

# Evaluación de conformidad en la calibración del canal de medición de conductividad para aguas farmacéuticas

Adolfo Castillo Caballero\*, Ginett Vargas Hoyos

Centro de Inmunología Molecular (CIM). Calle 216 esq. 15, Atabey, Playa, La Habana 11600, Cuba.

**email:** adolfoc@cim.sld.cu

---

Entre los sistemas críticos para la producción de productos inyectables en el Centro de Inmunología Molecular se encuentra el canal de medición de la conductividad, tanto para agua purificada como para el agua para inyección. De acuerdo con el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción, estos sistemas se someten regularmente a procesos de validación, donde la calibración del canal de conductividad es una práctica obligatoria para la calificación del desempeño. Un equipo o sistema de medición para ser fiable requiere una evaluación de la conformidad, con una probabilidad mayor o igual al 95%. Para dar cumplimiento a los requisitos regulatorios y directrices actuales se propone como criterio la evaluación de la conformidad en la calibración del sistema de agua farmacéutica. Se armoniza el procedimiento de calibración y las regulaciones farmacéuticas internacionales actuales para la medición de la conductividad del agua para productos inyectables. Se definieron las características metrológicas, las fuentes de incertidumbre se cuantifican y se determinan los intervalos de aceptación, para conseguir una probabilidad de la conformidad en la calibración igual al 95% a partir del conocimiento de la capacidad de medición, con el fin de responder a los requerimientos de las agencias regulatorias internacionales para la industria biofarmacéutica.

**Palabras clave:** conductividad, calibración, incertidumbre, agua farmacéutica.

---

## Introducción

Los medicamentos deben cumplir altos estándares de calidad, deben ser seguros y eficaces. Cuba no está exenta de cumplir los estándares regulatorios dentro de nuestro país y en otros países de destino de sus productos.

El Centro de Inmunología Molecular (CIM) es una institución biotecnológica cubana dedicada a la investigación básica, desarrollo y fabricación de productos a partir del cultivo de células de mamíferos. En los procesos de producción de inyectables el agua con un alto grado de pureza se considera como un servicio crítico. Las diferentes monografías emitidas por agencias reguladoras de la calidad describen a escala industrial dos niveles de calidad fundamentales: agua purificada (PW) y agua para inyección (WFI) (1).

El régimen de Buenas Prácticas de Producción (GMP, por sus siglas en inglés) bajo el cual opera el CIM lo obliga a mantener un estricto control metrológico sobre los equipos y sistemas de medición de sus instalaciones. Uno de los requerimientos para medir la calidad del agua es la conductividad electrolítica. La inexactitud en una medición puede dar lugar a la aceptación de una cierta

cantidad de productos que estarían fuera de tolerancia o el rechazo de otros que se encontrarían dentro del intervalo de tolerancia. En la actualidad se introducen nuevos conceptos como el de capacidad de medición y probabilidad de la conformidad de la medición que constituyen una eficaz herramienta a la hora de dar un dictamen sobre la conformidad de la calibración realizada.

El fin de la evaluación de la conformidad es demostrar que un proceso, cuando opera dentro de los límites establecidos (intervalos de aceptación), produce un producto de consistencia y calidad especificadas con un alto grado de seguridad y confiabilidad.

El objetivo principal del presente trabajo es evaluar la conformidad de la calibración del canal de medición de conductividad en los sistemas de agua purificada y de inyección utilizadas en todos los productos inyectables producidos y comercializados por del CIM.

Para el logro de este objetivo se pretende identificar las características metrológicas de los sistemas de medición de conductividad y temperatura en la generación de agua purificada y de inyección, revisar y actualizar el procedimiento utilizado en la calibración de estos canales

---

\* Ingeniero en Servicio de Campo. Grupo de Bioingeniería.

y evaluar las fuentes de incertidumbre, la capacidad de medición y definir los intervalos de aceptación en su calibración.

## Materiales y Métodos

### Canal de medición de conductividad y temperatura

Para determinar la conductividad del agua se emplean conductímetros situados en las líneas de retorno del lazo de los tanques de almacenamiento de agua purificada (PW) y agua inyectable (WFI). El canal de medición de conductividad se compone por un electrodo 243E223 de 4-polos y un indicador/transmisor modelo 200 CR. En el interior del electrodo de conductividad se encuentra acoplado el sensor de temperatura (RTD), establecido por las regulaciones actuales para la medición de conductividad de aguas farmacéuticas para productos inyectables (2-4). Este RTD corresponde a un Pt 1000 (1000  $\Omega$  a 0°C).

### Electrodo

El electrodo, modelo 243E223, utilizado para la medición de conductividad en las plantas de producción de productos inyectables del CIM cumple con los requerimientos de la USP (Farmacopea Americana, por sus siglas en inglés), EP (Farmacopea Europea, por sus siglas en inglés) y JP (Farmacopea Japonesa, por sus siglas en inglés) para el monitoreo de aguas farmacéuticas (5). Las fuentes de incertidumbre identificadas para este electrodo son (6):

- Constante de celda (CC) con exactitud:  $\pm 1\%$
- Repetibilidad de la CC:  $\pm 0,25\%$
- Exactitud en medición de temperatura:  $\pm 0,1^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$

### Indicador/Conductímetro

El indicador 200 CR es un instrumento de control y supervisión, tanto analítico como de proceso, de las propiedades de la solución a medir o de interés, es flexible y exacto, incluso puede procesar dos señales a la vez de dos sensores distintos.

A continuación se describen las características metrológicas que aportan al sistema de ecuaciones para el cálculo de incertidumbre (7):

- Exactitud para conductividad:  $\pm 0,5\%$ .
- Exactitud para la temperatura:  $\pm 0,25^\circ\text{C}$ .
- Repetibilidad para conductividad:  $\pm 0,1\%$ .

- Repetibilidad para temperatura:  $\pm 0,13^\circ\text{C}$ .
- Resolución: 0,001  $\mu\text{S}/\text{cm}$
- 0,001  $\text{M}\Omega$ ,  $0,01^\circ\text{C}$ .
- (1000  $\Omega$  a  $0^\circ\text{C}$ ).

### Procedimiento, materiales e instrumentación para la calibración

El proceso de calibración para el canal de medición de conductividad se divide en dos procedimientos; calibración del canal completo y calibración del indicador, en ambos procedimientos debe definirse si la calibración es para la variable conductividad o es para temperatura (3, 4).

En la calibración del canal completo se comprueba el desempeño del electrodo básicamente, ya sea para la medición de conductividad o para la de temperatura. Este procedimiento consiste en insertar el electrodo, que a su vez se acopla al indicador, en un Material de Referencia Certificado (MRC), específicamente una solución de referencia, con un valor de conductividad conocido y certificado. Luego se comparan los valores de conductividad brindados por el fabricante en el MRC para una temperatura determinada con el valor de conductividad que señala el indicador/conductímetro.

Para el caso de la temperatura, en el mismo MRC que se introduce el electrodo se introduce un termómetro, o cualquier otro patrón certificado, y se compara el valor de temperatura visualizado por el conductímetro con el valor de temperatura indicado por el termómetro.

En el caso del procedimiento para la calibración del indicador se desmonta el electrodo y se conectan patrones de impedancia (en el orden de  $\text{M}\Omega$ ) en ese mismo puerto de entrada (4). Se debe destacar que la conductancia (G) se define como el inverso de la resistencia eléctrica (R) entre dos electrodos de una solución (8, 9). Mientras que la conductividad (C) es proporcional a la multiplicación de G por la constante de celda k (10, 11).

En la calibración del indicador, específicamente del canal de conductividad, se configura el indicador para la medición de impedancia (si la medición de impedancia es correcta, se sobreentiende que la de conductividad está bien porque es el mismo canal de medición y ambas magnitudes son inversamente proporcionales).

Luego se compara el valor nominal del patrón de impedancia con el visualizado por el conductímetro. Por último, para la calibración del indicador para temperatura, típicamente estas mismas resistencias

patrones traen también valores resistivos equivalentes para determinadas temperaturas, se debe recordar la relación lineal que existe entre la impedancia y la medición y compensación de temperatura, por lo que se procede igual que la calibración para conductividad y se comparan estos valores de resistencia equivalentes con los mostrados por el conductímetro.

### Material de Referencia Certificado (MRC)

El valor nominal de conductividad electrolítica para la solución de referencia es  $74 \mu\text{S}/\text{cm} \leq \pm 0,7\%$  para  $25^\circ\text{C}$ . Algunas de las especificaciones de esta solución de calibración, a partir de su certificado, son:

- Valor real:  $74,009 \mu\text{S}/\text{cm}$
- Exactitud:  $0,7\%$  para  $25^\circ\text{C}$
- Incertidumbre expandida:  $\pm 0,296\%$  a  $25 \pm 0,02^\circ\text{C}$ .

### Termómetro Digital

El termómetro a utilizar es suficiente que tenga una resolución de  $0,1^\circ\text{C}$ , pues la tabla de referencia de temperatura para la comparación del MRC brinda los valores de temperatura con esa misma resolución (dígase un lugar significativo después de la coma). A continuación se exponen las fuentes de incertidumbre del termómetro modelo 4352:

- Exactitud:  $\pm 0,2^\circ\text{C}$
- Resolución:  $0,1^\circ\text{C}$

Para calibración del termómetro se utiliza el calibrador 1560 Black Stack, una sonda RTD modelo 5614 (sensor Pt 100) y un Baño serie ETC 400 para generar temperatura, tanto a la RTD conectada al calibrador como al termómetro en cuestión. Dicho baño no aporta incertidumbre al procedimiento de calibración del termómetro, pues se utiliza solo para generar una temperatura determinada, solo será crítico en la calibración la lectura de temperatura en el calibrador y el termómetro digital.

### Calibrador del termómetro (captador de señales termométricas)

El calibrador que se utiliza en el CIM es el 1560 Black Stack, que simula gran variedad de sensores: PRTs o RTD, termistores, termopares, etc. Su objetivo primario es la medición de temperatura con alta resolución (se conecta una Sonda RTD por el canal 1 del módulo RTD). Sus variables metrológicas son (12):

- Resolución:  $0,0001^\circ\text{C}$
- Exactitud (Módulo 2562/68):  $\pm 0,01^\circ\text{C}$

### Sonda RTD

La sonda RTD que se utiliza para la calibración del termómetro presenta una excelente exactitud en sus mediciones. El modelo de la sonda RTD es el 5614. Sus especificaciones metrológicas son (13):

- Histéresis:  $< 0,01^\circ\text{C}$
- Efecto de inmersión:  $< 0,005^\circ\text{C}$
- Exactitud:  $\pm 0,018^\circ\text{C}$
- Deriva:  $\pm 0,01^\circ\text{C}$
- UE:  $\pm 0,033^\circ\text{C}$

Para la evaluación de la incertidumbre se utilizó el valor correspondiente a  $25^\circ\text{C}$  que es el más próximo a la temperatura ambiente del local donde se realiza la calibración, la incertidumbre expandida para este valor es de  $33 \text{ mK}$ .

### Set de patrones de impedancia

El patrón que se utiliza para la calibración del indicador en los sistemas de producción de aguas en EPOVAC es el modelo es el 1864/1865 con sensor Pt1000 y que contiene el kit completo de calibración (1864-01,-02,-03). Sus fuentes de incertidumbre a partir de su certificado de calibración son:

Exactitud:  $\pm 0,08\%$

#### 1864-01

- Temp ( $104,0^\circ\text{C}$ ):  $1,40022 \text{ k}\Omega$ . UE:  $\pm 2 \times 10^{-6}$
- R:  $4 \text{ M}\Omega$ . UE:  $\pm 0,003 \text{ M}\Omega$

#### 1864-02

- Temp ( $0,0^\circ\text{C}$ ):  $1 \text{ k}\Omega$  y UE:  $\pm 10^{-6} \text{ k}\Omega$
- R:  $100 \text{ k}\Omega$ . UE:  $\pm 0,001 \text{ k}\Omega$

#### 1864-04

- Temp ( $25,0^\circ\text{C}$ ):  $1,09735 \text{ k}\Omega$ . UE:  $\pm 10^{-6} \text{ k}\Omega$
- R:  $1,8 \text{ M}\Omega$ . UE:  $\pm 0,002 \text{ M}\Omega$

### Incertidumbre y Evaluación de la Conformidad

Para el cálculo de la incertidumbre en la calibración de los canales de conductividad del PW y WFI en las plantas de producción de productos inyectables del CIM se utiliza la evaluación Tipo B, es decir, se evalúa

con una estimación xi de un argumento  $X_i$  que no se obtuvo de observaciones repetidas, la varianza estimada asociada  $u^2(x)$  o la incertidumbre estándar  $u(x_i)$  se evalúan mediante juicios y criterios científicos basados en toda la información disponible sobre la variabilidad de  $X_i$  (14-16).

Esta evaluación se fundamenta en el cúmulo de conocimientos científico-técnicos o datos de importancia y experiencia que permita determinar distribuciones de probabilidades a priori.

En la Tabla 1 se muestran las distintas definiciones o aproximaciones matemáticas para cada caso en el análisis metrológico y de incertidumbre, en el caso particular del parámetro *Resolución* su aproximación es rectangular o uniforme, la *Resolución* del instrumento digital dada por el valor del último dígito del indicador es  $\delta x$ , y se expresa como la varianza de la distribución  $u^2 = (\delta x)^2/12$ , esta expresión brinda la incertidumbre aportada por la *Resolución*, en este caso en particular la resolución del indicador del conductímetro.

Cada incertidumbre se puede determinar a partir de una aproximación, en algunos casos se predefine y es obligatorio el uso de cada cual, en este estudio se asume que la distribución a priori para el análisis de la incertidumbre en la calibración del conductímetro en línea será la rectangular, pues es el caso más crítico o el peor resultado a analizar y nos permite un diagnóstico completo, considerando las peores consecuencias, la Figura 1a ilustra la distribución más utilizada y su respectiva aproximación matemática, mientras que la 1b representa una distribución normal (14), utilizada específicamente para el análisis de la repetibilidad.

La evaluación de la incertidumbre del mensurando  $Y$  conduce a una evaluación de su *Incertidumbre Típica Combinada*  $u_c(y)$ . Esta evaluación se puede efectuar utilizando la Ley de Propagación de las Incertidumbres basada en una aproximación en serie de Taylor de primer orden de  $Y = f(X_1, X_2 \dots X_N)$  (16).

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

Donde:

$u_i^2(y) = c_i^2 u^2(x_i)$ ,  $u_i^2$  son las contribuciones de las varianzas de cada magnitud de entrada al sistema de medición.

Mientras:

$c_i = \frac{\delta f}{\delta x}$ ,  $c_i$  es el coeficiente de sensibilidad, el cual es numéricamente calculado sustituyendo

$c_i^2 u^2$  por  $Z_i$ .

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

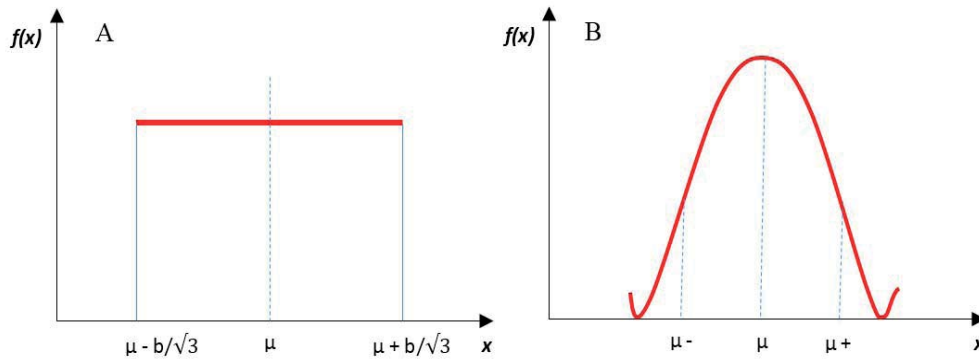
Las derivadas parciales ( $\delta f/\delta x$ ) de entrada son iguales a las de salida para  $X_i = x_i$  (en la práctica, las derivadas parciales se estiman mediante

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

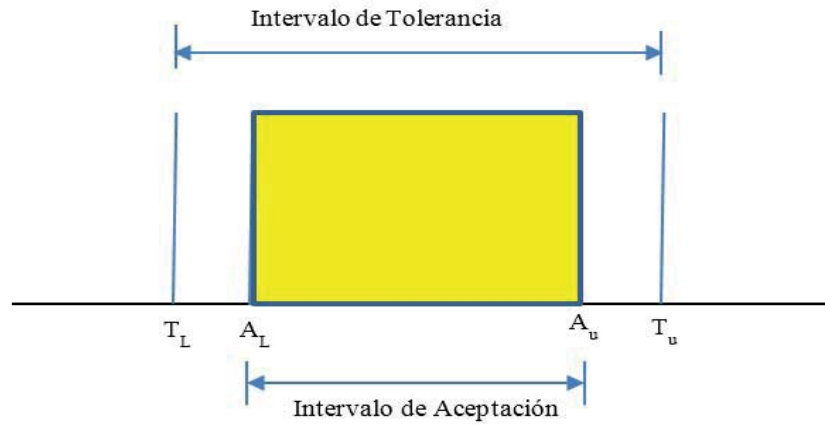
**Tabla 1.** Distribuciones para evaluación Tipo B.

Información sobre la Magnitud	Distribución de probabilidades asumida	u (xi)
Certificado de calibración del instrumento o MRC. Expresa una incertidumbre U igual a k-veces la desviación típica Hay dos oportunidades de tres que el valor de Xi esté en el intervalo de -b a +b. Los valores son más probable en la cercanía la valor promedio La probabilidad de que el valor de Xi esté en el intervalo de -b a +b es igual a 1 y de que esté afuera es 0 Es equiprobable en cualquier punto del intervalo	La asumida por el firmante del certificado, o el fabricante  Distribución normal  Distribución uniforme	U/K*  b  b/(√3)

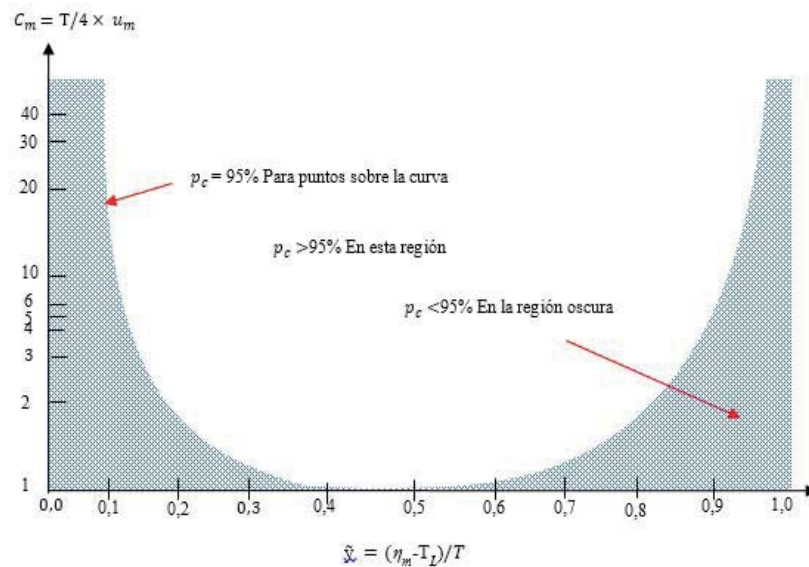
\* K es el factor de cobertura.



**Fig. 1.** Evaluación de la incertidumbre estándar un argumento a partir de una aproximación a priori (Tipo B). a) Distribución rectangular y b) Distribución normal.



**Fig. 2.** Intervalo de Aceptación (IA) y Límites de Tolerancia (T).



**Fig. 3.** Curva que separa las regiones de Conformidad y No Conformidad con un nivel de confianza de un 95%, definiendo los Intervalos de Aceptación.



Resumiendo: se mide el cambio en  $Y$  producido por un cambio en una  $X_i$  particular, manteniéndose constantes a las demás varianzas, si se aplica la derivada parcial a un modelo de calibración bajo el principio anterior y se demuestra la no correlación en sus entradas; quedará definida la siguiente ecuación:

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

Adaptando la ecuación al procedimiento de calibración existente en el CIM se obtendría la incertidumbre combinada final:  $u_{total} = (u_{patron}^2 + u_{instrumento}^2 + u_{PC}^2 + u_{CA}^2 + u_{PD}^2 + u_{operador}^2)^{1/2}$ . En donde PC-procedimiento de calibración, CA-condiciones ambientales y PD-procesamiento de datos. Una vez definidas cuantitativamente las fuentes de incertidumbre típicas y combinada se realiza la evaluación de la Conformidad.

En la evaluación de la Conformidad se deben determinar los límites de aceptación del producto y/o servicio de aseguramiento. Estos límites pueden responder a requisitos de calidad puramente o a requisitos regulatorios, la evaluación de la conformidad es básicamente toda actividad relativa a la determinación directa e indirecta del cumplimiento de los requisitos pertinentes.

La declaración de Conformidad hay que describirla en términos de una inferencia probabilística de que la misma es cierta o falsa. Los requisitos a cumplir, típicamente, adquieren la forma de uno o más *Límites de Tolerancia* (T) que definen el intervalo de valores permisibles para la operación de un instrumento de medición determinado se aprecian en la Figura 2 (14).

La Capacidad de Medición  $C_m$  de la calibración se define como:

$$C_m = \frac{T}{4 \times u_m}$$

Siendo  $T$  el intervalo de tolerancia y  $u_m$  la incertidumbre típica asociada a cada proceso. El intervalo  $[y-2u_m;$

$y+2u_m]$  debe contener una fracción importante de la distribución de los valores que razonablemente pueden atribuirse a  $Y$  (14). A partir de aquí se define un nuevo término  $\tilde{y}$  que caracteriza la cercanía de la medición a los límites de tolerancia de la misma. Para un valor medido  $\eta_m$  en el intervalo de tolerancia,  $\tilde{y}$  se encuentra en el intervalo  $0 \leq \tilde{y} \leq 1$ . Conociendo el índice de capacidad  $C_m$  se puede calcular  $\tilde{y}$  a partir de la curva descrita en la Figura 3.

La distribución posterior a la medición para el mensurando  $Y$  se toma como la normal de la función de densidad de probabilidad  $\phi(\eta; \eta_m, u^2m)$  (14).

### Resultados

Una institución como el CIM está obligada a cumplir con las entidades regulatorias para ello requiere de una evaluación de incertidumbre robusta y bien conceptualizada. Siguiendo con los preceptos de la evaluación Tipo B, los aportes a la incertidumbre de las condiciones ambientales, procesamiento de los datos (cálculos) y las del operador son cuantitativamente despreciables respecto a las demás fuentes y no influyen de forma prácticamente en la incertidumbre combinada en la calibración de cada magnitud del canal de conductividad.

A partir de las fuentes de incertidumbre identificadas para cada elemento y como se menciona con anterioridad de acuerdo con la USP y la EP; el procedimiento de calibración de los conductímetros se divide en 2 partes; calibración del canal completo para el diagnosticar el comportamiento del electrodo y la calibración del indicador, tanto para conductividad como para temperatura. A continuación se muestra la conformación de cada sistema de ecuaciones para el cálculo de las incertidumbres combinadas para el canal completo de conductividad (Tabla 2), para el canal completo de temperatura (Tabla 3), para el indicador de conductividad (Tabla 4) y para el indicador de temperatura (Tabla 5), respectivamente.

La incertidumbre aportada por la temperatura ( $u_{temp}$ ) debe siempre tenerse en cuenta a la hora de realizar una evaluación de incertidumbre en la medición de

**Tabla 2.** Cálculo de incertidumbre combinada para el canal completo de conductividad.

$u_{canal\_completo\_cond} = (u_{MRC}^2 + u_{sensor}^2 + u_{indicador}^2 + u_{temp}^2)^{1/2}$	$u_{MRC} = (u_{certificado}^2 + u_{exactitud}^2)^{1/2}$
	$u_{sensor} = (u_{exactitud}^2 + u_{repetibilidad}^2)^{1/2}$
	$u_{indicador} = (u_{exactitud}^2 + u_{repet}^2 + u_{resolución\_cond}^2)^{1/2}$

**Tabla 3.** Fuentes de incertidumbre combinada para el canal completo de temperatura.

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

**Tabla 4.** Cálculo de incertidumbre combinada para el indicador de conductividad.

$R_1=4 \text{ M}\Omega$	$u_{\text{ind calib}_1} = (u_{\text{patrón}_1}^2 + u_{\text{ind}_1}^2)^{1/2}$	$u_{\text{patrón}_1} = (u_{E1}^2 + u_{R1}^2)^{1/2}$
		$u_{\text{ind}_1} = (u_{\text{exactR1}}^2 + u_{\text{repetR1}}^2 + u_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$
$R_2=0.1 \text{ M}\Omega$	$u_{\text{ind calib}_2} = (u_{\text{patrón}_2}^2 + u_{\text{ind}_2}^2)^{1/2}$	$u_{\text{patrón}_2} = (u_{E2}^2 + u_{R2}^2)^{1/2}$
		$u_{\text{ind}_2} = (u_{\text{exactR2}}^2 + u_{\text{repetR2}}^2 + u_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$
$R_3=1.8 \text{ M}\Omega$	$u_{\text{ind calib}_3} = (u_{\text{patrón}_3}^2 + u_{\text{ind}_3}^2)^{1/2}$	$u_{\text{patrón}_3} = (u_{E3}^2 + u_{R3}^2)^{1/2}$
		$u_{\text{ind}_3} = (u_{\text{exactR3}}^2 + u_{\text{repetR3}}^2 + u_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$

**Tabla 5.** Cálculo de incertidumbre combinada para el indicador de temperatura.

$T_1=104.0^\circ\text{C}$	$u_{\text{ind temp}_1} = (u_{\text{patrón}_1}^2 + u_{\text{ind}_1}^2)^{1/2}$	$u_{\text{patrón}_1} = (u_{E1}^2 + u_{R1}^2)^{1/2}$
		$u_{\text{ind}_1} = (u_{\text{exactT1}}^2 + u_{\text{repetT1}}^2 + u_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$
$T_2=0.0^\circ\text{C}$	$u_{\text{ind temp}_2} = (u_{\text{patrón}_2}^2 + u_{\text{ind}_2}^2)^{1/2}$	$u_{\text{patrón}_2} = (u_{E2}^2 + u_{R2}^2)^{1/2}$
		$u_{\text{ind}_2} = (u_{\text{exactT2}}^2 + u_{\text{repetT2}}^2 + u_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$
$T_3=25.0^\circ\text{C}$	$u_{\text{ind temp}_3} = (u_{\text{patrón}_3}^2 + u_{\text{ind}_3}^2)^{1/2}$	$u_{\text{patrón}_3} = (u_{E3}^2 + u_{R3}^2)^{1/2}$
		$u_{\text{ind}_3} = (u_{\text{exactT3}}^2 + u_{\text{repetT3}}^2 + u_{\text{resolución}}^2)^{1/2}$

conductividad, pues al aumentar la temperatura aumenta la conductividad, por lo que el comportamiento de la variable temperatura condiciona la conductividad. Este aporte a la incertidumbre por parte de la temperatura no es más que la mayor diferencia de conductividad para un cambio de temperatura igual a la resolución del instrumento. Para conocer la incertidumbre aportada por la temperatura se determina cual es la máxima variación de conductividad para la resolución del instrumento, a partir de la tabla indicada por el MRC, que es donde se introduce el sensor.

Es decir; la temperatura indicada en la tabla del MRC aumenta en  $5^\circ\text{C}$  aproximadamente, para temperatura ambiente este aumento de  $5^\circ\text{C}$  significa un aumento en la conductividad de aproximadamente  $7 \mu\text{S/cm}$ , conociendo esta razón de incremento, se calcula proporcionalmente, que incremento de conductividad

hay para la resolución del instrumento cuando mide temperatura ( $0,01^\circ\text{C}$ ):

$$\frac{5^\circ\text{C}}{0,01^\circ\text{C}} = \frac{7 \mu\text{S/cm}}{Temp}$$

Por lo que  $Temp = 0,014 \mu\text{S/cm}$ , comparado con la incertidumbre aportada por el MRC, el sensor y el indicador es despreciable.

Al ser la incertidumbre una desviación típica, el intervalo en donde se encuentren los posibles valores de temperatura será el mismo independientemente de la unidad de medida, es decir, la incertidumbre expandida de  $33 \text{ mK}$  equivale a la propia incertidumbre en grado Celsius ( $0,033^\circ\text{C}$ ), la incertidumbre representa lo mismo cuando corresponde a la misma magnitud física. Esta incertidumbre será a su vez la del canal completo

**Tabla 6.** Capacidad de medición e intervalos de aceptación de la calibración del canal de conductividad para una probabilidad de la conformidad mayor o igual al 95%.

Magnitud	Tolerancia	$U_E$	$C_m$	IA (%)
Canal-Conductividad (74,009 $\mu\text{S/cm}$ )	$\pm 2\%$ ( $\pm 1,4802$ ) (72,529 – 75,489)	$\pm 1,2279$	1,21	40 – 60 (73,7132 – 75,3050)
Canal completo Temperatura (25°C)	$\pm 2\%$ ( $\pm 0,5000$ ) (24,500 – 25,500)	$\pm 0,4720$	1,06	49 – 51 (24,7450 – 25,255)
Indicador-Conductividad Para $R_1$ (4 M $\Omega$ )	$\pm 2\%$ ( $\pm 0,0020$ ) (0,098 – 0,102)	$\pm 0,0258$	3,10	15 – 85 (3,9440 – 4,0560)
Indicador-Conductividad Para $R_2$ (0.1M $\Omega$ )	$\pm 2\%$ ( $\pm 0,0020$ ) (0,098 – 0,102)	$\pm 8,4 \times 10^{-4}$	2,36	20 – 80 (0,0988 – 0,1012)
Indicador-Conductividad Para $R_3$ (1.8 M $\Omega$ )	$\pm 2\%$ ( $\pm 0,036$ ) (1,764 – 1,836)	$\pm 0,0113$	3,16	15 – 85 (1,7748 – 1,8252)
Indicador $T_1$ (1.40022 k $\Omega$ )	$\pm 2\%$ ( $\pm 0,0280$ ) (1,372 – 1,428)	$\pm 0,0085$	3,33	12 – 88 (1,3789 – 1,4215)
Indicador $T_2$ (1 k $\Omega$ )	$\pm 2\%$ ( $\pm 0,0200$ ) (0,980 – 1,020)	$\pm 0,0062$	3,23	13 – 87 (0,9852 – 1,0148)
Indicador $T_3$ (1.09735 k $\Omega$ )	$\pm 2\%$ ( $\pm 0,0219$ ) (1,0755 – 1,1191)	$\pm 0,0068$	3,22	13 – 87 (1,0812 – 1,1134)

(calibrador + sonda RTD) para la calibración del termómetro utilizado.

Aunque el Centro para el Control de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) plantea que los instrumentos de medición deben calibrarse en el intervalo de operación, el estudio de la calibración se realizó basado en un MRC de 74  $\mu\text{S/cm}$ , que no se encuentra en el mismo intervalo, sin embargo su utilización se fundamenta en que el electrodo 243E223 es un electrodo (celda) de cuatro polos y una de las principales ventajas de una celda cuatro polos es que puede calibrarse en intervalos diferentes a los de medición. Por otro lado, la EP exige como caso límite una solución de calibración menor de 1500  $\mu\text{S/cm}$  ( $74 \ll 1500 \mu\text{S/cm}$ ).

Pese a que el valor de conductividad para PW y WFI en el peor caso no excede los 3  $\mu\text{S/cm}$  no se pueden producir materiales de referencia de este orden con una incertidumbre aceptable, en la solución de referencia usada el valor de conductividad debe ser superior al del agua en cuestión, porque una solución de referencia de tan baja conductividad y con una incertidumbre expandida menor del 1% es imposible de lograr, según estudios recientes del NIST (14), por lo que se establece una relación de compromiso de escoger un MRC de valor nominal cercano al valor de conductividad del lazo de la planta de producción de productos inyectables

y con una incertidumbre expandida menor del 1%. Para la calibración del canal completo los índices de capacidad fueron bajos y por consiguiente los intervalos de aceptación pequeños:

1. Para el caso conductividad la mayor contribución de incertidumbre la aporta la exactitud de la constante de celda del electrodo.
2. Para el caso temperatura la mayor contribución de incertidumbre la aporta la exactitud del indicador.

## Conclusiones

Se realizó una amplia revisión bibliográfica de las regulaciones farmacéuticas vigentes relacionadas con los sistemas de generación de aguas farmacéuticas y las mediciones en línea de los parámetros conductividad y temperatura. Además se caracterizaron los sistemas de medición de la conductividad de los sistemas de aguas farmacéuticas de la plantas de producción de productos inyectables y se propusieron modificaciones al procedimiento de calibración del canal de conductividad que complementa y fortalece la exactitud y la precisión de las mediciones.

También se identifican las principales fuentes de incertidumbre en las mediciones del canal de conductividad (ya sea para la medición de temperatura o para la conductividad) de las plantas de generación



de agua purificada y de inyección del CIM y se calcula el aporte de cada una de ellas. Por último, aunque la instrumentación utilizada actualmente es la adecuada, en el caso de la calibración para el canal completo los intervalos de aceptación son estrechos. La sustitución del electrodo por uno de mayor exactitud de la constante de celda permitirá tener un intervalo de aceptación más amplia.

## Referencias

- Bermúdez YH, Rodríguez DE. Calificación de los sistemas de generación, almacenamiento y distribución de agua purificada y agua para inyección del Centro de Inmunología Molecular. La Habana: Facultad de Ingeniería Química, CUJAE; 2006.
- Dalmas P. Conductivity measurement on pure water according to the recommendations of the USP Pharmacopoeia USP24- NF19, International Laboratory News. 2000. Disponible en: [http://www.analytical-chemistry.uoc.gr/files/items/6/618/agwgimometria\\_1.pdf](http://www.analytical-chemistry.uoc.gr/files/items/6/618/agwgimometria_1.pdf).
- Bevilacqua AC. Harmonization of Conductivity Tests for Pharmaceutical Waters. Bedford, MA: Mettler-Toledo Thornton; 1999.
- Braga VM. Conductivity Sensor Calibrations to Meet Water Industry Requirements. Bedford, MA: Mettler-Toledo Thornton; 2004.
- Mettler-Toledo Thornton. UniCond® ISM Sensor Calibrator. Meets Pharmacopoeia Calibration Requirements. Bedford, MA, Estados Unidos: Mettler-Toledo Thornton; 2012.
- Mettler-Toledo Thornton. Conductivity Sensors for M300 & 770MAX. A Comprehensive Series to Meet Industry Requirements in Conductivity/Resistivity Sensors. Bedford, MA: Mettler-Toledo Thornton; 2012.
- Mettler-Toledo Thornton. 200 CR Two-Channel. Conductivity/Resistivity Measurement System. Bedford, MA: Mettler-Toledo Thornton; 2003.
- European Pharmacopoeia 7.0. Strasbourg: Ph. Eur.; 2008. p. 45-135.
- Radiometer Analytical SAS. Conductivity: Theory and Practice. Lyon: Radiometer Analytical SAS; 2004.
- Oficina Nacional de Normalización. NC 841: 2011: Conductímetros — métodos y medios de verificación. La Habana: Oficina Nacional de Normalización; 2011.
- Barron JJ, Ashton C. The Selection, Use, Care and Maintenance of Sensors for Accurate Conductivity Measurement. Shannon: Reagecon Diagnostics Ltd; 2008.
- Fluke Corporation. 1560 Black Stack. Thermometer Readout. User's Guide. Everett, WA: Fluke Corporation; 2012.
- Primo Instruments. Certificate of Calibration. Montreal: Primo Instruments; 2014.
- Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM). Working Group on the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM). JCGM 106:2012. Evaluation of measurement data – The role of measurement uncertainty in conformity assessment. Paris: JCGM; 2012.
- Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM). Working Group on the International Vocabulary of Metrology (VIM). "JCGM 200:2008. "Vocabulario Internacional de Metrología. Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados". Paris: JCGM; 2008.
- Adams TM. A2LA Guide for the Estimation of Measurement Uncertainty In Testing. Frederick, MD: A2LA; 2000.

---

## Conformity evaluation in the calibration of the conductivity measurement channel for pharmaceutical waters

### Abstract

Among critical systems at the Center of Molecular Immunology is the channel of conductivity measurement for both purified water (PW) as for water for injection (WFI). In accordance with the Good Manufacturing Practice compliance, these systems are regularly subjected to validation processes, where the calibration of conductivity channel is a mandatory practice for performance qualification. An equipment or system of measurement to be reliable requires a conformity assessment with a probability greater than or equal to 95%. The compliance in accordance with regulatory requirements and current guidelines conformity assessment in the calibration of PW and WFI system is proposed as a criterion. The calibration procedure and the current international pharmaceutical regulations for water conductivity measuring for injectable products are harmonized. The metrological characteristics are defined, sources of uncertainty are quantified and acceptance intervals are determined, to achieve a probability of the Conformity in the calibration equal to 95% from knowledge of measurement capability, in order to respond to requirements of international regulatory agencies for the biopharmaceutical industry.

**Keywords:** conductivity, calibration, uncertainty, pharmaceutical water.

---