

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA LA MEDICIÓN DE PH DE CLORURO DE SODIO
0.9%, SOLUCIÓN INYECTABLE

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD PRÁCTICA PROFESIONAL SUPERVISADA

PRESENTADO POR

WILLIAM SAMUEL ESCALANTE ALAS

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADO EN QUÍMICA Y FARMACIA

MARZO 2026

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO

LICENCIADO PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

MAESTRA NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICENCIADA EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN GENERAL DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

LICENCIADA ANA LUISA CRUZ DE ALEGRÍA

ÁREA DE ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD
DEL MINISTERIO DE SALUD

MAESTRO EDWIN ELIÚ ALVANEZ UMAÑA

TRIBUNAL EVALUADOR

LICENCIADA ARIANA LISSETTE GARCÍA DE VENTURA

MAESTRO ELISEO ERNESTO AYALA MEJÍA

LICENCIADO MIGUEL ÁNGEL PORTILLO PORTILLO (TUTOR INTERNO)

INDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
CAPÍTULO I	
1.0 INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO II	
2.0 OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo General	10
2.2 Objetivos Específicos	10
CAPÍTULO III	
3.0 MARCO TEÓRICO	12
3.1 Introducción al pH.....	12
3.2 Importancia del pH en la industria farmacéutica	13
3.3 Condiciones para la medición de pH.....	14
3.4 Efecto de la temperatura.....	14
3.5 Interferencias en la medición	14
3.6 Validación de métodos fisicoquímicos	15
3.7 Importancia de la validación	15
3.8 Clasificación del método	15
3.9 Parámetros a validar	16
3.10 Importancia del protocolo de validación de un método analítico	18
CAPÍTULO IV	
4.0 PRODUCTO FINAL.....	20
4.1 Objetivo general	20
4.2 Alcance	20
4.3 Responsables	20
4.4 Parámetros a validar	20
4.5 Muestras	21
4.6 Estándares.....	21
4.7 Condiciones ambientales.....	21
4.8 Equipos.....	21

4.9 Descripción del método analítico	21
4.10 Referencia del método a validar	21
4.11 Procedimiento para la determinación de los parámetros a evaluar	22
4.12 Referencias	23
4.13 Anexos	24
CAPÍTULO V	
5.0 CONCLUSIONES	28
CAPÍTULO VI	
6.0 RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

RESUMEN

El presente proyecto se centró en el diseño de un protocolo para la validación del método analítico para la medición de pH de soluciones inyectables de Cloruro de Sodio 0.9%, dicho protocolo se basa en el Capítulo General sobre el pH de la Farmacopea de los Estados Unidos, edición dos mil veinticinco donde se describen los aspectos técnicos que se deben tomar en cuenta para la correcta medición del pH; y en la Guía de Validación de Métodos Analíticos Fisicoquímicos G 9.6, la cual describe de manera detallada el procedimiento a seguir para llevar a cabo la validación de una metodología analítica, los parámetros a evaluar y los criterios de aceptación para cada uno de los parámetros.

Con base en lo anterior, el producto final obtenido corresponde a un protocolo que satisface la estructura requerida por el Organismo Salvadoreño de Acreditación, y que permitió realizar la validación del método para demostrar que es adecuado para su uso, que responde de manera lineal a los cambios de concentración, y cumple los parámetros de linealidad, repetibilidad, precisión, y estimación de la incertidumbre.

Como último punto, se logró diseñar de manera satisfactoria el protocolo para la validación, así como el desarrollo de la validación misma, donde se obtuvieron resultados aceptable que reflejaron que el método empleado para la medición de pH es adecuado para uso y brinda resultados confiables, no obstante, se recomienda tener un control más minucioso del equipo y hacer limpiezas con mayor frecuencia de ser necesario, a fin de evitar la formación de sales que afecten el tiempo que tarda el electrodo en dar una medición estable del pH.

CAPÍTULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

El pH de una solución es un criterio importante en muchas áreas científicas e indica el valor de acidez o alcalinidad que dicha solución presenta. El pH o Potencial de Hidrógeno, tiene muchas aplicaciones dentro del área farmacéutica, donde el control, modificación y monitoreo de esta propiedad permite obtener formulaciones de calidad que se mantengan estables por mayor tiempo, que no tengan problemas de absorción y que sean seguros para administrarse en diferentes tejidos, minimizando los daños en el sitio de aplicación como es el caso de las soluciones parenterales, que se administran directamente al torrente sanguíneo o en otros tejidos.

Por otro lado, el diseño de un protocolo para la validación de cualquier método analítico es fundamental pues permite documentar, planificar y detallar todos los aspectos indispensables para llevar a cabo la validación. Es acá donde se describe el alcance que tendrá el método, quienes serán los encargados de realizarlo, las condiciones ambientales, el equipo y los instrumentos, el procedimiento a seguir, la referencia utilizada, entre otros aspectos que sean necesarios describir.

De esta forma, el presente trabajo aborda aspectos relevantes sobre el pH, la importancia y aplicación dentro del área farmacéutica, así como la influencia que tiene la temperatura sobre su medición, además se destacan ciertos puntos sobre el equipo utilizado para la medición del pH como las partes que conforman a dicho sistema, el compensador de temperatura, la ventaja que presentan los equipos que lo tienen incorporado, además de las posibles interferencias que se pueden presentar.

Con base en lo anterior, el propósito de este trabajo es diseñar un protocolo de validación para la medición de pH en soluciones inyectables de Cloruro de Sodio 0.9%, con base en la Guía de Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos G 9.6 de la OSA, que describa los parámetros a evaluar, delimitados a: linealidad, repetibilidad, precisión intermedia e incertidumbre, debido a que se trabaja bajo los criterios para una propiedad física de un método normalizado, pues el equipo trabaja fundamentalmente midiendo un potencial eléctrico en milivoltios que luego convierte en una medida de pH según la ecuación de Nernst. Además de los criterios para la operación del equipo, el rango de temperatura y las soluciones amortiguadoras a utilizar según la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición dos mil veinticinco. Para finalmente llevar a cabo la validación del método en el laboratorio de Control de Calidad del Ministerio de Salud en un período desde marzo hasta octubre del 2025.

CAPÍTULO II

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Diseñar un protocolo de validación de la metodología analítica para la medición de pH en muestras de soluciones inyectables de Cloruro de Sodio al 0.9%, según lo descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición dos mil veinticinco.

2.2 Objetivos Específicos

- 2.2.1 Describir los criterios a cumplir en la calibración del equipo para la medición de pH, según la Farmacopea de los Estados Unidos de América edición dos mil veinticinco.
- 2.2.2 Establecer los parámetros de temperatura y rango de pH a los que se trabajará para la medición del pH de las soluciones inyectables de cloruro de sodio 0.9%.
- 2.2.3 Detallar el proceso analítico de los parámetros a validar: repetibilidad y precisión intermedia, con los criterios de aceptación según la Guía G 9.6 Validación de Métodos Analíticos Fisicoquímicos del Organismo Salvadoreño de Acreditación.
- 2.2.4 Verificar que el protocolo de validación para la medición de pH de soluciones inyectables de cloruro de sodio al 0.9% es adecuado para la implementación y futura acreditación con base en los criterios estadísticos establecidos: Coeficiente de Variación Porcentual y Análisis de Varianza (ANOVA).

CAPÍTULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Introducción al pH

El pH, de forma corta y general, se define como $-\log [H^+]$, e indica el factor de “intensidad” de la acidez¹; esta medición es un parámetro fundamental en muchas áreas de trabajo, y específicamente, en el área farmacéutica el pH de una sustancia tiene un rol principal en el desarrollo de formulaciones de medicamentos que tengan una mejor estabilidad, mejor absorción, menor riesgo de incompatibilidades con el sitio de aplicación y que cumplan con los criterios de seguridad y eficacia para alcanzar los objetivos terapéuticos que se han planteado.

En la práctica la medición del pH, se basa en la actividad de los iones de hidrogeno más que en su concentración molar debido a que en condiciones reales no son exactamente iguales². Esto se debe a que los iones en solución pueden interactuar entre ellos mediante fuerzas electrostáticas, es decir se pueden atraer, repeler, solvatar, entre otras, lo que evita que se comporten como partículas libres, de esta forma dos soluciones que tengan la misma concentración de iones hidrogeno, pero con distinta fuerza iónica una de la otra, entonces el pH de ambas soluciones será diferente³.

La actividad, que se representa como (aH^+) , se define de la siguiente forma⁴:

$$aH^+ = \gamma_{H^+} \cdot [H^+]$$

donde:

γ = coeficiente de actividad

$[H^+]$ = concentración molar

aH^+ = actividad, o “concentración efectiva”

Se puede observar que si γ es cercano al valor de uno (1), entonces aH^+ es aproximadamente igual a la concentración molar de iones hidrogeno $[H^+]$ ¹, tal cual es el caso donde las soluciones están muy diluidas y tienen una fuerza iónica <0.1 , es decir que la concentración de iones en solución es baja. Caso contrario, se observa en soluciones con una alta concentración de iones (fuerza iónica >0.1), donde el valor de aH^+ es menor al valor real de iones hidrogeno $[H^+]$ ² en solución, debido a las interacciones iónicas que causan una disminución en el coeficiente de actividad $\gamma < 1$. En otras palabras, el coeficiente de actividad depende inversamente de la fuerza iónica de la solución.

Por otra parte, es importante tener en cuenta el rango de pH que va desde 0 hasta 14, en una escala logarítmica, dentro de este rango los valores inferiores a 7 indican una solución ácida, los valores superiores a 7 indican una solución básica y el valor medio: 7, indica una solución con pH neutro; al ser una escala logarítmica, cada cambio en una unidad de pH representa una variación de diez veces la concentración de iones de hidrógeno.

3.2 Importancia del pH en la industria farmacéutica

El pH afecta la solubilidad de un principio activo en solución, así como su estabilidad y su absorción en el cuerpo, es así como conociendo el pH de una sustancia se puede decidir qué forma farmacéutica es más conveniente emplear para su producción, o que solvente es más favorable para disolver el principio activo, además de poder manejar la forma ionizada o no ionizada del activo, ajustando el pH⁵, por lo tanto, al tener un control y monitoreo constante del valor de pH de un medicamento, se puede garantizar la seguridad y efectividad terapéutica.

Un ejemplo del papel del pH en la absorción de un medicamento es la aspirina, que un pH superior a 5 presenta una disolución mayor pero una baja absorción, mientras que a pH inferiores a 2, presenta una solubilidad menor pero mayor absorción⁶. Otros ejemplos son la epinefrina, la cual tiene mayor estabilidad en un pH ácido y los antibióticos beta-lactámicos, que pueden ser hidrolizados dependiendo del pH del medio^{7,8}.

Con relación a las soluciones inyectables, estas se administran por vía parenteral, es decir que no pasan por el tracto digestivo y llegan directamente a la circulación sanguínea o a otros tejidos, por lo cual requieren un control de pH mucho más riguroso. Soluciones inyectables con pH muy ácido o muy básico pueden complicar su administración y por ende el tratamiento, ya que pueden precipitar dentro del vial o al entrar en contacto con otras soluciones utilizadas como vehículo^{9,10} causando daños graves para el paciente; al controlar este parámetro se consigue disminuir el dolor, la incomodidad y el daño a los tejidos que se puede producir en el sitio de la inyección^{9,7}, asimismo, permite disminuir la posibilidad de efectos adversos, es por todo esto que las farmacopeas tienen rangos establecidos de pH para las soluciones parenterales.

3.3 Condiciones para la medición de pH

El sistema para la medición del pH se basa en la determinación de la actividad de los iones de hidrogeno mediante la medición de un potencial eléctrico, es decir: voltaje, que luego el software convierte en una lectura equivalente de pH utilizando la ecuación de Nernst. Para esto, el equipo consta de tres componentes principales: electrodo de medición sensible a la actividad del ion hidrogeno, un electrodo de referencia y un sistema de medición de voltaje⁵. Estos componentes pueden incorporarse de maneras diferentes, por ejemplo, el electrodo de medición y el electrodo de referencia pueden estar separados o combinados.

3.4 Efecto de la temperatura

El pH se ve afectado por la temperatura, por lo tanto, es indispensable mantener controlado este parámetro al momento de medir el pH, por lo regular, las mediciones en los laboratorios se realizan a $25 \pm 2^\circ\text{C}$, a menos que se indique lo contrario en la monografía individual, según la USP 2025, y es preferible que las mediciones de pH se realicen a la misma temperatura a la que el equipo fue calibrado, generalmente un rango de 20°C a 25°C dependiendo de cada lugar de trabajo.

Los equipos más avanzados para la medición de pH tienen integrados un sistema capaz de corregir automáticamente el efecto de la temperatura sobre la actividad de los iones hidrogeno y, por ende, sobre el pH, para obtener mediciones más exactas; este sistema se conoce como Compensador Automático de Temperatura (ATC), y representa una ventaja en el sentido de que mejora la confianza y consistencia en los resultados^{5,11}. Por ejemplo, a 25°C el pH neutro es de 7.0, mientras que a 0°C es de pH 7.5 y a 60°C es pH 6.5¹.

3.5 Interferencias en la medición

Es importante conocer que la sensibilidad y selectividad del electrodo de medición de pH depende notablemente su propia composición y acondicionamiento, esto puede afectar la capacidad de detectar los cambios en la concentración de iones hidrogeno, por consiguiente, los valores de algunas muestras no son precisos, por ejemplo, aquellas cuyos medios sea parcialmente acuosos o no acuosos, suspensiones, o soluciones con una fuerza iónica bastante alta¹, soluciones con alta concentración de sales. Es así, que los valores que se puedan obtener de las mediciones de muestras que tengan alguna de los aspectos antes mencionados deben ser considerados meramente como valores aparentes de pH⁵.

3.6 Validación de métodos fisicoquímicos

Según la Guía de Validación de Métodos Analíticos Fisicoquímicos del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA), la validación es el proceso establecido para la obtención de pruebas documentadas y demostrativas de que un método de análisis es lo suficientemente fiable y reproducible para producir el resultado previsto dentro de intervalos o parámetros definidos y para el propósito requerido¹². Lo anterior, con el fin de que cualquier decisión que se toma basada en ese método sea confiable. También sirve para identificar las limitaciones de un método y los aspectos que pueden influir en la determinación de uno o más analitos, en diferentes matrices en presencia o ausencia de interferencias.

3.7 Importancia de la validación

La Organización Internacional de Normalización, en la norma: ISO 17025:2017, establece que los laboratorios deben demostrar competencia técnica mediante la validación de sus métodos analíticos. Esto permite que los resultados generados sean confiables y brinden una base sólida para la toma de decisiones técnicas. Además, la validación contribuye a minimizar los errores sistemáticos y aleatorios al mismo tiempo que fortalece la integridad de los procesos de control de calidad.

3.8 Clasificación del método

Los métodos se pueden clasificar en tres categorías: método normalizado, método normalizado modificado y método no normalizado, de los cuales, el primero tiene menor dificultad para validarse mientras que el tercero tiene mayor dificultad.

- Método normalizado: se aplica como se describe en referencias de reconocimiento internacional como USP, FEUM; EP, BP, JP, AOAC; FDA, FAO, Standard Methods, entre otras.
- Método normalizado modificado: es un método de ensayo normalizado que se ha modificado según la necesidad, por ejemplo, para aplicarse en una matriz o en un rango de trabajo diferente al descrito en las referencias internacionales.
- Método no normalizado: es un método de ensayo que no está descrito en las referencias internacionales reconocidas.

Cada método de ensayo tendrá diferentes objetivos al llevar a cabo la validación del mismo, estos objetivos se presentan en la tabla 1.

Tabla N°1. Objetivos de la validación según el tipo de procedimiento de ensayos¹²

Método de ensayo	Objetivo de la validación
Caso 1: Método Normalizado	Comprobación de que el laboratorio domina el ensayo y lo utiliza correctamente.
Caso 2: Método normalizado modificado	Comprobación de que la modificación introducida en el método original no afecta la capacidad del laboratorio para proporcionar resultados confiables. Ejemplos: cambio del método de extracción, otra matriz, cambios en el pH.
Caso 3: Método no normalizado	Comprobación de que el método cumple con las características necesarias para dar resultados confiables para el fin propuesto.

3.9 Parámetros a validar

Dependiendo del tipo de método a validar y sus características, así será los parámetros que se necesitaran realizar. Estos parámetros son: Selectividad/ Especificidad, Linealidad, Exactitud, Precisión, Limite de Detección y de Cuantificación, Robustez e Incertidumbre, cada uno de ellos sirve para evaluar un aspecto determinado del desempeño del método. La inclusión o exclusión de uno o más de los parámetros anteriores dependerá si el método está previsto para un uso cualitativo, para la cuantificación de componentes o para la medición de una propiedad física. A continuación, se describen los parámetros necesarios para la validación de un protocolo para la medición de pH, los cuales son los parámetros mínimos que la OSA indica para una propiedad física (con base en lo mencionando en el apartado 3.3 Condiciones para la medición de pH):

- Linealidad del sistema: se evalúa con el intervalo lineal que se refiere a la capacidad de un método analítico para dar resultados directamente proporcionales a la concentración de un analito o en este caso particular, al logaritmo de la actividad de los iones hidrógeno, dentro de un intervalo determinado; e intervalo de trabajo que indica el rango donde el método proporciona resultados con una incertidumbre aceptable.

Los criterios de aceptación para este parámetro son: el comportamiento lineal de la gráfica de concentración vs respuesta analítica, los datos aleatorios en grafico de residuales, el intervalo

de confianza del intercepto debe incluir el cero, que el coeficiente de determinación sea mayor o igual a 0.98 y que la pendiente sea diferente de cero.

- Repetibilidad: estudia la variabilidad del método cuando se analiza una misma muestra en las mismas condiciones operativas, es decir, mismo analista, mismo aparatos y mismo día, entre otros, dentro de un mismo laboratorio y en un periodo de tiempo corto.

Criterios de aceptación: Coeficiente de variación porcentual (CV), menor o igual a 2.0%.

- Precisión intermedia: estudia la variabilidad del método cuando se analiza una misma muestra, en condiciones operativas diferentes, es decir, diferentes analistas, aparatos, días, entre otros, pero dentro de un mismo laboratorio.

Criterios de aceptación: probabilidad ($p > 0.05$).

- Incertidumbre: es un intervalo asociado con un resultado de medida que expresa el intervalo de valores que se pueden atribuir a la cantidad que se está midiendo. La determinación de la incertidumbre tiene en cuenta todos los efectos reconocidos que operan en el resultado. Entonces es necesario identificar y cuantificar todas las fuentes de incertidumbre como la calibración de los equipos, resolución del equipo, incertidumbre de los materiales de referencia como la pureza del estándar utilizado, la incertidumbre certificada de patrones primarios o secundarios, temperatura, entre otras.

En la tabla N°2 se resumen los parámetros y criterios de aceptación.

Tabla N°2. Parámetros a evaluar para la validación del método para la medición de pH.

Parámetros	Determinación	Criterios de Aceptación	
Linealidad del Sistema	Un analista prepara 6 repeticiones de 3 niveles de buffer (pH 4.00, pH 7.00, pH 10.00)	Coeficiente de determinación	$r^2 \geq 0.98$
		Coeficiente de variación (CV)	$\leq 2.0 \%$
		Residuales	Datos aleatorios
		Pendiente	Diferente de cero
		Intercepto	Incluye cero
Repetibilidad	Un analista prepara 6 repeticiones de muestra de cloruro de sodio 0.9%	Coeficiente de variación	$\leq 2.0 \%$
Precisión Intermedia	Cada uno de los analistas efectúan 6 repeticiones de 3 niveles de buffer (pH 4.00, pH 7.00, pH 10.00)	probabilidad	$P > 0.05$

Fuente: Elaboración propia.

3.10 Importancia del protocolo de validación de un método analítico


El primer paso para validar un procedimiento es establecer el protocolo de validación. Este protocolo es el plan escrito que detalla los pasos a seguir para la validación, y debe incluir los parámetros de prueba, los pasos críticos, las características del equipo y los puntos de decisión sobre lo que se entiende por resultados aceptables¹³. Este protocolo debe ser revisado y aprobado antes de su ejecución y cualquier cambio posterior debe ser debidamente justificado.

Los aspectos mínimos que debe contener un protocolo, según la OSA, son:

- Identificación: según el control interno de documentos del laboratorio.
- Objetivo: define la finalidad del protocolo de validación.
- Alcance: delimita el tipo de muestra, matriz, analito, rango de concentración y la técnica analítica.
- Responsables: se refiere al equipo de validación y debe contener el nombre de los analistas que llevan a cabo la validación, las personas que revisan el informe de validación y las personas que autorizan dicho informe.
- Parámetros a estudiar y los correspondientes criterios de aceptación: establece los parámetros a validar y cada criterio de aceptación según la referencia utilizada.
- Muestras (matrices): identifica y define los tipos de muestra.
- Equipos, reactivos y materiales de referencia involucrados en la validación: son todos los equipos involucrados en la validación, los códigos internos de cada uno, los reactivos y materiales de referencia utilizados con el número de lote, fecha de vencimiento y proveedor.
- Referencia del método analítico a validar: debe detallar el nombre, versión, edición, año y cualquier información pertinente.
- Procedimiento para la determinación de los parámetros a evaluar: detalla de forma clara los parámetros a validar, así como el procedimiento a seguir para cada uno, en el cual incluyan como mínimo las pesadas a realizar, diluciones, análisis estadístico a aplicar y los criterios de aceptación. Para el caso que se presenta en este trabajo, no se incluye los datos de pesadas ni diluciones pues no se necesita, ya que se trabaja con líquidos de medición directa.

por último, el protocolo debe ser fechado y firmado por las personas responsables de la validación o por la persona que el laboratorio asigne.

CAPÍTULO IV

Laboratorio de Control de Calidad Área Físico-Químico 	No. MM-FQ- PV-012	Revisión No. 1
		30/09/2025
	Protocolo de Validación para la medición de pH de Cloruro de Sodio 0.9%, Solución Inyectable.	

4.0 PRODUCTO FINAL

MINISTERIO DE SALUD

LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

PROTOCOLO DE VALIDACIÓN PARA LA MEDICIÓN DE pH DE CLORURO DE SODIO 0.9%, SOLUCIÓN INYECTABLE POR EL MÉTODO ELECTROMÉTRICO.

4.1 OBJETIVO GENERAL:

Describir los procesos a seguir para la validación de la medición de pH de Cloruro de Sodio 0.9% Solución Inyectable, por el método electrométrico, el cual está descrito en la Farmacopea de los Estados Unidos de América en su edición dos mil veinticinco.

4.2 ALCANCE:

Prueba de pH para soluciones inyectables de Cloruro de Sodio 0.9%, por el método electrométrico, en un rango de pH entre 4.0 a 10.0.

4.3 RESPONSABLES:

La responsabilidad de la validación corresponde a:

Analista de pruebas físico químicas propietario

Analista de pruebas físico químicas suplentes

Encargado de revisión y supervisión técnica


Coordinador del área físico químico

Encargado de autorización de la validación

Jefe del laboratorio de control de calidad

4.4 PARÁMETROS A VALIDAR:

- Linealidad del Sistema
- Repetibilidad
- Precisión Intermedia.
- Incertidumbre.

Laboratorio de Control de Calidad Área Físico-Químico 	No. MM-FQ- PV-012	Revisión No. 1
		30/09/2025
Protocolo de Validación para la medición de pH de Cloruro de Sodio 0.9%, Solución Inyectable.		

4.5 MUESTRAS

Se utilizará muestras de cloruro de sodio 0.9% solución inyectable, de un mismo lote y fabricante, las cuales serán adquiridas por el laboratorio de control de calidad.

4.6 ESTANDARES: (trazables al NIST)

Buffer pH 4.00

LOTE: 244452

FECHA DE CADUCIDAD: agosto 2026

Buffer pH 7

LOTE: 243528

FECHA DE CADUCIDAD: Julio 2026

Buffer pH 10

LOTE: 244710

FECHA DE CADUCIDAD: noviembre 2026

4.7 CONDICIONES AMBIENTALES

La validación se realizará considerando condiciones ambientales de temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ en el laboratorio.

4.8 EQUIPOS:

Equipo: pH metro

Marca: Thermo Scientific


Modelo: Orion Star A211

4.9 DESCRIPCION DEL METODO ANALITICO:

Manual de operaciones de equipo (EQ-FQ-pH-01): Instrucción de operación de pH metro, literal b: procedimiento para la toma de pH de la muestra.

4.10 REFERENCIA DEL METODO A VALIDAR:

Farmacopea de los Estados Unidos de América, edición dos mil veinticinco, apartado <791> pH.

Laboratorio de Control de Calidad Área Físico-Químico 	No. MM-FQ- PV-012	Revisión No. 1
		30/09/2025
	Protocolo de Validación para la medición de pH de Cloruro de Sodio 0.9%, Solución Inyectable.	


4.11 PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS A EVALUAR

A continuación, se describen los procedimientos para evaluar los parámetros a validar.

Parámetros	Determinación	Criterios de Aceptación	
Linealidad del Sistema	Un analista realizará 6 lecturas de 3 niveles de buffer (pH 4.00, pH 7.00, pH 10.00)	Coefficiente de determinación	$r^2 \geq 0.98$
		Coefficiente de variación (CV)	$\leq 2.0 \%$
		Residuales	Datos aleatorios
		Pendiente	Diferente de cero
		Intercepto	Incluye cero
Repetibilidad	Un analista realizará 6 lecturas de muestra de cloruro de sodio 0.9%	Coefficiente de variación	$\leq 2.0 \%$
Precisión Intermedia (A realizar en diferentes días)	Cada uno de los analistas efectúan 6 lecturas de 3 niveles de buffer (pH 4.00, pH 7.00, pH 10.00)	probabilidad	$P > 0.05$


Determinación de incertidumbre		
Incertidumbre estándar	Incertidumbre combinada	Incertidumbre expandida
Tipo A: $u = \frac{S}{\sqrt{n}}$ Tipo B: $u = \frac{a}{\sqrt{3}}$	$u_c = \sqrt{u(a)^2 + u(b)^2 + \dots + u(n)^2}$	$U = k(u_c)$

Los buffers y la muestra a medir deben ser colocados en un beaker de capacidad suficiente para que el electrodo quede sumergido correctamente y para realizar cada lectura, independientemente del parámetro, se debe de seguir el procedimiento para la toma de pH que esta descrito en el Manual de Operaciones de Equipo (EQ-FQ-pH-01), que menciona que se debe lavar el electrodo con agua destilada antes y después de cada medición; para secarlo, utilizar un paño de papel que no deje residuos y previo a introducir el electrodo en la muestra se debe ambientar con cierta cantidad de la misma. Este procedimiento se repetirá las veces que sea necesario para cada parámetro.

Laboratorio de Control de Calidad Área Físico-Químico 	No. MM-FQ- PV-012	Revisión No. 1
		30/09/2025
	Protocolo de Validación para la medición de pH de Cloruro de Sodio 0.9%, Solución Inyectable.	

4.12 REFERENCIAS

- Farmacopea de los Estados Unidos de América, edición dos mil veinticinco, apartado <791> pH.
- Manual de operaciones de equipo (EQ-FQ-pH-01): Instrucción de operación de pHmetro, literal b: procedimiento para la toma de pH de la muestra.
- Validación de métodos Analíticos Físico Químicos Versión 2, 2017 del Organismo Salvadoreño de Acreditación (OSA).


Laboratorio de Control de Calidad Área Físico-Químico 	No. MM-FQ- PV-012	Revisión No. 1
		30/09/2025
Protocolo de Validación para la medición de pH de Cloruro de Sodio 0.9%, Solución Inyectable.		

4.13 ANEXOS

1.0 Validación para la medición de pH de soluciones inyectables de medición directa por el método electrométrico: Lecturas de pH de buffers.

VALIDACIÓN DE LA MEDICIÓN DE pH DE SOLUCIONES INYECTABLES DE MEDICIÓN DIRECTA POR EL MÉTODO ELECTROMÉTRICO.			
Marca, Modelo: ORION STAR A211		Código: PH 1669-A	
Fecha:			
Hora de inicio:		Hora de finalización:	
Realizado por:			
Nº	pH 4.00	pH 7.00	pH 10.00
1			
2			
3			
4			
5			
6			

F: _____
Analista de Pruebas Físico
Químicas

Laboratorio de Control de Calidad Área Físico-Químico 	No. MM-FQ- PV-012	Revisión No. 1
		30/09/2025
Protocolo de Validación para la medición de pH de Cloruro de Sodio 0.9%, Solución Inyectable.		


2.0 Validación de la medición de pH de soluciones inyectables de medición directa por el método electrométrico: Lecturas de pH de muestras.

VALIDACIÓN DE LA MEDICIÓN DE pH DE SOLUCIONES INYECTABLES DE MEDICIÓN DIRECTA POR EL MÉTODO ELECTROMÉTRICO.		
Marca, Modelo: ORION STAR A211	Código: PH 1669-A	
Fecha:		
Hora de inicio:	Hora de finalización:	
Realizado por:		
Datos de la muestra		
Muestra:		
Lote:	Fab.:	Venc.:

Nº	pH Muestra
1	
2	
3	
4	
5	
6	

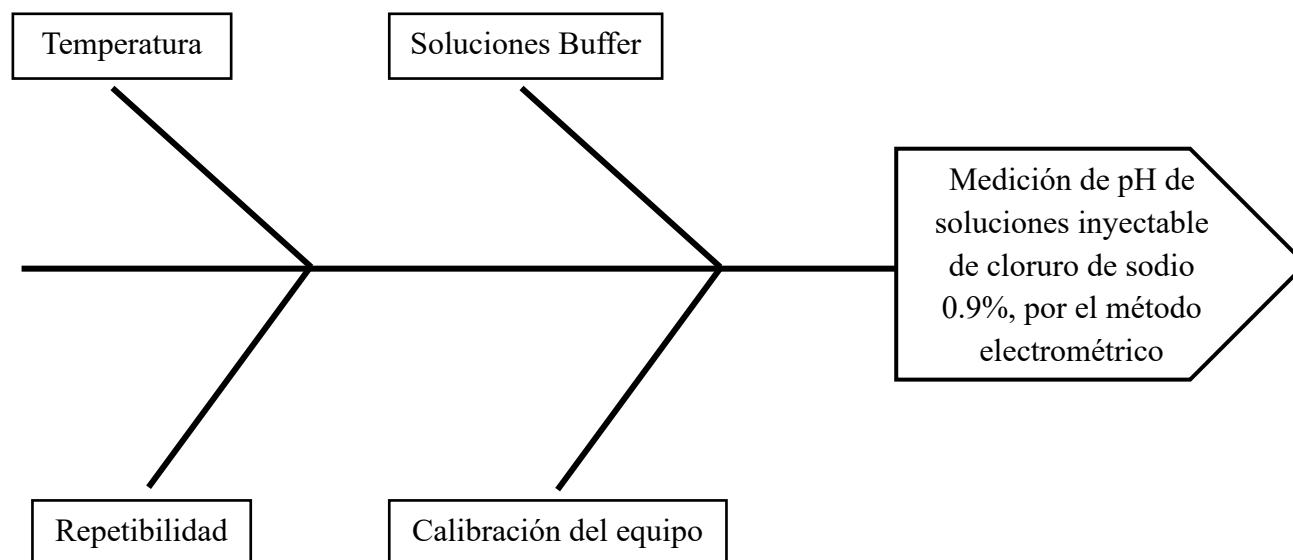
F: _____
Analista de Pruebas Físico
Químicas

Elaboró:	Revisó:	Autorizó:
Fecha: Septiembre/2025	Fecha: Septiembre /2025	Fecha: Septiembre /2025
Lic. Gloria Estela de Ganuza Lic. Nancy Liseth Esquivel Analista Físico-Químico	Lic. Mirna Isabel Arriola Alarcón Coordinador Área Físico- Químico	Msc.Lic. Edwin Eliú Alvanez Umaña Jefe de Laboratorio

Laboratorio de Control de Calidad Área Físico-Químico 	No. MM-FQ- PV-012	Revisión No. 1
		30/09/2025
Protocolo de Validación para la medición de pH de Cloruro de Sodio 0.9%, Solución Inyectable.		

3.0 Fuentes de incertidumbre.

Diagrama 1: Fuentes de incertidumbre que afectan la medición del pH de las soluciones de cloruro de sodio.



Fuente: Elaboración propia.

CAPÍTULO V

5.0 CONCLUSIONES

1. Para cumplir los criterios en la calibración del equipo se seleccionaron tres soluciones amortiguadoras, dos para la calibración y una solución adicional para la verificación, en el laboratorio se utilizaron soluciones buffers de pH 4.0, 7.0 y 10.0, además la pendiente obtenida fue del 97.9% y el desplazamiento de -15.0 mV a una temperatura de 23.7°C.
2. El rango establecido de temperatura para la medición del pH de las soluciones inyectables de Cloruro de Sodio 0.9%, es $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Respecto al rango de pH se decidió utilizar el rango de 4.0 a 10.0, este rango incluye el intervalo dentro del cual debe estar el valor de pH de las soluciones inyectables de Cloruro de Sodio 0.9% según la monografía individual, que va de 4.5 a 7.0 unidades de pH, para cumplir la prueba.
3. Se detalló el proceso analítico a seguir para determinar cada uno de los parámetros a validar: Linealidad, Repetibilidad, Precisión Intermedia e Incertidumbre junto a los criterios de aceptación para cada caso. Al realizar los cálculos correspondientes para la Linealidad se obtuvo que $r^2=0.9998$, el intercepto incluye al cero y la pendiente fue diferente de cero. Respecto a la Repetibilidad el CV fue de 0.35% para las mediciones de buffer, y de 0.53% para las de muestra. En la precisión intermedia el valor de p fue de 0.95, y la incertidumbre expandida fue de 0.2028. Por lo tanto, todos los parámetros cumplen y el método es apto para su implementación.
4. En conclusión, se diseñó satisfactoriamente el protocolo para validar la prueba de la medición de pH de soluciones inyectables de Cloruro de Sodio 0.9%, que permitió verificar mediante la realización de la validación que los resultados obtenidos en cada parámetro cumplen con los criterios de aceptación establecidos y, por lo tanto, queda comprobado que el método utilizado es adecuado para el uso previsto dentro del laboratorio.

CAPÍTULO VI

6.0 RECOMENDACIONES

Al laboratorio de Control de Calidad:

1. Mantener un control más riguroso sobre las condiciones del área donde se ubica el pH, la variación de temperatura puede afectar el proceso de la medición de pH, específicamente el tiempo de estabilización de las lecturas de pH.
2. Realizar o gestionar los procedimientos correspondientes de mantenimiento y limpieza del equipo y todos sus componentes, especialmente del electrodo, conforme sea necesaria, debido a que la alta frecuencia de uso del equipo y la gran variedad de la composición de las muestras que se leen a diario, además de las condiciones ambientales del área pueden propiciar la formación de sales en ciertos puntos específicos del equipo,

Al personal del laboratorio:

3. Seguir de manera correcta los procedimientos establecidos tanto para las mediciones del pH de cada muestra, así como para el uso y cuidado del equipo, a fin de mantener el equipo en óptimas condiciones.

A la Universidad:

4. Ampliar el contenido teórico y práctico sobre las validaciones de métodos analíticos, sus parámetros y la estimación de la incertidumbre, mediante el fortalecimiento del área estadística para facilitar la comprensión a futuro de todos los análisis estadísticos que se deben realizar.

Al estudiante:

5. Obtener el mayor aprendizaje posible al realizar una práctica profesional supervisada, pues brinda la oportunidad de adquirir nuevas experiencias y conocimientos técnicos, profesionales, experimentales y prácticos, que fortalecen de gran manera el desarrollo tanto profesional como personal en un ambiente laboral.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comité de Métodos Estándar de la APHA, AWWA, WEF. 4500-H⁺ pH. En: Lipps WC, Baxter TE, Braun-Howland E, editores. *Métodos Estándar para el Análisis de Agua y Aguas Residuales*. 22^a ed. Washington, DC: APHA; 2012.
2. YSI. Is pH the measurement of hydrogen ion concentration or ion activity? [Internet]. YSI Water Blogged; 2015 Jan. Disponible en: <https://www.ysi.com/ysi-blog/water-blogged-blog/2015/01/is-ph-the-measurement-of-hydrogen-ion-concentration-or-ion-activity>
3. Atkins P, De Paula J. *Physical Chemistry*. 10th ed. Oxford: Oxford University Press; 2014.
4. Harris DC. *Quantitative Chemical Analysis*. 8th ed. New York: W. H. Freeman; 2010.
5. Tiwari R, Mahalpure GS. A Detailed Review of pH and its Applications. *Journal of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Research*. 2024;6(2):492-505. doi:10.25082/JPBR.2024.02.001
6. Voelker M, Hammer M. Dissolution and pharmacokinetics of a novel micronized aspirin formulation. *Inflammopharmacology*. 2012;20(4):225–231. doi:10.1007/s10787-011-0099-z. PMID: PMC3398252.
7. Aulton ME, Taylor K. *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. 6th ed. London: Elsevier; 2018.
8. Florence AT, Attwood D. *Physicochemical Principles of Pharmacy*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2016.
9. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
10. Farmacopea de los Estados Unidos USP–NF 2025. Capítulos Generales <791> pH; Rockville (MD): U.S. Pharmacopeial Convention; 2025.
11. Skoog DA, Holler FJ, Crouch SR. *Principios de Análisis Instrumental*. 6a ed. México: Cengage Learning; 2014.
12. Organismo Salvadoreño de Acreditación. G 9.6 Validación de Métodos Analíticos Físicoquímicos. Versión 2. Ilopango (SV): OSA; 2017
13. López EI. Protocolo de validación de una hoja de cálculo en Excel. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.

ANEXO N°1

Certificado de calibración vigente del equipo.



SERVICIOS DE CALIBRACIÓN, S.A. DE C.V.
El Salvador - Guatemala - Honduras

CERTIFICADO DE CALIBRACION

Certificado No.: QUI01251027FF

Equipo: pH metro

Marca: Thermo Scientific

Rectangular Snip

Modelo: Orion Star A211

Serie: X82726

Código: 0050-155-064-01-00004

Intervalo: 0 pH a 14 pH

Intervalo de Calibración: 4,00 pH a 10,00 pH

Resolución: 0,01 pH

Ubicación: Área Físico Químico / Laboratorio Control de Calidad Medicamentos

Fecha de Recepción: N/A

Fecha de calibración: 2025-10-27

Fecha de Emisión : 2025-11-03

Próxima calibración: Definida por Cliente

Empresa Solicitante: **LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD MEDICAMENTOS
MINISTERIO DE SALUD**

Dirección/ Lugar de Calibración: Alameda Roosevelt, Edificio Max Bloch, Frente al Parque Cuscatlán,
San Salvador, El Salvador.

TRAZABILIDAD: SERCAL asegura la trazabilidad de los patrones utilizados en esta calibración, Lote No. HC33252775, HC43902977 y HC30917700 de Merck.

PROCEDIMIENTO No.: PRO-METRO-QUI-001 **Fuera de Alcance de Acreditación**

METODO: comparación directa del instrumento con el patrón.

PT-10:FT-01 Pág. 1/2

ANEXO N°2

Certificado de análisis de las soluciones Buffer

Certificate of Analysis

1 Reagent Lane
 Fair Lawn, NJ 07410
 201.796.7100 tel
 201.796.1329 fax

Thermo Fisher Scientific's Quality System has been found to conform to Quality Management System
 Standard ISO9001:2015 by SAI Global Certificate Number CERT - 0120633

This is to certify that units of the lot number below were tested and found to comply with the specifications of the grade listed. Certain data have been supplied by third parties. Thermo Fisher Scientific expressly disclaims all warranties, expressed or implied, including the implied warranties of merchantability and fitness for a particular purpose. Products are for research use or further manufacturing. Not for direct administration to humans or animals. It is the responsibility of the final formulator and end user to determine suitability based upon the intended use of the end product. Products are tested to meet the analytical requirements of the noted grade. The following information is the actual analytical results obtained.

Catalog Number	SB107	Quality Test / Release Date	07/17/2024
Lot Number	243528	Expiration Date	Jul/2026
Description	BUFFER SOLUTION, CERTIFIED, PH 7.00		
Country of Origin	United States		
Chemical Origin	Organic - non animal		
BSE/TSE Comment	No animal products are used as starting raw material ingredients, or used in processing, including lubricants, processing aids, or any other material that might migrate to the finished product.		

N/A			
Result Name	Units	Specifications	Test Value
APPEARANCE		REPORT	Clear, yellow liquid
IDENTIFICATION		= PASS TEST	PASS TEST
NIST Buffer A used	NIST SRM		SRM186g
NIST Buffer B used	NIST SRM		SRM191d
OPTICAL ABSORBANCE	PASS/FAIL ¹	= PASS TEST	PASS TEST
PH AT 25 DEGREES C		Inclusive Between 6.99 - 7.01	7.01
TRACEABLE TO NIST		= PASS TEST	PASS TEST



Harout Sahagian - Quality Control Manager - Fair Lawn

Note: The data listed is valid for all package sizes of this lot of this product, expressed as an extension of this catalog number listed above.
 If there are any questions with this certificate, please call at (800) 227-5701.
¹Based on suggested storage condition.

Certificate of Analysis

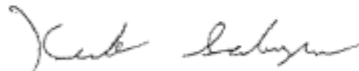
1 Reagent Lane
 Fair Lawn, NJ 07410
 201.796.7100 tel
 201.796.1329 fax

Thermo Fisher Scientific's Quality System has been found to conform to Quality Management System
 Standard ISO9001:2015 by SAI Global Certificate Number CERT - 0120633

This is to certify that units of the lot number below were tested and found to comply with the specifications of the grade listed. Certain data have been supplied by third parties. Thermo Fisher Scientific expressly disclaims all warranties, expressed or implied, including the implied warranties of merchantability and fitness for a particular purpose. Products are for research use or further manufacturing. Not for direct administration to humans or animals. It is the responsibility of the final formulator and end user to determine suitability based upon the intended use of the end product. Products are tested to meet the analytical requirements of the noted grade. The following information is the actual analytical results obtained.

Catalog Number	SB101	Quality Test / Release Date	08/21/2024
Lot Number	244452	Expiration Date	Aug/2026
Description	BUFFER SOLUTION, PH 4.00, CERTIFIED		
Country of Origin	United States		
Chemical Origin	Organic - non animal		
BSE/TSE Comment	No animal products are used as starting raw material ingredients, or used in processing, including lubricants, processing aids, or any other material that might migrate to the finished product.		
Comment	This material does not contain any potential allergens, including peanuts, milk, wheat, eggs, gluten, or soybean and does not contain any genetically modified organisms (GMO's)		

N/A			
Result Name	Units	Specifications	Test Value
APPEARANCE		REPORT	Clear, Red liquid
IDENTIFICATION	PASS/FAIL	= PASS TEST	PASS TEST
NIST Buffer A used	NIST SRM		SRM185i
NIST Buffer B used	NIST SRM		SRM186g
OPTICAL ABSORBANCE	PASS/FAIL	= PASS TEST	PASS TEST
PH AT 25 DEGREES C		Inclusive Between 3.99 - 4.01	4.00
TRACEABLE TO NIST	PASS/FAIL	= PASS TEST	PASS TEST



Harout Sahagian - Quality Control Manager - Fair Lawn

Note: The data listed is valid for all package sizes of this lot of this product, expressed as an extension of this catalog number listed above.
 If there are any questions with this certificate, please call at (800) 227-6701.
 *Based on suggested storage condition.

Certificate of Analysis

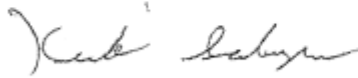
 1 Reagent Lane
 Fair Lawn, NJ 07410
 201.796.7100 tel
 201.796.1329 fax

 Thermo Fisher Scientific's Quality System has been found to conform to Quality Management System
 Standard ISO9001:2015 by SAI Global Certificate Number CERT - 0120633

This is to certify that units of the lot number below were tested and found to comply with the specifications of the grade listed. Certain data have been supplied by third parties. Thermo Fisher Scientific expressly disclaims all warranties, expressed or implied, including the implied warranties of merchantability and fitness for a particular purpose. Products are for research use or further manufacturing. Not for direct administration to humans or animals. It is the responsibility of the final formulator and end user to determine suitability based upon the intended use of the end product. Products are tested to meet the analytical requirements of the noted grade. The following information is the actual analytical results obtained.

Catalog Number	SB115	Quality Test / Release Date	11/13/2024
Lot Number	244710	Expiration Date	Nov/2026
Description	BUFFER SOLUTION, PH 10.00, CERTIFIED		
Country of Origin	United States.		
Chemical Origin	Organic - non animal		
BSE/TSE Comment	No animal products are used as starting raw material ingredients, or used in processing, including lubricants, processing aids, or any other material that might migrate to the finished product.		

N/A			
Result Name	Units	Specifications	Test Value
APPEARANCE		REPORT	Clear, blue liquid
IDENTIFICATION	PASS/FAIL	= PASS TEST	PASS TEST
NIST Buffer A used	NIST SRM		SRM186g
NIST Buffer B used	NIST SRM		SRM191d
OPTICAL ABSORBANCE	PASS/FAIL	= PASS TEST	PASS TEST
PH AT 25 DEGREES C		Inclusive Between 9.98 - 10.02	9.99
TRACEABLE TO NIST		= PASS TEST	PASS TEST



Harout Sahagian - Quality Control Manager - Fair Lawn

Note: The data listed is valid for all package sizes of this lot of this product, expressed as an extension of this catalog number listed above.
 If there are any questions with this certificate, please call at (800) 227-6701.
 *Based on suggested storage condition.

ANEXO N°3

Fórmulas para la evaluación de cada parámetro

Tabla N°3 Fórmulas para la evaluación de cada parámetro de validación.

Linealidad	Coefficiente de determinación	
	$r^2 = \frac{(n \sum xy - (\sum x \sum y))^2}{(n \sum x^2 - (\sum x)^2)(n \sum y^2 - (\sum y)^2)}$	
	Coefficiente de variación	
	$CV = \frac{S}{\bar{x}}$	
	Residuales	
	Graficar en Excel los datos de la diferencia entre la variable "y" que es la lectura de pH y "y" calculada con la ecuación: $y = mx + b$, contra "x" que corresponde al valor teórico de cada buffer.	
	Pendiente	
	$m = \frac{(n \sum xy - (\sum x \sum y))}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$ $S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - m \sum xy - b \sum y}{n - 2}}$	$S_m = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$ $IC(m) = m \pm t_{0.95, n-2} S_m$
Intercepto		
$b = \frac{\sum y - m(\sum x)}{n}$ $S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - m \sum xy - b \sum y}{n - 2}}$	$S_b = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(\bar{x})^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$ $IC(b) = b \pm t_{0.95, n-2} S_b$	
Repetibilidad	Coefficiente de variación	
	$CV = \frac{S}{\bar{x}}$	
Precision intermedia	Probabilidad	
	Análisis de la varianza de un factor (ANOVA)	
Incertidumbre	Incertidumbre estándar	
	Tipo A: $u = \frac{S}{\sqrt{n}}$	Tipo B: $u = \frac{a}{\sqrt{3}}$
	Incertidumbre combinada	
	$u_c = \sqrt{u(a)^2 + u(b)^2 + \dots + u(n)^2}$	
	Incertidumbre expandida	
$U = k(u_c)$		

ANEXO N°4

Capítulo General <791> pH – USP 2025

Impreso el: Mon May 12 2025, 14:45:02 pm
 Impreso por: Coproser S.A.
 Estado: Oficial Vigente al 12-may-2025
 Fecha oficial: Oficial desde 01-ago-2024
 Tipo de Documento: Capítulos Generales
 DocId: GUID-1DE4082B-E660-4E89-A199-2344AE2E03EB_3_es-ES
 DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M99590_03_02
 DOI Ref: 1dkoh
 Impreso desde: https://online.uspnf.com/uspnf/document/4_GUID-1DE4082B-E660-4E89-A199-2344AE2E03EB_3_es-ES
 © 2025 USPC
 No Distribuir

(791) pH

Cambio en la redacción:

INTRODUCCIÓN

Para propósitos farmacopeicos, el pH se define como el valor dado por un sensor potenciométrico adecuado, apropiadamente calibrado y un sistema de medición. [NOTA—El sistema de medición comúnmente recibe el nombre de "medidor de pH." Aunque el medidor de pH aún es de uso común, el sistema de medición también puede incluirse dentro del sensor de pH y la señal de pH se puede transmitir de manera digital a un dispositivo externo tal como una computadora, controlador lógico programable (PLC, por sus siglas en inglés), sistema de control distribuido (DCS, por sus siglas en inglés), sistema de adquisición de datos, terminal u otro dispositivo controlado por un microprocesador.] Por definición, el pH es igual a $-\log_{10}[a_{\text{H}^+}]$, donde a_{H^+} es la actividad del ion hidrógeno (H^+) o del ion hidronio (H_3O^+) y la actividad de iones de hidrógeno se aproxima de manera muy cercana a la concentración de iones de hidrógeno.

La escala práctica del pH se define de la siguiente manera:

$$\text{pH} = \text{pH}_s - \frac{(E - E_s)}{k} \quad (\text{USP 1-ago-2024})$$

E = potencial medido cuando la celda galvánica contiene la solución en análisis (pH)

E_s = potencial medido cuando la celda galvánica contiene la solución amortiguadora de calibración apropiada (pH_s)

k = cambio en el potencial/cambio de unidad en el pH y se deriva de la ecuación de Nernst (según se indica a continuación)

$$k = \log_e(10) \times (RT/nF)$$

R = 8,314 J/mol/*K

T = temperatura (*K)

n = moles/reacción media

F = constante de Faraday, 96485 C/mol

La ecuación resultante es $[0,05916 + 0,0001984(T - 25^{\circ})]$ voltios a la temperatura T . Los valores de k de 15° a 35° se proveen en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Valores de k para Diversas Temperaturas

Temperatura (*C)	k (V)
15,00	0,05718
20,00	0,05817
25,00	0,05916
30,00	0,06016
35,00	0,06115

Los valores de k a otras temperaturas pueden determinarse a partir de la ecuación anterior. Para propósitos prácticos, los valores determinan a partir de la calibración del sensor de pH.

SISTEMA DE MEDICIÓN DE PH

El sistema de medición consta de 1) un electrodo de medición sensible a la actividad de iones de hidrógeno, por lo regular un electrodo de vidrio, aunque son posibles otros tipos de electrodos; 2) un electrodo de referencia adecuado, por ejemplo, un electrodo de plata-cloruro de plata; y 3) un sistema de medición de voltaje con una resistencia de entrada capaz de medir a una impedancia de entrada alta del sensor de pH. El electrodo de medición y de referencia pueden estar separados o combinados. El sistema de medición de voltaje puede estar separado del sensor de pH o integrado en el sensor. Para la mayoría de las aplicaciones, será necesaria una medición de la temperatura para compensar la influencia de la temperatura descrita anteriormente en la ecuación de Nernst. Se puede incluir un dispositivo de temperatura en el sensor de pH o se puede usar un dispositivo de temperatura externo.

Cambio en la redacción:

REQUISITOS INSTRUMENTALES

El sistema de medición debe ser capaz de llevar a cabo una calibración del pH de dos puntos (o más) (ver más adelante). La exactitud del sistema de medición de pH se describe en la sección *Calibración*. La resolución del sistema de medición de pH debe ser al menos de 0,01[▲] (USP 1-ago-2024). El instrumento deberá ser capaz de compensar por la temperatura durante la medición con el sensor de pH para convertir la señal de milivoltios en unidades de pH a cualquier temperatura, ya sea de forma automática usando un dispositivo de temperatura incorporado en el sistema del sensor o mediante el ingreso manual de la temperatura de la muestra en el sistema de medición. La exactitud del sistema de medición de la temperatura deberá ser $\pm 1^\circ$. La resolución del sistema de medición de la temperatura deberá ser de al menos $0,1^\circ$. Las mediciones de pH realizadas en los laboratorios por lo regular se realizan a $25 \pm 2^\circ$, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual o en este capítulo. No obstante, resultan aceptables temperaturas fuera de este intervalo si la preparación de las muestras es más conveniente a temperaturas alternativas. Los ejemplos de mediciones no realizadas en los laboratorios incluyen muestras de prueba del interior de las tuberías del proceso, vasos y tanques, así como otras condiciones de procesamiento no estándar. [NOTA—Las definiciones de pH, de la escala de pH y de los valores asignados a las soluciones amortiguadoras de calibración se proveen con el propósito de establecer un sistema práctico y operativo, de modo que los resultados puedan compararse entre laboratorios. Los valores de pH medidos no necesariamente corresponden de manera exacta con los obtenidos por la definición, $\text{pH} = -\log_{10} [a_{\text{H}^+}]$, sino que los valores obtenidos están estrechamente relacionados con la actividad del ion hidrógeno en soluciones acuosas.][NOTA—Cuando un sistema de medición de pH se calibra usando una solución amortiguadora acuosa y luego se usa para medir el pH de sistemas no acuosos, se presentan cambios en la constante de ionización del ácido o de la base, la constante dieléctrica del medio, el potencial de unión líquida (que puede originar errores de aproximadamente 1 unidad de pH), así como en la respuesta del ion hidrógeno del electrodo de vidrio. Por estas razones, los valores así obtenidos con soluciones que solo son de naturaleza parcialmente acuosa se pueden considerar únicamente como valores aparentes de pH.]

Cambio en la redacción:

SOLUCIONES AMORTIGUADORAS DE CALIBRACIÓN DEL SISTEMA DE MEDICIÓN DE PH

Las soluciones amortiguadoras de calibración se preparan conforme a lo indicado en la *Tabla 2*.¹ Las sales de pureza requerida para preparar soluciones amortiguadoras se pueden obtener del Instituto Nacional de Normas y Tecnología (NIST, por sus siglas en inglés), de otras autoridades nacionales o de otros proveedores. Las soluciones amortiguadoras deben almacenarse en envases apropiados que aseguren la estabilidad del pH hasta la fecha de caducidad y que estén equipados con un cierre hermético. Para soluciones amortiguadoras[▲] con un valor de pH[▲] (USP 1-ago-2024) superior a 11, el almacenamiento debe realizarse en envases que sean resistentes al dióxido de carbono o que minimicen su intrusión, ya que esto podría disminuir el pH de la solución amortiguadora. En el caso de soluciones amortiguadoras[▲] con un valor de pH[▲] (USP 1-ago-2024) menor de 11, por lo regular deben prepararse en intervalos que no excedan de 3 meses. Las soluciones amortiguadoras[▲] con un valor de pH[▲] (USP 1-ago-2024) superior a 11, comúnmente deben prepararse y usarse en el momento a menos que se restrinja el ingreso de dióxido de carbono. Todas las soluciones amortiguadoras deben prepararse usando *Aguja Purificada*. La *Tabla 2* indica el pH de las soluciones amortiguadoras como una función de la temperatura. Las instrucciones presentadas en este capítulo están destinadas a la preparación de soluciones con las concentraciones molales (m) designadas. Sin embargo, para facilitar su preparación, las instrucciones se proveen en molaridad. La diferencia entre la concentración de preparaciones molales y molares para estas soluciones amortiguadoras es menos de 1% y la diferencia de pH es inapreciable. La calibración usando soluciones amortiguadoras debe realizarse en el intervalo de temperatura de las soluciones amortiguadoras listadas en la *Tabla 2*. [NOTA—La compensación de temperatura en la ecuación de Nernst corrige únicamente el cambio que produce la temperatura en los milivoltios de salida del electrodo, no el cambio real del pH de la solución amortiguadora con la temperatura, el cual es único para cada solución amortiguadora.] Se encuentran disponibles características tales como reconocimiento automático de solución amortiguadora o corrección del pH-temperatura de la solución amortiguadora que proveen conveniencia al acomodar la influencia de la temperatura sobre las soluciones amortiguadoras. La respuesta de pH-temperatura se puede determinar a partir de los valores en la *Tabla 2*.

Tabla 2. Valores de pH de Soluciones Amortiguadoras de Calibración

Temperatura (°C)	Tetraoxalato de Potasio, 0,05 m	Tartrato Ácido de Potasio, Saturado a 25°	Citrato Diácido de Potasio, 0,05 M	Bifalato de Potasio, 0,05 m	Fosfato Equimolal, 0,05 m	Fosfato Diácido de Potasio, 0,0087 M y Fosfato Ácido Disódico, 0,0303 M	Tetraborato de Sodio, 0,01 m	Carbonato de Sodio, 0,025 M y Bicarbonato de Sodio, 0,025 M	Hidróxido de Calcio, Saturado a 25°
10	1,67	—	—	4,00	6,92	—	9,33	—	13,00
15	1,67	—	3,80	4,00	6,90	7,45	9,28	10,12	12,81
20	1,68	—	3,79	4,00	6,88	7,43	9,23	10,06	12,63
25	1,68	3,56	3,78	4,01	▲6,87▲ (USP 1-ago-2024)	7,41	9,18	10,01	12,45
30	1,68	3,55	3,77	4,02	6,85	7,40	9,14	9,97	12,29
35	1,69	3,55	3,76	4,02	6,84	7,39	9,10	9,93	12,13
40	1,69	—	—	4,04	6,84	—	9,07	—	11,98
45	1,70	—	—	4,05	6,83	—	9,04	—	11,84
50	1,71	—	—	4,06	6,83	—	9,01	—	11,71
55	1,72	—	—	4,08	6,83	—	8,99	—	11,57
60	1,72	—	—	4,09	6,84	—	8,96	—	11,45
ΔpH/Δ°	0,0010	-0,0014	-0,0022	0,0018	-0,0016	-0,0028	-0,0074	-0,0096	-0,0310

La preparación de volúmenes alternativos a las mismas concentraciones que las indicadas más adelante es aceptable.

Tetraoxalato de potasio, 0,05 m: Disolver 12,61 g de $\text{KH}_3(\text{C}_2\text{O}_4)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Tartrato ácido de potasio, saturado a 25°: Agregar $\text{C}_4\text{H}_5\text{KO}_6$ a agua hasta exceder la saturación a 25°. Posteriormente, filtrar o decantar.

Citrato diácido de potasio, 0,05 M: Disolver 11,41 g de $\text{C}_6\text{H}_7\text{KO}_7$ ▲ (USP 1-ago-2024) y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Bifalato de potasio, 0,05 m: Disolver 10,12 g de $\text{KHC}_8\text{H}_4\text{O}_4$, previamente secados a 110° durante 1 hora y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Fosfato equimolal, 0,05 m: Disolver 3,53 g de fosfato ácido disódico (Na_2HPO_4) y 3,39 g de fosfato diácido de potasio (KH_2PO_4), cada uno previamente secado a 120° durante 2 horas y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Fosfato diácido de potasio, 0,0087 M y fosfato ácido disódico, 0,0303 M: Disolver 1,18 g de KH_2PO_4 y 4,30 g de Na_2HPO_4 , ambos secados durante 2 horas a $120 \pm 2^\circ$, y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Tetraborato de sodio, 0,01 m: Disolver 3,80 g de $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL. Proteger de la absorción de dióxido de carbono.

Carbonato de sodio, 0,025 M y bicarbonato de sodio, 0,025 M: Disolver 2,64 g de carbonato de sodio (Na_2CO_3) y 2,09 g de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) y diluir con agua hasta obtener 1000,0 mL.

Hidróxido de calcio, saturado a 25°: Agregar $\text{Ca}(\text{OH})_2$ a agua hasta exceder la saturación a 25°. Usar agua recientemente calentada a ebullición y protegida de la atmósfera para limitar la absorción de dióxido de carbono. Posteriormente, filtrar o decantar.

Cambio en la redacción:**CALIBRACIÓN**

Debido a las variaciones en la naturaleza y operación de los sistemas de medición de pH disponibles, resulta poco práctico proveer instrucciones universales para la calibración del sistema de medición. Sin embargo, los párrafos siguientes establecen los principios generales a seguir. Examinar los electrodos, especialmente el electrodo de referencia y el nivel de electrólito, cuando se usa un electrólito líquido. Si fuera necesario, volver a llenar el suministro de electrólito y tomar las demás precauciones indicadas por los fabricantes del instrumento y el electrodo.

La calibración o verificación del sistema de medición de pH debe realizarse periódicamente. El desempeño histórico del sistema de medición, la criticidad de la medición de pH, el mantenimiento del sensor de pH y la frecuencia de la operación de medición se usan para determinar la frecuencia de la calibración/verificación. El procedimiento que se presenta a continuación permite el uso de varias metodologías de calibración (calibración de dos puntos, calibración de puntos múltiples y calibración de segmentos múltiples).

Si el pH de la solución amortiguadora es sensible al dióxido de carbono ambiental, entonces usar *Agua Purificada* que se haya calentado a ebullición recientemente y que se haya almacenado posteriormente en un envase diseñado para minimizar el ingreso de dióxido de carbono.

1. Para calibrar el sistema de medición de pH, seleccionar tres soluciones amortiguadoras de calibración, de preferencia las provistas en la *Tabla 2*, de modo que el pH esperado del material en análisis se encuentre dentro de su intervalo. Se usan dos de las soluciones amortiguadoras para el proceso de calibración, y la tercera solución amortiguadora se usa para la verificación. El valor de la solución amortiguadora de verificación deberá estar entre dos de los valores de las soluciones amortiguadoras de calibración. Si el intervalo operativo del sensor de pH está fuera del intervalo de pH de las soluciones amortiguadoras en la *Tabla 2*, entonces 1) seleccionar dos soluciones amortiguadoras de la *Tabla 2* con pH cercano o 2) seleccionar una de la *Tabla 2* y otra solución amortiguadora preparada y documentada que esté fuera del intervalo.
2. Enjuagar el sensor de pH varias veces con agua y luego con la primera solución amortiguadora.
3. Sumergir el sensor de pH en la primera solución amortiguadora a una temperatura dentro del intervalo de la *Tabla 2*.
4. Si la medición de temperatura y la compensación automáticas no se incluyen en el sistema de medición, ingresar manualmente en el instrumento la temperatura de la solución amortiguadora y el valor de pH de la solución amortiguadora a dicha temperatura. Para las temperaturas que no se encuentren listadas en la *Tabla 2*, usar interpolación lineal para determinar el valor de pH como una función de temperatura.
5. Iniciar la secuencia de calibración de dos puntos con la primera solución amortiguadora de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
6. Retirar el sensor de pH de la primera solución amortiguadora y enjuagar los electrodos con agua y luego con la segunda solución amortiguadora.
7. Sumergir el sensor de pH en la segunda solución amortiguadora a una temperatura dentro del intervalo de la *Tabla 2*.
8. Si la medición de temperatura y la compensación automáticas no se incluyen en el sistema de medición, ingresar manualmente en el instrumento la temperatura de la solución amortiguadora y el valor de pH de la solución amortiguadora a dicha temperatura.
9. Continuar la secuencia de calibración de dos puntos con la segunda solución amortiguadora de acuerdo con las instrucciones del fabricante.
10. Después de completar el proceso de calibración de dos puntos, verificar que la pendiente y el desplazamiento de pH estén dentro de los parámetros aceptables. Los parámetros típicos aceptables son una pendiente de 90%–105% y un desplazamiento de 0 ± 30 mV (0,5 unidades de pH a 25°). Dependiendo del instrumental de pH, la pendiente y el desplazamiento de pH se pueden determinar mediante software o métodos manuales. Si se usan métodos manuales, seguir las instrucciones del proveedor para calcular la pendiente/desplazamiento del sensor de pH. Si estos parámetros no están dentro de los parámetros aceptables, se debe limpiar el sensor apropiadamente, volver a llenarlo, realizar un servicio de mantenimiento o reemplazarlo, y se debe repetir el proceso de calibración de dos puntos.
11. Retirar el sensor de pH de la segunda solución amortiguadora y enjuagar minuciosamente con agua y, posteriormente, con la solución amortiguadora de verificación.
12. Sumergir el sensor de pH en la solución amortiguadora de verificación a una temperatura dentro del intervalo de la *Tabla 2*.
13. Si la medición de temperatura y la compensación automáticas no se incluyen en el sistema de medición, ingresar manualmente en el instrumento la temperatura de la solución amortiguadora y el valor de pH de la solución amortiguadora a dicha temperatura.
14. La lectura de pH deberá estar dentro de $\pm 0,05$ ▲ (USP 1-ago-2024) del valor en la *Tabla 2* a la temperatura de la solución amortiguadora.

[NOTA—Si se usa un proceso de calibración de puntos múltiples (tres o más soluciones amortiguadoras de calibración) además de por lo menos una solución amortiguadora de verificación, entonces se deben repetir los pasos 9–14, asegurándose de que se cumplan los criterios de pendiente y desplazamiento del sensor de pH (ver paso 10) y de exactitud de la calibración (ver paso 14) en este intervalo. El valor de las soluciones amortiguadoras de verificación deberá encontrarse entre los valores de las soluciones amortiguadoras de calibración de más alto y más bajo del intervalo.]

[NOTA—Si se usa un proceso de calibración de segmentos múltiples (tres o más soluciones amortiguadoras de calibración con al menos dos pendientes y desplazamientos) además de por lo menos una solución amortiguadora de verificación para cada segmento, entonces se deben repetir los pasos 9–14 para cada segmento, asegurándose de que se cumplan los criterios de pendiente y desplazamiento del sensor de pH (ver paso 10) y de exactitud de la calibración (ver paso 14) de cada segmento. El valor de cada solución amortiguadora de verificación deberá encontrarse entre los valores de las soluciones amortiguadoras de calibración de valor más alto y más bajo para cada segmento.]

OPERACIÓN

Todas las muestras de prueba deben prepararse usando *Agua Purificada*, a menos que se especifique algo diferente en la monografía. Todas las mediciones de prueba deben usar compensación de temperatura de la ecuación de Nernst en forma manual o automática.

1. Preparar el material de prueba de acuerdo con los requisitos en la monografía o de acuerdo con procedimientos específicos. Si el pH de la muestra de prueba es sensible al dióxido de carbono ambiental, entonces usar *Agua Purificada* que se haya calentado a ebullición recientemente y que se haya almacenado posteriormente en un envase diseñado para minimizar el ingreso de dióxido de carbono.
2. Enjuagar el sensor de pH con agua, luego con algunas porciones del material de prueba.
3. Sumergir el sensor de pH en el material de prueba y registrar el valor de pH y la temperatura.

En todas las mediciones de pH, permitir un tiempo suficiente para la estabilización de la temperatura y la medición de pH.

Las funciones de diagnóstico tales como la medición de la resistencia del electrodo de vidrio o de referencia pueden estar disponibles para determinar las deficiencias del equipo. Consultar con el proveedor del electrodo para información sobre herramientas de diagnóstico para asegurar la función apropiada del electrodo.

Cuando sean suficientes los valores de pH aproximados, pueden ser adecuados los indicadores y papeles de prueba (ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Indicadores y Papeles Indicadores, Indicadores y Papeles Indicadores y de Prueba*).

Para información sobre soluciones amortiguadoras y sobre la composición de las soluciones amortiguadoras estándar requeridas en las pruebas y valoraciones farmacopeicas, ver *Reactivos, Indicadores y Soluciones—Soluciones, Soluciones Amortiguadoras*. Esta sección referida no tiene el propósito de reemplazar el uso de las soluciones amortiguadoras de calibración de pH listadas en la *Tabla 2*.

¹ Se pueden usar soluciones amortiguadoras disponibles comercialmente para el sistema de medición de pH, calibradas mediante métodos rastreables al NIST u otras autoridades nacionales, cuya etiqueta indique un valor de pH con una exactitud de 0,02 unidades[▲] (USP 1-ago-2024). Se pueden usar soluciones preparadas a partir de los materiales de grado reactivo de la ACS u otros materiales adecuados, siempre y cuando el pH de la solución resultante sea el mismo que el de la solución preparada a partir del material certificado del NIST (u otras autoridades nacionales). Las soluciones amortiguadoras[▲] con un valor de pH[▲] (USP 1-ago-2024) superior a 12 deben usarse inmediatamente o se deben preparar usando agua recientemente calentada a ebullición y deben almacenarse en condiciones que minimicen el ingreso y la absorción de dióxido de carbono.

Información auxiliar - Por favor visite la sección de [preguntas más frecuentes](#) antes de comunicarse con la USP.

Tema/Pregunta	Persona de contacto	Comité de expertos
(791) PH	Antonio Hernandez-Cardoso Senior Scientific Liaison Consultas científicas en español: uspespanol@usp.org	GCCA2020 General Chapters - Chemical Analysis 2020
REFERENCE STANDARDS SUPPORT	RS Technical Services RSTECH@usp.org	GCCA2020 General Chapters - Chemical Analysis 2020

Publicado más recientemente en:

Foro Farmacopeico: No. de Volumen 49(2)

DocID vigente: GUID-1DE4082B-E660-4E89-A199-2344AE2E03EB_3_es-ES

DOI: https://doi.org/10.31003/USPNF_M99590_03_02

DOI ref: [1dkoh](#)