



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

***“VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO
PARA LA DETERMINACIÓN DE METALES
PESADOS EN ESTEVIA POR ICP-MS”***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA:

LORENA JULIETH AGUILAR CERVANTES

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. EN C.A. MARÍA MAGDALENA GARCÍA FABILA



TOLUCA, MEX

AGOSTO 2025

RESUMEN

En la industria farmacéutica, el control de contaminantes como los metales pesados en materias primas de origen vegetal es esencial para garantizar la seguridad del paciente.

En este estudio se validó un método analítico mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) para la determinación de plomo-208, arsénico-75 y tres isótopos de mercurio (199, 200 y 201) en un extracto purificado de *Stevia rebaudiana*. La validación se realizó conforme a los lineamientos de la Guía ICH Q2(R1), evaluando los parámetros de linealidad, exactitud, precisión, límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ). Los resultados obtenidos demostraron que el método es confiable y adecuado para su aplicación en el análisis rutinario de este tipo de matrices.

Este trabajo contribuye al aseguramiento de la calidad en productos farmacéuticos que contienen estevia, reforzando los estándares de seguridad exigidos por la normativa internacional.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	14
1. ANTECEDENTES	16
2. MARCO TEÓRICO	19
2.1. Estevia	19
2.2. Arsénico	24
2.3. Mercurio	24
2.4. Plomo	25
2.5. Espectrómetro de Masa con Plasma Acoplado Inductivamente ICP-Ms.....	25
2.6. Digestión Ácida por Horno de Microondas.....	52
2.7. Parámetros de Validación.....	55
2.8. Objetivo General	61
2.9. Objetivos Específicos	61
3. METODOLOGÍA	63
3.1. Preparación Ácido Nítrico al 2%	64
3.2. Preparación Solución Stock 1.....	64
3.3. Preparación Solución Stock 2.....	65
3.4. Preparación del Stock Estándar Interno	65
3.5. Preparación del Estándar Interno	65
3.6. Preparación de la Adecuabilidad	66
3.7. Preparación del Control.....	66
3.8. Preparación Blanco de Calibración.....	66
3.9. Preparación de la Curva de Calibración	66
3.10. Preparación de Muestras Sin Adición y Con Adición	67
3.11. Solución Blanco de Digestión	68
3.12. Parámetros Instrumentales.....	69

3.13.	Cálculos	79
3.14.	Linealidad del Sistema	83
3.15.	Precisión del Sistema	84
3.16.	Linealidad del Método	86
3.17.	Exactitud	88
3.18.	Límite de Detección y Cuantificación	90
3.19.	Precisión del Límite de Cuantificación	90
3.20.	Precisión del Método (Repetibilidad)	93
3.21.	Precisión Intermedia	94
3.22.	Especificidad	97
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	100
4.1.	Linealidad del Sistema	100
4.2.	Precisión del Sistema	105
4.3.	Linealidad del Método	108
4.4.	Exactitud y Especificidad	116
4.5.	Precisión del Límite de Cuantificación	122
4.6.	Repetibilidad	129
4.7.	Precisión Intermedia	134
5.	CONCLUSIONES	148
	BIBLIOGRAFÍA	150
	ANEXOS	156
	DATOS CRUDOS Y CÁLCULOS LINEALIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA	156
	DATOS CRUDOS Y CÁLCULOS LINEALIDAD, EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO	161
	DATOS CRUDOS Y CÁLCULOS PRECISIÓN DEL LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN ..	168
	DATOS CRUDOS Y CÁLCULOS PRECISIÓN INTERMEDIA	171

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Propiedades Químicas Estevia (American Chemical Society, 2023)</i>	20
<i>Tabla 2. Interferencias Poliatómicas (Nelms, 2005).</i>	46
<i>Tabla 3. Propiedades del Itrio (Y) (Lenntech Tratamiento de agua & purificación, 2025)</i> 47	
<i>Tabla 4. Propiedades del Bismuto (Bi) (National Geographic España, 2025)</i>	48
<i>Tabla 5. Ventajas y desventajas de las técnicas para la determinación de metales (Wilschefski & Baxter, 2019b).</i>	49
<i>Tabla 6. Propiedades físicas generales de los ácidos minerales comunes. (Hu & Qi, 2013)</i>	53
<i>Tabla 7. Curva de Calibración.</i>	67
<i>Tabla 8. Método Horno de Microondas</i>	69
<i>Tabla 9. Límites de Presión y Temperatura</i>	69
<i>Tabla 10. Pasos del Horno de Microondas</i>	70
<i>Tabla 11. Reactivos</i>	70
<i>Tabla 12. Condiciones Instrumentales</i>	71
<i>Tabla 13. Secuencia de Lectura Linealidad del Sistema</i>	83
<i>Tabla 14. Secuencia de Lectura Precisión del Sistema</i>	85
<i>Tabla 15. Especificación Metales Pesados en Estevia</i>	86
<i>Tabla 16. Alícuotas y Concentración de Muestras Adicionadas</i>	86
<i>Tabla 17. Secuencia de Lectura Linealidad del Método.</i>	86
<i>Tabla 18. Especificación Metales Pesados en Estevia</i>	88
<i>Tabla 19. Alícuotas y Concentración de Muestras Adicionadas</i>	89
<i>Tabla 20. Secuencia de Análisis Precisión del Límite de Cuantificación.</i>	91
<i>Tabla 21. Secuencia de Lectura Precisión Intermedia Analista 1</i>	95
<i>Tabla 22. Secuencia de Lectura Precisión Intermedia Analista 2</i>	95
<i>Tabla 23. Esquema de Cálculo de Precisión Intermedia Global</i>	96
<i>Tabla 24. Resultado Linealidad del Sistema para Arsénico 75</i>	100
<i>Tabla 25. Resultado Linealidad del Sistema para Mercurio 199</i>	101

<i>Tabla 26. Resultado Linealidad del Sistema para Mercurio 200</i>	102
<i>Tabla 27. Resultado Linealidad del Sistema para Mercurio 201</i>	103
<i>Tabla 28. Resultado Linealidad del Sistema para Plomo 208</i>	104
<i>Tabla 29. Resultado Precisión del Sistema para Arsénico 75</i>	105
<i>Tabla 30. Resultado Precisión del Sistema para Mercurio 199</i>	105
<i>Tabla 31. Resultado Precisión del Sistema para Mercurio 200</i>	106
<i>Tabla 32. Resultado Precisión del Sistema para Mercurio 201</i>	106
<i>Tabla 33. Resultado Precisión del Sistema para Plomo 208</i>	107
<i>Tabla 34. Resultado Linealidad del Método para Arsénico</i>	109
<i>Tabla 35. Resultado Linealidad del Método para Mercurio 199</i>	111
<i>Tabla 36. Resultado Linealidad del Método para Mercurio 200</i>	112
<i>Tabla 37. Resultado Linealidad del Método para Mercurio 201</i>	114
<i>Tabla 38. Resultado Linealidad del Método para Plomo 208</i>	115
<i>Tabla 39. Resultado Exactitud del Método para Arsénico 75</i>	117
<i>Tabla 40. Resultado de Exactitud del Método para Mercurio 199</i>	118
<i>Tabla 41. Resultado de Exactitud del Método para Mercurio 200</i>	119
<i>Tabla 42. Resultado de Exactitud del Método para Mercurio 201</i>	120
<i>Tabla 43. Resultado de Exactitud del Método para Plomo 208</i>	121
<i>Tabla 44. Límite de detección para Arsénico 75</i>	122
<i>Tabla 45. Límite de cuantificación para Arsénico 75</i>	122
<i>Tabla 46. Límite de detección para Mercurio 199</i>	122
<i>Tabla 47. Límite de cuantificación para Mercurio 199</i>	122
<i>Tabla 48. Límite de detección para Mercurio 200</i>	122
<i>Tabla 49. Límite de cuantificación para Mercurio 200</i>	122
<i>Tabla 50. Límite de detección para Mercurio 201</i>	123
<i>Tabla 51. Límite de cuantificación para Mercurio 201</i>	123
<i>Tabla 52. Límite de detección para Plomo 208</i>	123

<i>Tabla 53. Límite de cuantificación para Plomo 208.....</i>	123
<i>Tabla 54. Resultado de la Precisión del Límite de Cuantificación para Arsénico 75.....</i>	124
<i>Tabla 55. Resultado de la Precisión del Límite de Cuantificación para Arsénico 75.....</i>	125
<i>Tabla 56. Resultado de la Precisión del Límite de Cuantificación para Mercurio 200.....</i>	126
<i>Tabla 57. Resultado de la Precisión del Límite de Cuantificación para Mercurio 201.....</i>	127
<i>Tabla 58. Resultado de la Precisión del Límite de Cuantificación para Plomo 208</i>	128
<i>Tabla 59. Resultado de Repetibilidad para Arsénico 75.....</i>	129
<i>Tabla 60. Resultado de Repetibilidad para Mercurio 199.....</i>	130
<i>Tabla 61. Resultado de Repetibilidad para Mercurio 200.....</i>	131
<i>Tabla 62. Resultado de Repetibilidad para Mercurio 201.....</i>	132
<i>Tabla 63. Resultado de Repetibilidad para Plomo 208.....</i>	133
<i>Tabla 64. Resultado Precisión Intermedia para Arsénico 75.....</i>	136
<i>Tabla 65. Resultado Precisión Intermedia para Mercurio 199.....</i>	139
<i>Tabla 66. Resultado Precisión Intermedia para Mercurio 200.....</i>	141
<i>Tabla 67. Resultado Precisión Intermedia para Mercurio 201.....</i>	144
<i>Tabla 68. Resultado Precisión Intermedia para Plomo 208.....</i>	146
<i>Tabla 69. Datos Crudos (cps) Linealidad y Precisión del Sistema.....</i>	156
<i>Tabla 70. Intensidad Neta Linealidad y Precisión del Sistema</i>	157
<i>Tabla 71. Linealidad del Sistema Arsénico 75</i>	158
<i>Tabla 72. Linealidad del Sistema Mercurio 199.....</i>	158
<i>Tabla 73. Linealidad del Sistema Mercurio 200.....</i>	159
<i>Tabla 74. Linealidad del Sistema Mercurio 201.....</i>	159
<i>Tabla 75. Linealidad del Sistema Plomo 208</i>	160
<i>Tabla 76. Datos Crudos (cps) Linealidad del Método.....</i>	161
<i>Tabla 77. Intensidad Neta Linealidad, Exactitud del Método y Repetibilidad.....</i>	162
<i>Tabla 78. Curva de Calibración (LM, EyR) Arsénico 75</i>	163
<i>Tabla 79. Linealidad del Método Arsénico 75</i>	163

<i>Tabla 80. Curva de Calibración (LM, EyR) Mercurio 199</i>	164
<i>Tabla 81. Linealidad del Método Mercurio 199</i>	164
<i>Tabla 82. Curva de Calibración (LM, EyR) Mercurio 200</i>	165
<i>Tabla 83. Linealidad del Método Mercurio 200</i>	165
<i>Tabla 84. Curva de Calibración (LM, EyR) Mercurio 201</i>	166
<i>Tabla 85. Linealidad del Método Mercurio 201</i>	166
<i>Tabla 86. Curva de Calibración (LM, EyR) Plomo 208</i>	167
<i>Tabla 87. Linealidad del Método Plomo 208</i>	167
<i>Tabla 88. Datos Crudos (cps) Precisión del Límite de Cuantificación</i>	168
<i>Tabla 89. Intensidad Neta Precisión del Límite de Cuantificación</i>	168
<i>Tabla 90. Curva de Calibración PLC Arsénico 75</i>	169
<i>Tabla 91. Curva de Calibración PLC Mercurio 199</i>	169
<i>Tabla 92. Curva de Calibración PLC Mercurio 200</i>	169
<i>Tabla 93. Curva de Calibración PLC Mercurio 201</i>	170
<i>Tabla 94. Curva de Calibración PLC Plomo 208</i>	170
<i>Tabla 95. Datos Crudos (cps) Precisión Intermedia A1 D2</i>	171
<i>Tabla 96. Intensidad Neta Precisión Intermedia A1 D2</i>	171
<i>Tabla 97. Curva de Calibración A1 D2 Arsénico 75</i>	172
<i>Tabla 98. Curva de Calibración A1 D2 Mercurio 199</i>	172
<i>Tabla 99. Curva de Calibración A1 D2 Mercurio 200</i>	172
<i>Tabla 100. Curva de Calibración A1 D2 Mercurio 201</i>	173
<i>Tabla 101. Curva de Calibración A1 D2 Plomo 208</i>	173
<i>Tabla 102. Datos Crudos (cps) Precisión Intermedia A2 D1</i>	174
<i>Tabla 103. Intensidad Neta Precisión Intermedia A2 D1</i>	174
<i>Tabla 104. Curva de Calibración A2 D1 Arsénico 75</i>	175
<i>Tabla 105. Curva de Calibración A2 D1 Mercurio 199</i>	175
<i>Tabla 106. Curva de Calibración A2 D1 Mercurio 200</i>	175

<i>Tabla 107. Curva de Calibración A2 D1 Mercurio 201</i>	<i>176</i>
<i>Tabla 108. Curva de Calibración A2 D1 Plomo 208</i>	<i>176</i>
<i>Tabla 109. Datos Crudos (cps) Precisión Intermedia A2 D2</i>	<i>177</i>
<i>Tabla 110. Intensidad Neta Precisión Intermedia A2D2</i>	<i>177</i>
<i>Tabla 111. Curva de Calibración Arsénico 75 (A2D2)</i>	<i>178</i>
<i>Tabla 112. Curva de Calibración Mercurio 199 (A2D2)</i>	<i>178</i>
<i>Tabla 113. Curva de Calibración Mercurio 200 (A2D2)</i>	<i>178</i>
<i>Tabla 114. Curva de Calibración Mercurio 201 (A2D2)</i>	<i>179</i>
<i>Tabla 115. Curva de Calibración Plomo 208 (A2D2)</i>	<i>179</i>

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<i>Ilustración 1. Estructura Química de Estevia (American Chemical Society, 2023)</i>	<i>20</i>
<i>Ilustración 2. Diagrama Esquemático Espectrómetro de Masas por Plasma Acoplado Inductivamente</i>	<i>25</i>
<i>Ilustración 3. Plasma Formado por Gas Argón (Reddit Chemistry, 2025)</i>	<i>27</i>
<i>Ilustración 4. Esquema de la formación del plasma. A) Se hace pasar un flujo tangencial de gas argón entre el exterior y el medio tubo de la antorcha de cuarzo. B) Se aplica potencia de radiofrecuencia a la bobina produciendo un campo electromagnético. C) Una chispa de alto voltaje produce electrones libres. D) Los electrones libres son acelerados por el campo de radio frecuencia, provocando colisiones y ionización del gas argón. E) El plasma se forma en el extremo abierto de la antorcha. La muestra se introduce en el plasma a través del inyector de muestra.....</i>	<i>28</i>
<i>Ilustración 5. Sistema de Introducción de Muestras</i>	<i>29</i>
<i>Ilustración 6. Nebulizador (Burgener Research, 2025).....</i>	<i>30</i>
<i>Ilustración 7. Formación del aerosol</i>	<i>31</i>
<i>Ilustración 8. Diferentes zonas de temperatura en el plasma</i>	<i>32</i>
<i>Ilustración 9. Mecanismo de conversión de una gota a ion positivo en el ICP-MS</i>	<i>32</i>
<i>Ilustración 10. Cono Muestreador de Níquel (PerkinElmer, 2025c).....</i>	<i>34</i>
<i>Ilustración 11. Cono Skimmer de Níquel (PerkinElmer, 2025a).....</i>	<i>35</i>
<i>Ilustración 12. Cono Hiperskimmer de Níquel (PerkinElmer, 2025b).....</i>	<i>35</i>
<i>Ilustración 13. Cono Muestreador de Platino (PerkinElmer, 2025d)</i>	<i>35</i>
<i>Ilustración 14. Cono Skimmer de Platino (PerkinElmer, 2015).....</i>	<i>36</i>
<i>Ilustración 15. Cuadrupolo</i>	<i>37</i>
<i>Ilustración 16. Celda de Colisión.....</i>	<i>43</i>
<i>Ilustración 17. Rango del límite de detección para las diferentes técnicas de determinación de metales.</i>	<i>50</i>
<i>Ilustración 18. Límites de detección aproximados para el ICP-MS (Olesik, 2013).....</i>	<i>51</i>
<i>Ilustración 19. Vasos Cerrados de Teflón.</i>	<i>54</i>

<i>Ilustración 20. Flujo de Trabajo</i>	63
<i>Ilustración 21. Tiempo de Adquisición</i>	72
<i>Ilustración 22. Parámetros de proceso</i>	75
<i>Ilustración 23. Ecuaciones</i>	77
<i>Ilustración 24. Linealidad del Sistema para Arsénico 75</i>	100
<i>Ilustración 25. Linealidad del Sistema para Mercurio 199</i>	101
<i>Ilustración 26. Linealidad del Sistema para Mercurio 200</i>	102
<i>Ilustración 27. Linealidad del Sistema para Mercurio 201</i>	103
<i>Ilustración 28. Linealidad del Sistema para Plomo 208</i>	104
<i>Ilustración 29. Curva de calibración Arsénico 75</i>	108
<i>Ilustración 30. Linealidad del Método para Arsénico 75</i>	109
<i>Ilustración 31. Curva de Calibración Mercurio 199</i>	110
<i>Ilustración 32. Linealidad del Método para Mercurio 199</i>	110
<i>Ilustración 33. Curva de Calibración Mercurio 200</i>	111
<i>Ilustración 34. Linealidad del Método para Mercurio 200</i>	112
<i>Ilustración 35. Curva de Calibración Mercurio 201</i>	113
<i>Ilustración 36. Linealidad del Método para Mercurio 201</i>	113
<i>Ilustración 37. Curva de Calibración para Plomo 208</i>	114
<i>Ilustración 38. Linealidad del Método para Plomo 208</i>	115
<i>Ilustración 39. Curva de Calibración para Arsénico 75</i>	116
<i>Ilustración 40. Curva de Calibración para Mercurio 199</i>	117
<i>Ilustración 41. Curva de Calibración para Mercurio 200</i>	118
<i>Ilustración 42. Curva de Calibración para Mercurio 201</i>	119
<i>Ilustración 43. Curva de Calibración para Plomo 208</i>	120
<i>Ilustración 44. Curva de Calibración para Arsénico 75</i>	124
<i>Ilustración 45. Curva de Calibración para Mercurio 199</i>	125
<i>Ilustración 46. Curva de Calibración para Mercurio 200</i>	126

<i>Ilustración 47. Curva de Calibración para Mercurio 201</i>	127
<i>Ilustración 48. Curva de Calibración para Plomo 208</i>	128
<i>Ilustración 49. Curva de Calibración para Arsénico 75</i>	129
<i>Ilustración 50. Curva de Calibración para Mercurio 199 (Repetibilidad)</i>	130
<i>Ilustración 51. Curva de Calibración para Mercurio 200 (Repetibilidad)</i>	131
<i>Ilustración 52. Curva de Calibración para Mercurio 201 (Repetibilidad)</i>	132
<i>Ilustración 53. Curva de Calibración para Plomo 208</i>	133
<i>Ilustración 54. Curva de Calibración Arsénico 75 A1 D1 (Precisión Intermedia)</i>	134
<i>Ilustración 55. Curva de Calibración Arsénico 75 A1 D2 (Precisión Intermedia)</i>	135
<i>Ilustración 56. Curva de Calibración Arsénico 75 A2 D1 (Precisión Intermedia)</i>	135
<i>Ilustración 57. Curva de Calibración Arsénico 75 A2 D2 (Precisión Intermedia)</i>	136
<i>Ilustración 58. Curva de Calibración A1 D1 Mercurio 199</i>	137
<i>Ilustración 59. Curva de Calibración A1 D2 para Mercurio 199</i>	137
<i>Ilustración 60. Curva de Calibración A2 D1 para mercurio 199</i>	138
<i>Ilustración 61. Curva de Calibración A2 D2 para Mercurio 199</i>	138
<i>Ilustración 62. Curva de Calibración A1 D1 para Mercurio 200</i>	139
<i>Ilustración 63. Curva de Calibración A1 D2 para Mercurio 200</i>	140
<i>Ilustración 64. Curva de Calibración A2 D1 para Mercurio 200</i>	140
<i>Ilustración 65. Curva de Calibración A2 D2 para Mercurio 200</i>	141
<i>Ilustración 66. Curva de Calibración A1 D1 para Mercurio 201</i>	142
<i>Ilustración 67. Curva de Calibración A1 D2 para Mercurio 201</i>	142
<i>Ilustración 68. Curva de Calibración A2 D1 para Mercurio 201</i>	143
<i>Ilustración 69. Curva de Calibración A2 D2 para Mercurio 201</i>	143
<i>Ilustración 70. Curva de Calibración A1 D1 para Plomo 208</i>	144
<i>Ilustración 71. Curva de Calibración A1 D2 para Plomo 208</i>	145
<i>Ilustración 72. Curva de Calibración A2 D1 para Plomo 208</i>	145
<i>Ilustración 73. Curva de Calibración A2 D2 para Plomo 208</i>	146

INTRODUCCIÓN

La *Stevia rebaudiana* es una planta ampliamente utilizada como edulcorante natural debido a su capacidad para endulzar sin aportar calorías, lo que la convierte en una alternativa atractiva frente a los azúcares tradicionales. En la industria farmacéutica, su uso ha cobrado relevancia como excipiente o ingrediente en formulaciones destinadas a pacientes con restricciones en el consumo de azúcares. Sin embargo, como producto de origen vegetal, puede estar expuesta a contaminantes ambientales, entre ellos los metales pesados, que representan un riesgo significativo para la salud humana debido a su toxicidad, persistencia y capacidad de bioacumulación.

En este contexto, la presente investigación tiene como objetivo validar un método analítico mediante espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) para la determinación de metales pesados en un extracto purificado de estevia. El análisis se centró en la cuantificación de plomo-208 (Pb-208), arsénico-75 (As-75), y tres isótopos de mercurio: Hg-199, Hg-200 y Hg-201, elementos que han sido asociados con efectos adversos sobre la salud incluso a concentraciones muy bajas.

La validación del método se llevó a cabo siguiendo los lineamientos establecidos por la Guía ICH Q2(R1), evaluando parámetros como linealidad, exactitud, precisión, límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ). La elección del ICP-MS se justifica por su alta sensibilidad, especificidad y capacidad para detectar múltiples elementos a niveles traza en matrices complejas como los extractos vegetales.

Este estudio busca contribuir al aseguramiento de la calidad y seguridad de los productos derivados de la estevia, fortaleciendo los controles analíticos en la industria alimentaria y promoviendo la protección del consumidor mediante el cumplimiento de normativas sanitarias vigentes.



ANTECEDENTES



1. ANTECEDENTES

Hoy en día, la obesidad, diabetes y síndrome metabólico se han convertido en problemas de salud pública tales como enfermedades asociadas con un desequilibrio entre la ingesta y el gasto calórico, lo que ha llevado al desarrollo de sustitutos de los edulcorantes hipercalóricos. Aunque la industria alimentaria ha desarrollado muchos edulcorantes artificiales, los consumidores se interesan cada vez más por las alternativas naturales (Ché et al., 2018)

Los endulzantes naturales son una opción al azúcar tradicional, ya que la mayoría de ellos proceden de plantas. Se utilizan como sustitutos del azúcar debido a su baja contribución calórica. Entre los edulcorantes más habituales se encuentra Estevia que es un edulcorante que se deriva de las hojas de la planta Estevia (*Estevia rebaudiana*). Se caracteriza por su intenso dulzor que se debe a la presencia de glucósidos de esteviol en la planta. Estos glucósidos son responsables del sabor dulce y son mucho más dulces que el azúcar. Estevia ha ganado popularidad como alternativa natural (Agulló et al., 2022).

Los edulcorantes al igual que otros excipientes agregados a los alimentos y medicamentos deben ser seguros para el consumo en virtud de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) determina si el ingrediente es seguro para su uso previsto en función de estudios científicos más recientes disponibles, de igual forma la FDA establece el nivel de ingesta diaria admisible (ADI por sus siglas en inglés). La ADI es una estimación de la cantidad de una sustancia presente en los alimentos o agua potable que puede consumirse diariamente durante toda la vida sin que se aprecie un riesgo en su vida (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, 2023).

La FAO/JECFA ha desarrollado especificaciones para las pruebas fisicoquímicas y límites que estevia debe cumplir para ser considerada inocua, incluidas la cantidad máxima permitida de metales pesados tales como plomo, arsénico y mercurio (Perrier et al., 2018). Por esta razón las mediciones de metales pesados deben realizarse utilizando técnicas analíticas que puedan medir concentraciones en el rango de partes por billón o menos. La espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) es una técnica

analítica para el análisis elemental. Se puede medir y cuantificar casi todos los elementos metálicos de la tabla periódica en diferentes tipos de muestras y matrices.

La validación de métodos analíticos persigue el propósito de demostrar que este es apropiado para la tarea en cuestión y ofrece un cálculo fidedigno del valor real de la muestra analizada. El rendimiento del método analítico se probará a través de diferentes pruebas, criterios preestablecidos en función de la especificación de la muestra y tipo de medición a realizar. (Barnett et al., 2013).

MARCO TEÓRICO



2. MARCO TEÓRICO

2.1. ESTEVIA

Estevia y sus glucósidos son cada vez más populares tanto en el mundo de la ciencia, industria alimentaria y farmacéutica. Son utilizados principalmente como edulcorante alternativo debido a su dulzura que es mayor de 100 a 300 veces que la sacarosa. (Ahmad et al., 2020)

Estevia rebaudiana o mejor conocida como hoja de caramelo es un edulcorante sin calorías que se puede utilizar para reducir la ingesta de azúcares añadidos y al mismo tiempo proporciona la satisfacción de disfrutar el sabor de algo dulce. Si bien algunos tipos de edulcorantes de esta categoría se consideran bajos en calorías (aspartame, neotamo, asesulfame k, alitamo, etc.) y suelen denominarse sustitutos del azúcar, edulcorantes de alta intensidad, edulcorantes no nutritivos o edulcorantes bajos en calorías (de Andrade et al., 2024).

Al igual que otros edulcorantes sin calorías, los edulcorantes de estevia son intensamente dulces. Los edulcorantes de estevia varían de 200 y 350 veces más dulces que el azúcar por lo tanto se requieren pequeñas cantidades de edulcorante de estevia para igualar el dulzor proporcionado por el azúcar (Grembecka, 2015).

Estevia se elaboran extrayendo glucósidos de esteviol de las hojas de la planta de estevia y purificándolas para eliminar algunos de los atributos amargos que se encuentran en el extracto crudo que se encuentran en el extracto crudo. Todos los glucósidos de Estevia tienen una columna vertebral básica llamada esteviol. Incluyen compuestos con el esteviósido y muchas formas diferentes de rebaudiósidos, el más común de los cuales es el rebaudiósido A (o reb A). Algunos glucósidos de esteviol también se elaboran mediante procesos llamados bioconversión y fermentación, que permiten un mejor sabor y rebaudiósidos menos amargos como reb M, para ser producido a mayor escala (BeMiller, 2019).

Los glucósidos de esteviol de alta pureza son Generalmente Reconocidos Como Seguros (GRAS por sus siglas en inglés Generally Recognized As Safe) una categoría de proceso de revisión regulatoria utilizada por la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*, 2023).

2.1.1. PROPIEDADES QUÍMICAS

Estevia es un polvo blanco, altamente soluble en agua, etanol, metanol y no es fermentable. Cuando se calientan a 100 C durante 1 h, las soluciones de esteviósido a pH 3-9 muestran poca pérdida de dulzor y ningún cambio a 22 C durante 5 meses. Sin embargo, se produce una descomposición considerable a pH 10. Se ha observado cierta degradación del esteviósido y rebaudiósido en bebidas carbonatadas bebidas carbonatadas acidificadas con ácidos fosfórico y fosfórico y cítrico durante el almacenamiento a 37° C (Glória, 2003). En la ilustración 1 observamos la estructura química que posee la Estevia.

Ilustración 1. Estructura Química de Estevia (American Chemical Society, 2023)

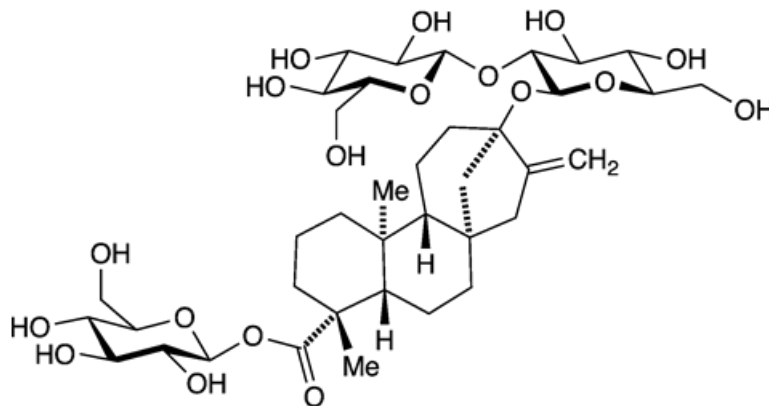


Tabla 1. Propiedades Químicas Estevia (American Chemical Society, 2023)

No. CAS	57817-89-7
Peso Molecular	804.87 g/mol
Formula Empírica	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈
Apariencia	Polvo Blanco
Punto de Fusión	198°C
Solubilidad en agua	≈4 g/L

2.1.2. REGULACIÓN

Estevia está aprobada como edulcorante y aditivo alimentario en más de 130 países. Estas aprobaciones se basaron en amplios estudios sobre la estevia y su impacto en el cuerpo humano. La aprobación de la estevia como edulcorante fue regida por cinco importantes autoridades alimentarias de todo el mundo, entre ellas la FDA estadounidense, la EFSA, el JECFA, la FEMA y la FSSAI.

La FDA regula la Estevia como aditivo alimentario seguro y estableció una ingesta diaria aceptable, que es de 4 mg por kg de peso corporal, esto significa que una persona que pesa 68 kg puede consumir hasta 272 mg por día sin efectos negativos para la salud.

US Food & Drug Administration

- En Estados Unidos, la Food & Drug Administration (FDA) ha concedido a los extractos de glucósidos de esteviol de alta pureza el reconocimiento general de seguridad (GRAS) desde 2009. La organización aún no ha permitido el uso de hojas de **レディック** y extractos crudos para el consumo.

Europe Food Safety Authority (EFSA)

- La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) aprobó el uso de glucósidos de esteviol como aditivo alimentario en 2011. Se considera seguro para todo el mundo, incluidos niños y mujeres embarazadas.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)

- El JECFA, gobernado por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), aprobó los glucósidos de esteviol como aditivos alimentarios seguros y estableció una ingesta diaria admisible (IDA) para los glucósidos de esteviol de 4 mg/kg de peso corporal sobre la base de equivalentes de esteviol.

Flavor Extracts Manufacturers Association (FEMA)

- La FEMA (Asociación de Fabricantes de Extractos de Sabor) de EE.UU. emitió el nivel GRAS (generalmente reconocido como seguro) para los sabores naturales de .

India

- En noviembre de 2015, la Autoridad de Seguridad Alimentaria y Normas de la India (FSSAI) permitió el uso del glucósido de esteviol como edulcorante no nutritivo en productos alimenticios.

2.1.3. METALES PESADOS EN ESTEVIA

El término de metal pesado refiere a cualquier elemento químico metálico que tenga una relativa alta densidad y sea tóxico o venenoso en concentraciones incluso muy bajas. Los ejemplos de metales pesados o algunos metaloides, incluyen el mercurio (Hg), cadmio (Cd), arsénico (As), cromo (Cr), talio (Tl), y plomo (Pb), entre otros (Jadaa & Mohammed, 2023).

Los elementos metálicos no-biodegradables se clasifican en dos categorías: venenosos y metales importantes. Entre los elementos venenosos podemos encontrar al plomo (Pb), arsénico (As) entre otros. Dichos elementos son completamente desfavorables para los seres humanos debido a que no tienen ninguna ventaja bioquímica e independientemente

de su concentración son nocivos a la salud de los seres humanos. En la categoría de elementos importantes encontramos metales como magnesio (Mg) y zinc (Zn) son favorables cuando se encuentran en pequeñas cantidades (Jadaa & Mohammed, 2023).

Los metales pesados se encuentran generalmente como componentes de la corteza terrestre en forma de minerales, sales u otros compuestos. No pueden ser degradados o destruidos fácilmente de forma natural o biológica ya que no tienen funciones metabólicas específicas para los seres vivos (Abollino et al., 2002).

Los metales pesados son peligrosos porque tienden a bioacumularse en diferentes cultivos. La bioacumulación significa un aumento en la concentración de un producto químico en un organismo vivo en un cierto plazo de tiempo, comparada a la concentración de dicho producto químico en el ambiente (Angelova et al., 2004).

La absorción de metales pesados por las plantas es generalmente el primer paso para la entrada de éstos en la cadena alimentaria. La absorción y posterior acumulación dependen en primera instancia del movimiento (movilidad de las especies) de los metales desde la solución en el suelo a la raíz de la planta. En plantas, el concepto de bioacumulación se refiere a la agregación de contaminantes; algunos de ellos son más susceptibles a ser fitodisponibles que otros (Alina Kabata-Pendias, 2010).

Las plantas han desarrollado mecanismos altamente específicos para absorber, translocar y acumular nutrientes (Lasat, 2000); sin embargo, algunos metales y metaloides no esenciales para los vegetales son absorbidos, traslocados y acumulados en la planta debido a que presentan un comportamiento electroquímico similar a los elementos nutritivos requeridos (Lasat, 2000).

Se ha demostrado que la acumulación de metales pesados en el organismo tiene un efecto adverso en la salud humana. Los principales metales pesados pueden causar efectos adversos son el arsénico, plomo, aluminio, hierro, mercurio y cadmio (Balali-Mood et al., 2021).

La EPA ha establecido estándares de seguridad para más de 80 contaminantes que pueden encontrarse en el agua y presentan un riesgo a la salud humana (EPA, 2007). Estos contaminantes se pueden dividir en dos grupos de acuerdo a los efectos que pudiesen causar: efectos agudos y efectos crónicos.

2.2. ARSÉNICO

El arsénico, como metal pesado nocivo, es uno de los principales factores de riesgo para la salud pública. Las fuentes de exposición son laborales o a través de alimentos y agua contaminados (Balali-Mood et al., 2021). El arsénico es un elemento cancerígeno, mutagénico y tóxico bien conocido y se encuentra en el medio ambiente. En el ecosistema terrestre y marino el arsénico inorgánico predomina en el agua y los sedimentos (D'Amore et al., 2023).

El arsénico (As) inorgánico bio-disponible produce toxicidad aguda y la ingestión de dosis altas provoca síntomas gastrointestinales, trastornos de las funciones de los sistemas cardiovascular y nervioso y en último término la muerte. El As es conocido como un agente carcinógeno al que están expuestos numerosos grupos humanos en México y en el resto del mundo y cuya actividad genotóxica ha sido demostrada en grupos de individuos expuestos (Razo et al., 1990). El As y sus compuestos se introducen al organismo principalmente por ingestión, en donde el sistema gastrointestinal absorbe en promedio el 80% del As; esta cantidad es variable según algunas características del compuesto y del individuo.

2.3. MERCURIO

El mercurio (Hg) se encuentra en el aire, el agua y el suelo y existe en tres formas: mercurio elemental o metálico (Hg^0), mercurio inorgánico (Hg^+ , Hg^{2+}) y mercurio orgánico (comúnmente metil o etilmercurio) (Li et al., 2017). Los compuestos de mercurio tienen muchas aplicaciones en la minería, por ejemplo, en la extracción de oro y en algunos procesos industriales (Balali-Mood et al., 2021).

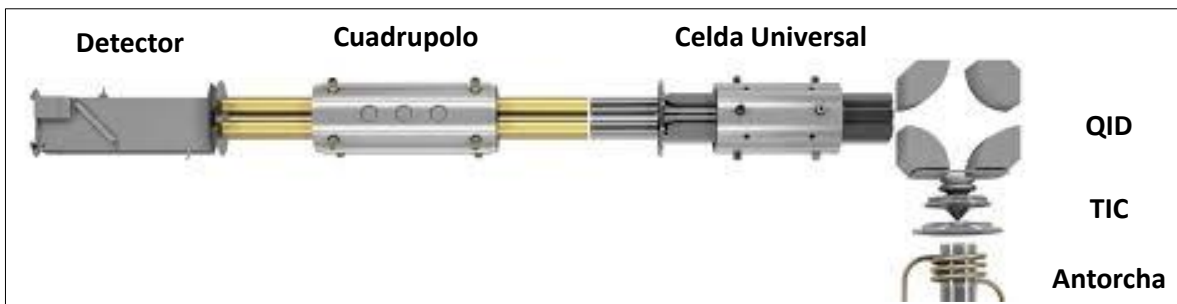
2.4. PLOMO

En el ser humano, el plomo (Pb) puede tener una amplia variedad de efectos biológicos según el nivel y la duración de la exposición. Se han observado efectos en el plano subcelular y efectos en el funcionamiento general del organismo que van desde la inhibición de las enzimas hasta la producción de acusados cambios morfológicos y la muerte. Como resultado de los efectos del plomo en el sistema hematopoyético disminuye la síntesis de hemoglobina y se ha observado anemia en niños a concentraciones de Pb-H superiores a 40 µg/dl (WHO, 1995). Por razones neurológicas, metabólicas y comportamentales, los niños son más vulnerables a los efectos del plomo que los adultos.

2.5. ESPECTRÓMETRO DE MASA CON PLASMA ACOPLADO INDUCTIVAMENTE ICP-MS

ICP-MS por sus siglas en inglés (Espectrometría de Masas por Plasma Acoplado Inductivamente) es una técnica analítica avanzada utilizada para la determinación cuantitativa de trazas de elementos químicos y sus masas isotópicas en una gran variedad de muestras desde agua, alimentos, medicamentos hasta muestras geológicas. En la ilustración 2 se observa los principales componentes del ICP-MS.

Ilustración 2. Diagrama Esquemático Espectrómetro de Masas por Plasma Acoplado Inductivamente



Las gotas finas creadas por el nebulizador pasan a través de una cámara de pulverización antes de entrar en el plasma. Un gran número de gotas pequeñas entran en el plasma mientras se discrimina a las gotas más grandes que pueden crear problemas analíticos si se permite la entrada en el plasma.

El plasma de argón puede alcanzar temperaturas entre los 6500 y los 10000 K y se genera haciendo pasar gas argón a través de la antorcha que es un juego de tubos de cuarzo concéntricos, en un extremo están contenidos dentro de una bobina de radio frecuencia. La energía suministrada a la bobina por un generador de radio frecuencia se acopla con el gas argón para producir el plasma. El plasma seca el aerosol, disocia las muestras y luego elimina un electrón de los componentes, formando así iones cargados positivamente (Beauchemin, 2016a).

La región de la interfaz donde se producen los iones presenta ambivalencia de temperaturas, mientras la antorcha alcanza altas temperaturas, el otro lado de la interfaz está a temperatura ambiente.

Dentro del ICP se presenta una diferencia de presión entre la antorcha que está a presión atmosférica mientras que el espectrómetro de masas se encuentra en condiciones de alto vacío, para solucionar este problema algunos equipos usan una serie de conos dos o tres para orientar los iones a medida que ingresan a una región de alto vacío y enfocarlos en la celda de colisión o directamente en el espectrómetro de masas, dependiendo del modo de análisis o modelo del equipo. Los equipos actuales cuentan con una celda de reacción o colisión ubicada entre los elementos ópticos iónicos y el espectrómetro de masas para reducir las interferencias poliatómicas (Todolí, 2019).

La mayoría de los sistemas ICP-MS comerciales emplean un cuadrupolo que escanea rápidamente el rango de masas. En cualquier momento dado, solo se permitirá una relación carga-masa pasar a través del espectrómetro de masas desde la entrada hasta la salida (Vincent, 2015).

Al salir del espectrómetro de masas, los iones golpean un dinodo de un multiplicador de electrones que sirve como detector. El impacto de los iones libera una cascada de electrones, que se amplifican hasta convertirse en un pulso mensurable. El software compara las intensidades de los pulsos medidos a los de los estándares, que componen el proceso de calibración, para determinar la concentración del elemento.

2.5.1. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

Las muestras líquidas se introducen con la ayuda de sistema compuesto de mangueras y bomba peristáltica, la muestra líquida pasa a través de un nebulizador o micro nebulizador esto varía de acuerdo con la marca del equipo o las aplicaciones con que se esté trabajando, después la muestra es arrastrada por un flujo auxiliar de argón hasta la cámara ciclónica donde la muestra líquida se convierte en un fino aerosol, aproximadamente entre el 2 y el 4% de la muestra será arrastrada al inyector para finalmente ser ionizada por la bala de argón contenida en un campo electromagnético.

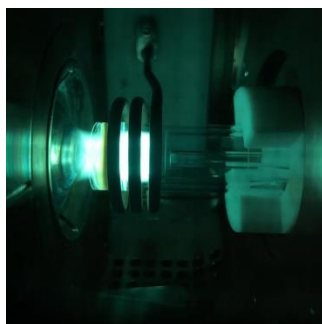
La muestra ionizada pasa por un sistema de tres conos, estos conos extraen y enfocan los iones hacia el deflector para dar una vuelta de 90°, llegando a la celda universal de reacción, donde las interferencias poliatómicas disminuirán o desaparecerán para llegar al centro del análisis que es el cuadrupolo donde se lleva a cabo la separación de las masas desde las más pequeñas como litio hasta las más pesadas como uranio.

A la salida del espectrómetro de masas los iones golpean en un dinodo de un multiplicador de electrones que sirve como detector. El impacto de los iones libera una cascada de electrones que se amplifica hasta convertirse en una señal medible. Mediante un software se hace la comparación de la señal medible en los estándares que componen la calibración contra la señal medible de las muestras para determinar la concentración del elemento.

2.5.2. GENERACIÓN DEL PLASMA

El plasma acoplado inductivamente (ICP) (ilustración 3) se forma por la interacción de un campo magnético generado mediante la corriente de radio frecuencia que pasa a través de una bobina de cobre en un flujo tangencial de gas que fluye a través de la antorcha. Añadiendo una fuente de electrones provenientes de una chispa de alto voltaje, se logra ionizar el gas (El-Sheekh et al., 2023).

Ilustración 3. Plasma Formado por Gas Argón (Reddit Chemistry, 2025)

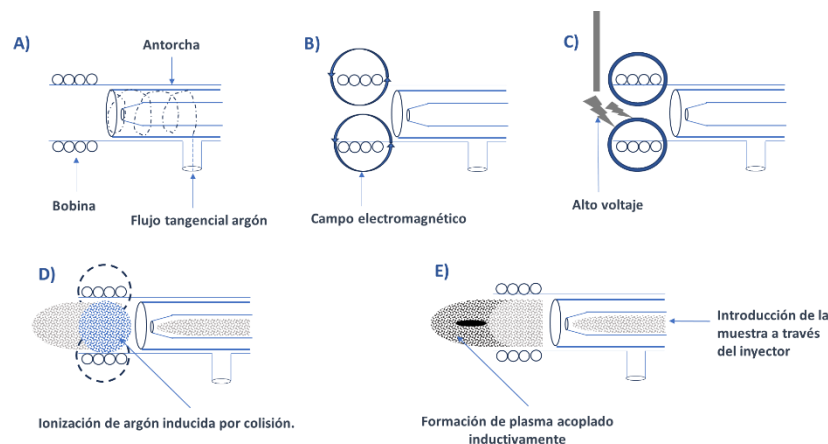


Las propiedades físicas de un plasma como la energía de ionización y la conductividad térmica dependen del gas empleado. Generalmente los gases raros son empleados para generar el plasma dado que emiten solo espectros atómicos en espectrometría de emisión (Makonnen & Beauchemin, 2020).

La función principal de un plasma en ICP-MS es ionizar la muestra. ICP-MS se considera como una técnica de ionización tenaz debido a que atomiza la mayoría de las moléculas de las muestras. El plasma se forma en el extremo de un conjunto de tres tubos de cuarzo concéntricos denominados coloquialmente como antorcha (Wilschefski & Baxter, 2019).

En la ilustración 4 se observa como el plasma es generado por un flujo de un gas inerte, de bajo costo, típicamente argón por a través de una bobina de inducción refrigerada por agua o una mezcla de glicol-agua, la cual tiene un campo de alta frecuencia (aproximadamente 27MHz) corriendo a través de ella. La corriente alterna en la bobina tiene asociada un campo magnético cambiante que induce un cambio en el campo eléctrico. El gas que fluye se siembra con electrones por medio de una bobina de Tesla. Estos electrones sufren una aceleración por un campo electromagnético obteniendo la energía necesaria para excitar y ionizar (Bonchin et al., 2016).

Ilustración 4. Esquema de la formación del plasma. A) Se hace pasar un flujo tangencial de gas argón entre el exterior y el medio tubo de la antorcha de cuarzo. B) Se aplica potencia de radiofrecuencia a la bobina produciendo un campo electromagnético. C) Una chispa de alto voltaje produce electrones libres. D) Los electrones libres son acelerados por el campo de radio frecuencia, provocando colisiones e ionización del gas argón. E) El plasma se forma en el extremo abierto de la antorcha. La muestra se introduce en el plasma a través del inyector de muestra.



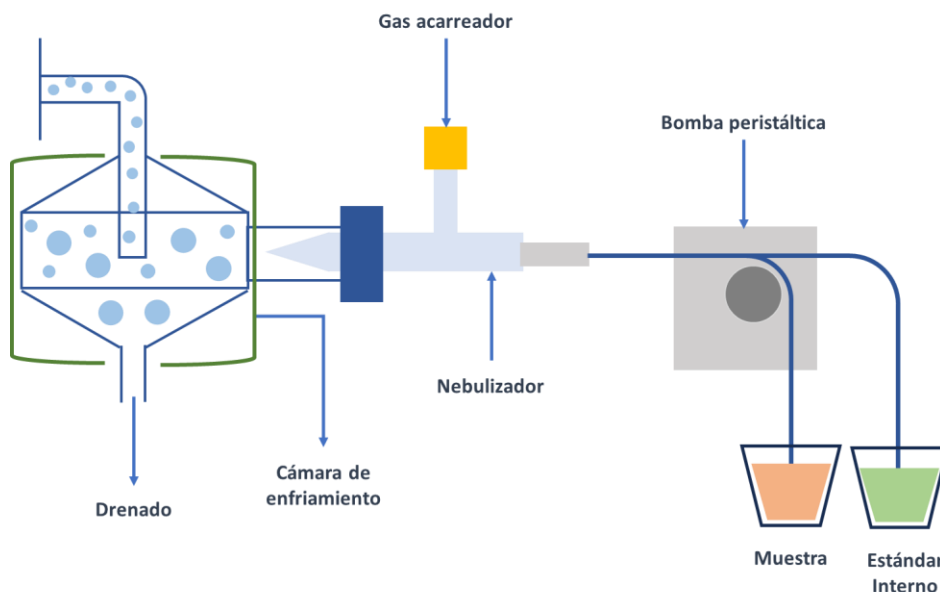
El movimiento de iones y electrones en la antorcha genera una colosal cantidad de calor, dicha cantidad puede alcanzar una temperatura de hasta 10,000° kelvin un poco más caliente que la superficie del sol (Wilschefski & Baxter, 2019a).

2.5.3. SISTEMA DE INTRODUCCIÓN DE MUESTRAS

El estado del sistema de introducción de muestras tiene un alto impacto en la sensibilidad y precisión del análisis, particularmente cuando se miden elementos en bajas concentraciones. Se debe garantizar condiciones adecuadas de limpieza para el sistema de introducción de muestras y realizar el mantenimiento adecuado.

En el sistema de introducción de muestras (ilustración 5), la solución muestra mediante una bomba peristáltica ingresa al nebulizador, donde el líquido se convierte un fino aerosol utilizando un flujo de gas argón. El aerosol pasa a través de una cámara de nebulización, donde las gotas de mayor tamaño son eliminadas mientras que las gotas de menor tamaño son acarreadas por el flujo del gas argón hasta la antorcha donde serán ionizadas.

Ilustración 5. Sistema de Introducción de Muestras



La bomba peristáltica ayuda a entregar un volumen determinado de la solución muestra al nebulizador. De igual forma permite introducir un flujo uniforme y constante de la solución

muestra en el nebulizador. La bomba peristáltica puede girar a alta velocidad para suministrar líquido rápidamente para la introducción de la muestra y la limpieza posterior al análisis. La bomba peristáltica puede contener varias mangueras y usarse para suministrar la solución muestra como el estándar interno al realizar análisis cuantitativos con corrección basada en estándar interno.

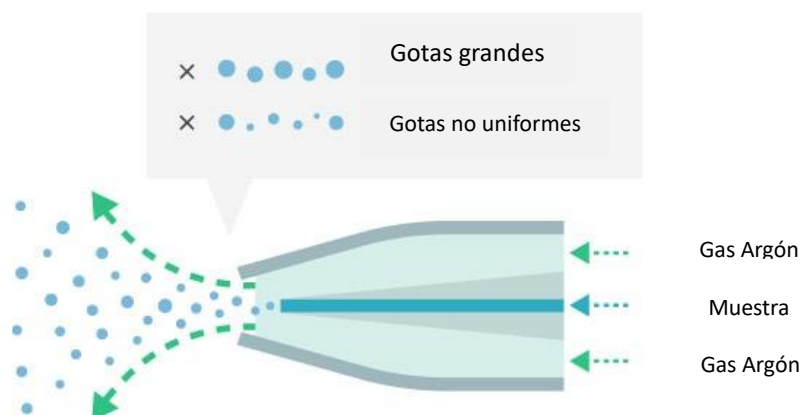
El nebulizador (ilustración 8) es responsable de convertir la solución de muestra en una fina niebla. Los nebulizadores concéntricos se utilizan normalmente para la introducción de muestras en ICP-MS. En un nebulizador concéntrico, el tubo de suministro de muestra se encuentra dentro del tubo de suministro de gas de acarreo (Beauchemin, 2016b).

Ilustración 6. Nebulizador (Burgener Research, 2025)



El diámetro de los tubos de muestra y gas portador se estrecha en la punta del nebulizador y permite el flujo debido al efecto Venturi. La solución de muestra que ingresa al nebulizador se rompe en gotas por la presión del gas argón y se rocía desde el nebulizador como una fina niebla. Las partículas de mayor diámetro al diámetro del tubo de suministro de muestra provocan obstrucciones e impiden la formación de una buena pulverización. Los sólidos en suspensión deben eliminarse antes de introducir la solución muestra (Beauchemin, 2016b).

Ilustración 7. Formación del aerosol



El aerosol (ilustración 7) formado por el nebulizador contiene grandes partículas de aerosol. La cámara de pulverizado elimina las partículas grandes del aerosol garantizando un análisis estable. Cuando se utiliza una cámara ciclónica tipo tornado, el nebulizador se coloca tangencial a la cámara y el aerosol formado previamente se transporta a través de la cámara con un movimiento circular. Las grandes partículas de aerosol chocan con la pared de la cámara de rociado, cayendo por gravedad al desagüe. El gas argón transporta las partículas más pequeñas del aerosol. Enfriar la cámara de ciclónica puede mejorar significativamente el desempeño del análisis.

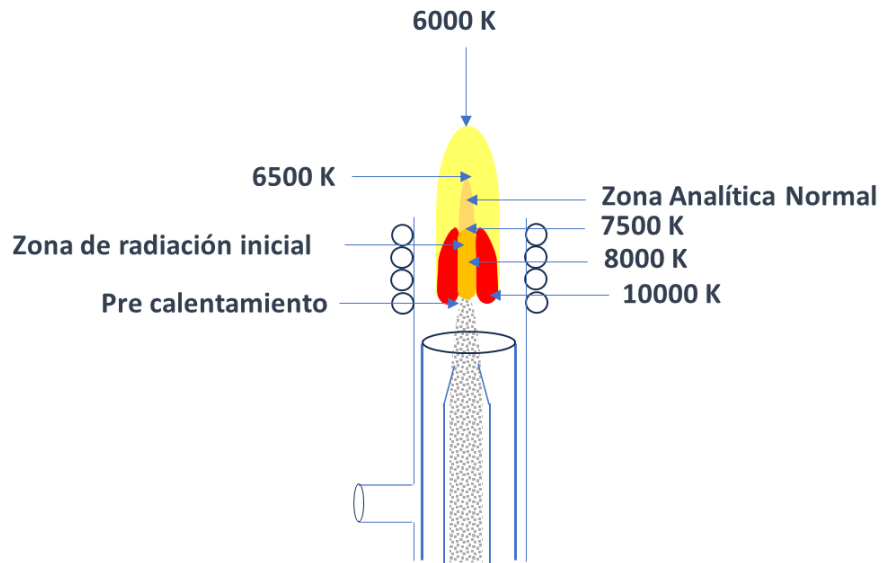
Cuando las gotas ingresan al plasma a una velocidad de varios millones por segundo, pasan por tres procesos principales: desolvatación, volatilización y atomización antes de alcanzar la ionización. Desolvatación es la evaporación del disolvente de las gotas que conduce a una suspensión de un aerosol seco. Durante el proceso de evaporación, las gotas y las partículas secas están rodeadas por una nube de vapor de solvente. Cuando los solventes se evaporan permanecen cerca de su punto de ebullición. La volatilización produce la conversión del aerosol seco en gas o vapor.

Dos mecanismos de transferencia están involucrados: transferencia de calor del plasma que conduce a la ebullición superficial, seguido de una transferencia de masa de las gotas o partículas. Un sistema ideal de introducción de muestras debería conducir a una desolvatación y volatilización completa en el plasma. La eficiencia de la transferencia de calor del plasma a las gotas está íntimamente relacionada con la potencia con que llega la muestra y el tiempo de residencia de las gotas (Thomas, 2004).

2.5.4. IONIZACIÓN DE LA MUESTRAS

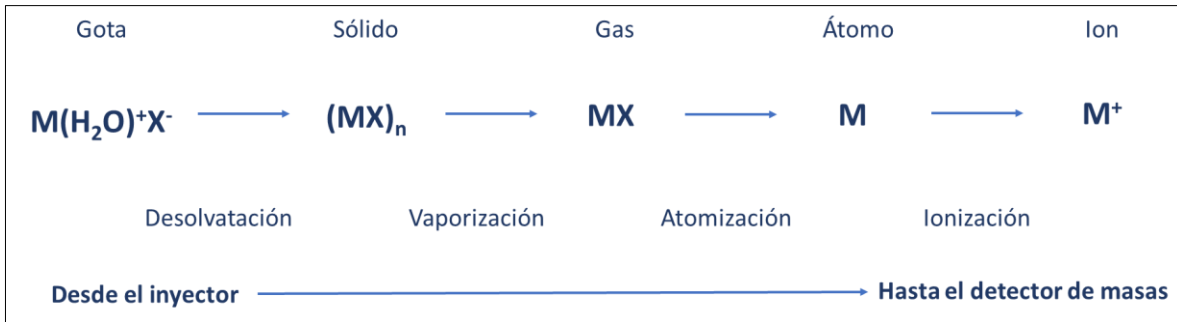
El corazón de la espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente reside en la formación de iones a analizar. Es importante entender las diferentes zonas de calentamiento dentro del plasma ver ilustración 8.

Ilustración 8. Diferentes zonas de temperatura en el plasma



El aerosol ingresa al inyector a través de la cámara de nebulización. Cuando la muestra sale del inyector se mueve a tal velocidad que físicamente perfora un agujero en el centro del plasma. En la ilustración 9 observamos el mecanismo de transformación de una gota en un ion positivo. Luego de pasar por una serie de cambios físicos, comenzando en la zona de precalentamiento, continuando a través de la zona de radiación antes de que finalmente se convierte en un ion cargado positivamente en la zona analítica. Se asume que el elemento existe como una traza de una sal metálica en solución. El primer paso que tiene lugar es la desolvatación de la gota. Una vez eliminada se convierte en una partícula sólida muy pequeña. A medida que la muestra avanza hacia el plasma, la partícula sólida se transforma primero en una forma gaseosa y luego a un átomo en estado fundamental (Nageswaran et al., 2017).

Ilustración 9. Mecanismo de conversión de una gota a ion positivo en el ICP-MS



Después de nebulizar la muestra el llamado aerosol terciario que sale de la cámara de nebulización y es arrastrado por una corriente de gas argón a lo largo del inyector y hacia el plasma. Al llegar a la zona analítica del plasma, la muestra se desolvata, vaporiza, atomiza y ioniza. La mayoría de los elementos forman iones positivos con carga simple, sin embargo, algunos elementos también pueden formar una pequeña fracción de iones con doble carga.

El grado de ionización de un elemento depende de la temperatura del plasma y del potencial de ionización del elemento. Esta relación se describe mediante la ecuación de Saha.

$$\frac{N_{i+1}}{N_i} = \frac{2}{N_e} \frac{U_{i+1}}{U_i} \frac{(2\pi m_e kT)^{3/2}}{h^2} e^{-\frac{(E_{i+1}-E_i)}{kT}}$$

Donde:

N_{i+1} y N_i : son los números de átomos en los estados de ionización $(i + 1)$ y i respectivamente.

U_{i+1} y U_i : describen como se reparte la energía entre los estados de ionización $(i + 1)$ y i respectivamente.

E_{i+1} y E_i : son las energías entre los estados de ionización.

N_e : es el número de electrones

T : es la temperatura

m_e : es la masa del electrón

k : es la constante de Boltzmann

h : es la constante de Planck

A una temperatura determinada el porcentaje de ionización en un plasma de argón disminuye a medida que aumenta el potencial de ionización disminuyendo hasta casi cero en valores superiores de 15.76 eV (el potencial de ionización del propio argón). Afortunadamente, la mayoría de los elementos tienen un primer potencial de ionización mucho menor que el argón, por lo tanto, se ionizan eficazmente en el plasma. ICP-MS es capaz de medir casi todos los elementos de la tabla periódica, una ventaja significativa sobre técnicas como la absorción atómica con flama que lucha con elementos refractarios en forma de óxido debido a las temperaturas más bajas que se encuentran en la flama.

La sensibilidad analítica de un analito en ICP-MS está relacionada con su ionización, así como la abundancia isotópica del isótopo medido. Si bien la detección de iones negativos en otras formas de espectrometría de masas ha demostrado ser particularmente útil para analitos que exhiben una ionización deficiente en modo de iones positivos, este enfoque en ICP-MS no ha tenido éxito (Bulska & Wagner, 2016).

2.5.5. EXTRACCIÓN DE IONES

El rol de la interfaz es transportar los iones eficientemente consistentemente y con integridad eléctrica del plasma que se encuentra a presión atmosférica al espectrómetro de masas que se encuentra a una presión de 10^{-6} torr.

Esto se logra primero dirigiendo los iones hacia la región de interfaz. La interfaz consiste en un par de conos coaxiales de níquel o platino que separan el plasma de la cámara de vacío del espectrómetro de masas. El primer cono que está en contacto con el plasma se llama cono muestreador (ilustración 10) y el segundo se llama cono skimmer (ilustración 11), algunos equipos actuales cuentan con un tercer cono llamado hiperskimmer (ilustración 12). Para reducir los efectos del plasma de alta temperatura en los conos, la carcasa de la interfaz es refrigerado por agua y fabricado con un material que disipe el calor fácilmente como cobre o aluminio (Wilschefski & Baxter, 2019b).

Ilustración 10. Cono Muestreador de Níquel (PerkinElmer, 2025c)



Ilustración 11. Cono Skimmer de Níquel (PerkinElmer, 2025a).



Ilustración 12. Cono Hiperskimmer de Níquel (PerkinElmer, 2025b)



Ilustración 13. Cono Muestreador de Platino (PerkinElmer, 2025d)



Ilustración 14. Cono Skimmer de Platino (PerkinElmer, 2015)



Los iones, fotones y átomos o moléculas neutros se extraen del plasma a la región del interfaz a través de un pequeño orificio en la punta del cono muestreador. Se utiliza una bomba mecánica para mantener presión en la interfaz entre 150 a 300 Pa. A medida que los iones ingresan a esta región de interfaz, la abrupta reducción de la presión provoca una expansión supersónica de los iones, generando el llamado chorro libre. Posteriormente, los iones se extraen a través de un orificio aún más pequeño en el cono skimmer, y hacia la cámara de vacío principal que se mantiene en alto vacío mediante una bomba turbo molecular. A esta presión, los iones pueden ser guiados eficazmente por superficies cargadas. Un fluido refrigerante circula continuamente entre una unidad enfriadora y el instrumento para evitar que los componentes se sobrecalienten (Jakubowski et al., 2011).

2.5.6. SEPARACIÓN DE MASAS

Un cuadrupolo (ilustración) consta de cuatro varillas metálicas cilíndricas o hiperbólicas del mismo longitud y diámetro. Generalmente están hechos de acero inoxidable, oro o molibdeno con un recubrimiento cerámico para resistir a la corrosión (Nageswaran et al., 2017).

Ilustración 15. Cuadrupolo



Un cuadrupolo funciona colocando un campo de corriente continua y una corriente alterna de radiofrecuencia dependiente del tiempo en pares opuestos de las cuatro varillas. Optimizando la relación de corriente alterna y corriente continua para cada par de varillas, los iones de una masa específica pasan a través de las varillas hasta el detector. La polarización positiva o negativa en las varillas dirigirá electrostáticamente al analito de interés por el centro de las cuatro varillas hasta el final, donde emergerá y se convertirá en un impulso eléctrico por el detector. Este proceso se repite para otro analito con una relación masa-carga diferente hasta que se hayan medido todos los analitos en un análisis multielemento. Los pulsos eléctricos son almacenados y contados por analizador multicanal. Este sistema de adquisición de datos multicanal normalmente tiene 20 canales por masa y, a medida que los pulsos eléctricos se cuentan en cada canal, se construye un perfil de la masa en los 20 canales (Olesik, 2013).

2.5.7. DETECCIÓN

Desde su introducción al mercado en la década de los 80s, se ha utilizado una serie de diferentes diseños de detección de iones, siendo los más populares los multiplicadores de electrones para concentraciones bajas y colectores de Faraday para aquellos elementos que se encuentran en altas concentraciones. Actualmente los ICP-Ms son utilizados para el análisis de ultra trazas y emplean un detector de película activa o dinodo discreto. El desempeño de dichos detectores es muy eficiente convirtiendo los iones salientes del cuadrupolo en señales eléctricas (Bulska & Wagner, 2016).

2.5.7.1. CANAL MULTIPLICADOR DE IONES

El canaltrón es un cono de cristal abierto recubierto de un material semiconductor que genera electrones a partir de iones que inciden en su superficie. Para la detección de iones positivos la parte frontal del cono está polarizada a un potencial negativo mientras que el extremo más alejado cerca del colector mientras que el otro extremo cercano al colector se mantiene a tierra. Cuando los iones salen del cuadrupolo se sienten atraídos por el alto potencial negativo del cono. Cuando el ion golpea al cono, se forman uno o más electrones secundarios. El gradiente de potencial dentro del tubo varía según la posición por lo que los electrones secundarios se mueven hacia la parte inferior del tubo. A medida que los electrones pegan en diferentes partes del cono se emiten más electrones secundarios. Dicho proceso se repite muchas veces, dando como resultado un pulso discreto que contiene millones de electrones generados a partir de un ion que golpea primero el cono del detector (Makonnen & Beauchemin, 2020).

El pulso obtenido del cono es censado y detectado por un preamplificador muy rápido para pasar después por discriminador digital y circuitos de conteo que cuenta los pulsos por encima de un cierto valor de umbral. El nivel de umbral debe ser lo suficientemente alto para discriminar los impulsos causados por emisiones no esenciales dentro del tubo, de cualquier fotón extraviado del plasma o fotones generados por iones de rápido movimiento que chocan contra las varillas del cuadrupolo (Thomas R, 2018).

Dada la velocidad con la que llegan los iones al detector, puede que el detector no los maneje de manera eficiente. Esto es causado por los iones que llegan al detector durante el pulso de salida del ion anterior y no ser detectado por el conteo del sistema. Este tiempo muerto como se le conoce, es una limitación fundamental del detector multiplicador y suele ser de 30 a 50 nano segundos dependiendo del sistema de detección. Se debe realizar una compensación en el circuito de medición por este “tiempo muerto” para poder contar el número máximo de iones que llegan al detector (R. Thomas, 2018).

2.5.7.2. MULTIPLICADOR DE ELECTRONES DE DÍNODO DISCRETO

Estos detectores que a menudo se denominan multiplicadores de película activa, funcionan en una manera similar al canaltrón, pero utilizan dínodos discretos para llevar a cabo la multiplicación de electrones. El detector está colocado fuera del eje para minimizar el ruido de fondo de la radiación parasitaria y las especies neutras provenientes del ion fuente. Cuando un ion emerge del cuadrupolo, recorre una trayectoria curva antes de chocar con el primer dínodo. Al golpear el primer dínodo libera electrones secundarios. El diseño electro-óptico del dínodo produce aceleración de estos electrones secundarios al siguiente dínodo donde generan más electrones. Este proceso se repite en cada dínodo, generando un pulso de electrones que finalmente son capturados por el colector multiplicador. Debido a los materiales utilizados en el detector de dínodo discreto y a la diferencia en la forma en que se generan los electrones, suele ser más sensible entre un 50% y un 100% que la tecnología de canaltrón (S. N. Thomas, 2019).

Aunque la mayoría de los detectores de dínodo discreto son muy similares en la forma que ellos trabajan, existen diferencias sutiles en la forma en que los circuitos de medición manejan tasas altas o bajas de recuento de iones.

2.5.8. MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN

Existen diferentes formas de realizar análisis de trazas de elementos mediante ICP-MS dependiendo de los objetivos de calidad. Esta capacidad del ICP-MS para realizar mediciones isotópicas.

2.5.8.1. ANÁLISIS CUANTITATIVO

En este método el instrumento se calibra midiendo la intensidad de todos los elementos de interés en una serie de estándares de calibración conocidos que representan un rango de concentraciones que probablemente se encuentren en sus muestras desconocidas. Cuando se ha ejecutado toda la gama de estándares de calibración y blanco, el software crea una curva de calibración de la intensidad medida vs concentración para cada elemento en las soluciones estándar. Una vez que se adquieren los datos de calibración, las muestras desconocidas se analizan trazando la intensidad de los elementos de interés contra las respectivas curvas de calibración. Luego el software calcula las concentraciones de los analitos en las muestras desconocidas.

El análisis cuantitativo se usa cuando hay muy poca diferencia entre los componentes de la matriz en los estándares y las muestras. Sin embargo, cuando es difícil hacer coincidir la matriz de los estándares con las muestras, el análisis cuantitativo puede producir resultados erróneos porque las interferencias inducidas por la matriz cambian la sensibilidad del analito en función de la cantidad de matriz presente en los estándares y muestras. Cuando esto ocurre se logra una mayor precisión utilizando el método de adiciones de estándar o un enfoque similar llamado calibración adicionada (Pedrosa Diniz et al., 2019)

2.5.8.2. ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO

El análisis semicuantitativo permite determinar automáticamente las concentraciones de aproximadamente 80 elementos en una muestra desconocida, sin necesidad de estándares de calibración. El principio general es medir todo el espectro de masas sin especificar elementos o masas individuales. Basándose en la abundancia isotópica natural de cada elemento es fija. Midiendo la intensidad de todos sus isotopos, corrigiendo interferencias espectrales comunes, especies moleculares, interferencias poliatómicas e isobáricas, aplicando reglas heurísticas y cálculos numéricos se puede hacer una confirmación positiva o negativa para cada elemento. Comparando las intensidades corregidas frente a una tabla almacenada de respuesta isotópica, se puede hacer una buena aproximación semicuantitativa de los componentes de la muestra. Se recomienda utilizar una pequeña cantidad de estándares para mejorar la precisión en todo el rango de las masas (Krzciuk, 2016).

2.5.8.3. DILUCIÓN ISOTÓPICA

La dilución isotópica es un medio absoluto de cuantificación basada en la alteración de la abundancia natural de dos isótopos de un elemento añadiendo una cantidad conocida de uno de los isótopos considerándose uno de los enfoques más exactos y precisos para el análisis (Telgmann et al., 2014).

El elemento a analizar mediante dilución isotópica debe tener mínimo dos isótopos estables. El principio funciona añadiendo una concentración conocida de un isótopo estable a la solución muestra. Al conocer la abundancia natural de los dos isótopos que se miden, la abundancia de isótopos enriquecido, la cantidad adicionada, el peso de la muestra, la concentración original de las trazas de los elementos puede ser determinada usando la siguiente ecuación:

$$C = \frac{[A_{spike} - (R \times B_{spike})] \times W_{spike}}{[R \times (B_{sample} - A_{sample})] \times W_{sample}}$$

Donde:

C = concentración

A_{spike} = % de isótopo de mayor abundancia del isótopo enriquecido

B_{spike} = % de isótopo de menor abundancia del isótopo enriquecido

W_{spike} = peso del isótopo enriquecido

R = relación entre el % de isótopo de mayor abundancia y menor abundancia isótopo en la muestra enriquecida

B_{sample} = % del isótopo de mayor abundancia natural en la muestra

A_{sample} = % del isótopo de menor abundancia natural en la muestra

W_{sample} = peso de la muestra

La dilución isotópica proporciona mediciones extremadamente precisas porque mide la concentración de los isótopos en la misma solución muestra desconocida y no en una solución estándar externa separada (Telgmann et al., 2014).

2.5.8.4. RELACIÓN ISOTÓPICA

La proporción de dos o más isótopos en una muestra se puede utilizar para generar información útil para generar información útil como edad de una formación geológica, una mejor comprensión del metabolismo animal e identificar fuentes de contaminación ambiental. Similar a la dilución isotópica, la relación isotópica utiliza el principio de medir la proporción exacta de dos isótopos de un elemento en la muestra. El isótopo de interés normalmente se compara con un isótopo de referencia del mismo elemento. La relación se expresa de la siguiente manera:

$$\text{Relación de Isótopos} = \frac{\text{Intensidad del isótopo de interés}}{\text{Intensidad del isótopo de referencia}}$$

Dado que esta relación se puede calcular a partir de una única medición de la muestra, normalmente no se requiere una calibración externa. Si hay una gran diferencia entre las concentraciones de los dos isótopos, es necesario utilizar un estándar de composición isotópica conocida para verificar que el isótopo de mayor concentración no esté suprimiendo la señal del isótopo de menor concentración, evitando sesgos en la medición (Woodhead et al., 2016).

2.5.9. ENERGÍA CINÉTICA DE DISCRIMINACIÓN KED

Hay un reducido grupo de elementos que tiene malas propiedades con los límites de detección por ICP-MS. Estos elementos sufren de importantes interferencias espectrales generados por iones derivados del plasma, componentes de la matriz o del ácido utilizado para digerir la muestra. Algunos ejemplos de interferencias son:

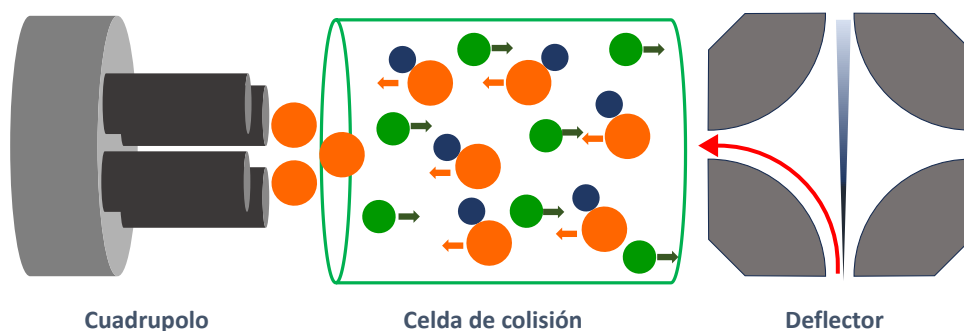
$^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}^+$	en la determinación de	$^{56}\text{Fe}^+$
$^{40}\text{Ar}^{40}\text{Ar}^+$	en la determinación de	$^{80}\text{Se}^+$
$^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$	en la determinación de	$^{75}\text{As}^+$

A fin de reducir las interferencias causadas por argón, se utiliza el método de plasma frío, que utiliza una temperatura más baja. Algunas interferencias son susceptibles a efectos de matriz dificultando la optimización entre condiciones de plasma normal y frío. Una opción

más viable para la reducción de interferencias es utilizar celdas de reacción o colisión. Las celdas de colisión/reacción poseen un gran potencial para eliminar interferencias espectrales y poner a disposición isotopos que anteriormente no estaban disponibles para ser cuantificados (Balcaen et al., 2015).

Los iones al salir de la interfaz ingresan a una celda de reacción o colisión que se encuentra al vacío, esta celda se encuentra posicionada antes del cuadrupolo. En la celda de reacción a contra flujo se inyecta helio (colisión) o hidrogeno (reacción), generalmente la celda es operada en modo de radiofrecuencia. La función del campo de radiofrecuencia es enfocar los iones para después colisionar o reaccionar con el gas. Tanto la colisión como la reacción convertirán la interferencia poliatómica en especies inofensivas dejando libre al analito de interés o bien se convertirá en otro ion que no es interferido.

Ilustración 16. Celda de Colisión



La ilustración 12 simplifica la manera en la que funciona una celda de reacción/ colisión. En la práctica se tiene lugar a una serie de reacciones complejas y en algunas ocasiones generando especies perturbadoras indeseables. Si estas especies no fueran eliminadas podrían conducir a interferencias espectrales adicionales. Afortunadamente se cuenta con dos mecanismos diferentes para rechazar los productos de las interacciones no deseadas:

- Discriminación por energía cinética
- Discriminación por filtrado masivo

La principal diferencia entre estos mecanismos radica en los tipos de multi polos utilizados y su mecanismo básico de rechazo de las interferencias.

La discriminación de energía cinética se logra estableciendo el potencial de la celda de colisión ligeramente más negativa que el potencial del filtro de masas. Los iones de colisión producidos en la celda poseen una energía cinética más baja son rechazados mientras que los iones analitos que tienen una energía cinética más alta, siendo transmitidos al cuadrupolo. Para elementos difíciles de analizar como Fe, K y Ca la celda de colisión ofrece una ligera mejora en el análisis respecto a la técnica de plasma frío (Yamada, 2015).

2.5.10. INTERFERENCIAS

Las interferencias en ICP-MS generalmente se clasifican en dos tipos no espectrales (físicas y de matriz) y espectrales (isobáricas y poliatómicas).

2.5.10.1. ESPECTRALES

La interferencia espectral se refiere a las especies de iones que tienen la misma relación masa-carga (m/z) como analito. Las interferencias espectrales pueden ser causadas por otro isótopo o iones poliatómicos que son la combinación de dos o más iones atómicos. La superposición de señales de analito y ion de interferencia da como resultado un valor exagerado de la concentración de analito. Las interferencias espectrales generan una señal de fondo más alta y se comportan de la misma manera que un elemento disuelto. Las interferencias no afectan la señal de una nanopartícula en sí y el tamaño de la nanopartícula debe ser determinado correctamente después de la corrección de fondo (Lum & Sze-Yin Leung, 2016).

2.5.10.2. NO ESPECTRALES

Las interferencias no espectrales afectan tanto al fondo como la señal de la nanopartícula. Las interferencias no espectrales pueden ser reversibles (señal aumentada/disminuida) o irreversibles (deposición de sal alrededor de los conos conduciendo a la supresión de la señal). Las interferencias espectrales reversibles son temporales y duran únicamente durante el tiempo de análisis de la muestra, mientras que las interferencias no espectrales irreversibles conducen a una distorsión de la señal a largo plazo. Las interferencias físicas

generalmente están relacionadas con la viscosidad y la tensión superficial de la muestra, lo que afecta su transporte a través de la sonda del auto muestreador, el nebulizador y la cámara de nebulización (Loula et al., 2019).

2.5.10.2.1. ISOBÁRICAS

Las interferencias isobáricas ocurren principalmente cuando hay isótopos naturales para más de un elemento con la misma masa o cuando se forma un ion doblemente cargado con la misma masa del analito de interés. Un método exitoso para compensar las interferencias isobáricas es utilizar ecuaciones matemáticas de corrección de interferencia. Similar a las correlaciones entre elementos que sucede en ICP-OES. Este método funciona según el principio de medir la intensidad de la interferencia en otra masa que esté libre de cualquier interferencia, luego se aplica una corrección conociendo la relación de la intensidad de las especies que interfieren en la masa del analito a su intensidad en la masa alterna (Lum & Sze-Yin Leung, 2016).

2.5.10.2.2. POLIATÓMICAS

Las interferencias moleculares poliatómicas son más difíciles de corregir, ya que dependen de la abundancia de al menos dos isótopos y la tasa de formación de interferencias, que a menudo es fuertemente dependiente de la matriz. En algunos casos la interferencia puede ser medida en otra masa no interferida. Cuando sólo una interferencia afecta al isótopo objetivo, se aplican las mismas ecuaciones que para las interferencias isobáricas. En el caso de las interferencias poliatómicas de dos o más especies en una masa particular, los factores de corrección deben calcularse utilizando las abundancias de isótopos naturales de los átomos a partir de los cuales se forma la interferencia. La abundancia molecular es el producto de las abundancias isotópicas individuales, cuando descuidamos los efectos isotópicos en el proceso de formación de la molécula (Epov et al., 2004).

Tabla 2. Interferencias Poliatómicas (Nelms, 2005).

Nucleido	Ion Poliatómico
$^{28}\text{Si}^+$	$^{14}\text{N}_2^+$
$^{31}\text{P}^+$	$^{14}\text{N}^{16}\text{O}^1\text{H}^+$
$^{31}\text{P}^+$	$^{15}\text{N}^{16}\text{O}^+$
$^{52}\text{Cr}^+$	$^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}^1\text{H}^+$
$^{32}\text{S}^+$	$^{16}\text{O}_2^+$
$^{64}\text{Zn}^+$	$^{32}\text{S}^{16}\text{O}^{2+}$
$^{54}\text{Cr}^+$	$^{40}\text{Ar}^{14}\text{N}^+$
$^{54}\text{Fe}^+$	$^{40}\text{Ar}^{14}\text{N}^+$
$^{56}\text{Fe}^+$	$^{40}\text{Ar}^{16}\text{O}^+$
$^{48}\text{Ti}^+$	$^{32}\text{S}^{16}\text{O}^+$
$^{51}\text{V}^+$	$^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}^+$
$^{44}\text{Ca}^+$	$^{28}\text{Si}^{16}\text{O}^+$
$^{64}\text{Zn}^+$	$^{32}\text{S}^{2+}$
$^{75}\text{As}^+$	$^{40}\text{Ar}^{35}\text{Cl}^+$

2.5.11. ESTÁNDAR INTERNO

La estandarización interna se utiliza para corregir los cambios en la sensibilidad del analito causados por variaciones en la concentración y el tipo de componentes en la matriz que se encuentra la muestra.

De acuerdo con la IUPAC una matriz se define como la suma de los componentes de la muestra distintos al analito, por lo que el efecto de la matriz puede tener diferentes orígenes. En ICP-MS el termino efecto de matriz a menudo es utilizado para discutir variación en la eficiencia de ionización del analito de interés (Bienvenu et al., 2017). El porcentaje de cada solución analizada que llega al plasma puede variar debido a diferencias en las matrices de las muestras, particularmente si se comparan con estándares simples. Cuando esto ocurre, los resultados de las muestras pueden ser incorrectos. Se puede compensar este problema emparejando matrices preparando soluciones de calibración con el mismo tipo de matriz que las muestras; utilizando el método de adiciones de estándar para la calibración; o utilizando estándares internos como parte del método. En algunas ocasiones la comparación de matrices y el método de suma pueden no siempre ser prácticos.

Los estándares internos son elementos que se agregan a todas las soluciones analíticas. Sus intensidades se monitorean durante el análisis. A medida que las intensidades fluctúan en cada solución, la mayoría del software de instrumentos puede corregir las lecturas de los analitos que se determinarán e informar los porcentajes de recuperación de los estándares internos.

El uso de estándares internos se ha convertido en una parte integral de la mayoría de los métodos de análisis mediante técnicas de plasma para obtener datos precisos. Los elementos clave para una calibración exitosa con el método de estándar interno son el mantenimiento de las condiciones de medición apropiadas y la selección adecuada de la sustancia que sirve como estándar interno. Las mediciones del analito y del estándar interno deben realizarse con el mismo método de medición y al mismo tiempo. El estándar interno debe parecerse lo más posible al analito en sus propiedades químicas y físicas. Debido a la similitud que posee el estándar interno y el analito, ambas sustancias son igualmente susceptibles a cualquier cambio que ocurra durante el análisis (Kościelniak, 2023).

2.5.11.1. ITRIO (Y)

En ICP-MS. Itrio es comúnmente utilizado como estándar interno teniendo en cuenta el beneficio de sus masas de rango medio, la similitud de sus potenciales de ionización con muchos analitos y su ausencia natural en muchos y diferentes tipos de muestras. El itrio se ha utilizado en métodos analíticos para la determinación de metales pesados (Zachariadis & Vogiatzis, 2010).

Al seleccionar un estándar interno este deberá poseer una masa cercana al analito que se desea corregir. En la tabla 3 observamos que la masa del itrio es de 89, mientras que la masa del arsénico es 75, dicha cercanía convierte al itrio en un excelente estándar interno para corregir las interferencias de matriz que pudieran presentarse al determinar arsénico.

Tabla 3. Propiedades del Itrio (Y) (Lenntech Tratamiento de agua & purificación, 2025)

Propiedades	Itrio (Y)
Valencia	3
Número atómico	39
Estado de oxidación	+3
Masa atómica	88.906

Propiedades	Itrio (Y)
Densidad	4.47 (g/mL)
Punto de ebullición	3345°C
Punto de fusión	1522°C
Descubridor	Johan Gadolin en 1974

2.5.11.2. BISMUTO (BI)

Debido a que en ICP-MS se ve muy afectado por los efectos de matriz debido a su relativa complejidad, las determinaciones elementales por ICP-MS se llevan a cabo comúnmente utilizando calibración interna. El bismuto puede usarse como candidato de estándar interno para plomo para aplicaciones generales en técnicas basadas en ICP (Bechlin et al., 2015).

La selección de bismuto como único estándar interno para el análisis de muestras variadas que causan diferentes tipos de efectos de matriz en las determinaciones de plomo por ICP-MS es notable y útil. La eficacia del bismuto como estándar interno para plomo se debe a la similitud de sus comportamientos debido a la cercanía de las propiedades fisicoquímicas de ambos elementos (Bechlin et al., 2015).

Las masas de mercurio 199, mercurio 200, mercurio 201 y plomo 208 pueden ser corregidas por la masa 209 de bismuto reportada en la tabla 4. Dado que el poseen masas cercanas el bismuto se convierte en un excelente estándar interno.

Tabla 4. Propiedades del Bismuto (Bi) (National Geographic España, 2025)

Propiedades	Bismuto (Bi)
Valencia	3 y 5
Número atómico	83
Estado de oxidación	+3
Masa atómica	208.980 g/mol
Densidad	9.8 g/mL
Punto de ebullición	1560 °C
Punto de fusión	271.3°C
Descubridor	Claude Francois Geoffrey en 1753

2.5.12. VENTAJAS DEL ICP-MS

El uso de técnicas de plasma acoplado inductivamente es una tendencia actual en el análisis instrumental que pretende la determinación elemental a niveles traza.

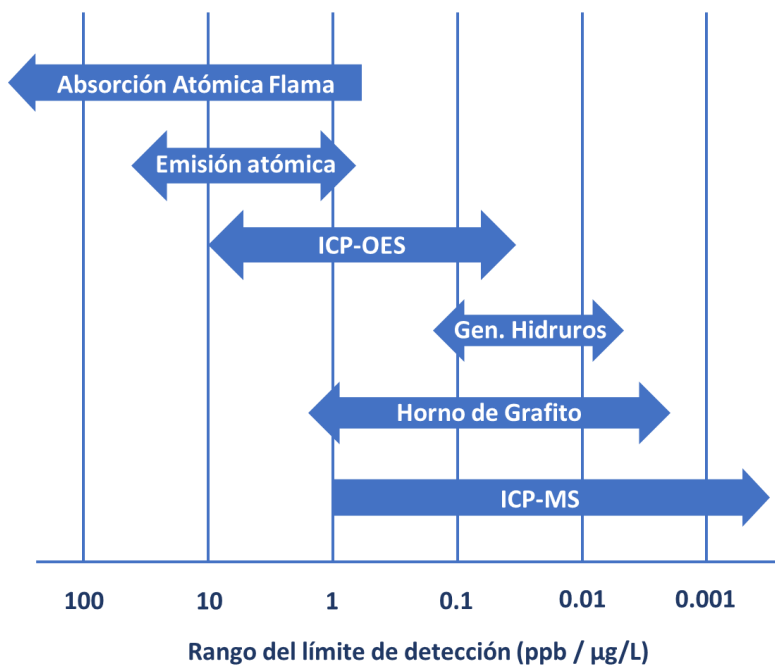
En los últimos años la espectroscopia de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) ha ganado popularidad entre los laboratorios del mundo como el instrumento preferido para realizar análisis de traza de metales. En la tabla 2 podemos ver las ventajas y desventajas que ofrecen las diferentes técnicas para la determinación de metales.

Tabla 5. Ventajas y desventajas de las técnicas para la determinación de metales
(Wilschefski & Baxter, 2019b).

Técnica	Ventajas	Desventajas
ICP-MS	Técnica multielemento Rango analítico amplio Bajos límites de detección Alto rendimiento de muestras Bajo volumen de muestras Preparación sencilla de muestras Alta resolución	Costo del equipo Alto costo operacional Requiere gases de alta pureza Personal experimentado Las interferencias deben controlarse Costos de instalación
ICP-OES	Técnica multielemento Amplio rango analítico Alto rendimiento de muestras Bajo volumen de muestras Preparación sencilla de muestras	Límite de detección alto Costo del equipo Personal experimentado Costo de instalación
Emisión Atómica	Costo del equipo Personal con poca experiencia Preparación sencilla de muestras Costo de instalación bajos	Técnica mono elemental Rango analítico limitado Límite de detección alto Mayor volumen de muestra Gases inflamables
Absorción Atómica	Costo del equipo Personal con poca experiencia Rendimiento de muestra razonablemente alto Pocas interferencias	Técnica mono elemental Rango analítico limitado Límite de detección alto Mayor volumen de muestra Gases inflamables

Técnica	Ventajas	Desventajas
Horno de grafito	Bajo límite de detección Costo del equipo Bajo volumen de muestras Preparación sencilla de muestras Costo de la instalación del laboratorio	Técnica mono elemental Rango analítico limitado Bajo rendimiento de la muestra Algunos elementos requieren digestión ácida previo al análisis.
Absorción Atómica (Vapor frío / generador de hidruros)	Límite de detección bajo Costo del equipo Pocas interferencias Costo de la instalación del laboratorio	Apto para ciertos elementos Rango analítico limitado Bajo rendimiento de la muestra Alto volumen de muestra Digestiones ácidas complejas necesarias para muestras biológicas.

Ilustración 17. Rango del límite de detección para las diferentes técnicas de determinación de metales.



Como se puede ver la tabla 5 y en la ilustración 17 el ICP-MS es una de las mejores técnicas para la determinación de metales, ofreciendo límites de detección muy bajos y análisis simultáneos, haciendo que el tiempo de análisis sea corto.

2.6. DIGESTIÓN ÁCIDA POR HORNO DE MICROONDAS

La digestión ácida por microondas es un mecanismo especial y exitoso de preparación de muestras para un análisis elemental por ICP-MS o ICP-OES. Cuando es necesario analizar trazas de elementos es necesario que la muestra se encuentre en estado líquido para su manipulación. Este vínculo entre la muestra y el análisis se denomina preparación de la muestra. Debido a que el calentamiento se produce en toda la mezcla de digestión, la digestión asistida por microondas podría ser más eficiente que con el método de calentamiento convencional (Bizzi et al., 2017).

En la digestión por microondas se utilizan dos enfoques para digerir muestras, presión atmosférica y digestiones asistidas. En sistemas de presión atmosférica, en la parte inferior del vaso está contenida la muestra y los reactivos para después ser sometido a un intenso campo de microondas. Las digestiones asistidas incorporan un sistema de cavidad de microondas tradicional equipado con un carrusel o rotor diseñado para proporcionar el acceso de varios vasos a una especie de depurador de vapor (Hu & Qi, 2013).

2.6.1. DIGESTIÓN ÁCIDA

La técnica básica detrás de la preparación de muestras asistida por microondas es la digestión ácida, siendo una de las técnicas de preparación de muestras más importantes. Mediante el uso de ácidos concentrados o mezclas de los mismos, las matrices de muestras orgánicas e inorgánicas pueden destruirse o disolverse totalmente y solo las trazas de los metales permanecen en solución. Esto transfiere las muestras a un líquido analizable, lo cual es esencial porque se requieren soluciones translúcidas y libre de sólidos en suspensión para que el equipo analítico determine pequeñas concentraciones de metales tóxicos. Posteriormente se puede determinar la concentración de elementos o especies con una técnica analítica adecuada. Por ejemplo: AAS (espectroscopia de absorción atómica), MIP-OES (espectrometría de emisión óptica de plasma inducido por microondas), ICP-OES (espectrometría de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente), ICP-MS (espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente) (Bulska & Matusiewicz, 2018).

2.6.2. ÁCIDOS EMPLEADOS EN LA DIGESTIÓN ÁCIDA

Algunos de los ácidos más comunes empleados se enlistan a continuación (Werner & Werner, 2014):

- Ácido Nítrico HNO_3 (65%)
- Ácido Clorhídrico HCl (30%-37%)
- Ácido Sulfúrico H_2SO_4 (95% - 98%)
- Peróxido de Hidrógeno H_2O_2 (30%)
- Ácido Perclórico HClO_4 (70%-72%)
- Agua Regia $\text{HCl} + \text{HNO}_3$ (3:1)
- Agua Regia Inversa $\text{HCl} + \text{HNO}_3$ (1:3)

Todos estos ácidos son de naturaleza corrosiva especialmente en presencia de una fuente de calor, deben manejarse con extremo cuidado a fin de prevenir lesiones y accidentes. Las propiedades físicas de dichos ácidos se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. *Propiedades físicas generales de los ácidos minerales comunes.* (Hu & Qi, 2013)

Ácido	Fórmula	Concentración (%)	Molaridad (M)	Densidad (Kg/L)	Punto de ebullición (°C)
Ácido Nítrico	HNO_3	68	16	1.42	122
Ácido Clorhídrico	HCl	36	12	1.19	110
Ácido Fluorhídrico	HF	48	29	1.16	112
Ácido Perclórico	HClO_4	70	12	1.67	203
Ácido Sulfúrico	H_2SO_4	98	18	1.84	338
Ácido Fosfórico	H_3PO_4	85	15	1.71	213

2.6.3. HORNO DE MICROONDAS

La tecnología de digestión asistida por microondas en recipiente cerrado ha sido reconocida como una de las mejores soluciones para aplicaciones de química limpia teniendo una ventaja sobre el calentamiento convencional. Los vasos utilizados para la digestión ácida asistida por microondas son bombas de alta o baja presión. Los vasos actuales aptos para microondas constan de tres partes recipiente, sello y tapa fabricados con politetrafluoroetileno (PTFE) más conocido como teflón (ver ilustración 19). El rango de temperatura de trabajo oscila entre los 230°C a 260°C y una presión de 60 a 100 bares. La

digestión en vasos cerrados es ideal para muestras que se disuelven en ácido nítrico o clorhídrico (Matusiewicz, 2014).

Ilustración 19. Vasos Cerrados de Teflón.



Las microondas solo calientan la fase líquida, mientras que el vapor no absorbe la energía de las microondas. La temperatura de la fase vapor es menor que la temperatura de la fase líquida, produciendo condensación del vapor en las paredes frías del recipiente (Matusiewicz, 2014).

2.6.4. PARÁMETROS

- Temperatura: el parámetro más importante para la digestión ácida es la temperatura. Las altas temperaturas tienen dos funciones importantes. Primero, para acelerar la reacción de digestión. En segundo lugar, mejora la calidad de la digestión debido al mayor potencial de oxidación de la mezcla ácida utilizada (Müller et al., 2014).
- Tiempo: de acuerdo con la ecuación de Arrhenius un aumento de la temperatura conducirá a una disminución del tiempo de reacción. Existen múltiples razones por las que las microondas acortan los tiempos de digestión, incluido su efecto de calentamiento muy rápido, su capacidad de encenderse y apagarse inmediatamente y su flujo de trabajo optimizado (Müller et al., 2014).
- Calidad de la Digestión: una temperatura más alta también aumenta el potencial de oxidación de ácidos, lo que tiene un efecto positivo en la calidad de la digestión porque

un aumento de temperatura conduce a una disminución en la cantidad de carbono residual. El contenido de carbono residual es un buen parámetro para caracterizar el rendimiento de la digestión ya que valores bajos de carbono residual dan como resultado una menor interferencia durante el análisis (Müller et al., 2014).

2.7. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN

La validación de un procedimiento analítico es el proceso mediante el cual se establece mediante estudios de laboratorio las características de desempeño a cumplir con los requisitos para las aplicaciones analíticas previstas. Las características típicas de rendimiento analítico que deben considerarse en la validación. Las características analíticas típicas utilizadas en la validación de métodos se pueden aplicar a los métodos derivados del uso de modelos quimiométricos (USP, 2025).

En general los métodos que se someten a regulación deben incluir especificidad, linealidad, precisión, rango, límite de detección, límite de cuantificación y robustez.

Es importante resaltar que toda técnica analítica tiene sus propias características, de igual forma varían de un analito a otro. En estos casos, es posible que sea necesario desarrollar criterios de específicos para cada analito. La idoneidad de la técnica puede verse influenciada por el objetivo final del estudio.

Los métodos analíticos deben validarse o revalidarse:

- Antes de su introducción a la rutina.
- Cuando cambian las condiciones para las cuales se ha aplicado el método validado.
- Cuando el método cambia y el cambio está fuera del alcance original del método.

Tipos de métodos analíticos a validar:

- Pruebas de identificación.
- Pruebas cuantitativas de contenido de impurezas.
- Pruebas límite para el control de impurezas.
- Pruebas cuantitativas de activos en medicamentos.

La importancia de la validación de métodos surge de la competencia internacional y el mantenimiento de los estándares de calidad. Varias agencias reguladoras internacionales han establecido la calidad y fijado el protocolo para que coincida con la referencia para otorgar aprobación, autenticación y registro.

Por las siguientes razones se requiere la validación de métodos analíticos:

- Antes de su uso inicial en pruebas de rutina y cuando el método analítico se transfiere a otro laboratorio.
- Cuando se cambiaron los parámetros del método de la farmacopea.
- Es necesario e importante emplear métodos analíticos bien caracterizados y plenamente validados para obtener resultados fiables en los laboratorios.
- Para asegurar la calidad del producto.
- Para lograr los criterios de aceptación de los productos por las agencias reguladoras internacionales.
- Un requisito regulatorio para el registro de cualquier producto farmacéutico.
- Reducción de costos de calidad, rechazos, eficacia mejorada, productividad y mejor conocimiento del análisis por parte de los analistas.

La ventaja de la validación de métodos es que construye una confianza, no sólo para los fabricantes sino también para los usuarios. El ejercicio de validación pudiera parecer costoso y requiere mucho tiempo, resulta económico, elimina repeticiones frustrantes y resultados en una mejor gestión al final del tiempo (Doltade & Saudagar, 2019).

2.7.1. LINEALIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA

La linealidad del sistema es una consideración esencial en la validación de métodos analíticos. Cuando se valida un método analítico, se busca determinar si el método es adecuado y confiable para medir una serie de concentraciones o niveles de analito de manera precisa. La linealidad en la validación de métodos analíticos se refiere a la capacidad del sistema para proporcionar respuestas que son proporcionales a las concentraciones de analito en una muestra.

2.7.2. RANGO

Es el intervalo entre la concentración o cantidad superior e inferior del analito en la muestra para el cual se ha demostrado que el método analítico tiene un nivel adecuado de exactitud, precisión y linealidad. El rango específico dado normalmente se obtiene a partir de estudios de linealidad y depende del uso previsto del procedimiento (Rosanske, 2020).

2.7.3. LINEALIDAD DEL MÉTODO

La linealidad del método determina la capacidad dentro de un rango para obtener resultados que sean proporcionales a la concentración del analito en soluciones muestra preparadas a un intervalo de concentración establecidos. La linealidad debe evaluarse mediante una inspección visual de un gráfico de señales en función de la concentración o contenido del analito. Si existe una relación lineal, los resultados de la prueba deben evaluarse utilizando métodos estadísticos aplicables como línea de regresión utilizando el método de mínimos cuadrados. Los datos de la regresión lineal resultan útiles para obtener estimaciones matemáticas del grado de linealidad. Debe determinarse el coeficiente de correlación, la intersección con el eje y, la pendiente y la suma residual de los cuadrados. Se debe incluir una gráfica de los datos. Para la determinación de linealidad se recomienda un mínimo de 5 concentraciones (Doltade & Saudagar, 2019).

2.7.4. LÍMITE DE DETECCIÓN

Es la concentración más baja a la cual puede detectarse el analito, pero no necesariamente cuantificarse bajo las condiciones experimentales establecidas. El LOD se puede determinar visualmente, mediante la relación señal / ruido, desviación estándar de la respuesta y la pendiente. El método de límite de detección de relación señal / ruido sólo aplica solo a procedimientos analíticos que presentan ruido de referencia (Moosavi & Ghassabian, 2018).

El límite de detección puede determinarse de forma fiable comparando señales medidas de muestras con adición de concentraciones conocidas del analito y establecer la

concentración mínima a la que el analito puede detectarse. Una relación señal ruido de 3 o 2:1 generalmente se considera aceptable para estimar el límite de detección.

El límite de detección (DL) puede expresarse como:

$$DL = \frac{3.3\sigma}{S}$$

Donde:

σ = desviación estándar de la respuesta

S = pendiente de la curva de calibración

2.7.5. LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

El límite de cuantificación de un método analítico es la cantidad más baja de un analito en una muestra que puede determinarse cuantitativamente con precisión y exactitud adecuadas. El límite de cuantificación puede ser empleado en la determinación de impurezas o productos de degradación. Puede determinarse visualmente, mediante la relación señal / ruido, la desviación estándar de la respuesta y la pendiente. El límite de cuantificación (QL) puede expresarse como:

$$QL = \frac{10 \sigma}{S}$$

Donde:

σ = desviación estándar de la respuesta

S = pendiente de la curva de calibración

La pendiente (S) puede ser estimada de la curva de la curva de calibración del analito. La estimación de (σ) se puede realizar de diversas formas, basándose en la desviación estándar del blanco y la curva de calibración (Moosavi & Ghassabian, 2018).

2.7.6. PRECISIÓN DEL LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

La precisión del límite de cuantificación se confirma inyectando seis estándares de concentración conocida, el coeficiente de variación para dichas inyecciones deberá ser menor al 20% o bien se deberá determinar en función de la ecuación de Horwitz.

$$CV = 2^{(1-0.5\log_{10}c)}$$

Donde:

CV = *coeficiente de variación*

c = *concentración del analito*

La curva de Horwitz se ha derivado empíricamente, demostrando que es más o menos independiente del analito, matriz y método de evaluación en el rango de concentración $C = 1(100\%)$ a $C = 10^{-9}$ mediante la evaluación de un gran número de estudios de precisión de métodos (Rao, 2018).

2.7.7. EXACTITUD

La exactitud es una medida de cercanía del valor medido a un valor de referencia aceptado. La exactitud de un método se determina midiendo la recuperación del analito de la muestra. Esto se logra añadiendo en blanco o placebo concentraciones conocidas del analito, Cuando una muestra en blanco es difícil de obtener es posible inferir la exactitud de la linealidad del método y especificidad (Rosanske, 2020).

2.7.8. PRECISIÓN

La precisión de un método analítico expresa el grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de mediciones obtenidas a partir de muestreos múltiples de la misma muestra homogénea. La precisión puede dividirse en tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad. La precisión de un método analítico suele expresarse como la varianza, desviación estándar o coeficiente de variación de una serie de mediciones (Doltade & Saudagar, 2019).

2.7.8.1. REPETIBILIDAD

Indica el grado de acuerdo entre resultados mutuamente independientes de un ensayo, obtenidos utilizando el mismo método, en idénticos materiales, en el mismo laboratorio, por

el mismo operador, usando el mismo equipo y en un corto intervalo de tiempo (Doltade & Saudagar, 2019).

2.7.8.2. PRECISIÓN INTERMEDIA

La precisión intermedia, como parte de la precisión en general, es una medida de la variación de los resultados de un laboratorio, debido a factores aleatorios subyacentes que pueden ocurrir durante el uso de un método. La precisión intermedia se puede medir en diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos, etc. Para calcularla, se considera la desviación estándar de la media de un día, dividida por la media general (Doltade & Saudagar, 2019).

2.8.OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar y validar un método analítico para la determinación de plomo, arsénico y mercurio en la materia prima estevia por espectrometría de masas por plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS).

2.9.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

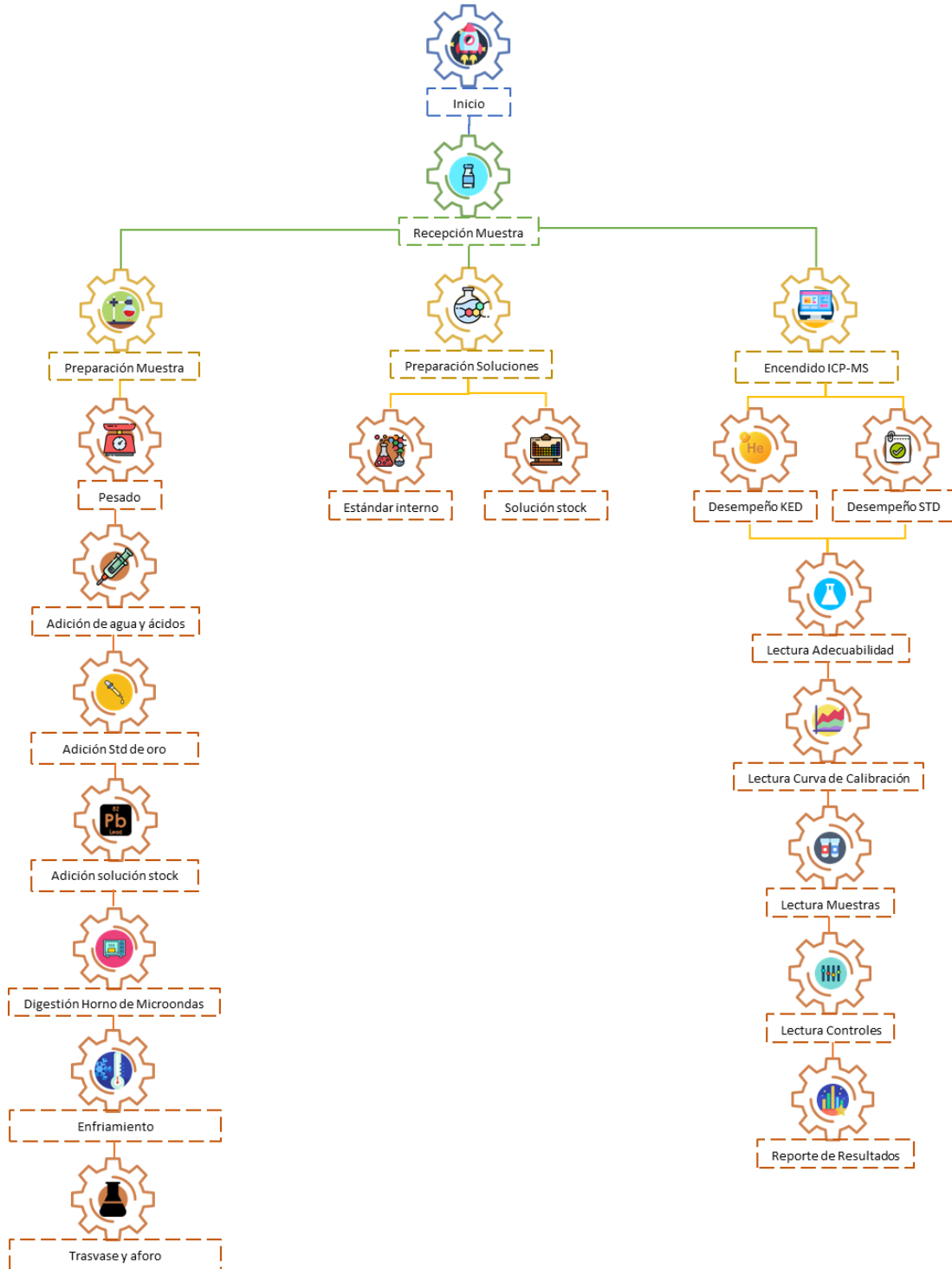
- Demostrar la linealidad del sistema para arsénico 75, mercurio 199, mercurio 200, mercurio 201 y plomo 208.
- Demostrar la precisión del sistema para arsénico 75, mercurio 199, mercurio 200, mercurio 201 y plomo 208.
- Demostrar la linealidad del método para arsénico 75, mercurio 199, mercurio 200, mercurio 201 y plomo 208.
- Demostrar la exactitud del método para arsénico 75, mercurio 199, mercurio 200, mercurio 201 y plomo 208.
- Demostrar la repetibilidad del método para arsénico 75, mercurio 199, mercurio 200, mercurio 201 y plomo 208.
- Demostrar la precisión intermedia del método para arsénico 75, mercurio 199, mercurio 200, mercurio 201 y plomo 208.
- Determinar el límite de cuantificación y determinación para arsénico 75, mercurio 199, mercurio 200, mercurio 201 y plomo 208.
- Determinar la precisión del límite de cuantificación para arsénico 75, mercurio 199, mercurio 200, mercurio 201 y plomo 208.

METODOLOGÍA



3. METODOLOGÍA

Ilustración 20. Flujo de Trabajo



3.1. PREPARACIÓN ÁCIDO NÍTRICO AL 2%

En un matraz volumétrico de 100 mL colocar una cama de agua purificada, agregar 2 mL de ácido nítrico ultrapuro, llevar a volumen con agua purificada y agitar para homogenizar la muestra.

3.2. ESTÁNDAR PRIMARIO DE PLOMO Y ARSÉNICO

Son las soluciones de referencia que serán utilizados para preparar la curva de calibración. Estos estándares se encuentran a la concentración de 1000 µg/mL. Los estándares deberán tener trazabilidad NIST y/o Certificado de Análisis.

3.3. ESTÁNDAR PRIMARIO DE ORO

Es la solución de referencia que será utilizada para estabilizar el Hg en las soluciones de calibración y en las soluciones muestra. Este estándar se encuentra a una concentración de 1000 µg/mL. El estándar deberá tener trazabilidad NIST y/o certificado de análisis.

3.4. ESTÁNDAR PRIMARIO DE MERCURIO

Es la solución de referencia que será utilizada para preparar la curva de calibración. Este estándar se encuentra a la concentración de 10 µg/mL. El estándar deberá tener trazabilidad NIST y/o certificado de análisis.

3.5. ESTÁNDAR INTERNO MULTICOMPONENTE BI, HO, IN, LI, LU, RH, SC, TB E Y

Es la solución mezcla de referencia que será utilizada para preparar una solución de Estándar Interno. El Estándar Interno tiene la función de compensar la inestabilidad instrumental, deriva de la señal, el efecto matriz o mejorar la precisión y exactitud del método. Esta mezcla se encuentra a la concentración de 10 µg/mL. El estándar deberá tener trazabilidad NIST y/o certificado de análisis.

3.6. PREPARACIÓN SOLUCIÓN STOCK 1

En un matraz volumétrico de 50 mL colocar una cama de agua purificada, adicionar 6 mL de ácido nítrico, 1.25 mL de estándar de plomo (Pb), 1.25 mL de estándar de arsénico (As), llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar la solución. Esta solución tiene una concentración final de 25 ppm plomo (Pb) y arsénico (As).

3.7. PREPARACIÓN SOLUCIÓN STOCK 2

En un matraz volumétrico de 50 mL colocar una cama de agua purificada, adicionar 6 mL de ácido nítrico, 500 µL de ácido clorhídrico, 500 µL de estándar de mercurio (Hg), 2 mL de la solución stock preparada en el numeral 3.6, llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar la solución. Esta solución tiene una concentración final de 1000 ppb plomo (Pb), 100 ppb mercurio (Hg) y 1000 ppb arsénico (As).

3.8. PREPARACIÓN DEL STOCK ESTÁNDAR INTERNO

En un matraz de 50 mL colocar una cama de agua purificada, adicionar 6 mL de ácido nítrico ultrapuro, 5 mL de estándar de referencia Estándar Interno Multicomponente (Bi, Ho, In, Li, Lu, Rh, Sc, Tb e Y), llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar la solución. Esta solución tiene una concentración final de 1 ppm de Itrio y, Bismuto.

3.9. PREPARACIÓN DEL ESTÁNDAR INTERNO

En un matraz volumétrico de 100 mL colocar una cama de agua purificada, adicionar 24 mL de ácido nítrico ultrapuro, 500 µL de ácido clorhídrico, 50 µL de estándar de oro, 1 mL de la solución stock estándar interno preparada en el numeral 3.4, llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar esta solución. Esta solución tiene una concentración final de 10 ppb de Itrio (Y) y Bismuto (Bi).

3.10. PREPARACIÓN DE LA ADECUABILIDAD

En un matraz volumétrico de 50 mL colocar una cama de agua purificada, adicionar 12 mL de ácido nítrico, 500 µL de ácido clorhídrico, 50 µL de estándar de oro, 1 mL de la solución stock 2 preparada en el numeral 3.3 llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar la solución. Esta solución tiene una concentración final de 20 ppb de plomo (Pb), 20 ppb de arsénico (As) y 2 ppb de mercurio (Hg).

3.11. PREPARACIÓN DEL CONTROL

En un matraz volumétrico de 50 mL colocar una cama de agua purificada, adicionar 12 mL de ácido nítrico, 500 µL de ácido clorhídrico, 50 µL de estándar de oro, 1 mL de la solución stock 2 preparada en el numeral 3.3 llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar la solución. Esta solución tiene una concentración final de 20 ppb de plomo (Pb), 20 ppb de arsénico (As) y 2 ppb de mercurio (Hg).

3.12. PREPARACIÓN BLANCO DE CALIBRACIÓN

En un matraz volumétrico de 25 mL colocar una cama de agua purificada, adicionar 6 mL de ácido nítrico, 250 µL de ácido clorhídrico, 25 µL de estándar de oro (Au), llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar las soluciones.

3.13. PREPARACIÓN DE LA CURVA DE CALIBRACIÓN

En matraces volumétricos de 25 mL colocar una cama de agua purificada, adicionar 6 mL de ácido nítrico, 250 µL de ácido clorhídrico, 25 µL de estándar de oro (Au), las alícuotas correspondientes a cada nivel (0.125 mL, 0.250 mL, 0.500 mL, 0.750 mL y 1.000 mL) de la solución stock 2 preparada en el numeral 3.3, llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar las soluciones.

Tabla 7. Curva de Calibración.

Elemento	Nivel 25%		Nivel 50%		Nivel 100%		Nivel 150%		Nivel 200%	
	mL	[ppb]	mL	[ppb]	mL	[ppb]	mL	[ppb]	mL	[ppb]
<i>Plomo</i>	0.125	5	0.250	10	0.500	20	0.750	30	1.00	40
<i>Arsénico</i>		0.5		1		2		3		4
<i>Mercurio</i>										

3.14. PREPARACIÓN DE MUESTRAS SIN ADICIÓN Y CON ADICIÓN

3.14.1. MUESTRA SIN ADICIÓN

Pesar por triplicado 500 mg de Estevia sobre papel glassine, transferir a un vaso de digestión HVT50, adicionar 1 mL de agua purificada, 6 mL de Ácido Nítrico Ultra Puro (HNO₃), 250 µL de Ácido Clorhídrico Ultra Puro (HCl) y 25 µL de Estándar de Oro (Au). Colocar la tapa y cerrar el vaso. Al término de la digestión, colocar los vasos de digestión en una gradilla y atemperarlos dentro de la campana de extracción.

Una vez atemperados los vasos de digestión, tomar con precaución el vaso de digestión cerrado y asentar al fondo del vaso los condensados de la solución que se encuentran en las paredes.

Dentro de la campana de extracción abrir ligeramente la tapa del vaso, liberar la presión de forma controlada, si el sello se pega en el recipiente a presión, inclinar el sello en la tapa para liberarlo fácilmente (alejado y con dirección contraria a la cara). Abrir completamente el vaso de digestión.

En un vaso de precipitado de vidrio de 50 mL colocar la solución de digestión y enjuagar la tapa y el vaso de digestión realizando dos enjuagues con agua purificada, colocar los enjuagues en el mismo vaso de vidrio donde se colocó la solución de digestión. Trasvasar el contenido total del vaso de precipitado a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar la solución.

3.14.2. MUESTRA CON ADICIÓN

Pesar por triplicado 500 mg de Estevia sobre papel glassine, transferir a un vaso de digestión HVT50, adicionar 1 mL de agua purificada, 6 mL de Ácido Nítrico Ultra Puro (HNO_3), 250 μL de Ácido Clorhídrico Ultra Puro (HCl), 25 μL de Estándar de Oro (Au) y alícuota de la solución stock 2 preparada en el numeral 3.3. Colocar la tapa y cerrar el vaso. Al término de la digestión, colocar los vasos de digestión en una gradilla y atemperarlos dentro de la campana de extracción.

Una vez atemperados los vasos de digestión, tomar con precaución el vaso de digestión cerrado y asentar al fondo del vaso los condensados de la solución que se encuentran en las paredes.

Dentro de la campana de extracción abrir ligeramente la tapa del vaso, liberar la presión de forma controlada, si el sello se pega en el recipiente a presión, inclinar el sello en la tapa para liberarlo fácilmente (alejado y con dirección contraria a la cara). Abrir completamente el vaso de digestión.

En un vaso de precipitado de vidrio de 50 mL colocar la solución de digestión y enjuagar la tapa y el vaso de digestión realizando dos enjuagues con agua purificada, colocar los enjuagues en el mismo vaso de vidrio donde se colocó la solución de digestión. Trasvasar el contenido total del vaso de precipitado a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar la solución.

3.15. SOLUCIÓN BLANCO DE DIGESTIÓN

En un vaso de digestión HVT50 colocar 1 mL de agua purificada, 6 mL de Ácido Nítrico Ultra Puro (HNO_3), 250 μL de Ácido Clorhídrico Ultra Puro (HCl) y 25 μL de Estándar de Oro, cerrar el vaso con su tapa. Digerir en el Horno de Microondas Multiwave Pro Anton Paar.

Una vez atemperados los vasos de digestión, tomar con precaución el vaso de digestión cerrado y asentar al fondo del vaso los condensados de la solución que se encuentran en las paredes.

Dentro de la campana de extracción abrir ligeramente la tapa del vaso, liberar la presión de forma controlada, si el sello se pega en el recipiente a presión, inclinar el sello en la tapa

para liberarlo fácilmente (alejado y con dirección contraria a la cara). Abrir completamente el vaso de digestión.

En un vaso de precipitado de vidrio de 50 mL colocar la solución de digestión y enjuagar la tapa y el vaso de digestión realizando dos enjuagues con agua purificada, colocar los enjuagues en el mismo vaso de vidrio donde se colocó la solución de digestión. Trasvasar el contenido total del vaso de precipitado a un matraz volumétrico de 25 mL, llevar a volumen con agua purificada y agitar manualmente para homogenizar la solución.

3.16. PARÁMETROS INSTRUMENTALES

3.16.1. HORNO DE MICROONDAS

En la tabla 8 se describen las principales características del método de digestión en el horno de microondas Multiwave Pro de Anton Paar.

Tabla 8. Método Horno de Microondas

Notas del Método	
Rotor	Rotor 24 HVT50
Grupo de aplicación	Digestión del ácido
Tipo de programa	Temperatura controlada
Control de temperatura	Máxima
Peso de la muestra	250 mg
Number of Vessels	24

En la tabla 9 se establecen los límites de temperatura y presión a los cuales trabajara el horno de microondas.

Tabla 9. Límites de Presión y Temperatura

Límites	
Tasa de aumento de presión máxima	
Precisión máxima	-
Potencia de presión máxima	1200 W
Límite de temperatura IR	-
Límite de temperatura interna	200 °C

El calentamiento de las muestras debe llevarse a cabo de manera gradual a fin de evitar que la muestra se proyecte dentro del vaso de teflón y haya un venteo. En la tabla 10 encontramos las rampas de temperatura que se utilizarán a lo largo de la digestión.

Tabla 10. Pasos del Horno de Microondas

Pasos	Temperatura	Tiempo	Nivel de Ventilador
Rampa de temperatura	140 °C	10:00	1
Rampa de temperatura	150 °C	10:00	1
Rampa de temperatura	200 °C	10:00	1
Temperatura sostenida		35:00	1
Enfriamiento	70°C	22:00	3

Es importante describir en el método de digestión cuales son los reactivos empleados, en la tabla 11 observamos los ácidos empleados en la validación.

Tabla 11. Reactivos

No.	Reactivos	Cantidad	Notas
1	Ácido Nítrico	6 mL	Ácido nítrico trace metal
2	Ácido Clorhídrico	0.25 mL	Ácido Clorhídrico trace metal
3	Agua	1 mL	Purificada
4	Estándar de oro	0.025 mL	

3.16.2. ICP-MS

En la validación del método analítico se empleó un espectrómetro de masas con plasma acoplado inductivamente PerkinElmer NexION 2000, que pertenece a la serie de instrumentos de última generación de PerkinElmer, siendo un instrumento versátil que permite el análisis multielemento simultáneo con alta sensibilidad y bajos límites de detección.

Desarrollar un método implica definir los objetivos del análisis, seleccionar la técnica analítica más adecuada para lograr esos objetivos y configurar los parámetros del método para proporcionar la mejor combinación posible de exactitud, precisión y velocidad de análisis (Tech Writing, 2018).

En la tabla 12 encontramos las condiciones instrumentales con las cuales trabajo el ICP-MS durante la validación del método.

Tabla 12. Condiciones Instrumentales

Estándar	Descripción	Valor del Paso	Tiempo (Segundos)	Mínimo	Máximo
0	Flujo de gas AMS	0.01	10	0	0.9
0	Flujo de oxígeno	0.002	10	0	0.197
1.2	Flujo del gas auxiliar	0.025	10	0.6	2
15	Flujo de gas plasmático	0.5	10	10	20
1600	Poder RF ICP	50	15	400	1600
-1950	Voltaje de etapa analógica	-100	2	-3000	0
1200	Voltaje de etapa pulsada	50	2	0	2500
11	Umbral discriminador	5	0	0	1000
-11.5	Voltaje del deflector	0.25	0	-100	20
0	Compensación varilla cuadrupolo [QRO]	0.5	1	-26	26
-7	Voltaje de entrada de la celda	1	1	-60	20
-7	Voltaje de salida de la celda	1	1	-60	20
-8	Compensación varilla de celda [CRO]	1	1	-40	10

En la Ilustración 21 encontramos los isotopos o el rango de isotopos a buscar en las muestras, también se identifican los estándares internos dentro de la muestra, se ajusta el tiempo de análisis dedicado a un elemento individual y especifica los archivos de condiciones y calibración de masa que se utilizaran durante las determinaciones. Un fondo verde pálido indica que el elemento utiliza un perfil de adquisición en modo KED.

Ilustración 21. Tiempo de Adquisición

Barridos / Lectura	Tiempo Est. Lectura	Archivo Calibración de Masas
<input type="text" value="30"/>	<input type="text" value="0:00:19.788"/>	<input type="text" value="c:\resultados\masscal\default.tun"/> <input type="button" value="Buscar..."/>
Lecturas Replicas	Tiempo Est. Replicación	Archivo Condiciones
<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="0:00:19.788"/>	<input type="text" value="c:\resultados\conditions\default.tun"/> <input type="button" value="Buscar..."/>
Replicas	Tiempo Est. Muestra	
<input type="text" value="3"/>	<input type="text" value="0:02:59.364"/>	

Std Int.	Analito	Masa (amu)	Modo de Escaneo	Canal MCA	Permanencia por AMU	Tiempo de integración	Perfil (*)	Flujo de Helio
1	As	74.922	Salto de Pico	1	50	1500	Helio KED	5
2	Y	88.905	Salto de Pico	1	50	1500	Helio KED	5
3	Hg	198.97	Salto de Pico	1	100	3000	Estándar	0
4	Hg	199.97	Salto de Pico	1	100	3000	Estándar	0
5	Hg	200.97	Salto de Pico	1	100	3000	Estándar	0
6	Pb	207.98	Salto de Pico	1	50	1500	Estándar	0
7	Bi	208.98	Salto de Pico	1	50	1500	Estándar	0
8								

- **Barridos / Lectura:** indica el número de barridos a través del espectro de masas que se promediará para producir cada punto de datos o lectura.
- **Lecturas / Replicas:** indica cuantas lecturas individuales se adquirirán durante el transcurso de una única inyección de muestra (para una señal transitoria) o durante el transcurso de una determinación en estado estacionario.
- **Replicas:** indica el numero de veces que el instrumento repetirá una medición para una muestra individual.
- **Tiempo Estimado de Lectura:** muestra una estimación del tiempo necesario para completar cada lectura, en función del número de barridos y lecturas. En el modo KED la estimación no está disponible debido a los retrasos necesarios para los cambios de flujo de gas durante el cambio de modo.
- **Tiempo Estimado de Replicación:** muestra el tiempo total necesario para medir un único replicar, según los parámetros de tiempo establecidos en la tabla y los valores para los barridos/lectura y lectura/replicar. Los valores de este campo son de solo lectura. El cálculo del tiempo estimado se actualiza cada vez que se realiza un

cambio en las lecturas/replicación, barridos/lectura o tiempo de permanencia, tan pronto como haga clic en otra entrada.

- Tiempo estimado de la muestra: muestra una estimación del tiempo total para analizar una muestra única basada en los parámetros de tiempos establecidos en los valores para barridos / lectura, lectura / replicación y repeticiones.
- Archivo de calibración de masas: especifica el nombre del archivo de calibración de masas utilizado para calibrar el instrumento durante las determinaciones realizadas con el método.
- Archivo de condiciones: especifica el nombre del archivo de condiciones que se utilizará durante las determinaciones realizadas con el método. El archivo de condiciones contiene parámetros importantes para el instrumento, incluido el flujo del nebulizador, potencia y calibración del dual detector.
- Estándar interno: enumera los grupos de estándares y estándares internos que se han definido en el método.
- Analito: especifica el elemento o isótopo que el instrumento examinará en cada medición.
- Masa (uma): especifica la masa a la que se medirá el isótopo.
- Modo de escaneo: especifica si el sistema utilizará la adquisición de datos de picos de salto o la exploración de picos.
 - Salto de pico: el instrumento adquiere datos con la masa específica, luego salta directamente a la masa para el siguiente analito en el método. El salto de pico hace que el software dedique más tiempo a cada masa reduciendo el número de lecturas necesarias para lograr una precisión satisfactoria.
- Canales MCA: indica el número de canales del analizador multicanal asignados a un analito cuando se utiliza el modo de escaneo. El parámetro Canales MCA siempre es 1 cuando se utiliza el salto de picos. Los espectros son escaneados

barriendo rápida y repetitivamente el cuadrupolo a través de todos los canales dentro del rango de masas establecido por las entradas de analito / masa.

- Tiempo de permanencia por amu (ms): indica el tiempo dedicado a medir el analito durante un solo barrido. El tiempo de permanencia por amu es el tiempo total transcurrido en el rango de masas correspondiente al analito individual listado.
- Tiempo de integración (ms): muestra la cantidad total de tiempo que los analitos enumerados se medirán durante una réplica, según los parámetros de tiempo de permanencia por amu, barridos / lectura y lecturas / replicas como sigue:

$$\textit{Tiempo de integración: tiempo de permanencia} \times \textit{barridos/lectura} \times \textit{lecturas/replicas}$$

Esta es una entrada de sólo lectura y está diseñada para permitir una evaluación rápida del tiempo que el cuadrupolo pasará midiendo el analito individual (Tech Writing, 2018).

- Perfil: muestra el perfil de adquisición que aplicará el sistema al analizar este analito. Cada perfil consta de una combinación predefinida de gas de celda, canal de gas físico y modo analítico KED, Standard o DRC Mode en el que funcionará el instrumento.

La pestaña de procesamiento se utiliza para especificar que señales del detector monitorear y para definir la manera en el que el software gestionará los datos de la señal sin procesar. Estos parámetros incluyen importantes opciones de manejo tanto para el perfil de señal como para el pico espectral.

En la ilustración 22 observamos los parámetros de proceso para los datos espectrales de masa utilizados en el método de Estevia.

Ilustración 22. Parámetros de proceso

Detector <input type="checkbox"/> Pulso <input type="checkbox"/> Análogo <input checked="" type="checkbox"/> Dual	Resta en blanco <input type="checkbox"/> Antes del estándar interno <input checked="" type="checkbox"/> Después del estándar interno	Unidades de Medida <input checked="" type="checkbox"/> Cps <input type="checkbox"/> cuentas
Pico espectral del proceso <input checked="" type="checkbox"/> Promedio <input type="checkbox"/> Suma <input type="checkbox"/> Máximo	Perfil de señal de proceso <input type="checkbox"/> Promedio <input type="checkbox"/> Suma <input checked="" type="checkbox"/> Máximo	
QID <input checked="" type="checkbox"/> On <input type="checkbox"/> Off	Línea base lecturas 0	Aplicar Alisado <input type="checkbox"/>
Modo de relación isotópica <input checked="" type="checkbox"/> On <input type="checkbox"/> Off	Factor 5	

- **Grupo de detectores:** se utiliza para especificar que señal de detector se debe utilizar durante una determinación. El sistema incorpora SimulScan que mide automáticamente dos señales simultáneamente desde un detector de dinodo discreto de una sola etapa y de dos etapas.
 - Pulso: especifica el uso de la opción de señal de conteo de pulsos del detector únicamente. Esta opción es aplicable si se está realizando una medición que probablemente produzca un nivel de señal muy bajo.
 - Análogo: especifica el uso de la opción de medición de la señal analógica del detector. Esta opción es aplicable si se está realizando una medición en una muestra que probablemente produzca un nivel de señal muy alto.
 - Dual: especifica el funcionamiento del instrumento en modo SimulScan con el detector midiendo tanto el recuento de pulsos como las señales analógicas. Este es el valor predeterminado para el grupo detector.

- Pico espectral: define la manera en que se manejarán los datos de pico espectral durante las determinaciones. Los datos espectrales crudos recopilados durante una medición no son una curva suave sino más bien una serie de puntos, cuyo número es establecido por una serie de parámetros de adquisición. El sistema procesa los datos crudos para cada masa de acuerdo con el método especificado en este grupo.
 - Promedio: promedia los valores de todos los canales MCA para cada pico
 - Suma: suma los valores de todos los canales MCA para crear un recuento total de iones para cada pico.
 - Máximo: selecciona el canal MCA de valor máximo para cada pico.

- QUID: puede escanear sincrónicamente el deflector de iones cuadrupolo con el cuadrupolo real, lo que permite el ajuste dinámico del voltaje QID para un rendimiento óptimo de iones.

- Modo de relación isotópica: es una técnica especializada utilizada para medir la proporción exacta de dos isotopos de un elemento en una muestra. Esta técnica es un indicador sensible de edad, la reacción o metabolismo en aplicaciones nucleares, geoquímicas y biomédicas.

- Resta en blanco: muestra la resta de la señal en blanco se producirá antes o después de la corrección de la señal según los estándares internos.

- Perfil de señal de proceso: la caracterización del perfil de señal se utiliza principalmente para señales transitorias. Cuando el instrumento haya completado la adquisición de datos para una réplica de medición, los datos consisten en una serie de puntos de datos de intensidad o lecturas trazadas contra el tiempo. Los algoritmos de procesamiento de señales disponibles son los siguientes:
 - Promedio: calcula la intensidad promedio para todas las lecturas en la réplica.
 - Suma: agrega los recuentos totales de iones medidos para todas las lecturas.
 - Amplitud: indica el punto de máxima intensidad para todas las lecturas adquiridas.

- Ninguno: especifica que no se debe realizar ningún procesamiento de señal en los datos adquiridos.
- Unidad de medida: el grupo unidad de medida define la forma que se medirán los datos crudos:
 - cps: los datos se muestran utilizando cuentas por segundo como datos sin procesar.
 - Cuentas: los datos se muestran utilizando cuentas como datos sin procesar.

En la ilustración 23 se observa la información sobre la abundancia de isotopos e identificar posibles interferencias para los analitos y definir correcciones de interferencia de interferencia para su uso durante las determinaciones.

Ilustración 23. Ecuaciones

Timing Processing Equation Calibration Sampling DEVICES... QC... Report Notes					
Isotope Information					
Isotope	Mass	Abundance	Interferences		
As 75	74.9216	100.000000	ArCl, Sm++, Nd++, Eu++		
	Int Std	Analyte	Mass (amu)	Corrections	Potential Interferences
1		As	74.9216		ArCl, Sm++, Nd++, Eu++
2		Y	88.9054		
3		Cd	110.904		MoO
4		In	114.904	- 0.014038 * Sn 118	Sn, MoO
5		Hg	198.968		TaO, WO
6		Hg	199.968		WO
7		Hg	200.97		WO
8		Pb	207.977		
9		Bi	208.98		
10					

- Información de isótopos: muestra la masa, la abundancia natural y las interferencias conocidas de todos los isotopos del analito seleccionado en la tabla de ecuaciones.

- Tabla de ecuaciones: enumera los elementos e isótopos ingresados anteriormente junto con cualquier interferencia potencial conocida.
- Estándar interno: enumera el grupo de estándares y estándares internos definidos en el método.
- Analito: define la masa atómica del isótopo que el instrumento examinará en cada medición.
- Masa: especifica la masa a la que se medirá el isótopo.
- Correcciones: define las ecuaciones elementales que se utilizarán para la corrección de interferencias.
- Interferencias Potenciales: enumera las interferencias conocidas, isótopos y iones poliatómicos para un isótopo enumerado en la tabla de ecuaciones.

En el análisis cuantitativo el instrumento se calibra midiendo estándares para todos los elementos de interés. Se analizan estándares en diferentes concentraciones para garantizar que la respuesta del instrumento sea precisa en todo el rango en el que se encuentra la muestra. A medida que se analizan las soluciones estándar, el software crea un gráfico de calibración de las intensidades medidas versus concentración para cada elemento en la solución estándar. Estas curvas de calibración individuales se actualizan después de cada lectura de la solución estándar.

Una vez adquiridos los datos de calibración, se ejecutan las soluciones muestra. Las concentraciones de los analitos de interés se calculan automáticamente.

3.17. CÁLCULOS

3.17.1. PROMEDIO

El concepto de promedio se vincula a la media aritmética, que consiste en el resultado que se obtiene al generar una división con la sumatoria de diversas cantidades por el dígito que las represente en total. El promedio, por lo tanto, es un número finito que puede obtenerse a partir de la sumatoria de diferentes valores dividida entre el número de sumandos.

El promedio fue utilizado en la validación en el cálculo del coeficiente de variación.

$$\bar{x} = \frac{M_1 + M_2 + \dots + M_n}{n}$$

Donde:

M = concentración de la muestra

n = número de muestras

\bar{x} = promedio

3.17.2. DESVIACIÓN ESTÁNDAR

La desviación estándar mide la dispersión de un conjunto de datos. Una desviación estándar alta indica una gran dispersión de los valores de los datos, mientras que una desviación estándar baja indica una dispersión angosta de los valores agrupados en torno al promedio del conjunto de datos.

$$S = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Donde:

x_i = concentración de la muestra

\bar{x} = promedio

$n = \text{numero de muestras}$

La desviación estándar fue utilizada en la validación en el cálculo del coeficiente de variación.

3.17.3. COEFICIENTE DE VARIACIÓN

El coeficiente de variación es una herramienta estadística que nos ayuda a entender que tan alejados están los datos unos de otros en relación al promedio.

$$\%CV = \frac{S}{\bar{x}}$$

Donde:

$S = \text{desviación estándar}$

$\bar{x} = \text{promedio}$

3.17.4. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN

El coeficiente de correlación es la medida específica que cuantifica la intensidad de la relación lineal entre dos variables en un análisis de correlación. Dicho coeficiente se representa con la letra r .

El coeficiente de correlación r es un valor sin unidades entre -1 y 1. Cuanto más se aproxima r a cero, más débil es la relación lineal. Los valores 1 y -1 representan una correlación "perfecta" positiva y negativa, respectivamente. Dos variables perfectamente correlacionadas cambian conjuntamente a una tasa fija. Decimos que tienen una relación lineal; cuando representados en un gráfico de dispersión, todos los puntos correspondientes a los datos pueden conectarse con una misma línea recta.

$$R = \frac{\sum XY}{\sqrt{\sum X^2 \times \sum Y^2}}$$

Donde:

$\sum XY = \text{suma del producto } X \text{ y } Y$

$$\sum X^2 = \text{suma } X \times X \text{ para todos los estándares}$$

$$\sum Y^2 = \text{suma } Y \times Y \text{ para todos los estándares}$$

3.17.5. INTENSIDAD NETA

Los datos analíticos producidos en el software se registran inicialmente en su intensidad medida y no ajustada, que constituye la respuesta real del detector. Al analizar concentraciones altas para fines de calibración, para fines de calibración puede producirse un sesgo de intensidad en forma de supresión de la señal analítica. Para ajustarse a cualquier supresión se utilizan estándares internos. La intensidad resultante registrada después de ajustar los valores brutos para la estandarización interna y la corrección en blanco da como resultado la intensidad neta (Tech Writing, 2018).

$$I_{Net} = \frac{I_{Analito}}{I_{Std}} - \frac{I_{blk}}{I_{blk\ std}}$$

Donde:

I_{Net}	=	Intensidad utilizada para el cálculo de la concentración
$I_{Analito}$	=	Intensidad obtenida para el analito
I_{Std}	=	Intensidad obtenida para el estándar interno
I_{blk}	=	Intensidad del blanco obtenido para el analito
$I_{blk\ std}$	=	Intensidad del blanco obtenida para el estándar interno

3.17.6. CALIBRACIÓN LINEAL A TRAVÉS DE CERO

Una curva de calibración definida mediante esta ecuación se ve obligada a pasar por intensidad cero y concentración cero. Esta calibración se establece asumiendo que la relación entre concentración e intensidad es lineal para el rango estudiado (Tech Writing, 2018).

- La pendiente (A) se calcula de la siguiente manera:

$$A = \frac{\sum XY}{\sum X^2}$$

Donde:

$A = \text{pendiente}$

$X = \text{es el valor de concentración de los estándares de calibración}$

$Y = \text{es la intensidad para los estándares de calibración}$

- El número de puntos de calibración (C) corregido por los grados de libertad se calcula de la siguiente manera:

$$C = \text{No de puntos} - 1$$

- La varianza (*Varianza*) se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Varianza} = \frac{\sum Y^2 - (\sum XY) \times A}{C}$$

Donde:

$Y = \text{es la intensidad para los estándares de calibración}$

$X = \text{es el valor de la concentración de los estándares de calibración}$

$\sum Y^2 = \text{suma } Y \times Y \text{ para todos los estándares}$

$\sum XY = \text{suma de los valores } X \times Y$

$A = \text{pendiente}$

$C = \text{numero de puntos de calibración corregidos por los grados de libertad}$

- La desviación estándar de la pendiente (*Sigma A*) se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Sigma } A = \sqrt{\frac{\text{Varianza}}{\sum X^2}}$$

Donde:

$X = \text{es el valor de concentración de los estándares de calibración}$

$\sum X^2 = \text{suma } X \times X \text{ para todos los estándares}$

3.18. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Para evaluar la Linealidad del Sistema, se preparó por triplicado la curva de calibración considerando los niveles del 25%, 50%, 100%, 150% y 200%, y para la Precisión del Sistema se preparará la solución de nivel del 100% por sextuplicado.

3.18.1. SECUENCIA DE LECTURA

Se programo la secuencia de análisis como se indica en la tabla 13. Se realizó la lectura de las 6 réplicas de la adecuabilidad, una vez cumplida la Adecuabilidad del sistema, se prosiguió con la lectura del Sample List. Al finalizar la secuencia se programó el apagado del plasma.

Tabla 13. Secuencia de Lectura Linealidad del Sistema

No. Lecturas	Descripción
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
6	Adecuabilidad
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Blanco de Calibración
1	Curva de Calibración
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Blanco de Calibración B1
1	Blanco de Calibración B2
1	Blanco de Calibración B3
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Solución 1 de Concentración 25% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 2 de Concentración 25% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 3 de Concentración 25% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Solución 1 de Concentración 50% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 2 de Concentración 50% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 3 de Concentración 50% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Solución 1 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 2 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 3 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 4 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 5 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 6 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)

No. Lecturas	Descripción
1	Solución 1 de Concentración 150% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 2 de Concentración 150% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 3 de Concentración 150% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Solución 1 de Concentración 200% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 2 de Concentración 200% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 3 de Concentración 200% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)

3.18.2. CÁLCULOS

- Para cada analito se construyó una curva de calibración de las respuestas medidas en las soluciones estándar en cuentas por segundo (*cps*) (*y*) (*variable dependiente*) versus la concentración teórica del analito ($\mu\text{g/L}$) (*x*) (*variable independiente*).
- Se calculó el coeficiente de correlación (*r*), la ecuación de la recta, la pendiente (*A*) y la desviación estándar de la pendiente (*Sigma A*).

3.18.3. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- El coeficiente de variación porcentual (%*CV*) para las 6 lecturas de la Adecuabilidad y las soluciones estándar control deberá ser menor o igual al 20% (%*CV* \leq 20%)
- El coeficiente de correlación (*r*) para la curva de calibración debe ser mayor o igual a 0.99, ($r \geq 0.99$).
- El coeficiente de correlación (*r*) para la curva de calibración construida con las soluciones estándar debe ser mayor o igual a 0.99, ($r \geq 0.99$).

3.19. PRECISIÓN DEL SISTEMA

La precisión del sistema se determina comparando la respuesta del analito de manera individual y determinando el grado de concordancia entre los resultados analíticos obtenidos de la lectura de diferentes soluciones de referencia preparadas a la concentración del 100%. Para disminuir los tiempos de análisis, se utilizaron las soluciones y la secuencia de análisis utilizada en la Linealidad del Sistema y Rango.

3.19.1. SECUENCIA DE LECTURA

Se programo la secuencia de análisis como se indica en la tabla 14. Se realizó la lectura de las 6 réplicas de la adecuabilidad, una vez cumplida la Adecuabilidad del sistema, se prosiguió con la lectura del Sample List. Al finalizar la secuencia se programó el apagado del plasma.

Tabla 14. Secuencia de Lectura Precisión del Sistema

No. Lecturas	Descripción
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
6	Adecuabilidad
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Blanco de Calibración
1	Curva de Calibración
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Blanco de Calibración B1
1	Blanco de Calibración B2
1	Blanco de Calibración B3
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Solución 1 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 2 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 3 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 4 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 5 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución 6 de Concentración 100% de la curva de Linealidad del sistema
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)

3.19.2. CÁLCULOS

- Se calculó el coeficiente de variación porcentual (%CV) de las intensidades (cps) de Arsénico, Cadmio, Mercurio y Plomo de las seis soluciones al 100%.

3.19.3. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- El coeficiente de variación porcentual (%CV) para las 6 lecturas de la Adecuabilidad deberá ser menor o igual al 20% (%CV ≤20%).
- El coeficiente de variación porcentual (%CV) para las seis soluciones estándar al 100% (M1, M2, M3, M4, M5 y M6) deberá ser menor o igual al 20% (%CV ≤20%).

3.20. LINEALIDAD DEL MÉTODO

Para evaluar la Linealidad del Método, se preparó por triplicado muestras sin adición y con adición considerando los niveles del 25%, 50%, 100%, 150% y 200% respecto a la concentración del rango de trabajo conforme a la especificación.

Tabla 15. Especificación Metales Pesados en Estevia

Plomo	Arsénico	Mercurio
1 ppm	1 ppm	0.1 ppm

Se peso 500 mg de Estevia sobre papel glassine y se transfirió a un vaso de digestión HVT50. Dentro del mismo vaso de digestión, se adiciono 1 mL de Agua Purificada, 6 mL de Ácido Nítrico Ultra Puro (HNO₃), 250 µL de Ácido Clorhídrico Ultra Puro (HCl), 25 µL de Estándar de Oro, así como la alícuota de la solución stock 2 correspondiente a cada nivel de concentración de cada estándar indicado en la tabla 16. Se coloco la tapa y se cerró el vaso. Las soluciones fueron digeridas en el Horno de Microondas Multiwave Pro Anton Paar bajo las condiciones descritas en el numeral 3.12.1.

Tabla 16. Alícuotas y Concentración de Muestras Adicionadas

Elemento	Nivel 25% mL (ppb)		Nivel 50% mL (ppb)		Nivel 100% mL (ppb)		Nivel 150% mL (ppb)		Nivel 200% mL (ppb)	
Plomo	0.125	5.00	0.25	10.00	0.5	20.00	0.75	30.00	1.00	40.00
Arsénico		0.50		1.00		2.00		3.00		4.00
Mercurio										

3.20.1. SECUENCIA DE LECTURA

Se programó la secuencia de análisis como se indica en la tabla 17. Se realizo la lectura de las 6 réplicas de la adecuabilidad, una vez cumplida la Adecuabilidad del sistema, se prosiguió con la lectura del Sample List. Al finalizar la secuencia se programó el apagado del plasma.

Tabla 17. Secuencia de Lectura Linealidad del Método.

No. Lecturas	Descripción
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
6	Adecuabilidad
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Blanco de Calibración

No. Lecturas	Descripción
1	Curva de Calibración
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Muestra sin adición M1
1	Muestra sin adición M2
1	Muestra sin adición M3
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Muestra 1 con adición al 25% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 2 con adición al 25% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 3 con adición al 25% de la curva de la Linealidad del Método
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Muestra 1 con adición al 50% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 2 con adición al 50% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 3 con adición al 50% de la curva de la Linealidad del Método
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Muestra 1 con adición al 100% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 2 con adición al 100% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 3 con adición al 100% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 4 con adición al 100% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 5 con adición al 100% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 6 con adición al 100% de la curva de la Linealidad del Método
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Muestra 1 con adición al 150% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 2 con adición al 150% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 3 con adición al 150% de la curva de la Linealidad del Método
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Muestra 1 con adición al 200% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 2 con adición al 200% de la curva de la Linealidad del Método
1	Muestra 3 con adición al 200% de la curva de la Linealidad del Método
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)

3.20.2. CÁLCULOS

- Para cada analito se construyó una curva de calibración lineal a través de cero de las respuestas medidas en las soluciones estándar graficando intensidad neta (Intensity) (y) (variable dependiente) versus la concentración teórica del analito (µg/L) (x) (variable independiente).
- Se calculó la concentración de analito adicionado en la muestra de Estevia:
- Para cada analito se construyó una regresión lineal a través de cero de la concentración (ppb) medida en las soluciones muestra adicionadas (y) (*variable*

dependiente) vs la concentración teórica del analito (ppb) (x) (*variable independiente*).

- Se calculó el coeficiente de correlación (r), la ecuación de la recta, la pendiente (A), y el error estándar de la regresión de la pendiente (*Sigma A*).

3.20.3. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- El coeficiente de variación porcentual (% CV) para las 6 lecturas de la Adecuabilidad deberá ser menor o igual al 20% (% $CV \leq 20\%$).
- El coeficiente de correlación (r) para la curva de calibración debe ser mayor o igual a 0.99 ($r \geq 0.99$).
- El coeficiente de correlación (r) para la curva de calibración construida con las soluciones muestra adicionada debe ser mayor o igual a 0.99 ($r \geq 0.99$).

3.21. EXACTITUD

Los documentos de la ICH recomiendan que la exactitud se evalúe utilizando un mínimo de nueve determinaciones que cubran el rango especificado para el procedimiento (es decir, tres concentraciones y tres réplicas de cada concentración) o utilizando un mínimo de seis determinaciones al 100 % de la concentración de prueba (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2019).

Para evaluar la exactitud, se preparó por triplicado muestras sin adición y con adición considerando los niveles del 50%, 100% y 150% respecto a la concentración del rango de trabajo conforme a la especificación:

Tabla 18. Especificación Metales Pesados en Estevia

Plomo	Arsénico	Mercurio
1 ppm	1 ppm	0.1 ppm

Se pesó 500 mg de Estevia sobre papel glassine y se transfirieron a un vaso de digestión HVT50. Dentro del mismo vaso de digestión, se adicionó 1 mL de Agua Purificada, 6 mL de Ácido Nítrico Ultra Puro (HNO_3), 250 μ L de Ácido Clorhídrico Ultra Puro (HCl), 25 μ L de

Estándar de Oro, así como la alícuota de la solución stock 2 correspondiente a cada nivel de concentración de cada estándar indicado en la tabla 19. Se colocó la tapa y se cerró el vaso. Las soluciones fueron digeridas en el Horno de Microondas Multiwave Pro Anton Paar bajo las condiciones descritas en el numeral 3.12.1. Para disminuir los tiempos de análisis, se utilizaron las soluciones y la secuencia de análisis utilizada en la Linealidad del Método.

Tabla 19. Alícuotas y Concentración de Muestras Adicionadas

Elemento	Nivel 50%		Nivel 100%		Nivel 150%	
	ml	(ppb)	ml	(ppb)	ml	(ppb)
Plomo	0.25	10.00	0.5	20.00	0.75	30.00
Arsénico		1.00		2.00		3.00
Mercurio						

3.21.1. SECUENCIA DE LECTURA

Se utilizó la secuencia de la linealidad del método descrita en la tabla 17.

3.21.2. CÁLCULOS

- Para cada analito se construyó una curva de calibración lineal a través de cero de las respuestas medidas en las soluciones estándar graficando intensidad neta (Intensity) (y) (variable dependiente) versus la concentración teórica del analito ($\mu\text{g/L}$) (x) (variable independiente).
- Se restó la intensidad neta de la muestra sin adición para cada uno de los analitos (As, Hg y Pb), para obtener la concentración real obtenida vs la cantidad teórica adicionada.
- Calcular la cantidad de analito adicionado en la muestra de Estevia:

$$\text{Concentración } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{L}} \text{ o } \text{ppb} \right) = \left(\frac{\text{Intensidad Neta}}{A \left(\frac{\text{L}}{\mu\text{g}} \right)} \right)$$

- Se calculó el porcentaje de recobro obtenido en las tres soluciones muestra adicionadas al 50%, 100% y 150% o 200%.

3.21.3. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- El coeficiente de variación porcentual (%*CV*) para las 6 lecturas de la Adecuabilidad deberá ser menor o igual al 20% (% *CV* ≤20%).
- El coeficiente de correlación (*r*) para la curva de calibración debe ser mayor o igual a 0.99 (*r*≥0.99).
- El coeficiente de correlación (*r*) para la curva de calibración construida con las soluciones muestra adicionada debe ser mayor o igual a 0.99 (*r*≥0.99).
- El porcentaje de recobro (% *Recobro*) para las soluciones muestra adicionadas, debe estar entre 70 y 150% (70% ≤% *Recobro* ≤150%).

3.22. LÍMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

Con el valor de la pendiente (*A*) y la desviación estándar de la pendiente (*Sigma A*), obtenidas en la linealidad del método, calcular el Límite de Detección (*LD*) y el Límite de Cuantificación (*LC*) de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

$$LD = \frac{3.3 \times \textit{Sigma A}}{A} \qquad LC = \frac{10 \times \textit{Sigma A}}{A}$$

LD (Limite de Detección) deberá ser inferior al 30 % del nivel de concentración de la especificación.

LC (Limite de Cuantificación) el procedimiento analítico deberá ser capaz de cuantificar cada elemento con precisión y exactitud en al menos al 30% del nivel de concentración de la especificación.

3.23. PRECISIÓN DEL LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

La Precisión del Límite de Cuantificación (*LC*) determina el grado de concordancia entre los resultados analíticos individuales, cuando el procedimiento se aplica repetidamente al

análisis de diferentes muestras. La Precisión del Límite de Cuantificación se determinará con la lectura de seis muestras preparadas de forma independiente, siguiendo el método de análisis a validar, por un mismo químico, empleando el uso de los mismos instrumentos, equipo, en un mismo laboratorio.

Para demostrar experimentalmente que el Límite de Cuantificación (LC) es preciso y exacto, se realizó la precisión del límite de cuantificación.

De acuerdo al Límite de Cuantificación (LC) obtenido, se preparó seis soluciones muestra a la concentración del LC calculado.

En un vaso de digestión HVT50, se adiciono la alícuota de la solución stock 2 requerida para llegar a la concentración del LC del sistema del método analítico, 1 mL de agua purificada, 6 mL de Ácido Nítrico Ultra Puro (HNO₃), 250 µL de Ácido Clorhídrico Ultra Puro (HCl) y 25 µL de Estándar de Oro. Se colocó la tapa y se cerró el vaso. Las soluciones fueron digeridas de acuerdo a los parámetros de digestión establecidos en el numeral 3.12.1. Al término de la digestión, se colocaron los vasos de digestión en una gradilla y se atemperaron dentro de la campana de extracción.

3.23.1. SECUENCIA DE LECTURA

Se programo la secuencia de análisis como se indica en la tabla 20. Se realizo la lectura de las 6 réplicas de la adecuabilidad, una vez cumplida la Adecuabilidad del sistema, se prosiguió con la lectura del Sample List. Al finalizar la secuencia se programó el apagado del plasma.

Tabla 20. Secuencia de Análisis Precisión del Límite de Cuantificación.

No. Lecturas	Descripción
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
6	Adecuabilidad
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Blanco de Calibración
1	Curva de Calibración
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)
1	Blanco de Reactivo
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)

No. Lecturas	Descripción
1	Muestra Precisión del LC, PLC 1
1	Muestra Precisión del LC, PLC 2
1	Muestra Precisión del LC, PLC 3
1	Muestra Precisión del LC, PLC 4
1	Muestra Precisión del LC, PLC 5
1	Muestra Precisión del LC, PLC 6
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO ₃ al 2%)

3.23.2. CÁLCULOS

- Para cada analito se construyó una curva de calibración lineal a través de cero de las respuestas medidas en las soluciones estándar graficando intensidad neta (Intensity) (y) (variable dependiente) versus la concentración teórica del analito ($\mu\text{g/L}$) (x) (variable independiente).
- Se restó la intensidad neta de la muestra sin adición para cada uno de los analitos (As, Hg y Pb), para obtener la concentración real obtenida vs la cantidad teórica adicionada.
- Se calculó la concentración de cada analito adicionado en la muestra de Estevia:

$$\text{Concentración } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{L}} \text{ o } \text{ppb} \right) = \left(\frac{\text{Intensidad Neta}}{A \left(\frac{\text{L}}{\mu\text{g}} \right)} \right)$$

- Se calculó el coeficiente de variación (% CV) de las concentraciones de las 6 muestras adicionadas.

3.23.3. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- El coeficiente de variación porcentual (% CV) para las 6 lecturas de la Adecuabilidad deberá ser menor o igual al 20% (% CV \leq 20%).
- El coeficiente de correlación (r) para la curva de calibración deberá ser mayor o igual a 0.99 ($r \geq 0.99$).
- El coeficiente de variación porcentual (% CV) para las seis muestras preparadas al límite de cuantificación (PLC1, PLC2, PLC3, PLC4, PLC5 y PLC6) deberá ser menor o igual al 20% (% CV \leq 20%).

3.24. PRECISIÓN DEL MÉTODO (REPETIBILIDA)

Para la Repetibilidad del Método se preparó por sextuplicado muestras con adición al de nivel del 100%.

Para disminuir los tiempos de análisis, se utilizó las soluciones y la secuencia de análisis utilizada en la Linealidad del Método.

3.24.1. SECUENCIA DE LECTURA

Se utilizó la secuencia de la linealidad del método descrita en la tabla 17.

3.24.2. CÁLCULOS

- Para cada analito se construyó una curva de calibración lineal a través de cero de las respuestas medidas en las soluciones estándar graficando intensidad neta (Intensity) (y) (variable dependiente) versus la concentración teórica del analito ($\mu\text{g/L}$) (x) (variable independiente).
- Se restó la intensidad neta de la muestra sin adición para cada uno de los analitos (As, Hg y Pb), para obtener la concentración real obtenida vs la cantidad teórica adicionada.
- Se calculó la concentración de cada analito adicionado en la muestra de Estevia:

$$\text{Concentración } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{L}} \text{ o } \text{ppb} \right) = \left(\frac{\text{Intensidad Neta}}{A \left(\frac{\text{L}}{\mu\text{g}} \right)} \right)$$

- Se calculó el coeficiente de variación (% CV) de las concentraciones de las 6 muestras adicionadas.
- Se calculó el porcentaje de recobro de las 6 muestras adicionadas.

3.24.3. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- El coeficiente de variación porcentual(% *CV*) para las 6 lecturas de la Adecuabilidad deberá ser menor o igual al 20% ($\%CV \leq 20\%$).
- El coeficiente de correlación (*r*) para la curva de calibración deberá ser mayor o igual a 0.99 ($r \geq 0.99$)
- El coeficiente de variación porcentual (*%CV*) para las seis soluciones muestra cargada al 100% (M1, M2, M3, M4, M5 y M6) deberá ser menor o igual al 20% ($\%CV \leq 20\%$).
- El porcentaje de recobro (*% Recobro*) para las seis soluciones muestra cargada al 100% (M1, M2, M3, M4, M5 y M6) deberá estar entre 70 y 150% ($70\% \leq Recobro \leq 150\%$).

3.25. PRECISIÓN INTERMEDIA

La Precisión Intermedia se evaluará al realizar la covalidación del Analista 1 versus Analista 2, comparando los resultados de la determinación de As, Hg y Pb en Estevia, obtenidos en los análisis realizados de forma independiente por los dos analistas en dos días de análisis, empleando el mismo equipo e instalaciones, pero preparando soluciones independientes.

Cada analista preparo tres soluciones muestra cargadas al nivel del 100% cada día de análisis (2 días de análisis). Las soluciones estándar y soluciones muestras fueron preparadas por cada analista en el día de análisis. Al término de la digestión se procedió conforme al numeral 3.12. Tratamiento Post-Digestión del Blanco de Digestión y Soluciones Muestra.

Como estrategia para disminuir los tiempos de análisis, el análisis del día 1 del analista 1, se utilizaron las tres muestras adicionadas al 100% de Estevia preparadas en el parámetro de Exactitud y Linealidad del Método.

3.25.1. SECUENCIA DE LECTURA

Se programo la secuencia de análisis como se indica en la tabla 21 para el analista 1. Se realizo la lectura de las 6 réplicas de la adecuabilidad, una vez cumplida la Adecuabilidad

del sistema, proseguir con la lectura del Sample List. Al finalizar la secuencia programar el apagado del plasma.

Tabla 21. Secuencia de Lectura Precisión Intermedia Analista 1

No. Lecturas	Descripción
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
6	Adecuabilidad
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Blanco de Calibración
1	Curva de Calibración
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	PI Día 1 A1, M1 o PI Día 2 A1, Muestra de Estevia Sin Cargar
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	PI Día 1 A1, M1 o PI Día 2 A1, M1. (Muestra de Estevia Cargada)
1	PI Día 1 A1, M1 o PI Día 2 A1, M2. (Muestra de Estevia Cargada)
1	PI Día 1 A1, M1 o PI Día 2 A1, M3. (Muestra de Estevia Cargada)
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)

Se programo la secuencia de análisis como se indica en la tabla 24 para el analista 2. Se realizó la lectura de las 6 réplicas de la adecuabilidad, una vez cumplida la Adecuabilidad del sistema, proseguir con la lectura del Sample List. Al finalizar la secuencia se programó el apagado del plasma.

Tabla 22. Secuencia de Lectura Precisión Intermedia Analista 2

No. Lecturas	Descripción
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
6	Adecuabilidad
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	Blanco de Calibración
1	Curva de Calibración
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	PI Día 1 A1, M1 o PI Día 2 A1, Muestra de Estevia Sin Cargar
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)
1	PI Día 1 A1, M1 o PI Día 2 A1, M1. (Muestra de Estevia Cargada)
1	PI Día 1 A1, M1 o PI Día 2 A1, M2. (Muestra de Estevia Cargada)
1	PI Día 1 A1, M1 o PI Día 2 A1, M3. (Muestra de Estevia Cargada)
1	Solución Estándar Control
1	Blanco de Ajuste (HNO3 al 2%)

3.25.2. CÁLCULOS

- Para cada analito se construyó una curva de calibración lineal a través de cero de las respuestas medidas en las soluciones estándar graficando intensidad neta (Intensity) (y) (variable dependiente) versus la concentración teórica del analito ($\mu\text{g/L}$) (x) (variable independiente).
- Se restó la intensidad neta de la muestra sin adición para cada uno de los analitos (As, Hg y Pb), para obtener la concentración real obtenida vs la cantidad teórica adicionada.
- Se calculó la concentración de cada analito recuperada de cada una de las muestras analizadas de manera independiente por el analista 1 y analista 2.

$$\text{Concentración } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{L}} \text{ o } \text{ppb} \right) = \left(\frac{\text{Intensidad Neta}}{A \left(\frac{\text{L}}{\mu\text{g}} \right)} \right)$$

- Se calculó el promedio (\bar{x}), la desviación estándar (s) y el coeficiente de variación (%CV) empleando todos los resultados obtenidos por cada analista y de manera global (entre analistas) como se muestra en la tabla 23.

Tabla 23. Esquema de Cálculo de Precisión Intermedia Global

Día	Analista 1	Analista 2
1	$M1_{A_1, D_1}$	$M1_{A_2, D_1}$
	$M2_{A_1, D_1}$	$M2_{A_2, D_1}$
	$M3_{A_1, D_1}$	$M3_{A_2, D_1}$
2	$M1_{A_1, D_2}$	$M1_{A_2, D_2}$
	$M2_{A_1, D_2}$	$M2_{A_2, D_2}$
	$M3_{A_1, D_2}$	$M3_{A_2, D_2}$

$$\bar{x} = \frac{M1_{A_1, D_1} + M2_{A_1, D_1} + \dots + M2_{A_2, D_2} + M3_{A_2, D_2}}{n}$$

Donde:

M = concentración de la muestra

$A = \text{Analista 1 y 2}$

$D = \text{día de análisis}$

$n = 12$

$\bar{x} = \text{promedio}$

3.25.3. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

- El coeficiente de variación porcentual ($\%CV$) para las 6 lecturas de la Adecuabilidad deberá ser menor o igual al 20% ($\%CV \leq 20\%$).
- El coeficiente de correlación (r) para la curva de calibración debe ser mayor o igual a 0.99 ($r \geq 0.99$).
- El coeficiente de variación ($\%CV$) obtenido de las tres soluciones muestra analizadas de forma independiente por cada analista, es menor o igual al 20.0% ($\%CV \leq 20\%$) para cada analito.
- El coeficiente de variación global ($\%CV_{global}$) obtenido de las doce soluciones muestra es menor o igual 25%. ($\%CV \leq 25\%$).

3.26. ESPECIFICIDAD

La Especificidad del método analítico es la capacidad del método para demostrar que la respuesta analítica es atribuible únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la solución muestra o componentes de la formulación del producto. Como estrategia para disminuir los tiempos de análisis se podrá utilizar el sistema de Adecuabilidad y las soluciones preparadas en el numeral 4.3. Exactitud del Método.

3.26.1. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

De acuerdo a lo indicado en el capítulo 730 Espectro química de plasma de la USP 43 (NF38 – 6967), el parámetro de especificidad quedo demostrado al cumplir el requisito de Exactitud (USP-NF/PF, 2025).

RESULTADOS



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. LINEALIDAD DEL SISTEMA

Para la evaluación del sistema se preparo por triplicado cada nivel de la curva de calibración, graficando la concentración versus la intensidad neta para cada analito y se calculó el coeficiente de correlación de dicha gráfica.

4.1.1. ARSÉNICO 75

En la ilustración 24 observamos la gráfica resultante de la concentración y la respuesta en intensidad neta para arsénico 75. En la tabla 24 concluimos que el sistema es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 0.991, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 24. Linealidad del Sistema para Arsénico 75

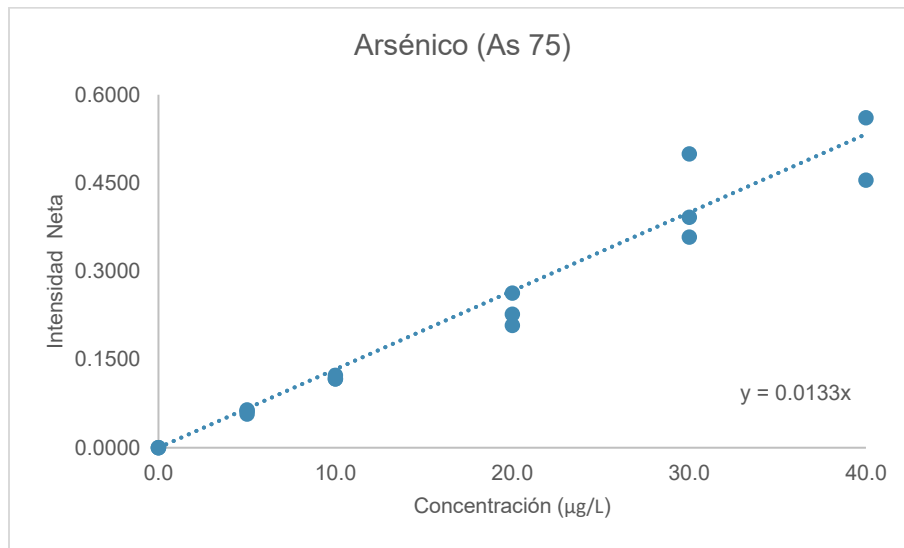


Tabla 24. Resultado Linealidad del Sistema para Arsénico 75

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación (r) ≥ 0.99	0.991 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (A) =	0.0133	
Ecuación de la recta =	0.0133x	

4.1.2. MERCURIO 199

En la ilustración 25 observamos la gráfica resultante de la concentración y la respuesta en intensidad neta para mercurio 199. En la tabla 25 concluimos que el sistema es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 1.00, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 25. Linealidad del Sistema para Mercurio 199

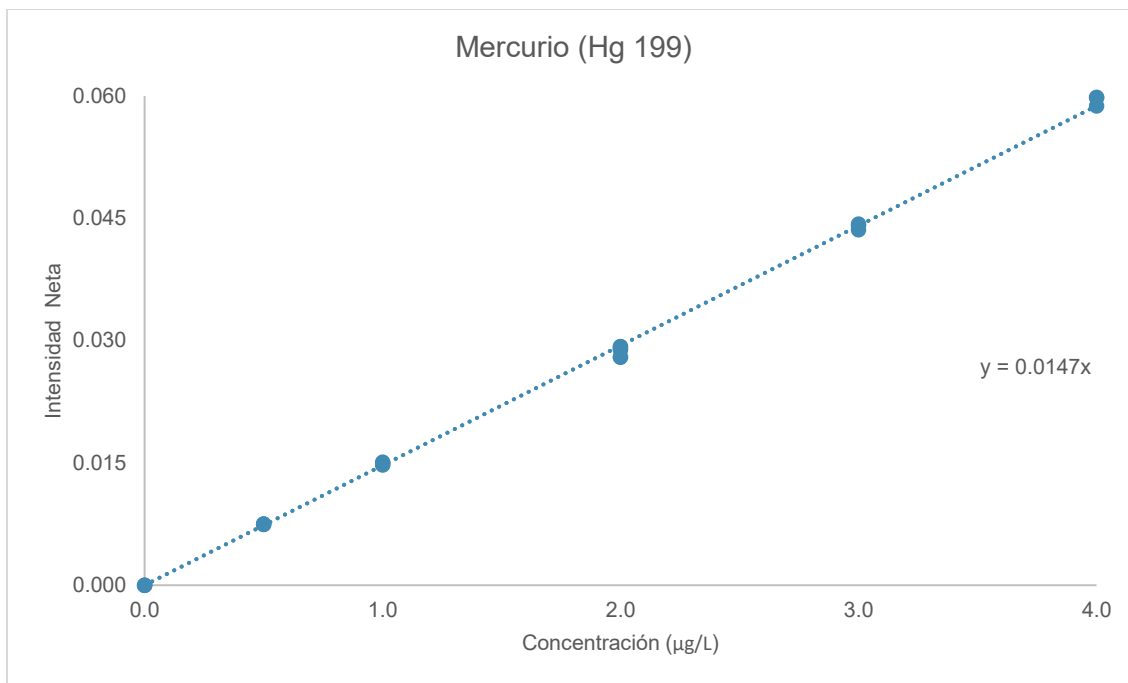


Tabla 25. Resultado Linealidad del Sistema para Mercurio 199

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación ($r \geq 0.99$)	1.00 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (b_1) =	0.0147	
Ecuación de la recta =	0.0147x	

4.1.3. MERCURIO 200

En la ilustración 26 observamos la gráfica resultante de la concentración y la respuesta en intensidad neta para mercurio 200. En la tabla 26 concluimos que el sistema es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 1.00, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 26. Linealidad del Sistema para Mercurio 200

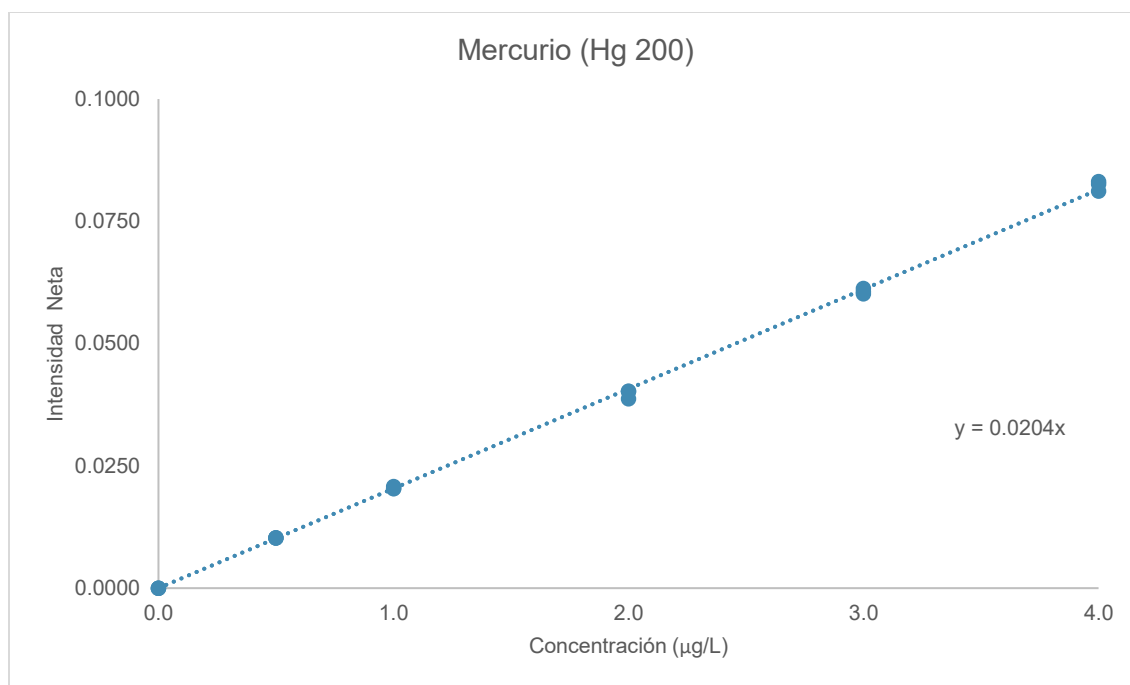


Tabla 26. Resultado Linealidad del Sistema para Mercurio 200

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación ($r \geq 0.99$)	1.00 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (b_1) =	0.0204	
Ecuación de la recta =	0.0204x	

4.1.4. MERCURIO 201

En la ilustración 27 observamos la gráfica resultante de la concentración y la respuesta en intensidad neta para mercurio 200. En la tabla 27 concluimos que el sistema es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 1.00, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 27. Linealidad del Sistema para Mercurio 201

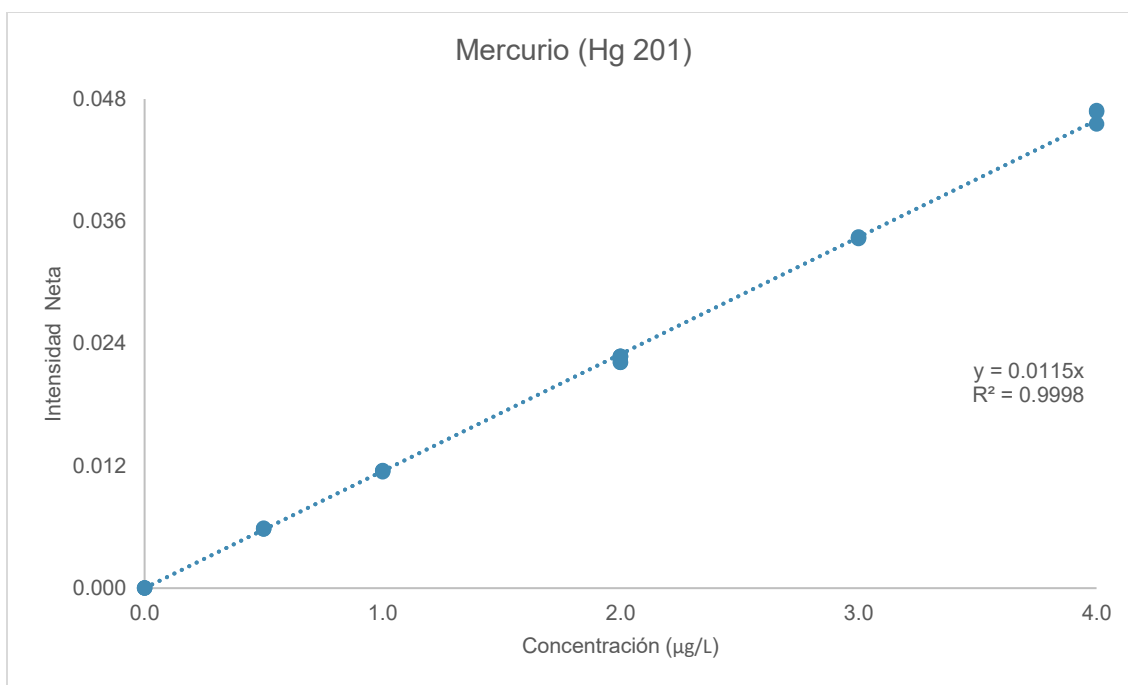


Tabla 27. Resultado Linealidad del Sistema para Mercurio 201

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación ($r \geq 0.99$)	1.00 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (b_1) =	0.0115	
Ecuación de la recta =	0.0115x	

4.1.5. PLOMO 208

En la ilustración 28 observamos la gráfica resultante de la concentración y la respuesta en intensidad neta para mercurio 200. En la tabla 28 concluimos que el sistema es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 1.00, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 28. Linealidad del Sistema para Plomo 208

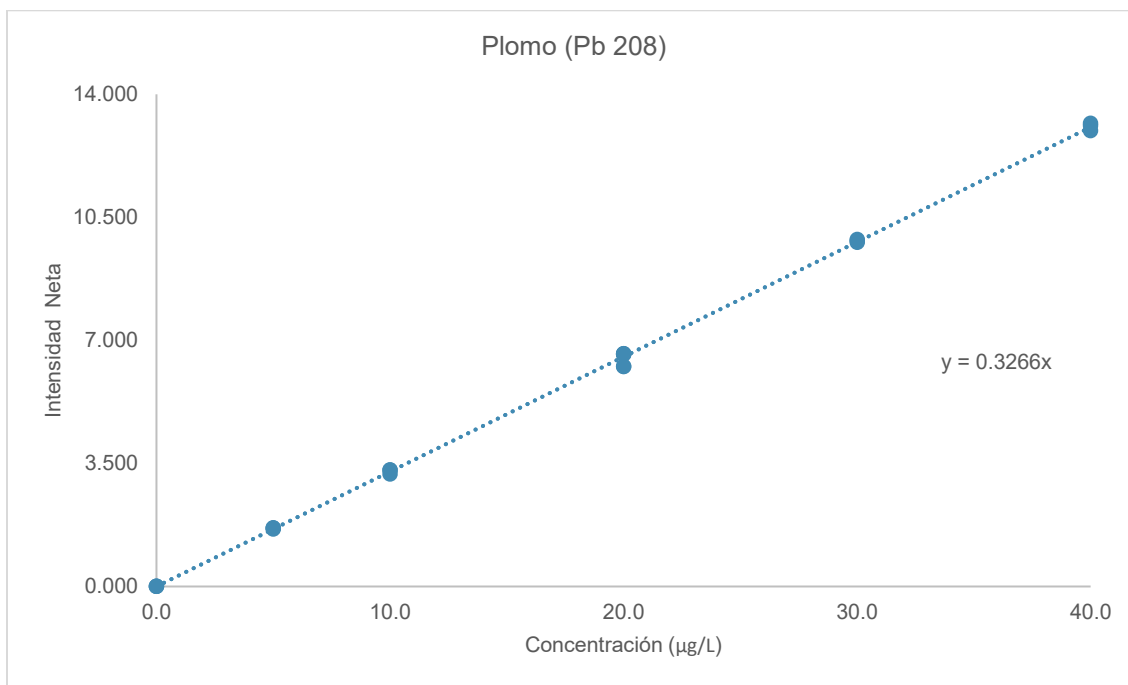


Tabla 28. Resultado Linealidad del Sistema para Plomo 208

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación ($r \geq 0.99$)	1.00 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (b_1) =	0.3266	
Ecuación de la recta =	0.3266x	

4.2.PRECISIÓN DEL SISTEMA

La precisión del sistema se evaluó preparando por sextuplicado el nivel 100% y se calculó el coeficiente de variación (CV) de las seis lecturas para cada analito, esperando que dicho coeficiente de variación (CV) fuera menor al 20%.

4.2.1. ARSÉNICO 75

En la tabla 29 concluimos que el sistema para arsénico 75 es preciso pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) de 12.8%, para un criterio de aceptación establecido de un coeficiente de variación (CV) menor al 20%.

Tabla 29. Resultado Precisión del Sistema para Arsénico 75

Muestras	Concentración (µg/L)	Intensidad Neta	CV	Criterio de aceptación: CV ≤ 20%	
				Resultado	
Nivel 100%	1	20.0	0.2267	12.8%	Cumple
	2	20.0	0.2081		
	3	20.0	0.2626		
	4	20.0	0.2556		
	5	20.0	0.2334		
	6	20.0	0.2979		

4.2.2. MERCURIO 199

En la tabla 30 concluimos que el sistema para mercurio 199 es preciso pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) de 2.1%, para un criterio de aceptación establecido de un coeficiente de variación (CV) menor al 20%.

Tabla 30. Resultado Precisión del Sistema para Mercurio 199

Muestras	Concentración (µg/L)	Intensidad Neta	CV	Criterio de aceptación: CV ≤ 20%	
				Resultado	
Nivel 100%	1	2.0	0.0289	2.1%	Cumple
	2	2.0	0.0280		
	3	2.0	0.0293		
	4	2.0	0.0289		
	5	2.0	0.0280		
	6	2.0	0.0293		

4.2.3. MERCURIO 200

En la tabla 31 concluimos que el sistema para mercurio 200 es preciso pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) de 2.0%, para un criterio de aceptación establecido de un coeficiente de variación (CV) menor al 20%.

Tabla 31. Resultado Precisión del Sistema para Mercurio 200

Muestras	Concentración (µg/L)	Intensidad Neta	CV	Criterio de aceptación: CV ≤ 20%	
				Resultado	
Nivel 100%	1	2.0	0.0402	2.0%	Cumple
	2	2.0	0.0387		
	3	2.0	0.0402		
	4	2.0	0.0402		
	5	2.0	0.0387		
	6	2.0	0.0402		

4.2.4. MERCURIO 201

En la tabla 32 concluimos que el sistema para mercurio 201 es preciso pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) de 1.3%, para un criterio de aceptación establecido de un coeficiente de variación (CV) menor al 20%.

Tabla 32. Resultado Precisión del Sistema para Mercurio 201

Muestras	Concentración (µg/L)	Intensidad Neta	CV	Criterio de aceptación: CV ≤ 20%	
				Resultado	
Nivel 100%	1	2.0	0.0228	1.3%	Cumple
	2	2.0	0.0221		
	3	2.0	0.0227		
	4	2.0	0.0228		
	5	2.0	0.0221		
	6	2.0	0.0227		

4.2.5. PLOMO 208

En la tabla 33 concluimos que el sistema para plomo 208 es preciso pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) de 2.8%, para un criterio de aceptación establecido de un coeficiente de variación (CV) menor al 20%.

Tabla 33. Resultado Precisión del Sistema para Plomo 208

Muestras	Concentración (µg/L)	Intensidad Neta	CV	Criterio de aceptación: $CV \leq 20\%$
				Resultado
Nivel 100%	1	2.0	6.6162	Cumple
	2	2.0	6.2582	
	3	2.0	6.5981	
	4	2.0	6.6162	
	5	2.0	6.2582	
	6	2.0	6.5981	

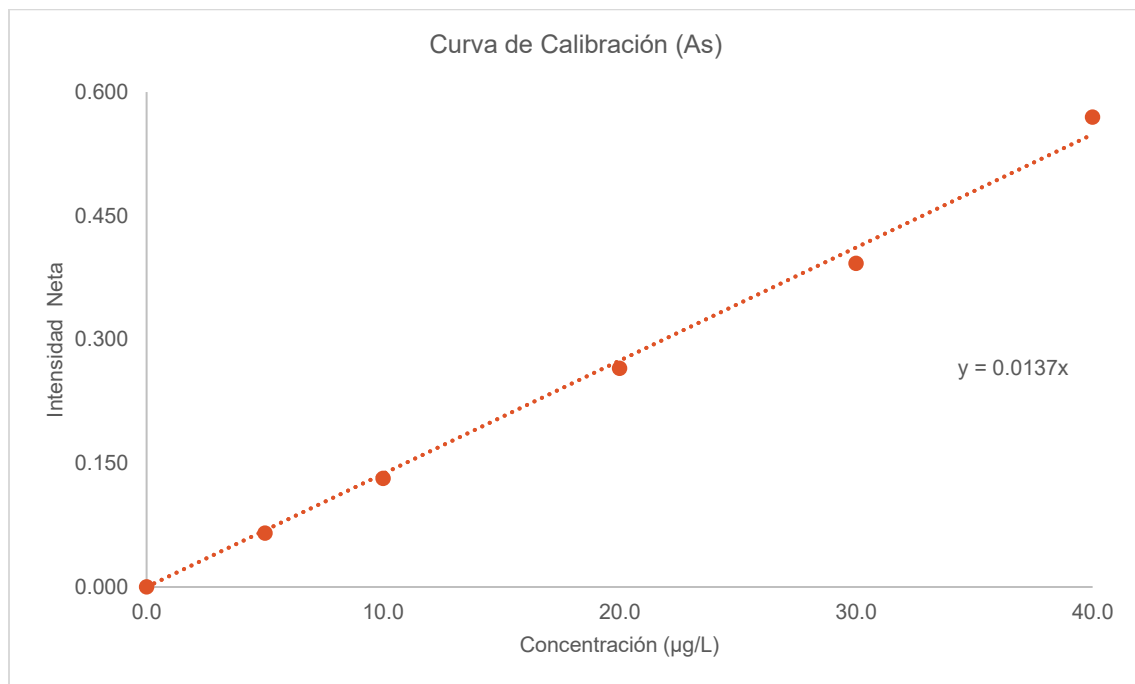
4.3.LINEALIDAD DEL MÉTODO

La linealidad del método se evaluó preparando por triplicado muestras sin adición y muestras con adición a la misma concentración de la curva de calibración. Con las concentraciones experimentales se construyó una gráfica y se determinó el coeficiente de correlación.

4.3.1. ARSÉNICO 75

En la ilustración 29 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la linealidad del método para arsénico 75. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 29. Curva de calibración Arsénico 75



En la ilustración 30 observamos la gráfica resultante de la concentración teórica y la concentración experimental para arsénico 75. En la tabla 34 se concluye que el método es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 1.00, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 30. Linealidad del Método para Arsénico 75

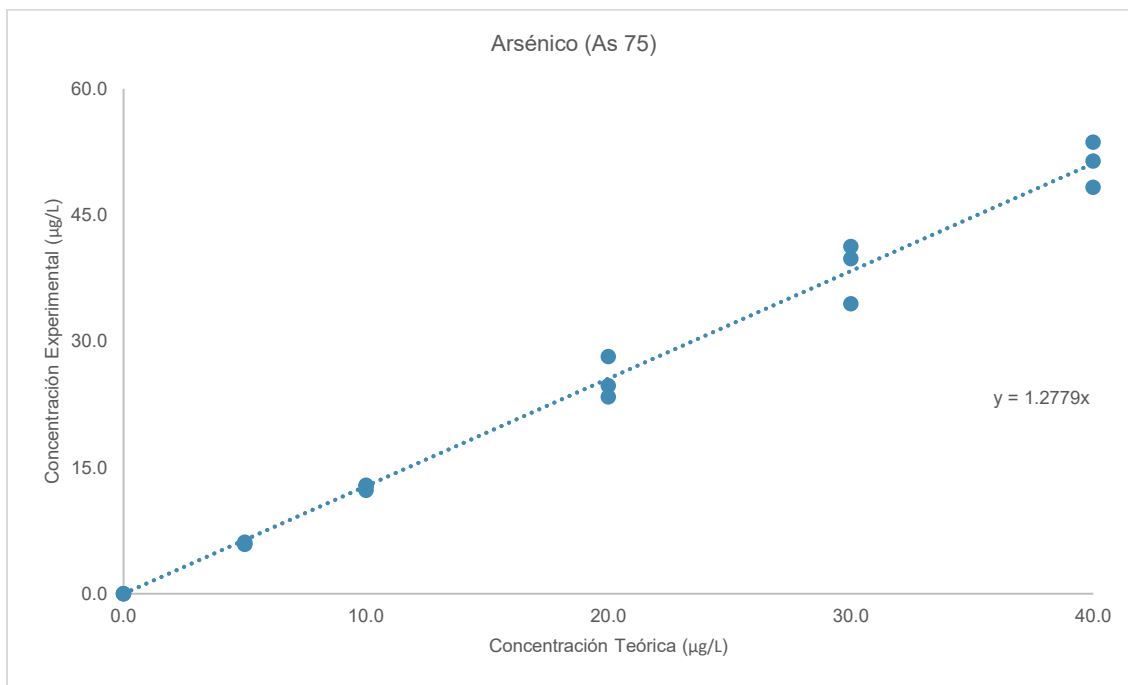


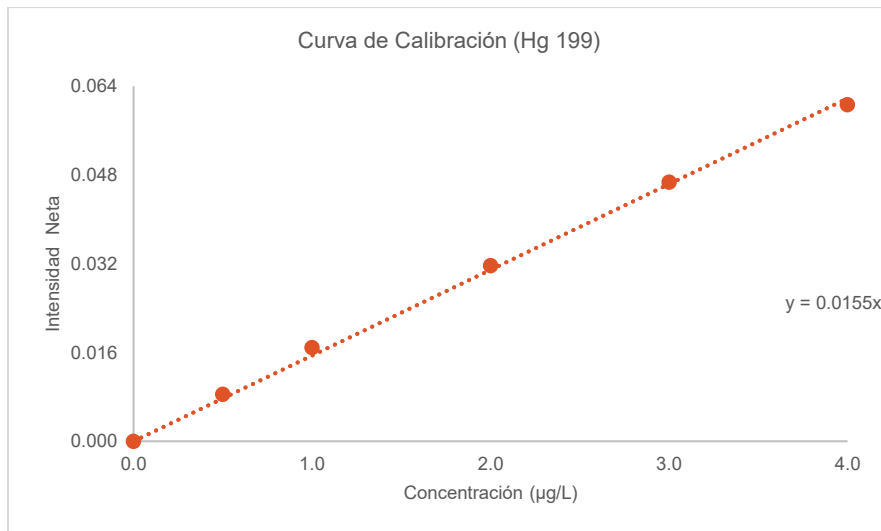
Tabla 34. Resultado Linealidad del Método para Arsénico

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación ($r \geq 0.99$)	1.00 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (b1) =	1.2779	
Ecuación de la recta =	1.2779x	

4.3.2. MERCURIO 199

En la ilustración 31 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la linealidad del método para mercurio 199. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 31. Curva de Calibración Mercurio 199



En la ilustración 32 observamos la gráfica resultante de la concentración teórica y la concentración experimental para mercurio 199. En la tabla 35 se concluye que el método es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 1.00, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 32. Linealidad del Método para Mercurio 199

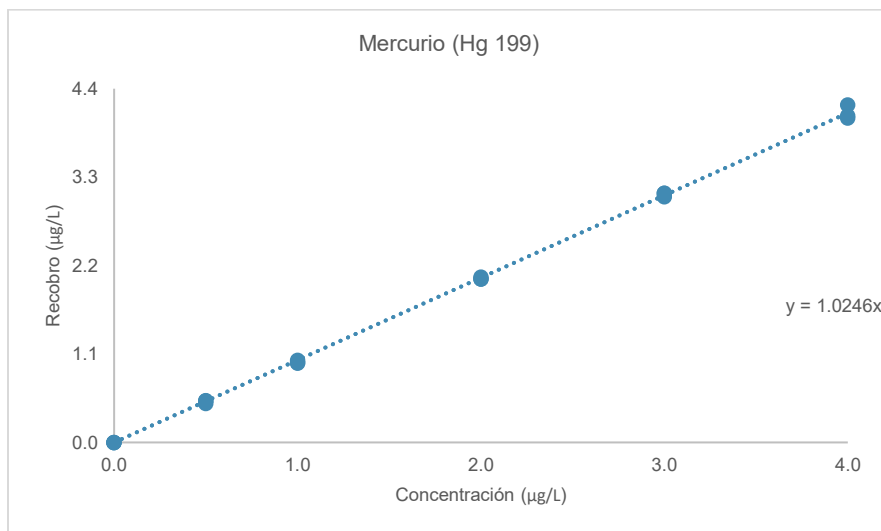


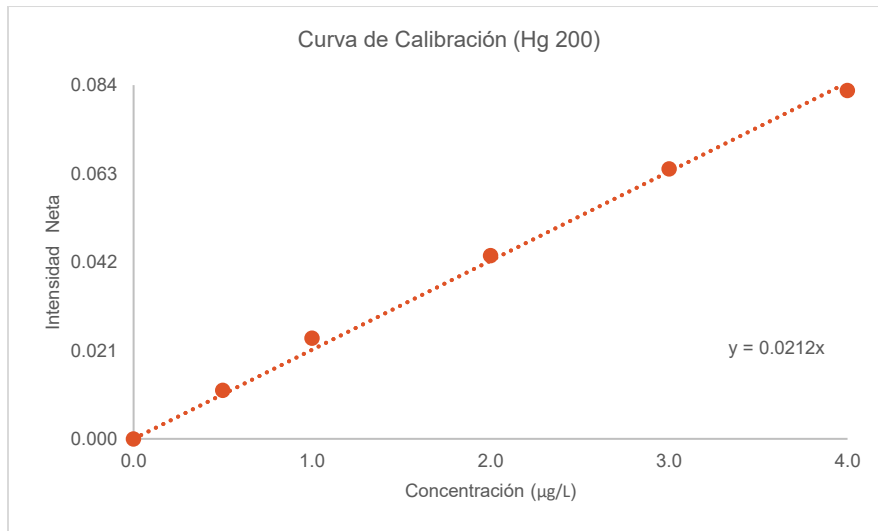
Tabla 35. Resultado Linealidad del Método para Mercurio 199

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación ($r \geq 0.99$)	1.00 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (b1) =	1.0246	
Ecuación de la recta =	1.0246x	

4.3.3. MERCURIO 200

En la ilustración 33 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la linealidad del método para mercurio 200. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 33. Curva de Calibración Mercurio 200



En la ilustración 34 observamos la gráfica resultante de la concentración teórica y la concentración experimental para mercurio 200. En la tabla 36 se concluye que el método es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 1.00, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 34. Linealidad del Método para Mercurio 200

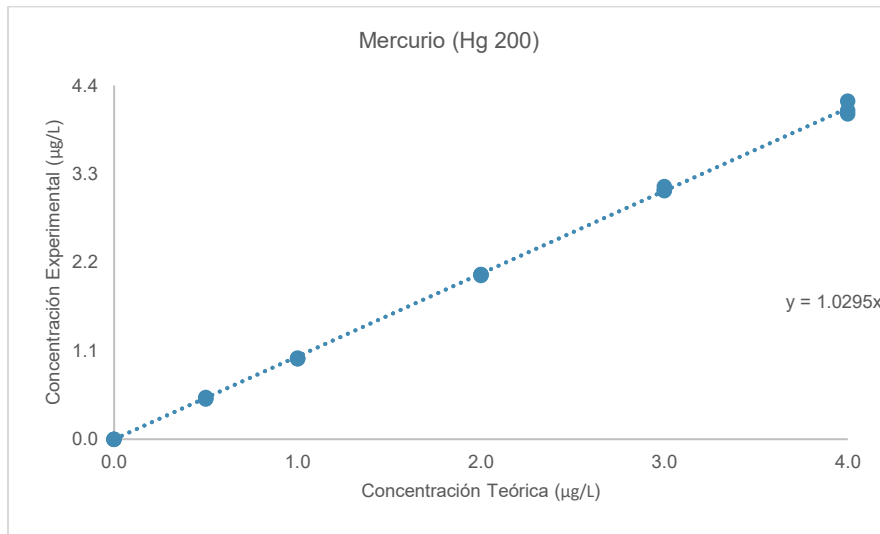


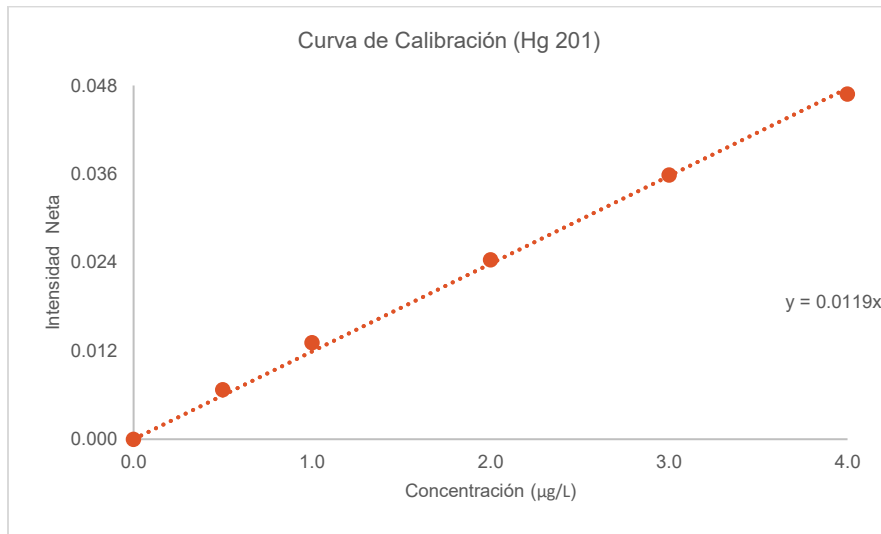
Tabla 36. Resultado Linealidad del Método para Mercurio 200

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación ($r \geq 0.99$)	1.00 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (b1) =	1.0295	
Ecuación de la recta =	1.0295x	

4.3.4. MERCURIO 201

En la ilustración 35 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la linealidad del método para mercurio 200. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 35. Curva de Calibración Mercurio 201



En la ilustración 36 observamos la gráfica resultante de la concentración teórica y la concentración experimental para mercurio 201. En la tabla 37 se concluye que el método es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 1.00, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 36. Linealidad del Método para Mercurio 201

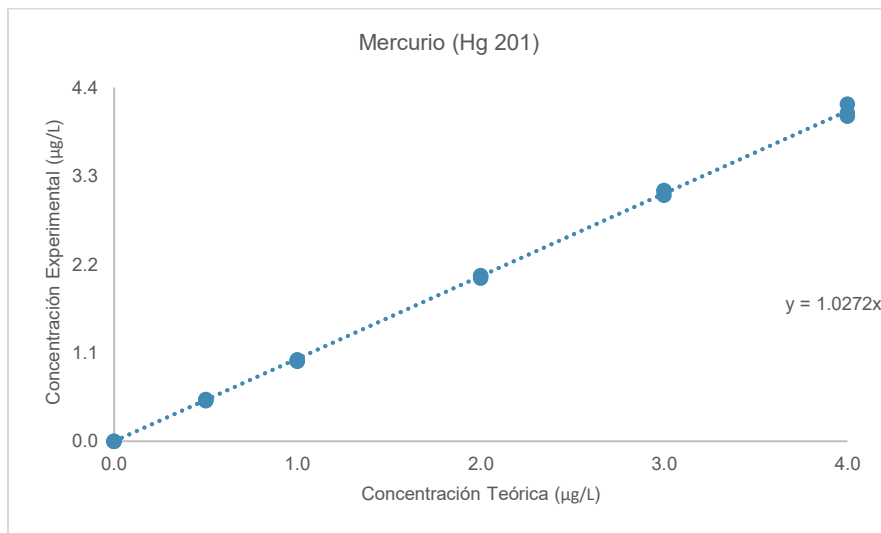


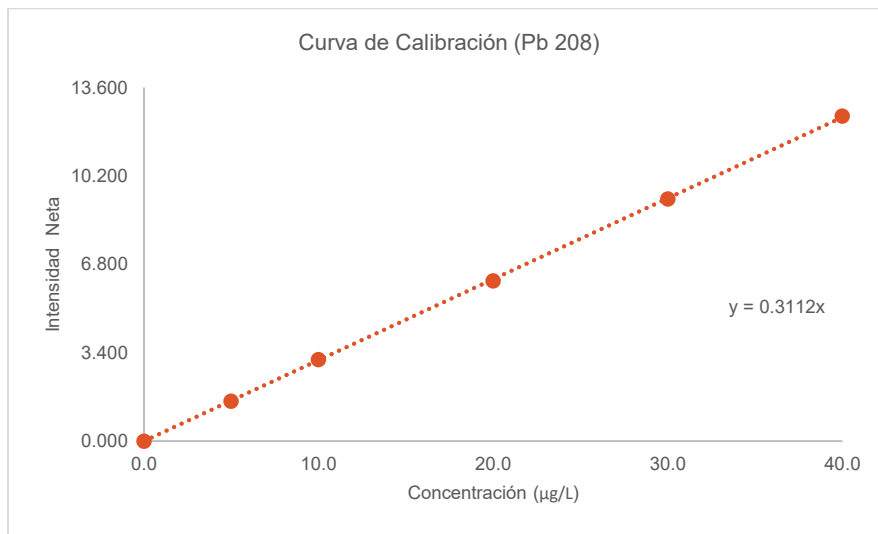
Tabla 37. Resultado Linealidad del Método para Mercurio 201

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación ($r \geq 0.99$)	1.00 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (b1) =	1.0272	
Ecuación de la recta =	1.0272x	

4.3.5. PLOMO 208

En la ilustración 37 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la linealidad del método para plomo 208. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 37. Curva de Calibración para Plomo 208



En la ilustración 38 observamos la gráfica resultante de la concentración teórica y la concentración experimental para mercurio 201. En la tabla 37 se concluye que el método es lineal para el rango estudiado pues se obtuvo un coeficiente de correlación (r) de 1.00, para un criterio de aceptación establecido en 0.99.

Ilustración 38. Linealidad del Método para Plomo 208

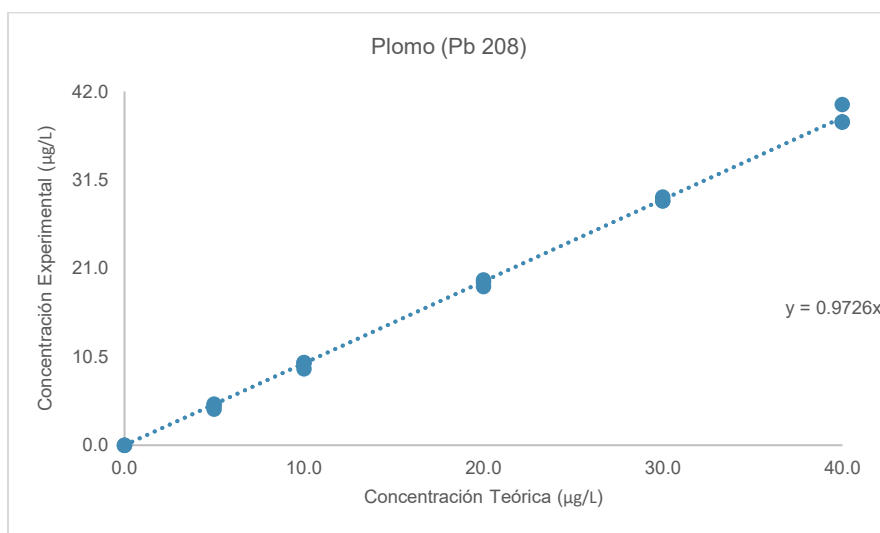


Tabla 38. Resultado Linealidad del Método para Plomo 208

CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO	DICTAMEN
El coeficiente de correlación ($r \geq 0.99$)	1.00 > 0.99	Cumple
PARÁMETRO	VALOR	
Pendiente (b1) =	0.9726	
Ecuación de la recta =	0.9726x	

4.4.EXACTITUD Y ESPECIFICIDAD

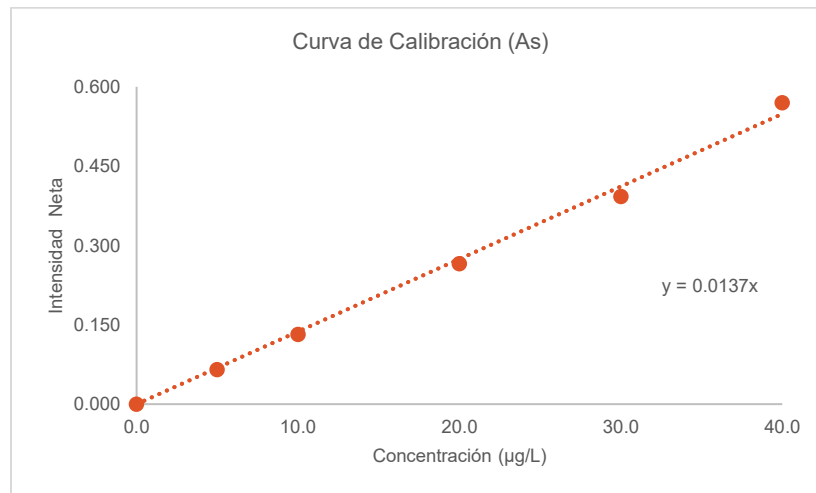
Para la evaluación de la exactitud del método se tomaron las concentraciones de los niveles 50%, 100% y 150% de la linealidad del método y se evaluó el porcentaje de recobro en cada nivel. Esperando que el porcentaje de recobro esté entre 70% y 150%.

El método analítico debe ser capaz de evaluar de forma inequívoca cada analito en presencia de componentes que se espera estén presentes, incluido cualquier componente de la matriz. La especificidad será demostrada al cumplir el requisito de exactitud (USP-NF/PF, 2025).

4.4.1. ARSÉNICO 75

En la ilustración 39 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la exactitud del método para arsénico 75. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 39. Curva de Calibración para Arsénico 75



En la tabla 39 se concluye que el método es exacto y específico para arsénico 75 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% en cada nivel y un porcentaje de recobro dentro de 70% al 150% para cada nivel evaluado.

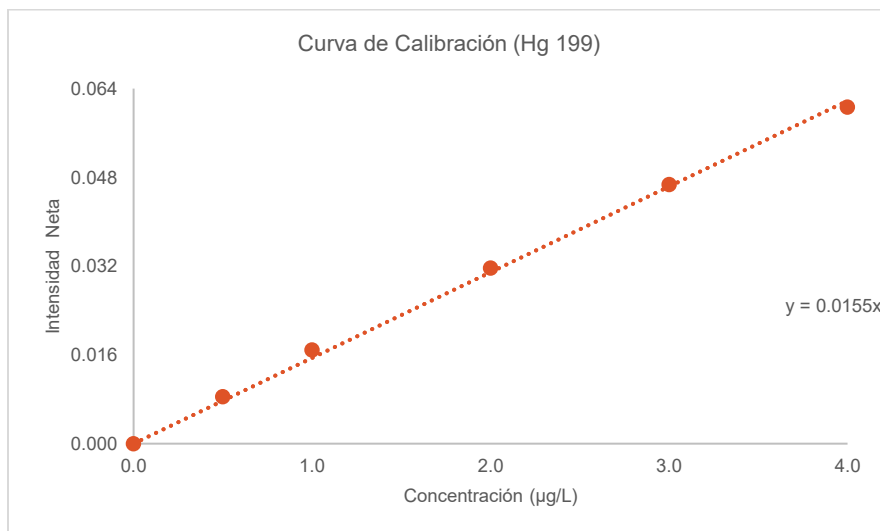
Tabla 39. Resultado Exactitud del Método para Arsénico 75

Muestras		Concentración Experimental (µg/L)	Concentración Teórica (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
						Resultado
Nivel 50%	1	10.0	12.8	2.6%	126.6%	Cumple
	2	10.0	12.9			
	3	10.0	12.3			
Nivel 100%	1	20.0	23.4	2.6%	127.2%	Cumple
	2	20.0	28.2			
	3	20.0	24.7			
Nivel 150%	1	30.0	34.5	2.6%	128.4%	Cumple
	2	30.0	39.8			
	3	30.0	41.3			

4.4.2. MERCURIO 199

En la ilustración 40 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la exactitud del método para mercurio 199. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 40. Curva de Calibración para Mercurio 199



En la tabla 40 se concluye que el método es exacto y específico para mercurio 199 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% en cada nivel y un porcentaje de recobro dentro de 70% al 150% para cada nivel evaluado.

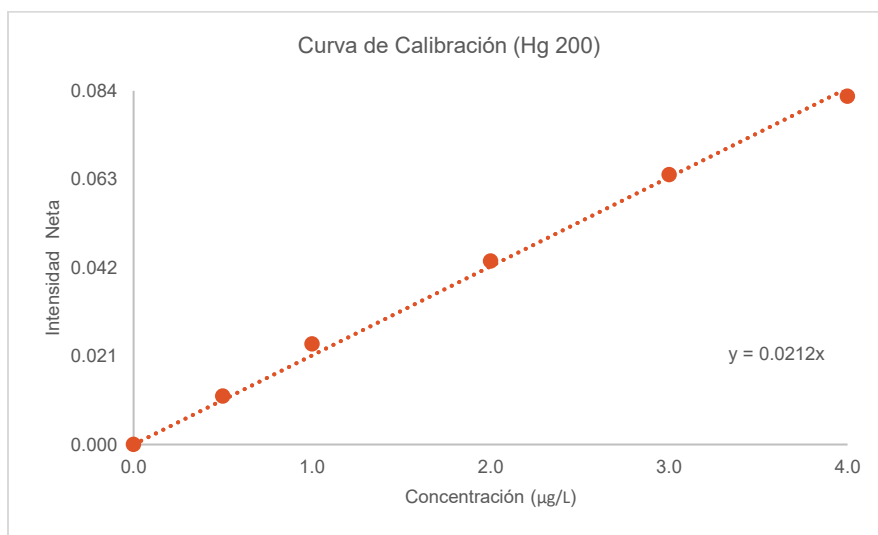
Tabla 40. Resultado de Exactitud del Método para Mercurio 199

Muestras		Concentración Experimental (µg/L)	Concentración Teórica (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
						Resultado
Nivel 50%	1	1.0	0.99	1.9%	100.2%	Cumple
	2	1.0	0.99			
	3	1.0	1.02			
Nivel 100%	1	2.0	2.03	1.9%	102.1%	Cumple
	2	2.0	2.03			
	3	2.0	2.06			
Nivel 150%	1	3.0	3.06	1.9%	102.8%	Cumple
	2	3.0	3.10			
	3	3.0	3.10			

4.4.3. MERCURIO 200

En la ilustración 41 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la exactitud del método para mercurio 200. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 41. Curva de Calibración para Mercurio 200



En la tabla 41 se concluye que el método es exacto y específico para mercurio 200 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% en cada nivel y un porcentaje de recobro dentro de 70% al 150% para cada nivel evaluado.

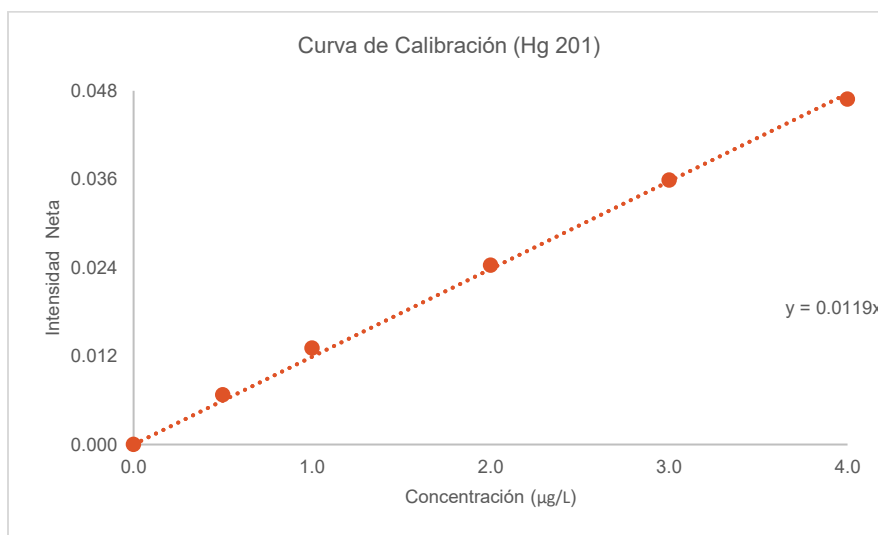
Tabla 41. Resultado de Exactitud del Método para Mercurio 200

Muestras		Concentración Experimental (µg/L)	Concentración Teórica (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
						Resultado
Nivel 50%	1	1.0	1.0	0.4%	100.3%	Cumple
	2	1.0	1.0			
	3	1.0	1.0			
Nivel 100%	1	2.0	2.0	0.4%	102.3%	Cumple
	2	2.0	2.0			
	3	2.0	2.1			
Nivel 150%	1	3.0	3.1	0.4%	103.7%	Cumple
	2	3.0	3.1			
	3	3.0	3.1			

4.4.4. MERCURIO 201

En la ilustración 42 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la exactitud del método para mercurio 201. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 42. Curva de Calibración para Mercurio 201



En la tabla 42 se concluye que el método es exacto y específico para mercurio 201 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% en cada nivel y un porcentaje de recobro dentro de 70% al 150% para cada nivel evaluado.

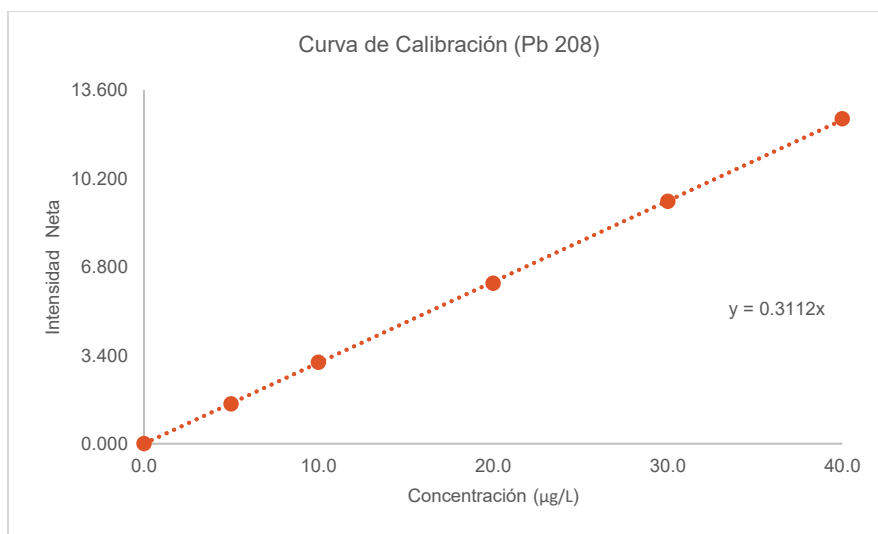
Tabla 42. Resultado de Exactitud del Método para Mercurio 201

Muestras	Concentración Experimental (µg/L)	Concentración Teórica (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
Nivel 50%	1	1.0	1.0%	100.4%	Cumple
	2	1.0			
	3	1.0			
Nivel 100%	1	2.0	1.0%	102.3%	Cumple
	2	2.0			
	3	2.1			
Nivel 150%	1	3.0	1.0%	103.3%	Cumple
	2	3.0			
	3	3.1			

4.4.5. PLOMO 208

En la ilustración 43 observamos la curva de calibración empleada en la determinación de la exactitud del método para mercurio 201. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 43. Curva de Calibración para Plomo 208



En la tabla 43 se concluye que el método es exacto y específico para plomo 208 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% en cada nivel y un porcentaje de recobro dentro de 70% al 150% para cada nivel evaluado.

Tabla 43. Resultado de Exactitud del Método para Plomo 208

Muestras		Concentración Experimental (µg/L)	Concentración Teórica (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
						Resultado
Nivel 50%	1	10.0	9.7	4.4%	95.3%	Cumple
	2	10.0	9.1			
	3	10.0	9.8			
Nivel 100%	1	20.0	19.4	4.4%	96.3%	Cumple
	2	20.0	18.8			
	3	20.0	19.6			
Nivel 150%	1	30.0	29.0	4.4%	97.3%	Cumple
	2	30.0	29.0			
	3	30.0	29.5			

4.5.LIMITE DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN

De la linealidad del método se obtiene el límite de cuantificación y detección para cada analito estudiado:

Tabla 44. Límite de detección para Arsénico 75

Límite de detección (LD):			Especificación:		
LD = (3.3 x Sigma A) / A			LD <	6	Ppb
LD =	0.05	ppb	Dictamen:	Cumple	

Tabla 45. Límite de cuantificación para Arsénico 75

Límite de cuantificación (LC):			Especificación:		
LC = (10 x Sigma A) / A			LC <	6	Ppb
LC =	0.15	ppb	Dictamen:	Cumple	

Tabla 46. Límite de detección para Mercurio 199

Límite de detección (LD):			Especificación:		
LD = (3.3 x Sigma A) / A			LD <	0.6	Ppb
LD =	0.01	ppb	Dictamen:	Cumple	

Tabla 47. Límite de cuantificación para Mercurio 199

Límite de cuantificación (LC):			Especificación:		
LC = (10 x Sigma A) / A			LC <	0.6	Ppb
LC =	0.04	ppb	Dictamen:	Cumple	

Tabla 48. Límite de detección para Mercurio 200

Límite de detección (LD):			Especificación:		
LD = (3.3 x Sigma A) / A			LD <	0.6	ppb
LD =	0.01	ppb	Dictamen:	Cumple	

Tabla 49. Límite de cuantificación para Mercurio 200

Límite de cuantificación (LC):			Especificación:		
LC = (10 x Sigma A) / A			LC <	0.6	ppb
LC =	0.03	ppb	Dictamen:	Cumple	

Tabla 50. Límite de detección para Mercurio 201

Límite de detección (LD):			Especificación:		
LD = (3.3 x Sigma A) / A			LD <	0.6	ppb
LD =	0.01	ppb	Dictamen:	Cumple	

Tabla 51. Límite de cuantificación para Mercurio 201

Límite de cuantificación (LC):			Especificación:		
LC = (10 x Sigma A) / A			LC <	0.6	ppb
LC =	0.04	ppb	Dictamen:	Cumple	

Tabla 52. Límite de detección para Plomo 208

Límite de detección (LD):			Especificación:		
LD = (3.3 x Sigma A) / A			LD <	6	ppb
LD =	0.02	ppb	Dictamen:	Cumple	

Tabla 53. Límite de cuantificación para Plomo 208

Límite de cuantificación (LC):			Especificación:		
LC = (10 x Sigma A) / A			LC <	6	ppb
LC =	0.05	ppb	Dictamen:	Cumple	

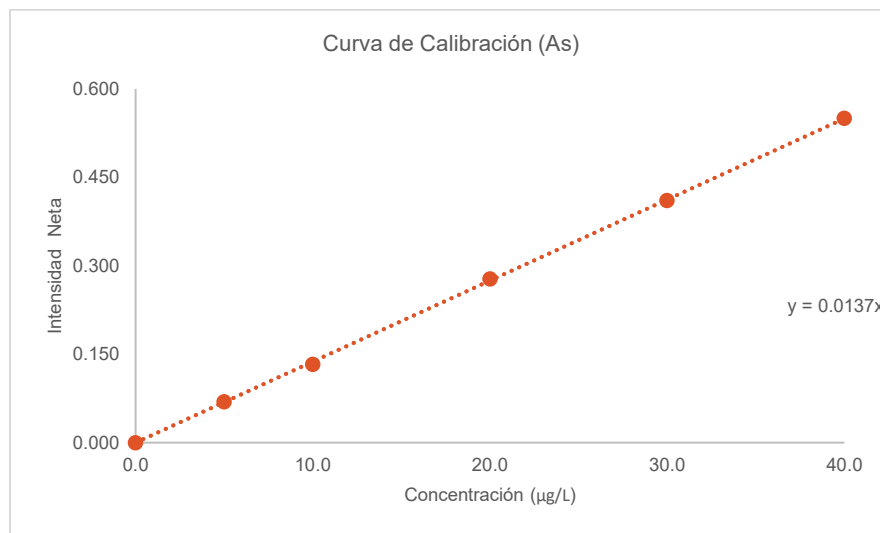
4.6.PRECISIÓN DEL LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

Se propone un límite de cuantificación al 10% del valor central de la curva de calibración. Para evaluar la precisión del límite de cuantificación se prepararon 6 muestras con adición al nivel del 10%, después se calculó el coeficiente de variación y el porcentaje de recobro.

4.6.1. ARSÉNICO 75

En la ilustración 44 observamos la curva de calibración empleada en la determinación del límite de cuantificación para arsénico 75. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 44. Curva de Calibración para Arsénico 75



En la tabla 44 se concluye que el límite de cuantificación es preciso para arsénico 75 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

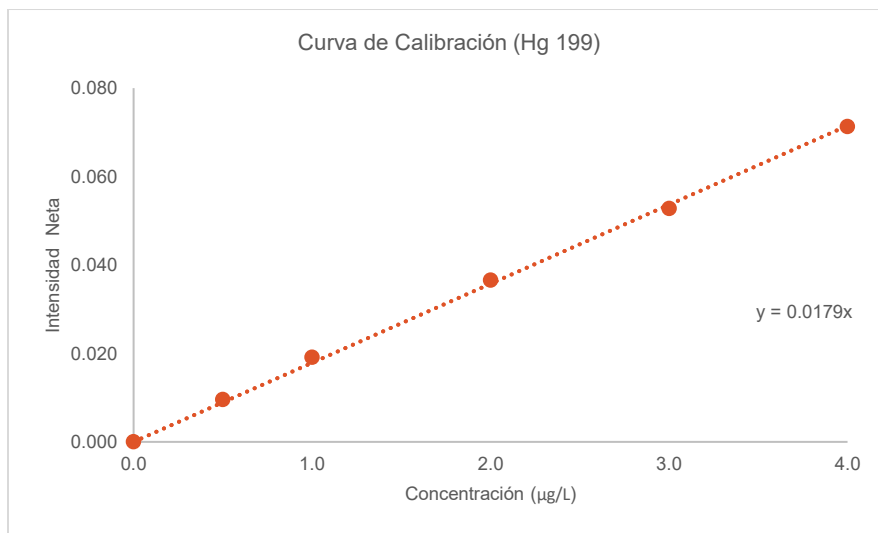
Tabla 54. Resultado de la Precisión del Límite de Cuantificación para Arsénico 75

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
10%	1	2.0	15.7%	128.2%	Cumple
	2	2.8			
	3	2.6			
	4	2.9			
	5	2.9			
	6	2.1			
	2.0	2.0			

4.6.2. MERCURIO 199

En la ilustración 45 observamos la curva de calibración empleada en la determinación del límite de cuantificación para mercurio 199. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 45. Curva de Calibración para Mercurio 199



En la tabla 45 se concluye que el límite de cuantificación es preciso para mercurio 199 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

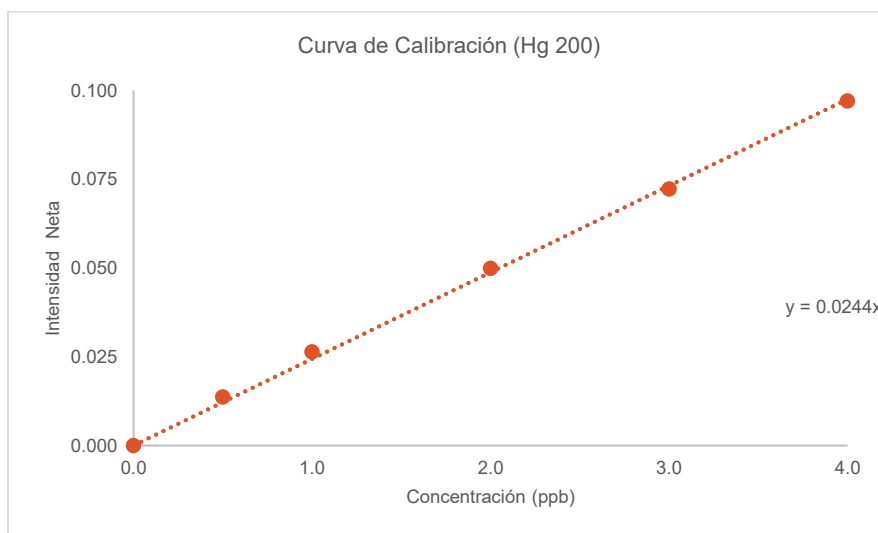
Tabla 55. Resultado de la Precisión del Limite de Cuantificación para Arsénico 75

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
10%	1	0.2	2.6%	103.1%	Cumple
	2	0.2			
	3	0.2			
	4	0.2			
	5	0.2			
	6	0.2			

4.6.3. MERCURIO 200

En la ilustración 46 observamos la curva de calibración empleada en la determinación del límite de cuantificación para mercurio 200. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 46. Curva de Calibración para Mercurio 200



En la tabla 46 se concluye que el límite de cuantificación es preciso para mercurio 200 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

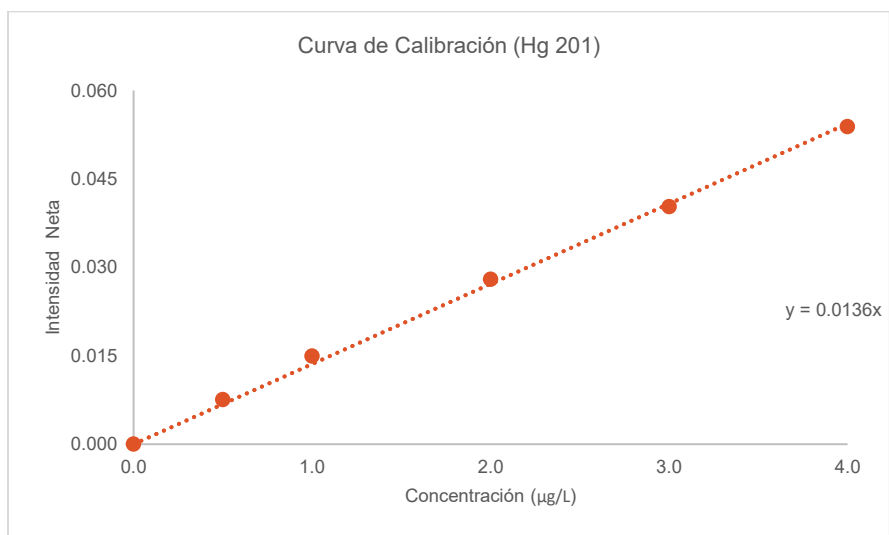
Tabla 56. Resultado de la Precisión del Límite de Cuantificación para Mercurio 200

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
10%	1	0.2	2.4%	104.2%	Cumple
	2	0.2			
	3	0.2			
	4	0.2			
	5	0.2			
	6	0.2			

4.6.4. MERCURIO 201

En la ilustración 47 observamos la curva de calibración empleada en la determinación del límite de cuantificación para mercurio 201. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 47. Curva de Calibración para Mercurio 201



En la tabla 47 se concluye que el límite de cuantificación es preciso para mercurio 201 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

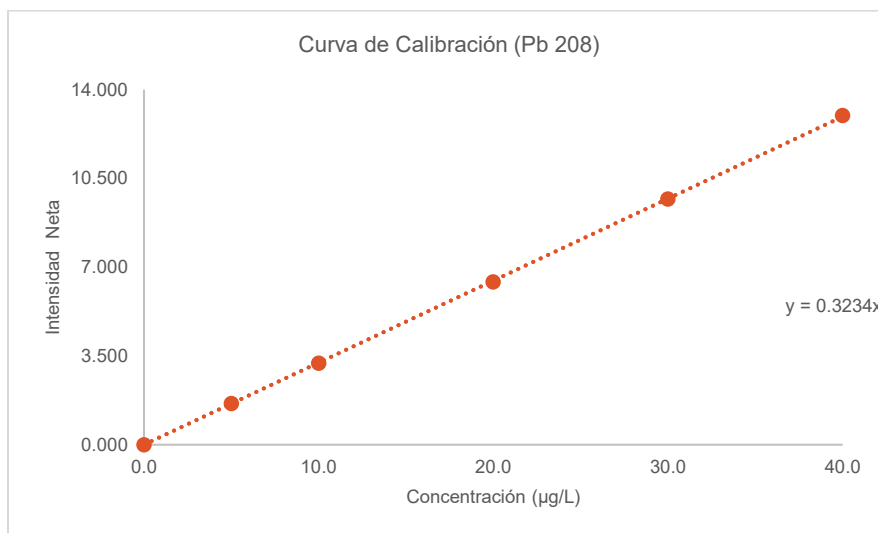
Tabla 57. Resultado de la Precisión del Límite de Cuantificación para Mercurio 201

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
10%	1	0.2	1.1%	101.6%	Cumple
	2	0.2			
	3	0.2			
	4	0.2			
	5	0.2			
	6	0.2			

4.6.5. PLOMO 208

En la ilustración 48 observamos la curva de calibración empleada en la determinación del límite de cuantificación para plomo 208. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 48. Curva de Calibración para Plomo 208



En la tabla 48 se concluye que el límite de cuantificación es preciso para plomo 208 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

Tabla 58. Resultado de la Precisión del Límite de Cuantificación para Plomo 208

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
10%	1	2.0	3.5%	102.1%	Cumple
	2	2.0			
	3	2.1			
	4	2.0			
	5	2.0			
	6	2.2			

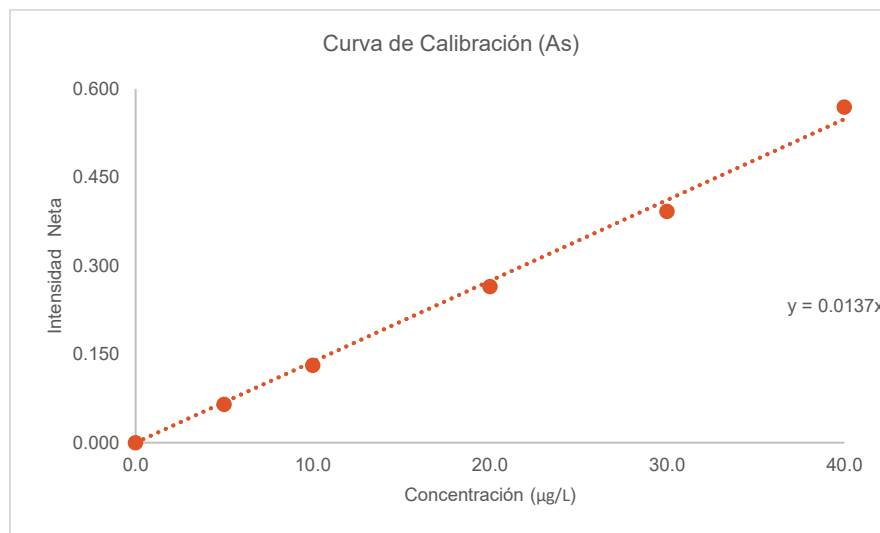
4.7. REPETIBILIDAD

Se preparo por sextuplicado muestras con adición al 100% de la curva para cada analito. Después se evaluó la concentración obtenida esperado un porcentaje de recobro entre 70% y 150% y un coeficiente de variación menor al 20% entre las seis muestras.

4.7.1. ARSÉNICO 75

En la ilustración 48 observamos la curva de calibración empleada en la determinación del límite de cuantificación para arsénico 75. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 49. Curva de Calibración para Arsénico 75



En la tabla 49 se concluye que el método es preciso para arsénico 75 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

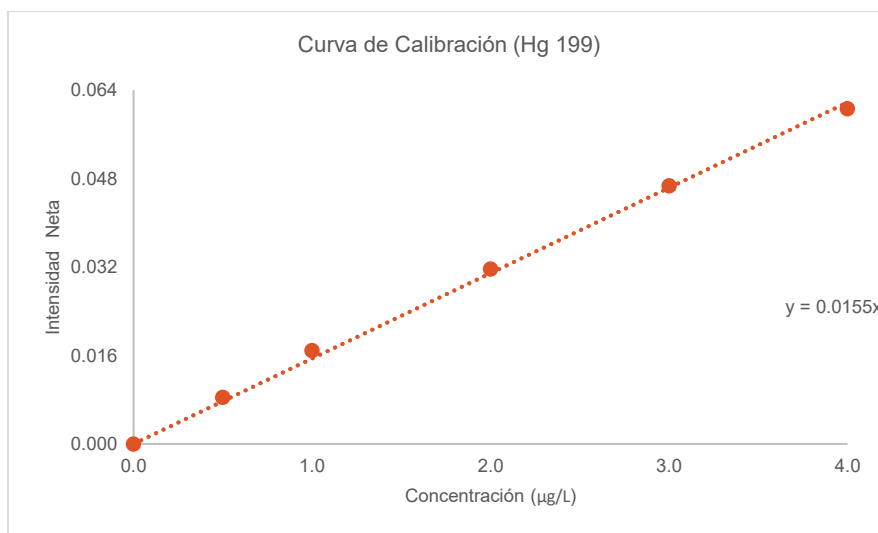
Tabla 59. Resultado de Repetibilidad para Arsénico 75

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
100%	1	20.0	7.4%	123.3%	Cumple
	2	23.4			
	3	28.2			
	4	24.7			
	5	23.7			
	6	24.7			
6	20.0	23.3			

4.7.2. MERCURIO 199

En la ilustración 50 observamos la curva de calibración empleada en la precisión del método (repetibilidad) para mercurio 199. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 50. Curva de Calibración para Mercurio 199 (Repetibilidad)



En la tabla 50 se concluye que el método es preciso para mercurio 199 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

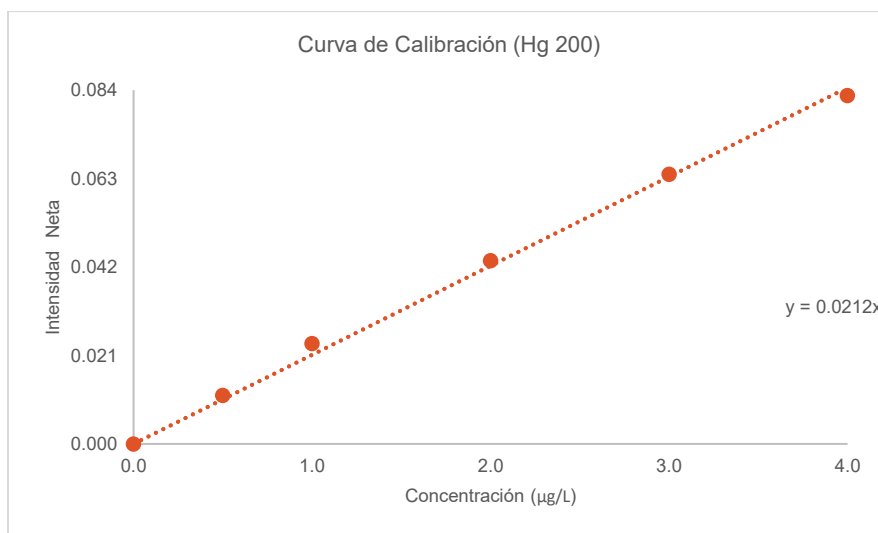
Tabla 60. Resultado de Repetibilidad para Mercurio 199

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
100%	1	2.0	0.7%	102.4%	Cumple
	2	2.0			
	3	2.1			
	4	2.1			
	5	2.0			
	6	2.1			

4.7.3. MERCURIO 200

En la ilustración 51 observamos la curva de calibración empleada en la precisión del método (repetibilidad) para mercurio 200. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 51. Curva de Calibración para Mercurio 200 (Repetibilidad)



En la tabla 51 se concluye que el método es preciso para mercurio 200 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

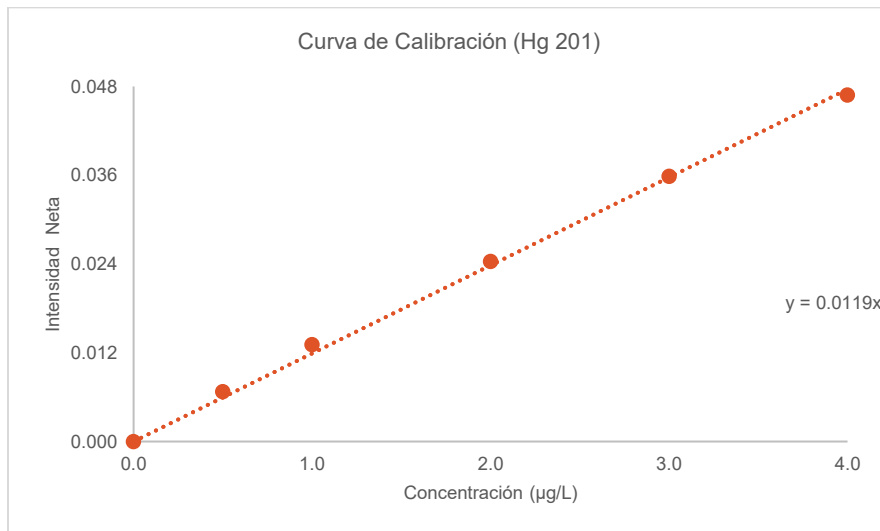
Tabla 61. Resultado de Repetibilidad para Mercurio 200

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
100%	1	2.0	0.3%	102.3%	Cumple
	2	2.0			
	3	2.0			
	4	2.0			
	5	2.0			
	6	2.1			

4.7.4. MERCURIO 201

En la ilustración 52 observamos la curva de calibración empleada en la precisión del método (repetibilidad) para mercurio 201. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 52. Curva de Calibración para Mercurio 201 (Repetibilidad)



En la tabla 52 se concluye que el método es preciso para mercurio 201 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

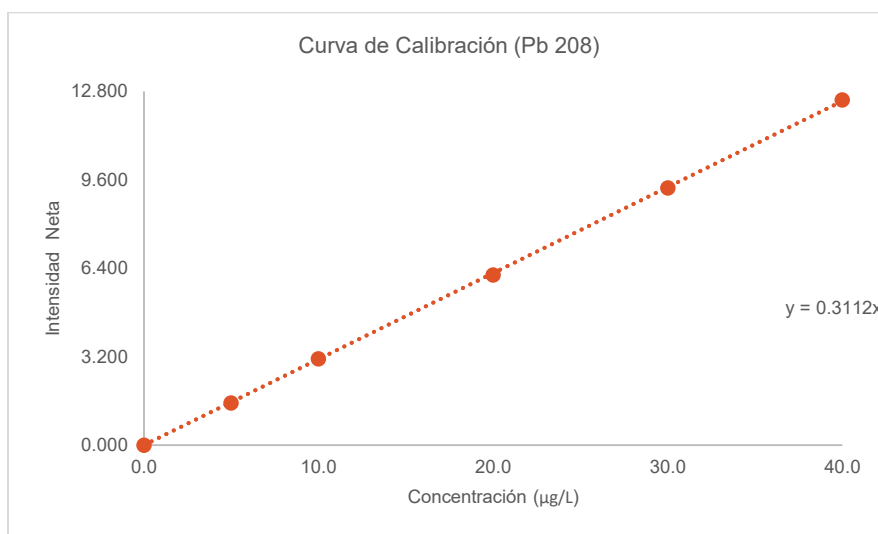
Tabla 62. Resultado de Repetibilidad para Mercurio 201

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
100%	1	2.0	0.7%	102.3%	Cumple
	2	2.1			
	3	2.1			
	4	2.0			
	5	2.1			
	6	2.1			

4.7.5. PLOMO 208

En la ilustración 53 observamos la curva de calibración empleada en la precisión del método (repetibilidad) para plomo 208. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 53. Curva de Calibración para Plomo 208



En la tabla 53 se concluye que el método es preciso para plomo 208 pues se obtuvo un coeficiente de variación (CV) menor al 20% y un porcentaje de recobro dentro del 70% al 150%.

Tabla 63. Resultado de Repetibilidad para Plomo 208

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Concentración Experimental (µg/L)	CV	% Recobro	Criterio de aceptación: CV ≤ 20% y % Recobro 70%-150%
					Resultado
100%	1	20.0	2.6%	97.4%	Cumple
	2	20.0			
	3	20.0			
	4	20.0			
	5	20.0			
	6	20.0			

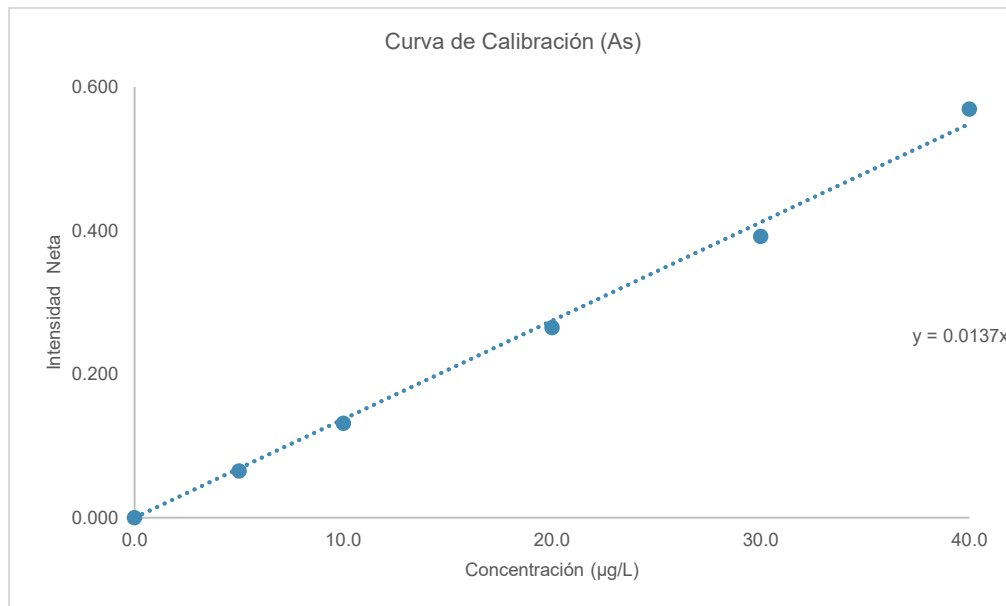
4.8.PRECISIÓN INTERMEDIA

La precisión intermedia se evaluó prepararon 3 muestras por 2 analistas en 2 días diferentes, para tener un total de 12 muestras, determinar el coeficiente de variación global entre analista, así como el porcentaje de recobro en cada muestra el cual debe estar entre 70% y 150%.

4.8.1. ARSÉNICO 75

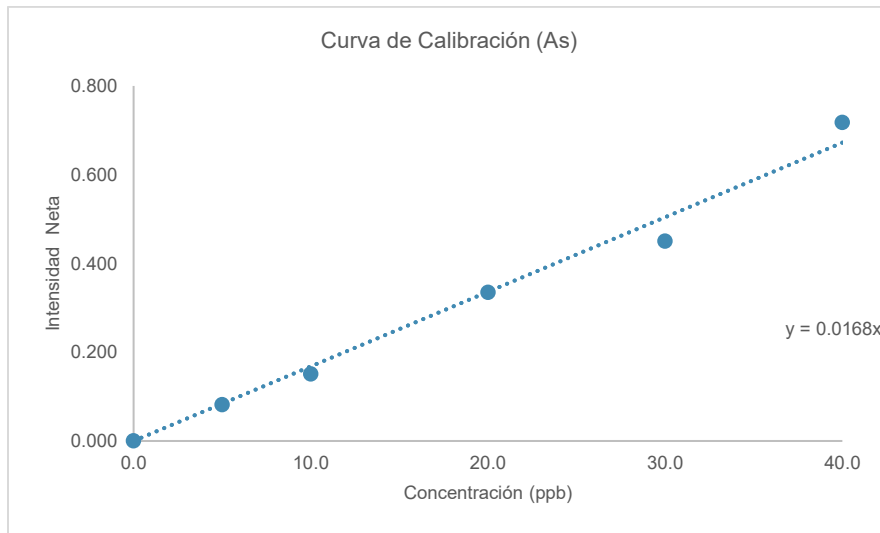
En la ilustración 54 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 1, para arsénico 75. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 54. Curva de Calibración Arsénico 75 A1 D1 (Precisión Intermedia)



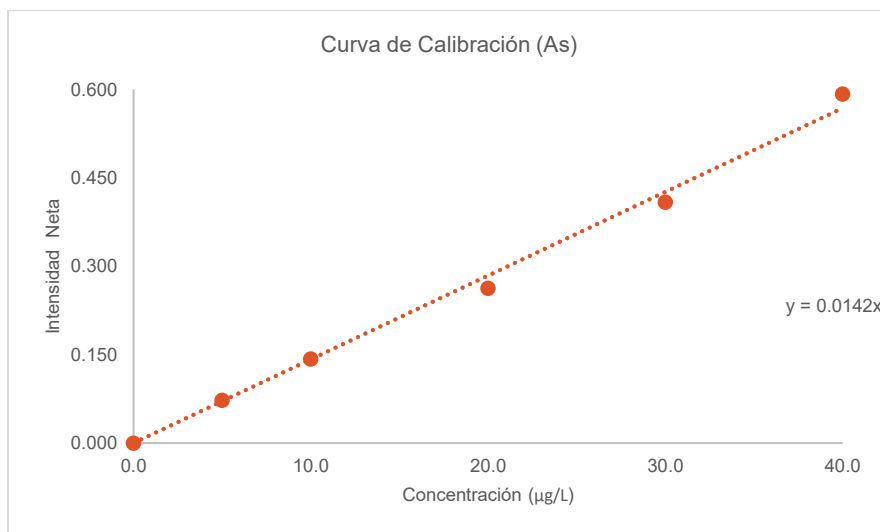
En la ilustración 55 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 2, para arsénico 75. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 55. Curva de Calibración Arsénico 75 A1 D2 (Precisión Intermedia)



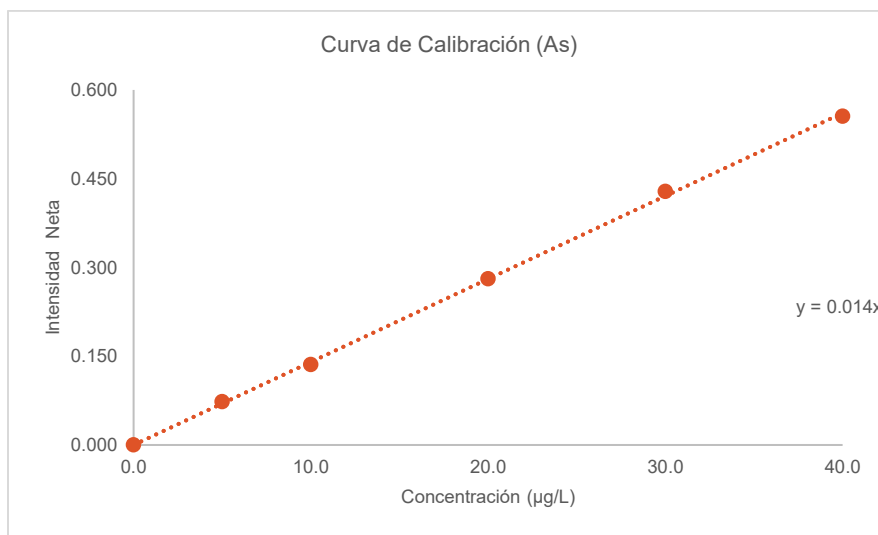
En la ilustración 56 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 1, para arsénico 75. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 56. Curva de Calibración Arsénico 75 A2 D1 (Precisión Intermedia)



En la ilustración 57 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 2, para arsénico 75. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 57. Curva de Calibración Arsénico 75 A2 D2 (Precisión Intermedia)



En la tabla 54 se concluye que el método es reproducible entre analistas para arsénico 75 pues se obtuvo un coeficiente de variación global menor al 20% y un porcentaje de recobro entre 70% y 150% para cada analista en cada día de análisis.

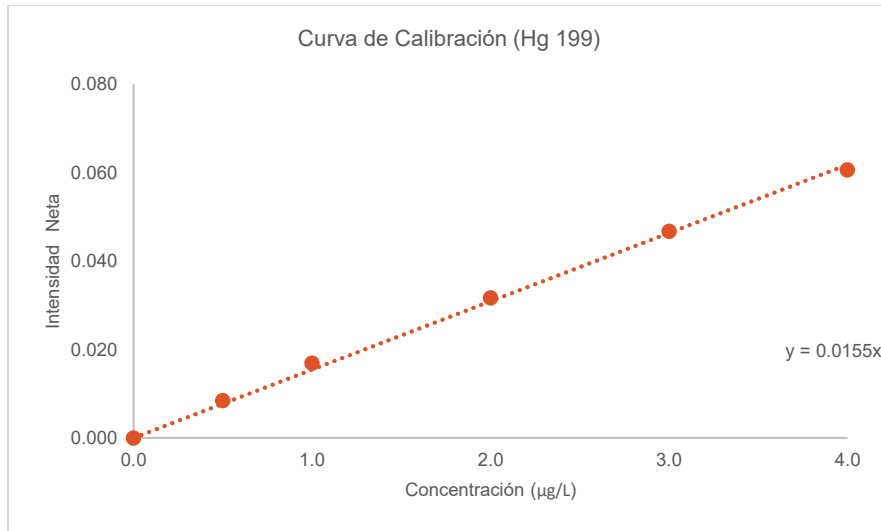
Tabla 64. Resultado Precisión Intermedia para Arsénico 75

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Analista 1 (µg/L)	Analista 2 (µg/L)	% Recobro		% CV Global	Criterio de aceptación: CV global ≤ 20% % Recobro 70%-150%	
				Analista 1	Analista 2		Resultado	
Día 1	1	20.0	23.4	23.47	127.2%	120.0%	9.6	Cumple
	2	20.0	28.2	26.30				
	3	20.0	24.7	22.26				
Día 2	1	20.0	30.0	28.40	141.1%	139.6%		
	2	20.0	26.7	25.92				
	3	20.0	27.7	29.46				

4.8.2. MERCURIO 199

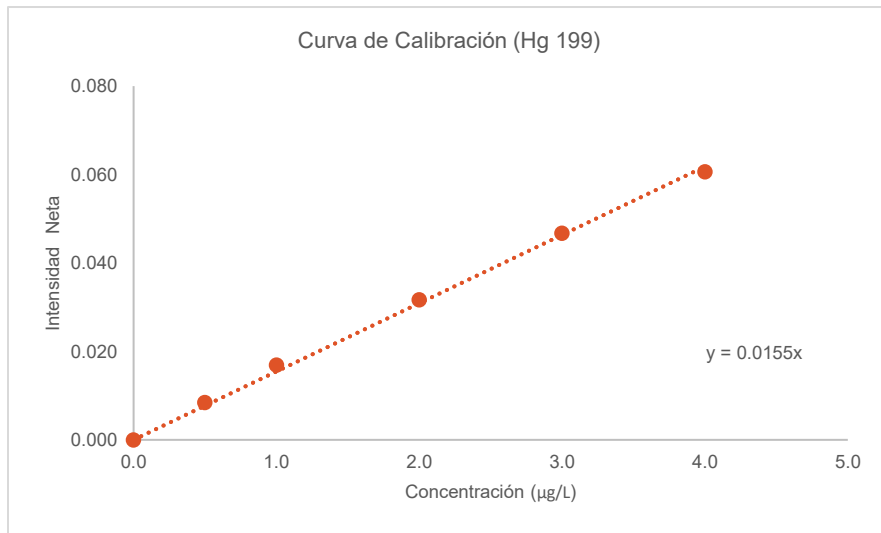
En la ilustración 58 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 1, para mercurio 199. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 58. Curva de Calibración A1 D1 Mercurio 199



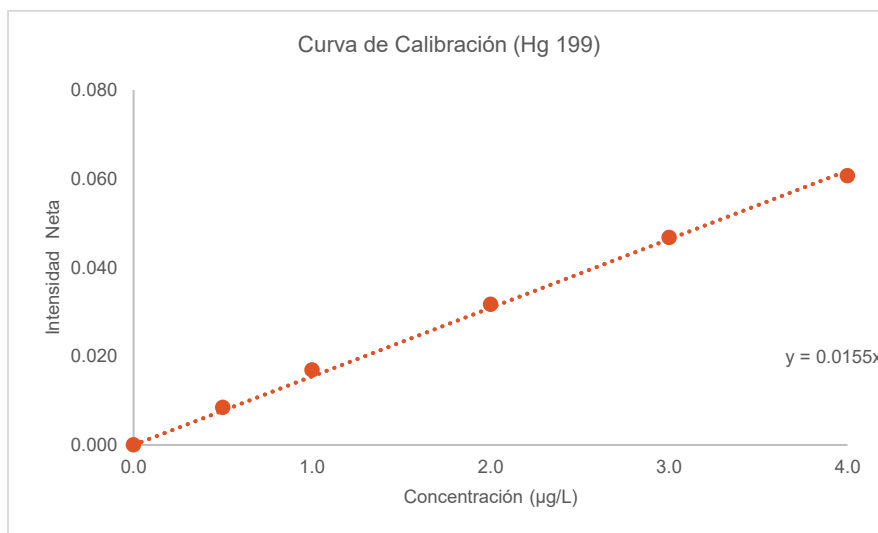
En la ilustración 59 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 2, para mercurio 199. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 59. Curva de Calibración A1 D2 para Mercurio 199



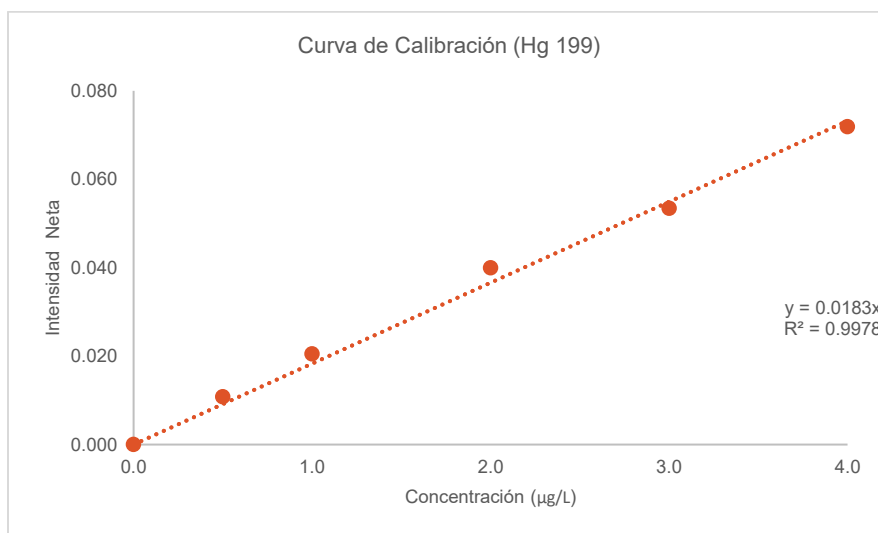
En la ilustración 60 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 1, para mercurio 199. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 60. Curva de Calibración A2 D1 para mercurio 199



En la ilustración 61 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 2, para mercurio 199. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 61. Curva de Calibración A2 D2 para Mercurio 199



En la tabla 55 se concluye que el método es reproducible entre analistas para mercurio 199 pues se obtuvo un coeficiente de variación global menor al 20% y un porcentaje de recobro entre 70% y 150% para cada analista.

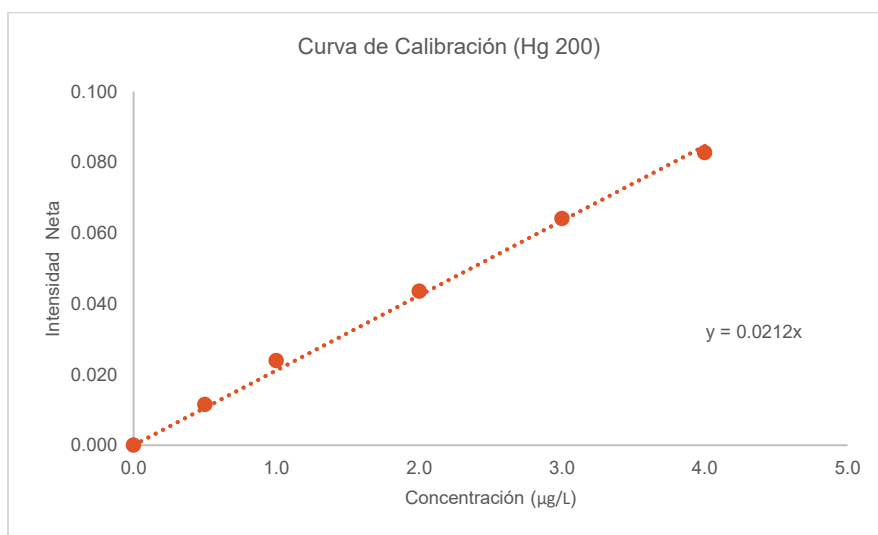
Tabla 65. Resultado Precisión Intermedia para Mercurio 199

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Analista 1 (µg/L)	Analista 2 (µg/L)	% Recobro		% CV Global	Criterio de aceptación: CV global ≤ 20% % Recobro 70%-150%
				Analista 1	Analista 2		Resultado
Día 1	1	2.0	2.0	102.1%	101.4%	1.9	Cumple
	2	2.0	2.1				
	3	2.0	2.0				
Día 2	1	2.0	2.0	101.1%	104.9%		
	2	2.0	2.1				
	3	2.0	2.0				

4.8.3. MERCURIO 200

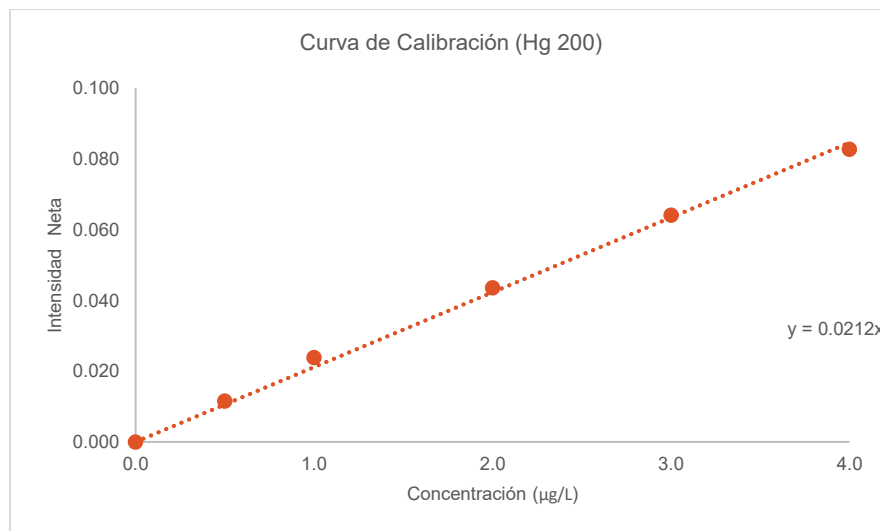
En la ilustración 62 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 1, para mercurio 200. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 62. Curva de Calibración A1 D1 para Mercurio 200



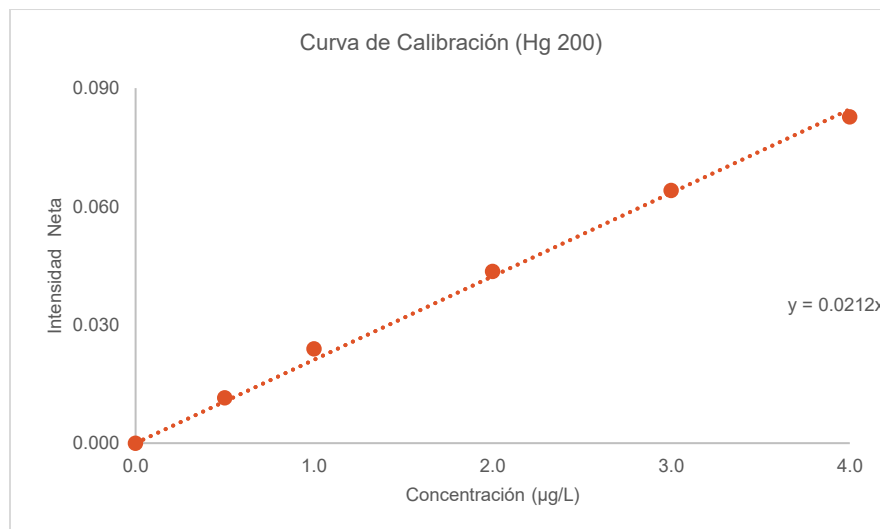
En la ilustración 63 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 2, para mercurio 200. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 63. Curva de Calibración A1 D2 para Mercurio 200



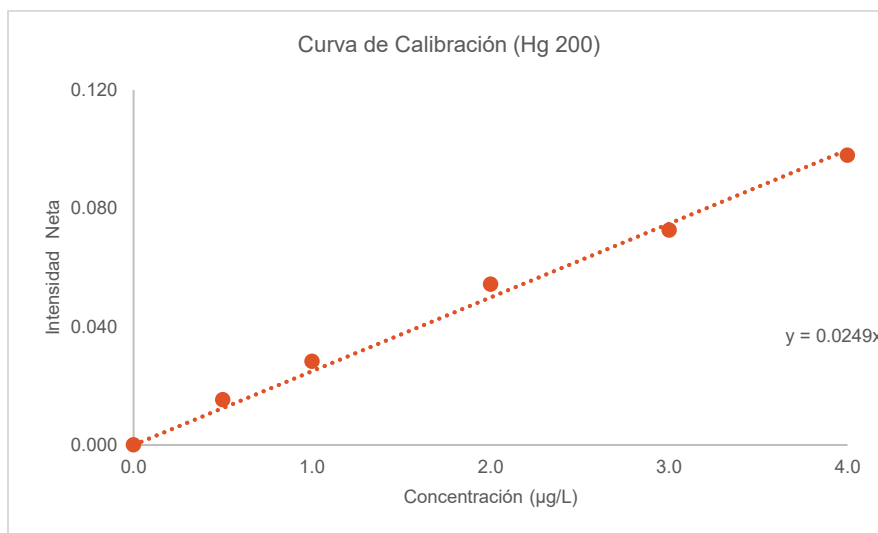
En la ilustración 64 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 1, para mercurio 200. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 64. Curva de Calibración A2 D1 para Mercurio 200



En la ilustración 65 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 2, para mercurio 200. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 65. Curva de Calibración A2 D2 para Mercurio 200



En la tabla 56 se concluye que el método es reproducible entre analistas para mercurio 200 pues se obtuvo un coeficiente de variación global menor al 20% y un porcentaje de recobro entre 70% y 150% para cada analista.

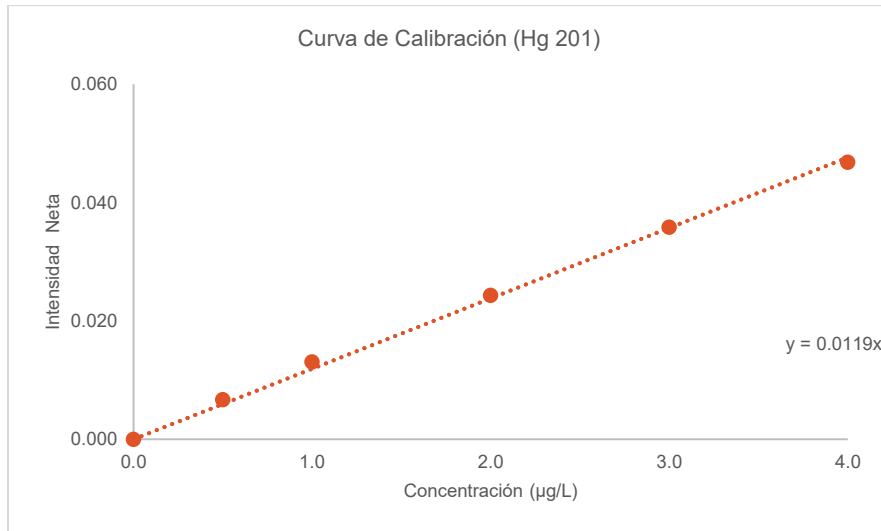
Tabla 66. Resultado Precisión Intermedia para Mercurio 200

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Analista 1 (µg/L)	Analista 2 (µg/L)	% Recobro		% CV Global	Criterio de aceptación: CV global ≤ 20% % Recobro 70%-150%
				Analista 1	Analista 2		Resultado
Día 1	1	2.0	2.0	101.5%	101.5%	1.8	Cumple
	2	2.0	2.0				
	3	2.0	2.1				
Día 2	1	2.0	2.1	101.6%	105.0%		
	2	2.0	2.1				
	3	2.0	2.0				

4.8.4. MERCURIO 201

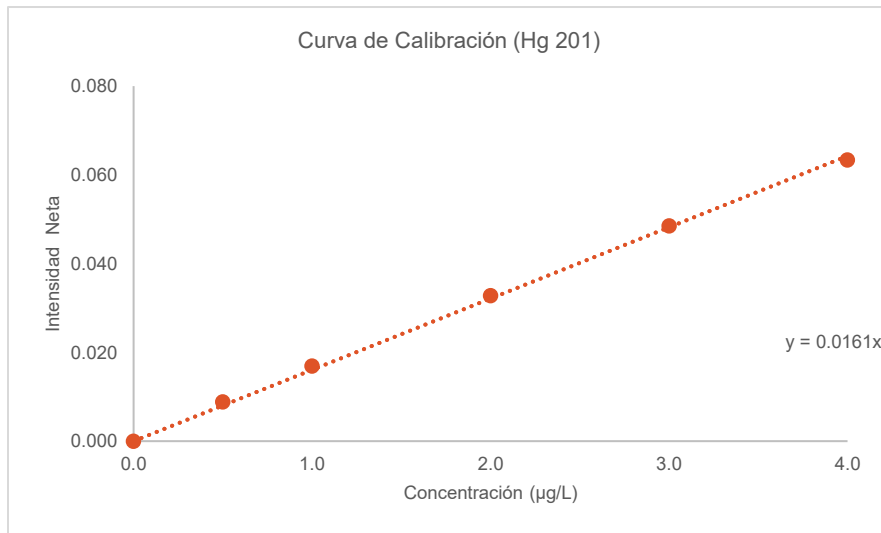
En la ilustración 66 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 1, para mercurio 201. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 66. Curva de Calibración A1 D1 para Mercurio 201



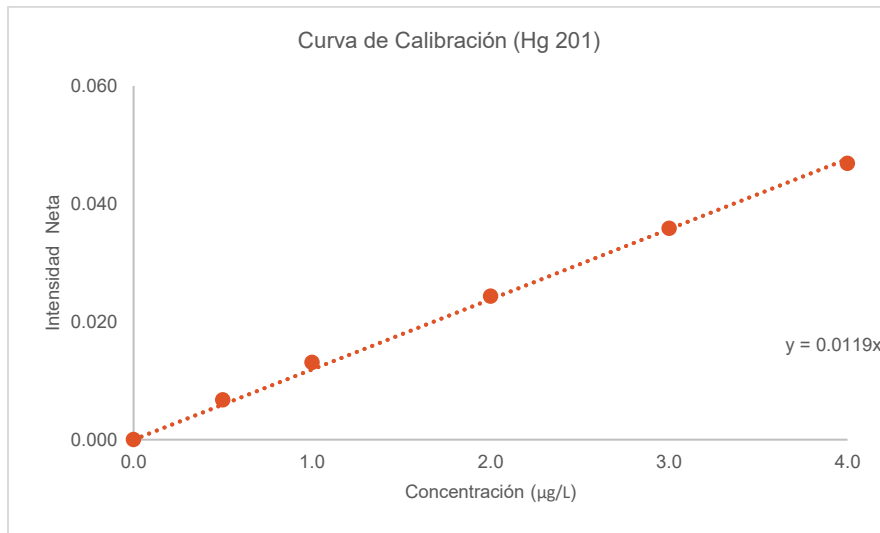
En la ilustración 67 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 2, para mercurio 201. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 67. Curva de Calibración A1 D2 para Mercurio 201



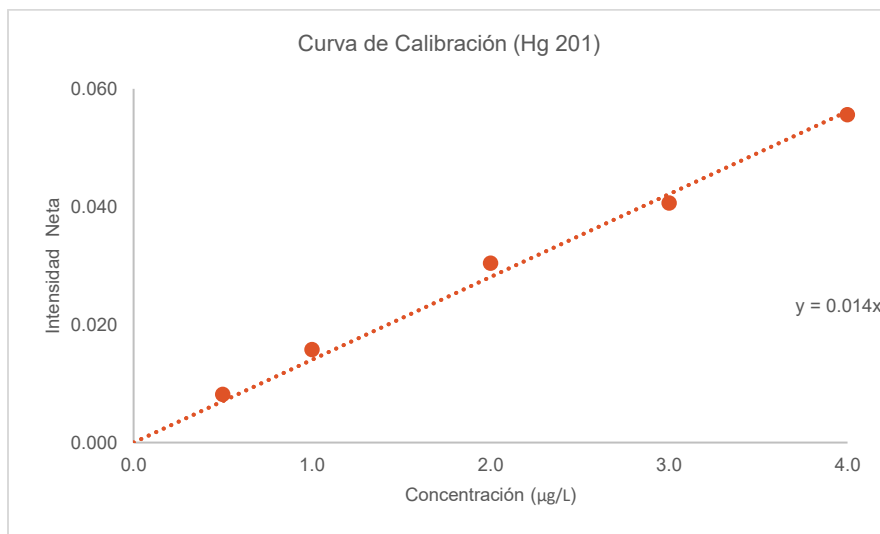
En la ilustración 68 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 1, para mercurio 201. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 68. Curva de Calibración A2 D1 para Mercurio 201



En la ilustración 69 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 2, para mercurio 201. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 69. Curva de Calibración A2 D2 para Mercurio 201



En la tabla 57 se concluye que el método es reproducible entre analistas para mercurio 201 pues se obtuvo un coeficiente de variación global menor al 20% y un porcentaje de recobro entre 70% y 150% para cada analista.

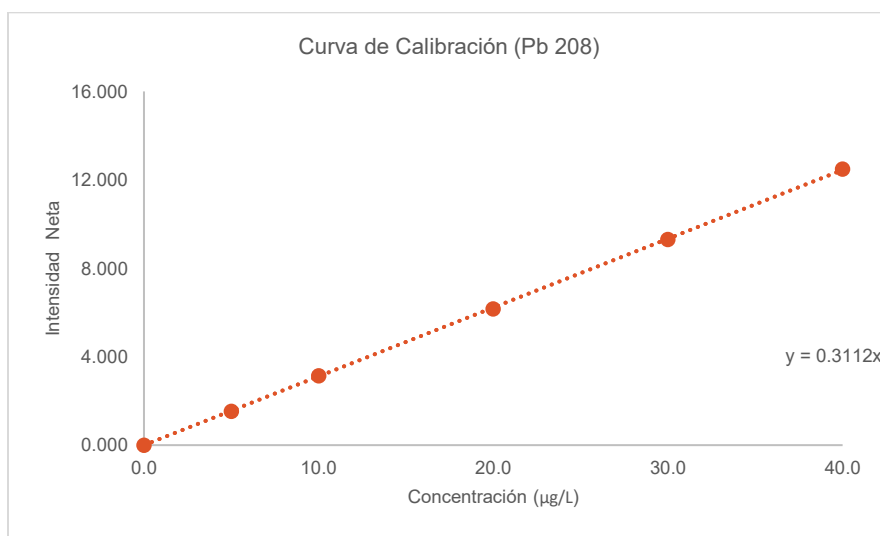
Tabla 67. Resultado Precisión Intermedia para Mercurio 201

Muestras	Concentración Teórica (µg/L)	Analista 1 (µg/L)	Analista 2 (µg/L)	% Recobro		% CV Global	Criterio de aceptación: CV global ≤ 20% % Recobro 70%-150%
				Analista 1	Analista 2		Resultado
Día 1	1	2.0	2.0	102.3%	101.6%	1.7	Cumple
	2	2.0	2.1				
	3	2.0	2.1				
Día 2	1	2.0	2.0	101.1%	104.0%		
	2	2.0	2.1				
	3	2.0	2.1				

4.8.5. PLOMO 208

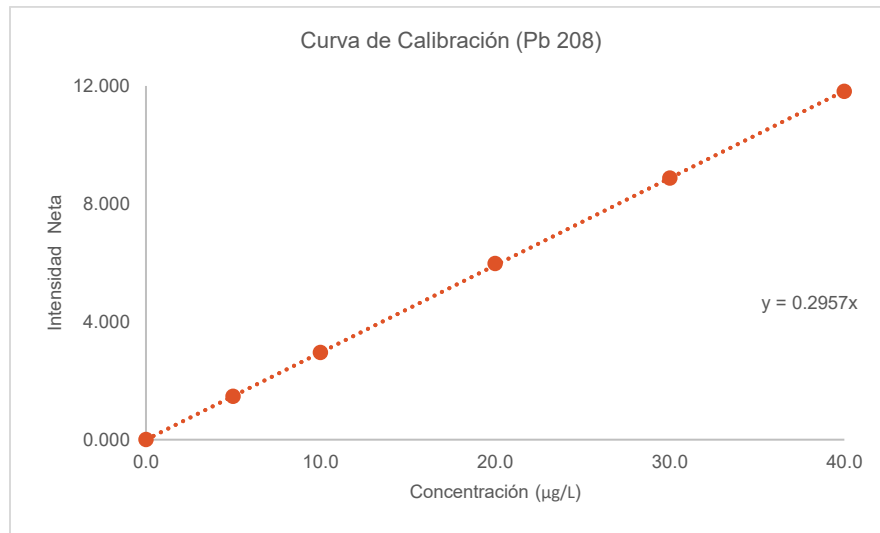
En la ilustración 70 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 1, para plomo 208. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 70. Curva de Calibración A1 D1 para Plomo 208



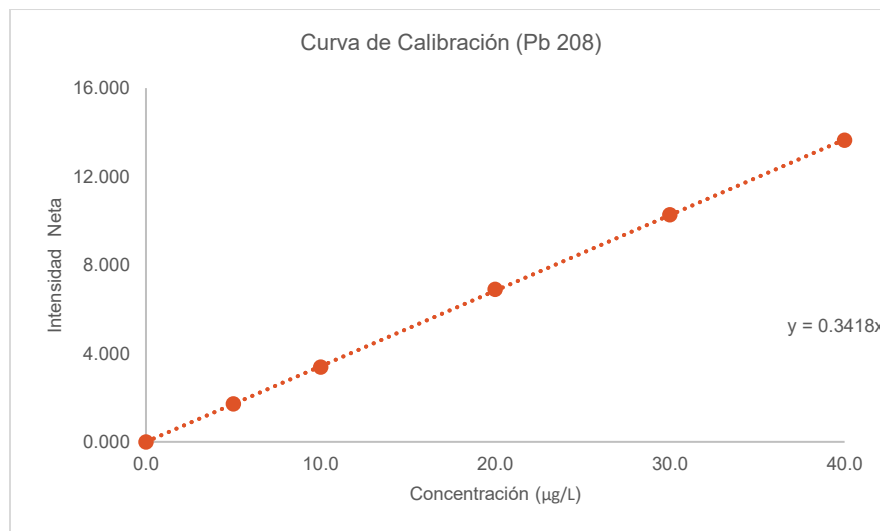
En la ilustración 71 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 1 día 2, para plomo 208. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 71. Curva de Calibración A1 D2 para Plomo 208



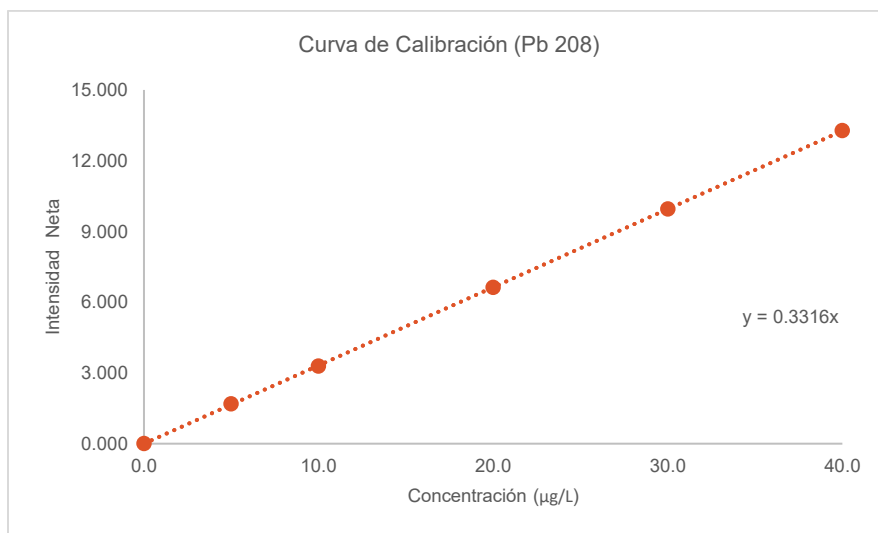
En la ilustración 72 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 1, para plomo 208. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 72. Curva de Calibración A2 D1 para Plomo 208



En la ilustración 73 observamos la curva de calibración empleada en la precisión intermedia analista 2 día 2, para plomo 208. Dicha curva es lineal para el rango estudiado al presentar un coeficiente de correlación de 1.00.

Ilustración 73. Curva de Calibración A2 D2 para Plomo 208



En la tabla 58 se concluye que el método es reproducible entre analistas para mercurio 201 pues se obtuvo un coeficiente de variación global menor al 20% y un porcentaje de recobro entre 70% y 150% para cada analista.

Tabla 68. Resultado Precisión Intermedia para Plomo 208

Muestras		Concentración Teórica (µg/L)	Analista 1 (µg/L)	Analista 2 (µg/L)	% Recobro		% CV Global	Criterio de aceptación: CV global ≤ 20% % Recobro 70%-150%
					Analista 1	Analista 2		
Día 1	1	2.0	2.0	2.0	102.3%	101.6%	1.7	Cumple
	2	2.0	2.1	2.0				
	3	2.0	2.1	2.0				
Día 2	1	2.0	2.0	2.1	101.1%	104.0%		
	2	2.0	2.1	2.0				
	3	2.0	2.0	2.1				

CONCLUSIONES



5. CONCLUSIONES

Se desarrolló y se validó con éxito el método analítico para la determinación de plomo, arsénico y mercurio en la materia prima Estevia por espectrometría de masas por plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS).

Se demostró que el sistema es lineal para el rango estudiado en un rango de concentración de 25% - 200% de la especificación del producto para la cuantificación de Arsénico 75 (As), Mercurio 199 (Hg), Mercurio 200 (Hg), Mercurio 201 (Hg) y Plomo 208 (Pb) estudiados durante la validación, en la materia prima Estevia. De igual forma se demostró que el sistema es preciso para la cuantificación de Arsénico 75 (As), Mercurio 199 (Hg), Mercurio 200 (Hg), Mercurio 201 (Hg) y Plomo 208 (Pb).

Se demostró con éxito que el método es lineal para el rango estudiado en un en un rango de concentración de 25% - 200% de la especificación del producto para la cuantificación de Arsénico 75 (As), Mercurio 199 (Hg), Mercurio 200 (Hg), Mercurio 201 (Hg) y Plomo 208 (Pb) estudiados durante la validación, en la materia prima Estevia.

Según los datos expuestos, se concluye que el método es exacto en el rango de 50% a 150% para la cuantificación de Arsénico 75 (As), Mercurio 199 (Hg), Mercurio 200 (Hg), Mercurio 201 (Hg) y Plomo 208 (Pb). Conforme a lo establecido en el capítulo 730 de la USP, y dado que el método analítico cumple con el parámetro de exactitud, se concluye que posee especificidad adecuada. Esto permite la identificación inequívoca y cuantificación de los analitos de Arsénico 75 (As), Mercurio 199 (Hg), Mercurio 200 (Hg), Mercurio 201 (Hg) y Plomo 208 (Pb), sin interferencias significativas de la matriz o de otros componentes presentes.

A raíz de los datos obtenidos en la prueba de repetibilidad podemos concluir que el método de Estevia es preciso pues es capaz de obtener resultados congruentes al repetir el método de la misma manera para los analitos Arsénico 75 (As), Mercurio 199 (Hg), Mercurio 200 (Hg), Mercurio 201 (Hg) y Plomo 208 (Pb).

Con los datos obtenidos en la prueba de precisión intermedia podemos concluir que el método de Estevia puede reproducir resultados de las mediciones de dos analistas

diferentes en días diferentes para los analitos Arsénico 75 (As), Mercurio 199 (Hg), Mercurio 200 (Hg), Mercurio 201 (Hg) y Plomo 208 (Pb).

La evaluación de la Precisión del Límite de Cuantificación no cumple el criterio de aceptación calculado en la Linealidad de Método ($\%CV \leq 20\%$) para Arsénico (As) y Plomo (Pb) debido a la baja sensibilidad de estos analitos al valor de L.C. obtenido, por lo se evaluó la Precisión del Límite de Cuantificación al 10% de la especificación del producto. Cumpliendo la Precisión del Límite de Cuantificación en el criterio de aceptación ($\%CV \leq 20\%$) para Arsénico (As), Mercurio (Hg) y Plomo (Pb).

La Validación del Método Analítico para Materia Prima Estevia requirió el uso de los 2 modos de análisis disponible del Instrumento ICP-MS, los cuales son Modo STD y Modo KED. Para los analitos Cadmio, Mercurio y Plomo se usó el Modo STD y para Arsénico se usó el modo KED.

Los resultados obtenidos en los Parámetros de Validación descritos en la tesis proveen evidencia documental para demostrar que el Método Analítico objeto de estudio es preciso, confiable y exacto para los fines en los cuales ha sido diseñado y aplicado.

BIBLIOGRAFÍA

- Abollino, O., Aceto, M., Malandrino, M., Mentasti, E., Sarzanini, C., & Petrella, F. (2002). Heavy metals in agricultural soils from Piedmont, Italy. Distribution, speciation and chemometric data treatment. *Chemosphere*, 49(6), 545–557. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(02\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(02)00352-1)
- Agulló, V., García-Viguera, C., & Domínguez-Perles, R. (2022). The use of alternative sweeteners (sucralose and Stevia) in healthy soft-drink beverages, enhances the bioavailability of polyphenols relative to the classical caloric sucrose. *Food Chemistry*, 370. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131051>
- Ahmad, J., Khan, I., Blundell, R., Azzopardi, J., & Mahomoodally, M. F. (2020). Stevia rebaudiana Bertoni.: an updated review of its health benefits, industrial applications and safety. En *Trends in Food Science and Technology* (Vol. 100, pp. 177–189). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.04.030>
- Alina Kabata-Pendias. (2010). *Trace Elements in Soils and Plants* (4a ed.). American Chemical Society. (2023, octubre 20). Stevioside.
- Angelova, V., Ivanova, R., Delibaltova, V., & Ivanov, K. (2004). Bio-accumulation and distribution of heavy metals in fibre crops (flax, cotton and hemp). *Industrial Crops and Products*, 19(3), 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2003.10.001>
- Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. (2023). IDA. <https://www.efsa.europa.eu/es/glossary/adi>
- Balali-Mood, M., Naseri, K., Tahergorabi, Z., Khazdair, M. R., & Sadeghi, M. (2021). Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. En *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>
- Balcaen, L., Bolea-Fernandez, E., Resano, M., & Vanhaecke, F. (2015). Inductively coupled plasma - Tandem mass spectrometry (ICP-MS/MS): A powerful and universal tool for the interference-free determination of (ultra)trace elements - A tutorial review. En *Analytica Chimica Acta* (Vol. 894, pp. 7–19). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.08.053>
- Barnett, K. L., Harrington, B., & Graul, T. W. (2013). Validation of Liquid Chromatographic Methods. En *Liquid Chromatography: Applications* (pp. 57–73). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415806-1.00003-6>
- Beauchemin, D. (2016a). Inductively coupled plasma mass spectrometry methods. En *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry* (pp. 236–245). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.11222-3>
- Beauchemin, D. (2016b). Inductively coupled plasma mass spectrometry methods. En *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry* (pp. 236–245). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.11222-3>
- Bechlin, M. A., Ferreira, E. C., Neto, J. A. G., Ramos, J. C., & Borges, D. L. G. (2015). Contributions on the use of Bismuth as internal standard for lead determinations using icp-based

- techniques. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 26(9), 1879–1886.
<https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150165>
- BeMiller, J. N. (2019). Carbohydrate and Noncarbohydrate Sweeteners. En *Carbohydrate Chemistry for Food Scientists* (pp. 371–399). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-812069-9.00019-4>
- Bienvenu, J. F., Provencher, G., Bélanger, P., Bérubé, R., Dumas, P., Gagné, S., Gaudreau, É., & Fleury, N. (2017). Standardized Procedure for the Simultaneous Determination of the Matrix Effect, Recovery, Process Efficiency, and Internal Standard Association. *Analytical Chemistry*, 89(14), 7560–7568. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b01383>
- Bizzi, C. A., Pedrotti, M. F., Silva, J. S., Barin, J. S., Nóbrega, J. A., & Flores, E. M. M. (2017). Microwave-assisted digestion methods: Towards greener approaches for plasma-based analytical techniques. En *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* (Vol. 32, Número 8, pp. 1448–1466). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c7ja00108h>
- Bonchin, S. L., Zoorob, G. K., & Caruso, J. A. (2016). Atomic emission, methods and instrumentation. En *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry* (pp. 58–64). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803224-4.00101-1>
- Bulska, E., & Matusiewicz, H. (2018). Inorganic Trace Analytics. En H. Matusiewicz & E. Bulska (Eds.), *Trace Element Analysis and Speciation*. De Gruyter. <https://doi.org/doi:10.1515/9783110366730>
- Bulska, E., & Wagner, B. (2016). Quantitative aspects of inductively coupled plasma mass spectrometry. En *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* (Vol. 374, Número 2079). Royal Society of London. <https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0369>
- Burgener Research. (2025, enero 26). *Analytical Nebulizers for ICP and ICP-MS*.
- Ché, J.-B., Marchal, A., & Bastien Fiorucci, S. (2018). *Natural Sweeteners*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814026-0.21620-X>
- D'Amore, T., Miedico, O., Pompa, C., Preite, C., Iammarino, M., & Nardelli, V. (2023). Characterization and Quantification of Arsenic Species in Foodstuffs of Plant Origin by HPLC/ICP-MS. *Life*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/life13020511>
- de Andrade, M. V. S., Lucho, S. R., de Castro, R. D., & Ribeiro, P. R. (2024). Alternative for natural sweeteners: Improving the use of Stevia as a source of steviol glycosides. *Industrial Crops and Products*, 208, 117801. <https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2023.117801>
- Doltade, M., & Saudagar, R. (2019). The Analytical Method Development and Validation: A Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(3), 563–570. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3.2774>
- El-Sheekh, M. M., Abd Al-Halim, M. A., & Mohammed, S. A. (2023). Algae processing by plasma discharge technology: A review. *Algal Research*, 70. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2023.102983>

- Epov, V. N., Lariviere, D., Epova, E., & Evans, R. D. (2004). Polyatomic Interferences Produced by Macroelements During Direct Multi-Elemental ICP-MS Hydrochemical Analysis. *Geoanalytical Research*, 28.
- Glória, M. B. A. (2003). SWEETENERS | Others. En B. Caballero (Ed.), *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition)* (pp. 5695–5702). Academic Press.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B0-12-227055-X/01404-8>
- Grembecka, M. (2015). NATURAL SWEETENERS IN A HUMAN DIET. En *Rocz Panstw Zakl Hig* (Vol. 66, Número 3). http://wydawnictwa.pzh.gov.pl/roczniki_pzh/
- Hu, Z., & Qi, L. (2013). Sample Digestion Methods. En *Treatise on Geochemistry: Second Edition* (Vol. 15). <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-095975-7.01406-6>
- INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. (2019). *GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D(R1)*.
- Jadaa, W., & Mohammed, H. (2023). Heavy Metals – Definition, Natural and Anthropogenic Sources of Releasing into Ecosystems, Toxicity, and Removal Methods – An Overview Study. *Journal of Ecological Engineering*, 24(6), 249–271. <https://doi.org/10.12911/22998993/162955>
- Jakubowski, N., Prohaska, T., Rottmann, L., & Vanhaecke, F. (2011). Inductively coupled plasma- and glow discharge plasma-sector field mass spectrometry: Part I. Tutorial: Fundamentals and instrumentation. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 26(4), 693–726.
<https://doi.org/10.1039/c0ja00161a>
- Krzciuk, K. (2016). Intelligent Analysis of Samples by Semiquantitative Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry (ICP-MS) Technique: A Review. En *Critical Reviews in Analytical Chemistry* (Vol. 46, Número 4, pp. 284–290). Taylor and Francis Ltd.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2015.1053106>
- Lasat, M. M. (2000). Phytoextraction of Metals from Contaminated Soil: A Review of Plant/Soil/Metal Interaction and Assessment of Pertinent Agronomic Issues. *J. Hazard. Subst. Res.*, 2, 1–25. <https://doi.org/10.4148/1090-7025.1015>
- Lenntech Tratamiento de agua & purificación. (2025, febrero 1). *Itrio - Y*.
- Li, R., Wu, H., Ding, J., Fu, W., Gan, L., & Li, Y. (2017). Mercury pollution in vegetables, grains and soils from areas surrounding coal-fired power plants. *Scientific Reports*, 7.
<https://doi.org/10.1038/srep46545>
- Loula, M., Kaňa, A., & Mestek, O. (2019). Non-spectral interferences in single-particle ICP-MS analysis: An underestimated phenomenon. *Talanta*, 202, 565–571.
<https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.04.073>
- Lum, T. S., & Sze-Yin Leung, K. (2016). Strategies to overcome spectral interference in ICP-MS detection. En *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* (Vol. 31, Número 5, pp. 1078–1088). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c5ja00497g>

- Makonnen, Y., & Beauchemin, D. (2020). The inductively coupled plasma as a source for optical emission spectrometry and mass spectrometry. En *Sample Introduction Systems in ICPMS and ICPOES* (pp. 1–55). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59482-2.00001-4>
- Matusiewicz, H. (2014). Systems for Microwave-Assisted Wet Digestion. En *Microwave-Assisted Sample Preparation for Trace Element Determination* (pp. 77–98). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59420-4.00003-9>
- Moosavi, S. M., & Ghassabian, S. (2018). Linearity of Calibration Curves for Analytical Methods: A Review of Criteria for Assessment of Method Reliability. En *Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72932>
- Müller, E. I., Mesko, M. F., Moraes, D. P., Korn, M. das G. A., & Flores, É. M. M. (2014). Wet Digestion Using Microwave Heating. En *Microwave-Assisted Sample Preparation for Trace Element Determination*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59420-4.00004-0>
- Nageswaran, G., Choudhary, Y. S., & Jagannathan, S. (2017). Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. En *Spectroscopic Methods for Nanomaterials Characterization* (Vol. 2, pp. 163–194). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46140-5.00008-X>
- National Geographic España. (2025, enero 28). *Propiedades del Bismuto (Bi)*.
- Nelms, S. M. . (2005). *Inductively coupled plasma mass spectrometry handbook*. Blackwell Pub. ; CRC Press.
- Olesik, J. W. (2013). Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometers. En *Treatise on Geochemistry: Second Edition* (Vol. 15, pp. 309–336). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-095975-7.01426-1>
- Paweł Kościelniak. (2023). *Calibration in Analytical Science: Methods and Procedures*.
- Pedrosa Diniz, A., Rodrigues Kozovits, A., de Carvalho Lana, C., Trópia de Abreu, A., & Garcia Praça Leite, M. (2019). Quantitative analysis of plant leaf elements using the LA-ICP-MS technique. *International Journal of Mass Spectrometry*, 435, 251–258. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2018.10.037>
- PerkinElmer. (2015, enero 26). *Platinum Skimmer Cone for NexION 5000*.
- PerkinElmer. (2025a). *Nickel Skimmer Cone for NexION 300/350/1000/2000*.
- PerkinElmer. (2025b, enero 26). *Hyper Skimmer Cone for NexION 300/350/1000/2000*.
- PerkinElmer. (2025c, enero 26). *Nickel Sampler Cone for NexION 300/350/1000/2000/5000*.
- PerkinElmer. (2025d, enero 26). *Platinum Sampler Cone for NexION 300/350/1000/2000/5000*.
- Perrier, J. D., Mihalov, J. J., & Carlson, S. J. (2018). FDA regulatory approach to steviol glycosides. *Food and Chemical Toxicology*, 122, 132–142. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.09.062>
- Rao, T. N. (2018). Validation of Analytical Methods. En *Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72087>

- Razo, L. M. Del, Arellano, M. A., & Cebri~n, M. E. (1990). The Oxidation States of Arsenic in Well-Water from a Chronic Arsenicism Area of Northern Mexico. En *Environmental Pollution* (Vol. 64).
- Reddit Chemistry*. (2025, enero 26). Plasma en un ICP-MS.
- Rosanske, T. W. (2020). General principles and regulatory considerations: method validation. En *Specification of Drug Substances and Products: Development and Validation of Analytical Methods, Second Edition* (pp. 43–57). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102824-7.00003-8>
- Tech Writing, P. (2018). *Syngistix™ Software for ICP-MS v.2.4 Software Reference Guide*.
- Telgmann, L., Metcalfe, C. D., & Hintelmann, H. (2014). Rapid size characterization of silver nanoparticles by single particle ICP-MS and isotope dilution. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 29(7), 1265–1272. <https://doi.org/10.1039/c4ja00115j>
- Thomas, R. (2018). - An Overview of ICP-MS. En *Practical Guide to ICP-MS*. <https://doi.org/10.1201/b14923-6>
- Thomas, Robert. (2004). *Practical guide to ICP-MS*. M. Dekker.
- Thomas, S. N. (2019). Mass spectrometry. En *Contemporary Practice in Clinical Chemistry* (pp. 171–185). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815499-1.00010-7>
- Todo~l, J. L. (2019). Atomic mass spectrometry | inductively coupled plasma mass spectrometry. En *Encyclopedia of Analytical Science* (pp. 209–217). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.14473-7>
- U.S. Food and Drug Administration*. (2023, octubre 20). Qu~e tan dulce es: todo sobre los edulcorantes. <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/que-tan-dulce-es-todo-sobre-los-edulcorantes>
- USP. (2025). *USP-NF (1225) Validation of Compendial Procedures*. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-E2C6F9E8-EA71-4B72-A7BA-76ABD5E72964_4_en-US
- USP-NF/PF. (2025, marzo 12). (730) *PLASMA SPECTROCHEMISTRY*. General Chapters.
- Vincent, J. B. (2015). Chromium: Properties and Determination. En *Encyclopedia of Food and Health* (pp. 114–118). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00161-6>
- Werner, T., & Werner, G. (2014). *Harris, Daniel C., Lehrbuch der Quantitativen Analyse*.
- Wilschefski, S. C., & Baxter, M. R. (2019a). Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Introduction to Analytical Aspects. *Clinical Biochemist Reviews*, 40(3), 115–133. <https://doi.org/10.33176/AACB-19-00024>
- Wilschefski, S. C., & Baxter, M. R. (2019b). Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry: Introduction to Analytical Aspects. *Clinical Biochemist Reviews*, 40(3), 115–133. <https://doi.org/10.33176/AACB-19-00024>

- Woodhead, J. D., Horstwood, M. S. A., & Cottle, J. M. (2016). Advances in isotope ratio determination by LA-ICP-MS. *Elements*, 12(5), 317–322. <https://doi.org/10.2113/gselements.12.5.317>
- Yamada, N. (2015). Kinetic energy discrimination in collision/reaction cell ICP-MS: Theoretical review of principles and limitations. En *Spectrochimica Acta - Part B Atomic Spectroscopy* (Vol. 110, pp. 31–44). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.sab.2015.05.008>
- Zachariadis, G. A., & Vogiatzis, C. (2010). An overview of the use of yttrium for internal standardization in inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry. *Applied Spectroscopy Reviews*, 45(3), 220–239. <https://doi.org/10.1080/05704921003719122>

ANEXOS

DATOS CRUDOS Y CÁLCULOS LINEALIDAD Y PRECISIÓN DEL SISTEMA

Tabla 69. Datos Crudos (cps) Linealidad y Precisión del Sistema

Muestras	Arsénico 75 (As)	Itrio 89 (Y)	Mercurio 199 (Hg)	Mercurio 200 (Hg)	Mercurio 201 (Hg)	Plomo 208 (Pb)	Bismuto (Bi)
	cps	cps	cps	cps	cps	cps	cps
Adecuabilidad-R1	364.7	1599.6	4323.9	5949.7	3339.2	644971.7	97924.3
Adecuabilidad-R2	381.6	1736.1	3439.9	4731.3	2651.7	666701.5	101654.6
Adecuabilidad-R3	414.9	1727.0	3306.9	4633.9	2583.6	672208.1	101990.8
Adecuabilidad-R4	459.6	1845.2	3265.3	4498.7	2539.6	686456.2	103956.4
Adecuabilidad-R5	457.8	1903.5	3215.9	4451.1	2505.9	688569.9	103803.4
Adecuabilidad-R6	486.5	1899.0	3158.1	4402.2	2475.1	695302.6	104436.6
Control 1	483.1	1860.6	3169.6	4440.2	2500.1	682111.8	102835.3
Blanco de Cal	1.6	1928.1	44.2	59.0	29.8	1781.7	102562.0
Estándar 1	110.7	2359.5	842.6	1148.0	656	172258.4	104557.0
Estándar 2	253.1	2013.9	1617.4	2246.4	1267.9	346368.5	106081.8
Estándar 3	509.6	2015.0	3175.0	4402.8	2464.3	704281.3	107257.6
Estándar 4	781.8	2013.0	4686.8	6470.5	3694.1	1043191.6	104782.2
Estándar 5	1030.9	2089.7	6283.4	8677.5	4941.2	1416120.0	106570.5
Control 2	509.3	2017.3	3185.2	4402.3	2491.7	698018.7	108062.3
Muestra sin adición-M1	2.7	2367.5	38.6	52.8	29.3	1577.4	105352.9
Muestra sin adición-M2	2.2	2065.0	36.0	45.9	25.8	2551.1	106349.7
Muestra sin adición-M3	3.1	2027.9	35.3	47.2	27.6	2434.2	110342.9
Control 3	482.0	2146.4	3199.1	4385.6	2466.1	713967.8	108455.7
Muestra con adición 25%-M1	127.6	2012.4	846.8	1155.0	651.3	181015.5	107423.7
Muestra con adición 25%-M2	128.0	1966.1	842.0	1162.4	661.1	178686.7	108047.5
Muestra con adición 25%-M3	131.3	2231.5	833.1	1137.8	646.8	179687.8	106698.3
Control 4	477.6	2346.6	3225.3	4430.0	2520.8	709104	107849.6
Muestra con adición 50%-M1	244.4	2066.1	1611.1	2268.0	1260.3	353671.5	106602.8
Muestra con adición 50%-M2	270.0	2163.5	1674.4	2291.7	1287.6	356257.1	110529.3
Muestra con adición 50%-M3	266.4	1891.5	1695.1	2283.3	1289.4	366185.6	109797.2
Control 5	506.2	2214.6	3288.9	4520.3	2557.0	725530.5	110904.9
Muestra con adición 100%-M1	488.5	2143.9	3159.5	4394.3	2483.7	715183.9	107851.1
Muestra con adición 100%-M2	502.5	2206.6	3241.1	4477.9	2564.2	719451.5	114522.7
Muestra con adición 100%-M3	528.2	1999.7	3286.4	4512.8	2549.8	735181.6	111052.5
Muestra con adición 100%-M4	549.1	2138.6	3346.2	4660.1	2662.4	729632.6	110775.6
Muestra con adición 100%-M5	525.8	2242.2	3348.4	4609.5	2627.2	737436.8	112991.1
Muestra con adición 100%-M6	547.3	1827.7	3327.4	4607.2	2635.6	733108.6	111738.2
Control 6	569.6	2110.8	3354.5	4667.0	2630.8	738480.5	112941.9
Muestra con adición 150%-M1	805.8	2051.3	4968.3	6909.3	3908.8	1107976.9	113046.4
Muestra con adición 150%-M2	808.0	2251.7	5053.1	6883.4	3931.7	1119372.5	113607.3
Muestra con adición 150%-M3	832.2	1660.5	5088.9	7039.2	3959.1	1128049.7	114068.5
Control 7	518.5	2208.2	3362.1	4653.9	2667.2	748041.7	114243.7
Muestra con adición 200%-M1	977.4	2143.7	6611.2	9122.4	5120.0	1466497	111754.1
Muestra con adición 200%-M2	1129.4	2010.1	6897.4	9510.7	5383.1	1487770	114580.4
Muestra con adición 200%-M3	1114.0	1824.6	6999.9	9721.8	5483.3	1536161	116405.2
Control 8	565.1	1908.1	3398.7	4713.3	2649.6	749610.8	113903.6

Tabla 70. Intensidad Neta Linealidad y Precisión del Sistema

Muestras	Arsénico 75 (As)	Mercurio 199 (Hg)	Mercurio 200 (Hg)	Mercurio 201 (Hg)	Plomo 208 (Pb)
Adecuabilidad-R1	0.2271647	0.0437246	0.0601829	0.0338093	6.5690596
Adecuabilidad-R2	0.2189732	0.0334081	0.0459676	0.0257948	6.5411262
Adecuabilidad-R3	0.2394134	0.0319926	0.0448592	0.0250411	6.5734980
Adecuabilidad-R4	0.2482489	0.0309793	0.0426996	0.0241389	6.5859368
Adecuabilidad-R5	0.2396745	0.0305497	0.0423048	0.0238503	6.6160322
Adecuabilidad-R6	0.2553576	0.0298084	0.0415766	0.0234090	6.6402807
Control 1	0.2588176	0.0303911	0.0426025	0.0240211	6.6156792
Blanco de Cal	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000	0.0000000
Estándar 1	0.0460869	0.0076278	0.0104044	0.0059835	1.6301352
Estándar 2	0.1248467	0.0148158	0.0206008	0.0116615	3.2477357
Estándar 3	0.2520734	0.0291707	0.0404736	0.0226850	6.5488882
Estándar 4	0.3875457	0.0442980	0.0611766	0.0349645	9.9384374
Estándar 5	0.4924946	0.0585291	0.0808497	0.0460750	13.2707331
Control 2	0.2516363	0.0290446	0.0401633	0.0227674	6.4420381
Muestra sin adición-M1	0.0003106	-0.0000646	-0.0000741	-0.0000124	-0.0023994
Muestra sin adición-M2	0.0002355	-0.0000925	-0.0001437	-0.0000480	0.0066159
Muestra sin adición-M3	0.0006988	-0.0001110	-0.0001475	-0.0000404	0.0046884
Control 3	0.2237322	0.0290659	0.0398615	0.0224478	6.5656643
Muestra con adición 25%-M1	0.0625770	0.0074518	0.0101766	0.0057724	1.6676892
Muestra con adición 25%-M2	0.0642737	0.0073619	0.0101830	0.0058280	1.6364072
Muestra con adición 25%-M3	0.0580095	0.0073770	0.0100885	0.0057714	1.6667018
Control 4	0.2026987	0.0294746	0.0405005	0.0230827	6.5575621
Muestra con adición 50%-M1	0.1174607	0.0146822	0.0207000	0.0115318	3.3002848
Muestra con adición 50%-M2	0.1239679	0.0147180	0.0201586	0.0113588	3.2058196
Muestra con adición 50%-M3	0.1400108	0.0150075	0.0202204	0.0114529	3.3177368
Control 5	0.2277442	0.0292242	0.0401831	0.0227652	6.5245437
Muestra con adición 100%-M1	0.2270259	0.0288641	0.0401689	0.0227384	6.6138437
Muestra con adición 100%-M2	0.2268961	0.0278700	0.0385253	0.0220998	6.2648018
Muestra con adición 100%-M3	0.2633098	0.0291623	0.0400614	0.0226698	6.6027546
Muestra con adición 100%-M4	0.2559269	0.0297761	0.0414927	0.0237436	6.5692103
Muestra con adición 100%-M5	0.2336720	0.0292032	0.0402200	0.0229608	6.5091315
Muestra con adición 100%-M6	0.2986176	0.0293476	0.0406568	0.0232967	6.5435768
Control 6	0.2690205	0.0292702	0.0407469	0.0230028	6.5212156
Muestra con adición 150%-M1	0.3919942	0.0435183	0.0605439	0.0342864	9.7837089
Muestra con adición 150%-M2	0.3580102	0.0440477	0.0600142	0.0343173	9.8356261
Muestra con adición 150%-M3	0.5003445	0.0441817	0.0611350	0.0344175	9.8718587
Control 7	0.2339768	0.0289982	0.0401613	0.0230560	6.5304001
Muestra con adición 200%-M1	0.4551108	0.0587275	0.0810540	0.0455243	13.1051650
Muestra con adición 200%-M2	0.5610328	0.0597661	0.0824293	0.0466904	12.9671385
Muestra con adición 200%-M3	0.6097149	0.0597030	0.0829416	0.0468147	13.1792945
Control 8	0.2953286	0.0294074	0.0408045	0.0229712	6.5637265

Tabla 71. Linealidad del Sistema Arsénico 75

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco	M1	0.0	0.0000	0.0	0.0000	0.0000
	M2	0.0	0.0000	0.0	0.0000	0.0000
	M3	0.0	0.0000	0.0	0.0000	0.0000
Nivel 25%	M1	5.0	0.0623	25.0	0.0039	0.3113
	M2	5.0	0.0640	25.0	0.0041	0.3202
	M3	5.0	0.0573	25.0	0.0033	0.2866
Nivel 50%	M1	10.0	0.1172	100.0	0.0137	1.1715
	M2	10.0	0.1172	100.0	0.0137	1.1723
	M3	10.0	0.1233	100.0	0.0152	1.2327
Nivel 100%	M1	20.0	0.2267	400.0	0.0514	4.5343
	M2	20.0	0.2081	400.0	0.0433	4.1614
	M3	20.0	0.2626	400.0	0.0690	5.2522
Nivel 150%	M1	30.0	0.3917	900.0	0.1534	11.7505
	M2	30.0	0.3578	900.0	0.1280	10.7332
	M3	30.0	0.4996	900.0	0.2496	14.9894
Nivel 200%	M1	40.0	0.4548	1600.0	0.2068	18.1920
	M2	40.0	0.5608	1600.0	0.3145	22.4319
	M3	40.0	0.6095	1600.0	0.3715	24.3792
S	=	315.0	4.1	9075.0	1.6	120.9
X	=	17.5	0.2	504.2	0.1	6.7
n	=	18				
A	=	0.0133				
C	=	17				
Varianza	=	0.00178				
Sigma A	=	0.00044				
r	=	0.99073				

Tabla 72. Linealidad del Sistema Mercurio 199

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco	M1	0.0	0.0000	0.0	0.0000	0.0000
	M2	0.0	0.0000	0.0	0.0000	0.0000
	M3	0.0	0.0000	0.0	0.0000	0.0000
Nivel 25%	M1	0.5	0.0075	0.3	0.0001	0.0038
	M2	0.5	0.0075	0.3	0.0001	0.0037
	M3	0.5	0.0075	0.3	0.0001	0.0037
Nivel 50%	M1	1.0	0.0147	1.0	0.0002	0.0147
	M2	1.0	0.0148	1.0	0.0002	0.0148
	M3	1.0	0.0151	1.0	0.0002	0.0151
Nivel 100%	M1	2.0	0.0289	4.0	0.0008	0.0579
	M2	2.0	0.0280	4.0	0.0008	0.0559
	M3	2.0	0.0293	4.0	0.0009	0.0585
Nivel 150%	M1	3.0	0.0436	9.0	0.0019	0.1307
	M2	3.0	0.0441	9.0	0.0019	0.1324
	M3	3.0	0.0443	9.0	0.0020	0.1329
Nivel 200%	M1	4.0	0.0588	16.0	0.0035	0.2352
	M2	4.0	0.0599	16.0	0.0036	0.2394
	M3	4.0	0.0598	16.0	0.0036	0.2393
S	=	31.5	0.5	90.8	0.0	1.3
X	=	0.8	0.0	5.0	0.0	0.1
n	=	18				
A	=	0.0147				
C	=	17				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00006				
r	=	1.000				

Tabla 73. Linealidad del Sistema Mercurio 200

Muestras		(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY
Blanco	M1	0.0	0.0000	0.0	0.0000	0.0000
	M2	0.0	0.0000	0.0	0.0000	0.0000
	M3	0.0	0.0000	0.0	0.0000	0.0000
Nivel 25%	M1	0.5	0.0103	0.3	0.0001	0.0051
	M2	0.5	0.0103	0.3	0.0001	0.0052
	M3	0.5	0.0102	0.3	0.0001	0.0051
Nivel 50%	M1	1.0	0.0208	1.0	0.0004	0.0208
	M2	1.0	0.0203	1.0	0.0004	0.0203
	M3	1.0	0.0204	1.0	0.0004	0.0204
Nivel 100%	M1	2.0	0.0402	4.0	0.0016	0.0805
	M2	2.0	0.0387	4.0	0.0015	0.0773
	M3	2.0	0.0402	4.0	0.0016	0.0804
Nivel 150%	M1	3.0	0.0606	9.0	0.0037	0.1819
	M2	3.0	0.0602	9.0	0.0036	0.1805
	M3	3.0	0.0613	9.0	0.0038	0.1838
Nivel 200%	M1	4.0	0.0811	16.0	0.0066	0.3245
	M2	4.0	0.0826	16.0	0.0068	0.3303
	M3	4.0	0.0831	16.0	0.0069	0.3324
S	=	31.5	0.6	90.8	0.0377	1.8
X	=	0.8	0.0	5.0	0.0021	0.1
n	=	18				
A	=	0.0204				
C	=	17				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00008				
r	=	0.99987				

Tabla 74. Linealidad del Sistema Mercurio 201

Muestras		(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY
Blanco	M1	0.0	0.000	0.0	0.0	0.0
	M2	0.0	0.000	0.0	0.0	0.0
	M3	0.0	0.000	0.0	0.0	0.0
Nivel 25%	M1	0.5	0.006	0.3	0.0	0.0
	M2	0.5	0.006	0.3	0.0	0.0
	M3	0.5	0.006	0.3	0.0	0.0
Nivel 50%	M1	1.0	0.012	1.0	0.0	0.0
	M2	1.0	0.011	1.0	0.0	0.0
	M3	1.0	0.011	1.0	0.0	0.0
Nivel 100%	M1	2.0	0.0228	4.0	0.0	0.0
	M2	2.0	0.0221	4.0	0.0	0.0
	M3	2.0	0.0227	4.0	0.0	0.0
Nivel 150%	M1	3.0	0.034	9.0	0.0	0.1
	M2	3.0	0.034	9.0	0.0	0.1
	M3	3.0	0.034	9.0	0.0	0.1
Nivel 200%	M1	4.0	0.046	16.0	0.0	0.2
	M2	4.0	0.047	16.0	0.0	0.2
	M3	4.0	0.047	16.0	0.0	0.2
S	=	31.5	0.4	90.8	0.0	1.0
X	=	0.8	0.0	5.0	0.0	0.1
n	=	18				
A	=	0.0115				
C	=	17				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00004				
r	=	0.99990				

Tabla 75. Linealidad del Sistema Plomo 208

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco	M1	0.0	0.000	0.0	0.0	0.0
	M2	0.0	0.000	0.0	0.0	0.0
	M3	0.0	0.000	0.0	0.0	0.0
Nivel 25%	M1	5.0	1.670	25.0	2.8	8.4
	M2	5.0	1.630	25.0	2.7	8.1
	M3	5.0	1.662	25.0	2.8	8.3
Nivel 50%	M1	10.0	3.303	100.0	10.9	33.0
	M2	10.0	3.199	100.0	10.2	32.0
	M3	10.0	3.313	100.0	11.0	33.1
Nivel 100%	M1	20.0	6.6162	400.0	43.8	132.3
	M2	20.0	6.2582	400.0	39.2	125.2
	M3	20.0	6.5981	400.0	43.5	132.0
Nivel 150%	M1	30.0	9.786	900.0	95.8	293.6
	M2	30.0	9.829	900.0	96.6	294.9
	M3	30.0	9.867	900.0	97.4	296.0
Nivel 200%	M1	40.0	13.108	1600.0	171.8	524.3
	M2	40.0	12.961	1600.0	168.0	518.4
	M3	40.0	13.175	1600.0	173.6	527.0
S	=	315.0	103.0	9075.0	969.9	2966.6
X	=	17.5	5.7	504.2	53.9	164.8
n	=	18				
A	=	0.3269				
C	=	17				
Varianza	=	0.00745				
Sigma A	=	0.00091				
r	=	0.99993				

DATOS CRUDOS Y CÁLCULOS LINEALIDAD, EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

Tabla 76. Datos Crudos (cps) Linealidad del Método

Muestras	Arsénico 75 (As) cps	Itrio 89 (Y) cps	Mercurio 199 (Hg) cps	Mercurio 200 (Hg) cps	Mercurio 201 (Hg) cps	Plomo 208 (Pb) cps	Bismuto (Bi) cps
Adecuabilidad-R1	815.1	2975.0	4214.1	5896.4	3278.4	534660.2	84048.6
Adecuabilidad-R2	846.0	3123.7	3763.6	5199.1	2878.2	533213.6	84171.3
Adecuabilidad-R3	798.7	2923.9	3511.0	4858.2	2714.0	535107.7	83732.7
Adecuabilidad-R4	788.9	3102.3	3366.3	4584.7	2585.9	532778.9	83991.1
Adecuabilidad-R5	781.8	3132.8	3239.8	4474.9	2492.7	536618.8	84467.7
Adecuabilidad-R6	794.7	3056.3	3139.5	4340.0	2428.3	536629.4	84739.0
Control 1	781.4	2937.4	3026.9	4113.1	2330.3	530645.3	83397.8
Blanco de Cal	4.4	2877.8	53.6	78.3	40.8	13825.1	81102.7
Estándar 1	192.4	2876.1	745.6	1018.8	590.2	138818.1	81601.3
Estándar 2	380.4	2857.0	1415.4	2001.5	1093.5	265925.0	80528.1
Estándar 3	781.6	2931.6	2670.2	3677.1	2052.1	523506.3	82619.0
Estándar 4	1146.7	2912.1	3857.6	5293.6	2959.1	771593.6	81370.7
Estándar 5	1493.6	2614.9	4984.1	6800.6	3848.5	1029227.8	81275.2
Control 2	762.0	2934.1	2634.2	4113.1	2428.3	530645.3	83397.8
Muestra sin adición-M1	12.4	3706.3	56.6	85.8	44.4	33186.7	104082.5
Muestra sin adición-M2	6.4	3758.5	54.0	62.1	33.3	49097.6	110337.4
Muestra sin adición-M3	9.6	3797.4	40.7	62.9	33.7	43836.5	114383.0
Control 3	1065.2	3835.0	3090.8	4219.8	2386.9	656577.4	103443.3
Muestra con adición 25%-M1	384.7	4385.1	972.7	1343.1	746.8	208708.3	113341.2
Muestra con adición 25%-M2	374.9	4560.1	959.0	1334.6	762.5	213155.9	120049.9
Muestra con adición 25%-M3	408.5	4859.3	1016.9	1380.8	768.1	227030.8	122058
Control 4	1257.4	4549.2	3366.7	4659.2	2626.9	722207.6	115029.5
Muestra con adición 50%-M1	746.9	4177.5	1882.7	2603.7	1464.1	396801.8	118473.7
Muestra con adición 50%-M2	803.4	4697.0	1910.9	2637.1	1471.5	395749.2	121268.8
Muestra con adición 50%-M3	832.9	4827.0	1968.1	2661.0	1504.6	417961.1	121650.7
Control 5	1289.8	4643.6	3446.3	4652.9	2616.1	728830.6	118402.7
Muestra con adición 100%-M1	1554.3	4793.2	3812.4	5240.4	2930.6	757271.2	119347.8
Muestra con adición 100%-M2	1650.1	4250.0	3873.7	5328.3	3009.7	764656.1	121339.6
Muestra con adición 100%-M3	1687.7	4937.7	3947.7	5394.2	3034.0	796858.8	122844.6
Muestra con adición 100%-M4	1659.4	5052.9	4018.5	5487.1	3122.9	775637.6	123652
Muestra con adición 100%-M5	1718.8	5050.4	4012.1	5543.1	3084.2	822125.7	124815.2
Muestra con adición 100%-M6	1766.1	5481.3	4007.0	5554.1	3103.6	837015.6	125092.9
Control 6	1370.3	4106.6	3588.7	4892.7	2789.8	761666.5	120896.7
Muestra con adición 150%-M1	2428.2	5099.4	5799.5	8043.7	4476.1	1135639.6	121440
Muestra con adición 150%-M2	2508.2	4575.6	5928.6	8220.3	4582.8	1161420.7	122559.7
Muestra con adición 150%-M3	2566.5	4512.9	5960.9	8182.0	4624.3	1180769.4	123542.4
Control 7	1351.6	4822.1	3546.2	4860.8	2725.9	749781.2	122269.1
Muestra con adición 200%-M1	3203.2	4810.6	7699.9	10580.8	5943.6	1500936	122412.5
Muestra con adición 200%-M2	3301.7	4669.2	7825.3	10765.6	6046.2	1532231	123619.7
Muestra con adición 200%-M3	3478.9	4716.1	8051.2	11048.8	6201.2	1601101	123454
Control 8	1217.4	3768.3	3584.4	4849.8	2734.9	710367.8	111208.4

Tabla 77. Intensidad Neta Linealidad, Exactitud del Método y Repetibilidad.

Muestras	Arsénico 75 (As)	Mercurio 199 (Hg)	Mercurio 200 (Hg)	Mercurio 201 (Hg)	Plomo 208 (Pb)
Adecuabilidad-R1	0.272454	0.0494780	0.069189	0.0385029	6.1908578
Adecuabilidad-R2	0.269304	0.0440527	0.060803	0.0336915	6.1643982
Adecuabilidad-R3	0.271634	0.0412702	0.057055	0.0319096	6.2202017
Adecuabilidad-R4	0.252766	0.0394184	0.053620	0.0302847	6.1728139
Adecuabilidad-R5	0.248024	0.0376946	0.052012	0.0290076	6.1824826
Adecuabilidad-R6	0.258491	0.0363882	0.050251	0.0281532	6.1622682
Control 1	0.264489	0.0356338	0.048354	0.0274389	6.1923572
Blanco de Cal	0.000000	0.0000000	0.000000	0.0000000	0.0000000
Estándar 1	0.065367	0.0084762	0.0115197	0.0067297	1.5307110
Estándar 2	0.1316177	0.0169156	0.023889	0.0130760	3.1317993
Estándar 3	0.265083	0.0316586	0.043541	0.0243350	6.1659270
Estándar 4	0.392242	0.0467468	0.064090	0.0358626	9.3119860
Estándar 5	0.569659	0.0606629	0.082708	0.0468484	12.4930273
Control 2	0.258176	0.0309251	0.048354	0.0286140	6.1923572
Muestra sin adición-M1	0.001817	-0.0001171	-0.000141	-0.000076	0.1483858
Muestra sin adición-M2	0.000174	-0.0001715	-0.000403	-0.000201	0.2745128
Muestra sin adición-M3	0.000999	-0.0003051	-0.000416	-0.000208	0.2127790
Control 3	0.276229	0.0292183	0.039828	0.022571	6.1767561
Muestra con adición 25%-M1	0.086200	0.0079212	0.010885	0.006086	1.6709519
Muestra con adición 25%-M2	0.080684	0.0073275	0.010152	0.005848	1.6050967
Muestra con adición 25%-M3	0.082537	0.0076704	0.010347	0.005790	1.6895598
Control 4	0.274871	0.0286073	0.039539	0.022334	6.1079914
Muestra con adición 50%-M1	0.177262	0.0152304	0.021012	0.011855	3.1788176
Muestra con adición 50%-M2	0.169516	0.0150967	0.020780	0.011631	3.0929408
Muestra con adición 50%-M3	0.171021	0.0155174	0.020909	0.011865	3.2652835
Control 5	0.276230	0.0284457	0.038332	0.021592	5.9850594
Muestra con adición 100%-M1	0.322743	0.0312827	0.042943	0.024052	6.1746147
Muestra con adición 100%-M2	0.386730	0.0312636	0.042947	0.024301	6.1313211
Muestra con adición 100%-M3	0.340270	0.0314748	0.042945	0.024195	6.3162581
Muestra con adición 100%-M4	0.326877	0.0318376	0.043410	0.024752	6.1022820
Muestra con adición 100%-M5	0.338801	0.0314834	0.043445	0.024207	6.4162793
Muestra con adición 100%-M6	0.320676	0.0313713	0.043434	0.024307	6.5206878
Control 6	0.332153	0.0290231	0.039505	0.022573	6.1296789
Muestra con adición 150%-M1	0.474645	0.0470952	0.065271	0.036355	9.1809819
Muestra con adición 150%-M2	0.546640	0.0477123	0.066106	0.036889	9.3059029
Muestra con adición 150%-M3	0.567174	0.0475889	0.065263	0.036928	9.3871404
Control 7	0.278764	0.0283423	0.038789	0.021791	5.9617574
Muestra con adición 200%-M1	0.664334	0.0622404	0.085470	0.048051	12.0908327
Muestra con adición 200%-M2	0.705594	0.0626405	0.086121	0.048407	12.2242497
Muestra con adición 200%-M3	0.736136	0.0645553	0.088532	0.049728	12.7987471
Control 8	0.321535	0.0315705	0.042645	0.024090	6.2172530

Tabla 78. Curva de Calibración (LM, EyR) Arsénico 75

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	0.065	25.000	0.004	0.327	
Estándar 2	10.0	0.132	100.000	0.017	1.316	
Estándar 3	20.0	0.265	400.000	0.070	5.302	
Estándar 4	30.0	0.392	900.000	0.154	11.767	
Estándar 5	40.0	0.570	1600.000	0.325	22.786	
S	=	105.000	1.424	3025.000	0.570	41.498
X	=	17.500	0.237	504.167	0.095	6.916
n	=	6				
A	=	0.013718				
C	=	5				
Varianza	=	0.00019				
Sigma A	=	0.00025				
r	=	0.99918				

Tabla 79. Linealidad del Método Arsénico 75

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco	M1	0.0	0.0	0.0	0.0	
	M2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	M3	0.0	0.0	0.0	0.0	
Nivel 25%	M1	5.0	6.2	25.0	37.8	
	M2	5.0	5.9	25.0	34.4	
	M3	5.0	5.9	25.0	35.3	
Nivel 50%	M1	10.0	12.8	100.0	163.6	
	M2	10.0	12.9	100.0	166.6	
	M3	10.0	12.3	100.0	150.9	
Nivel 100%	M1	20.0	23.4	400.0	547.3	
	M2	20.0	28.2	400.0	794.0	
	M3	20.0	24.7	400.0	611.6	
Nivel 150%	M1	30.0	34.5	900.0	1187.9	
	M2	30.0	39.8	900.0	1586.8	
	M3	30.0	41.3	900.0	1703.3	
Nivel 200%	M1	40.0	48.3	1600.0	2332.3	
	M2	40.0	51.4	1600.0	2644.2	
	M3	40.0	53.6	1600.0	2878.1	
S	=	315.000	401.183	9075.000	14874.118	11597.360
X	=	17.500	22.288	504.167	826.340	644.298
n	=	18				
A	=	1.2779				
C	=	17				
Varianza	=	3.13633				
Sigma A	=	0.01859				
r	=	0.99821				

Tabla 80. Curva de Calibración (LM, EyR) Mercurio 199

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.008	0.250	0.000	0.004	
Estándar 2	1.0	0.017	1.000	0.000	0.017	
Estándar 3	2.0	0.032	4.000	0.001	0.063	
Estándar 4	3.0	0.047	9.000	0.002	0.140	
Estándar 5	4.0	0.061	16.000	0.004	0.243	
S	=	10.500	0.164	30.250	0.007	0.467
X	=	1.750	0.027	5.042	0.001	0.078
n	=	6				
A	=	0.015450				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00018				
r	=	0.99967				

Tabla 81. Linealidad del Método Mercurio 199

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco	M1	0.0	0.0	0.0	0.0	
	M2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	M3	0.0	0.0	0.0	0.0	
Nivel 25%	M1	0.5	0.5	0.3	0.3	
	M2	0.5	0.5	0.3	0.2	
	M3	0.5	0.5	0.3	0.3	
Nivel 50%	M1	1.0	1.0	1.0	1.0	
	M2	1.0	1.0	1.0	1.0	
	M3	1.0	1.0	1.0	1.0	
Nivel 100%	M1	2.0	2.0	4.0	4.1	
	M2	2.0	2.0	4.0	4.1	
	M3	2.0	2.1	4.0	4.2	
Nivel 150%	M1	3.0	3.1	9.0	9.3	
	M2	3.0	3.1	9.0	9.6	
	M3	3.0	3.1	9.0	9.6	
Nivel 200%	M1	4.0	4.0	16.0	16.3	
	M2	4.0	4.1	16.0	16.5	
	M3	4.0	4.2	16.0	17.6	
S	=	31.500	32.206	90.750	95.281	92.978
X	=	1.750	1.789	5.042	5.293	5.165
n	=	18				
A	=	1.0246				
C	=	17				
Varianza	=	0.00119				
Sigma A	=	0.00362				
r	=	1.000				

Tabla 82. Curva de Calibración (LM, EyR) Mercurio 200

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.012	0.250	0.000	0.006	
Estándar 2	1.0	0.024	1.000	0.001	0.024	
Estándar 3	2.0	0.044	4.000	0.002	0.087	
Estándar 4	3.0	0.064	9.000	0.004	0.192	
Estándar 5	4.0	0.083	16.000	0.007	0.331	
S	=	10.500	0.226	30.250	0.014	0.640
X	=	1.750	0.038	5.042	0.002	0.107
n	=	6				
A	=	0.021152				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00030				
r	=	0.99949				

Tabla 83. Linealidad del Método Mercurio 200

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco	M1	0.0	0.0	0.0	0.0	
	M2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	M3	0.0	0.0	0.0	0.0	
Nivel 25%	M1	0.5	0.5	0.3	0.3	
	M2	0.5	0.5	0.3	0.2	
	M3	0.5	0.5	0.3	0.3	
Nivel 50%	M1	1.0	1.0	1.0	1.0	
	M2	1.0	1.0	1.0	1.0	
	M3	1.0	1.0	1.0	1.0	
Nivel 100%	M1	2.0	2.0	4.0	4.1	
	M2	2.0	2.0	4.0	4.2	
	M3	2.0	2.1	4.0	4.2	
Nivel 150%	M1	3.0	3.1	9.0	9.6	
	M2	3.0	3.1	9.0	9.9	
	M3	3.0	3.1	9.0	9.6	
Nivel 200%	M1	4.0	4.0	16.0	16.4	
	M2	4.0	4.1	16.0	16.7	
	M3	4.0	4.2	16.0	17.7	
S	=	31.500	32.355	90.750	96.211	93.431
X	=	1.750	1.798	5.042	5.345	5.191
n	=	18				
A	=	1.0295				
C	=	17				
Varianza	=	0.00116				
Sigma A	=	0.00357				
r	=	0.99990				

Tabla 84. Curva de Calibración (LM, EyR) Mercurio 201

Muestras		(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY
Blanco de Calibración		0.0	0.000	0.000	0.000	0.000
Estándar 1		0.5	0.007	0.250	0.000	0.003
Estándar 2		1.0	0.013	1.000	0.000	0.013
Estándar 3		2.0	0.024	4.000	0.001	0.049
Estándar 4		3.0	0.036	9.000	0.001	0.108
Estándar 5		4.0	0.047	16.000	0.002	0.187
S	=	10.500	0.127	30.250	0.004	0.360
X	=	1.750	0.021	5.042	0.001	0.060
n	=	6				
A	=	0.011904				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00014				
r	=	0.99967				

Tabla 85. Linealidad del Método Mercurio 201

Muestras		(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY
Blanco	M1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	M2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	M3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Nivel 25%	M1	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3
	M2	0.5	0.5	0.3	0.2	0.2
	M3	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3
Nivel 50%	M1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	M2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	M3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Nivel 100%	M1	2.0	2.0	4.0	4.1	4.1
	M2	2.0	2.0	4.0	4.2	4.1
	M3	2.0	2.1	4.0	4.2	4.1
Nivel 150%	M1	3.0	3.1	9.0	9.6	9.3
	M2	3.0	3.1	9.0	9.9	9.4
	M3	3.0	3.1	9.0	9.6	9.3
Nivel 200%	M1	4.0	4.0	16.0	16.4	16.2
	M2	4.0	4.1	16.0	16.7	16.4
	M3	4.0	4.2	16.0	17.7	16.8
S	=	31.500	32.355	90.750	96.211	93.431
X	=	1.750	1.798	5.042	5.345	5.191
n	=	18				
A	=	1.0295				
C	=	17				
Varianza	=	0.00116				
Sigma A	=	0.00357				
r	=	0.99990				

Tabla 86. Curva de Calibración (LM, EyR) Plomo 208

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	1.531	25.000	2.343	7.654	
Estándar 2	10.0	3.132	100.000	9.808	31.318	
Estándar 3	20.0	6.166	400.000	38.019	123.319	
Estándar 4	30.0	9.312	900.000	86.713	279.360	
Estándar 5	40.0	12.493	1600.000	156.076	499.721	
S	=	105.000	32.633	3025.000	292.959	941.371
X	=	17.500	5.439	504.167	48.826	156.895
n	=	6				
A	=	0.311197				
C	=	5				
Varianza	=	0.00140				
Sigma A	=	0.00068				
r	=	0.99999				

Tabla 87. Linealidad del Método Plomo 208

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco	M1	0.0	0.0	0.000	0.000	0.000
	M2	0.0	0.0	0.000	0.000	0.000
	M3	0.0	0.0	0.000	0.000	0.000
Nivel 25%	M1	5.0	4.9	25.000	23.938	24.463
	M2	5.0	4.3	25.000	18.282	21.378
	M3	5.0	4.7	25.000	22.520	23.727
Nivel 50%	M1	10.0	9.7	100.000	94.828	97.380
	M2	10.0	9.1	100.000	82.024	90.567
	M3	10.0	9.8	100.000	96.215	98.089
Nivel 100%	M1	20.0	19.4	400.000	374.991	387.294
	M2	20.0	18.8	400.000	354.202	376.405
	M3	20.0	19.6	400.000	384.666	392.258
Nivel 150%	M1	30.0	29.0	900.000	842.470	870.760
	M2	30.0	29.0	900.000	842.245	870.644
	M3	30.0	29.5	900.000	869.123	884.427
Nivel 200%	M1	40.0	38.4	1600.000	1472.706	1535.034
	M2	40.0	38.4	1600.000	1474.504	1535.971
	M3	40.0	40.4	1600.000	1635.696	1617.750
S	=	315.000	305.062	9075.000	8588.410	8826.147
X	=	17.500	16.948	504.167	477.134	490.342
n	=	18				
A	=	0.9726				
C	=	17				
Varianza	=	0.25242				
Sigma A	=	0.00527				
r	=	0.99975				

DATOS CRUDOS Y CÁLCULOS PRECISIÓN DEL LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

Tabla 88. Datos Crudos (cps) Precisión del Límite de Cuantificación

Muestras	Arsénico 75 (As) cps	Itrio 89 (Y) cps	Mercurio 199 (Hg) cps	Mercurio 200 (Hg) cps	Mercurio 201 (Hg) cps	Plomo 208 (Pb) cps	Bismuto 210 (Bi) cps
Adecuabilidad-R1	1048.3	3878.1	4884.3	6628.0	3676.0	649562.3	98104.8
Adecuabilidad-R2	1145.0	4168.6	4595.6	6315.4	3497.4	666694.0	100994.9
Adecuabilidad-R3	1159.8	4145.0	4547.3	6216.8	3475.1	676278.6	101378.7
Adecuabilidad-R4	1177.8	4223.3	4459.8	6068.4	3392.2	678478.7	103291.0
Adecuabilidad-R5	1163.6	4059.5	4419.6	6013.6	3362.1	685989.6	104393.2
Adecuabilidad-R6	1106.0	4089.7	4338.7	5892.0	3281.7	679679.7	104397.0
Control 1	930.7	3431.5	4080.0	5581.1	3085.2	673544.2	101526.6
Blanco de Cal	8.0	3712.5	55.2	67.9	38.3	8432.5	108326.2
Estándar 1	264.4	3701.6	1048.4	1487.7	823.4	176853.5	104100.4
Estándar 2	480.5	3559.5	2051.1	2821.9	1598.2	343228.8	104472.0
Estándar 3	978.3	3492.2	3950.3	5376.8	3014.7	691393.3	106418.5
Estándar 4	1430.5	3464.9	5652.7	7720.8	4310.9	1035357.3	106003.7
Estándar 5	1931.9	3496.9	7635.0	10376.9	5763.8	1387581.8	106310.3
Control 2	977.8	3480.4	3943.9	5387.6	3021.8	693587.2	105869.8
Muestra sin adición-M1	10.2	3997.0	60.8	77.0	45.8	12549.1	116740.2
Control 3	1003.1	3731.6	3783.9	5176.6	2912.5	729130	110805.2
Muestra con adición PLC-M1	164.2	4049.7	472.2	636.5	360.3	86553.0	113697.6
Muestra con adición PLC-M2	159.3	4176.8	494.5	663.1	358.9	85326.1	115187.9
Muestra con adición PLC-M3	170.2	3971.7	481.8	678.2	367.1	90643.1	115473.9
Muestra con adición PLC-M4	172.4	4003.9	499.2	669.3	380.2	88057.9	114745.7
Muestra con adición PLC-M5	145.8	4616.1	482.9	641.3	370.7	86213.4	115266.1
Muestra con adición PLC-M6	158.0	5182.3	474.7	650.9	347.4	93293.2	116097.8
Control 4	1097.4	3867.2	4034.6	5480.8	3067.8	781239.9	118573.2

Tabla 89. Intensidad Neta Precisión del Límite de Cuantificación

Muestras	Arsénico 75 (As)	Mercurio 199 (Hg)	Mercurio 200 (Hg)	Mercurio 201 (Hg)	Plomo 208 (Pb)
Adecuabilidad-R1	0.268158	0.0492770	0.066934	0.0371166	6.5432626
Adecuabilidad-R2	0.272518	0.0449937	0.061905	0.0342759	6.5234204
Adecuabilidad-R3	0.277652	0.0443450	0.060696	0.0339248	6.5929719
Adecuabilidad-R4	0.276727	0.0426675	0.058124	0.0324876	6.4907703
Adecuabilidad-R5	0.284481	0.0418265	0.056978	0.0318526	6.4933660
Adecuabilidad-R6	0.268281	0.0410501	0.055812	0.0310812	6.4326855
Control 1	0.269068	0.0396769	0.054345	0.0300345	6.5563213
Blanco de Cal	0.000000	0.0000000	0.000000	0.0000000	0.0000000
Estándar 1	0.069274	0.0095615	0.013664	0.0075561	1.6210308
Estándar 2	0.132836	0.0191234	0.026384	0.0149443	3.2075228
Estándar 3	0.277984	0.0366109	0.049898	0.0279752	6.4190841
Estándar 4	0.410700	0.0528159	0.072208	0.0403139	9.6893372
Estándar 5	0.550306	0.0713085	0.096983	0.0538632	12.9743423
Control 2	0.278790	0.0367428	0.050262	0.0281890	6.4734789
Muestra sin adición-M1	0.000397	0.0000112	0.000033	0.0000388	0.0296524
Control 3	0.266657	0.0336395	0.046091	0.0259313	6.5024433
Muestra con adición PLC-M1	0.038391	0.0036435	0.004971	0.0028154	0.6834126
Muestra con adición PLC-M2	0.035984	0.0037834	0.005130	0.0027622	0.6629122
Muestra con adición PLC-M3	0.040698	0.0036628	0.005246	0.0028255	0.7071225
Muestra con adición PLC-M4	0.040903	0.0038409	0.005206	0.0029599	0.6895743
Muestra con adición PLC-M5	0.029430	0.0036799	0.004937	0.0028625	0.6701075
Muestra con adición PLC-M6	0.028334	0.0035792	0.004980	0.0026387	0.7257306
Control 4	0.281616	0.0335167	0.045596	0.0255191	6.5108282

Tabla 90. Curva de Calibración PLC Arsénico 75

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	0.069	25.000	0.005	0.346	
Estándar 2	10.0	0.133	100.000	0.018	1.328	
Estándar 3	20.0	0.278	400.000	0.077	5.560	
Estándar 4	30.0	0.411	900.000	0.169	12.321	
Estándar 5	40.0	0.550	1600.000	0.303	22.012	
S	=	105.000	1.441	3025.000	0.571	41.568
X	=	17.500	0.240	504.167	0.095	6.928
n	=	6				
A	=	0.013741				
C	=	5				
Varianza	=	0.00001				
Sigma A	=	0.00005				
r	=	0.99997				

Tabla 91. Curva de Calibración PLC Mercurio 199

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.010	0.250	0.000	0.005	
Estándar 2	1.0	0.019	1.000	0.000	0.019	
Estándar 3	2.0	0.037	4.000	0.001	0.073	
Estándar 4	3.0	0.053	9.000	0.003	0.158	
Estándar 5	4.0	0.071	16.000	0.005	0.285	
S	=	10.500	0.189	30.250	0.010	0.541
X	=	1.750	0.032	5.042	0.002	0.090
n	=	6				
A	=	0.017878				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00015				
r	=	0.99983				

Tabla 92. Curva de Calibración PLC Mercurio 200

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.014	0.250	0.000	0.007	
Estándar 2	1.0	0.026	1.000	0.001	0.026	
Estándar 3	2.0	0.050	4.000	0.002	0.100	
Estándar 4	3.0	0.072	9.000	0.005	0.217	
Estándar 5	4.0	0.097	16.000	0.009	0.388	
S	=	10.500	0.259	30.250	0.018	0.738
X	=	1.750	0.043	5.042	0.003	0.123
n	=	6				
A	=	0.024382				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00024				
r	=	0.99976				

Tabla 93. Curva de Calibración PLC Mercurio 201

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.008	0.250	0.000	0.004	
Estándar 2	1.0	0.015	1.000	0.000	0.015	
Estándar 3	2.0	0.028	4.000	0.001	0.056	
Estándar 4	3.0	0.040	9.000	0.002	0.121	
Estándar 5	4.0	0.054	16.000	0.003	0.215	
S	=	10.500	0.145	30.250	0.006	0.411
X	=	1.750	0.024	5.042	0.001	0.069
n	=	6				
A	=	0.013589				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00015				
r	=	0.99969				

Tabla 94. Curva de Calibración PLC Plomo 208

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	1.621	25.000	2.628	8.105	
Estándar 2	10.0	3.208	100.000	10.288	32.075	
Estándar 3	20.0	6.419	400.000	41.205	128.382	
Estándar 4	30.0	9.689	900.000	93.883	290.680	
Estándar 5	40.0	12.974	1600.000	168.334	518.974	
S	=	105.000	33.911	3025.000	316.337	978.216
X	=	17.500	5.652	504.167	52.723	163.036
n	=	6				
A	=	0.323377				
C	=	5				
Varianza	=	0.00095				
Sigma A	=	0.00056				
r	=	0.99999				

DATOS CRUDOS Y CÁLCULOS PRECISIÓN INTERMEDIA

Tabla 95. Datos Crudos (cps) Precisión Intermedia A1 D2

Muestras	Arsénico 75 (As) cps	Itrio 89 (Y) cps	Mercurio 199 (Hg) cps	Mercurio 200 (Hg) cps	Mercurio 201 (Hg) cps	Plomo 208 (Pb) cps	Bismuto 210 (Bi) cps
Adecuabilidad-R1	1573.0	4734.1	6859.1	9453.9	5355.9	777219.2	130537.0
Adecuabilidad-R2	1603.4	4881.5	6332.3	8641.8	4805.1	786936.0	131397.6
Adecuabilidad-R3	1649.0	5044.9	6230.1	8638.5	4844.5	783401.3	131707.7
Adecuabilidad-R4	1571.2	4666.1	6105.6	8359.3	4701.4	785212.7	131621.6
Adecuabilidad-R5	1608.8	4970.4	6149.0	8413.5	4713.0	797271.4	134072.4
Adecuabilidad-R6	1694.5	5069.3	6018.4	8290.5	4654.8	791714.7	134029.1
Control 1	1495.0	4949.7	5959.3	8233.6	4566.0	788824.6	131559.5
Blanco de Cal	6.0	4474.9	43.9	61.7	34.1	10892.6	130497.3
Estándar 1	356.9	4278.9	1523.3	2084.7	1180.3	200802.3	129326.6
Estándar 2	734.9	4831.5	2894.4	4034.7	2231.6	393290.1	129630.2
Estándar 3	1463.0	4348.4	5643.0	7777.5	4329.9	792952.2	131032.1
Estándar 4	2102.2	4653.9	8280.6	11356.1	6370.3	1169337.0	130644.5
Estándar 5	2836.5	3945.2	10726.0	14717.6	8232.8	1538507.2	129358.6
Control 2	1471.6	3339.3	5514.0	7558.2	4178.4	783480.2	129722.5
Muestra sin adición-M1	17.8	4736.1	50.4	70.7	35.4	26543.1	135016.2
Control 3	1472.7	4765.9	5247.7	7138.2	4042.0	783633.7	130216.8
Muestra con adición 100%-M1	2161.3	4230.4	5492.6	7581.1	4267.7	774142.1	131250.0
Muestra con adición 100%-M2	2014.6	4476.9	5563.3	7684.4	4280.0	756557.4	127629.6
Muestra con adición 100%-M3	2003.7	4297.8	5554.5	7662.1	4277.0	796731.4	130947.1
Control 4	1462.1	4959.5	5254.4	7208.7	4086.3	788244.0	130855.0

Tabla 96. Intensidad Neta Precisión Intermedia A1 D2

Muestras	Arsénico 75 (As)	Mercurio 199 (Hg)	Mercurio 200 (Hg)	Mercurio 201 (Hg)	Plomo 208 (Pb)
Adecuabilidad-R1	0.33092931	0.0522088	0.071458	0.0407684	5.8705446
Adecuabilidad-R2	0.32712380	0.0478555	0.064803	0.0363079	5.9054979
Adecuabilidad-R3	0.32552394	0.0469661	0.064623	0.0365209	5.8645597
Adecuabilidad-R4	0.33538579	0.0460511	0.062545	0.0354578	5.8822128
Adecuabilidad-R5	0.32233535	0.0455269	0.061788	0.0348913	5.8631037
Adecuabilidad-R6	0.33292625	0.0445673	0.060891	0.0344685	5.8235659
Control 1	0.30069770	0.0449610	0.061619	0.0344454	5.9124832
Blanco de Cal	0.00000000	0.0000000	0.000000	0.0000000	0.0000000
Estándar 1	0.08206848	0.0114423	0.0151542	0.0088652	1.4692060
Estándar 2	0.15076516	0.0219917	0.030159	0.0169538	2.9504689
Estándar 3	0.33510478	0.0427294	0.058390	0.0327833	5.9681174
Estándar 4	0.45036636	0.0630463	0.085958	0.0484993	8.8670561
Estándar 5	0.71763414	0.0825804	0.112808	0.0633819	11.8098808
Control 2	0.43935035	0.0421697	0.057299	0.0319490	5.9561932
Muestra sin adición-M1	0.00241755	0.0000369	0.000051	0.0000009	0.1131220
Control 3	0.30766693	0.0399633	0.054345	0.0305375	5.9344456
Muestra con adición 100%-M1	0.50955650	0.0415120	0.057288	0.0322545	5.7277614
Muestra con adición 100%-M2	0.44865807	0.0432530	0.059243	0.032732	5.8442882
Muestra con adición 100%-M3	0.46487446	0.0420815	0.057547	0.0324007	6.0009061
Control 4	0.29346713	0.0398180	0.054124	0.0309664	5.9403274

Tabla 97. Curva de Calibración A1 D2 Arsénico 75

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	0.082	25.000	0.007	0.410	
Estándar 2	10.0	0.151	100.000	0.023	1.508	
Estándar 3	20.0	0.335	400.000	0.112	6.702	
Estándar 4	30.0	0.450	900.000	0.203	13.511	
Estándar 5	40.0	0.718	1600.000	0.515	28.705	
S	=	105.000	1.736	3025.000	0.860	50.836
X	=	17.500	0.289	504.167	0.143	8.473
n	=	6				
A	=	0.016805				
C	=	5				
Varianza	=	0.00105				
Sigma A	=	0.00059				
r	=	0.99694				

Tabla 98. Curva de Calibración A1 D2 Mercurio 199

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.011	0.250	0.000	0.006	
Estándar 2	1.0	0.022	1.000	0.000	0.022	
Estándar 3	2.0	0.043	4.000	0.002	0.085	
Estándar 4	3.0	0.063	9.000	0.004	0.189	
Estándar 5	4.0	0.083	16.000	0.007	0.330	
S	=	10.500	0.222	30.250	0.013	0.633
X	=	1.750	0.037	5.042	0.002	0.105
n	=	6				
A	=	0.020913				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00017				
r	=	0.99984				

Tabla 99. Curva de Calibración A1 D2 Mercurio 200

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.015	0.250	0.000	0.008	
Estándar 2	1.0	0.030	1.000	0.001	0.030	
Estándar 3	2.0	0.058	4.000	0.003	0.117	
Estándar 4	3.0	0.086	9.000	0.007	0.258	
Estándar 5	4.0	0.113	16.000	0.013	0.451	
S	=	10.500	0.222	30.250	0.013	0.633
X	=	1.750	0.037	5.042	0.002	0.105
n	=	6				
A	=	0.028550				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00022				
r	=	0.99986				

Tabla 100. Curva de Calibración A1 D2 Mercurio 201

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.009	0.250	0.000	0.004	
Estándar 2	1.0	0.017	1.000	0.000	0.017	
Estándar 3	2.0	0.033	4.000	0.001	0.066	
Estándar 4	3.0	0.048	9.000	0.002	0.145	
Estándar 5	4.0	0.063	16.000	0.004	0.254	
S	=	10.500	0.170	30.250	0.008	0.486
X	=	1.750	0.028	5.042	0.001	0.081
n	=	6				
A	=	0.016065				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00014				
r	=	0.99982				

Tabla 101. Curva de Calibración A1 D2 Plomo 208

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	1.469	25.000	2.159	7.346	
Estándar 2	10.0	2.950	100.000	8.705	29.505	
Estándar 3	20.0	5.968	400.000	35.618	119.362	
Estándar 4	30.0	8.867	900.000	78.625	266.012	
Estándar 5	40.0	11.810	1600.000	139.473	472.395	
S	=	105.000	31.065	3025.000	264.580	894.620
X	=	17.500	5.177	504.167	44.097	149.103
n	=	6				
A	=	0.295742				
C	=	5				
Varianza	=	0.00068				
Sigma A	=	0.00047				
r	=	0.99999				

Tabla 102. Datos Crudos (cps) Precisión Intermedia A2 D1

Muestras	Arsénico 75 (As) cps	Itrio 89 (Y) cps	Mercurio 199 (Hg) cps	Mercurio 200 (Hg) cps	Mercurio 201 (Hg) cps	Plomo 208 (Pb) cps	Bismuto 210 (Bi) cps
Adecuabilidad-R1	940.0	2975.0	4214.1	5896.4	3278.4	534660.2	84048.6
Adecuabilidad-R2	906.0	3123.7	3763.6	5199.1	2878.2	533213.6	84171.3
Adecuabilidad-R3	993.8	2923.9	3511.0	4858.2	2714.0	535107.7	83732.7
Adecuabilidad-R4	933.8	3102.3	3366.3	4584.7	2585.9	532778.9	83991.1
Adecuabilidad-R5	976.3	3132.8	3239.8	4474.9	2492.7	536618.8	84467.7
Adecuabilidad-R6	890.2	3056.3	3139.5	4340.0	2428.3	536629.4	84739.0
Control 1	872.9	2937.4	3026.9	4113.1	2330.3	530645.3	83397.8
Blanco de Cal	6.4	2877.8	53.6	78.3	40.8	13825.1	81102.7
Estándar 1	215.8	2876.1	745.6	1018.8	590.2	138818.1	81601.3
Estándar 2	414.0	2857.0	1415.4	2001.5	1093.5	265925.0	80528.1
Estándar 3	775.4	2931.6	2670.2	3677.1	2052.1	523506.3	82619.0
Estándar 4	1195.4	2912.1	3857.6	5293.6	2959.1	771593.6	81370.7
Estándar 5	1553.4	2614.9	4984.1	6800.6	3848.5	1029227.8	81275.2
Control 2	757.1	2934.1	2634.2	4113.1	2428.3	530645.3	83397.8
Muestra sin adición-M1	16.0	3706.3	56.6	85.8	44.4	33186.7	104082.5
Control 3	843.4	3835.0	3090.8	4219.8	2386.9	656577.4	103443.3
Muestra con adición 100%-M1	1608.1	4793.2	3812.4	5240.4	2930.6	757271.2	119347.8
Muestra con adición 100%-M2	1596.5	4250.0	3873.7	5328.3	3009.7	764656.1	121339.6
Muestra con adición 100%-M3	1571.6	4937.7	3947.7	5394.2	3034.0	796858.8	122844.6
Control 4	1370.3	4106.6	3588.7	4892.7	2789.8	761666.5	120896.7

Tabla 103. Intensidad Neta Precisión Intermedia A2 D1

Muestras	Arsénico 75 (As)	Mercurio 199 (Hg)	Mercurio 200 (Hg)	Mercurio 201 (Hg)	Plomo 208 (Pb)
Adecuabilidad-R1	0.33092931	0.0522088	0.071458	0.0407684	5.8705446
Adecuabilidad-R2	0.32712380	0.0478555	0.064803	0.0363079	5.9054979
Adecuabilidad-R3	0.32552394	0.0469661	0.064623	0.0365209	5.8645597
Adecuabilidad-R4	0.33538579	0.0460511	0.062545	0.0354578	5.8822128
Adecuabilidad-R5	0.32233535	0.0455269	0.061788	0.0348913	5.8631037
Adecuabilidad-R6	0.33292625	0.0445673	0.060891	0.0344685	5.8235659
Control 1	0.30069770	0.0449610	0.061619	0.0344454	5.9124832
Blanco de Cal	0.00000000	0.0000000	0.000000	0.0000000	0.0000000
Estándar 1	0.08206848	0.0114423	0.0151542	0.0088652	1.4692060
Estándar 2	0.15076516	0.0219917	0.030159	0.0169538	2.9504689
Estándar 3	0.33510478	0.0427294	0.058390	0.0327833	5.9681174
Estándar 4	0.45036636	0.0630463	0.085958	0.0484993	8.8670561
Estándar 5	0.71763414	0.0825804	0.112808	0.0633819	11.8098808
Control 2	0.43935035	0.0421697	0.057299	0.0319490	5.9561932
Muestra sin adición-M1	0.00241755	0.0000369	0.000051	0.0000009	0.1131220
Control 3	0.30766693	0.0399633	0.054345	0.0305375	5.9344456
Muestra con adición 100%-M1	0.50955650	0.0415120	0.057288	0.0322545	5.7277614
Muestra con adición 100%-M2	0.44865807	0.0432530	0.059243	0.0332732	5.8442882
Muestra con adición 100%-M3	0.46487446	0.0420815	0.057547	0.0324007	6.0009061
Control 4	0.29346713	0.0398180	0.054124	0.0309664	5.9403274

Tabla 104. Curva de Calibración A2 D1 Arsénico 75

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	0.073	25.000	0.005	0.364	
Estándar 2	10.0	0.143	100.000	0.020	1.427	
Estándar 3	20.0	0.262	400.000	0.069	5.245	
Estándar 4	30.0	0.408	900.000	0.167	12.248	
Estándar 5	40.0	0.592	1600.000	0.350	23.673	
S	=	105.000	1.478	3025.000	0.611	42.958
X	=	17.500	0.246	504.167	0.102	7.160
n	=	6				
A	=	0.014201				
C	=	5				
Varianza	=	0.00027				
Sigma A	=	0.00030				
r	=	0.99889				

Tabla 105. Curva de Calibración A2 D1 Mercurio 199

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.008	0.250	0.000	0.004	
Estándar 2	1.0	0.017	1.000	0.000	0.017	
Estándar 3	2.0	0.032	4.000	0.001	0.063	
Estándar 4	3.0	0.047	9.000	0.002	0.140	
Estándar 5	4.0	0.061	16.000	0.004	0.243	
S	=	10.500	0.164	30.250	0.007	0.467
X	=	1.750	0.027	5.042	0.001	0.078
n	=	6				
A	=	0.015450				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00018				
r	=	0.99967				

Tabla 106. Curva de Calibración A2 D1 Mercurio 200

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.012	0.250	0.000	0.006	
Estándar 2	1.0	0.024	1.000	0.001	0.024	
Estándar 3	2.0	0.044	4.000	0.002	0.087	
Estándar 4	3.0	0.064	9.000	0.004	0.192	
Estándar 5	4.0	0.083	16.000	0.007	0.331	
S	=	10.500	0.226	30.250	0.014	0.640
X	=	1.750	0.038	5.042	0.002	0.107
n	=	6				
A	=	0.021152				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00030				
r	=	0.99949				

Tabla 107. Curva de Calibración A2 D1 Mercurio 201

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X²	Y²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.007	0.250	0.000	0.003	
Estándar 2	1.0	0.013	1.000	0.000	0.013	
Estándar 3	2.0	0.024	4.000	0.001	0.049	
Estándar 4	3.0	0.036	9.000	0.001	0.108	
Estándar 5	4.0	0.047	16.000	0.002	0.187	
S	=	10.500	0.127	30.250	0.004	0.360
X	=	1.750	0.021	5.042	0.001	0.060
n	=	6				
A	=	0.011904				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00014				
r	=	0.99967				

Tabla 108. Curva de Calibración A2 D1 Plomo 208

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X²	Y²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	1.531	25.000	2.343	7.654	
Estándar 2	10.0	3.132	100.000	9.808	31.318	
Estándar 3	20.0	6.166	400.000	38.019	123.319	
Estándar 4	30.0	9.312	900.000	86.713	279.360	
Estándar 5	40.0	12.493	1600.000	156.076	499.721	
S	=	105.000	32.633	3025.000	292.959	941.371
X	=	17.500	5.439	504.167	48.826	156.895
n	=	6				
A	=	0.311197				
C	=	5				
Varianza	=	0.00140				
Sigma A	=	0.00068				
r	=	0.99999				

Tabla 109. Datos Crudos (cps) Precisión Intermedia A2 D2

Muestras	Arsénico 75 (As) cps	Itrio 89 (Y) cps	Mercurio 199 (Hg) cps	Mercurio 200 (Hg) cps	Mercurio 201 (Hg) cps	Plomo 208 (Pb) cps	Bismuto 210 (Bi) cps
Adecuabilidad-R1	1136.3	4212.0	6915.1	9562.2	5343.8	754088.0	112377.4
Adecuabilidad-R2	1285.2	4571.4	6136.1	8393.2	4742.7	773222.8	114947.5
Adecuabilidad-R3	1166.0	3959.2	6013.5	8236.8	4592.8	778190.4	115517.9
Adecuabilidad-R4	1150.0	4069	5933.2	8090.0	4547.9	778301.8	115544.3
Adecuabilidad-R5	1160.7	4113.0	5700.6	7758.7	4366.9	776610.8	116190.6
Adecuabilidad-R6	1233.4	3720.7	5639.9	7668.2	4277.4	786591.5	117034.8
Control 1	1210.7	3446.9	5492.6	7502.6	4210.1	789882.3	118812.7
Blanco de Cal	14.4	4488.7	49.9	63.4	35.6	3837.8	118373.3
Estándar 1	319.8	4197.5	1348.5	1898.6	1040.9	207009.0	120249.3
Estándar 2	511.3	3671.6	2482.8	3417.7	1934.2	394678.4	118812.5
Estándar 3	1087.6	3825.6	4782.9	6506.3	3659.7	788176.5	118490.5
Estándar 4	1588.1	3678	6486.8	8809.4	4953.0	1202580.9	120446.8
Estándar 5	2097.3	3754.3	8771.2	11948.3	6804.7	1613524.8	121302.0
Control 2	1016.7	3777.4	4730.0	6404.7	3604.0	789647.8	118960.9
Muestra sin adición-M1	10.9	4259.1	83.0	115.0	68.6	44810.8	123691.0
Control 3	1130.3	3883.6	4325.9	5904.3	3263.5	813698.7	122154.4
Muestra con adición 100%-M1	1535.2	3824.1	4858.7	6564.1	3702.7	812934.5	124955.9
Muestra con adición 100%-M2	1437.9	3921.2	4796.5	6595.5	3655.7	918726.1	125104.8
Muestra con adición 100%-M3	1555.2	3735.8	4904.8	6680.9	3789.6	827879.6	124964.7
Control 4	1136.7	3970.1	4426.4	6039.4	3419.5	837296.0	126057.5

Tabla 110. Intensidad Neta Precisión Intermedia A2D2

Muestras	Arsénico 75 (As)	Mercurio 199 (Hg)	Mercurio 200 (Hg)	Mercurio 201 (Hg)	Plomo 208 (Pb)
Adecuabilidad-R1	0.266569	0.061113	0.084554	0.0472515	6.6778960
Adecuabilidad-R2	0.277931	0.052960	0.072482	0.0407566	6.6943263
Adecuabilidad-R3	0.291296	0.051635	0.070768	0.0392553	6.7041140
Adecuabilidad-R4	0.279417	0.050928	0.069481	0.0388576	6.7035390
Adecuabilidad-R5	0.278995	0.048641	0.066240	0.0370809	6.6515171
Adecuabilidad-R6	0.328289	0.047768	0.064985	0.0360450	6.6885840
Control 1	0.348035	0.045808	0.062611	0.0349317	6.6157090
Blanco de Cal	0.000000	0.000000	0.000000	-0.0002023	0.0000000
Estándar 1	0.072980	0.010793	0.015253	0.0081531	1.6890774
Estándar 2	0.136050	0.020475	0.028230	0.0157764	3.2894381
Estándar 3	0.281087	0.039944	0.054374	0.0303830	6.6193906
Estándar 4	0.428576	0.053435	0.072604	0.0406188	9.9519113
Estándar 5	0.555431	0.071887	0.097965	0.0555941	13.2692952
Control 2	0.265945	0.039339	0.053303	0.0297926	6.6054557
Muestra sin adición-M1	-0.000649	0.000249	0.000394	0.0000515	0.3298590
Control 3	0.287836	0.034992	0.047799	0.0262131	6.6288100
Muestra con adición 100%-M1	0.398246	0.038462	0.051996	0.0291290	6.4733501
Muestra con adición 100%-M2	0.363491	0.037918	0.052184	0.0287180	7.3112307
Muestra con adición 100%-M3	0.413088	0.038828	0.052927	0.0298223	6.5924865
Control 4	0.283107	0.034693	0.047374	0.0266234	6.6097540

Tabla 111. Curva de Calibración Arsénico 75 (A2D2)

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	0.073	25.000	0.005	0.365	
Estándar 2	10.0	0.136	100.000	0.019	1.361	
Estándar 3	20.0	0.281	400.000	0.079	5.622	
Estándar 4	30.0	0.429	900.000	0.184	12.857	
Estándar 5	40.0	0.555	1600.000	0.309	22.217	
S	=	105.000	1.474	3025.000	0.595	42.422
X	=	17.500	0.246	504.167	0.099	7.070
n	=	6				
A	=	0.014024				
C	=	5				
Varianza	=	0.00002				
Sigma A	=	0.00009				
r	=	0.99990				

Tabla 112. Curva de Calibración Mercurio 199 (A2D2)

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.011	0.250	0.000	0.005	
Estándar 2	1.0	0.020	1.000	0.000	0.020	
Estándar 3	2.0	0.040	4.000	0.002	0.080	
Estándar 4	3.0	0.053	9.000	0.003	0.160	
Estándar 5	4.0	0.072	16.000	0.005	0.288	
S	=	10.500	0.197	30.250	0.010	0.554
X	=	1.750	0.033	5.042	0.002	0.092
n	=	6				
A	=	0.018301				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00039				
r	=	0.99889				

Tabla 113. Curva de Calibración Mercurio 200 (A2D2)

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.015	0.250	0.000	0.008	
Estándar 2	1.0	0.028	1.000	0.001	0.028	
Estándar 3	2.0	0.054	4.000	0.003	0.109	
Estándar 4	3.0	0.073	9.000	0.005	0.218	
Estándar 5	4.0	0.098	16.000	0.010	0.392	
S	=	10.500	0.268	30.250	0.019	0.754
X	=	1.750	0.045	5.042	0.003	0.126
n	=	6				
A	=	0.024935				
C	=	5				
Varianza	=	0.00001				
Sigma A	=	0.00056				
r	=	0.99876				

Tabla 114. Curva de Calibración Mercurio 201 (A2D2)

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	0.5	0.008	0.250	0.000	0.004	
Estándar 2	1.0	0.016	1.000	0.000	0.016	
Estándar 3	2.0	0.030	4.000	0.001	0.061	
Estándar 4	3.0	0.041	9.000	0.002	0.122	
Estándar 5	4.0	0.056	16.000	0.003	0.222	
S	=	10.500	0.150	30.250	0.006	0.425
X	=	1.750	0.025	5.042	0.001	0.071
n	=	6				
A	=	0.014045				
C	=	5				
Varianza	=	0.00000				
Sigma A	=	0.00028				
r	=	0.99898				

Tabla 115. Curva de Calibración Plomo 208 (A2D2)

Muestras	(ppb)	Intensidad Neta	X ²	Y ²	XY	
Blanco de Calibración	0.0	0.000	0.000	0.000	0.000	
Estándar 1	5.0	1.689	25.000	2.853	8.445	
Estándar 2	10.0	3.289	100.000	10.820	32.894	
Estándar 3	20.0	6.619	400.000	43.816	132.388	
Estándar 4	30.0	9.952	900.000	99.041	298.557	
Estándar 5	40.0	13.269	1600.000	176.074	530.772	
S	=	105.000	34.819	3025.000	332.604	1003.057
X	=	17.500	5.803	504.167	55.434	167.176
n	=	6				
A	=	0.331589				
C	=	5				
Varianza	=	0.00037				
Sigma A	=	0.00035				
r	=	1.00000				