MÉTODOS DE TOMA DE MUESTRAS Y ANÁLISIS

# DETERMINACIÓN DE METANOL, CETONAS Y TETRAHIDROFURANO EN ORINA – MÉTODO HEADSPACE / CROMATOGRAFÍA DE GASES

**MTA/MB – 029/A23**

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE TRABAJO Y ECONOMÍA SOCIAL
insst
Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo

**Título:**

MTA/MB-029/A23. Determinación de metanol, cetonas y tetrahidrofurano en orina – método Headspace / cromatografía de gases

**Autor:**

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P.

**Organismos participantes en el Programa Nacional de Normalización de Métodos de Toma de Muestra y Análisis:**

- Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo
  - Centro Nacional de Condiciones de Trabajo - Barcelona
  - Centro Nacional de Medios de Protección - Sevilla
  - Centro Nacional de Nuevas Tecnologías - Madrid
  - Centro Nacional de Verificación de Maquinaria - Vizcaya

**Coordinación:**

Centro Nacional de Verificación de Maquinaria - Vizcaya

**Edita:**

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P.
C/ Torrelaguna 73, 28027 Madrid
Tel. 91 363 41 00, fax 91 363 43 27
www.insst.es

**Composición:**

Servicio de Ediciones y Publicaciones del INSST

**Edición:**

Madrid, agosto 2023

**NIPO (en línea):** 118-23-037-1

**Hipervínculos:**

El INSST no es responsable ni garantiza la exactitud de la información en los sitios web que no son de su propiedad. Asimismo, la inclusión de un hipervínculo no implica aprobación por parte del INSST del sitio web, del propietario del mismo o de cualquier contenido específico al que aquel redirija.

**Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado:**

http://cpage.mpr.gob.es

**Catálogo de publicaciones del INSST:**

http://www.insst.es/catalogo-de-publicaciones



# DETERMINACIÓN DE METANOL, CETONAS Y TETRAHIDROFURANO EN ORINA – MÉTODO HEADSPACE / CROMATOGRAFÍA DE GASES

**Palabras clave:** Metanol, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahidrofurano, orina, cromatografía de gases, espacio de cabeza.

# ÍNDICE

1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN ..... 6

2. FUNDAMENTO DEL MÉTODO ..... 6

3. REACTIVOS Y DISOLUCIONES ..... 6

3.1. Metanol ..... 6

3.2. Acetona ..... 6

3.3. Metiletilcetona ..... 6

3.4. Metilisobutilcetona ..... 6

3.5. Tetrahidrofurano ..... 7

3.6. Mezcla de orina de personas no expuestas a estos agentes químicos ..... 7

4. APARATOS Y MATERIAL ..... 7

4.1. Cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de llama Agilent Technologies 6890N, con inyector split-splitless ..... 7

4.2. Inyector automático de espacio de cabeza Agilent Technologies 7694E ..... 7

4.3. Software ChemStation OpenLab CDS para el control instrumental y la adquisición y el tratamiento de los datos ..... 7

4.4. Columna cromatográfica capilar HP-PLOT-Q de poliestireno-divinilbenceno de 30 m x 0.32 mm de D.I x 20 µm ..... 7

4.5. Microjeringas de precisión SGE de 100 y 10 µl ..... 7

4.6. Micropipetas eppendorf (1-5 ml) ..... 7

4.7. Matraces aforados de clase A de 10 y 100 ml ..... 7

4.8. Viales de vidrio para análisis mediante espacio de cabeza de 20 ml de capacidad con cierre hermético ..... 7

4.9. Tapones de encapsulado de aluminio para espacio de cabeza, 20 mm, con séptum de PTFE moldeado/butilo ..... 7

4.10. Encapsulador ..... 7

4.11. Frascos de polietileno para las muestras de orina ..... 7

5. TOMA DE MUESTRA ..... 7

6. PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS ..... 8
6.1. Preparación de la muestra ..... 8
6.2. Disolución patrón ..... 8
6.3. Disoluciones de calibración ..... 8
7. CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS ..... 8
8. LÍMITE DE DETECCIÓN Y LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN ..... 9
9. PRECISIÓN ..... 10
10. INCERTIDUMBRE ..... 10
11. ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS MUESTRAS ..... 10
12. BIBLIOGRAFÍA ..... 12
ANEXO A ..... 13

# 1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

Este método describe el procedimiento para la determinación de metanol, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y tetrahidrofurano en orina, mediante la técnica de Headspace (espacio de cabeza)/cromatografía de gases.

El método es aplicable en el control biológico de la exposición en el lugar de trabajo en un intervalo de concentraciones que corresponden aproximadamente a la décima parte y al doble del valor límite biológico (LEP-España 2023). Se han seguido los criterios y recomendaciones publicados por el INSST, CR-09/2015, para la estimación de la incertidumbre de medida asociada a los resultados obtenidos al aplicar este procedimiento de medida. Los datos de la validación se incluyen en el anexo A.

# 2. FUNDAMENTO DEL MÉTODO

Las muestras de orina se depositan en viales específicos para la técnica de espacio de cabeza, sellándolos correctamente para evitar posibles pérdidas durante el proceso de análisis. Estas muestras se calientan y, una vez alcanzado el equilibrio entre la fase líquida y la fase de vapor, se inyectan y analizan mediante cromatografía de gases con detector de ionización de llama (FID).

La concentración de metanol, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y tetrahidrofurano se determina a partir de las respectivas rectas de calibrado, obtenidas mediante el análisis de disoluciones estándar de calibración.

Para la preparación de las disoluciones de calibración se adicionan cantidades conocidas de los analitos de interés a orinas de personas sin exposición laboral.

# 3. REACTIVOS Y DISOLUCIONES

Todos los reactivos utilizados deben ser de calidad analítica o superior.

## 3.1. Metanol

Precaución: sustancia fácilmente inflamable y tóxica. Indicaciones de peligro H: 225-331-311-301-370.

## 3.2. Acetona

Precaución: sustancia fácilmente inflamable, causa irritación ocular grave y puede causar somnolencia o vértigo. Indicaciones de peligro H: 225-319-336-EUH066.

## 3.3. Metiletilcetona

Precaución: sustancia fácilmente inflamable, causa irritación ocular grave y puede causar somnolencia o vértigo. Indicaciones de peligro H: 225-319-336.

## 3.4. Metilisobutilcetona

Precaución: sustancia fácilmente inflamable, irritante, nociva, puede provocar somnolencia o vértigo y se sospecha que provoca cáncer. Indicaciones de peligro H: 225-332-319-336-351.

### 3.5. Tetrahidrofurano

Precaución: sustancia fácilmente inflamable, irritante y se sospecha que provoca cáncer. Indicaciones de peligro H: 225-319-335-351

### 3.6. Mezcla de orina de personas no expuestas a estos agentes químicos

## 4. APARATOS Y MATERIAL

### 4.1. Cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de llama Agilent Technologies 6890N, con inyector split-splitless

### 4.2. Inyector automático de espacio de cabeza Agilent Technologies 7694E

### 4.3. Software ChemStation OpenLab CDS para el control instrumental y la adquisición y el tratamiento de los datos

### 4.4. Columna cromatográfica capilar HP-PLOT-Q de poliestireno-divinilbenceno de 30 m x 0.32 mm de D.I x 20 µm

### 4.5. Microjeringas de precisión SGE de 100 y 10 µl

### 4.6. Micropipetas eppendorf (1-5 ml)

### 4.7. Matraces aforados de clase A de 10 y 100 ml

### 4.8. Viales de vidrio para análisis mediante espacio de cabeza de 20 ml de capacidad con cierre hermético

### 4.9. Tapones de encapsulado de aluminio para espacio de cabeza, 20 mm, con séptum de PTFE moldeado/butilo

### 4.10. Encapsulador

### 4.11. Frascos de polietileno para las muestras de orina

## 5. TOMA DE MUESTRA

Las muestras de orina se recogerán al final de la jornada laboral. Cuando el final de la exposición no coincida con el final de la jornada laboral, la muestra se tomará lo antes posible después de que cese la exposición real al agente químico.

Las muestras de orina se recogen en frascos de polietileno y, siempre que sea posible, inmediatamente después de la recogida se dispensarán 2 ml de cada muestra en viales para espacio de cabeza con tapa encapsulada preparados para este fin. Si no fuera posible, llenar el frasco de polietileno completamente con la orina para su traslado al laboratorio, con el fin de evitar que haya pérdida del analito.

Las muestras se deben transportar refrigeradas y deben guardarse en nevera a 4 °C hasta su análisis, que se efectuará en un periodo no superior a 7 días desde el momento de su recogida.

# 6. PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS

## 6.1. Preparación de la muestra

La muestra de orina se lleva a temperatura ambiente. Posteriormente se toma una alícuota de 2 ml, se trasvasa a un vial de espacio de cabeza y se encapsula. También se pudo haber dispensado la alícuota de 2 ml en el momento posterior a la recogida de la muestra de orina.

## 6.2. Disolución patrón

Se prepara una disolución patrón de metanol, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y tetrahidrofurano en orina. Con microjeringas de precisión se miden: 4, 20, 2, 2 y 2 µl de metanol, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y tetrahidrofurano, respectivamente, y se añaden en un matraz aforado de 100 ml que contiene la mezcla de orina indicada en el apartado 3.6. Después se enrasa con esta orina.

## 6.3. Disoluciones de calibración

Se preparan a partir de la disolución patrón realizando las diluciones apropiadas con la mezcla de orina 3.6, de forma que cubra el rango estudiado entre 0,1 y 2 veces el Valor Límite Biológico para todos los compuestos.

# 7. CONDICIONES CROMATOGRÁFICAS

Temperatura del inyector: 250 °C

Gas portador helio:

- *Gas portador: 34,5 psi*
- *Split 3:1*
- *Presión del vial: 21,6 psi*

Temperatura del detector FID: 230 °C

Hidrógeno: 40 ml/min

Aire sintético: 400 ml/min

Makeup: Nitrógeno 40 ml/min

Programación de temperaturas del horno del cromatógrafo: 100 °C 4 min., rampa de

10 °C/min hasta 140 °C, mantener 1 min., rampa de 10 °C/min hasta 170 °C, mantener 2 min., rampa de 10 °C/min hasta 200 °C y mantener 8 min.

**Condiciones del espacio de cabeza:**

Temperatura del horno 60 °C

Temperatura de la válvula 70 °C

Temperatura de la línea de transferencia 80 °C

Tiempo de programación:

- *Equilibrio de la muestra: 30 min.*

- *Presurización del vial: 0,20 min.*
- *Llenado del loop: 0,10 min.*
- *Equilibrio del loop: 0,05 min*
- *Inyección de la muestra: 1 min.*

Se inyecta 1 ml de la fase gaseosa del vial en el cromatógrafo.

## 8. LÍMITE DE DETECCIÓN Y LÍMITE DE CUANTIFICACIÓN

Los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) del método analítico se han estimado siguiendo el criterio de la IUPAC (IUPAC y L.A Currie) a partir de los resultados obtenidos en el análisis de diez muestras adicionadas con cantidades próximas a los límites de detección esperados. Se han calculado mediante las fórmulas:

$$LOD = \frac{3 \times S_{yx}}{b}$$

donde $S_{yx}$ es la desviación estándar de los residuales de la recta de calibrado, y $b$ la pendiente de la recta.

$$S_{yx}^2 = \frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-2}$$

donde $y_i$ es la señal analítica medida e $\hat{y}_i$ el valor de y calculado mediante la recta de calibrado.

El límite de cuantificación se calculó mediante la fórmula:

$$LOQ = \frac{10 \times S_{yx}}{b}$$

Para la determinación de estos parámetros, se construyeron unas rectas de calibración con muestras adicionadas en una mezcla de orina de personas sin exposición laboral. Se prepararon 10 muestras equidistantes siendo los rangos de concentración: 0,237-2,374; 0,079-0,788; 0,016-0,161; 0,016-0,160 y 0,018-0,178 mg/l para metanol, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y tetrahidrofurano respectivamente. Los resultados se pueden consultar en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Límite de detección y límite de cuantificación para los compuestos estudiados

| | Metanol | Acetona | Metiletilcetona | Metilisobutilcetona | Tetrahidrofurano |
|---|---|---|---|---|---|
| LOD (µg/l) | 110,2 | 10,8 | 7,6 | 8,2 | 8,3 |
| LOQ (µg/l) | 367,3 | 36,1 | 25,3 | 27,3 | 27,8 |

## 9. PRECISIÓN

Para determinar la precisión se añadieron cantidades definidas de los analitos a una mezcla de orina de personas no expuestas a estos compuestos. Se prepararon 3 disoluciones y de cada una de ellas se analizaron 6 muestras. La precisión del método desarrollado se determinó para 3 niveles de concentración. Los resultados de los coeficientes de variación (CV) obtenidos se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Precisión del método

| Metanol | | Acetona | | Metiletilcetona | | Metilisobutilcetona | | Tetrahidrofurano | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *mg/l* | *CV %* | *mg/l* | *CV %* | *mg/l* | *CV %* | *mg/l* | *CV %* | *mg/l* | *CV %* |
| 0,79 | 6,02 | 2,37 | 3,16 | 0,08 | 2,45 | 0,03 | 6,76 | 0,08 | 4,07 |
| 7,91 | 1,78 | 23,70 | 0,94 | 0,81 | 0,96 | 0,32 | 2,40 | 0,81 | 2,21 |
| 31,66 | 1,74 | 94,79 | 0,54 | 3,22 | 0,32 | 1,28 | 1,04 | 3,56 | 2,13 |

## 10. INCERTIDUMBRE

Al no disponer de materiales de referencia certificados, se ha estimado la incertidumbre de la medida asociada a los resultados obtenidos con este método, mediante la participación durante tres años en el programa de control de calidad externo organizado por la Universidad de Erlangen, G-EQUAS.

En el anexo A se recogen los valores de sesgo, precisión e incertidumbre calculados a partir de los resultados obtenidos en la participación en el programa interlaboratorios de control de calidad para la determinación de alcoholes, cetonas y éteres en orina.

## 11. ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE LAS MUESTRAS

El ensayo de estabilidad y conservación se ha realizado con dos muestras adicionadas a dos niveles de concentración, preparadas a partir de un pool de orina de trabajadores no expuestos, a las que se ha añadido metanol, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y tetrahidrofurano. Los resultados del coeficiente de variación (CV) y de la diferencia, en porcentaje, entre la concentración media obtenida en las muestras analizadas después de unos días y las analizadas de forma inmediata (%Dif.) se recogen en las tablas 3 y 4.

**Tabla 3.** Estudio de estabilidad y conservación de muestras

| ANALITO | | | Acetona | | | Metiletilcetona | | | Metilisobutilcetona | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Tiempo de análisis* | *Condiciones ambientales* | *nº de réplicas* | *mg/l* | *CV %* | *% Dif.* | *mg/l* | *CV %* | *% Dif.* | *mg/l* | *CV %* | *% Dif.* |
| Inmediato | Tª ambiente | 6 | 3,80 | 0,8 | - | 0,25 | 1,2 | - | 0,46 | 1,2 | - |
| | Tª ambiente | 6 | 58,93 | 1,3 | - | 3,19 | 1,1 | - | 7,16 | 1,4 | - |
| 7 días | Tª ambiente | 6 | 3,94 | 1,4 | 3,9 | 0,25 | 1,1 | -0,4 | 0,48 | 7,7 | 4,3 |
| | Tª ambiente | 6 | 57,85 | 0,8 | -1,8 | 3,17 | 1,0 | -0,4 | 6,69 | 1,5 | -6,6 |
| | 4°C | 6 | 3,85 | 0,8 | 1,6 | 0,23 | 1,3 | -6,2 | 0,46 | 1,1 | 0,9 |
| | 4°C | 6 | 59,62 | 0,7 | 1,2 | 3,27 | 1,1 | 2,7 | 6,91 | 1,4 | -3,5 |
| 14 días | 4°C | 6 | 3,58 | 0,8 | -5,6 | 0,22 | 1,0 | -12,5 | 0,43 | 2,9 | -6,9 |
| | 4°C | 6 | 61,18 | 0,7 | 3,8 | 3,27 | 0,9 | 2,5 | 7,22 | 1,0 | 0,8 |

**Tabla 4.** Estudio de estabilidad y conservación de muestras

| ANALITO | | | Acetona | | | Metiletilcetona | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Tiempo de análisis* | *Condiciones ambientales* | *nº de réplicas* | *mg/l* | *CV %* | *% Dif.* | *mg/l* | *CV %* | *% Dif.* |
| Inmediato | Tª ambiente | 6 | 1,82 | 6,2 | - | 0,28 | 0,6 | - |
| | Tª ambiente | 6 | 30,48 | 3,3 | - | 3,45 | 1,1 | - |
| 7 días | Tª ambiente | 6 | 1,72 | 6,2 | -5,4 | 0,28 | 0,8 | 1,3 |
| | Tª ambiente | 6 | 28,77 | 1,8 | -5,6 | 3,38 | 1,1 | -1,9 |
| | 4°C | 6 | 1,74 | 2,0 | -4,2 | 0,29 | 0,6 | 3,3 |
| | 4°C | 6 | 30,59 | 1,6 | 0,4 | 3,53 | 1,1 | 2,2 |
| 14 días | 4°C | 6 | 1,72 | 1,9 | -5,5 | 0,24 | 0,8 | -13,5 |
| | 4°C | 6 | 31,02 | 2,9 | 1,8 | 3,47 | 0,9 | 0,5 |

## 12. BIBLIOGRAFÍA

**12.1.** Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. CR-09/2015. Determinación de la incertidumbre de medida de agentes químicos. Utilización de los resultados de participación en programas de ensayo de aptitud en la estimación de la incertidumbre de medida de un procedimiento analítico. 2015.

**12.2.** Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. INSST. 2023.

**12.3.** DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. The MAK-Collection. Part IV: Biomonitoring Methods. Vol. 5. Determination of alcohols and Ketones in blood and urine - Headspace GC/FID. 1996.

**12.4.** DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft. The MAK-Collection. Part IV: Biomonitoring Methods. Vol. 13. Tetrahydrofuran in urine- Headspace GC/FID. 1998.

**12.5.** IUPAC. Nomenclature in Evaluation of Analytical Methods including Detection and Quantificaction Capabilities, Pure & Appl. Chem., 67 (1995) 1699-1723.

**12.6.** L.A. Currie. Nomenclature in evaluation of analytical methods including detection and quantification capabilities. IUPAC Recommendations 1995. Pure & Appl. Chem., Vol. 67, nº 10. (1699-1723).

**12.7.** S. Ghittori, M. Imbriani, G. Pezzagno, E. Capodaglio. The urinary concentration of solvents as a biological indicator of exposure: proposal for the biological equivalent exposure limit for nine solvents, Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 48 (9), 786-790, 1987.

**12.8.** T. Kawai, Z. W. Zhang, A. Takeuchi, Y. Miyama, K. Sakamoto, K. Higashikawa, M. Ikeda, Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low levels, Int. Arch. Occup. Environ Health, 76, 17-23, 2003.

**12.9.** R. R. Lauwerys, P. Hoet, Industrial Chemical Exposure: Guidelines for biological exposure. Lewis Publishers. Florida. 2001.

**12.10.** M. Ikeda, Solvents in urine as exposure markers. Toxicology Letters, 108, 99-106. 1999.

# ANEXO A

En este anexo se recogen los valores de sesgo, precisión e incertidumbre calculados. Dado que no existen materiales de referencia certificados se participó durante tres años en un PICC para determinar la incertidumbre global asociada al método. A partir de dichos resultados se han calculado los valores de incertidumbre para el método.

**Resultados obtenidos en la participación de un PICC para metanol, cetonas y tetrahidrofurano.**

| Metanol | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ref. muestra** | **Resultado laboratorio** | **Valor asignado** | **CV interlaboratorios %** | **nº de laboratorios** | **valor normalizado** | **sesgo [1-VN]** |
| 66 12 A | 9,2 | 8,5 | 11,0 | 27 | 1,08 | 0,08 |
| 66 12 B | 24,1 | 24,6 | 8,4 | 27 | 0,98 | 0,02 |
| 67 12 A | 5,2 | 4,6 | 13,0 | 27 | 1,13 | 0,13 |
| 67 12 B | 17,5 | 15,5 | 10,7 | 27 | 1,13 | 0,13 |
| 68 12 A | 5,5 | 5,5 | 20,0 | 29 | 1,00 | 0,00 |
| 68 12 B | 17,6 | 17,3 | 16,0 | 29 | 1,02 | 0,02 |
| 69 12 A | 12,4 | 12,3 | 18,4 | 33 | 1,01 | 0,01 |
| 69 12 B | 23,7 | 23,3 | 16,1 | 34 | 1,02 | 0,02 |
| 70 12 A | 9,0 | 8,1 | 18,8 | 31 | 1,11 | 0,11 |
| 70 12 B | 22,4 | 20,1 | 17,2 | 31 | 1,11 | 0,11 |

| Acetona | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ref. muestra** | **Resultado laboratorio** | **Valor asignado** | **CV interlaboratorios %** | **n° de laboratorios** | **valor normalizado** | **sesgo [1-VN]** |
| 66 12 A | 4,0 | 4,3 | 13,6 | 33 | 0,93 | 0,07 |
| 66 12 B | 34,6 | 37,4 | 9,3 | 34 | 0,93 | 0,07 |
| 67 12 A | 4,6 | 4,5 | 19,6 | 36 | 1,02 | 0,02 |
| 67 12 B | 27,3 | 28,7 | 17,1 | 34 | 0,95 | 0,05 |
| 68 12 A | 18,7 | 21,5 | 11,3 | 33 | 0,87 | 0,13 |
| 68 12 B | 88,1 | 98,6 | 14,7 | 33 | 0,89 | 0,11 |
| 69 12 A | 3,1 | 3,4 | 16,7 | 38 | 0,91 | 0,09 |
| 69 12 B | 41,0 | 42,6 | 10,3 | 38 | 0,96 | 0,04 |
| 70 12 A | 6,0 | 6,5 | 16,7 | 36 | 0,92 | 0,08 |
| 70 12 B | 29,2 | 31,4 | 11,9 | 36 | 0,93 | 0,07 |

| Metiletilcetona | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ref. muestra** | **Resultado laboratorio** | **Valor asignado** | **CV interlaboratorios %** | **n° de laboratorios** | **valor normalizado** | **sesgo [1-VN]** |
| 66 12 A | 1,61 | 1,72 | 13,4 | 31 | 0,94 | 0,06 |
| 66 12 B | 5,46 | 5,95 | 10,0 | 31 | 0,92 | 0,08 |
| 67 12 A | 1,35 | 1,36 | 16,8 | 32 | 0,99 | 0,01 |
| 67 12 B | 4,48 | 4,6 | 14,2 | 32 | 0,97 | 0,03 |
| 68 12 A | 0,57 | 0,65 | 16,7 | 26 | 0,88 | 0,12 |
| 68 12 B | 5,18 | 5,72 | 13,1 | 28 | 0,91 | 0,09 |
| 69 12 A | 1,17 | 1,25 | 13,2 | 31 | 0,94 | 0,06 |
| 69 12 B | 3,23 | 3,35 | 12,4 | 32 | 0,96 | 0,04 |
| 70 12 A | 0,45 | 0,50 | 22,0 | 33 | 0,90 | 0,10 |
| 70 12 B | 1,73 | 1,80 | 15,7 | 32 | 0,96 | 0,04 |

| Metilisobutilcetona | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ref. muestra** | **Resultado laboratorio** | **Valor asignado** | **CV interlaboratorios %** | **n° de laboratorios** | **valor normalizado** | **sesgo [1-VN]** |
| 66 12 A | 1,40 | 1,34 | 22,2 | 25 | 1,04 | 0,04 |
| 66 12 B | 2,21 | 2,10 | 20,3 | 25 | 1,05 | 0,05 |
| 67 12 B | 1,83 | 1,76 | 16,1 | 26 | 1,04 | 0,04 |
| 68 12 A | 0,22 | 0,24 | 26,1 | 25 | 0,92 | 0,08 |
| 68 12 B | 2,19 | 2,00 | 16,7 | 26 | 1,10 | 0,10 |
| 69 12 A | 0,60 | 0,55 | 18,9 | 26 | 1,09 | 0,09 |
| 69 12 B | 3,42 | 3,17 | 17,4 | 27 | 1,08 | 0,08 |

| Tetrahidrofurano | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Ref. muestra** | **Resultado laboratorio** | **Valor asignado** | **CV interlaboratorios %** | **n° de laboratorios** | **valor normalizado** | **sesgo [1-VN]** |
| 66 12 A | 0,86 | 0,85 | 11,8 | 21 | 1,01 | 0,01 |
| 66 12 B | 4,77 | 4,53 | 9,2 | 21 | 1,05 | 0,05 |
| 67 12 B | 5,63 | 5,17 | 16,9 | 20 | 1,09 | 0,09 |
| 68 12 B | 3,02 | 3,16 | 12,1 | 17 | 0,96 | 0,04 |
| 69 12 A | 0,29 | 0,31 | 21,9 | 17 | 0,94 | 0,06 |
| 69 12 B | 4,48 | 4,12 | 13,1 | 21 | 1,09 | 0,09 |
| 70 12 B | 3,66 | 3,33 | 13,2 | 21 | 1,10 | 0,10 |

$$U_{combinada} = \sqrt{u^2_{precisión} + u^2_{sesgo}}$$

$$U_{expandida} = k \times U_{combinada} \quad (k=2)$$

$$u_{precisión} = CV_{VN}$$

$$U_{sesgo} = \sqrt{Sesgo^2_{promedio} + u^2_{Ref.}}$$

$$Sesgo_{promedio} = \sqrt{\frac{\sum(Sesgo_i)^2}{n}}$$

$$u_{Ref.} = \frac{S_R}{\sqrt{N_{lab.}}}$$

$$S_R = \sqrt{\frac{\sum(CV_{interlab.})^2}{N}}$$

Debido a que el proveedor del ensayo de aptitud no indica la incertidumbre del valor asignado, este se ha estimado como la desviación típica de los resultados utilizados para el cálculo de los valores asignados entre la raíz del número de resultados.

**Resultados obtenidos de la incertidumbre del método**

| | $CV_{VN}$ | Sesgo promedio % | $U_{Ref}$ | $U_{sesgo}$ | $U_{combinada}$ % | $U_{expandida}$ % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Metanol** | 5,65 | 8,18 | 2,84 | 8,66 | 10,34 | 20,7 |
| **Acetona** | 4,43 | 7,85 | 2,44 | 8,22 | 9,34 | 18,7 |
| **Metiletilcetona** | 3,92 | 7,25 | 2,72 | 7,74 | 8,68 | 17,4 |
| **Metilisobutilcetona** | 5,83 | 7,25 | 3,93 | 8,25 | 10,10 | 20,2 |
| **Tetrahidrofurano** | 6,47 | 7,01 | 3,28 | 7,74 | 10,09 | 20,2 |

MTA-MB-029/A23

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE TRABAJO Y ECONOMÍA SOCIAL
insst
Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo