



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN**

**“OPTIMIZACIÓN Y VALIDACION DE UN METODO
ANALITICO PARA LA DETERMINACION DE SEIS
MINERALES EN UNA FORMULACIÓN FARMACEUTICA
(GRAGEAS) POR ESPECTROSCOPIA DE EMISIÓN
ATOMICA DE PLASMA DE ACOPLAMIENTO INDUCTIVO
(ICP-AES)”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

PRESENTA:

ESTRADA ANAYA WENDY

ASESORA: DRA. ALMA LUISA REVILLA VAZQUEZ

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2008

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Gracias por iluminar mi camino, por todo el amor y las bendiciones pero sobre todo por darme la dicha de compartir la vida con los seres que amo.

A MIS PADRES FRANCISCO ESTRADA Y GRACIELA ANAYA:

Gracias Mami por darme la vida, por estar al pendiente en cada pasó que damos y sobre todo por demostrar tu fortaleza. Te agradezco por ser la mujer en la que me he convertido, tú me enseñaste que los obstáculos en el camino hay que quitarlos para poder crecer y tener el éxito anhelado.

Gracias Papi por todo tu apoyo y comprensión, por la confianza que tienes en mí, por hacerme entender que lo más importante es vivir para ayudar y servir a los demás con amor no esperando recibir algo a cambio.

Gracias a los dos por darme la vida, su amor, ternura y confianza ya que sin su apoyo incondicional no estaría logrando el día de hoy una de las metas más grandes de mi vida. Los quiero Mucho

A MIS HERMANOS TANIA, FRANCISCO Y MARISOL:

Porque siempre están ahí apoyándome y brindándome su amor y ternura, por hacer que los momentos de mi vida sean tan placenteros, por soportarme durante todo este tiempo, este logro también es de ustedes, espero ser un gran ejemplo para ustedes. Los quiero mucho

A MIS ABUELITOS Y TIOS:

Gracias por confiar en mí y demostrarme todo su apoyo en todos los momentos.

A JILMAR :

Gracias por todos los momentos buenos y malos que hemos pasado juntos, por todo tu apoyo y comprensión, por las palabras de aliento que me das en momentos difíciles por enseñarme a ser fuerte pese a cualquier problema que se presente, gracias por el cariño que me brindas para reconocer la persona que soy. Que soy la dueña de mi vida y decido el camino que quiero para poder alcanzar lo que siempre he deseado, gracias por todos tus consejos. TE AMO monito hermoso.

A MIS AMIGOS LILI, CLARA, PEDRO Y GERARDO:

Gracias por enseñarme que la amistad no tiene límites y que todo se puede lograr con un poco de perseverancia y esfuerzo, por creer en mí y alentarme a siempre seguir adelante, por brindarme la oportunidad de trabajar con ustedes en la facultad y realizar un buen trabajo en equipo.

A MI ASESORA DRA. ALMA LUISA REVILLA:

Por la confianza que deposito en mí, por sus comentarios y sugerencias, pero sobretodo por su apoyo brindado para la realización de este trabajo. Muchas Gracias

A MIS SINODALES:

Q.F.B. Elia Granados, Dra. Raquel Lopez Arellano, Dra. Alma Luisa Revilla Vazquez, M.en C. Enrique Ramos y Dra. Elizabeth García García, gracias por compartir sus conocimientos conmigo, por sus comentarios y asesoramiento para mejorar este trabajo, sin ustedes no hubiera sido posible.

A LA FES C-1

Gracias por darme la oportunidad de formar parte de ella y permitirme lograr mis sueños y a todos los profesores que colaboraron en mi formación académica.

INDICE GENERAL**PÁG**

INDICE	1
INDICE DE FIGURAS	4
INDICE DE GRAFICOS	5
INDICE DE TABLAS	6
ABREVIATURAS	8
FORMULAS	9
INTRODUCCIÓN	11
OBJETIVOS	14

CAPITULO 1: MARCO TEÓRICO

1.- VALIDACION	17
1.1 Definición	17
1.2 Tipos de Validación	17
1.2.1 Validación Prospectiva	17
1.2.2 Validación Simultanea	18
1.3 Realización de la validación y Evaluación de los resultados	18
1.4 Parámetros a evaluar en una validación	18
1.4.1 Precisión	18
1.4.2 Linealidad	19
1.4.3 Repetibilidad	19
1.4.4 Reproducibilidad	19
1.4.5 Exactitud	20
1.4.6 Especificidad	20
1.5 Parámetros de desempeño	21
1.6 Importancia de la validación	22
1.7 Ventajas de una validación	23
1.8 Razones que justifican la validación de métodos analíticos	23
1.9 Documentación de la validación	24
1.9.1 Protocolo de Validación	25
1.9.2 Informe de Validación	26
1.9.3 Certificado de Validación	27
2.- MINERALES	
2.1 Definición	28
2.2 Magnesio	28
2.3 Cobre	29
2.4 Zinc	29
2.5 Hierro	29
2.6 Calcio	30
2.7 Fósforo	30

INDICE (continuación)

**3.- ESPECTROFOTOMETRIA DE EMISION ATOMICA CON PLASMA DE ACOPLAMIENTO
INDUCTIVO**

3.1 Fundamento	32
3.2 Componentes	34
3.2.1 Plasma	34
3.2.2 Nebulizadores	36
3.2.3 Antorcha	38
3.2.4 Bomba Peistaltica	39
3.2.5 Cámara de Rocío	40
3.3 Ventajas y Desventajas de AES-ICP	40
3.4 Aplicaciones	41
3.4.1 Analítica	41

Capitulo 2: Desarrollo Experimental

4.- EQUIPO, MATERIAL Y REACTIVOS 44

4.1 METODOLOGIA

4.1 Optimización	45
4.2 Preparación de soluciones	45
4.3 Preparación de placebos	48
4.4 Diagrama de flujo	49

Capitulo 3: RESULTADOS Y ANALISIS

5.1 Precisión del Sistema	57
5.2 Linealidad del Sistema	61
5.2.1 Linealidad del Sistema Magnesio	61
5.2.2 Linealidad del Sistema Cobre	62
5.2.3 Linealidad del Sistema Zinc	63
5.2.4 Linealidad del Sistema Hierro	64
5.2.5 Linealidad del Sistema Calcio	65
5.2.6 Linealidad del Sistema Fósforo	66
5.3 Especificidad	67
5.4 Exactitud	
5.4.1 Exactitud y Repetibilidad del Magnesio	68
5.4.2 Exactitud y Repetibilidad del Cobre	69
5.4.3 Exactitud y Repetibilidad del Zinc	70
5.4.4 Exactitud y Repetibilidad del Hierro	71
5.4.5 Exactitud y Repetibilidad del Calcio	72
5.4.6 Exactitud y Repetibilidad del Fósforo	73

INDICE (continuación)

5.5 Linealidad del Método	
5.5.1 Linealidad del Sistema del Magnesio	74
5.5.2 Linealidad del Sistema del Cobre	75
5.5.3 Linealidad del Sistema del Zinc	77
5.5.4 Linealidad del Sistema del Hierro	79
5.5.5 Linealidad del Sistema del Calcio	80
5.5.6 Linealidad del Sistema del Fósforo	81
5.6 Reproducibilidad	
5.6.1 Reproducibilidad del método del Magnesio	84
5.6.2 Reproducibilidad del método del Cobre	85
5.6.3 Reproducibilidad del método del Zinc	86
5.6.4 Reproducibilidad del método del Hierro	87
5.6.5 Reproducibilidad del método del Calcio	88
5.6.6 Reproducibilidad del método del Fósforo	89
5.7.- ANÁLISIS DE RESULTADOS	90
CONCLUSIONES	93
REFERENCIAS	94
ANEXOS	97

INDICE DE FIGURAS

FIGURA No.		Pág.
1	Esquema general del funcionamiento de ICP (AES)	33
2	Procesos que ocurren una vez introducida la muestra en el plasma	36
3	Nebulizador Concéntrico	37
4	Esquema de una antorcha y movimiento del argón a través de esta.	39

INDICE DE GRAFICOS

No. DE GRAFICO	Pág
1. Representación gráfica de precisión del Sistema para Magnesio	57
2. Representación gráfica de precisión del Sistema para Cobre	58
3. Representación gráfica de precisión del Sistema para Zinc	58
4. Representación gráfica de precisión del Sistema para Fierro	59
5. Representación gráfica de precisión del Sistema para Calcio	59
6. Representación gráfica de precisión del Sistema para Fósforo	60
7. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Magnesio	61
8. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Cobre	62
9. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Zinc	63
10. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Fierro	64
11. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Calcio.	65
12. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Fósforo.	66
13. Representación gráfica de Linealidad del Método para Magnesio.	74
14. Representación gráfica de Linealidad del Método para Cobre.	75
15. Representación gráfica de Linealidad del Método para Zinc.	77
16. Representación gráfica de Linealidad del Método para Fierro.	79
17. Representación gráfica de Linealidad del Método para Calcio.	80
18. Representación gráfica de Linealidad del Método para Fosforo.	81

INDICE DE TABLAS

TABLA No.	PÁG
1. Intensidades de los diferentes elementos obtenidas en la evaluación de Precisión del Sistema (Mg, Cu, Zn, Fe, Ca y P)	57
2. Valores reportados en la prueba de especificidad	67
3. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método para Magnesio	68
4. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método para Cobre	69
5. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método para Zinc	70
6. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método para Hierro	71
7. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método del Calcio	72
8. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método del Fósforo.	73
9. Resultados de regresión obtenidos para Magnesio	74
10. Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro	74
11. Resultados de regresión obtenidos para Cobre	76
12. Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro	76
13. Resultados de regresión obtenidos para Zinc	77
14. Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro	77
15. Resultados de regresión obtenidos para Hierro	79
16. Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro	79
17. Resultados de regresión obtenidos para Calcio	80
18. Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro	81
19. Resultados de regresión obtenidos para Fosforo	82
20. Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro	82
21. Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Magnesio analizado por 2 analistas en dos días diferentes	84
22. Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Cobre analizado por 2 analistas en dos días diferentes	85
23. Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Zinc analizado por 2 analistas en dos días diferentes	86
24. Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Hierro analizado por 2 analistas en dos días diferentes	87
25. Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Calcio analizado por 2 analistas en dos días diferentes	88

INDICE DE TABLAS (continuación).

26. Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Fósforo analizado por 2 analistas en dos días diferentes	89
27. Resultados de los parámetros evaluados para la validación del método analítico para la cuantificación de magnesio	96
28. Resultados de los parámetros evaluados para la validación del método analítico para la cuantificación de Cobre	97
29. Resultados de los parámetros evaluados para la validación del método analítico para la cuantificación de Zinc	98
30. Resultados de los parámetros evaluados para la validación del método analítico para la cuantificación de Hierro	99
31. Resultados de los parámetros evaluados para la validación del método analítico para la cuantificación de Calcio	100
32. Resultados de los parámetros evaluados para la validación del método analítico para la cuantificación de Fósforo	101
33. Resultados de las ppm adicionadas de Magnesio Vs Propiedad medida (Intensidad)	102
34. Resultados de las ppm adicionadas de Cobre Vs Propiedad medida (Intensidad)	103
35. Resultados de las ppm adicionadas de Zinc Vs Propiedad medida (Intensidad)	104
36. Resultados de las ppm adicionadas de Hierro Vs Propiedad medida (Intensidad)	105
37. Resultados de las ppm adicionadas de Calcio Vs Propiedad medida (Intensidad)	106
38. Resultados de las ppm adicionadas de Fósforo Vs Propiedad medida (Intensidad)	107
39. Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Magnesio	108
40. Resultados del porcentaje de recobro de Magnesio	109
41. Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Cobre	110
42. Resultados del porcentaje de recobro de Cobre	111
43. Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Zinc	112
44. Resultados del porcentaje de recobro de Zinc	113
45. Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Hierro	114
46. Resultados del porcentaje de recobro de Hierro	115
47. Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Calcio	116
48. Resultados del porcentaje de recobro de Calcio	117
49. Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Fósforo	118
50. Resultados del porcentaje de recobro de Fósforo	119

ABREVIATURAS

BPV	Buenas Prácticas de Validación
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
ICP-AES	Espectroscopia de emisión atómica por plasma de acoplamiento inductivo
ICP	Plasma de Acoplamiento Inductivo
b_1	Pendiente
b_0	Ordenada al origen
CV	Coefficiente de variación
$CV_{y/x}$	Coefficiente de variación de regresión
IC	Intervalo de Confianza
$IC_{(\beta_1)}$	Intervalo de confianza para la pendiente
$IC(\beta_0)$	Intervalo de confianza para la ordenada al origen
$IC(\mu)$	Intervalo de Confianza para la media poblacional del porcentaje de recobro
LS	Límite Superior
LI	Límite Inferior
r^2	Coefficiente de determinación
y	Promedio Aritmético
S	Desviación estándar
$S_{y/x}$	Desviación estándar de regresión
S_{b_1}	Desviación estándar de la pendiente
mg	Miligramos
μg	Microgramos

FORMULAS

Media aritmética de y:

$$\bar{y} = \frac{\sum y}{n}$$

Media aritmética de x =

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Desviación estándar:

$$s = \sqrt{\frac{n(\sum y^2) - (\sum y)^2}{n(n-1)}}$$

Coefficiente de variación:

$$CV = \frac{s}{\bar{y}} * 100$$

Pendiente:

$$m = \frac{n\sum xy - \sum x \sum y}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

Ordenada al origen:

$$b = \frac{\sum y - m\sum x}{n}$$

Coefficiente de determinación:

$$r^2 = \frac{(n\sum xy - (\sum x)(\sum y))^2}{(n(\sum x^2) - (\sum x)^2)(n(\sum y^2) - (\sum y)^2)}$$

Intervalo de confianza para la pendiente poblacional:

$$IC(\beta_1) = m \pm t_{0.975, n-2} S_{b1}$$

Desviación estándar de la pendiente:

$$S_{b1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

Desviación estándar de regresión:

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - m \sum xy - b \sum y}{n - 2}}$$

Intervalo de confianza para la media poblacional:

$$IC(\mu) = \bar{y} \pm t_{0.975, n-1} \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Intervalo de confianza para la ordenada al origen:

$$IC(\beta_{b0}) = b \pm t_{0.975, n-2} S_b$$

Desviación estándar de la ordenada al origen:

$$S_b = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{n} + \frac{(\bar{x})^2}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

Coefficiente de variación de regresión:

$$CV_{y/x} = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}} * 100$$

Diferencia absoluta de una condición con respecto a la condición inicial:

$$|d| = \left| \bar{y}_1 - \bar{y}_0 \right|$$

INTRODUCCION

INTRODUCCIÓN

Hoy en día, los laboratorios deben demostrar que sus métodos analíticos proporcionan resultados confiables y adecuados para la finalidad o propósito perseguido, ya que muchas de las decisiones que se toman están basadas en la información que estos resultados proporcionan. La validación de las metodologías, junto a otras actividades englobadas en el control del aseguramiento de la calidad, permite demostrar a los laboratorios que sus métodos analíticos proporcionan resultados fiables.

Las buenas prácticas de validación (BPV), son un factor importante dentro de la validación, ya que son las encargadas de llevar a cabo adecuadamente todas las actividades relacionadas entre si para garantizar en forma documental que un proceso produce consistentemente un producto dentro de especificaciones ^[1].

Validar un método analítico consiste en verificar y documentar su validez, esto es, su adecuación a determinados requisitos, previamente establecidos por el usuario, para poder resolver un problema analítico en particular. Estos requisitos son los que definen los parámetros o criterios de calidad que debe poseer el método a utilizar para resolver el problema analítico. ^[2 y 3]

En la actualidad existen muy pocas empresas que aplican este sistema, ya que no lo consideran de gran importancia, sin embargo hay otras empresas que consideran importante llevar a cabo la validación debido a los grandes beneficios que esta puede aportar, cabe señalar que antes de llevar a cabo la validación tanto de sistemas críticos, sistemas computarizados o de métodos analíticos es necesario tener un Plan Maestro de Validación.

De acuerdo a lo antes mencionado existen normativas tanto nacionales como internacionales que piden a cada uno de los laboratorios farmacéuticos que cumplan con los requerimientos mínimos que aseguren la calidad de lo que están ofreciendo, para ello es indispensable que cada laboratorio tenga sus procedimientos normalizados de operación para cada una de las actividades desarrolladas durante la elaboración del producto.^[3]

El presente trabajo tiene como finalidad optimizar la metodología analítica existente en el laboratorio de control químico y demostrar que el método analítico para la determinación de seis minerales mediante la técnica de espectroscopia de emisión atómica mediante plasma de acoplamiento inductivo es efectivo.

El presente trabajo tiene como objetivo principal el contar con un método que permita determinar todos los minerales presentes en una formulación farmacéutica Magnesio, Cobre, Zinc, Hierro, Calcio y Fósforo de una manera más sencilla, rápida, práctica y sobre todo que genere resultados confiables.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

➤ Optimizar y validar una metodología analítica que permita la determinación simultánea de minerales en una formulación farmacéutica oral empleando espectrofotometría de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo.

OBJETIVOS PARTICULARES

➤ Optimizar la metodología analítica existente en el laboratorio a fin de disminuir el número de diluciones y por tanto fuentes de error y pérdida de tiempo, planteando nuevos intervalos de trabajo y pretratamiento de la muestra.

➤ Realizar las pruebas establecidas para una validación, linealidad, precisión, reproducibilidad, especificidad y exactitud para determinar si el método analítico cumple con los criterios de aceptación establecidos en la guía de validación de métodos analíticos del colegio nacional de químicos farmacéuticos biólogos.

➤ Determinar los mg de Zn, Mg, Ca, Fe, P, y Cu presentes en muestras de la formulación farmacéutica oral y comprobar si efectivamente se encuentran dentro de los límites de aceptación en la cantidad especificada en el marbete.

CAPITULO

1

MARCO TEORICO

CAPITULO 1. MARCO TEORICO

1.- VALIDACIÓN

1.1 Definición

Validación es la confirmación que se da por la recopilación y análisis de la evidencia objetiva de que se cumplen los requerimientos particulares para el uso específico propuesto. [3]

Mientras que la definición de validación de un método analítico es el procedimiento para establecer por medio de estudios de laboratorio una base de datos que demuestren científicamente que un método analítico tiene las características de desempeño que son adecuadas para cumplir los requerimientos de las aplicaciones analíticas pretendidas. Esto implica la demostración de la determinación de las fuentes de variabilidad y del error sistemático y al azar de un procedimiento, no solo dentro de la calibración sino en el análisis de muestras reales. [4]

1.2. TIPOS DE VALIDACION

1.2.1 Validación Prospectiva

Este tipo de validación es establecer la evidencia documentada de que un método analítico realiza aquello para lo cual fue diseñado, basándose en un protocolo anticipadamente preparado.

1.2.2 Validación Simultanea

Conocida también como validación en fase de desarrollo, ésta es definida como el establecimiento de la evidencia documentada de que un método analítico realiza aquello para lo que ha sido diseñado, basándose en información generada durante la ejecución real del proceso, o bien la comprobación documentada de que los procedimientos e análisis hacen posible la evaluación de las características de calidad de un producto bajo estudio, con suficiente y definida confiabilidad.

1.3. REALIZACIÓN DE LA VALIDACIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

Todos los datos primarios deben ser perfectamente auditables. Una vez realizada la parte experimental de la validación, se evaluarán los resultados obtenidos. Si durante la ejecución del protocolo se produce alguna modificación se añadirá como un anexo al mismo explicando el cambio introducido respecto al original y la razón que los justifica.

1.4. PARAMETROS A EVALUAR EN UNA VALIDACIÓN

1.4.1 Precisión

La precisión del sistema es un parámetro que permite determinar el grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales cuando se realiza un procedimiento repetidamente a diferentes muestreos de una muestra homogénea del producto. Es una medida del grado de reproducibilidad y/o repetibilidad del método analítico bajo las condiciones normales de operación. Por lo general el parámetro

estadístico que caracteriza a este estudio es la desviación estándar y el coeficiente de variación.

1.4.2 Linealidad

Es la capacidad del método analítico para obtener resultados directamente proporcionales a la concentración o cantidad del analito en un rango definido. Este parámetro es determinado mediante el tratamiento matemático de los resultados obtenidos en el análisis del analito a diferentes cantidades o concentraciones. Cabe señalar que la selección del rango y del número de puntos experimentales está estrictamente relacionado con la aplicación del método.

1.4.3 Repetibilidad

La repetibilidad es un parámetro que permite reflejar la precisión de un método, expresada como la concordancia obtenida entre determinaciones independientes realizadas por un solo analista, usando los mismos aparatos y técnicas.

La repetibilidad se puede evaluar mediante el cálculo de la desviación estándar del conjunto de datos trabajados.

1.4.4 Reproducibilidad

Es la precisión de un método analítico expresada como la concordancia entre las determinaciones independientes realizadas por diferentes analistas, en diferentes días, en el mismo y/o en diferentes laboratorios utilizando el mismo y/o diferentes equipos, para conocer su variabilidad se contempla la prueba estadística de análisis de varianza, que consiste en desglosar las diferentes fuentes de error que contribuyen a la variabilidad del fenómeno, probando la significancia de cada fuente contra el error

experimental y valorando su importancia relativa cuyo criterio de prueba es el cociente del estadígrafo de prueba F de dos varianzas.

1.4.5 Exactitud

La exactitud de un método analítico es la concordancia entre un valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. Se expresa como el porcentaje de recobro obtenido del análisis de muestras a las que se les ha adicionado cantidades conocidas de la sustancia.

1.4.6 Especificidad

Es la capacidad de un método analítico para obtener una respuesta exacta y específica del analito sin interferencias de impurezas, productos de degradación o excipientes que pueden estar presentes en la muestra.^[5,9]

1.5 PARAMÈTROS DE DESEMPEÑO

PARAMETRO DE DESEMPEÑO	CONTENIDO/ POTENCIA/ VALORACIÓN	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
PRECISIÓN	SI	$CV \leq 3.0 \%$
LINEALIDAD DEL SISTEMA	SI	$r^2 = 0.98$ IC de m: no debe incluir el 0
ESPECIFICIDAD	SI	No debe existir respuesta analítica al tiempo de retención.
EXACTITUD Y REPETIBILIDAD	SI	CV de % de recobro $< 3 \%$ y el IC para la media de % de recobro debe incluir el 100 % o estar dentro del intervalo 97-103 %.
LINEALIDAD DEL MÉTODO	SI	$r^2 = 0.98$ IC para m: debe incluir el 1 IC para b: debe incluir el 0 CV de regresión $< 3 \%$ Para % recuperado: CV $< 3 \%$ IC debe incluir el 100% o estar dentro del intervalo de 97-103%
REPRODUCIBILIDAD	SI	CV global del % de recobro $< 3\%$
LÍMITE DE DETECCIÓN	NO	
LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN	NO	
ROBUSTEZ	*	
TOLERANCIA	*	
ESTABILIDAD ANALITICA DE LA MUESTRA	*	

1.6 IMPORTANCIA DE LA VALIDACION

La validación de métodos analíticos es de suma importancia debido a que las nuevas perspectivas regulatorias nos indican que ya no es posible trabajar en forma independiente, la finalidad de obtener medicamentos cada vez mejores ha sido reforzada por la adopción y práctica de métodos de manufactura reconocidos como correctos y efectivos, un aspecto de importancia central en el empleo de técnicas y procedimientos de fabricación es la utilización de procesos y sistemas validados.

Son dos las razones importantes para la validación de métodos analíticos en la industria farmacéutica, la primera es que la validación de métodos analíticos es una parte integral del sistema control – calidad, y la segunda es que las actuales regulaciones de las prácticas de buena manufactura requieren de métodos analíticos validados [3, 6,10]

Cabe señalar que también existen otras razones importantes para llevar a cabo la validación de métodos analíticos las cuales son las siguientes:

- Desarrollo de nuevos productos.
- Métodos analíticos nuevos.
- Instrumentos y reactivos analíticos nuevos.
- Puntos de ensayo nuevos (parámetros de calidad)
- Cambios en la fórmula
- Cambios en el proceso
- Cambios en equipos analíticos

Una validación adecuada es esencial para asegurar que un procedimiento analítico es apropiado para un problema específico. [3, 7]

1.7 VENTAJAS DE LA VALIDACION

Existen diversas ventajas para la validación de métodos analíticos las principales son: reducción de costos, optimización del proceso y garantía de calidad y además el cumplimiento de las normas legales.

- a) Reducción de costos de calidad.- Una estimación conservadora de los costos de calidad en la industria farmacéutica los sitúa alrededor de 10 – 15% de los costos totales de fabricación
- b) Optimización del proceso.- La optimización de instalaciones, equipos, sistemas, materiales, etc., da como resultado un producto que cumple con las especificaciones.
- c) Garantía de calidad.- La validación es una extensión de los conceptos de Garantía de Calidad puesto que el control del proceso es necesario para asegurar la calidad del producto y no es posible controlar adecuadamente un proceso sin conocer a fondo las características de este. ^[6,7,8]

1.8 RAZONES QUE JUSTIFICAN LA VALIDACIÓN DE METODOS ANALÍTICOS

Existen muchas razones por las que es necesario validar un método analítico y dentro de las más importantes se encuentran las siguientes:

- Demostrar que los métodos son adecuados a los análisis propuestos en las condiciones descritas. La validación es la herramienta que permite obtener las pruebas documentales al respecto.
- Trabajar con métodos que ofrezcan confianza y seguridad en los resultados, lo cual a su vez minimizará el número de fallos y repeticiones permitiendo un importante ahorro de costes.
- Trabajar con métodos validados permite no sólo el conocimiento del método analítico sino también cumplir con las exigencias legales tanto del registro de especialidades farmacéuticas como de las Buenas Prácticas de Laboratorio, con el fin de asegurar la calidad y eficacia del producto.
- La validación es también un paso o requisito previo de los procesos de transferencia de métodos analíticos.^[7]

1.9 DOCUMENTACION DE LA VALIDACIÓN

Toda validación comienza a partir de un método ya aprobado y ajustado. La validación trata de demostrar con un número mínimo de ensayos, que tanto el método de análisis como su sistema analítico asociado producirán resultados adecuados a las exigencias preestablecidas. Dicha demostración debe ser siempre documentada de acuerdo al siguiente esquema:



1.9.1 PROTOCOLO DE VALIDACIÓN

El Protocolo de Validación es un documento que principalmente trata de mencionar el objetivo, la definición del sistema a validar, la identificación de los parámetros, el diseño del plan experimental, el diseño del plan experimental, los criterios de aceptación y los departamentos u áreas que se ven involucrados en dicho procedimiento de validación.

El protocolo debe ser específico para cada producto y método, éste debe ir firmado y fechado por las personas responsables de la validación y aprobación. ^[11]

El esquema de un protocolo de validación puede incluir los puntos siguientes:

- Objetivo
- Responsables
- Parámetros a estudiar
- Muestras
- Equipos
- Métodos analíticos
- Criterios de aceptación

1.9.2 INFORME DE VALIDACIÓN

Los informes de validación deben de incluir:

- a) Referencia al protocolo en el cual se describe el procedimiento para la determinación de cada uno de los parámetros a evaluados.
- b) Resultados de las determinaciones de cada parámetro incluyendo todos los datos primarios.
- c) Referencias de la calibración y calificación de los instrumentos utilizados y resultados de la verificación de los parámetros de idoneidad antes de iniciar el estudio de validación.
- d) Discusión de los resultados y conclusiones. Se indicará la aceptación o no de la validación del método analítico. También se puede aceptar un método analítico con limitaciones para un tipo de muestras concreto.

1.9.3 CERTIFICADO DE VALIDACIÓN

El certificado de validación o documento formal de aprobación que emite el laboratorio con los resultados obtenidos para cada parámetro, debe ser firmado por las personas responsables. Este certificado puede ser independiente, incluyendo un resumen del protocolo de validación y de los resultados obtenidos, o bien anexarse al final del informe. ^[8, 9, 10]

2.0 MINERALES

2.1 Definición

Al igual que las vitaminas, los elementos minerales se requieren en cantidades muy pequeñas para el funcionamiento orgánico. Se pueden almacenar pero no sintetizar en el organismo, por lo que su ingestión resulta obligatoria en la dieta a fin de evitar cuadros carenciales.

Algunos minerales tomados en dosis elevadas o por mucho tiempo, pueden impedir la absorción de otros (el Zinc puede dificultar la absorción del cobre). El consumo elevado de ciertos minerales también se relaciona con enfermedades: varios estudios indican que el exceso de hierro aumenta el riesgo de cardiopatías en los hombres. ^[12,13]

2.2 Magnesio (Mg)

El magnesio es un metal alcalinoterroso que representa el segundo catión más importante del sector intracelular después del potasio y es el quinto mineral por su abundancia en el organismo.

Este macromineral es componente del sistema óseo, de la dentadura y de muchas enzimas. Participa en la transmisión de los impulsos nerviosos, en la contracción y relajación de músculos, en el transporte de oxígeno a nivel tisular y participa activamente en el metabolismo energético. El 60% de las necesidades diarias se depositan en los huesos, el 28% en órganos y músculos, y el 2% restante en los líquidos corporales.

Es uno de los minerales más versátiles; interviene en la función nerviosa, en la producción de energía, en la relajación muscular y en la formación de huesos y dientes. Junto con el calcio y el potasio, regula el ritmo cardíaco y la coagulación de la sangre, también ayuda en la producción y uso de la insulina. ^[14]

2.3 Cobre (Cu)

El cobre, un metal café rojizo y maleable que suele usarse en plomería y en los utensilios de cocina, también está presente al menos en 15 proteínas del cuerpo humano. Se vende en complementos alimenticios como aspartato de cobre, citrato de cobre o picolinato de cobre. A pesar que puede adquirirse de una amplia gama de alimentos, la dieta típica de la mayoría de las personas contiene poco cobre, pues no consumen suficientes alimentos ricos en ese metal, como los ostiones y el hígado. ^[15]

2.4 Zinc (Zn)

El zinc es un mineral indispensable, necesario para todas las células del organismo, se concentra en los músculos, huesos, piel, riñones, hígado, páncreas, ojos y, en los hombres, en la próstata. Abunda en los cereales integrales y en algunos alimentos, como la carne. Debido a que el organismo no lo produce, depende de las fuentes externas para su suministro.

El zinc tiene una función decisiva en cientos de procesos orgánicos, desde el crecimiento celular hasta la maduración sexual y la inmunidad; incluso influye en los sentidos del gusto y el olfato. ^[16]

2.5 Hierro (Fe)

El hierro es parte esencial de la hemoglobina, una proteína de los glóbulos rojos transportadora de oxígeno. También esta presente en la mioglobina, que lleva oxígeno a los músculos y es parte de muchas enzimas y compuestos del Sistema inmunitario. Una buena reserva de hierro proporciona energía, ayuda al sistema inmunitario a rendir al máximo y vigoriza la mente. ^[17]

2.6 Calcio (Ca)

El calcio es el mineral más abundante en el organismo. El calcio elemental (o puro) de un complemento depende del compuesto que lo acompaña. El carbonato de calcio (útil en antiácidos para la acidez) aporta 40% de calcio puro, mientras que el gluconato de calcio, un 9%.

Casi todo el calcio del organismo se almacena en huesos y dientes, a los cuales proporciona fuerza y estructura. La pequeña cantidad que circula en el torrente sanguíneo influye en la producción de hormonas y enzimas que regulan la digestión y el metabolismo, y ayuda a transportar los nutrientes por las membranas plasmáticas. Una ingesta diaria adecuada de calcio mantiene niveles saludables de éste en la sangre y aporta una ración adicional suficiente para que los huesos la absorban como reserva. ^[18]

2.7 Fósforo (P)

Este macromineral está presente en todas las células y fluidos del organismo, y su presencia en el cuerpo ronda los 650 mg. Participa de la división de las células y por tanto del crecimiento, por tanto su presencia es fundamental. El fósforo y el calcio se encuentran en equilibrio en el organismo, ya que la abundancia o la carencia de uno afecta la capacidad de absorber el otro. El exceso de fósforo, produce menor

asimilación de calcio. Se ha comprobado que la ingestión frecuente de antiácidos genera una falta de este macromineral en el organismo.

El fósforo interviene en la formación y el mantenimiento de los huesos, el desarrollo de los dientes, la secreción normal de la leche materna, la formación de los tejidos musculares y el metabolismo celular.

Prácticamente no existe un proceso celular o biológico en el que no intervenga el fósforo de forma directa o indirecta. En algunos casos actúa para proteger las células, fortaleciendo las membranas que las rodean. En otros, es una especie de escolta biológica que ayuda a una variedad de nutrientes, hormonas y sustancias químicas a realizar su trabajo. También hay pruebas de que el fósforo ayuda a activar el complejo B, permitiendo a este grupo de vitaminas proporcionar todos sus beneficios. Sin fósforo, el organismo no podría convertir en energía las proteínas, carbohidratos y grasas de los alimentos.

Este mineral es necesario para crear la molécula llamada adenosina trifosfato, o ATP, que actúa como un diminuto cargador de batería que suministra energía vital a todas las células del cuerpo.

El fósforo actúa como un mensajero entre una y otra célula. Esta característica le permite contribuir a la coordinación de procesos orgánicos como la contracción muscular, la transmisión de estímulos nerviosos del cerebro al organismo y la secreción de hormonas. Por ende, una provisión adecuada de fósforo puede aumentar el rendimiento físico y combatir la fatiga. Además es necesario para mantener el pH y el equilibrio (ácido-base) de la sangre y para producir ADN y ARN, los elementos esenciales de nuestros caracteres genéticos.^[19]

3.- ESPECTROFOTOMETRIA DE EMISION ATOMICA CON PLASMA DE ACOPLAMIENTO INDUCTIVO

En 1920 Langmuir y Tonos introducen la palabra plasma para designar un gas ionizado, eléctricamente neutro, confinado en tubos de descarga. Puede considerarse que el plasma es un cuarto estado de la materia cuyas propiedades se derivan de las fuerzas colombianas por la intersección entre partículas cargadas. Este tipo de análisis surgió como fuente de excitación en espectroscopia de emisión atómica, pero en la última década ha crecido extraordinariamente su aplicación, su rápido desarrollo se debe a sus excelentes características para el análisis elemental ya que es posible cuantificar idealmente hasta 70 elementos metálicos a la vez, empleándose curvas de calibración multielementales. ^[20]

3.1 FUNDAMENTO

La espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inductivo es una técnica para análisis elemental con un límite de detección en el rango de partes por billón. Sus aplicaciones incluyen análisis de rocas, suelo, sedimento, agua, aire, tejidos vegetales y animales. Permite el examen rápido de hasta 72 elementos en menos de 5 minutos por muestra. ^[21]

La espectroscopia de emisión se basa en los espectros de líneas producidos por los iones y átomos excitados. Las líneas espectrales que se encuentran en los espectros de plasma provienen de los iones correspondientes a cada átomo [20]. La radiación procedente de las emisiones atómicas contiene líneas características de todos o de casi todos los elementos de la muestra, sin que influya para ello el método utilizado en la atomización de la misma. ^[20,21]

En este proceso la muestra es sometida a temperaturas lo bastante altas para causar no solo la disociación de los átomos si no además causan un significativo aumento de excitaciones por colisiones (y ionización), los átomos y iones de la muestra que se encuentra en el estado excitado pueden decaer pasando a un nivel inferior perdiendo o cediendo energía térmica o radiación electromagnética.

En este tipo de técnicas, como en la espectroscopia de emisión atómica se prefiere utilizar una fuente de plasma (Fig. 1) a una fuente de llama, esto debido a que las fuentes de plasma son más calientes y la temperatura es más homogénea. [21,23]

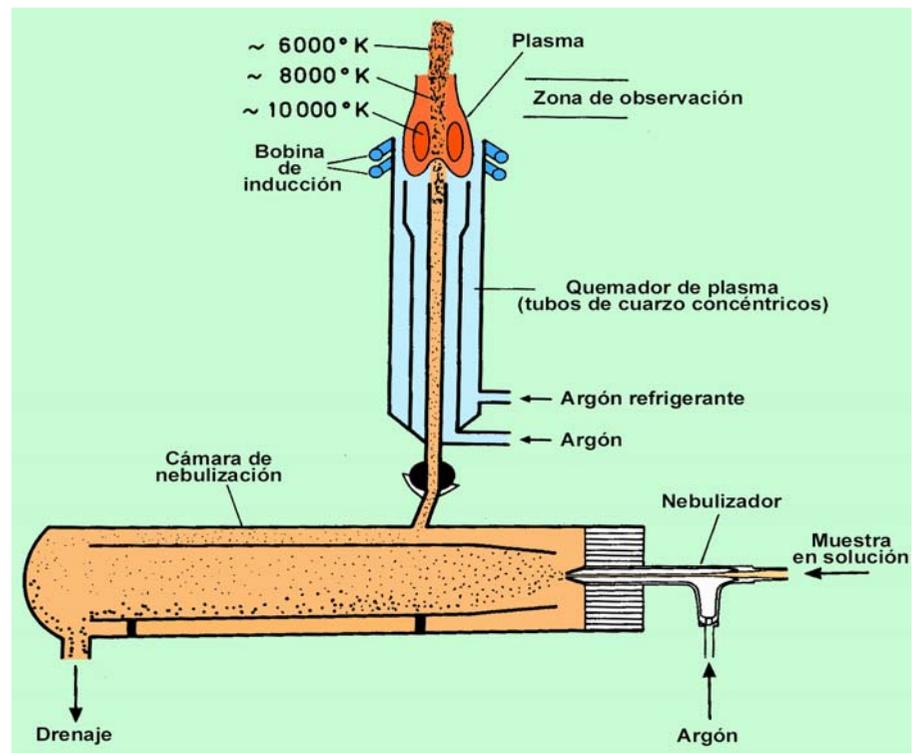


Fig. 1 Esquema general del funcionamiento del plasma [20]

3.2 COMPONENTES

3.2.1 PLASMA

El plasma es definido como una mezcla gaseosa capaz de conducir la energía eléctrica, el cual contiene una concentración significativa de cationes y electrones. Su característica más importante son las temperaturas que generan (entre 4000°K y 10000°K), superiores a las alcanzadas por otras fuentes de excitación. La principal función de este es que cuando es introducida una muestra lo que hace el plasma es suministrar la suficiente energía como para llevar un gran número de sus átomos a su estado excitado que, al regresar a su estado fundamental, emitirán radiaciones que podrán separarse con facilidad mediante un sistema monocromador. En el plasma de argón que se emplea en los análisis de emisión, los iones argón y los electrones son las principales especies conductoras, aunque los cationes de la muestra también están presentes en menor cantidad. ^[22, 23]

Una fuente de plasma acoplado inductivamente se crea, en términos generales, cuando un flujo de argón pasa a través de una antorcha. Dicha antorcha consiste en tres tubos concéntricos de cuarzo a través de los cuales fluye una corriente de argón con un caudal total comprendido entre 11 y 17 litros por minuto. La ionización del argón que fluye se inicia por medio de una chispa que proviene de una bobina tesla. Los iones resultantes y sus electrones asociados interactúan entonces con el campo magnético oscilante que se produce por la bobina de inducción. Esta interacción hace que los iones y los electrones dentro de la bobina se muevan en trayectorias anulares cerradas. ^[24]

Cabe señalar que el gas utilizado en este tipo de análisis es el argón debido a que es un gas inerte, lo cual suprime interferencias químicas cuando la muestra está atomizada en el plasma. Otra razón importante es que es ópticamente transparente en la región del espectro ultravioleta – visible. Además también porque tiene una energía de ionización elevada, lo que permite la determinación de casi todos los elementos que pueden ser excitados y emitir radiación en la región del espectro ultravioleta visible.

Las principales ventajas de este tipo de fuente son sus excelentes límites de detección, su buena estabilidad y su versatilidad.

Por el contrario, sus desventajas son que no acepta muestras muy viscosas, que precisa corrección de fondo para muchas matrices, su elevado costo de mantenimiento, consumo de Argón y de electricidad ^[25]

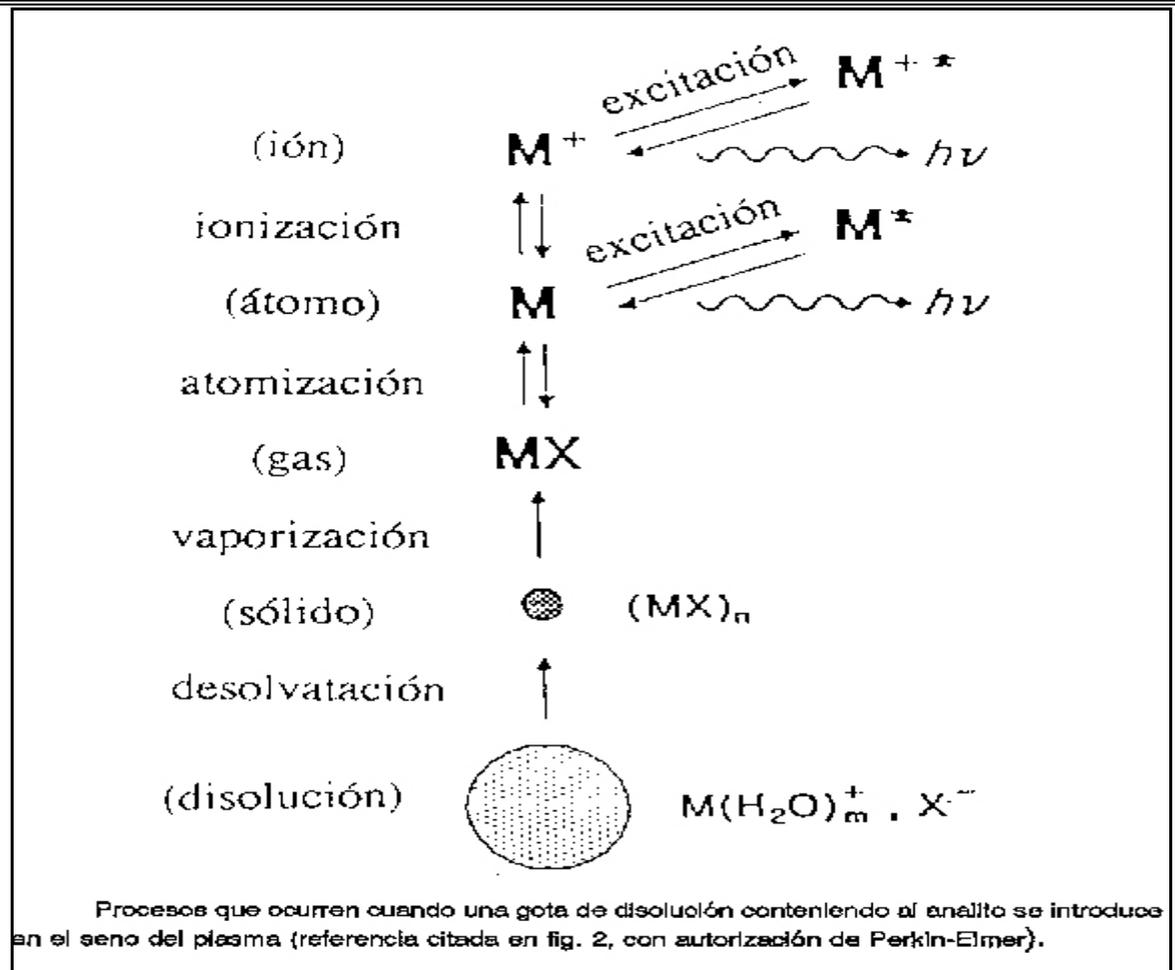


Fig. 2 Procesos relacionados con la excitación de los átomos en el seno del plasma. ^[25]

3.2.2 NEBULIZADORES

Los nebulizadores son el sistema de introducción de la muestra ya que este tiene la función de transformar la muestra en disolución en un aerosol húmedo. La muestra colocada en un recipiente, es introducida en el nebulizador, a través de un tubo capilar, por alimentación forzada mediante el empleo de una bomba peristáltica o bien es aspirada por la acción de otro capilar por el que circula un gas a gran velocidad, este último se le conoce como efecto Venturi, tanto en el primer sistema como en el segundo el aerosol es generado por el impacto del líquido con suficiente gas a presión.

El sistema de introducción ideal de una muestra sería uno que entregará toda la muestra al plasma en una forma que el plasma reproduciblemente pudiera eliminar el solvente, vaporizar, atomizar, ionizar y excitar (Fig 2) [24]

El tipo de nebulizador neumático más comúnmente usado en ICP-AES es el nebulizador concéntrico (Fig 3). En este nebulizador, la solución es introducida a través de un tubo capilar a una región de presión baja creada por un flujo de gas que pasa rápidamente al final del capilar. La baja presión y la alta velocidad del gas combinados fragmentan la solución en un aerosol.

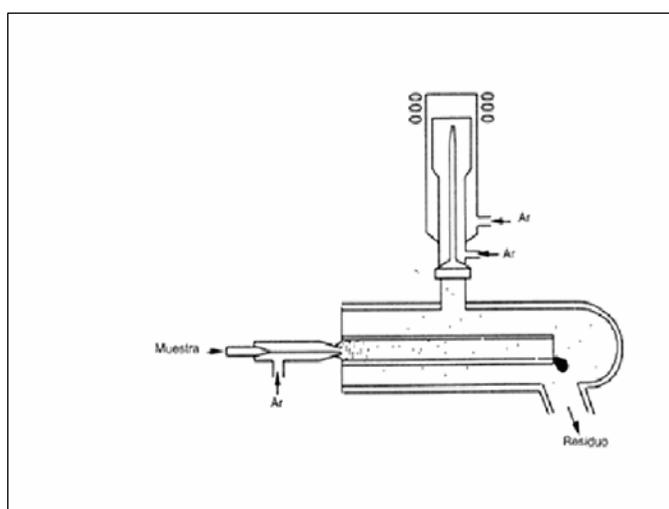


Figura 3. Esquema de un Nebulizador Concéntrico. [20]

Una de las desventajas principales en este tipo de sistemas es la necesidad de utilizar capilares, generándose así obstrucciones por depósito de sólidos en los extremos de los capilares. Para evitar este tipo de problemas sobre todo cuando se tienen muestras que poseen un alto contenido en sólidos o un contenido elevado salino se han desarrollado otro tipo de nebulizadores conocidos como no neumáticos; sin embargo un inconveniente de este tipo de nebulizadores es que tienen un escaso rendimiento y cuya eficiencia es inferior al 5%. [26]

Existen otro tipo de nebulizadores que permiten una mayor eficacia conocidos como ultrasónicos, los cuales consisten en que la disgregación del líquido se obtiene por efecto de los ultrasonidos generados en un cristal piezoeléctrico sobre el que se deposita la muestra en solución y cuyo rendimiento de nebulización es del 90%, por lo tanto proporcionan un aporte de muestra a la antorcha de 5 a 10 veces superior al aportado por los nebulizadores neumáticos, lo que permite alcanzar así límites de detección mas bajos ^[25,27]

Otros sistemas de introducción de muestras al plasma que han sido desarrolladas con el fin de evitar los inconvenientes de la colocación en solución de las muestras sólidas, intentan la atomización directa mediante distintos métodos como, por ejemplo, la vaporización directa por láser la cual permite el análisis de inclusiones (partículas muy pequeñas embebidas dentro de una matriz diferente) focalizando el láser sobre ellas y vaporizándolas selectivamente.

Otro sistema e introducción de la muestra que es importante señalar es el de generación de hidruros volátiles, este sistema se basa en la reacción de borohidruro sódico en medio clorhídrico sobre la muestra, pero es importante mencionar que este sistema solo es aplicable a aquellos elementos capaces de formar hidruros (As- Bi- Ge-Sb-Se-Te) ^[21,22 y 24]

3.2.3 ANTORCHA

La antorcha ICP, se encuentra colocada en la parte central dentro de la bobina de inducción. Esta constituida por tres tubos concéntricos de cuarzo a través de los cuales fluye una corriente de argón con un caudal total comprendido entre los 8 y 20 litros por minuto (Fig. 4). ^[28]

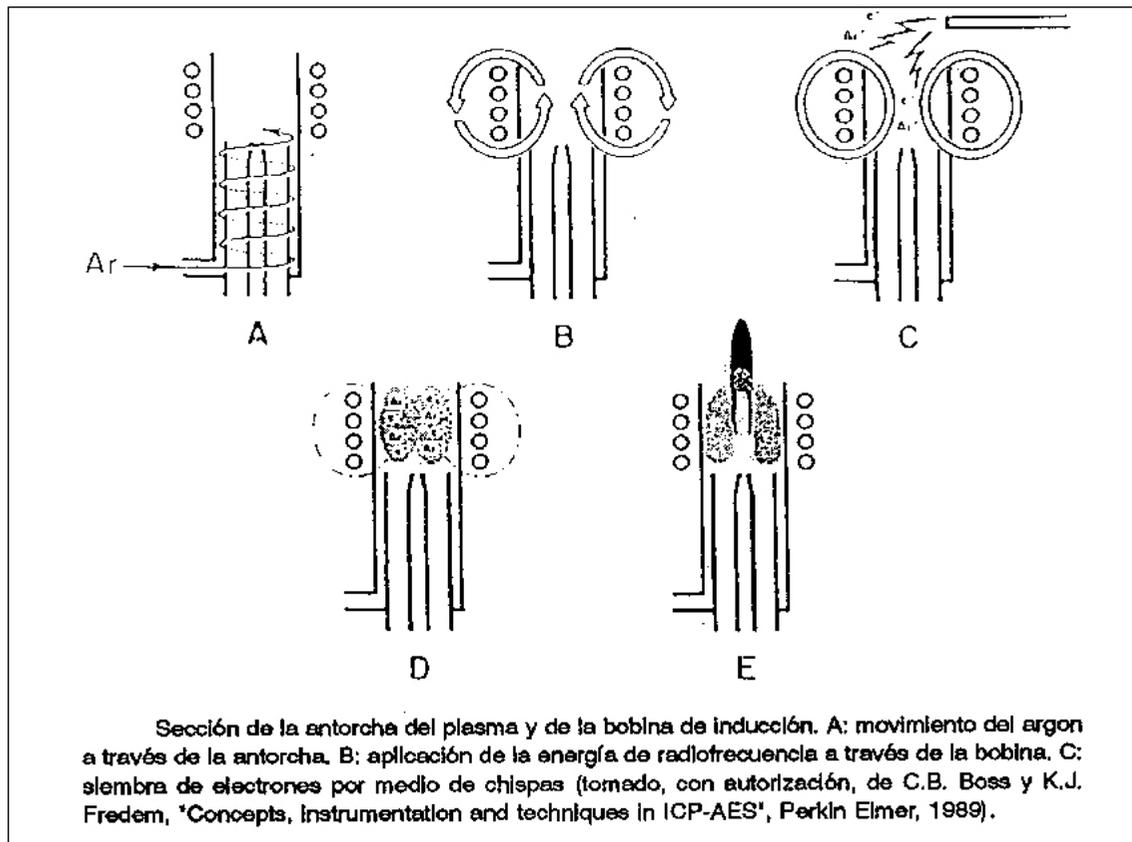


Figura 4. Esquema de una Antorcha ICP. [22]

3.2.4 BOMBA PERISTALTICA

Algunos sistemas de nebulización requieren que la solución sea bombeada hacia el nebulizador. Las bombas peristálticas son prácticamente usadas en todos los sistemas de ICP-AES. Estas bombas utilizan una serie de cilindros que empujan la solución muestra a través de un tubo usando un proceso conocido como peristalsis (a base de concentraciones).

Los tubos usados con una bomba peristáltica tienen que ser compatibles con la muestra que pasa a través del interior. Generalmente los tipos de tubo usados en la bomba peristáltica son compatibles para medios acuosos acidificados [22,24]

3.2.5 CÁMARA DE ROCÍO

La eficiencia del transporte del aerosol es definido como el porcentaje de la masa de solución nebulizada que actualmente llega al plasma. Para que este porcentaje sea alto es necesario que el nebulizador produzca gotas inferiores a $10\mu\text{m}$. [26]

Generalmente la mayoría de los nebulizadores producen aerosoles con una amplia distribución de gotas de diámetros superiores a $100\mu\text{m}$. El primer objetivo de la cámara de rocío es desalojar las gotas grandes (superiores a $10\mu\text{m}$) del gas y desecharlas. Cuando el flujo de gas con el aerosol entra en la cámara de rocío, hay cambios profundos en la dirección que las gotas grandes no pueden seguir. Estas gotas chocan con las paredes y por consiguiente van al desecho. La cámara de rocío asegura que solamente las gotas pequeñas permanecen en suspensión en el flujo de gas llevarán al plasma. Con esto se pierde aproximadamente un 99% de muestra en solución. [25]

3.3 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE AES-ICP

Una de las principales ventajas al emplear esta técnica, es que se consigue excitar todos los elementos presentes en la muestra, basta con separar e identificar las líneas de emisión características de cada elemento y medir su intensidad para tener un conocimiento simultáneo del contenido de todos los elementos presentes.

Por el contrario en el ICP-AES la parte final del sistema de inyección de la muestra está integrada en la fuente, por lo que pueden producirse problemas de obstrucción. Otra desventaja de este tipo de análisis es debido a las reducidas dimensiones del diámetro interno, se producen notables variaciones e la señal en función de los cambios de la viscosidad de la muestra aspirada [20,23]

3.4 APLICACIONES

El ICP-AES se puede usar para el análisis cuantitativo en las siguientes áreas:

3.4.1 ANALÍTICA

Las altas temperaturas alcanzadas aumentan el número de elementos que se pueden determinar, tanto cualitativa como cuantitativamente, ya que la temperatura se puede estabilizar. Presenta una gran versatilidad y exactitud, reproducibilidad permitiendo trabajar con muy pequeños volúmenes de muestra, rebajando considerablemente los límites de detección. Se emplea en el análisis de metales, líquidos biológicos, usándose junto a la cromatografía de gases en la determinación del plomo en sangre, arsénico, antimonio, plomo en aire y agua. ^[25,29]

3.4.2 ANÁLISIS AMBIENTAL

En las Matrices Ambientales, las cuales pueden contener bajas concentraciones y pocos elementos interferentes, han presentado dificultades históricas al determinar análisis de muestras. El ICP - MS fue desarrollado en 1980 y ha sido utilizado de manera exponencial en el medio ambiental gracias a su alta sensibilidad y a sus capacidades multielementales. El ICP ofrece la posibilidad de determinar de manera simple y directa algunos de los elementos de la tierra, como el boro, el fósforo, y el molibdeno, a niveles no accesibles usando otros métodos.

El ICP - AES ha sido grandemente utilizado desde 1970 por su análisis múltiple simultáneo de muestras provenientes del área biológica y del medio ambiente, después de la disolución. Su excelente sensibilidad y su amplio rango de trabajo para demasiados elementos, así mismo en conjunto con su interferencia de bajo nivel, lo hacen al método ICP - AES un método ideal. El muestreo vía láser en

conjunto con el ICP, hacen una forma de burlar los procedimientos de disolución necesarios de muestras sólidas antes de determinar los elementos.

El método ICP - AES ha sido aprobado para determinar metales por la EPA bajo el método 6010. Este describe la determinación simultánea, o secuencial, multielemental, de los elementos por el ICP - AES. Este método es aprobado por un gran número de metales y desperdicios. Todas las matrices, incluyendo agua del suelo, muestras acuosas, Extractos EP, desperdicios industriales, tierras, sedimentos y otros desperdicios sólidos, requieren digestión antes del análisis. ^[29]

CAPITULO

2

DESARROLLO EXPERIMENTAL

CAPITULO 2. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4. EQUIPO, REACTIVOS Y MATERIAL

- ICP-AES Marca Perkin Elmer Modelo Optima 3000 XL
- Balanza Analítica Marca Sartorius
- Campana de Extracción
- Parrilla
- Argón Grado Cromatógrafico (99% Pureza)
- Nitrógeno Grado Cromatógrafico (99% Pureza)
- Aire Extraseco
- Ácido Nítrico JT BAKER
- Ácido Nítrico 0.5 M
- Nitrato de Magnesio JT BAKER
- Nitrato de Cobre JT BAKER
- Nitrato de Zinc JT BAKER
- Nitrato de Fierro JT BAKER
- Nitrato de Calcio JT BAKER
- Fosfato dibásico de Sodio TECSIQUIM
- Cloruro de Cesio
- Matraces Volumétricos de 200, 250, 50 y 25 mL
- Tubos de Ensaye
- Pipetas Volumétricas de 3, 4, 5, 6, 15 10 y 50 mL
- Vasos de Precipitados de 50, 150 y 250 mL
- Agua Desmineralizada
- Muestra: Grageas de Minerales (K, Mg, Cu, Zn, Fe, Ca y P) de 500mg. Cada Gragea contiene:
 - Sustancia A (Equivalente a 45 mg de Calcio y 34 mg de Fósforo)
 - Sustancia B (Equivalente a 8.8 mg de Fierro)
 - Sustancia C(Equivalente a 1 mg de Cobre)

- Sustancia D (Equivalente a 1mg de Zinc)
- Sustancia E (Equivalente a 0.42 mg de Magnesio)

4.1 OPTIMIZACION

En un inicio la metodología que se aplicaba era la siguiente:

Preparación de la muestra

Triturar y pulverizar no menos de 20 tabletas, pesar el equivalente a un peso promedio de tableta, depositarlo en un matraz volumétrico de 50 mL. Agregar 15 mL de ácido nítrico concentrado. Coloque el matraz en una parrilla de calentamiento y caliente lentamente la muestra hasta ebullición durante 1 minuto, agitando de vez en cuando la muestra, dejar enfriar y diluir a volumen con agua. Tapar y mezclar bien.

Preparación de la Solución estándar

Diluir el estándar de Calcio Magnesio, Zinc, Cobre, Hierro y Fósforo aproximadamente 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ con ácido nítrico al 30 %. Preparar 5 soluciones para una curva de calibración en un intervalo de 50- 150 de la concentración de la muestra, diluyendo la solución activa con ácido nítrico al 30%

Medir la intensidad medida de cada estándar para crear una curva de calibración. La longitud de onda para cada uno de los elementos son las siguientes:

Elemento	Longitud de Onda (nm)
Mg	317.933
Cu	279.079
Zn	238.204
Fe	324.754
Ca	213.856
P	213.618

Sin embargo con la metodología anterior se tuvieron algunas complicaciones debido a que se tenían que preparar diferentes soluciones para cada uno de los seis minerales y llegar a la concentración establecida para cada uno, lo cual generaba mucho gasto de reactivos y de tiempo en la preparación de los sistemas, además también se tuvieron algunos problemas cuando se realizaban las lecturas en el equipo, ya que algunas a la intensidad que se había establecido el equipo marcaban la leyenda de SATURADO esto debido a que esa longitud no era la correcta para poder detectar esas concentraciones para ese mineral. Por ello fue necesario hacer un barrido a diferentes concentraciones para poder determinar que longitud de onda era la adecuada es decir la menos sensible, para poder determinar ese rango de concentraciones. Además también se cambio la concentración del ácido nítrico ya que este estaba demasiado concentrado y podía ocasionar algunos problemas con la tubería del sistema.

Después de haber optimizado la metodología las intensidades que se establecieron para la determinación de cada uno de los minerales son las siguientes:

Elemento	Longitud de Onda (nm)
Mg	285.213
Cu	327.396
Zn	202.548
Fe	238.204
Ca	315.887
P	214.914

Además se estableció diluir las soluciones con ácido nítrico 0.5 M, el cual esta menos concentrado que el que se utilizaba con la metodología anterior y da muy buenos resultados. Solo en la solución para realizar la digestión se utiliza el ácido nítrico concentrado. Además de una preparación diferente de las soluciones, como se presenta a continuación.

4.2 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

4.2.1 Solución Patrón Multielemental (Magnesio, Cobre, Zinc, Hierro, Calcio y Fósforo)

Pesar en una balanza analítica la cantidad de 0.1097g de **SRef. 2** (equivalente 10.49mg de Mg), 0.09175g de **SRef.3** (equivalente a 25mg de Cu), **SRef. 4** (equivalente a 25mg de Cu), 2.4866g de **SRef. 5** (equivalente a 220mg de Fe), 6.6617g de **SRef.6** (equivalente a 1124.99mg de Ca) y 3.876g de **SRef. 7** (equivalente a 870mg de P), una vez pesados añadir 75 mL de ácido nítrico concentrado realizar la digestión calentando en una parrilla por alrededor de 5 minutos, dejar enfriar y pasar la solución a un matraz volumétrico de 250mL, añadir 170mL de agua desmineralizada y dejar que

se enfrié la solución, posteriormente llevar a volumen de aforo con agua desmineralizada.

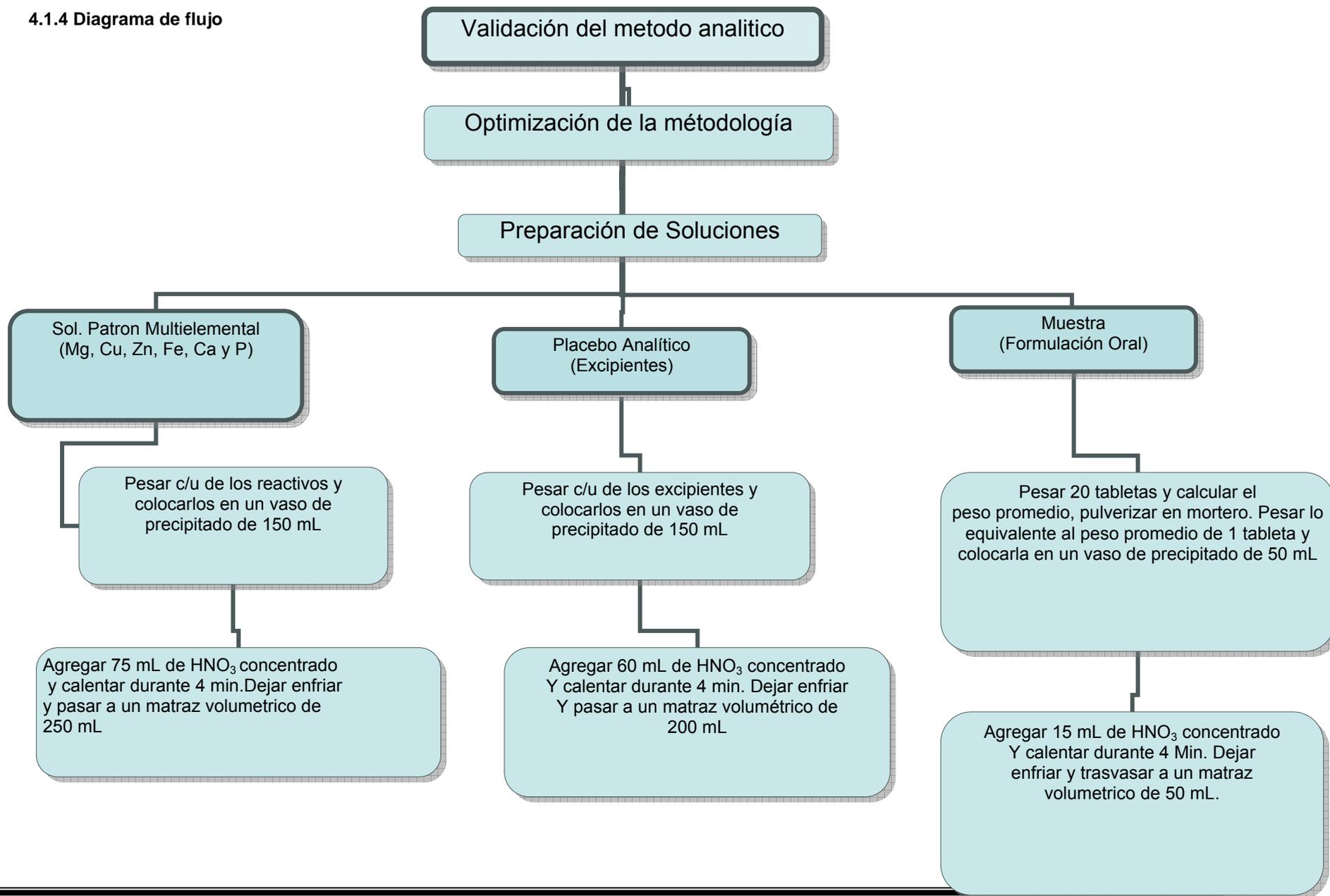
4.2.2 Solución Patrón Placebo Analítico

En una balanza analítica pesar la cantidad de 720mg de **Excipiente 1**, 140mg de **Excipiente 2**, 100mg de **Excipiente 3**, 180mg de **Excipiente 4** y 1.76g de **Excipiente 5** y colocarlos en un vaso de precipitados de 250mL, añadir 60 mL de ácido nítrico concentrado y realizar la digestión calentando durante 5 minutos, dejar enfriar y filtrar la solución, el filtrado pasarlo a un matraz volumétrico de 200mL y agregar 120 mL de agua, dejar enfriar y llevar a volumen de aforo.

4.2.3 Preparación de la Muestra

Pesar por lo menos 20 tabletas, triturar en un mortero, sacar el peso promedio de una tableta, pesar lo equivalente a una tableta y colocarlo en un vaso de precipitados de 150mL, agregar 15 mL de ácido nítrico concentrado y realizar la digestión calentando la muestra durante 5 minutos, dejar enfriar, filtrar la solución y pasar el filtrado a un matraz volumétrico de 50mL agregar 25 mL de agua y esperar a que la solución enfrié, una vez fría llevar a volumen de aforo y depositarlo en un tubo de ensayo.

4.1.4 Diagrama de flujo



4.3 PARAMETROS A EVALUAR EN LA VALIDACION DEL METODO ANALITICO

Para la validación de este método analítico se tomó en cuenta el procedimiento y los criterios de aceptación para cada parámetro que se mencionan en la Guía de Validación de Métodos Analíticos editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México. Los cuales se describen a continuación:

4.3.1 Precisión del Sistema:

Procedimiento:

A partir de una misma solución patrón multielemental de concentración conocida de Magnesio, Cobre, Zinc, Hierro, Calcio y Fósforo preparar por sextuplicado una solución con la misma concentración, representando así la concentración de los minerales a cuantificar. Colocar las soluciones en tubos de ensaye de plástico y analizar cada uno de los sistemas por duplicado, cada mineral se analizara con su longitud de onda respectiva. Analizar la intensidad emitida por cada uno de los elementos.

Información de Reporte y Cálculos:

Reportar la intensidad de cada uno de los elementos a estudiar de cada uno de los sistemas. Determinar el coeficiente de variación de la respuesta analítica para cada uno de los elementos.

Criterios de aceptación:

El coeficiente de variación de las intensidades de cada uno de los elementos determinados (Mg, Cu, Zn, Fe, Ca y P) debe ser $\leq 3.0\%$ por tratarse de un método espectrofotométrico.

4.3.2 Linealidad del Sistema:

Procedimiento:

A partir de una misma solución patrón multielemental de concentración conocida de Magnesio, Cobre, Zinc, Hierro, Calcio y Fósforo preparar por triplicado 5 niveles de concentración. La concentración central deberá ser la que representa el 100% en la muestra, el intervalo de concentraciones será (60-140%). Colocar las soluciones en tubos de ensaye de plástico y analizar cada uno de los sistemas por duplicado, cada mineral se analizara con su longitud de onda respectiva. Analizar la intensidad emitida por cada uno de los elementos.

Información de Reporte y Cálculos:

Reportar la relación concentración vs. respuesta analítica de cada uno de los elementos a estudiar. Determinar el valor de la pendiente (b_1), la ordenada al origen (b_0), el coeficiente de determinación (r^2) y el intervalo de confianza para la pendiente (IC (β_1)).

Criterios de aceptación:

El coeficiente de determinación debe ser mayor o igual a 0.98, el intervalo de confianza para la pendiente, no debe de incluir el cero.

4.3.3 Especificidad:

Procedimiento:

Preparar una solución con todos los excipientes y todos los minerales excepto el Magnesio (Placebo Cargado), de igual manera realizar lo mismo para cada uno de los minerales presentes en la muestra, también se debe de preparar una placebo

analítico el cual debe tener únicamente excipientes, sin ningún mineral. Colocar los placebos en tubos de ensaye de plástico y analizar cada uno de ellos, es decir, el

placebo s/Mg, el placebo s/Cu, el placebo s/Zn, el placebo s/Fe, el placebo s/Ca, el placebo s/P y el placebo analítico cada mineral se analizara con su longitud de onda respectiva. Analizar la intensidad emitida por cada uno de los elementos.

Información de Reporte y Cálculos:

Reportar si existe alguna interferencia de alguno de los excipientes con los elementos a cuantificar.

Criterios de aceptación:

La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito.

4.3.4 Exactitud y Repetibilidad:

Procedimiento:

A partir de una Solución de Placebo Analítico con el tipo de componentes que se encuentran generalmente en la muestra. A la cantidad de placebo analítico equivalente a una muestra analítica por sextuplicado adicionar el 100% correspondiente a la cantidad de analito presente en la muestra de Magnesio, Cobre, Zinc, Fierro, Calcio y Fósforo. Colocar las soluciones en tubos de ensaye de plástico y analizar cada uno de los sistemas por duplicado, cada mineral se analizara con su longitud de onda respectiva. Determinar la cantidad recuperada del analito.

Información de Reporte y Cálculos:

Calcular el porcentaje de recobro de cada placebo cargado, al obtener el cociente de la cantidad recuperada respecto de la cantidad adicionada expresada en porcentaje. Calcular el promedio aritmético (\bar{y}), la desviación estándar (S), el coeficiente de variación (CV) y el intervalo de confianza para la media poblacional IC (μ) del porcentaje de recobro.

4.3.5 Linealidad del método*Procedimiento:*

Se deben preparar placebos analíticos a partir de una solución patrón de Minerles Magnesio, Cobre, Zinc, Hierro, Calcio y Fósforo usando 5 niveles de concentración. El intervalo de concentración incluye el 60, 80, 100, 120 y 140 % con respecto a la concentración que representa el 100 % de la muestra procesada para su medición. Cada muestra se analiza conforme a la metodología descrita y también se prepara una solución estándar.

Información de reporte y cálculos:

Calcular la cantidad recuperada de Minerles Mg, Cu, Zn, Fe, Ca y P y considerando la cantidad adicionada, calcular el porcentaje de recobro de las 6 Minerales.

Graficar la cantidad adicionada vs cantidad recuperada de Mg, Cu, Zn, Fe, Ca y P por separado y calcular el valor de la pendiente, la ordenada al origen, el coeficiente de determinación, el intervalo de confianza para la pendiente, el intervalo de confianza para la ordenada al origen y el coeficiente de variación de regresión en cada gráfico.

Del porcentaje de recobro para los 6 Minerales, calcular el promedio aritmético, el coeficiente de variación y el intervalo de confianza para la media poblacional del porcentaje de recobro.

Criterios de aceptación:

El coeficiente de determinación debe ser $r^2 \geq 0.98$, el IC(β_1) debe de incluir la unidad, el IC(β_0) debe de incluir el cero, el $CV_{y/x}$ del porcentaje de recobro no debe ser mayor del 3%. EL IC (μ) debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo:

97 -103 % para métodos espectrofotométricos

El CV del porcentaje de recobro debe ser no mayor de 3%

4.3.6 Reproducibilidad:

Procedimiento:

Preparar por triplicado una muestra homogénea del producto que tenga un nivel al 100%, en dos días diferentes y por dos analistas diferentes. Colocar las soluciones en tubos de ensaye de plástico y analizar cada uno de los sistemas por triplicado, cada mineral se analizara con su longitud de onda respectiva. Determinar la cantidad recuperada del analito.

Información de Reporte y Cálculos:

Reportar la valoración de cada uno de los analitos de todas las muestras (Mg, Cu, Zn, Fe, Ca y P). Calcular la media aritmética (\bar{y}), desviación estándar (S) y coeficiente de variación (CV) de la valoración.

Criterios de aceptación:

El coeficiente de variación no debe ser mayor de 3% para todos los elementos (Mg, Cu, Zn, Fe, Ca y P). ^[5,30]

RESULTADOS

Y

ANALISIS DE RESULTADOS

5.1 PRECISIÓN DEL SISTEMA

Tabla No. 1 Intensidades de los diferentes elementos obtenidas en la evaluación de Precisión del Sistema.

Mta	Iny.	Mg	Cu	Zn	Fe	Ca	P
1	1	1170742	1843650	126988	2999245	9282831	163632
	2	1186168	1858425	127618	3008004	9159631	165207
2	1	1199886	1793039	128282	2930744	9041932	167291
	2	1154706	1782130	125631	2914052	9078570	162862
3	1	1156819	1827106	125399	2965354	9153507	162986
	2	1172488	1819979	126508	2955590	9155335	165081
4	1	1171720	1828901	126531	2969701	9196267	165146
	2	1163414	1820451	126234	2963921	9191405	164559
5	1	1160363	1803058	125379	2946271	9096286	163973
	2	1173147	1784216	126663	2925113	9095363	165515
6	1	1158653	1806302	125723	2945518	9166578	163574
	2	1168318	1804090	125941	2947031	9197083	164727
	y	1169702	1814279	126408	2955878	9151232	164546
	S	12963.6	23242.3	894.6	27878.0	65197.2	1242.1
	CV	1.11	1.28	0.71	0.94	0.71	0.76

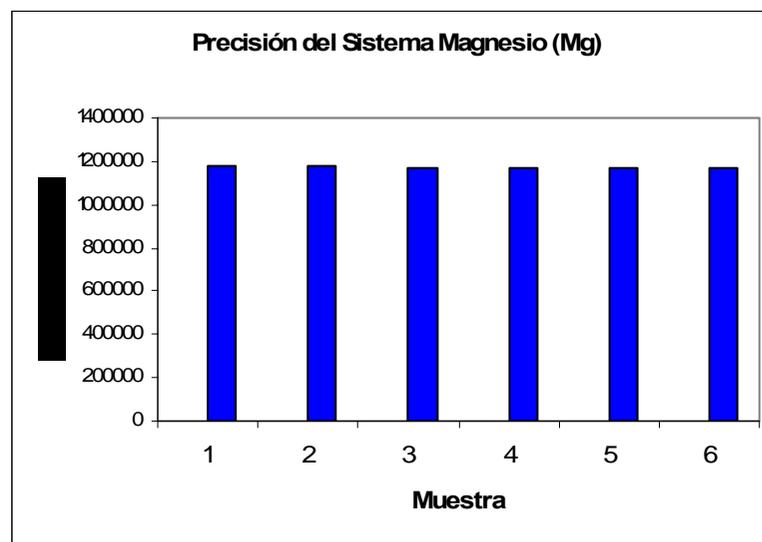


Gráfico 1. Representación gráfica de precisión del Sistema para Magnesio.

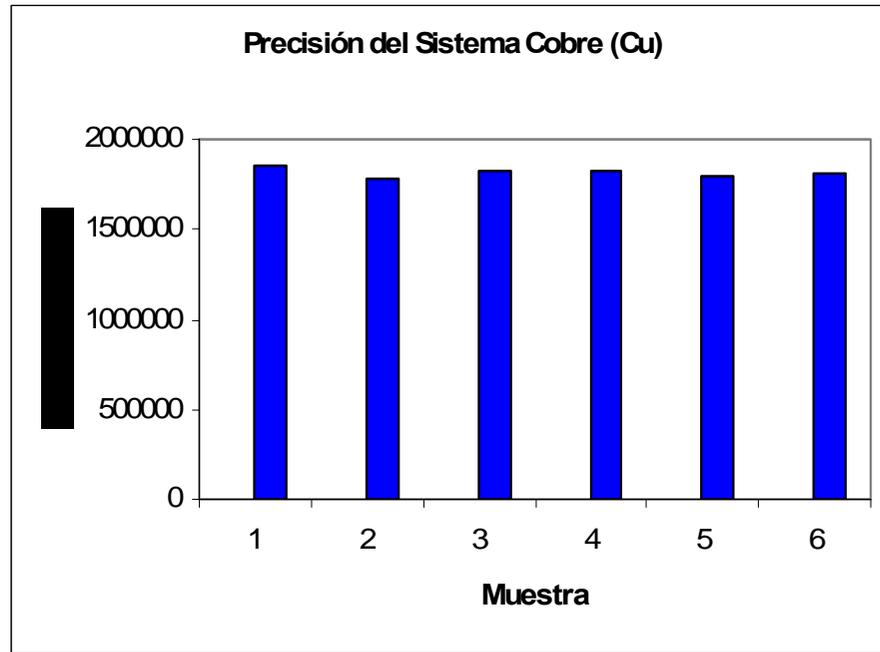


Gráfico 2. Representación gráfica de precisión del Sistema para Cobre

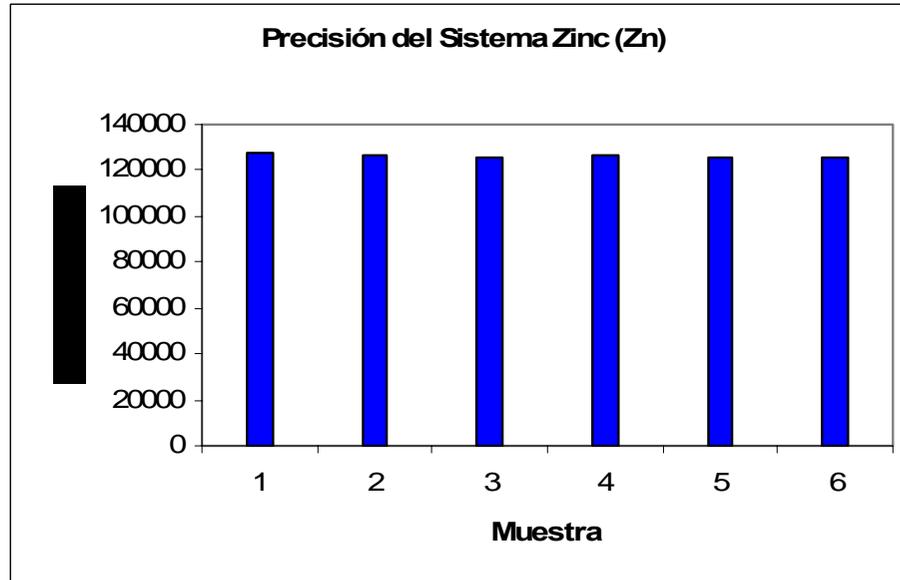


Gráfico 3. Representación gráfica de precisión del Sistema para Zinc

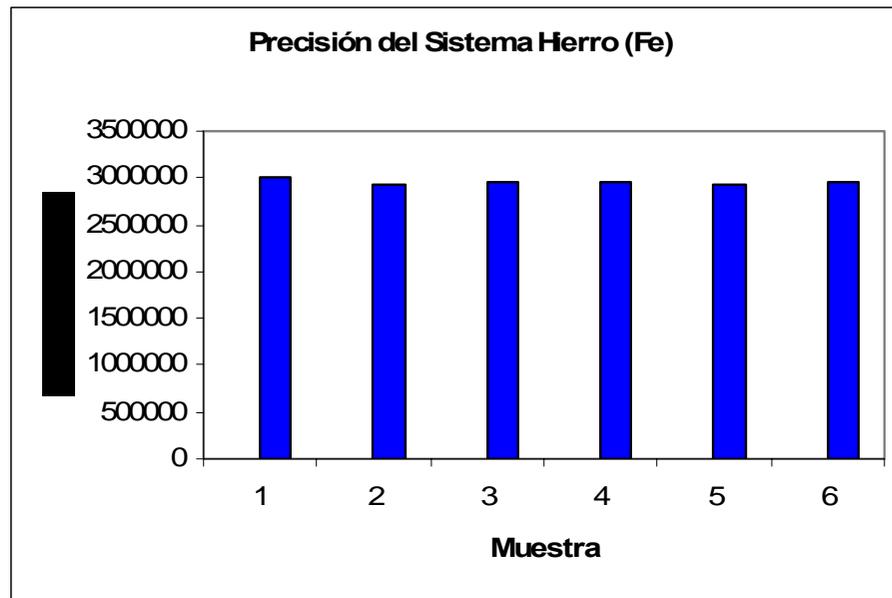


Gráfico 4. Representación gráfica de precisión del Sistema para Hierro

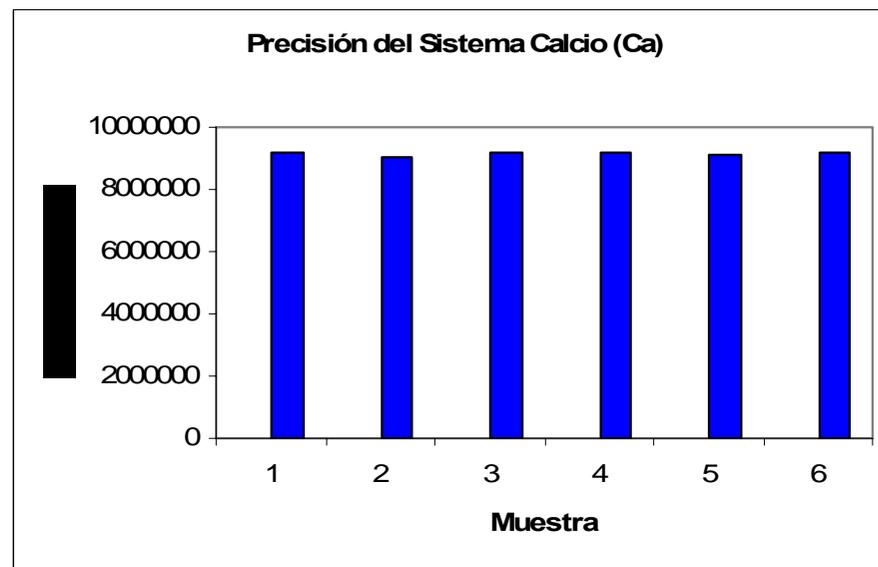


Gráfico 5. Representación gráfica de precisión del Sistema para Calcio

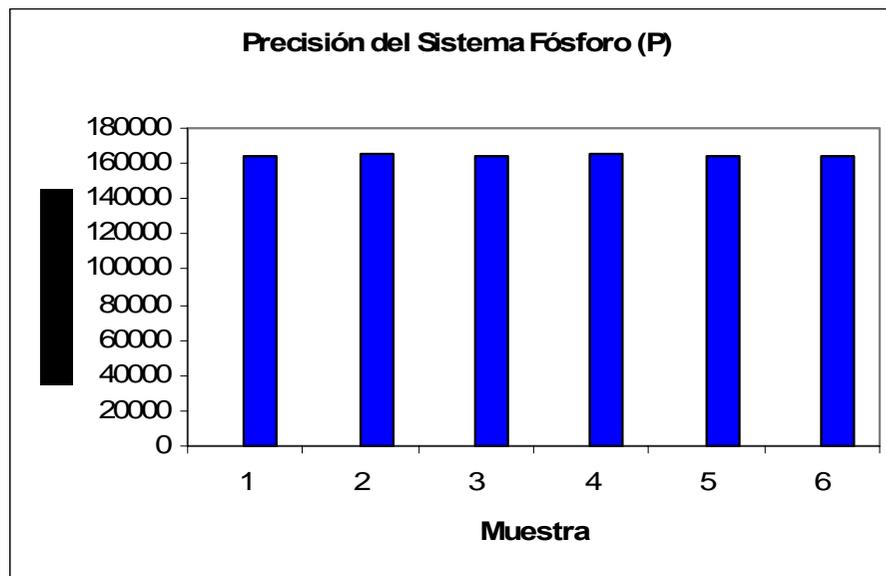


Gráfico 6. Representación gráfica de precisión del Sistema para Fósforo

En la Tabla 1 y los gráficos 1 - 6 se observa que las intensidades para cada uno de los diferentes elementos en sus repeticiones son muy similares entre sí. El coeficiente de variación para cada uno de los seis elementos (Mg, Cu, Zn, Fe, Ca, y P) es menor del 3% por lo cual que cumple con el criterio de aceptación establecido y por lo tanto no hay una variación significativa entre las intensidades obtenidas de cada una de las muestras analizadas para los 6 elementos, de acuerdo a lo establecido anteriormente se puede decir que el sistema para Magnesio, Cobre, Zinc, Fierro, Calcio y Fósforo es preciso

5.2 LINEALIDAD DEL SISTEMA

5.2.1 MAGNESIO

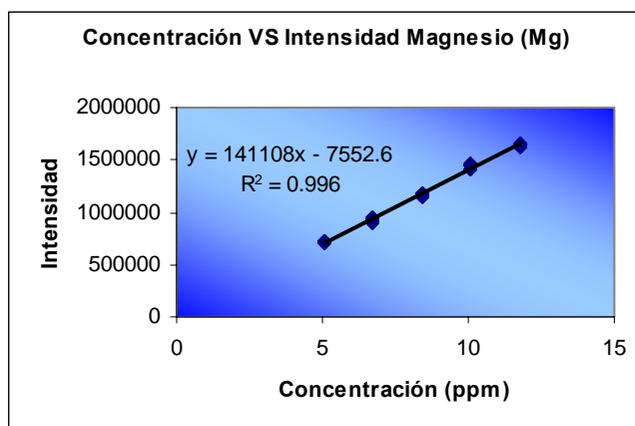


Gráfico 7. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Magnesio

Desviación estándar de regresión y desviación estándar de la pendiente

$S_{y/x} =$	21998.21
$S_{b1} =$	994.12

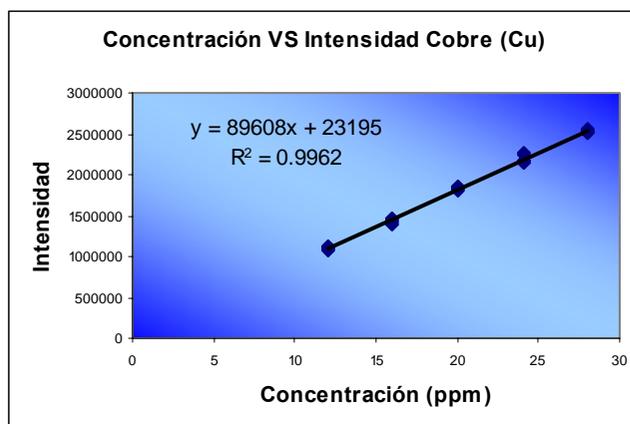
Intervalo de confianza para la pendiente

	IC (β_1)
LS=	143143.96
LI =	139072.04

En el gráfico No. 7 de los resultados reportados para magnesio se puede ver que este tiende a ser lineal ya que el valor del coeficiente de determinación es de **0.996** observándose así que la concentración es proporcional a la intensidad.

5.2.2 COBRE

Gráfico 8. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Cobre



Desviación estándar de regresión y desviación estándar de la pendiente

S x/y=	32118.52
S b1 =	608.56

Intervalo de confianza para la pendiente

IC (β_1)	
LS=	90854.33
LI =	88361.66

Observado el gráfico **No. 8** se ve que el cobre tiende a presentar una tendencia lineal ya que el valor reportado de coeficiente de determinación es de **0.9962**, con lo que respecta a los valores del intervalo de confianza estos no incluyen el cero, por lo cual se puede decir que los criterios de aceptación para este parámetro cumplen con lo establecido.

5.2.3 ZINC

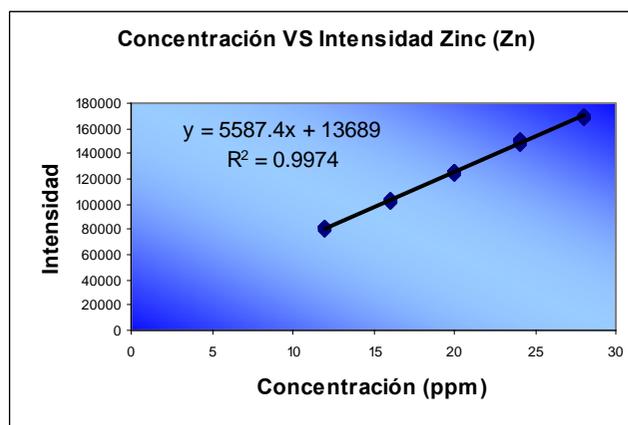


Gráfico 9. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Zinc

Desviación estándar de regresión y desviación estándar de la pendiente

$S_{x/y} =$	1639.90
$S_{b1} =$	36.76

Intervalo de confianza para la pendiente

	IC (β_1)
LS =	5662.69
LI =	5512.11

Como se puede ver en el gráfico **No. 9** se observa que el Zinc tiende a presentar una tendencia lineal ya que el valor reportado de coeficiente de determinación es de **0.9974**, por lo tanto se puede decir que a medida que se incrementa la concentración la intensidad también aumenta, con lo que respecta a los valores del intervalo de confianza estos no incluyen el cero, por lo cual se puede decir que los criterios de aceptación para este parámetro cumplen con lo establecido.

5.2.4 HIERRO

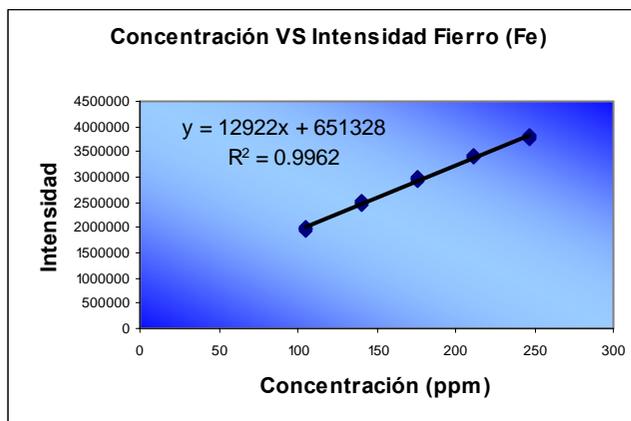


Gráfico 10. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para hierro.

Desviación estándar de regresión y desviación estándar de la pendiente

$Sx/y =$	39938.13
$Sb1 =$	101.81

Intervalo de confianza para la pendiente

IC (β_1)	
L=	13130.51
LI=	12713.48

En el gráfico **No. 10** se observa que el hierro tiende a presentar una tendencia lineal ya que el valor reportado de coeficiente de determinación es de **0.9962**, por lo tanto se puede decir que a medida que se incrementa la concentración de hierro la intensidad también aumenta, por ello se puede decir que la intensidad es proporcional a la concentración, con lo que respecta a los valores del intervalo de confianza estos no incluyen el cero, por lo cual se puede decir que los criterios de aceptación para este parámetro cumplen con lo establecido.

5.2.5 CALCIO

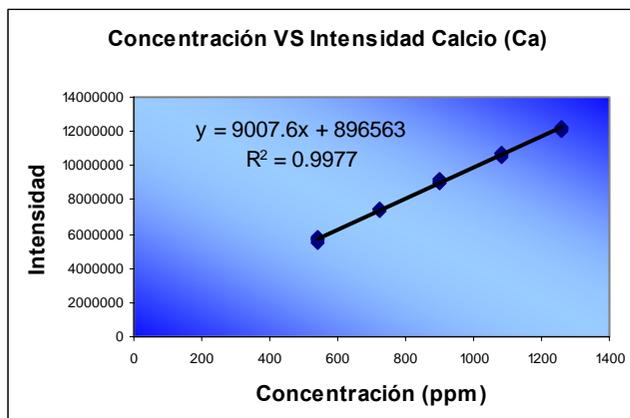


Gráfico 11. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Calcio.

Desviación estándar de regresión y desviación estándar de la pendiente

Sx/y=	115448.69
Sb1=	57.50

Intervalo de confianza para la pendiente

	IC (β_1)
LS =	9125.38
LI =	8889.82

De acuerdo al gráfico **No. 11** se observa que el Calcio tiende a presentar una tendencia lineal ya que el coeficiente de determinación es de **0.9977**, por lo tanto se puede decir que a medida que se incrementa la concentración de Calcio la intensidad de este también aumenta, por ello se puede decir que la intensidad es proporcional a la concentración, con lo que respecta a los valores del intervalo de confianza estos no incluyen el cero, por lo cual se puede decir que los criterios de aceptación para este parámetro cumplen con lo establecido.

5.2.6 FOSFORO

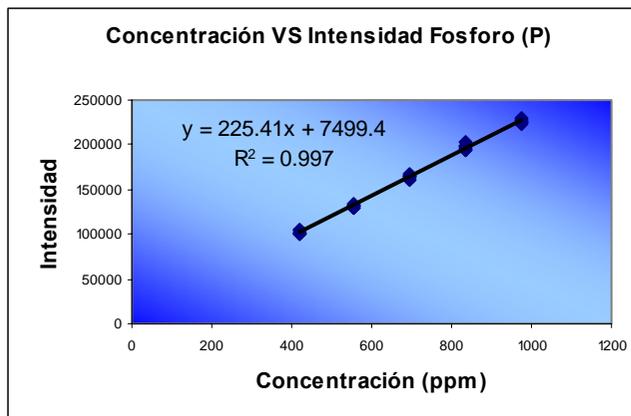


Gráfico 12. Representación gráfica de Linealidad del Sistema para Fósforo.

Desviación estándar de regresión y desviación estándar de la pendiente

Sx/y=	2618.89
Sb1=	1.69

Intervalo de confianza para la pendiente

	IC (β_1)
L=	228.87
LI=	221.95

De acuerdo al gráfico **No. 12** se observa que el Fósforo tiende a presentar una tendencia lineal ya que el coeficiente de determinación es de **0.997**, por lo tanto se puede decir que a medida que se incrementa la concentración de Fósforo la intensidad de este también aumenta, por ello se puede decir que la intensidad es proporcional a la concentración, con lo que respecta a los valores del intervalo de confianza estos no incluyen el cero, por lo cual se puede decir que los criterios de aceptación para este parámetro cumplen con lo establecido.

5.3 ESPECIFICIDAD

Tabla No. 2. Valores reportados en la prueba de especificidad

	Placebo S/Mg	Placebo S/Cu	Placebo S/Zn	Placebo S/Fe	Placebo S/Ca	Placebo S/P
	Intensidad	Intensidad	Intensidad	Intensidad	Intensidad	Intensidad
Mg	12008.5	1718864.2	1714075.7	1678415.4	1601996.9	1627582.5
Cu	1780934.6	-1254.1	1843879.4	1753045	1739545.2	1682656.1
Zn	129689.8	123055.4	-123	128583	142981.7	133391.1
Fe	2029393.3	2028995.1	2070309.6	-215.8	2171082.9	2081985.5
Ca	9210338.9	9237577.5	9166639.2	8958493	-43446.1	9348678.1
P	162660.5	162477.8	166295.7	161608.6	166948	-695.8

De acuerdo a los valores reportados en la tabla No. 2 se observa que cada uno de los placebos analíticos que se analizaron para cada elemento por determinar todos con excepción del magnesio no presentan intensidad lo cual quiere decir que no hay ninguna interferencia que pueda hacer que el método no sea específico, sin embargo para el magnesio si se obtuvo un valor positivo igual a **12008.5** de intensidad pero esto se debe a que uno de los excipientes de la formulación contiene magnesio.

5.4 EXACTITUD Y REPETIBILIDAD

5.4.1 MAGNESIO

Tabla No. 3. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método para Mg

Mtra	Inyección	Intensidad Mg	Cantidad adicionada (ppm)	Cantidad recuperada (ppm)	% de recobro
1	1	1808945.1	8.408	8.4716	100.76
	2	1775631	8.408	8.5898	102.16
2	1	1771612.4	8.408	8.5613	101.82
	2	1825951.1	8.408	8.4503	100.50
3	1	1766212.5	8.408	8.5231	101.37
	2	1836592.5	8.408	8.3132	98.87
4	1	1811422.5	8.408	8.6309	102.65
	2	1813158	8.408	8.2888	98.58
5	1	1833698.4	8.408	8.2926	98.63
	2	1827328.3	8.408	8.5310	101.46
6	1	1835760.6	8.408	8.3073	98.80
	2	1850360.8	8.408	8.4107	100.03
				y =	100.47
				S =	1.47
				CV =	1.46

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA POBLACIONAL

L 101.41

S

=

L 99.54

I

=

De acuerdo a los resultados reportados en la tabla **No. 3** para exactitud y repetibilidad del método para el Magnesio se puede decir que el promedio obtenido del porcentaje de recobro es de **100.47** y si se observa el intervalo de confianza para la media poblacional se ve que este está dentro de este intervalo, por ende se puede decir que el método es exacto y repetible.

5.4.2 COBRE

Tabla No. 4. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método para Cobre

Mtra	Inyección	Intensidad	Cantidad adicionada (ppm)	Cantidad recuperada (ppm)	% de recobro
1	1	1810143.6	20.054	19.9418	99.44
	2	1765369.8	20.054	19.4421	96.95
2	1	1804279.1	20.054	19.8763	99.11
	2	1776851.5	20.054	19.5703	97.59
3	1	1758916.2	20.054	19.3701	96.59
	2	1786930.7	20.054	19.6827	98.15
4	1	1770098.2	20.054	19.4949	97.21
	2	1844103.5	20.054	20.3208	101.33
5	1	1827143.1	20.054	20.1315	100.39
	2	1841900.6	20.054	20.2962	101.21
6	1	1815287.5	20.054	19.9992	99.73
	2	1826710.7	20.054	20.1267	100.36
				y =	99.00
				S =	1.67
				CV =	1.69

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA POBLACIONAL

L **100.0**

S **7**

=

L **97.94**

I

=

Los resultados reportados en la tabla **No. 4** para exactitud y repetibilidad del método para el Cobre indican que de acuerdo al valor promedio reportado del porcentaje de recobro el cual es de **99.00** se encuentra dentro del intervalo de confianza para la media poblacional y por lo tanto se puede decir que este método es exacto y repetible para el Cobre.

5.4.3 ZINC

Tabla No. 5. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método para Zinc

Mtra	Inyección	Intensidad Zn	Cantidad adicionada ppm de Zn	Cantidad recuperada ppm de Zn	% de recobro
1	1	124286.6	20.016	19.7941	98.89
	2	126099.9	20.016	20.1186	100.51
2	1	122681.9	20.016	19.5069	97.46
	2	125063.8	20.016	19.9332	99.59
3	1	125723.2	20.016	20.0512	100.18
	2	125489.3	20.016	20.0093	99.97
4	1	124452.4	20.016	19.8237	99.04
	2	124426.4	20.016	19.8191	99.02
5	1	123448.4	20.016	19.6440	98.14
	2	125770.5	20.016	20.0596	100.22
6	1	126123.7	20.016	20.1229	100.53
	2	126735.7	20.016	20.2324	101.08
				y =	99.55
				S =	1.07
				CV =	1.07

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA POBLACIONAL

L **100.23**

S

=

L **98.87**

I

=

Los resultados reportados en la tabla **No. 5** para exactitud y repetibilidad del método para el Zinc indican que de acuerdo al valor reportado del porcentaje de

recobro el cual es de **99.55** se encuentra dentro del intervalo de confianza para la media poblacional y además el coeficiente de variación del porcentaje de recobro es de **1.07%** por lo que no excede el 3% y por lo tanto se puede decir que este método es exacto y repetible para el Zinc.

5.4.4 HIERRO

Tabla No. 6. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método para Hierro

Mtra	Inyección	Intensidad Fe	Cantidad adicionada ppm de Fe	Cantidad recuperada ppm de Fe	% de recobro
1	1	2932143.2	176.014	176.5063	100.28
	2	2884867.8	176.014	172.8478	98.20
2	1	2929830.5	176.014	176.3273	100.18
	2	2903040.6	176.014	174.2541	99.00
3	1	2890777.1	176.014	173.3051	98.46
	2	2909828.1	176.014	174.7794	99.30
4	1	2893703.8	176.014	173.5316	98.59
	2	2968560.8	176.014	179.3246	101.88
5	1	2962006.8	176.014	178.8174	101.59
	2	2972680.8	176.014	179.6434	102.06
6	1	2944741.2	176.014	177.4812	100.83
	2	2959345.6	176.014	178.6114	101.48
				y =	100.15
				S =	1.41
				CV =	1.42

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA POBLACIONAL

L **101.05**

S

=

L **99.25**

|

=

De acuerdo a los resultados obtenidos en la tabla **No. 6** se observa que el coeficiente de variación del porcentaje de recobro no excede el 3%, el promedio del porcentaje de recobro es de **100.15** quedando este dentro del intervalo de confianza y demostrando así que el método es exacto y repetible para el Fierro.

5.4.5 CALCIO**Tabla No. 7.** Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método del Calcio

Mtra	Inyección	Intensidad Ca	Cantidad adicionada ppm de Ca	Cantidad recuperada ppm de Ca	% de recobro
1	1	9074435.8	900.782	907.8858	100.79
	2	9113933.1	900.782	912.2707	101.28
2	1	9131695.9	900.782	914.2427	101.49
	2	9084099.6	900.782	908.9587	100.91
3	1	9074653.1	900.782	907.9099	100.79
	2	9147155.6	900.782	915.9590	101.68
4	1	9154869.3	900.782	916.8153	101.78
	2	9145836.5	900.782	915.8125	101.67
5	1	9190000.4	900.782	920.7155	102.21
	2	9174434.3	900.782	918.9874	102.02
6	1	9207774.7	900.782	922.6888	102.43
	2	9205265.2	900.782	922.4102	102.40
				y =	101.62
				S =	0.59
				CV =	0.58

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA POBLACIONAL| **101.99**

ξ

=

| **101.24**

|

=

De acuerdo a los resultados obtenidos en la tabla **No. 7** se observa que el coeficiente de variación del porcentaje de recobro para el Calcio es de **0.58** y por lo tanto no excede el 3%, con lo que respecta al promedio del porcentaje de recobro este es de **101.62** quedando este dentro del intervalo de confianza y demostrando así que el método es exacto y repetible para el Calcio.

5.4.6 FOSFORO

Tabla No. 8. Resultados obtenidos para exactitud y repetibilidad del método del Fósforo.

Mtra	Inyección	Intensidad P	Cantidad adicionada ppm de P	Cantidad recuperada ppm de P	% de recobro
1	1	164575.7	695.856	696.8475	100.14
	2	167331.8	695.856	709.0745	101.90
2	1	162057.7	695.856	685.6767	98.54
	2	165612.3	695.856	701.4462	100.80
3	1	166355.1	695.856	704.7415	101.28
	2	165395.3	695.856	700.4835	100.66
4	1	164989	695.856	698.6810	100.41
	2	163607.3	695.856	692.5513	99.52
5	1	162486.4	695.856	687.5786	98.81
	2	165145.4	695.856	699.3749	100.51
6	1	166077.6	695.856	703.5104	101.10
	2	166722.3	695.856	706.3706	101.51
				y =	100.43
				S =	1.03
				CV =	1.03

INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA MEDIA POBLACIONAL

L 101.09

S

=

L	99.77
---	--------------

I

=

En base a los resultados obtenidos en la tabla **No. 8** se observa que el coeficiente de variación del porcentaje de recobro para el Fósforo es de **1.03** y por lo tanto no excede el 3%, que se establece, con lo que respecta al promedio del porcentaje de recobro este es de **100.43** quedando este dentro del intervalo de confianza y demostrando así que el método es exacto y repetible para este elemento.

5.5 LINEALIDAD DEL METODO

5.5.1 MAGNESIO

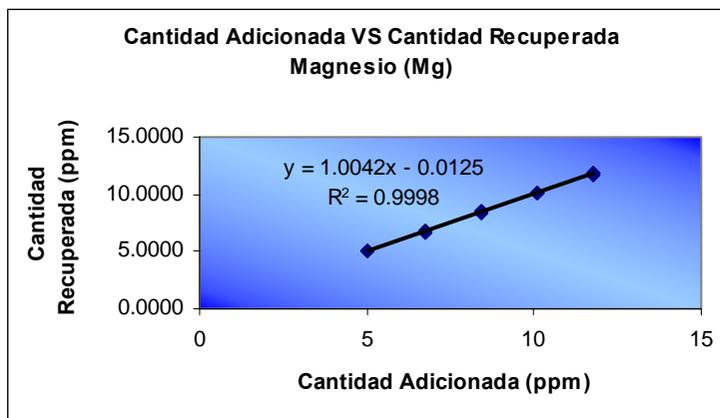


Gráfico 13. Representación gráfica de Linealidad del Método para Magnesio

Tabla No. 9. Resultados de regresión obtenidos para Magnesio

Ordenada al origen	-0.0125
Pendiente	1.0042
Coeficiente de correlación	0.9998
Coeficiente de variación del porcentaje de recobro	0.42 %
Limites de confianza para la pendiente	L.S. = 1.0092
	L.I. = 0.9978
Limites de confianza para la ordenada al origen	L.S. = 0.0443
	L.I. = -0.0563

Tabla No. 10. Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro

IC para la media poblacional	
LS=	100.40
LI =	100.09

De acuerdo a los resultados del Gráfico No. 13 se observa que el magnesio presenta una tendencia lineal, es decir la cantidad adicionada es directamente proporcional a la cantidad recuperada, ya que el coeficiente de correlación obtenido es de **0.9998**, con lo que respecta al coeficiente de variación este es de **0.42%** con lo que cumple con el criterio de aceptación. Los intervalos de aceptación para la pendiente están dentro del intervalo, el cual indica que no deben de incluir el cero, para el intervalo de confianza correspondiente a la ordenada al origen este debe de incluir el cero y como se puede observar en la tabla No. 10 los valores obtenidos están dentro de ese intervalo. En la tabla No. 11 se muestran los valores obtenidos correspondientes a los intervalos de confianza para el porcentaje de recobro los cuales se encuentran dentro del criterio de aceptación establecido que indica que el límite superior e inferior debe de estar dentro del promedio que de acuerdo a la tabla No. 34 es de 100.2472.

5.5.2 COBRE

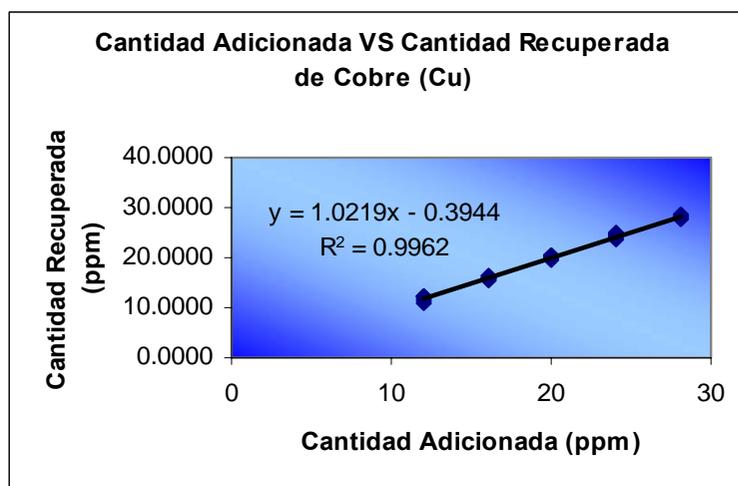


Gráfico14. Representación gráfica de Linealidad del Método para Cobre.

Tabla No. 11. Resultados de regresión obtenidos para cobre

Ordenada al origen	-0.3943
Pendiente	1.0219
Coeficiente de correlación	0.9962
Coeficiente de variación del porcentaje de recobro	1.89%
Limites de confianza para la pendiente	L.S. = 1.0462
	L.I. = 0.9976
Limites de confianza para la ordenada al origen	L.S. = 0.1116
	L.I. = -0.9003

Tabla No. 12. Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro

IC para la media poblacional	
LS =	100.9183
LI =	99.0996

De acuerdo a los resultados del Gráfico No. 14 se observa que el cobre presenta una tendencia lineal, es decir la cantidad adicionada es proporcional a la cantidad recuperada, ya que el coeficiente de correlación obtenido es de **0.9962**, con lo que respecta al coeficiente de variación este es de **1.89%** con lo que cumple con el criterio de aceptación. Los intervalos de aceptación para la pendiente están dentro del rango, el cual indica que no deben de incluir el cero, para el intervalo de confianza correspondiente a la ordenada al origen este debe de incluir el cero y como se puede observar en la tabla No. 11 los valores obtenidos están dentro de ese intervalo. Con lo que respecta al límite superior e inferior de la media poblacional para el porcentaje de recobro Tabla No. 12 este se encuentra dentro del intervalo ya que en la tabla No. 36 indica que el promedio del porcentaje de recobro es de 100.0089, encontrándose este dentro de los criterios de aceptación establecidos.

5.5.3 ZINC

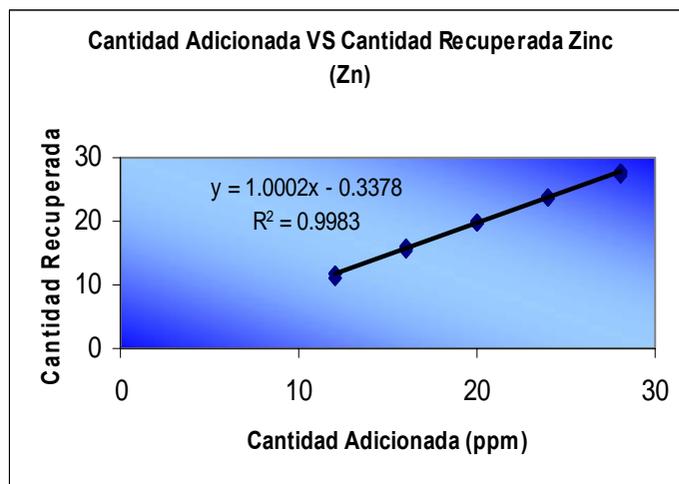


Gráfico 15. Representación gráfica de Linealidad del Método para Zinc.

Tabla No. 13. Resultados de regresión obtenidos para Zinc.

Ordenada al origen	-0.3377
Pendiente	1.0001
Coeficiente de correlación	0.9982
Coeficiente de variación del porcentaje de recobro	1.23%
Límites de confianza para la pendiente	L.S. = 1.0163
	L.I. = 0.9840
Límites de confianza para la ordenada al origen	L.S. = -0.0013
	L.I. = -0.6742

Tabla No. 14. Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro

IC para la media poblacional	
LS =	98.7959
LI =	97.4728

De acuerdo a los resultados del **Gráfico No. 15** se observa que el Zinc presenta una tendencia lineal, es decir la cantidad adicionada de Zinc es proporcional a la cantidad recuperada de Zinc, ya que el coeficiente de correlación obtenido es de **0.9982**, con lo que respecta al coeficiente de variación este es de **1.23%** con lo que cumple con el criterio de aceptación. Los intervalos de aceptación para la pendiente están dentro del rango, el cual indica que no deben de incluir el cero, sin embargo para el intervalo de confianza correspondiente a la ordenada al origen este debe de incluir el cero y como se puede observar en la tabla No. 13 los valores obtenidos no están dentro del rango esto puede deberse a que los rangos de concentración son muy bajos y que además exista alguna interferencia con alguno de los otros elementos. De acuerdo a las Tablas No. 14 y 38 se puede decir que los intervalos de confianza de la media poblacional para el porcentaje de recobro se encuentran dentro debido a que el promedio del porcentaje de recobro obtenido es de 98.1343 y los límites superior e inferior están de 97.4728- 98.7959.

5.5.4 HIERRO

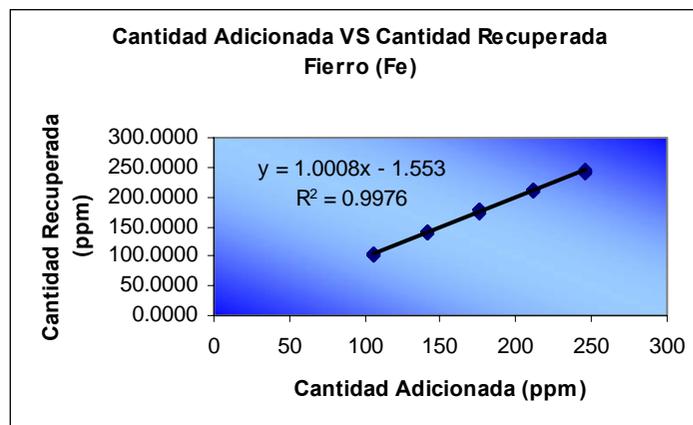


Gráfico 16. Representación gráfica de Linealidad del Método para Hierro

Tabla No. 15 Resultados de regresión obtenidos para Hierro.

Ordenada al origen	-1.5530
Pendiente	1.0008
Coefficiente de Correlación	0.9976
Coefficiente de variación del porcentaje de recobro	1.45%
Límites de confianza para la pendiente	L.S. = 1.0197
	L.I. = 0.9818
Límites de confianza para la ordenada al origen	L.S. = 1.9162
	L.I. = -5.0223

Tabla No. 16 Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro

IC para la media poblacional	
LS =	99.6661
LI =	98.4051

Con lo que respecta a la linealidad del método para el hierro el coeficiente de variación de regresión, al ser menor del 3%, indica que la linealidad del método es la adecuada para cuantificar este mineral y como los intervalos de confianza tanto para la pendiente como para la ordenada al origen incluyen el 1 y 0 respectivamente, se puede recuperar el 100% de la cantidad adicionada de hierro.

5.5.5 CALCIO

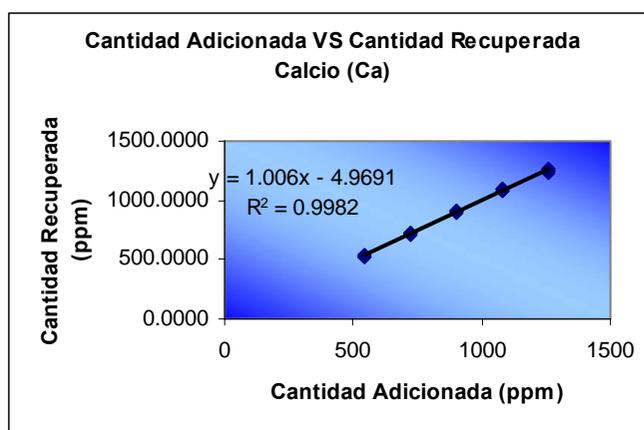


Gráfico 17. Representación gráfica de Linealidad del Método para Calcio.

Tabla No. 17 Resultados de regresión obtenidos para Calcio

Ordenada al origen	-4.9690
Pendiente	1.0060
Coeficiente de Correlación	0.9981
Coeficiente de variación del porcentaje de recobro	1.32 %
Límites de confianza para la Pendiente	L.S. = 1.0227
	L.I. = 0.9892
Límites de confianza para la ordenada al origen	L.S = 10.6955
	L.I. = -20.6336

Tabla No. 18 Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro

IC para la media poblacional	
LS=	100.4433
LI =	99.4182

El método es preciso para cuantificar el Calcio porque el coeficiente de variación de regresión es menor al 3 % y se puede recuperar el 100 % de la cantidad adicionada porque el intervalo de confianza para la ordenada al origen es **0** y para la pendiente es **1**. Este modelo también nos indica que el **99.81 %** de la variación en la cantidad recuperada de este mineral se explica con la cantidad adicionada.

Con lo que respecta al intervalo de confianza para el porcentaje de recobro se puede observar que el promedio de la cantidad recuperada se encuentra dentro de este intervalo.

5.5.6 FOSFORO

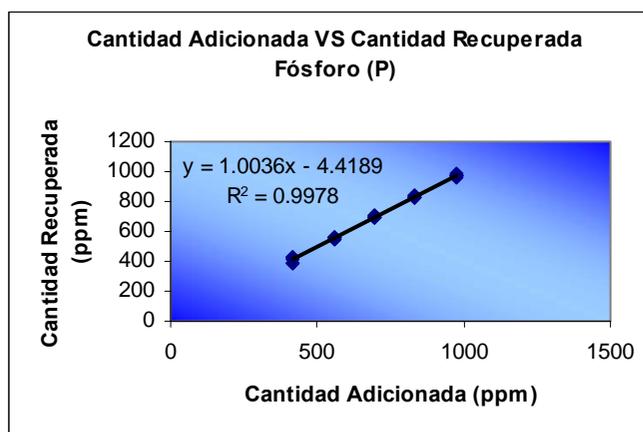
**Gráfico 18.** Representación gráfica de Linealidad del Método para Fósforo.

Tabla No. 19 Resultados de regresión obtenidos para Fósforo.

Ordenada al origen	-4.4189
Pendiente	1.0036
Coeficiente de Correlación	0.9978
Coeficiente de variación del porcentaje de recobro	1.39 %
Limite de confianza para la Pendiente	L.S. = 1.0217
	L.I. = 0.9854
Limite de confianza para la ordenada al origen	L.S. = 8.6857
	L.I. = -17.5235

Tabla No. 20 Intervalos de confianza para el porcentaje de recobro

IC para la media poblacional	
LS =	100.3344
LI =	98.9378

Como se puede observar en los resultados reportados en la **tabla No. 19** y en el **gráfico No.18**, se puede decir que el método es preciso para la cuantificación del fósforo ya que el coeficiente de variación de regresión es menor al 3% que se establece en la guía de validación de métodos analíticos y por lo tanto se puede recuperar el 100% de fósforo adicionado ya que el intervalo de confianza tanto para la pendiente como para la ordenada al origen es de 1 y 0 respectivamente. Con los datos reportados en la tabla anterior podemos decir que el **99.78%** de la variación en la cantidad recuperada del fósforo es explicada con la cantidad que se esta adicionando.

Con lo que respecta al intervalo de confianza para el porcentaje de recobro se puede observar en la **tabla No.44** que el promedio de la cantidad recuperada se encuentra dentro de este intervalo el cual es de 99.6361.

5.6 REPRODUCIBILIDAD

5.6.1 MAGNESIO

Tabla No. 21 Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Magnesio analizado por 2 analistas en dos días diferentes.

Día	% recuperado. Analista 1	% recuperado. Analista 2	Promedio, Desv. Est. y CV
1	10.85	11.59	11.2633
	10.88	12.32	0.5853
	10.97	10.97	5.1969
2	10.50	11.34	10.9333
	11.56	9.83	0.6620
	10.96	11.41	6.0548
Promedio=	10.95	11.24	Prom. Global = 11.10 S = 0.1794 CV Global= 1.61%
S=	0.3435	0.8233	
CV=	3.1360	7.3221	

Para poder determinar si el día y el analista puede influir en el porcentaje recuperado de Magnesio se llevó a cabo un análisis estadístico **Tabla No. 21** el cual muestra que el día y el analista no son factores que puedan afectar en la validación del método analítico, es decir que si el método es realizado por cualquier analista se podrán obtener resultados reproducibles.

5.6.2 COBRE

Tabla No. 22 Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Cobre analizado por 2 analistas en dos días diferentes.

Día	% recuperado. Analista 1	% recuperado. Analista 2	Promedio, Desv. Est. y CV
1	20.20	21.22	20.2200
	20.51	20.95	0.9314
	18.62	19.82	4.6063
2	20.10	19.05	19.8517
	19.42	20.06	0.8499
	19.15	21.33	4.2814
Promedio=	19.6667	20.4050	Prom. Global = 20.03 S = 0.3368 CV Global = 1.68
S=	0.7220	0.9071	
CV=	3.6714	4.4455	

De acuerdo a la tabla anterior **No. 22** se puede observar que el coeficiente global obtenido es de **1.68%** el cual cumple con el criterio de aceptación que establece la guía de validación el cual dice que debe de ser menor a 3%, por lo tanto se puede decir que ni el analista ni el día son variables que puedan afectar la evaluación del método analítico.

5.6.3 ZINC

Tabla No. 23 Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Zinc analizado por 2 analistas en dos días diferentes

Día	% recuperado. Analista 1	% recuperado. Analista 2	Promedio y CV
1	18.7063	18.7063	18.4018
	18.1005	18.1005	0.3897
	18.8416	17.9556	2.1179
2	18.2705	18.8740	18.6324
	18.2281	18.7802	0.3212
	19.0081	18.6335	1.7237
Prom =	18.5258	18.5083	Prom. Global = 18.52 S = 0.09 CV Global =0.51
S =	0.3740	0.3832	
CV =	2.0190	2.0705	

En la **tabla No. 23** se muestran los valores obtenidos de reproducibilidad entre diferentes analistas, diferentes días para el Zinc y como se observa el coeficiente de variación global es de **0.51%** con los criterios establecidos en la guía de validación se puede establecer que cumple con el criterio, por lo cual ni el día ni el analista son factores que interfieran en la ejecución del método analítico.

5.6.4 HIERRO

Tabla No. 24 Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del hierro analizado por 2 analistas en dos días diferentes

Día	% recuperado. Analista 1	% recuperado. Analista 2	Promedio, Desv. Est. y CV
1	125.74	133.82	128.1149
	128.77	133.74	5.3058
	119.83	126.78	4.1414
2	132.27	129.80	130.2746
	125.09	131.67	5.4771
	123.85	138.97	4.2043
Promedio=	125.9237	132.4658	Prom. Global = 129.19 S = 2.8126 CV Global = 2.17
S=	4.2554	4.1425	
CV=	3.3794	3.1272	

Para poder determinar si el día y el analista puede influir en el porcentaje recuperado de Hierro se llevó a cabo un análisis estadístico **Tabla No. 24** el cual muestra que el día y el analista no son factores que puedan afectar en la validación del método analítico, ya que se obtuvo un valor de **2.17%**, teniendo como límite el 3% es decir que si el método es realizado por cualquier analista se podrán obtener resultados reproducibles.

5.6.5 CALCIO

Tabla No. 25 Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Calcio analizado por 2 analistas en dos días diferentes

Día	% recuperado. Analista 1	% recuperado. Analista 2	Promedio y CV
1	813.46	855.49	838.9247
	846.44	872.40	22.8708
	823.14	822.61	2.7262
2	890.59	823.15	850.6451
	812.48	854.22	34.5645
	830.83	892.60	4.0633
Promedio=	836.1575	853.4122	Prom. Global=
S =	29.4673	27.4452	844.78
CV=	3.5241	3.2159	S = 8.5156 CV Global = 1.00%

En la **tabla No. 25** se muestran los valores obtenidos de reproducibilidad entre diferentes analistas, diferentes días para el Calcio y como se observa el coeficiente de variación global es de **1.00%** con los criterios establecidos en la guía de validación se puede establecer que cumple con el criterio, por lo cual ni el día ni el analista son factores que interfieran en la ejecución del método analítico.

5.6.6 FOSFORO

Tabla No. 26 Resultados obtenidos de porcentaje de recobro del Fosforo analizado por 2 analistas en dos días diferentes

Día	% recuperado. Analista 1	% recuperado. Analista 2	Promedio, Desv. Est. y CV
1	659.32	710.92	677.7518
	671.53	700.46	24.7599
	645.05	679.23	3.6532
2	719.05	693.54	709.6502
	670.52	744.96	29.1401
	691.85	737.99	4.1063
Promedio=	676.2198	711.1822	Prom. Global = 693.70
S=	26.0368	25.7171	S = 19.3213
CV=	3.8503	3.6161	CV Global = 2.78

De acuerdo a los resultados reportados en la **tabla No. 26** se observa que el coeficiente de variación para la reproducibilidad del fósforo es de **2.78%**, indicandose así que ni el día ni el analista pueden afectar en la determinación de este elemento.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados presentados en la Tabla No. 1 relacionada con los datos reportados para la precisión del Sistema del Magnesio, Zinc, Cobre, Hierro, Calcio y Fósforo se puede decir que todos los elementos presentaron un coeficiente de variación menor al 3% que establece la Guía de Validación de Métodos analíticos por lo que se establece que el método es preciso para la determinación de estos seis elementos.

En los Gráficos No. 13, 14, 15, 16, 17 y 18 correspondientes a la linealidad del sistema del Magnesio, Cobre, Zinc, Hierro, Calcio y fósforo respectivamente se puede decir que tienden a presentar una tendencia lineal ya que cada uno de ellos presenta valores de coeficiente de correlación mayores a 0.98, además que en la gráfica se observa que existe cierta proporcionalidad entre la concentración y la señal de cada uno de los elementos ya que a medida que se incrementa la concentración de cada uno de estos también se incrementa la señal, con lo que respecta a los valores de intervalos de confianza para la pendiente estos no incluyen el cero por lo cual se establece que el intervalo de confianza para la pendiente de cada uno de los elementos están en lo correcto.

En la Tabla No. 2 la cual muestra los valores reportados de especificidad para el Magnesio, Cobre, Zinc, Hierro, Calcio y Fósforo se observa que el método analítico es específico para todos los elementos ya que ninguno presentó señal positiva cuando se llevo a cabo el análisis para cada uno de los placebos analíticos, cabe señalar que el único elemento que presentó señal en esta prueba fue el magnesio pero esto debido a que uno de los ingredientes de la formulación contiene Magnesio, sin embargo esto no indica que el método no sea específico para este elemento, simplemente lo único que se tiene que hacer es restar esa cantidad en la cuantificación.

En las tablas No. 3, 4, 5, 6, 7 y 8 equivalentes a los resultados de exactitud y repetibilidad para cada uno de los elementos respectivamente, se observa que el Calcio es el que presenta un coeficiente de variación del porcentaje de recobro más

bajo equivalente a 0.58%, posteriormente le sigue el Fósforo con un valor reportado de C.V. de recobro de 1.03%, el Zinc presenta un valor igual a 1.07% de C.V. de porcentaje de recobro, el coeficiente de variación del Hierro es de 1.42%, el magnesio presenta un coeficiente de variación del porcentaje de recobro de 1.46% y el elemento con un coeficiente de variación del porcentaje de recobro un poco alto fue el Cobre con 1.69%, sin embargo todos son aceptados de acuerdo a los criterios de aceptación establecidos en la guía de validación.

Con lo que respecta al promedio del porcentaje de recobro obtenido todos los elementos se encuentran en el intervalo establecido por la guía de validación de Químicos Farmacéuticos Biólogos el cual es del 97-103% para métodos espectrofotométricos.

De acuerdo a los resultados reportados en la tabla **No. 4** para exactitud y repetibilidad del método para el Magnesio se puede decir que el promedio obtenido del porcentaje de recobro es de **100.4709** y si se observa el intervalo de confianza para la media poblacional se ve que este está dentro de este intervalo, por ende se puede decir que el método es exacto y repetible.

El elemento que tiende a tener una tendencia más lineal del método es el Magnesio con un valor del coeficiente de correlación igual a 0.9998, posteriormente le sigue el Zinc con un valor de 0.9983, luego el Calcio con 0.9981, continúa el Fósforo con un valor de 0.9978%, el Hierro tiene un coeficiente de correlación de 0.9976 y finalmente el que tiende a tener un coeficiente de correlación más bajo es el Cobre con 0.9962, los valores correspondientes al coeficiente de variación del porcentaje de recobro, en la linealidad del Método el cual indica que tanta variación hay entre los valores obtenidos de porcentaje de recobro para cada uno de los elementos a diferentes concentraciones, el elemento que presentó un coeficiente de variación bajo fue el magnesio con 0.42% y el más alto fue el Cobre con 2.44, sin embargo todos se encuentran en el intervalo establecido.

En los resultados referentes a la reproducibilidad del método evaluando días y analistas diferentes el Zinc es el elemento con un coeficiente de variación global menor, igual a 0.51%, siguiendo el calcio con un valor de 1.00%, luego esta el Magnesio y Cobre con 1.62% y 1.68% respectivamente, por último están el Hierro con 2.17% y el Fósforo con 2.78%, a pesar que el Fósforo presenta un coeficiente de variación global un poco alto se encuentra dentro del límite, con lo reportado anteriormente se puede decir que el método analítico para la determinación de los seis minerales es reproducible, lo cual quiere decir que no influyen ni el día ni el analista para la determinación de estos elementos.

CONCLUSIONES

Con la optimización de las condiciones analíticas, se logro establecer un método más adecuado ya que se redujo el tiempo de análisis y por tanto los costos del mismo, cumpliéndose así el objetivo de optimización.

El método analítico para determinar Magnesio en una formulación farmacéutica que fueron grageas es lineal, preciso, exacto, específico, repetible y reproducible en un intervalo de concentración de 60% a 140. Sin embargo, existe un excipiente que influye en la determinación del magnesio, por lo que el método analítico solo se considera valido para la formulación validada y dentro del intervalo de concentración estudiado.

El método analítico para la determinación de Cobre, Hierro, Calcio y Fósforo en Grageas es lineal, preciso, específico, exacto, repetible y reproducible en un intervalo de concentración de 60- 140%.

Con lo que respecta a la determinación del Zinc el método, es preciso, específico, exacto, repetible y reproducible, sin embargo en la linealidad del método, este si presenta un tendencia lineal, pero en el intervalo de confianza correspondiente a la ordenada al origen el cual debe de incluir el cero el valor no esta dentro del rango, esto puede deberse a que los rangos de concentración son muy bajos y que además exista alguna interferencia con alguno de los otros elementos.

REFERENCIAS

1. SSA. Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos. Año 1993
2. FDA. www.fda.gov Año 2005
3. FDA. <http://www.fda.gov/cder/audiencias/iact/pharm.htm> Mayo 2007
4. UIPAC technical report, Harmonized guidelines for single laboratory validation of methods of analysis. Pure Appl. Chem. Vol. 74, No. 5, 2002, pp. 835-855
5. Colegio Nacional de Químicos farmacéuticos Biólogos. Guía de validación de métodos analíticos. Edición 2002
6. ICH Topic Q2A. Note for guidance on validation of analytical methods. Definitions and terminology, 1 June 1995.
7. Carl Peter Tonseth and Jo Dohl. Guidelines for validation of analytical methods. Analytical Sciences R&D, 1 edition, 1993, pp 38.
8. Castillo Aguilar Beatriz, y Gonzalez Hernandez Rolando. Protocolo de Validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos,. Revista Cubana Farm 19997; 30(1)
9. http://www.udistrital.edu.co/comunidad/estudiantes/dlilian/que_es_vali_d.htm#_3.7.4._Parámetros_de Febrero 2007
10. Tesis. http://www.tdx.cesca.es/TESIS_URV/AVAILABLE/TDX-0602103-133121//tesis_Alicia_Maroto.PDF Abril 2007
11. <http://www.oaa.org.ar/evaluadores/DC-LE-05.pdf> Mayo 2007
12. Minerales. <http://www.zonadiet.com/nutricion/minerales.htm>

-
13. Tolonen, Matti. Vitaminas y minerales en la salud y la nutrición. Editorial Acribia, S.A, Zaragoza, España, 1995, pp. 126-143
 14. Magnesio. <http://www.zonadiet.com/nutricion/magnesio.htm>
 15. Cobre. <http://www.zonadiet.com/nutricion/cobre.htm>
 16. Zinc. <http://www.zonadiet.com/nutricion/zinc.htm>
 17. Hierro. <http://www.zonadiet.com/nutricion/hierro.htm>
 18. Calcio. <http://www.zonadiet.com/nutricion/calcio.htm>
 19. Fósforo. <http://www.zonadiet.com/nutricion/fosforo.htm>
 20. Plasma. <http://www.elergonomista.com/tecnicas/plasma.htm> Julio 2007
 21. ICP. <http://www.uhu.es/jesus.delarosa/geoquimica/lab/icp/icp.htm> Octubre 2007
 22. Boss, Charles B., and Fredeen Kenneth J. Concepts, Instrumentation, and techniques in Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry, Second Edition, Perkin Elmer, 1997, U.S.A.
 23. Howard E. Taylor. Inductively Coupled Plasma- Mass Spectrometry 1ª Edición Editorial Academic Press 2001 U.S.A. pp 15-60
 24. Jimenez Diaz Fermin. Métodos de Separación para el análisis químico y el desarrollo tecnologico: Cuantificación de Metales (As, Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Pd, Pt, Rh y Zn) en muestras ambientales (Agua, Suelo, Pasto) por espectroscopia de emisión atómica con plasma de acoplamiento inductivo, Tesis licenciatura, Cuautitlán Izcalli, México: UNAM, Año 2003, pp. 14-26
 25. Manual de Entrenamiento para instrumentos ICP ,Termo Jarrell Ash Corporation, 1ª Edición, 1998 USA
-

-
26. O. Aya-Ramírez, E. Mejía, R. Cabanzo, Espectroscopía de Emisión ICP en materiales de interés tecnológico: carbón ,. Revista Colombiana de Física, vol. 34, no. 1, 2002
 27. Zamora Jiménez Lilia. Optimización y validación de un método espectrofotométrico indirecto para la cuantificación de Potasio en comprimidos efervescentes. Tesis licenciatura, Cuautitlán Izcalli, México: UNAM, Año 1998, pp. 2-3, 19-20, 63.
 28. D. Padilla¹, J. Fonseca, E. Mejía, R. Cabanzo. Diseño e Implementación de un Sistema de Observación Axial para una Antorcha de Plasma generado por Acoplamiento Inductivo (ICP-AES), Revista Colombiana de Física, vol. 33, no. 2, 2001
 29. <http://www.uhu.es/jesus.delarosa/geoquimica/lab/icp/icp.html>
 30. Clemente Hernandez Pedro A. Validación de un método analítico por cromatografía de Líquidos de Alta Resolución para la cuantificación de Vitaminas A y D₃ en una solución Oral, Tesis licenciatura, Cuautitlan Izcalli, México: UNAM, Año 2006 pp52–59.

ANEXO 1

TABLA 27. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE MAGNESIO

Parámetro	Especificaciones	Resultados
Precisión del sistema	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 1.11$
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$ IC de m: no debe incluir el 0	$r^2 = 0.996$ Lim Sup: 143143.96 Lim Inf: 139072.04
Especificidad	No debe existir respuesta analítica al tiempo de retención	No hay respuesta analítica
Exactitud y repetibilidad	CV de % de recobro $< 2 \%$ y el IC para la media de % de recobro debe incluir el 100 % o estar dentro del intervalo 98-102 %	$CV = 1.46$ Lim sup = 101.41 Lim Inf = 99.54
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$ IC para m: debe incluir el 1 IC para b: debe incluir el 0 CV de regresión $< 2 \%$ Para % recuperado: $CV < 2 \%$ IC debe incluir el 100% o estar dentro del intervalo de 98-102%	$r^2 = 0.9998$ IC de m = LS = 1.0092 LI = 0.9978 IC de b = LS = 0.0443 LI = -0.0563 CV de regresión = 0.42% Para % de recobro : $CV = 0.42\%$ IC de media poblacional : LS = 100.40 LI = 100.09
Reproducibilidad (Día, analista)	CV global del % de recobro $< 2\%$	CV global = 1.61%

TABLA 28. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE COBRE

Parámetro	Especificaciones	Resultados
Precisión del sistema	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 1.28$
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$ IC de m: no debe incluir el 0	$r^2 = 0.9962$ Lim Sup: 90854.33 Lim Inf: 88361.66
Especificidad	No debe existir respuesta analítica al tiempo de retención	No hay respuesta analítica
Exactitud y repetibilidad	CV de % de recobro $< 2 \%$ y el IC para la media de % de recobro debe incluir el 100 % o estar dentro del intervalo 98-102 %	$CV = 1.69$ Lim sup = 100.07 Lim Inf = 97.94
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$ IC para m: debe incluir el 1 IC para b: debe incluir el 0 CV de regresión $< 2 \%$ Para % recuperado: CV $< 2 \%$ IC debe incluir el 100% o estar dentro del intervalo de 98-102%	$r^2 = 0.9962$ IC de m = LS = 1.0462 LI = 0.9976 IC de b = LS = 0.1116 LI = -0.9003 CV de regresión = 1.89% Para % de recobro : CV = 2.44% IC de media poblacional : LS = 100.9183 LI = 99.0996
Reproducibilidad (Día, analista)	CV global del % de recobro $< 2\%$	CV global = 1.68 %

TABLA 29. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE ZINC

Parámetro	Especificaciones	Resultados
Precisión del sistema	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.71$
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$ IC de m: no debe incluir el 0	$r^2 = 0.9974$ Lim Sup: 5662.69 Lim Inf: 5512.11
Especificidad	No debe existir respuesta analítica al tiempo de retención	No hay respuesta analítica
Exactitud y repetibilidad	CV de % de recobro $< 2 \%$ y el IC para la media de % de recobro debe incluir el 100 % o estar dentro del intervalo 98-102 %	$CV = 1.07$ Lim sup = 100.23 Lim Inf = 98.87
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$ IC para m: debe incluir el 1 IC para b: debe incluir el 0 CV de regresión $< 2 \%$ Para % recuperado: CV $< 2 \%$ IC debe incluir el 100% o estar dentro del intervalo de 98-102%	$r^2 = 0.9982$ IC de m = LS = 1.0163 LI = 0.9840 IC de b = LS = -0.0013 LI = -0.6742 CV de regresión = 1.23% Para % de recobro : CV = 1.81% IC de media poblacional : LS = 98.7959 LI = 97.4728
Reproducibilidad (Día, analista)	CV global del % de recobro $< 2\%$	CV global = 0.51 %

TABLA 30. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE HIERRO

Parámetro	Especificaciones	Resultados
Precisión del sistema	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.94$
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$ IC de m: no debe incluir el 0	$r^2 = 0.9962$ Lim Sup: 13130.51 Lim Inf: 12713.48
Especificidad	No debe existir respuesta analítica al tiempo de retención	No hay respuesta analítica
Exactitud y repetibilidad	CV de % de recobro $< 2 \%$ y el IC para la media de % de recobro debe incluir el 100 % o estar dentro del intervalo 98-102 %	$CV = 1.42$ Lim sup = 101.05 Lim Inf = 99.25
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$ IC para m: debe incluir el 1 IC para b: debe incluir el 0 CV de regresión $< 2 \%$ Para % recuperado: CV $< 2 \%$ IC debe incluir el 100% o estar dentro del intervalo de 98-102%	$r^2 = 0.9976$ IC de m = LS = 1.0197 LI = 0.9818 IC de b = LS = 1.9162 LI = -5.0223 CV de regresión = 1.45% Para % de recobro : CV = 1.71% IC de media poblacional : LS = 99.6661 LI = 98.4051
Reproducibilidad (Día, analista)	CV global del % de recobro $< 2\%$	CV global = 2.17 %

TABLA 31. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE CALCIO

Parámetro	Especificaciones	Resultados
Precisión del sistema	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.71$
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$ IC de m: no debe incluir el 0	$r^2 = 0.9977$ Lim Sup: 9125.38 Lim Inf: 8889.82
Especificidad	No debe existir respuesta analítica al tiempo de retención	No hay respuesta analítica
Exactitud y repetibilidad	CV de % de recobro $< 2 \%$ y el IC para la media de % de recobro debe incluir el 100 % o estar dentro del intervalo 98-102 %	$CV = 0.58$ Lim sup = 101.99 Lim Inf = 101.24
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$ IC para m: debe incluir el 1 IC para b: debe incluir el 0 CV de regresión $< 2 \%$ Para % recuperado: CV $< 2 \%$ IC debe incluir el 100% o estar dentro del intervalo de 98-102%	$r^2 = 0.9981$ IC de m = LS = 1.0227 LI = 0.9892 IC de b = LS = 10.6955 LI = -20.6336 CV de regresión = 1.32% Para % de recobro : CV = 1.37% IC de media poblacional : LS = 100.4433 LI = 99.4182
Reproducibilidad (Día, analista)	CV global del % de recobro $< 2\%$	CV global = 1.00 %

TABLA 32. RESULTADOS DE LOS PARÁMETROS EVALUADOS PARA LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE FOSFÓRO

Parámetro	Especificaciones	Resultados
Precisión del sistema	$CV \leq 1.5 \%$	$CV = 0.76$
Linealidad del sistema	$r^2 \geq 0.98$ IC de m: no debe incluir el 0	$r^2 = 0.997$ Lim Sup: 228.87 Lim Inf: 221.95
Especificidad	No debe existir respuesta analítica al tiempo de retención	No hay respuesta analítica
Exactitud y repetibilidad	CV de % de recobro $< 2 \%$ y el IC para la media de % de recobro debe incluir el 100 % o estar dentro del intervalo 98-102 %	$CV = 1.03$ Lim sup = 101.09 Lim Inf = 99.77
Linealidad del método	$r^2 \geq 0.98$ IC para m: debe incluir el 1 IC para b: debe incluir el 0 CV de regresión $< 2 \%$ Para % recuperado: CV $< 2 \%$ IC debe incluir el 100% o estar dentro del intervalo de 98-102%	$r^2 = 0.9978$ IC de m = LS = 1.0217 LI = 0.9854 IC de b = LS = 8.6857 LI = -17.5235 CV de regresión = 1.39% Para % de recobro : CV = 1.88% IC de media poblacional : LS = 100.3344 LI = 98.9378
Reproducibilidad (Día, analista)	CV global del % de recobro $< 2\%$	CV global = 2.78 %

Tabla No. 33 Resultados de las ppm adicionadas de Magnesio vs. Propiedad medida (Intensidad)

Muestra	Inyección	ppm Mg	Intensidad mta de Mg	X ²	Y ²	XY
1.1	1	5.04	722893.6	25.44	5.2258E+11	3646275.31
	2	5.04	696874.3	25.44	4.8563E+11	3515033.96
1.2	1	5.04	732763.3	25.44	5.3694E+11	3696058.08
	2	5.04	720269.7	25.44	5.1879E+11	3633040.36
1.3	1	5.04	707902	25.44	5.0113E+11	3570657.68
	2	5.04	715503	25.44	5.1194E+11	3608997.13
2.1	1	6.72	925689.9	45.23	8.569E+11	6226190.26
	2	6.72	910291.3	45.23	8.2863E+11	6122619.28
2.2	1	6.72	922392.8	45.23	8.5081E+11	6204013.97
	2	6.72	903814.9	45.23	8.1688E+11	6079059.01
2.3	1	6.72	945449.5	45.23	8.9387E+11	6359093.33
	2	6.72	941755.5	45.23	8.869E+11	6334247.49
3.1	1	8.40	1189772.9	70.69	1.4156E+12	10003610.50
	2	8.40	1159410.8	70.69	1.3442E+12	9748326.00
3.2	1	8.40	1177189.1	70.69	1.3858E+12	9897805.95
	2	8.40	1140771.5	70.69	1.3014E+12	9591606.77
3.3	1	8.40	1169733.1	70.69	1.3683E+12	9835115.90
	2	8.40	1188209.7	70.69	1.4118E+12	9990467.15
4.1	1	10.08	1406352.1	101.78	1.9778E+12	14188686.30
	2	10.08	1473487.8	101.78	2.1712E+12	14866018.40
4.2	1	10.08	1439916.9	101.78	2.0734E+12	14527321.60
	2	10.08	1438735	101.78	2.07E+12	14515397.42
4.3	1	10.08	1402503.1	101.78	1.967E+12	14149853.78
	2	10.08	1447397.3	101.78	2.095E+12	14602791.36
5.1	1	11.77	1626136.9	138.56	2.6443E+12	19141582.68
	2	11.77	1666197.9	138.56	2.7762E+12	19613148.72
5.2	1	11.77	1643879.6	138.56	2.7023E+12	19350435.55
	2	11.77	1647326.7	138.56	2.7137E+12	19391012.05
5.3	1	11.77	1647550.7	138.56	2.7144E+12	19393648.80
	2	11.77	1654858.9	138.56	2.7386E+12	19479675.08
	SUMAS =	193.3732	35365030	1736.1	4.5082E+13	321281790.1

Tabla No. 34 Resultados de las ppm adicionadas de Cobre vs Propiedad medida (Intensidad)

Muestra	Inyección	ppm Cu	Intensidad mta de Cu	X ²	Y ²	XY
1.1	1	12.03	1119592	144.79	1.25349E+12	13472048.13
	2	12.03	1072598	144.79	1.15047E+12	12906569.33
1.2	1	12.03	1130653	144.79	1.27838E+12	13605143.94
	2	12.03	1112165	144.79	1.23691E+12	13382680.24
1.3	1	12.03	1090344	144.79	1.18885E+12	13120106.95
	2	12.03	1093838	144.79	1.19648E+12	13162150.25
2.1	1	16.04	1465984	257.37	2.14911E+12	23518779.71
	2	16.04	1474099	257.37	2.17297E+12	23648973.47
2.2	1	16.04	1422129	257.37	2.02245E+12	22815207.53
	2	16.04	1393014	257.37	1.94049E+12	22348130.02
2.3	1	16.04	1456482	257.37	2.12134E+12	23366339.12
	2	16.04	1450855	257.37	2.10498E+12	23276066.77
3.1	1	20.05	1824768	402.16	3.32978E+12	36593893.46
	2	20.05	1849636	402.16	3.42115E+12	37092598.34
3.2	1	20.05	1803397	402.16	3.25224E+12	36165327.45
	2	20.05	1848794	402.16	3.41804E+12	37075706.85
3.3	1	20.05	1843208	402.16	3.39741E+12	36963683.21
	2	20.05	1837094	402.16	3.37491E+12	36841081.07
4.1	1	24.06	2252470	579.07	5.07362E+12	54203445.3
	2	24.06	2257679	579.07	5.09711E+12	54328785.05
4.2	1	24.06	2182113	579.07	4.76162E+12	52510374.45
	2	24.06	2146660	579.07	4.60815E+12	51657216.61
4.3	1	24.06	2150474	579.07	4.62454E+12	51749011.15
	2	24.06	2180287	579.07	4.75365E+12	52466423.96
5.1	1	28.07	2503040	788.20	6.26521E+12	70272845.19
	2	28.07	2566723	788.20	6.58807E+12	72060759.46
5.2	1	28.07	2528154	788.20	6.39156E+12	70977912.32
	2	28.07	2535607	788.20	6.4293E+12	71187169.33
5.3	1	28.07	2501875	788.20	6.25938E+12	70240146.24
	2	28.07	2511385	788.20	6.30705E+12	70507128.26
SUMAS =		461.23	54605115	9876.87	1.07169E+14	1181515703

Tabla No. 35 Resultados de las ppm adicionadas de Zinc vs Propiedad medida (Intensidad)

Muestra	lny	ppm Zn	Intensidad mta de Zn	X ²	Y ²	XY
1.1	1	12.00	81459.8	144.21	6635699016	978250.73
	2	12.00	79449.4	144.21	6312207160	954107.84
1.2	1	12.00	82178.3	144.21	6753272991	986879.20
	2	12.00	81553.4	144.21	6650957052	979374.78
1.3	1	12.00	79819.7	144.21	6371184508	958554.77
	2	12.00	80481.6	144.21	6477287939	966503.53
2.1	1	16.01	102011.8	256.38	1.0406E+10	1633412.94
	2	16.01	101139.5	256.38	1.0229E+10	1619445.67
2.2	1	16.01	102317.5	256.38	1.0469E+10	1638307.81
	2	16.01	100494.1	256.38	1.0099E+10	1609111.53
2.3	1	16.01	104502.7	256.38	1.0921E+10	1673297.23
	2	16.01	104025.9	256.38	1.0821E+10	1665662.71
3.1	1	20.01	127068.0	400.64	1.6146E+10	2543393.09
	2	20.01	125007.7	400.64	1.5627E+10	2502154.12
3.2	1	20.01	125997.5	400.64	1.5875E+10	2521965.96
	2	20.01	123319.5	400.64	1.5208E+10	2468363.11
3.3	1	20.01	126049.3	400.64	1.5888E+10	2523002.79
	2	20.01	127017.5	400.64	1.6133E+10	2542382.28
4.1	1	24.01	147787.4	576.91	2.1841E+10	3549705.56
	2	24.01	150963.7	576.91	2.279E+10	3625997.11
4.2	1	24.01	149239.6	576.91	2.2272E+10	3584585.95
	2	24.01	149848.1	576.91	2.2454E+10	3599201.51
4.3	1	24.01	147324.6	576.91	2.1705E+10	3538589.57
	2	24.01	151993.8	576.91	2.3102E+10	3650739.08
5.1	1	28.02	167600.7	785.23	2.809E+10	4696506.82
	2	28.02	170990.0	785.23	2.9238E+10	4791481.78
5.2	1	28.02	168727.0	785.23	2.8469E+10	4728067.99
	2	28.02	168414.2	785.23	2.8363E+10	4719302.71
5.3	1	28.02	169084.8	785.23	2.859E+10	4738094.27
	2	28.02	169830.3	785.23	2.8842E+10	4758984.67
	SUMAS =	460.35	3765697.4	9054.15	5.0278E+11	80745427.2

Tabla No. 36 Resultados de las ppm adicionadas de Hierro vs Propiedad medida (Intensidad)

Muestra	Iny	Ppm Fe	Intensidad mta de Fe	X ²	Y ²	XY
1.1	1	105.60	1951291	11153.05	3.80E+12	206071939.9
	2	105.60	2007204.3	11153.05	4.02E+12	211976831.7
1.2	1	105.60	1975331.7	11153.05	3.90E+12	208610830.2
	2	105.60	1990670.9	11153.05	3.96E+12	210230772.4
1.3	1	105.60	1969006.2	11153.05	3.87E+12	207942806.8
	2	105.60	1961184.3	11153.05	3.84E+12	207116751.6
2.1	1	140.81	2481703.9	19827.73	6.15E+12	349451207.9
	2	140.81	2489424.8	19827.73	6.19E+12	350538395.5
2.2	1	140.81	2514412.8	19827.73	6.32E+12	354056980.8
	2	140.81	2515866.8	19827.73	6.32E+12	354261720.0
2.3	1	140.81	2458132.4	19827.73	6.04E+12	346132081.4
	2	140.81	2491792.1	19827.73	6.20E+12	350871737.4
3.1	1	176.01	2947782.8	30980.92	8.68E+12	518851041.8
	2	176.01	2980926.5	30980.92	8.88E+12	524684797.0
3.2	1	176.01	2928249.6	30980.92	8.57E+12	515412925.1
	2	176.01	2965489.1	30980.92	8.79E+12	521967598.4
3.3	1	176.01	2976557.7	30980.92	8.85E+12	523915827.0
	2	176.01	2983539.7	30980.92	8.90E+12	525144756.8
4.1	1	211.21	3408684.3	44612.62	1.16E+13	719972071.8
	2	211.21	3435444.6	44612.62	1.18E+13	725624302.1
4.2	1	211.21	3378525.7	44612.62	1.14E+13	713602062.8
	2	211.21	3375440	44612.62	1.13E+13	712950310.5
4.3	1	211.21	3427208.1	44612.62	1.17E+13	723884613.3
	2	211.21	3388678.1	44612.62	1.14E+13	715746422.2
5.1	1	246.41	3824805.2	60722.32	1.46E+13	942504672.6
	2	246.41	3833426.5	60722.32	1.46E+13	944629124.7
5.2	1	246.41	3777150	60722.32	1.42E+13	930761525.9
	2	246.41	3767064.4	60722.32	1.41E+13	928276242.4
5.3	1	246.41	3789738.2	60722.32	1.43E+13	933863497.5
	2	246.41	3777710.5	60722.32	1.42E+13	930899643.7
	SUMAS =	4048.31	87772442.2	700168.34	2.69E+14	16409953491

Tabla No. 37 Resultados de las ppm adicionadas de Calcio vs Propiedad medida (Intensidad)

Muestra	Iny	ppm Ca	Intensidad mta de Ca	X ²	Y ²	XY
1.1	1	540.46	5635537.1	292106.7	3.17E+13	3045833101
	2	540.46	5667352.5	292106.7	3.21E+13	3063028338
1.2	1	540.46	5662493.4	292106.7	3.20E+13	3060402145
	2	540.46	5515250.5	292106.7	3.04E+13	2980821922
1.3	1	540.46	5782314.4	292106.7	3.34E+13	3125161681
	2	540.46	5702546.9	292106.7	3.25E+13	3082049820
2.1	1	720.62	7457993.0	519301.8	5.56E+13	5374423664
	2	720.62	7400698.3	519301.8	5.47E+13	5333135613
2.2	1	720.62	7450166.7	519301.8	5.55E+13	5368783828
	2	720.62	7438070.3	519301.8	5.53E+13	5360066848
2.3	1	720.62	7470407.4	519301.8	5.58E+13	5383369803
	2	720.62	7460454.8	519301.8	5.56E+13	5376197701
3.1	1	900.78	9098670.6	811408.2	8.27E+13	8195918700
	2	900.78	9034038.2	811408.2	8.16E+13	8137698998
3.2	1	900.78	9137388.3	811408.2	8.39E+13	8230794908
	2	900.78	9027668.6	811408.2	8.14E+13	8131961377
3.3	1	900.78	9217342.1	811408.2	8.49E+13	8302815852
	2	900.78	9160658.9	811408.2	8.39E+13	8251756645
4.1	1	1080.93	10621781.6	1168427.0	1.12E+14	11481487359
	2	1080.93	10716160.3	1168427.0	1.14E+14	11583504882
4.2	1	1080.93	10751261.2	1168427.0	1.15E+14	11621446779
	2	1080.93	10513199.8	1168427.0	1.10E+14	11364117165
4.3	1	1080.93	10718385.0	1168427.0	1.14E+14	11585909645
	2	1080.93	10694147.9	1168427.0	1.14E+14	11559710843
5.1	1	1261.09	12264469.2	1590358.0	1.50E+14	15466648521
	2	1261.09	12297969.6	1590358.0	1.51E+14	15508895675
5.2	1	1261.09	12097327.6	1590358.0	1.46E+14	15255867252
	2	1261.09	12050503.5	1590358.0	1.45E+14	15196817661
5.3	1	1261.09	12163872.9	1590358.0	1.47E+14	15339787131
	2	1261.09	12106225.1	1590358.0	1.46E+14	15267087836
	SUMA=	20717.98	270314355.7	18337821.0	2.59E+15	2.61036E+11

Tabla No. 38 Resultados de las ppm adicionadas de Fósforo vs Propiedad medida (Intensidad)

Muestra	Inyección	ppm P	Intensidad mta de P	X ²	Y ²	XY
1.1	1	417.51	104133.4	174318	10843764996	43477152.37
	2	417.51	101043.9	174318	10209869727	42187242.86
1.2	1	417.51	104099.3	174318	10836664260	43462915.14
	2	417.51	102690.7	174318	10545379866	42874804.92
1.3	1	417.51	100759.9	174318	10152557448	42068668.89
	2	417.51	101038.7	174318	10208818898	42185071.79
2.1	1	556.68	132765.6	309898	17626704543	73908618.04
	2	556.68	130816.3	309898	17112904346	72823471.97
2.2	1	556.68	130563.3	309898	17046775307	72682630.66
	2	556.68	128722.3	309898	16569430517	71657773.58
2.3	1	556.68	133008.3	309898	17691207869	74043725.49
	2	556.68	132469.6	309898	17548194924	73743839.28
3.1	1	695.85	167949.2	484216	28206933781	116868458.5
	2	695.85	164472.5	484216	27051203256	114449176
3.2	1	695.85	165190.5	484216	27287901290	114948800.6
	2	695.85	160863.8	484216	25877162150	111938040.4
3.3	1	695.85	163286.3	484216	26662415768	113623751.6
	2	695.85	164960.6	484216	27211999552	114788823.3
4.1	1	835.02	196372.7	697270	38562237305	163976506.6
	2	835.02	202116.6	697270	40851119996	168772818.1
4.2	1	835.02	199524.9	697270	39810185720	166608678.7
	2	835.02	199634.4	697270	39853893663	166700114.1
4.3	1	835.02	193338.7	697270	37379852918	161443034.6
	2	835.02	194497.5	697270	37829277506	162410663.9
5.1	1	974.19	224956.1	949063	50605246927	219151872.7
	2	974.19	229583.4	949063	52708537556	223659780.9
5.2	1	974.19	226343.6	949063	51231425261	220503573
	2	974.19	226949.2	949063	51505939381	221093547.5
5.3	1	974.19	223711.7	949063	50046924717	217939580.2
	2	974.19	224784.4	949063	50528026483	218984602.8
	SUMAS =	16004.6904	4930647.4	1.1E+07	8.69603E+11	3692977739

Tabla No. 39 Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Mg

Mtra	Inyección	Intensidad	ppm adicionada	ppm recuperada	X ²	Y ²	XY
1.1	1	1107776.3	5.04	5.02	25.44	25.23	25.33
	2	1102158.2	5.04	5.05	25.44	25.50	25.47
1.2	1	1025022.9	5.04	5.01	25.44	25.13	25.28
	2	1016829.7	5.04	5.08	25.44	25.84	25.64
1.3	1	1123860.4	5.04	5.05	25.44	25.52	25.48
	2	1120705.8	5.04	5.03	25.44	25.32	25.38
2.1	1	1451583.8	6.72	6.75	45.23	45.59	45.41
	2	1478035.1	6.72	6.70	45.23	44.90	45.07
2.2	1	1418134.3	6.72	6.78	45.23	45.96	45.60
	2	1456840.7	6.72	6.73	45.23	45.31	45.27
2.3	1	1475563.3	6.72	6.74	45.23	45.52	45.38
	2	1463722.5	6.72	6.75	45.23	45.59	45.41
3.1	1	1846761.2	8.40	8.45	70.69	71.44	71.07
	2	1835542.6	8.40	8.46	70.69	71.60	71.14
3.2	1	1822598.4	8.40	8.41	70.69	70.87	70.78
	2	1781096.3	8.40	8.42	70.69	70.97	70.83
3.3	1	1850051.2	8.40	8.49	70.69	72.23	71.46
	2	1840054	8.40	8.41	70.69	70.73	70.71
4.1	1	2218810.2	10.08	10.09	101.78	101.96	101.87
	2	2229269.8	10.08	10.16	101.78	103.41	102.59
4.2	1	2248838.8	10.08	10.08	101.78	101.65	101.72
	2	2211937.5	10.08	10.12	101.78	102.52	102.15
4.3	1	2179961.6	10.08	10.11	101.78	102.24	102.01
	2	2160352.3	10.08	10.15	101.78	103.16	102.47
5.1	1	2523271.2	11.77	11.75	138.56	138.12	138.34
	2	2586686.8	11.77	11.79	138.56	139.17	138.86
5.2	1	2539361.6	11.77	11.76	138.56	138.43	138.49
	2	2505950.2	11.77	11.77	138.56	138.75	138.65
5.3	1	2540109.5	11.77	11.89	138.56	141.51	140.03
	2	2565827.5	11.77	11.78	138.56	138.94	138.75
		SUMAS	252.22	252.90	2290.34	2303.26	2296.77

Tabla No. 40 Resultados del porcentaje de recobro de Magnesio

% recuperado de Magnesio		
ppp de Mg adicionadas	ppm de Mg recuperada	% Recuperado
5.04	5.02	99.59
5.04	5.05	100.12
5.04	5.01	99.38
5.04	5.08	100.78
5.04	5.05	100.16
5.04	5.03	99.77
6.72	6.75	100.38
6.72	6.70	99.63
6.72	6.78	100.80
6.72	6.73	100.08
6.72	6.74	100.31
6.72	6.75	100.39
8.40	8.45	100.53
8.40	8.46	100.64
8.40	8.41	100.12
8.40	8.42	100.19
8.40	8.49	101.08
8.40	8.41	100.02
10.08	10.09	100.08
10.08	10.16	100.79
10.08	10.08	99.93
10.08	10.12	100.36
10.08	10.11	100.22
10.08	10.15	100.67
11.77	11.75	99.84
11.77	11.79	100.22
11.77	11.76	99.95
11.77	11.77	100.06
11.77	11.89	101.06
11.77	11.78	100.13
	Promedio	100.24
	S	0.41
	CV	0.42

Tabla No. 41 Resultados de cantidad adicionada vs Cantidad recuperada para Cobre

Muestra	Inyección	Intensidad	ppm adicionadas	ppm recuperadas	X2	Y2	XY
1.1	1	1107776.3	12.03	12.10	144.79	146.49	145.64
	2	1102158.2	12.03	12.04	144.79	144.98	144.88
1.2	1	1025022.9	12.03	11.18	144.79	124.99	134.53
	2	1016829.7	12.03	11.08	144.79	122.95	133.43
1.3	1	1123860.4	12.03	12.28	144.79	150.87	147.80
	2	1120705.8	12.03	12.24	144.79	150.01	147.37
2.1	1	1451583.8	16.04	15.94	257.37	254.09	255.73
	2	1478035.1	16.04	16.23	257.37	263.59	260.46
2.2	1	1418134.3	16.04	15.56	257.37	242.33	249.74
	2	1456840.7	16.04	15.99	257.37	255.97	256.67
2.3	1	1475563.3	16.04	16.20	257.37	262.69	260.02
	2	1463722.5	16.04	16.07	257.37	258.43	257.90
3.1	1	1846761.2	20.05	20.35	402.16	414.14	408.10
	2	1835542.6	20.05	20.22	402.16	409.06	405.59
3.2	1	1822598.4	20.05	20.08	402.16	403.23	402.70
	2	1781096.3	20.05	19.61	402.16	384.85	393.41
3.3	1	1850051.2	20.05	20.38	402.16	415.63	408.84
	2	1840054	20.05	20.27	402.16	411.10	406.60
4.1	1	2218810.2	24.06	24.50	579.07	600.36	589.62
	2	2229269.8	24.06	24.61	579.07	606.10	592.43
4.2	1	2248838.8	24.06	24.83	579.07	616.90	597.69
	2	2211937.5	24.06	24.42	579.07	596.61	587.78
4.3	1	2179961.6	24.06	24.06	579.07	579.31	579.19
	2	2160352.3	24.06	23.85	579.07	568.82	573.92
5.1	1	2523271.2	28.07	27.90	788.20	778.41	783.29
	2	2586686.8	28.07	28.60	788.20	818.40	803.16
5.2	1	2539361.6	28.07	28.07	788.20	788.47	788.33
	2	2505950.2	28.07	27.70	788.20	767.66	777.86
5.3	1	2540109.5	28.07	28.08	788.20	788.93	788.57
	2	2565827.5	28.07	28.37	788.20	805.14	796.62
		SUMAS =	601.61	602.97	13029.69	13130.67	13078.02

Tabla No. 42 Resultados del porcentaje de recobro de Cobre

% recuperado de Cobre		
ppm de Cu adicionadas	ppm de Cu recuperadas	% Recuperado
12.03	12.10	100.58
12.03	12.04	100.06
12.03	11.18	92.91
12.03	11.08	92.15
12.03	12.28	102.07
12.03	12.24	101.78
16.04	15.94	99.36
16.04	16.23	101.20
16.04	15.56	97.03
16.04	15.99	99.72
16.04	16.20	101.02
16.04	16.07	100.20
20.05	20.35	101.47
20.05	20.22	100.85
20.05	20.08	100.13
20.05	19.61	97.82
20.05	20.38	101.66
20.05	20.27	101.10
24.06	24.50	101.82
24.06	24.61	102.30
24.06	24.83	103.21
24.06	24.42	101.50
24.06	24.06	100.02
24.06	23.85	99.11
28.07	27.90	99.37
28.07	28.60	101.89
28.07	28.07	100.01
28.07	27.70	98.68
28.07	28.08	100.04
28.07	28.37	101.06
	Promedio	100.00
	S	2.43
	CV	2.44

Tabla No. 43 Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Zinc

Mtra	Iny	Intensidad	ppm adicionada s	ppm recuperada s	X2	Y2	XY
1.1	1	78909.3	12.00	11.67	144.21	136.25	140.1780
	2	78915.1	12.00	11.67	144.21	136.27	140.1905
1.2	1	75653.3	12.00	11.09	144.21	122.98	133.1799
	2	75673.3	12.00	11.09	144.21	123.06	133.2229
1.3	1	79968.9	12.00	11.86	144.21	140.71	142.4554
	2	80146.3	12.00	11.89	144.21	141.47	142.8367
2.1	1	101893.7	16.01	15.78	256.38	249.20	252.7712
	2	102156.7	16.01	15.83	256.38	250.69	253.5249
2.2	1	100118.1	16.01	15.46	256.38	239.27	247.6828
	2	101260.9	16.01	15.67	256.38	245.64	250.9577
2.3	1	102609.1	16.01	15.91	256.38	253.26	254.8213
	2	102307.7	16.01	15.86	256.38	251.55	253.9576
3.1	1	124661.9	20.01	19.86	400.64	394.47	397.5433
	2	124403	20.01	19.81	400.64	392.63	396.6159
3.2	1	123249.9	20.01	19.60	400.64	384.49	392.4851
	2	123470.9	20.01	19.64	400.64	386.04	393.2767
3.3	1	123496.7	20.01	20.01	400.64	400.42	400.5339
	2	124049.1	20.01	19.75	400.64	390.12	395.3481
4.1	1	145858.8	24.01	23.65	576.91	559.55	568.16
	2	147213.7	24.01	23.89	576.91	571.08	573.99
4.2	1	146544.4	24.01	23.77	576.91	565.37	571.11
	2	145249.8	24.01	23.54	576.91	554.41	565.55
4.3	1	147287.9	24.01	23.91	576.91	571.72	574.31
	2	146265.7	24.01	23.72	576.91	563.00	569.91
5.1	1	166997.2	28.02	27.43	785.23	752.85	768.87
	2	168952.5	28.02	27.78	785.23	772.18	778.67
5.2	1	166510.8	28.02	27.35	785.23	748.08	766.43
	2	165810.6	28.02	27.22	785.23	741.24	762.92
5.3	1	168478.2	28.02	27.70	785.23	767.47	776.30
	2	169653.1	28.02	27.91	785.23	779.16	782.19
		SUMAS	600.46	590.45	12980.31	12584.79	12780.04

Tabla No.44 Resultados del porcentaje de recobro Zinc

% recuperado de Zinc		
ppm de Zn adicionadas	ppm de Zn recuperadas	% Recuperado
12.00	11.67	97.20
12.00	11.67	97.20
12.00	11.09	92.34
12.00	11.09	92.37
12.00	11.86	98.77
12.00	11.89	99.04
16.01	15.78	98.59
16.01	15.83	98.88
16.01	15.46	96.60
16.01	15.67	97.88
16.01	15.91	99.39
16.01	15.86	99.05
20.01	19.86	99.22
20.01	19.81	98.99
20.01	19.60	97.96
20.01	19.64	98.16
20.01	20.01	99.97
20.01	19.75	98.67
24.01	23.65	98.48
24.01	23.89	99.49
24.01	23.77	98.99
24.01	23.54	98.03
24.01	23.91	99.54
24.01	23.72	98.78
28.02	27.43	97.91
28.02	27.78	99.16
28.02	27.35	97.60
28.02	27.22	97.15
28.02	27.70	98.86
28.02	27.91	99.61
	Promedio	98.13
	S	1.77
	CV	1.81

Tabla No. 45 Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Hierro.

Mtra	Inyección	Intensidad	ppm adicionadas	ppm recuperadas	X ²	Y ²	XY
1.1	1	1948741.9	105.61	100.40	11153.05	10080.86	10603.41
	2	1990933.0	105.61	103.67	11153.05	10747.17	10948.23
1.2	1	1991919.6	105.61	103.74	11153.05	10763.00	10956.29
	2	1987285.4	105.61	103.39	11153.05	10688.72	10918.42
1.3	1	1960199.8	105.61	101.29	11153.05	10259.70	10697.05
	2	1948595.1	105.61	100.39	11153.05	10078.58	10602.21
2.1	1	2447928.9	140.81	139.03	19827.74	19330.53	19577.56
	2	2461077.9	140.81	140.05	19827.74	19614.52	19720.84
2.2	1	2439878.0	140.81	138.41	19827.74	19157.67	19489.82
	2	2461305.9	140.81	140.07	19827.74	19619.46	19723.32
2.3	1	2483786.3	140.81	141.81	19827.74	20109.85	19968.29
	2	2482344.5	140.81	141.70	19827.74	20078.21	19952.58
3.1	1	2952985.2	176.01	178.12	30980.93	31726.47	31351.49
	2	2940333.8	176.01	177.14	30980.93	31378.65	31179.16
3.2	1	2927645.8	176.01	176.16	30980.93	31031.75	31006.33
	2	2877301.9	176.01	172.26	30980.93	29674.31	30320.58
3.3	1	2956454.1	176.01	178.39	30980.93	31822.18	31398.74
	2	2950587.6	176.01	177.93	30980.93	31660.41	31318.83
4.1	1	3392704.4	211.22	212.15	44612.62	45006.77	44809.26
	2	3405354.6	211.22	213.13	44612.62	45423.10	45016.04
4.2	1	3379211.3	211.22	211.10	44612.62	44564.81	44588.71
	2	3376817.8	211.22	210.92	44612.62	44486.64	44549.59
4.3	1	3371525.3	211.22	210.51	44612.62	44314.04	44463.08
	2	3360687.5	211.22	209.67	44612.62	43961.63	44285.93
5.1	1	3807552.0	246.42	244.25	60722.32	59659.03	60188.33
	2	3818284.3	246.42	245.08	60722.32	60065.44	60392.99
5.2	1	3738110.2	246.42	238.88	60722.32	57062.72	58864.09
	2	3778999.6	246.42	242.04	60722.32	58584.51	59643.84
5.3	1	3783264.1	246.42	242.37	60722.32	58744.38	59725.16
	2	3804115.1	246.42	243.99	60722.32	59529.17	60122.79
		SUMAS	5280.41	5238.05	1003779.96	989224.31	996382.96

Tabla No. 46 Resultados de % de recobro de Fierro obtenido.

% recuperado de Fierro		
ppm de Fe adicionadas	ppm de Fe recuperadas	% Recuperado
105.61	100.40	95.07
105.61	103.67	98.16
105.61	103.74	98.24
105.61	103.39	97.90
105.61	101.29	95.91
105.61	100.39	95.06
140.81	139.03	98.74
140.81	140.05	99.46
140.81	138.41	98.30
140.81	140.07	99.47
140.81	141.81	100.71
140.81	141.70	100.63
176.01	178.12	101.20
176.01	177.14	100.64
176.01	176.16	100.08
176.01	172.26	97.87
176.01	178.39	101.35
176.01	177.93	101.09
211.22	212.15	100.44
211.22	213.13	100.90
211.22	211.10	99.95
211.22	210.92	99.86
211.22	210.51	99.66
211.22	209.67	99.27
246.42	244.25	99.12
246.42	245.08	99.46
246.42	238.88	96.94
246.42	242.04	98.22
246.42	242.37	98.36
246.42	243.99	99.01
	Promedio	99.03
	S	1.68
	CV	1.71

Tabla No. 47 Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para Calcio.

Muestra	Inyección	Intensidad	ppm adicionadas	ppm recuperadas	X2	Y2	XY
1.1	1	5708489.6	540.46	534.20	292106	285377.5	288722.5
	2	5631170.0	540.46	525.62	292106	276280.1	284083.2
1.2	1	5730487.6	540.46	536.64	292106	287992.7	290042.4
	2	5675655.8	540.46	530.56	292106	281496.3	286752.4
1.3	1	5629660.2	540.46	525.45	292106	276103.9	283992.6
	2	5642799.0	540.46	526.91	292106	277639.0	284781.0
2.1	1	7432968.5	720.62	725.65	519301	526574.4	522925.5
	2	7456688.6	720.62	728.28	519301	530403.1	524823.1
2.2	1	7452909.4	720.62	727.86	519301	529792.2	524520.8
	2	7319067.3	720.62	713.00	519301	508382.5	513813.1
2.3	1	7428550.3	720.62	725.16	519301	525862.8	522572.0
	2	7458074.0	720.62	728.44	519301	530627.2	524933.9
3.1	1	9115931.8	900.78	912.49	811408	832642.8	821956.9
	2	9165588.8	900.78	918.00	811408	842733.9	826922.7
3.2	1	8955676.6	900.78	894.70	811408	800490.8	805931.0
	2	9037179.9	900.78	903.74	811408	816763.7	814081.5
3.3	1	9118426.0	900.78	912.76	811408	833148.2	822206.3
	2	9055552.5	900.78	905.78	811408	820454.6	815918.8
4.1	1	10771370.7	1080.93	1096.27	1168427	1201819.1	1185005.4
	2	10595160.1	1080.93	1076.71	1168427	1159310.2	1163859.6
4.2	1	10663272.0	1080.93	1084.27	1168427	1175650.7	1172033.3
	2	10726977.8	1080.93	1091.34	1168427	1191037.7	1179678.2
4.3	1	10717372.7	1080.93	1090.28	1168427	1188711.3	1178525.5
	2	10827599.1	1080.93	1102.51	1168427	1215544.7	1191753.0
5.1	1	12241953.4	1261.09	1259.53	1590358	1586429.2	1588392.4
	2	12291570.8	1261.09	1265.04	1590358	1600335.6	1595339.0
5.2	1	11993309.2	1261.09	1231.93	1590358	1517655.2	1553581.4
	2	12152411.8	1261.09	1249.59	1590358	1561486.8	1575856.3
5.3	1	12174310.3	1261.09	1252.02	1590358	1567568.5	1578922.2
	2	12263911.1	1261.09	1261.97	1590358	1592575.9	1591466.6
		SUMAS	27023.45	27036.85	26289611	26340892	26313394

Tabla No. 48 Resultados de % de recobro de Calcio obtenido.

% recuperado de Calcio		
ppm de Ca adicionadas	ppm d Ca recuperadas	% Recuperado
540.46	534.20	98.84
540.46	525.62	97.25
540.46	536.64	99.29
540.46	530.56	98.16
540.46	525.45	97.22
540.46	526.91	97.49
720.62	725.65	100.69
720.62	728.28	101.06
720.62	727.86	101.00
720.62	713.00	98.94
720.62	725.16	100.62
720.62	728.44	101.08
900.78	912.49	101.30
900.78	918.00	101.91
900.78	894.70	99.32
900.78	903.74	100.32
900.78	912.76	101.33
900.78	905.78	100.55
1080.93	1096.27	101.41
1080.93	1076.71	99.60
1080.93	1084.27	100.30
1080.93	1091.34	100.96
1080.93	1090.28	100.86
1080.93	1102.51	101.99
1261.09	1259.53	99.87
1261.09	1265.04	100.31
1261.09	1231.93	97.68
1261.09	1249.59	99.08
1261.09	1252.02	99.28
1261.09	1261.97	100.06
	Promedio	99.93
	S	1.37
	CV	1.37

Tabla No. 49 Resultados de cantidad adicionada Vs Cantidad recuperada para P.

Muestra	Inyección	Intensidad	ppm adicionadas	ppm recuperadas	X ²	Y ²	XY
1.1	1	102448.5	417.51	421.23	174318	177433.76	175868.95
	2	102049.3	417.51	419.46	174318	175944.91	175129.54
1.2	1	95988.5	417.51	392.57	174318	154111.19	163903.46
	2	95460.3	417.51	390.23	174318	152276.88	162925.11
1.3	1	102564.8	417.51	421.74	174318	177868.69	176084.37
	2	102468.7	417.51	421.32	174318	177509.27	175906.37
2.1	1	134892.3	556.69	565.16	309898	319407.25	314616.80
	2	135048.3	556.69	565.85	309898	320190.00	315002.06
2.2	1	129826.9	556.69	542.69	309898	294511.70	302107.01
	2	132128.7	556.69	552.90	309898	305699.45	307791.66
2.3	1	133497.9	556.69	558.98	309898	312453.28	311173.11
	2	132690.7	556.69	555.39	309898	308462.68	309179.60
3.1	1	166106.3	695.86	703.64	484216	495106.18	489630.60
	2	165977.2	695.86	703.07	484216	494300.51	489232.06
3.2	1	163705.7	695.86	692.99	484216	480232.21	482219.78
	2	164308	695.86	695.66	484216	483942.71	484079.12
3.3	1	165170.2	695.86	699.48	484216	489279.18	486740.79
	2	162796.9	695.86	688.96	484216	474660.54	479414.25
4.1	1	194739.3	835.03	830.66	697270	690002.89	693626.97
	2	197042.8	835.03	840.88	697270	707084.69	702160.24
4.2	1	197198.3	835.03	841.57	697270	708245.34	702736.29
	2	195262.7	835.03	832.99	697270	693865.87	695565.90
4.3	1	194593.4	835.03	830.02	697270	688927.98	693086.49
	2	193131.2	835.03	823.53	697270	678201.68	687669.80
5.1	1	225564.5	974.20	967.42	949062	935893.37	942454.56
	2	229689.6	974.20	985.72	949062	971636.53	960282.80
5.2	1	225718.6	974.20	968.10	949062	937216.57	943120.56
	2	224065.7	974.20	960.77	949062	923072.47	935976.90
5.3	1	225727.3	974.20	968.14	949062	937291.30	943158.16
	2	227780.9	974.20	977.25	949062	955014.77	952033.60
		SUMAS =	20875.68	20818.35	2E+07	15619843.8	15652876.9

Tabla No.50 Resultados de % de recobro de Fosforo obtenido.

% recuperado de P		
ppm de P adicionadas	ppm de P recuperadas	% Recuperado
417.51	421.23	100.89
417.51	419.46	100.47
417.51	392.57	94.03
417.51	390.23	93.46
417.51	421.74	101.01
417.51	421.32	100.91
556.69	565.16	101.52
556.69	565.85	101.65
556.69	542.69	97.49
556.69	552.90	99.32
556.69	558.98	100.41
556.69	555.39	99.77
695.86	703.64	101.12
695.89	703.07	101.04
695.86	692.99	99.59
695.86	695.66	99.97
695.86	699.48	100.52
695.86	688.96	99.01
835.03	830.66	99.48
835.03	840.88	100.70
835.03	841.57	100.78
835.03	832.99	99.76
835.03	830.02	99.40
835.03	823.53	98.62
974.20	967.42	99.30
974.20	985.72	101.18
974.20	968.10	99.37
974.20	960.77	98.62
974.20	968.14	99.38
974.20	977.25	100.31
	Promedio	99.64
	S	1.87
	CV	1.88