



**Mejoramiento del método analítico por cromatografía gaseosa para la
cuantificación de Etanol en productos cosméticos**

Alejandra Sánchez Sánchez

Informe de práctica para optar al título de Ingeniera Química

Asesores

Jorge Omar Gil Posada, Doctor (PhD)

Leidy Diana Manco Botache, Especialista (Esp)

Universidad de Antioquia
Facultad de Ingeniería
Ingeniería Química
Medellín, Antioquia, Colombia

2022

Cita	(Sánchez Alejandra, 2022)
Referencia	Sánchez Alejandra (2022). <i>Mejoramiento del método analítico por cromatografía gaseosa para la cuantificación de Etanol en productos cosméticos</i> [Trabajo de grado profesional]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Centro De Documentación Ingeniería (CENDOI)

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: Jesús Francisco Vargas Bonilla

Jefe departamento: Lina María González Rodríguez

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Tabla de contenido

Resumen	6
Abstract	7
Introducción	8
1. Planteamiento del problema	10
2. Justificación	11
3. Objetivos	12
3.1 Objetivo general	12
3.2 Objetivos específicos	12
4. Marco teórico	13
4.1 Test de normalidad	14
4.1.1 Test de Grubbs	14
4.1.2 Test de shapiro wilks	14
4.2 Sesgo (Z-Score)	14
4.3 “Valor asignado” (X_a)	14
4.4 Desviación estándar adecuada para el uso (σ_p)	16
4.5 Sesgo relativo	17
4.6 Análisis de varianza intra-analista	18
4.7 Análisis de varianza entre-analista	18
4.8 Verificación de los supuestos de normalidad	18
4.9 Test de homogeneidad de las varianzas (Homocedasticidad)	18
4.10 Criterios de aceptación	18
4.10.1 Verificación del valor asignado	18
4.10.2 Sesgo (Z-Score)	19
4.10.3 Sesgo relativo	19

4.10.4	Variabilidad Intra Analista	20
4.10.5	Variabilidad Entre Analistas	21
5.	Metodología	22
5.1	Preparación y análisis de lotes piloto	22
5.2	Desempeño interno	23
6.	Resultados y análisis de resultados	24
7.	Conclusiones	37
	Referencias bibliográficas	38

Lista de tablas

Tabla 1. Tabla de decisión para el valor \emptyset	17
Tabla 2. Tabla de decisión para el valor del sesgo relativo	20
Tabla 3. Tabla de decisión para el valor del coeficiente de variación	20
Tabla 4. Test de Grubbs	24
Tabla 5. Test de Shapiro-Wilks	24
Tabla 6. Estadística robusta para el valor asignado	24
Tabla 7. Promedio de resultados analistas	25
Tabla 8. Desviación estándar estadística robusta	25
Tabla 9. Resultados analista químico instrumental	26
Tabla 10. Desviación estándar valor de referencia estadística robusta	27
Tabla 11. Test de Grubbs para resultados históricos	28
Tabla 12. Test de Grubbs para históricos sin atípicos	28
Tabla 13. Test Shapiro-Wilks para históricos	29
Tabla 14. Promedio robusto de los analistas en el complemento de Excel® (Robstat.xla)	30
Tabla 15. Z-score analistas	31
Tabla 16. Sesgo relativo analistas	31
Tabla 17. Resultados ANOVA variabilidad entre-analista	32
Tabla 18. Prueba Tukey del grupo de analistas	33
Tabla 19. Homogeneidad entre analistas	35
Tabla 20. Promedio, desviación estándar y coeficiente de variación analistas	36

Resumen

Se desea hacer seguimiento y evitar los reprocesos generados al evaluar el contenido de etanol en productos cosméticos que contienen poca cantidad de alcohol sin presencia de agua, como siliconas para el cabello. El Etanol se disuelve muy bien en el agua, por lo tanto, en presencia de esta él se mantiene en los productos cosméticos, cuando hay poca o completa ausencia de agua, el alcohol por su alta volatilidad se evapora de los productos lo que no permite cumplir con especificaciones, y como consecuencia de esto el 30% de los lotes debían ser reprocesados; por lo anterior, se desea saber en dónde está el problema, en qué parte del proceso se encuentra la pérdida del alcohol y buscar soluciones a ello, para esto se realizará cromatografía en fase gaseosa analizando cantidad de etanol para distintas partes del proceso en lotes piloto del producto. También se evaluará estadísticamente a los analistas al implementar la metodología correspondiente a estos productos (desempeño interno), para asegurar el buen desarrollo de esta y descartar que el problema sea a nivel de laboratorio.

Para darle solución al problema, como primer paso se realiza una revisión de los resultados históricos del análisis de etanol en el producto terminado, además de revisar la formulación dada por el cliente. Se realizan pruebas piloto, donde se sigue la adición de materias primas indicada en la formulación y la respectiva metodología para su análisis. Se analizan los resultados obtenidos y las posibles causas del problema.

Se realizan pruebas cambiando el orden de adición en la formulación y se realizan mejoras en la metodología de análisis usada en el laboratorio para la determinación de etanol en producto terminado.

Finalmente, después de realizar distintas pruebas se proponen mejoras tanto a nivel de manufactura, cambiando el orden de adición de las materias primas, como a nivel de laboratorio, donde se adicionan etapas en la metodología aplicada para asegurar el correcto análisis. Además de esto, se realiza un análisis estadístico mediante un ANOVA para hacer una calificación de todos los analistas al realizar esta metodología y así asegurar que todos están en capacidad de analizar y dar resultados verdaderos y confiables.

Palabras claves: Método analítico, cromatografía gaseosa, etanol, volatilidad, desempeño interno.

Abstract

It is desired to follow up and avoid the reprocesses generated when evaluating the ethanol content in cosmetic products that contain a small amount of alcohol without the presence of water, such as silicones for hair. Ethanol dissolves very well in water, therefore, in its presence it remains in cosmetic products, when there is little or complete absence of water, alcohol, due to its high volatility, evaporates from the products, which does not allow comply with specifications, and as a consequence of this 30% of the batches had to be reprocessed. Due to the above, it is desired to know where the problem is, in which part of the process the loss of alcohol is found and to look for solutions to it, for this gas phase chromatography will be carried out analyzing the amount of ethanol for different parts of the process in pilot batches of the product. Analysts will also be statistically evaluated when implementing the methodology corresponding to these products (internal performance), to ensure its proper development and to rule out that the problem is at the laboratory level.

To solve the problem, as a first step, a review of the historical results of the ethanol analysis in the finished product is carried out, in addition to reviewing the formulation given by the client. Pilot tests are carried out, where the addition of raw materials indicated in the formulation and the respective methodology for its analysis are followed. The results obtained and the possible causes of the problem are analyzed.

Tests are carried out by changing the order of addition in the formulation and improvements are made in the analysis methodology used in the laboratory for the determination of ethanol in the finished product.

Finally, after carrying out different tests, improvements are proposed both at the manufacturing level, changing the order of addition of raw materials, and at the laboratory level, where stages are added in the applied methodology to ensure the correct analysis. In addition to this, a statistical analysis is carried out through an ANOVA to make a qualification of all the analysts when carrying out this methodology and thus ensure that all are capable of analyzing and giving true and reliable results.

Keywords: Analytical method, gas chromatography, ethanol, volatility, internal performance.

Introducción

Prebel SA es una empresa de producción de productos cosméticos y de cuidado personal, contando con marcas propias y marcas representadas, además de fabricar productos para grandes compañías a nivel mundial, como Natura, Avon, Beiesdorf, entre otros (PREBEL, s.f.) El presente proyecto se desarrolla en el laboratorio de control calidad fisicoquímico, pero su alcance abarca la planta de manufactura, y la razón de ser del proyecto es darle solución al incumplimiento de las especificaciones en un producto cosmético para el cabello, y así evitar su reproceso lo que implica tiempo y dinero.

Los productos cosméticos y de cuidado personal deben cumplir con unas especificaciones de tipo físicas como color, olor y apariencia, y de tipo químicas que hacen referencia a contenido de activos y límites de compuestos. Para el presente caso se requiere que el producto a evaluar, un SERUM, cumpla con la especificación referente al contenido de etanol cuyo problema se da en que este se encuentra fuera del rango permitido, su valor es menor al límite inferior establecido.

El objetivo de la práctica es dar solución al problema que se presenta con este SERUM, y realizar un análisis estadístico para evaluar la competencia y confiabilidad de los analistas al realizar el análisis de etanol en producto terminado, verificando el buen desempeño de los analistas y asegurando el dato analítico en el laboratorio de control calidad fisicoquímico de la compañía PREBEL SA.

Para dar solución a este problema se requiere encontrar en qué punto del proceso se puede estar presentando la mayor pérdida del etanol por evaporación, encontrar si el problema se da en la elaboración del producto, en manufactura, o si se da por el mal manejo y preparación de la muestra para su análisis a nivel de laboratorio. Inicialmente se realiza una revisión del histórico de análisis de este producto y se piden muestras de retención de este producto para realizar el análisis sin ninguna modificación en el proceso, y se corrobora que el resultado de dicho análisis tenga concordancia con el que se haya realizado anteriormente, además, se analiza el paso a paso de la metodología para buscar mejoras en ella. El resultado de la prueba arroja un porcentaje de etanol de 1.64% el cual representa cerca un 70%-80% del adicionado en la preparación de la muestra; este porcentaje es muy bajo, lo que indica que se presentan pérdidas considerables del activo en las etapas de preparación de la muestra

La preparación de la muestra a analizar requiere una buena homogenización, la metodología tiene unos pasos para realizarlo, no obstante, se adiciona un paso que mejorará este proceso, el cual consiste en realizar un baño en el ultrasonido durante 10 minutos. A continuación, se realiza la preparación de un lote piloto del producto terminado, siguiendo la formulación dada por el cliente sin realizarle ninguna alteración, y se realiza el análisis aplicando el cambio realizado en la metodología arrojando en el resultado una leve mejora en la cantidad de Etanol y obteniendo un muy bajo coeficiente de variación, sin embargo, el resultado de contenido de etanol sigue siendo bajo lo que denota que aún hay pérdidas y que podría deberse a la preparación del producto.

Teniendo en cuenta el resultado obtenido en los anteriores ensayos, se realiza una segunda preparación de muestra alterando el método de fabricación, se opta por adicionar primero todas las materias primas distintas al etanol y mezclarlas muy bien, y por último agregar el activo y posteriormente asegurar su hermeticidad para evitar que se evapore debido a su alta volatilidad. Los resultados obtenidos en esta segunda preparación mostraron un porcentaje de etanol de 2.08%, es decir aproximadamente un 94%-96% del que se adicionó en la preparación, este se considera un buen porcentaje del activo, lo que indica que el momento de adición del etanol a la matriz siliconada afecta la pérdida de este, además muestra que el cambio realizado representa una mejora al problema ya que disminuye la evaporación de la sustancia analizada.

El cambio realizado a nivel de laboratorio en la adición de los reactivos es escalado a manufactura, donde se prepara el SERUM con el nuevo orden de adición, posteriormente se toma una muestra de este lote producido y se le realiza el respectivo análisis en el laboratorio, obteniendo que cumple con el rango de especificación.

Se procede luego a realizar el ensayo de desempeño interno, donde se evalúa y se demuestra la calidad de los resultados arrojados y la competencia técnica de los analistas del laboratorio para realizar el análisis de etanol en producto terminado.

Se prepara el SERUM con el nuevo orden de adición para darle a cada analista una muestra, la cual deberá ser analizada siguiendo la metodología correspondiente, la harán por triplicado para poder realizar el análisis estadístico.

El análisis estadístico consiste en el cálculo del sesgo (Z-score), valor asignado, desviación estándar, sesgo relativo, análisis de varianza intra-analista y análisis de varianza entre-analista.

1. Planteamiento del problema

Los productos cosméticos y de cuidado personal deben cumplir con unas especificaciones dadas por el cliente, y para esto se les realiza una serie de análisis que permitan calcular porcentajes, composición, contenido de activos, límites de compuestos, entre otros. En la elaboración de productos cosméticos que contienen poca cantidad de alcohol sin presencia de agua, como siliconas para el cabello, el alcohol por su alta volatilidad se evapora de los productos, lo que no permite cumplir con especificaciones del cliente de contenido de etanol, por lo cual se deben reprocesar alrededor del 30% de los lotes implicando tiempo y dinero, por lo tanto, se necesita encontrar una solución para evitar al máximo la evaporación del etanol y a su vez lograr cumplir con el rango de especificación. Además, se requiere asegurar que el análisis realizado en el laboratorio de control calidad fisicoquímico sea el adecuado y los resultados sean seguros, confiables y verídicos, para ello se hace ensayo de desempeño interno donde se evalúan a todos los analistas realizando el análisis en cuestión, y se realiza un tratamiento estadístico con los resultados mediante un ANOVA.

2. Justificación

Este proyecto surge de la problemática de no cumplimiento de las especificaciones de contenido de Etanol en productos para el cabello, ya que conlleva a reprocesos que representan pérdidas de tiempo y de dinero para la compañía, además de demostrar la confiabilidad en los resultados generados por todos los analistas en el laboratorio de control calidad fisicoquímico

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Realizar seguimiento del proceso de manufactura y de análisis fisicoquímico de siliconas para el cabello para encontrar la etapa en la que se presenta mayor pérdida del Etanol y buscar una solución oportuna

3.2 Objetivos específicos

- Hacer lotes piloto del producto, evaluar su estabilidad en 15 días y evaluar la efectividad del método de análisis.
- Analizar el producto realizando alteraciones tanto en la formulación como en el procedimiento de análisis para encontrar el punto en el que se presenta la pérdida de etanol.
- Realizar evaluación estadística de los analistas en la implementación de este método, según el documento de referencia NTC-ISO/IEC 17025, para evaluar la confiabilidad y veracidad de los resultados generados en el laboratorio de control calidad fisicoquímico

4. Marco teórico

En cosmética, el alcohol se utiliza por su alta volatilidad (evapora inmediatamente después de aplicarlo), sus propiedades secantes, refrescantes y antimicrobianas. Facilita la penetración de ingredientes activos en las capas superficiales de la piel y facilita el depósito de ingredientes sobre la piel o el cabello.

El alcohol un solubilizante muy útil que favorece la disolución de ciertos ingredientes, además de asegurar la adecuada distribución de los productos de estilizado. (L'oréal, 2020)

La estructura del alcohol es similar a la del agua, solo se da una sustitución de un Hidrógeno por un grupo alquilo. En el Etanol se presentan puentes de Hidrógeno, lo que representa fuerzas intermoleculares y por ello su alto punto de ebullición comparado con otros alcoholes; a su vez, debido a estos puentes, el enlace Hidrógeno-Oxígeno está muy polarizado, lo que explica la afinidad por el agua. El grupo hidroxilo (OH) le proporciona la solubilidad en el agua. (TextosCientificos.com, 2005)

Para el análisis del contenido de Etanol en una muestra se emplea cromatografía de gases. La cromatografía es una técnica de separación, identificación y cuantificación de mezclas de sustancias volátiles. La separación depende de la distribución de las sustancias entre la fase móvil y la fase estacionaria de la columna. La separación de las sustancias se da como resultado de procesos de sorción-desorción durante el movimiento de la muestra debido a la fase móvil, a lo largo de la fase estacionaria. El principio de esta separación es la diferencia en las constantes de distribución.

En la cromatografía de gases la fase móvil es un gas inerte y el movimiento se da a través de una columna ya que así la fase móvil gaseosa se mantendrá siempre fluyendo en el sistema

El detector para la cromatografía de gases es de ionización por llama, donde en un quemador el efluente de la columna es mezclado con aire e hidrógeno para luego encenderse eléctricamente. El detector de llama responde al número de átomos de carbono que ingresan en el detector por unidad de tiempo, es un detector sensible a la masa, más que un sistema sensible a la concentración, por lo tanto, este detector no se ve afectado por los cambios en el caudal de la fase móvil.

En la cromatografía gaseosa se usa un estándar el cual permite hacer una comparación entre los resultados en el cromatograma, permitiendo así identificar y cuantificar los compuestos de interés. (Parrales, 2012)

4.1 Test de normalidad

4.1.1 Test de Grubbs

El test de Grubbs es una prueba utilizada para detectar valores atípicos significativos en un conjunto de datos que se supone provienen de una población normal (BIOMATES, 2003)

4.1.2 Test de shapiro wilks

Shapiro-Wilks es una prueba que parte de la de hipótesis nula que los datos vienen de una distribución normal. (Dietrichson, 2019)

4.2 Sesgo (Z-Score)

Este parámetro permite evaluar el desempeño de un participante en un ejercicio de Intercomparación. Este es una medida de la desviación de un resultado desde un valor asignado y se calcula por la relación. (NTC5755, 2010)

$$Z_{score} = \frac{X - X_a}{\sigma_p}$$

Dónde:

X : Promedio robusto de los resultados.

X_a : Valor “asignado”.

σ_p : Desviación estándar adecuada para el uso.

El promedio (X) se calcula por algoritmos de estadística robusta para cada analista con el complemento para Excel® (RobStat.xla).

4.3 “Valor asignado” (X_a)

El “valor asignado” (X_a) se calcula por el método de valor por consenso de los participantes. para ello se utilizan algoritmos de estadística robusta con el

complemento para Excel® (RobStat.xla). Se calculará el promedio de todos los valores reportados y tomando lo prescrito en el numeral 5.6 de la norma NTC 5755:2010. la cual indica que cuando se usa el promedio obtenido de los datos de la evaluación el valor asignado debe ser calculado usando métodos estadísticos robustos; para lo cual recomienda el algoritmo A presentado en el Anexo C de dicha norma. La Royal Society of Chemistry desarrollo un complemento para Excel® (RobStat.xla) el cual se usará para realizar los cálculos. ya que utiliza el algoritmo supracitado y es avalado por el Bureau de Poid et Mesures (Deweer. 2004). No se realizará ningún redondeo intermedio de los datos.

Cuando el valor asignado se deriva como un promedio robusto. la incertidumbre estándar del valor asignado se estima como (NTC5755, 2010):

$$\mu_{x_a} = \frac{1.25 \times s^*}{\sqrt{p}}$$

Dónde:

p : Cantidad de analistas evaluados.

s^* : Desviación estándar robusta de los resultados (Aquí un “resultado” para un participante es el promedio de todas sus mediciones en el material de ensayo).

Tomando lo prescrito en el numeral 5.7 de la norma NTC 5755:2010. que establece que cuando se utiliza el método de valor por consenso de los participantes para establecer el valor asignado. El valor se debe comparar. cuando sea posible. con un valor de referencia. para ello un Analista químico Instrumental realizará por triplicado el análisis de la muestra a evaluar y se tomará el promedio robusto de sus resultados como el valor de referencia (X_R).

Con el fin de comparar el valor asignado (X_a) con el valor de referencia (X_R). la norma NTC 5755:2010. indica que se debe realizar el cálculo de la incertidumbre de la diferencia $X_R - X_a$. cuyo modelo de cálculo es:

$$\mu_{X_R - X_a} = \sqrt{\frac{(1.25 \times s_R^*)^2}{p_R} + \mu_{x_a}^2}$$

Donde:

s_R^* : Desviación estándar robusta de los resultados del valor de referencia.

p_R : Cantidad de analistas de referencia.

4.4 Desviación estándar adecuada para el uso (σ_p)

La desviación estándar adecuada para el uso (σ_p) se establece por el método del valor por percepción (Numeral 6.3 NTC 5755:2010).

Inicialmente se debe calcular la desviación estándar interlaboratorio de la siguiente manera:

$$\sigma_L = \sqrt{\sigma_R^2 - \sigma_r^2}$$

Dónde:

σ_L : Desviación estándar interlaboratorio.

σ_R : Desviación estándar de reproducibilidad. Se calcula como la desviación estándar del histórico de resultados del SERUM en la respectiva metodología de Etanol en producto terminado

σ_r : Desviación estándar de repetibilidad. Se calcula como la desviación estándar de los resultados obtenidos para el cálculo del valor de referencia.

Ahora a partir de la siguiente ecuación se calcula la desviación estándar adecuada para el uso (σ_p).

$$\sigma_p = \sqrt{(\emptyset \times \sigma_L)^2 + (\sigma_r^2/n)}$$

Dónde:

n : Cantidad de mediciones replicadas que cada analista debe realizar.

El valor de \emptyset se establece basado en el procedimiento para el aseguramiento de la calidad de los resultados de ensayo y evaluación de la competencia técnica en el laboratorio, el cual indica que su valor se toma de acuerdo con la Tabla 1 de decisión:

Tabla 1. Tabla de decisión para el valor \emptyset

\emptyset			
	Criticidad del análisis		
Rango especificación	Alta	Media	Baja
95-105 o menor ($\pm 5\%$)	0.5	0.5	0.8
90-110 ($\pm 10\%$)	0.5	0.8	1
80-120% ($\pm 20\%$) o mayor	0.8	1	1

Teniendo en cuenta que el SERUM tiene una especificación de 1.8 a 2.5% en contenido de etanol y estableciendo la criticidad del análisis como Alta, se define el valor de \emptyset en **0.8**.

4.5 Sesgo relativo

Este parámetro mide el porcentaje de la diferencia entre el valor asignado y el promedio de los resultados obtenidos por cada analista (NTC5755, 2010). Se define por la relación:

$$\% \text{ Sesgo relativo} = \frac{\bar{X} - X_a}{X_a} \times 100$$

Dónde:

\bar{X} : Promedio de los resultados obtenidos por cada analista.

4.6 Análisis de varianza intra-analista

Se evaluará la variabilidad intra-analista con el cálculo del coeficiente de variación. Dicho parámetro se define por la relación:

$$\%CV = \frac{\sigma}{\bar{X}} \times 100$$

Dónde:

σ : Desviación estándar de los resultados obtenidos por cada analista.

4.7 Análisis de varianza entre-analista

Se evaluará la variabilidad entre-analista con un análisis de varianza (ANOVA). Previamente se deben validar los supuestos de normalidad y homocedasticidad (NTC5755, 2010):

4.8 Verificación de los supuestos de normalidad

Se verificará la normalidad de los datos utilizando el Test de Kolmogórov-Smirnov o Test Shapiro-Wilks.

4.9 Test de homogeneidad de las varianzas (Homocedasticidad)

Se verificará la homogeneidad de las varianzas utilizando el Test de Levene o Test Bartlett's.

En el caso de hallarse diferencias entre las medias se evaluarán estas diferencias con una prueba de Tukey y comparación mediante contrastes.

Para la realización de los cálculos se usará el programa Statgraphics Plus 5.0.1.0.

4.10 Criterios de aceptación

4.10.1 Verificación del valor asignado

La norma establece como criterio de comparación que si la diferencia $X_R - X_a$ es más del doble de esta incertidumbre se debe buscar la razón, ya que posiblemente se estaría presentando un sesgo en el método de medición.

Por lo que para avalar el valor asignado por consenso como realista se debe dar que:

$$X_R - X_a < 2 \mu_{X_R - X_a}$$

En caso de no cumplir este criterio el personal de la célula técnica en conjunto con la jefatura del laboratorio debe investigar la razón y definir si la diferencia es suficientemente amplia como para afectar el estudio.

4.10.2 Sesgo (Z-Score)

El criterio de aceptación para el valor de Z-Score es el que define la norma NTC 5755:2010 dichos valores son mostrados a continuación:

$ Z \leq 2$	Satisfactorio
$ Z \leq 3$	Cuestionable
$ Z > 3$	Inaceptable

Si el evaluado obtiene un puntaje Z menor o igual a 2, podrá realizar análisis de la metodología evaluada sin restricciones.

Si el evaluado obtiene un puntaje Z mayor a 2 y menor o igual a 3, se analizarán las causas en conjunto analista-célula técnica y se programará una segunda ronda de ensayos.

Si el evaluado obtiene un puntaje Z mayor a 3, no podrá realizar análisis en dicha prueba, en este caso se debe definir un plan de trabajo a seguir definido por el líder, la célula técnica y el jefe del laboratorio.

4.10.3 Sesgo relativo

El criterio de aceptación para evaluar el sesgo relativo se define según el procedimiento para el aseguramiento de la calidad de los resultados de ensayo y evaluación de la competencia técnica en el laboratorio (NTC5755, 2010), el cual indica que su valor se toma de acuerdo con la Tabla 2 de decisión:

Tabla 2. Tabla de decisión para el valor del sesgo relativo

Sesgo relativo			
	Criticidad del análisis		
Rango especificación	Alta	Media	Baja
95-105 o menor ($\pm 5\%$)	3	3	5
90-110 ($\pm 10\%$)	3	5	10
80-120% ($\pm 20\%$) o mayor	5	10	10

Teniendo en cuenta que la referencia en cuestión tiene una especificación de 1.8 a 2.5 % y estableciendo la criticidad del análisis como Alta. Se define:

$$\text{Sesgo relativo} \leq 5.00 \%$$

Si el evaluado obtiene un sesgo relativo superior al criterio de aceptación, se analizarán las causas en conjunto analista-célula técnica y se programará una segunda ronda de ensayos.

4.10.4 Variabilidad Intra Analista

El criterio de aceptación para evaluar la variabilidad intra-analista se define según el procedimiento para el aseguramiento de la calidad de los resultados de ensayo y evaluación de la competencia técnica en el laboratorio el cual indica que el valor del coeficiente de variación se toma de acuerdo con la Tabla 3 de decisión (NTC5755, 2010):

Tabla 3. Tabla de decisión para el valor del coeficiente de variación

Coeficiente de variación			
	Criticidad del análisis		
Rango especificación	Alta	Media	Baja
95-105 o menor ($\pm 5\%$)	2	2	3

90-110 ($\pm 10\%$)	2	3	5
80-120% ($\pm 20\%$) mayor	3	5	5

Teniendo en cuenta que el SERUM tiene una especificación de 1.8 a 2.5 % y estableciendo la criticidad del análisis como Alta. Se define:

Coeficiente de variación $\leq 3.00\%$

Si el evaluado obtiene un coeficiente de variación superior al criterio de aceptación, se analizarán las causas en conjunto analista-célula técnica y se programará una segunda ronda de ensayos.

4.10.5 Variabilidad Entre Analistas

ANOVA:

Ho: Las medias de todos los analistas son iguales. $\mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$

H1: Alguna media μ_i es distinta.

Conclusión: Si F calculado < F crítico, se acepta la hipótesis nula y se determina que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la media.

Esta prueba se realiza con fines informativos, en caso de presentarse diferencias entre las medias se detallarán los grupos de evaluados que sean homogéneos con el fin de adelantar proceso de mejora liderados por el jefe del área.

5. Metodología

5.1 Preparación y análisis de lotes piloto

Como primera medida se realiza análisis del SERUM del último lote registrado en el sistema, donde se prepara la muestra y se procede a analizar en el cromatógrafo de gases el contenido de etanol en este producto terminado, siguiendo la respectiva metodología manejada en la compañía. Se realiza una comparación del resultado obtenido en el análisis que se tenía en el histórico de dicho lote con el resultado que se obtuvo en este último análisis, y se corrobora que los resultados tengan concordancia; además, se analiza el paso a paso de la metodología para buscar mejoras en ella. El resultado de la prueba arroja un porcentaje de etanol de 1.64% el cual representa cerca un 70%-80% del adicionado en la preparación del producto; este porcentaje es muy bajo, lo que indica que se presentan pérdidas considerables del activo en las etapas de preparación de la muestra. La preparación de la muestra a analizar requiere una buena homogenización, la metodología tiene unos pasos para realizarlo, no obstante, se adiciona un paso que mejorará este proceso, el cual consiste en realizar un baño en el ultrasonido durante 10 minutos. A continuación, se realiza la preparación de un lote piloto del producto terminado, siguiendo la formulación dada por el cliente sin realizarle ninguna alteración, y se realiza el análisis aplicando el cambio realizado en la metodología de análisis arrojando en el resultado una leve mejora en la cantidad de Etanol y obteniendo un muy bajo coeficiente de variación, sin embargo, el resultado de contenido de etanol sigue siendo bajo lo que denota que aún hay pérdidas y que podría deberse a la preparación del producto.

Teniendo en cuenta el resultado obtenido en los anteriores ensayos, se realiza una segunda preparación de producto alterando el método de fabricación, se opta por adicionar primero todas las materias primas distintas al etanol y mezclarlas muy bien, y por último agregar el activo y posteriormente asegurar su hermeticidad para evitar que se evapore debido a su alta volatilidad. Los resultados obtenidos en esta segunda preparación mostraron un porcentaje de etanol de 2.08%, es decir aproximadamente un 94%-96% del que se adicionó en la preparación, este se considera un buen porcentaje del activo, lo que indica que el momento de adición del etanol a la matriz siliconada afecta la pérdida de este, además muestra que el cambio realizado representa una mejora al problema ya que disminuye la evaporación de la sustancia analizada.

El cambio realizado a nivel de laboratorio en la adición de los reactivos es escalado a manufactura, donde se prepara el SERUM con el nuevo orden de adición, posteriormente se toma una muestra de este lote producido y se le realiza el respectivo análisis en el laboratorio, obteniendo que cumple con el rango de especificación.

5.2 Desempeño interno

Se procede luego a realizar el ensayo de desempeño interno, donde se evalúa y se demuestra la calidad de los resultados arrojados y la competencia técnica de los analistas del laboratorio para realizar el análisis de etanol en producto terminado.

Se prepara el SERUM con el nuevo orden de adición para darle a cada analista una muestra, la cual deberá ser analizada siguiendo la metodología correspondiente, la harán por triplicado para poder realizar el análisis estadístico.

El análisis estadístico consiste en el cálculo del sesgo (Z-score), valor asignado, desviación estándar, sesgo relativo, análisis de varianza intra-analista y análisis de varianza entre-analista.

6. Resultados y análisis de resultados

Para hallar el valor asignado primero se realiza una identificación de valores atípicos mediante el test de Grubbs, donde se verifica la hipótesis nula que dice que los datos siguen una distribución normal, es decir, que nos da razón de la existencia de datos atípicos; este test arroja los resultados de la siguiente tabla:

Tabla 4. Test de Grubbs

Test	P-value
2.57687	0.251679

Este análisis identifica y trata los potenciales valores atípicos en muestras procedentes de poblaciones normales. Los valores estudentizados miden cuantas desviaciones atípicas de cada valor proceden de la muestra media de 2.00528. El valor más extremo es 2.57687. Dado que el p-valor para el test de Grubbs es superior a 0.05, se considera que ese valor no es un atípico significativo al 5% de nivel de significación asumiendo que el resto de los valores siguen una distribución normal.

Se procede a corroborar la normalidad de los datos mediante el estadístico de Shapiro-Wilks, ya que esta prueba parte de la hipótesis nula que los datos vienen de una distribución normal, con el cual se obtiene un p-valor mayor a 0.05, lo que indica que se acepta la hipótesis nula:

Tabla 5. Test de Shapiro-Wilks

Test	P-value
0.943257	0.0843723

Luego de verificar que no hay datos atípicos significativos, se procede a someter todos los datos obtenidos por los analistas en la ronda de ensayos estadística robusta por medio del complemento para Excel® (RobStat.xla)

Tabla 6. Estadística robusta para el valor asignado

VALOR ASIGNADO MUESTRA	
ROBUST STATISTICS SUMMARY	
Estimate	Etanol
<i>Median</i>	2,005
<i>A15 mean</i>	2,005048331
<i>H15 mean</i>	2,005105933

<i>MAD</i>	0,025
<i>MADe</i>	0,037065022
<i>sMAD</i>	0,037065022
<i>H15 Std Dev</i>	0,036877832

De esta manera se establece que el valor asignado (X_a) es 2.0051% de etanol.

Se realiza el cálculo de la incertidumbre estándar del valor asignado (μ_{x_a}), esto se hace con base en el número de participantes y a la desviación estándar de sus resultados. Realizando estadística robusta al promedio de todos los resultados de cada analista obtenemos el valor de la desviación estándar de los resultados (s^*)

Tabla 7. Promedio de resultados analistas

Analista	Promedio
A1	1.9933
A2	2.0300
A3	2.0400
A4	2.0267
A5	2.0300
A6	1.9800
A7	1.9833
A8	1.9633
A9	1.9467
A10	1.9467
A11	2.0133
A12	1.9933

Tabla 8. Desviación estándar estadística robusta

PROMEDIO
ROBUST STATISTICS SUMMARY

Estimate	Etanol
Median	1,993333333
A15 mean	1,995555556
H15 mean	1,995698588
MAD	0,031666667
MADe	0,046949027
sMAD	0,046949027
H15 Std Dev	0,044890558

Teniendo en cuenta estos valores obtenidos se establece que la desviación estándar de los resultados (s^*) es de 0.0449.

Posteriormente se calcula la incertidumbre estándar del valor asignado usando la siguiente ecuación

$$\mu_{x_a} = \frac{1.25 \times s^*}{\sqrt{p}} = \frac{1.25 \times 0.044890558}{\sqrt{12}} = 0.01620$$

Para el cálculo del valor de referencia se toman en cuenta los resultados obtenidos por el analista químico instrumental que realizó por triplicado

Tabla 9. Resultados analista químico instrumental

Análisis	Contenido de Etanol
1	2.03
2	2.08
3	2.05

Posteriormente por medio de estadística robusta se halla el valor de referencia (X_R) y la desviación estándar del valor de referencia (s_R^*)

Tabla 10. Desviación estándar valor de referencia estadística robusta

VALOR REFERENCIA MUESTRA	
ROBUST STATISTICS SUMMARY	
Estimate	Etanol
Median	2,05
A15 mean	2,053217339
H15 mean	2,05140359
MAD	0,02
MADe	0,029652017
sMAD	0,029652017
H15 Std Dev	0,030910748

De la anterior tabla se obtiene que el valor de referencia X_R es 2.0514% y la desviación estándar del valor de referencia es s_R^* 0.0309.

Se realiza una comparación entre el valor asignado (X_a) y el valor de referencia (X_R) como se muestra a continuación:

$$\mu_{x_R-x_a} = \sqrt{\frac{(1.25 \times s_R^*)^2}{p_R} + \mu_{x_a}^2}$$

$$\mu_{x_R-x_a} = \sqrt{\frac{(1.25 \times 0.03091)^2}{1} + 0.01620^2}$$

$$\mu_{x_R-x_a} = 0.04190$$

$$X_R - X_a = |2.05140 - 2.0051|$$

$$X_R - X_a = 0.0463$$

La norma establece como criterio de comparación que si la diferencia $X_R - X_a$ es más del doble de esta incertidumbre se podría estar presentando un sesgo en el método de medición. Por lo tanto, al cumplirse que:

$$X_R - X_a < 2 \mu_{x_R - x_a}$$

$$0.0463 < 0.0838$$

Se avala el valor asignado por consenso como realista.

Ahora se halla la desviación estándar del laboratorio (σ_L) y para esto se requiere la desviación estándar de reproducibilidad (σ_R) y desviación estándar de repetibilidad (σ_r). Para determinar el valor de la desviación estándar de reproducibilidad (σ_R) se tomaron los resultados históricos de la metodología en cuestión desde su primer ingreso al laboratorio. Como primer paso se deben identificar puntos atípicos mediante el test de Grubbs y la verificación del supuesto de normalidad en el test de Shapiro-Wilks. Los resultados obtenidos se muestran a continuación

Tabla 11. Test de Grubbs para resultados históricos

Test	Estadístico	P-value
Test de Grubbs	3.03049	0.00365957

En la tabla se observa que el valor más alejado es 3.03049 y se obtiene un p-valor de 0.00365, y dado que es menor a 0.05 este valor representa un atípico significativo al 5% de nivel de significación, asumiendo que el resto de los valores siguen una distribución normal. El valor atípico encontrado corresponde a un lote fuera de especificación donde se le realizó su respectiva trazabilidad para encontrar la causa de esto. Ahora se realizan los test mencionados anteriormente suprimiendo este dato atípico, obteniendo los siguientes resultados

Tabla 12. Test de Grubbs para históricos sin atípicos

Test	Estadístico	P-value
Test de Grubbs	1.88391	0.757639

Puesto que el valor p es mayor a 0.05 se concluye que no hay valores atípicos significativos con una confianza del 95%

Tabla 13. Test Shapiro-Wilks para históricos

Test	Estadístico	P-value
Shapiro-Wilks W	0.953244	0.527109

El test de normalidad de Shapiro-wilks arroja un p-valor mayor a 0.05 por lo que no se rechaza la idea de que los resultados proceden de una distribución normal con un nivel de confianza del 95%

Ahora se hallan las desviaciones estándar de los datos históricos y de los resultados obtenidos para el valor de referencia (Usando DESVEST en Excel):

La desviación estándar de reproducibilidad (σ_R): 0.16090

La desviación estándar de repetibilidad (σ_r): 0.03786

Con estos datos se halla la desviación estándar del laboratorio:

$$\sigma_L = \sqrt{\sigma_R^2 - \sigma_r^2}$$

$$\sigma_L = \sqrt{0.16090^2 - 0.03786^2} = 0.1564$$

Desviación estándar adecuada para el uso σ_p Se calcula por el método de valor por percepción, definiendo un valor φ de 0.8

$$\sigma_p = \sqrt{(\varphi \times \sigma_L)^2 + \left(\frac{\sigma_r^2}{n}\right)}$$

$$\sigma_p = \sqrt{(0.8 \times 0.1564)^2 + \left(\frac{0.03786^2}{3}\right)}$$

$$\sigma_p = 0.1270$$

Se halla el Z-score usando el valor asignado X_a , la desviación estándar adecuada σ_p , y el promedio robusto de los datos obtenidos por cada analista mediante el complemento de Excel® (Robstat.xla) que se muestra a continuación:

Tabla 14. Promedio robusto de los analistas en el complemento de Excel® (Robstat.xla)

Estimate	A1	A2	A3	A4	A5
<i>Median</i>	1,990000	2,040000	2,040000	2,030000	2,030000
<i>A15 mean</i>	1,991609	2,035822	2,040000	2,028607	2,030000
<i>H15 mean</i>	1,990702	2,036589	2,040000	2,028863	2,030000
<i>MAD</i>	0,010000	0,000000	0,010000	0,000000	0,010000
<i>MADe</i>	0,014826009	0,000000000	0,014826009	0,000000000	0,014826009
<i>sMAD</i>	0,014826009	0,012533141	0,014826009	0,004177714	0,014826009
<i>H15 Std Dev</i>	0,015455374	0,010072791	0,013920361	0,003357597	0,013920361

Estimate	A6	A7	A8	A9	A10
<i>Median</i>	1,980000	1,990000	1,970000	1,960000	2,040000
<i>A15 mean</i>	1,980000	1,988391	1,968391	1,954430	2,035822
<i>H15 mean</i>	1,980000	1,989298	1,969298	1,955452	2,036589
<i>MAD</i>	0,010000	0,010000	0,010000	0,000000	0,000000
<i>MADe</i>	0,014826009	0,014826009	0,014826009	0,000000000	0,000000000
<i>sMAD</i>	0,014826009	0,014826009	0,014826009	0,016710855	0,012533141
<i>H15 Std Dev</i>	0,013920361	0,015455374	0,015455374	0,013430388	0,010072791

Estimate	A11	A12
<i>Median</i>	2,020000	2,000000
<i>A15 mean</i>	2,017215	1,997215
<i>H15 mean</i>	2,017726	1,997726
<i>MAD</i>	0,000000	0,000000
<i>MADe</i>	0,000000000	0,000000000
<i>sMAD</i>	0,008355428	0,008355428

<i>H15</i>	<i>Std</i>	0,006715194	0,006715194
<i>Dev</i>			

Para finalmente obtener los siguientes valores de Z-score

Tabla 15. Z-score analistas

Analista	Z-score
A12	0.06
A11	0.10
A1	0.11
A7	0.12
A4	0.19
A5	0.20
A6	0.20
A2	0.25
A10	0.25
A3	0.27
A8	0.28
A9	0.39

Como se observa en la tabla, todos los analistas tienen un Z-score menor a 2.0 quedando calificados como satisfactorios.

Sesgo relativo: los resultados del porcentaje de la diferencia entre el valor asignado y el promedio de los resultados obtenidos por cada analista

Tabla 16. Sesgo relativo analistas

Analista	Sesgo relativo
A1	0.59%
A2	1.24%

A3	1.74%
A4	1.08%
A5	1.24%
A6	1.25%
A7	1.09%
A8	2.08%
A9	2.91%
A10	1.24%
A11	0.41%
A12	0.59%

Como se observa en los datos de sesgo relativo, todos los analistas tienen un porcentaje menor al 5% por lo tanto, todos los evaluados cumplen con los criterios de aceptación requeridos.

Variabilidad entre-analista: Se realiza un ANOVA para verificar la igualdad entre las medias de los participantes, obteniendo los siguientes datos

Tabla 17. Resultados ANOVA variabilidad entre-analista

	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios del error	Valor F	Valor P
Entre grupos	11	0.0302083	0.00274621	11.63	0.0000
Intragrupos	24	0.00566667	0.00023611		
Total (Corr)	35	0.035875			

Se observa que el valor P es menor a 0.05 por lo tanto hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las 12 variables a un nivel de confianza del 95% lo que indica que al menos un par de medias son estadísticamente diferentes. Con el fin de determinar qué par de medias son diferentes se procede a realizar la prueba de Tukey.

Tabla 18. Prueba Tukey del grupo de analistas

Comparación		*Sig.	Diferencia	+/- Limites	Límite de confianza inferior	Límite de confianza superior
A10	A2		0,0	0,0452457	-0,04525	0,0452457
A10	A9	*	0,0833333	0,0452457	0,038087	0,1285787
A10	A7	*	0,0466667	0,0452457	0,001421	0,0919124
A10	A3		-0,01	0,0452457	-0,05525	0,0352457
A10	A12		0,0366667	0,0452457	-0,00858	0,0819124
A10	A11		0,0166667	0,0452457	-0,02858	0,0619124
A10	A6	*	0,05	0,0452457	0,004754	0,0952457
A10	A5		0,00	0,0452457	-0,04525	0,0452457
A10	A8	*	0,0666667	0,0452457	0,021421	0,1119124
A10	A4		0,00333333	0,0452457	-0,04191	0,04857903
A10	A1		0,0366667	0,0452457	-0,00858	0,0819124
A2	A9	*	0,0833333	0,0452457	0,038088	0,128579
A2	A7	*	0,0466667	0,0452457	0,001421	0,0919124
A2	A3		-0,01	0,0452457	-0,05525	0,0352457
A2	A12		0,0366667	0,0452457	-0,00858	0,0819124
A2	A11		0,0166667	0,0452457	-0,02858	0,0619124
A2	A6	*	0,05	0,0452457	0,004754	0,0952457
A2	A5		0,0	0,0452457	-0,04525	0,0452457
A2	A8	*	0,0666667	0,0452457	0,021421	0,1119124
A2	A4		0,00333333	0,0452457	-0,04191	0,048579
A2	A1		0,0366667	0,0452457	-0,00858	0,0819124
A9	A7		-0,0366667	0,0452457	-0,08191	0,008579
A9	A3	*	-0,0933333	0,0452457	-0,13858	-0,0480876
A9	A12	*	-0,0466667	0,0452457	-0,09191	-0,001421
A9	A11		-0,0666667	0,0452457	-0,11191	-0,021421
A9	A6		-0,0333333	0,0452457	-0,07858	0,0119124

A9	A5	*	-0,0833333	0,0452457	-0,12858	-0,0380873
A9	A8		-0,0166667	0,0452457	-0,06191	0,028579
A9	A4	*	-0,08	0,0452457	-0,12525	-0,0347543
A9	A1	*	-0,0466667	0,0452457	-0,09191	-0,001421
A7	A3	*	-0,0566667	0,0452457	-0,10191	-0,011421
A7	A12		-0,01	0,0452457	-0,05525	0,0352457
A7	A11		-0,03	0,0452457	-0,07525	0,0152457
A7	A6		0,00333333	0,0452457	-0,04191	0,048579
A7	A5	*	-0,04666667	0,0452457	-0,09191	-0,00142097
A7	A8		0,02	0,0452457	-0,02525	0,0652457
A7	A4		-0,04333333	0,0452457	-0,08858	0,0019124
A7	A1		-0,01	0,0452457	-0,05525	0,0352457
A3	A12	*	0,0466667	0,0452457	0,001421	0,0919124
A3	A11		0,0266667	0,0452457	-0,01858	0,0719124
A3	A6	*	0,06	0,0452457	0,014754	0,1052457
A3	A5		0,01	0,0452457	-0,03525	0,0552457
A3	A8	*	0,0766667	0,0452457	0,031421	0,1219124
A3	A4		0,01333333	0,0452457	-0,03191	0,058579
A3	A1	*	0,0466667	0,0452457	0,001421	0,0919124
A12	A11		-0,02	0,0452457	-0,06525	0,0252457
A12	A6		0,01333333	0,0452457	-0,03191	0,058579
A12	A5		-0,0366667	0,0452457	-0,08191	0,008579
A12	A8		0,03	0,0452457	-0,01525	0,0752457
A12	A4		-0,03333333	0,0452457	-0,07858	0,0119124
A12	A1		0,00	0,0452457	-0,04525	0,0452457
A11	A6		0,033333333	0,0452457	-0,01191	0,07857903
A11	A5		-0,0166667	0,0452457	-0,06191	0,028579
A11	A8	*	0,05	0,0452457	0,004754	0,0952457
A11	A4		-0,01333333	0,0452457	-0,05858	0,0319124
A11	A1		0,02	0,0452457	-0,02525	0,0652457

A6	A5	*	-0,05	0,0452457	-0,09525	-0,0047543
A6	A8		0,0166667	0,0452457	-0,02858	0,0619124
A6	A4	*	-0,0466667	0,0452457	-0,09191	-0,001421
A6	A1		-0,0133333	0,0452457	-0,05858	0,0319124
A5	A8		0,06666667	0,0452457	0,021421	0,11191237
A5	A4		0,00333333	0,0452457	-0,04191	0,04857903
A5	A1		0,0366667	0,0452457	-0,00858	0,0819124
A8	A4	*	-0,0633333	0,0452457	-0,10858	-0,0180876
A8	A1		-0,03	0,0452457	-0,07525	0,0152457
A4	A1		0,0333333	0,0452457	-0,01191	0,078579

*Denota una diferencia significativa

Tabla 19. Homogeneidad entre analistas

Analista	Réplicas	Promedio	Grupos homogéneos
A9	3	1,94667	X
A8	3	1,96333	X X
A6	3	1,98000	X X X
A7	3	1,98333	X X X X
A12	3	1,99333	X X X X
A1	3	1,99333	X X X X
A11	3	1,99333	X X X X
A4	3	2,01333	X X X
A2	3	2,02667	X X
A5	3	2,03000	X X
A10	3	2,03000	X X
A3	3	2,04000	X

La prueba de Tukey compara cada pareja de analistas y establece unos límites de confianza; en caso de que dichos límites no contengan el 0, se presenta una diferencia estadística en dicha pareja. A su vez, la prueba establece una homogeneidad entre analistas, donde se observa cuales analistas tienen resultado similares y permite evaluar

si alguno presenta desviaciones significativas en sus resultados y así evaluar su confiabilidad para emitir datos en esta metodología con respecto a los demás analistas. Los resultados obtenidos arrojan que el analista con mayor homogeneidad es con un valor de 9, y el menor es con valor de 3, sin embargo, este dato de homogeneidad representa un nivel de confiabilidad aceptable.

Variabilidad intra-analista: Se realiza referente al coeficiente de variación obtenido por cada analista al realizar el análisis por triplicado. Los resultados obtenidos son los siguientes

Tabla 20. Promedio, desviación estándar y coeficiente de variación analistas

Analista	Promedio	Desviación estándar	Coeficiente de variación
A1	1.9933	0.0153	0.7663
A2	2.0300	0.0173	0.8532
A3	2.0400	0.0100	0.4902
A4	2.0267	0.0058	0.2849
A5	2.0300	0.0100	0.4926
A6	1.9800	0.0100	0.5051
A7	1.9833	0.0208	1.0496
A8	1.9633	0.0208	1.0603
A9	1.9467	0.0231	1.9200
A10	2.0300	0.0173	0.8532
A11	2.0133	0.0115	0.5735
A12	1.9933	0.0115	0.5793

De esta tabla 20 se observa que los analistas con mayor coeficiente de variación son los A7, A8 y A9, no obstante, cumplen con el parámetro de aceptación para la variabilidad intra-analista que indica que deben ser menores o iguales al 3.0%.

Además, se observa que ningún analista obtuvo datos atípicos lo que da razón de su buena confiabilidad y repetibilidad.

7. Conclusiones

- Se encontró que la pérdida del etanol en el producto se presentaba tanto en manufactura durante su preparación, ya que al momento de adicionar las materias primas se daba una pérdida del activo, como a nivel de laboratorio en el momento de preparar la muestra que sería analizada en el cromatógrafo gaseoso, ya que no se aseguraba del todo su hermeticidad ni su completa homogenización.
- Se solucionó el problema de pérdida del Etanol que no permitía cumplir con especificaciones y provocaba reprocesos, proponiendo mejoras que consistieron en un cambio en el orden de adición en manufactura, dejando de último el Etanol, mezclando muy bien las materias primas, y asegurando su hermeticidad para evitar que se evapore. La mejora a nivel de laboratorio consistió en agregar un paso en la metodología en cuestión para mejorar la homogenización, además de sugerir realizar todos los pasos tapando rápidamente el frasco donde se encuentre la muestra para evitar la evaporación.
- Después de realizar los análisis pertinentes y evaluar los datos obtenido por los analistas en la prueba de contenido de etanol en productos de matrices con presencia de siliconas mediante tratamientos y cálculos estadísticos, se concluye que todos los analistas del laboratorio de control calidad fisicoquímico de la compañía PREBEL SA tuvieron resultados adecuados y presentan competencia técnica en dicho método, por lo tanto, están en capacidad de emitir resultados satisfactorios.

Referencias bibliográficas

- BIOMATES. (2003). *BIOMATES*. Obtenido de http://www.sgapeio.es/INFORMEST/VI Congreso/taller/applets/biomates/explora/explora_grubbs/explora_grubbs.htm
- Dietrichson, A. (2019). Prueba de Shapiro-Wilks. En A. Dietrichson, *Método cuantitativos*.
- L'oréal. (2020). Obtenido de <https://interior-productos.loreal.es/ingredientes/alcohol-en-los-cosmeticos>
- NTC5755. (18 de 08 de 2010). *Norma técnica Colombiana*. Bogotá: ICONTEC. Obtenido de https://www.academia.edu/39236961/NORMA_T%C3%89CNICA_NTC_ISO_IEC_COLOMBIANA_17043_EVALUACI%C3%93N_DE_LA_CONFORMIDAD_REQUISITOS_GENERALES_PARA_LOS_ENSAYOS_DE_APTITUD_E_CONFORMITY_ASSESSMENT_GENERAL_REQUIREMENTS_FOR_PROFICIENCY_TESTING
- Parrales, J. R. (2012). Cromatografía del gas natural. *Escuela superior politécnica de Litoral*, 54.
- PREBEL. (s.f.). Obtenido de <https://www.prebel.com/>
- S.A, P. (s.f.). *PREBEL*. Obtenido de <https://www.prebel.com/>
- TextosCientificos.com*. (17 de 06 de 2005). Obtenido de <https://www.textoscientificos.com/quimica/alcoholes>