

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA PROFESIONAL DE QUÍMICA



**VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS
PRIMAS COSMÉTICAS**

INFORME DE SUFICIENCIA

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADO EN QUÍMICA

Presentado por:

YANET TERESITA HUAMÁN BUSTAMANTE

LIMA-PERÚ

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	5
1. INDUSTRIA COSMÉTICA - MARCO TEÓRICO	6
1.1. Cosmético	7
1.2. Historia	8
1.3. Composición de un Cosmético (materias primas de un cosmético)	11
1.4. Siliconas	13
1.5. Clasificación de Cosméticos	14
2. CALIDAD - MARCO TEORICO	15
2.1. Calidad	16
2.2. Aseguramiento de la Calidad	16
2.3. Gestión de la calidad	16
2.4. Control de calidad	17
3. MÉTODO ANALÍTICO Y VALIDACIÓN - MARCO TEÓRICO	19
3.1. Método analítico	20
3.2. Tipos de métodos	20
3.3. Validación de métodos analíticos	20
3.4. Normativas sobre validación de métodos analíticos	27
3.5. Viscosidad	28
4. ANALISIS ESTADÍSTICO PARA LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS - MARCO TEÓRICO	
4.1. P-value ó p-valor	34
4.2. Estimación del tipo de distribución de los datos	34
4.3. Evaluación de datos consistentes	35
4.4. Evaluación de la distribución de los datos consistentes	36
4.5. Verificación de la igualdad de precisión	36
4.6. Verificación de la igualdad del valor de tendencia central	37
4.7. Repetibilidad y Reproducibilidad	37
4.8. Incertidumbre (I)	38
4.9. Puntaje de desempeño	38
4.10. Criterios de Aceptación y Mecanismos de Control de Calidad del Método	39

5. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE LA VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMÉTICAS	40
5.1. Alcance	41
5.2. Acciones previas	41
5.3. Procedimiento analítico	41
5.4. Organización y Diseño de la Validación	43
5.5. Análisis de Datos	45
6. CONCLUSIONES	61
7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	63
8. GLOSARIO	65
9. ANEXOS	68
9.1. Capítulo 3, artículo 6 inciso b y c del Manual de BPM	
9.2. Método analítico	
9.3. Datos de la Muestra	
9.4. Certificado de Calibración de Instrumentos de Medición	

INTRODUCCIÓN

La fuerte competitividad industrial ha revolucionado el concepto de calidad, aumentando la importancia que se ha tenido tradicionalmente. Hoy en día, la calidad se utiliza como sello de garantía de cualquier producto industrial. El cliente actual busca que el producto que se dispone a comprar cumpla con una serie de especificaciones y que haya sido producido bajo controles que aseguren su calidad. Es habitual oír hablar de “calidad” en todos los campos industriales.

“ISO”, define calidad como “totalidad de rasgos y características de un producto, proceso o servicio que inciden en su capacidad de satisfacer necesidades reguladas o implícitas”. Según esta definición cuando se utiliza la expresión “de buena calidad” se pretende remarcar la excelencia de un producto o servicio y el cumplimiento de las especificaciones, cualitativas o cuantitativas, acordadas previamente con el cliente y/o definidas por la autoridad competente.

Debido a la importancia que ha cobrado la calidad en los sectores industrial y de servicios, se han desarrollado una serie de herramientas para tratar lo relacionado con la calidad. La **gestión de la calidad**, entendida como el conjunto de actividades dirigidas a fijar objetivos y responsabilidades, y asegurar que éstos se cumplan mediante un plan estratégico, se ha convertido de esta forma en una parte muy importante de la gestión general de cualquier organización.

La aparición de numerosos estándares de calidad (Normas ISO, UNE, etc.), normativas exigentes o por imposiciones del mercado, hacen necesario que toda la organización siga normas de calidad, y disponga de un Departamento de Calidad. Dicho departamento es el responsable de hacer cumplir la política de calidad de la organización, llevando a cabo a todas las acciones o bien delegando en otros departamentos parte de sus responsabilidades.

Un elemento importante en la Gestión de la Calidad es el **Control de Calidad**, herramienta que permite asegurar que los productos fabricados cumplen una serie de requisitos predefinidos.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMETICAS

Si la calidad es una característica importante en todos los sectores industriales, ésta es aún de más relevancia en la industria cosmética y farmacéutica. Por la finalidad, naturaleza y modo de aplicación.

Una mayor exigencia de calidad se traduce en controles de calidad más estrictos y el cumplimiento de normativas específicas, como buenas prácticas de manufactura, buenas prácticas de laboratorio, buenas prácticas de almacenamiento. Los fabricantes de productos cosméticos a nivel nacional deben cumplir la Normativa establecida por la Comunidad Andina "Armonización de Legislaciones en Materia de Productos Cosméticos, Decisión 516". Esta normativa establece, de forma explícita la obligación de llevar a cabo un Control de Calidad. Para ello es necesario un Departamento de Control de Calidad, independiente del resto de las otras áreas, que lleve a cabo los análisis y pruebas necesarias en relación a las materias primas; así como controles adecuados de los productos intermedios y producto final.

La Validación de Métodos Analíticos es una de las medidas universalmente reconocidas como parte necesaria de todo sistema completo de garantía de calidad. ISO, IUPAC (Unión internacional de química pura y aplicada), AOAC INTERNATIONAL, CTFA, han cooperado para elaborar protocolos o directivas comunes sobre Realización e Interpretación de Estudios de la Eficiencia de los Métodos, sobre Ensayos de Aptitud de Laboratorios, sobre Control de Calidad y sobre Uso de Datos de Recuperación en las Mediciones Analíticas.

Hay países que exigen, siempre que sea posible, el uso de métodos validados en el control oficial de productos farmacéuticos y cosméticos. Este requisito también es aplicable en los laboratorios acreditados o que pretenden acreditarse. En el camino hacia la adopción oficial de un método analítico se prevé la necesidad de demostrar que éste puede aplicarse con resultados confiables.

Se entiende por Validación en este contexto a las mediciones realizadas para comprobar y describir que un método analítico opera en todo momento de acuerdo con las expectativas y los requisitos impuestos respecto a su precisión, uso, implantación y fuentes de error.

Un método ejecutado en un ensayo de aptitud no es introducido en la rutina de trabajo de un laboratorio antes de haberse demostrado y documentado que el mismo es adecuado para la tarea analítica específica. Es decir se asegura que el método es "idóneo para el fin propuesto".

OBJETIVOS

- Demostrar mediante un Ensayo de Aptitud Interlaboratorios que, el Método de Medida de Viscosidad mediante Viscosímetros Brookfield, proporciona resultados analíticos confiables en el Control de Calidad de Materias Primas Cosméticas.
- Evaluar la competencia técnica del personal que realiza el control de calidad de materias primas a nivel Corporativo.

1. INDUSTRIA COSMÉTICA - MARCO TEÓRICO

1.1. Cosmético (7.1)

Toda sustancia o formulación de aplicación local a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos o en los dientes y las mucosas bucales, con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales.

1.2. Historia (7.1, 7.2)

Los cosméticos siempre han formado parte de la historia de la humanidad. Los primeros vestigios de su existencia se establecen en la 1era. Dinastía de Egipto (3100-2907 a.C.). En las tumbas reales los arqueólogos han encontrado un buen número de objetos relacionados con estos menesteres, como cofres, peines, recipientes para perfumes, maquillajes, ungüentos, pinzas para depilar, entre otros.

Se sabe que tanto los varones como mujeres de esta sociedad eran grandes amantes de la estética y la belleza, por ello utilizaban perfumes y todo tipo de cosméticos para el cuidado de su piel.

La fabricación de perfumes se realizaba con una gran variedad de flores maceradas en aceites grasos de origen vegetal y para los cosméticos usaban minerales pulverizados (óxido de hierro, el antimonio o la malaquita, etc.), los cuales mezclaban con agua. Para las pomadas perfumadas se utilizaba la mirra, el incienso o simplemente frutos, aunque no era raro encontrar cremas elaboradas con grasas de animales.

El maquillaje no era exclusivo de las mujeres, ya que ambos sexos solían decorarse los ojos aplicando polvo verde de malaquita en el párpado inferior y oscureciendo las pestañas y el párpado superior con Kohol, (sulfuro de antimonio), que aparte de su función estética,

servía para mitigar la fuerte intensidad de la luz solar al tiempo que actuaba como antiséptico.

Asimismo elaboraban lociones que modificaban el color de la piel y evitaban que apareciesen los desagradables granos, aceites para masajes, desodorantes para el cuerpo, entre otros.

1.2.1. La Antigua Grecia.

En Grecia se consideraba que una tez pálida era más atractiva que otra sonrosada, por este motivo las mujeres utilizaban pasta de plomo blanco y cera para conseguir ese objetivo.

Se trata de una sociedad donde la higiene corporal era una práctica habitual, así como el cuidado por la belleza. De hecho su cultura y su arte han configurado el llamado ideal clásico de la belleza actual.

Cabe destacar que los griegos prestaban una gran atención al cuidado del cuerpo, para ellos era muy importante alcanzar la perfección estética. Por este motivo, es en Grecia donde aparece, por primera vez, la figura de los "kosmetes", profesionales dedicados al cuidado y la belleza del cuerpo.

Las mujeres en Atenas se pintaban de color negro y azul los ojos, se coloreaban sus mejillas con carmín, los labios y las uñas se pintaban de un único tono.

1.2.2. La Época Romana.

En el Imperio romano la estética constituyó una auténtica obsesión. Hombres y mujeres se maquillaban, peinaban y depilaban por igual.

Para los romanos visitar las termas era una afición muy común, no sólo tenía una función de higiene personal sino que también servían para celebrar reuniones sociales.

Los hombres solían acudir al barbero para que le arreglase la barba y el cabello, incluso la primera visita que un joven realizaba a este profesional simbolizaba un ritual religioso de iniciación en el mundo de los adultos.

Las mujeres romanas conocían cremas para aclararse el color de la piel o eliminar arrugas, además de maquillajes para disimular imperfecciones. Estas féminas eran conocidas por sus bellos tocados elaborados con perlas, piedras preciosas, etc.

En Roma había esclavas a cargo de los servicios de tocador, y sirvientas especializadas en belleza y peluquería. Los romanos utilizaban la lanolina.

1.2.3. La Edad Media.

En la Edad Media, la situación de pobreza, guerras y epidemias provocaron un abandono del culto al cuerpo. Junto a estas calamidades se encontraba la influencia significativa de la Iglesia Católica, la cual no permitía a las mujeres de la época el uso de productos que las hiciera más atractivas o deseadas, además de considerar a la vanidad o el culto al cuerpo pecados. Los cruzados introdujeron los cosméticos en Occidente, a finales de la Edad Media, desde Oriente Próximo.

1.2.4. El Renacimiento.

El Renacimiento simboliza la ruptura con el pensamiento medieval y el nacimiento de una nueva época, la Edad Moderna. Un periodo histórico cuya sociedad vuelve a adquirir los valores griegos y romanos en cosmética.

Para la sociedad renacentista el cuidado de la piel fue prioritario, sobre todo lograr un aspecto sumamente blanquecino. Sin embargo la higiene era descuidada y la cosmética podía utilizarse para esconder malos olores y suciedad. En el siglo XVI los monjes de Santa María Novella, crearon el primer laboratorio de productos cosméticos y medicinales.

1.2.5. La Época Contemporánea.

En el siglo XVIII, en la Ilustración, se llevaron a cabo investigaciones en el campo de la química, para obtener sustancias difíciles que hasta entonces no se podía conseguir. El empleo de cosméticos en los tiempos modernos está relacionado con el estudio científico de los ingredientes de los distintos ungüentos.

En el siglo XIX, los polvos faciales y el lápiz de labios, elementos que durante seis mil años habían usado tanto hombres como mujeres, habían desaparecido casi de

toda Europa. Los cosméticos utilizados por las actrices de teatro eran de elaboración casera, como lo habían sido durante siglos. Sin embargo, a fines de este mismo siglo se registró un renacimiento total en el uso de los cosméticos, especialmente activado por las francesas.

En los años treinta y cuarenta del siglo XX el uso de los cosméticos se masificó, con la creación de las grandes organizaciones, la importancia del aspecto externo y la paulatina liberación de la mujer.

La cosmética actual se caracteriza por estar dominada por grandes industrias. Además los últimos avances científicos, médicos y farmacéuticos han sido beneficiosos también para la cosmética.

1.2.6. **Industria Cosmética en el Perú: Yanbal (7.3)**

Hace más de 40 años, el Fundador y Presidente de Yanbal International, Fernando Belmont, creo una compañía de venta directa, dirigido a la mujer latina.

Yanbal International trabaja en la investigación y desarrollo de productos cosméticos y bijouterie. Fabrica productos de tratamiento de rostro, cuidado personal, maquillaje, fragancias y bijouterie para damas y caballeros, que se comercializan de forma exclusiva mediante venta directa por Catálogo a través de Consultoras de Belleza.

Yanbal International es, una de las más exitosas Corporaciones del Perú, en Latinoamérica.

Desde la fundación en 1967, la Corporación Yanbal International se ha expandido a 7 países de América Latina: Bolivia, Colombia, Ecuador, Guatemala, México, Perú y Venezuela; y 1 país en Europa: España. En 1982, nace en Perú con el nombre de Unique.

En Ecuador, Colombia y Perú, hay un total de 5 fábricas de producción que abastecen las demandas de los mercados, cumpliendo con estándares de calidad que lo sitúan entre las mejores marcas del mundo.

En el Centro de Investigación y Desarrollo en Fort Lauderdale-Miami, los perfumistas y profesionales expertos en belleza desarrollan las fórmulas de cada producto. En Nueva York se encuentra el Staff de diseñadoras de joyas, que trabaja a la vanguardia en moda, estilos y tendencias para imponer las más innovadoras colecciones de bijouterie.

Yanbal International está comprometida en ofrecer el mejor producto, la mejor calidad y el mejor servicio. Para ello cuenta con 9 laboratorios fijos (físicoquímico, microbiología, envases y componentes) y 9 laboratorios de línea (sólidos, líquidos, semisólidos) en la Corporación.

Actualmente en las 3 plantas de producción de cosméticos cuentan con la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura. Las Plantas de Ecuador, Colombia y la Planta de Joyería de Perú cuentan con la Certificación ISO 9001:2000, así mismo en las plantas se maneja los sistemas de gestión integrados de Buenas Prácticas de Manufactura, Buenas Prácticas de Laboratorio, Seguridad Salud y Medio Ambiente y Producción más Limpia; para controlar todos los procesos de la Corporación.

Es la primera compañía en el Perú que cuenta con el Módulo QM de Calidad en el Sistema SAP.

La Visión de la organización es: “Ser reconocida como la Corporación Latina de venta directa de productos de belleza más prestigiosa y competitiva, basada en el principio de Prosperidad para Todos”.

La Misión de la organización es: “Elevar el nivel de vida de la mujer y de todos los que forman parte de la familia Yanbal International, ofreciéndoles la mejor oportunidad de desarrollo económico, profesional y personal, con el respaldo de productos de belleza de calidad mundial”

1.3. Composición de un Cosmético (materias primas de un cosmético)

1.3.1. Principio activo

Compuestos de diferente naturaleza (vegetal, mineral, animal, sintético o semisintético), capaces de ejercer una acción definida o de las que se espera un efecto específico.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMETICAS

1.3.2. Excipientes

Es el ingrediente o conjunto de ingredientes en los que se incluyen los principios activos y el resto de los componentes que forman el cosmético.

1.3.3. Conservantes

Tienen la función de prevenir e impedir las alteraciones de los cosméticos.

1.3.4. Perfumes y Colorantes:

Proporcionan color y olor agradable al cosmético aumentando así la atracción del consumidor hacia el cosmético.

En la Tabla 1, se muestra la acción y efectos de las materias primas de un cosmético.

Tabla 1. Acción y efectos de los componentes de un cosmético

Principio activo	Función	Efectos
Carbonato cálcico/óxido de silicio	Desgasta por fricción, elimina las células muertas de la epidermis.	Abrasivo
Lanolinas	Corrige o mejora el estado del cabello	Acondicionador
Triclosan	Retrasa la producción de olores corporales	Desodorante
Carbopol, gomas naturales, alcohol cetílico	Aumentan la viscosidad	Espesante
Metilparaben, propilparaben, butilparaben	Evitan el deterioro del producto por los microorganismos	Conservantes
Vaselinas, aceites, miristato de isopropilo, glicerina	Facilitan el deslizamiento entre dos superficies.	Lubricantes
Mentol	Produce sensación de frescor a la piel	Refrescantes

1.4. Siliconas (7.5)

Las siliconas son polímeros de alto peso molecular en cuya estructura se alternan los elementos silicio y oxígeno n veces. Adicionalmente, los átomos de silicio están sustituidos por grupos orgánicos, principalmente grupos metilo. Por medio de sustituciones de estos grupos metilo se obtienen los polidimetilsiloxanos.

Entre las ventajas de las siliconas destacan:

- ✓ Elevada estabilidad térmica y química.
- ✓ Sensación no pegajosa al producto que las integra.
- ✓ Buenas propiedades de repelencia al agua.
- ✓ Económicas, ya que el efecto deseado se obtiene con bajas proporciones en las fórmulas.


De alto esparcimiento, formando una película muy ligera y permeable hasta una capa más espesa.

Diferentes clases de siliconas según las texturas y los tactos deseados: seco a graso, de suave a pegajoso.

Proporcionan una sensación de suavidad.

Entre las aplicaciones tenemos: Productos de limpieza (jabones líquidos, shower-gels), Emulsiones (desmaquilladoras), Productos de maquillaje.

Tabla 2. Tipos de Silicona

Estructura base	Modificación en la estructura	PDMS		Acción principal	
$\left(\begin{array}{c} R \\ \\ -Si-O- \\ \\ R' \end{array} \right)_n$	R=R' (=CH ₃)	Lineales	Dimeticonas	Emolientes	
		Cíclicas	Δ4 Δ5 Δ6	Volátiles → en desuso Volátiles apotares (ver ficha)	Emolientes
	R=R' o R≠R' (parcialmente =CH ₃)	 R'= R ₂ =-OH R'=-CH ₂ -O-R''' R=alquilo R' o R'' = alquilo lineal R' = grupo iónico (p. ej. las betainas) R' = polímero acrílico R = cad. Alquílica larga R' = polioxietileno SiO ₂ + dimeticona R' = poliglucósido	Fenilmetilpolisiloxanos Dimethiconol Dimethicone copolyol Alquildimethicone copolyol Ceras de silicona PDMS iónicos PDMS aniónicos	Emolientes Aditivos reológicos Emolientes Emulsionantes Tensioactivos Emulsionantes Alquil dimeticonas Alquilo dimeticonas Derivados de meticona PDMS anfóteros PDMS catiónicos PDMS aniónicos	Emolientes Tensioactivos Modificadores reológicos Antiestáticos Tensioactivos Acondicionadores capilares Tensioactivos Moldeador capilar
		Copolímeros acrílicos/dimeticona Resinas de silicona Siliconas reticuladas Siliconas Poliglucósidos de silicona	Emolientes Formadores de película Gelificantes Fijadores de pigmentos Antiespumantes Emulsionantes Detergentes		

1.5. Clasificación de Cosméticos

- ✓ Cosméticos para niños.
- ✓ Cosméticos para el área de los ojos.
- ✓ Cosméticos para la piel.
- ✓ Cosméticos para los labios
- ✓ Cosméticos para el aseo e higiene personal
- ✓ Desodorantes y antitranspirantes.
- ✓ Cosméticos capilares.
- ✓ Cosméticos para las uñas
- ✓ Cosméticos de perfumería
- ✓ Productos para la higiene bucal y dental.
- ✓ Productos para y después del afeitado.
- ✓ Productos para el bronceado, protección solar y autobronceadores.
- ✓ Depilatorios
- ✓ Productos para el blanqueamiento de la piel.



2. CALIDAD - MARCO TEÓRICO

2.1. Calidad(7.6, 7.7)

Se define como "el conjunto de cualidades de una persona o cosa" "Cualidad" es lo que hace que una persona o cosa sea lo que es, por su propiedad, atributo, características, don, virtud, etc.

Existe calidad cuando las necesidades son cubiertas y las esperanzas realizadas; el cliente está satisfecho y está dispuesto a pagar y volver a contratar a la misma organización en otras ocasiones. Llegar a la calidad correcta se trata en primer lugar saber cuáles son las necesidades del cliente y que espera y después realizarlo.

2.2. Aseguramiento de la calidad (7.6, 7.7)

El Aseguramiento de la Calidad consiste en tener y seguir un conjunto de acciones planificadas y sistemáticas, implantadas dentro del Sistema de Calidad de la organización. Estas acciones deben ser demostrables para proporcionar la confianza adecuada (tanto a la propia organización como a los clientes) de que se cumplen los requisitos del Sistema de la Calidad.

2.3. Gestión de la calidad (4.7)

Tiene que ver con la organización interna que ejerce la determinación de los procesos productivos y de las características y cualidades de los productos, es decir es la gerencia o el manejo de los proceso productivos enfocada al mejoramiento continuo.

La NTP-ISO/IEC 17025: 2006, establece como Requisitos de Gestión los siguientes:

- ✓ Organización
- ✓ Sistema de Calidad
- ✓ Control de documentos
- ✓ Revisión de solicitudes, propuestas y contratos
- ✓ Subcontratación de ensayos y calibraciones
- ✓ Adquisición de servicios y suministros

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMETICAS

- ✓ Servicios al cliente
- ✓ Reclamos
- ✓ Control de trabajo no conforme
- ✓ Acción correctiva
- ✓ Acción preventiva
- ✓ Control de registros
- ✓ Auditoría interna
- ✓ Revisiones de gerencia/ dirección

La NTP- ISO/IEC 17025: 2006, establece como Requisitos Técnicos los siguientes:

- ✓ Generalidades
- ✓ Personal
- ✓ Instalaciones y condiciones ambientales
- ✓ Métodos de ensayo y de calibración. Validación de métodos
- ✓ Equipos
- ✓ Rastreabilidad (Trazabilidad) de las mediciones
- ✓ Muestreo
- ✓ Manipulación de las muestras
- ✓ Aseguramiento de la calidad de los ensayos
- ✓ Informe de resultados

2.4. Control de calidad (7.6, 7.7)

Realiza o participa en la caracterización de los nuevos productos en sus diferentes fases de desarrollo y en el establecimiento de las especificaciones de calidad de los mismos. Desarrolla, ejecuta o coordina la ejecución de los métodos de ensayo para determinar las características de calidad de las materias primas, materiales, productos intermedios y productos finales.

Diseña y realiza los estudios de estabilidad de los productos intermedios. Participa en el desarrollo, ejecución y perfeccionamiento del Sistema de Calidad.

La ingeniería industrial, se ocupa del mejoramiento continuo de los procesos productivos en las organizaciones con objetivos de eficiencia y equidad, determina procesos

productivos, formas óptimas de producción y se relaciona mucho con la planeación estratégica de las organizaciones.

2.4.1. Controles de rutina en los cosméticos (7.2)

✓ **Sensoriales**

Características organolépticas de aceptación del producto por el consumidor.

Aspecto

Descripción cualitativa del producto, si es materia prima, producto terminado o intermedio. Se describe diferentes características como apariencia (sólido, líquido, suspensión), forma, color, tamaño, etc. Se realiza mediante simple inspección visual del producto.

Color

Se realiza mediante comparación visual con un patrón establecido, o mediante método espectrofotométrico.

Olor

Se determina mediante la comparación de la muestras versus con un patrón establecido, directamente a través del olfato.

✓ **Fisicoquímicos**

Las características a determinar varían en función de la naturaleza del producto. Por ejemplo en cremas, desodorantes, se realiza el control de pH, viscosidad; en sólidos se realizan ensayos de tamaño de partícula, humedad; en fragancias se realizan ensayos de grado alcohólico, índice de refracción.

✓ **Microbiológicos**

La presencia de agua, y componentes orgánicos en la formulación de cosméticos favorecen el crecimiento de microorganismos. En algunos casos éstos afectan la estructura de los agentes conservantes influenciando en la estabilidad del producto justificando la evaluación microbiológica:

Recuento total de bacterias.

Recuento Total de Hongos y levaduras.

Identificación de Patógenos.

3. MÉTODO ANALÍTICO Y VALIDACIÓN - MARCO TEÓRICO

3.1. Método Analítico(7.8 -7.13)

El método analítico es la forma en que el analista obtiene la información. Debe estar totalmente adaptado a los propósitos requeridos. Por tanto, el analista debe seleccionar un método analítico adecuado y debe identificar todas las posibles fuentes de error que afecten a su comportamiento.

Todos los pasos del método deben ser analizados y validados de forma que se obtengan datos que resulten precisos y veraces.

3.2. Tipos de métodos

- ✓ Método oficial: Método requerido por ley o por una regulación dada por una agencia oficial (EPA, Directivas Europeas, USP)
- ✓ Método de referencia o patrones de consenso: Métodos desarrollados por organismos que utilizan estudios interlaboratorios para validarlos.
- ✓ Método modificado: Método patrón o de referencia modificado para adaptarlo a las condiciones actuales o a otro tipo de muestras.
- ✓ Método rápido: Método para la determinación rápida de un gran número de muestras.
- ✓ Método de rutina: Método utilizado en la práctica diaria. Pueden ser oficiales o de referencia.
- ✓ Método automatizado: Método que emplea equipo automatizado.
- ✓ Método definitivo: Método de elevado nivel científico aplicado en un laboratorio reconocido por su gran calidad.

3.3. Validación de Métodos Analíticos (7.8 - 7.13)

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se establece, por medio de estudios de laboratorio, que los parámetros analíticos del método analítico reúnen los requisitos para las aplicaciones analíticas concebidas (USP 32 NF 27)

3.3.1. **Tipos de validación (7.8 - 7.13)**

a) Validación prospectiva:

Conducida antes de que sea implementado el método analítico.

b) Validación retrospectiva:

Se estudian los resultados producidos lo largo del tiempo, después de implementado el método analítico.

3.3.2. **Parámetros de validación (7.8 -7.17)**

a) Exactitud

La exactitud de un método analítico es la proximidad entre los resultados, obtenidos por ese método y el valor real. La exactitud puede a menudo expresarse como un porcentaje de recuperación, por medio de la valoración de cantidades conocidas agregadas de analito. Representa el grado en que un método analítico se ajusta al valor verdadero para todo propósito práctico.

Determinación: La exactitud de un método analítico puede determinarse mediante la aplicación del método a muestras de valor conocido o mezclas de excipientes a las que se agregan cantidades conocidas del analito, tanto por encima o por debajo del nivel normal previsto. A partir de los resultados, luego se calcula la exactitud como el porcentaje de analito recuperado por medio de la valoración

La exactitud se estudia como dos componentes: la “veracidad” y la “precisión”

El término "exactitud" cuando se aplica a un conjunto de resultados de mediciones implica la combinación de los componentes aleatorios y de un error sistemático común o de un componente del sesgo.

Sesgo: Diferencia entre la esperanza matemática de los resultados de una medición y el valor de referencia aceptado.

El sesgo es un error sistemático total en contraposición al error aleatorio. Puede haber uno o varios componentes de errores sistemáticos que contribuyen al sesgo. Una diferencia sistemática importante en relación al valor de referencia aceptado se refleje en un mayor valor del sesgo.

b) Veracidad

Grado de concordancia existente entre el valor medio obtenido de una serie de resultados y un valor aceptado como referencia

Determinación: Comprobar cuan cercano son los resultados entre el valor real de la muestra y un valor medido.

c) Precisión

Grado de concordancia existente entre los resultados independientes de un ensayo, obtenido en condiciones estipuladas.

Determinación: Comprobar que los valores sean lo más cercano posible a los valores obtenidos en la exactitud.

✓ Repetibilidad

Concordancia entre resultados sucesivos obtenidos con el mismo método sobre materia idéntica sometida al ensayo en las mismas condiciones por el mismo analista.

Determinación: Establecer si los datos que obtiene un analista en el mismo día y con el mismo equipo son repetitivos.

✓ Reproducibilidad

Concordancia entre los resultados individuales obtenidos con el mismo método sobre materia idéntica, sometida al ensayo en condiciones diferentes por ejemplo, entre diferentes analistas.

Determinación: Establecer si los datos que obtienen dos o más analistas en días diferentes son reproducibles.

✓ Precisión Intermedia

Estudia la variabilidad del método efectuando una serie de análisis sobre la misma muestra en las mismas condiciones operativas (por un mismo

analista, con los mismos instrumentos y reactivos; etc.) y en un mismo laboratorio.

d) Especificidad o Selectividad

Capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz

e) Límite de Detección

Es la menor cantidad de un analito en una muestra la cual puede ser detectada pero no necesariamente cuantificada con un valor exacto, y con un nivel aceptable de confianza de que dicha concentración es mayor que el blanco.

f) Límite de Cuantificación

Es la concentración mínima que puede determinarse con un nivel aceptable de exactitud y precisión (EURACHEM). Se establece utilizando una muestra o material de referencia apropiado. Normalmente corresponde al punto inferior de la curva de calibración (excluido el blanco). No debe determinarse por extrapolación.

g) Linealidad

Es la relación entre la concentración de analito y respuesta del método. Esta relación denominada comúnmente curva patrón o curva de calibración.

Determinación: Comprobar que el estudio de validación genera resultados directamente proporcionales.

h) Rango de trabajo

Es el intervalo entre las más alta y más baja concentración del analito de la muestra, para lo cual se ha demostrado que el método analítico tienen un nivel apropiado de precisión, veracidad y/o linealidad.

i) Sensibilidad

Es el cambio en la respuesta de un instrumento de medida dividido por el cambio correspondiente en el estímulo.

j) Robustez

Es la medida de su capacidad de permanecer inalterado por variaciones pequeñas pero deliberadas en los parámetros del método y proporciona una indicación de su confiabilidad durante su uso normal.

k) Incertidumbre

Parámetro asociado al resultado de una medición, que caracteriza la dispersión de los valores que podrían ser razonablemente atribuido al mensurando o estimación que caracteriza el intervalo de valores en el que se sitúa, generalmente con una alta probabilidad dada, el valor verdadero de la magnitud medida.

NOTA: La incertidumbre de una medida incluye, en general, varias componentes. Algunas pueden estimarse a partir de la distribución estadística de los resultados de series de medición, y pueden caracterizarse por la desviación típica muestral.

3.3.3. Categorías de métodos de analíticos (7.29)

Los métodos analíticos descritos en la farmacopea USP, varían desde determinaciones analíticas altamente exigentes a la evaluación subjetiva de ciertos atributos. Considerando esta variedad en las valoraciones, es lógico que diferentes métodos analíticos requieran diferentes esquemas de validación. Estas categorías son las siguientes

CATEGORIA I: Los métodos analíticos para la cuantificación de los componentes mayoritarios de las materias primas o principios activos (incluyendo preservantes) en productos farmacéuticos terminados, se encuentran bajo la Categoría I.

CATEGORIA II: Los métodos analíticos para la determinación de impurezas en las materias primas o productos de degradación en los productos farmacéuticos terminados, se encuentran bajo la Categoría II. Estos métodos incluyen valoraciones cuantitativas y pruebas de límite.

CATEGORIA III: Los métodos analíticos para la determinación de las características de desempeño (por ejemplo, disolución, liberación de drogas, pH, viscosidad, etc.)

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMÉTICAS

Para cada categoría, se necesita diferente información analítica. En la Tabla 3, se enumeran los parámetros de validación que normalmente se requieren para cada una de estas categorías.

La validez de un método analítico puede comprobarse sólo mediante estudios de laboratorio. En consecuencia, la documentación de tales estudios es un requisito básico para determinar si un método es apropiado para la aplicación por la cual fue concebido.

Tabla 3. Parámetros de validación requeridos según el tipo de método analítico.

Parámetro de Desempeño Analítico	Categoría I	Prueba Categoría II		Categoría III
		Cuantitativo	Límite	
Exactitud	Sí	Sí	*	*
Precisión	Sí	Sí	No	Sí
Especificidad	Sí	Sí	Sí	*
Límite de Detección	No	No	Sí	*
Límite de Cuantificación	No	Sí	No	*
Linealidad	Sí	Sí	No	*
Rango	Sí	Sí	*	*

*Puede requerirse, según la naturaleza del ensayo.

3.3.4. Protocolo de validación de métodos analíticos (7.8 – 7.16)

Documento que describe como se realizará la validación, incluyendo parámetros de validación, características del producto, equipo, y criterios de decisión para tomar el resultado de una prueba aceptable.

Incluye:

- ✓ Declaración de objetivo y alcance.
- ✓ Responsabilidades.
- ✓ Método de ensayo documentado.
- ✓ Equipos, instrumentos y materiales.
- ✓ Procedimiento para los experimentos para cada parámetro.
- ✓ Análisis estadístico.
- ✓ Criterio de aceptación para cada parámetro de validación

Figura 1. Factores que se deben controlar antes de la validación de un método



3.3.5. Calificación de equipos e instrumentos de medición (7.8)

a) Calificación de Diseño (DQ)

Verificación documentada de que el diseño propuesto para un equipo o sistema es adecuado para el propósito intencionado.

b) Calificación de Instalación (IQ):

Verificación documentada de que el equipo o sistema instalados, cumplen con el diseño aprobado, con las recomendaciones del fabricante y/o los requerimientos del usuario.

c) Calificación Operacional (OQ):

Verificación documentada de que el equipo o sistema instalados funcionan en la forma esperada y operan satisfactoriamente sobre los rangos de operación para la que han sido diseñados.

d) Calificación de Desempeño (PQ):

Verificación documentada de que el equipo y los sistemas auxiliares, al conectarlos, operan efectivamente y reproduciblemente bajo condiciones normales de operación y bajo condiciones límite de operación.

e) Calibración:

Comparación de un estándar de medida o instrumento de exactitud con otro estándar o instrumento para detectar, reportar, correlaciones, y/o eliminar por ajuste cualquier variación en la exactitud del instrumento que está siendo comparado.

3.3.6. Importancia de la validación de métodos analíticos (7.8 – 7.13)

Se requieren métodos analíticos fiables para cumplir con las normativas nacionales e internacionales en todas las áreas de análisis. Por lo tanto, está admitido internacionalmente que un laboratorio deba tomar las medidas pertinentes para asegurarse de que es capaz de producir, y de que produce efectivamente, datos con el nivel necesario de calidad. Dichas medidas comprenden:

- ✓ Utilización de métodos analíticos validados
- ✓ Utilización de procedimientos internos de control de calidad
- ✓ Participación en ensayos de aptitud; y
- ✓ Obtención de la acreditación según una norma internacional, habitualmente ISO/IEC 17025.

En algunos sectores, y en particular en el análisis de los cosméticos, la necesidad de utilizar métodos “totalmente validados” está estipulada por la legislación. A nivel Nacional el ente regulador de Cosméticos es la Dirección de General de Drogas y medicamentos (Digemid), quien establece en el Capítulo 3, artículo 6 inciso b y c del Manual de BPM (Anexo 1).

Así mismo como exportadores de cosméticos se requiere cumplir la Normativa establecida en los países donde es comercializado los productos.

3.4. Normativas sobre validación de métodos analíticos (7.7 -7.17, 7.29)

Se han elaborado varios protocolos y directrices de validación de métodos e incertidumbres, principalmente por parte de AOAC INTERNATIONAL, la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y en documentos del Eurachem.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMETICAS

- ✓ El manual de estadística de la AOAC, recomienda llevar a cabo estudios en un solo laboratorio antes de realizar ensayos colectivos.
- ✓ El texto y la metodología de la ICH, que prescriben los requisitos mínimos del estudio de validación para las pruebas utilizadas para presentación de medicamentos para su aprobación.
- ✓ La adecuación al propósito de los métodos analíticos: guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados (1998).
- ✓ Cuantificación de la incertidumbre en las mediciones analíticas (2000).

Los métodos analíticos para la evaluación de los niveles de calidad de productos farmacéuticos están sujetos a diversos requisitos. De acuerdo a la Sección 501 del Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, las pruebas y las especificaciones de las monografías de la USP/NF constituyen normas legales. La misma que rige en segundo plano para los productos cosméticos, según el Manual de BPM.

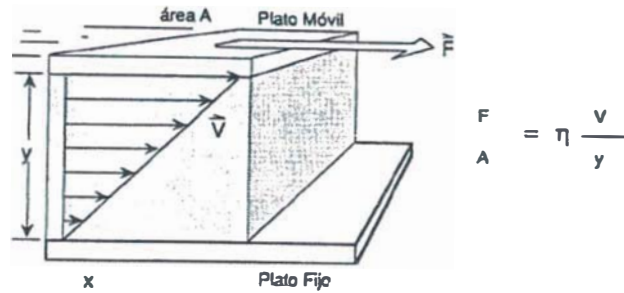
Los reglamentos del Current Good Manufacturing Practice [21 CFR 211.194(a)] requieren que los métodos analíticos, empleados para evaluar el cumplimiento de los productos farmacéuticos a las especificaciones establecidas, deben cumplir normas apropiadas de exactitud y confiabilidad. Sin embargo, según estos reglamentos [21 CFR 211.194(a) (2)], no es necesario que los usuarios de los métodos analíticos descritos en la USP y el NF validen la exactitud y confiabilidad de los mismos, deben solamente comprobar su aptitud bajo las condiciones concretas de uso.

En consecuencia, es esencial que, dado el carácter legal de las normas USP-NF, las propuestas para adoptar nuevos métodos analíticos o revisión de los ya existentes, sean respaldadas por suficientes datos de laboratorio que documenten la validez de estos métodos analíticos.

3.5. Viscosidad (7.27 , 7.28)

La viscosidad es la propiedad que caracteriza la resistencia de un fluido a desplazarse. Se define la viscosidad a partir de un caso simple en el cual un fluido se ubica entre dos láminas paralelas distantes de "y" (figura 3). Una de las láminas se mantiene fija, mientras que la otra se pone en movimiento (paralelamente a la primera) al aplicarse una fuerza F. Siendo "V" la velocidad de la lámina y "A" el área correspondiente se obtiene la relación:

Figura 3. Viscosidad de un fluido



3.5.1. Viscosímetro

El Viscosímetro Brookfield DV-II+Pro mide la viscosidad de fluidos a determinados "shear rates" (esfuerzos de corte).

Condiciones óptimas para medir la viscosidad

- ✓ Calibración del viscosímetro
- ✓ Selección de la aguja y velocidad
- ✓ Tiempo de medición
- ✓ Envase de medición

Figura 4. Viscosímetro Brookfield



3.5.2. Importancia de la viscosidad

La posibilidad de determinar las propiedades de fluidez de las materias primas y de los productos cosméticos es importante para satisfacer los requerimientos prácticos y estéticos. La demanda de lo que hay que medir y la interpretación de los resultados requiere que se considere la aplicación del producto y como debe comportarse este antes, durante y después de su uso.

Para el consumidor medio, el flujo de los cosméticos puede no ser apreciable; sin embargo, es probable que sea muy consciente de la falta del tipo de flujo que espera, por ejemplo si una loción para manos no fluye fácilmente, si una barra de labios no se transfiere suavemente a los labios, si un shampoo no se puede mantener momentáneamente en la mano.

La importancia de medir la viscosidad de las materias primas utilizadas en los productos cosméticos y de la confiabilidad del resultado de ésta medición; mediante la validación del método analítico. Permite asegurar el comportamiento del cosmético antes, durante y después de su uso; de esta manera satisfacer los requerimientos prácticos y estéticos de los clientes

3.5.3. Determinación de las Tolerancias de Viscosímetros Brookfield

El cálculo de la tolerancia de los viscosímetros depende del modelo del equipo, de la velocidad, de la aguja utilizada y del estándar utilizado. Se calcula mediante la siguiente ecuación: **Tolerancia = T1+ T2.**

Donde:

T1: La tolerancia por el estándar = al 1% del valor central del estándar.

T2: La tolerancia por el equipo, aguja y velocidad = al 1% del Rango máximo de lectura:

El rango máximo de lectura se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Rango máximo de lectura} = \text{TK} \times \text{SMC} \times \frac{1000}{\text{RPM}}$$

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMETICAS

Donde:

SMC: Constante que depende del tipo de aguja

TK: Factor que depende del modelo del equipo

RPM: La velocidad seleccionada.

En la Tabla 4 se muestran las tolerancias de muestras de viscosidad

Donde:

SMC: Constante que depende del tipo de aguja

TK: Factor que depende del modelo del equipo

RPM: La velocidad seleccionada.

En la Tabla 4 se muestran las tolerancias de muestras de viscosidad

Tabla 4. Tolerancias de muestras de viscosidad

Modelo	TK (modelo del equipo)	Aguja	SMC (aguja)	Velocidad (RPM)	Rango máximo de Lectura	Tolerancia por el Equipo, aguja y velocidad (%Rango de Lectura)	Valor del estándar o muestra	Tolerancia del estándar	Tolerancia Total	Viscosidad mínima (cP)	Viscosidad Máxima (cP)
LVDV-II+ pro	0,09373	2	32	60	50,0	0,5	482	4,8	5,3	477	487
LVDV-II+ pro	0,09373	2	32	30	100,0	1,0	960	9,6	10,6	949	971
LVDV-II+ pro	0,09373	2	32	3	999,8	10,0	4840	48,4	58,4	4782	4898
LVDV-II+ pro	0,09373	4	640	12	4998,9	50,0	30080	300,8	350,8	29729	30431
LVDV-II+ pro	0,09373	4	640	5	11997,4	119,97	103680	1036,8	1156,8	102523	104837
LVDV-II+ pro	0,09373	4	640	30	1999,6	20,0	7238	72,38	92,4	7146	7330

4. ANALISIS ESTADÍSTICO PARA LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS - MARCO TEÓRICO

4.1. P-value ó P-valor (7.19- 7.26)

Es la probabilidad de que la hipótesis nula (H_0) sea cierta.

Se rechaza la hipótesis nula si el P-value (p), es menor o igual al nivel de significación adoptado por el experimentador. Es decir; la decisión se da de acuerdo a la regla siguiente:

Si $p > \alpha$, aceptar H_0

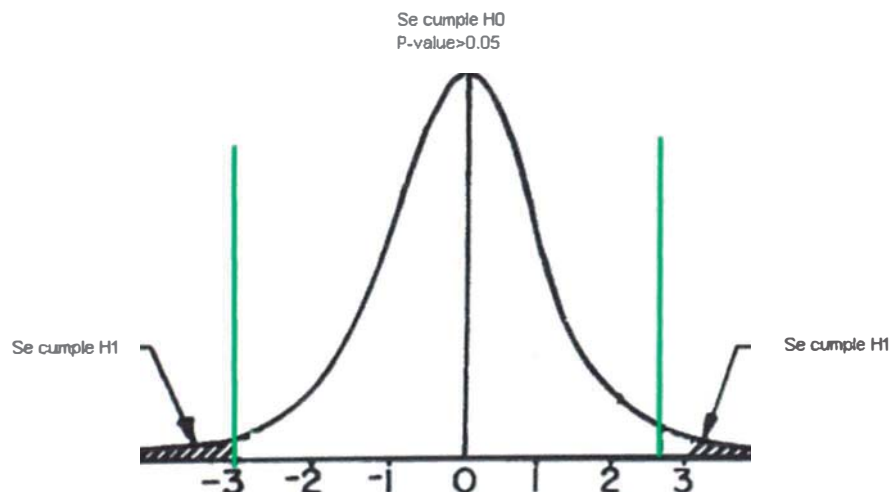
Si $p \leq \alpha$, aceptar H_1

Al ser una probabilidad, se cumple que:

$$0 \leq \text{P-value} \leq 1$$

En la figura 2, se muestra las regiones donde se cumple la hipótesis nula (H_0) y la hipótesis alternativa (H_1) para un nivel de confianza del 95% o nivel de significancia del 5%.

Figura 2. P-value al 5% de significancia



4.2. Estimación del tipo de distribución de los datos

Los datos se agrupan y se verifica el tipo de distribución del conjunto mediante el Test de Anderson-Darling, descrito en el “graphical summary” o Normality test en MINITAB; y se aplican los Criterios de Decisión mostrados en la Tabla 5.

Tabla 5. Criterio de Decisión para la Verificación de la Normalidad de los Datos

Test	Nivel de Significancia (α)	Criterio de Decisión	Decisión
Anderson - Darling	0.05 (95% de confianza)	$P > 0.05$	H_0 = Datos siguen Distribución Normal
		$P \leq 0.05$	H_1 = Datos siguen Distribución No Normal

4.3. Evaluación de datos consistentes

Todos los datos se evalúan mediante el Test Z (score o robusto), se toma los Criterios de Decisión de la Tabla 6:

Z-score: Si la distribución es normal, se determina utilizando la media y la desviación estándar.

Z robusto: Si la distribución es no normal, se determina utilizando la mediana y MADe (desviación de medianas).

Se define una puntuación Z para cada resultado como el cociente entre $(x_i - x_M)$ ó $(x_i - X)$ dividido por la desviación estándar S ó Sz.

$$Z = \frac{(x_i - X)}{S} \quad \text{Distribución Normal}$$

$$Z_s = \frac{(x_i - x_M)}{S_z} \quad \text{Distribución No Normal}$$

Donde:

x_i : resultado individual.

X: Valor de la media de los resultados.

S: desviación estándar de los resultados.

x_M = Mediana de los resultados.

S_z = MADe, mediana absoluta de medianas multiplicada por el factor 1.483.

$$\text{MADe} = \text{mediana} (|x_i - \text{mediana}(x_i)|) \times 1.483$$

Tabla 6. Criterio de Decisión para la Determinación de Datos Consistentes

Test	Nivel de Significación	Zi	Criterio de Decisión	Decisión
Z	$\alpha = 0.05$ (95% de confianza)	Zi	$ Z_i \leq 2$ $2 < Z_i \leq 3$ $3 < Z_i $	Satisfactorio Cuestionable Atípico

4.4. Evaluación de la distribución de los datos consistentes

A los datos consistentes aplicar el Test de Anderson – Darling y aplicar los Criterios de Decisión mostrados en la Tabla 5.

4.5. Verificación de la igualdad de precisión

Verificar la igualdad de precisión aplicando los Criterios de Decisión mostrados en la Tabla 7.

Tabla 7. Criterio de Decisión para la verificación de igualdad de precisión

Tipo de distribución	Test	Criterio de decisión	Decisión
Normales	F (para 2 grupos)	$P \geq 0.05$	H_0 : No existe diferencia significativa en la precisión
	Barlette's (más de 2 grupos)	$P < 0.05$	H_1 : Existe diferencia significativa en la precisión
No Normales	Levene's (más de 1 grupo)	$P \geq 0.05$	H_0 : No existe diferencia significativa en la precisión
		$P < 0.05$	H_1 : Existe diferencia significativa en la precisión

Si existe diferencia significativa en la precisión; no evaluar la verificación de igualdad de tendencia central.

4.6. Verificación de la igualdad del valor de tendencia central

Con los datos consistentes determinar la igualdad de tendencia central aplicando los Criterios de Decisión mostrados en la Tabla 8.

Tabla 8. Criterio de Decisión para la verificación de igualdad de tendencia central

Tipo de distribución	Test	Criterio de decisión	Decisión
Normal (Media)	T-Student (Prueba de diferencias de medias)	P-Value > 0.05	H ₀ : No existe diferencias significativas en tendencia central
		P-Value ≤ 0.05	H ₁ : Existe diferencias significativas en tendencia central
No Normal (Mediana)	Wilcoxon (2 ó más grupos)	P-Value > 0.05	H ₀ : No existe diferencias significativas en tendencia central
	Mann-Whitney (2 grupos)	P-Value ≤ 0.05	H ₁ : Existe diferencias significativas en tendencia central

4.7. Repetibilidad y Reproducibilidad

Aplicar las ecuaciones para determinar los valores de repetibilidad y reproducibilidad:

$$T_1 = \sum n_i Y_i$$

$$T_2 = \sum n_i Y_i^2$$

$$T_3 = \sum n_i$$

$$T_4 = \sum n_i^2$$

$$T_5 = \sum (n_i - 1) S_i^2$$

$$S_r^2 = \frac{T_5}{T_3 - p}$$

$$S_i^2 = \left[\frac{T_2 T_3 - T_1^2}{T_3(p - 1)} - S_r^2 \right] \left[\frac{T_3(p - 1)}{T_3^2 - T_4} \right]$$

$$S_R^2 = S_L^2 + S_r^2$$

Donde:

n_i : Número de datos

Y_i : tendencia central como media o mediana

S_i : Variabilidad como desviación estándar o Made

S_r : Valor de Repetibilidad

S_L : variabilidad de Laboratorio

S_R : Valor de Reproducibilidad

4.8. Incertidumbre (I):

Realizar una primera estimación de la incertidumbre con el valor de reproducibilidad (SR), al 95% de confianza, mediante la siguiente ecuación:

$$I = 2 \times S_R$$

4.9. Puntaje de desempeño (7.21, 7.22)

El porcentaje unilateral aceptado como satisfactorio debe ser $\geq 90\%$.

4.10. Criterios de Aceptación y Mecanismos de Control de Calidad del Método

En función a los resultados obtenidos determinar los mecanismos de control mostrados en la Tabla 9 solo si los resultados son consistentes con la realidad de la organización.

Tabla 9. Mecanismos de Control de Calidad del Método

Criterio	Mecanismo	Parámetro	Frecuencia	Se Acepta el valor obtenido:
Precisión	Repetibilidad	duplicado	Sr	Establecer para cada método Si la diferencia de los duplicados Es menor que $2.8S_r$
	Reproducibilidad	interanalista	S _R	Establecer para cada método Si la diferencia Entre los resultados de los analistas es menor que $2.8S_R$

5. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE LA VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMÉTICAS

5.1. Alcance

Aplica a muestras que requieran medida de la viscosidad.

Para el efecto de la validación se selecciona las siguientes muestras de trabajo en las cuales se aplica el método analítico:

- Muestra: 11004060 Silicona líquida
- Material de Referencia Certificado Brookfield aprox. 482 cP, 960 cP, 4840 cP, 30080 cP, 103680 cP.

5.2. Acciones previas

Se elabora el Protocolo de Validación, donde se describe paso a paso como realizar este proceso, con el fin de evitar errores sistemáticos.

Luego se realiza la capacitación del método analítico y una evaluación teórica para garantizar que los analistas comprendan los factores críticos que afectan los resultados y minimizar la existencia de variabilidad sistemática significativa.

5.3. Procedimiento analítico (7.16 – 7.26)

5.3.1. **Principio del método:** Consiste en la medición del torque necesario para compensar la resistencia al movimiento inducido en una aguja sumergida en el fluido cuya viscosidad se quiere determinar.

5.3.2. Equipos, Instrumentos y Materiales

- a) Baño de agua a $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (calibrado y verificado).
- b) Viscosímetro Brookfield LV (calibrado y verificado).
- c) Aguja "N°2.
- d) Termómetro con precisión de 0.1°C , calibrado.
- e) Materiales de referencia de Viscosidad Brookfield, con valor nominal según el modelo: LV y RV: aprox. 482 cP, 960 cP, 4840 cP, 30080 cP, 103680 cP.
- f) Papel toalla.
- g) Espátula de plástico.

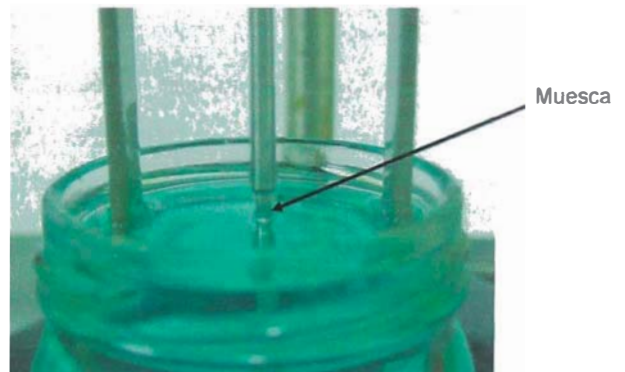
- h) Frascos de aprox. 220 ml (Catalogo Fisher 02-911-456) o equivalente.
- i) Alcohol al 70%.

5.3.3. Preparación de la muestra

- a) Se toma la muestra 11004060, de la parte inferior y superior del envase de la materia prima.
- b) Se coloca la muestra en frascos de 220 ml hasta la marca; se tapa, identifica.
- c) Se deja en reposo durante 7 días antes de la medición.
- d) Se observa que la muestra no tenga burbujas de aire.
- e) Se coloca durante 30 minutos en el baño de agua a $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ la muestra, agujas y los materiales de referencia para asegurar que la temperatura sea la misma en toda la muestra.
- f) Se verifica si la temperatura de la muestra es $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, se introduce el termómetro cerca a la pared del frasco, sin tocarla.
- g) Si la temperatura esta fuera del rango, se coloca la muestra en el baño hasta alcanzar la temperatura de $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Una vez alcanzada la temperatura, se retira del baño, y se mide inmediatamente, según lo descrito en el punto 5.3.4.

5.3.4. Acciones Operativas

- a) Se selecciona el viscosímetro LV, aguja: 2, velocidad: 3RPM.
- b) Se selecciona en el display del equipo la aguja, velocidad requerida; según el Anexo 2.
- c) Se selecciona el tiempo de medida 1 minuto.
- d) Se introduce el termómetro, cerca de las paredes del frasco, antes de introducir la aguja.
- e) Se introduce la aguja en la muestra por el mismo lugar donde se introduce el termómetro (ver posición 1), formando un ángulo de aproximadamente 45° para evitar que queden burbujas en la parte inferior, una vez dentro de



la muestra se desplaza la aguja hasta el centro de tal manera que la aguja forme un ángulo de 90° con el nivel de la muestra (ver posición 2).

Nota: No se debe introducir la aguja verticalmente, ni rápidamente.

- f) Se sostiene cuidadosamente el fijador de aguja y se coloca la aguja girando en sentido de las manecillas del reloj hasta el tope. Se introduce la aguja hasta que el nivel de la muestra coincida con la muesca de la aguja (ver figura).
- g) Se verifica el nivel del viscosímetro.
- h) Se realiza la lectura.
- i) Se desplaza el cabezal del equipo hacia arriba y se retira el frasco que contiene la muestra.
- j) Se retira la aguja, sosteniendo firme y cuidadosamente el fijador de aguja y se gira la aguja en sentido inverso de las manecillas del reloj.
- k) Se limpia cuidadosamente con papel toalla humedecido en alcohol al 70% la aguja y el protector de aguja (en caso se trabaje con este).
- l) Se seca con papel toalla.

5.4. Organización y Diseño de la Validación

5.4.1. Veracidad

- ✓ Objetivo: 4840cP \pm 58.4cP (1%: efecto equipo, aguja y velocidad + 1%: efecto muestra) a 25°C \pm 1°C.
- ✓ Desarrollo práctico: Un mismo analista, realiza 10 mediciones de la viscosidad del estándar de 4840cP a 25°C \pm 1°C.

5.4.2. Precisión intermedia (variable tiempo)

- ✓ Objetivo para la precisión: (1%: efecto equipo, aguja y velocidad + 1%: efecto muestra) al 95% de confianza
- ✓ Un mismo analista, realiza 10 mediciones de la viscosidad de la muestra 11004060 a 25°C \pm 1°C, día 1.
- ✓ Un mismo analista, realiza 10 mediciones de la viscosidad de la muestra 11004060 a 25°C \pm 1°C, día 8.
- ✓ Un mismo analista, realiza 10 mediciones de la viscosidad de la muestra 11004060 a 25°C \pm 1°C, día 15

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMETICAS

Un mismo analista, realiza 10 mediciones de la viscosidad de la muestra 11004060 a $25^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$, día 22.

- ✓ Un mismo analista, realiza 10 mediciones de la viscosidad de la muestra 11004060 a $25^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$, día 29.

5.4.3. Precisión interlaboratorios

Participan analistas de los laboratorios de Ecuador, Perú y Colombia

- ✓ Objetivo para la precisión: (1%: efecto equipo, aguja y velocidad + 1%: efecto muestra) al 95% de confianza
- ✓ Para la comparación interlaboratorios se utiliza como muestra de referencia, una materia prima cosmética codificada como 11004060 (Anexo 3), a $25^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$, de comportamiento newtoniano; de bajo costo (para hacer eficiente el proceso, ya que se emplea gran cantidad de muestra en las repeticiones); de lectura de viscosidad directa (es decir, no requiera preparar previamente la muestra) y que sea estable.
- ✓ Cada analista realiza 10 mediciones de viscosidad de la muestra 11004060, utilizan instrumentos calibrados y verificados (ver Anexo 4) con materiales de referencia certificados, las mediciones se realiza bajo un ambiente de condiciones controladas de temperatura y humedad relativa, para tener como única variable al Analista.

5.4.4. Rango

Un mismo analista, realiza 10 mediciones de la viscosidad de los materiales de referencia de aprox. 482 cP, 960 cP, 4840 cP, 30080 cP, 103680 cP. a $25^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$, siguiendo el procedimiento analítico.

5.5. Análisis de datos

Todos los datos se procesaron mediante el software Minitab y excell, con un nivel de confianza del 95%.

5.5.1. Veracidad

- ✓ **Objetivo:** 4840cP \pm 58.4cP a 25°C \pm 1°C.
- ✓ **Distribución de los datos**
 - Hipótesis Nula (H_0)= Los datos siguen una distribución normal.
 - Hipótesis Alternativa (H_1)= Los datos siguen una distribución no normal.
 - Nivel de confianza: 95%.
 - Test de Anderson- Darling

Tabla 10. Datos para la Evaluación de la Veracidad del Método

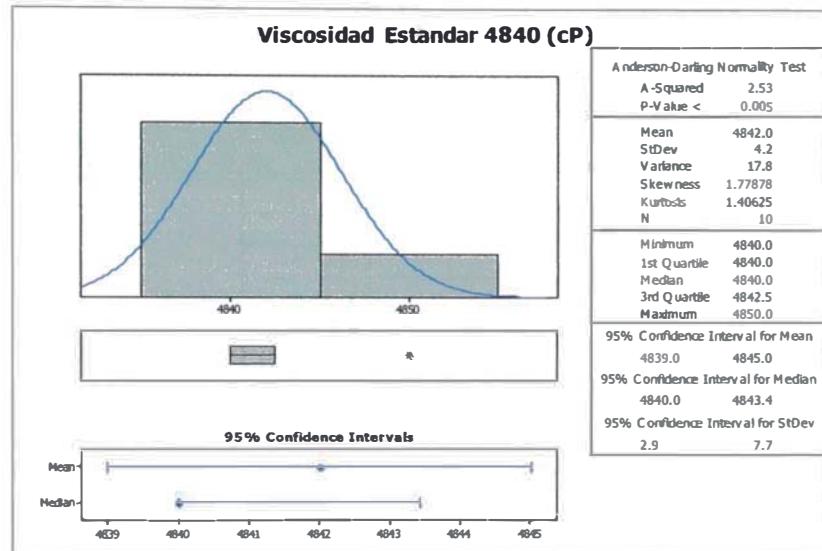
Equipo: Viscosímetro LCC-41
Aguja, velocidad 2, 3
Serie de equipo: RTP 6519991
Analista: P. Fantappie
Fecha: 14/05/2009

Objetivo: 4840cP± 58.4 cP			
Nº	Viscosidad (xi) cP	Temperatura °C	Mediana (Me- xi)
1	4850	24,80	-10
2	4840	24,80	0
3	4840	24,80	0
4	4840	24,80	0
5	4840	24,80	0
6	4850	24,80	-10
7	4840	24,70	0
8	4840	24,70	0
9	4840	24,70	0
10	4840	24,70	0
Me (mediana de xi)	4840	25	0
Sesgo	0		
Made	0		

Condiciones Ambientales		
	Inicial	Final
%Humedad	43%	48%
Temperatura (°C)	22,6	22,1

Con los datos de viscosidad del material de referencia mostrados en la Tabla 10, se aplica el Test de Normalidad de Anderson-Darling:

Figura 5. Distribución de datos del Estándar de 4840cP



Discusión de Resultados: De la figura 5, se observa que el P-value $<0.005 < 0.05$; por lo tanto se cumple la hipótesis alternativa: $H_1 =$ Los datos siguen una distribución no normal, al 95% de confianza.

La medida de tendencia central está dado por la mediana = 4840cP; con un intervalo de confianza = 4840.0cP - 4943.4cP.

El sesgo = 0; sin embargo existe un dato de 4850cP; que se encuentra dentro de lo esperado para el material de referencia empleado: $4840cP \pm 58.4cP$

La medida de la dispersión de los datos esta dado por el Made = 0, tal como se observa en la Tabla 10.

5.5.2. Precisión intermedia

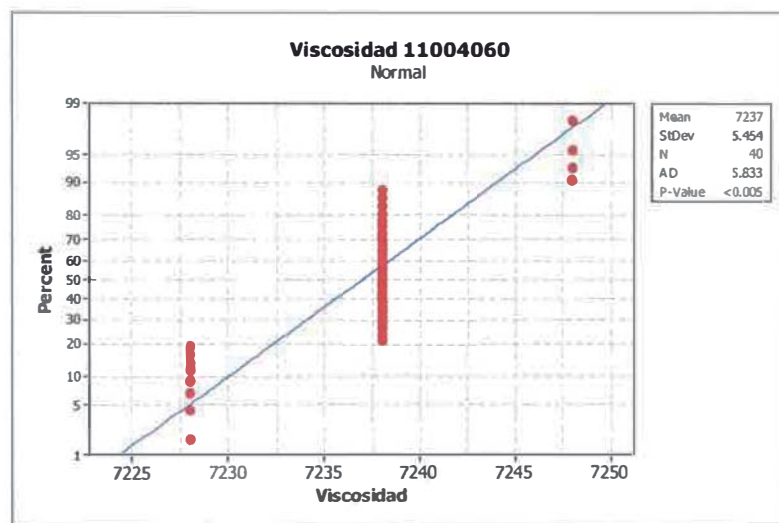
Tabla 11. Precisión intermedia variable: tiempo

Equipo:	Viscosímetro LCC-41	
Aguja,	4,	
velocidad	30	
Serie de equipo:	RTP 6519991	
Analista:	P. Fantappie	
7238cP±92.4cP		
Día	Viscosidad cP	Temperatura °C
8	7238	24,8
	7228	24,8
	7238	24,8
	7238	24,8
	7248	24,8
	7238	24,8
	7238	24,7
	7228	24,7
	7238	24,7
15	7228	24,8
	7248	24,8
	7228	24,8
	7238	24,8
	7238	24,8
	7238	24,8
	7238	24,7
	7238	24,7
	7238	24,7
22	7238	24,8
	7248	24,8
	7228	24,8
	7228	24,8
	7238	24,8
	7238	24,8
	7238	24,7
	7238	24,7
	7238	24,7
29	7238	24,8
	7238	24,8
	7238	24,8
	7238	24,8
	7238	24,8
	7248	24,8
	7238	24,7
	7228	24,7
	7228	24,7
7238	24,7	
Mediana	7238	
Condiciones Ambientales		
	Inicial	Final
%Humedad	48%	45%
Temperatura (°C)	21,4	22,5

✓ **Distribución de los datos:** De los datos de la Tabla 11, se verifica la distribución de los datos:

- H_0 = Los datos siguen una distribución normal.
- H_1 = Los datos siguen una distribución no normal.
- Nivel de confianza: 95%.
- Test de Anderson-Darling

Figura 6. Distribución de los datos- Test de Anderson- Darling

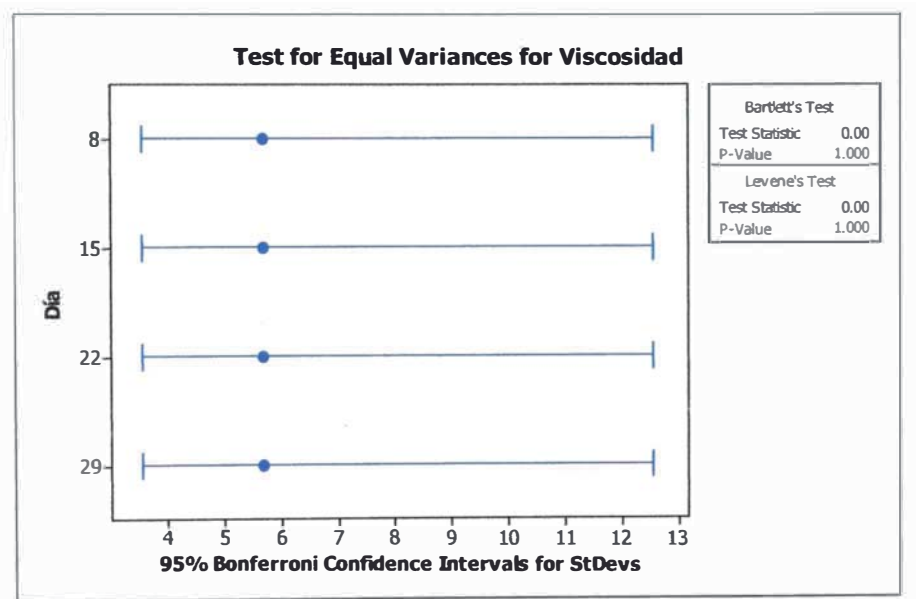


Discusión de Resultados: De la figura 6, se observa que el P-value $<0.005 < 0.05$; por lo tanto se cumple la hipótesis alternativa: H_1 = Los datos siguen una distribución no normal, al 95% de confianza.

✓ **Verificación de la precisión:** De los datos de la Tabla 11, se verifica la igualdad de precisión:

- H_0 = No existe diferencia significativa en la precisión.
- H_1 = Existe diferencia significativa en la precisión.
- Nivel de confianza: 95%.
- Test de Levene's.

Figura 7. Verificación de la igualdad de precisión



Discusión de Resultados: De la figura 7, se observa que el P-value = 1.00 > 0.05; por lo tanto se cumple la hipótesis nula: H_0 = No existe diferencia significativa en la precisión del método ejecutado en diferentes días, al 95% de confianza.

✓ **Verificación de la igualdad de tendencia central:** De los datos de la Tabla 11, se verifica la igualdad de tendencia central.

- H_0 = No existe diferencia significativa en tendencia central.
- H_1 = Existe diferencia significativa en tendencia central.
- Nivel de confianza: 95%.
- Test de Wilcoxon.

Figura 8. Verificación de la igualdad de tendencia central

Wilcoxon Signed Rank Test: Viscosidad					
Test of median = 7238 versus median not = 7238					
	N	for	Wilcoxon	P	Estimated
	N	Test	Statistic		Median
Viscosidad	40	12	26.0	0.327	7238

Discusión de Resultados: De la figura 8, se observa que el P-value = 0.327 > 0.05; por lo tanto se cumple la hipótesis nula: H_0 = No existe diferencia significativa en tendencia central del método ejecutado en diferentes días, al 95% de confianza.

De los valores de P-value obtenidos en la figura 7 y figura 8, se concluye que no existe diferencia significativa en la veracidad, precisión y exactitud en diferentes días; debido a que el P-value obtenido > 0.05 en ambos test.

5.5.3. Veracidad y Precisión en el rango de uso

Tabla 12. Resultados de los materiales de referencia

Equipo: Viscosímetro LCC-41					
Aguja, velocidad 2,60					
Serie de equipo: RTP 6519991					
Analista: P. Fantappie		Equipo: LCC-41			
Fecha: 14/05/2009		Aguja, velocidad 2, 3			
482cP± 5.5cP			4840± 58.4cP		
Nº	Viscosidad cP	Temperatura °C	Nº	Viscosidad cP	Temperatura °C
1	477	24,80	1	4860	24,80
2	480	24,80	2	4896	24,80
3	481	24,80	3	4896	24,80
4	479	24,80	4	4799	24,80
5	485	24,80	5	4819	24,80
6	477	24,80	6	4789	24,80
7	480	24,70	7	4879	24,70
8	481	24,70	8	4860	24,70
9	479	24,70	9	4860	24,70
10	485	24,70	10	4860	24,70
Mediana		480	Mediana		4860
Sesgo		2	Sesgo		-20
Equipo: LCC-41		Equipo: LCC-41			
Aguja, velocidad 2, 30		Aguja, velocidad 4,12			
960cP± 10.6cP			30080cP± 350.8cP		
Nº	Viscosidad cP	Temperatura °C	Nº	Viscosidad cP	Temperatura °C
1	966,8	24,80	1	29794	24,80
2	959,8	24,80	2	29894	24,80
3	964,8	24,80	3	30144	24,80
4	958,8	24,80	4	29744	24,80
5	953,8	24,80	5	30144	24,80
6	961,8	24,80	6	30244	24,80
7	953,8	24,70	7	29894	24,70
8	963,8	24,70	8	30344	24,70
9	960,0	24,70	9	29294	24,70
10	959,8	24,70	10	30094	24,70
Mediana		960	Mediana		29994
Sesgo.		0	Sesgo		86
Equipo: LCC-41		Equipo: LCC-41			
Aguja, velocidad 4,5		Aguja, velocidad 4,5			
103680cP± 1156.8cP					
Nº	Viscosidad cP	Temperatura °C			
1	103000,0	24,80			
2	104000,0	24,80			
3	104000,0	24,80			
4	104000,0	24,80			
5	104000,0	24,80			
6	103000,0	24,80			
7	103000,0	24,70			
8	103000,0	24,70			
9	103000,0	24,70			
10	102000,0	24,70			
Mediana		103000,00			
Sesgo		680			

Discusión de Resultados: De la Tabla 12, se observa que se cumple la veracidad y precisión del método con diferentes materiales de referencia, la variabilidad obtenida dado por el sesgo es menor al objetivo para cada material de referencia respectivamente, al 95% de confianza.

5.5.4. Comparación interlaboratorio

Objetivo para la veracidad y precisión: 7238cP ± 92.4cP al 95% de confianza.

Primero se verifica el tipo de distribución de los datos mediante el test de Anderson Darling; se observa que siguen una distribución no normal, razón por la cual se utiliza como estimador de tendencia central la mediana y el Madsen como variable de dispersión.

Luego se verifica la consistencia de los datos, y la detección de puntos atípicos y cuestionables mediante el Z score robusto (Z); siendo $|Z| \leq 2$ (Satisfactorio), $2 < |Z| < 3$ (Cuestionable) y $|Z| \geq 3$ (No satisfactorio o Atípico) ⁽³⁾.

Para evaluar la dispersión de los datos (Precisión), se usa el test estadístico de Levene's y para evaluar la concordancia de tendencia central (Veracidad) se usa test de Wilcoxon.

El analista es considerado "Calificado" si el total de sus resultados satisfactorios es $\geq 90\%$ ($|Z| \leq 2$)

a) Distribución de los datos

H_0 = Los datos siguen una distribución normal.

H_1 = Los datos siguen una distribución no normal.

Nivel de confianza: 95%.

Test de Anderson- Darling

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMETICAS

Tabla 13. Datos para la Repetibilidad y Reproducibilidad

MODELO	TK (modelo del equipo)	Aguja	SMC (aguja)	Velocidad (RPM)	Rango de Lectura	Tolerancia por el Equipo,	Valor del estandar	Tolerancia del	Tolerancia Total	Viscosidad mínima (Cp)	Viscosidad Máxima (Cp)	
LVDV-II+PRO	0,09373	64	640	30	1999,573333	19,99573333	7238	72,38	92,4	7146	7330	
Equipo: Viscosímetro Brookfield LVDV-II+PRO												
Matriz: 11004060												
Aguja, velocidad 4, 30												
										Valor medio	Variabilidad	
										VCV	7238	92,4
										Experimental	7238	0,00
Fecha	PAÍS	Muestra	Analista	Viscosidad	T*	Mediana	ABS(xi-Med)	Z	Calificación	PUNTAJE DE DESEMPEÑO	Diferencia	
21/02/2009	PER	41	1	7238	24,5	7238,00	0,00	0,0	Satisfactorio	100	0,00	
		42	1	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		43	1	7248	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		-10,00	
		44	1	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		45	1	7228	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		10,00	
		46	1	7238	24,8		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		47	1	7238	24,6		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		48	1	7238	24,6		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		49	1	7228	24,6		10,00	0,1	Satisfactorio		10,00	
		50	1	7248	24,6		10,00	0,1	Satisfactorio		-10,00	
21/02/2009	PER	71	2	7238	24,7		0,00	0,0	Satisfactorio	100	0,00	
		72	2	7238	25,3		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		73	2	7248	24,7		10,00	0,1	Satisfactorio		-10,00	
		74	2	7248	24,6		10,00	0,1	Satisfactorio		-10,00	
		75	2	7228	25,4		10,00	0,1	Satisfactorio		10,00	
		76	2	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		77	2	7238	25,0		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		78	2	7228	25,3		10,00	0,1	Satisfactorio		10,00	
		79	2	7238	25,4		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		80	2	7248	25,4		10,00	0,1	Satisfactorio		-10,00	
21/02/2009	ECU	41	3	7248	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio	100	-10,00	
		42	3	7228	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		10,00	
		43	3	7228	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		10,00	
		44	3	7248	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		-10,00	
		45	3	7238	24,8		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		46	3	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		47	3	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		48	3	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		49	3	7238	24,9		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		50	3	7238	24,6		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
21/02/2009	ECU	71	4	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio	100	-10,00	
		72	4	7228	24,7		10,00	0,1	Satisfactorio		0,00	
		73	4	7228	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		0,00	
		74	4	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio		-10,00	
		75	4	7228	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		0,00	
		76	4	7248	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		-20,00	
		77	4	7228	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		0,00	
		78	4	7228	24,9		10,00	0,1	Satisfactorio		0,00	
		79	4	7228	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		0,00	
		80	4	7228	24,5		10,00	0,1	Satisfactorio		0,00	
21/02/2009	COL	41	5	7238	24,7		0,00	0,0	Satisfactorio	100	0,00	
		42	5	7228	24,7		10,00	0,1	Satisfactorio		10,00	
		43	5	7238	24,8		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		44	5	7238	24,7		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		45	5	7248	24,7		10,00	0,1	Satisfactorio		-10,00	
		46	5	7248	24,7		10,00	0,1	Satisfactorio		-10,00	
		47	5	7238	24,7		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		48	5	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		49	5	7238	24,7		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		50	5	7238	24,9		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
21/02/2009	COL	71	6	7238	24,8		0,00	0,0	Satisfactorio	100	0,00	
		72	6	7228	24,6		10,00	0,1	Satisfactorio		10,00	
		73	6	7238	24,7		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		74	6	7228	24,7		10,00	0,1	Satisfactorio		10,00	
		75	6	7238	24,5		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		76	6	7238	24,6		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		77	6	7238	24,7		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		78	6	7238	24,6		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
		79	6	7248	24,7		10,00	0,1	Satisfactorio		-10,00	
		80	6	7238	24,6		0,00	0,0	Satisfactorio		0,00	
				Mínimo	7228							
				Máximo	7248							
				Mediana	7238							
				Moda	7238							
				Made	0							

VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA DE VISCOSIDAD DE MATERIAS PRIMAS COSMETICAS

Tabla 14. Cálculos de la Incertidumbre y mecanismos de control

Número de analistas (p): 6										
Analista(i)	Mediana (Yi)	Mediana ² (Yi ²)	# datos	ni , MADel	ni , MADel ²	MADel	MADel ²	ni	ni ²	(ni-1) MADel ²
1	7238	52388644	10	72380	523886440	0	0	10	100	0
2	7238	52388644	10	72380	523886440	0	0	10	100	0
3	7238	52388644	10	72380	523886440	0	0	10	100	0
4	7228	52243984	10	72280	522439840	0	0	10	100	0
5	7238	52388644	10	72380	523886440	0	0	10	100	0
6	7238	52388644	10	72380	523886440	0	0	10	100	0
Suma	7238	314187204	60	434180	3141872040	0	0	60	600	0

T1	434180,00									
T2	3141872040									
T3	60,00									
T4	600,00									
T5	0,00									
S _r ²	0,00	t2xt3-t1 ²	t3(p-1)	t3 ² -t4						
S _L ²	16,6667	50000	-60	3000						
S _r ²	16,6667									
SR	4,08									
Resultados:										
Mecanismos de control de calidad										
Repetibilidad			0	8,00						
Reproducibilidad			11							
Incertidumbre			8	al 95% de confianza						

$T_1 = \sum n_i Y_i$	$T_2 = \sum n_i Y_i^2$
$T_3 = \sum n_i$	$T_4 = \sum n_i^2$
$T_5 = \sum (n_i - 1) S_i^2$	$S_r^2 = \frac{T_5}{T_3 - p}$
$S_L^2 = \left[\frac{T_2 T_3 - T_1^2}{T_3 (p - 1)} - S_r^2 \right] \left[\frac{T_3 (p - 1)}{T_3^2 - T_4} \right]$	

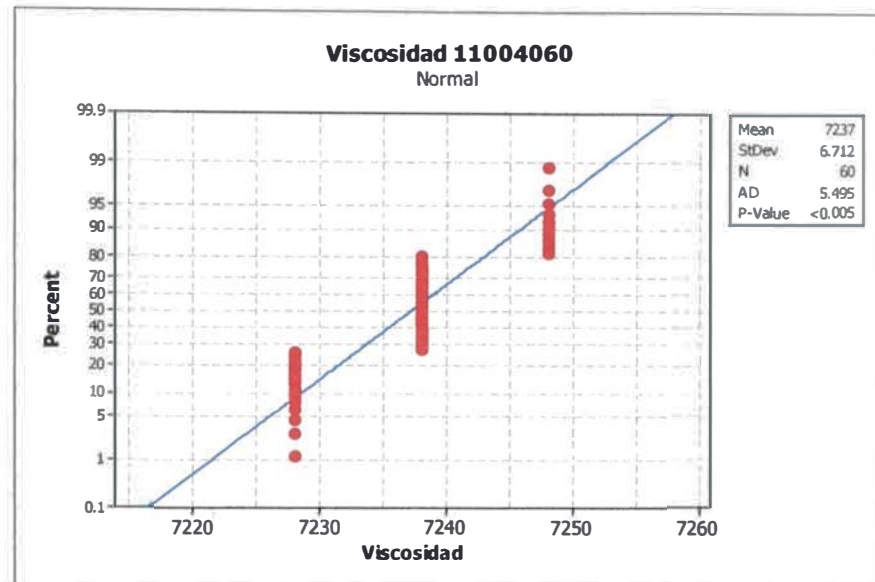
$$S_R^2 = S_L^2 + S_r^2$$

$$I = 2 \times S_R$$

Puntaje de Desempeño ≥ 90%.

Con los datos de viscosidad del material de referencia certificado mostrados en la Tabla 13, se aplica el Test de Normalidad de Anderson-Darling:

Figura 9. Distribución de datos de la muestra 11004060



Discusión de Resultados: De la figura 9, se observa que el P-value $< 0.005 < 0.05$; por lo tanto se cumple la hipótesis alternativa:

- H_1 = Los datos siguen una distribución no normal, al 95% de confianza.
- La medida de tendencia central está dado por la mediana = 7238cP.
- El sesgo = 0; sin embargo existen datos diferentes a la mediana; que se encuentra dentro de lo esperado para la muestra empleada: 7238cP ± 92.4 cP.
- La medida de la dispersión de los datos esta dado por el Made = 0, tal como se observa en la Tabla 13.

b) Consistencia de los Datos:

Con los datos de cada analista, mediana y el Made, se evalúa la consistencia de los datos, mediante la determinación del Z robusto; en la tabla 13, se observa que todos los datos son satisfactorios.

c) Verificación de la igualdad de precisión

Con los datos satisfactorios, se plantea:

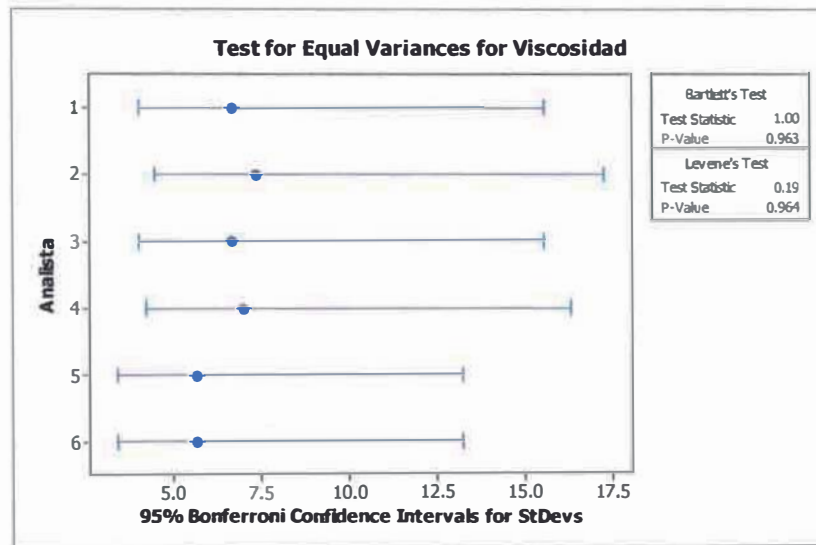
H_0 = No existe diferencia significativa en la precisión

H_1 = Existe diferencia significativa en la precisión

Nivel de confianza: 95%.

Test de Levene's

Figura 10. Verificación de la igualdad de precisión



Discusión de Resultados: De la Figura 10, se observa que el P-value =0.964 > 0.05; por lo tanto se cumple la hipótesis nula: No existe diferencia significativa en la precisión entre analistas al 95% de confianza.

d) Verificación de la igualdad de tendencia central

Con los datos satisfactorios, se plantea:

- H_0 = No existe diferencia significativa en tendencia central
- H_1 = Existe diferencia significativa en tendencia central
- Nivel de confianza: 95%.
- Test de Wilcoxon

Figura 11. Verificación de la igualdad de tendencia central

Wilcoxon Signed Rank Test: Viscosidad					
Test of median = 7238 versus median not = 7238					
	N	N for Test	Wilcoxon Statistic	P	Estimated Median
Viscosidad	60	27	154.0	0.407	7238

Resultado: De la Figura 11, se observa que el P-value=0.407 > 0.05; por lo tanto se cumple la hipótesis nula: No existe diferencia significativa en tendencia central de los analistas al 95% de confianza.

- e) Con la verificación realizada en c y d, se concluye que no existe diferencia significativa en la exactitud entre analistas; dado que

$$\text{Exactitud} = \text{Veracidad} + \text{precisión}$$

- f) Incertidumbre

Con los datos de la evaluación de desempeño de los analistas se determina la incertidumbre y los valores de repetibilidad y reproducibilidad. Aplicando las ecuaciones siguientes:

$$T_1 = \sum n_i Y_i$$

$$T_2 = \sum n_i Y_i^2$$

$$T_3 = \sum n_i$$

$$T_4 = \sum n_i^2$$

$$T_5 = \sum (n_i - 1) S_i^2$$

$$S_r^2 = \frac{T_5}{T_3 - p}$$

$$S_I^2 = \left[\frac{T_2 T_3 - T_1^2}{T_3(p-1)} - S_r^2 \right] \left[\frac{T_3(p-1)}{T_3^2 - T_4} \right]$$

Con los datos de la Tabla 13, se obtiene la incertidumbre: $\pm 8cP$ los valores de:

Repetibilidad: $0cP$, en la práctica la diferencia mínima es el valor de la incertidumbre.

Reproducibilidad: $11cP$.

5.5.5. Puntaje de desempeño

Todos los analistas han obtenido un porcentaje unilateral satisfactorio $\geq 90\%$.

6. CONCLUSIONES

- 6.1. El método de medida de viscosidad de materias cosméticas mediante viscosímetro Brookfield, es un método que permite evaluar una de las características de desempeño de las materias primas cosméticas, en base a la USP 32NF27, aplica demostrar que se cumpla la precisión del método; en el presente informe se ha demostrado mediante la evaluación estadística aplicada en el material de referencia, y en la muestra de materia prima 11004960; que el método es preciso y exacto.
- 6.2. El uso del material de referencia, permite demostrar que el método es veraz.
- 6.3. Si el método es preciso y veraz, se demuestra que el método es exacto.
- 6.4. La evaluación en diferentes días, permite demostrar que el método es veraz, preciso y exacto en diferentes días.
- 6.5. La evaluación de la repetibilidad y reproducibilidad permite demostrar que los analistas son calificados, para ejecutar el método; porque los resultados obtenidos cumplen con el objetivo de precisión del método.
- 6.6. Con los datos de la validación se ha determinado la estimación de la incertidumbre del método $\pm 8\text{cP}$.
- 6.7. Por lo tanto el método de medida de viscosidad de materias cosméticas mediante viscosímetro Brookfield es validado en el rango de 476.5 cP – 104836.8cP con una incertidumbre $\pm 8\text{cP}$; el cual nos proporciona resultados confiables al 95% de confianza.
- 6.8. La validación del método se mantiene en el tiempo; con el cumplimiento del sistema de gestión implementado en la organización.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 7.1. Karleinz Schrader And Andreas Domsch, *Cosmetology, Theory And Practice*, 2005, Germany, Editorial Verlag Für Chemische Industrie , Tomo I, II, III.
- 7.2. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, *Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos*, Volumen 1, 2005, págs.: 32-37.
- 7.3. http://www.yanbal.com/conocenos/historia.asp?id_pais=1
- 7.4. Decisión 516, *Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos*, 2002.
- 7.5. <http://www.dowcorning.com/>
- 7.6. ISO 9000:2005 *Sistema de Gestión de la Calidad- Fundamentos y vocabulario*, págs.: 24-30.
- 7.7. *La NTP-ISO/IEC 17025: 2006*
- 7.8. Resolución OENO 8/2005. *Recomendaciones armonizadas para la validación de métodos de análisis en un solo laboratorio*, págs.: 5-7.
- 7.9. "Protocol for the Design, Conduct and Interpretation of Method Performance Studies", Horwitz, *Pure Appl. Chem.*, 1988, 60, 855-864, revisado W. Horwitz, *Pure Appl. Chem.*, 1995, págs.: 67, 331-343.
- 7.10. "The International Harmonised Protocol for the Proficiency Testing of (Chemical) Analytical Laboratories", M Thompson y R Wood, *Pure Appl. Chem.*, 1993, 65, 2123-2144. (También publicado en *J. AOAC International*, 1993, págs.: 76, 926-940.
- 7.11. "Harmonised Guidelines For Internal Quality Control in Analytical Chemistry Laboratories", Michael Thompson y Roger Wood, *J. Pure & Applied Chemistry*, 1995, págs.: 67(4), 49-56.
- 7.12. "Harmonised Guidelines for the Use of Recovery Information in Analytical Measurement", Michael Thompson, Stephen Ellison, Ales Fajgelj, Paul Willetts y Roger Wood, *J. Pure & Applied Chemistry*, 1999, págs.: 71, 337-348.
- 7.13. "Council Directive 93/99/EEC on the Subject of Additional Measures Concerning the Official Control of Foodstuffs", O. J., 1993, L290.
- 7.14. ISO 5725-1:1994, *Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results – Part 1: General principles and definitions*
- 7.15. ISO 3534-1 : 2006, *Statistics, Vocabulary and symbols, Part 1: General statistical terms and terms used in probability.*

- 7.16. ICH Q2R1 :2005 Validation of analytical procedures: text and methodology.
- 7.17. EURACHEM:1998 Guía de Laboratorio para Validación de Métodos y Tópicos Relacionados
- 7.18. Manual de Buenas prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos, Resolución Ministerial N° 055-99.SA/DM.
- 7.19. "The Sample, the Procedure, and The Laboratory". W.J.Youden. Analytical Chemistry, Vol. 32, N° 13.
- 7.20. "Graphical Diagnosis of Interlaboratory Test Results". W.J.Youden. Industrial Quality Control, Vol. XV, N° 11.
- 7.21. Guía Peruana GP-ISO/IEC 43-1, 2004.
- 7.22. Guía Peruana GP-ISO/IEC 43-2, 2004.
- 7.23. COFILAB, Evaluación Estadística en Ensayos, de Aptitud Interlaboratorios (EAI), 2da revisión, 2004.
- 7.24. Select Topics in Assurance Related Technologies, Test Anderson –Darling, Volumen 10, N°5 , 2003.
- 7.25. Elena J. Martínez, Métodos No Paramétricos I, Test Wilcoxon, 2004, págs.: 51-59.
- 7.26. David J. Sheskin, Parametric and non parametric statistical procedures, 3ra Edición, 2003, EEUU.
- 7.27. Monografía IFSCC. An Introduction to Rheology, Volumen Number 3, Editorial Micelle Press, Inc, 1997.
- 7.28. Alain-Claude Roudot , Introducción a la Reología, 1ra edición, 2004.
- 7.29. USP 32 NF27 Capítulo General 1225, 2009.

GLOSARIO

Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL): Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por un laboratorio de control de calidad, son íntegros y de calidad.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Conjunto de normas mínimas establecidas para la ejecución de los procedimientos destinados a garantizar la calidad uniforme y satisfactoria de los productos farmacéuticos y cuyas características de diseño deben estar dentro de los límites aceptados y vigentes.

Buenas Prácticas de Almacenamiento: Conjunto de normas mínimas que establecen los requisitos y procedimientos operativos destinados a garantizar el mantenimiento de las condiciones y características de los productos farmacéuticos y afines en los establecimientos de distribución y dispensación.

Coefficiente de Variación (C.V.) (en %): (También se expresa como % R.S.D. de la terminología sajona). Es la magnitud que caracteriza la dispersión de una serie de n mediciones de un mismo mesurando, expresada como medida relativa a la media aritmética de los n resultados considerados. Su valor se calcula como:

$$C.V.(%) = \frac{S}{\bar{X}} \times 100$$

Donde: S es la desviación típica de la serie de mediciones, cuya media es \bar{X} .

Controles en Proceso: Controles efectuados durante la producción con el fin de monitorear, y si fuera necesario, ajustar el proceso para asegurar que el producto es conforme a las especificaciones. El control del medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control del proceso.

Ensayo de Aptitud: es el uso de comparaciones interlaboratorios con el propósito de determinar el desempeño de un laboratorio de ensayo o medición.

Especificaciones: Documento que describe detalladamente las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación, hasta obtener el producto terminado. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad.

Fabricante: Persona o organización que realiza la transformación de la materia prima en producto terminado.

Fabricación: Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento, despacho de productos terminados, y los controles relacionados con estas operaciones.

Interferencia: modificación de la función de respuesta del método producida por la presencia de otras sustancias distintas al analito problema.

ICH: International Conference on Harmonisation of technical.

Material de Referencia (MR.): Material o sustancia en el que una o más valores de sus propiedades son suficientemente homogéneos y se encuentran suficientemente bien definidos para permitir emplearlo en la calibración de un instrumento, en la evaluación de un método de medida o en la atribución de valores a un material.

Material de Referencia Certificado (MRC.): Material de Referencia, acompañado de un Certificado, en el cual uno o más valores de sus propiedades están certificados por un procedimiento que establece su trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la que se expresan los valores de la propiedad, y para la cual, cada valor certificado se acompaña de una incertidumbre con la indicación del nivel de confianza.

Materia Prima: Toda sustancia de calidad definida empleada en la fabricación de un producto farmacéutico, excluyendo los materiales de envasado y empaque.

Método normalizado: Es todo aquel método recogido en una norma, reglamento o publicación de un organismo sectorial (IUPACC, EPA, etc.).

Muestra: Es una cantidad representativa (propiedades de la muestra idénticas a la de la población) y estable (propiedades de la muestra inalterables desde su obtención hasta la realización del ensayo), subconjunto de una población, que se obtiene para determinar en ella los valores de ciertas propiedades, que posteriormente se utilizan para realizar inferencias respecto a las propiedades de la población de la que se obtiene la muestra.

Objetivo de la calidad: Algo ambicionado, o pretendido, relacionado con la calidad.

Producto Intermedio: Material parcialmente procesado que debe someterse a otras etapas de la fabricación antes de que se convierta en producto en granel.

Producto Terminado: Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el empaclado en su envase final y el etiquetado.

Recuperación: Procedimiento que establece la relación entre el valor obtenido por aplicación de un método de ensayo a un material de referencia y su valor teórico o esperado. Cuando esta recuperación no es cercana al 100%, establece el sesgo o desviación del valor real, que nos permite corregir los resultados obtenidos o modificar el método con el fin de mejorar el sesgo.

USP/NF





**ACTA DE SUSTENTACIÓN DEL INFORME DE SUFICIENCIA
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
LICENCIADO EN QUÍMICA**


Nombre del Tesista: **Yanet Teresita Huamán Bustamante**

Título:

**Validación del Método de Medida de Viscosidad de Materias
Primas Cosméticas**

Miembros del Jurado:

Profesor Principal:
Dr. Adolfo La Rosa Toro Gómez



(firma)

Profesor Especialista:
Lic. Ily Maza Mejía



(firma)

Profesor Asesor:
Lic. Christian Jacinto Hernández



(firma)

Luego de sustentado el Informe de Suficiencia y absueltas las preguntas, el Jurado otorgó el calificativo de:

Aprobable con distinción

tal como consta en el Libro de Actas N° 409-609, Folio N° 466.

Dado en la ciudad de Lima en la fecha: 03.10.2009 a horas: 18h00



Decano





Director de la Escuela Profesional

