

PRÁCTICA EMPRESARIAL

IMPLEMENTACIÓN DE UN METODO ANALITICO CUALITATIVO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE SUSTANCIAS CONTROLADAS DE ORIGEN SINTETICO POR LA TECNICA DE CG-MS EN EL GRUPO DE QUÍMICA DE LA FISCALÍA GENERAL DE LA NACIÓN SECCIONAL NORTE DE SANTANDER.

SAMUEL ANDRES PEREZ SANCHEZ



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PAMPLONA, COLOMBIA**

2024

PRÁCTICA EMPRESARIAL

IMPLEMENTACIÓN DE UN METODO ANALITICO CUALITATIVO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE SUSTANCIAS CONTROLADAS DE ORIGEN SINTETICO POR LA TECNICA DE CG-MS EN EL GRUPO DE QUÍMICA DE LA FISCALÍA GENERAL DE LA NACIÓN SECCIONAL NORTE DE SANTANDER.

SAMUEL ANDRES PEREZ SANCHEZ

Trabajo de investigación presentado como requisito para optar al título de Químico

Tutores

AMANDA LUCIA CHAPARRO GRACÍA

Química, M.Sc., Ph.D.

UNIVERSIDAD DE PAMPLONA

JOSE MANUEL MENDEZ HERNANDEZ

Ingeniero Químico, Magister

FISCALIA GENERAL DE LA NACIÓN



**UNIVERSIDAD DE PAMPLONA FACULTAD
DE CIENCIAS BÁSICAS DEPARTAMENTO
DE QUÍMICA PAMPLONA, COLOMBIA**

2024

DEDICATORIA

Después de haber cumplido esta etapa de estudio con éxito, no me queda más que agradecer a todas aquellas personas que de una u otra forma me apoyaron para alcanzar el objetivo de graduarme.

¡Gracias a todos!

AGRADECIMIENTOS

Han sido muchos años llenos de esfuerzo y sacrificio, cerrada esta etapa, me queda agradecer principalmente a Dios por haberme dado salud para lograr mis objetivos por permitirme llegar a esta instancia del camino, en donde me vuelvo todo un profesional y espero nunca soltarme de su mano.

A mis padres por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, por su paciencia, cuidados, por los regaños que me merecía y que no entendía, pero más que nada, por su amor, su ayuda ha sido fundamental, han estado conmigo incluso en los momentos más turbulentos. Este proyecto no fue fácil, pero estuvieron motivándome y ayudándome hasta donde sus alcances lo permitían.

A mis hermanos, por estar en los momentos más importantes de mi vida, gracias por confiaren mí, por los ejemplos de perseverancia y constancia que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante.

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personas que hacen parte del laboratorio de química de la Fiscalía General de la Nación sección Norte de Santander por confiar en mí y permitirme realizar todo el proceso investigativo.

De igual manera, mis agradecimientos a la Universidad de Pamplona, a todo el programa de química, a mis profesores quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pudiera crecer cada día como futuro profesional.

Finalmente, a mis tutores la doctora Amanda Lucia Chaparro (docente de la Universidad de Pamplona) y al magister José Manuel Méndez (director Laboratorio de Química de la Fiscalía General de la Nación seccional Norte de Santander) por su dedicación, apoyo y acompañamiento durante la realización de mi trabajo de grado.

Contenido

DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTOS.....	4
LISTA DE TABLAS.....	7
LISTA DE FIGURA.....	9
LISTA DE ABREVIACIONES	10
RESUMEN.....	11
ABSTRACT	13
INTRODUCCION.....	15
1. MARCO REFERENCIAL	16
1.1 DROGAS ILÍCITAS.....	16
1.2 CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS SEGÚN EL CONVENIO SOBRE SUSTANCIAS PSICOTRÓPICAS DE 1971.....	17
1.3 CLACIFICACIÓN DE LAS NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS (NPS) SEGÚN SUS EFECTOS.....	18
1.4 EFECTOS Y CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA ANFETAMINA, METANFETAMINA, 2C-B, KETAMINA Y CLONAZEPAM.....	21
1.4.1 ANFETAMINA:.....	21
1.4.2 METANFETAMINA:	21
1.4.3 2C-B	21
1.4.4 KETAMINA.....	22
1.4.5 CLONAZEPAM.....	22
1.5 TÉCNICAS ANALÍTICAS INSTRUMENTALES.....	23
1.5.1 CROMATOGRAFÍA DE GASES CON DETECTOR SELECTIVO DE MASAS.....	23
1.5.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE GC- MS.....	23
1.5.3 APLICACIONES DE LA GC-MS.	23
1.6 FACTORES CROMATOGRAFICOS A EVALUAR EN EL METODO ANALÍTICO CUALITATIVO DE “SINTÉTICAS”.	24
1.6.1 SELECTIVIDAD:	24
1.6.2 LÍMITE DE DETECCIÓN (LÍMITE DE DECISIÓN CC_{α} Y CAPACIDAD DE DETECCIÓN CC_{β}) Y LÍMITE IDENTIFICACIÓN.	26
1.6.3 ROBUSTEZ.	30
2. OBJETIVOS.....	34
2.1 OBJETIVO GENERAL	34
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
3. METODOLOGÍA.....	35

3.1	INDUCCIÓN AL LUGAR DE TRABAJO.....	35
3.2	SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD (SGC)	36
3.3	MUESTRAS.....	36
3.4	REACTIVOS.....	36
3.5	EQUIPOS Y INSTRUMENTOS.....	37
3.6	BLANCO.....	37
3.7	SELECTIVIDAD.	38
3.8	LÍMITE DE DETECCIÓN: (LÍMITE DE DECISIÓN (CC_{β}) Y CAPACIDAD DE DETECCIÓN CC_{α}) LÍMITE DE IDENTIFICACIÓN (ANFETAMINA, METANFETAMINA, 2C-B, KETAMINA Y CLONAZEPAM).	38
4.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	41
4.1	SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD (SGC)	41
4.2	BLANCO.....	41
4.3	EVALUACIÓN DE LA SELECTIVIDAD, LÍMITE DE DETECCIÓN, LÍMITE DE IDENTIFICACIÓN Y ROBUSTEZ EN MUESTRAS ESTANDAR.....	42
4.3.1	SELECTIVIDAD	42
4.3.2	LÍMITE DE DETECCIÓN (LÍMITE DE DECISIÓN (CC_{α}) Y CAPACIDAD DE DETECCIÓN (CC_{β})) y LÍMITE DE IDENTIFICACIÓN.	46
4.3.3	ROBUSTEZ	48
4.4	CORROBORACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO CUALITATIVO EN MUESTRAS PROBLEMAS INCAUTADAS EN EL GRUPO QUÍMICA DE LA FISCALÍA GENERAL DE LA NACIÓN SECCIONAL CÚCUTA.....	50
	CONCLUSIONES.....	52
	RECOMENDACIONES	53
	BIBLIOGRAFIA.....	54
	ANEXOS.....	57

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Convención sobre sustancias psicotrópicas de 1971 (Edición, n.d.).	18
Tabla 2. Clasificación de la anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam en función de su mecanismo de acción sobre el SNC (fuente autor).	19
Tabla 3. Ejemplo para determinar $CC\alpha$ y $CC\beta$ y límite de detección.	28
Tabla 4. Ejemplo para determinar límite de detección (Fuente autor).	29
Tabla 5. Ejemplo de Factores (Fiscalía, n.d.).	31
Tabla 6. Combinaciones para la realización de los ensayos (Beatriz et al., 2011b).	32
Tabla 7. Resultado variable de respuesta de la simetría (Fuente autor).	32
Tabla 8. Efecto estimado (Fuente autor).	33
Tabla 9. Parámetros para análisis cualitativo por GC/MS “sintéticas” Equipo Shimadzu modelo QP-2010 Ultra Columna (Fiscalía General de la Nación, n.d.).	37
Tabla 10. Parámetros cromatográficos para la determinación de la selectividad (Fiscalía, n.d.).	38
Tabla 11. Siete Factores para el Estudio de Robustez (fuente de autor).	40
Tabla 12. 8 combinaciones de siete factores para el estudio de robustez (Fuente autor).	40
Tabla 13. Especificaciones de la resolución, desviación estándar y coeficiente de variación de los estándares (Fuente autor).	43
Tabla 14. Especificaciones del factor de cola (desviación estándar, coeficiente de variación) (Fuente autor).	45
Tabla 15. Especificaciones del tiempo de retención (desviación estándar y coeficiente de variación) (Fuente autor).	46
Tabla 16. Resultados para el límite de detección ($CC\alpha$, $CC\beta$), límite de identificación (LDI) y los iones fragmentos más representativos.	47
Tabla 17. Factores cromatográficos evaluados (Fuente autor).	48
Tabla 18. Combinaciones de siete factores para el estudio de robustez (Fuente autor).	48
Tabla 19. Resultados de la robustez (Fuente autor).	49
Tabla 20. Evaluación del método analítico en muestras problemas incautas (Fuente autor).	50
Tabla 21. Evaluación del límite de detección de la anfetamina (Límite de decisión $CC\alpha$ y Capacidad de detección $CC\beta$) (Figura autor).	60
Tabla 22. Límite de identificación de la anfetamina (Fuente autor).	61
Tabla 23. Evaluación del límite de detección de la metanfetamina (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$) (fuente autor).	62
Tabla 24. Límite de identificación de la Metanfetamina (Fuente autor).	63
Tabla 25. Evaluación del límite de detección del 2C-B (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$)	

(Fuente de autor).....	64
Tabla 26. Límite de identificación del 2C-B (Fuente autor).....	65
Tabla 27. Evaluación del límite de detección de la Ketamina (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$) (Fuente autor).....	66
Tabla 28. Límite de identificación del Ketamina (Fuente autor).....	67
Tabla 29. Evaluación del límite de detección del Clonazepam (Límite de decisión $CC\alpha$ y Capacidad de detección $CC\beta$) (fuente autor).	68
Tabla 30. Límite de identificación del Clonazepam (Fuente autor).	69
Tabla 31. Evaluación de la robustez para la anfetamina (Fuente autor).....	70
Tabla 32. Evaluación de la robustez para la metanfetamina (Fuente autor).....	71
Tabla 33. Evaluación de la robustez para la 2C-B (Fuente autor).	72
Tabla 34. Evaluación de la robustez para la ketamina (Fuente autor).	73
Tabla 35. Evaluación de la robustez del clonazepam (Fuente autor).	74

LISTA DE FIGURA

Figura 1. Cálculo de la resolución (Skoog et al., n.d.).	24
Figura 2. Factor de cola (chromatographytodayToday, n.d.).	25
Figura 3. Pico cromatográfico asimétrico (Fuente autor).	26
Figura 4. Ejemplo de curva de característica de comportamiento (Fiscalía General de la Nación, n.d.).	27
Figura 5. Instalaciones del laboratorio de química de la Fiscalía General de la Nación seccional Cúcuta -Norte de Santander (fuente autor).	35
Figura 6. Cromatograma de los estándares de anfetamina (2.083), metanfetamina (2.351), 2C-B (6.786), ketamina (7.139), clonazepam (12.883) y adulterantes (Fuente autor).	42
Figura 7. Muestras analizadas previamente por el laboratorio y reanalizadas con el método validado (Fuente autor).	51
Figura 8. Espectro de masa de los iones más representativos de la anfetamina (Fuente autor).	57
Figura 9. Espectro de masa de los iones más representativos de la metanfetamina (Fuente autor).	57
Figura 10. Espectro de masas de los iones más representativos del 2C-B (Fuente autor).	58
Figura 11. Espectro de masas de los iones más representativos de la ketamina (Fuente autor).	58
Figura 12. Espectro de masas de los iones más representativos del clonazepam (Fuente autor).	59
Figura 13. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).	60
Figura 14. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).	62
Figura 15. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).	64
Figura 16. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).	66
Figura 17. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).	68

LISTA DE ABREVIACIONES

Abreviatura	Término
2C-B	4-Bomo-2,5-dimetoxifeniletamina
NSP	Nuevas Sustancias Psicoactivas
GC-MS	Cromatografía de gases con detecto selectivo de masas
EURACHEM	Guía de Laboratorio para Validación de Métodos y Temas Relacionado
UNODC	Oficina de las Naciones Unidad Contra el Droga y el Delito
LSD	Dietilamina de ácido lisérgico
OMS	Organización Mundial de la Salud
IUPAC	Unión internacional de química pura y aplicada
CC_{α}	Límite de decisión
CC_{β}	Límite de identificación
STD	Estándar
L/H	Donde L es la longitud de la columna, H es la altura del plato
Factor de capacidad (k)	Relaciona el equilibrio de distribución de la muestra dentro de la columna con las propiedades termodinámicas de la columna y con la temperatura.
A	Retención relativa o factor de selectividad
Anf	Anfetamina
Met	Metanfetamina

RESUMEN

Las sustancias controladas son uno de los tipos de evidencia más comunes analizadas en los laboratorios forenses, los altos niveles de casos relacionados con drogas ilícitas en los últimos años han creado la necesidad de desarrollar técnicas rápidas de detección para reducir la acumulación de casos y acelerar los análisis confirmatorios. La técnica más utilizada para el análisis de drogas ilícitas incautadas es la cromatografía de gases con detector selectivo de masas (GC-MS). En este trabajo se implementó un método analítico cualitativo por GC-MS para determinar muestras de drogas ilícitas incautadas (anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam) que llegan al Laboratorio de Química de la Fiscalía General de la Nación seccional Cúcuta - Norte de Santander. Este método se implementó evaluando los parámetros de selectividad, límite de decisión (CC_{α}), capacidad de detección (CC_{β}), límite de identificación y robustez, obteniendo como resultado que: el tiempo de retención del 2C-B es afectado por cada una de las variables cromatográficas modificadas en la evaluación de la robustez y la simetría del pico de la ketamina no es afectada por ninguna de estas variables; los otros tres analitos (anfetamina, ketamina y clonazepam) son afectados por al menos una de las variables. Sin embargo, estos resultados no dificultan la identificación correcta de los cinco analitos, obteniéndose que ninguna de las variables modificadas para la evaluación de la robustez afecta de forma significativa el método analítico, con estos resultados se garantiza que las condiciones del método son adecuadas para obtener resultados correctos. Seguidamente, se determinó la selectividad del método, para esto se determinó la resolución y el factor de cola encontrándose que: la resolución de los analitos es superior al criterio de aceptación establecido (1.6) y los resultados del factor de cola de los analitos de interés están dentro del rango de aceptación $As = 0.9 - 2.0$.

Por último, se determinó el CC_{α} (decisión de falta de cumplimiento) y CC_{β} (decisión de falta de cumplimiento) y límite de detección para cada analito de interés obteniéndose que la anfetamina tiene un CC_{α} : 153.1 mg/L, CC_{β} : 275.0 mg/L y límite de detección: 300 mg/L; la metanfetamina tiene un CC_{α} : 154.2 mg/L, CC_{β} : 287.5 mg/L y límite de detección: 300 mg/L; el 2C-B tiene un CC_{α} 305.0 mg/L, CC_{β} 398.0 mg/L y límite de detección 500 mg/L; la ketamina tiene un CC_{α} 51.3 mg/L, CC_{β} 73.8 mg/L y límite de detección 112 mg/L y el clonazepam tiene un CC_{α} 81.0 mg/L, CC_{β} 99.0 mg/L y límite de detección 200 mg/L. Por último, se aplicó el método analítico “SINTETICAS”, antes y después de la evaluación del método, en 29 paquetes incautados durante los meses de octubre del 2023 y enero del 2024, estos

paquetes ya habían sido identificados previamente por el laboratorio de química. Los resultados de los 29 paquetes analizados con el método evaluado coinciden, en su totalidad, con los resultados del laboratorio obtenidos antes de la evaluación del mismo, confirmando de esta forma que el método analítico, implementado en el laboratorio de química de la Fiscalía General de la Nación seccional Cúcuta – Norte de Santander, no presentan falsos positivos ni falsos negativos. Los resultados obtenidos en este trabajo muestran la utilidad de este método para realizar análisis cualitativos exactos y precisos para la detección de 5 drogas ilícitas.

Palabras Claves: GC-EM, Drogas incautadas, Método de detección rápida, evaluación del método analítico.

ABSTRACT

Controlled substances are one of the most common types of evidence analyzed in forensic laboratories, the high levels of cases involving illicit drugs in recent years have created the need to develop rapid detection techniques to reduce the backlog of cases and expedite investigations. confirmatory analysis. The most widely used technique for the analysis of seized illicit drugs is gas chromatography with a mass selective detector (GC-MS). In this work, a qualitative analytical method was implemented by GC-MS to determine samples of seized illicit drugs (amphetamine, methamphetamine, 2C-B, ketamine and clonazepam) that arrive at the Chemistry Laboratory of the Attorney General's Office of the Cúcuta - North section of Santander, this method was implemented by evaluating the parameters of selectivity, decision limit ($CC\alpha$), detection capacity ($CC\beta$), identification limit and robustness, obtaining as a result that: The retention time of 2C-B is affected by each one of the chromatographic variables modified in the evaluation of the robustness and symmetry of the ketamine peak is not affected by any of these variables, the other three analytes (amphetamine, ketamine and clonazepam) are affected by at least one of the variables. However, these results do not hinder the correct identification of the five analytes, obtaining that none of the modified variables for the evaluation of robustness significantly affects the analytical method, with these results it is guaranteed that the conditions of the analyte method are adequate. to obtain correct subtractions. Next, the selectivity of the method was determined, for this the resolution and tail factor were determined, obtaining that: the resolution of the analytes is higher than the established acceptance criterion (1.6) and the results of the tail factor of the analytes of interest They are within the acceptance range $As = 0.9 - 2.0$.

Finally, the $CC\alpha$ (non-compliance decision) and $CC\beta$ (non-compliance decision) and detection limit were determined for each analyte of interest, obtaining that amphetamine has a $CC\alpha$: 153.1 mg/L, $CC\beta$: 275.0 mg /l and detection limit: 300 mg/l; methamphetamine has a $CC\alpha$: 154.2 mg/l, $CC\beta$: 287.5 mg/l and detection limit: 300 mg/l; 2C-B has a $CC\alpha$ 305.0 mg/l, $CC\beta$ 398.0 mg/l and detection limit 500 mg/l; Ketamine has a $CC\alpha$ 51.3 mg/L, $CC\beta$ 73.8 mg/L and detection limit 112 mg/L and clonazepam has a $CC\alpha$ 81.0 mg/L, $CC\beta$ 99.0 mg/L and detection limit 200 mg/L. Finally, the "SINTETICAS" analytical method was applied before and after the evaluation of the method in 29 packages seized during the months of October 2023 and January 2024, these packages had already been previously identified by the chemistry laboratory. Obtaining that the results of the 29 packages analyzed with the evaluated method coincide in their entirety with the laboratory results obtained before the evaluation of the method, thus confirming

that the analytical method implemented in the chemistry laboratory of the Attorney General's Office Cúcuta – Norte de Santander sectional nation does not present false positives or false negatives. The results obtained in this work show the usefulness of this method to perform exact and precise qualitative analyzes for the detection of 5 illicit drugs.

Keywords: GC-MS, Seized drugs, Rapid detection method, evaluation of the analytical method.

INTRODUCCION

La Fiscalía General de la Nación se creó en 1991 con la promulgación de la nueva Constitución Política. Empezó operaciones el 1 de junio de 1992 y tiene como misión garantizar el derecho al acceso a la justicia a todos los habitantes del territorio nacional, investigando las conductas punibles, el ejercicio de la acción penal y la extinción del derecho de dominio, en el debido proceso. Asimismo, protege los derechos a la verdad y a la reparación de las víctimas de los delitos y participa activamente en el diseño y la ejecución de la política criminal del Estado (Fiscalía General de la Nación, n.d.).

La Fiscalía General de la Nación dentro de su estructura orgánica tiene la Dirección del Cuerpo Técnico de Investigación (CTI) la cual cuenta con el grupo química (Cúcuta – Norte de Santander) que tiene como objetivo la identificación de drogas ilícitas relacionadas con una o varias conductas delictivas, mediante la aplicación de métodos científicos. Es importante resaltar que el grupo química implementa dos formatos para la validación y análisis de estupefacientes, el primero es el “PROCEDIMIENTO VALIDACIÓN Y VERIFICACIÓN DE MÉTODOS DE ENSAYO GRUPO QUÍMICA” que define los lineamientos en la validación y verificación de métodos de ensayos cualitativos y cuantitativos empleados en los análisis de estupefacientes. El segundo es el “PROTOCOLO ANALISIS DE ESTUPEFACIENTES Y SUSTANCIAS CONTROLADAS” que describe los métodos utilizados en el grupo química de la Fiscalía General de la Nación, siguiendo las directrices establecidas en este protocolo, para el análisis de estupefacientes y sustancias controladas (Fiscalía General de la Nación, n.d.).

Esta ciencia auxiliar es una alternativa para los muchos caminos que puede seguir los miembros de policía judicial en el ámbito del desarrollo de una investigación. Actualmente, Colombia ha hecho un enorme esfuerzo y sacrificio para responder al fenómeno de las drogas ilícitas de origen sintético. Sin embargo, el consumo de drogas de síntesis en Colombia ha tenido un crecimiento exponencial. Las muestras incautadas son llevadas al laboratorio para su debida identificación lo que permite una fiscalización y acusación de las personas involucrados en la comercialización de sustancias controladas de origen sintético.

1. MARCO REFERENCIAL

La organización mundial de la salud define el abuso de sustancias como la ingesta repetida de sustancias psicoactivas que provoca que el usuario experimente una intoxicación periódica o persistente acompañada de un deseo compulsivo de continuar consumiendo una o más sustancias (Fuentes et al., 2016). Según el informe del 2023 de la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC), se estima que 284 millones de personas entre 13 y 64 años han consumido drogas en el 2022 en comparación a la década anterior. Actualmente, el consumo de drogas entre los jóvenes va en aumento, y el nivel actual de consumo en muchos países es superior al de generaciones anteriores. Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud en 2022 aproximadamente 450.000 personas fallecieron por adicción a las drogas en el mundo (Ahmed et al., 2022).

1.1 DROGAS ILÍCITAS

Las drogas ilegales son sustancias psicoactivas cuyo uso y tráfico están estrictamente reguladas por la legislación nacional e internacional porque supone una gran amenaza para la salud pública. Actualmente, la mayoría de los países siguen estándares internacionales en esta área, los traducen y hacen pocas o ninguna adaptación para desarrollar estándares nacionales. Ahora, existen tres regulaciones internacionales principales en materia de sustancias psicoactivas: (i) la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, (ii) la Convención de 1971 sobre Sustancias Psicotrópicas y (iii) la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de 1988; de las cuales se derivaron tres listas de sustancias controladas (Zapata et al., 2021) .

- **Lista amarilla (“narcóticos”):** La “lista amarilla” se refiere a la lista de sustancias psicoactivas notificadas y controladas por la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes y sus posteriores ediciones actualizadas. La lista amarilla se subdivide en cuatro listas según el posible abuso y adicción a sustancias psicoactivas (Amarilla et al., n.d.).
- **Lista verde (“psicotrópicos”):** La “lista verde” se refiere a la lista de sustancias psicoactivas notificadas y controladas por el Convenio Sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 y sus posteriores ediciones actualizadas, la lista verde se subclasifica en cuatro listas según el posible abuso, adicción y

valor terapéutico de las sustancias psicoactivas (List of Psychotropic Substances under International Control, n.d.).

- **Lista roja (“precursores”):** La “lista roja” se refiere a la lista de precursores y reactivos químicos usados frecuentemente en la fabricación ilícita de sustancias psicotrópicas reportadas y controladas por la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas de 1988 y sus posteriores ediciones actualizadas. La lista roja se subdivide en dos tablas dependientes de si son precursores de sustancias psicoactivas o reactivas/disolvente comúnmente utilizada en la producción ilícita de drogas (List of Precursors and Chemicals Frequently Used in the Illicit Manufacture of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances under International Control, n.d.).

1.2 CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS SEGÚN EL CONVENIO SOBRE SUSTANCIAS PSICOTRÓPICAS DE 1971.

Las medidas de control se clasifican en cuatro listas según la relación entre la eficacia terapéutica de la sustancia y el riesgo que representa para la salud pública. Las cuatro listas (ver tabla 1) utilizan escalas móviles para estas dos variables. La inclusión de la lista I significa un alto riesgo para la salud pública y una baja eficacia terapéutica, lo que requiere la aplicación de las medidas de control más estrictas, mientras que la inclusión en la lista IVsignifica lo contrario, esto significa menores riesgos para la salud pública y una mayor eficacia terapéutica (Edición, n.d.).

Tabla 1. Convención sobre sustancias psicotrópicas de 1971 (Edición, n.d.).

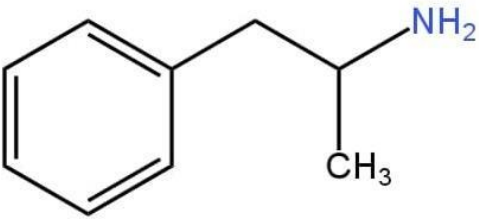
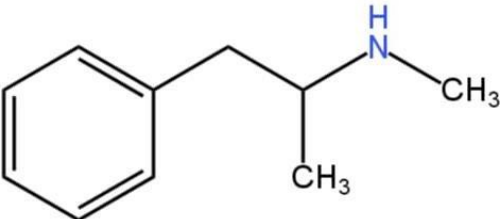
LISTA I	LISTA II	LISTA III	LISTA IV
Sustancias que presentan un alto riesgo de uso indebido, constituyen una amenaza particularmente grave para la salud pública y tienen un valor terapéutico escaso o nulo. Por ejemplo, LSD, MDMA (éxtasis) y mezcalina.	Sustancias que presentan un riesgo de uso indebido, constituyen una amenaza grave para la salud pública y tienen un valor terapéutico bajo o moderado. Por ejemplo, estimulantes de tipo anfetamínico.	Sustancias que presentan un riesgo de uso indebido, constituyen una amenaza grave para la salud pública y tienen un valor terapéutico moderado o alto. Por ejemplo, barbitúricos.	Sustancias que presentan un riesgo de uso indebido, constituyen una amenaza menor para la salud pública y tienen un alto valor terapéutico. Por ejemplo, tranquilizantes, analgésicos y estupefacientes.

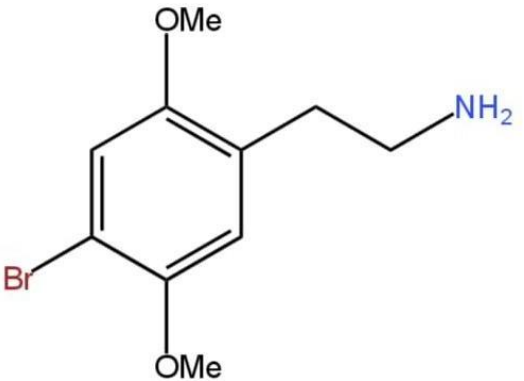
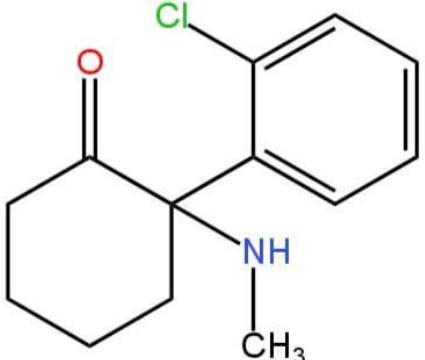
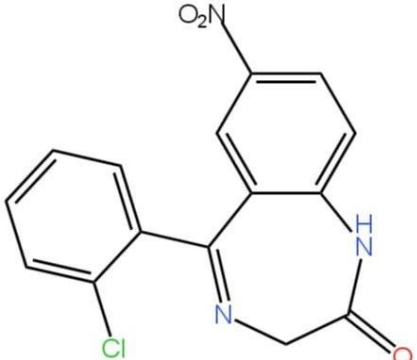
1.3 CLASIFICACIÓN DE LAS NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS (NPS) SEGÚN SUS EFECTOS.

La Oficina de la Naciones Unidas contra la Droga y el delito (UNODC) define las Nuevas Sustancias Psicoactivas como “sustancias de abuso” no controladas por la Convención sobre Estupefacientes de 1961 ni por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, pero que pueden representar una amenaza para la salud pública. El rápido ritmo de entrada de nuevas sustancias psicoactivas al mercado significa que las características farmacológicas de las nuevas sustancias aún no se comprenden completamente y, por lo tanto, presentan un desafío importante para las autoridades de salud pública y los responsables de la formulación de políticas antidrogas (Holborn et al., 2023). Aunque se les describe como “novedoso” o “nuevo”, esto no se debe necesariamente a que hayan sido descubiertos recientemente, sino que pueden referirse a su reciente disponibilidad en el mercado de las drogas. Las NPS se pueden clasificar según sus efectos sobre el Sistema Nervioso Central:

- **Alucinógenos:** Capaz de alterar y distorsionar la precepción sensorial del individuo, interferir su estado de conciencia y sus facultades cognitivas y puede generar alucinaciones (Salas-Wright et al., 2021).
- **Depresores:** Disminuye el ritmo de las funciones corporales, de la actividad psíquica y del sistema nervioso central. Estas sustancias también son llamadas psicopáticas (Cordovilla-Guardia et al., 2019).
- **Estimulantes:** Excitan la actividad psíquica y del sistema nervioso central y adicionalmente incrementan el ritmo de otros órganos y sistemas orgánicos (Cordovilla-Guardia et al., 2019).

Tabla 2. Clasificación de la anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam en función de su mecanismo de acción sobre el SNC (fuente autor).

Impacto en el SNC	Drogas	Estructura química
Estimulante	Anfetamina	
	Metanfetamina	

Estimulante	2C-B	 <chem>COc1cc(Br)cc(OC)c1CCCN</chem>
Alucinógenos	Ketamina	 <chem>CCNC1(C2=CC=CC=C2Cl)CCCC1=O</chem>
Depresores	Clonazepam	 <chem>O=C1CNc2cc3ccccc3c2N1C4=CC=C(C=C4)Cl</chem>

1.4 EFECTOS Y CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS DE LA ANFETAMINA, METANFETAMINA, 2C-B, KETAMINA Y CLONAZEPAM.

1.4.1 ANFETAMINA: La anfetamina es un estimulante del sistema nervioso central sintetizados artificialmente, es una molécula compuesta por nueve átomos de carbono, trece átomos de hidrogeno y un átomo de nitrógeno ($C_9H_{13}N$), con un peso molecular de 135.21 g/mol y punto de fusión de 200-203 °C. Produce estimulación del sistema nervioso simpático con incremento del diámetro pupilar, sequedad de boca, sudoración, temblor, tensión mandibular, movimientos masticatorios o rechinar de dientes y un ligero incremento de la temperatura corporal, aumentan la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Generalmente la anfetamina se presenta en polvo blanco e inodoro, aunque a veces se encuentra con tonos ocres o rosáceos y un fuerte olor químico procedente de los disolventes que se utilizan para sintetizarla (Stojanovska et al., 2013).

1.4.2 METANFETAMINA: Lo que popularmente conocemos como metanfetamina es en realidad la desoxiefedrina, una molécula compuesta por diez átomos de carbono, quince átomos de hidrogeno y un átomo de nitrógeno ($C_{10}H_{15}N$), con un peso molecular 149.29 g/mol y un punto de fusión de 170 °C. Su nombre científico se debe a que contiene efedrina, una sustancia natural que se obtiene de la *Ephedra fragilis*. Este compuesto es un estimulante de la lista II de la ley sobre Sustancias Fiscalizadas de 1971, lo que significa que tiene un alto potencial para ser abusada y que se puede obtener solamente por medio de prescripción médica. Esta sustancia es un estimulante sumamente adictivo que afecta el sistema nervioso central. A dosis bajas, puede reducir el sueño y el apetito y aumentar la actividad física, también puede causar un aumento en la frecuencia cardiaca, un latido irregular del corazón y una elevación de la presión arterial. Una sobredosis de la sustancia puede provocar un aumento de la temperatura del cuerpo a niveles extremadamente peligrosos (hipertermia) y desencadenar convulsiones, que si no se tratan de inmediato pueden ser fatales. Esta droga se vende en polvo, o como trozos de piedra, el color de la metanfetamina también varía se ha visto metanfetamina de color blanco, amarillo, pardo, gris, naranja, y rosa (Stojanovska et al., 2013).

1.4.3 2C-B: Es una molécula compuesta por diez átomos de carbono, catorce átomos de hidrogeno, un átomo de bromo, dos átomos de oxígeno y uno de nitrógeno tiene un peso molecular de 260.13

g/mol y punto de fusión de 170 °C. Esta droga está clasificada como droga de la Lista II según el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 y tiene una presencia cada vez mayor en el mercado ilegal. Los efectos que produce suelen ser aumento de la sensibilidad sensorial, distinta percepción de la realidad, excitación o nerviosismo o cambios emocionales, entre otros. A nivel físico el 2C-B provoca un aumento del ritmo cardiaco, de la presión sanguínea, respiración acelerada, insomnio y mareo. En dosis altas puede producir alucinaciones, miedos intensos o aislamiento, puede provocar diarreas, náuseas, mareos, vómitos y convulsiones. Al ser una sustancia de uso bastante reciente, no se conoce todavía los efectos a largo plazo de su consumo (Nugteren–van Lonkhuyzen et al., 2020).

1.4.4 KETAMINA: La ketamina es una molécula compuesta por trece átomos de carbono, dieciséis átomos de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de oxígeno y uno de nitrógeno tiene un peso molecular de 237.72 g/mol y punto de fusión de 92-93 °C, es un anestésico general disociativo no barbitúrico y no narcótico, en 1999 la DEA lo incluyó en la lista II del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971. Esta sustancia es apreciada por los consumidores por su capacidad de combinar efectos hipnóticos, analgésicos y amnésicos, sin generar pérdida de la consciencia ni depresión respiratoria. La ketamina se vende por lo general en forma de líquido incoloro e inodoro o como polvo de color blanco o blanquecino (Kohrs & Durieux, n.d.).

1.4.5 CLONAZEPAM: El clonazepam es una molécula compuesta por quince átomos de carbono, diez átomos de hidrógeno, un átomo de cloro, tres átomos de oxígeno y tres de nitrógeno ($C_{15}H_{10}ClN_3O_3$) tiene un peso molecular de 315.71 g/mol y punto de fusión de 239 °C. Es un medicamento de la familia de las benzodiazepinas que actúa en el sistema nervioso central y su objetivo es disminuir los niveles de irritación y ansiedad, lo que sirve para relajarse y conciliar el sueño más rápido. El consumo en exceso, en dosis mayores a las recomendadas por el médico, o en combinación con otro tipo de medicamentos, puede generar ciertos síntomas negativos en nuestro cuerpo tales como: somnolencia, dolor de cabeza, vértigo, dolor muscular o articular, etc. Además, si el abuso de esta droga se prolonga demasiado, puede producir un deterioro cognitivo. Esta sustancia se presenta en forma de comprimidos circulares, planos y ranurados de color blanco (Olmedo De Freitas et al., 2022).

1.5 TECNICAS ANALITICAS INSTRUMENTALES.

1.5.1 CROMATOGRAFÍA DE GASES CON DETECTOR SELECTIVO DE MASAS.

La cromatografía de gases con detector selectivo de masas (GC-MS) es una técnica analítica dedicada a la separación, identificación y cuantificación de mezclas de sustancias volátiles y semivolátiles. Una vez separadas, las sustancias se fragmentan y analizan según su patrón de fragmentación, que puede compararse con información contenida en una base de datos de espectros de masas para ser identificada. Muchas muestras pueden analizarse mediante GC siempre que los compuestos sean razonablemente volátiles (puedan vaporizarse) aunque térmicamente estables (no se degraden a altas temperaturas). Las muestras pueden proceder de materiales sólidos, líquidos o gaseosos (Stashenko, 2012).

1.5.2 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE GC- MS.

- Ventajas: Gran sensibilidad y especificidad otorgándole a la técnica capacidad para separar mezclas complejas, cuantificar e identificar analitos y determinar niveles de trazas de contaminación orgánica (Angélica et al., n.d.).
- Desventajas: el analito debe ser volátil y estable a la temperatura requerida para el análisis. Además, las sustancias que son altamente polares o con grupos funcionales ionizables pueden dar malos resultados y generalmente la muestra necesita algún tipo de tratamiento previo al analizar (Angélica et al., n.d.).

1.5.3 APLICACIONES DE LA GC-MS.

La GC-MS tiene campos de aplicación importantes debido a su capacidad para separar e identificar mezclas complejas (orgánicas, organometálicos y bioquímicos). Los campos de aplicación en la que esta técnica tienen mayor aplicación son: medio ambiente, derivados del petróleo, industria farmacéutica, perfumes y aromas, aceites esenciales, agrícola y para uso netamente investigativos, también es muy usada para la optimización y estandarización de diferentes métodos, aplicados en matrices para la identificación y cuantificación de diferentes analitos (Angélica et al., n.d.).

1.6 FACTORES CROMATOGRÁFICOS A EVALUAR EN EL MÉTODO ANALÍTICO CUALITATIVO DE “SINTÉTICAS”.

1.6.1 SELECTIVIDAD:

Es un método que se puede utilizar para determinar el grado en que un analito en particular está presente en una mezcla o matriz sin interferencia de otros componentes con actividades similares. Para evaluar esta característica del rendimiento en cromatografía de gases con detector selectivo de masas se debe determinar la resolución, factor de cola (factor de simetría) y tiempo de retención (Leonard & Sacks, 1999).

- **Resolución:** La resolución representa la capacidad de una columna cromatográfica para separar los picos de interés, esto nos permite saber si se ha logrado la separación. Esta se calcula con la ecuación 1. Se considera que valores iguales o superiores a 1.6 corresponden a una separación suficiente que garantiza la máxima precisión de los resultados (Stashenko & Martínez, 2011).

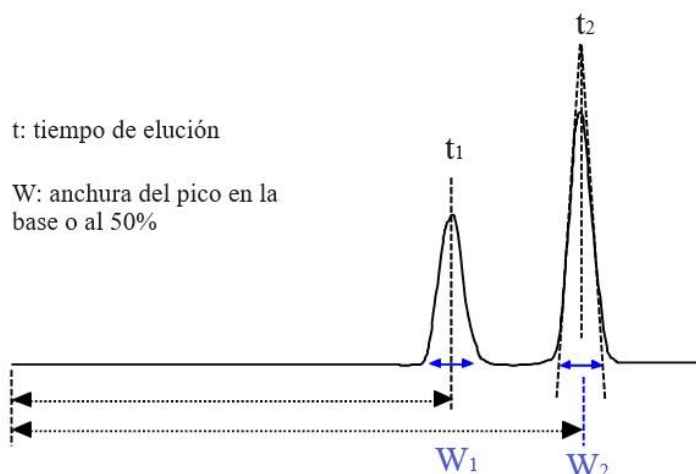


Figura 1. Cálculo de la resolución (Skoog et al., n.d.).

La resolución de un pico (ver la figura 1) se calculó por:

$$R_s = 2(t_2 - t_1) / W_2 + W_1$$

Ecuación 1

Donde t es el tiempo de elución y W es anchura del pico en la base (ver figura 1). Los resultados se miden como parte del test de idoneidad.

- **Factor de cola o factor de simetría (As):** El factor de cola es un indicador de mayor retención en la columna cromatográfica o que la concentración del analito es muy alta. La mayoría de las columnas cromatográficas presentan un valor para el factor de cola que se considera un valor aceptable. Se considera que si la simetría del pico está dentro del rango de 0.9 – 1.0, es un valor aceptable (ver figura 2). Sin embargo, también se puede trabajar con valores de 1.2 – 1.9 dependiendo de la separación de los picos (chromatographytodayToday, n.d.).

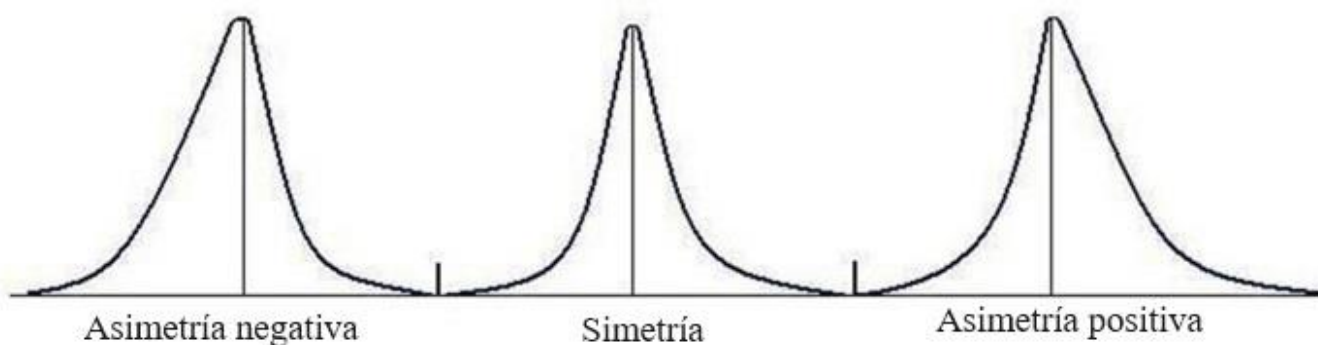


Figura 2. Factor de cola (chromatographytodayToday, n.d.).

- **Calculo para el factor de cola o factor de simetría:** El factor de simetría (también conocido como factor de asimetría o factor de cola) de un pico (ver la figura 3) se calculó con la ecuación 2:

$$As = (A + B) / 2a$$

Ecuación 2

Donde (A + B) es el ancho del pico al 5% de la altura y 2a es la distancia del máximo del pico hasta el borde inicial del pico, midiendo la distancia en un punto ubicado al 5% de la altura desde de la línea base (ver figura 3).

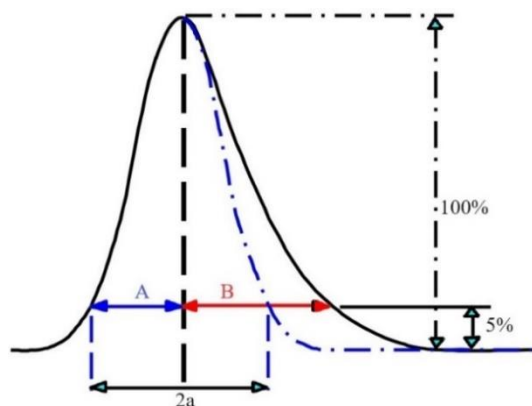


Figura 3. Pico cromatográfico asimétrico (Fuente autor).

- **Tiempo de retención:** El tiempo de retención (TR) es una medida del tiempo que tarda un soluto en pasar a través de una columna de cromatografía. El TR de un compuesto no es fijo, ya que muchos factores pueden influir en ella incluso si se utilizó el mismo GC, como por ejemplo (Skoog et al., n.d.):

- 1- El caudal del gas
- 2- Diferencias de temperatura en el horno y columna
- 3- Degradación de la columna
- 4- Longitud de la columna

Estos factores pueden afectar de forma significativa los tiempos de retención. Incluso si utiliza el mismo GC con solo unos días de diferencia, puede haber diferencias en el tiempo de retención de un compuesto (Skoog et al., n.d.).

1.6.2 LÍMITE DE DETECCIÓN (LÍMITE DE DECISIÓN CC_α Y CAPACIDAD DE DETECCIÓN CC_β) Y LÍMITE IDENTIFICACIÓN.

1.6.2.1 LÍMITE DE DETECCIÓN (LÍMITE DE DECISIÓN CC_α Y CAPACIDAD DE DETECCIÓN CC_β):

El CC_β y CC_α son dos características de desempeño importantes de los métodos de confirmación. El CC_α

es a partir de la intersección entre la línea inferior horizontal (ver figura 4), corresponde a la probabilidad de cometer un error falso positivo (FP) del 5% (Van Loco et al., 2007). El CC_{β} es a partir de la interacción entre la línea horizontal superior (ver figura 4) que corresponde a la probabilidad de cometer un error falso negativo (FN), estos dos métodos se basan en la determinación de las relaciones señal/ruido (S/N) en muestras en blanco una señal ruido mayor a 3 indica un resultado positivo y una señal ruido menor a 3 indica un valor negativo. (Van Loco et al., 2007).

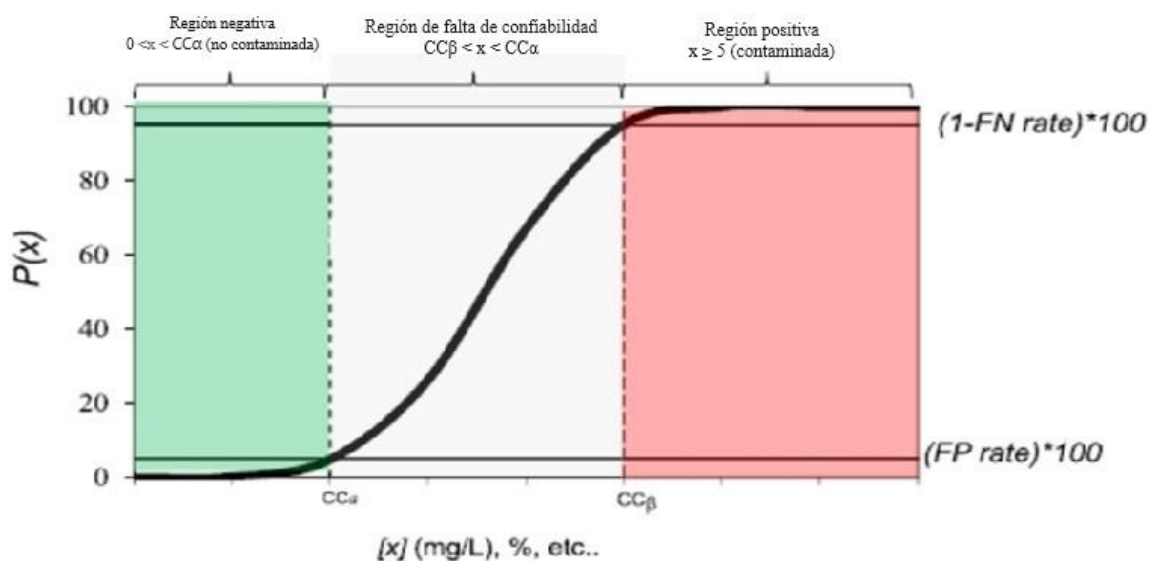


Figura 4. Ejemplo de curva de característica de comportamiento (Fiscalía General de la Nación, n.d.).

1.6.2.2 LÍMITE DE IDENTIFICACIÓN

Es la menor cantidad de un analito cuya señal puede ser distinguida de la señal ruido del equipo, el límite de identificación se define habitualmente como la cantidad o concentración mínima de sustancia que puede ser detectado por un método analítico determinado (Tahboub et al., 2005). Este valor se determina con los datos obtenidos anteriormente y corresponden a la menor concentración para la cual las diez replicas son detectadas y la comparación con la base de datos de espectros de masa (wiley9.lib, NIST y SWGDRUG) arrojan un porcentaje de comparación mayor/igual al 90% (Fiscalía General de la Nación, n.d.).

1.6.2.3 CALCULO PARA LA DETERMINACIÓN DEL LÍMITE DE DETECCIÓN (LÍMITE DE DECISIÓN (CC_{α}) Y CAPACIDAD DE DETECCIÓN (CC_{β}) Y LÍMITE DE IDENTIFICACIÓN).

- Límite de detección:** Para determinar CC_{α} y CC_{β} se inyecta 0.2 μ l de un estándar del analito de interés al cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas, a diferentes concentraciones, cada concentración se analiza por decuplicado, aplicando el método de análisis de “SINTETICAS”. Cada replica que tenga una señal ruido (S/N) mayor a 3 se consideran positivas y se marcaran con un valor de SI y las réplicas que tengan una señal ruido (S/N) menor a tres se marcaran con un valor de NO (ver tabla 3). Seguidamente, para cada concentración se determina el porcentaje (%) de positivos (ver tabla 3 – fila resaltada en verde).

Tabla 3. Ejemplo para determinar CC_{α} y CC_{β} y límite de detección.

Concentración (mg/l)	500	400	300	200	150	100	90	80	60	50
Replicas	Detectado (Si/No relación señal ruido > 3)									
1	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0

Seguidamente. Con los datos de en tabla 3 se toma la menor concentración que tenga el 100% de resultados positivos (200 mg/l) y la primera concentración con menor porcentaje de resultados positivos (150 mg/l). Con estos datos se aplican los siguientes cálculos para determinar el CC_{α} y CC_{β} .

Ejemplo:

- A) Se toman las concentraciones de 200 mg/l que corresponde a la menor concentración con el 100% de resultados positivos menos 150 mg/l que corresponde a la primera concentración de mayor a menor

con el % de positivos más bajo.

$$200 \text{ mg/l} - 150 \text{ mg/l} = 50 \text{ mg/l}$$

B) Al resultado obtenido en el inciso A (50 mg/l) se multiplica por 95% menos el resultado del inciso a.

$$50 \text{ mg/l} * 95\% = 47.5 \text{ mg/l} - 50 \text{ mg/l} = 2.5 \text{ mg/l}$$

51

C) Finalmente, para determinar el CC_{α} se suma el resultado del inciso B (2.5 mg/l) a la primera concentración de mayor a menor con el menor porcentaje de resultados negativos (150 mg/l). CC_{β} : se le resta el resultado del inciso B (2.5 mg/l) a la menor concentración que tenga el 100% de resultados positivos.

$$CC_{\alpha}: 150 \text{ mg/l} + 2.5 \text{ mg/l} = 152.5 \text{ mg/l}$$

$$CC_{\beta}: 200 \text{ mg/l} - 2.5 \text{ mg/l} = 197.5 \text{ mg/l}$$

- **Límite de identificación:** Este valor se determina con los datos obtenidos anteriormente y es la menor concentración para la que se detectan diez réplicas y la comparación con la base datos (wiley9.lib, NIST y SWGDRUG) arroja un porcentaje de comparación mayor/igual al 90% (ver tabla 4). Las réplicas que arrojen un porcentaje mayor o igual a 90% se marcan como SI y las replica que estén por debajo del 90% de similitud se marcan con un NO (ver tabla 4). Como podemos ver en la tabla 4 el límite de identificación es de 300 mg/l.

Tabla 4. Ejemplo para determinar límite de detección (Fuente autor).

Concentración (mg/l)	500	400	300	200	150	100	90	80	60	50
Replicas	Identificado (Si/No Match spectroteca > 90)									
1	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0

1.6.3 ROBUSTEZ.

La robustez es una medida de la capacidad de un procedimiento analítico de no ser afectado por variaciones pequeñas o grandes, proporciona una indicación de la fiabilidad del procedimiento en su uso normal (Planinšek Parfant et al., 2024). En este sentido, el propósito de la prueba de robustez es optimizar los métodos analíticos desarrollados o implementados por el laboratorio y describir en qué condiciones analíticas se obtienen resultados confiables. Para evaluar la robustez se calcula el estimador de Youden, que permite analizar hasta siete variables con ocho determinantes, su valor puede ser de 0 a 1, donde un valor de 1 indica que no hay falsos positivos o falsos negativos, es decir la prueba es perfecta. El estimador de Youden es una prueba estadística que informa del rendimiento de una prueba de diagnóstico en forma dicotómica (Planinšek Parfant et al., 2024).

La simetría y el tiempo de retención fueron los parámetros cromatográficos que se tuvieron en cuenta para la evaluación de la robustez. El parámetro de simetría es una medida de la calidad de una columna. Generalmente, la cromatografía de gases con detector selectivo de masas define límites máximos de simetría más allá de los cuales se considera aceptable e inaceptable. Los resultados que estén dentro del rango de 1.0 – 1.2 se consideran aceptables, mientras que resultados mayores o iguales a 2 se consideran resultados Inaceptables (chromatographytodayToday, n.d.). El tiempo de retención se define como el tiempo transcurrido entre la inyección de la muestra y la aparición de la respuesta máxima, se puede usar t_R como un parámetro para identificación los analitos (Skoog et al., n.d.).

Los métodos analíticos son más robustos entre menos sean afectados sus resultados frente a una modificación de las condiciones analíticas, entre las condiciones analíticas que podrían afectar un método se encuentran: analista, equipos, reactivos, pH, temperatura, tiempo de reacción, estabilidad de la muestra y otros (Beatriz et al., 2011a). Para estudiar la robustez se procede a exponer a cada factor a un estudio de variables, es decir se expone a una variación respecto a la establecida en el método, es decir, cada variable se estudia mediante un valor alto (A, B...G) y otro bajo (a, b..., g). Una vez establecidos estos valores se diseña ocho pruebas de ensayos (Beatriz et al., 2011a).

Por ejemplo: Seleccionar siete factores que sean de interés para el laboratorio, los cuales puedan tener un efecto significativo en los resultados (Tabla 5).

Tabla 5. Ejemplo de Factores (Fiscalía, n.d.).

Factor	Condición Validada por el laboratorio	Condición alterna por el investigador
Factor 1: Temperatura puerto de inyección (°C)	A= 280	a = 275
Factor 2: Tiempo de calentamiento rampa (min)	B= 4	b = 0
Factor 3: Tiempo de calentamiento rampa inicial(min)	C =1	c = 0
Factor 4: Analista 1	D= Analista 1	d = Analista 2
Factor 5: Analista 2	E= Analista 1	e = Analista 3
Factor 6: Condiciones ambientales	F= Aire acondicionado ON	f= Aire acondicionado Off
Factor 7: Cambio de columna	G= 30m*0.25mm*0.1µm	g = 30m*0.25mm*0.25µm

Seguidamente se tabulan los datos, ocho combinaciones de siete factores (ver tabla 5), y se selecciona las variables respuestas a evaluar (simetría y tiempo de retención). Las letras mayúsculas de color verde representan la condición validada por el laboratorio y las letras minúsculas en color naranja representan la condición alterna por el investigador (ver tabla 5 - 6).

Tabla 6. Combinaciones para la realización de los ensayos (Beatriz et al., 2011b).

FACTOR / ENSAYO	1	2	3	4	5	6	7	8
Factor 1 (A, a)	A	A	A	A	a	a	a	a
Factor 2 (B, b)	B	B	b	b	B	B	b	b
Factor 3 (C, c)	C	c	C	c	C	c	C	c
Factor 4 (D, d)	D	D	d	d	d	d	D	D
Factor 5 (E, e)	E	e	E	e	e	E	e	E
Factor 6 (F, f)	F	f	f	F	F	F	F	F
Factor 7 (G, g)	G	g	g	G	g	G	G	g
Promedio de los resultados de la variable de respuesta	s	t	u	v	w	x	y	z

Por último, se realizó cada uno de los ocho ensayos de la tabla 6 por triplicado obteniendo los resultados de la tabla 7.

Tabla 7. Resultado variable de respuesta de la simetría (Fuente autor).

FACTOR / ENSAYO	1	2	3	4	5	6	7	8
Resultado variable de respuesta de la simetría	168.4	54.3	100.9	137.5	157.3	88.9	219.2	60.6
	125.8	49.6	103.5	140.6	152.4	64.8	171.2	63.3
	95.2	41.9	119.3	89.0	143.7	87.6	222.7	90.5
Promedio	129.8	48.7	107.9	122.4	151.1	79.7	204.0	71.5
	s	t	u	v	w	x	y	z

Seguidamente, se calcula el promedio de las tres réplicas (ver tabla 7) para cada ensayo obteniendo los valores de s, t, u, v, w, x, y, z (ver tabla 7).

$$\Delta(A, a) = \frac{s + t + y + v}{4} - \frac{w + x + y + z}{4} \quad \text{Ecuación 3}$$

$$\Delta(B, b) = \frac{s + t + w + x}{4} - \frac{u + v + y + z}{4} \quad \text{Ecuación 4}$$

$$\Delta(C, c) = \frac{s + u + w + y}{4} - \frac{t + v + x + z}{4} \quad \text{Ecuación 5}$$

$$\Delta(D, d) = \frac{s + t + y + z}{4} - \frac{u + v + w + x}{4} \quad \text{Ecuación 6}$$

$$\Delta(E, e) = \frac{s + u + x + z}{4} - \frac{t + v + w + y}{4} \quad \text{Ecuación 7}$$

$$\Delta(F, f) = \frac{s + v + w + z}{4} - \frac{t + u + x + y}{4} \quad \text{Ecuación 8}$$

$$\Delta(G, g) = \frac{s + v + x + y}{4} - \frac{t + u + w + z}{4} \quad \text{Ecuación 9}$$

Por último, aplicando las ecuaciones 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 se establecen las siete comparaciones posibles. Es decir, $\Delta(A-a)$, $\Delta(B-b)$, $\Delta(C-c)$, $\Delta(D-d)$, $\Delta(E-e)$, $\Delta(F-f)$ y $\Delta(G-g)$ (ver tabla 8 – columna 3).

Tabla 8. Efecto estimado (Fuente autor).

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	↓ -24.5	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	No Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	↓ -24.1	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	No Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	↑ 67.7	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	↓ -1.73	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	No Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	↓ -34.3	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	↓ 8.40	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	No Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	↓ 39.3	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	No Afecta
Estimador de Youden				58.538

En este sentido, cuando mayor sea la diferencia de los resultados entre el valor mayor y el valor menor $|\Delta(X-x)|$, mayor influencia tendrá dicha variable en el método analítico. Como criterio de aceptación para la robustez del método se considera que la diferencia entre el valor alto y el valor bajo sea inferior al estimador de Youden (ver tabla 8), el valor del estimador se calcula multiplicando $\sqrt{2}$ por la desviación estándar (S) del factor de cola y el tiempo de retención. Es decir: $|\Delta(X-x)| < \sqrt{2}S$ (Beatriz et al., 2011a).

Por último, en la tabla 8 se comparan los valores absolutos de las influencias de los factores ($|\Delta(X-x)|$) con el estimador de comparación. Aquellos factores con valores mayores al estimador se consideran críticos y no deben modificarse durante el análisis de las muestras (ver tabla 8) (Fiscalía General de la Nación, n.d.).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Implementar el método analítico cualitativo de la fiscalía General de la Nación seccional Cúcuta - Norte de Santander para la identificación de sustancias de origen sintético (Anfetamina, Metanfetamina, Clonazepam, Ketamina y 2-CB).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Apoyar al laboratorio de química de la Fiscalía General de la Nación, en la ciudad de Cúcuta / Norte de Santander, en los diferentes procesos del sistema de gestión de la calidad (SGC).

2.2.2 Implementar y verificar el método analítico cualitativo del grupo de química de la Fiscalía General de la Nación seccional Cúcuta-Norte de Santander para identificar ~~afetina~~ metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam.

2.2.3 Cooperar en los procesos de descongestión ocasionada por un número significativo de muestras que ingresan al laboratorio.

3. METODOLOGÍA

3.1 INDUCCIÓN AL LUGAR DE TRABAJO

Se realizó la inducción del laboratorio de química, oficinas y zonas de reactivos de la Fiscalía General de la Nación, seccional Norte de Santander (ver figura 5), se realizó entrenamiento en el manejo del cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas (SHIMADZU modelo QP 2010- Ultra), el espectrómetro infrarrojo (SHIMADZU modelo IRAffinity-1) y la metodología de análisis de estupefacientes y sustancias controladas, por parte del director técnico del laboratorio. Seguidamente, se realizaron capacitaciones relacionadas con los procesos del sistema de gestión de calidad (SGC), formatos y actualizaciones de documentos por parte de los facilitadores de calidad del laboratorio.



Figura 5. Instalaciones del laboratorio de química de la Fiscalía General de la Nación seccional Cúcuta -Norte de Santander (fuente autor).

3.2 SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD (SGC)

Se recibieron capacitaciones respecto al tema confidencialidad, manejo y actualización de documentos internos del laboratorio de química de la Fiscalía General de la Nación, Seccional Norte de Santander, para realizar el acompañamiento y apoyo a la actualización de los registros del sistema de gestión de calidad, relacionado con:

- Difusión de documentos.
- Actualización de hojas de vida de los instrumentos.
- Actualización de estados de calibración y verificación de equipos.
- Actualización y verificación de las etiquetas de los reactivos, de usos diarios en el laboratorio.
- Socialización de la metodología, para dar cumplimiento a los indicadores internos del laboratorio de química de la Fiscalía General de la Nación.
- Desarrollo de un proyecto en colaboración con el semillero de investigación ConCiencia de la Universidad de Pamplona Norte de Santander.
- Apoyo en la preparación de muestras para análisis en compañía del personal del laboratorio.

3.3 MUESTRAS.

Los estándares de la anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam fueron suministradas por el grupo química de la fiscalía general de la Nación seccional Cúcuta – Norte de Santander.

3.4 REACTIVOS.

Para el siguiente estudio se emplearon los siguientes estándares de Anfetamina (Marca: Lipomed, No. Lote: 95.1B15.1, grado de pureza HPLC: 99.2%), Metanfetamina (Marca: Lipomed, No. Lote: 301.1B6.1, grado de pureza HPLC: 99.2%), 2C-B (Marca: Lipomed, No. Lote: 729.1B4.1, grado de pureza HPLC: 99.2%), Ketamina (Marca: Lipomed, No. Lote: 663.1B0.3, grado de pureza HPLC: 99.2%), Clonazepam (Marca: Lipomed, No. Lote: 105.1B0.3, grado de pureza HPLC: 99.2%), etanol (marca: MERCK, No. Lote: K52915583, grado de pureza HPLC: 99.9%), cafeína (Marca: sigma, No. Lote: BCBV8010, grado de pureza HPLC: 99.2%), lidocaína (Marca: sigma No. Lote: MKCD6808, grado de pureza HPLC: 99.2%), fenacetina (Marca: sigma, No. Lote: MXBC5210V, grado de pureza HPLC: 99.2%), cocaína (Marca: Lipomed, No. Lote: BCBV8010, grado de pureza HPLC: 99.2%), heroína (Marca: Lipomed, No. Lote: BCBV8010, grado de pureza HPLC: 99.2%).

3.5 EQUIPOS Y INSTRUMENTOS.

Los análisis se realizaron mediante un cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas (SHIMADZU modelo QP 2010-Ultra), Balanza analítica (OHAUS/DISCOVERY), Balanza analítica (OHAUS/AV213C), Masa 1g (Tecnipesaje Ltda), Pipetas Pasteur, vasos de precipitado de 10 y 5 mL, viales cromatográficos y micropipeta (Transferpette).

3.6 BLANCO.

Se adicionaron 1.5 mL de etanol a un vial cromatográfico y se inyectaron 0,2 µL al cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas, aplicando el método de análisis “SINTETICAS” (tabla 9-10).

Tabla 9. Parámetros para análisis cualitativo por GC/MS “sintéticas” Equipo Shimadzu modelo QP-2010 Ultra Columna (Fiscalía General de la Nación, n.d.).

EQUIPO	CG-MS (SHIMADZU modelo QP 2010-Ultra)
Columna	Capilar Fase 5-MS. Longitud 30 m Diámetro externo 0.25 mm Diámetro interno 0.1
Gas de arrastre	Helio – 1.5 mL/min.
Temperatura	Programa del Horno. 100 °C mantener por 0.5 min. Rampa 15 °C/min hasta 320 °C, mantener por 5 min.
Parámetros de Inyección	modo Split, volumen 0.2 µL.
Modo de adquisición	SCAN (30 uma a 530 uma)

El blanco se utilizó con el objetivo de observar que el etanol no contenga sustancias diferentes y las partes del cromatógrafo de gases no estén contaminadas, si el cromatograma del blanco presenta bandas, es recomendable realizar de nuevo el proceso, ya que hay una posible contaminación del equipo o del etanol.

Tabla 10. Parámetros cromatográficos para la determinación de la selectividad (Fiscalía, n.d.).

Factor	Nombre	Condición a validada	Valor de la condición validada
1	Split	A	1:30
2	Flujo purga del inyector	B	2
3	Temperatura inyector	C	280
4	Temperatura fuente de ionización	D	230
5	Temperatura Interfase	E	310
6	Volumen de inyección	F	0.2
7	Event time	G	0.25

3.7 SELECTIVIDAD.

Se inyectó 0.2 µl de una solución grado analito de anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam al cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas, y se analizó por decuplicado implementando los parámetros cromatográficos de la tabla 9-10, estos parámetros son los establecidos por el laboratorio. Esta solución también contenía estándares (grado analito) de fenacetina (179.216 g/mol)), cafeína (194.19 g/mol), lidocaína (234.33 g/mol), cocaína (303.35 g/mol) y heroína (369.41 g/mol) principales adulterantes utilizados en la producción de estupefacientes.

3.8 LÍMITE DE DETECCIÓN: (LÍMITE DE DECISIÓN (CC_{β}) Y CAPACIDAD DE DETECCIÓN CC_{α}) LÍMITE DE IDENTIFICACIÓN (ANFETAMINA, METANFETAMINA, 2C-B, KETAMINA Y CLONAZEPAM).

3.8.1 Anfetamina: Se inyectaron 0.2 µl de un estándar de anfetamina al cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas, a diferentes concentraciones (500 mg/L, 400 mg/L, 300 mg/L, 200 mg/L, 150 mg/L, 100 mg/L, 80 mg/L, 70 mg/L, 60 mg/L, 50 mg/L), cada concentración se analizó por decuplicado, aplicando el método de análisis “SINTETICAS”(ver tabla 9).

3.8.2 Metanfetamina: Se inyectaron 0.2 µl de un estándar de metanfetamina al cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas, a diferentes concentraciones (500 mg/L, 400 mg/L, 300 mg/L, 200 mg/L, 150 mg/L, 100 mg/L, 80 mg/L, 70 mg/L, 60 mg/L, 50 mg/L), cada concentración se analizó por decuplicado, aplicando método de análisis “SINTETICAS” (ver tabla 9).

3.8.3 2C-B: Se inyectaron 0.2 µl de un estándar de 2C-B al cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas, a diferentes concentraciones (500 mg/L, 400 mg/L, 300 mg/L, 200 mg/L, 150 mg/L, 100 mg/L, 90 mg/L, 80 mg/L, 60 mg/L, 50 mg/L), cada concentración se analizó por decuplicado, aplicando método de análisis “SINTETICAS” (ver tabla 9).

3.9.4. Ketamina: Se inyectaron 0.2 µl de un estándar de Ketamina al cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas, a diferentes concentraciones (150 mg/L, 112 mg/L, 75 mg/L, 50 mg/L, 30 mg/L, 10 mg/L, 8 mg/L, 5 mg/L, 3 mg/L, 1 mg/L), cada concentración se analizó por decuplicado, aplicando método de análisis “SINTETICAS” (ver tabla 9).

3.9.5. Clonazepam: Se inyectaron 0.2 µl de un estándar de Clonazepam al cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas, a concentraciones conocidas (150 mg/L, 112 mg/L, 75 mg/L, 50 mg/L, 30 mg/L, 10 mg/L, 8 mg/L, 5 mg/L, 3 mg/L, 1 mg/L), cada concentración se analizó por decuplicado, aplicando método de análisis “SINTETICAS” (ver tabla 9).

3.9 ROBUSTEZ.

Se seleccionaron los siete factores a variar que se creyó que tenía un efecto significativo en el desempeño del método. (ver tabla 11). Se preparó una solución estándar de anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina, clonazepam a concentraciones conocidas (300 mg/L, 300 mg/L, 500 mg/L, 112 mg/L y 200 mg/L).

Tabla 11. Siete Factores para el Estudio de Robustez (fuente de autor).

Factor	Nombre	Condición validada	Valor de la condición validada	Condición alterna	Valor de la condición alterna
1	Split	A	1:30	a	1:50
2	Flujo purga del inyector	B	2	b	4
3	Temperatura inyector	C	280	c	270
4	Tiempo jeringa puerto Pre(min)	D	230	d	240
5	Temperatura Interfase	E	310	e	290
6	Volumen de inyección	F	0.2	f	0.3
7	Tiempo jeringa puerto Post (min)	G	0.25	g	0.2

Se realizaron combinaciones de siete factores para el estudio de robustez (ver tabla 12). Esta solución también contenía cocaína, heroína, lidocaína, cafeína y fenacetina principales adulterantes utilizados en la fabricación de estupefacientes.

Tabla 12. 8 combinaciones de siete factores para el estudio de robustez (Fuente autor).

	Ensayo							
Factor	1	2	3	4	5	6	7	8
1 (A/a)	1:30	1:30	1:30	1:30	1:50	1:50	1:50	1:50
2 (B/b)	2	2	3	3	2	2	3	3
3 (C/c)	280	270	280	270	280	270	280	270
4 (D/d)	230	230	240	240	240	240	230	230
5 (E/e)	310	290	310	290	290	310	290	310
6 (F/f)	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2
7 (G/g)	0.25	0.2	0.2	0.25	0.2	0.25	0.25	0.2

Seguidamente, se analizaron las soluciones en el cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas cambiando paulatinamente las condiciones alternas del factor 1 al factor 7 por triplicado.

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

4.1 SISTEMA DE GESTIÓN DE CALIDAD (SGC)

Durante el tiempo de la pasantía se llevaron a cabo las siguientes actividades del SGC:

- Capacitaciones respecto al tema de confidencialidad, manejo y actualización de documentos internos del laboratorio.
- Actualización y difusión de documentos, apoyo en la verificación en la vida útil de los reactivos que se usan en las actividades propias del laboratorio.
- Apoyo en la organización administrativa de 600 remanentes (sobrante de la muestra al finalizar el análisis) para destrucción.
- Actualización de la hoja de vida de 48 instrumentos como balones, termohigrómetro, micropipetas, etc., relacionados con el registro de los certificados de calibración e informes de verificación.
- Apoyo a los peritos químicos del laboratorio en la preparación de 120 muestras para análisis instrumental y posterior descarga de resultados en el equipo de GC-MS.
- Se participó en la capacitación del “CURSO BÁSICO CROMATOGRAFÍA DE GASES CON DETECTOR DE MASAS, MANEJO DE FALLAS, ENTENDIMIENTO DE SOFTWARE” (Anexo 1).
- Entrega del informe de validación en el formato “FGN-MS02-F-42 FORMATO INFORME VALIDACIÓN O VERIFICACIÓN DEL MÉTODO V04”.

Con estas actividades se dio cumplimiento a los objetivos específicos 1 y 3.

4.2 BLANCO.

Para garantizar que el solvente no contenga contaminantes que afecten los resultados y que los componentes del equipo estén funcionando en óptimas condiciones y estén limpios se ha analizado una muestra del blanco por GC-MS. Una vez preparado el solvente (etanol) fue analizado con las condiciones especificadas en el método de “SINTÉTICA”, corroborando ausencia de sustancias diferentes al etanol y que los componentes del equipo están en óptimas condiciones y limpios.

4.3 EVALUACIÓN DE LA SELECTIVIDAD, LÍMITE DE DETECCIÓN, LÍMITE DE IDENTIFICACIÓN Y ROBUSTEZ EN MUESTRAS ESTANDAR.

4.3.1 SELECTIVIDAD

Se evaluó la selectividad del método analítico denominado “SINTETICA” de acuerdo con lo establecido por el protocolo de análisis de estupefacientes. Para este proceso se analizó por decuplicado una solución de sustancias objeto de este estudio y adulterantes de grado analítico por GC-MS (ver figura 7). Para evaluar la selectividad se tomaron en cuenta los parámetros de resolución, factor de cola y tiempo de retención. Estos resultados se muestran en las tablas 13, 14, 15.

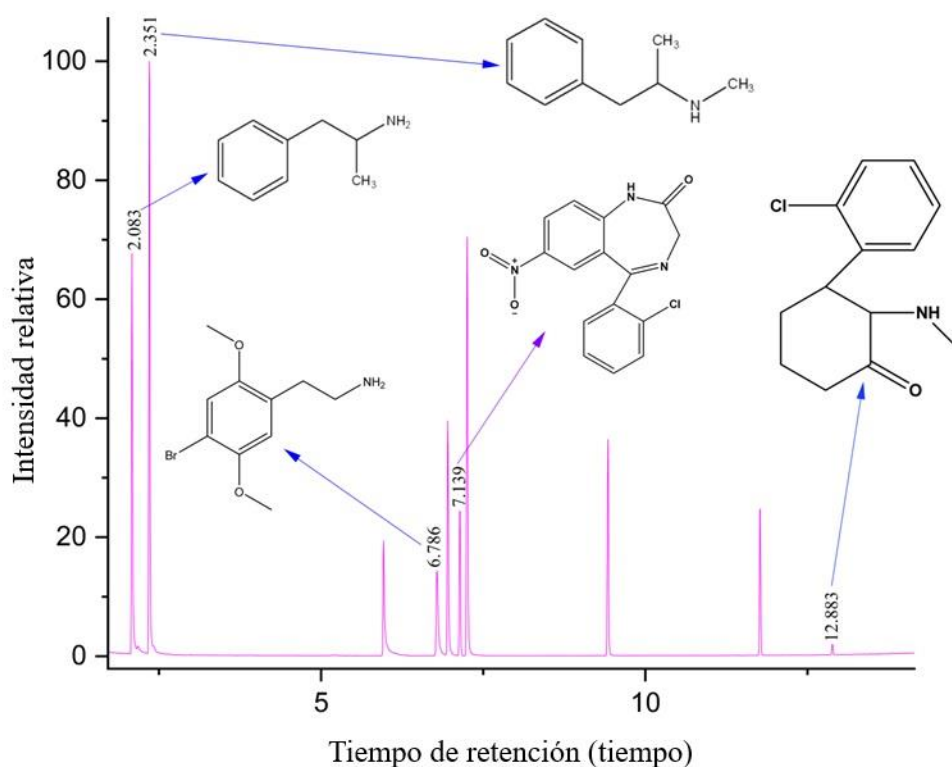


Figura 6. Cromatograma de los estándares de anfetamina (2.083 min), metanfetamina (2.351 min), 2C-B (6.786 min), ketamina (7.139 min), clonazepam (12.883 min) y adulterantes (Fuente autor).

Esta solución también contenía estándares de cocaína, heroína, cafeína, fenacetina y lidocaína principales adulterantes presentes en sustancias ilícitas incautadas y analizadas en el grupo química de la Fiscalía general de la Nación seccional Cúcuta – Norte de Santander cuyos resultados también se pone en evidencia en la tabla 13, 14 y 15. En estas tablas también se presentan los resultados de la desviación estándar y

coeficiente de variación estos resultados se presentan en porcentaje de error donde un porcentaje mayor al veinte por ciento (20%) corresponden a resultados negativos y menor a este son resultados positivos.

4.3.1.1 EVALUACIÓN DEL TIEMPO DE RETENCIÓN, FACTOR DE COLA Y RESOLUCIÓN:

- **Evaluación de la Resolución (Rs).**

La resolución (Rs) cromatográfica constituye una medida cualitativa de la capacidad de una columna para separar dos analitos, la resolución se calcula a partir de la información proporcionada por el cromatograma aplicando la ecuación 1, cuanto mayor sea R_s mejor separados estarán los picos en el cromatograma (Farmacéutica Mexicana et al., 2010).

Tabla 13. Especificaciones de la resolución, desviación estándar y coeficiente de variación de los estándares (Fuente autor).

ESPECIFICACIONES DE MUESTRA ESTÁNDAR				
Identificación	Nombre	Resolución (Rs)	Desviación estándar	Coeficiente de variación (%)
A	Anfetamina – Metanfetamina	8.258	0.862	10.437
B	Metanfetamina – Fenacetina	102.360	10.007	9.776
C	Fenacetina – 2C-B	18.983	0.406	2.138
D	2C-B – Cafeína	3.889	0.116	2.985
E	Cafeína – Ketamina	5.516	0.037	0.671
F	Ketamina – Lidocaína	3.453	0.032	0.940
G	Lidocaína – Cocaína	63.955	0.312	0.488
H	Cocaína – Heroína	70.362	0.702	0.998
I	Heroína – Clonazepam	39.132	1.135	2.902

Un valor de $R_s \geq 1.6$ representa esencialmente una resolución completa con solo 0.2% de sobre posición de las áreas de los picos. Analizando los resultados obtenidos y puestos en evidencia en la tabla 13 resaltados en color verde específicamente en la columna 4, se demostró que existe una $R_s > 1.6$ para cada uno de los analitos de interés, las filas de la tabla 13 que no están resaltadas en color verde son los adulterantes que no interactuaron con al menos 1 de los 5 analitos de interés. Sin embargo, los resultados para estos dos compuestos están dentro de valor de aceptación de la resolución. Lo que indica que el método resulto ser selectivo para cada una de las muestras incluyendo los estándares de los adulterantes. (Farmacéutica Mexicana et al., 2010). El objetivo de incluir 5 sustancias diferentes a las sustancias propuestas en los objetivos específicos es para determinar si estas sustancias tienen algún efecto sobre los 5 analitos de interés. Los 5 adulterantes corresponde a las sustancias más utilizadas en la fabricación de drogas ilícitas de origen a natural o sintéticas.

- **Factor de cola o factor de simetría (A_s).**

El factor de simetría es un indicador que expresa la simetría de los picos eluidos individualmente. Idealmente, los picos de los cromatogramas deben ser simétricos, pero pueden ser asimétricos debido a una variedad de factores, la mayoría de los cuales son los siguientes (Efecto de la concentración de inyección de la matriz sobre la resolución en cromatografía líquida, n.d.):

- a) Adsorción secundaria de los componentes en la columna.
- b) Estado (no uniformidad, contaminación de la superficie de la columna (fase estacionaria).
- c) Concentración excesiva o viscosidad de los componentes de las muestras (matriz).
- d) Excesiva velocidad de flujo u otras condiciones de análisis inapropiadas.
- e) Espacios muertos en las líneas de flujo, tales como inyectoros o tuberías.
- f) Temperaturas irregulares o gradientes en la columna.

Es importante resaltar los resultados del factor de cola, cuyo resultado puede afectar de forma directa a la resolución de los analitos.

Tabla 14. Especificaciones del factor de cola (desviación estándar, coeficiente de variación) (Fuente autor).

ESPECIFICACIONES DE MUESTRA ESTÁNDAR				
Identificación	Nombre	Factor de cola (As)	Desviación estándar	Coeficiente de variación (%)
A	Anfetamina	1.417	0.019	1.320
B	Metanfetamina	1.308	0.092	7.003
C	Fenacetina	2.191	0.283	12.927
D	2C-B	1.727	0.136	7.901
E	Cafeína	1.305	0.021	1.603
F	Ketamina	1.065	0.014	1.274
G	Lidocaína	1.120	0.014	1.215
H	Cocaína	1.072	0.010	0.969
J	Heroína	1.031	0.014	1.347
K	Clonazepam	1.035	3.890	3.890

En la tabla 14, columna 4, específicamente aquellas filas resaltadas en color verde, se ponen en evidencia los resultados de la simetría de los 5 analitos de interés. Estos resultados están dentro del rango de excelente ($As = 1.0 - 1.2$) y por debajo del rango de inaceptable ($As = 2$), lo que nos lleva a una nula afectación de la resolución (Farmacéutica Mexicana et al., 2010). Sin embargo, la fenacetina uno de los adulterantes tiene un factor de cola de 2.2 indicando una desviación significativa en comparación a los demás resultados, esto se puede deber a uno de los factores que afecta la simetría de los picos mencionados anteriormente, este resultado no afecta los resultados obtenidos para los 5 analitos de interés.

- **Evaluación del tiempo de retención.**

Utilizando los datos obtenidos del tiempo de retención (ver tabla 15) de cada analito se evaluó la repetibilidad del método, esta indica el grado de acuerdo entre resultados mutuamente independientes de un ensayo, utilizando el mismo método, idénticos materiales, el mismo laboratorio, por el mismo operador, usando el mismo equipo y en un intervalo de tiempo corto. El tiempo de retención proporciona información sobre la afinidad de columna con el analito y la concentración adecuada en la que se debe realizar el análisis, también sobre el deterioro de la columna, si los resultados varían mucho pueden existir cambios en el método que no fueron detectados o daño en la columna cromatográfica (Skoog et al., n.d.).

Tabla 15. Especificaciones del tiempo de retención (desviación estándar y coeficiente de variación) (Fuente autor).

ESPECIFICACIONES DE MUESTRA ESTÁNDAR				
Identificación	Nombre	Tiempo de retención	Desviación estándar	Coeficiente de variación (%)
A	Anfetamina	2.087	0.001	0.068
B	Metanfetamina	2.355	0.002	0.096
C	Fenacetina	5.962	0.001	0.014
D	2C-B	6.786	0.001	0.019
E	Cafeína	6.952	0.001	0.010
F	Ketamina	7.139	0.001	0.010
G	Lidocaína	7.251	0.000	0.007
H	Cocaína	9.422	0.001	0.009
J	Heroína	11.768	0.001	0.006
K	Clonazepam	12.883	0.001	0.009

En la tabla 15 se observan los resultados de la desviación estándar y coeficiente de variación de los analitos de interés y adulterantes estos resultados son aproximadamente cercanos a cero, con estos resultados se define claramente que el método se puede repetir de forma eficiente.

Con los resultados obtenidos de resolución, factor de cola y tiempo de retención, se concluye que no existe interferencias entre los analitos de interés y los adulterantes y el método separa correctamente los picos cromatográficos. Con esto resultados se muestra que el método es selectivo y que la columna cromatográfica (Capilar Fase 5-MS) separa de forma eficiente cada uno de los analitos analizados.

4.3.2 LÍMITE DE DETECCIÓN (LÍMITE DE DECISIÓN (CC_{α}) Y CAPACIDAD DE DETECCIÓN (CC_{β})) y LÍMITE DE IDENTIFICACIÓN.

Para la evaluación del límite de detección, capacidad de detección y límite de identificación se analizaron 10 soluciones a diferentes concentraciones de cada analito (anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam), cada una de estas concentraciones se analizaron por decuplicado implementando los parámetros cromatográficos del método de “SINTETICAS” (ver tabla 1). El primer método (CC_{β} , CC_{α}) se basa en la determinación de la relación señal/ruido (S/N) en muestras estándares, el segundo método (LDI) corresponde a la menor concentración para la cual las diez replicas son determinadas arrojando un porcentaje de comparación mayor o igual al 90% respecto a la base de datos de espectros de masas (Tahboub et al., 2005). En la tabla 16 se ponen en evidencia los resultados de CC_{α} , CC_{β} y LDI para cada uno de los analitos de interés.

Tabla 16. Resultados para el límite de detección (CC_{α} , CC_{β}), límite de identificación (LDI) y los iones fragmentos más representativos. (Fuente autor).

Analito	Límite de detección (CC_{α})	Capacidad de detección (CC_{β})	Límite de identificación	Iones fragmentos más representativos
Anfetamina	153.1 mg/l	275.0 mg/l	300 mg/l	120 m/z; 91 m/z; 65 m/z; 44 m/z
Metanfetamina	154.2 mg/l	287.5 mg/l	300 mg/l	148 m/z; 134 m/z; 91 m/z; 65 m/z; 58 m/z; 30 m/z
2C-B	305.0 mg/l	395.0 mg/l	500 mg/l	230 m/z; 232 m/z; 259 m/z; 260 m/z
Ketamina	51.3 mg/l	73.8 mg/l	112 mg/l	138 m/z; 152 m/z; 180 m/z; 182 m/z; 209 m/z
Clonazepam	81.0 mg/l	99.0 mg/l	200 mg/l	314 m/z; 280 m/z; 268 m/z; 234 m/z

En la tabla 16 se evidencian los resultados del CC_{α} , CC_{β} , límite de identificación y los iones fragmentos más representativos para la anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam. Los resultados obtenidos por debajo del CC_{α} corresponde a la probabilidad de cometer un error falso positivo (FP) del 5%. Y los resultados menores al CC_{β} , pero mayores al CC_{α} corresponde a la región de falta de confiabilidad, región que corresponde a la probabilidad de cometer un error falso negativo (FN) o falso positivo (FP). La anfetamina tiene un CC_{α} de 153.1 mg/L, CC_{β} de 275.0 mg/L y límite de identificación de 300 mg/L. Para la metanfetamina el CC_{α} es de 154.2 mg/L, CC_{β} de 287.5 mg/L y límite de identificación 500 mg/L. El 2C-B posee un CC_{α} de 305.0 mg/L, CC_{β} 395.0 mg/L y límite de identificación de 500 mg/L. La ketamina dispone de un CC_{α} 51.3 mg/L, CC_{β} 71.8 mg/L y límite de identificación de 112 mg/L. Por último, el clonazepam cuenta con un CC_{α} 81.0 mg/L, 99.0 mg/L y límite de identificación de 200 mg/L. Con los resultados de CC_{α} y CC_{β} se establecen los rangos de falta de fiabilidad del método para así evitar resultados falsos positivos o falsos negativos. En la tabla 15 también se muestran los iones fragmentos más representativos de cada analito. Los espectros de masa y las tablas de las diferentes sustancias donde se relacionan los resultados para el cálculo de CC_{α} y CC_{β} se encuentran en los anexos 1 y 2.

4.3.3 ROBUSTEZ

La robustez se evaluó considerando la influencia de Split, flujo de purga de inyección, temperatura de inyección, temperatura de fuente de ionización, temperatura de interfase, volumen de inyección y event time (ver tabla 17), utilizando la simetría y tiempo de retención como criterio de aceptación, la forma en que se determinó si el parámetro afecta o no afecta fue comparando el resultado obtenido versus el estimador de Youden, aquellos factores con valores mayores al estimador se consideran críticos y no deben modificarse durante el análisis de las muestras (Beatriz et al., 2011b) .

Tabla 17. Factores cromatográficos evaluados (Fuente autor).

Factor	Nombre	Condición validada por el laboratorio	Valor de la condición validada	Condición alterna	Valor de la condición validada por el investigador
1	Split	A	1:30	a	1:50
2	Flujo purga del inyector	B	2	b	3
3	Temperatura inyector	C	280	c	270
4	Temperatura fuente de ionización	D	230	d	240
5	Temperatura Interfase	E	310	e	290
6	Volumen de inyección	F	0.2	f	0.3
7	Event time	G	0.25	g	0.2

Para la evaluación de la robustez se seleccionaron los siete factores a evaluar su efecto sobre el método mostrados en la tabla 17, donde las letras mayúsculas de color verde representan la condición validada por el laboratorio y las letras minúsculas en color naranja representan la condición alterna propuesta por el investigador. Seguidamente se diseñaron ocho métodos analíticos utilizando los factores cromatográficos de la tabla 17 y se seleccionaron las variables respuestas (simetría y tiempo de retención) como se observa en la tabla 18.

Tabla 18. Combinaciones de siete factores para el estudio de robustez (Fuente autor).

Factor/Análisis	Análisis							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1 (A/a)	1:30	1:30	1:30	1:30	1:50	1:50	1:50	1:50
2 (B/b)	2	2	3	3	2	2	3	3
3 (C/c)	280	270	280	270	280	270	280	270
4 (D/d)	230	230	240	240	240	240	230	230
5 (E/e)	310	290	310	290	290	310	290	310
6 (F/f)	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2
7 (G/g)	0.25	0.2	0.2	0.25	0.2	0.25	0.25	0.2

Después de preparar las variables se preparó una solución estándar de anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam a concentraciones conocidas y se analizó la solución por triplicado en el cromatógrafo de gases con detector selectivo de masas. Los análisis se realizaron con los ocho métodos de la tabla 18, obteniendo los resultados evidenciados en la tabla 19, evaluados bajo el criterio del índice de Youden.

Tabla 19. Resultados de la robustez (Fuente autor).

Factores cromatográficos	Anfetamina		Metanfetamina		2C-B		Ketamina		Clonazepam	
	Efecto estimado de la simetría	Efecto estimado del tiempo de retención	Efecto estimado de la simetría	Efecto estimado del tiempo de retención	Efecto estimado de la simetría	Efecto estimado del tiempo de retención	Efecto estimado de la simetría	Efecto estimado del tiempo de retención	Efecto estimado de la simetría	Efecto estimado del tiempo de retención
Split	Afecta	Afecta	Afecta	Afecta	No afecta	Afecta	No afecta	Afecta	Afecta	Afecta
Flujo de purga del inyector	No afecta	No afecta	No afecta	No afecta	No afecta	Afecta	No afecta	Afecta	No afecta	Afecta
Temperatura de inyección	Afecta	No afecta	Afecta	No afecta	Afecta	Afecta	No afecta	No afecta	No afecta	Afecta
Temperatura fuente de ionización	No afecta	No afecta	No afecta	No afecta	No afecta	Afecta	No afecta	Afecta	No afecta	No afecta
Temperatura de interfase	No afecta	No afecta	No afecta	No afecta	No afecta	Afecta	No afecta	No afecta	No afecta	No afecta
Volumen de inyector	Afecta	Afecta	Afecta	Afecta	No afecta	Afecta	No afecta	Afecta	No afecta	No afecta
Event time	No afecta	Afecta	No afecta	Afecta	No afecta	Afecta	No afecta	Afecta	No afecta	No afecta

En la tabla 19 se observan los factores cromatográficos que afectan la identificación de la anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam. Aquellos parámetros que afectan la identificación de los analitos se deben controlar durante la corrida cromatográfica.

Los parámetros cromatográficos que afectan la simetría de la anfetamina son el split, temperatura de inyección y volumen de inyección. Para la metanfetamina el volumen de inyección y event time. El 2C-B es afectado por el volumen de inyección. En el caso de la ketamina no es afectada por ninguno de los parámetros cromatográficos. Por último, el clonazepam es afectado por el Split.

Por otra parte, los parámetros cromatográficos que afectan el tiempo de retención de los analitos en el cromatograma son el Split, volumen de inyección y evento time para el caso de la anfetamina. El Split, volumen de inyección y evento time para la metanfetamina. El 2C-B no es afectado por ninguno de los factores cromatográficos. La ketamina es afectada por el Split, flujo de purga de inyección, temperatura de fuente de ionización, volumen de inyección y event time y en el caso del clonazepam no es afectado por ninguno de los factores cromatográficos. Las tablas de las diferentes sustancias donde se relacionan los resultados para el cálculo de la robustez se encuentran en el anexo 3.

4.4 EVALUACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO CUALITATIVO EN MUESTRAS PROBLEMAS INCAUTADAS EN EL GRUPO QUÍMICA DE LA FISCALÍA GENERAL DE LA NACIÓN SECCIONAL CÚCUTA.

En este escenario, la actividad forense basada en el proceso de detección de drogas, incluida la investigación, la incautación, el reconocimiento y la identificación analítica, es crucial para obtener información sobre la transformación del mercado negro de drogas.

Tabla 20. Evaluación del método analítico en muestras problemas incautas (Fuente autor).

Numero de muestra	Resultado inicial	Resultado revisado
1	Cafeína	Cafeína
2	Cafeína	Cafeína
3	Ketamina	Ketamina
4	Cafeína	Cafeína
5	ketamina – cafeína	ketamina – cafeína
6	2C-B	2C-B – cafeína
7	ketamina – cafeína	ketamina – cafeína
8	Clonazepam	Clonazepam
9	Clonazepam	Clonazepam
10	Ketamina	Ketamina
11	Ketamina	Ketamina
12	Ketamina	Ketamina
13	Ketamina	Ketamina
14	Ketamina	Ketamina
15	Ketamina	Ketamina

16	Ketamina	Ketamina
17	Cafeína	Cafeína
18	Ketamina	Ketamina
19	Ketamina	Ketamina
20	Metanfetamina	Metanfetamina
21	Ketamina	Ketamina
22	Anfetamina	Anfetamina
23	Metanfetamina	Metanfetamina
24	Anfetamina	Anfetamina
25	Anfetamina	Anfetamina
26	Metanfetamina	Metanfetamina
27	Metanfetamina	Metanfetamina
28	Metanfetamina	Metanfetamina
29	Cafeína	Cafeína

En este estudio, se implementó el método evaluado descrito anteriormente en 29 muestras incautadas (figura 7) durante los meses de octubre, noviembre, diciembre y enero, donde se habían identificado drogas sintéticas, objeto de este estudio, corroborando los resultados obtenidos antes de la validación del método.

La información de la columna 2, mostrados en la tabla 20, corresponde a los resultados obtenidos por el laboratorio antes de la validación del método y los de la columna 3, corresponde a la identificación después de la validación del método. Concluyendo que se identificaron correctamente los analitos de interés por parte del laboratorio y dando cumplimiento al objetivo específico dos de este trabajo.



Figura 7. Muestras analizadas previamente por el laboratorio y reanalizadas con el método validado (Fuente autor).

CONCLUSIONES

- El método analítico nombrado como “sintéticas” es adecuado para el análisis cualitativo de la anfetamina, metanfetamina, 2C-B, ketamina y clonazepam bajo los parámetros cromatográficos establecidos en este documento y puede ser aplicado en la FGN.
- Se actualizaron los procesos del sistema de gestión de calidad (SGC), relacionados con las hojas de vida de equipos e instrumentos.
- Se apoyo el proceso de destrucción de 600 remanentes y la descongestión en la preparación y análisis de 120 muestras con el acompañamiento del personal del laboratorio, enriqueciendo el conocimiento científico como estudiante de química de la Universidad de Pamplona – Norte Santander.
- Se determinaron para cada uno de los analitos de interés el límite de decisión, capacidad de detección y límite de identificación estableciendo los criterios para una identificación inequívoca de los analitos de interés.
- Al evaluar la robustez se identificó que las variaciones en el Split, flujo de purga de inyección, temperatura de inyección, temperatura fuente de ionización, temperatura interface, volumen de inyección y event time afectan el método analítico en los parámetros de tiempo de retención y simetría.
- Mediante la implementación y verificación del método analítico de sintéticas se corrobora los resultados obtenidos previamente por el laboratorio en un total de 20 muestras.

RECOMENDACIONES

- Incluir en el método analítico de “SINTÉTICA” otras drogas de origen sintético que hayan sido identificadas en las labores rutinarias del laboratorio de química de la Fiscalía General de la Nación seccional Cúcuta.

BIBLIOGRAFIA

- Ahmed, R., Altamimi, M. J., & Hachem, M. (2022). State-of-the-Art Analytical Approaches for Illicit Drug Profiling in Forensic Investigations. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 19).
<https://doi.org/10.3390/molecules27196602>
- Amarilla, L., Por, P., Junta, L., & De Fiscalización De Estupefacientes, I. (n.d.). *Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes LISTA DE ESTUPEFACIENTES SOMETIDOS A FISCALIZACIÓN INTERNACIONAL*. <http://www.incb.org/>
- Angélica, D., Martínez, V., Ángel González Curbelo, M., Ramírez Valencia, E., Castellanos Cuéllar, I. C., Ricardo, J., & Cabra, V. (n.d.). *APLICACIONES Y GENERALIDADES DE UN EQUIPO GCMS-TQ8040 DE SHIMADZU*.
- Beatriz, S., Pérez, J., Gutiérrez, R., Vega Y León, S., Faure, R., & Escobar, A. (2011a). ANALYSIS OF ROBUSTNESS IN THE DETERMINATION OF FATTY ACIDS BY GAS CHROMATOGRAPHY ON GOAT MILK. In *Rev. Salud Anim* (Vol. 33, Issue 2).
- Beatriz, S., Pérez, J., Gutiérrez, R., Vega Y León, S., Faure, R., & Escobar, A. (2011b). ANALYSIS OF ROBUSTNESS IN THE DETERMINATION OF FATTY ACIDS BY GAS CHROMATOGRAPHY ON GOAT MILK. In *Rev. Salud Anim* (Vol. 33, Issue 2).
- Cordovilla-Guardia, S., Lardelli-Claret, P., Vilar-López, R., López-Espuela, F., Guerrero-López, F., & Fernández-Mondéjar, E. (2019). The effect of central nervous system depressant, stimulant and hallucinogenic drugs on injury severity in patients admitted for trauma. *Gaceta Sanitaria*, 33(1), 4–9.
<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.06.006>
- Edición, T. (n.d.). *Terminología e información sobre drogas - Tercera edición*.
Efecto de la concentración de inyección en la matriz sobre la resolución en cromatografía líquida. (n.d.).
- Farmacéutica Mexicana, A., México Sánchez, A. R., Francisco, J., Elena, M., Luis Alfredo, J., Guadalupe, E., & De, A. (2010). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 41(2), 15–24. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57914151003>
- Fiscalía General de la Nación. (n.d.). *Misión, visión, funciones y deberes*. (2018, diciembre 7). *Fiscalía General de la Nación*. <https://www.fiscalia.gov.co/colombia/la-entidad/quienes-somos/mision-y-vision/>.
- Fuentes, R., Medina, P., & Nazar, C. (2016). Consideraciones perioperatorias en pacientes consumidores de drogas ilícitas de uso frecuente. In *Revista Chilena de Cirugía* (Vol. 68, Issue 5, pp. 384–389). Elsevier Espana S.L. <https://doi.org/10.1016/j.rchic.2016.03.008>
- Holborn, T., Schifano, F., & Deluca, P. (2023). No prescription? No problem: A qualitative study investigating self-medication with novel psychoactive substances (NPS). *International Journal of Drug Policy*, 118.

<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2023.104109>

Kohrs, R., & Durieux, M. E. (n.d.). *Ketamine: Teaching an Old Drug New Tricks*.

Leonard, C., & Sacks, R. (1999). Tunable-column selectivity and time-of-flight detection for high-speed GC/MS. *Analytical Chemistry*, 71(22), 5177–5184. <https://doi.org/10.1021/ac990631f>

List of Precursors and chemicals Frequently used in the illicit manufacture of narcotic drugs and psychotropic substances under International Control. (n.d.). <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/multilingual-dictionary->

Nugteren–van Lonkhuyzen, J. J., de Lange, D. W., van Riel, A. J. H. P., Vrolijk, R. Q., Ohana, D., & Hondebrink, L. (2020). The Clinical Toxicology of 4-Bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): The Severity of Poisoning After Exposure to Low to Moderate and High Doses. *Annals of Emergency Medicine*, 76(3), 303–317. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2020.04.022>

Olmedo De Freitas, P. H., Sebben, C., & Dutra Arbo, M. (2022). *Vittalle-Revista de Ciências da Saúde v* (Vol. 34, Issue 1). http://www.cit.rs.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=137&Itemid

Planinšek Parfant, T., Skube, T., & Roškar, R. (2024). A robust analytical method for simultaneous quantification of 13 low-molecular-weight N-Nitrosamines in various pharmaceuticals based on solid phase extraction and liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 192. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106633>

Salas-Wright, C. P., Cano, M., Hodges, J., Oh, S., Hai, A. H., & Vaughn, M. G. (2021). Driving while under the influence of hallucinogens: Prevalence, correlates, and risk profiles. *Drug and Alcohol Dependence*, 228. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109055>

Skoog, D. A., West, D. M., Holler, F. J., Crouch, S. R., & Mora Lugo, E. de la. (n.d.). *Fundamentos de química analítica / Douglas A. Skoog, Donald M. West, F. James Holler, Stanley R., Crouch ; traducción Dr. Eugenio de la Mora Lugo, M. en C. Jesús Miguel Torres Flores*.

Stashenko, E. E., & Martínez, J. R. (2011). Preparación de la muestra: un paso crucial para el análisis por GC-MS. *Scientia Chromatographica*, 3(1), 25–49. <https://doi.org/10.4322/sc.2011.003>

Stojanovska, N., Fu, S., Tahtouh, M., Kelly, T., Beavis, A., & Kirkbride, K. P. (2013). A review of impurity profiling and synthetic route of manufacture of methylamphetamine, 3,4-methylenedioxymethylamphetamine, amphetamine, dimethylamphetamine and p-methoxyamphetamine. In *Forensic Science International* (Vol. 224, Issues 1–3, pp. 8–26). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.10.040>

Tahboub, Y. R., Zaater, M. F., & Al-Talla, Z. A. (2005). Determination of the limits of identification and quantitation of selected organochlorine and organophosphorous pesticide residues in surface water by full-scan gas chromatography/mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1098(1–2), 150–155. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.08.064>

Van Loco, J., Jànos, A., Impens, S., Fraselle, S., Cornet, V., & Degroodt, J. M. (2007). Calculation of the decision limit ($CC\alpha$) and the detection capability ($CC\beta$) for banned substances: The imperfect marriage between the quantitative and the qualitative criteria. *Analytica Chimica Acta*, 586(1-2 SPEC. ISS.), 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.11.058>

Zapata, F., Matey, J. M., Montalvo, G., & García-Ruiz, C. (2021). Chemical classification of new psychoactive substances (NPS). In *Microchemical Journal* (Vol. 163). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105877>

ANEXOS

ANEXO 1: ESPECTROS DE MASAS.

Anexo 1.1: Espectro de masas de la anfetamina.

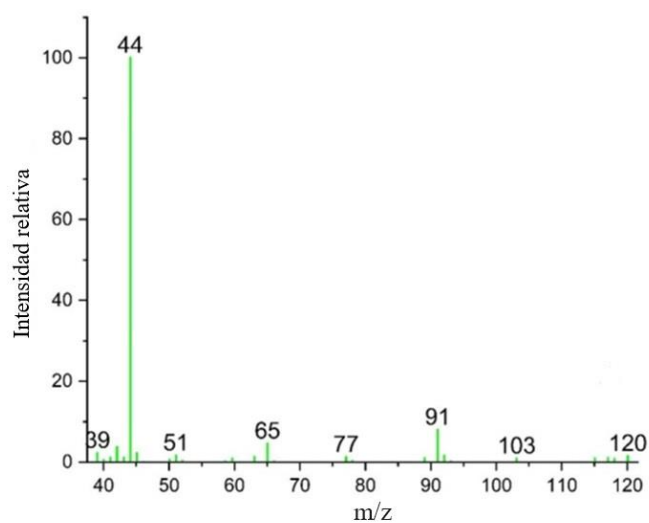


Figura 8. Espectro de masa de los iones más representativos de la anfetamina (Fuente autor).

Anexo 1.2: Espectro de masas de la metanfetamina.

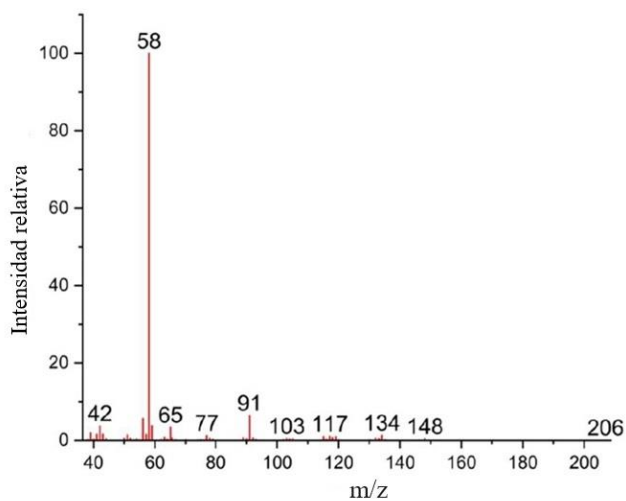


Figura 9. Espectro de masa de los iones más representativos de la metanfetamina (Fuente autor).

Anexo 1.3: Espectro de masas del 2C-B.

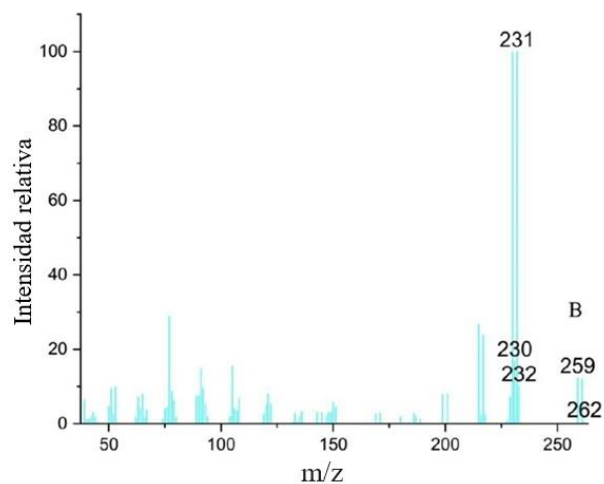


Figura 10. Espectro de masas de los iones más representativos del 2C-B (Fuente autor).

Anexo 1.4: Espectro de masas de la ketamina.

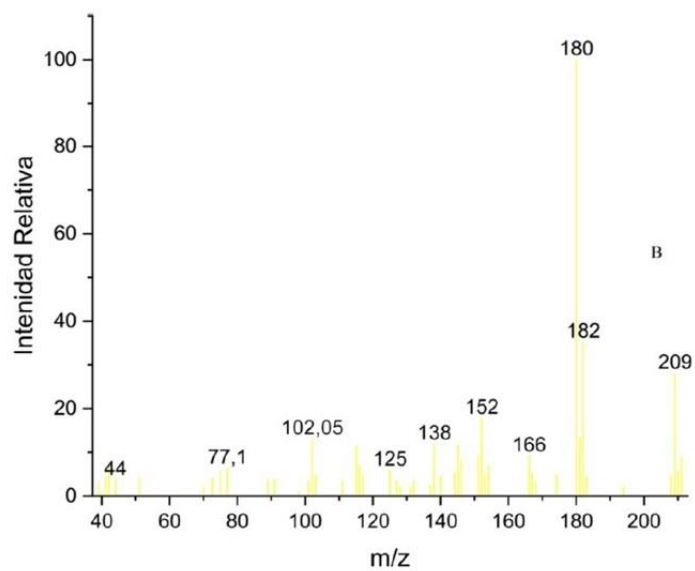


Figura 11. Espectro de masas de los iones más representativos de la ketamina (Fuente autor).

Anexo 1.5: Espectro de masas del clonazepam.

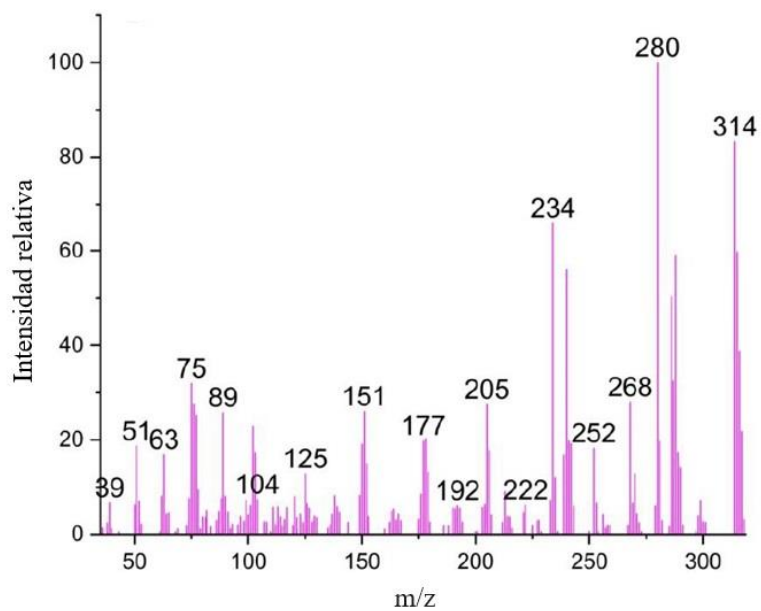


Figura 12. Espectro de masas de los iones más representativos del clonazepam (Fuente autor).

ANEXO 2: LÍMITE DE DETECCIÓN Y LÍMITE DE IDENTIFICACIÓN.

Anexo 2.1: límite de detección y límite de identificación para la anfetamina.

- Límite de detección (Límite de decisión CC_{α} y capacidad de detección CC_{β}).

Tabla 21. Evaluación del límite de detección de la anfetamina (Límite de decisión CC_{α} y Capacidad de detección CC_{β}) (Figura autor).

Réplicas	Detectado (Si/No relación señal ruido > 3)									
Concentración (mg/l)	500	400	300	200	150	100	90	80	60	50
1	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	80	0	0	0	0	0	0
Límite de decisión CC_{α}	153.1 mg/l			Capacidad de detección CC_{β}				275.0 mg/l		

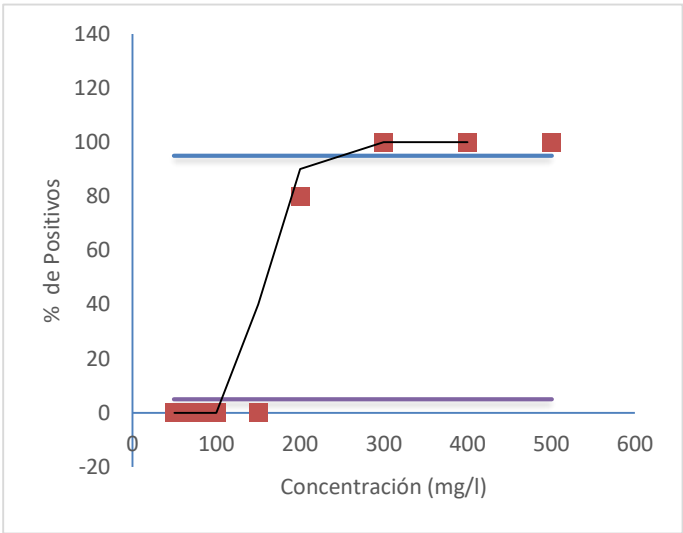


Figura 13. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).

- Límite de identificación

Tabla 22. Límite de identificación de la anfetamina (Fuente autor).

Réplicas	Identificado (Si > 90 < No)									
Concentración (mg/l)	500	400	300	200	150	100	90	80	60	50
1	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	90	0	0	0	0	0	0
Límite de identificación						300.0 mg/l				

Anexo 2.2: límite de detección y límite de identificación para la metanfetamina.

- Límite de detección (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$).

Tabla 23. Evaluación del límite de detección de la metanfetamina (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$) (fuente autor).

Réplicas	Detectado (Si/No relación señal ruido > 3)									
Concentración (mg/l)	500	400	300	200	150	100	80	70	60	50
1	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	80	0	0	0	0	0	0
Límite de decisión $CC\alpha$	154.2 mg/l			Capacidad de detección $CC\beta$				287.5 mg/l		

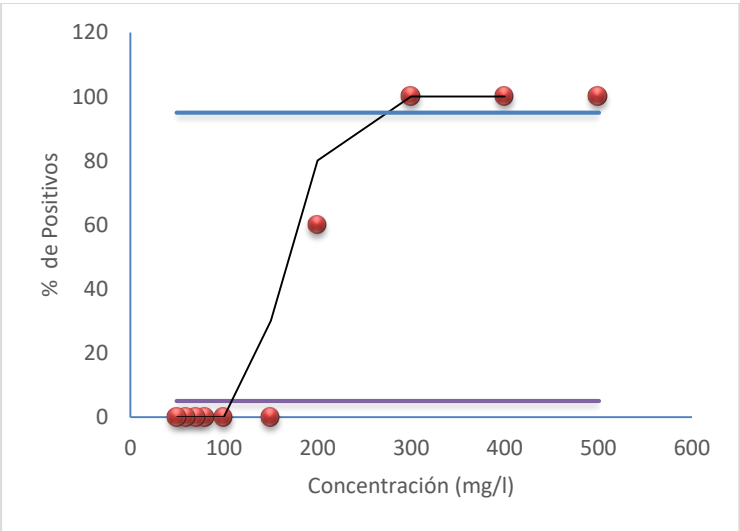


Figura 14. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).

- Límite de identificación.

Tabla 24. Límite de identificación de la Metanfetamina (Fuente autor).

Réplicas	Identificado (Si > 90 < No)									
Concentración (mg/l)	500	400	300	200	150	100	90	80	60	50
1	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	90	0	0	0	0	0	0
Límite de identificación						300.0 mg/l				

Anexo 2.3: límite de detección y límite de identificación del 2C-B.

- Límite de detección (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$).

Tabla 25. Evaluación del límite de detección del 2C-B (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$)
(Fuente de autor).

Réplicas	Detectado (Si/No relación señal ruido > 3)									
Concentración (mg/l)	589	500	400	300	200	100	80	70	60	50
1	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	80	0	0	0	0	0	0
Límite de decisión $CC\alpha$	305.0 mg/l			Capacidad de detección $CC\beta$				395.0 mg/l		

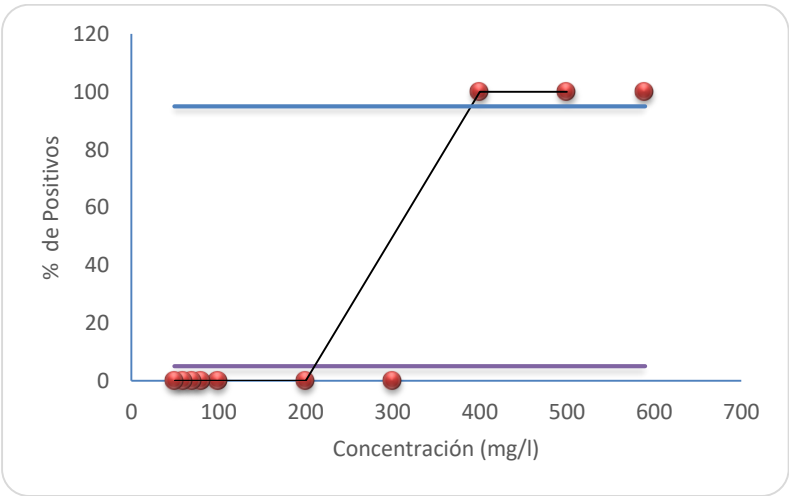


Figura 15. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).

- Límite de identificación.

Tabla 26. Límite de identificación del 2C-B (Fuente autor).

Réplicas	Identificado (Si > 90 < No)									
Concentración (mg/l)	589	500	400	300	200	100	80	70	60	50
1	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	90	0	0	0	0	0	0
Límite de identificación						500.0 mg/l				

Anexo 2.4: límite de detección y límite de identificación de la ketamina.

- Límite de detección (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$).

Tabla 27. Evaluación del límite de detección de la Ketamina (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$) (Fuente autor).

Réplicas	Detectado (Si/No relación señal ruido > 3)									
	150	112	75	50	30	10	8	5	3	1
Concentración (mg/l)										
1	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	0	0	0	0	0	0	0
Límite de decisión $CC\alpha$		51.3 mg/l		Capacidad de detección $CC\beta$				73.8 mg/l		

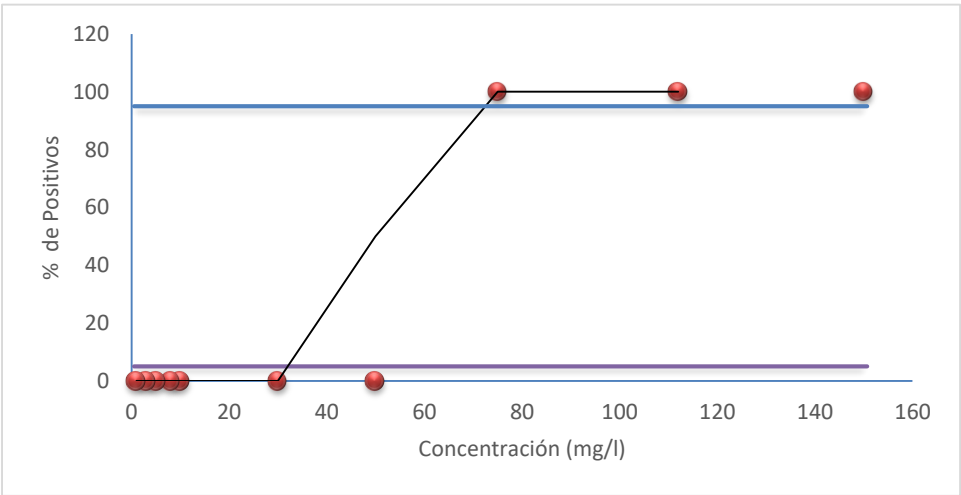


Figura 16. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).

- Límite de identificación.

Tabla 28. Límite de identificación del Ketamina (Fuente autor).

Réplicas	Identificado (Si > 90 < No)									
Concentración (mg/l)	150	112	75	50	30	10	8	5	3	1
1	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	90	0	0	0	0	0	0
Límite de identificación						112.0 mg/l				

Anexo 2.5: límite de detección y límite de identificación del clonazepam.

- Límite de detección (Límite de decisión $CC\alpha$ y capacidad de detección $CC\beta$).

Tabla 29. Evaluación del límite de detección del Clonazepam (Límite de decisión $CC\alpha$ y Capacidad de detección $CC\beta$) (fuente autor).

Replicas	Detectado (Si/No relación señal ruido > 3)									
Concentración (mg/l)	300	200	100	80	70	60	50	40	30	10
1	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No
% Positivos	100	100	100	80	0	0	0	0	0	0
Límite de decisión $CC\alpha$	81.0 mg/l			Capacidad de detección $CC\beta$				99.0 mg/l		

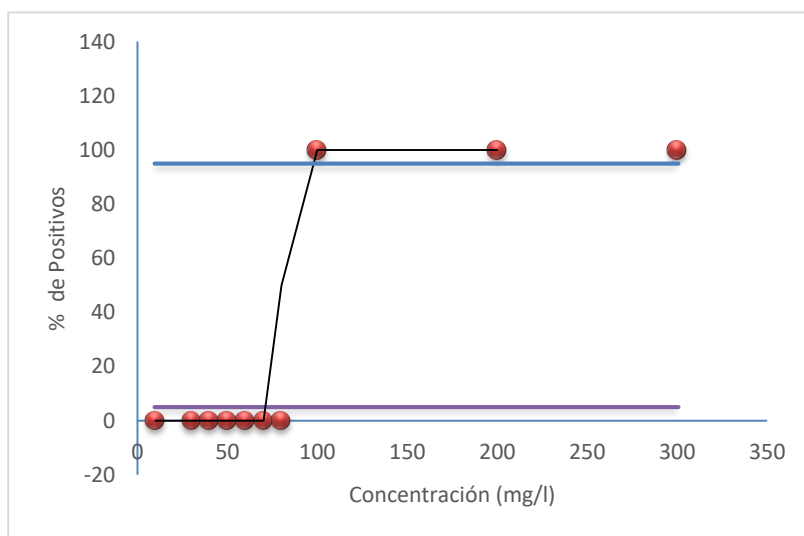


Figura 17. Relación de la concentración respecto al nivel de confiabilidad del resultado (Fuente autor).

- **Límite de identificación**

Tabla 30. Límite de identificación del Clonazepam (Fuente autor).

Replicas	Identificado (Si > 90 < No)									
Concentración (mg/l)	300	200	100	80	70	60	50	40	30	10
1	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
2	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
3	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
4	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
5	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
6	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
7	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
8	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
9	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
10	Si	Si	No	No	No	No	No	No	No	No
• % Positivos	100	100	100	90	0	0	0	0	0	0
• Límite de identificación						200.0 mg/l				

ANEXO 3. ROBUSTEZ

Anexo 3.1: Evaluación de la anfetamina.

Tabla 31. Evaluación de la robustez para la anfetamina (Fuente autor).

Simetría								
Resultado variable de respuesta simetría	1,402	1,420	1,359	1,433	1,550	1,535	1,502	1,632
	1,385	1,328	1,261	1,438	1,568	1,532	1,507	1,559
	1,422	1,310	1,286	1,445	1,551	1,484	1,535	1,562
Promedio	1,4	1,4	1,3	1,4	1,6	1,5	1,5	1,6
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	↓ -0.17	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	↓ 0.00	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	No Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	↓ -0.03	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	↑ 0.01	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	No Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	↓ -0.01	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	↑ 0.07	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	↑ 0.02	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	No Afecta
Estimador de Youden				0.03

Tiempo de retención								
Resultado variable de respuesta tiempo de retención	2,083	2,086	2,092	2,084	2,086	2,084	2,081	2,085
	2,088	2,092	2,096	2,085	2,086	2,084	2,082	2,085
	2,088	2,094	2,096	2,085	2,087	2,084	2,082	2,085
Promedio	2,09	2,09	2,09	2,08	2,09	2,08	2,08	2,09
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	↑ 0.004	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	↑ 0.003	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	No Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	↑ 0.001	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	No Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	↓ -0.001	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	No Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	↑ 0.001	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	↓ -0.002	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	↓ -0.005	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	Afecta
Estimador de Youden				0.0020

Anexo 3.2: Evaluación de la metanfetamina.

Tabla 32. Evaluación de la robustez para la metanfetamina (Fuente autor).

Simetría								
Resultado variable de respuesta simetría	1,277	1,507	1,785	1,331	1,455	1,470	1,454	1,539
	1,289	1,860	1,901	1,333	1,478	1,608	1,608	1,524
	1,291	1,983	1,619	1,350	1,460	1,642	1,575	1,517
Promedio	1,3	1,8	1,8	1,3	1,5	1,6	1,5	1,5
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	$\uparrow 0.016$	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	No Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	$\downarrow -0.018$	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	No Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	$\downarrow -0.039$	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	No Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	$\downarrow -0.001$	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	No Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	$\uparrow 0.006$	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	$\downarrow -0.264$	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	$\downarrow -0.200$	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	Afecta
Estimador de Youden				0.13

Tiempo de retención								
Resultado variable de respuesta tiempo de retención	2,350	2,513	2,515	2,350	2,353	2,437	2,437	2,353
	2,354	2,517	2,520	2,358	2,353	2,440	2,438	2,352
	2,354	2,518	2,522	2,362	2,353	2,446	2,442	2,350
Promedio	2,35	2,52	2,52	2,36	2,35	2,44	2,44	2,35
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	$\uparrow 0.004$	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	$\downarrow -0.001$	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	No Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	$\downarrow 0.000$	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	No Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	$\downarrow -0.003$	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	No Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	$\downarrow -0.000$	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	$\downarrow -0.125$	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	$\downarrow -0.038$	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	Afecta
Estimador de Youden				0.003

Anexo 3.3: Evaluación del 2C-B.

Tabla 33. Evaluación de la robustez para la 2C-B (Fuente autor).

Simetría								
Resultado variable de respuesta simetría	1,804	1,737	1,452	1,701	1,595	1,464	1,512	1,574
	1,703	0,987	1,046	1,639	1,518	1,420	1,394	1,581
	1,505	1,513	1,471	1,512	1,589	1,412	1,426	1,636
Promedio	1,7	1,4	1,3	1,6	1,6	1,4	1,4	1,6
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	↓ -0.004	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	No Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	↑ 0.025	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	No Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	↓ -0.013	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	No Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	↑ 0.046	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	No Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	↓ -0.005	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	↑ 0.210	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	↑ 0.066	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	No Afecta
Estimador de Youden				0.19

Tiempo de retención								
Resultado variable de respuesta tiempo de retención	6,786	6,805	6,807	6,783	6,773	6,750	6,779	6,770
	6,784	6,806	6,803	6,783	6,773	6,783	6,750	6,770
	6,785	6,804	6,760	6,783	6,773	6,783	6,783	6,770
Promedio	6,79	6,81	6,79	6,78	6,77	6,77	6,77	6,77
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	↑ 0.019	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	↑ 0.005	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	↓ 0.003	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	↑ 0.003	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	↓ -0.004	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	↓ -0.007	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	↓ -0.007	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	Afecta
Estimador de Youden				0.002

Anexo 3.4: Evaluación de la ketamina.

Tabla 34. Evaluación de la robustez para la ketamina (Fuente autor).

Simetría								
Resultado variable de respuesta simetría	1,078	1,048	1,044	1,053	1,056	1,047	1,044	1,080
	1,049	1,038	1,042	1,069	1,069	1,036	1,064	1,070
	1,063	1,071	1,037	1,065	1,047	1,056	1,070	1,071
Promedio	1,063	1,052	1,041	1,062	1,057	1,046	1,059	1,074
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	↓ -0.004	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	No Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	↓ -0.004	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	No Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	↓ -0.003	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	No Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	↑ 0.010	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	No Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	↓ -0.002	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	↑ 0.014	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	No Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	↑ 0.002	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	No Afecta
Estimador de Youden				0.019

Tiempo de retención								
Resultado variable de respuesta tiempo de retención	7,138	7,127	7,140	7,104	7,140	7,138	7,133	7,137
	7,142	7,137	7,110	7,133	7,140	7,138	7,133	7,136
	7,138	7,137	7,110	7,133	7,140	7,138	7,133	7,135
Promedio	7,139	7,134	7,120	7,123	7,140	7,138	7,133	7,136
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	↓ -0.008	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	↑ 0.010	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	↑ 0.000	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	No Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	↑ 0.005	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	↑ 0.001	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	↑ 0.003	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	↑ 0.001	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	Afecta
Estimador de Youden				0.001

Anexo 3.5: Evaluación del clonazepam.

Tabla 35. Evaluación de la robustez del clonazepam (Fuente autor).

Simetría								
Resultado variable de respuesta simetría	1,102	1,035	1,025	1,122	1,036	0,911	0,909	0,936
	1,007	1,022	0,854	0,994	0,953	0,915	0,908	0,953
	1,059	1,019	1,048	0,970	0,978	0,912	0,918	0,935
Promedio	1,056	1,025	0,976	1,029	0,989	0,913	0,912	0,941
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	↑ 0.083	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	↑ 0.031	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	No Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	↑ 0.006	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	No Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	↑ 0.007	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	No Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	↓ -0.017	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	↑ 0.047	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	No Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	↓ -0.002	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	No Afecta
Estimador de Youden				0.06

Tiempo de retención								
Resultado variable de respuesta tiempo de retención	12,883	12,883	12,884	12,878	12,883	12,881	12,879	12,880
	12,883	12,884	12,884	12,880	12,882	12,881	12,880	12,878
	12,884	12,882	12,884	12,879	12,881	12,880	12,879	12,877
Promedio	12,883	12,883	12,884	12,879	12,882	12,881	12,879	12,878
	s	t	u	v	w	x	y	z

Efectos estimados				
VA Split	$\Delta(A-a)$	↑ 0.002	$1/4(s+t+u+v)-1/4(w+x+y+z)$	Afecta
VA Flujo purga del inyector	$\Delta(B-b)$	↑ 0.002	$1/4(s+t+w+x)-1/4(u+v+y+z)$	Afecta
VA Temperatura de inyector	$\Delta(C-c)$	↑ 0.002	$1/4(s+u+w+y)-1/4(t+v+x+z)$	Afecta
VA Temperatura fuente de ionización	$\Delta(D-d)$	↓ -0.000	$1/4(s+t+y+z)-1/4(u+v+w+x)$	No Afecta
VA Temperatura de interfase	$\Delta(E-e)$	↑ 0.001	$1/4(s+u+x+z)-1/4(t+v+w+y)$	No Afecta
VA Volumen de inyección	$\Delta(F-f)$	↓ -0.001	$1/4(s+v+w+z)-1/4(t+u+x+y)$	No Afecta
VA Event time	$\Delta(G-g)$	↓ -0.001	$1/4(s+v+x+y)-1/4(t+u+w+z)$	No Afecta
Estimador de Youden				0.002

Anexo 4.



Certificate of Completion

This certifies that

Samuel Andres Perez Sanchez

C.C. 1.094'283.383

Has successfully completed

Title of Course:

**CURSO BÁSICO CROMATOGRAFIA DE GASES CON DETECTOR DE MASAS,
MANEJO DE FALLAS, ENTENDIMIENTO DE SOFTWARE.**

Completion Date:

Febrero 1 y 2 de 2024

Certified By Company:

Learning at Analytical Instruments Solutions

Training Mangers:

Manuel R. Sánchez