



ANVISA

# Serie Calidad en Cosméticos

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

Volumen 1 Mayo 2005

## Cosméticos

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)

Serie

Calidad

1

---

## Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos

---

# Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos

---

---

# Cosméticos

Serie Calidad en Cosméticos  
Volumen 1

---

---

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

# Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos

*Prefacio*  
*Gerencia General de Cosméticos*

Brasília  
2005

---

---

Editora Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria  
SEPN 515, Edifício Omega, Bl. B, Brasília - DF, ZIP CODE : 70770-502  
Internet: [www.anvisa.gov.br/](http://www.anvisa.gov.br/) e-mail: [infoanvisa@anvisa.gov.br](mailto:infoanvisa@anvisa.gov.br)

Gerencia General de Cosméticos

e-mail: [cosmeticos@anvisa.gov.br](mailto:cosmeticos@anvisa.gov.br)  
Copyright © Anvisa, 2004

Es permitida la reproducción total o parcial de esta obra, siempre que sea citada la fuente.

1ª edición - 2004

ISBN - 85-88233-15-0

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria

Edición  
Núcleo de Asesoramiento en Comunicación Social e Institucional

Diseño Gráfico  
Gerencia de Comunicación Multimedia

Impresión  
Athalaia Gráfica

Impreso en Brasil

Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria.  
Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos / Agencia  
Nacional de Vigilancia Sanitaria. -- 1. ed. -- Brasília: ANVISA,  
2004.

52p.; 20 x 27 cm - (Serie Calidad en Cosméticos; v. 1)

ISBN 85-88233-15-0

I. Series Temáticas II. Cosméticos

---

---

## Presentación

---

Es con enorme satisfacción que colocamos a disposición de los profesionales de la salud del sector regulado, de la comunidad académica y demás interesados las “Series Temáticas ANVISA”. Se trata de una nueva línea editorial que viene a suplir una carencia de publicaciones oficiales destinadas a la orientación técnico-científica de diversos sectores ligados a la Vigilancia Sanitaria, sumándose a otras iniciativas editoriales del Ministerio de Salud, que buscan democratizar el acceso a las informaciones en Salud Pública, como derecho ciudadano.

Sin periodicidad definida o límite de títulos, las “Series Temáticas” proveen a las diversas áreas técnicas de la ANVISA un canal apropiado de consolidación y diseminación de contenidos específicos orientados para públicos de interés, considerando siempre los elementos de conveniencia, oportunidad y prioridad de los temas propuestos.

La primera Serie de la nueva línea editorial, desarrollada por el área de Cosméticos, aborda el tema Calidad. Este primer volumen de la serie trae una Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos.

Esperando que esta publicación sea de significativa importancia para los profesionales y usuarios del Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria, nos ponemos a disposición para recibir comentarios y sugerencias para las próximas ediciones de las “Series Temáticas ANVISA”.

El Editor

---



---

## Prefacio

---

En consonancia con sus valores - Conocimiento, Transparencia y Cooperación - para el cumplimiento de su misión, la ANVISA inicia, en todas sus áreas, el lanzamiento de una importante línea de publicaciones: las Series Temáticas.

El primer volumen de la Serie Temática - CALIDAD - “Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos” es un importante e inédito instrumento, elaborado por profesionales de la ANVISA, del Sector Regulado y de las Universidades, durante un año de trabajo.

Esta Guía tiene como principio básico la garantía de la calidad, con énfasis en los estudios de estabilidad para mantener las características del producto durante su plazo de validez. Su objetivo es presentar estudios y recomendaciones que puedan orientar tanto a los profesionales del sector regulado, como a los evaluadores de los órganos gubernamentales.

Al editar la presente publicación, la ANVISA realza la importancia de la Calidad, como uno de los instrumentos fundamentales para la protección y promoción de la salud de la población.

Gerencia General de Cosméticos

---





---

## Sumario

---

<b>1</b>	Introducción	10
<b>2</b>	Objetivo	11
<b>3</b>	Consideraciones generales sobre estabilidad	11
	3.1 Factores que influyen en la estabilidad	12
	3.2 Aspectos considerados en la estabilidad	14
	3.3 Cuándo realizar las pruebas de estabilidad ?	15
	3.4 Principios de las pruebas de estabilidad	15
	3.5 Acondicionamiento de las muestras	15
	3.6 Condiciones de almacenamiento	16
	3.7 Parámetros de evaluación en la estabilidad	17
<b>4</b>	Estudios de estabilidad	17
	4.1 Estabilidad preliminar	17
	4.2 Estabilidad acelerada	19
	4.3 Prueba de anaquel	22
	4.4 Prueba de compatibilidad entre formulación y material de acondicionamiento	22
	4.5 Prueba de transporte y distribución	24
<b>5</b>	Evaluación de las características del producto	27
	5.1 Evaluación organoléptica	27.
	5.2 Evaluación físico-química	27
	5.3 Evaluación microbiológica	28
<b>6</b>	Análisis estadístico	29
<b>7</b>	Criterios para la aprobación de productos en estabilidad	30
<b>8</b>	Plazo de validez de productos cosméticos	31
<b>9</b>	Informe de conclusión de los estudios de estabilidad	31
<b>10</b>	Anexos	32
	Anexo I - ensayos y metodologías	32
	Anexo II - especificaciones para la liberación de lotes fabricados	38
	Anexo III - legislación brasileña	39
<b>11</b>	Glosario	41
<b>12</b>	Bibliografía consultada	44

Con la finalidad de atender a las necesidades del mercado y proteger la salud de la población, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, por medio de la Gerencia General de Cosméticos, coordinó un grupo especial de trabajo constituido por técnicos de la propia Gerencia General, de la Gerencia General de Laboratorios de Salud Pública, representantes de la comunidad académica, del sector productivo y de los profesionales del área, para la elaboración de esta Guía, cuyo objetivo es proveer ayudas y directrices para la realización de los estudios de estabilidad de productos cosméticos.

De acuerdo con la definición conferida por la legislación vigente, los Cosméticos, Productos de Higiene y Perfumes “son preparaciones constituidas por sustancias naturales o sintéticas, de uso externo en las diversas partes del cuerpo humano, piel, sistema capilar, uñas, labios, órganos genitales externos, dientes y membranas mucosas de la cavidad oral, con el objetivo exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, alterar su apariencia y/o corregir olores corporales y/o protegerlos o mantenerlos en buen estado”.

Con el objetivo de facilitar la lectura de esta Guía, la expresión “Productos de Higiene Personal, Cosméticos y Perfumes” será substituida por la expresión “productos cosméticos” abarcando de esta forma, toda la clase designada anteriormente.

Cabe a la empresa detentora la responsabilidad de evaluar la estabilidad de sus productos, antes de ponerlos a disposición del consumo, requisito fundamental para la calidad y seguridad de los mismos. Productos expuestos para el consumo y que presenten problemas de estabilidad organoléptica, físico-química y/o microbiológica, además de incumplir los requisitos técnicos de calidad pueden colocar en riesgo la salud del consumidor, configurando infracción sanitaria.

La presentación de los datos de estabilidad, exigida en el acto de la regularización del producto o por la autoridad sanitaria cuando se realicen las inspecciones, está establecida en la legislación vigente. Además, debe ser cumplido lo establecido en el Término de Responsabilidad firmado por la empresa, por medio del cual declara poseer datos que atestán la eficacia y la seguridad de su producto.

Por el perfil de estabilidad de un producto es posible evaluar su desempeño, seguridad y eficacia, además de su aceptación por el consumidor.

El estudio de estabilidad proporciona indicaciones sobre el comportamiento del producto, en determinado intervalo de tiempo, frente a condiciones ambientales a las que pueda ser sometido, desde la fabricación hasta su expiración.

Según la Monografía de la International Federation of Societies of Cosmetic Chemists - IFSCC, la prueba de estabilidad es considerada un procedimiento predictivo, basado en datos obtenidos de productos almacenados en condiciones que buscan acelerar alteraciones pasibles de suceder en las condiciones de mercado. Como en todo procedimiento predictivo los resultados no son absolutos, pero tienen probabilidad de suceder.

Las informaciones presentes en este trabajo, sin la intención de agotar el tema propuesto, tienen el objetivo de sugerir a los profesionales, orientaciones para la investigación de los procedimientos involucrados en la calidad, relacionados a los estudios de estabilidad de productos cosméticos, de acuerdo con las necesidades de cada empresa.

En función de las características de competitividad existentes entre las empresas del sector, y de la inexistencia de normas específicas estandarizadas para la industria cosmética, los profesionales ligados al área han empleado referencias sobre estudios de estabilidad utilizadas por la industria farmacéutica, con las adaptaciones necesarias.

Finalmente, para que se entiendan las directrices propuestas en esta Guía, todas las definiciones, especificaciones analíticas y/o instrucciones generales, relacionadas al estudio de la estabilidad de productos cosméticos deben considerar su adecuación a las características particulares de cada empresa.

## 2

## OBJETIVO

El objetivo de esta Guía es presentar un abordaje racional y recomendaciones para la evaluación de la estabilidad de productos cosméticos enfatizando la importancia de este estudio, que se inicia en la fase de desarrollo del producto y debe acompañarlo por lo menos hasta el fin del plazo estimado para su validez..

## 3

## CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE ESTABILIDAD

El estudio de la estabilidad de productos cosméticos proporciona informaciones que indican el grado de estabilidad relativa de un producto en las variadas condiciones a las que pueda estar sujeto desde su fabricación hasta su expiración.

Esta estabilidad es relativa, pues varía con el tiempo y en función de factores que aceleran o retardan alteraciones en los parámetros del producto. Modificaciones dentro de límites determinados pueden no configurar como motivo para reprobar el producto.

El estudio de la estabilidad de productos cosméticos contribuye para:

- ▶ Orientar el desarrollo de la formulación y del material de acondicionamiento adecuado;
- ▶ Proporcionar ayudas para el perfeccionamiento de las formulaciones;
- ▶ Estimar el plazo de validez y proporcionar informaciones para su confirmación;

- ▶ Auxiliar en el monitoreo de la estabilidad organoléptica, físico-química y microbiológica, produciendo informaciones sobre la confiabilidad y seguridad de los productos.

### 3.1 FACTORES QUE INFLUENCIAN LA ESTABILIDAD

Cada componente, activo o no, puede afectar la estabilidad de un producto. Variables relacionadas a la formulación, al proceso de fabricación, al material de acondicionamiento y a las condiciones ambientales y de transporte pueden influenciar en la estabilidad del producto. Conforme el origen, las alteraciones pueden ser clasificadas como extrínsecas, cuando son determinadas por factores externos; o intrínsecas, cuando son determinadas por factores inherentes a la formulación.

#### 3.1.1 FACTORES EXTRÍNSECOS

Se refieren a factores externos a los cuales el producto está expuesto, tales como:

##### a) Tiempo

El envejecimiento del producto puede llevar a alteraciones en las características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas y toxicológicas.

##### b) Temperatura

Temperaturas elevadas aceleran reacciones físico-químicas y químicas, ocasionando alteraciones en: la actividad de componentes, viscosidad, aspecto, color y olor del producto.

Bajas temperaturas aceleran posibles alteraciones físicas como turbiedad, precipitación, cristalización.

Problemas generados, en función de temperaturas elevadas o muy bajas, también pueden ser resultantes de disconformidades en el proceso de fabricación, almacenamiento o transporte del producto.

##### c) Luz y Oxígeno

La luz ultravioleta, conjuntamente con el oxígeno, origina la formación de radicales libres y desencadena reacciones de óxido-reducción.

Los productos sensibles a la acción de la luz deben ser acondicionados en lugares protegidos, en frascos opacos u oscuros y deben ser adicionadas sustancias antioxidantes en la formulación, con el propósito de retardar el proceso oxidativo.

#### **d) Humedad**

Este factor afecta principalmente las formas cosméticas sólidas como talco, jabón en barra, sombras, sales de baño, entre otras.

Pueden ocurrir alteraciones en el aspecto físico del producto, volviéndolo blando, pegajoso, o modificando su peso o volumen, como también contaminación microbiológica.

#### **e) Material de Acondicionamiento**

Los materiales utilizados para el acondicionamiento de los productos cosméticos, como vidrio, papel, metal y plástico pueden influenciar en la estabilidad.

Deben ser efectuadas pruebas de compatibilidad entre el material de acondicionamiento y la formulación, con el propósito de determinar la mejor relación entre ellos.

#### **f) Microorganismos**

Los productos cosméticos más susceptibles a la contaminación son los que presentan agua en su formulación como emulsiones, geles, suspensiones o soluciones.

La utilización de sistemas conservantes adecuados y validados (prueba de desafío del sistema conservante - Challenge Test), así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación son necesarios para la conservación adecuada de las formulaciones.

#### **g) Vibración**

Vibración durante el transporte puede afectar la estabilidad de las formulaciones, ocasionando separación de fases de emulsiones, compactación de suspensiones, alteración de la viscosidad entre otros.

Un factor agravante del efecto de la vibración es la alteración de la temperatura durante el transporte del producto.

### **3.1.2 FACTORES INTRÍNSECOS**

Son factores relacionados a la propia naturaleza de las formulaciones y sobre todo a la interacción de sus ingredientes entre sí y/o con el material de acondicionamiento. Resultan en incompatibilidades de naturaleza física o química que pueden, o no, ser visualizadas por el consumidor.

#### **► Incompatibilidad Física**

Ocurren alteraciones, en el aspecto físico de la formulación, observadas por: precipitación, separación de fases, cristalización, formación de grietas, entre otras.

## ▶ **Incompatibilidad Química**

### **a) pH**

Se deben compatibilizar tres diferentes aspectos relacionados al valor del pH: estabilidad de los ingredientes de la formulación, eficacia y seguridad del producto.

### **b) Reacciones de Óxido-Reducción**

Ocurren procesos de oxidación o reducción llevando a alteraciones de la actividad de las sustancias activas, de las características organolépticas y físicas de las formulaciones.

### **c) Reacciones de Hidrólisis**

Sucedan en la presencia del agua, siendo más sensibles las sustancias con funciones éster y amida. Cuanto más elevado es el contenido de agua en la formulación, es más probable que se presente este tipo de reacción.

### **d) Interacción entre los ingredientes de la formulación**

Son reacciones químicas indeseables que pueden ocurrir entre ingredientes de la formulación anulando o alterando su actividad.

### **e) Interacción entre ingredientes de la formulación y el material de acondicionamiento**

Son alteraciones químicas que pueden acarrear modificación a nivel físico o químico entre los componentes del material de acondicionamiento y los ingredientes de la formulación.

## 3.2

## ASPECTOS CONSIDERADOS EN LA ESTABILIDAD

- ▶ **Físicos:** deben ser conservadas las propiedades físicas originales como aspecto, color, olor, uniformidad, entre otras;
- ▶ **Químicos:** deben ser mantenidos dentro de los límites especificados para la integridad de la estructura química, el contenido de ingredientes y otros parámetros;
- ▶ **Microbiológicos:** deben ser conservadas las características microbiológicas, conforme los requisitos especificados. El cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y los sistemas conservantes utilizados en la formulación pueden garantizar estas características.

Además de estos aspectos es necesario considerar también el mantener las características del producto en cuanto a la:

- ▶ **Funcionalidad:** los atributos del producto deben ser mantenidos sin alteraciones en cuanto al efecto inicial propuesto.

- ▶ **Seguridad:** no deben ocurrir alteraciones significativas que influyan en la seguridad de uso del producto.

### 3.3 CUÁNDO REALIZAR LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD

- ▶ Durante el desarrollo de nuevas formulaciones y de lotes-piloto de laboratorio y de fábrica.
- ▶ Cuando ocurran cambios significativos en el proceso de fabricación.
- ▶ Para validar nuevos equipamientos o proceso productivo.
- ▶ Cuando existan cambios significativos en las materias-primas del producto.
- ▶ Cuando ocurra un cambio significativo en el material de acondicionamiento que entra en contacto con el producto.

### 3.4 PRINCIPIOS DE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Las pruebas deben ser conducidas bajo condiciones que permitan proporcionar informaciones sobre la estabilidad del producto en menos tiempo posible. Para lo cual, las muestras deben ser almacenadas en condiciones que aceleren los cambios pasibles de ocurrir durante el plazo de validez. Se debe estar atento para que estas condiciones no sean tan extremas que, en vez de acelerar el envejecimiento, provoquen alteraciones que no ocurrirían en el mercado.

La secuencia sugerida de estudios (preliminares, acelerados y de anaquel) tienen por objetivo evaluar la formulación en etapas, buscando indicios que lleven a conclusiones sobre su estabilidad.

### 3.5 ACONDICIONAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Se recomienda que las muestras para evaluación de la estabilidad sean acondicionadas en un frasco de vidrio neutro, transparente, con tapa que garantice un buen cierre evitando pérdida de gases o vapor para el medio. La cantidad de producto debe ser suficiente para las evaluaciones necesarias. Si existiera incompatibilidad conocida entre los componentes de la formulación y el vidrio, el formulador debe seleccionar otro material de acondicionamiento. El empleo de otros materiales queda a criterio del formulador, dependiendo de sus conocimientos sobre la formulación y los materiales de acondicionamiento.

Se debe evitar la incorporación de aire en el producto, durante el envasado en el recipiente de prueba. Es importante no completar el volumen total del recipiente permitiendo un espacio vacío (head space) de aproximadamente un tercio de la capacidad del frasco para posibles intercambios gaseosos.



Se puede utilizar, paralelamente al vidrio neutro, el material de acondicionamiento final; anticipándose de esta manera, la evaluación de la compatibilidad entre la formulación y el embalaje.

### 3.6 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Las características de la Zona Climática donde los productos serán producidos y/o comercializados, así como las condiciones de transporte a las cuales serán sometidos, deberán ser consideradas.

Para las pruebas de estabilidad, las condiciones más comunes de almacenamiento de las muestras son: temperatura (ambiente, elevada, baja), exposición a la luz y ciclos de congelamiento y descongelamiento.

#### ▶ **Temperatura Ambiente**

Muestras almacenadas a temperatura ambiente monitoreada.

#### ▶ **Temperaturas Elevadas**

Los límites de temperatura más frecuentemente practicados, durante el desarrollo de productos, son:

**Estufa:**  $T = 37 \pm 2^{\circ} \text{C}$

**Estufa:**  $T = 40 \pm 2^{\circ} \text{C}$

**Estufa:**  $T = 45 \pm 2^{\circ} \text{C}$

**Estufa:**  $T = 50 \pm 2^{\circ} \text{C}$

En estas condiciones, la incidencia de alteraciones físico-químicas es frecuente y hasta esperada, por lo tanto los resultados obtenidos deben ser evaluados cuidadosamente.

#### ▶ **Temperaturas Bajas**

Los límites de temperatura más utilizados, durante el desarrollo de productos, son:

**Nevera:**  $T = 5 \pm 2^{\circ} \text{C}$

**Congelador:**  $T = -5 \pm 2^{\circ} \text{C}$  or  $T = -10 \pm 2^{\circ} \text{C}$

#### ▶ **Exposición a la Radiación Luminosa**

Puede alterar significativamente el color y el olor del producto y llevar a la degradación de ingredientes de la formulación. Para la conducción del estudio, la fuente

de iluminación puede ser la luz solar captada a través de vitrinas especiales para ese fin o focos que presenten espectro de emisión semejante al del Sol, como los focos de xenón. También son utilizadas fuentes de luz ultravioleta.

### ▶ Ciclos de Congelamiento y Descongelamiento

En esta condición las muestras son almacenadas en temperaturas alternadas, en intervalos regulares de tiempo. El número de ciclos es variable.

Límites sugeridos:

**Ciclos de 24 horas a temperatura ambiente, y 24 horas a  $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .**

**Ciclos de 24 horas a  $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , y 24 horas a  $4 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .**

**Ciclos de 24 horas a  $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , y 24 horas a  $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .**

**Ciclos de 24 horas a  $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , y 24 horas a  $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$ .**

## 3.7 PARÁMETROS DE EVALUACIÓN EN LA ESTABILIDAD

Los parámetros a ser evaluados deben ser definidos por el formulador y dependen de las características del producto en estudio y de los ingredientes utilizados en la formulación. De manera general, se evalúan:

- ▶ **Parámetros Organolépticos:** aspecto, color, olor y sabor, cuando sea aplicable;
- ▶ **Parámetros Físico-Químicos:** valor de pH, viscosidad, densidad, y en algunos casos, el monitoreo de ingredientes de la formulación;
- ▶ **Parámetros Microbiológicos:** conteo microbiano y prueba de desafío del sistema conservante (Challenge Test).

## 4 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Antes de iniciar los Estudios de Estabilidad, se recomienda someter al producto a la prueba de centrifugación. Se sugiere centrifugar una muestra a 3.000 rpm durante 30 minutos. El producto debe permanecer estable y cualquier señal de inestabilidad indica la necesidad de reformulación. Si es aprobado en esta prueba, el producto puede ser sometido a las pruebas de estabilidad.

### 4.1 ESTABILIDAD PRELIMINAR

Esta prueba también es conocida como Prueba de Selección, Estabilidad Acelerada o de Corto Plazo, tiene como objetivo auxiliar y orientar en la elección de las formulaciones.

#### 4.1.1 CONSIDERACIONES GENERALES

El estudio de estabilidad preliminar consiste en la realización de la prueba en la fase inicial del desarrollo del producto, utilizándose diferentes formulaciones de laboratorio y con duración reducida. Emplea condiciones extremas de temperatura con el objetivo de acelerar posibles reacciones entre sus componentes y el surgimiento de señales que deben ser observadas y analizadas conforme las características específicas de cada tipo de producto. Debido a las condiciones en que es conducido, este estudio no tiene la finalidad de estimar la vida útil del producto, sino de auxiliar en la selección de las formulaciones.

#### 4.1.2 PROCEDIMIENTO

Se recomienda que las muestras para evaluación de la estabilidad sean acondicionadas en frascos de vidrio neutro, transparente, con tapa que garantice un buen cierre evitando pérdida de gases o vapor para el medio. La cantidad de producto debe ser suficiente para las evaluaciones necesarias. Si existiera incompatibilidad conocida entre los componentes de la formulación y el vidrio, el formulador debe seleccionar otro material de acondicionamiento. El empleo de otros materiales queda a criterio del formulador, dependiendo de sus conocimientos sobre la formulación y los materiales de acondicionamiento.

Se debe evitar la incorporación de aire en el producto, durante el envasado en el recipiente de prueba. Es importante no completar el volumen total del recipiente permitiendo un espacio vacío (head space) de aproximadamente un tercio de la capacidad del frasco para posibles intercambios gaseosos.

Se puede utilizar, paralelamente al vidrio neutro, el material de acondicionamiento final; anticipándose de esta manera, la evaluación de la compatibilidad entre la formulación y el embalaje.

La duración del estudio es generalmente de quince días y auxilia en la selección de las formulaciones. Las formulaciones en prueba son sometidas a condiciones de estrés buscando acelerar el surgimiento de posibles señales de inestabilidad. Generalmente las muestras son sometidas a calentamiento en estufas, enfriamiento en refrigeradores y a ciclos alternados de enfriamiento y calentamiento.

- ▶ Los valores generalmente adoptados para temperaturas elevadas pueden ser:

**Estufa:  $T = 37 \pm 2^{\circ} \text{C}$**

**Estufa:  $T = 40 \pm 2^{\circ} \text{C}$**

**Estufa:  $T = 45 \pm 2^{\circ} \text{C}$**

**Estufa:  $T = 50 \pm 2^{\circ} \text{C}$**

- ▶ Los valores generalmente adoptados para bajas temperaturas pueden ser:  
**Nevera:**  $T = 5 \pm 2^{\circ} \text{C}$   
**Congelador:**  $T = -5 \pm 2^{\circ} \text{C}$  or  $T = -10 \pm 2^{\circ} \text{C}$ .
  
- ▶ Los valores generalmente adoptados para los ciclos son:  
**Ciclos de 24 horas a  $40 \pm 2^{\circ} \text{C}$ , y 24 horas a  $4 \pm 2^{\circ} \text{C}$  - durante cuatro semanas.**  
**Ciclos de 24 horas a  $45 \pm 2^{\circ} \text{C}$  y 24 horas a  $-5 \pm 2^{\circ} \text{C}$  - durante 12 días (6 ciclos).**  
**Ciclos de 24 horas a  $50 \pm 2^{\circ} \text{C}$  y 24 horas a  $-5 \pm 2^{\circ} \text{C}$  - durante 12 días (6 ciclos).**

En este tipo de estudio, las muestras son almacenadas en condiciones distintas de temperatura, alternadas en intervalos regulares de tiempo.

La periodicidad de evaluación de las muestras puede variar conforme la experiencia técnica, las especificaciones del producto, las características especiales de algún componente de la formulación o el sistema conservante utilizado, sin embargo lo más usual en este estudio preliminar es que sean evaluadas, inicialmente, en tiempo cero y durante todos los días en que estuvieren sometidas a las condiciones de estudio.

Los parámetros que generalmente son evaluados deben ser definidos por el formulador y dependen de las características de la formulación en estudio y de los componentes utilizados en esta formulación. De manera general, se evalúan:

- ▶ **Características Organolépticas:**  
 aspecto, color, olor y sabor, cuando sea aplicable.
- ▶ **Características Físico-Químicas:**  
 valor de pH, viscosidad y densidad, u otros.

Se debe tomar una muestra de referencia, también denominada patrón, que en general puede ser mantenida en nevera o a temperatura ambiente, al abrigo de la luz. En carácter complementario, pueden ser también utilizadas muestras de mercado, cuya aceptabilidad sea conocida, u otros productos semejantes, considerados satisfactorios en lo referente a los parámetros evaluados.

## 4.2

## ESTABILIDAD ACELERADA

También conocida como Estabilidad Normal o Exploratoria tiene como objetivo proporcionar datos para prever la estabilidad del producto, tiempo de vida útil y compatibilidad de la formulación con el material de acondicionamiento.

#### 4.2.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Esta prueba es empleada también en la fase de desarrollo del producto utilizándose lotes producidos en escala laboratorial y piloto de fabricación, pudiéndose extender a las primeras producciones. Emplea generalmente condiciones menos extremas que la prueba anterior. Sirve como auxiliar para la determinación de la estabilidad de la formulación. Es un estudio predictivo que puede ser empleado para estimar el plazo de validez del producto. Además, puede ser realizado cuando existan cambios significativos en ingredientes del producto y/o del proceso de fabricación, en material de acondicionamiento que entra en contacto con el producto, o para validar nuevos equipamientos o fabricación por terceros.

#### 4.2.2 PROCEDIMIENTO

Se recomienda que las muestras para evaluación de la estabilidad sean acondicionadas en frascos de vidrio neutro, transparente, con tapa que garantice un buen cierre evitando pérdida de gases o vapor para el medio. La cantidad de producto debe ser suficiente para las evaluaciones necesarias. Si existiera incompatibilidad conocida entre los componentes de la formulación y el vidrio, el formulador debe seleccionar otro material de acondicionamiento. El empleo de otros materiales queda a criterio del formulador, dependiendo de sus conocimientos sobre la formulación y los materiales de acondicionamiento.

Se debe evitar la incorporación de aire en el producto, durante el envasado en el recipiente de prueba. Es importante no completar el volumen total del recipiente permitiendo un espacio vacío (head space) de aproximadamente un tercio de la capacidad del frasco para posibles intercambios gaseosos.

Se puede utilizar, paralelamente al vidrio neutro, el material de acondicionamiento final; anticipándose de esta manera, la evaluación de la compatibilidad entre la formulación y el embalaje.

La compatibilidad del material de acondicionamiento con la formulación será discutida en el punto 4.4.

Generalmente tiene una duración de noventa días y las formulaciones en prueba son sometidas a condiciones menos extremas que en la prueba de Estabilidad Preliminar. En algunos casos, la duración de esta prueba puede ser extendida por seis meses o hasta un año, dependiendo del tipo de producto. Las muestras pueden ser sometidas a calentamiento en estufas, enfriamiento en refrigeradores, exposición a la radiación luminosa y al ambiente.

► Los valores generalmente adoptados para temperaturas elevadas son:

**Estufa:  $T = 37 \pm 2^{\circ} \text{C}$**

**Estufa:  $T = 40 \pm 2^{\circ} \text{C}$**

**Estufa:**  $T = 45 \pm 2^{\circ} \text{C}$

**Estufa:**  $T = 50 \pm 2^{\circ} \text{C}$

- ▶ Los valores generalmente adoptados para bajas temperaturas pueden ser:

**Nevera:**  $T = 5 \pm 2^{\circ} \text{C}$

**Congelador:**  $T = -5 \pm 2^{\circ} \text{C}$ , or  $T = -10 \pm 2^{\circ} \text{C}$

- ▶ Exposición a la Radiación Luminosa

La radiación luminosa puede alterar significativamente el color y el olor del producto y llevar a la degradación de componentes de la formulación. Para la conducción del estudio, la fuente de iluminación puede ser la luz solar captada a través de vitrinas especiales para ese fin o focos que presenten espectro de emisión semejante al del Sol, como los focos de xenón. También son utilizadas fuentes de luz ultravioleta.

Las muestras también deben ser sometidas a la Prueba de Estabilidad Acelerada en su material de acondicionamiento.

Los productos deben ser almacenados en más de una condición de temperatura, para que se pueda evaluar su comportamiento en los diversos ambientes a los que pueda ser sometido.

La periodicidad de la evaluación de las muestras puede variar conforme la experiencia técnica, especificaciones del producto, características especiales de algún componente de la formulación o sistema conservante utilizado, sin embargo lo más usual en este estudio acelerado es que sean evaluadas inicialmente en tiempo cero, 24 horas y a los 7, 15, 30, 60 y 90 días. Si el estudio se prolonga por más tiempo, se recomiendan evaluaciones mensuales hasta su término.

Los parámetros a ser evaluados deben ser definidos por el formulador, dependen de las características de la formulación en estudio y de los componentes utilizados en esta formulación. De manera general, se evalúan:

- ▶ **características organolépticas:** aspecto, color, olor y sabor, cuando sea aplicable;
- ▶ **características físico-químicas:** valor de pH, viscosidad y densidad, entre otros;
- ▶ **características microbiológicas:** estudio del sistema conservante del producto por medio de la prueba de desafío efectuada antes y/o después del período de estudio acelerado.

Se debe tomar una muestra de referencia, también denominada patrón, que en general puede ser mantenida en nevera o a temperatura ambiente, al abrigo de la luz. En carácter complementario, pueden ser también utilizadas muestras de mercado, cuya aceptabilidad sea conocida, u otros productos semejantes, considerados satisfactorios en lo referente a los parámetros evaluados.

## 4.3 PRUEBA DE ANAQUEL

También conocida como Estabilidad de Larga Duración o Shelf life, tiene como objetivo validar los límites de estabilidad del producto y comprobar el plazo de validez estimado en la prueba de estabilidad acelerada.

### 4.3.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Es un estudio realizado en el período de tiempo equivalente al plazo de validez estimado durante los estudios de estabilidad relacionados anteriormente. Es utilizado para evaluar el comportamiento del producto en condiciones normales de almacenamiento.

La frecuencia de los análisis debe ser determinada conforme el producto, el número de lotes producidos y el plazo de validez estimado. Se recomiendan evaluaciones periódicas hasta el término del plazo de validez y, si la intención es ampliarlo, se puede continuar el acompañamiento del producto.

### 4.3.2 PROCEDIMIENTO

En el estudio de estabilidad de anaquel, muestras representativas del producto son almacenadas a temperatura ambiente. El número de muestras debe permitir la realización de todas las pruebas que serán ejecutados durante el estudio. Estas muestras son analizadas periódicamente hasta que expire el plazo de validez.

Deben ser realizados los mismos ensayos sugeridos en los procedimientos citados anteriormente, y otros definidos por el formulador de acuerdo con las características de la formulación.

## 4.4 PRUEBA DE COMPATIBILIDAD ENTRE FORMULACIÓN Y MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

La estabilidad del producto y su compatibilidad con el material de acondicionamiento son conceptos distintos, separados y complementarios, que deben ser aplicados al producto antes de ser comercializado.

En esta prueba, son evaluadas diversas alternativas de materiales de acondicionamiento para determinar la más adecuada para el producto.

Las condiciones ambientales y la periodicidad de los análisis pueden ser las mismas mencionadas en los Estudios de Estabilidad para la formulación y, en esta fase, son

verificadas las posibles interacciones entre el producto y el material de acondicionamiento con el cual tiene contacto directo. Pueden ser observados fenómenos de: absorción, migración, corrosión y otros que comprometan su integridad.

Considerando que este tipo de prueba es generalmente destructiva, es necesario definir con seguridad el número de muestras a ser sometidas a la prueba.

#### 4.4.1

### TIPOS DE MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO Y PRINCIPALES EVALUACIONES

#### **Embalaje Celulósico**

Ejemplos: envolturas, bandejas, displays y embalajes encartonados.

Se evalúan:

- ▶ alteraciones en la estructura del papel y de la formulación verificándose una posible migración de componentes que puedan contaminar el producto (Ej.: sachets);
- ▶ estabilidad físico-química del embalaje;
- ▶ alteraciones en la formulación - aspecto, color, olor, entre otros;
- ▶ aspecto y funcionalidad del embalaje;
- ▶ función de barrera (Ej.: permeabilidad de aceites, agua y gases);
- ▶ determinación de metales, cuando sea aplicable.

#### **Embalaje metálico**

Se evalúan:

- ▶ delaminación, cuando sea aplicable;
- ▶ corrosión;
- ▶ alteraciones en la formulación - aspecto, color, olor, entre otros;
- ▶ aspecto y funcionalidad del embalaje;
- ▶ reacción con la fórmula;
- ▶ integridad del barniz o resina (interno o externo);
- ▶ determinación de metales, cuando sea aplicable;
- ▶ funcionalidad.

#### **Embalaje plástico**

Tipos de plásticos: Polipropileno (PP), Polietileno de alta densidad (PEAD), Polietileno



de baja densidad (PEBD), Polietileno tereftalato (PET), Poliestireno (PS) y Policloreto de vinil (PVC).

Se evalúan:

- ▶ alteraciones en la formulación - aspecto, color, olor, entre otros;
- ▶ aspecto y funcionalidad del embalaje;
- ▶ interacción y migración de componentes entre embalaje y producto;
- ▶ porosidad al vapor de agua;
- ▶ transmisión de la luz;
- ▶ termo sellado (cuando sea aplicable);;
- ▶ deformaciones (colapsar o encorvar).

### **Embalaje de vidrio**

Se evalúan:

- ▶ alteraciones en la formulación - aspecto, color, olor, entre otros;
- ▶ aspecto y funcionalidad del embalaje;
- ▶ resistencia mecánica del embalaje.

### **Embalaje presurizado**

Las evaluaciones deben estar de acuerdo con las características de los materiales referidos anteriormente, considerándose adicionalmente la influencia del propelente en la formulación y en los materiales del embalaje.

Se evalúan:

- ▶ performance del producto conforme su funcionalidad;
- ▶ corrosión y electrólisis del embalaje;
- ▶ control del barniz interno y externo (porosidad), cuando sea aplicable;
- ▶ homogeneidad del revestimiento cuanto a la formación de burbujas, fisuras y corrosión;
- ▶ funcionamiento de la válvula y sus componentes;
- ▶ presencia de electrólitos, olor y precipitación de la formulación.

Los estudios de estabilidad tienen la finalidad de predecir el comportamiento del producto en todo el sistema logístico, incluyendo manejo y transporte.

Las condiciones a las que los productos son sometidos durante el transporte pueden afectar la estabilidad de las formulaciones, ocurriendo en algunos casos separación de fases (emulsiones), disminución de la viscosidad de geles o compactación de suspensiones, entre otras. Un factor agravante de este efecto es la temperatura elevada durante el transporte del producto.

El conjunto formado por producto y embalaje es el primer aspecto percibido por el consumidor. El embalaje agrega valor al producto proporcionando protección y comunicación, además de mantener las características del mismo.

El mantener las características del producto en su embalaje es un aspecto valioso, una vez que cualquier problema en ese sentido puede comprometer todo el valor agregado.

Bajo este contexto, un programa de prueba de transporte debe ser establecido para ser aplicado en dos momentos. En el primer momento, para determinar la capacidad del embalaje resistir a las condiciones de estrés normalmente encontradas en el manejo y en el transporte. Esta etapa es aplicada en la fase de desarrollo de un nuevo embalaje o de un nuevo material de acondicionamiento. En el segundo momento, la prueba es aplicada para evaluar la estabilidad de este conjunto frente a las diferentes condiciones reales de manejo, transporte y almacenamiento.

#### 4.5.1 TIPOS DE ENSAYOS DE TRANSPORTE

**Ensayo Real** – e acondicionan las muestras bajo determinadas condiciones reales de medios de transporte (camión, avión, tren, barco) evaluándose: embalaje primario, embalaje secundario, acondicionamiento final y formulación. Como variables que influyen en el proceso tenemos: temperatura, vibración, humedad, presión e impacto.

**Ensayo Simulado** – se someten las muestras a condiciones y equipamientos que simulen diferentes medios de transporte y sus variables. Esta prueba puede no reflejar, en algunos casos, la realidad a la que el producto estará sujeto, pero es utilizada como una evaluación previa para determinar la probabilidad de comportamiento adecuado durante el transporte real. Las condiciones de simulación envuelven: vibración, presión, prueba de caída “drop test” y variaciones ambientales (humedad y temperatura).

Para la realización de los ensayos podrán ser consultadas fuentes como las normas de la American Society for Testing & Materials (ASTM) o de acuerdo con los procedimientos internos de la empresa.

#### 4.5.2 EVALUATED CHARACTERISTICS

- ▶ **Con relación al embalaje pueden ser evaluadas:** capacidad de sellado, riesgos, quebras y daños en los componentes del embalaje, y alteraciones que comprometan su integridad y apariencia.
- ▶ **Con relación a la formulación pueden ser evaluadas:** características organolépticas, viscosidad, valor de pH, punto de fusión y otros parámetros dependiendo de las características del producto.

El transporte de cargas completas generalmente provoca menos daños que el transporte de carga fraccionada, durante el cual los embalajes son manejados repetidamente durante las operaciones y tienen muchas más oportunidades de caerse o ser colocadas próximas a cargas potencialmente dañinas.

#### 4.5.3 IPOS DE ESFUERZOS QUE INFLUENCIAN LOS PRODUCTOS EN LA DISTRIBUCIÓN Y TRANSPORTE

En el transporte ferroviario pueden ocurrir daños debido al cambio y acoplado de vagones.

En el transporte marítimo los productos están sujetos a niveles elevados de humedad, vibración y salinidad.

En el transporte aéreo los productos son sometidos a condiciones drásticas de temperatura y presurización.

En el transporte terrestre los productos pueden ser sometidos a condiciones drásticas de temperatura, humedad y vibración.

El embarque de cargas completas o fraccionadas altera las características de manejo incluyendo la probabilidad de caída o contaminación.

Las empresas que utilizan diferentes canales de distribución deben evaluar las condiciones a las que serán sometidos sus productos, especialmente en Brasil donde el principal medio de transporte es el terrestre. Es importante establecer e implementar adecuadamente las Buenas Prácticas de Distribución y Transporte, a fin de mantener las características propuestas inicialmente para los productos.

Las características del local de almacenamiento también determinan las condiciones ambientales (temperatura y humedad), la altura de estiba, la probabilidad de infestación de insectos y plagas y la acumulación de polvo.

## 5 EVALUACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Los parámetros a ser evaluados en los productos sometidos a pruebas de estabilidad deben ser definidos por el formulador e dependen de las características del producto en estudio y de los componentes utilizados en la formulación.

### 5.1 EVALUACIÓN ORGANOLÉPTICA

Las características organolépticas determinan los parámetros de aceptación del producto por el consumidor. De un modo general, se evalúan:

- ▶ aspecto;
- ▶ color;
- ▶ olor;
- ▶ sabor;;
- ▶ sensación al tacto.

### 5.2 EVALUACIÓN FÍSICO-QUÍMICA

Es importante para estudiar alteraciones en la estructura de la formulación que no son comúnmente perceptibles a simple vista. Estos análisis pueden indicar problemas de estabilidad entre los ingredientes o resultado del proceso de fabricación. Los análisis fisico-químicos sugeridos son:

- ▶ valor de pH;
- ▶ materiales volátiles;
- ▶ contenido de agua;
- ▶ viscosidad;
- ▶ tamaño de la partícula;
- ▶ centrifugación;
- ▶ densidad;
- ▶ granulometría;
- ▶ conductividad eléctrica;
- ▶ humedad;
- ▶ contenido de activo, cuando sea el caso.

Cuando se considere necesario, hay diferentes técnicas analíticas que pueden ser utilizadas en la determinación cuantitativa de los componentes de la formulación, entre ellas:

- ▶ ensayos por vía húmeda (metodologías diversas);
- ▶ espectrofotometría de Ultravioleta-Visible (UV-Vis) e Infrarrojo (IV);
- ▶ cromatografía (capa delgada, gaseosa y líquida de alta eficiencia);
- ▶ electroforesis capilar, entre otras.

Las pruebas citadas son sugerencias, correspondiendo al formulador evaluar su adecuación al producto tomando en consideración las necesidades y características particulares de cada empresa. Otras pruebas no relacionadas podrán ser empleadas de acuerdo con las condiciones específicas o interés del formulador.

### 5.3 EVALUACIÓN MICROBIOLÓGICA

La evaluación microbiológica permite verificar si la elección del sistema conservante es adecuada, o si la incidencia de interacciones entre los componentes de la formulación podrá afectarle la eficacia.

Las pruebas normalmente utilizadas son:

- ▶ prueba de desafío del sistema conservante (Challenge Test);
- ▶ conteo microbiano.

#### CONSIDERACIONES SOBRE SEGURIDAD Y EFICACIA DEL PRODUCTO Y SU ESTABILIDAD

La realización de los Estudios de Estabilidad sirve como instrumento predictivo de posibles desvíos en la eficacia y seguridad definidas para el producto, durante su desarrollo. Para monitorear el mantenimiento de estas características es importante considerar los siguientes aspectos:

- ▶ características y propiedades de los ingredientes;
- ▶ mecanismo de degradación de los ingredientes;
- ▶ posibles incompatibilidades;
- ▶ riesgos implicados en cada etapa del proceso de fabricación;
- ▶ conocimiento de los factores realmente críticos para cada formulación.

Se recomienda que los estudios de seguridad y eficacia sean precedidos por estudios de estabilidad.

El acompañamiento del producto en el mercado puede confirmar las informaciones obtenidas inicialmente o identificar nuevas situaciones que deberán ser investigadas.

El análisis estadístico puede ser una de las herramientas utilizadas en la interpretación de los datos obtenidos durante los estudios de estabilidad, para los diversos aspectos evaluados, en sus diferentes etapas de realización.

Es necesario delinear adecuadamente la prueba, definiendo las variables que serán controladas y que influyen en los resultados, Ej.: ciclos, tiempo y temperaturas. Además de los factores relacionados al estudio existen otras variables no controladas que pueden interferir en el resultado. Es importante considerar estas variables, evitando que sus influencias afecten las informaciones obtenidas sobre los factores de interés.

Los datos obtenidos en un estudio de estabilidad podrán ser cualitativos o cuantitativos, debiendo considerarse las informaciones previas e histórico de otros productos que pueden auxiliar en la interpretación.

Las varias herramientas estadísticas disponibles deben ser criteriosamente escogidas en el análisis y en la interpretación de los datos, conforme la etapa del estudio (selección de las formulaciones, estabilidad acelerada, normal, de anaquel y validación de procesos).

Como ejemplos, tenemos:

- ▶ evaluación del nivel de significación de la diferencia entre dos series de datos: Prueba de Hipótesis Prueba t;
- ▶ determinación de la capacidad de un resultado muestral y estimativa del valor real: Estimativa por Intervalo de Confianza;
- ▶ determinación de los límites de tolerancia de características específicas: Límites de Tolerancia;
- ▶ incorporación de informaciones previas en la previsión de eventos futuros: Teorema de Bayes;
- ▶ evaluación de las relaciones entre dos o más variables a través de una ecuación para estimar un resultado: Regresión Linear.

Es importante también considerar que, aunque existan innumerables herramientas estadísticas y software que facilitan el análisis de los resultados, la experiencia y el conocimiento del analista son fundamentales en la interpretación correcta de los datos. Muchas veces, resultados estadísticamente significativos pueden no

ser analíticamente importantes. Por otro lado, existe también la situación inversa, donde resultados estadísticamente no significativos, pueden ser muy importantes del punto de vista analítico, debiendo ser considerados.

La interpretación de los datos obtenidos durante el estudio de la Estabilidad depende de criterios establecidos, según la experiencia del formulador. Las muestras son evaluadas en comparación a la muestra-patrón y productos considerados “referencia”, sometidos a las mismas condiciones de la prueba. Generalmente se definen límites de aceptación para los parámetros evaluados, y la muestra-patrón deberá permanecer inalterada durante toda la vida útil del producto.

La correspondencia entre los datos y su interpretación debe ser relativa por considerar que, en la práctica, los objetivos y las características de cada producto o categoría son muy distintos.

En general, se consideran los siguientes criterios:

- ▶ **aspecto:** el producto debe mantenerse íntegro durante toda la prueba, manteniendo su aspecto inicial en todas las condiciones, excepto en temperaturas elevadas, congelador o ciclos en los que pequeñas alteraciones son aceptables.
- ▶ **color y olor:** deben permanecer estables por un período mínimo de 15 días a la luz solar. Pequeñas alteraciones son aceptables en temperaturas elevadas.
- ▶ **viscosidad:** los límites de aceptación deben ser definidos por el formulador considerándose la percepción visual y sensorial resultantes de alteraciones. Se debe considerar la posibilidad de que el consumidor también las reconozca.
- ▶ **compatibilidad con el material de acondicionamiento:** se debe considerar la integridad del embalaje y de la formulación, evaluándose el peso, el lacrado y la funcionalidad.

En los casos en que el monitoreo de los contenidos de ingredientes activos es necesario, se debe tomar en consideración los parámetros de calidad y performance del producto.

Otros parámetros pueden ser establecidos de acuerdo con el formulador y las especificaciones del producto.

En Brasil, la obligatoriedad de indicar el plazo de validez en el embalaje de los productos cosméticos, a vista del consumidor, está establecida en legislación específica, Resolución 79/00 y sus actualizaciones y en la Ley 8.078/90 - Código de Protección y Defensa del Consumidor.

El plazo de validez - caracterizado como el período de vida útil, durante el cual el producto mantiene sus características originales - antes de ser un requisito legal, es un requisito técnico de calidad, pues un producto inestable desde el punto de vista físico-químico, microbiológico o toxicológico, además de la pérdida de eficacia podrá también causar algún daño y comprometer la confiabilidad del consumidor.

Debido a la naturaleza particular de las formulaciones de los productos cosméticos, se acepta como regla general, la imposibilidad de elegir un ingrediente aislado del resto de la formulación. Así, se hace difícil la aplicación de la relación entre constante cinética, temperatura y una correlación directa de estas variables con el plazo de validez estimado. Por lo tanto, el plazo de validez puede ser estimado por medio de los Estudios de Estabilidad, y su confirmación debe ser realizada por medio de la Prueba de Anaquel.

Al finalizar los Estudios de Estabilidad, se sugiere la elaboración de un informe con las siguientes informaciones:

- ▶ Identificación del producto;
- ▶ Material de acondicionamiento utilizado en la prueba;
- ▶ Condiciones del estudio (condiciones de almacenamiento de las muestras, período de tiempo de la prueba y periodicidad de las evaluaciones)
- ▶ Resultados (podrán ser registrados en forma de tabla relacionando las condiciones de almacenamiento, tiempo y periodicidad de los análisis)
- ▶ Conclusión (evaluar los resultados obtenidos, informar si el producto fue aprobado o no, condiciones en que la prueba fue conducida, y estimar el plazo de validez)
- ▶ Firma del responsable por el estudio



## ANEXO I - ENSAYOS Y METODOLOGÍAS

## 1 ENSAYOS ORGANOLÉPTICOS

Proporcionan parámetros que permiten evaluar inmediatamente el estado en que se encuentra la muestra en estudio por medio de análisis comparativos, con el objetivo de verificar alteraciones como: separación de fases, precipitación y turbiedad permitiendo el reconocimiento primario del producto. Se debe utilizar una muestra de referencia, recientemente elaborada, o una muestra del producto, almacenada a temperatura adecuada, para evitar modificaciones en las propiedades organolépticas.

## 1.1 ASPECTO

Se observan visualmente las características de la muestra, verificando si ocurrieron modificaciones macroscópicas con relación al patrón establecido.

El aspecto puede ser descrito como: granulado, polvo seco, polvo húmedo, cristalino, pasta,

gel, fluido, viscoso, volátil, homogéneo, heterogéneo, transparente, opaco, lechoso, etc.

La muestra puede ser clasificada según los siguientes criterios:

- **normal, sin alteración;**
- **levemente separado, levemente precipitado o levemente turbio;**
- **separado, precipitado o turbio.**

## 1.2 COLOR

Varios son los métodos utilizados para la verificación del color; los más usuales son los métodos visual y espectrofotométrico.

▶ **Visual**

Se compara al color de la muestra con el del patrón establecido, en un frasco de

igual especificación. Las fuentes de luz empleadas pueden ser luz blanca, natural o en cámaras especiales con diversos tipos de fuentes de luz.

La muestra del producto puede ser clasificada según los siguientes criterios:

- **normal, sin alteración;**
- **levemente modificada;**
- **modificada;**
- **intensamente modificada.**

### ▶ Espectrofotométrico

Se somete la muestra del producto en estudio, pura o diluida, al análisis de espectros (barrido) por espectrofotometría en la región visible y se compara al espectro de referencia. Variaciones en la intensidad de la banda (efectos hiperocrómico e hipocrómico) o en la amplitud de onda relativa a la absorción máxima -  $\lambda$  max. (efecto batocrómico o hipsocrómico) indican alteraciones en la intensidad del color o inclusive una modificación de la coloración.

## 1.3 OLOR

Se compara el olor de la muestra con el del patrón establecido, directamente a través del olfato.

La muestra puede ser clasificada según los siguientes criterios:

- **normal, sin alteración;**
- **levemente modificada;**
- **modificada;**
- **intensamente modificada.**

## 1.4 SABOR

Se compara el sabor de la muestra con el del patrón establecido, directamente a través del paladar.

La muestra puede ser clasificada según los siguientes criterios:

- **normal, sin alteración;**
- **levemente modificada;**

- modificada;**
- **intensamente modificada.**

## 2 ENSAYOS FÍSICO-QUÍMICOS

Las evaluaciones físico-químicas permiten al formulador detectar futuros problemas que pueden afectar la estabilidad y la calidad de su producto.

### 2.1 POTENCIAL DE HIDRÓGENO - pH

Los métodos utilizados para la verificación del valor de pH de la muestra son:

- ▶ **determinación colorimétrica:** por medio de indicadores universales, escalas preparadas con soluciones buffers e indicadores. Presenta baja sensibilidad. Pequeñas variaciones de acidez o basicidad en las formulaciones son difícilmente observadas.
- ▶ **determinación potenciométrica:** se utiliza el pHmetro (peachímetro) y la determinación es medida por la diferencia de potencial entre dos electrodos inmersos en la muestra en estudio. Es importante utilizar el electrodo adecuado al tipo de formulación a ser analizada.

Tanto el método colorimétrico como el potenciométrico conducen a resultados numéricos fácilmente interpretados.

### 2.2 MATERIALES VOLÁTILES

Determinada cantidad de la muestra, pesada analíticamente, es sometida al secado en estufa a 105°C hasta peso constante.

La diferencia de masa de la muestra antes y después del ensayo revela la cantidad, en masa de componentes de la formulación que se volatilizaron en esas condiciones (este valor normalmente es expresado en porcentaje). Este método proporciona resultados numéricos, fácilmente interpretados.

### 2.3 CONTENIDO DE AGUA

Varios son los métodos utilizados para una determinación cuantitativa de agua en un producto acabado, siendo los más usuales: Método Gravimétrico, Método Des-

tilación en aparato de Dean & Stark y Método Titulométrico de Karl-Fischer. Estos métodos proporcionan resultados numéricos, fácilmente interpretados.

## 2.4 VISCOSIDAD

La viscosidad es una variable que caracteriza reologicamente un sistema. La evaluación de este parámetro ayuda a determinar si un producto presenta la consistencia o fluidez apropiada y puede indicar si la estabilidad es adecuada, es decir, indica el comportamiento del producto a lo largo del tiempo.

Los métodos más frecuentes en la determinación de la viscosidad de un fluido utilizan los viscosímetros capilares, de orificios y rotacionales. Tales métodos proporcionan resultados numéricos, fácilmente interpretados.

## 2.5 ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

El análisis del perfil de la curva de distribución de partículas, durante el período de estabilidad, permite acompañar el comportamiento microscópico de las partículas en suspensión evidenciando fenómenos de inestabilidad.

Diferentes factores, tanto en la formulación como en el proceso de fabricación, afectan la formación de las partículas y consecuentemente sus dimensiones, destacándose los siguientes: el método de preparación, la cantidad de energía mecánica introducida en el sistema, la diferencia de viscosidad entre las fases y el tipo y la cantidad de emulsionante empleado.

La mayoría de los equipos utilizados para este análisis tienen como principio la dispersión o la difracción de luz láser. El rayo de luz láser pasa a través de la célula que contiene la muestra, y las partículas dispersan la luz en haces que dependen: de la longitud de onda, de las propiedades ópticas de la muestra y de la dimensión de la partícula. Después del análisis, se debe extrapolar los resultados de dimensión (diámetro) de las partículas para la población total de muestras.

El método proporciona resultados numéricos, fácilmente interpretados, por los cuales pueden ser evaluadas la concentración, dimensión y forma de las partículas.

## 2.6 CENTRIFUGACIÓN

La fuerza de la gravedad actúa sobre la muestra haciendo con que sus partículas se muevan en su interior.

La prueba de centrifugación produce estrés en la muestra simulando un aumento en la fuerza de gravedad, aumentando la movilidad de las partículas y anticipando

posibles inestabilidades. Estas podrán ser observadas en forma de precipitación, separación de fases, formación de escamas (caking), coalescencia entre otras.

La muestra es centrifugada en temperatura, tiempo y velocidad estándares. En seguida se evalúa visualmente la muestra.

## 2.7 DENSIDAD

Es representada por la relación entre la masa de una sustancia y el volumen que ocupa y, generalmente para los líquidos, es determinada empleándose picnómetro o densímetro. En el caso de líquidos o semisólidos este parámetro puede indicar la incorporación de aire o la pérdida de ingredientes volátiles.

Para la determinación de la densidad (aparente) de polvos se utilizan probeta y balanza. La densidad aparente está relacionada a la capacidad del recipiente.

Es importante evitar el exceso o la aparente falta de producto en el recipiente que lo contiene, pues el peso declarado podrá estar dentro de los límites especificados, o el consumidor tendrá la sensación de “falta de producto”.

## 2.8 GRANULOMETRÍA

En el producto existen partículas/gotículas de diámetros variados. La proporción de partículas fuera de los límites especificados podrá influenciar en la apariencia, en el performance y en el color del producto. Para este tipo de ensayo, se pueden utilizar los siguientes métodos:

- ▶ **tamización:** se utiliza tamiz con mallas estandarizadas, para especificar el tamaño de las partículas;
- ▶ **análisis granulométrico por difracción a láser:** utilizado para evaluar partículas de tamaño reducido.

## 2.9 CONDUCTIVIDAD ELÉCTRICA

Utilizada para medir el paso de la corriente eléctrica, en el medio analizado, empleándose conductivímetros. Alteración en la conductividad eléctrica de sistemas dispersos puede ser indicativo de inestabilidades. El aumento de la conductividad puede estar relacionado con la coalescencia; en cuanto la disminución, con la agregación.

## 2.10 ESPECTROFOTOMETRÍA

**Ultravioleta/Visible (UV/Vis):** la absorción de luz por una sustancia en la región del ultravioleta/visible, depende de la estructura electrónica de la molécula. A través de la incidencia de energía sobre la muestra, se obtiene un espectro que origina un gráfico de la absorbancia o transmitancia versus amplitud de onda (o frecuencia). La intensidad de los picos puede ser alterada dependiendo de la concentración de la sustancia. Este análisis puede ser utilizado para la identificación y dosificación de sustancias.

**Infrarrojo (IV):** la espectrofotometría en el infrarrojo (IV) es una técnica utilizada en gran escala para identificación de compuestos, siendo un método sensible y rápido, permitiendo detectar su identidad por comparación con sustancias químicas estandarizadas. En contraste con los pocos picos observados en la región de UV/Vis, el espectro en la región del infrarrojo proporciona varias bandas de absorción generando un conjunto de informaciones sobre la estructura química de la sustancia analizada.

## 2.11 CROMATOGRAFÍA

Los métodos cromatográficos son utilizados para la identificación y cuantificación de ingredientes. La evaluación de un componente de una formulación, en varios intervalos de tiempo, revela su perfil de estabilidad en las condiciones especificadas. Pueden ser mencionados los siguientes métodos: Cromatografía en Capa Delgada (CCD), Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (CLAE) y Cromatografía Gaseosa (CG).

## 3

## ENSAYOS MICROBIOLÓGICOS APLICADOS A LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los productos cosméticos deben ser producidos, almacenados, transportados y distribuidos de forma segura, y deben atender a la Resolución 481/99. La presencia de agua y componentes orgánicos en la formulación favorece el crecimiento de microorganismos. En algunos casos, éstos afectan la estructura de los agentes conservantes influenciando en la estabilidad del producto justificando la evaluación microbiológica del producto.

Con el desarrollo de las Buenas Prácticas de Fabricación, se entiende que la calidad microbiológica de un cosmético no debe depender exclusivamente de su sistema conservante. Sin embargo, como no se puede prescindir de su uso, la elección de los conservantes debe ser adecuada para que sean efectivos. Además, se debe considerar que los conservantes pueden ser desactivados, total o parcialmente, dejando al producto sin la protección esperada. Por lo tanto, pruebas de eficacia para los conservantes deben ser parte esencial de los datos de seguridad de los

productos cosméticos. Estas pruebas tienen como objetivo determinar el tipo y la concentración eficaz mínima del conservante necesario para garantizar la protección satisfactoria del producto desde la fabricación hasta su utilización final por parte del consumidor.

### 3.1 PRUEBA DE DESAFÍO DEL SISTEMA CONSERVANTE (CHALLENGE TEST):

La Prueba de Desafío del Sistema Conservante consiste en la contaminación deliberada del producto con microorganismos específicos y evaluación de la muestra en intervalos de tiempo definidos, con el objetivo de evaluar la eficacia del sistema conservante necesario para la protección del producto.

Los conservantes utilizados deben estar en conformidad con lo establecido en la Resolución 162/01 y sus actualizaciones.

Para mayor alcance, la prueba debe ser efectuada en dos fases, como mínimo: la primera, después de la definición de la fórmula del producto; y la segunda, después de finalizar la prueba de estabilidad y o compatibilidad de la formulación con el material de acondicionamiento.

Los métodos de análisis están descritos en los compendios oficiales y guías de orientación para análisis microbiológico de cosméticos y de prueba de eficacia del sistema conservante (Farmacopeas, Guía ABC de Microbiología, Guideline del CTFa, entre otros).

## ANEXO II - ESPECIFICACIONES PARA LA LIBERACIÓN DE LOTES FABRICADOS

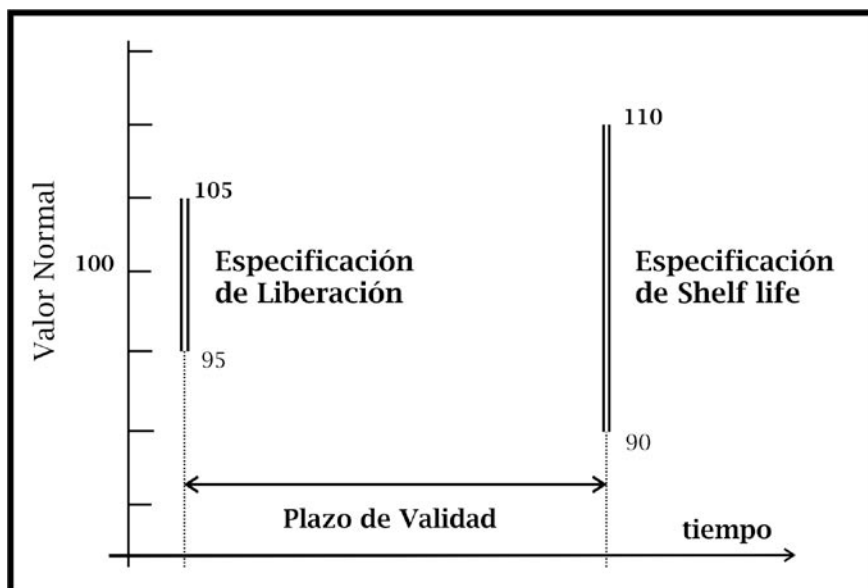
If, at the moment of manufacture, a batch presents specifications close to the Si un lote presenta, en el momento de la fabricación, alguna especificación próxima de los límites establecidos para el producto, seguramente un pequeño cambio puede acarrear la transposición de esos límites y la incidencia de una inconformidad que puede reducir el tiempo en que el producto se presenta adecuado al uso.

Con el objetivo de preservar el plazo de validez proyectado para el producto, es deseable que se establezcan dos especificaciones: una denominada “Especificación de Liberación” a ser adoptada en el momento de la fabricación, y otra denominada “Especificación de Shelf life”, según la cual el producto es caracterizado durante su vida útil.

Durante el tiempo de stock del producto en condiciones de mercado sus especificaciones podrán variar entre los límites establecidos por las Especificaciones de Liberación y las Especificaciones de Shelf life, especialmente para aquellos parámetros en los que el producto es menos estable.

La Figura 1 ejemplifica la posibilidad de establecer, como Especificación de Liberación, un intervalo de  $\pm 5\%$  del valor nominal de un determinado parámetro; y como Especificación de Shelf Life, un intervalo de  $\pm 10\%$ .

El tiempo en que la variación de este parámetro permanece entre los dos grupos de especificaciones debe ser menor o igual al plazo de validez establecido para el producto.



**Figura 1:** Especificación de liberación versus especificación de Shelf life (IFSCC Monograph, 1992)

### ANEXO III - LEGISLACIÓN BRASILEÑA

Los estudios de estabilidad tienen como objetivo evaluar la capacidad de un producto mantener las características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas y de seguridad y eficacia. Así, el estudio de estabilidad debe ser visto como un requisito necesario para la garantía de la calidad del producto y no solamente como una exigencia del Órgano Regulador.

Es de responsabilidad de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - ANVISA/MS, reglamentar, fiscalizar y controlar la producción y la comercialización de productos cosméticos, para propiciar productos seguros y con calidad en el mercado; contribuyendo de esta manera a la protección de la salud de la población.

Las exigencias regulatoras sobre estabilidad de productos cosméticos están fundamentadas en las siguientes normativas:

- ▶ **Resolución 79/2000** - Normas y Procedimientos para el Registro de Productos de Higiene Personal, Cosméticos y Perfumes, y Listas de Colorantes Permitidos y de Substancias de Uso Restringido.



- ▶ **Resolución 335/1999** - Normas y Procedimientos para la Notificación de Productos Grado de Riesgo 1 - Artículo 2º: “El fabricante o importador debe poseer datos comprobatorios que aprueban la calidad, seguridad y eficacia de sus productos”.
- ▶ **Resolución 348/1997** - Manual de Buenas Prácticas de Fabricación y Guía de Inspección. - Punto 12.15: “estudio de estabilidad de los productos con registros de condiciones de las pruebas, resultados, métodos analíticos usados”.
- ▶ **Resolución 481/1999** - Parámetros para el Control Microbiológico de Productos Cosméticos.
- ▶ **Resolución RDC 161/2001** - Lista de Filtros Ultravioleta Permitidos.
- ▶ **Resolución RDC 162/2001** - Lista de Conservantes Permitidos.
- ▶ **Pareceres Técnicos de la Cámara Técnica de Cosméticos** - Recomendaciones Técnicas con requisitos específicos para determinados tipos de productos o sustancias.

**Muestra de Referencia, Patrón de Referencia o Patrón:** productos o sustancias que poseen características ideales y de uniformidad comprobada, sirviendo como parámetro de comparación adecuado de calidad.

La denominación “patrón” incluye también sustancias químicas de referencia y estándares de sustancias biológicas que son utilizadas en las especificaciones del producto, para la evaluación de la calidad química y biológica de ingrediente activo y de los productos acabados.

**Análisis sensorial:** estudio que evalúa las sensaciones percibidas por los órganos de los sentidos.

**Antioxidante:** agente que retarda el deterioro oxidativo de sustancias sensibles a la acción del oxígeno como: aceites, grasas, vitaminas, esencias y colorantes. Actúan directamente en la sustancia o en el medio.

**Actividad de agua (Aa):** medida que representa el grado en que el agua está ligada a los ingredientes del producto, encontrándose más o menos disponible para las reacciones químicas, bioquímicas y para la proliferación de microorganismos.

**Características organolépticas:** características de las sustancias y productos que se refieren al perfil sensorial identificado por: aspecto, color, olor y sabor.

**Coalescencia:** fenómeno en que dos gotículas de la fase interna de un sistema disperso se aproximan con el rompimiento de la película interfacial, combinando y formando una gotícula mayor. Es un proceso irreversible.

**Compatibilidad:** característica indicativa de las eventuales interacciones entre la formulación y el material de acondicionamiento, determinando si los atributos del producto son mantenidos dentro de las especificaciones iniciales y sin comprometimiento del desempeño del producto.

**Conservantes:** sustancias adicionadas a los Productos de Higiene Personal, Cosméticos y Perfumes con la finalidad primaria de preservarlos de daños y o deterioros causados por microorganismos durante su fabricación y stock, así como proteger al consumidor de contaminación inadvertida, durante el uso del producto.

**Eficacia:** calidad o propiedad que produce el efecto deseado cuando evaluado en parte (muestra) o en un todo.

**Especificación:** descripción de atributos del material, sustancia o producto exigidos en normas o establecidos por la empresa de manera que asegure la fabricación y el uso.

**Estrés térmico:** condición en la cual el producto es sometido, ocasional o intencionalmente, a cambios significativos de temperatura, pudiendo sufrir alteraciones.

**Fotoestabilidad (prueba de ventana):** prueba que evalúa la estabilidad de un producto frente a la radiación luminosa, cuya fuente puede ser luz solar directa o luz artificial.

**Funcionalidad:** se refiere a los atributos del producto (en la formulación o en el embalaje) que deben ser mantenidos sin alteraciones cuanto a la finalidad propuesta.

**Ingrediente/componente:** sustancia química empleada en la elaboración de productos cosméticos.

**Lote:** cantidad de un producto obtenido en un ciclo de producción, de etapas continuas y que se caracteriza por las mismas especificaciones.

**Lote-piloto:** producción de una cantidad inicial, con el objetivo de validar el producto desarrollado y la eficiencia del proceso de fabricación.

**Metodología oficial:** metodología descrita en compendios oficiales de orientación tales como Farmacopeas y Formularios.

**Oxidación:** designa la transferencia de electrones entre dos sustancias. Depende de la presencia de oxígeno y es acelerada por la presencia de la luz y de un catalizador.

**Estandarización:** norma que se destina a restringir variables de un proceso por el establecimiento de un conjunto metódico y preciso de condiciones a ser satisfechas.

**Procedimiento:** instrucciones cuya finalidad es documentar y orientar las etapas de un proceso relacionadas con una determinada operación.

**Reacción de óxido-reducción:** envuelve la transferencia de electrones o la alteración de los números de oxidación de las sustancias comprendidas.

**Regresión lineal:** análisis de datos muestrales que evalúa la relación de interferencia de una variable sobre otra, considerando el conjunto de datos.

**Reología:** estudio de las propiedades físicas y deformación de los materiales sobre la influencia de fuerzas externas. Engloba elasticidad, viscosidad y plasticidad.

**Shipping test (prueba de transporte):** prueba que evalúa la estabilidad de un producto frente a diferentes variables durante el transporte: temperatura, vibración, impacto, presión y humedad. Puede ser realizado de forma real o simulada.

**Sineresis:** separación espontánea de un sistema coloidal homogéneo en dos fases (gel y líquido).

**Sinergismo:** interacciones físico-químicas o bioquímicas en las cuales el efecto obtenido por la acción combinada de dos sustancias diferentes es mayor que la suma de los efectos individuales de cada una.

**Tiempo cero:** momento en que es realizado el primer registro de un parámetro analizado. Puede ser establecido inmediatamente después de la fabricación o después de un determinado tiempo (por ejemplo: 24 horas).

**Humedad relativa (UR):** relación entre la presión de vapor de agua en la atmósfera y la presión de vapor saturado en la misma temperatura.

Se consideran cuatro Zonas Climáticas (I a IV) distintas por las características de las condiciones ambientales prevalentes. En esta clasificación, Brasil es considerado perteneciente a la Zona IV, climática caliente (tropical) o Mercado Global. Conforme esta clasificación se considera el valor de la Humedad Relativa para estudios de estabilidad de  $65 \pm 5\%$  UR.

**Viscosidad:** propiedad de un fluido que tiende a oponerse a su flujo cuando se le aplica una fuerza, cuando una capa de fluido en movimiento arrastra consigo a las capas adyacentes.

- ALBERT, L.M.; CHAIA, G.; LAPOS, A.S.; CARVALHO, A.; TREVISAN, C.A.; GOMES, C.R.; MENDES, H.J.; MORAES, O.M.G.; MATTOS, R.C.O.C.; CARVALHO, R.; SIMAS, S.; ALMEIDA, W.F. Manual de Análises Microbiológicas de Cosméticos do INCQS/Fiocruz. Aerosol & Cosméticos (Encarte Técnico), São Paulo, v.60, pp.10-18, 1989.
- ANSMANN A., BAUMÖLLER G., KOESTER J., SALK A B., TESMANN H., WADLE A., Cosmetic O/W Emulsions for New Applications, Information Cosmetic. n.8, 1995. [CATÁLOGO]
- BARTH, H.G. Modern Methods of Particle Size Analysis. New York: ed. John Wiley & Sons, 320, 1984.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 79, de 28 de agosto de 2000. Normas e Procedimentos para Registro de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponible en: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/79\\_2000.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/79_2000.pdf)>. Acceso en: 23 enero 2004.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 335, de 22 de julho de 1999. Normas e Procedimentos para Notificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponible en: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/335\\_99.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/335_99.htm)>. Acceso en: 23 enero 2004.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999. Parâmetros para Controle Microbiológico de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponible en: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/481\\_99.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/481_99.htm)>. Acceso en: 23 enero 2004.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 161, de 11 de setembro de 2001. Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponible en: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/161\\_01rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/161_01rdc.htm)> Acceso en: 23 enero 2004.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Lista de Conservantes Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponible en: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/162\\_01rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/162_01rdc.htm)>. Acceso en: 23 enero 2004.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 346, de 16 de dezembro de 2002. Autorização Especial de Funcionamento de Empresas interessadas em operar a atividade de armazenar mercadorias sob vigilância sanitária em Terminais Aquaviários, Portos Organizados, Aeroportos, Postos de Fronteira e Recintos Alfandegados. Disponible en: <[http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/346\\_02rdc.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/346_02rdc.pdf)>. Acceso en: 23 enero 2004.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria SVS nº 348, de 18 de agosto de 1997. Manual de Boas Práticas de Fabricação e Roteiro de Inspeção para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponible en:<[http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/348\\_97.pdf](http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/348_97.pdf)>. Acceso en: 23 enero 2004.
- COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA. Farmacopéia Brasileira. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

- CONNORS, K.A.; AMIDON, G.L.; KENNON, L. Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists. New York: John Wiley & Sons, pp. 22-31, 1979.
- CTFA Compendium of Cosmetic Ingredient. Methods. Washington: The Cosmetics, Toiletry and Fragrance Association, 1990.
- CTFA Microbiology Guidelines. Washington: The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, 1993.
- DAHMS, G.H., JUNG, A., SEIDEL, H. Predicting Emulsion Stability with Focus on Conductivity Analysis. Cosmetics and Toiletries Manufacture Worldwide. Aston Publishing Group: United Kingdom, pp. 223-228, 2003.
- DONALD E., CADWALLADER - Stability Testing - Its Role in Pre-Formulation and Formulation of Cosmetics Products; Cosmetics & Toiletries, Oak Park, v.104, n.11, pp.87-102, 1989.
- EMBALAGEM celulósica. Embalagem plástica e vidros. Teste de transporte e distribuição. Disponível em: <<http://www.cetea.ital.org.br>>. Acesso em 18 marzo 2004.
- FERRARI, M. Desenvolvimento e Avaliação da Eficácia Fotoprotetora de Emulsões Múltiplas Contendo Metoxicinamato de Etilhexila e Óleo de Andiroba (*Carapa guyanensis*). São Paulo, 142p., 2002. [Tesis de Doctorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP].
- FÖRSTER T.H., SCHAMBIL F., TESMANN H., Emulsification by the Phase Inversion Temperature Method: the role of self-body agents and the influence of oil polarity - International Journal of Cosmetic Science, v. 12, pp. 217-227, 1990.
- GUIA ABC - Controle Microbiológico na Indústria de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes: Associação Brasileira de Cosmetologia, 67p., 1998.
- ICH Harmonized Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products - Q1A (R2), International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, FDA, fev., 2003.
- ICH Q1AR Guideline - Stability Testing of New Drug Substances and Products - Step5, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, FDA, jun., 2001.
- IFSCC - International Federation of the Scientifics of Cosmetics - monografia nº 2, The Fundamental of Stability Testing. Micelle Press: Weymouth, 23p., 1992.
- Monografia nº 3 - An Introduction to Rheology. Micelle Press: Weymouth, 35p., 1997.
  - Monografia nº 4, Introduction to Cosmetic Emulsions and Emulsification. Micelle Press Weymouth, 62p., 1997.
  - Monografia nº 5 - An Introduction to Cosmetic Microbiology. Micelle Press: Wey mouth, 60p, 1999.
- JUNIOR CLARO, N.F. Testes Físico-Químicos Aplicados a Produtos Cosméticos em Estudos de Estabilidade. Workshop - Avaliação da Estabilidade de Produtos cosméticos - Anais do 15a Congresso Brasileiro de Cosmetologia. São Paulo: Associação Brasileira de Cosmetologia, pp.195-204, 2001.

- JURAN, J.M.; GRZYNA, F.M. Controle da Qualidade Handbook. 4.ed. v. VI – Métodos Estatísticos Clássicos Aplicado à Qualidade. São Paulo: Editora Mac Graw Hill – pp. 4-29, 1993.
- JURAN, J.M.; GRZYNA, F.M. Controle da Qualidade Handbook. 4.ed. v. VII – Métodos Especiais de Apoio à Qualidade. São Paulo: Editora Mac Graw Hill – 118p., 1993.
- KIRK-OTHMER. Encyclopedia of Chemical Technology. 4.ed. New York: John Wiley & Sons, 1991. v.21. p. 372-389.
- KNOWLTON, J.; PEARCE, S. Handbook of Cosmetic Science and Technology. Oxford: Elsevier Advanced Technology, pp.435-438, 1993.
- LABA, D. Rheological properties of cosmetics and toiletries. Cosmetic Science and Technology. New York: Marcel Dekker, pp.371-401, 1993.
- LEONARDI, G.R.; CAMPOS, P.M.B.G. Estabilidade de Formulações Cosméticas, International Journal of Pharmaceutical Compounding, São Paulo, v.3, n.4, pp.154-156, 2001.
- MAIA, A.M. Desenvolvimento e Avaliação da Estabilidade de Formulações Cosméticas Contendo Ácido Ascórbico. São Paulo, 117p., 2002 [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo].
- MARTIN M.; RIEGER, Stability Testing of Macroemulsions, Cosmetics & Toiletries, Oak Park, v.106, n.5, pp. 59-69, 1991.
- MARTIN, A. Physical Pharmacy. 4. ed, Philadelphia: Williams & Wilkins, 622p., 1993.
- MARZULLI, F.N.; HOWARD I.M. Dermatotoxicology. 5.ed. Washington: Taylor e Francis, pp.1-13, 1996.
- MEILGAARD, M.; CIVILLE, G.V. ; CARR, B.T. Sensory Evaluation Techniques. Boca Raton: CRC Press, 363p., 1999.
- MENDONÇA, V.L.M. Avaliação da Estabilidade e da Eficácia de Emulsões Solares de Máxima Proteção. São Paulo, 145p., 1997. [Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP].
- MOSKOWITZ, H.R. Consumer Testing and Evaluation of Personal Care Products. Cosmetic Science and Technology. v.14. New York: Marcel Dekker, pp.10-158, 1996.
- NELO, B.B.; SCARMÍNIO I.S.; BRUNS, R.E. Como Fazer Experimentos, Pesquisa e Desenvolvimento na Ciência e na Indústria. Campinas – UNICAMP: Livro Texto, 325p., 2001.
- OLIVEIRA, D.A.G.C. Estudo da Influência de Acondicionamento na Estabilidade de Emulsões Fotoprotetoras. São Paulo, 176p., 2003. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP].
- ORTH, D.C.; MILSTEIN, S.R. Desenvolvimento de Sistemas Preservantes para Cosméticos, Cosmetics & Toiletries (Edição em Português), São Paulo, v.2, n.4, pp 19-25, 1990.
- PAOLO, K.F.de. A Short Textbook of Cosmetology. Augsburg-Germany: Verlag für chemische industrie. H Ziolkowsky GmbH, pp.260-268, 1998.

- PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M.T. Controle Microbiológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos, Correlatos e Cosméticos, Atheneu Editora São Paulo, 309p., 2000.
- PONCE D'LEÓN, L.F. Estudos de Estabilidade de Produtos Cosméticos. *Cosmetics & Toiletries* (Edición en Portugués), São Paulo, v.13, p.54-64, n. 4, 2001.
- POUCHER, W.A. Poucher's Perfumes Cosmetics and Soaps. 9.ed. v.3. London: Chapman & Hall, v.3, pp. 443-460, 620-636, 1991.
- Poucher's Perfumes Cosmetics and Soaps. 9.ed. London: Chapman & Hall. v.3, pp. 443-727, 1993.
- QUACK, J.M., RENG, A., SKRYPZAK, W. Testing the Stability of Cosmetics Emulsions. *Cosmetics & Toiletries*, Oak Park, v. 91, n. 10, pp. 21-38, 1976.
- REBELLO, T., Boas Práticas de Fabricação (GMP), *Cosmetics & Toiletries* (Edición en Portugués), São Paulo, v.2, n.4, pp 52-54, 1990.
- REBELO, T.F. dos S. Análise de Matérias-primas. *Cosmetics & Toiletries* (Edición en Portugués), São Paulo, v.5, n.5, pp.39-43, 1993.
- RENÓ, L.A.C., VELASCO-DE-PAOLA, M.V.R., BEZERRA, A.B., RIBEIRO, M.E. Avaliação da estabilidade de formulações cosméticas de uso veterinário. *Anais do Congresso Nacional de Cosmetologia* 14ª edição, p. 415-431, 2000.
- RIBEIRO, Ana Maria, KHURY, Emiro, GOTTARDI, Danielle. Validação de Testes de Estabilidade para Produtos Cosméticos. *Anais do 10º Encontro Brasileiro de Químicos Cosméticos Congresso Nacional de Cosmetologia*. São Paulo: ABC - Associação Brasileira Cosmetologia, pp.349-375, 1996.
- RIEGER, M. M. *Harry's Cosmetology*. New York: Chemical Publish, pp.889-899, 2000.
- SANTORO, M.I.R.M. *Introdução ao Controle de Qualidade de Medicamentos*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, pp.27-57, 1988.
- SILVERSTEIN, R.M.; CLAYTON, G.B.; MORRIL, T.C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* RJ: Editora Guanabara Koogan, 265p. 1994.
- SIRA, N.C.; FERNÁNDEZ, M.L.C., *Preservación en Cosméticos Pieza Clave de la Calidad*. Caracas: Universidad Central de Venezuela, 296p., 1997.
- UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC., *The United States Pharmacopoeia 24 The National Formulary 19*. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2.569p., 2000.
- VAUGHAN, C.D. *Stability of Emulsions*. IN: *Surfactants in Cosmetics*, 2.ed. Texas: Rieger & Rhein, pp.184-204, 1997.
- VELASCO-DE-PAOLA M. V. R., *Fatores que Influem na Estabilidade dos Produtos Cosméticos*. *Anais do Congresso Nacional de Cosmetologia*. 15ª edição, São Paulo, pp. 205-206, 2001.
- WAGGONER, W. *Clinical Safety and Efficacy Testing of Cosmetics*. *Cosmetic Science and Technology*, v.8, New York: Marcel Dekker, pp.3-5, 1990.



WILLIAMS, D.F.; SCHIMITT, W.H. Chemistry and Technology of the Cosmetics and Toiletries Industry. Glasgow-UK: Blackie Academic & Professional, pp.93-94, 108-109, 182-183, 268-271, 1992.

WITTERN K. P.; ANSMANN, A.; HÜTTINGER, R.; BILLEK, D.; CHARLET, E.; HOENEN, L.; WOLFF, G.; KUCZERA, K.; MOTITSCHKE, L.; QUACK, J.; SEIB, K.; UMBACH, I. Stability Testing of Cosmetic Emulsion. Experiences of a circular test. Cosmetics & Toiletries, Oak Park, v.100, n.10, pp. 33-39, 1985.

**Technical Group Coordinated by the Cosmetics-General Administration**

Josineire Melo Costa Sallum	<i>Gerencia General de Cosméticos/Anvisa</i>
Maria Honório de Linla	<i>Gerencia General de Cosméticos/Anvisa</i>
Rafael Ramos T. de Moura	<i>Gerencia General de Cosméticos/Anvisa</i>
Renata Patrícia A. F. de Araújo	<i>Gerencia General de Cosméticos/Anvisa</i>
Elisabeth Mary Cunha da Silva	<i>Gerencia General de Laboratorios de Salud Pública/Anvisa</i>
Elisabete Pereira dos Santos	<i>Cámara Técnica de Cosméticos/ Anvisa / UFRJ</i>
Martha de Luca	<i>Cámara Técnica de Cosméticos/ Anvisa /UFF</i>
Emiro Khury	<i>Asociación Brasileña de Cosmetología</i>
Idalina M. Salgado Santos	<i>Asociación Brasileña de Cosmetología</i>
Sintia Aguiar Martins	<i>Asociación Brasileña de la Industria de Higiene Personal, Perfumería y Cosméticos</i>
Sonia Yuri Yokoto	<i>Asociación Brasileña de la Industria de Higiene Personal, Perfumería y Cosméticos.</i>
Agradecimiento especial al Grupo de Trabajo de la Asociación Brasileña de Cosmetología responsable por la propuesta inicial que dio origen a esta Guía, y a las colaboradoras en los trabajos de revisión:	
Maria Valéria Robles Velasco	<i>Cámara Técnica de Cosméticos/ Anvisa / FCF / USP</i>
Ana Maria Queiroz Ribeiro da Silva	<i>SEBRAE/PA</i>

**Editora Anvisa**

Endereço: SEPN 515 Bloco B Ed. Ômega  
70.770-502 Brasília-DF  
E-mail: [editora.comin@anvisa.gov.br](mailto:editora.comin@anvisa.gov.br)

[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br)  
Telefone: (61) 448 1000

Brasília, fevereiro de 2005.

