | Cero coma veintiocho mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar micropipeta del modelo trasferdette-midi de la marca BRAND |
| 078  | Ácido acético<br>0,3% v/v  | Cero coma seis mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de un mililitro                                  |
| 079  | Ácido acético<br>1N        | Doce mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de quince mililitros                                       |

|     |                         |  |
|-----|-------------------------|--|
| 080 | Ácido acético<br>1% v/v | Dos mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de dos mililitros  |
| 081 | Ácido acético<br>6N     | Sesenta y nueve coma seis mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cien mililitros                            |
| 252 | Ácido acético<br>5N(5M) | Cincuenta y ocho mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. No requiere prepararse porque es la misma concentración del ácido acético 5M(5N) |
| 277 | Ácido acético<br>2,4%   | Cuatro coma ocho mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de cinco mililitros                                     |
| 278 | Ácido acético<br>5M(5N) | Cincuenta y ocho mililitros de ácido acético glacial en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cien mililitros                                     |

**Fuente:** Información extraída de los documentos de preparación (PR) internos del laboratorio Milab

**Tabla 17 Anexo 4.** Preparación de las soluciones de ácido clorhídrico

| Soluciones preparadas de ácido clorhídrico   |                            |  |
|--|----------------------------|--|
| Preparación general: A un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros se le adicionan aproximadamente veinte mililitros de agua purificada por destilación de grado tres usando una probeta graduada de cincuenta mililitros, luego bajo la campana de extracción del modelo EBC-6A0 de la marca ESCO se adiciona utilizando una pipeta graduada y una propipeta una cantidad específica de mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado reactivo ACS, se agita el matraz, se afora con agua purificada, se homogeniza y se trasvasija a dos frascos de vidrio ámbar de cien mililitros cada uno que se etiquetarán como muestra y contramuestra respectivamente. |                            |  |
| PR   | Nombre                     | Preparación  |
| 013  | Ácido clorhídrico<br>0,12N | Dos mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de dos mililitros. No requiere prepararse porque es la misma concentración del ácido clorhídrico 1:100 |
| 014  | Ácido clorhídrico<br>1,5N  | Veinticinco mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de veinticinco mililitros  |
| 015  | Ácido clorhídrico<br>1:100 | Dos mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de dos mililitros  |
|  | Ácido                      | Dos mililitros de ácido clorhídrico 1N en doscientos mililitros de agua  |

|     |                                 |  |
|-----|---------------------------------|--|
| 083 | clorhídrico<br>0,01N            | purificada. Utilizar pipeta graduada de dos mililitros   |
| 086 | Ácido<br>clorhídrico<br>0,1N    | Uno coma seis mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de dos mililitros  |
| 087 | Ácido<br>clorhídrico<br>0,5N    | Ocho coma seis mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de diez mililitros  |
| 089 | Ácido<br>clorhídrico<br>1M (1N) | Diecisiete mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de veinte mililitros.   |
| 090 | Ácido<br>clorhídrico<br>1N      | Diecisiete mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de veinte mililitros. No requiere prepararse porque es la misma concentración del ácido clorhídrico 1M (1N) |
| 092 | Ácido<br>clorhídrico<br>2N      | Treinta y cuatro mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cincuenta mililitros  |
| 093 | Ácido<br>clorhídrico<br>3N      | Cincuenta y un mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cien mililitros   |
| 094 | Ácido<br>clorhídrico<br>5N      | Ochenta y cinco mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cien mililitros  |
| 095 | Ácido<br>clorhídrico<br>6% V/V  | Treinta y dos coma cuatro mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cincuenta mililitros   |
| 096 | Ácido<br>clorhídrico<br>6N      | Ciento dos mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cien mililitros y pipeta graduada de dos mililitros para completar lo faltante                          |
| 172 | Ácido<br>clorhídrico<br>1%      | Cuatro coma seis mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de cinco mililitros   |
| 209 | Ácido<br>clorhídrico<br>7M      | Ciento diecinueve mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cien mililitros y pipeta graduada de veinte mililitros   |

|     |                          |   |
|-----|--------------------------|---|
| 431 | Ácido clorhídrico 1% P/V | Cinco coma cuatro mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de diez mililitros        |
| 468 | Ácido clorhídrico 2,5N   | Cuarenta y dos coma seis mililitros de ácido clorhídrico fumante 37% grado ACS en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de diez mililitros |

**Fuente:** Información extraída de los documentos de preparación (PR) internos del laboratorio Milab

**Tabla 18 Anexo 4.** Preparación de las soluciones de hidróxido de sodio

| Soluciones preparadas de hidróxido de sodio  |                           |  |
|--|---------------------------|--|
| Preparación general: A un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros se le adiciona se utilizando una espátula una cantidad específica de gramos o miligramos de hidróxido de sodio en lentejas p.a previamente pesado en la balanza analítica si el pesaje es menor a cinco gramos o en la balanza granataria si es mayor de cinco gramos, ambas balanzas son de la marca METTLER TOLEDO modelo x y s respectivamente, luego se añaden aproximadamente veinte mililitros de agua purificada por destilación de grado tres usando una probeta graduada de cincuenta mililitros y se lleva la solución a sonicar hasta que esté completamente disuelta en el ultrasonido de la marca ELMA modelo EASY 120, finalmente se deja enfriar la solución a temperatura ambiente y afora con agua purificada, se homogeniza y se trasvasija a dos frascos de vidrio ámbar de cien mililitros cada uno que se etiquetarán como muestra y contramuestra respectivamente. |                           |  |
| PR   | Nombre                    | Preparación  |
| 052  | Hidróxido de sodio 0,8M   | Seis coma cuatro gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria |
| 053  | Hidróxido de sodio 2M(2N) | Dieciséis gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria        |
| 113  | Hidróxido de sodio 0,01N  | Dos mililitros de hidróxido de sodio 1N en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de dos mililitros.   |
| 114  | Hidróxido de sodio 0,05N  | Cero coma cuatro gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza analítica  |
| 115  | Hidróxido de sodio        | Ochocientos miligramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza analítica   |

|     |                            |   |
|-----|----------------------------|---|
|     | 0,1N                       |   |
| 116 | Hidróxido de sodio 0,5N    | Cuatro gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza analítica   |
| 119 | Hidróxido de sodio 0,8N    | Seis coma cuatro gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. No requiere prepararse por ser la misma concentración que el hidróxido de sodio 0,8M |
| 120 | Hidróxido de sodio 1N      | Ocho gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria  |
| 121 | Hidróxido de sodio 10% P/V | Veinte gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria  |
| 122 | Hidróxido de sodio 20% P/V | Cuarenta gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria  |
| 129 | Hidróxido de sodio 0,2N    | Uno coma dos gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza analítica   |
| 131 | Hidróxido de sodio 18%     | Treinta y seis gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria  |
| 205 | Hidróxido de sodio 2,5N    | Veinte gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. No requiere prepararse por ser igual concentración que el hidróxido de sodio 10% P/V           |
| 206 | Hidróxido de sodio 2N      | Dieciséis gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. No requiere prepararse por ser igual concentración que el hidróxido de sodio 2M(2N)         |
| 207 | Hidróxido de sodio 6N      | Cuarenta y ocho gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria   |
| 208 | Hidróxido de sodio 10M     | Ochenta gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria   |
| 261 | Hidróxido de sodio         | Ciento sesenta miligramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza analítica   |

|     |                             |   |
|-----|-----------------------------|---|
|     | 0,02N                       |   |
| 441 | Hidróxido de sodio 4N       | Treinta y dos gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria |
| 443 | Hidróxido de sodio 8,5% P/V | Diecisiete gramos de hidróxido de sodio en lentejas en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar balanza granataria    |

**Fuente:** Información extraída de los documentos de preparación (PR) internos del laboratorio Milab

**Tabla 19 Anexo 4.** Preparación de las soluciones de ácido nítrico

| Soluciones preparadas de ácido nítrico   |                        |  |
|--|------------------------|--|
| Preparación general: A un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros se le adicionan aproximadamente veinte mililitros de agua purificada por destilación grado tres usando una probeta graduada de cincuenta mililitros, luego bajo la campana de extracción del modelo EBC-6A0 de la marca ESCO se adiciona utilizando una pipeta graduada y una propipeta una cantidad específica de mililitros de ácido nítrico p.a, se agita el matraz, se afora con agua purificada, se homogeniza y se trasvasija a dos frascos de vidrio ámbar de cien mililitros cada uno que se etiquetarán como muestra y contramuestra respectivamente. |                        |  |
| PR   | Nombre                 | Preparación  |
| 020  | Ácido nítrico 0,8N     | Ochenta mililitros de ácido nítrico 65% en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cien mililitros  |
| 021  | Ácido nítrico 1,7% v/v | Tres coma setenta y dos mililitros de ácido nítrico 65% en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de cinco mililitros                          |
| 022  | Ácido nítrico 2M(2N)   | Veintiocho mililitros de ácido nítrico 65% en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cincuenta mililitros                                  |
| 023  | Ácido nítrico 2N       | Veintiocho mililitros de ácido nítrico 65% en doscientos mililitros de agua purificada. No se requiere preparar por ser la misma concentración que el ácido nítrico 2M(2N) |
| 099  | Ácido nítrico 10% v/v  | Cuarenta y tres mililitros de ácido nítrico 65% en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cincuenta mililitros                             |
| 283  | Ácido nítrico 6,5% p/v | Catorce coma veinticuatro mililitros de ácido nítrico 65% en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de quince mililitros                       |
| 452  | Ácido nítrico 13% p/v  | Veintiocho coma seis mililitros de ácido nítrico 65% en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar probeta graduada de cincuenta mililitros                        |

|     |                                      |   |
|-----|--------------------------------------|---|
| 470 | Ácido nítrico<br>1 en 100 (1<br>v/v) | Dos mililitros de ácido nítrico 65% en doscientos mililitros de agua purificada. Utilizar pipeta graduada de dos mililitros |
|-----|--------------------------------------|---|

**Fuente:** Información extraída de los documentos de preparación (PR) internos del laboratorio Milab

**Tabla 20 Anexo 4.** Preparación de las soluciones de ácido cítrico, fosfato dibásico de sodio y carbonato de potasio

| Soluciones preparadas |                                    |   |
|-----------------------|------------------------------------|---|
| PR                    | Nombre                             | Preparación   |
| 082                   | Ácido cítrico<br>0,4% P/V          | Se pesan cero coma ochenta gramos de ácido cítrico monohidrato p.a en un vaso precipitado de ciento cincuenta mililitros en la balanza analítica, luego se adicionan ochenta mililitros de agua purificada grado tres y se lleva al equipo de ultrasonido para sonicar por el tiempo requerido hasta su completa disolución. Posteriormente, se traspasa a un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros y una vez que se enfría la solución a temperatura ambiente se afora con agua purificada |
| 211                   | Ácido cítrico<br>1:5               | Se pesan cuarenta gramos de ácido cítrico monohidrato p.a en la balanza granataria usando un vaso precipitado, luego se adicionan ochenta mililitros de agua purificada grado tres medidos con una probeta graduada de cien mililitros y se inserta una barra de agitación magnética para disolver la solución mediante agitación en la placa calefactora con agitación magnética.<br><br>Finalmente, se traspasa la solución a un matraz aforado de doscientos mililitros que se afora con agua purificada,  |
| 224                   | Fosfato<br>dibásico de<br>sodio TS | En la balanza granataria se pesan veinticuatro gramos del reactivo di-sodio hidrogeno fosfato anhidro p.a en un vaso precipitado de ciento cincuenta mililitros al que se le adicionan cien mililitros de agua purificada grado tres, luego se trasvasija la solución a un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros que se lleva al equipo de ultrasonido para sonicar hasta su disolución completa y finalmente se deja enfriar la solución para aforarla con agua purificada                 |
| 244                   | Fosfato<br>dibásico de             | A un vaso precipitado de doscientos cincuenta mililitros al que se le   |

|     |                          |  |
|-----|--------------------------|--|
|     | sodio saturado           | adicionan ochenta mililitros de agua purificada grado tres y se le añade lentamente el reactivo di-sodio hidrogeno fosfato p.a hasta que deje de disolverse en el agua purificada, posteriormente se inserta una barra de agitación magnética al vaso precipitado el cual se lleva a la placa calefactora con agitación magnética y se agita la solución mientras se va adicionando el reactivo di-sodio hidrogeno fosfato p.a hasta que no se disuelvan los cristales |
| 405 | Carbonato de potasio 15% | En la balanza granataria se pesan treinta gramos de carbonato de potasio p.a en un vaso precipitado, luego se traspasa el reactivo pesado a un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que se le añaden ciento sesenta mililitros de agua purificada grado tres, se lleva el matraz al equipo de ultrasonido para sonicar la solución hasta que esté completamente disuelta y finalmente se deja enfriar para aforarla con agua purificada          |

**Fuente:** Información extraída de los documentos de preparación (PR) internos del laboratorio Milab

**Tabla 21 Anexo 4.** Preparación de las soluciones *buffer*

| Preparación de soluciones <i>buffer</i> |   |  |
|---|---|--|
| PR                                      | Nombre                                    | Preparación  |
| 033                                     | Buffer amonio cloruro de amonio TS        | En una balanza granataria de la marca METTLER TOLEDO se pesan trece coma cincuenta gramos del reactivo cloruro de amonio p.a en un vaso precipitado que luego se transfiere a un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que se le añaden cuarenta mililitros de agua purificada de grado tres con una probeta de cincuenta mililitros, se lleva la solución al equipo de ultrasonido de la marca ELMA para sonicar hasta su disolución completa y una vez enfriada la solución se adiciona bajo campana de análisis de la marca ESCO ciento treinta y dos mililitros de amoniaco al 25% p.a, por último la solución se afora con agua purificada |
| 104                                     | Buffer ácido acético/acetato de amonio TS | En la balanza granataria usando un vaso precipitado se pesan quince coma cuarenta y dos gramos del reativo acetato de amonio p.a al que luego se le adicionan ochenta mililitros de agua purificada grado tres medido con una probeta graduada de cien   |

|     |                                    |  |
|-----|------------------------------------|--|
|     |                                    | <p>mililitros, posteriormente se lleva al equipo de ultrasonido de la marca ELMA para sonicar la solución hasta su completa disolución y luego una vez enfriada la solución se añade bajo la campana de extracción once mililitros de ácido acético glacial grado ACS usando una pipeta graduada de quince mililitros. Se inserta una barra agitadora magnética al vaso precipitado para agitar la solución en la placa calefactora con agitador magnético para homogenizarla</p>  |
| 105 | Buffer bórico<br>pH 9,0            | <p>En la balanza granataria usando un vaso precipitado de ciento cincuenta mililitros se pesan uno coma veinticuatro gramos del reactivo ácido bórico p.a, luego al vaso precipitado se le adicionan cien mililitros de agua purificada grado tres y la solución se lleva al medidor de pH para ajustar la solución a pH 9,0 y para ello, se le inserta una barra de agitación magnética al vaso precipitado y se coloca en la placa calefactora con agitación magnética para tener la solución en agitación constante para ajustar el pH utilizando hidróxido de sodio 1N, finalmente se trasvasija la solución a un matraz de doscientos mililitros que se afora con agua purificada</p> |
| 128 | Imidazol pH<br>6,8 TS              | <p>En la balanza granataria se pesan dieciséis coma cincuenta gramos del reactivo imidazol p.a en un vaso precipitado de doscientos cincuenta mililitros al que se le adicionan ciento veinte mililitros de agua purificada grado tres y veinte mililitros de ácido clorhídrico 5N, posteriormente se adicionan veinte mililitros de cloruro de mercurio 0,27%.</p> <p>Finalmente, la solución se disuelve mediante agitación en la placa calefactora con agitación magnética y luego se ajusta a pH 6,8 con ácido clorhídrico 5N usando el medidor de pH, una vez ajustado el pH se traspasa la solución a un matraz aforado de doscientos mililitros</p>                                 |
| 200 | Buffer pH 3,5<br>(metales pesados) | <p>En la balanza granataria usando un vaso precipitado de ciento cincuenta mililitros se pesan cincuenta gramos del reactivo acetato de amonio p.a, luego se le adiciona al vaso precipitado cincuenta mililitros de agua purificada grado tres medido con una probeta de cincuenta mililitros y setenta y seis mililitros de ácido clorhídrico</p>  |

|     |   |  |
|-----|---|--|
|     |   | <p>6N. Luego se inserta una barra agitadora magnética al vaso precipitado que se coloca en la placa calefactora con agitación magnética y se agita a velocidad constante para insertar medir el pH de la solución y ajustarlo a pH 3,5 utilizando ácido clorhídrico 6N.</p> <p>Finalmente se transfiere la solución a un matraz de vidrio ámbar de doscientos mililitros y se afora con agua purificada</p>  |
| 455 | Buffer amonio cloruro de amonio pH 10,7 | <p>En la balanza granataria en un vaso precipitado de ciento cincuenta mililitros se pesan diez coma ochenta gramos del reactivo cloruro de amonio p.a, luego se adiciona al vaso precipitado cuarenta mililitros de agua purificada grado tres medido con una probeta graduada de cincuenta mililitros, se inserta una barra de agitación magnética y se coloca la solución en la placa calefactora con agitación magnética para disolver la solución mediante agitación a temperatura ambiente. Una vez disuelta la solución se transfiere a un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que se le añade bajo la campana de análisis ciento catorce mililitros de amoniaco al 25% p.a.</p> <p>Finalmente se deja enfriar la solución para aforar el matraz con agua purificada</p> |

**Fuente:** Información extraída de los documentos de preparación (PR) internos del laboratorio Milab

**Tabla 22 Anexo 4.** Preparación de las soluciones indicadoras de pH

| Preparación de soluciones indicadoras de pH |                      |  |
|---|----------------------|--|
| PR  | Nombre               | Preparación  |
| 001   | 1-Naftol benceína TS | <p>En la balanza analítica se pesan quinientos miligramos del reactivo Alfa-naftolbenceína indicador que se trasvasija a un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros, posteriormente se añade bajo la campana de análisis sesenta mililitros de ácido acético glacial grado ACS medido con una probeta graduada de cien mililitros y se lleva al equipo de ultrasonido para sonicar hasta su completa disolución. Por último se afora el matraz con ácido acético glacial y se homogeniza</p> |

|     |                                      |   |
|-----|--------------------------------------|---|
| 059 | Rojo de metilo<br>TS                 | Se pesan doscientos miligramos del reactivo rojo metilo indicador en la balanza analítica que se depositan en un matraz de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que posteriormente se adicionan ciento veinte mililitros de etanol p.a medido en una probeta graduada, luego se lleva al ultrasonido para sonicar hasta su disolución completa y una vez enfriada la solución se afora con etanol p.a |
| 111 | Azul de<br>bromotimol<br>solución R2 | Se pesa en una balanza analítica dos gramos del reactivo azul bromotimol indicador que se depositan en un matraz aforado de vidrio ámbar doscientos mililitros al que se le añaden ciento veinte mililitros de dimetilformamida p.a, luego se lleva al equipo de ultrasonido hasta su disolución completa y se afora con dimetilformamida p.a   |
| 148 | Anaranjado de<br>metilo TS           | Se pesa en una balanza analítica doscientos miligramos del reactivo naranja de metilo indicador que se deposita en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que se le añaden ciento veinte mililitros de agua purificada medidos con una probeta graduada, se agita levemente la solución para disolverla y se afora con agua purificada   |
| 149 | Azul de<br>bromofenol TS             | En la balanza analítica se pesan doscientos miligramos del reactivo azul de bromofenol indicador, luego se transfiere el reactivo previamente pesado a un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que se le adicionan ciento veinte mililitros de etanol al 50%, se disuelve la solución y se afora el matraz con etanol al 50%. Filtrar si es necesario con un embudo y papel filtro  |
| 150 | Azul de<br>bromotimol R1             | En la balanza analítica se pesan cien miligramos del reactivo azul de bromotimol indicador que se deposita en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que se le adicionan se adicionan ocho mililitros de hidróxido de sodio 0,02N y cuarenta mililitros de etanol p.a y una vez enfriada la solución se afora el   |

|     |                       |   |
|-----|-----------------------|---|
|     |                       | matraz con agua purificada  |
| 151 | Azul de bromotimol TS | En la balanza analítica se pesan doscientos miligramos del reactivo azul bromotimol indicador que se depositan en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que se le adicionan sesenta mililitros de etanol p.a medidos con una probeta graduada de cien mililitros, se disuelve la solución y se afora con etanol p.a. Filtrar con embudo y papel filtro si es necesario  |
| 154 | Cristal violeta TS    | En una balanza analítica se pesan dos gramos del reactivo cristal violeta indicador que se deposita en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que se le añaden ciento veinte mililitros de ácido acético glacial grado ACS medido con una probeta graduada bajo la campana de extracción, posteriormente se lleva al equipo de ultrasonido para sonicar hasta su completa disolución y una vez enfriada la solución se afora con ácido acético glacial |
| 156 | Rojo cresol TS        | En la balanza analítica se pesan ochenta miligramos del reactivo rojo cresol indicador que luego se traspasa a un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros y se añaden veintiún mililitros de hidróxido de sodio 0,01 N. Finalmente se afora el con agua purificada  |
| 160 | Timolftaleína TS      | En la balanza analítica se pesan doscientos miligramos del reactivo indicador timolftaleína que se depositan en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros, posteriormente se adicionan ciento veinte mililitros de etanol medidos con una probeta de cien mililitros, se disuelve la solución y se afora el matraz con etanol  |
| 165 | Azul de timol TS      | En la balanza analítica se pesan dos gramos del reactivo indicador azul de timol que se depositan en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros, posteriormente se adicionan ciento veinte mililitros de etanol p.a medidos con una probeta de cien mililitros, se sonica la solución por cinco minutos en el   |

|     |   |  |
|-----|---|--|
|     |   | ultrasonido y se afora el matraz con etanol  |
| 167 | Rojo fenol<br>indicador TS  | En la balanza analítica se pesan doscientos miligramos del reactivo indicador rojo fenol que se depositan en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros, posteriormente se adicionan cien mililitros de etanol p.a medidos con una probeta de cien mililitros, se sonica la solución por cinco minutos en el ultrasonido y se afora el matraz con etanol   |
| 168 | Verde<br>bromocresol TS   | En la balanza analítica se pesan cien miligramos del reactivo indicador verde bromocresol que se depositan en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros, posteriormente se adicionan cien mililitros de etanol p.a medidos con una probeta de cien mililitros, se sonica la solución por cinco minutos en el ultrasonido y se afora el matraz con etanol  |
| 171 | Fenolftaleína TS  | En la balanza analítica se pesan dos gramos del reactivo indicador fenolftaleína que se depositan en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros, posteriormente se adicionan cien mililitros de etanol p.a medidos con una probeta de cien mililitros, se sonica la solución por cinco minutos en el ultrasonido y se afora el matraz con etanol   |
| 270 | Solución de azul<br>de bromofenol<br>(para alcohol<br>isopropílico) | En la balanza analítica se pesan ochenta miligramos del reactivo indicador azul de bromofenol que se depositan en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros, posteriormente se adicionan dos coma cuatro mililitros de hidróxido de sodio 0,05N y cuatro mililitros de etanol p.a ambos medidos con una pipeta de cinco mililitro. Luego, se calienta la solución para disolverla y se afora el matraz con etanol |
| 458 | Azul de timol 1<br>en 100 en<br>dimetilformamida                    | Adicionar cien mililitros del reactivo N,N dimetilformamida medidos con una probeta de cien mililitros a un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros, luego pesar en la balanza analítica dos gramos del reactivo indicador azul de timol que se depositan en el matraz aforado, se disuelve la solución y se afora el matraz con N,N dimetilformamida  |

|     |                       |  |
|-----|-----------------------|--|
| 469 | Azul de bromotimol 1% | En la balanza analítica se pesan dos gramos del reactivo indicador azul de bromotimol que se depositan en un matraz aforado de vidrio ámbar de doscientos mililitros al que se le añaden ochenta mililitros de agua purificada grado tres medidos con una probeta graduada de cien mililitros, disolver la solución y aforar el matraz con agua purificada |
|-----|-----------------------|--|

**Fuente:** Información extraída de los documentos de preparación (PR) internos del laboratorio Milab

## ANEXO 5: REGISTRO DE PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES

El Anexo N°5 contiene dos figuras acerca del registro de preparación para las soluciones preparadas del estudio de funcionalidad, una figura corresponde a la solución muestra, mientras que la otra representa la solución fresca.

|   |  |  |                   |
|---|--|--|-------------------|
| Miab  | Registro de preparación de Soluciones Preparadas para pruebas de Funcionalidad | Registro<br>Versión                                  | REG-CC- 208<br>01 |
| <b>Datos</b>  |  |  |                   |
| Número de PR:   |  |  |                   |
| Nombre Solución Preparada:  |  |  |                   |
| N° de carpeta:  |  |  |                   |
| Tipo de Familia a la que pertenece:   |  |  |                   |
| <b>Preparación de Solución Muestra</b>                                      |  |  |                   |
| Preparación de solución:  |  |  |                   |
| Nombre persona que prepara la solución:                                     |  |  |                   |
| Proveedor:  |  |  |                   |
| Condiciones de almacenamiento:  |  |  |                   |
| Fecha de preparación:   |  |  |                   |
| N° de análisis de agua:   |  |  |                   |
| Reactivos utilizados (lote y vence):  |  |  |                   |
| Equipos utilizados (código y vence calibración/verificación/mantenimiento): |  |  |                   |
| Inspección Visual de la Solución Muestra:                                   |  | Color:   |                   |
|   |  | Claridad:  |                   |
|   |  | Turbidez:  |                   |
|   |  | Presencia de precipitado:                            |                   |
|   |  | Otros:   |                   |
| Nombre y firma de la persona que prepara la solución                        |  | Nombre y firma de la persona que realiza la revisión |                   |

**Figura 3 Anexo 5.** Registro de preparación de solución muestra

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

| Datos                               |  |
|-------------------------------------|--|
| Número de PR:                       |  |
| Nombre Solución Preparada:          |  |
| Nº de carpeta:                      |  |
| Tipo de Familia a la que pertenece: |  |

| Preparación de Solución Fresca  |                           |
|---|---------------------------|
| Tiempo de preparación:  |                           |
| Preparación de solución:  |                           |
| Nombre persona que prepara la solución:                                     |                           |
| Proveedor:  |                           |
| Condiciones de almacenamiento:  |                           |
| Fecha de preparación:   |                           |
| Nº de análisis de agua:   |                           |
| Reactivos utilizados (lote y vence):  |                           |
| Equipos utilizados (código y vence calibración/verificación/mantenimiento): |                           |
| Inspección Visual de la Solución Fresca:                                    | Color:                    |
|   | Claridad:                 |
|   | Turbidez:                 |
|   | Presencia de precipitado: |
|   | Otros:                    |


Nombre y firma de la persona que prepara la solución

Nombre y firma de la persona que realiza la revisión

**Figura 4 Anexo 5.** Registro de preparación de solución fresca

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

## ANEXO 6: REGISTRO DE PRUEBAS DE FUNCIONALIDAD

|   |  |          |            |
|---|--|----------|------------|
|  | <b>Registro de Pruebas de Funcionalidad de Soluciones Preparadas</b> | Registro | REG-CC-208 |
|   |  | Versión  | 01         |

| Datos                      |  |
|----------------------------|--|
| Número de PR:              |  |
| Nombre Solución Preparada: |  |
| Nº de Carpeta:             |  |
| Tipo de familia:           |  |

| Pruebas de Funcionalidad                   |   |  |
|--|---|--|
| Etapas del estudio:                        |   |  |
| Nombre persona que realiza la prueba:      |   |  |
| Fecha de realización de la prueba:         |   |  |
| Inspección Visual de la Solución Preparada | Color:  |  |
|  | Claridad:   |  |
|  | Turbidez:   |  |
|  | Presencia de precipitado:   |  |
|  | Oloro:  |  |
| Prueba Funcionalidad                       | Descripción de la prueba:   |  |
|  | Reactivos utilizados (lote y vencido):                                      |  |
|  | Equipo utilizado (código y vencido calibración/verificación/mantenimiento): |  |
|  | Resultado de comparación con la Solución Física:                            |  |
|  | Resolución final:   |  |
|  | Comentario de la resolución:  |  |
|  |   |  |

\_\_\_\_\_

Nombre y firma de la persona que realiza la prueba

\_\_\_\_\_

Nombre y firma de la persona que realiza la revisión

**Figura 5 Anexo 6.** Registro de pruebas de funcionalidad

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

## ANEXO 7: SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO DE FUNCIONALIDAD

Milab

**SEGUIMIENTO DE PRUEBAS DE FUNCIONALIDAD DE SOLUCIONES PREPARADAS**

| Número de PR | Nombre de Solución Preparada | Clasificación | Tipo de Familia a la que pertenece | Duración (en días) previa al Estudio de Funcionalidad | Nº carpeta | Estado final del Estudio | Duración (en días) después del Estudio de Funcionalidad | Tiempo 0 |            | Tiempo 1 |            | Tiempo 2 |            |
|--------------|------------------------------|---------------|------------------------------------|---|------------|--------------------------|---|----------|------------|----------|------------|----------|------------|
|              |                              |               |                                    |   |            |                          |   | Fecha    | Resolución | Fecha    | Resolución | Fecha    | Resolución |
| PR-001       | 1-NAFTOL BENCEINA TS         | TS            | Indicador de pH                    | 180   | 01         | Estudio en Proceso       | N/A   |          |            |          |            |          |            |
| PR-008       | ÁCIDO ACÉTICO 0,1 M          | TS            | Apariencia                         | 180   | 01         | Estudio en Proceso       | N/A   |          |            |          |            |          |            |
| PR-009       | ACIDO ACÉTICO 0,7 M          | TS            | Apariencia                         | 180   | 01         | Estudio en Proceso       | N/A   |          |            |          |            |          |            |
| PR-010       | ACIDO ACÉTICO 2 M            | TS            | Apariencia                         | 180   | 01         | Estudio en Proceso       | N/A   |          |            |          |            |          |            |
| PR-013       | ACIDO CLORHIDRICO 0,12 N     | TS            | Apariencia                         | 180   | 01         | Estudio en Proceso       | N/A   |          |            |          |            |          |            |
| PR-014       | ACIDO CLORHIDRICO 1,5 N      | TS            | Apariencia                         | 180   | 01         | Estudio en Proceso       | N/A   |          |            |          |            |          |            |
| PR-015       | ACIDO CLORHIDRICO 1:100      | TS            | Apariencia                         | 180   | 01         | Estudio en Proceso       | N/A   |          |            |          |            |          |            |
| PR-020       | ACIDO NITRICO 0,8 N          | TS            | Apariencia                         | 180   | 01         | Estudio en Proceso       | N/A   |          |            |          |            |          |            |

Figura 6 Anexo 7. Seguimiento de pruebas de funcionalidad

Fuente: Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

## ANEXO 8: FORMATO DE DOCUMENTO DE PREPARACIÓN DE SOLUCIONES PREPARADAS

Milab

Código PR: \_\_\_\_\_ Versión: 01 Página 1 de 1

1. ENCABEZADO

1. HISTORICO DE MODIFICACIONES

| Versión | Fecha Aprobación | Detalle cambio realizado |
|---------|------------------|--------------------------|
| 01      |                  | Primera emisión          |

2. HISTÓRICO DE MODIFICACIONES

3. DOCUMENTACIÓN RELACIONADA

3. MATERIALES

3.1. Reactivos:

3.2. Material de vidrio y volumétrico:

3.3. Soluciones preparadas:

3.4. Equipos e Instrumentos:

3.5. Elementos de seguridad personal:

4. PROCEDIMIENTO

4.1. Preparación de solución

4.2. Estandarización

4.3. Cálculos

4.4. Bibliografía

4.5. Condiciones de almacenamiento y duración de la solución.

5. PROCEDIMIENTO

6. FIRMAS

|                          |                         |                           |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------|
| ELABORADO POR:<br>Fecha: | REVISADO POR:<br>Fecha: | AUTORIZADO POR:<br>Fecha: |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------|

Este documento contiene información confidencial y es propiedad de PMM S.A. Está prohibida la reproducción parcial o total por cualquier medio.

Figura 7 Anexo 8. Registro de pruebas de funcionalidad

Fuente: Documentación interna y confidencial del laboratorio Milab

## ANEXO 9: COMPROBANTES DE USO DE LA PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

Soluciones PR-156  
CC-MAS-0107  
VENCE = 09/24  
Rojos cresol indicadores  
03-Apr-2024 18:06:26  
N + 80.35 mg  
Lote = K54660525  
VENCE = 30/09/27  
Fernanda Puello  
Fernanda Puello

Figura 8 Anexo 9. Comprobante de uso de la balanza analítica (rojo cresol)

Fuente: Elaboración propia

Soluciones PR-167  
-MAS-0106  
VENCE = 09/24  
02-Apr-2024 10:07:33  
N + 0.2000 g  
Rojos Fenol indicadores  
Lote = SB SHB116149  
VENCE = 09/09/25  
Fernanda Puello  
Fernanda Puello

Figura 9 Anexo 9. Comprobante de uso de la balanza analítica (rojo fenol)

Fuente: Elaboración propia

Soluciones PR-03,  
CC-NAS-0891  
VENCE= 05/24  
Cloruro de Amonio  
18-Apr-2024 11:19:53  
N + 10.00 g  
Lote = AM1868845  
Vence = 31/05/2027  
Fernando Puelb  
Fernando Puelb

**Figura 10 Anexo 9.** Comprobante de uso de la balanza granataria (*buffer* amonio cloruro de amonio TS)  
Fuente: Elaboración propia

Soluciones PR-455  
CC-NAS-0891  
VENCE= 05/24  
Cloruro Amonio P.A  
10-Apr-2024 16:07:47  
1024N + 10.00 g  
Lote = AM1868845  
Vence = 31/05/27  
Fernando Puelb  
Fernando Puelb

**Figura 11 Anexo 9.** Comprobante de uso de la balanza granataria (*buffer* amonio cloruro de amonio pH 10,7)  
Fuente: Elaboración propia

PH - THER

Verific = 07124  
 Thermo Scientific (c) 2011  
 A211 pH  
 Meter S/N X49010  
 SW Rev 3.04  
 User ID ABCDE  
 04/05/24 16:08:02

|             |                       |        |
|-------------|-----------------------|--------|
| pH          | 6.80 pH               | buffer |
| mV          | 16.2 mV               |        |
| Temperature | 22.8 C                |        |
| Slope       | 98.2 %                |        |
| Method#     | M100                  |        |
| Calibration | M10                   |        |
| Operator    | <u>Francisco Peña</u> |        |

Signature Francisco Peña

incubador PH G.B. TS (PR-128)

**Figura 12 Anexo 9.** Comprobante de uso del medidor de pH (*buffer* amonio cloruro de amonio TS)  
 Fuente: Elaboración propia

## ANEXO 10: COMPROBANTES DE USO DE LAS PRUEBAS DE FUNCIONALIDAD

PH - THER - 5/22/24  
Verific = 07113

Thermo Scientific (c) 2011  
 A211 pH  
 Meter S/N X50994  
 SW Rev 3.04  
 User ID CB  
 08/05/24 11:28:24

|             |           |
|-------------|-----------|
| pH          | 8.79 pH   |
| mV          | -118.6 mV |
| Temperature | 20.7 C    |
| Slope       | 98.5 %    |
| Method#     | M100      |
| Calibration | M5        |
| Operator    | _____     |
| Signature   | _____     |

---

Thermo Scientific (c) 2011  
 A211 pH  
 Meter S/N X50994  
 SW Rev 3.04  
 User ID CB  
 08/05/24 11:28:07

|             |                       |
|-------------|-----------------------|
| pH          | 10.47 pH              |
| mV          | -213.4 mV             |
| Temperature | 20.0 C                |
| Slope       | 98.3 %                |
| Method#     | M100                  |
| Calibration | M5                    |
| Operator    | <u>F. Peña</u>        |
| Signature   | <u>Francisco Peña</u> |

timolftaleína muestra

**Figura 13 Anexo 10.** Comprobante de uso del medidor de pH (Timolftaleína tiempo 1)  
 Fuente: Elaboración propia



**Figura 14 Anexo 10.** Comprobante de uso del medidor de pH (Buffer pH 3,5 (metales pesados) tiempo 4)

Fuente: Elaboración propia

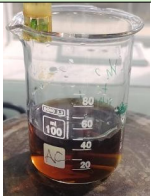





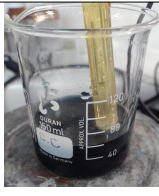
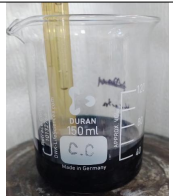
## ANEXO 11: FOTOGRAFÍAS DE LOS VIRAJES DE COLOR DE LAS SOLUCIONES INDICADORAS

**Tabla 23 Anexo 11.** Fotografías de la solución rojo de metilo (PR-059)

| Número de PR | Nombre            | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo1 | Solución fresca tiempo 1 | Solución muestra tiempo 3 | Solución muestra tiempo 5 |
|--------------|-------------------|--------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| PR-059       | Rojo de metilo TS | 4,2          |                          |                          |                           |                           |
|              |                   | 5,5          |                          |                          |                           |                           |
|              |                   | 6,2          |                          |                          |                           |                           |




Fuente: Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 24 Anexo 11.** Fotografías de la solución azul de bromotimol solución R2 (PR-111)

| Número de PR | Nombre                         | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo1  | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   |
|--------------|--------------------------------|--------------|---|---|--|---|
| PR-111       | Azul de bromotimol solución R2 | 5,8          |  |  |  |  |
|              |                                | 7,6          |  |  |  |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas






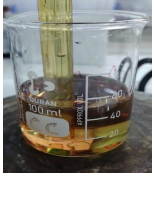

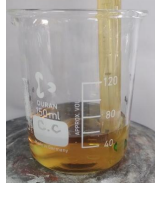




**Tabla 25 Anexo 11.** Fotografías de la solución Anaranjado de metilo TS (PR-148)

| Número de PR | Nombre                  | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo1  | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   | Solución muestra tiempo 5 (usando 3 gotas de muestra en 50ml de agua caliente)        |
|--------------|-------------------------|--------------|---|---|--|---|---|
| PR-148       | Anaranjado de metilo TS | 3,0          |  |  |  |  |  |
|              |                         | 3,2          |  |  |  |  |  |



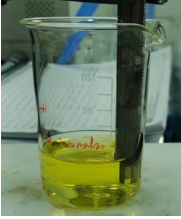
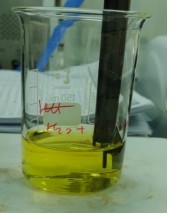
**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas


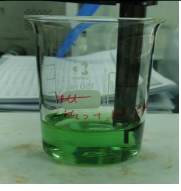
**Tabla 26 Anexo 11.** Fotografías de la solución Azul de bromofenol TS (PR-149)

| Número de PR | Nombre                | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo 1   | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   |
|--------------|-----------------------|--------------|---|---|--|---|
| PR-149       | Azul de bromofenol TS | 3,0          |    |    |    |    |
|              |                       | 3,4          |   |   |   |   |
|              |                       | 4,6          |  |  |  |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas








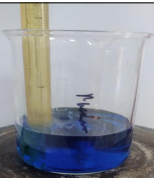
**Tabla 27 Anexo 11.** Fotografías de la solución Azul de bromotimol R1 (PR-150)

| Número de PR | Nombre                | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo1  | Solución fresca tiempo 1  |
|--------------|-----------------------|--------------|---|---|
| PR-150       | Azul de bromotimol R1 | 5,8          |  |  |

|  |  |     |   |   |
|--|--|-----|---|---|
|  |  | 7,0 |  |  |
|--|--|-----|---|---|





**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

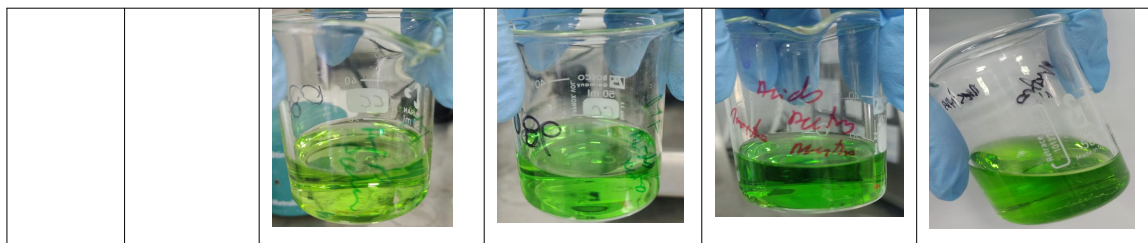
**Tabla 28 Anexo 11.** Fotografías de la solución Azul de bromotimol TS (PR-151)

| Número de PR | Nombre                | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo1   | Solución fresca tiempo 1   | Solución muestra tiempo 3   | Solución muestra tiempo 5  |
|--------------|-----------------------|--------------|--|--|---|--|
| PR-151       | Azul de bromotimol TS | 5,8          |   |   |   |   |
|              |                       | 7,6          |  |  |  |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 29 Anexo 11.** Fotografías de la solución Cristal violeta TS (PR-154)

| Número de PR | Nombre             | Solución muestra tiempo1  | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   |
|--------------|--------------------|---|---|--|---|
| PR-154       | Cristal violeta TS |  |  |  |  |



**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

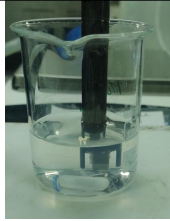
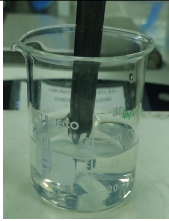


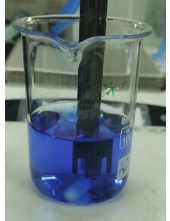
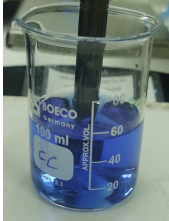
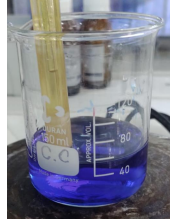
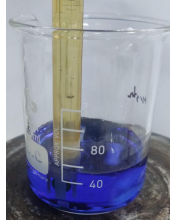
**Tabla 30 Anexo 11.** Fotografías de la solución Rojo cresol TS (PR-156)

| Número de PR | Nombre         | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo 1 | Solución fresca tiempo 1 | Solución muestra tiempo 3 | Solución muestra tiempo 4 |
|--------------|----------------|--------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| PR-156       | Rojo cresol TS | 0,0          |                           |                          |                           |                           |
|              |                | 7,2          |                           |                          |                           |                           |
|              |                | 8,8          |                           |                          |                           |                           |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas











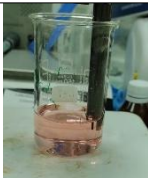
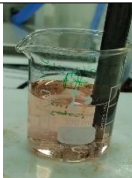








**Tabla 31 Anexo 11.** Fotografías de la solución Timolftaleína TS (PR-160)

| Número de PR | Nombre | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo1 | Solución fresca tiempo 1 | Solución muestra tiempo 3 | Solución muestra tiempo 5 |
|--------------|--------|--------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
|--------------|--------|--------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|

|        |                  |      |   |   |  |   |
|--------|------------------|------|---|---|--|---|
| PR-160 | Timolftaleína TS | 8,8  |  |  |  |  |
|        |                  | 10,5 |  |  |  |  |

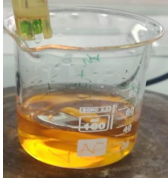

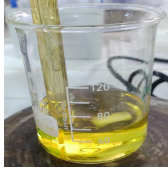

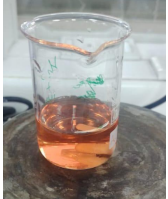
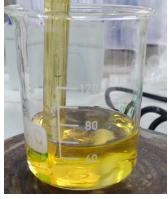

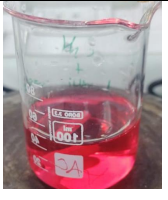

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 32 Anexo 11.** Fotografías de la solución Azul de timol TS (PR-165)

| Número de PR | Nombre           | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo 1   | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   | Solución muestra tiempo 5 (usando 3 gotas de muestra en 50ml de etanol)               |
|--------------|------------------|--------------|---|---|--|---|---|
| PR-165       | Azul de timol TS | 1,2          |  |  |  |  |  |
|              |                  | 2,2          |  |  |  |  |  |
|              |                  | 2,8          |  |  |  |  |  |
|              |                  | 9,2          |  |  |  |  |  |



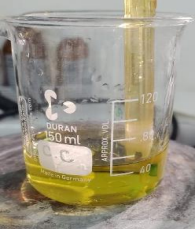




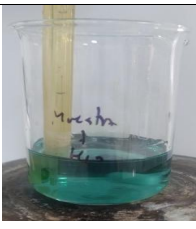
**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas





**Tabla 33 Anexo 11.** Fotografías de la solución Rojo fenol TS (PR-167)

| Número de PR | Nombre        | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo 1  | Solución fresca tiempo 1   | Solución muestra tiempo 3   |
|--------------|---------------|--------------|--|--|---|
| PR-167       | Rojo fenol TS | 6,8          |   |   |   |
|              |               | 7,0          |   |   |   |
|              |               | 8,2          |  |  |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

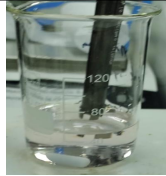
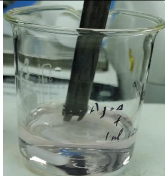

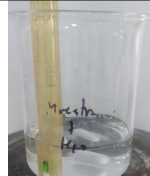




**Tabla 34 Anexo 11.** Fotografías de la solución Verde bromocresol TS (PR-168)

| Número de PR | Nombre               | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo 1   | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   |
|--------------|----------------------|--------------|---|---|--|---|
| PR-168       | Verde bromocresol TS | 3,8          |  |  |  |  |
|              |                      | 4,5          |  |  |  |  |

|  |  |     |   |   |  |   |
|--|--|-----|---|---|--|---|
|  |  | 5,4 |  |  |  |  |
|--|--|-----|---|---|--|---|


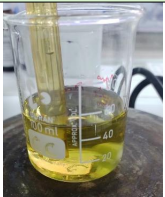


**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 35 Anexo 11.** Fotografías de la solución Fenolftaleína TS (PR-171)

| Número de PR | Nombre           | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo 1   | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   |
|--------------|------------------|--------------|---|---|--|---|
| PR-171       | Fenolftaleína TS | 8,2          |   |   |   |   |
|              |                  | 9,8          |  |  |  |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas



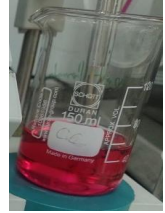



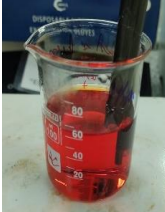

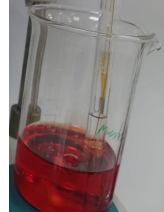






**Tabla 36 Anexo 11.** Fotografías de la Solución de azul de bromofenol (PR-270)





| Número de PR | Nombre                      | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo 1   | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   |
|--------------|-----------------------------|--------------|---|---|--|---|
| PR-270       | Solución azul de bromofenol | 3,0          |  |  |  |  |

|  |  |     |   |   |  |   |
|--|--|-----|---|---|--|---|
|  |  | 3,4 |  |  |  |  |
|  |  | 4,6 |  |  |  |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas




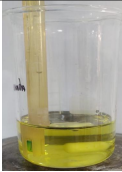

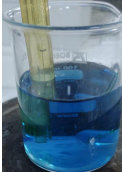

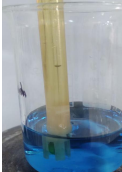
**Tabla 37 Anexo 11.** Fotografías de la solución Azul de timol 1 en 100 en dimetilformamida (PR-458)

| Número de PR | Nombre                                     | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo 1   | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   | Solución muestra tiempo 5 (usando 3 gotas de muestra en 50 ml de álcali diluido)      |
|--------------|--|--------------|---|---|--|---|---|
| PR-458       | Azul de timol 1 en 100 en dimetilformamida | 1,2          |  |  |  |  |  |
|              |  | 2,2          |  |  |  |  |  |
|              |  | 2,8          |  |  |  |  |  |

|  |  |     |   |   |  |   |   |
|--|--|-----|---|---|--|---|---|
|  |  | 9,2 |  |  |  |  |  |
|--|--|-----|---|---|--|---|---|

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas

**Tabla 38 Anexo 11.** Fotografías de la solución Azul de bromotimol 1% (PR-469)

| Número de PR | Nombre                | Ajuste de pH | Solución muestra tiempo 1   | Solución fresca tiempo 1  | Solución muestra tiempo 3  | Solución muestra tiempo 5   |
|--------------|-----------------------|--------------|---|---|--|---|
| PR-469       | Azul de bromotimol 1% | 5,8          |    |    |    |    |
|              |                       | 7,6          |  |  |  |  |

**Fuente:** Información extraída de documentación interna del laboratorio Milab del REG-CC-208 Programa, Registro y seguimiento de Estudio de funcionalidad de Soluciones Preparadas