



**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS  
DEPARTAMENTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA.**

**OPTIMIZACION Y VALIDACION DE  
METODOLOGIAS ANALITICAS PARA LA  
CUANTIFICACION DE ETILHEXIL  
METOXICINAMATO Y DIOXIDO DE  
TITANIO MEDIANTE  
ESPECTROFOTOMETRIA UV/VIS**

**Supervisor de Práctica:**

Prof. Q.F. Maria Teresa  
Andonaegui A.  
Depto. Ciencia y Tecnología  
Farmacéutica,  
Facultad de Ciencias Químicas  
y Farmacéuticas,  
Universidad de Chile

**Monitor de Práctica:**

Q.F. Evelyn Zúñiga  
Departamento de  
Aseguramiento de la Calidad  
Laboratorios Beiersdorf Chile.

**Unidad de Práctica para optar al título de Químico Farmacéutico.**

**GISELLE LORENA LANDERRETCHÉ ESCOBAR**

**Santiago, 2006**

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
Indice de tablas	ii
Indice de gráficos	iii
Indice de figuras	iii
Anexos	iii
Resumen	iv
Introducción	1
Descripción del laboratorio	5
Objetivos	6
Plan de trabajo	7
Capítulo I	
Optimización de técnicas analíticas para analizar filtros solares por medio de espectrofotometría UV/Vis	10
1. Identificación y mejora de los puntos críticos encontrados en la técnica implementada para cuantificar etilhexil metoxicinamato mediante espectrofotometría UV/Vis.	10
2. Identificación y mejora de los puntos críticos encontrados en la técnica implementada para cuantificar dióxido de titanio mediante espectrofotometría UV/Vis.	11
Capítulo II	
Validación de metodologías analíticas para cuantificar factores solares por espectrofotometría UV/Vis	13
1. Revisión bibliográfica	13
2. Descripción del equipo	13
3. Técnica analítica	13
4. Validación de la metodología analítica utilizada en la cuantificación de diferentes filtros solares	14
5. Criterios de aceptación definidos	15
II a. Validación de la metodología analítica para la cuantificación de etilhexil metoxicinamato	16
1. Reactivos y materiales	16
2. Parte experimental y resultados	17
2.1 Selectividad	17
2.2 Linealidad	18
2.3 Precisión	20
2.3.1 Precisión intermedia	20

2.3.2 Repetibilidad del método	22
2.3.3 Repetibilidad del sistema instrumental	23
2.4 Exactitud	24
3. Verificación de la validación	26
II b. Validación de la metodología analítica para la cuantificación de dióxido de titanio	28
1. Reactivos y materiales	28
2. Parte experimental y resultados	28
2.1 Selectividad	28
2.2 Linealidad	29
2.3 Precisión	32
2.3.1 Precisión intermedia	32
2.3.2 Repetibilidad del método	34
2.3.3 Repetibilidad del sistema instrumental	35
2.4 Exactitud	36
3. Verificación de la validación	38
Capítulo III: Elaboración de procedimientos operativos estándares	40
Conclusiones	41
Bibliografía	42

## INDICE DE TABLAS

	Página
TABLA 1: "Factor de respuesta (f) para etilhexil metoxicinamato"	19
TABLA 2:"Análisis de precisión intermedia para etilhexil metoxicinamato"	21
TABLA 3:"Análisis de repetibilidad del método para etilhexil metoxicinamato"	22
TABLA 4: "Análisis de repetibilidad del sistema instrumental para etilhexil metoxicinamato"	23
TABLA 5:"Análisis de exactitud para etilhexil metoxicinamato"	25
TABLA 6: "Análisis de tres lotes consecutivos de Nivea visage young care day cream"	26
TABLA 7: "Factor de respuesta (f) para dióxido de titanio"	31
TABLA 8:"Análisis de precisión intermedia para dióxido de titanio"	33
TABLA 9:"Análisis de repetibilidad del método para dióxido de titanio"	34

TABLA 10: “Análisis de repetibilidad del sistema instrumental para dióxido de titanio”	35
TABLA 11: “Análisis de exactitud para dióxido de titanio”	37
TABLA 12: “Análisis de tres lotes consecutivos de Eucerin sun FPS 50”	38

### **INDICE DE GRAFICOS**

	Página
GRAFICO 1: “Selectividad para etilhexil metoxicinamato”	17
GRAFICO 2: “Linealidad para etilhexil metoxicinamato”	18
GRAFICO 3: “Verificación de la validación para etilhexil metoxicinamato”	27
GRAFICO 4: “Linealidad para dióxido de titanio”	30
GRAFICO 5: “Verificación de la validación para dióxido de titanio”	39

### **INDICE DE FIGURAS**

	Página
FIGURA 1: “Estructura de la documentación”	3

### **ANEXOS**

	Páginas
ANEXO 1: Manejo del espectrofotómetro UV/Vis HP 8453	43
ANEXO 2: Análisis de Etilhexil metoxicinamato en productos semielaborados mediante espectrofotometría UV/VIS	48
ANEXO 3: Análisis de Dióxido de Titanio en producto semielaborado Eucerin sun protection cream SPF 50 mediante espectrofotometría UV/Vis	56
ANEXO 4: Fórmulas validadas	69

### **RESUMEN**

La aplicación de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) en la industria cosmética tienen como fin mantener bajo control diversos factores, ya sean humanos o de maquinaria, que puedan influir en la calidad de los productos cosméticos. Con su aplicación se busca la prevención, reducción o eliminación de cualquier causa que impida que se cumpla con los estándares de calidad ya establecidos que además de entregar un buen producto dan seguridad y confianza al consumidor.

Dentro de los conceptos descritos en las GMP encontramos la “validación” que se describe como un conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre si con el propósito de garantizar, en forma documentada, que un proceso entrega resultados consistentes dentro de las especificaciones previamente establecidas.

Para realizar este proyecto de forma óptima y destallada se dividió en tres capítulos.

En el primer capítulo se detallan todos los puntos críticos encontrados en cada una de las técnicas analíticas implementadas en el laboratorio para cuantificar etilhexil metoxicinamato, y dióxido de titanio, además de las mejoras que se les dieron a estos puntos críticos con el fin de obtener resultados consistentes dentro de las especificaciones previamente establecidas.

En el segundo capítulo se describe paso a paso la validación y la verificación de la técnica analítica ya optimizada para cuantificar etilhexil metoxicinamato, y dióxido de titanio, mediante el uso del espectrofotómetro UV/Vis HP 8453.

El tercer y último capítulo se enfoca en la elaboración de los procedimientos operativos estándares que son primordiales en un proceso de validación.

## INTRODUCCION

Las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) son normas mínimas definidas para los procedimientos destinados a garantizar la calidad de los productos y tienen por objeto principal disminuir los riesgos propios a toda producción farmacéutica, que no pueden prevenirse completamente mediante el control definitivo de los productos, tales como contaminación cruzada y confusión. <sup>(1)</sup>

Aunque no existe una norma, como la recién mencionada, clara y definida para la industria cosmética, éstas se aplican basándose en las normas GMP para la industria farmacéutica.

En este trabajo se describirá detalladamente el trabajo realizado en el laboratorio cosmético Beiersdorf Chile donde se optimizaron y validaron técnicas analíticas para la cuantificación de filtros solares.

Validación es el establecimiento de la evidencia documental de que un procedimiento analítico conducirá, con un alto grado de seguridad, a la obtención de resultados precisos y exactos, dentro de las especificaciones y los atributos de calidad previamente establecidos. <sup>(2)</sup>

Para llevar a cabo la validación se analizaron parámetros de selectividad, linealidad, precisión (reproducibilidad), repetibilidad y exactitud.

No menos importante es la documentación involucrada en un proceso de validación, es por esto que al final del trabajo se redactaron todos los Procedimientos Operativos Estándares (POS) para, más adelante, poder realizar análisis que den resultados consistentes.

La documentación es una parte esencial de la garantía de calidad y se relaciona con todos los aspectos de las GMP. La industria cosmética debe tener todo lo relacionado con fórmulas maestras, registros, procedimientos operativos estándares, bitácora o libro diario de operaciones y etiquetas, entre otros documentos. Es importante para todo el personal involucrado tener la documentación en orden y al alcance para lograr que el producto fabricado cumpla con los estándares de calidad impuestos.

Hay varias finalidades para los documentos:

- Comunicar la política de la calidad, los procedimientos y los requisitos de la organización.
- Definir responsabilidades y autoridades.
- Entrenar y/o adiestrar a nuevos empleados.
- Asegurar que todo el personal relacionado con la fabricación, el control y aseguramiento de la calidad saben qué hacer, cómo hacerlo y cuándo hacerlo.
- Definir las especificaciones para los materiales y para los métodos de fabricación y control.
- Facilitar la introducción de un mejor método proporcionando datos completos del método actual.
- Regular y estandarizar las actividades de la empresa.
- Proporcionar una vía para la auditoría, que es particularmente importante en el caso de lotes sospechosos.

La documentación de un sistema de gestión de calidad debe comprender:

Una Política de Calidad documentada que abarque un compromiso con el cumplimiento de los requisitos y la mejora continua de la eficacia del sistema.

Un [Manual de Calidad](#) que describa el Sistema de Administración de Calidad, profile la autoridad, las interrelaciones y los deberes del personal responsable del desempeño dentro del sistema y que además proporcione los procedimientos o referencias de todas las actividades que conforman el Sistema de Administración de Calidad.

Los procedimientos son documentos que describen claramente los pasos consecutivos para iniciar, desarrollar y concluir una actividad relacionada con un proceso.

Los procedimientos que se deben tener son los siguientes:

- Control de documentos
- Control de los registros de calidad
- Control de productos no conformes
- Verificaciones de inspección de calidad internas
- Acción correctiva

- Acción preventiva

Los instructivos son más específicos que un procedimiento, aclaran cómo, quién y cuándo hacer algo, el lenguaje utilizado es más sencillo y fácil de entender

Los Registros de calidad son los documentos que evidencian que existe un sistema de calidad implementado y funcionando.

En la figura N° 1 se muestra la pirámide que resume la estructura de la documentación.

**Figura N° 1:** “Estructura de la documentación”



A continuación se detalla la estructura general de un procedimiento operativo estándar (POS):

- Título del documento
- Versión del documento
- Fecha de aprobación
- Número de páginas
- Nombre y cargo de quien escribe, revisa y aprueba el documento
- Registro de revisiones efectuadas a este documento
- Objetivo
- Alcance
- Responsables
- Condiciones/Normativas
- Descripción de las Actividades
- Diagramas de flujo



- Documentos de Referencia
- Registros
- Glosario
- Anexos (incluye formas y registros)

## **DESCRIPCION DEL LABORATORIO**

Laboratorios Beiersdorf S.A es una empresa cosmética con sede en Hamburgo, Alemania; que lleva más de 100 años en el mercado cosmético, investigando y desarrollando nuevos productos que le permitan mantenerse a la vanguardia del mercado mundial actual.

En laboratorios Beiersdorf Chile se manufacturan, exportan e importan productos cosméticos enfocados al cuidado del cuerpo, rostro y manos, tanto para hombres como para mujeres.

La planta de Beiersdorf Chile se encuentra dividida en Centro de Distribución (DC) y Centro de Producción (PC), este último es de nuestro interés y será descrito a continuación:

El área de Producción; se encuentra dividida en área de Pesaje, área de Fabricación, área de Traspaso y área de Envasado.

En el área de Aseguramiento de Calidad; se desarrollan todos los análisis a materias primas a productos en proceso y a productos terminados. En ella se

encuentran las secciones de análisis de material de envase empaque, análisis de materias primas, análisis de productos no terminados, análisis instrumental y análisis microbiológico de productos terminados.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

- Conocer el funcionamiento del área de Aseguramiento de Calidad, adquirir nuevos conocimientos, tanto teóricos como prácticos, en cuanto a la optimización y validación de técnicas analíticas que involucren el uso del espectrofotómetro UV/Vis HP 8453.

### **Objetivos Específicos**

- Optimizar las condiciones que garanticen la confianza y seguridad de la técnica analítica, además de la calidad de los resultados.
- Validar las metodologías analíticas utilizadas en el análisis de filtros solares por metodología UV/Vis con el equipo HP 8453
- Verificar de forma experimental y documentada que las técnicas analíticas diseñadas y desarrolladas para la cuantificación de filtros solares, cumplen con lo establecido.
- Implementar los procedimientos operativos estándares referentes al manejo y a las técnicas analíticas relacionadas con el espectrofotómetro UV/Vis HP 8453

- Documentar los resultados obtenidos con el fin de asegurar la trazabilidad de los procesos.

## PLAN DE TRABAJO

**Capítulo I:** Optimización de técnicas analíticas para analizar filtros solares por medio de espectrofotometría UV/Vis

1. Identificación y mejora de los puntos críticos encontrados en la técnica implementada para cuantificar etilhexil metoxicinamato mediante espectrofotometría UV/Vis.

2. Identificación y mejora de los puntos críticos encontrados en la técnica implementada para cuantificar dióxido de titanio mediante espectrofotometría UV/Vis.

**Capítulo II:** Validación de metodologías analíticas para cuantificar filtros solares por espectrofotometría UV/Vis

1 Revisión bibliográfica

2. Descripción del equipo

3. Técnica analítica

4. Validación de las metodologías.

4.1 Selectividad

4.2 Linealidad

4.3 Precisión

4.3.1 Precisión intermedia (reproducibilidad)

4.3.2 Repetibilidad

4.3.2.1 Repetibilidad del método (precisión del método)

4.3.2.2 Repetibilidad del sistema instrumental

4.4 Exactitud

5. Criterios de aceptación definidos

5.1 Selectividad

5.2 Linealidad

### 5.3 Precisión

#### 5.3.1 Precisión intermedia (reproducibilidad)

#### 5.3.2 Repetibilidad

##### 5.3.2.1 Repetibilidad del método (precisión del método)

##### 5.3.2.2 Repetibilidad del sistema instrumental

### 5.4 Exactitud

## **II a.** Validación de la metodología analítica para la cuantificación de etilhexil metoxicinamato

### 1. Reactivos y materiales

### 2. Parte experimental y resultados

#### 2.1 Selectividad

#### 2.2 Linealidad

#### 2.3 Precisión

##### 2.3.1 Precisión intermedia (reproducibilidad)

##### 2.3.2 Repetibilidad

###### 2.3.2.1 Repetibilidad del método (precisión del método)

###### 2.3.2.2 Repetibilidad del sistema instrumental

#### 2.4 Exactitud

### 3. Verificación de la validación

## **II b.** Validación de la metodología analítica para la cuantificación de dióxido de titanio.

### 1. Reactivos y materiales

### 2. Parte experimental y resultados

#### 2.1 Selectividad

#### 2.2 Linealidad

#### 2.3 Precisión

##### 2.3.1 Precisión intermedia (reproducibilidad)

##### 2.3.2 Repetibilidad

###### 2.3.2.1 Repetibilidad del método (precisión del método)

###### 2.3.2.2 Repetibilidad del sistema instrumental

#### 2.4 Exactitud

### 3. Verificación de la validación

### **Capítulo III:** Elaboración de procedimientos operativos estándares

**Capítulo I:** Optimización de técnicas analíticas para analizar filtros solares por medio de espectrofotometría UV/Vis

En este capítulo del trabajo realizado se llevaron a cabo las técnicas analíticas de la forma en que éstas estaban descritas y se fueron identificando y analizando los puntos críticos encontrados a lo largo de su desarrollo. A su vez también, se dio una solución práctica y efectiva a los problemas encontrados para desarrollar de buena forma el análisis. Todo lo anterior con el fin de obtener una técnica analítica

“armónica”, que sea fiable, practicable e idónea, desde la comprensión de los procesos que la conforman hasta la obtención de resultados de los análisis llevados a cabo.

1. Identificación y mejora de los puntos críticos encontrados en la técnica implementada para cuantificar etilhexil metoxicinamato mediante espectrofotometría UV/Vis.

Al desarrollar esta técnica analítica para el análisis de producto terminado se pudo identificar como punto crítico la diferencia en la cantidad de filtro solar encontrado en productos terminados que no habían sido homogenizados en forma correcta.

Como solución a este punto crítico se probaron dos opciones para homogenizar la muestra. La primera consistió en agitar la muestra con la ayuda de un vortex directamente en su envase final y la segunda consistió en colocar muestra dentro de un tubo de centrífuga y agitarlo mediante ayuda de vortex.

Para ambos casos los resultados finales de la cuantificación se encontraron dentro de los rangos establecidos por lo que se optó por utilizar la primera opción, principalmente por optimización del tiempo de análisis.

Otro punto crítico encontrado en esta técnica analítica para el análisis de producto terminado fue la no disolución total de éste (por ser una crema) en el solvente indicado en el método.

Para sortear este problema se probó adicionar al matraz, que contenía la cantidad de crema pesada descrita en la técnica analítica, 20ml del solvente indicado en el método (2-propanol) y se llevó a ultrasonido por 5 minutos, esto fue suficiente para conseguir la disolución total del producto en dicho solvente.

También se describe como punto crítico la mala ambientación de la cubeta con 2-propanol entre lectura y lectura que se debe hacer previa a la ambientación de las cubetas con la solución muestra para luego efectuar la identificación y cuantificación del analito.

Para solucionar esto es suficiente ser metódico y ambientar tres veces la cubeta con pequeñas cantidades de 2-propanol y posterior a esto volver a ambientar la cubeta tres veces, pero esta vez con la solución muestra. Una vez hecho esto se llena la cubeta con la solución muestra y se procede a hacer la lectura.

2. Identificación y mejora de los puntos críticos encontrados en la técnica implementada para cuantificar dióxido de titanio mediante espectrofotometría UV/Vis.

Como primer punto crítico para esta técnica analítica encontramos la falta de uniformidad en el contenido de la muestra.

Como solución a este punto crítico se probaron dos opciones para homogenizar la muestra. La primera consistió en agitar la muestra con la ayuda de un vortex por un minuto directamente en su envase final y la segunda consistió en colocar muestra dentro de un tubo de centrífuga y agitarlo mediante ayuda de vortex por un período de tiempo igual al anterior.

Para ambos casos los resultados finales de la cuantificación se encontraron dentro de los rangos establecidos por lo que se optó por utilizar la primera opción, principalmente por optimización del tiempo de análisis.

Como punto crítico principal se identificó la falta de una mufla para poder calcinar la muestra hasta obtener cenizas.

Para poder solucionar este punto crítico se intentó calcinar la muestra utilizando un mechero Bunsen (instrumento que es indicado como adecuado dentro de la técnica analítica), pero los resultados fueron malos, ya que la muestra se carbonizaba antes de los 30 segundos de exposición a la llama.

Posteriormente, se propone como solución a este punto crítico llevar el crisol que contiene la muestra a analizar a estufa durante 2,5 horas a una temperatura de 200° C y luego de esto continuar calentando en manto calefactor por 30 minutos.

## **Capítulo II:** Validación de metodologías analíticas para cuantificar filtros solares por espectrofotometría UV/Vis

### 1. Revisión bibliográfica

Búsqueda de información que sirva de apoyo y referencia para llevar a cabo el proceso de validación de forma correcta.

### 2. Descripción del equipo

El espectrofotómetro HP 8453 cuenta con un arreglo de fotodiodos, lo que lo hace ser un equipo de medición rápida para espectros que presentan un amplio rango de longitud de onda. Se basa en el principio de que la luz que sale de la lámpara atraviesa la muestra y luego se dispersa y proyecta sobre el arreglo de fotodiodos. La luz es dispersada de manera tal que las longitudes de onda específicas se encuentren en las áreas más exactas del arreglo de diodos.

Con este arreglo de diodos el espectrofotómetro es mucho más rápido que los espectrofotómetros convencionales, además de ser más preciso, sensible y seguro en cuanto a la reproducibilidad de los resultados.



### 3. Técnica analítica

Se refiere a la técnica utilizada para realizar el análisis de los diferentes filtros solares.

Se debe encender el computador y el espectrofotómetro y sus lámparas al menos media hora antes de comenzar con el análisis. Se ajusta el equipo a la longitud de onda determinada en la técnica. Para realizar la línea base se mide un blanco que corresponde al solvente utilizado en la técnica. Posteriormente se coloca la cubeta que contiene la muestra a medir y se lee.

### 4. Validación de la metodología analítica utilizada en la cuantificación de diferentes filtros solares

Las diferentes metodologías analíticas a validar corresponden a métodos espectrofotométricos UV/Vis selectivos para los filtros solares de etilhexil metoxicinamato y dióxido de titanio.

Para validar la técnica ésta debe cumplir con los siguientes parámetros:

4.1 Selectividad: es la capacidad de un método analítico para medir y/o identificar simultánea o separadamente los analitos de interés, de forma inequívoca, en presencia de otras sustancias químicas que puedan estar presentes en la muestra. <sup>(2)</sup>

4.2 Linealidad: es la capacidad del método para proporcionar resultados que son directamente (o por medio de transformaciones matemáticas) proporcionales a la concentración del analito en la muestra dentro de un rango establecido. <sup>(2)</sup>

4.3 Precisión: expresa el grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de medidas de tomas múltiples a partir de una misma muestra homogénea en las condiciones prescritas. <sup>(2)</sup>

La precisión engloba diferentes tipos de estudios:

4.3.1 Precisión intermedia: se determina la variación de los resultados obtenidos al considerar dos analistas y realizar el análisis durante días distintos.

4.3.2 Repetibilidad: estudia la variabilidad del método efectuando una serie de análisis sobre la misma muestra en las mismas condiciones operativas, en un mismo laboratorio y en un periodo de tiempo corto. <sup>(2)</sup>

Encontramos dos tipos de repetibilidad:

4.3.1.1 Repetibilidad del método: el ensayo se efectúa sobre una serie de alícuotas de una muestra homogénea que se analiza independientemente desde el principio (preparación de la muestra) hasta el final (lectura de resultados) por el mismo instrumento y el mismo analista. <sup>(2)</sup>

4.3.1.2 Repetibilidad del sistema instrumental: este parámetro estudia la variabilidad debida únicamente al instrumento, y se determina analizando una muestra de forma consecutiva de 6 a 10 veces. <sup>(2)</sup>

4.4 Exactitud: para un procedimiento analítico expresa la proximidad entre el valor que es aceptado convencionalmente como verdadero o un valor de referencia y el valor experimental encontrado. <sup>(2)</sup>

5. Criterios de aceptación definidos.

Para saber si los parámetros medidos se encuentran dentro de los márgenes establecidos se describen a continuación la definición de los criterios de aceptación

5.1 Selectividad: en el estudio de selectividad, como norma general, se comparan los resultados del análisis de muestras con y sin analito en presencia o ausencia de impurezas, productos de degradación, sustancias relacionadas y/o excipientes.

Para la correcta evaluación de un analito se requiere que la señal producida se deba inequívocamente a su presencia y que no existan interferencias de otras sustancias que puedan estar en la muestra. <sup>(2)</sup>

5.2 Linealidad: la pendiente "m" se encuentra relacionada con la sensibilidad del método de modo que a mayor pendiente mayor sensibilidad. El término independiente "n", u ordenada en el origen, se determina para evaluar la proporcionalidad de la función analítica, es decir, que la recta pase por el origen y que cualquier desviación pueda adjudicarse únicamente a un error aleatorio.. El coeficiente de correlación "r"

indica el grado de relación entre la concentración (x) y la respuesta (y); el valor recomendable para éste es  $\geq 0,999$ . El coeficiente de determinación “r<sup>2</sup>” es el que aporta una mayor significación estadística ya que expresa la proporción de la variación total de “y”.<sup>(2)</sup>

5.3 Precisión intermedia: la estimación de la precisión intermedia se realiza con el cálculo del Coeficiente de Variación (CV) global de las respuestas obtenidas, es decir, considerando cada resultado independiente. Generalmente se aceptan valores inferiores al doble del CV de la precisión del método.<sup>(2)</sup>

5.4 Repetibilidad del método: la estimación de este parámetro se realiza con el cálculo del CV de las respuestas obtenidas y con los intervalos de confianza a cada nivel de concentración estudiado.<sup>(2)</sup>

5.5 Repetibilidad del sistema: la estimación de este parámetro se realiza con el cálculo del coeficiente de variación de las respuestas obtenidas. Los valores que suelen aceptarse para materias primas son inferiores al 1 - 2%.<sup>(2)</sup>

5.6 Exactitud: se utilizará el método de adición de patrón, ya que no se dispone de un placebo o de una muestra de concentración conocida.<sup>(2)</sup>

II a. Validación de la metodología analítica para la cuantificación de etilhexil metoxicinamato

## 1. Reactivos y materiales

*Reactivos:* 2 – propanol grado analítico, etilhexil metoxicinamato como estándar y “Nivea visage young care day cream” como producto terminado.

*Materiales:* Espectrofotómetro UV/Vis HP 8453, cubetas de cuarzo 200-2500nm (longitud de paso = 1cm), balanza analítica, material de vidrio tipo A (pipetas volumétricas, vasos de pp, matraces aforados), guantes, filtros de 0,45um y portafiltros.

## 2. Parte experimental y resultados

### 2.1 Selectividad

Se prepararon 3 muestras de una solución que contenía el analito y 3 muestras de producto terminado y se midieron con el espectrofotómetro UV/Vis HP 8453.

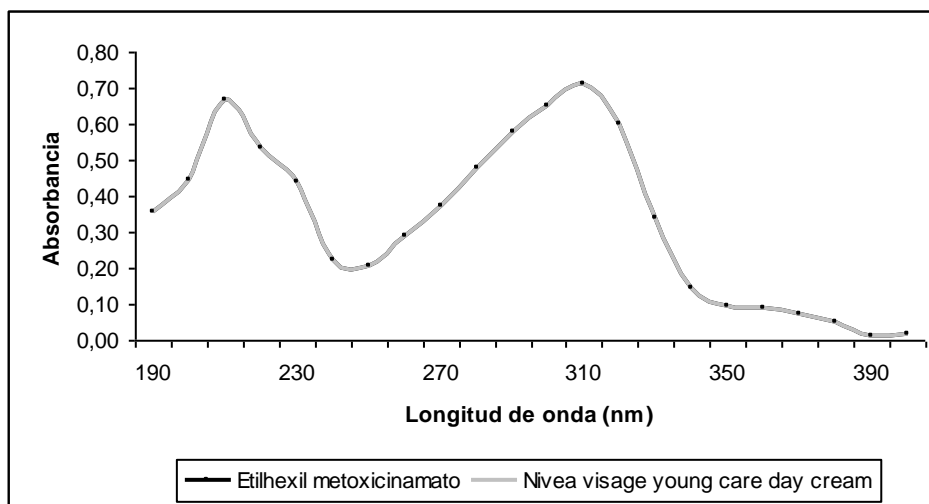
#### A) Procedimiento

Se busca medir la selectividad del método sobre la cuantificación de etilhexil metoxicinamato.

Para determinar la selectividad del método se prepararon 3 soluciones que contenían etilhexil metoxicinamato y 3 soluciones que contenían “Nivea visage young care day crem” como producto terminado.

#### B) Resultados

**Gráfico N° 1:** “Selectividad para etilhexil metoxicinamato”.



Se observa en el gráfico N° 1 que el analito, etilhexil metoxicinamato, se puede determinar a la longitud de onda de 310nm sin la interferencia de ninguna impureza cuando se le compara contra el producto terminado “Nivea visage young care day crem”.

#### 2.2 Linealidad

Se recomienda estudiar al menos 5 niveles de concentración y analizarlas por triplicado con un total de 15 determinaciones.

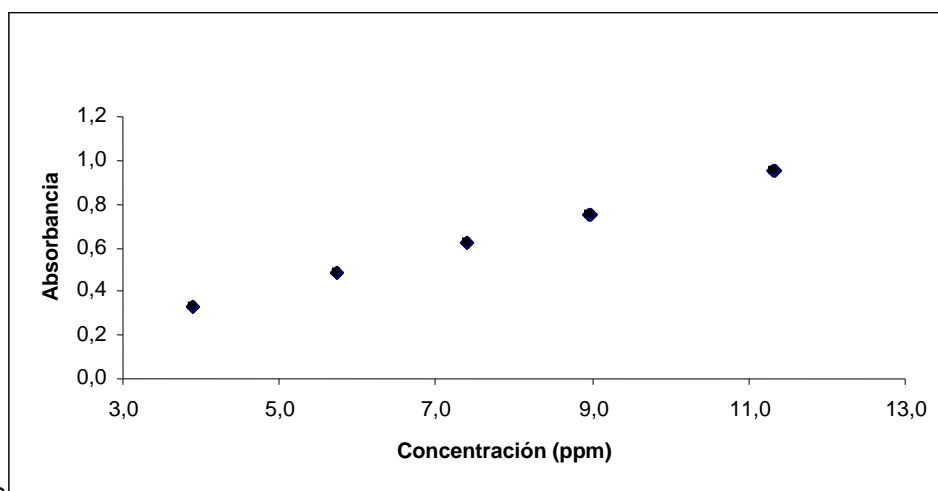
Las pesadas que se realizan son independientes para eliminar el error por dilución.

#### A) Procedimiento

Se prepararon 5 soluciones de concentración diferente y se midieron por triplicado, las concentraciones fueron desde 60 % a 140%

#### B) Resultados

**Gráfico N° 2: "Linealidad para etilhexil metoxicinamato"**



$Y = ax + b$ , donde  $y = 0,084x + 9,99 \cdot 10^{-3}$

Pendiente (a) es igual a 0,084

Ordenada en el origen (b) es igual a  $9,99 \cdot 10^{-3}$

Coefficiente de correlación (r) es igual a 0,999998

Coefficiente de determinación ( $r^2$ ) es igual a 0,999996

El coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) indican una fuerte relación entre las variables, demostrando que todos los puntos experimentales se encuentran linealmente con pendiente positiva.

El valor obtenido del coeficiente de correlación y de determinación cumplen con el criterio de aceptación  $> 0,999$ .

**Tabla N° 1:** Factor de respuesta (f) para etilhexil metoxicinamato.

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	f (A/C)
<b>M1 60%</b>	3,80	0,32	0,084
	3,80	0,32	0,084
	3,80	0,32	0,084

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	F (A/C)
<b>M1 80%</b>	5,74	0,48	0,084
	5,73	0,48	0,084
	5,73	0,48	0,084

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	F (A/C)
<b>M1 100%</b>	7,39	0,61	0,084
	7,39	0,61	0,084
	7,40	0,61	0,084

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	F (A/C)
<b>M1 120%</b>	8,97	0,75	0,084
	8,97	0,75	0,084
	8,95	0,75	0,084

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	F (A/C)
<b>M1 140%</b>	11,31	0,95	0,084
	11,33	0,95	0,084
	11,33	0,95	0,084

f = (A/C)	Desviación estándar (s)	Coeficiente de variación (CV %)
0,0838	0,000242	0,2888

El limite de tolerancia para etilhexil metoxicinamato está entre 6,3 – 7,7 mg/l

Se puede observar claramente que el CV no es superior a 5% por tanto tiene muy buena linealidad.

## 2.3 Precisión

### 2.3.1 Precisión intermedia

Acá se estudian las principales condiciones de variabilidad del método analítico, por lo que los ensayos son realizados con instrumentos diferentes, analistas distintos y en 3 días diferentes.

La mayoría de las veces se considera suficiente realizar sólo un ensayo de precisión intermedia teniendo en cuenta únicamente la variable tiempo, siendo este el caso.

#### A) Procedimiento:

Para comprobar la precisión intermedia se analizó una misma concentración (350mg/l) por triplicado por dos analistas en días diferentes. En la tabla N° 2 se presentan los resultados obtenidos, expresados en mg/ml de etilhexil metoxicinamato.

**Tabla N° 2:** “Análisis de precisión intermedia para etilhexil metoxicinamato”

Concentración	DIA 1 100%		DIA 2 100%		DIA 3 100%		
	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia	
<b>Analista 1</b>	7,840	0,658	7,890	0,663	7,800	0,655	
	7,810	0,656	7,840	0,659	7,870	0,661	
	7,800	0,655	7,850	0,659	7,820	0,657	
	<b>Media</b>	7,820	0,656	7,860	0,660	7,830	0,658
	<b>S</b>	0,021	0,002	0,026	0,002	0,036	0,003
<b>CV</b>	0,269	0,305	0,331	0,303	0,460	0,456	
Concentración	DIA 1 100%		DIA 2 100%		DIA 3 100%		
	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia	
<b>Analista 2</b>	7,890	0,663	7,860	0,660	7,800	0,655	
	7,800	0,655	7,830	0,657	7,830	0,657	
	7,840	0,659	7,820	0,657	7,870	0,661	
	<b>Media</b>	7,840	0,659	7,840	0,658	7,830	0,658
	<b>S</b>	0,037	0,004	0,017	0,002	0,029	0,003
<b>CV</b>	0,472	0,607	0,217	0,304	0,370	0,456	

El límite de tolerancia se encuentra entre 6,3 y 7,7 mg/l

## B) Resultados

Para cada uno de los análisis, el coeficiente de variación es menor al 2%, por lo tanto, el método a validar cumple con el test de precisión intermedia.

### 2.3.2. Repetibilidad del método

#### A) Procedimiento

El análisis se efectuó el mismo día, con el mismo equipo y el mismo analista, se toman 3 concentraciones diferentes del analito, 80, 100 y 120%. En la tabla N° 3 se muestra el resultado de las lecturas, expresado en mg/l de etilhexil metoxicinamato.

**Tabla N° 3:** “Análisis de repetibilidad del método para etilhexil metoxicinamato”

Concentración	M1		M2		M3	
	80%		100%		120%	
Número	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia
1	5,700	0,478	7,200	0,605	9,100	0,764
2	5,700	0,478	7,200	0,605	9,100	0,764
3	5,700	0,478	7,100	0,596	9,200	0,773
4	5,700	0,478	7,200	0,605	9,100	0,764
5	5,700	0,478	7,200	0,605	9,200	0,773
<b>Promedio</b>	<i>5,700</i>	<i>0,478</i>	<i>7,180</i>	<i>0,603</i>	<i>9,140</i>	<i>0,767</i>
<b>S</b>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0,045</i>	<i>0,004</i>	<i>0,0548</i>	<i>0,005</i>
<b>CV (%)</b>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0,62</i>	<i>0,663</i>	<i>0,60</i>	<i>0,652</i>

El límite de tolerancia se encuentra entre 6,3 y 7,7 mg/l

Resultados.

El coeficiente de variación, para cada concentración analizada, es inferior al 2%, por lo que se concluye que el método a validar cumple con el test de repetibilidad del método.



### 2.3.3 Repetibilidad del sistema instrumental

#### A) Procedimiento

Se midieron 5 concentraciones (mg/l) de etilhexil metoxicinamato 10 veces cada una. El equipo fue calibrado con un estándar entre lectura y lectura. En la tabla N° 4 se muestra el resultado de las lecturas, expresado en mg/l de etilhexil metoxicinamato.

**Tabla N° 4:** “Análisis de repetibilidad del sistema instrumental para etilhexil metoxicinamato”

	M1		M2		M3		M4		M5	
<b>Concentración</b>	<b>60%</b>		<b>80%</b>		<b>100%</b>		<b>120%</b>		<b>140%</b>	
<b>Muestra</b>	<b>mg/l</b>	<b>Abs</b>	<b>mg/l</b>	<b>Abs</b>	<b>mg/l</b>	<b>Abs</b>	<b>mg/l</b>	<b>Abs</b>	<b>mg/l</b>	<b>Abs</b>
<b>1</b>	3,280	0,276	5,570	0,468	7,18	0,603	8,36	0,702	10,020	0,842
<b>2</b>	3,230	0,271	5,560	0,467	7,180	0,603	8,360	0,702	10,020	0,842
<b>3</b>	3,230	0,271	5,560	0,467	7,180	0,603	8,360	0,702	10,030	0,843
<b>4</b>	3,230	0,271	5,550	0,466	7,180	0,603	8,350	0,701	10,020	0,842
<b>5</b>	3,250	0,273	5,570	0,468	7,190	0,604	8,350	0,701	10,030	0,843
<b>6</b>	3,210	0,269	5,570	0,468	7,180	0,603	8,360	0,702	10,020	0,842
<b>7</b>	3,300	0,277	5,570	0,468	7,180	0,603	8,360	0,702	10,020	0,842
<b>8</b>	3,220	0,270	5,560	0,467	7,190	0,604	8,350	0,701	10,020	0,842
<b>9</b>	3,220	0,270	5,550	0,466	7,180	0,603	8,350	0,701	10,030	0,843
<b>10</b>	3,320	0,279	5,550	0,466	7,180	0,603	8,350	0,701	10,030	0,843
<b>Promedio</b>	3,249	0,272	5,561	0,467	7,182	0,603	8,355	0,701	10,024	0,842
<b>S</b>	0,037	0,003	0,008	0,0008	0,004	0,0004	0,005	0,0005	0,005	0,0005
<b>CV (%)</b>	1,165	1,259	1,157	0,187	0,059	0,070	0,063	0,075	0,052	0,061

El límite de tolerancia se encuentra entre 6,3 y 7,7 mg/l

#### A) Resultados

Para cada concentración analizada, el coeficiente de variación es inferior al 2%, por lo que se concluye que el método a validar cumple con el test de repetibilidad del sistema instrumental.

## 2.4 Exactitud

### A) Procedimiento:

Se compararon los resultados obtenidos de una muestra de concentración única (valor experimental) con los resultados obtenidos de una solución de estándar (valor aceptado como verdadero) a la misma concentración de la muestra. Se realizaron un total de 6 determinaciones para cada solución.

Se trabajó con una concentración de 350 ppm. Se evaluó con test de F y el test de t. En la tabla N° 5 se presentan los datos obtenidos para “Análisis de exactitud de etilhexil metoxicinamato”

### B) Resultados

**Tabla N° 5:** “Análisis de exactitud para etilhexil metoxicinamato”

Número	Estándar (%)	Muestra (%)
1	2,12	1,99

2	2,04	1,98
3	2,08	2,04
4	2,03	2,01
5	2,12	2,08
6	2,01	2,11
<b>Promedio</b>	2,07	2,04
<b>S</b>	0,0472	0,0517
<b>S<sup>2</sup></b>	0,0022	0,0027

El límite de tolerancia se encuentra entre 1,80 – 2,22 %

#### *Test de F*

$$F_{\text{exp}} = s_{\text{st}}^2 / s_{\text{m}}^2$$

$$F_{\text{exp}} = 0,8148$$

$$F_{\text{tabla}} (g_{\text{st}}=6-1=5; g_{\text{m}}=6-1=5; \alpha=0,05) = 5,05$$

$F_{\text{exp}} < F_{\text{tabla}}$  esto significa que ambos métodos tienen varianzas estimadas iguales y por lo tanto precisiones iguales.

#### *Test de t*

$$S^2 = 2.45 \cdot 10^{-3}$$

$$t_{\text{exp}} = \frac{|X_a - X_b|}{\sqrt{(s^2/n_a) + (s^2/n_b)}}$$

$$t_{\text{exp}} = 1,050$$

$$t_{\text{exp}} = 1,050$$

$$t_{\text{tabla}} = (g_{\text{l}}=6+6-2=10; \alpha=0,05/2) = 2,228$$

$t_{\text{exp}} < t_{\text{tablas}}$  significa que no hay diferencia entre las dos medias.

Como resultado general se puede concluir, de acuerdo a los resultados, que las lecturas de la muestra se acercan al valor aceptado como verdadero, en este caso el estándar.

### 3. Verificación de la validación

El objetivo de verificar la validación de una metodología analítica es demostrar que ésta es aplicable a los productos en proceso y terminados elaborados en esta planta cosmética.

## A) Procedimiento

Se analizaron tres lotes consecutivos, siguiendo la técnica ya validada, de etilhexil metoxicinamato.

## B) Resultados

El límite de tolerancia de especificados para etilhexil metoxicinamato en producto terminado "Nivea visage young care day cream" es de 1,80-2,20%.

En la tabla N° 6 se presentan los resultados obtenidos al analizar tres lotes consecutivos de "Nivea visage young care day cream"

**Tabla N° 6:** "Análisis de tres lotes consecutivos de Nivea visage young care day cream"

Lote 53542934

1	2	3			
%	%	%	<b>Media</b>	<b>S</b>	<b>CV %</b>
1,9550	1,9798	1,9987	1,9778	0,0219	1,1081

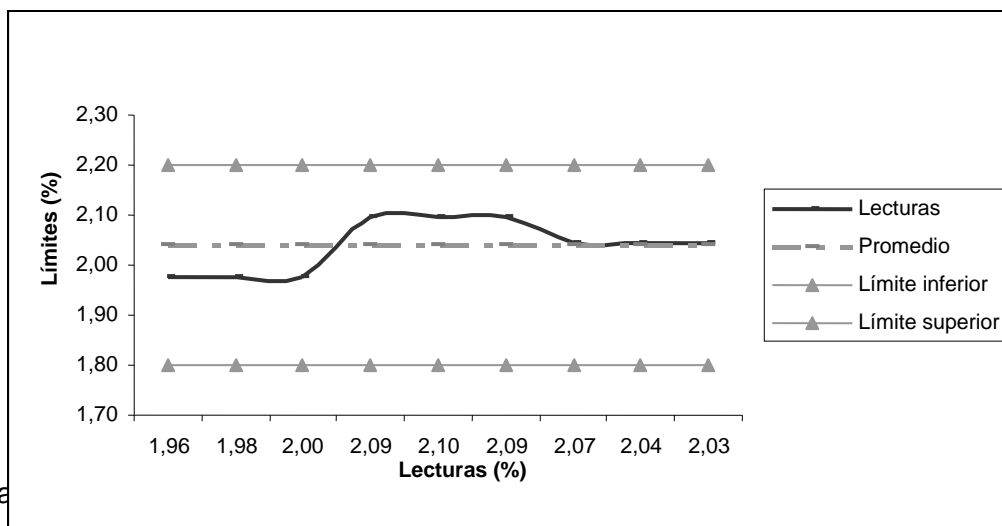
Lote 55212234

1	2	3			
%	%	%	<b>Media</b>	<b>S</b>	<b>CV %</b>
2,0927	2,0997	2,0930	2,0951	0,0040	0,1889

Lote 61544734

1	2	3			
%	%	%	<b>Media</b>	<b>S</b>	<b>CV %</b>
2,0670	2,0359	2,0265	2,0431	0,0212	1,0375

**Gráfico N° 3** "Verificación de la validación para etilhexil metoxicinamato"



Se observa rango descrito anteriormente, por lo tanto, se cumple con la verificación de la validación para etilhexil metoxicinamato.

## II b. Validación de la metodología analítica para la cuantificación de dióxido de titanio.

### 1. Reactivos y materiales

*Reactivos:* agua destilada, ácido sulfúrico 95 – 97 %, acetato de sodio anhidro, ácido acético glacial, ácido cromotrópico sal dihidratada, dióxido de titanio (IV) como estándar y “Eucerin sun FPS 40” como producto terminado.

*Materiales:* Espectrofotómetro UV/Vis HP 8453, cubetas de cuarzo 200 2500nm (longitud de paso = 1cm), estufa, manto calefactor, campana de extracción, crisol de porcelana, balanza analítica, material de vidrio tipo A (pipetas volumétricas, vasos de pp, matraces aforados), guantes, gafas, filtros de 0,45um y portafiltros.

### 2. Parte experimental y resultados

#### 2.1 Selectividad

Se prepararon 3 muestras de una solución que contenía el analito y 3 muestras de producto terminado y se midieron con el espectrofotómetro UV/Vis HP 8453.

#### A) Procedimiento

Se busca medir la selectividad del método sobre la cuantificación de dióxido de titanio.

Para determinar la selectividad del método se prepararon 3 soluciones que contenían dióxido de titanio y 3 soluciones que contenían “Eucerin sun FPS 50”

#### B) Resultados

Se puede determinar a la longitud de onda de 470nm sin la interferencia de ninguna impureza cuando se le compara con el producto terminado “Eucerin sun FPS 50”.

#### 2.2 Linealidad

Se recomienda estudiar al menos 5 niveles de concentración y analizarlas por triplicado con un total de 15 determinaciones.

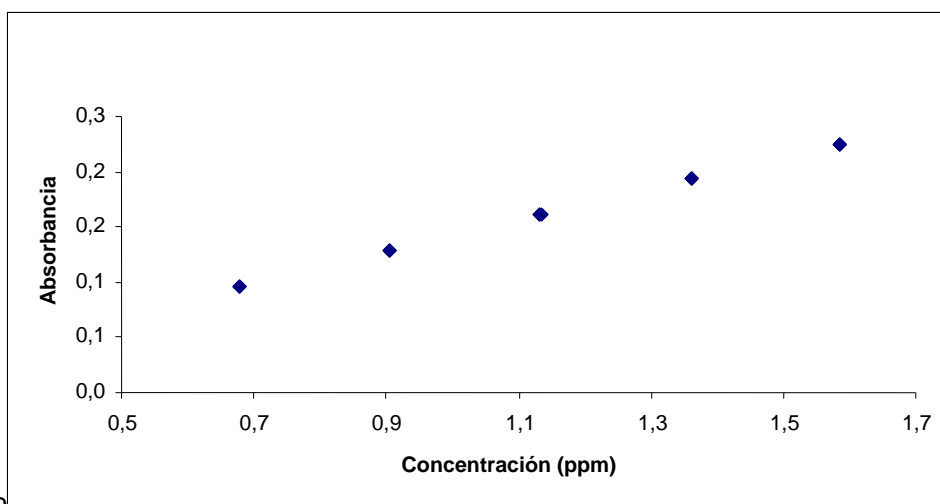
Las pesadas que se realizan son independientes para eliminar el error por dilución.

#### A) Procedimiento

Se prepararon 5 soluciones de concentración diferente y se midieron por triplicado, las concentraciones fueron desde 60 % a 140%

## B) Resultados

**Gráfico N° 4:** “Linealidad para dióxido de titanio”



$Y = ax + b$ , donde

Pendiente (a) es igual a 0,28

Ordenada en el origen (b) es igual a  $6,17 \cdot 10^{-3}$

Coefficiente de correlación (r) es igual a 0,999999

Coefficiente de determinación ( $r^2$ ) es igual a 0,999999

El coeficiente de correlación (r) y el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) indican una fuerte relación entre las variables, demostrando que todos los puntos experimentales se encuentran linealmente con pendiente positiva.

**Tabla Nº 7:** “Factor de respuesta (f) para dióxido de titanio”.

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	F (A/C)
<b>M1 60%</b>	0,67	0,19	0,28
	0,67	0,19	0,28
	0,67	0,19	0,28

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	F (A/C)
<b>M1 80%</b>	0,78	0,22	0,28
	0,78	0,22	0,28
	0,78	0,22	0,28

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	F (A/C)
<b>M1 100%</b>	1,13	0,31	0,28
	1,13	0,31	0,28
	1,13	0,31	0,28

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	F (A/C)
<b>M1 120%</b>	1,36	0,38	0,28
	1,36	0,38	0,28
	1,36	0,38	0,28

Muestra	Concentración (mg/l)	Absorbancia	F (A/C)
<b>M1 140%</b>	1,58	0,44	0,28
	1,58	0,44	0,28
	1,58	0,44	0,28

f = (A/C)	Desviación estándar (s)	Coeficiente de variación (CV %)
0,2796	0,0033	0,0118



El límite de tolerancia para dióxido de titanio está entre 1,075 – 1,325 mg/l

Se puede observar claramente que el CV no es superior a 5% por tanto tiene muy buena linealidad.

## 2.3 Precisión

### 2.3.1 Precisión intermedia (reproducibilidad)

Acá se estudian las principales condiciones de variabilidad del método analítico, por lo que los ensayos son realizados con instrumentos diferentes, analistas distintos y en 3 días diferentes.

La mayoría de las veces se considera suficiente realizar sólo un ensayo de precisión intermedia teniendo en cuenta únicamente la variable tiempo, siendo este el caso.

#### A) Procedimiento:

Para comprobar la precisión intermedia se analizó una misma concentración por triplicado por dos analistas en días diferentes. En la tabla N° 8 se presentan los resultados obtenidos, expresados en mg/l de dióxido de titanio.

**Tabla N° 8:** “Análisis de precisión intermedia para dióxido de titanio”

Concentración	DIA 1 100%		DIA 2 100%		DIA 3 100%	
	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia
<b>Analista 1</b>	1,130	0,316	1,130	0,316	1,130	0,316
	1,130	0,316	1,110	0,311	1,130	0,316
	1,130	0,316	1,120	0,314	1,120	0,314
	<b>Media</b>	1,130	0,316	1,120	0,314	1,127
<b>S</b>	0	0	0,008	0,002	0,006	0,001
<b>CV</b>	0	0	0,714	0,637	0,532	0,317
	<b>DIA 1</b>		<b>DIA 2</b>		<b>DIA 3</b>	

Concentración	100%		100%		100%	
	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia
	1,140	0,319	1,130	0,316	1,140	0,319
	1,140	0,319	1,140	0,319	1,130	0,316
<b>Analista 2</b>	1,130	0,316	1,130	0,316	1,130	0,316
<b>Media</b>	1,137	0,318	1,133	0,317	1,133	0,317
<b>S</b>	0,006	0,002	0,006	0,002	0,006	0,002
<b>CV</b>	0,528	0,629	0,529	0,631	0,529	0,631

El límite de tolerancia se encuentra entre 1,075 – 1,325 mg/l

## B) Resultados

Para cada uno de los análisis, el coeficiente de variación es menor al 2%, por lo tanto, el método a validar cumple con el test de precisión intermedia.

### 2.3.2 Repetibilidad

#### 2.3.2.1 Repetibilidad del método (precisión del método)

##### A) Procedimiento

El análisis se efectuó el mismo día, con el mismo equipo y el mismo analista, se toman 3 concentraciones diferentes del analito, 80, 100 y 120%. En la tabla N° 9 se muestra el resultado de las lecturas, expresado como mg/ml de dióxido de titanio.

**Tabla N° 9:** “Análisis de repetibilidad del método para dióxido de titanio.”

Concentración	M1		M2		M3	
	80%	100%	100%	120%	120%	120%
Número	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia	mg/l	Absorbancia
1	0,900	0,252	1,130	0,316	1,350	0,378

<b>2</b>	0,910	0,255	1,130	0,316	1,350	0,378
<b>3</b>	0,900	0,252	1,140	0,319	1,350	0,378
<b>4</b>	0,910	0,255	1,140	0,319	1,350	0,378
<b>5</b>	0,910	0,255	1,140	0,319	1,350	0,378
<b>Promedio</b>	0,908	0,254	1,136	0,318	1,350	0,378
<b>S</b>	0,005	0,002	0,005	0,002	0	0
<b>CV (%)</b>	0,551	0,787	0,440	0,629	0	0

El límite de tolerancia se encuentra entre 1,075 – 1,325 mg/l

## B) Resultados.

El coeficiente de variación, para cada concentración analizada, es inferior al 2%, por lo que se concluye que el método a validar cumple con el test de repetibilidad del método

### 2.3.2.1 Repetibilidad del sistema instrumental.

#### A) Procedimiento

Se midieron 5 concentraciones (mg/l) de dióxido de titanio 10 veces cada una. El equipo fue calibrado con un estándar entre lectura y lectura. En la tabla N° 10 se presentan los resultados de las lecturas, expresados en mg/l de dióxido de titanio.

**Tabla N° 10:** “Análisis de repetibilidad del sistema instrumental para dióxido de titanio.”

Concentración	M1		M2		M3		M4		M5	
	60%	80%	80%	100%	100%	120%	120%	140%	140%	
Número	mg/l	Abs	mg/l	Abs	mg/l	Abs	mg/l	Abs	mg/l	Abs
<b>1</b>	0,68	0,190	0,91	0,255	1,13	0,316	1,36	0,381	1,59	0,445
<b>2</b>	0,68	0,190	0,90	0,252	1,13	0,316	1,36	0,381	1,59	0,445
<b>3</b>	0,68	0,190	0,91	0,255	1,13	0,316	1,36	0,381	1,59	0,445
<b>4</b>	0,68	0,190	0,91	0,255	1,14	0,319	1,35	0,378	1,59	0,445
<b>5</b>	0,68	0,190	0,91	0,255	1,14	0,319	1,36	0,381	1,59	0,445
<b>6</b>	0,67	0,188	0,91	0,255	1,14	0,319	1,36	0,381	1,59	0,445
<b>7</b>	0,67	0,188	0,91	0,255	1,14	0,319	1,36	0,381	1,59	0,445
<b>8</b>	0,68	0,190	0,91	0,255	1,14	0,319	1,35	0,378	1,59	0,445
<b>9</b>	0,68	0,190	0,91	0,255	1,14	0,319	1,36	0,381	1,59	0,445

<b>10</b>	0,68	0,190	0,91	0,255	1,14	0,319	1,35	0,378	1,59	0,445
<b>Promedio</b>	0,678	0,1896	0,909	0,2547	1,137	0,3181	1,357	0,3801	1,59	0,445
<b>S</b>	0,004	0,001	0,003	0,001	0,005	0,001	0,005	0,001	0	0
<b>CV (%)</b>	0,622	0,445	0,348	0,372	0,425	0,456	0,356	0,381	0	0

El límite de tolerancia se encuentra entre 1,075 – 1,325 mg/l

## B) Resultados

Para cada concentración analizada, el coeficiente de variación es inferior al 2%, por lo que se concluye que el método a validar cumple con el test de repetibilidad del sistema instrumental.

### 2.4 Exactitud

#### A) Procedimiento:

Se compararon los resultados obtenidos de una muestra de concentración única (valor experimental) con los resultados obtenidos de una solución de estándar (valor aceptado como verdadero) a la misma concentración de la muestra. Se realizaron un total de 6 determinaciones para cada solución.

Se trabajó con una concentración de 5,3%. Se evaluó con test de F y el test de t. En la tabla N° 11 se presentan los datos obtenidos para “Análisis de exactitud de dióxido de titanio”

## B) Resultados

**Tabla Nº 11:** “Análisis de exactitud de dióxido de titanio”

Número	Estándar (%)	Muestra (%)
1	5,3	5,0
2	4,5	4,9
3	4,3	5,0
4	4,4	5,1
5	5,0	4,3
6	5,3	5,3
<b>Promedio</b>	<b>4,86</b>	<b>4,94</b>
<b>S</b>	<b>0,482</b>	<b>0,338</b>
<b>S<sup>2</sup></b>	<b>2,330E-01</b>	<b>1,144E-01</b>

El límite de tolerancia se encuentra entre 4,3 – 5,3%

### *Test de F*

$$F_{\text{exp}} = s_{\text{st}}^2 / s_{\text{m}}^2$$

$$F_{\text{exp}} = 2,036$$

$$F_{\text{tabla}} (gl_{\text{st}}=6-1=5; gl_{\text{m}}=6-1=5; \alpha=0,05) = 5,05$$

$F_{\text{exp}} < F_{\text{tabla}}$  esto significa que ambos métodos tienen varianzas estimadas iguales y por lo tanto precisiones iguales.

### *Test de t*

$$S^2 = 0,1737$$

$$t_{\text{exp}} = \frac{|X_a - X_b|}{\sqrt{(s^2/n_a) + (s^2/n_b)}}$$

$$t_{\text{exp}} = 0,332$$

$$t_{\text{tabla}} = (gl=6+6-2=10; \alpha=0,05/2) = 2,228$$

$t_{\text{exp}} < t_{\text{tablas}}$  significa que no hay diferencia entre las dos medias.

Se puede concluir, de acuerdo a los resultados, que las lecturas de la muestra se acercan al valor aceptado como verdadero, en este caso el estándar.

### 3. Verificación de la validación

El objetivo de verificar la validación de una metodología analítica es demostrar que ésta es aplicable a los productos en proceso y terminados elaborados en esta planta cosmética.

#### A) Procedimiento:

Se analizaron tres lotes consecutivos, siguiendo la técnica ya validada, de dióxido de titanio

#### B) Resultados

El límite de tolerancia de especificados para dióxido de titanio en producto terminado "Eucerin Sun FPS 50" es de 4,3- 5,3%

En la tabla Nº 12 se presentan los resultados obtenidos al analizar tres lotes consecutivos de "Eucerin sun protection cream SPF 50"

**Tabla Nº 12:** "Análisis de tres lotes consecutivos de Eucerin Sun FPS 50"

Lote 60826134

1	2	3			
%	%	%	<i>Media</i>	<i>S</i>	<i>CV %</i>
5,1851	5,1851	5,197	5,1891	0,0069	0,1324

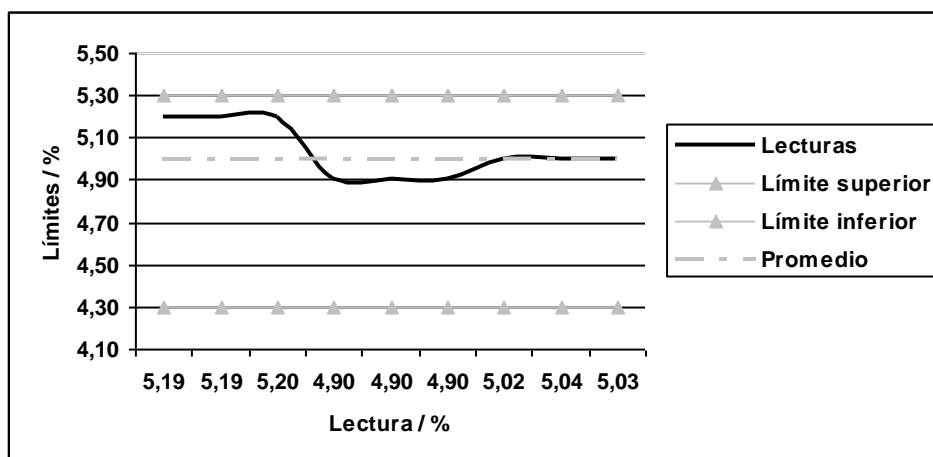
Lote 61089034

1	2	3			
%	%	%	<i>Media</i>	<i>S</i>	<i>CV %</i>
4,9034	4,9039	4,9036	4,9036	0,0003	0,0051

Lote 61628834

1	2	3			
%	%	%	<i>Media</i>	<i>S</i>	<i>CV %</i>
5,0231	5,0373	5,0329	5,0311	0,0073	0,1445

**Gráfico N° 5:** “Verificación de la validación para dióxido de titanio”



Se observa en el gráfico N° 5 que todos los porcentajes obtenidos están dentro del rango descrito anteriormente, por lo tanto, se cumple con la verificación de la validación para dióxido de titanio.

### Capítulo III: Elaboración de procedimientos operativos estándares

Durante la práctica en laboratorios Beiersdorf Chile se crearon los siguientes procedimientos aplicables en el área de control de calidad.

Los procedimientos operativos estándares creados son:

- Manejo del espectrofotómetro UV/Vis HP 8453 (Anexo 1)
- Análisis de etilhexil metoxicinamato en producto semielaborado Nivea visage young care day cream mediante espectrofotometría UV/VIS. (Anexo 2)

- Análisis de dióxido de titanio en producto semielaborado Eucerin sun protection cream SPF 50 mediante espectrofotometría UV/VIS. (Anexo 3)
- Análisis de dióxido de titanio en producto semielaborado Eucerin sun lotion SPF 40 mediante espectrofotometría UV/VIS. (Anexo 4)

## **CONCLUSIONES**

La optimización de las técnicas analíticas para cuantificar etilhexil metoxicinamato y dióxido de titanio, implementadas en el área de Aseguramiento de Calidad fue efectiva y eficiente.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el análisis de los parámetros de Selectividad, Linealidad, Precisión (reproducibilidad), Repetibilidad y Exactitud se puede asegurar que la optimización de las metodologías analíticas ocupadas en el laboratorio de Aseguramiento de Calidad para la cuantificación de etilhexil metoxicinamato y dióxido de titanio en materias primas y en productos terminados por espectrofotometría UV/Vis se encuentran validadas.

El proceso de validación permitió demostrar que las técnicas analíticas son fiables, puesto que se mantienen a lo largo del tiempo sus criterios fundamentales de



validación. Por otra parte, se pudo demostrar que las técnicas analíticas validadas son de fácil realización, lo que garantiza su practicabilidad. Finalmente, se demostró que el sistema es idóneo, ya que éste responde en el momento del análisis a los requisitos fijados en la validación del método.

Todos los resultados obtenidos en el proceso de validación quedaron documentados en el laboratorio, con el fin de asegurar la trazabilidad de la información.

## BIBLIOGRAFIA

1. WHO, comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), especificaciones para las preparaciones farmacéuticas, Informe 37º, serie de informes técnicos 917, Ginebra, 2003.
2. Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (A.E.F.I), Validación de métodos. Edición marzo 2001. Barcelona. A.E.F.I. 2001.
3. Skoog, Douglas. A., West, Donald M., Holler, F. J., Química analítica, 6ª edición, Madrid, McGraw-Hill, 1995.
4. Beiersdorf S.A., Manual de Procedimientos Operativos Estándares. P.O.S. de validación, edición 2004.
5. Denno R. Arter., Auditoría de Calidad para mejorar su comportamiento, España, 1993. Pág. 1 – 89.
6. Ospina de Nigrinis, L., Reguero Reza, M., Lanchas, F., Buenas prácticas de Manufactura vigentes, inspección y auditoría. Curso teórico-práctico. Universidad Nacional de Colombia, departamento de farmacia. Editora principal Santich, Ileana R. 2ª edición. Bogotá. Colombia. 1994.
7. [www.merck.de](http://www.merck.de)

## **ANEXO 1**

<p><b>Título:</b> Manejo del espectrofotómetro UV-VIS HP 8453</p> <p><b>Áreas Involucradas:</b> Aseguramiento de Calidad</p>		<p><b>Reemplaza a:</b> No aplica</p> <p><b>Fecha:</b>28/Jun/2006</p> <p><b>Próxima Revisión:</b> Jun/2008</p>
<p><b>Hecho por:</b> Giselle Landerretche</p> <p><b>Cargo:</b> Alumna en práctica</p> <p><b>Firma:</b></p>	<p><b>Revisado por:</b> Evelyn Zúñiga</p> <p><b>Cargo:</b> Jefa de Aseguramiento de Calidad</p> <p><b>Firma:</b></p>	<p>Gerencia Operaciones: Cristián Valenzuela</p> <p><b>Cargo:</b> Director Gerente de Operaciones</p> <p><b>Firma:</b></p>

- Objetivo:

**Instruir al personal autorizado en el manejo práctico del espectrofotómetro UV-VIS HP 8453 y su software.**

**El análisis específico de cada componente a analizar está especificado en su propio procedimiento.**

- **Referencias:**

HP 8453 UV-visible Spectroscopy system, "Installing your UV-visible spectroscopy system.

- **Anexos:**

General Test Method UV

- **Abreviaciones:**

*UV*: ultra violeta.

*UV/VIS*: ultra violeta visible.

*nm*: nanometros.

*PC*: Personal computer.

- **Explicaciones/Definiciones:**

Se realiza la identificación y cuantificación de materias primas en productos semielaborados y terminados que deban ser determinados por metodología UV.

*Espectrofotómetro UV/VIS*: Equipo que cuenta con un arreglo de fotodiodos, lo que lo hace ser un equipo de medición rápida para espectros que presentan un amplio rango de longitud de onda. Se basa en el principio de que la luz que sale de la lámpara atraviesa la muestra y luego se dispersa y proyecta sobre el arreglo de fotodiodos. La luz es dispersada de manera tal que las longitudes de onda específicas se encuentren en las áreas más exactas del arreglo de diodo.

*Solución blanco*: solución que contiene las mismas cantidades y concentraciones que la solución muestra pero que no contiene el analito.

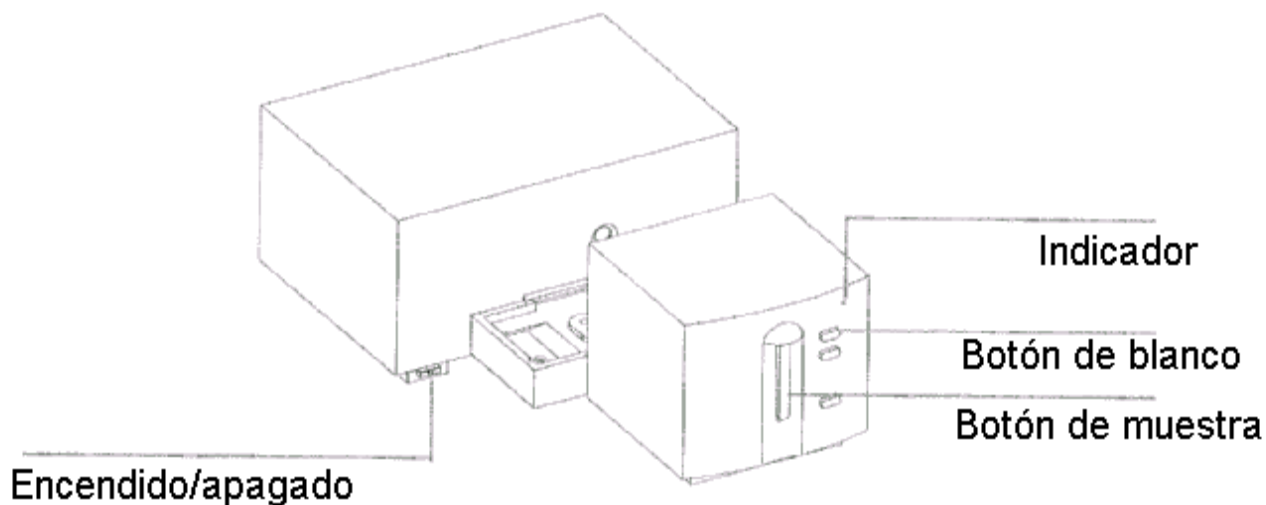
*Solución muestra*: solución que contiene las mismas cantidades y concentraciones que la solución blanco y que además contiene al analito.

*Analito*: sustancia a analizar.

- **Equipo:**

Espectrofotómetro UV-VIS HP 8453 acoplado a un software HP 845x UV-Visible System.

Fig 1. Espectrofotómetro UV/VIS HP 8453:



- Descripción del Procedimiento:

1. Encender el computador.
2. Encender el equipo UV-VIS HP 8453.
3. En el escritorio del PC haga doble click sobre el ícono "Instrument 1 online".
4. En el recuadro que aparece colocar la clave de acceso.
5. En el recuadro que aparece elegir la opción "Use current".
6. En el menú Instrument, haga click en Setup Spectrophotometer y, a continuación, verifique que ambas lámparas, Tungsten on (Vis) y Deuterium on (UV), estén encendidas activando la casilla de verificación y presionar OK.
7. En el menú File, haga click en Load Method, en el recuadro que aparece elegir la opción que necesite (Yes o No) y, a continuación, buscar el método que requiera utilizar, presionar OK. En el recuadro que aparece elegir la opción que necesite (Append o Discard).

8. En el menú Analysis Mode, **elija absorbancia, primera derivada o segunda derivada. Esto puede ser cambiado después que ya ha leído el espectro si así lo necesita.**
9. En el sostenedor de celda colocar la celda de cuarzo 200 - 2500nm (longitud de trayectoria = 1) que contenga la solución blanco a medir, bajar la palanca que fija la celda y presionar el botón **Blank**. Ahora se puede leer la muestra. **Recuerde que la solución blanco siempre debe ser igual a la muestra de interés en todos los casos, teniendo en cuenta que éste no contiene al analito.**
10. En el sostenedor de celda colocar la celda de cuarzo 200 - 2500nm (longitud de trayectoria = 1) que contenga la muestra a medir, bajar la palanca que fija la celda y presionar el botón **Sample**. La muestra tardará aproximadamente 15 segundos en ser leída. En la parte superior de la ventana aparece la gráfica y en la parte inferior los resultados.
11. Para ver los resultados obtenidos presionar el botón **Analyze** que aparece en la pantalla. Estos se desplegarán en la parte inferior de la ventana.
12. **Para guardar los resultados obtenidos en el menú File, haga click en Save, elegir la opción Sample, poner un nombre a lo que quiere guardar y presionar OK.**
13. **Para recuperar los resultados guardados en el menú File, haga click en Load, elegir la opción Sample, buscar el nombre con el cual se guardaron los resultados y presionar OK.**
14. **Para imprimir los resultados elegir el menú File, haga click en Print, elegir la opción Select Window y se imprimirá la ventana que usted ha seleccionado.**
15. **Para apagar el equipo en el menú File, haga click en Exit Chem Station, en el recuadro que se despliega todas las casillas de verificación deben estar desactivadas, presionar OK.**

- Medidas de Seguridad:

**Las cubetas deben ser manipuladas cuidadosamente para que los resultados sean confiables. A continuación se enumeran algunas:**

1. Examine para saber si hay rasguños en la ventana. Nunca toque las superficies ópticas de las celdas con sus dedos.
2. Utilice una celda para una misma serie de medidas, o asegúrese que todas las celdas usadas tengan la misma transmitancia para la longitud de trayectoria.

3. Al llenar las celdas, ambiéntelas con la solución que se medirá, entonces llene, asegúrese de que no hayan burbujas adheridas a la ventana. Limpie el exterior de la celda con etanol y séquela con un pañuelo desechable. Nunca use papel absorbente ya que deja pelusas y puede rayar la celda.
4. Coloque cuidadosamente la celda en el instrumental asegurando que estén ubicadas correctamente en el sostenedor. Siempre use una misma celda en igual posición.
5. Si usa un solvente volátil , colóquele la tapa a la celda para reducir la evaporación.
6. Nunca guarde las celdas con solución. Lave a fondo cuando haya terminado de trabajar y déjelas secar en un ambiente libre de polvo. Las soluciones básicas, en especial, pueden dañar la celda si no se ha limpiado correctamente.
7. Siempre mantenga las celdas en su caja si no están siendo usadas en el instrumento. Nunca dejar guardadas en el instrumento.
8. Tener precaución con el material de vidrio que se utilice, evitar acciones riesgosas al manipularlo. No usar material trizado o quebrado.
9. Si el equipo no funciona revise las conexiones si el problema no se soluciona, no lo desarme, llame al servicio técnico.
10. Mantener los solventes que se utilizan debidamente tapados y en su lugar con el fin de evitar derrames.

## **ANEXO 2**



<p><b>Título:</b> Análisis de Etilhexil metoxicinamato en productos semielaborados mediante espectrofotometría UV/VIS.</p> <p><b>Áreas Involucradas:</b> Aseguramiento de calidad</p>		<p><b>Reemplaza a:</b> <b>No aplica</b></p> <p><b>Fecha:</b>28/Jun/2006</p> <p><b>Próxima Revisión:</b> <b>Jun/2008</b></p>
<p><b>Hecho por:</b> Giselle Landerretche <b>Cargo:</b> Alumna en práctica <b>Firma:</b></p>	<p><b>Revisado por:</b> Evelyn Zúñiga <b>Cargo:</b> Jefa de Aseguramiento de Calidad <b>Firma:</b></p>	<p>Gerencia Operaciones: Cristián Valenzuela <b>Cargo:</b> Director Gerente de Operaciones <b>Firma:</b></p>

- **Objetivo:**

Guiar al personal autorizado en el análisis UV de muestras de productos semielaborados y terminados. Con esta técnica se puede identificar además de cuantificar el porcentaje de Etilhexil Metoxicinamato presente y que este porcentaje se encuentre dentro de los parámetros establecidos para cada fórmula con el fin de que el producto cumpla con las especificaciones.

- **Referencias:**

1. General Test Method UV 023-01 "Spectrophotometric single component analysis (SCA) of Ethylhexyl Methoxycinamate/695 in cosmetic formulations."
2. Inspection Plan 41240-40004-00.
3. POS PC.QA.UV.01.01.

- **Anexos:**

Anexo 1: Control de Semielaborados

Anexo 2: ChemDAT Merck ®

- **Abreviaciones:**

*UV*: Ultra violeta.

*UV/VIS*: ultra violeta visible.

*nm*: nanómetros.

*um*: micrometros.

*ml*: mililitros.

*cm*: centímetros.

- **Explicaciones/Definiciones:**

Se realiza la identificación y cuantificación de etilhexil metoxicinamato que hay en muestras de cada lote de productos semielaborados y elaborados mediante espectrofotometría UV.

NART: Código interno de BDF que consta de 12 dígitos y que se utiliza para identificar cada fórmula.

Espectrofotometría UV/VIS: Se basa en el principio de que la luz que sale de la lámpara atraviesa la muestra y luego se dispersa y proyecta sobre el arreglo de fotodiodos. La luz es dispersada de manera tal que las longitudes de onda específicas caigan en las áreas más exactas del arreglo de diodo.

- **Equipo y materiales:**

Espectrofotómetro UV/VIS HP 8453

Balanza analítica

Baño de ultrasonido

Matraces volumétricos de 200 ml.

Jeringas.

Frasco lavador con 2-propanol.

Recipiente para recoger los desechos.

Membranas de 0,45um.

Porta membranas.

Cubetas de cuarzo 200 -2500 nm (longitud de trayectoria = 1cm)

- **Reactivos necesarios:**

2-propanol grado analítico.

Etanol

- **Descripción del procedimiento:**

1. Teniendo las muestra que se analizarán, revisar el Plan de Inspección de la muestra y tener presente los límites de aceptación.
2. No es necesario hacer una curva de calibración ya que está cargada en el equipo con el nombre SC0001-A.M
3. Para preparar la muestra se deben pesar alrededor de 0,0700g de la muestra a examinar en un matraz volumétrico de 200 ml y llenar el matraz con 100 ml de 2-propanol. Usar el baño de ultrasonido durante 5 minutos. Enfriar a temperatura ambiente, filtrar a través de membrana de 0,45um. Llenar la cubeta, insertarla en el sostenedor de cubeta y realizar la medición.
4. En el informe de resultados es posible encontrar la concentración en mg/l de la sustancia analizada. Para obtener el porcentaje se debe realizar la siguiente fórmula:

$$\% = \frac{B*(V*F*100)}{(e*100)}$$

B= concentración en mg/l

V= volumen final en litros

F= factor de dilución

e= peso de la muestra en gramos.

Los resultados obtenidos se anotan en el control de semielaborados (Anexo 1) para cada producto. Si los resultados obtenidos están dentro de los límites establecidos se puede liberar el lote, de lo contrario, se debe rechazar.

- **Medidas de Seguridad:**

**Las cubetas deben ser manipuladas cuidadosamente para que los resultados sean confiables. A continuación se enumeran algunas:**

11. Examine para saber si hay rasguños en la ventana. Nunca toque las superficies ópticas de las celdas con sus dedos.
12. Utilice una celda para una misma serie de medidas, o asegúrese que todas las celdas usadas tengan la misma transmitancia para la longitud de trayectoria.
13. Al llenar las celdas, ambiéntelas con la solución que se medirá, entonces llene, asegúrese de que no haya burbujas adheridas a la ventana. Limpie el exterior de la celda con etanol y séquela con un pañuelo desechable. Nunca use papel absorbente ya que deja pelusas y puede rayar la celda.

14. Coloque cuidadosamente la celda en el instrumental asegurando que estén ubicadas correctamente en el sostenedor. Siempre use una misma celda en igual posición.
15. Si usa un solvente volátil, colóquele la tapa a la celda para reducir la evaporación.
16. Nunca guarde las celdas con solución. Lave a fondo cuando haya terminado de trabajar y déjelas secar en un ambiente libre de polvo. Las soluciones básicas, en especial, pueden dañar la celda si no se ha limpiado correctamente.
17. Siempre mantenga las celdas en su caja si no están siendo usadas en el instrumento. Nunca dejar guardadas en el instrumento.
18. Tener precaución con el material de vidrio que se utilice, evitar acciones riesgosas al manipularlo. No usar material trizado o quebrado.
19. Si el equipo no funciona revise las conexiones si el problema no se soluciona, no lo desarme, llame al servicio técnico.
20. Mantener los solventes que se utilizan debidamente tapados y en su lugar con el fin de evitar derrames.

ANEXO 1: CONTROL DE SEMIELABORADOS

Beiersdorf SA

Control de Semielaborados

Plan Inspección: Q-CB002954- 1 26.10.2004

Fórmula N: 41240-40004-00

País: Chile

Producto: Nivea Visage Young care day cream

Fabricante: BDF Chile

Especificación	Fecha										
	Lote										
	Máquina										
			reposito		reposito		Reposito		reposito		reposito
Apariencia	Emulsión Suave, brillante										
Olor	Según Estandar										
Color	Azul suave										
Consistencia	5 - 9										
PH	6.2 - 6.8										

Contenido %	%	%	%	%	%	%	%
Agua	75.0 - 78.0						

Fenoxietanol	0.225- 0.275						
Metilparabeno	0.184 – 0.224						
Propilparabeno	0.042 – 0.058						

<b>Observaciones</b>									
<b>Fabricante</b>									
<b>Firma Analista</b>									
<b>Analista Aprueba</b>									
<b>Analista Libera Sap</b>									

ANEXO 2: ChemDAT Merck ®

### 2-propanol para análisis ACS, ISO, Reag. PH Eur.

**Sinónimos:** Alcohol iso-propílico

**Fórmula química:** CH<sub>3</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>

**Fórmula empírica:** C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O

**Temperatura de ignición** 425 °C

**Solubilidad en agua (20 °C)** soluble

**Concentración de saturación (aire)** 105 g/m<sup>3</sup> (20 °C)

**Punto de fusión** -89.5 °C

**Masa molar** 60.10 g/mol

**Densidad** 0.786 g/cm<sup>3</sup> (20 °C)

**Punto de ebullición** 82.4 °C (1013 hPa)

**Presión de vapor** 43 hPa (20 °C)

**Límite de explosión** 2 - 12.7 Vol%

**Temperatura de inflamabilidad** 12 °C c.c.

**Características de peligrosidad** fácilmente inflamable, irritante

**Símbolos de peligro:**

F, fácilmente inflamable



Xi, irritante

**Precauciones:**

La inhalación de vapores puede provocar somnolencia y vértigo.

Mantener el recipiente bien cerrado.

Conservar alejado de toda llama o fuente de chispas. - No fumar.

Evitar el contacto con los ojos y la piel.

En caso de que lo anterior ocurra lavar con abundante agua.

**Eliminación:**

Eliminación de residuos: 1 (Disolventes orgánicos sin halógenos y disoluciones de sustancias orgánicas muy sucias, situadas fuera de las especificaciones de retrologística: categoría A).

**WGK\*: 1** (poco contaminante del agua)

- De acuerdo con las instrucciones de la Wasserhaushaltsgesetz (Normativa Nacional de la República Alemana), algunos productos y grupos de productos tiene que clasificarse en función de ciertos riesgos de contaminación del agua (Wassergefährungsklassen, WGK).

WGK nwg: sustancia no contaminante del agua.

WGK1: sustancia ligeramente contaminante del agua

WGK 2: sustancia contaminante del agua

WGK3: sustancia altamente contaminante del agua.

## **ANEXO 3**



<p><b>Título:</b> Análisis de Dióxido de Titanio en producto semielaborado Eucerin sun protection cream SPF 50 mediante espectrofotometría UV/VIS</p> <p><b>Áreas Involucradas:</b> Aseguramiento de calidad</p>		<p><b>Reemplaza a:</b> No aplica</p> <p><b>Fecha:</b>07/Ago/2006</p> <p><b>Próxima Revisión:</b> Ago/2008</p>
<p><b>Hecho por:</b> Giselle Landerretche</p> <p><b>Cargo:</b> Alumna en práctica</p> <p><b>Firma:</b></p>	<p><b>Revisado por:</b> Evelyn Zúñiga</p> <p><b>Cargo:</b> Jefa de Aseguramiento de Calidad</p> <p><b>Firma:</b></p>	<p>Gerencia Operaciones: Cristián Valenzuela</p> <p><b>Cargo:</b> Director Gerente de Operaciones</p> <p><b>Firma:</b></p>

- **Objetivo:**

Guiar al personal autorizado en el análisis UV de muestras de productos semielaborados y terminados. Con esta técnica se puede identificar y cuantificar el porcentaje de Dióxido de Titanio presente, y que este porcentaje se encuentre dentro de los parámetros establecidos para cada fórmula con el fin de que el producto cumpla con las especificaciones.

- **Referencias:**

4. General Test Method UV 025-01 "Spectrophotometric single component analysis (SCA) of Titanium Dioxide in cosmetic formulations".
5. Inspection Plan 42342-40003-00
6. POS PC.QA.UV.01.01.

- **Anexos:**

Anexo 1: Control de Semielaborados

Anexo 2: ChemDAT Merck ® Acido sulfúrico

Anexo 3: ChemDAT Merck ® Acetato de sodio

Anexo 4: ChemDAT Merck ® Acido acético glacial

Anexo 5: ChemDAT Merck ® Acido cromotrópico

- **Abreviaciones:**

*UV*: Ultra violeta.

*UV/VIS*: ultra violeta visible.

*nm*: nanómetros.

*um*: micrometros.

*ml*: mililitros.

*cm*: centímetros.

- **Explicaciones/Definiciones:**

Se realiza la identificación y cuantificación de dióxido de titanio que hay en muestras de cada lote de productos semielaborados y elaborados mediante espectrofotometría UV.

NART: Código interno de BDF que consta de 12 dígitos y que se utiliza para identificar cada fórmula.

Espectrofotometría UV/VIS: Se basa en el principio de que la luz que sale de la lámpara atraviesa la muestra y luego se dispersa y proyecta sobre el arreglo de fotodiodos. La luz es dispersada de manera tal que las longitudes de onda específicas caigan en las áreas más exactas del arreglo de diodo.

- **Equipo y materiales:**

Espectrofotómetro UV/VIS HP 8453

Balanza analítica

Estufa

Campana

Manto calefactor

Baño de ultrasonido

Matraces volumétricos de 100 ml

Matraz volumétrico de 25 ml

Matraz volumétrico de 500 ml

Pipeta volumétrica de 1 ml

Pipeta volumétrica de 5 ml

Pipeta volumétrica de 20 ml

Propipeta

Crisoles

Jeringas.

Recipiente para recoger los desechos

Membranas de 0,45um.

Porta membranas

Cubetas de cuarzo 200 -2500 nm (longitud de trayectoria = 1cm)

Antiparras

Guantes  
Pinzas para crisol  
Pinzas de madera.

• **Reactivos necesarios:**

Acido sulfúrico 95-97%  
Acetato de sodio anhidro  
Acido acético glacial  
Solución de ácido cromotrópico  
Agua destilada.

• **Descripción del procedimiento:**

1. Preparar 500 ml de tampón acetato. Pesar aproximadamente 5.0g de acetato de sodio y adicionar 30.0 ml de ácido acético glacial. Llevar a volumen con agua destilada. La solución preparada tiene una duración de 2 meses.
2. Preparar 25 ml de una solución de ácido cromotrópico. Pesar aproximadamente 0.25g del reactivo y llevar a volumen con agua destilada. Esta solución debe ser preparada diariamente.
3. Teniendo las muestra que se analizarán, revisar el Plan de Inspección de la muestra y tener presente los límites de aceptación.
4. No es necesario hacer una curva de calibración ya que está cargada en el equipo con el nombre SC0003-AM.
5. Para preparar la muestra se deben pesar alrededor de 0,200g de ésta en un crisol rotulado previamente con el lote que le corresponda. Luego llevar a la estufa a 200°C por 2,5 horas. (Por motivos de ahorro de tiempo este paso se puede realizar durante la noche siempre y cuando la estufa tenga timer).
6. Una vez transcurridas las 2,5 horas colocar el crisol en el manto calefactor a máxima temperatura y continuar calentando bajo campana.
7. Ponerse las gafas y los guantes.
8. Agregar 5ml de ácido sulfúrico 95-97% y continuar calentando hasta que la muestra hierva, se tornará de un color café muy intenso, casi negro. (Aproximadamente 30 minutos).
9. Una vez terminado el paso anterior esperar alrededor de 10 minutos y vaciar el contenido del crisol en un matraz aforado de 100 ml lleno con 30 ml de agua destilada. Enjuagar el crisol con pequeñas cantidades de agua para arrastrar la muestra que haya quedado en él y vaciar esto al matraz. Hacer esto tres veces.
10. Si el matraz se encuentra muy caliente esperar que se enfríe un poco, poner la tapa y llevar a ultrasonido por 15 minutos. Afirmarlo con una pinza de madera.

11. Cuando se cumpla el tiempo en el ultrasonido llevar a volumen con agua destilada.
12. En otro matraz aforado de 100 ml agregar 1 ml de la solución de ácido cromotrópico 20 ml de tampón acetato y 1 ml de la muestra. Llevar a ultrasonido por 5 minutos.
13. La solución formada es de color café - rojizo y se debe medir inmediatamente a 470 nm usando agua destilada como blanco.
14. En el informe de resultados es posible encontrar la concentración en mg/L de la sustancia analizada. Para obtener el porcentaje se debe realizar la siguiente fórmula:

$$\% = \frac{B \cdot (V \cdot F \cdot 100)}{W \cdot 100}$$

B= concentración en mg/ml

V= volumen final en litros (0.1)

F = factor de dilución (100)

W = peso de la muestra en gramos.

Los resultados obtenidos se anotan en el control de semielaborados (Anexo 1) para cada producto. Si los resultados obtenidos están dentro de los límites establecidos se puede liberar el lote, de lo contrario, se debe rechazar.

- Medidas de Seguridad:

**Las cubetas deben ser manipuladas cuidadosamente para que los resultados sean confiables. A continuación se enumeran algunas:**

- 1. Nunca trabajar sin antiparras, sin guantes ni con el pelo suelto.**
- 2. No trabajar nunca con la campana apagada.**
3. Examine para saber si hay rasguños en la ventana. Nunca toque las superficies ópticas de las celdas con sus dedos.
4. Utilice una celda para una misma serie de medidas, o asegúrese que todas las celdas usadas tengan la misma transmitancia para la longitud de trayectoria.
5. Al llenar las celdas, ambiéntelas con la solución que se medirá, entonces llene, asegúrese de que no haya burbujas adheridas a la ventana. Limpie el exterior de la celda con etanol y séquela con un pañuelo desechable. Nunca use papel absorbente ya que deja pelusas y puede rayar la celda.
6. Coloque cuidadosamente la celda en el instrumental asegurando que estén ubicadas correctamente en el sostenedor. Siempre use una misma celda en igual posición.
7. Si usa un solvente volátil, colóquela la tapa a la celda para reducir la evaporación.



Contenido %	%	%	%	%	%	%
Agua	47.1 – 50.1					
Fenoxietanol	0.360 – 0.440					
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid	1.8 - 2.2					
Etylhexyl Metoxicinamate	6.75 - 8.25					
Diethylhexyl Butamido triazone	1.8 - 2.2					
Ethylhexyl Triazone	3.6 - 4.4					
Etilhexyloxyphenol Methoxyphenyl triazine	2.7 - 3.3					
Dioxido de titanio	4.3 – 5.3					

Observaciones						
Fabricante						
Firma Analista						
Analista Aprueba						
Analista Libera Sap						

ANEXO 2: ChemDAT Merck ®

### Acido sulfúrico 95 -97 % para análisis ISO.

**Fórmula química:** H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

**Fórmula empírica:** H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>S

**Solubilidad en agua** (20 °C) soluble. Desprendimiento de calor.

**Punto de fusión** ~3 °C

**Masa molar** 98.08 g/mol

**Densidad** 1.84 g/cm<sup>3</sup> (20 °C)

**Punto de ebullición** ~ 335 °C

**Valor de pH:** 0.3 (49 g/l, H<sub>2</sub>O, 25 °C)

**Presión de vapor** ~ 0.0001 hPa (20 °C)

**Absorción de agua:** higroscópico

**Características de peligrosidad** corrosivo

**Símbolos de peligro:**



C corrosivo

### **Precauciones:**

Provoca quemaduras graves.

En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico.

No echar jamás agua a este producto.

En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).

### **Eliminación:**

Los ácidos inorgánicos y sus anhídridos se diluyen o hidrolizan, si fuese necesario, vertiéndolos y agitándolos con cuidado en agua con hielo. A continuación se neutralizan con sodio hidróxido (Art. nr. 105587) (guantes, campana extractora). Antes de recogerlos en el recipiente colector de categoría D, controlar el pH con las varillas indicadoras universales de pH (Art. nr. 109535).

**WGK\*: 1** (poco contaminante del agua)

- De acuerdo con las instrucciones de la Wasserhaushaltsgesetz (Normativa Nacional de la República Alemana), algunos productos y grupos de productos tiene que clasificarse en función de ciertos riesgos de contaminación del agua (Wassergefährungsklassen, WGK).

WGK nwg: sustancia no contaminante del agua.

WGK1: sustancia ligeramente contaminante del agua

WGK 2: sustancia contaminante del agua

WGK3: sustancia altamente contaminante del agua.

ANEXO 3: ChemDAT Merck ®

## **Acetato de sodio anhidro para análisis ACS, Reag. Ph Eur**

**Fórmula química:** CH<sub>3</sub>COONa

**Fórmula empírica:** C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>

**Solubilidad en agua** 365 g/l (20 °C)

**Punto de fusión** 324 °C (descomposición)

**Temperatura de ignición** 607 °C

**Temperatura de inflamabilidad** > 250 °C c.c.

**Masa molar** 82.03 g/mol

**Densidad** 1.52 g/cm<sup>3</sup> (20 °C)

**Punto de ebullición** > 400 °C

**Valor de pH** 7.5 - 9.2 (30 g/l, H<sub>2</sub>O, 20 °C)

**Presión de vapor** ~ 0.0001 hPa (20 °C)

**Absorción de agua:** higroscópico

## **Características de peligrosidad** corrosivo

### **Símbolos de peligro:**

Producto no peligroso

### **Precauciones:**

En caso de contacto con la piel aclarar con bastante agua.

En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua mantener los ojos abiertos.

En caso de ingestión beber agua en forma abundante y consultar a un médico en caso de malestar.

### **Eliminación:**

Sales inorgánicas: Recipiente colector I. Soluciones neutras de estas sales: Recipiente colector D. Antes de recogerlas en el recipiente colector, controlar el pH con varillas indicadoras universales (Art. nr. 109535).

**WGK\*: 1** (poco contaminante del agua)

- De acuerdo con las instrucciones de la Wasserhaushaltsgesetz (Normativa Nacional de la República Alemana), algunos productos y grupos de productos tiene que clasificarse en función de ciertos riesgos de contaminación del agua (Wassergefährungsklassen, WGK).

WGK nwg: sustancia no contaminante del agua.

WGK1: sustancia ligeramente contaminante del agua

WGK 2: sustancia contaminante del agua

WGK3: sustancia altamente contaminante del agua.

ANEXO 4: ChemDAT Merck ®

## **Acido acético glacial 100% anhidro para análisis ACS, ISO, Reag. Ph Eur.**

**Fórmula química** CH<sub>3</sub>COOH

**Fórmula empírica** C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**Solubilidad en agua** (20 °C) soluble

**Concentración de saturación (aire)** 38 g/m<sup>3</sup> (20 °C)

**Punto de fusión** 17 °C

**Temperatura de ignición** 485 °C

**Temperatura de inflamabilidad** 39 °C c.c.

**Masa molar** 60.05 g/mol

**Densidad** 1.05 g/cm<sup>3</sup> (20 °C)

**Punto de ebullición** > 400 °C

**Valor de pH** 2.5 (50 g/l, H<sub>2</sub>O, 20 °C)



**Punto de ebullición** 116 - 118 °C (1013 hPa)

**Presión de vapor** 15.4 hPa (20 °C)

**Límite de explosión** 4 - 19.9 Vol%

**Índice de refracción** 1.37 (20 °C)

**Viscosidad cinemática** 1.17 (20 °C)

**Características de peligrosidad** corrosivo

### **Símbolos de peligro:**



C corrosivo

### **Precauciones:**

Inflamable.

Provoca quemaduras graves.

No respirar los vapores.

En caso de contacto con los ojos, lávense inmediata y abundantemente con agua y acúdase a un médico.

En caso de accidente o malestar, acúdase inmediatamente al médico (si es posible, muéstresele la etiqueta).

### **Eliminación:**

Las soluciones acuosas de ácidos orgánicos se neutralizan cuidadosamente con hidrogenocarbonato sódico (Art. nr. 106323) o hidróxido sódico (Art. nr. 106462). Antes de verterlos en el recipiente colector D, controlar el pH con papel indicador universal (Art. nr. 109535). Los ácidos carboxílicos aromáticos pueden precipitarse con ácido clorhídrico diluido y posteriormente ser filtrados. Precipitado: Recipiente colector C. Filtrado: Recipiente colector D.

**WGK\*: 1** (poco contaminante del agua)

- De acuerdo con las instrucciones de la Wasserhaushaltsgesetz (Normativa Nacional de la República Alemana), algunos productos y grupos de productos tiene que clasificarse en función de ciertos riesgos de contaminación del agua (Wassergefährdungsklassen, WGK).

WGK nwg: sustancia no contaminante del agua.

WGK1: sustancia ligeramente contaminante del agua

WGK 2: sustancia contaminante del agua

WGK3: sustancia altamente contaminante del agua.

## ANEXO 5: ChemDAT Merck ®

### **Acido cromotrópico, sal disódica dihidrato para análisis ACS, Reag. Ph Eur.**

**Sinónimos** Ácido 4,5-dihidroxi-2,7-naftalenodisulfónico, sal disódica

**Fórmula empírica**  $C_{10}H_6Na_2O_8S_2 \cdot 2 H_2O$

**Solubilidad en agua** 170 g/l (20 °C)

**Punto de fusión** > 300 °C

**Masa molar** 400.30 g/mol

**Valor de pH** ~3.6 (10 g/l, H<sub>2</sub>O, 20 °C)

#### **Símbolos de peligro:**

Producto no peligroso

#### **Precauciones:**

Tras contacto con la piel aclarar con abundante agua y eliminar las prendas contaminadas.

Tras contacto con los ojos enjuagar con abundante agua y mantener los párpados abiertos.

Tras ingestión beber abundante agua, provocar vómito y llevar a un médico.

#### **Eliminación:**

Reactivos orgánicos líquidos relativamente inertes desde el punto de vista químico: Recipiente colector A. Si contienen halógenos. Recipiente colector B. Residuos sólidos: Recipiente colector C.

**WGK\*: 1** (muy contaminante del agua)

- De acuerdo con las instrucciones de la Wasserhaushaltsgesetz (Normativa Nacional de la República Alemana), algunos productos y grupos de productos tiene que clasificarse en función de ciertos riesgos de contaminación del agua (Wassergefährungsklassen, WGK).

WGK nwg: sustancia no contaminante del agua.

WGK1: sustancia ligeramente contaminante del agua

WGK 2: sustancia contaminante del agua

WGK3: sustancia altamente contaminante del agua.

## **ANEXO 4**

## Nivea visage young care day cream

<b>INCI</b>
Aqua
Glycerin
Distarch Phosphate
Alcohol
Ethylhexyl methoxycinnamate + BHT
Glyceryl stearate citrate
Titanium Dioxide + Alumina + Silica + Sodium Polyacrylate + Sodium Methylparaben
Myristyl Myristate
Octyldodecanol
Caprylic/Capric Triglyceride
Dimethicone
Cetearyl Alcohol
Tocopheryl Acetate
Ammonium Acryloyldimethyltaurate VP Copolymer + Aqua (Water)
Parfum (Fragrance)
Phenoxyethanol
Carbomer
Methylparaben
Butylene Glycol + Iodopropynyl Butylcarbamate
Sodium Hydroxide 45%
Propylparaben
Tetrasodium Iminodisuccinate
Aluminum Chlorohydrate 50%
Sea SALT
Blue 1 (CI 42090)

## Eucerin Sun FPS 50

<b>INCI</b>
Water
Butylene Glycol Dicaprylate/Dicaprate
C12-15 Alkyl Benzoate
Trimethoxycaprylylsilane + Titanium Dioxide
Glycerin 86,5%
Butyl Methoxydibenzoylmethane
Alcohol Denat.
Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazine
Cetearyl Alcohol + PEG-40 Castor Oil + Sodium Cetearyl Sulfate
Dicaprylyl Carbonate
Diethylhexyl Butamido Triazone
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid
Cetyl Alcohol
Ethylhexyl Triazone
C18-36 Acid Triglyceride
Trisodium EDTA 20%
Glyceryl Stearate SE
Sodium Hydroxide 45%
VP/Hexadecene Copolymer
Hydrogenated Coco-Glyceride
Tocopheryl Acetate
Xanthan Gum
Phenoxyethanol
Methylparaben
Propylparaben
PEG-4 Laurate + PEG-4 Dilaurate + Iodopropynyl Butylcarbamate + PEG-4