



Buenas Prácticas para Laboratorios Nacionales de Control Farmacéutico Anexo 3 informe 36, 2002



METROLOGÍA



CONTENIDO

- Sistema Internacional de Unidades**
- Aseguramiento metrológico.**
- Conceptos del vocabulario internacional de metrología.**
- Metodología para el cálculo de incertidumbre de la medición.**



METROLOGÍA





METROLOGÍA EN EL MUNDO

1875

LA CONVENCION DEL METRO

CGPM (Conferencia General de Pesas y Medidas)

CIPM (Comité Internacional de Pesas y Medidas)

BIPM (Oficina Internacional de Pesas y Medidas)

INSTITUTOS PRIMARIOS

PTB

NIST

CENAM

DKD, entre muchos otros



SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES – SI-

UNIDADES BÁSICAS

metro (m)
kilogramo (kg)
segundo (s)
ampere (A)
kelvin (K)
mole (mol)
candela (cd)

UNIDADES SUPLEMENTARIAS

radián (rad)
stereorradián (sr)

UNIDADES DERIVADAS

newton (N)
joule (J)
pascal (Pa)



SISTEMA INTERNACIONAL DE UNIDADES – SI-

Ejemplo	Símbolos	Correcto
metro	mts, mt, Mt, M	
kilogramo	Kgr, kgrs, kilo, KG	
gramo	gr, grs, Grs, g.	
litro	lts, lt, Lt	
kelvin	k	
centímetro cúbico	cc, cmc, cc.	
kilómetro por hora	kph, kmh, km x h	



ESCRITURA DE FECHAS

1°	2°	3°
año	mes	día
2008- 07-25	o	2008 07 25

ESCRITURA DE TIEMPO

1°	2°	3°
horas	minutos	segundos
08 h 30 min 20 s		
08 h 30 min		
21 h		



CIFRAS SIGNIFICATIVAS

Cualquier cifra que sea necesaria para darle un valor numérico que guarde la precisión de la medida

Valor numérico	Número de cifras significativas
1234,64	6
1002,8	5
000546	3
0,0048	2
0,05870	4
1,000	4
$2,788 \times 10^3$	4

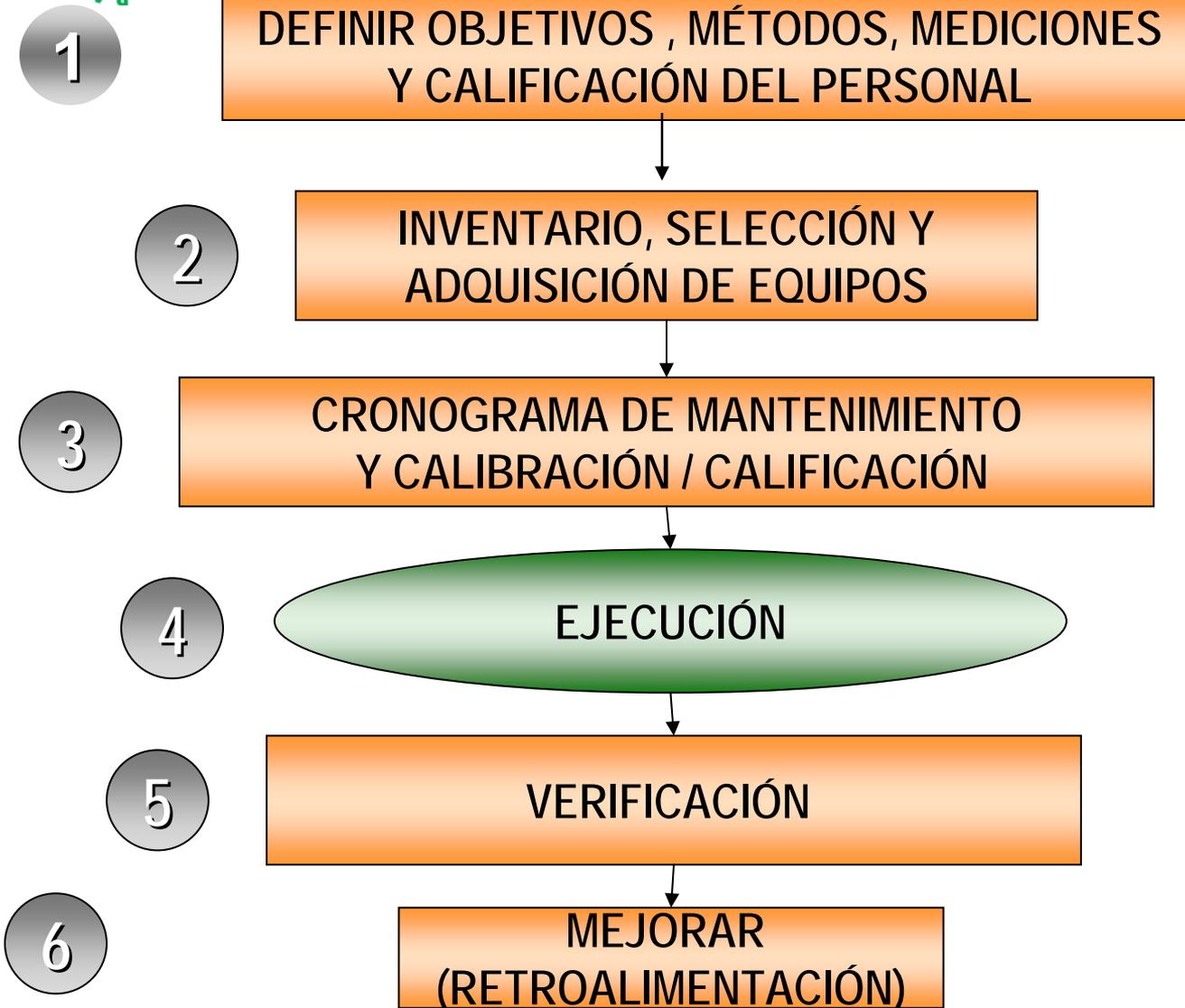


REDONDEO DE VALORES NUMÉRICOS

Ejemplo	Redondeo	Respuesta
92,1640	a 0,1	
92,61562	a 0,0001	
1,61562	a 0,01	
299 500,01	a 1000	
1,625000	a 0,01	



ASEGURAMIENTO METROLÓGICO





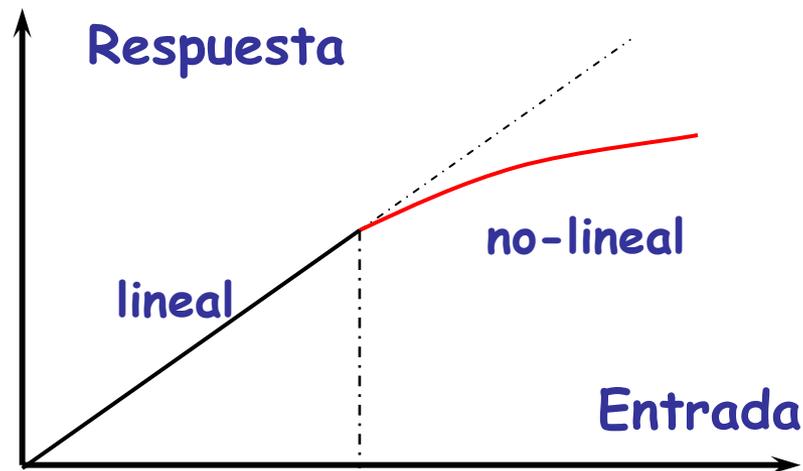
VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

CALIBRACIÓN (INSTRUMENTAL): Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, **la relación** entre los valores de una magnitud indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una **medida materializada o material de referencia** y los **valores** correspondientes de la magnitud, realizados por los **patrones**.



VOCABULARIO DE METROLOGÍA

CALIBRACIÓN (ANALÍTICA): Se relaciona la respuesta instrumental con la concentración del analito a determinar, normalmente mediante un modelo de línea recta.





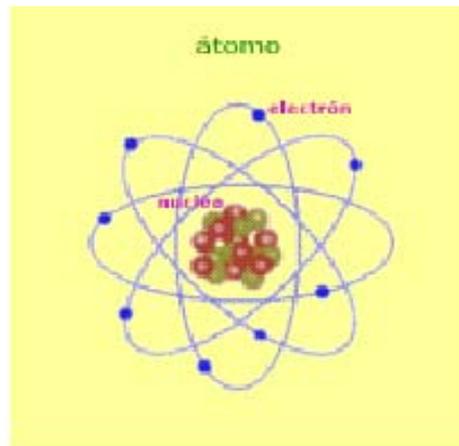
VOCABULARIO DE METROLOGÍA

CALIFICACIÓN :Proceso total de aseguramiento de que un instrumento es apropiado para el uso propuesto y que su funcionamiento esta de acuerdo a las especificaciones establecidas por el usuario y el proveedor.



VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

MAGNITUD: atributo de un fenómeno, cuerpo o sustancia, que es susceptible de ser distinguido cualitativamente y determinado cuantitativamente.



Tamaño de un átomo: 0,000 000 000 3 m



VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

MENSURANDO: Magnitud particular sujeta a medición. Ejemplo: longitud (m), masa (kg).

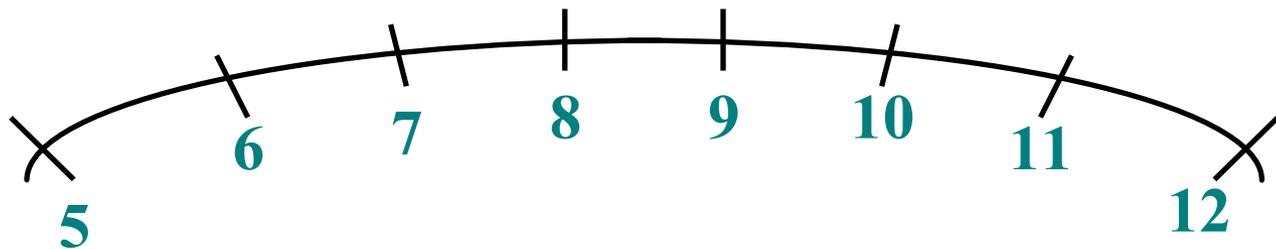
VALOR(de una magnitud): Expresión cuantitativa de una magnitud particular, generalmente en forma de una unidad de medida multiplicada por un número.



VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

ESCALA

Conjunto ordenado de marcas, con una numeración asociada, que forma parte de un dispositivo indicador de un instrumento de medición.



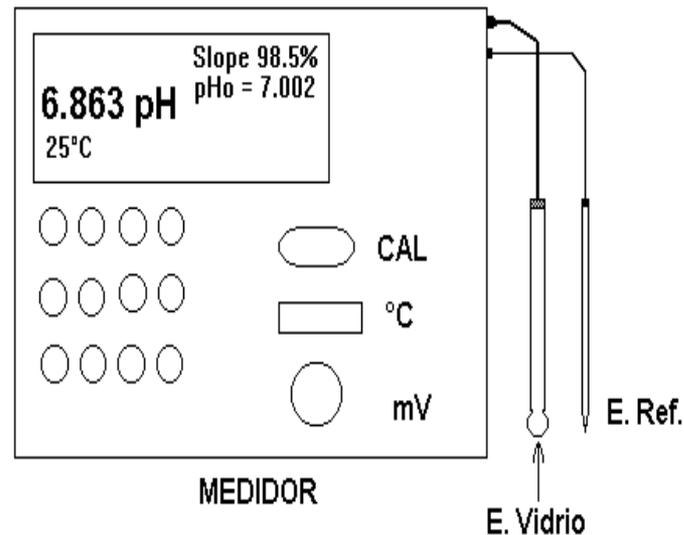
DIVISIÓN DE LA ESCALA

Diferencia entre los valores correspondientes a dos trazos sucesivos de la escala.



VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

RESOLUCIÓN: La menor diferencia de indicación de un dispositivo indicador que puede percibirse en forma significativa.





VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

SENSIBILIDAD:

Cambio en la respuesta de un instrumento de medición dividido por el correspondiente cambio del estímulo.



VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

PATRÓN: Medida materializada, instrumento de medición, material de referencia o sistema de medición destinado a definir, realizar, conservar o reproducir una unidad o uno o más valores de una magnitud para que sirvan de referencia.



**JERARQUÍA
DE
PATRONES**

**NIVEL 1 PATRONES DE
REFERENCIA PRIMARIA**

**NIVEL 2 PATRONES DE
TRANSFERENCIA**

NIVEL 3 PATRONES DE TRABAJO

**NIVEL 4 MEDIOS DE MEDICION UTILIZADOS PARA MEDIR
LAS CARACTERISTICAS DE LOS PROCESOS Y LOS
PRODUCTOS**



S.I.T.902

INFORME 36- ANEXO 3

13.1

- Resultados de las mediciones de un laboratorio usando **procedimientos** científicamente aceptables son **reproducibles**.
- Especificidades analíticas de cada procedimiento de medición y material de referencia que se usa para asegurar su **trazabilidad**.
- Se debe preparar **protocolo** de transferencia, junto con una descripción detallada de la cadena de **trazabilidad**, incluyendo procedimiento de medición.

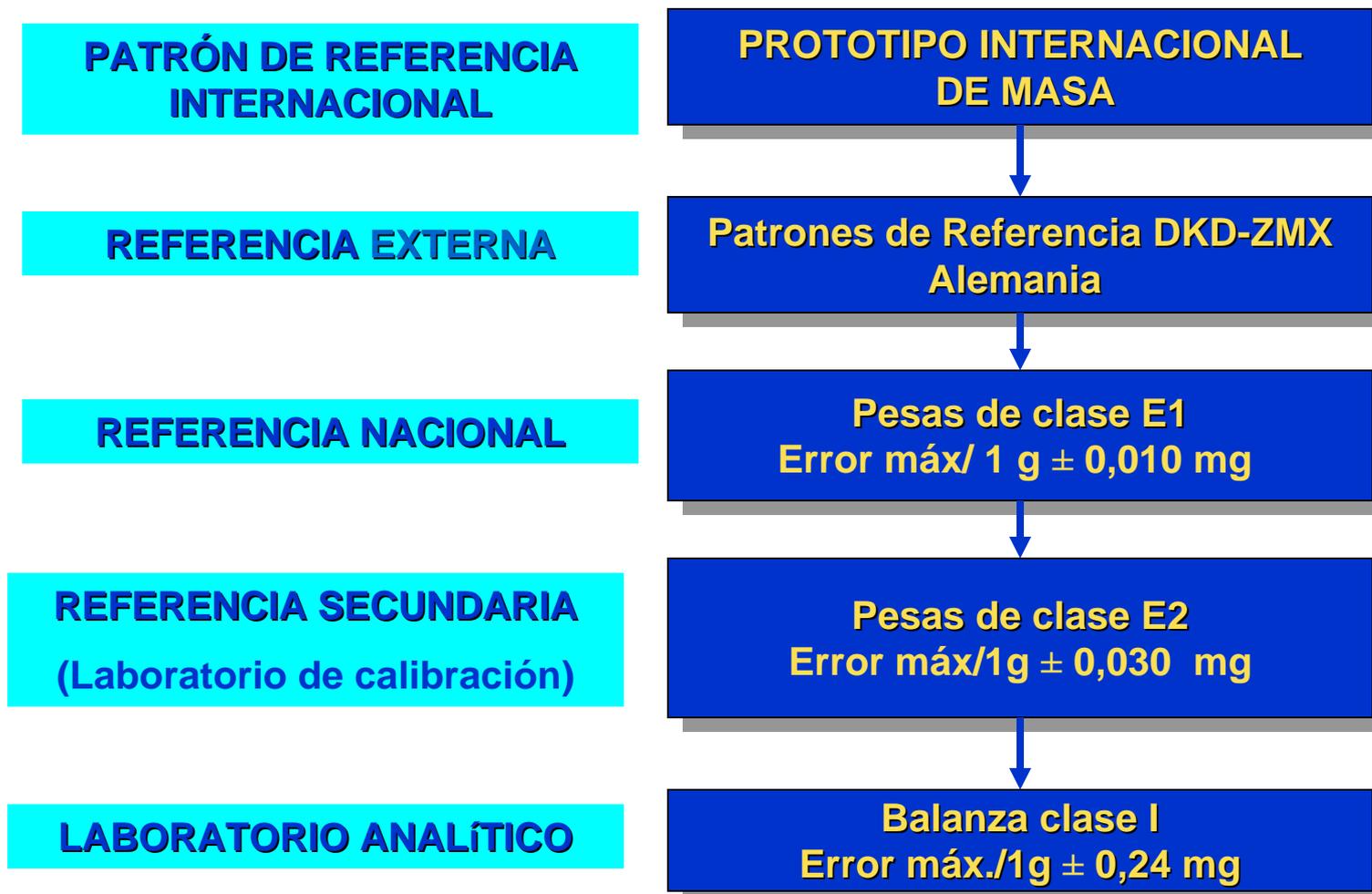


VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

TRAZABILIDAD: propiedad del resultado de una medición o de un patrón tal que pueda **relacionarse** con referencias determinadas, generalmente nacionales o internacionales por medio de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas las incertidumbres determinadas.



ESQUEMA DE TRAZABILIDAD





VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

MEDICIÓN: Conjunto de operaciones que tiene por objeto determinar el valor de una magnitud.

- El mensurando
- El método de medición
- El procedimiento de medición





VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

MAGNITUD DE INFLUENCIA: Magnitud que no es el mensurando pero que afecta el resultado de la medición.

RESULTADO DE UNA MEDICIÓN: Valor atribuido a un mensurando, obtenido por medición.



VOCABULARIO INTERNACIONAL DE METROLOGÍA

ERROR (de medición): Resultado de una medición menos un valor verdadero del mensurando.

CORRECCIÓN: Valor agregado algebraicamente al resultado no corregido de una medición para compensar un error sistemático.



CERTIFICADO DE CALIBRACIÓN

INSTRUMENTO DE MEDICIÓN: HIDRÓMETRO CON INDICACIÓN DIGITAL
RESOLUCIÓN: 1 %

INDICACIÓN DEL HIGROMETRO (%HR)	%HR CONV. VERDADERA	CORRECCIÓN (% HR)	INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN (%HR)
40	42,6	2,6	3,4
60	64,6	4,6	3,4
70	75,1	5,1	3,4



TEORÍA DE ERRORES

1.- Errores sistemáticos:

Error que permanece constante en valor absoluto y signo durante el transcurso de varias mediciones .

Los errores sistemáticos son producidos por la imperfección de los equipos, imprecisiones del método de medición o por algún descuido del operador.

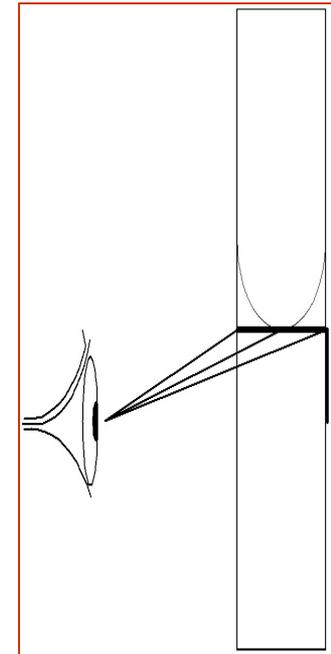




TEORÍA DE ERRORES

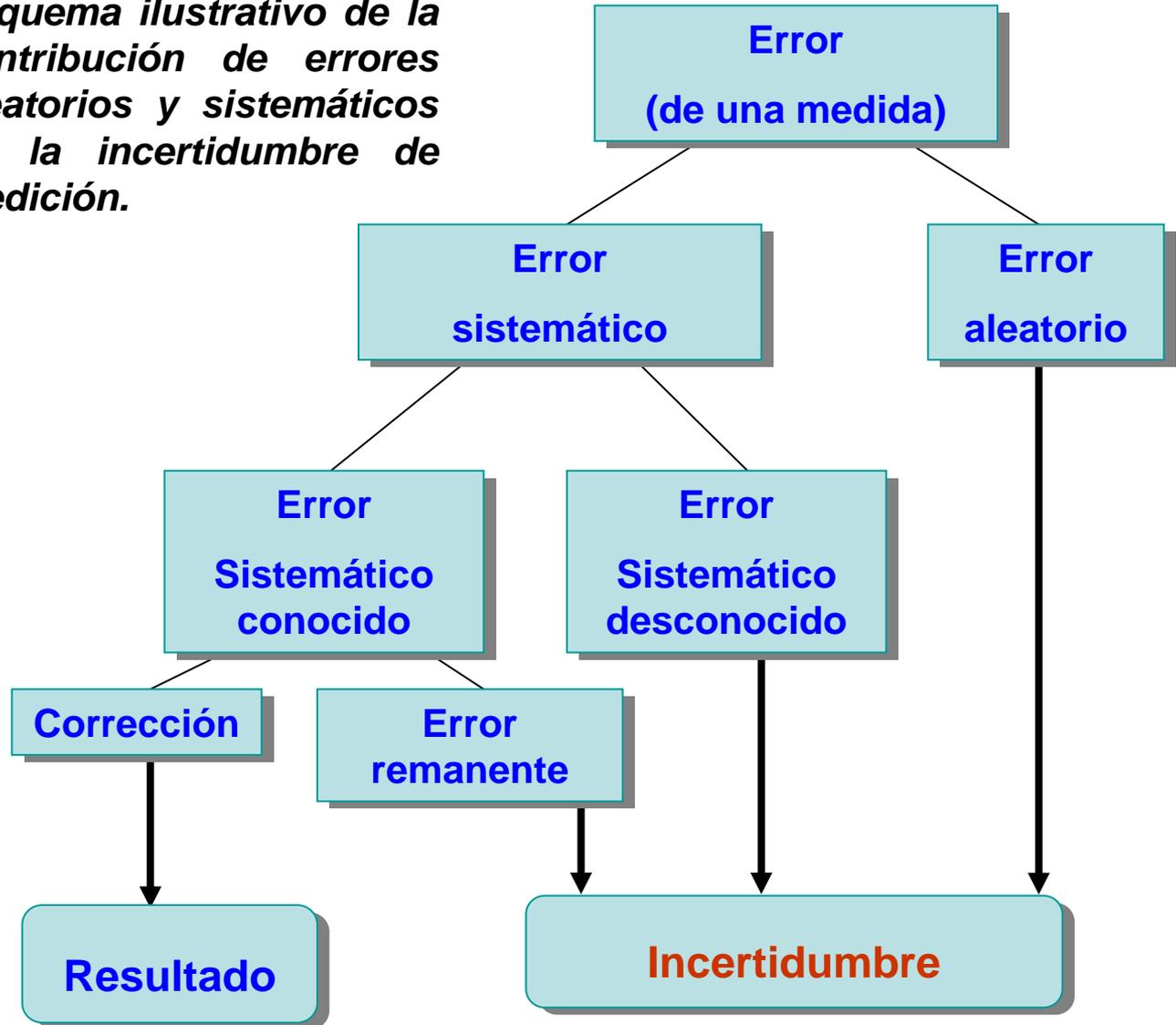
2.- Errores aleatorios:

Error que varía en forma no previsible tanto en valor absoluto como en signo, cuando se efectúa un gran número de mediciones del mismo valor de una magnitud en condiciones prácticamente idénticas.





Esquema ilustrativo de la contribución de errores aleatorios y sistemáticos en la incertidumbre de medición.





S.I.T.902

Informe 36- Anexo 3

13.2 La Trazabilidad considera el hecho de que la **validez** de las investigaciones del laboratorio esta limitada por **incertidumbres**.

Se aplica a **procedimientos** de medición como también a los materiales de referencia usados para la calibración de tales procedimientos.



INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN

Parámetro, asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían razonablemente ser atribuidos al mensurando.



Ejemplo:

Medición de una gasa cuya longitud es 5,4 cm, se mide cinco veces y se obtiene:

5,5 cm; 5,6 cm; 5,5 cm; 5,4 cm; 5,3 cm

Variabilidad : $5,6 - 5,3 = 0,3$ cm



INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN

NOTAS:

- 1.- El parámetro puede ser, por ejemplo, una **desviación estándar** (o múltiplo de ésta) ó **la mitad de un intervalo de un nivel de confianza determinado.**



INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN

NOTAS:

2.-La incertidumbre de medición comprende, en general, varios componentes. Algunos pueden ser evaluados a partir de la **distribución estadística** de los resultados de series de mediciones y pueden ser caracterizados por desviaciones estándar, **se evalúa asumiendo distribuciones de probabilidad basadas en la experiencia adquirida** o en otras informaciones



INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN

NOTAS:

3.-Se entiende que el resultado de la medición es la mejor estimación del valor del mensurando, y que todos los componentes de la incertidumbre, incluyendo los que provienen de **efectos sistemáticos**, tales como los componentes asociados a las correcciones y a los patrones de referencia, contribuyen a la dispersión.



INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN

El rigor para estimar la incertidumbre depende de:

- Los requerimientos del método de ensayo.**
- Los requerimientos del cliente.**
- Los límites estrechos para la conformidad.**



CRITERIOS PARA EL CÁLCULO DE INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN

- ❖ Si el método normalizado contiene directrices relativas a la evaluación de la incertidumbre, los laboratorios de ensayo tienen que limitarse a seguir el procedimiento de evaluación descrito en el método.



CRITERIOS PARA EL CÁLCULO DE INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN

- ❖ Si en una norma se especifica una incertidumbre típica de medida para los resultados del ensayo, los laboratorios pueden dar esa cifra siempre que sean capaces de demostrar su plena conformidad con el método de ensayo.
- ❖ Se pueden utilizar datos obtenidos durante la validación y verificación de un método de ensayo.

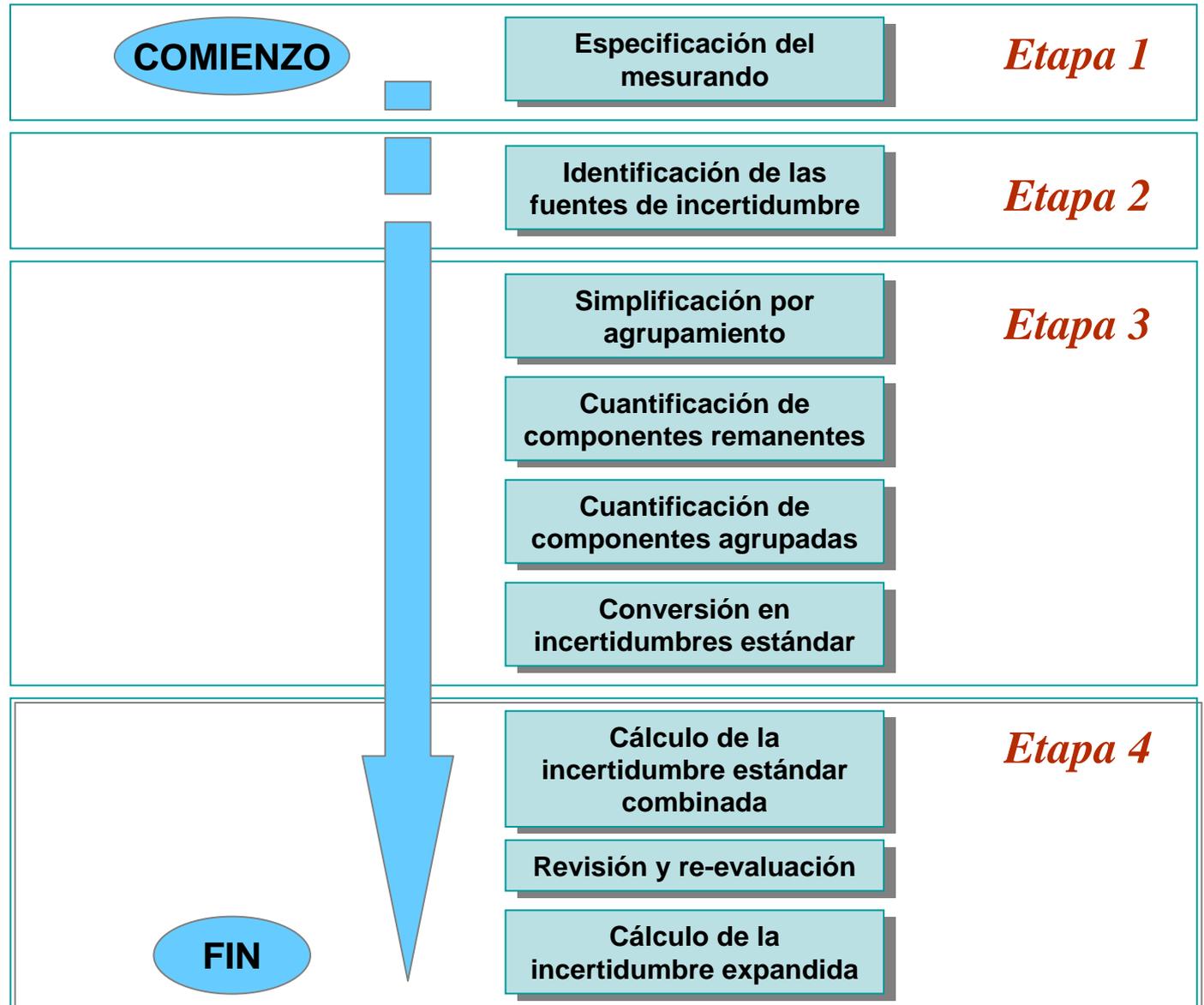


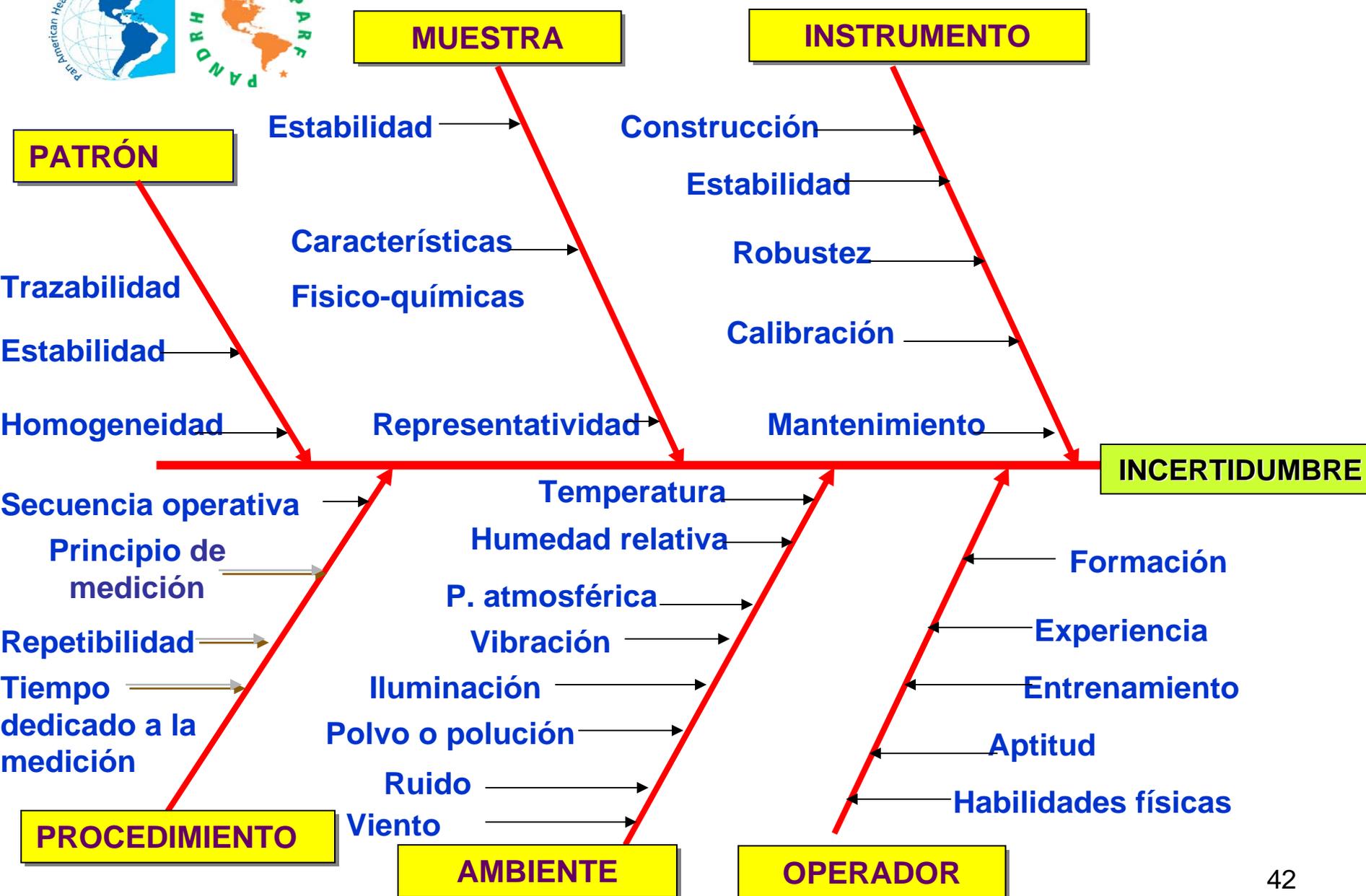
CRITERIOS PARA EL CÁLCULO DE INCERTIDUMBRE DE MEDICIÓN

- ❖ Se puede utilizar los datos de estudios colaborativos empleados para el desarrollo de metodologías.
- ❖ Al estimar la incertidumbre de una medida, se requiere que se identifique todos los factores de la incertidumbre, los cuales contribuyen de manera diferente en la incertidumbre de medición.



**Proceso de
estimación de
incertidumbres
(EURACHEM).**







MÉTODOS PARA DETERMINAR LA INCERTIDUMBRE

MÉTODOS para cuantificar las fuentes de incertidumbre:

1.- Método de Evaluación tipo A

2.- Método de Evaluación tipo B



MÉTODOS PARA DETERMINAR LA INCERTIDUMBRE

1. MÉTODO DE EVALUACIÓN DE TIPO A

Está basado en un análisis estadístico de una serie de mediciones bajo condiciones de **repetibilidad**, se estima con base a la dispersión de los resultados individuales.

$$u(x_i) = s(\bar{q}) = \frac{s(q)}{\sqrt{n}}$$



MÉTODOS PARA DETERMINAR LA INCERTIDUMBRE

Ejemplo:

En la calibración de un micrómetro, con alcance de medición de 25 mm y resolución de 0,001 mm, se ejecutaron 5 mediciones, obteniéndose con un bloque patrón de valor nominal de 5,1 mm, las siguientes indicaciones x_i : 5,098 mm; 5,098 mm; 5,101 mm; 5,100 mm y 5,099 mm.

$$u(x_i) = \frac{s(q)}{\sqrt{n}}$$



MÉTODOS PARA DETERMINAR LA INCERTIDUMBRE

2.- MÉTODO DE EVALUACIÓN TIPO B

Se usan fuentes externas de información u obtenidas por experiencia, por ejemplo:

- Certificados de calibración u otros tipos de Certificados.
- Manuales de los instrumentos
- Experiencia en el uso de los instrumentos
- Conocimiento sobre el sistema de medición



National Institute of Standards & Technology

Certificate of Analysis

Standard Reference Material[®] 3158

Thallium Standard Solution

Lot No. 993012

ANALITO

This Standard Reference Material (SRM) is intended primarily for use in calibrating instruments used in atomic spectrometry including atomic absorption spectrometry, inductively coupled plasma optical emission spectrometry, and inductively coupled plasma mass spectrometry. It can also be used in conjunction with any other analytical technique or procedure where an aqueous standard solution is required. One unit of SRM 3158 consists of five 10 mL sealed borosilicate glass ampoules of a single element solution prepared gravimetrically to contain a known amount of thallium in an approximate nitric acid volume fraction of 10 %.

INCERTIDUMBRE

Certified Value (Y) of Thallium: $9.99 \text{ mg/g} \pm 0.02 \text{ mg/g}$

The certified value (Y) is based on: (1) gravimetric preparation using high purity thallium metal, and (2) inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) using four independently prepared primary standards.

The uncertainty in the certified value is calculated as

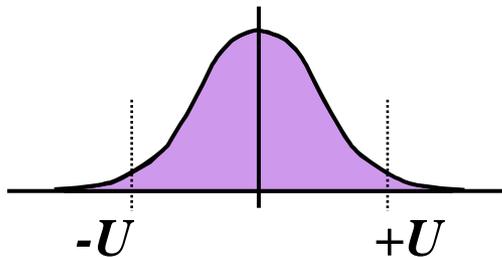
$$U = (ku_c + B) \text{ mg/g}$$

where k is the coverage factor for a 95 % confidence level and u_c is the “combined standard uncertainty” calculated according to the ISO Guide [1]. The value of u_c is intended to represent, at the level of one standard deviation, the combined effect of uncertainty components associated with the gravimetric preparation and the ICP-OES measurement. The quantity, B , is an allowance for between method differences calculated using the procedure of



DISTRIBUCIONES DE PROBABILIDAD MAS FRECUENTES:

DISTRIBUCIÓN NORMAL:



$$u(x_i) = \frac{U}{k}$$

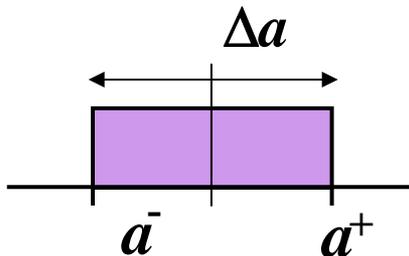


Nivel de confianza p (%)	Factor de cobertura k
68,27	1
90	1,645
95	1,960
95,45	2
99	2,576
99,73	3



DISTRIBUCIÓN RECTANGULAR:

Cuando es posible estimar sólo los límites (superior e inferior) para x_i , en particular, para establecer que “la probabilidad de que el valor de x_i este dentro del intervalo de a^- hasta a^+ , para todos los propósitos prácticos es igual a uno y la probabilidad de que x_i caiga fuera de ese intervalo es esencialmente cero.



$$u(x_i) = \frac{\Delta a}{\sqrt{12}} = \frac{a^+ - a^-}{\sqrt{12}}$$



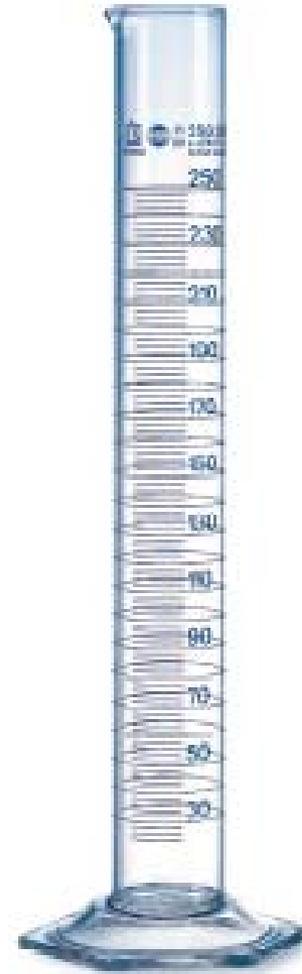
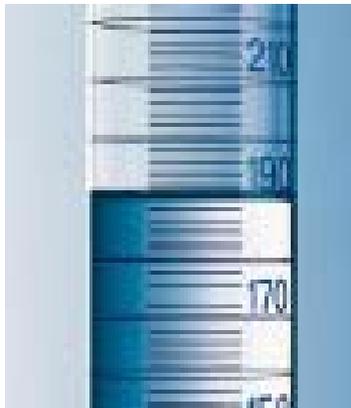
DISTRIBUCIÓN RECTANGULAR:

En general si no existe conocimiento específico acerca de los posibles valores de x_i , es conservador suponer una distribución rectangular.

$$u(x_i) = \frac{a}{\sqrt{3}}$$



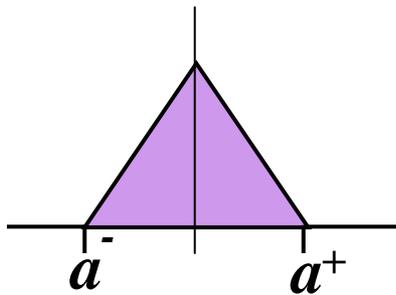
EJEMPLO :





DISTRIBUCIÓN TRIANGULAR:

Si además de los conocimientos de los límites superior e inferior hay evidencia de que la probabilidad es mas alta para valores en el centro del intervalo y se reduce hacia los límites.



$$u(x_i) = \frac{\Delta a}{\sqrt{24}} \longrightarrow \frac{a}{\sqrt{6}}$$



EJEMPLO :

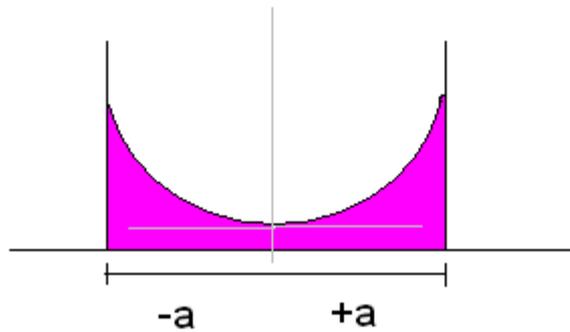


USP

VOLÚMEN NOMINAL	25
LÍMITE DE ERROR, mL	0,03



DISTRIBUCIÓN ARCO SENO:



$$u(x_i) = \frac{a}{\sqrt{2}}$$



COMBINACIÓN DE INCERTIDUMBRES

Regla 1 : El resultado “y” se obtiene por adición de a, b y c.

FÓRMULA:

$$u_c(y) = \sqrt{u^2(a) + u^2(b) + u^2(c) + \dots}$$



COMBINACIÓN DE INCERTIDUMBRES

Regla 2 : El resultado “y” se obtiene por productos y/o cocientes de a, b y c.

FÓRMULA:

$$u_c(y) = y \sqrt{\left[\frac{u(a)}{a}\right]^2 + \left[\frac{u(b)}{b}\right]^2 + \left[\frac{u(c)}{c}\right]^2 + \dots}$$



EXPRESIÓN DE INCERTIDUMBRES

1.- INCERTIDUMBRE ESTÁNDAR: es cada componente de la Incertidumbre obtenidas por evaluaciones de Tipo A y Tipo B.

Se representa:

$$u(x_i)$$



EXPRESIÓN DE INCERTIDUMBRES

2.- INCERTIDUMBRE ESTÁNDAR COMBINADA.- Es la combinación de las incertidumbres estándar de los resultados parciales que intervienen en la función y aplicando la ley de propagación de errores aleatorios.

Se representa:

$$u_c (y)$$



EXPRESIÓN DE INCERTIDUMBRES

3.- INCERTIDUMBRE EXPÁNDIDA.-

$$U = k \cdot u_c(y)$$

Donde K es un factor de cobertura o seguridad que adopta, generalmente valores iguales a 2 o 3 (Nivel de confianza aproximado de 95,45% y 99,97% respectivamente).



EXPRESIÓN DE INCERTIDUMBRES

DISTRIBUCIÓN t DE STUDENT:

Donde $t_p(v)$ es el factor derivado de la distribución Student a un nivel de confianza “ p ” y “ v ” grados de libertad

$$U = t_p(v) \cdot Uc$$

$$v = (n-1)$$



EXPRESIÓN DE INCERTIDUMBRES EN LOS INFORMES

Hay dos (02) formas de expresar correctamente las incertidumbres en los resultados finales:

1.- MEDIANTE LA INCERTIDUMBRE EXPANDIDA:

$$(y \pm U) \quad (\textit{unidades})$$

Acompañada de una explicación sobre la forma que se expresa la incertidumbre .



EXPRESIÓN DE INCERTIDUMBRES EN LOS INFORMES

Ejemplo: **Contenido de Paracetamol**

$(100,1 \pm 2,0) \%$ (*)

(*) Incertidumbre expresada como incertidumbre expandida, calculada empleando un factor de cobertura $k=2$, para un nivel de confianza del 95,45%.



EXPRESIÓN DE INCERTIDUMBRES EN LOS INFORMES

2.- MEDIANTE LA INCERTIDUMBRE ESTÁNDAR COMBINADA:

u_c (unidades)

Ejemplo:

Contenido de Paracetamol: 100,1 %

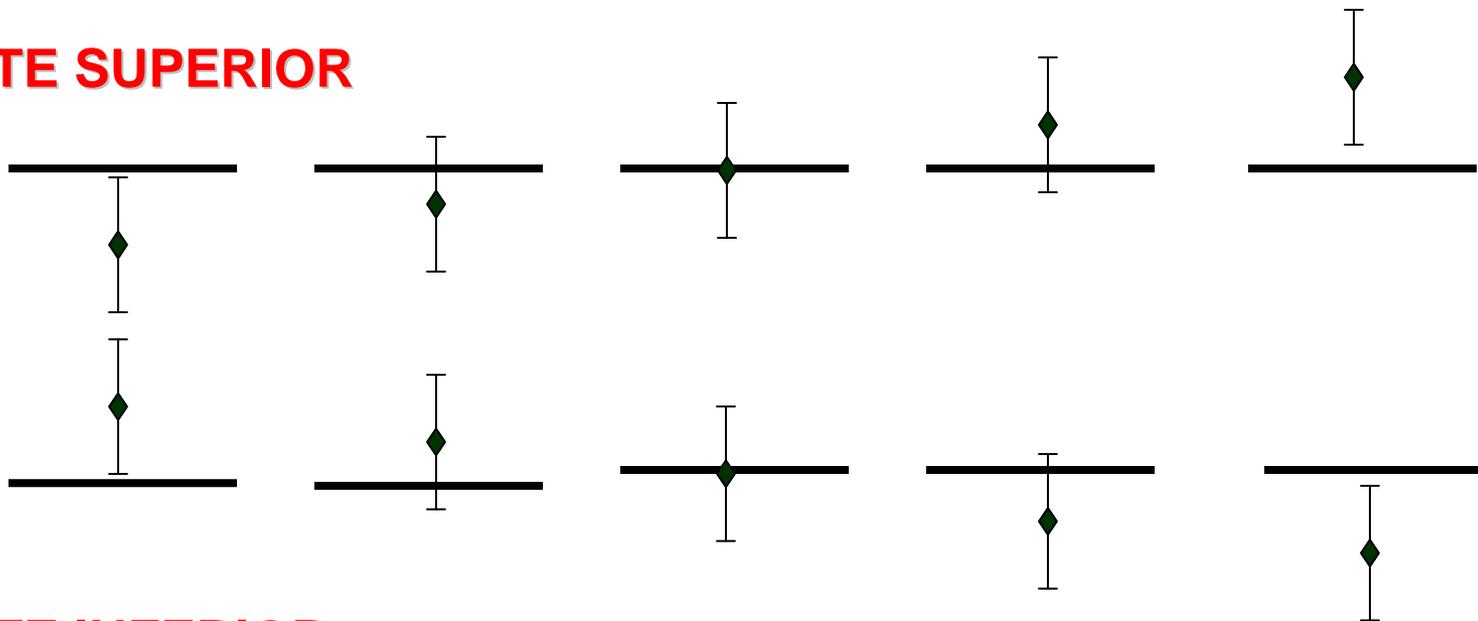
Incertidumbre estándar: 1,0 % (*)

(*) La incertidumbre estándar corresponde a una desviación estándar.



LA INCERTIDUMBRE Y EL CUMPLIMIENTO DE LOS LÍMITES

LÍMITE SUPERIOR



LÍMITE INFERIOR