

**ESTUDIO PRELIMINAR DE LA ESTABILIDAD DE UNA EMULSIÓN
COSMÉTICA TIPO “BASE”**

**PAULA ANDREA BERMÚDEZ CARREÑO
CEDULA 1019097947 BOGOTÁ
SARA LUCÍA FLÓREZ BERNAL
CEDULA 1020785995 BOGOTÁ**

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES UDCA

FACULTAD DE CIENCIAS – QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C. JULIO 2019

**ESTUDIO PRELIMINAR DE LA ESTABILIDAD DE UNA EMULSIÓN
COSMÉTICA TIPO “BASE”**

**PAULA ANDREA BERMÚDEZ CARREÑO
SARA LUCÍA FLÓREZ BERNAL**

**DIRECTOR
RONALD ANDRÉS JIMÉNEZ CRUZ
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES UDCA

FACULTAD DE CIENCIAS – QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C. JULIO 2019

**ESTUDIO PRELIMINAR DE LA ESTABILIDAD DE UNA EMULSIÓN
COSMÉTICA TIPO “BASE”**

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR EL TÍTULO DE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

**PAULA ANDREA BERMÚDEZ CARREÑO
AUTORA DE TRABAJO DE GRADO**

**SARA LUCÍA FLÓREZ BERNAL
AUTORA DE TRABAJO DE GRADO**

**RONALD ANDRÉS JIMÉNEZ CRUZ
DIRECTOR DE TRABAJO DE GRADO**

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES UDCA

FACULTAD DE CIENCIAS – QUÍMICA FARMACÉUTICA

BOGOTÁ D.C. JULIO 2019

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar le doy gracias a Dios quien es siempre mi mayor fortaleza en cada momento de mis días, a mi mamá por ser mi mayor orgullo y estar siempre a mi lado con su amor y apoyo incondicional en cada etapa personal y profesional, a mis hermanos Julián y David por darme día a día el aliento necesario para salir a delante, gracias a John Alejandro Ruiz por cada palabra de apoyo en los momentos de dificultad y por cada alegría compartida en los momentos de triunfo, a mis docentes que durante todo el camino me inculcaron conocimientos y valores ético para ser una gran profesional,. Gracias a mi gran amiga, Paula Andrea Bermúdez Carreño por acompañarme en todas las alegrías y tristezas transcurridas en estos años de amistad y por ser mi compañera en este trabajo de grado, y a nuestro director de tesis, Ronald Jiménez por el tiempo y la paciencia dedicada para este trabajo.

Sara Lucía Flórez Bernal

*En primera instancia quiero agradecer a Dios quien me ha dado fuerzas para seguir adelante y continuar en los momentos más difíciles, por acompañarme en cada paso y por permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi formación académica y profesional como Química Farmacéutica. A mis padres por hacer parte de este sueño y ser incondicionales en mi vida, quienes día a día me dieron ánimos y compañía durante toda la carrera. Gracias a la persona que estuvo conmigo en cada momento, por sus consejos y por ser mi compañera de trabajo de grado, mi gran amiga Sara Lucía Flórez Bernal. De igual manera a nuestro tutor Ronald Jiménez por su paciencia, dedicación y experiencia logramos culminar exitosamente este trabajo de grado.
A todos infinitas gracias.*

Paula Andrea Bermúdez Carreño

CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ÍNDICE DE GRÁFICAS

ABREVIATURAS

INTRODUCCIÓN

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
2. JUSTIFICACIÓN	14
3. MARCO TEÓRICO	15
3.1. Cosmético	15
3.1.1. Formas cosméticas.....	15
3.1.2. Clasificación según su funcionalidad.....	15
3.2. Emulsión.....	16
3.3. Estabilidad	17
3.3.1. Estabilidad Cosmética.....	17
3.3.1.1. Tipo de estudios de estabilidad.....	17
3.3.1.2. Factores que influyen en la estabilidad	18
3.3.1.3. Interacciones entre los productos y los envases	19
3.3.1.4. Normatividad colombiana	20
3.3.1.5. Normatividad internacional	21
3.3.1.6. Tipos de estabilidad.....	21
3.3.2. Estudios de Estabilidad Acelerados.....	22
3.3.3. Pruebas de Estabilidad de Corto Plazo y/o Aceleradas	22
3.3.3.1. Condiciones para el desarrollo del estudio:	22
3.3.3.2. Modelo matemático cálculo de vida útil	23
3.3.4. Parámetros para el estudio de estabilidad	23
3.3.4.1. Parámetros organolépticos	23
3.3.4.2. Parámetros fisicoquímicos.....	24
3.3.5. Estabilidad de las emulsiones	24
3.3.5.1. “Creaming” /sedimentación.....	24
3.3.5.2. Floculación:.....	24

3.3.5.3.	Coalescencia:.....	24
3.3.5.4.	Engrosamiento de gotas (Ostwald ripening):	24
3.4.	Documentación de un estudio de estabilidad	25
3.5.	Galeno®.....	26
3.5.1.	Descripción del proyecto.....	27
3.5.2.	Desarrollo del proyecto	27
3.6.	Filtros Solares	29
3.6.1.	Filtros químicos	30
3.6.2.	Los filtros físicos.....	30
3.6.3.	Normatividad	31
3.6.4.	Métodos para evaluar la protección solar	31
3.6.5.	Rotulación de envases y empaques de productos con protector solar	32
3.6.6.	Oxibenzofenona 3	32
3.6.6.1.	Seguridad	34
3.6.6.2.	Funciones.....	34
3.7.	Cámaras y cuartos de estabilidad	34
3.7.1.	¿Qué son?.....	34
3.7.2.	Como están diseñadas	35
3.7.3.	Tipos y referencias de cámaras de estabilidad	35
3.7.3.1.	Cámaras climáticas compactas	35
3.7.3.2.	Cámaras climáticas modulares	35
3.7.3.3.	Cámara climatizada FARFLOW®.....	35
3.7.4.	Mantenimiento, calibración y gestión.....	35
3.8.	Zonas climáticas	36
4.	OBJETIVOS	38
4.1.	General.....	38
4.2.	Específicos.....	38
5.	METODOLOGÍA	39
5.1.	Metodología para dar cumplimiento al objetivo específico 1.....	39
5.1.1.	Análisis organolépticos de la emulsión cosmética tipo “BASE”	40
5.1.2.	Análisis de viscosidad.....	41

5.1.3.	Cuantificación de activos: predicción de vida útil con Software Galeno®	41
5.2.	Metodología para dar cumplimiento al objetivo 2	42
6.	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	44
6.1.	Resultados objetivo específico 1. Etapa de compatibilidad	44
6.1.1.	Resultados de los análisis organolépticos para la etapa de Compatibilidad	44
6.1.2.	Resultados de los análisis de Viscosidad para la etapa Compatibilidad	44
6.1.3.	Resultados de la Degradación de Filtros para la etapa de Compatibilidad	46
6.2.	Resultados objetivo específico 2. Etapa de piloto industrial	47
6.2.1.	Resultados de los análisis organolépticos para la etapa de Piloto Industrial.....	47
6.2.2.	Resultados de los análisis de Viscosidad para la etapa de Piloto Industrial	48
6.2.3.	Resultados de la Degradación de Filtros para la etapa de Piloto Industrial.....	49
6.2.4.	Resultados fisicoquímicos de la etapa de Compatibilidad vs etapa de Piloto Industrial.....	52
6.3.	Resultados obtenidos en software Galeno®	53
6.3.1.	Resultados de regresión	53
6.3.2.	Resultado predictivo	54
7.	CONCLUSIONES	56
8.	RECOMENDACIONES	57
9.	GLOSARIO	58
9.1.	Protocolo de estudio de estabilidad.....	58
9.2.	Muestra	58
9.3.	Patrón de referencia.....	58
9.4.	Fuera de tendencia	58
9.5.	Especificaciones de calidad.....	58
9.6.	Vida útil.....	58
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
11.	ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las formas cosméticas según su funcionalidad	15
Tabla 2. Clasificación de las alteraciones que influyen en la estabilidad.....	19
Tabla 3. Descripción del proyecto GALENO®	27
Tabla 4. Descripción general de cada uno de los módulos y su función principal.....	28
Tabla 5. Sustancias más habituales empleadas en los filtros solares.....	29
Tabla 6. Características fisicoquímicas de la Oxibenzofenona 3	33
Tabla 7. Especificaciones técnicas de la emulsión cosmética tipo Base	39
Tabla 8. Parámetros a evaluar en Etapa de Compatibilidad	40
Tabla 9. Parámetros a evaluar en Etapa de Piloto industrial	43
Tabla 10. Resultados de los análisis organolépticos para la etapa de Compatibilidad.....	44
Tabla 11. Resultados de los análisis de Viscosidad para la etapa Compatibilidad.....	44
Tabla 12. Resultados de la Degradación de Filtros para la etapa de Compatibilidad	46
Tabla 13. Resultados de los análisis organolépticos para la etapa de Piloto Industrial.....	47
Tabla 14. Resultados de los análisis de Viscosidad para la etapa de Piloto Industrial.....	48
Tabla 15. Resultados de la Degradación de Filtros para la etapa de Piloto Industrial	49
Tabla 16. Resultados fisicoquímicos de la etapa de Compatibilidad vs etapa de Piloto Industrial.....	52

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Mecanismos que contribuyen a la inestabilidad de las emulsiones	25
Ilustración 2. Estructura química de la benzofenona (PubChem, s.f.).....	33
Ilustración 3. Zonas climáticas.....	36

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Resultados de viscosidad en etapa de compatibilidad.....	45
Gráfica 2. Resultados de cuantificación de filtros en etapa de compatibilidad.....	46
Gráfica 3. Resultados viscosidad etapa Piloto industrial.....	48

Gráfica 4. Resultados cuantificación de filtros etapa de piloto industrial	50
Gráfica 5. Gráfica de regresión	53
Gráfica 6. Gráfica predictiva	54

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Portada del informe de GALENO	61
Anexo 2. Condiciones de temperatura	62
Anexo 3. Etapas de toma de muestras	63
Anexo 4. Datos del estudio	64
Anexo 5. Porcentaje de degradación	65
Anexo 6. Predicción de TVU	66
Anexo 7. Gráfica de regresión.....	67
Anexo 8. Gráfica predictiva	68
Anexo 9. Protocolo de Estabilidad para la Etapa de Compatibilidad	69
Anexo 10. Protocolo de Estabilidad para la Etapa de Piloto Industrial	71
Anexo 11. Especificaciones técnicas del producto	73
Anexo 12. Especificaciones técnicas del producto	75
Anexo 13. Informe de Estabilidad.....	77

ABREVIATURAS

- cP: Centipoise
- FDA: Food and Drug Administration
- GAMP: Good Automated Manufacturing Practice
- HPLC: High performance liquid chromatography
- HR: Humedad Relativa
- I&D: Innovacion y desarrollo
- TVU: Tiempo de Vida Útil
- UVA: Rayos Ultravioleta A de onda larga
- UVB: Rayos Ultravioleta B de onda corta

INTRODUCCIÓN

Los productos cosméticos, son utilizados para limpiar, perfumar, modificar y/o proteger el cuerpo humano, su gran mayoría, actúan sobre la piel. Para esto, existen diferentes tipos de cosméticos, como lo son los perfumes, los labiales, los desodorantes y/o antitranspirantes, las emulsiones cosméticas, entre otros. (Comunidad Andina, 2012)

Para el cuidado de la piel, los productos cosméticos más utilizados son las emulsiones cosméticas (cremas y bases), ya que cumplen con la definición de un cosmético al modificar y proteger la piel de las personas, en algunos casos, su protección es a través de filtros solares. Los filtros solares son elaborados con actúan principalmente de dos formas, puede ser reflejando la radiación de los rayos del sol o absorbiéndolos, y dependiendo de su composición se pueden clasificar en filtros físicos y filtros químicos. (E. DURO MOTA, 2003)

Para garantizar que los beneficios de una emulsión cosmética, en este caso una base cosmética, que tiene las propiedades de cuidar, hidratar y proteger la piel con filtros solares, no cambien drásticamente a medida del tiempo, se le debe realizar estudios de estabilidad, para demostrar mediante datos cuali y cuantitativos, que la base cumple con su finalidad.

En general, a todos los productos cosméticos se les debe realizar un estudio de estabilidad, pero aún más a las emulsiones cosméticas, debido a que este tipo de cosméticos suelen presentar cambios durante su almacenamiento ya que son formulaciones heterodispersas que tienden a presentar inconvenientes respecto a su estabilidad, por lo cual se debe tener un seguimiento en los estudios de estabilidad para identificar en qué etapa el producto puede incumplir con su propósito. (Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006)

Los estudios de estabilidad permiten estimar un aproximado de tiempo de vida útil a través de las posibles reacciones o interacciones de los componentes mediante cambios físicos y/o químicos que pueda tener la formulación mediante diferentes factores de estrés como lo pueden ser el calor, humedad, vibración, luz, degradación de activos, entre otros. (Programa de Calidad para el Sector Cosméticos – Safe+)

La importancia de los estudios de estabilidad en la industria cosmética en sus diferentes etapas de estudio (diseño, compatibilidad, piloto industrial y lote de venta), permiten definir los posibles ajustes en las formulaciones, los posibles cambios cuali y cuantitativos para

definir o modificar, no solo las especificaciones de calidad correspondientes al producto, sino otros factores como lo son el sistema y material de envase.

Por medio de los resultados obtenidos durante los estudios en las etapas de estabilidad, se puede establecer o predecir el TVU de un producto cosmético. Además se puede contar con la ayuda de diferentes programas que calculen, internamente, los resultados de degradación de ingredientes activos (cuando aplique) para obtener una mejor predicción del Tiempo de Vida Útil.

El programa GALENO®, es un software diseñado para establecer el TVU de productos farmacéuticos y cosméticos, a través de técnicas analíticas. Éste software busca, a través de un programa de estabilidades, predecir en un periodo corto de tiempo, contando con los resultados obtenidos de la degradación de filtros en las etapas de estudio de estabilidad, el tiempo aproximado de Vida Útil de un producto. (Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas)

Este trabajo tiene como objetivo principal estudiar la estabilidad de una emulsión cosmética tipo “BASE” a través de diferentes ensayos organolépticos y fisicoquímicos que indiquen los diferentes resultados con los que se pueda evidenciar y evaluar el comportamiento del producto y en conjunto con el programa GALENO®, confirmar el Tiempo de Vida Útil.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La industria cosmética durante el diseño y desarrollo de un producto debe tener en cuenta las etapas de estudios de estabilidad para garantizar la integridad, funcionalidad y apariencia del producto, con el fin de confirmar su seguridad, calidad y eficacia a través del tiempo de vida útil. (Safe+, 2018).

Para los diferentes tipos de productos cosméticos (para la piel, área de los ojos, para labios etc), los estudios de estabilidad permiten establecer el tiempo de vida útil a través de reacciones y posibles cambios ya sean físicos, químicos, organolépticos y microbiológicos que pueden tener los componentes de la formulación mediante los efectos de calor, humedad, vibración luz, degradación de activos, preservantes, análisis microbiológicos, entre otros. (Safe+, 2018).

La importancia de los estudios de estabilidad en la industria cosmética en sus diferentes etapas de estudio, permiten orientar el desarrollo de las formulaciones los posibles cambios cualicuantitativos y sistemas de envase, suministrando información útil para poder definir las condiciones de tiempo y temperatura y poder estimar la vida útil del producto. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018)

Dichos estudios permiten definir los posibles ajustes requeridos en la formulación, seleccionando el tipo de envase adecuado, definiendo las especificaciones de calidad, las condiciones de uso, más adecuadas para garantizar la seguridad, funcionalidad y apariencia del producto a lo largo de toda la vida útil, garantizando que cumpla con las expectativas del consumidor. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018)

Para todas las formas cosméticas se deben seguir los análisis fisicoquímicos y estudio de la vida útil, desarrollados durante el estudio de estabilidad, en especial a las emulsiones y suspensiones cosméticas, ya que este tipo de productos cosméticos pueden presentar cambios durante el desarrollo de su diseño debido a que son heterodispersos y tienden a presentar inconvenientes en su estabilidad, por lo que se debe tener un seguimiento en los estudios de estabilidad para que cumplan con las proclamas del producto. (Aulton, 2004)

En la estabilidad de las emulsiones se puede presentar cuatro mecanismos de inestabilidad diferentes: creaming/ sedimentación, floculación, coalescencia y fenómeno de Ostwald. (I. Aranberri, 2006)

Dicho lo anterior, se toma la emulsión cosmética tipo BASE, la cual es una base que protege el estado de la piel, debido que en su formulación incluyen filtros solares que permiten su protección, además, cuenta con una buena aplicación, fluidez y uniformidad, pero puede presentar inestabilidad debido a su forma cosmética.

Mencionando lo anterior surge la idea de identificar en qué etapa del estudio de estabilidad se puede presentar la inestabilidad de la emulsión cosmética, teniendo en cuenta los diferentes ensayos fisicoquímicos y parámetros establecidos para este producto “BASE”, los cuales se realizaron según los análisis fisicoquímicos correspondientes al laboratorio de estabilidad de la compañía a la cual hacemos parte, con el apoyo del laboratorio de análisis químico con el equipo de HPLC para la cuantificación de filtros.

2. JUSTIFICACIÓN

El crecimiento de las ventas de cosméticos en Colombia ha aumentado los últimos años, según las estadísticas observadas en el “Informe de análisis del sector cosmético proporcionado por el DANE (2018)” entre los principales productos del sector cosmético y aseo en Colombia de mayor contribución en el PIB para el año 2016 con un 15% dentro de los productos cosméticos se destaca el maquillaje, por esto, es importante estudiar y predecir el tiempo de vida útil de los cosméticos. (Zapata, 2018)

Una emulsión es una dispersión inestable de dos líquidos inmiscibles, denominadas fase dispersa o interna y la otra, fase continúa o externa. Además debe contener un tercer componente, un emulsionante, el cual es una sustancia que facilita la formación de la emulsión disminuyendo la tensión interfacial entre la fase oleosa y la fase acuosa permitiendo aportar una cierta estabilidad física durante un tiempo, dependiendo de la composición, características de procesado y condiciones externas durante el envejecimiento. (Muños, Alfaro, & Zapata, 2007)

Para la realización de éste trabajo, se tendrán en cuenta las diferentes etapas de estudio del producto: la Compatibilidad y Piloto Industrial, para identificar en qué etapa es crítica la estabilidad de la emulsión cosmética tipo “BASE”, debido a que dichas etapas son fundamentales en el desarrollo del producto.

Por lo cual, este trabajo propone aplicar los conocimientos fisicoquímicos y demás herramientas adquiridas durante la formación profesional como Químicas Farmacéuticas y de esta manera realizar éste estudio preliminar y poder justificar si la emulsión Cosmética tipo “BASE” cumple o no con las proclamas del producto y si se mantiene estable en estas dos etapas de estudio.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Cosmético

Un producto cosmético es toda sustancia o formulación de aplicación local, que va a ser usada en las diversas partes superficiales del cuerpo humano: epidermis, sistema piloso y capilar, uñas, labios y órganos genitales externos, en los dientes y las mucosas bucales, con el fin de limpiarlos, perfumarlos, modificar su aspecto y protegerlos o mantenerlos en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales. (Salud, 2015)

3.1.1. Formas cosméticas

Presentación de un producto, es decir la morfología en función de los excipientes y aditivos añadidos. (Fraga, 2012)

3.1.2. Clasificación según su funcionalidad

En la tabla 1. Se puede apreciar cómo se pueden clasificar las formas cosméticas según la funcionalidad.

Tabla 1. Clasificación de las formas cosméticas según su funcionalidad

Clasificación según su funcionalidad		
Clasificación	Función	Ejemplo
Higiénicos	Son aquellos destinados a eliminar de la superficie impurezas por disolución y/o arrastre.	jabones alcalinos o ácidos, cosméticos detergentes, desodorantes, dentífricos, etc.
Decorativos	Son aquellos que, mediante recursos de color y opacidad, permiten disimular imperfecciones y exaltar la belleza humana.	Esmalte de uñas, maquillaje de rostro y ojos, tinturas capilares, etc.
Protectores o de conservación	Cosméticos destinados a mantener los caracteres cutáneos que definen la eudermia.	Antisolares, lubricantes emolientes humectantes.
(GLOBAL, 2016)		

3.2. Emulsión

Una emulsión es una dispersión termodinámicamente inestable de dos o más líquidos inmiscibles o parcialmente miscibles. Los diámetros de las gotas líquidas que se encuentran dispersas se encuentran en el rango de 0.1 y 20 μm . Sin embargo, así se traten de dispersiones termodinámicamente inestables, las emulsiones pueden convertirse en cinéticamente estables debido a la presencia de agentes tensioactivos que presentan la capacidad de absorción en las superficies de las gotas. En la mayoría de las emulsiones una de las fases es acuosa y la otra oleosa. (Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006)

Los principales componentes de una emulsión se nombrarán a continuación, el porcentaje en la formulación de cada uno de ellos dependerá del tipo de emulsión que se desea y su funcionalidad:

- Fase oleosa (grasas o aceites): influyen en las características organolépticas y físicas de las emulsiones.
- Fase acuosa (agua)
- Agentes espesantes y agentes gelificantes: tienen la propiedad de modificar la viscosidad de la emulsión
- Agentes tensioactivos: tienen la capacidad de absorción en las superficies de las gotas de agua y aceite, “rompiendo” la tensión superficial de dichas gotas y permitiendo una homogenización entre ellas. (Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006)

En las emulsiones con el aceite como fase dispersa son llamadas emulsiones de aceite en agua (oil-in-water, o/w) y las emulsiones con agua como fase dispersa se conocen como emulsiones de agua en aceite (water-in-oil, w/o). (Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006)

Para la elaboración de una emulsión, se debe tener muy en cuenta el Balance Hidrofílico - Lipofílico (HLB), que es la estimación aproximada de la atracción que existe entre la fase acuosa y la fase oleosa. Este valor es asignado a los agentes emulsificantes por su polaridad relativa.

En la siguiente tabla se puede observar el valor de HLB y el uso asignada para el tipo de emulsión.

HLB	USOS
2-3	Agentes antiespumantes
3-6	Agentes emulsificantes (agua en aceite)
7-9	Agentes humectante y de esparcimiento
8-16	Agentes emulsificantes (aceite en agua)
13-15	Detergente

3.3. Estabilidad

Propiedad que tiene un producto cosmético de mantener sus especificaciones de calidad dentro del rango establecido por el fabricante, durante el tiempo de vida útil asignado y en un material de envase determinado. (Ministerio de Protección Social Republica de Colombia, 2013)

3.3.1. Estabilidad Cosmética

La estabilidad de los productos cosméticos proporciona información que indica el grado de estabilidad relativa de un producto en las diferentes condiciones a las que pueda estar sometido desde su fabricación hasta su expiración. Dicha estabilidad es relativa, debido a que varía con el tiempo y en función de diferentes factores que aceleran o retardan alteraciones en los parámetros del producto. Dichas modificaciones pueden ser motivo para rechazar el producto.

Los estudios de la estabilidad de los productos cosméticos contribuyen para:

- ✓ Orientar el desarrollo de la formulación y del material de acondicionamiento adecuado y seleccionado.
- ✓ Proporcionar ayuda para la mejora de las formulaciones.
- ✓ Auxiliar en el monitoreo de la estabilidad organoléptica, fisicoquímica y microbiológica, y de esta manera aportando información sobre la confiabilidad y seguridad de los productos. (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA, 2005)

3.3.1.1. Tipo de estudios de estabilidad

- a. **Diseño:** En esta etapa ingresan 4 fórmulas de un producto, éstas se colocan a unas condiciones de 4°C, 30°C, 40°C y 50°C para orientar el desarrollo del producto, suministrando información precisa sobre las características de éste, y almacenamiento del mismo. A través de este estudio, se determina cuál fórmula presenta una mejor estabilidad para seguir con las otras etapas de estudio de estabilidad.
- b. **Compatibilidad:** En esta etapa se ingresa la fórmula seleccionada en la anterior etapa de estudio de estabilidad, bajo las condiciones de 4°C, 30°C y 40°C. El objetivo principal de esta etapa es evaluar las posibles interacciones entre la formulación y el material de envase primario para determinar si las características del producto se mantienen dentro de las especificaciones planteadas en la etapa de diseño sin alterar su funcionalidad. Es elaborado a escala laboratorio.

- c. **Piloto Industrial:** En esta etapa la fórmula estudiada anteriormente es sometida a una única condición de 40°C (estabilidad acelerada), con el material de envase primario y materiales de acondicionamiento. Es fabricado bajo condiciones industriales reales, permitiendo determinar costos y margen de utilidad para la siguiente etapa de estudio de estabilidad, debido a que en esta etapa se fabrica el 10% de producto del Lote de Venta.
- d. **Lote de Venta:** En esta última etapa de estudio, se maneja una única temperatura de 30°C (estabilidad natural), permitiendo determinar las variables críticas del proceso de manufactura, se realiza en condiciones reales de comercialización. (Programa de Calidad para el Sector Cosméticos – Safe+, s.f.)

3.3.1.2. Factores que influyen en la estabilidad

Cada componente, ya sea activo o no, puede afectar la estabilidad de un producto. Diferentes variables que estén relacionadas a la formulación, al proceso de fabricación, al material de envase y a las condiciones ambientales pueden influenciar en la estabilidad del producto. De acuerdo al 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.

Entre las alteraciones extrínsecas, podemos encontrar los siguientes factores:

- Temperatura: altas o bajas pueden afectar el proceso de fabricación, almacenamiento y transporte.
- Humedad: es un factor que afecta principalmente a las formas cosméticas solidas, provocando alteración en general.
- Luz y oxígeno: estas condiciones pueden generar reacciones de óxido- reducción y/o formación de radicales libres en la formulación.

Entre las alteraciones intrínsecas, podemos encontrar los siguientes factores:

- Reacción de óxido- reducción: puede generar alteraciones en los ingredientes activos de la formulación, características organolépticas y físicas propias del producto.
- Reacción de Hidrólisis: cuando los átomos de agua se dividen y forman uniones con otros componentes de la formulación, causando alguna alteración para el producto.

Este tipo de reacciones se presentan en formulaciones en las que el contenido de agua es el más elevado.

Tabla 2. Clasificación de las alteraciones que influyen en la estabilidad

Clasificación de las alteraciones que influyen en la estabilidad			
<p>Factores extrínsecos Se refieren a factores externos a los cuales el producto está expuesto.</p>	Tiempo	Temperatura	Humedad
	El envejecimiento del producto puede llevar a alteraciones en las características organolépticas y fisicoquímicas.	Temperaturas elevadas aceleran reacciones físico-químicas y químicas, ocasionando alteraciones en: viscosidad, aspecto, color y olor del producto.	Pueden ocurrir alteraciones en el aspecto físico del producto perdiendo su consistencia inicial, modificando su volumen o generando contaminación microbiana.
<p>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.</p>	Incompatibilidad física		Incompatibilidad química
	Ocurren alteraciones, en el aspecto físico de la formulación, observadas por: precipitación, separación de fases, cristalización, formación de grietas, entre otras.		Interacción entre ingredientes de la formulación y el material de envase: 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.

(Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA, 2005)

3.3.1.3. Interacciones entre los productos y los envases

Los productos para la evaluación de los estudios de estabilidad deberán encontrarse acondicionados en un frasco de vidrio que sea neutro, transparente, con tapa de esta manera que garantice un buen cierre evitando la pérdida de gases o vapor para el medio. La cantidad de producto debe ser suficiente para los ensayos necesarios.

Si existe una incompatibilidad conocida entre los componentes de la formulación y el material del envase (vidrio), el formulador deberá seleccionar otro material de acondicionamiento.

El empleo de otros tipos de materiales queda a criterio del formulador, dependiendo de sus conocimientos de la formulación y los materiales de acondicionamiento. Se deberá evitar la incorporación de aire en el producto, durante el envasado en el recipiente de prueba. Se tendrá en cuenta no completar el volumen total del recipiente permitiendo un espacio vacío de aproximadamente un tercio de la capacidad del frasco para posibles intercambios gaseosos. (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA, 2005)

3.3.1.4. Normatividad colombiana

- **Decisión 516 del 15 de marzo de 2012- Comisión de la Comunidad Andina. Sobre Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos**

El comercio de productos cosméticos en Colombia está regulado por una norma supranacional de la Comunidad Andina CAN- a través de la Decisión 516 la cual establece la armonización de legislaciones en materia de productos cosméticos en los países miembros. Con la Decisión 516 de la CAN, en Colombia se armonizan las legislaciones en materia de productos cosméticos, y, de hecho, no sólo se armoniza, sino que es, la regulación por excelencia sobre la comercialización de productos cosméticos.

- **Resolución 797 Reglamento de la Decisión 516 sobre Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Cosméticos**

Establece las condiciones sobre control y vigilancia sanitaria de productos cosméticos

- **Resolución 1418 Adiciones a la Resolución 797 – Límites de contenido microbiológico de productos cosméticos**

Establece los límites de contenido microbiológico de productos cosméticos, modificada por la Resolución 1482 de la CAN.

- **La Resolución 3132 de agosto de 1998**

Por la cual se reglamentan las normas sobre protectores solares.

➤ **La Resolución 3773 de noviembre de 2004**

Por la cual se adopta la Guía de capacidad para la fabricación de productos cosméticos.

➤ **La Resolución 3774 de 2004.**

Adopta la norma técnica armonizada de buenas prácticas de manufactura cosmética y su Guía.

➤ **GTC 215 – Guía sobre pruebas de estabilidad. Cosméticos y productos de higiene doméstica.**

Esta guía proporciona recomendaciones generales para predecir la estabilidad de un producto cosmético y de higiene doméstica. No comprende las etapas de prediseño del producto. (ONUD, 2015)

3.3.1.5. Normatividad internacional

➤ **ISO / TR 18811: 2018 Cosméticos - Directrices sobre las pruebas de estabilidad de productos cosméticos.**

Ofrece pautas para las pruebas de estabilidad de productos cosméticos. Revisa las referencias bibliográficas fácilmente disponibles que proporcionan un recurso para la evaluación de la estabilidad de los productos cosméticos. (Programa de Calidad para el Sector Cosméticos – Safe+, s.f.)

➤ **International Conference on Harmonization (ICH) – Guidance for Industry: Q1E Evaluation of Stability Data**

Este documento amplía la guía principal explicando las posibles situaciones en las que la extrapolación de los períodos de reevaluación / vida útil más allá de los datos en tiempo real puede ser apropiada. Además, proporciona ejemplos de enfoques estadísticos para el análisis de datos de estabilidad. (Programa de Calidad para el Sector Cosméticos – Safe+, s.f.)

3.3.1.6. Tipos de estabilidad

- **Física:** Deben ser conservadas las propiedades físicas originales del producto como aspecto, color, olor, uniformidad, entre otras.

- **Química:** Deben ser mantenidos dentro de los límites especificados para la integridad de la estructura química, el contenido de ingredientes y otros parámetros.
- **Microbiológica:** 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.

3.3.2. Estudios de Estabilidad Acelerados

Son estudios destinados a aumentar la velocidad de degradación química y la modificación física de una sustancia, usando condiciones forzadas de almacenamiento ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) HR, con el propósito de monitorear las reacciones de degradación a prever o plazo de validez en las condiciones normales de almacenamiento. (Ministerio de Protección Social Republica de Colombia, 2013)

Se realiza en un producto con una fórmula cuali-cuantitativa definida, en donde dicha fórmula ha sido elegida generalmente en la estabilidad preliminar, siguiendo un procedimiento de manufactura previamente establecido y utilizando un envase determinado.

Este estudio se realiza, con el fin de verificar las especificaciones de calidad, ajustar los procesos de fabricación en caso de que sea necesario y asignar la vida útil del producto.

3.3.3. Pruebas de Estabilidad de Corto Plazo y/o Aceleradas

Tiene como objetivo auxiliar y orientar en la elección de las formulaciones.

3.3.3.1. Condiciones para el desarrollo del estudio:

- Duración de estudio: 3 meses como mínimo.
- Número de lotes del estudio: Dos o tres, de acuerdo con la legislación vigente (Resolución 2514 de 1995, Julio 11, por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos) identificados apropiadamente.
- Tiempos de muestreo: Al tiempo cero (0), al mes (1), a los dos (2) meses y a los tres (3) meses.
- Muestras totales por lote: Se tomarán las muestras necesarias, según la presentación comercial para realizar los análisis correspondientes a cada tiempo indicado.
- Temperatura del estudio: 40°C .
- Porcentaje de humedad relativa: Mayor o igual al 75%

- g) Presentaciones comerciales: Los estudios deberán realizarse en los mismos envases y empaques en que se comercializará el producto se especificarán con claridad y el material de los mismos y/o tipo.

Se debe presentar el protocolo correspondiente del producto, de acuerdo a los criterios del solicitante para el estudio de estabilidad. Debe contener los correspondientes análisis organolépticos y fisicoquímicos y sus respectivas especificaciones para cada ensayo a evaluar. (Ministerio de Protección Social Republica de Colombia, 2013)

3.3.3.2. Modelo matemático cálculo de vida útil

Ecuación de Arrhenius

Esta ecuación se usa para predecir la estabilidad de un producto a temperatura ambiente a partir de datos que se obtienen a altas temperaturas (base de los estudios acelerados de estabilidad).

$$k = A \cdot e^{-\left(\frac{E_a}{R \cdot T}\right)}$$

Tomando logaritmos

$$\ln K = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

A= Factor de frecuencia constante

Ea: Energía de activación

R= Cte de los gases

T= Temperatura en grados kelvin

(Florez, s.f.)

3.3.4. Parámetros para el estudio de 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 que son utilizados en la formulación. De manera general, se evalúan:

3.3.4.1. Parámetros organolépticos

Son aquellas características de las sustancias y productos que son perceptibles por los diferentes sentidos: aspecto, color, olor y sabor es decir refiriéndose al aspecto sensorial.

Las características organolépticas determinan los parámetros de aceptación del producto, que son las primeras que percibe el consumidor. (Safe+, 2018)

3.3.4.2. Parámetros fisicoquímicos

Permiten estudiar el comportamiento y/o las alteraciones en la estructura de la formulación que no son comúnmente perceptibles a simple vista y son requeridos métodos, equipos y/o instrumentos de medición para poder determinarlas. Estos análisis pueden indicar problemas de estabilidad entre los ingredientes o resultado del proceso de fabricación. Se encuentran entre ellos: Valor de pH, viscosidad, densidad (Safe+, 2018). (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA, 2005)

3.3.5. Estabilidad de las emulsiones

El proceso de ruptura de las emulsiones puede ocurrir mediante cuatro mecanismos de inestabilidad diferentes en la ilustración 1 se puede observar una representación gráfica de cada uno de estos procesos en donde la sedimentación y el “creaming” o flotación son procesos similares. (Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006)

3.3.5.1. “Creaming” /sedimentación: Es el proceso causado por la acción de la gravedad produciendo un gradiente vertical de concentración de las gotas sin variar la distribución del tamaño de las mismas. Para las emulsiones de tipo o/w, las gotas de aceite son menos densas que la fase continua y acuosa y por consiguiente ocurre el “creaming”. (Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006)

3.3.5.2. Floculación: Es la adhesión de las gotas sin fusionarse en donde no existe una variación en la distribución de tamaño de gotas. Este proceso está controlado por un equilibrio global entre las fuerzas de atracción electrostáticas de van der Waals, y repulsivas de tipo estéricas. (Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006).

3.3.5.3. Coalescencia: Es la fusión de las gotas y de esta manera crear unas gotas más grandes con la eliminación de la interfase líquido/líquido. Dicho cambio irreversible requeriría un aporte extra de energía para restablecer la distribución de tamaño de partícula original. (Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006)

3.3.5.4. Engrosamiento de gotas (Ostwald ripening): Se debe al crecimiento de las gotas más grandes gracias a las más pequeñas hasta que éstas últimas prácticamente desaparecen. (Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006)

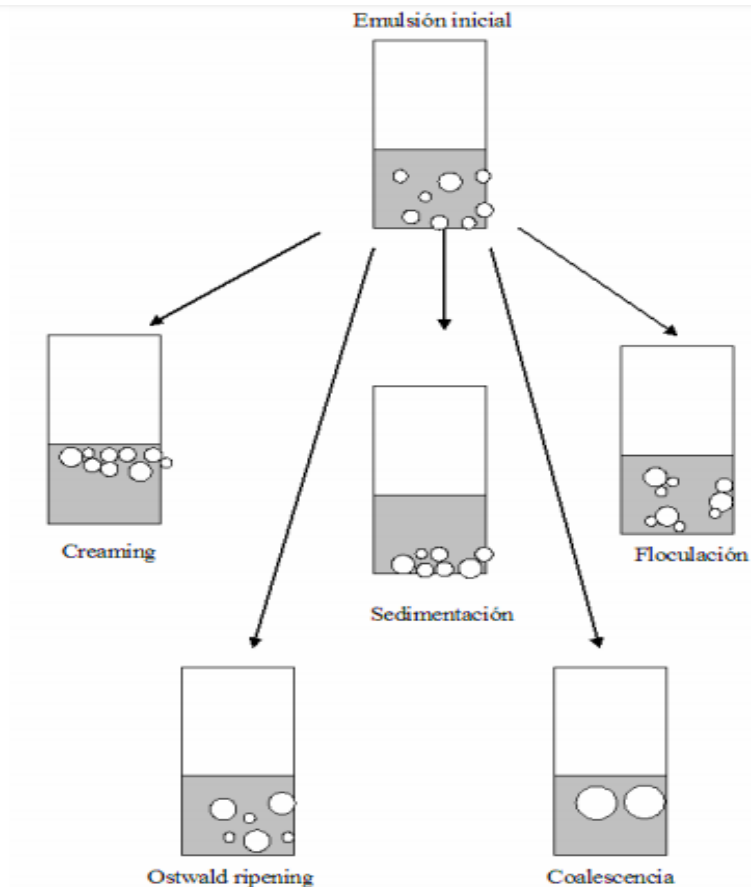


Ilustración 1. Mecanismos que contribuyen a la inestabilidad de las emulsiones

(Aranberri, Binks, Clint, & Fletcher, 2006)

3.4.Documentación de un estudio de estabilidad

Para el desarrollo de un estudio de estabilidad se deben contar con los siguientes documentos que permitan tener la información clara y precisa sobre el producto evaluado.

- **Protocolo de estabilidad:** Documento que describe el procedimiento a seguir para desarrollar un estudio de estabilidad definido, en éste debe estar toda la información correspondiente al producto, nombre, número de lotes ingresados a estudio de estabilidad, categoría, fórmula, orden de producción, entre otros, también debe estar explícito la duración del estudio, las condiciones a las cuales va a ser sometido el

producto, la frecuencia de análisis, los materiales en envase y empaque del producto (si corresponde), el motivo por el cuál se esta realizando el estudio de estabilidad.

- **Especificaciones del producto:** En este documento debe aclararse los análisis que se le realizan al producto en todos los tiempos de control, es decir, debe estar establecido los ensayo físicos, químicos, microbiológicos con sus respectivas especificaciones y metodologías establecidas por el laboratorio y los criterios de aceptación de cada uno de ellos.
- **Informe de fin de estabilidad:** Documento final que describe los resultados obtenidos durante el/ los estudios de estabilidad, comparando lotes (cuando aplique) y brindando todos los datos obtenidos en cada uno de los ensayos y análisis correspondientes. En este documento debe estar toda la información mencionada en los puntos anteriores como lo son: nombre del producto, etapa de estabilidad evaluada, condiciones a las cuales fue sometido el producto, las características de cada uno de los lotes, descripción del material de envase y empaque (si aplica), objetivo del estudio, resultados de todos los tiempos y análisis, graficas indicativas de resultados cuantitativos, análisis de resultados, conclusiones del estudio de estabilidad y por último, el nombre y firma de quien realiza el informe, quien revisa y quien lo aprueba.
- **Validación de la metodología analítica:** Corresponde a cada una de las metodologías que se van a utilizar para el desarrollo de las pruebas en los estudios de estabilidad, estos documentos deben estar validado por el laboratorio fabricante del producto o según lo indicado en las farmacopeas utilizadas a nivel industrial. Se debe establecer con toda claridad la especificidad, selectividad, precisión y exactitud del método.
(Ministerio de Protección Social Republica de Colombia, 2013)

3.5.Galeno®

Software utilizado para predecir el tiempo de vida útil de un producto cosmético que cuente en su formulación con filtros, al utilizar la degradación de dichos filtros como datos únicos para establecer la duración del producto. (Safe+, 2018)

Desarrollado en el centro de investigaciones para el desarrollo (CID), de la Universidad Nacional de Colombia ,por el grupo de investigacion en economia , politicas publicas y ciudadania, en dnde se realizo una investigacion de la evaluacion de impactos de proyedtos Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de presentación proyecto de grado

de investigación y desarrollo e innovación financiados por colciencias en el periodo 1999-2005. (Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas)

3.5.1. Descripción del proyecto

Tabla 3. Descripción del proyecto GALENO®

Título	Galeno
Investigador principal	Pedro Nel Walteros Sarmiento
Periodo de ejecución	Fecha Inicio 25/02/2003. Fecha Acta Liquidación 12/04/2005
Entidad ejecutora	Tecnyca Limitada
Programa	Electrónica

(Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas)

3.5.2. Desarrollo del proyecto

Tecnyca Ltda. es una organización, con sedes en Colombia y Chile, la cual está dedicada a la innovación en software y a la asesoría en sistemas de información de las industrias tanto farmacéutica, cosmética, veterinaria, alimenticia, de productos biológicos y dispositivos de uso médico. Su enfoque consiste en brindar soluciones orientadas a poder generar diferentes soluciones informáticas que respondan a los últimos hallazgos y normatividad vigente en el sector farmacéutico y cosmético.

De esta manera surgió la necesidad de generar este software que permitiera predecir el TVU de los productos a través de un módulo de estabilidades en donde dicha predicción se debe hacer de manera eficiente y precisa a través de controles y cálculos estadísticos rigurosos.

El desarrollo del software se dio a partir de 4 grandes fases:

1. Análisis
2. Diseño y programación
3. Validación y presentación
4. Reproducción.

En la primera fase de análisis se requirieron de asesores científicos del producto, 2 químicos farmacéuticos y 2 programadores, quienes junto con el equipo de trabajo de Tecnyca limitada incluyeron conceptos técnicos, requerimientos de ley y todos los procedimientos requeridos para su manejo. (Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas)

Después de la fase analítica, se procedió a realizar el diseño y la programación, **fase II**, en la

cual se estableció los requisitos y se generó las diferentes relaciones y consultas que conforman la base de datos del programa. La **fase de validación y presentación**, consistió en las pruebas y ajustes, la elaboración de manuales de operación y el diseño y producción del medio de entrega, para culminar con los procesos que facilitarían la fase de reproducción. (Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas)

El desarrollo del software en definitiva se llevó a cabo a través de 6 módulos, cada uno de ellos independiente pero interrelacionados entre sí.

Tabla 4. Descripción general de cada uno de los módulos y su función principal

No.	Modulo	Funcionalidad
1	Estabilidades.	Predicción de vida útil del producto
2	Control estadístico del proceso	Herramienta de cálculo para diferentes análisis estadísticos utilizados en los procesos de fabricación de medicamentos: cartas de control en proceso, análisis de varianza, pruebas de significación entre otras
3	Mantenimiento y calificaciones	Validación de servicios de apoyo crítico como son el agua purificada, sistemas de ventilación y aire acondicionado, suministro de gases y aire comprimido
4	Administración de laboratorios de control de calidad	Manejo de toda la información de resultados de análisis de manera electrónica. Almacenamiento ordenado de cada uno de los resultados de las diferentes pruebas efectuadas para cada producto
5	Documentación	Administrar el sistema de documentación. Incluye organización y jerarquización de los diferentes documentos, generación de códigos, control de distribución, cambios y actualizaciones, control de documentos confidenciales y registros de capacitación en procedimientos.
6	Auditorias de calidad	Programa para realización de

		auditorías. Registro y seguimiento de acciones correctivas y resultado de auditorías efectuadas
--	--	---

(Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas)

Para el desarrollo de los anteriores módulos nombrados, se debían cumplir una serie de condiciones básicas como el ajuste a las normas para la validación de sistemas computarizados, Good Automated Manufacturing Practice (GAMP) y los requerimientos de la Food and Drug Administration (FDA). (Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas)

Dichos módulos fueron entregados a COLCIENCIAS, sin embargo, a través del tiempo han tenido modificaciones y ajustes a partir de las necesidades y de los cambios en los requerimientos de ley. En cuanto al módulo de estabilidades ha tenido cambios por recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. (Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas)

3.6. Filtros Solares

Los filtros solares son preparados que se aplican sobre la piel con el fin de reducir los efectos de la radiación solar sobre la misma. Tradicionalmente se han usado en productos bronceadores con este fin, actualmente se están añadiendo a otros productos cosméticos para evitar que componentes y principios activos sensibles a la radiación solar se descompongan.

Los filtros actúan fundamentalmente de dos formas, desviando o reflejando la radiación o absorbiéndola; y atendiendo a su composición se clasifica en dos grupos: filtros físicos y filtros químicos. (E. DURO MOTA, 2003)

Tabla 5. Sustancias más habituales empleadas en los filtros solares

Sustancias empleadas en los filtros solares	
Filtros químicos	
Filtros UVB	Filtros UVA
PABA	Benzofenonas
Salicilatos	Antranilatos
Acido cinámico	Dibelzoilmetanos
Alcanfor	
Bencimidazoles	
Filtros físicos	

Dióxido de titanio
Óxido de zinc
Carbonato de calcio
Carbonato de magnesio
Óxido de magnesio
Cloruro de hierro

(E. DURO MOTA, 2003)

3.6.1. Filtros químicos

Son moléculas que absorben los fotones de la radiación solar alterando su estructura molecular. Cada molécula presenta un espectro de absorción óptimo lo que le permite clasificarla en filtro UVA o filtro UVB. Los cambios en su estructura molecular pueden convertirse en cambios en su estructura química, de tal modo que a veces producen dermatitis de contacto. (E. DURO MOTA, 2003)

- **Ventajas:** Son los más conocidos en el mercado debido a que son transparentes, no manchan la ropa y necesitan una capa de aplicación de menor grosor. Cosméticamente son más aceptables.
- **Desventajas:** Penetran totalmente la piel y son susceptibles de causar ciertas intolerancias y alergias cutáneas. Además, tienen un posible efecto cancerígeno, como disruptores endocrinos u otros procesos dañinos. Con el paso del tiempo pueden perder su efecto, por lo tanto, no se recomienda reutilizarlos de un año para otro.

3.6.2. Los filtros físicos

Actúan reflejando o desviando la radiación solar formando una barrera opaca que actúa a modo de pequeños espejos. Su espectro de actuación es más amplio, de manera que proporcionan protección frente a los UVA, UVB, luz visible e

infrarrojos. (E. DURO MOTA, 2003)

- **Ventajas:** Es más raro que originen reacciones de tipo alérgico o irritativo.
- **Desventajas:** El principal inconveniente de estos filtros es su posible toxicidad si estas partículas pasan al torrente sanguíneo por inhalación. Pueden manchar la ropa, son partículas minerales que necesitan una capa de aplicación gruesa.

3.6.3. Normatividad

RESOLUCION NUMERO 3132 DE 1998 (Agosto 6)

Por la cual se reglamentan las Normas sobre protectores solares.

ANEXO TECNICO DE LA RESOLUCION POR LA CUAL SE REGLAMENTAN LAS
NORMAS PARA PROTECTORES SOLARES DE LOS PRODUCTOS COSMETICOS

II. Categorías de protectores solares “Para efectos de clasificar y denominar los productos antisolares de acuerdo con el grado de pigmentación y el grado de protección se adoptan las clasificaciones recomendadas por la FDA, Colipa, Legislación de Australia y Japón cada fabricante decidirá a cuál se acoge y lo debe especificar.

III. Listado de filtros solares: “Se aceptan como listados de filtros solares y las asociaciones en las concentraciones de uso vigentes, los que aparecen en los listados oficiales expedidos por la Food & Drugs Administration de los Estados Unidos de América (FDA), la Cosmetics, Toiletry and Fragrance Association (CTFA), y las de las directivas de la Unión Europea, además de los listados oficiales de Australia y Japón; sin perjuicio de los que expida el Ministerio de Salud, de conformidad con el artículo 21 del Decreto 219 de 1998.”

(Ministerio de Salud, 1998)

3.6.4. Métodos para evaluar la protección solar

a. Determinación del factor de protección solar SPF

Para los productos que contengan un SPF mayor de 6 y que estén clasificados como protectores solares, se evaluará su eficacia como protector mediante el estudio clínico del SPF por cualquiera de los métodos internacionalmente reconocidos por: FDA, Colipa, japonés.

b. Determinación del factor de protección al UV-A (SPFA)

Esta evaluación mide la eficacia como protector solar en la región del UV-A (320-400 nm.) debido a la gran variedad de métodos que se han propuesto para evaluar el SPFA, y la poca experiencia, los riesgos inherentes al uso experimental de la radiación UV-A corta, no se exigen estudios clínicos del SPFA, con lo cual se basará solo con los estudios espectrofotométricos de absorción en la región entre 320 y 400 nm.

c. Resistencia al agua

Los productos que se declaren como "resistencia al agua" o "impermeable al agua", "Water-proof" o resistente a la transpiración deberán ser evaluados clínicamente, indicando el método internacional escogido para la determinación del SPF antes y después de inmersión en agua dulce, al igual que el tiempo de permanencia de la fotoprotección.

La resistencia al agua y la Alta Resistencia al agua, se determinará midiendo el SPF antes y después de repetidos períodos de actividad en agua dulce. Por tal motivo si un producto retiene el 80% del SPF inicial después de efectuar una prueba de **40 minutos** de inmersión, se denominará **resistente al agua**.

Si un producto retiene como mínimo el 80% de su SPF inicial después de efectuar una prueba de **80 minutos** de inmersión se denominará **Altamente Resistente al Agua**
(Ministerio de Salud, 1998)

3.6.5. Rotulación de envases y empaques de productos con protector solar

- Se debe indicar en las etiquetas, rótulos y plegables la composición cualitativa de los filtro solares y bloqueadores presentes en el producto
- El valor del SPF se colocará en la cara principal del envase primario
- Cuando se afirme que el producto es **resistente al agua**, se debe declarar el Factor de Protección Solar (SPF), la designación de la categoría y los datos obtenidos en la evaluación clínica

En la etiqueta deberá llevar lo siguiente:

- "No usar en menores de 6 meses" y "Evite el contacto con los ojos".
- Declaraciones sobre hipoalergenicidad o "No Irritante", solo si existe un estudio clínico que así lo confirme. (Ministerio de Salud, 1998)

3.6.6. Oxibenzofenona 3

La benzofenona-3 (oxibenzona) es un compuesto orgánico con olor dulce que se genera naturalmente en las uvas y otras frutas. Se usa en muchos bloqueadores solares y en algunos otros productos para el cuidado personal para proteger la piel del daño solar. La benzofenona-3 también se agrega al empaquetado y a algunos productos para el consumidor, tales como

los cosméticos y las pinturas, para proteger los productos del daño solar. (Biomonitoring California, 2012)

Tabla 6. Características fisicoquímicas de la Oxibenzofenona 3

Formula Molecular	$C_{13}H_{10}O$ o $C_6H_5CO C_6H_5$ o $C_{14}H_8O_2$ o $C_6H_4(CO)_2C_6H_4$
Nombres Químicos	Benzofeno Difenilmetanona Difenil cetona Benzoilbenceno
Aspecto	Solido
Color	Amarillo
Olor	Dulce
Punto de fusion	65°C
Densidad	1,3 g/cm ³
Numero CAS	131-57-7
Peso molecular	182.222 g / mol
Solubilidad	Muy soluble en acetona , ácido acético y disulfuro de carbono ; Soluble en benceno y metanol . Insoluble en Agua
Reactividad	No presenta peligros debido a su reactividad.
Estabilidad Química	Estable bajo las condiciones de manipulación y almacenamiento recomendadas

(PubChem, s.f.)

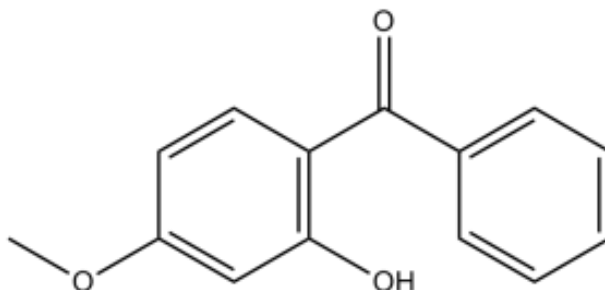


Ilustración 2. Estructura química de la benzofenona (PubChem, s.f.)

3.6.6.1.Seguridad

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU aprobó a la benzofenona-3 (BP3), también conocida como oxibenzona, ingrediente activo en el protector solar, y un grupo de científicos expertos de la Revisión de Ingredientes Cosméticos (CIR) declaró que la benzofenona y sus derivados (benzofenona-1, -3, -4, -5, -9 y -11) son seguros para uso normal en cosméticos y productos de cuidado personal.

(Chemical Safety Facts, s.f.)

3.6.6.2.Funciones

La benzofenona-3, u oxibenzona, funciona principalmente como un fotoestabilizador y protector solar. La benzofenona-3 está clasificada como un agente químico "protector solar" absorbe los rayos UVB y los rayos UVA cortos, pero es un absorbente químico UV relativamente débil. Al absorber los rayos UV, también ayuda a preservar la integridad de otros ingredientes cosméticos, evitando su deterioro bajo el sol. Por esta razón, la benzofenona-3 se usa más a menudo junto con otros agentes de protección solar. (Chemical Safety Facts, s.f.)

3.7.Cámaras y cuartos de estabilidad

3.7.1. ¿Qué son?

Las cámaras climáticas son equipos o instalaciones diseñados específicamente para su uso en laboratorios, de forma que se puedan reproducir las condiciones de temperatura y humedad de forma controlada en el interior de estos equipamientos y que permitan la realización de los estudios. (GARRE, 2017) Las diferentes condiciones en las cámaras climáticas se generan mediante diversos sistemas, como grupos de frío, baterías de calor o generadores de humedad.

Dada la importancia de estos estudios de estabilidad y utilizando el sector farmacéutico como referencia puesto que los estudios de estabilidad de fármacos y medicamentos son muy rigurosos y de larga duración en condiciones climáticas y homogeneidades establecidas por normativa ICH; las cámaras o cuartos de estabilidad tienen que cumplir los requerimientos de la esta normatividad. (GARRE, 2017)

3.7.2. Como están diseñadas

Las cámaras de estabilidad son ideales para el almacenamiento de pruebas, conservación de la vida útil, el envasado y la estabilidad. Dichas cámaras están disponibles con temperatura o con humedad de la temperatura. Los tamaños varían y la mayoría de las cámaras cuentan con un rango de temperatura de -20 °C a 60°C y un rango de humedad opcional de 10% a 95% de humedad relativa.

La mayoría de las cámaras de estabilidad están diseñadas con toma de aire exterior, seguido de calentamiento y la distribución uniforme del aire en toda la cámara para asegurar impacto incluso en muestras colocadas en las estanterías en cualquier parte de la cámara. (ELLAB, s.f.)

3.7.3. Tipos y referencias de cámaras de estabilidad

3.7.3.1. Cámaras climáticas compactas

Este tipo de cámaras tienen la particularidad de ser móviles. Los volúmenes de este tipo de cámaras suelen ser de pequeñas dimensiones, por ejemplo, los volúmenes estándar de la **marca MPcontrol** son 100, 400, 600 y 1.200 litros, también existe un modelo de 2 compartimentos de 300 litros.

3.7.3.2. Cámaras climáticas modulares

También llamadas Walk In, Transitables o Visitables, son instalaciones en las que puede acceder una persona. Se fabrican con paneles especiales, los cuales aíslan las condiciones climáticas generadas en el interior de la cámara de las exteriores. Este tipo de cámaras se fabrican a medida y se estudia cada proyecto de manera independiente según especificaciones y necesidades. (MP control , s.f.)

3.7.3.3. Cámara climatizada FARFLOW®

Esta cámara provee condiciones estables de temperatura y humedad relativa, ideales para la realización de estudios de estabilidad, está dotada de control automático de estas variables y sistema de registro permanente. Las características de diseño deben asegurar condiciones para la realización de estudios en envejecimiento natural en zona climática IV USP y adicionalmente permitir la versatilidad del equipo de manera que de ser necesario pueda operarse en condiciones de envejecimiento acelerado ó la que el cliente requiera según su estudio. (Farmoqing SAS, s.f.)

3.7.4. Mantenimiento, calibración y gestión

Debe tener un estricto plan de mantenimiento y calibración para asegurar un correcto funcionamiento de las cámaras de estabilidad. La toma de datos se realiza de forma

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de presentación proyecto de grado

permanente mediante un videoregistrador que monitoriza y registra las condiciones de temperatura y humedad en todo momento.

Todas las muestras depositadas en las cámaras se gestionan mediante un sistema ERP que asegura una correcta gestión (ubicación e identificación), planificación y seguimiento de la extracción y envío de muestras.

(ELLAB, s.f.)

3.8. Zonas climáticas

Para los fines de las pruebas de estabilidad, en todo el mundo se distinguen las siguientes cuatro zonas climáticas: que se aprecian en la Ilustración 2.

- **Zona I:** templada.
- **Zona II:** sub tropical, posiblemente con humedad elevada.
- **Zona III:** cálida/seca.
- **Zonas IV a y b:** cálidas /húmedas



(GARRE, 2017)

Ilustración 3. Zonas climáticas

Las condiciones de Humedad Relativa (%HR) y Temperatura ($^{\circ}\text{C}$) se simulan en cámaras climáticas. Estas cámaras son sistemas cerrados que permiten recrear, mantener y controlar una temperatura y humedad relativa constantes en su interior, simulando las condiciones de los lugares de destino de los productos para poder comprobar la eficacia de los mismos durante su vida útil. (GARRE, 2017)

4. OBJETIVOS

4.1.General

Estudiar la estabilidad de un producto cosmético, durante las diferentes etapas de estudio y desarrollo para una emulsión cosmética tipo “Base”.

4.2.Específicos

- Estudiar la estabilidad de una emulsión cosmética tipo “Base”, a una temperatura de 40°C en la etapa de Compatibilidad.
- Estudiar la estabilidad de una emulsión cosmética tipo “Base”, a una temperatura de 40°C en la etapa de Piloto Industrial.
- Establecer la vida útil tentativa de una emulsión cosmética tipo “Base” a través de sus etapas de estudio de compatibilidad y piloto industrial a una temperatura de 40°C por medio del Software Galeno®

5. METODOLOGÍA

Para la realización de los siguientes análisis se tuvieron en cuenta los documentos informativos pertenecientes a la compañía de estudio, por política de la empresa y privacidad de la misma “know how”, dichos documentos no pueden ser adjuntados al trabajo de grado, únicamente nombrados, por lo cual, en este ítem se nombrarán únicamente los documentos que le competen al laboratorio de estabilidad.

5.1. Metodología para dar cumplimiento al objetivo específico 1

Se estudió la estabilidad de la emulsión cosmética tipo “BASE” en etapa de compatibilidad en la cual, después de obtener la fórmula elegida en la etapa de diseño, se desafió el envase final vs el granel con las posibles interacciones entre la formulación y el material del envase final, para conocer si el producto se mantiene dentro de las especificaciones establecidas para el producto (Tabla 7), bajo la condición a evaluar de 40°C.

Tabla 7. Especificaciones técnicas de la emulsión cosmética tipo Base

ESPECIFICACIONES DE LA BASE		
Característica	Especificación	Observaciones
Aspecto	Emulsión	N.A
Color	Beige claro	N.A
Olor	Sin fragancia	N.A
Viscosidad (cP)	2000 cP – 8000 cP	Aguja #4 y la velocidad (20 rpm) por 1 minuto.
Cuantificación de Activo (%)	1,80% - 2,20%	HPLC
TVU estimado por fabricante	24 meses	Confirmar mediante Galeno

Se realizaron los siguientes ensayos; organolépticos, viscosidad, y cuantificación de activo en los siguientes tiempos de análisis. Ver Tabla 8.

Para mayor información del producto en la etapa de Compatibilidad, ver anexo 9 y anexo 11.

Tabla 8. Parámetros a evaluar en Etapa de Compatibilidad

Condiciones de T°	Frecuencia y análisis FQ				
	Inicio T0	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 6
4°C	Organolépticos Viscosidad % Activos	Organolépticos Viscosidad	Organolépticos Viscosidad	Organolépticos Viscosidad % Activos	Organolépticos Viscosidad % Activos
30°C		Organolépticos Viscosidad	Organolépticos Viscosidad	Organolépticos Viscosidad % Activos	Organolépticos Viscosidad % Activos
40°C		Organolépticos Viscosidad	Organolépticos Viscosidad	Organolépticos Viscosidad % Activos	Organolépticos Viscosidad % Activos

5.1.1. Análisis organolépticos de la emulsión cosmética tipo “BASE”

Se determinaron las características físicas del producto, mencionadas anteriormente, mediante un análisis organoléptico, encontrado en la guía de estabilidad de la empresa elegida. Realizando el análisis del producto utilizando el tacto, la vista y el olfato y de esta manera poder determinar las diferencias respecto al patrón de referencia del producto, el cual posee características ideales sirviendo como parámetro de comparación en el estudio de estabilidad.

Determinación de Aspecto: Se evaluó visualmente el producto antes de realizar cualquier análisis, se debe verificar visualmente la presencia de vetas, separación, sedimentación, en el envase primario, traslúcido.

Con la ayuda de una espátula se tomó entre 1 mL – 2 mL de muestra del producto se extendió con la ayuda del dedo índice para obtener una capa delgada sobre la superficie de la espátula, se extendió el producto en cinco (5) pasadas de derecha a izquierda verificando la presencia de grumos, cristales, etc.

- Metodología obtenida del FIS-048 “Análisis organoléptico de maquillaje” Versión 8

Determinación de color por aplicador BYK: Se tomó una carta BYK referencia PA-2812, se colocó sobre una superficie plana y limpia y se aseguró en el extremo superior. Se indicó en la parte superior de la carta: “Muestra”, “Patrón” y “Muestra, para aplicar correctamente el producto para la comparación. En seguida se colocó sobre la carta el aplicador BYK empleando el espesor de película de 100 micras, cerca de las marcas. Se adicionó 1,5 mL de producto y del patrón de referencia debajo de las marcas. Se verificó la uniformidad de la aplicación para proceder a realizar la comparación de color.

- Metodología obtenida del FIS-048 “Análisis organoléptico de maquillaje” Versión 8

Determinación de olor: Se tomó una muestra del producto, extendiéndolo sobre el dorso del brazo, en el cual la piel se encuentra limpia y seca, se frota suavemente realizando 5 pasadas de izquierda a derecha y se percibe el olor que desprende. Se realizó el mismo procedimiento con el patrón de referencia de la base en el otro brazo.

- Metodología obtenida del FIS-048 “Análisis organoléptico de maquillaje” Versión 8

5.1.2. Análisis de viscosidad

Se determinó la viscosidad, mediante el uso del viscosímetro Brookfield RVT.

Determinación de viscosidad: Se colocó la muestra a analizar en un vaso de 250 mL de plástico. Se aseguró que la muestra se encontrara a una de temperatura 25°C ($\pm 0,5^\circ\text{C}$) en el baño termostático.

Se configuró el equipo con la aguja y las revoluciones mencionadas en la Tabla 7 y se realizó la medición de viscosidad por triplicado verificando la temperatura en cada replica.

- Metodología obtenida del FIS-042 “Determinación de viscosidad Brookfield” Versión 4

5.1.3. Cuantificación de activos: predicción de vida útil con Software Galeno®

Galeno es un software usado en la industria cosmética y farmacéutica, en estudios de estabilidad, con el fin de permitir una predicción del tiempo de vida útil a través de técnicas analíticas. (Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas)

Para este estudio, se utilizó una posible predicción del TVU, mediante la cuantificación del activo (Benzofenona 3).

Durante el desarrollo del estudio de estabilidad, se tomaron las etapas de compatibilidad y piloto industrial a la temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, debido a que, en ambas etapas, la temperatura es crítica.

Esta herramienta se utilizó ingresando inicialmente el tipo de estudio que se iba a realizar, el cual es un estudio acelerado, por lo tanto, la condición de temperatura y humedad que se ingresó fue de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y HR $75\% \pm 5\%$. Posteriormente, se ingresaron los siguientes datos: 2 etapas de estudio de estabilidad, el material en el cual el producto se encuentra envasado, el tiempo de estudio (contando con el tiempo cero o tiempo inicial), la característica a evaluar con valores máximos y mínimos de la especificación del filtro, la unidad de medida y el motivo del estudio.

Con estos datos ingresados en el sistema, se continuó con el ingreso de los resultados obtenidos mediante la cuantificación de filtros por Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) (Metodología obtenida del FIS-117 “Determinación de benzofenona 3 en bases de maquillaje por HPLC” Versión 3).

La obtención de los resultados se tiene en cuenta el tiempo de estudio y el número de muestra evaluadas.

Para calcular el Tiempo de Vida Útil TVU de un producto, el software Galeno utiliza la fórmula de Arrhenius.

5.2. Metodología para dar cumplimiento al objetivo 2

Se estudio la estabilidad de la emulsión cosmética tipo “BASE” en etapa de Piloto industrial, se evaluo el producto por un periodo corto de tiempo (hasta 6 meses) bajo condiciones extremas de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, en el envase primario definitivo, en esta etapa se predice el TVU.

Se realizaron los siguientes ensayos; organolépticos, viscosidad, y cuantificación de activos bajo la condicione de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ únicamente y los equipos de la etapa de compatibilidad en los siguientes tiempos de análisis:

- Organolépticos: FIS-048 “Análisis organoléptico de maquillaje” Versión 8
- Viscosidad: FIS-042 “Determinación de viscosidad Brookfield” Versión 4
- Cuantificación del filtro: FIS-117 “Determinación de benzofenona 3 en bases de maquillaje por HPLC” Versión 3

Para mayor información del producto en la etapa de Piloto Industrial, ver anexo 10 y anexo 12.

Tabla 9. Parámetros a evaluar en Etapa de Piloto industrial

Condiciones de T°	Frecuencia y análisis FQ				
	Inicio T0	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 6
40°C	Organolépticos Viscosidad %Activos	Organolépticos Viscosidad	Organolépticos Viscosidad	Organolépticos Viscosidad %Activos	Organolépticos Viscosidad %Activos

Por consiguiente, se tomararon como punto de comparación los datos obtenidos de la condición de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $\text{HR } 75\% \pm 5\%$ de la etapa de Compatibilidad, debido a que dicha temperatura se encuentra en común en el estudio de estabilidad de Piloto Industrial de la emulsión cosmética tipo “BASE”.

6. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo con los resultados obtenidos en cada una de las etapas de estudio de estabilidad, de la emulsión cosmética tipo BASE, para obtener una posible predicción del tiempo de vida útil de dicho producto, se obtuvieron los siguientes hallazgos:

6.1. Resultados objetivo específico 1. Etapa de compatibilidad

6.1.1. Resultados de los análisis organolépticos para la etapa de Compatibilidad

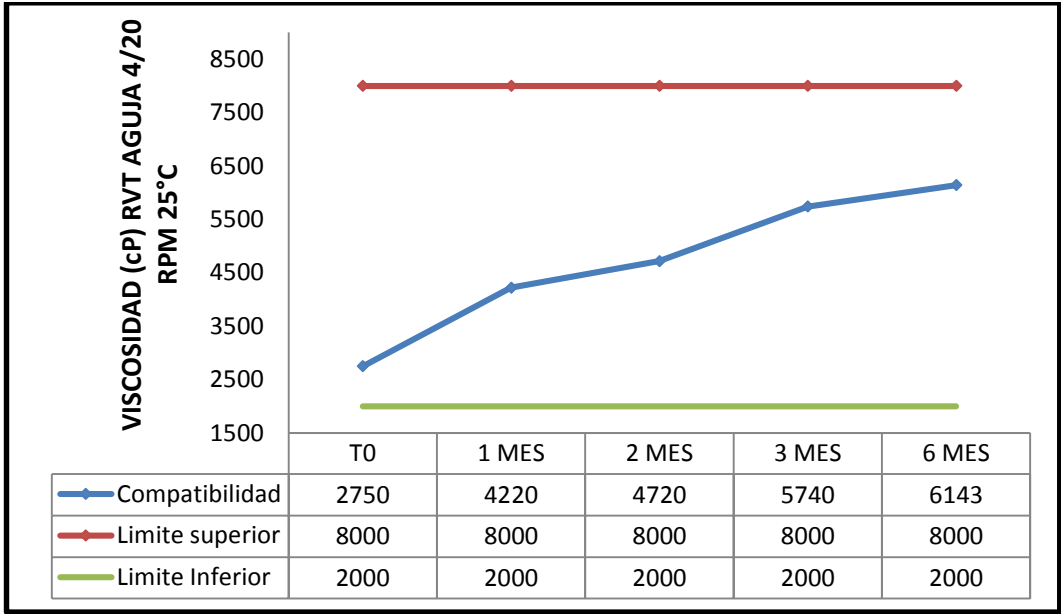
Tabla 10. Resultados de los análisis organolépticos para la etapa de Compatibilidad

Parámetro	Especificación	Valoración inicial	40°C ± 2°C y HR 75% ± 5%			
			Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 6
Aspecto	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión
Color	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige claro
Olor	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia

6.1.2. Resultados de los análisis de Viscosidad para la etapa Compatibilidad

Tabla 11. Resultados de los análisis de Viscosidad para la etapa Compatibilidad

Parámetro	Especificación	Valoración inicial	40°C ± 2°C y HR 75% ± 5%			
			Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 6
Viscosidad	2000– 8000 cP	1. 2770 cP 2. 2730 cP $\bar{x}=2750$ cP	1. 4240 cP 2. 4200 cP $\bar{x}=4220$ cP	1. 4740cP 2. 4700cP $\bar{x}= 4720$ cP	1. 5760 cP 2. 5720 cP $\bar{x}=5740$ cP	1. 6130 cP 2. 6130 Cp 3.6150 cP $\bar{x}=6143$ cP



Gráfica 1. Resultados de viscosidad en etapa de compatibilidad

Observando los resultados del gráfico 1, la característica fisicoquímica de viscosidad no presenta cambios significativos durante el tiempo de estudio evaluado. Sin embargo, se observa una tendencia de aumento continuo de la viscosidad desde el primer mes hasta el final del estudio, debido a la exposición de la base a una temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, posiblemente influyendo en el fase acuosa de la emulsión, ya que a esta temperatura, éste componente puede generar un pequeño porcentaje de evaporación, además, puede influir que los agentes emulsificantes no se encuentran en una proporción adecuada, ya que estos deben mantener constante la viscosidad de la emulsión. Sin embargo, estas posibles causas no afectan negativamente la viscosidad evidenciando que permanece dentro de las especificaciones establecidas durante el estudio, sin presentar desviaciones significativas en las variables medidas y que comprometan directamente el comportamiento del producto. (Romero, 2016)

6.1.3. Resultados de la Degradación de Filtros para la etapa de Compatibilidad

Tabla 12. Resultados de la Degradación de Filtros para la etapa de Compatibilidad

Parámetro	Especificación	Valoración inicial	40°C ± 2°C y HR 75% ± 5%	
			Mes 3	Mes 6
Degradación de Filtros	1,80% - 2,20%	1. 1.95% 2. 2.01% $\bar{x}=1.99\%$	1. 2.06% 2. 2.09% $\bar{x}=2,07\%$	1. 2.05% 2. 2.12% $\bar{x}= 2,09\%$

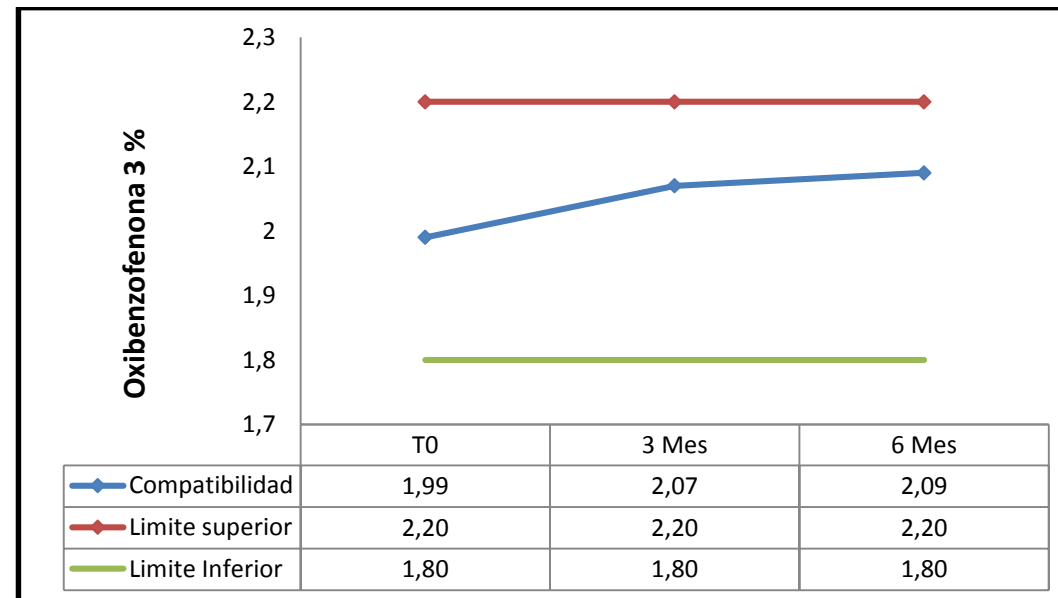


Gráfico 2. Resultados de cuantificación de filtros en etapa de compatibilidad

Como se puede observar en el gráfico 2, el parámetro de cuantificación de filtro para la determinación de Oxibenzofenona 3 en la etapa de compatibilidad, se observa que no presenta una variación significativa durante el tiempo de estudio evaluado. Se puede observar un pequeño aumento en el porcentaje del filtro Oxibenzofenona 3 del tiempo cero a los 3 meses de análisis. Sin embargo, los resultados de porcentaje del filtro entre los tiempos de 3 meses y 6 meses no se observa un incremento significativo. Durante todo el tiempo de estudio, el porcentaje de Oxibenzofenona 3 se encuentra dentro de las especificaciones establecidas.

6.2. Resultados objetivo específico 2. Etapa de piloto industrial

6.2.1. Resultados de los análisis organolépticos para la etapa de Piloto Industrial

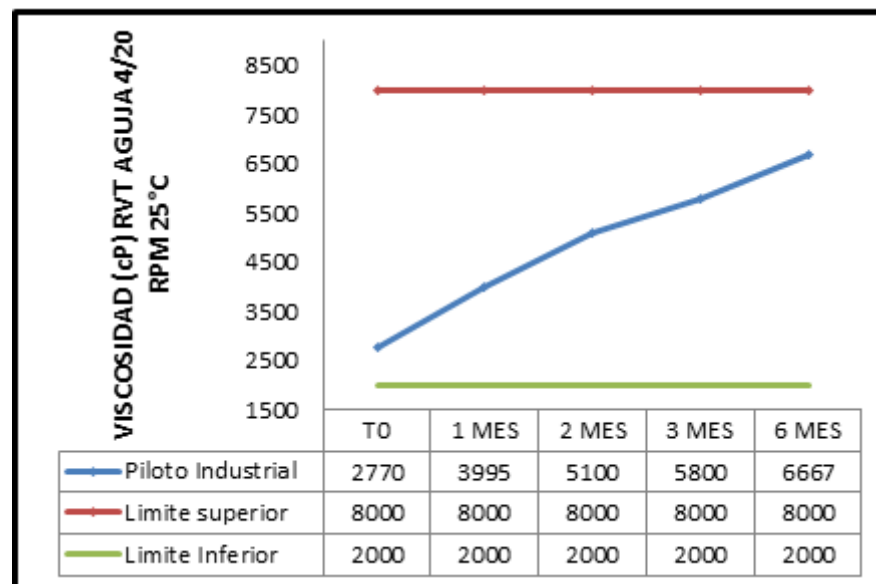
Tabla 13. Resultados de los análisis organolépticos para la etapa de Piloto Industrial

Parámetro	Especificación	Valoración inicial	40°C ± 75% HR			
			Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 6
Aspecto	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión
Color	Beige claro amarillo	Beige claro amarillo	Beige claro amarillo	Beige claro amarillo	Beige claro amarillo, leve más amarillo	Beige claro amarillo, leve más amarillo
Olor	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia

6.2.2. Resultados de los análisis de Viscosidad para la etapa de Piloto Industrial

Tabla 14. Resultados de los análisis de Viscosidad para la etapa de Piloto Industrial

Parámetro	Especificación	Valoración inicial	40°C ± 2°C y HR 75% ± 5%			
			Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 6
Viscosidad	2000 cP – 8000 cP	1. 2770 cP	1. 4000 cP	1. 5100cP	1. 5840 cP	1. 6720 cP
		2. 2770 cP	2. 3990 cP	2. 5100cP	2. 5720 cP	2. 6640 cP
		$\bar{x}=2770$ cP	$\bar{x}=3995$ cP	$\bar{x}= 5100$ cP	$\bar{x}=5800$ cP	$\bar{x}=6667$ cP



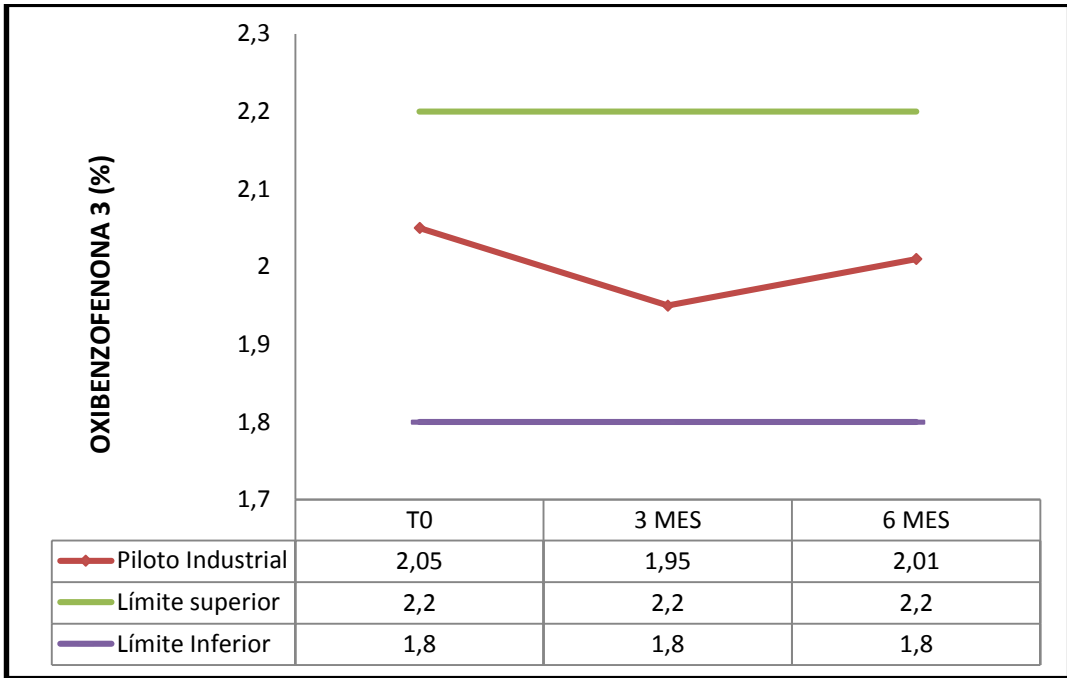
Gráfica 3. Resultados viscosidad etapa Piloto industrial

Según lo observado en la gráfica 3, la característica fisicoquímica del lote evaluado en la etapa de Piloto Industrial muestra que los valores obtenidos en cada uno de los tiempos de estudio, aumentan debido a que la emulsión cosmética tipo base, se encuentra sometida a un estrés de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, posiblemente influyendo en el fase acuosa de la emulsión, ya que a esta temperatura, éste componente puede generar un pequeño porcentaje de evaporación, también, puede influir que los agentes emulsificantes no se encuentran en una proporción adecuada, ya que estos deben mantener constante la viscosidad de la emulsión, y por último, cabe resaltar que la emulsión cosmética tipo base se encuentra dentro de su envase primario y su respectivo material de empaque. Sin embargo, dichos resultados permanecen dentro de las especificaciones establecidas para el producto. (Romero, 2016)

6.2.3. Resultados de la Degradación de Filtros para la etapa de Piloto Industrial

Tabla 15. Resultados de la Degradación de Filtros para la etapa de Piloto Industrial

Parámetro	Especificación	Valoración inicial	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y HR $75\% \pm 5\%$	
			Mes 3	Mes 6
Degradación de Filtros	1,80% - 2,20%	1. 2.04% 2. 2.06% $\bar{x}=2.05\%$	1. 1.93% 2. 1.96% $\bar{x}=1.95\%$	1. 2.02% 2. 2.03% $\bar{x}=2.01\%$



Gráfica 4. Resultados cuantificación de filtros etapa de piloto industrial

Como se observar en la gráfica 4, para el parámetro de cuantificación de filtro en la determinación de Oxibenzofenona 3 en la etapa de Piloto Industrial, presenta una variación significativa durante el tiempo de estudio evaluado, ya que demuestra una tendencia de aumento y disminución entre tiempo cero y 3 meses de estudio, diferentes factores puedes influir en los resultados obtenidos para éste método, como lo pueden ser: un error en la preparación de la muestra por parte del analista del laboratorio de análisis químico, tiempo de uso de los reactivos



a utilizar (datos y resultados se encuentran en libro de reactivos perteneciente al laboratorio de análisis químico), modificación y/o validación del método analítico utilizado (FIS-117 “Determinación de benzofenona 3 en bases de maquillaje por HPLC”), o puede deberse a algún cambio de condición de la cámara de estabilidad (documento a tener en cuenta IN-01892 “Operación y limpieza de las cámaras y cuartos de estabilidad”). Sin embargo, entre el tiempo cero y el tiempo de 6 meses no aun una variación significativa en el porcentaje de Oxibenzofenona 3. A pesar de dichos resultados, todos los porcentajes se encuentran dentro de las especificaciones establecidas, lo cual no altera la aprobación del producto.

6.2.4. Resultados fisicoquímicos de la etapa de Compatibilidad vs etapa de Piloto Industrial.

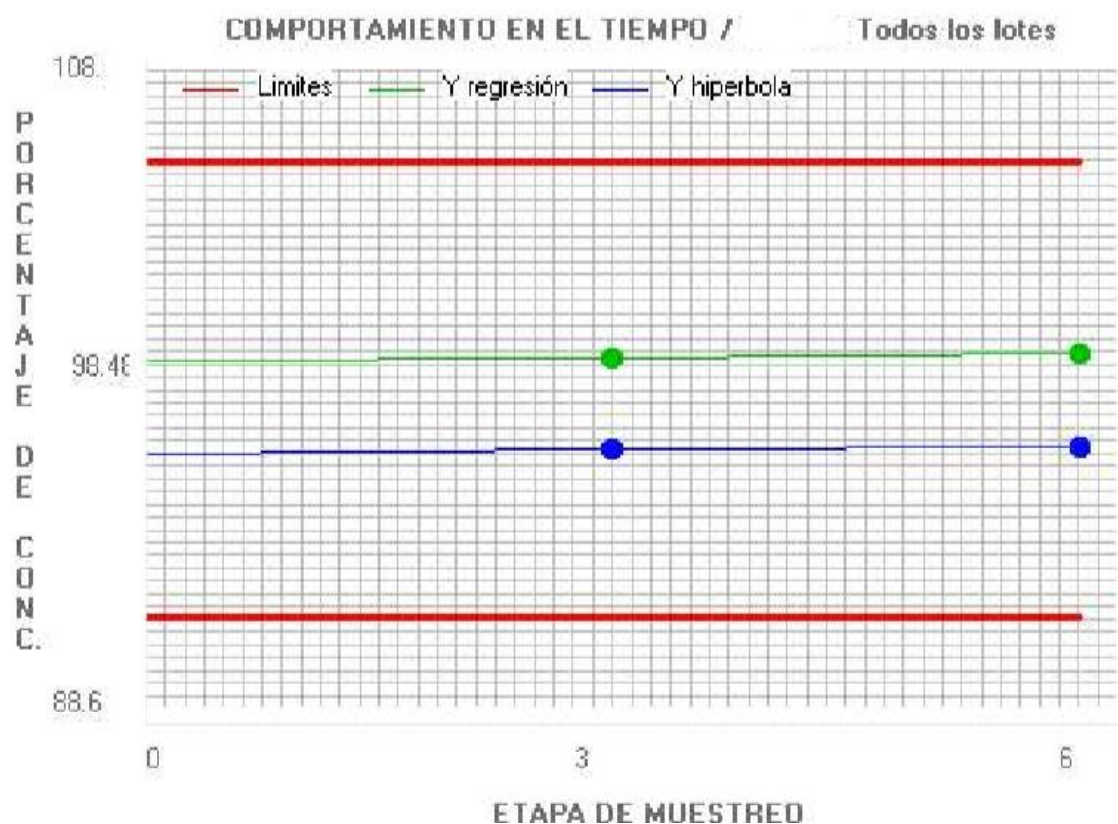
Tabla 16. Resultados fisicoquímicos de la etapa de Compatibilidad vs etapa de Piloto Industrial

Parámetro	Compatibilidad	Piloto Industrial	Observaciones
	Resultado Final Mes 6		
Aspecto	Emulsión	Emulsión	Se pudo evidenciar que, durante las diferentes etapas de estudio de estabilidad, el aspecto no presenta ningún cambio que afecte el comportamiento del producto.
Color	Beige claro	Beige claro amarillo, leve más amarillo	No es comparable entre lotes, debido a la variación de niveles de color Beige que se presenta en el producto. Sin embargo, si es un parámetro a tener en cuenta para evaluar como la temperatura y el tiempo intervienen en los pigmentos durante el estudio.
Olor	Sin fragancia	Sin fragancia	En cuanto a éste parámetro, como la emulsión cosmética tipo BASE no contiene ninguna fragancia que sea representativa y que pueda degradarse durante el estudio, no hay ningún olor característico. De igual forma se puede concluir que no hubo degradación de alguna materia prima, ya que éstas pueden generar algún olor.
Viscosidad	6143 cP	6667 cP	Se puede evidenciar que la viscosidad de la emulsión cosmética tipo base, se encuentra dentro de las especificaciones, y que, al finalizar las etapas del estudio de estabilidad, todas se encuentran en valores cercanos, mostrando que tienen un comportamiento similar. Donde dicho parámetro tiene una tendencia a aumentar significativamente entre los meses de estudio sin embargo siempre permaneció estable.
Degradación de Filtros	2,09 %	2,01 %	Los resultados obtenidos se encuentran dentro de los parámetros establecidos, y la diferencia de % no afecta directamente el comportamiento ni la utilidad del producto.

6.3. Resultados obtenidos en software Galeno®

A través de las gráficas obtenidas mediante los datos insertados en el programa GALENO®, se predice el TVU de la emulsión cosmética tipo BASE. Los valores indicados en las tablas 6.1.3. y 6.2.3. son los valores de cada uno de los tiempos de estudio, que se obtuvieron por medio de las corridas en HPLC.

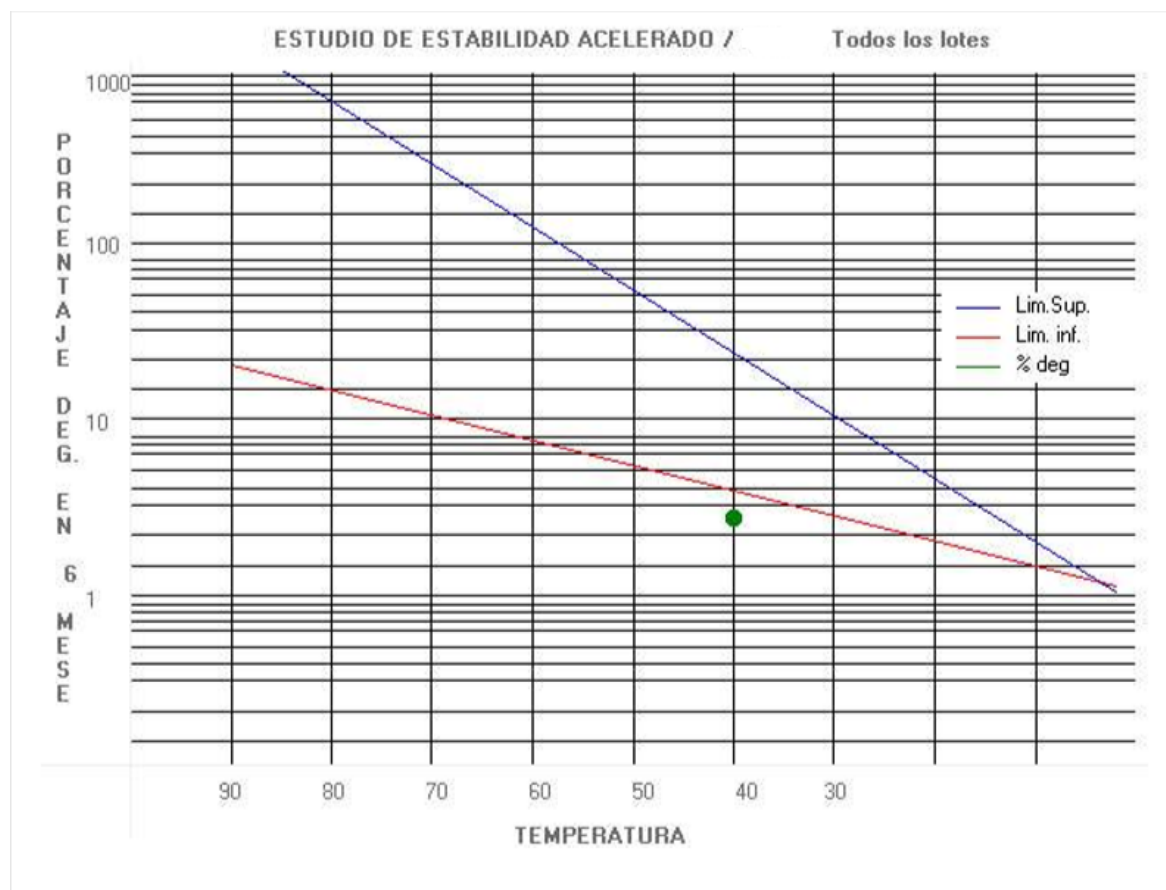
6.3.1. Resultados de regresión



Gráfica 5. Gráfica de regresión

En la gráfica 5, se observa el comportamiento respecto al porcentaje de concentración (eje y) vs las etapas de muestreo (eje x). El programa Galeno, consolida todos los valores de ambas etapas (línea verde) para establecer la gráfica de regresión, por lo cual se puede determinar que el porcentaje de concentración en el tiempo de 3 meses no cambia significativamente para el porcentaje de concentración del tiempo de 6 meses, manteniéndose constante y dentro de los límites establecidos, por lo cual, se puede determinar que el TVU de la emulsión cosmética tipo base tendrá un tiempo mayor a 6 meses.

6.3.2. Resultado predictivo



Gráfica 6. Gráfica predictiva

En la gráfica 6, se determina mediante los de porcentaje de concentración (eje y) vs temperatura $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ (eje x) que los datos obtenidos en cada etapa de estudio se pueden correlacionar entre sí evidenciando un solo dato de porcentaje de degradación en la gráfica, dicho porcentaje debe encontrarse debajo del límite inferior para un tiempo aceptable de vida útil, además, se encuentra debajo de un porcentaje del 95% de confianza establecido para este tipo de estudios (estudio acelerado) lo cual se puede confirmar al visualizar dicho porcentaje de degradación debajo del límite inferior como se mencionó anteriormente. (Quiroga, 1994)

Asimismo, se encuentra entre el rango establecido por el Software Galeno®, ya que el porcentaje de degradación (punto verde) está entre los límites inferiores y superiores indicados por el programa. Ver anexo 6.

El punto de corte en el cual, ambos límites, tanto superior como inferior se encuentran unidos, es el indicativo del TVU del producto estudiado, en este caso, la emulsión cosmética tipo base, dicho tiempo (estimado en meses) es mencionado en el informe general entregado por el Software Galeno®.

7. CONCLUSIONES

- Se estudió la estabilidad de la emulsión cosmética tipo base en la condición acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ HR $75\% \pm 2\%$) en la etapa de compatibilidad, no se encontraron alteraciones en ninguna de las propiedades fisicoquímicas del producto, encontrándose siempre dentro de las especificaciones establecidas.
- Se estudió la estabilidad de la emulsión cosmética tipo base en la condición acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ HR $75\% \pm 2\%$) en la etapa de piloto industrial, no se encontraron alteraciones en ninguna de las propiedades fisicoquímicas del producto, pero si una alteración en el parámetro de color, sin embargo, el producto se mantuvo siempre dentro de las especificaciones establecidas.
- La emulsión cosmética tipo base sometida a estudio de estabilidad en condición acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ HR $75\% \pm 2\%$) bajo las etapas de compatibilidad y piloto industrial, mantuvo sus propiedades fisicoquímicas en el tiempo, se encontró un aumento significativo en el parámetro de viscosidad debido a la fase dispersa (oleosa), sin embargo, cumplió con la especificación establecida, por lo tanto, el producto es estable en las etapas de estudio.
- Comparando el TVU estimado por el área de I&D del laboratorio de maquillaje (24 meses), y el dato obtenido por el Software Galeno®, mediante la fórmula de Arrhenius, el programa predice un TVU de 48 meses lo cual, nos indica qué pasado el tiempo estimado, la emulsión cosmética tipo base seguirá siendo estable bajo condiciones extremas ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$).

8. RECOMENDACIONES

- Se recomienda estudiar, entender y poner en práctica los métodos utilizados en la industria cosmética para el desarrollo de cada una de las pruebas necesarias de estabilidad, para dar un buen cumplimiento y obtener resultados óptimos en cada etapa de estudio de estabilidad.
- Se recomienda que para aquellos productos cosméticos que no tengan algún ingrediente activo al cual se le deba hacer un seguimiento más profundo, centrarse principalmente en todos los análisis organolépticos necesarios para su buen funcionamiento, ya que estos parámetros van a ser de mayor relevancia en dichos productos.

9. GLOSARIO

9.1. Protocolo de estudio de estabilidad

Es el documento que describe los pasos o procedimientos que se deben seguir para desarrollar un estudio de estabilidad. En éste documentos se debe establecer la metodología y las especificaciones del producto al cuál se le realizarán el estudio de estabilidad. (Safe+, 2018)

9.2. Muestra

Unidades de un producto, tomadas al azar y con un criterio racional, a las cuales se les realizaran un estudio de estabilidad, para garantizar las especificaciones indicadas para el producto. (Safe+, 2018)

9.3. Patrón de referencia

Producto terminado que posee características ideales, el cual se toma como referencia para realizar comparaciones durante el estudio de estabilidad. (Safe+, 2018)

9.4. Fuera de tendencia

Un resultado fuera de tendencia es un dato que, está dentro de especificaciones, presenta inconsistencia con los datos históricos, tendencias establecidas u otros resultados

9.5. Especificaciones de calidad

Descripción de las variables a tener en cuenta en la formulación, el material de envase en el que se encuentra el bulk y/o producto. (Safe+, 2018)

9.6. Vida útil

Es el periodo de tiempo estipulado a un producto de manera que cumple con las especificaciones asignadas al producto.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ministerio de la protección social . (2010). *DOCUMENTO TÉCNICO GUÍA DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS*. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/GU%C3%8DA%20PARA%20EL%20DESARROLLO%20Y%20PRESENTACI%C3%93N%20DE%20LOS%20ESTUDIOS%20DE%20ESTABILIDAD%20DE%20MEDICAMENTOS%20CONVENCIONALES.pdf>
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria ANVISA. (Mayo de 2005). *Guía de estabilidad de productos cosméticos*. Obtenido de <http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Gu%C3%ADa+de+Estabilidad+de+Productos+Cosm%C3%A9ticos/dd40ebf0-b9a2-4316-a6b4-818cac57f6de>
- Aranberri, I., Binks, B., Clint, J., & Fletcher, P. (2006). Elaboración y Caracterización de Emulsiones Estabilizadas por Polímeros y Agentes Tensioactivos. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 211-231.
- Aulton, M. E. (2004). *Farmacia, La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. Madrid: Elsevier.
- Biomonitoring California. (2012). *Hoja de información técnica sobre la benzofenona-3 (oxibenzona)*. Obtenido de https://biomonitoring.ca.gov/sites/default/files/downloads/Hoja_info_tecnica_benzofenona3_0.pdf
- Chemical Safety Facts. (s.f.). *Benzofenona*. Obtenido de <https://www.chemicalsafetyfacts.org/es/benzofenona/>
- Comunidad Andina. (15 de Marzo de 2012). *Secretaría Distrital de Salud*. Obtenido de <http://www.saludcapital.gov.co/SectorBelleza/Galeria%20de%20Descargas/Normalidad/Decisiones/Decisi%C3%B3n%20516%20de%202002%20-%20CAN%20-%20Armonizacion%20legislacion%20cosmeticos.pdf>
- E. DURO MOTA, M. T. (3 de Marzo de 2003). *El Sol y los Filtros solares*. Obtenido de <http://scielo.isciii.es/pdf/medif/v13n3/hablemos1.pdf>
- ELLAB. (s.f.). *Cameras de estabilidad*. Obtenido de <https://es.ellab.com/aplicaciones/farma/cameras-de-estabilidad>
- Farmoquing SAS. (s.f.). *CAMARAS CLIMATIZADAS Y CUARTOS DE ESTABILIDAD*. Obtenido de <https://www.farmoquing.com/blog-home.html>
- Florez, E. (s.f.). *Como usar la ecuación de Arrhenius*. Obtenido de https://www.academia.edu/6095031/Como_usar_la_ecuacion_de_Arrhenius
- Fraga, J. M. (14 de Abril de 2012). *Los Cosméticos: Características Generales*. Obtenido de https://www.academia.edu/3634240/Historia_cosmeticos
- GARRE, J. (2017). *Importancia de los estudios de estabilidad*. Obtenido de <http://www.industriacosmetica.net/digital-versions/magazines/index.html?id=2>
- GLOBAL, C. (10 de Abril de 2016). *Química Cosmética*. Obtenido de <https://caceglobal.org/wp-content/uploads/2016/02/quimica-cosm%C3%A8tica.pdf>
- Guía para estudios de estabilidad*. (2016).
- Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de presentación proyecto de grado

- I. Aranberri, B. B. (Agosto de 2006). *ELABORACION Y CARACTERIZACIÓN DE EMULSIONES ESTABILIZADAS POR POLIMEROS Y AGENTES TENSIOACTIVOS*. Obtenido de Revista Iberoamericana de Polimeros. Aranberri et.al: <http://www.ehu.eus/reviberpol/pdf/AGO06/aranberri.pdf>
- Lozano Estevan, M. C., Cordoba Díaz, M., & Córdoba Díaz, D. (2012). *Manual de Tecnología Farmacéutica + StudentConsult en español*. Madrid: Elsevier.
- Mejía Zapata, C. (2018). Anexo 4 Análisis sector cosmético y aseo. Medellín.
- Melo Zambrano, C. A., & Moncada Rodriguez, L. P. (s.f.). Propuesta documental para la ejecución de pruebas de calidad con miras a establecer estabilidad cosmética. *Propuesta documental para la ejecución de pruebas de calidad con miras a establecer estabilidad cosmética*. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA, Bogotá.
- Ministerio de Protección Social Republica de Colombia. (14 de Noviembre de 2013). Documento Técnico Guía de Estabilidad de Medicamentos. Colombia.
- Ministerio de Salud. (6 de Agosto de 1998). *Resolucion 3132 de 1998*. Obtenido de https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/RESOLUCI%C3%93N%203132%20DE%201998.pdf
- Ministerio de Salud y Protección Social. (27 de Julio de 2018). Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química. Bogotá, Colombia.
- MP control . (s.f.). *Que es una camara climatica* . Obtenido de <http://www.mpcontrol.es/index.php/definicion-camara-climatica/>
- Muñoz, J., Alfaro Rodríguez, M. C., & Zapata, I. (2007). Avances en la formulación de emulsiones. 64-73.
- ONUD. (Noviembre de 2015). *ESTUDIO DEL MARCO LEGAL DEL SECTOR COSMÉTICOS Y SUBSISTEMA DE CALIDAD COMPARACIÓN INTERNACIONAL*. Obtenido de <file:///C:/Users/M%C3%B3nica/Downloads/Estudio-Marco-Legal-Cosmeticos-Final.pdf>
- Programa de Calidad para el Sector Cosméticos – Safe+. (s.f.). *Recomendaciones para el Desarrollo de Estudios de Estabilidad de Productos Cosméticos*. Obtenido de http://www.safeplus.com.co/wp-content/uploads/2018/08/ONUDI_Guía-de-Estabilidad_FINAL_6AGO_1-1.pdf
- PubChem. (s.f.). *Benzofenona*. Obtenido de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzophenone>
- Quiroga, L. F. (1994). *Guia para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos*. Bogotá D.C.
- Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas. (s.f.). *Evaluación de impactos de proyectos de investigación y desarrollo e innovación financiados por Colciencias en el periodo de 1999 - 2005*. Bogotá D.C.

11. ANEXOS

Anexo 1. Portada del informe de GALENO

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

INFORME

**PARA VALORACION DE
BASE
EN ESTUDIO
ACCELERADO**

ELABORO _____

REVISO _____

APROBO _____
NOMBRE FIRMA

Anexo 2. Condiciones de temperatura

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO**

Informe

PRODUCTO: BASE

Presentación:	30 mL		
Empaque:	FR	BASE	30(HFG)

No. de lotes analizados:		No. de muestras:	
No. de muestreos:		No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	VIDA UTIL	Unidad definida:	%
Estudio:			
Observación:			
LOTE BEIGE 1			
LOTE BEIGE 2			

Componente valorado:	No aplica
Característica evaluada:	Benzofenona 3
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

CONDICIONES

Temperatura °C	% Humedad Rel.
40	75

Anexo 3. Etapas de toma de muestras

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO**

Informe

PRODUCTO: BASE

Presentación:	30 mL		
Empaque:	FR	BASE	30(HFG)

No. de lotes analizados:		No. de muestras:	1
No. de muestreos:		No. de condiciones:	
Motivo de evaluación:	VIDA UTIL	Unidad definida:	%
Estudio:			
Observación:			
LOTE BEIGE 1			
LOTE BEIGE 2			

Componente valorado:	No aplica
Característica evaluada:	Benzofenona 3
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

TABLA DE ETAPAS PARA TOMA DE MUESTRAS POR LOTE

Lote	Mes
1	0.00
1	3.00
1	6.00
2	0.00
2	3.00
2	6.00

Anexo 4. Datos del estudio

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO**

Informe

PRODUCTO: BASE

Presentación:	30 mL		
Empaque:	FR	BASE	30(HFG)

No. de lotes analizados:		No. de muestras:	
No. de muestreos:		No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	VIDA UTIL	Unidad definida:	%
Estudio:			
Observación:			
LOTE BEIGE 1			
LOTE BEIGE 2			

Componente valorado:	No aplica
Característica evaluada:	Benzofenona 3
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

TABLA DE DATOS OBTENIDOS EN EL TIEMPO

Lote	Etapas	T°C	Humedad	Muestra	Fecha	Contenido	% respectivo
1	0.00	40	75	1	10/03/2017	1.98	97.50
1	0.00	40	75	2	10/03/2017	1.95	96.02
1	0.00	40	75	3	10/03/2017	2.01	98.98
1	0.00	40	75	4	10/03/2017	2.01	98.98
1	3.00	40	75	1	9/08/2017	2.08	101.44
1	3.00	40	75	2	9/08/2017	2.08	102.42
1	3.00	40	75	3	9/08/2017	2.08	101.44
1	3.00	40	75	4	9/08/2017	2.09	102.92
1	6.00	40	75	1	8/09/2017	2.11	103.90
1	6.00	40	75	2	8/09/2017	2.10	103.41
1	6.00	40	75	3	8/09/2017	2.12	104.39
1	6.00	40	75	4	8/09/2017	2.05	100.95
2	0.00	40	75	1	17/03/2017	2.05	100.95
2	0.00	40	75	2	17/03/2017	2.05	100.95
2	0.00	40	75	3	17/03/2017	2.08	101.44
2	0.00	40	75	4	17/03/2017	2.07	101.93

Lote	Etapas	T°C	Humedad	Muestra	Fecha	Contenido	% respectivo
2	3.00	40	75	1	16/06/2017	2.05	100.95
2	3.00	40	75	2	16/06/2017	2.01	98.98
2	3.00	40	75	3	16/06/2017	2.03	99.98
2	3.00	40	75	4	16/06/2017	2.03	99.98
2	6.00	40	75	1	15/09/2017	2.01	98.98
2	6.00	40	75	2	15/09/2017	2.00	98.48
2	6.00	40	75	3	15/09/2017	2.00	98.48
2	6.00	40	75	4	15/09/2017	2.01	98.98

Anexo 5. Porcentaje de degradación

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO**

Informe

PRODUCTO: BASE

Presentación:	30 mL		
Empaque:	FR	BASE	30(HFG)

No. de lotes analizados:		No. de muestras:	
No de muestreos:		No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	VIDA UTIL	Unidad definida:	%
Estudio:			
Observación			
LOTE BEIGE 1			
LOTE BEIGE 2			

Componente valorado:	No aplica
Característica evaluada:	Benzofenona 3
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

Lote(s)	T°C	% Humedad Relativa
TODOS	40	75

METODO DE MINIMOS CUADRADOS PARA OBTENER LA VIDA EXPERIMENTAL MINIMA

Etapa	Pendiente	Intercepto	Val. Tstudent	Y regresión	Y hiperbola	% degradado
0.00	0.05403	99.71508	1.69092	99.71508	95.67888	4.03620
3.00	0.05403	99.71508	1.69092	99.87717	95.92037	3.79471
6.00	0.05403	99.71508	1.69092	100.03926	96.00305	3.71203

Anexo 6. Predicción de TVU

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADO TRATAMIENTO ESTADISTICO

Informe

PRODUCTO: BASE

Presentación:	30 mL		
Empaque:	FR	BASE	30(HFG)

No. de lotes analizados:		No. de muestras:	
No. de muestreos:		No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	VIDA UTIL	Unidad definida:	%
Estudio:			
Observación:			
LOTE BEIGE 1			
LOTE BEIGE 2			

Componente valorado:	No aplica
Característica evaluada:	Benzofenona 3
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

Lotes(s)	T° natural	T° estudio	% HR	Orden
TODOS	30	40	75	CERO

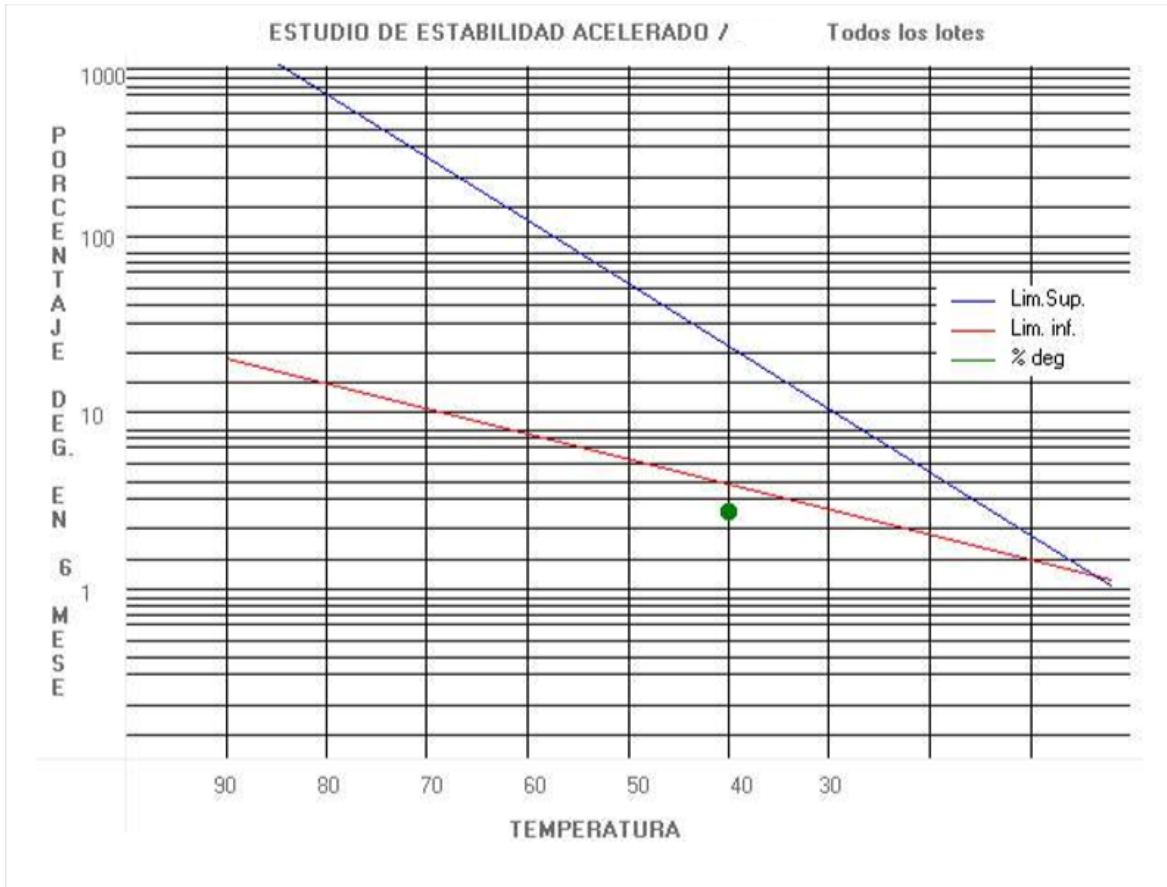
PREDICION DE VIDA UTIL

Limite inferior	Limite superior	% deg.	Al mes	Vida util (en meses)
2.12506	4.71048	3.71203	6.00	El tiempo de vida util estimado es 48

Anexo 7. Gráfica de regresión



Anexo 8. Gráfica predictiva



Anexo 9. Protocolo de Estabilidad para la Etapa de Compatibilidad

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD N. XXX

Identificación del Producto						De: Laboratorio de Maquillaje I&D Para: Laboratorio de Estabilidad				
Nombre del producto		Emulsión cosmética "Base"		Categoría		Maquillaje		Presentación		30 mL
Números de lotes	OP	Lote envasado	Lote de Fabrica	Código de Bulk	No. de Fórmula	Tono	Fecha de Fabricación	Fecha de Envasado	Equipo	Tamaño de Lote
1	N.A	N.A	N.A	11009872	MQ-02-2019	Beige claro	02/04/2017	03/04/2017		2,25 L
Número de muestras entregadas en cada tiempo de estudio										
Tiempo Cero / Tiempo inicial		Primer mes			Segundo mes			Tercer mes		Sexto mes
15 unidades		15 unidades			15 unidades			15 unidades		15 unidades
TVU estimado		24 meses			Forma cosmética			Emulsión		

Materiales de envase y empaque					
	Material 1	Material 2	Material 3	Material 4	Material 5
Descripción envase	PM BASE MAQ	TE BASE MAQ	FR BASE 30(HFG)	N.A	N.A
Material envase	Información no disponible	CLORURO DE POLIVINILO 0.04 MM	VIDRIO	N.A	N.A
Proveedor	APSTAR S.A.S	PRAPAC S.A.	GLASSES S.A.S	N.A	N.A
Color	NEGRO	TRANSPARENTE	TRANSPARENTE PAVONADO	N.A	N.A
Responsable ingeniería de envases				Ingeniero XXX	
ESTUDIO DE ESTABILIDAD SOLICITADO					
Número de lote	Tipo de Lote	Condiciones a evaluar			
1	Compatibilidad	4°C	30°C	40°C	
Tiempo de análisis					
Primer mes		X	X	X	
Segundo mes		X	X	X	
Tercer mes		X	X	X	
Sexto mes		X	X	X	
Objetivo a evaluar			Evaluar el producto granel vs el material de envase primario		
Observaciones			Realizar los análisis descritos en la especificación del producto Pruebas de microbiología únicamente para tiempo cero, tercer mes y sexto mes en todas las temperaturas.		
Aprobado por			Coordinador de Estabilidad		

Anexo 10. Protocolo de Estabilidad para la Etapa de Piloto Industrial

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD N. XXX										
Identificación del Producto							De: Laboratorio de Maquillaje I&D			
							Para: Laboratorio de Estabilidad			
Nombre del producto		Emulsión cosmética "Base"		Categoría		Maquillaje		Presentación		30 mL
Números de lotes	OP	Lote envasado	Lote de Fabrica	Código de Bulk	No. de Fórmula	Tono	Fecha de Fabricación	Fecha de Envasado	Equipo	Tamaño de Lote
1	122031	B345	B345	11009872	MQ-03-2019	Beige claro amarillo	02/10/2017	03/10/2017	Unimix 25	4,6 L
Número de muestras entregadas en cada tiempo de estudio										
Tiempo Cero / Tiempo inicial		Primer mes			Segundo mes			Tercer mes		Sexto mes
30 unidades		30 unidades			30 unidades			30 unidades		30 unidades
TVU estimado		24 meses			Forma cosmética			Emulsión		

Materiales de envase y empaque

	Material 1	Material 2	Material 3	Material 4	Material 5	Material 6
Descripción envase	PM BASE MAQ	ST S/I BASE MAQ	IN ARRUGAS 30ML	TE BASE MAQ	FR BASE 30(HFG)	CJ BASE 30ML
Material envase	Información no disponible	COPOLÍMERO ACRILO NITRILO ESTI	CARTON MICROCORRUGADO, ESPESOR 1,7 MM	CLORURO DE POLIVINILO 0.04 MM	VIDRIO	CARTULINA
Proveedor	APSTAR S.A.S	APSTAR S.A.S	IMPRESIONES LTDA	PRAPAC S.A.	GLASSES S.A.S	IMPRESIONES LTDA
Color	NEGRO	TRANSPARENTE	BLANCO	TRANSPARENTE	TRANSPARENTE PAVONADO	NEGRO, HS PLATA
Responsable ingeniería de envases				Ingeniero XXX		

ESTUDIO DE ESTABILIDAD SOLICITADO

Número de lote	Tipo de Lote	Condiciones a evaluar	
1	Compatibilidad	Condición Acelerada (40°C)	
Tiempo de análisis			
Primer mes			X
Segundo mes			X
Tercer mes			X
Sexto mes		X	

Objetivo a evaluar	Evaluar el producto granel vs el material de envase primario
Observaciones	Realizar los análisis descritos en la especificación del producto Pruebas de microbiología únicamente para tiempo cero, tercer mes y sexto mes.
Aprobado por	Coordinador de Estabilidad

Anexo 11. Especificaciones técnicas del producto

DATOS GENERALES	
Nombre	Emulsión cosmética tipo Base
Versión	XXX
Fecha de vigencia	XX/XX/XXXX
Elaborado por	XXX
Aprobado por	XXX

Análisis Organolépticos	Especificación	Método analítico	Observaciones
Aspecto	Emulsión	FIS-048	Agitar la muestra antes de realizar los análisis
Color	Beige claro, conforme a patrón		
Olor	Sin fragancia		

Análisis Físicoquímicos	Especificación	Método analítico	Observaciones
Viscosidad	2000 cP – 8000 cP	FIS-042	Viscosímetro Brookfield RVT aguja #4, 20 rpm
Determinación de Benzofenona 3	1,80% - 2,20%	FIS-117	N.A

Análisis Microbiológico	Especificación	Método analítico	Observaciones
Coliformes totales y fecales	Ausente/ g	MIC-001	Del Laboratorio de Estabilidad enviar las muestras al Laboratorio de Microbiología
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/ g		
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	Ausente/ g		
<i>Salmonela spp</i>	Ausente/ g		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/ g		
Recuento de microorganismos aerobios mesofilos totales	≤ 900 UFC/g		
Recuento de microorganismos totales	≤ 1000 UFC/g		
Recuento de mohos y levaduras	≤ 100 UFC/g		

Anexo 12. Especificaciones técnicas del producto

DATOS GENERALES	
Nombre	Emulsión cosmética tipo Base
Versión	XXX
Fecha de vigencia	XX/XX/XXXX
Elaborado por	XXX
Aprobado por	XXX

Análisis Organolépticos	Especificación	Método analítico	Observaciones
Aspecto	Emulsión	FIS-048	Agitar la muestra antes de realizar los análisis
Color	Beige claro amarillo, conforme a patrón		
Olor	Sin fragancia		

Análisis Físicoquímicos	Especificación	Método analítico	Observaciones
Viscosidad	2000 cP – 8000 cP	FIS-042	Viscosímetro Brookfield RVT aguja #4, 20 rpm
Determinación de Benzofenona 3	1,80% - 2,20%	FIS-117	N.A

Análisis Microbiológico	Especificación	Método analítico	Observaciones
Coliformes totales y fecales	Ausente/ g	MIC-001	Del Laboratorio de Estabilidad enviar las muestras al Laboratorio de Microbiología
<i>Escherichia coli</i>	Ausente/ g		
<i>Pseudomonas aeruginosas</i>	Ausente/ g		
<i>Salmonela spp</i>	Ausente/ g		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausente/ g		
Recuento de microorganismos aerobios mesofilos totales	≤ 900 UFC/g		
Recuento de microorganismos totales	≤ 1000 UFC/g		
Recuento de mohos y levaduras	≤ 100 UFC/g		

Anexo 13. Informe de Estabilidad

RAZÓN SOCIAL: XXX

Nombre del producto: Emulsión cosmética tipo “Base”

Etapa de estudio: Compatibilidad y Piloto industrial

Numero de protocolo: xxx y xxx

TVU: 24 Meses

Condiciones de almacenamiento en estudio de estabilidad*: 40°C ± 2°C HR 75% ± 2%¹

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO									
Etapa de estudio	OP	Lote envasado	Lote de Fabrica	Código de Bulk	No. de Fórmula	Tono	Fecha de Fabricación	Fecha de Envasado	Equipo
Compatibilidad	N.A	N.A	N.A	11009872	MQ-02-2019	Beige claro	02/04/2017	03/04/2017	
Piloto industrial	122031	B345	B345	11009872	MQ-03-2019	Beige claro amarillo	02/10/2017	03/10/2017	Unimix 25

INFORMACIÓN DEL ENVASE		
Etapa de estudio	Tipo y capacidad del envase	Material del envase
Compatibilidad	Frasco de vidrio 30mL	Copolímero transparente, cloruro de polivinilo transparente, vidrio transparente pavonado
Piloto industrial	Frasco de vidrio 30mL	Copolímero transparente, cartón blanco, cloruro de polivinilo transparente, vidrio transparente pavonado, cartulina negra

¹ *Estudios de estabilidad realizados bajo condiciones de Zona Climática IV

OBJETIVO DE ESTUDIO

Estudiar la estabilidad de una emulsión cosmética tipo “Base” en las etapas de compatibilidad y Piloto industrial bajo una condición acelerada de 40°C ± 2°C HR 75% ± 2%²

RESULTADOS Y ANALISIS

Etapas de compatibilidad

Parámetro	Especificación	Tiempo inicial	40°C ± 2°C HR 75% ± 2%			
			1 mes	2 mes	3 mes	6 mes
Aspecto	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión
Color	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige claro	Beige claro
Olor	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia
Viscosidad	2000cP-8000 cP	2750 cP	4220 cP	4720 cP	5740 cP	6143 cP
Cuantificación de activo	1,80% - 2,20%	1,99%	N.A	N.A	2,07%	2,09%

² *Estudios de estabilidad realizados bajo condiciones de Zona Climática IV

Etapa de Piloto industrial

Parámetro	Especificación	Tiempo inicial	40°C ± 2°C HR 75% ± 2%			
			1 mes	2 mes	3 mes	6 mes
Aspecto	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión	Emulsión
Color	Beige claro amarillo	Beige claro amarillo	Beige claro amarillo	Beige claro amarillo	Beige claro amarillo ligeramente amarillo	Beige claro amarillo ligeramente amarillo
Olor	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia	Sin fragancia
Viscosidad	2000cP-8000 cP	2770 cP	3995 cP	5100 cP	5800 cP	6667 cP
Cuantificación de activo	1,80% - 2,20%	2,05%	N.A	N.A	1,95%	2,01%

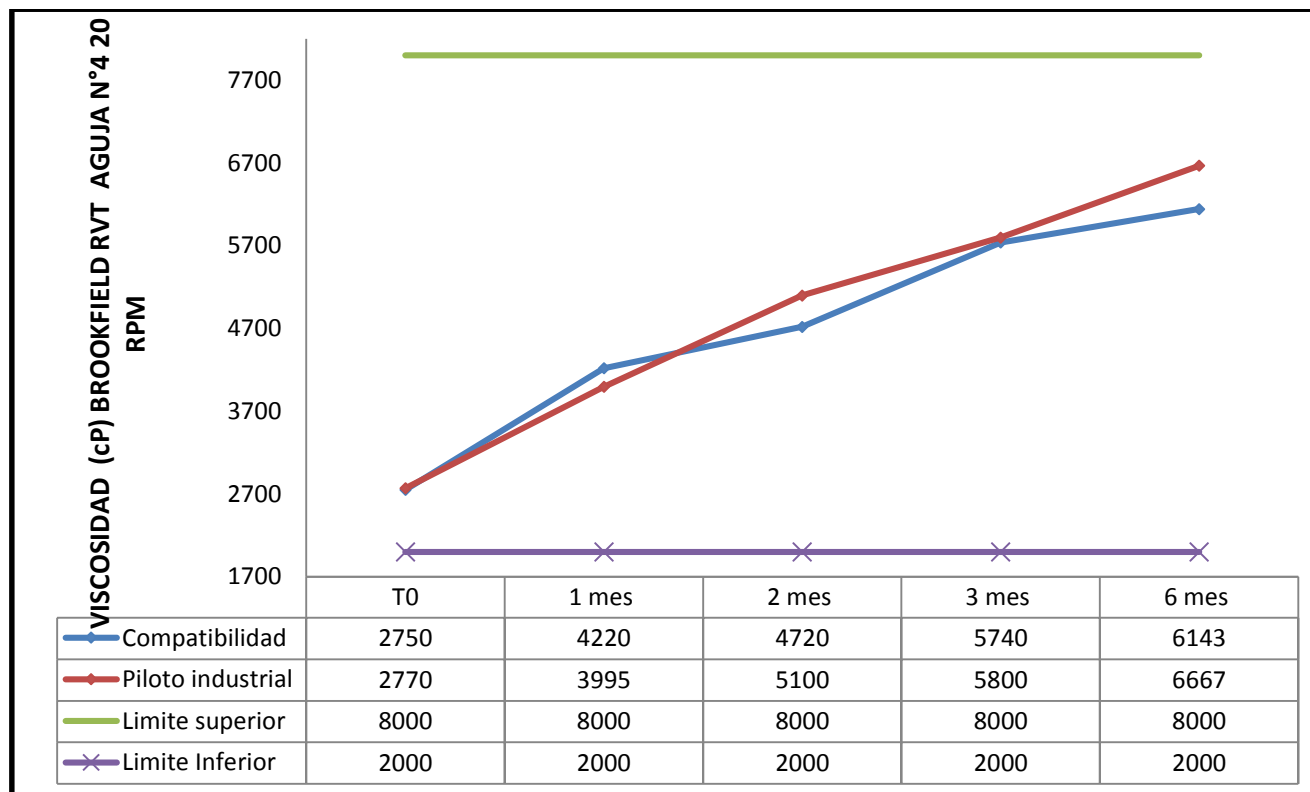
Se pudo evidenciar que, durante las diferentes etapas de estudio de estabilidad, el aspecto no presenta ningún cambio que afecte el comportamiento del producto.

En cuanto al parámetro de color no es comparable entre etapas de estabilidad, debido a la variación de niveles de color Beige que se presenta en el producto. Sin embargo, si es un parámetro a tener en cuenta para evaluar como la temperatura y el tiempo intervienen en los pigmentos durante el estudio.

En el parámetro de olor, como la emulsión cosmética tipo BASE no contiene ninguna fragancia que sea representativa y que pueda degradarse durante el estudio, no hay ningún olor característico. De igual forma se puede concluir que no hubo degradación de alguna materia prima, ya que éstas pueden generar algún olor.

Resultados fisicoquímicos

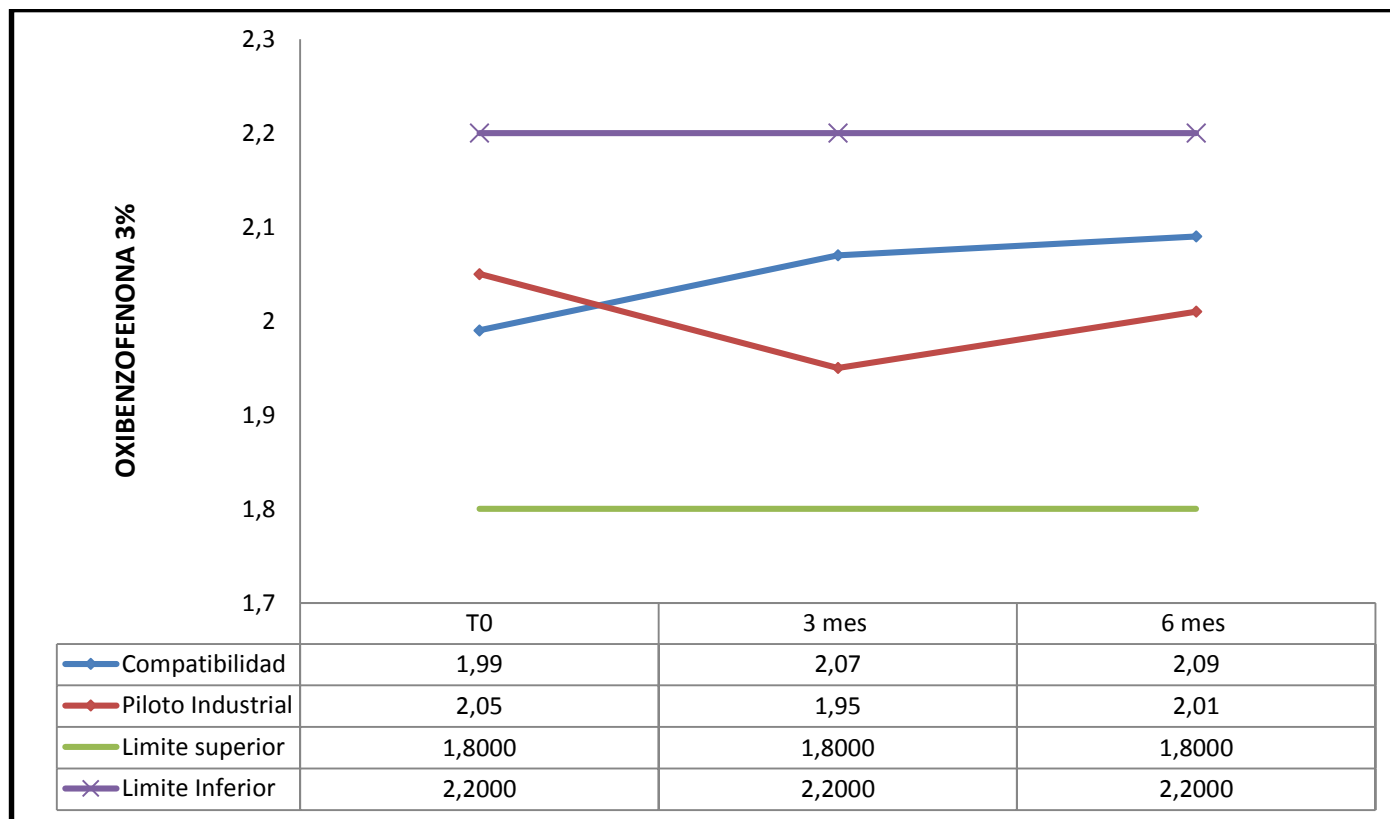
Viscosidad



Observando los resultados de la etapa de compatibilidad la característica fisicoquímica de viscosidad, no presenta cambios significativos durante el tiempo de estudio evaluado. Sin embargo, se observa una tendencia de aumento continuo de la viscosidad desde el primer mes hasta el final del estudio, debido a la exposición de la base a una temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, influyendo en la fase dispersa (oleosa) de la emulsión. La viscosidad permanece dentro de las especificaciones establecidas durante el estudio, sin presentar desviaciones significativas en las variables medidas y que comprometan directamente el comportamiento del producto.

Para la etapa de piloto industrial, la característica fisicoquímica, muestra que los valores obtenidos en cada uno de los tiempos de estudio, aumentan debido a que la emulsión cosmética tipo base, se encuentra sometida a un estrés de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, lo cual interviene en la fase dispersa del producto (oleosa) además de contar que, para ésta etapa, la emulsión cosmética tipo base se encuentra dentro de su envase primario y su respectivo material de empaque. Sin embargo, dichos resultados permanecen dentro de las especificaciones establecidas para el producto

Cuantificación de filtros



Para la etapa de estudio de estabilidad, el parámetro de cuantificación de filtro para la determinación de Oxibenzofenona 3, se observa que no presenta una variación significativa durante el tiempo de estudio evaluado. Se puede observar un pequeño aumento en el porcentaje del filtro Oxibenzofenona 3 del tiempo cero a los 3 meses de análisis. Sin embargo, los resultados de porcentaje del filtro entre los tiempos de 3 meses y 6 meses no se observa un incremento significativo. Durante todo el tiempo de estudio, el porcentaje de Oxibenzofenona 3 se encuentra dentro de las especificaciones establecidas.

Para la etapa de Piloto Industrial, presenta una variación significativa durante el tiempo de estudio evaluado, ya que demuestra una tendencia de aumento y disminución entre tiempo cero y 3 meses de estudio, diferentes factores pueden influir en los resultados obtenidos para este método, como lo pueden ser: un error en la preparación de la muestra por parte del analista del laboratorio de análisis químico, tiempo de uso de los reactivos a utilizar (datos y resultados se encuentran en libro de reactivos perteneciente al laboratorio de análisis químico), modificación y/o validación del método analítico utilizado (FIS-117 “Determinación de benzofenona 3 en bases de maquillaje por HPLC”), o puede deberse a algún cambio de condición de la cámara de estabilidad (documento a tener en cuenta IN-01892 “Operación y limpieza de las cámaras y cuartos de estabilidad”). Sin embargo, entre el tiempo cero y el tiempo de 6 meses no aun una variación significativa en el porcentaje de Oxibenzofenona 3. A pesar de dichos resultados, todos los porcentajes se encuentran dentro de las especificaciones establecidas, lo cual no altera la aprobación del producto.

CONCLUSIONES

El estudio de estabilidad en las etapas de Compatibilidad y Piloto industrial del producto **EMULSIÓN COSMÉTICA TIPO “BASE”** en la condición acelerada $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ HR $75\% \pm 2\%$ permite concluir que:

La emulsión cosmética tipo base en la condición acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ HR $75\% \pm 2\%$) en la etapa de compatibilidad, no se encontró alteraciones en ninguna de las propiedades fisicoquímicas del producto, encontrándose siempre dentro de las especificaciones establecidas.

La emulsión cosmética tipo base en la condición acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ HR $75\% \pm 2\%$) en la etapa de piloto industrial, no se encontró alteraciones en ninguna de las propiedades fisicoquímicas del producto, pero si una alteración en el parámetro de color, sin embargo, el producto se mantuvo siempre dentro de las especificaciones establecidas.

La emulsión cosmética tipo base sometida a estudio de estabilidad en condición acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ HR $75\% \pm 2\%$) bajo las etapas de compatibilidad y piloto industrial, mantuvo sus propiedades fisicoquímicas en el tiempo, se encontró un aumento significativo en el parámetro de viscosidad debido a la fase dispersa (oleosa), sin embargo, cumplió con la especificación establecida, por lo tanto, el producto es estable en las etapas de estudio.

XXX Elaborado por	Analista laboratorio de estabilidad Cargo	Fecha de elaboración	Firma
XXX Revisado por	Analista Master laboratorio de estabilidad Cargo	Fecha de revisión	Firma
XXX Aprobado por	Jefe Laboratorio de estabilidad Cargo	Fecha de aprobación	Firma