



**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE INGENIERÍA  
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA**

**IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE  
MEZCLADO DE TRICLOSAN EN CREMA DENTAL, POR MEDIO  
DE LA DETERMINACIÓN CON CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE  
ALTA RESOLUCIÓN**

**MARCO TULIO GREEN OLMEDO**

**Asesorado por: Inga. TERESA LISELY DE LEÓN ARANA**

**Guatemala, febrero de 2004**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE INGENIERÍA

**IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE  
MEZCLADO DE TRICLOSAN EN CREMA DENTAL, POR MEDIO  
DE LA DETERMINACIÓN CON CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE  
ALTA RESOLUCIÓN**

TRABAJO DE GRADUACIÓN

PRESENTADO A JUNTA DIRECTIVA DE LA  
FACULTAD DE INGENIERÍA

POR

**MARCO TULIO GREEN OLMEDO**  
ASESORADO POR INGA. TERESA LISELY DE LEÓN ARANA

AL CONFERÍRSELE EL TÍTULO DE  
**INGENIERO QUÍMICO**

GUATEMALA, FEBRERO DE 2004

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE INGENIERÍA



### **NÓMINA DE JUNTA DIRECTIVA**

DECANO	Ing. Sydney Alexander Samuels Milson
VOCAL I	Ing. Murphy Olympo Paiz Rezinós
VOCAL II	Lic. Amahán Sánchez Álvarez
VOCAL III	Ing. Julio David Galicia Zelada
VOCAL IV	Br. Kenneth Issur Estrada Ruiz
VOCAL V	Br. Elisa Yazminda Vides Leiva
SECRETARIO	Ing. Pedro Antonio Aguilar Polanco

### **TRIBUNAL QUE PRACTICÓ EL EXAMEN GENERAL PRIVADO**

DECANO	Ing. Herbert René Miranda Barrios
EXAMINADOR	Inga. Teresa Lisely de León Arana
EXAMINADOR	Ing. Manuel Galvan Estrada
EXAMINADOR	Ing. Hector Adolfo Ruiz Godoy (QEPD)
SECRETARIA	Ing. Gilda Marina Castellanos Baiza de Illescas

**HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR**

Cumpliendo con los preceptos que establece la ley de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a su consideración mi trabajo de graduación titulado:

**IMPORTANCIA DE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO DE  
MEZCLADO DE TRICLOSAN EN CREMA DENTAL, POR MEDIO  
DE LA DETERMINACIÓN CON CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE  
ALTA RESOLUCIÓN**

Tema que me fuera asignado por la Dirección de la Escuela de Ingeniería Química, con fecha 21 de octubre de 2003.

**MARCO TULIO GREEN OLMEDO**

## **ACTO QUE DEDICO A**

### **DIOS**

El Ingeniero del universo, y porque en él se encuentra el amor, la paciencia, la sabiduría, el entendimiento, la amistad y las ciencias.

### **A MI PADRE**

Gracias por su apoyo y por la oportunidad de recibir razón y superación. Gracias por la confianza y ayuda incondicional durante toda mi vida.

### **A MI MADRE Y HERMANA**

Aunque en la distancia siempre he recibido su cariño y apoyo.

### **A GUATEMALA**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A MIS AMIGOS Y HERMANOS**

Norman, Rebeca, Mauricio, Carmen, Elia, Beto, Sandra, Juancho, Ronald, Alejandro y Fito, por acompañarme en los mejores momentos de mi vida.

### **A MIS AMIGOS**

Gaby, Gilberto (Socio), Ramiro, Wendy, Nadia, Rene, Emerson, María Paula, Alfredo, Anaite, Anabella, Uthzie, Guayo, Claudia, Rosario, José, Julio, Karinas, Luises, Mayer, Valery, Pablo, Violeta, Fernanda, Ingrid, Manolo, Rolando, Hector, Mari, Cardona, Cristian y Jorge.

### **A MI ASESORA**

Inga. Lisely de León, por haber tomado finalmente este documento y por haber colaborado para que sea una realidad.

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	IV
LISTA DE SÍMBOLOS.....	V
GLOSARIO.....	VII
RESUMEN.....	XII
OBJETIVOS.....	XIV
INTRODUCCIÓN.....	XV

### 1. LA CREMA DENTAL

1.1. Historia.....	1
1.2. Composición química de la crema dental.....	5
1.2.1. Agentes humectantes.....	5
1.2.2. Agentes espesantes.....	5
1.2.3. Agentes abrasivos.....	6
1.2.4. Surfactantes.....	6
1.2.5. Ingredientes activos.....	6
1.2.6. Aditivos.....	7

### 2. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO QUÍMICO INDUSTRIAL

#### CONTINUO DE LA FABRICACIÓN DE LA CREMA DENTAL

2.1. Diagrama de bloques del proceso.....	9
2.1.1. Descripción de cada etapa.....	10
2.2. Parámetros de control de calidad en la crema dental.....	11
2.2.1. Función del Triclosan en crema dental.....	11
2.2.2. Porcentaje de Triclosan en crema dental.....	12
2.2.3. Crema dental con Triclosan y copolímero PVA/MA..	13

<b>3.</b>	<b>DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE VALIDACIONES</b>	
3.1.	Principios.....	15
3.1.1.	Área.....	15
3.1.2.	Sistema.....	15
3.1.3.	Proceso.....	16
3.1.4.	Sub Proceso.....	16
3.2.	Tipos de validación.....	17
3.2.1.	Validación prospectiva .....	17
3.2.2.	Validación retrospectiva.....	17
3.2.3.	Validación concurrente.....	17
3.3.	Importancia de la validación de procesos químicos industriales.....	19
3.4.	Estudio estadístico y criterios de aceptación de la validación de un proceso químico industrial.....	21
3.4.1.	Fórmulas para el análisis estadístico de la validación del proceso.....	23
<b>4.</b>	<b>METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA DETERMINACIÓN DE TRICLOSAN EN CREMA DENTAL POR MEDIO DE CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN</b>	
4.1.	Perfil del problema.....	25
4.2.	Diseño del estudio.....	25
4.3.	Diseño de tratamientos.....	29
4.3.1.	Unidad de tratamiento y variable de respuesta.....	29

4.4.	Aplicación de la Cromatografía en el estudio.....	29
4.4.1.	Parámetros de control para el análisis cromatográfico de Triclosan en crema dental.....	30
4.4.1.1.	Reactivos.....	30
4.4.1.2.	Equipo.....	30
4.4.1.3.	Presión y temperatura.....	31
4.5.	Método de Análisis.....	31
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>33</b>
5.1.	Análisis estadístico de la capacidad del proceso de mezclado de Triclosan en crema dental.....	34
5.2.	Discusión de resultados del estudio.....	36
	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>43</b>
	<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>44</b>
	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>45</b>
	<b>APÉNDICE.....</b>	<b>47</b>

## NDICE DE ILUSTRACIONES

### FIGURAS

1	Diagrama de flujo del proceso de fabricación de crema dental.....	9
2	Estructura química del Triclosan.....	11
3	Estructura química del Polivinilmétil éter/ácido <i>maleico copolimero</i> ..	14
4	Confiabledad de los procesos entre intervalos especificados en unidades de desviación estándar.....	22
5	Diagrama de flujo del diseño del estudio.....	28
6	Control de proceso, del porcentaje de Triclosan en crema dental las muestras analizadas.....	37
7	Control de proceso, frecuencia del porcentaje de Triclosan en crema dental de las muestras analizadas.....	38
8	Reporte preliminar de la calificación del desempeño.....	40
9	Reporte preliminar de la calificación del desempeño, continuación..	41
10	Cromatograma característico del Triclosan en crema dental.....	47
11	Curva de calibración y ecuación de correlación para la determinación de Triclosan en crema dental.....	48

### TABLAS

I	Actividad antibacteriana <i>in-vitro</i> de dentifrico con Triclosan y Copolimero a 0.3 por ciento.....	13
II	Porcentaje de Triclosan en las muestras del estudio.....	33
III	Puntos de la curva de calibración para la determinación de Triclosan en crema dental.....	48

## LISTA DE SÍMBOLOS

Símbolo	Significado
Cpk	Índice estadístico que determina la variación entre un dato y el siguiente respecto a límites establecidos
d <sub>2</sub>	Número de clase
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución por sus siglas en Inglés <i>High Performance Liquid Comatography</i>
LIE	Límite Inferior de Especificación
LSE	Límite Superior de Especificación
mUA x s	Unidad de medición de los cromatógrafos líquidos para el cálculo del área debajo del pico y se lee como miliunidades de absorbancia por segundo
n	Número de datos

<b>Ppk</b>	Índice estadístico que determina la variación entre un grupo de datos respecto a una media o valor esperado y a límites establecidos
<b>PVA/MA</b>	Copolimero polivinilmétil éter/ácido maleico
<b><math>\bar{R}</math></b>	Rango
<b>S</b>	Desviación estándar
<b>X</b>	Medición
<b><math>\bar{X}</math></b>	Resultado esperado o <i>target</i>
<b>Zi</b>	Indicador de la desviación respecto al límite inferior de especificación
<b>Zs</b>	Indicador de la desviación respecto al límite superior de especificación
<b><math>\sigma</math></b>	Desviación estándar entre muestras

## **GLOSARIO**

### **Aditivo**

Substancias agregadas a la crema dental, para aumentar el poder limpiador y para darle características de color y sabor al producto.

### **Agente abrasivo**

Compuestos químicos encargados del efecto limpiador de los dientes que por su tamaño y forma de partícula logran arrancar la suciedad sin dañar el esmalte.

### **Agente espesante**

Materiales responsables de otorgar la consistencia viscosa característica a la crema dental, por medio de la polimerización espontánea en contacto con el agua del proceso.

### **Agente humectante**

Material encargado de crear un solvente adecuado para los demás ingredientes, otorga humedad al producto y además aporta grandemente a la consistencia final de la crema.

### **Area de validación**

Conjunto de sistemas y operaciones unitarias que tienen una serie de actividades internas y varias subdivisiones operativas.

**Calificación del desempeño** Parte más importante del protocolo de validación en ella se documentan todas las pruebas que se realizan para obtener evidencia de que el proceso, sistema o método produce consistentemente un producto de acuerdo a los límites definitivos de fórmula.

**Calificación de la instalación** Parte del protocolo de validación donde se recopilan el conjunto de pruebas que se realizan antes, durante y después de la instalación de algún equipo, proceso o sistema operativo.

**Calificación de la operación** Parte del protocolo de validación donde se documentan las pruebas dinámicas que se realizan para demostrar que el equipo se está desempeñando de acuerdo a diseño, y que éste puede operar en los límites preestablecidos del proceso y en las eficiencias esperadas por el productor.

**Cromatografía líquida de alta resolución**

Técnica analítica química que determina la cantidad de un compuesto en una mezcla por medio de separación física entre fases y detección por medio de la absorbancia de energía del compuesto a una longitud de onda predeterminada.

<b>Fase estacionaria</b>	Compuesto en la columna de separación que por su naturaleza reacciona únicamente con algún analito predeterminado.
<b>Fase móvil</b>	Solvente que es bombeado a través del sistema de separación en el cual se encuentra el analito a separar.
<b>Indicador Cpk</b>	Índice que se basa en la desviación entre una muestra y la siguiente justo después de ella, y que es relacionado con los límites de especificación establecidos.
<b>Indicador Ppk</b>	Índice que se basa en la desviación de toda la población con respecto a la media o target de los datos y que es relacionado con los límites de especificación establecidos.
<b>Ingrediente activo</b>	Ingredientes de la crema dental, que otorgan directamente el beneficio que el consumidor recibirá al lavarse los dientes con esta crema.
<b>Protocolo de validación</b>	Documento en el cual se recopilan todas las pruebas realizadas al equipo y al producto, y que certifican que los resultados son repetibles y que se encuentran dentro de las especificaciones establecidas. Incluye la

calificación de la instalación, operación y desempeño.

**Validación**

Conjunto de operaciones y procesos que conllevan algunas series de actividades de transformación similares entre sí pero que se encuentran en diferentes ubicaciones de la planta.

**Sub-proceso de validación**

Conjunto de equipos que realizan una actividad específica dentro de un proceso y que como tal están formados por componentes, subcomponentes y partes, los cuales permiten una operación o secuencia de operaciones.

**Surfactante**

Compuesto químico que reduce la tensión superficial del agua, y además realiza la principal limpieza y espumación de la acción lavadora.

**Target**

Valor predeterminado o esperado de la cantidad de ingrediente activo en la crema dental.

**Triclosan**

Principal agente antibacterial de la crema dental de fórmula química 2,4,4'-tícloro,2'-hidroxi-difenil-eter.

**Validación concurrente**

Se realiza en forma paralela al lanzamiento y producción masiva y oficial de un nuevo producto o iniciativa también cuando no se puede realizar estudios históricos sobre los equipos, procesos y productos actuales.

**Validación de proceso**

Conjunto de equipos que se encuentran dentro de un sistema y que se encuentran segmentados en forma lógica en función del flujo de insumos, desde el recibo de las materias primas hasta el almacenamiento de los productos terminados.

**Validación prospectiva**

Se realiza previo a que el producto o iniciativa sea lanzado en forma oficial y masiva al mercado.

**Validación retrospectiva**

Se realiza sobre evidencia documentada histórica de procesos, equipos o sistemas ya implementados y en uso masivo dentro de la planta.

## RESUMEN

El triclosan es uno de los principales ingredientes activos en productos para higiene bucal debido a su capacidad antibacterial de gran espectro. En el presente trabajo se da a conocer la validación del proceso de mezclado de este ingrediente en la crema dental.

Para la realización de esta validación fue necesario recolectar treinta muestras al azar de diferentes turnos de producción durante quince días, con el fin de que la validación sea lo más representativa posible.

Estas muestras fueron analizadas por medio de cromatografía líquida de alta resolución, que es una técnica de separación física – química en la cual una fase líquida conteniendo el triclosan es bombeada a través de una fase sólida, la cual por su naturaleza química retarda la salida de este último, para ser detectado luego por la absorción de la luz ultra violeta y cuantificado por una regresión lineal entre área y peso.

Por medio del uso de esta técnica fue posible calcular el porcentaje de triclosan en crema dental, ya que no existen interferentes en la determinación.

A los resultados del porcentaje de Triclosan de las muestras analizadas, se les aplicó un estudio estadístico, a partir del cálculo de dos índices basados en desviaciones estándar, el primero es una variación entre una muestra y otra, mientras que el segundo es una variación entre toda la población de datos, ambos son comparados con límites de especificación.

Debido a que se utilizó una distribución normal mas-menos tres veces la desviación estándar los resultados presentan una confiabilidad del 99.74 por ciento y debido a que la relación entre los índices estadísticos fue mayor que 0.67 y menor que 1.33, el proceso de mezclado de triclosan fue validado.

Así pues, la calificación y certificación de los procesos químicos industriales depende directamente de la validación de éstos, ya que con el cálculo de los índices es posible determinar y corregir las causas de las variaciones de los procesos químicos industriales.

## OBJETIVOS

- **General:**

Por medio del siguiente estudio, dar a conocer la importancia que tiene la validación de los procesos de mezclado de los ingredientes activos en productos de consumo humano.

- **Específicos:**

1. Validar el mezclado de triclosan en crema dental.
2. Caracterizar o determinar el triclosan en crema dental por medio de la cromatografía líquida de alta resolución.
3. Utilizar herramientas estadísticas de control de proceso para obtener una manipulación confiable de los resultados.

## INTRODUCCIÓN

Muchos procesos químicos en la industria nacional no han sido o están siendo validados; el ingeniero químico responsable del proceso es la persona clave para realizar estos estudios, por lo que es vital que se conozcan las técnicas y herramientas químicas y matemáticas necesarias para preparar y elaborar las validaciones según el proceso de fabricación.

La crema dental es un producto básico dentro de la “canasta familiar” sus ingredientes activos son parte fundamental en la eficacia de éste producto para limpiar, proteger y desinfectar el área bucal del consumidor.

El triclosan (2,4,4'-tícloro,2'-hidroxi-difenil-eter), principal agente antibacterial de la crema dental al igual que el flúor son, los principales ingredientes activos en los dentífricos, por lo que la eficiencia de mezclado de este ingrediente debe ser validado directamente en el proceso.

Se plantea en el siguiente trabajo un estudio estadístico y validación del proceso de mezclado de triclosan en crema dental con el cual se puede asegurar que el porcentaje de este ingrediente cumple con las cantidades ofrecidas por el productor. Este estudio no se limita a este único proceso, por lo que se otorga un recurso fácil de comprensión que incentive el interés y uso de esta herramienta al personal, involucrado procesos industriales.

Además, para el siguiente estudio se utiliza la cromatografía líquida de alta resolución para caracterizar el triclosan en la crema dental, esta es una poderosa técnica de separación y análisis que otorga una repetibilidad y certeza de los resultados alrededor del 99 por ciento.

Este trabajo, no pretende ser la última palabra en un tema tan amplio y que se ha convertido en una necesidad para subsistir en el mercado nacional, pero sí a contribuir en la divulgación y conocimiento de las bases necesarias para realizar la estandarización de procesos.

# 1. LA CREMA DENTAL

## 1.1 Historia de la crema dental

A lo largo de la historia, el hombre ha prestado a la dentadura una atención mayor de lo que a primera vista pudiera parecer. Era natural. La supervivencia dependía de ello.

El desarrollo de la crema dental empieza a lo largo de los años 300 y 500 a.C. en los países milenarios de China e India. Con relación a la historia china un hombre letrado y sabio llamado Huang-Ti, concluyó que el cuidado de los dientes y el tratamiento de diferentes enfermedades y dolencias de estos y las encías podían ser curadas insertando agujas de oro y plata en diferentes partes de la boca. (6)

Durante los años 3000 y 5000 a.C. los egipcios ya fabricaban pasta de dientes, usando una mezcla de cenizas de cedro y pino pulverizadas, mirra, cáscaras de huevo pulverizadas y piedra poma. Las instrucciones de fabricación ordenaban que todos estos ingredientes debían mezclarse juntos, pero no especificaba como debía usarse el polvo. (6)

Parece que los antiguos egipcios usaban sus dedos y restregaban el polvo contra sus dientes, ya que para ese entonces el cepillo dental aún no se había inventado. Ellos consideraban la dentadura tan importante que una de las especialidades médicas más prestigiosas en ese antiguo imperio, era la de dentista. (6)

Entre las antiguas civilizaciones del Mediterráneo fueron los griegos quienes fabricaron dentaduras postizas para los soldados, ancianos y cualquiera que tuviera una pérdida; es más, muchos griegos conocían la figura del dentista antes que la del médico. (6)

Los etruscos por su parte, fueron los primeros en fundar una especie de facultad de odontología, donde se empezaron a sustituir piezas dentarias por otras de oro, incluso, forrar las afectadas por caries con láminas de este material. (6)

También en el gran Imperio Romano, era habitual el cuidado de la dentadura, y el poeta hispano-romano, Marcial, hablaba con toda naturalidad de su dentista particular, Cascellius. (6)

Es por esta razón, que no debe extrañarnos que la primera crema dental tuviera origen romano, exactamente fue inventada por el médico Escribonius Largus, cuya fórmula era una mezcla de vinagre, miel, sal y cristal sumamente pulverizado, este invento sustituyó, en gran parte, a la orina humana que Plinio (un famoso naturista romano), aseguraba que era el mejor remedio contra la caries. (6)

Después de la caída del Imperio, la evolución y desarrollo de la crema dental fue menos clara y poco se sabe de los cambios entre los años 0 y 1000 d.C. (6)

Durante el año 1000 d.C. existen evidencias, muestran que los persas fueron los que desarrollaron la crema dental, según sus escritos se otorgaron advertencias y se publicaron consejos acerca del uso de polvos rústicos, sumamente abrasivos para los dientes. Recomendaciones como usar polvo de conchas, caparazones de almejas y yeso fueron ampliamente difundidos. Otras recetas incluían huesos pulverizados de animales, hierbas miel y minerales. Una fórmula para el fortalecimiento de los dientes incluía ramas verdes, incienso, miel, verdetes y silicatos pulverizados. (6)

Pasaron los siglos y el hombre utilizó multitud de utensilios y brebajes, entre los cuales figuraron: la ceniza, las hojas de palma, la cal etc. Fue hasta el siglo XVIII que en Inglaterra se comercializó el polvo dental o crema dental (que básicamente era el polvo dental mezclado con agua), que se vendía en recipientes de cerámica. Estos polvos fueron desarrollados por doctores, dentistas y químicos, a menudo contenían ingredientes que eran altamente abrasivos y dañaban los dientes como adobe pulverizado, barro o marfil.(7)

Para hacer que estos polvos fueran más palatables se les agregó glicerina, creando así la verdadera crema dental, a principios del siglo XIX los ingredientes como estroncio fueron introducidos, básicamente para darle fortalecimiento a los dientes y reducir la sensibilidad. En ese entonces el bórax en polvo o detergente, fue utilizado para la limpieza de la ropa, y momentos después fue un agente espumante. (7)

En 1806 William Colgate, un joven estadounidense, residente en Nueva York y con solo 23 años de edad, fabricante de jabones, almidón y candelas aromáticas, se interesó en el negocio de la crema dental. Pero fue hasta 1873 cuando el consorcio Colgate-Palmolive introduce en el mercado la primera crema dental aromática y en 1896 la primera crema dental con sabores mentolados y con ingredientes como lauril sulfato de sodio, en lugar del desagradable bórax y comercializado en tubos colapsibles como se conocen hoy en día. (7)

Un estudio elaborado a mediados de 1930 fue llevado a cabo por el Departamento de Salud de Estados Unidos, éste demostró que los niños que vivían en áreas donde las aguas contenían flúor, tenían menos caries. Como consecuencia Colgate comenzó a explotar la posibilidad de incluir en una crema dental este elemento químico con efectos naturales anticaries. (7)

Es así, que en 1955 se creó la primera crema dental con flúor y fue hasta 1985 que se introduce la primera crema dental con flúor y agentes antibacteriales utilizando Triclosan con estos fines. (7)

Con respecto al cepillo de dientes, el primero del que se tienen referencias, apareció en la corte francesa del siglo XVII, elaborado con crines de caballo. Fue el año de 1938 que el Dr. Joseph West patentó el “cepillo milagro”, elaborado con púas de seda y mango plástico flexible, que hoy es un instrumento primordial. (7)

## **1.2 Composición química de la crema dental**

La composición química de la crema dental básicamente está constituida por seis grupos de materiales que por su naturaleza y su función se clasifican en:

### **1.2.1 Agentes humectantes**

Se clasifican como agentes humectantes a los siguientes materiales:

- Agua
- Alcohol etóxilado de maíz (sorbitol)
- Glicerina

La función de estos materiales es crear un solvente adecuado para los demás ingredientes, además la mezcla de éstos aporta la consistencia final de la crema.

### **1.2.2 Agentes espesantes**

Los agentes espesantes más utilizados son:

- Polietilenglicol
- Gomas de origen vegetal

Estos materiales son los responsables de otorgar la consistencia viscosa que caracteriza a la crema dental, por medio de la polimerización espontánea en contacto con el agua del proceso, sin la adición de estos materiales la crema dental perdería el nombre de crema para convertirse en líquido limpiador.(7)

### **1.2.3 Agentes abrasivos**

Los agentes abrasivos, son los encargados del efecto limpiador de los dientes, que por su tamaño y forma de partícula logran arrancar la suciedad sin dañar el esmalte, se pueden mencionar como agentes abrasivos a ciertas sales y óxidos de silicio, el más utilizado es de dióxido de silicón.(7)

### **1.2.4 Surfactantes**

El surfactante por excelencia utilizado en la elaboración de la crema dental es el lauril sulfato de sodio, este surfactante reduce la tensión superficial del agua, además realiza la principal limpieza y espumación de la acción lavadora. (7)

### **1.2.5 Ingredientes activos**

Los Ingredientes activos de una crema dental, depende directamente del beneficio que el consumidor recibirá al lavarse los dientes con esta crema. A continuación se listan estos ingredientes dependiendo de la función que realicen (7)

- *Protección anticaries*: fluoruro de sodio, monofluoruro fosfato de sodio, fluoruro de estaño.
- *Fortalecimiento de los dientes*: dióxido de calcio, dióxido de titanio.
- *Protección antibacterial*: triclosan
- *Protección antisarro*: hidróxido de sodio.
- *Blanqueamiento de los dientes*: peróxido de sodio, bicarbonato de sodio.

### **1.2.6 Aditivos**

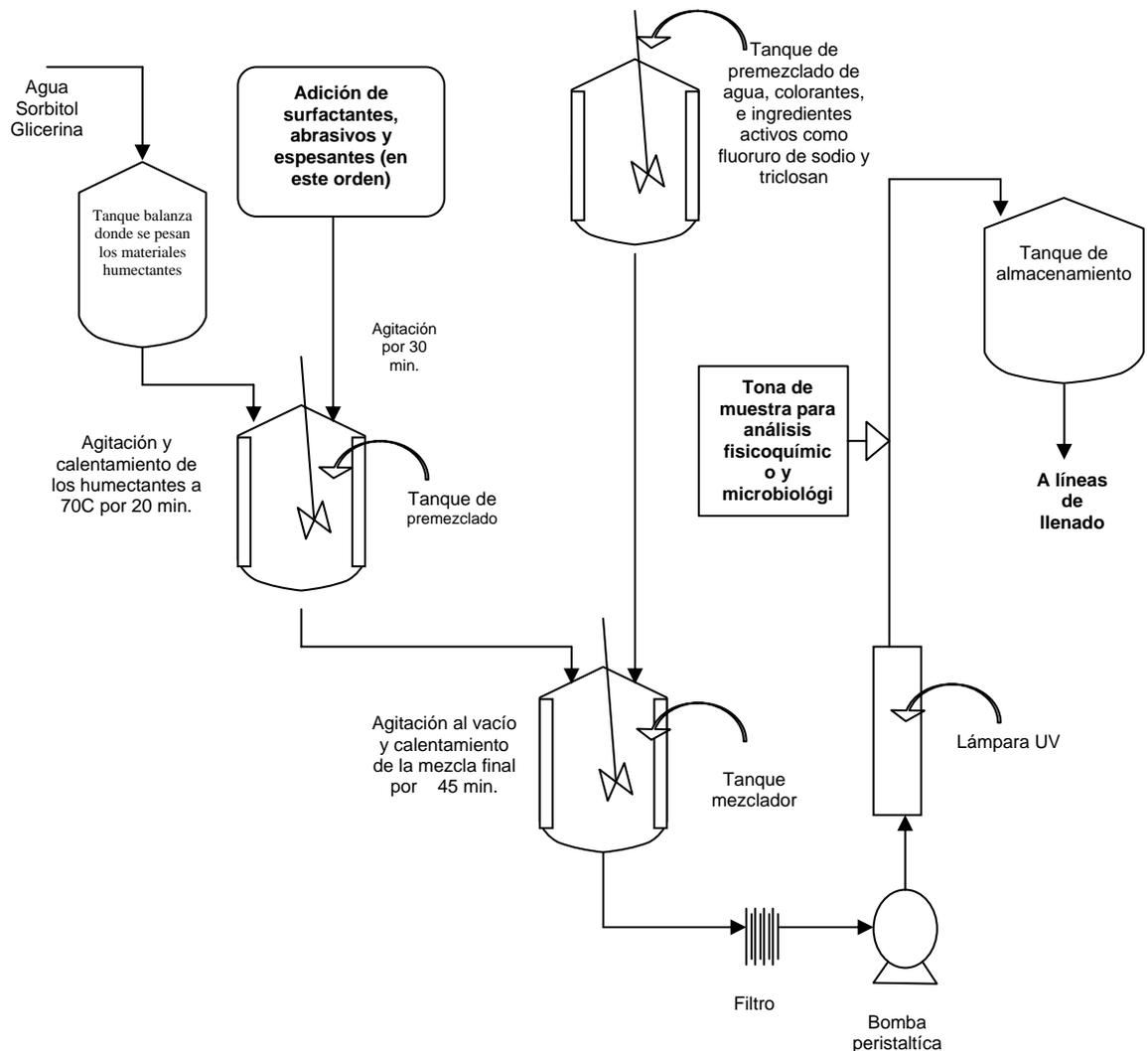
Entre los aditivos agregados a la crema dental encontramos, los sabores mentolados, colorantes alimenticios, sacarina de sodio como endulzante que no agrega ningún valor alimenticio, y los tripolifosfatos de sodio que se utilizan para aumentar el poder de detergencia de la crema dental al secuestrar iones como magnesio y con esto evitar que la suciedad disuelta en el agua de enjuague se deposite nuevamente en el área bucal.(7)



## 2. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO QUÍMICO INDUSTRIAL CONTINUO DE LA FABRICACIÓN DE LA CREMA DENTAL

### 2.1 Diagrama de flujo del proceso

Figura1. Diagrama de flujo del proceso de fabricación de crema dental



### **2.1.1 Descripción de cada etapa del proceso de fabricación**

A continuación se detalla el proceso de fabricación de la crema dental con triclosan como antibacterial.

Para lograr una mezcla homogénea de todos los componentes, primeramente se pesan y se premezclan los materiales humectantes. Es necesario calentar esta premezcla cerca de los 70°C tanto para una mejor mezcla y para eliminar alguna contaminación bacteriológica.

Al mismo tiempo se pesan y se premezclan los sabores mentolados de la crema junto con los ingredientes activos como fluoruro de sodio y triclosan, en este punto es de suma importancia una mezcla eficiente para que los activos del producto cumplan con las expectativas que se le ofrece al consumidor final.

Cuando la premezcla de los materiales humectantes ya se ha mezclado a 70°C aproximadamente, durante 20 minutos, se adicionan los materiales surfactantes, abrasivos y los espesantes. Es necesario que estos materiales sean agregados en este orden para evitar posibles aglomeraciones de los materiales en la mezcla.

Luego de 30 minutos del mezclado de los materiales humectantes junto con los surfactantes, abrasivos y espesantes, se transportan ya sea por gravedad o por algún sistema de bombeo hacia el tanque mezclador donde se adicionara la premezcla de los sabores junto con los activos, en donde luego de 45 minutos de mezclado al vacío, para eliminar el exceso de aire, se tendrá lista la crema dental.

Para tener un sistema continuo, esta mezcla se lleva hacia tanque de almacenamiento, el cual alimenta las líneas de llenado, la crema dental es bombeada a través de un sistema de filtros para eliminar posibles aglomeraciones de material y eliminación de materiales extraños. Al mismo tiempo se hace pasar a través de una radiación UV, para eliminar contaminación microbiana. Luego de este punto se toma una muestra para determinar por medio de métodos fisicoquímicos, las características finales de la crema dental.

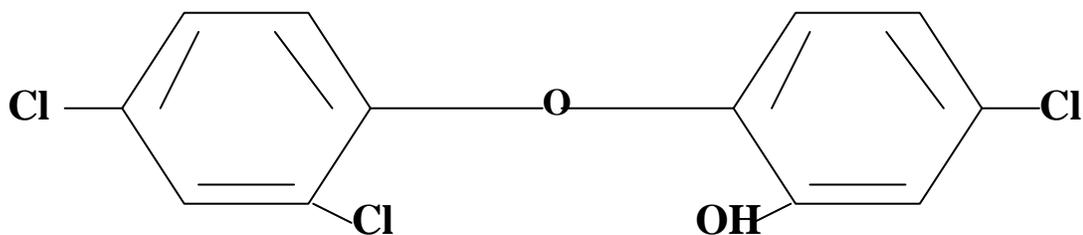
## 2.2 Parámetros de control

### 2.2.1 Función del triclosan en la crema dental

El triclosan es un agente antibacterial de gran espectro, fabricado para uso en productos de cuidado oral bajo el nombre comercial de Irgacare MP.

La estructura química del triclosan se muestra en la figura 2. (5)

Figura 2. Estructura química del triclosan (2,4,4'-tricloro-2'-hidroxifenil éter)



El primer sitio de la acción antimicrobiana del triclosan es en la membrana citoplasmática. A concentraciones bacteriostáticas el triclosan detiene los aminoácidos esenciales para las funciones celulares mientras que a concentraciones bactericidas causa desorganización citoplasmática en la membrana citoplasmática de la bacteria, ocasionando una fuga de los contenidos celulares. (5)

El triclosan es efectivo contra bacterias tanto gram-negativas como gram-positivas. Este es ampliamente usado como agente antibacterial en productos como desodorantes, jabones y productos antibacteriales para uso en hospitales. Es además, un agente activo de gran uso en productos de cuidado oral ya que es compatible con los demás ingredientes y su uso es seguro para esta aplicación. (5)

### **2.2.2 Porcentaje de triclosan en crema dental**

En 1990 un estudio realizado por Gaffar, Nabi y colaboradores reportaron la actividad antibacteriana in-vitro de las principales bacterias que producen caries. En la tabla 1 se muestra las concentraciones inhibitorias mínimas del triclosan sobre estas bacterias. (5)

Es recomendable utilizar como mínimo 0.001 g/L de este agente antibacterial en los producto de cuidado oral y hasta un máximo establecido por las normas sanitarias de cada país de fabricación o exportación.

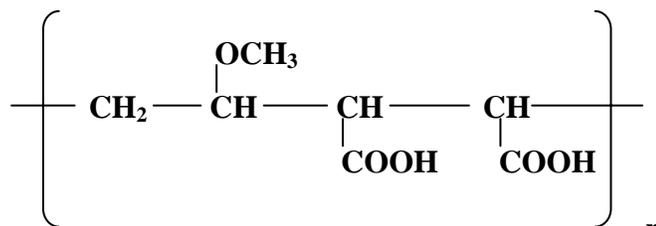
Tabla I. **Actividad antibacteriana *In-vitro* de dentífrico triclosan/copolimero a 0.3%**

<b>Microorganismo</b>	<b>Concentración inhibitoria mínima(µg/ml)</b>
<i>S. mitor</i>	0.78
<i>A. viscosas</i>	0.78
<i>A. odontoylicus</i>	0.78
<i>B.intermedius</i>	0.38
<i>F.nucleatum</i>	1.14
<i>C.ochracea</i>	<0.38
<i>P.asacchrolyticus</i>	<0.58

### 2.2.3 Crema dental con triclosan y copolimero PVM/MA

PVM/MA es la designación para el copolimero polivinil-metil éter / ácido maleico. La estructura química de este copolimero está ilustrada en la figura 3.  
(5)

Figura 3. **Estructura química del polivinilmetil éter/ácido maleico copolimero (PVM/MA)**



Estudios realizados por el colegio de odontólogos de Estados Unidos en 1989 reportaron los resultados *in vitro* e *in vivo* de la acción del triclosan y el copolimero PVM/MA. (5)

Estos estudios demostraron que hay un gran aumento de la protección del esmalte, células bucales efiteliales y protección anticaries en dentífricos que contengan, flúor, y copolimero de triclosan y PVM/MA; en comparación de un dentífrico que contenga únicamente flúor y triclosan. (5)

### **3. DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE VALIDACIONES**

#### **3.1 Principios**

La validación de procesos es establecer evidencia documentada de que una fórmula y/o un sistema (proceso) específico consistentemente genera como salida lo esperado con las especificaciones predeterminadas.

Esta evidencia se obtiene a partir del estudio y manejo estadístico adecuado de los parámetros de control que se desean validar. El analista de laboratorio o el ingeniero químico, encargado de un proceso químico industrial tiene que tomar en cuenta los siguientes principios antes de realizar cualquier validación.

##### **3.1.1 Área**

Conjunto de sistemas y operaciones unitarias que tienen una serie de actividades internas y varias subdivisiones operativas. Ejemplos de esto son los empaques, los procesos, las bodegas, etc. (1)

##### **3.1.2 Sistema**

Conjunto de operaciones y procesos que conllevan algunas series de actividades de transformación similares entre sí, pero que se encuentran en diferentes ubicaciones de la planta. Ejemplos de éstos son: proceso de recepción de materiales, proceso de mezclado de materiales, empaque, etc. (1)

### 3.1.3 Proceso

Conjunto de equipos que se encuentran dentro de un sistema y están segmentados en forma lógica en función del flujo de insumos, desde el recibo de las materias primas hasta el almacenamiento de los productos terminados. Ejemplo de éstos son: sistema de bombeo en procesos, estación de análisis, sellado dentro de los empaques, etc. (1)

### 3.1.4 Subproceso

Conjunto de equipos que realizan una actividad específica dentro de un proceso y que como tal, están formados por componentes, subcomponentes y partes, los cuales permiten una operación o secuencia de operaciones. Ejemplos de estos son: el suministro de materia prima dentro de las zonas de un sistema (proceso 2) o el sellado vertical del empaque flexible. (1)

Estas definiciones son aplicables no sólo a procesos químicos industriales, sino también a otros procesos como:

- Proyectos de mejora, por ejemplo el mantenimiento de la calidad (*Quality Maintenance*) y buenas prácticas de manufactura.
- Sistemas de información y *software*.
- Métodos analíticos.

Ya establecido que sistema es el que se va a validar, es necesario escoger que tipo de validación se acopla al trabajo que se realizará.

## **3.2 Tipos de validación existentes**

### **3.2.1 Validación prospectiva**

Aquella que se realiza previo a que el producto o iniciativa sea lanzado en forma oficial y masiva al mercado. No se realiza sobre productos o procesos que contemplen productos embarcados al mercado. (1)

### **3.2.2 Validación retrospectiva**

Es aquella que se realiza sobre evidencia documentada histórica de procesos, equipos o sistemas ya implementados y en uso masivo dentro de la planta. Es requisito para esta validación que se tenga evidencia de que esta información histórica se obtuvo de procesos, equipos o sistemas que se encontraban en control estadístico, por lo que la información si es válida para realizar análisis y conclusiones sobre la misma. Este tipo de validación no es recomendada. (1)

### **3.2.3 Validación concurrente**

Es aquella que se realiza en forma paralela al lanzamiento y producción masiva y oficial de un nuevo producto o iniciativa o cuando no se puede realizar estudios históricos (validación retrospectiva) sobre los equipos, procesos y productos actuales. (1)

Ya que por uso obligatorio de documentación es necesario tener registro del proceso de validación también se debe elaborar un documento conocido como protocolo de validación que no es más que un formato estándar donde se documenta todo lo relacionado con la validación de un proceso, equipo, sistema y método analítico.

En éste se establece desde una descripción del dispositivo que se va a validar, el tipo de validación, hasta las pruebas que se le deben realizar, los criterios de éxito y el alcance de dicha validación, entre otras.

Esta información por lo general está distribuida en tres secciones conocidas como:

**a) Calificación de la instalación:** en donde se recopilaran el conjunto de pruebas que se realizan durante y previo a la instalación de algún equipo, proceso o sistema operativo. Son normalmente pruebas cualitativas donde se comprueba que el equipo cumple con el diseño, que está construido con un material que no reaccionará con la formulación de los productos y que la instalación y conexiones del equipo, método o sistema, se realizaron de acuerdo a especificaciones, planos y/o *layouts* del(os) mismo(s). (1)

**b) Calificación de la operación:** son las pruebas dinámicas que se realizan previo a la producción masiva de productos, se efectúan para demostrar que el equipo se está desempeñando de acuerdo a diseño y que éste puede operar en los límites preestablecidos del proceso y en las eficiencias esperadas por el productor. (1)

**c) Calificación del desempeño:** ésta es la parte más importante del protocolo. ya que en ella se documentan todas las pruebas que se realizan para obtener evidencia de que el proceso, sistema o método produce consistentemente un producto de acuerdo a los límites definitivos de fórmula.

Estas pruebas se realizan durante la producción masiva de productos y se utilizan medidas internas estadísticas de calidad para comprobar la consistencia de producción, como el Tz, el Cr y el CPK, así como el análisis estadístico con gráficos de control X-R, X-S, p, np. (1 y 2)

### **3.3 Importancia de la validación de procesos químicos industriales**

Cualquier empresa productora de artículos de consumo humano debe enfocarse en la calidad que le está ofreciendo al consumidor final, ya que por la actual globalización de los mercados y por la misma exigencia de los consumidores, las características principales e ingredientes activos de los productos deben ser monitoreados constantemente.

Además, por la creciente preocupación con respecto a la veracidad de las mediciones y pruebas a los productos finales, ha conducido a la proliferación de reglamentos gubernamentales con relación a las buenas prácticas de laboratorio. Éstas medidas fueron impulsadas, en parte, por los Estados Unidos de América, por la aprobación en 1967 de la Ley de mejoramiento de los laboratorios clínicos ("*Clinical laboratory improvement act*") y del reglamento de las buenas prácticas de laboratorio para los laboratorios no clínicos ("*Good laboratory practices regulations for Non-clinical laboratories studies*") de la *US Food and Drug Administration*, que entró en vigor en junio de 1979.

Las guías preparadas por la Organización Internacional de Estandarización y Materiales, la Conferencia Internacional para la Acreditación de Laboratorios y otras organizaciones nacionales e internacionales, también sirvieron para estimular la adopción de la práctica de validación de procesos químicos industriales a partir de resultados obtenidos en laboratorios de calidad.  
(1)

Muchos procesos químicos en la industria nacional no han sido o están siendo validados, en general el ingeniero químico encargado del proceso, es la persona clave para realizar estos estudios, por lo que es necesario que conozca las técnicas y herramientas matemáticas necesarias para preparar y elaborar las validaciones, según el proceso de fabricación.

Es bien sabido que se pueden presentar deficiencias serias en las operaciones de una empresa cuando no se le ha dedicado suficiente atención a sus procesos. La aplicación de controles estadísticos y las validaciones necesarias para asegurar la calidad, representan la solución al control de procesos.(1)

Esto requiere esfuerzo por parte del personal administrativo y operativo con el fin de alcanzar niveles de excelencia. El compromiso de la administración, se basará principalmente en la elaboración de procedimientos y protocolos, mientras que en el operativo se seguirán éstos al pie de la letra y se sugerirán mejoras.

Con un proceso químico validado, los beneficios repercuten directamente en la rentabilidad y simplicidad de la empresa, así como en la competitividad con empresas internacionales y la certificación internacional de la fábrica productora e indiscutiblemente en beneficios económicos, pero principalmente, repercute en el consumidor, ya que con esto se asegurará que reciba un producto que cumpla con las expectativas que él necesita.

### **3.4. Estudio estadístico y criterios de aceptación de la validación de un proceso químico industrial**

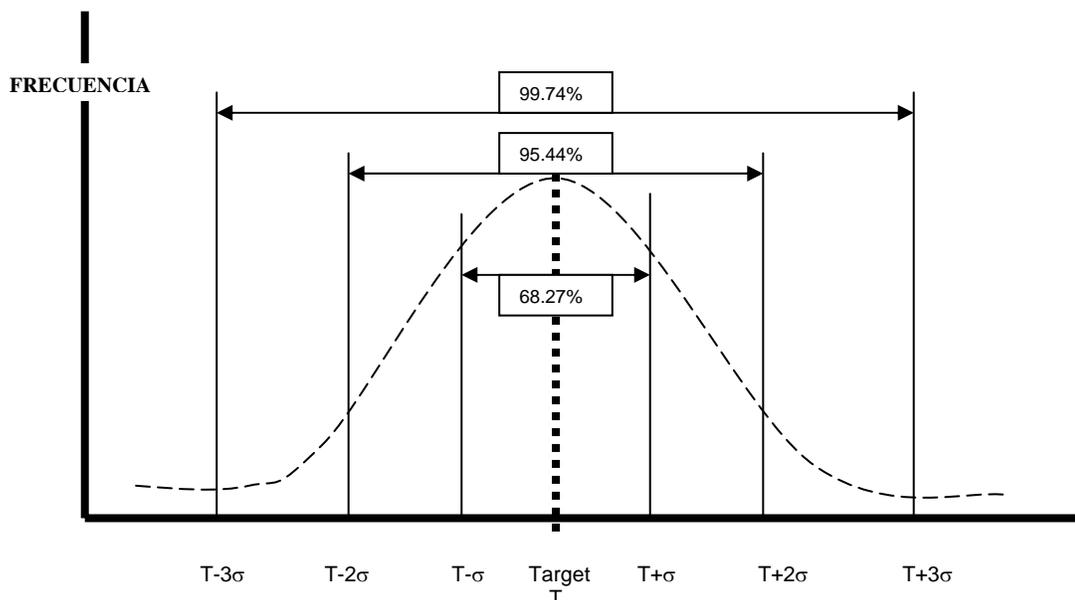
Para la validación de un proceso químico industrial se recomienda utilizar un análisis de distribución normal o "*Gaussiana*" con una confiabilidad del 99.74 por ciento, utilizando el recorrido representado por el valor "*target*" de la característica que se desee validar, por ejemplo: el porcentaje de triclosan, más/menos tres veces la desviación estándar y comparado con los límites máximo y mínimo que establece el fabricante, lo que permite determinar la densidad de frecuencia alrededor del porcentaje estándar o "*target*", y el valor de la diferencia entre cada resultado.(1)

Se pueden utilizar otros porcentajes de confiabilidad, todo dependerá de que tan robusto esté el proceso, por ejemplo, se pueden tener procesos validados con un 95.44 por ciento de confiabilidad utilizando más/menos 2 veces la desviación estándar desde el target o con un 68.27 por ciento de confiabilidad utilizando más/menos una desviación estándar desde el *target*, aunque esto no es muy recomendable. Ver figura 4.

La probabilidad de que una lectura exceda tres desviaciones estándar cuando un proceso está bajo control, o sigue un patrón consistente y persistente, es pequeña 0.26 por ciento. Estos cálculos tienen un valor práctico para describir qué se debe esperar y qué puede considerarse como un indicador de una situación fuera de control.

Por medio de este análisis de distribución normal se interpretarán los datos para validar procesos químicos industriales.

Figura 4. **Confiabilidad de los procesos entre intervalos especificados de unidades de desviación estándar**



### 3.4.1 Fórmulas para el análisis estadístico de la validación del proceso

Luego de establecer el porcentaje de confiabilidad de la validación es necesario establecer los criterios de control y capacidad del proceso de entregar resultados repetibles, dentro de las especificaciones establecidas.

Para este fin, se calculan dos indicadores de proceso el primero conocido como Cpk y el segundo como Ppk.

Mientras el valor de Cpk se basa en la desviación entre una muestra y la siguiente justo después de ella, el Ppk se basa en la desviación de toda la población con respecto a la media de los datos y ambos índices son relacionados luego con los límites de especificación establecidos.

A continuación se presentan las fórmulas para el cálculo de estos indicadores:

**Cpk =**

$$\sigma = \frac{\bar{R}}{d_2} \quad Z_s = \frac{LSE - \bar{X}}{\sigma} \quad Z_i = \frac{\bar{X} - LIE}{\sigma} \quad Cpk = \frac{Z_{menor}}{3}$$

Donde:

$\sigma$  = Desviación estándar entre muestras

$\bar{R}$  = Rango = Dato mayor – Dato menor

$d_2$  = No. de clase =  $1 + 3.3 (\log n)$

$n$  = No. de datos

$Z_s$  = Indicador de la desviación respecto al límite superior de especificación

LSE = Límite Superior de Especificación

$\bar{X}$  = Resultado esperado o *Target*

**$Z_i$  = Indicador de la desviación respecto al límite inferior de especificación**

LIE = Límite Inferior de Especificación

$P_{pk}$  =

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}} \quad Z_s = \frac{LSE - \bar{X}}{S} \quad Z_i = \frac{\bar{X} - LIE}{S} \quad P_{pk} = \frac{Z_{menor}}{3}$$

Donde:

$S$  = Desviación estándar

$X$  = Medición

$n$  = No. de datos

$\bar{X}$  = Resultado esperado o *Target*

$Z_s$  = Indicador de la desviación respecto al límite superior de especificación

LSE = Límite Superior de Especificación

$Z_i$  = Indicador de la desviación respecto al límite inferior de especificación

LIE = Límite Inferior de Especificación

Por lo tanto, al calcular la relación de Cpk y Ppk se obtiene: (2)

$Cpk / Ppk > 1.33$  = Proceso fuera de control estadístico. Existe la probabilidad de muestras fuera del límite superior estándar. (2)

$Cpk/Ppk \geq 0.67$  y  $\leq 1.33$  = Proceso dentro de control estadístico, el 99.74% de las muestras se encuentran dentro de los límites estándar. (2)

$Cpk/Ppk < 0.67$  = Proceso fuera de control estadístico. Existe la probabilidad de muestras fuera del límite inferior estándar. (2)



## **4. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA DETERMINACIÓN DE TRICLOSAN EN CREMA DENTAL POR MEDIO DE CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN**

### **4.1 Perfil del problema**

Los dos principales problemas que enfrenta un analista químico o un ingeniero de procesos, es la reproducibilidad de los resultados en la determinación de cantidades muy pequeñas de compuestos activos, y la necesidad de separar estos analitos cuando ellos se encuentran dentro de una mezcla de potenciales sustancias interferentes.

Estos factores son eliminados utilizando primeramente métodos específicos que reaccionan exclusivamente con el analito y el empleo de poderosas técnicas de separación en el que el componente de una mezcla es separado físicamente.

### **4.2 Diseño del estudio**

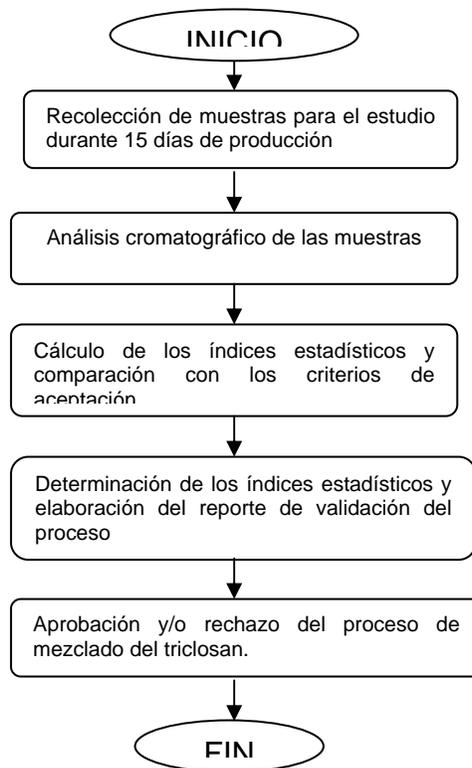
Para el presente estudio se recolectaron treinta muestras de Crema Dental durante 15 días de producción en diferentes turnos de operación, debido a que es necesario utilizar todas las variables posibles del proceso, como por ejemplo: operadores, materia prima, etc. para que la validación sea lo más representativa posible.

Luego de la recolección de las muestras, se determinó el porcentaje de triclosan por medio de cromatografía líquida de alta resolución (Ver sección 4.5).

Con los porcentajes tabulados, se realizó el cálculo de los índices estadísticos y se comparó con los criterios de aceptación, mencionados en la sección 3.4.1, a partir de esta comparación se determinó si el proceso de mezclado de triclosan consistentemente, otorga el porcentaje esperado por el fabricante.

A continuación se muestra un diagrama de flujo del diseño del estudio.

Figura 5. **Diagrama de flujo del diseño del estudio**



### **4.3 Diseño de tratamientos**

Se aplicó un estudio unifactorial de los treinta datos, los cuales se analizaron utilizando controles de proceso y una distribución normal o “*Gaussiana*” con una confiabilidad del 99.74 por ciento.

#### **4.3.1 Unidad de tratamiento y variable de respuesta**

Cada unidad de tratamiento corresponde a una muestra de crema dental seleccionada en un turno de trabajo.

La variable respuesta, será el porcentaje de triclosan obtenido a partir del método de cromatografía líquida de alta resolución a 360nm de longitud de onda. (Ver sección 4.5).

### **4.4 Aplicación de la cromatografía**

Los analizadores cromatográficos se emplean para separar y medir compuestos. Estos materiales se separan colocando una porción de la muestra en una columna cromatográfica y transportando la muestra en una fase líquida. Como resultado de las afinidades diferentes de los componentes de la muestra por el relleno de la columna, los compuestos emergen sucesivamente como mezclas binarias con la fase transportadora. (3)

En la salida de la columna se tiene un detector que mide alguna propiedad física que se pueda correlacionar con la concentración, por ejemplo: la absorbancia de la luz ultravioleta. Tanto la concentración máxima o altura de pico, como la integral del pico altura-tiempo, se puede relacionar con la concentración del compuesto de la muestra original.(3)

#### **4.4.1. Parámetros de control para el análisis cromatográfico del triclosan en crema dental**

Los parámetros de control que se deben de controlar para realizar la caracterización del triclosan en crema dental se listan a continuación.

##### **4.4.1.1 Reactivos**

- Metanol grado HPLC
- Agua desionizada con  $18\text{M}\Omega\text{cm}$ , de conductividad como mínimo.
- Acido acético glacial, grado reactivo.
- Triclosan grado reactivo con concentración de pureza conocida.

##### **4.4.1.2 Equipo**

- Cromatógrafo líquido de alta resolución (HPLC)
- Columna analítica de  $5\mu$  de tamaño de poro, con terminales de relleno de 18 carbonos (C18), de  $4.6 \times 75\text{mm}$ .
- Lámpara UV de arreglo de diodos o de transistores que pueda otorgar  $360\text{nm}$  de longitud de onda.
- Velocidad de la bomba  $10\text{ml/min}$
- Tiempo de análisis  $10\text{min}$ .

#### **4.4.1.3 Presión y Temperatura**

- La presión en la columna al momento del transporte de la fase móvil, a través de ella, no debe exceder 180 psi de presión.
- La temperatura de la fase móvil no debe de exceder 30°C.

#### **4.5 Método de análisis**

El alcance de este procedimiento es aplicable para la determinación de triclosan en productos de cuidado oral, como dentífricos y enjuagues bucales, según metodología propuesta por los laboratorios LabConnections parte de la empresa Mocon Technologies. (Ver referencia 8).

- a) Se preparó la fase móvil que se utilizó en el HPLC realizando una mezcla en las siguientes proporciones de estos reactivos: 750/250/5 ml (v/v/v) de metanol/agua desionizada/ácido acético.
- b) Luego se preparó la solución de disolución de muestras mezclando 750/250 ml (v/v) de metanol/ agua desionizada.
- c) Seguidamente se prepararon cuatro soluciones estándar de triclosan a las siguientes concentraciones: 1.45e-3, 1.87E-3, 2.28E-3 y 2.69E-3 M.
- d) Luego se diluyeron las cuatro soluciones estándar para preparar cuatro soluciones de calibración, ésto se realizó tomando 5 ml de cada una de las soluciones estándar y aforándolas a un volumen de 100 ml, con la mezcla de disolución preparada según el inciso b.

- e) Para el análisis de las muestras del estudio se pesó 3.0 g de Crema Dental en un balón aforado de 100 ml y se aforó con la solución de disolución preparada en el inciso b.
- f) Las treinta muestras fueron centrifugadas a 4500 r.p.m. durante 15 minutos.
- g) El sobrenadante obtenido se filtró y se trasvasó 1 ml de éste a los viales de análisis del HPLC.
- h) También se filtró y se trasvasó a viales las cuatro soluciones de calibración preparadas en el inciso d.
- i) Se analizaron las cuatro soluciones de calibración y luego las muestras.
- j) Se realizó el análisis cromatográfico utilizando las siguientes condiciones: longitud de onda del detector UV: 360 nm, volumen de inyección: 10 $\mu$ l, velocidad de la bomba: 10 ml/min., tiempo de análisis 10 min.
- k) Con los datos obtenidos del área bajo la curva de las soluciones de calibración, se calculó una regresión lineal para los resultados de área vs. pesos con la cual se calculó una ecuación que se utilizó para la determinación del porcentaje de triclosan en las muestras del estudio. (Ver apéndice).
- l) Por último se calculó el porcentaje de triclosan utilizando la ecuación del paso anterior.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DEL ESTUDIO

A continuación se presentan los resultados del porcentaje de triclosan de las treinta muestras del estudio, para el cálculo de este porcentaje se utilizó la ecuación de correlación descrita en la sección 4.5 y en los apéndices B y C.

Tabla II. **Porcentaje de triclosan en las muestras del estudio**

<b>No. Muestra</b>	<b>Peso muestra (g)</b>	<b>Área muestra (mUA x s)*</b>	<b>Porcentaje de triclosán en crema dental</b>	<b>No. Muestra</b>	<b>Peso muestra (g)</b>	<b>Área muestra (mUA x s)*</b>	<b>Porcentaje de triclosán en crema dental</b>
1	3.00580	334.1493	0.1016	16	3.01530	327.8757	0.0994
2	3.00800	340.9500	0.1036	17	3.01050	326.4661	0.0991
3	3.00290	332.1490	0.1011	18	3.01530	331.4022	0.1004
4	3.00310	360.9765	0.1098	19	3.01500	348.9425	0.1057
5	3.00450	329.2599	0.1001	20	3.00940	337.4013	0.1024
6	3.01600	332.7531	0.1008	21	3.01450	327.1459	0.0993
7	3.01020	335.4289	0.1018	22	3.00620	334.3003	0.1016
8	3.00620	341.2444	0.1037	23	3.00740	327.8340	0.0991
9	3.00500	324.7771	0.0988	24	3.01190	329.6232	0.1000
10	3.00900	330.0013	0.1002	25	3.00970	322.5707	0.0979
11	3.00970	329.7710	0.1001	26	3.00940	327.5570	0.0995
12	3.01260	326.8462	0.0991	27	3.00280	322.7368	0.0982
13	3.00480	323.0168	0.0982	28	3.01090	326.6605	0.0991
14	3.01320	329.1366	0.0998	29	3.00150	327.3279	0.0997
15	3.01280	332.3492	0.1008	30	3.00650	327.1694	0.0994

\* mUA x s = Miliunidades de absorbancia por segundo

## 5.1 Análisis estadístico de la capacidad del proceso de mezclado de triclosan en crema dental

Primeramente se procedió a calcular el valor de Cpk, el cual indica la variación entre un punto y otro respecto a los límites de especificación y el porcentaje de triclosan esperado.

**Cálculo de Cpk =**

$$Z_s = \frac{LSE - \bar{X}}{\sigma} \quad Z_i = \frac{\bar{X} - LIE}{\sigma} \quad C_{pk} = \frac{Z_{menor}}{3}$$

$$\sigma = (0.1098 \% - 0.0979\%)/(1 + 3.3 \times \log(30)) = 0.00202 \% \text{ (Ver fórmula en la sección 3.4.1)}$$

**LSE** = 0.12000% Límite superior de especificación del porcentaje de triclosan establecida por el fabricante

**LIE** = 0.08000 % Límite inferior de especificación del porcentaje de triclosan establecido por el fabricante

**$\bar{X}$**  = 0.10000 % Resultado esperado de porcentaje de triclosan en crema dental.

$$Z_s = (0.1200 \% - 0.1000 \% ) / 0.00202\% = 9.9009$$

$$Z_i = (0.1000 \% - 0.0800\% ) / 0.00202 \% = 9.9009$$

Ya que las especificaciones del productor son simétricas ( + / - 20% del porcentaje esperado de triclosan) los valores de Zs y Zi son idénticos.

$$Cpk = 9.9009 / 3 = 3.3003$$

Luego se calculó el valor de Ppk, el cual indica la variación entre todos los puntos respecto a los límites de especificación y al valor esperado del porcentaje de Triclosan.

**Cálculo de PpK =**

$$Z_s = \frac{LSE - \bar{X}}{S} \quad Z_i = \frac{\bar{X} - LIE}{S} \quad Ppk = \frac{Z_{menor}}{3}$$

$$S = \sqrt{(0.00017574 / 29)} = 0.00246 \% \text{ ( Ver formula en la sección 3.4.1)}$$

**LSE** = 0.12000% Límite superior de especificación del porcentaje de triclosan establecida por el fabricante

**LIE** = 0.08000 % Límite inferior de especificación del porcentaje de triclosan establecido por el fabricante

**$\bar{X}$**  = 0.10000 % Resultado esperado de porcentaje de triclosan en crema dental.

$$Z_s = (0.1200 - 0.1000)/0.00246 = 8.1300$$

$$Z_i = (0.1000 - 0.0800)/0.00246 = 8.1300$$

Ya que las especificaciones del productor son simétricas ( + / - 20% del porcentaje esperado de triclosan) los valores de Zs y Zi son idénticos.

$$Ppk = 8.1300 / 3 = 2.7100$$

Por último, se calculó la relación entre Cpk y Ppk, esta relación nos indica la capacidad del proceso, el cual establece si éste, con condiciones actuales, es capaz de producir dentro de las especificaciones establecidas por el fabricante, cerca del valor esperado y con la confiabilidad estadística necesaria para validar el proceso.

$$Cpk / Ppk = 3.3003 / 2.7100 = \underline{1.2178}$$

## 5.2 Discusión de resultados del estudio

Puesto que el valor ideal de la relación Cpk/Ppk debiera ser 1 el valor de la relación obtenida a partir de los resultados del estudio se encuentra 0.2178 unidades arriba del valor ideal, esto claramente indica que un porcentaje de los resultados está por arriba del valor esperado por el fabricante, que en este caso es 0.1 por ciento de triclosan, en la figura 7, se aprecia esta tendencia.

Sin embargo, la relación entre estos índices es mayor que 0.67 y menor que 1.33, por lo que todos los datos se encuentran dentro de la especificación establecida por el fabricante (0.8 % a 0.12%) y se determina que el proceso se encuentra dentro de control estadístico.

Así pues, se podrían hacer pequeños ajustes en el proceso para que la relación entre Cpk y Ppk fuera lo más cercana a 1 ó simplemente mantener las condiciones actuales del proceso, ya que con este valor se asegura que el 99.74 por ciento de la producción se encontrará dentro de los límites de especificación.

En las figuras 6 y 7 se muestran los gráficos para el control del proceso en ellos se puede apreciar lo mencionado anteriormente.

Figura 6. **Control de proceso del porcentaje de triclosan en crema dental de las muestras analizadas**

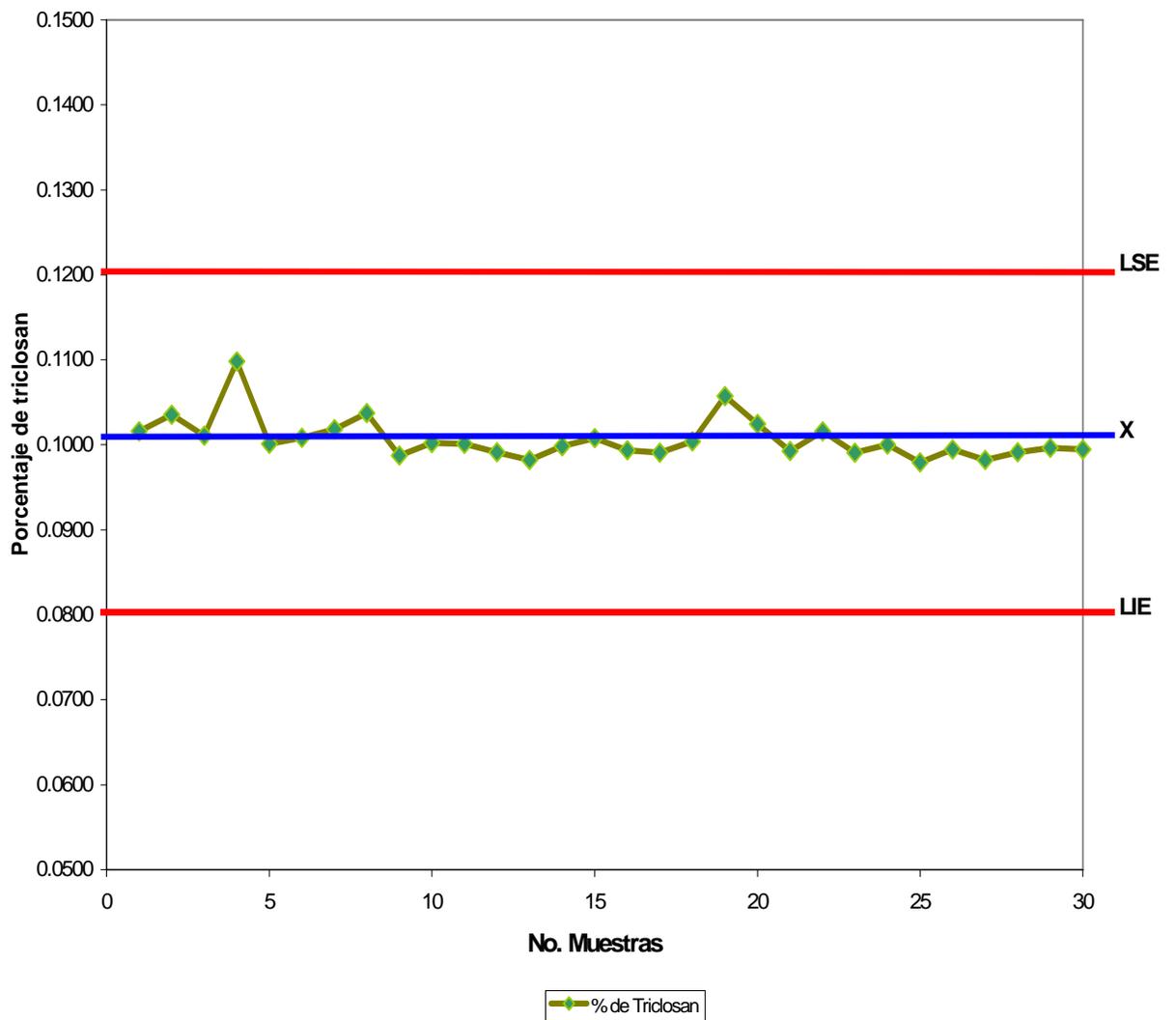
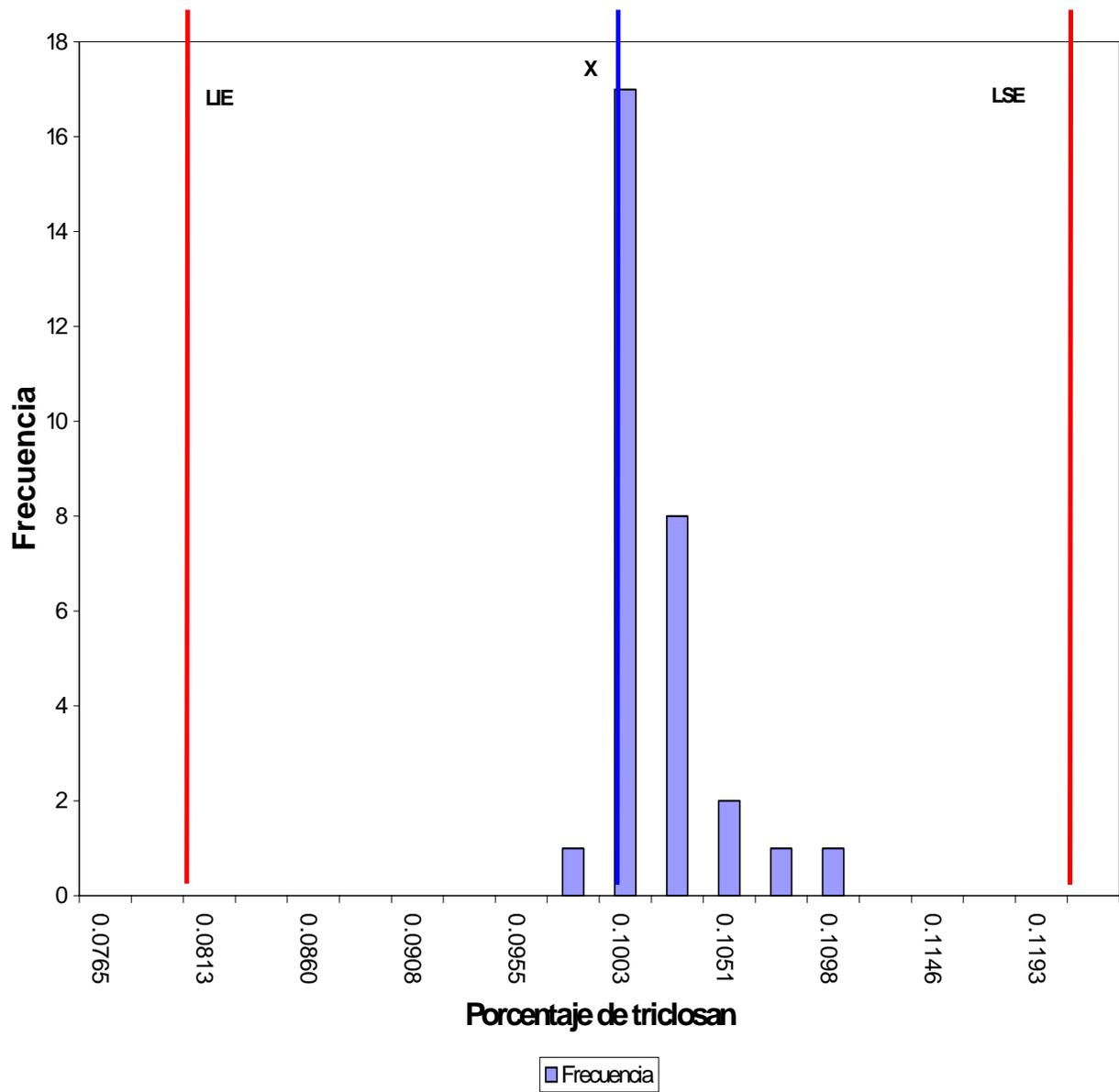


Figura 7. Control de proceso, frecuencia del porcentaje de triclosan en crema dental de las muestras analizadas



Debido a que se demostró que el proceso de mezclado de triclosan en crema dental se encuentra bajo control estadístico, y para documentar la validación del proceso es necesario realizar los informes de validación mencionados en la sección 3.2, en la figura 8 y 9 se muestra un formato básico de la calificación del desempeño, puesto que el equipo para el presente estudio ya se encuentra instalado y operando según las condiciones del fabricante.

Aunque no es completamente necesario, si se desea, se puede agregar a este reporte, los cromatogramas de las muestras analizadas, el operador, el turno de producción de las muestras y el método de análisis.

Figura 8. Reporte preliminar de la calificación del desempeño

Universidad de San Carlos de Guatemala	<b>REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO</b> <b>MEZCLADO DE TRICLOSAN EN CREMA DENTAL</b>	Mezclado Crema Dental
		Área:
		Fecha:
		Reporte No.
		20/01/2003 1-2003 1/2

**1. Objetivo:**

Documentar y validar el mezclado de triclosan en crema dental, con los parametros de proceso actuales.

**2. Alcance:**

Esta calificación es únicamente para el mezclado de triclosan en crema dental.

**3. Análisis de muestra:**

Se analizará el porcentaje de triclosan de treinta (30) muestras de crema dental durante 15 días de producción aleatoriamente, por medio de cromatografía líquida de alta resolución.

**4. Criterio de éxito:**

Se realizará un estudio estadístico de los resultados de las treinta (30) muestras de crema dental si el resultado se Cpk/Ppk es menor que 1.33 y mayor que 0.67, y si ninguna muestra se encuentra fuera de los estandares de especificación se considerará el proceso como validado.

**5. Resultados**

Muestra	% de triclosan	Muestra	% de triclosan	Muestra	% de triclosan
1	0.1016	11	0.1001	21	0.0993
2	0.1036	12	0.0991	22	0.1016
3	0.1011	13	0.0982	23	0.0991
4	0.1098	14	0.0998	24	0.1000
5	0.1001	15	0.1008	25	0.0979
6	0.1008	16	0.0994	26	0.0995
7	0.1018	17	0.0991	27	0.0982
8	0.1037	18	0.1004	28	0.0991
9	0.0988	19	0.1057	29	0.0997
10	0.1002	20	0.1024	30	0.0994

**6. Analisis estadístico:**

**6.1 Límites de especificación.**

El porcentaje de triclosan esperado en la crema dental es de 0.1000 +/- 20%.  
(0.0800 a 0.1200 %)

Cpk =  
Ppk =

Cpk / Ppk = 1.2178

6.1.1 Es el valor de Cpk/Ppk > 0.67 Si  No

6.1.2 Es el valor de Cpk/Ppk < 1.33 Si  No

Si las respuestas a las preguntas 6.1.1 y 6.1.2 son "Si" el proceso está validado.  
Si alguna de las respuestas a las preguntas 6.1.1 y 6.1.1 es "No", verifique el proceso, corrija las interferencias y valide nuevamente.

**7. Conclusiones:**

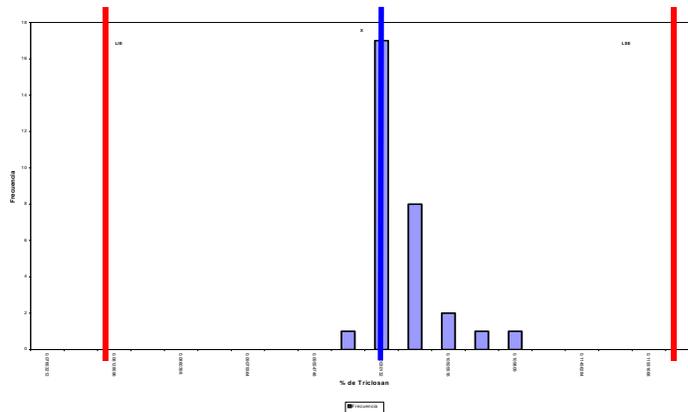
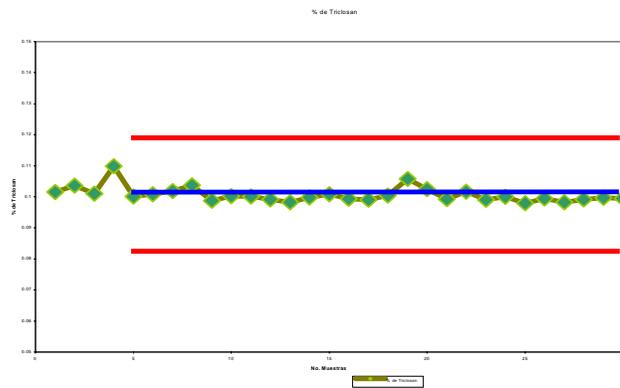
Debido a que los valores de Cpk/Ppk, se encuentran dentro de los criterios de éxito y no se encuentra ningún valor fuera de los límites de especificación, el proceso se encuentra validado.

Universidad de San Carlos de Guatemala	Elaborado por: Revisado por: Aprobado por:	Mezclado Crema Dental
		Área:
		Fecha:
		Reporte No.
		20/01/2003 1-2003 1/2

Figura 9. Reporte preliminar de la calificación del desempeño continuación

Universidad de San Carlos de Guatemala	<b>REPORTE DE CALIFICACIÓN DEL DESEMPEÑO</b> <b>MEZCLADO DE TRICLOSAN EN CREMA DENTAL</b>	Área:	Mezclado Crema Dental
		Fecha:	20/01/2004
		Reporte No.	1-2003
		Hoja	2/2

8. Anexos: Gráficos de Control



Universidad de San Carlos de Guatemala	Elaborado por: Revisado por: Aprobado por:	Área:	Mezclado Crema Dental
		Fecha:	20/01/2004
		Reporte No.	1-2003
		Hoja	2/2

Con la realización de los estudios de las validaciones de ingredientes activos, claramente se pueden observar tendencias y pronosticar los porcentajes de producto fuera de especificación, de alguna producción determinada.

Además, el cálculo de los índices estadísticos aportan una gran ayuda al momento de mantener y corregir los procesos que se encuentre fuera de especificación, ya que a partir de la relación entre ellos, se pueden separar las causas de las variaciones de proceso en materias primas y personal (si el valor de  $C_{pk} > P_{pk}$ ) o procedimientos y equipos (si el valor de  $P_{pk} > C_{pk}$ ).

## CONCLUSIONES

1. La calificación y certificación de los procesos químicos industriales, está regida principalmente por la validación de las operaciones en donde se mezclen los ingredientes activos y/o de la validación de los procesos donde se obtienen las características principales del producto.
2. Para validar un proceso químico industrial, se deben registrar los parámetros de control del producto y analizar estos registros por medio de herramientas estadísticas adecuadas.
3. Por medio de la determinación de la relación de los índices estadísticos es posible determinar las causas de un proceso fuera de control.
4. Es factible validar el proceso de mezclado de triclosan en crema dental por medio de la determinación con cromatografía líquida de alta resolución
5. El aseguramiento de calidad de cualquier fábrica de producción de artículos de consumo humano debe estar respaldada por la validación de los procesos.

## RECOMENDACIONES

1. El proceso de revisión y revalidación de procesos químicos industriales debe hacerse por lo menos una vez al año.
2. Si existe un cambio en el proceso, modificación de las condiciones de operación y/o cambios en formulación, deberán de documentarse estos cambios y validar el proceso nuevamente.
3. Para la realización de la validación de procesos es necesario utilizar métodos analíticos, los cuales otorguen reproducibilidad de los resultados, y que éstos sean producto de una reacción directa con el analito.
4. Se deben desarrollar y fortalecer los conocimientos y destrezas de los empleados que intervienen en el proceso de fabricación, para ayudar al control de procesos antes y después de la validación a fin de que esta última sea representativa y valedera.
5. El documento medular en las validaciones de procesos es el reporte de calificación del desempeño, éste debe resumir claramente los resultados, las conclusiones, los objetivos y el alcance del estudio. Además, debe archivarse por lo menos durante tres años sin importar nuevas validaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Garfield, Frederick M. **Principios de Garantía de Calidad Para los Laboratorios Analíticos.** (Association of official analytical chemist) España: s.e., 1993.
2. MINITAB. **User's guide 2: Data Analysis and Quality Tools.** (Minitab Inc) Estados Unidos: s.e., 2000.
3. Perry, Robert. **Manual del Ingeniero Químico.** 6ta. Ed. Estados Unidos: McGraw Hill, 1992
4. Smith, Roger. **Liquid Chromatography in analytical Chemistry.** (Jonh Wisley and Sons) Estados Unidos: s.e., 1998.
5. Volpe, Anthony y otros. **A Review of Plaque, Gingivitis, Calculus and Caries Clinical Efficacy Studies with a Fluoride Dentrifice Containing Triclosan and PVM/MA Copolymer.** (The Journal of Clinical Dentistry) Estados Unidos: s.e. 1996.
6. [www.edoc.co.za](http://www.edoc.co.za) **The history of toothpaste.**
7. [www.dentalwatch.org](http://www.dentalwatch.org) **Fighting Gum Disease: How to keep your teeth.**
8. [www.labconnections.com](http://www.labconnections.com). **The analysis of Triclosan in Toothpaste via LC/FTIR Mobil Phase Elimination AN-20**

9. **Link directo:** [www.labconnections.com/Aps-Notes/an\\_20.pdf](http://www.labconnections.com/Aps-Notes/an_20.pdf)  
(Virginia polytechnic Institute and state University)

# APÉNDICE

Figura 10. **Cromatograma característico del triclosan en crema dental**

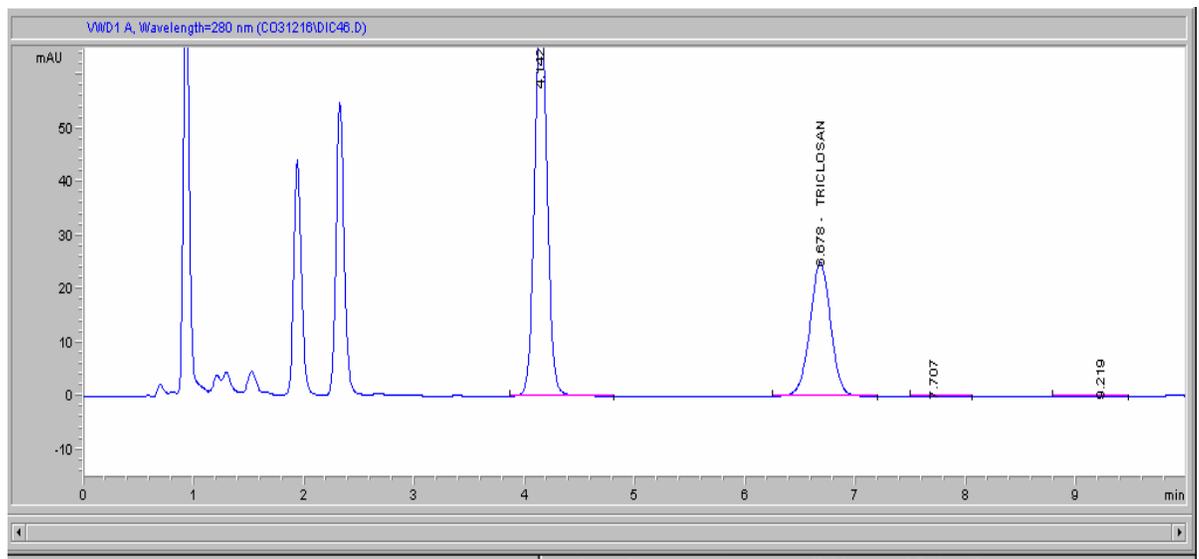


Tabla III. **Puntos de la curva de calibración para la determinación de triclosan en crema dental**

CANTIDAD (g)	AREA (mUA x s)
0.00211	229.1159
0.00271	293.2467
0.00331	365.9513
0.00391	426.7839

Figura 11. **Curva de calibración y ecuación de correlación para la determinación de triclosan en crema dental**

