ANVISA

Séries Temáticas

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Volume 1 Maio 2004

www.anvisa.gov.br

Série

Qualidade

1

Cosméticos

Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos

Visite o Portal do Conhecimento

Fonte de informações técnico-científicas em Vigilância Sanitária.

www.anvisa.gov.br/portal_conhecimento/index.htm

Conheça a página da área de Cosméticos da Anvisa

www.anvisa.gov.br/cosmeticos/index.htm

Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos

Cosméticos

Série Qualidade em Cosméticos
Volume 1

Diretor-Presidente
Cláudio Maierovitch Pessanha Henriques

Diretores
Franklin Rubinstein
Luis Carlos Wanderley Lima
Ricardo Oliva
Victor Hugo Costa Travassos da Rosa

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos

Prefácio
Gerência-Geral de Cosméticos

Brasília
2004

Editora Agência Nacional de Vigilância Sanitária
SEPN 515, Edifício Omega, Bloco B, Brasília (DF), CEP 70770-502
Internet: www.anvisa.gov.br / e-mail: infovisa@anvisa.gov.br

Gerência-Geral de Cosméticos
e-mail: cosmeticos@anvisa.gov.br
Copyright© Anvisa, 2004

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que citada a fonte.

1ª edição – 2004

ISBN 85-88233-15-0

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Edição
Núcleo de Assessoramento em Comunicação Social e Institucional

Design gráfico
Gerência de Comunicação Multimídia

Impressão
Athalaia Gráfica

Impresso no Brasil

Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. -- 1. ed. -- Brasília: ANVISA, 2004.
52 p. ; 20 x 27 cm. -- (Série Qualidade em Cosméticos ; v. 1)

ISBN 85-88233-15-0

I. Séries Temáticas. II. Cosméticos.

Apresentação

É com enorme satisfação que colocamos à disposição dos profissionais de saúde do setor regulado, da comunidade acadêmica e dos demais interessados as “Séries Temáticas Anvisa”. Trata-se de uma nova linha editorial que vem suprir uma carência de publicações oficiais destinadas à orientação técnico-científica de diversos setores ligados à Vigilância Sanitária, somando-se a outras iniciativas editoriais no âmbito do Ministério da Saúde, que visam a democratizar o acesso às informações em Saúde Pública, como direito de cidadania.

Sem periodicidade definida ou limitação de títulos, as “Séries Temáticas” fornecem às diversas áreas técnicas da Anvisa um canal apropriado de consolidação e disseminação de conteúdos específicos orientados para públicos de interesse, sempre levando em consideração os elementos de conveniência, oportunidade e prioridade dos temas propostos.

A primeira Série da nova linha editorial, desenvolvida pela a área de Cosméticos, aborda o tema Qualidade. Este primeiro volume da série traz um Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos.

Esperando que esta publicação seja de significativa importância para os profissionais e usuários do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, colocamo-nos à disposição para o recebimento de comentários e de sugestões para as próximas edições das “Séries Temáticas Anvisa”.

O Editor

Prefácio

Em consonância com os seus valores – Conhecimento, Transparência e Cooperação – para cumprimento da sua missão, a Anvisa dá início, em todas as suas áreas, ao lançamento de uma importante linha de publicações: as Séries Temáticas.

O primeiro volume da Série Temática – QUALIDADE – "Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos" é um importante e inédito instrumento, elaborado por profissionais da Anvisa, do Setor Regulado e das Universidades, durante um ano de trabalho.

Este Guia tem como princípio básico a garantia da qualidade, com ênfase nos estudos de estabilidade para manutenção das características do produto durante seu prazo de validade. Seu objetivo é apresentar estudos e recomendações que possam orientar tanto os profissionais do setor regulado, como os avaliadores dos órgãos governamentais.

Ao editar esta publicação, a Anvisa ressalta a importância da Qualidade, como um dos instrumentos fundamentais para a proteção e promoção da saúde da população.

Gerência-Geral de Cosméticos

Sumário

1 Introdução 10
2 Objetivo 11
3 Considerações gerais sobre estabilidade 11
3.1 Fatores que influenciam a estabilidade 12
3.2 Aspectos considerados na estabilidade 14
3.3 Quando realizar os testes de estabilidade 15
3.4 Princípios dos testes de estabilidade 15
3.5 Acondicionamento das amostras 15
3.6 Condições de armazenagem 16
3.7 Parâmetros de avaliação na estabilidade 17
4 Estudos de estabilidade 17
4.1 Estabilidade preliminar 17
4.2 Estabilidade acelerada 19
4.3 Teste de prateleira 21
4.4 Teste de compatibilidade entre formulação e material de acondicionamento 22
4.5 Teste de transporte e distribuição 24
5 Avaliação das características do produto 26
5.1 Avaliação organoléptica 26
5.2 Avaliação físico-química 27
5.3 Avaliação microbiológica 28
6 Análise estatística 28
7 Critérios para aprovação de produtos em estabilidade 29
8 Prazo de validade de produtos cosméticos 30
9 Relatório de conclusão dos estudos de estabilidade 31
10 Anexos 31
Anexo I – ensaios e metodologias 31
Anexo II – especificações para liberação de lotes fabricados 38
Anexo III – legislação brasileira 39
11 Glossário 40
12 Bibliografia consultada 42

1 INTRODUÇÃO

Com a finalidade de atender às necessidades de mercado e proteger a saúde da população, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, por meio da Gerência-Geral de Cosméticos, coordenou um grupo especial de trabalho constituído por técnicos da própria Gerência-Geral, da Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública, representantes da comunidade acadêmica, do setor produtivo e dos profissionais da área, para elaboração deste Guia, cujo objetivo é fornecer subsídios e diretrizes para realização dos estudos de estabilidade de produtos cosméticos.

De acordo com a definição conferida pela legislação vigente, Cosméticos, Produtos de Higiene e Perfumes "são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado".

Com o objetivo de facilitar a leitura deste Guia, a expressão "Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes" será substituída pela expressão "produtos cosméticos" abrangendo assim, toda a classe designada anteriormente.

Cabe à empresa detentora a responsabilidade de avaliar a estabilidade de seus produtos, antes de disponibilizá-los ao consumo, requisito fundamental à qualidade e à segurança dos mesmos. Produtos expostos ao consumo e que apresentem problemas de estabilidade organoléptica, físico-química e ou microbiológica, além de descumprirem os requisitos técnicos de qualidade podem, ainda, colocar em risco a saúde do consumidor configurando infração sanitária.

A apresentação dos dados de estabilidade, exigida no ato da regularização do produto ou pela autoridade sanitária quando das inspeções, está estabelecida na legislação vigente. Além disso, deve ser cumprido o estabelecido no Termo de Responsabilidade firmado pela empresa, por meio do qual declara possuir dados que atestam a eficácia e a segurança do seu produto.

Pelo perfil de estabilidade de um produto é possível avaliar seu desempenho, segurança e eficácia, além de sua aceitação pelo consumidor.

O estudo de estabilidade fornece indicações sobre o comportamento do produto, em determinado intervalo de tempo, frente a condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término da validade.

Segundo Monografia da *International Federation of Societies of Cosmetic Chemists* – IFSCC o teste de estabilidade é considerado um procedimento preditivo, baseado em dados obtidos de produtos armazenados em condições que visam a acelerar alterações passíveis de ocorrer nas condições de mercado. Como em todo procedimento preditivo os resultados não são absolutos, mas têm probabilidade de sucesso.

As informações constantes neste trabalho, sem a intenção de esgotar o tema proposto, objetivam sugerir aos profissionais orientações para a investigação dos

procedimentos envolvidos na qualidade, relacionados aos estudos de estabilidade de produtos cosméticos, de acordo com as necessidades de cada empresa.

Em função das características de competitividade existentes entre as empresas do setor, e da inexistência de normas específicas padronizadas para a indústria cosmética, os profissionais ligados à área têm empregado referências sobre estudos de estabilidade utilizadas pela indústria farmacêutica, com as adaptações necessárias.

Finalmente, para que haja entendimento das diretrizes propostas neste Guia, todas as definições, especificações analíticas e ou instruções de maneira geral, que visem ao estudo da estabilidade de produtos cosméticos devem considerar sua adequação às características particulares de cada empresa.

2 OBJETIVO

O objetivo deste Guia é apresentar uma abordagem racional e recomendações para a avaliação da estabilidade de produtos cosméticos enfatizando a importância deste estudo, que se inicia na fase de desenvolvimento e deve acompanhar o produto pelo menos até o término do prazo estimado para a sua validade.

3 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE ESTABILIDADE

O estudo da estabilidade de produtos cosméticos fornece informações que indicam o grau de estabilidade relativa de um produto nas variadas condições a que possa estar sujeito desde sua fabricação até o término de sua validade.

Essa estabilidade é relativa, pois varia com o tempo e em função de fatores que aceleram ou retardam alterações nos parâmetros do produto. Modificações dentro de limites determinados podem não configurar motivo para reprovar o produto.

O estudo da estabilidade de produtos cosméticos contribui para:

- orientar o desenvolvimento da formulação e do material de acondicionamento adequado;
- fornecer subsídios para o aperfeiçoamento das formulações;
- estimar o prazo de validade e fornecer informações para a sua confirmação;
- auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos.

3.1 FATORES QUE INFLUENCIAM A ESTABILIDADE

Cada componente, ativo ou não, pode afetar a estabilidade de um produto. Variáveis relacionadas à formulação, ao processo de fabricação, ao material de acondicionamento e às condições ambientais e de transporte podem influenciar na estabilidade do produto. Conforme a origem, as alterações podem ser classificadas como **extrínsecas**, quando determinadas por fatores externos; ou **intrínsecas**, quando determinadas por fatores inerentes à formulação.

3.1.1 FATORES EXTRÍNSECOS

Referem-se a fatores externos aos quais o produto está exposto, tais como:

a) Tempo

O envelhecimento do produto pode levar a alterações nas características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e toxicológicas.

b) Temperatura

Temperaturas elevadas aceleram reações físico-químicas e químicas, ocasionando alterações em: atividade de componentes, viscosidade, aspecto, cor e odor do produto.

Baixas temperaturas aceleram possíveis alterações físicas como turvação, precipitação, cristalização.

Problemas gerados, em função de temperaturas elevadas, ou muito baixas, podem ser decorrentes também de não-conformidades no processo de fabricação, armazenamento ou transporte do produto.

c) Luz e Oxigênio

A luz ultravioleta, juntamente com o oxigênio, origina a formação de radicais livres e desencadeia reações de óxido-redução.

Os produtos sensíveis à ação da luz devem ser acondicionados ao abrigo dela, em frascos opacos ou escuros e devem ser adicionadas substâncias antioxidantes na formulação, a fim de retardar o processo oxidativo.

d) Umidade

Este fator afeta principalmente as formas cosméticas sólidas como talco, sabonete em barra, sombra, sais de banho, entre outras.

Podem ocorrer alterações no aspecto físico do produto, tornando-o amoleci-

do, pegajoso, ou modificando peso ou volume, como também contaminação microbiológica.

e) Material de Acondicionamento

Os materiais utilizados para o acondicionamento dos produtos cosméticos, como vidro, papel, metal e plástico podem influenciar na estabilidade.

Devem ser efetuados testes de compatibilidade entre o material de acondicionamento e a formulação, a fim de determinar a melhor relação entre eles.

f) Microrganismos

Os produtos cosméticos mais suscetíveis à contaminação são os que apresentam água em sua formulação como emulsões, géis, suspensões ou soluções.

A utilização de sistemas conservantes adequados e validados (teste de desafio do sistema conservante - *Challenge Test*), assim como o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação são necessários para a conservação adequada das formulações.

g) Vibração

Vibração, durante o transporte, pode afetar a estabilidade das formulações, acarretando separação de fases de emulsões, compactação de suspensões, alteração da viscosidade dentre outros.

Um fator agravante do efeito da vibração é a alteração da temperatura durante o transporte do produto.

3.1.2 FATORES INTRÍNSECOS

São fatores relacionados à própria natureza das formulações e sobretudo à interação de seus ingredientes entre si e ou com o material de acondicionamento. Resultam em incompatibilidades de natureza física ou química que podem, ou não, ser visualizadas pelo consumidor.

Incompatibilidade Física

Ocorrem alterações, no aspecto físico da formulação, observadas por: precipitação, separação de fases, cristalização, formação de gretas, entre outras.

Incompatibilidade Química

a) pH

Devem-se compatibilizar três diferentes aspectos relacionados ao valor de pH: estabilidade dos ingredientes da formulação, eficácia e segurança do produto.

b) Reações de Óxido-Redução

Ocorrem processos de oxidação ou redução levando a alterações da atividade das substâncias ativas, das características organolépticas e físicas das formulações.

c) Reações de Hidrólise

Acontecem na presença da água, sendo mais sensíveis substâncias com funções éster e amida. Quanto mais elevado o teor de água da formulação, mais provável a ocorrência desse tipo de reação.

d) Interação entre Ingredientes da Formulação

São reações químicas indesejáveis que podem ocorrer entre ingredientes da formulação anulando ou alterando sua atividade.

e) Interação entre Ingredientes da Formulação e o Material de Acondicionamento

São alterações químicas que podem acarretar modificação em nível físico ou químico entre os componentes do material de acondicionamento e os ingredientes da formulação.

3.2 ASPECTOS CONSIDERADOS NA ESTABILIDADE

- **Físicos**: devem ser conservadas as propriedades físicas originais como aspecto, cor, odor, uniformidade, dentre outras;
- **Químicos**: devem ser mantidos dentro dos limites especificados a integridade da estrutura química, o teor de ingredientes e outros parâmetros;
- **Microbiológicos**: devem ser conservadas as características microbiológicas, conforme os requisitos especificados. O cumprimento das Boas Práticas de Fabricação e os sistemas conservantes utilizados na formulação podem garantir estas características.

Além desses aspectos é necessário considerar também a manutenção das características do produto quanto à:

- **Funcionalidade**: os atributos do produto devem ser mantidos sem alterações quanto ao efeito inicial proposto.
- **Segurança**: não devem ocorrer alterações significativas que influenciem na segurança de uso do produto.

3.3 QUANDO REALIZAR OS TESTES DE ESTABILIDADE

- Durante o desenvolvimento de novas formulações e de lotes-piloto de laboratório e de fábrica.
- Quando ocorrerem mudanças significativas no processo de fabricação.
- Para validar novos equipamentos ou processo produtivo.
- Quando houver mudanças significativas nas matérias-primas do produto.
- Quando ocorrer mudança significativa no material de acondicionamento que entra em contato com o produto.

3.4 PRINCÍPIOS DOS TESTES DE ESTABILIDADE

Os testes devem ser conduzidos sob condições que permitam fornecer informações sobre a estabilidade do produto em menos tempo possível. Para isso, amostras devem ser armazenadas em condições que acelerem mudanças passíveis de ocorrer durante o prazo de validade. Deve-se estar atento para essas condições não serem tão extremas que, em vez de acelerarem o envelhecimento, provoquem alterações que não ocorreriam no mercado.

A seqüência sugerida de estudos (preliminares, acelerados e de prateleira) tem por objetivo avaliar a formulação em etapas, buscando indícios que levem a conclusões sobre sua estabilidade.

3.5 ACONDICIONAMENTO DAS AMOSTRAS

Recomenda-se que as amostras para avaliação da estabilidade sejam acondicionadas em frasco de vidro neutro, transparente, com tampa que garanta uma boa vedação evitando perda de gases ou vapor para o meio. A quantidade de produto deve ser suficiente para as avaliações necessárias. Se houver incompatibilidade conhecida entre componentes da formulação e o vidro, o formulador deve selecionar outro material de acondicionamento. O emprego de outros materiais fica a critério do formulador, dependendo de seus conhecimentos sobre a formulação e os materiais de acondicionamento.

Deve-se evitar a incorporação de ar no produto, durante o envase no recipiente de teste. É importante não completar o volume total da embalagem permitindo um espaço vazio (*head space*) de aproximadamente um terço da capacidade do frasco para possíveis trocas gasosas.

Pode-se utilizar, em paralelo ao vidro neutro, o material de acondicionamento final; antecipando-se, assim, a avaliação da compatibilidade entre a formulação e a embalagem.

3.6 CONDIÇÕES DE ARMAZENAGEM

As características da Zona Climática onde os produtos serão produzidos e ou comercializados, bem como as condições de transporte as quais serão submetidos deverão ser consideradas.

Para os testes de estabilidade, as condições de armazenagem mais comuns das amostras são: temperatura (ambiente, elevada, baixa), exposição à luz e ciclos de congelamento e descongelamento.

Temperatura Ambiente

Amostras armazenadas à temperatura ambiente monitorada.

Temperaturas Elevadas

Os limites de temperatura mais freqüentemente praticados, durante o desenvolvimento de produtos, são:

Estufa: T= 37 ± 2º C

Estufa: T= 40 ± 2º C

Estufa: T= 45 ± 2º C

Estufa: T= 50 ± 2º C

Nessas condições, a ocorrência de alterações físico-químicas é freqüente e até mesmo esperada, portanto os resultados obtidos devem ser avaliados cuidadosamente.

Temperaturas Baixas

Os limites de temperatura mais utilizados, durante o desenvolvimento de produtos, são:

Geladeira: T= 5 ± 2º C

Freezer: T= –5 ± 2º C ou T= –10 ± 2º C

Exposição à Radiação Luminosa

Pode alterar significativamente a cor e o odor do produto e levar à degradação de ingredientes da formulação. Para a condução do estudo, a fonte de iluminação pode ser a luz solar captada através de vitrines especiais para esse fim ou lâmpadas que apresentem espectro de emissão semelhante ao do Sol, como as lâmpadas de xenônio. Também são utilizadas fontes de luz ultravioleta.

Ciclos de Congelamento e Descongelamento

Nesta condição as amostras são armazenadas em temperaturas alternadas, em intervalos regulares de tempo. O número de ciclos é variável.

Limites sugeridos:

Ciclos de 24 horas à temperatura ambiente, e 24 horas a –5 ± 2º C.

Ciclos de 24 horas a 40 ± 2º C, e 24 horas a 4 ± 2º C.

Ciclos de 24 horas a 45 ± 2º C, e 24 horas a –5 ± 2º C.

Ciclos de 24 horas a 50 ± 2º C, e 24 horas a –5 ± 2º C.

3.7 PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO NA ESTABILIDADE

Os parâmetros a serem avaliados devem ser definidos pelo formulador e dependem das características do produto em estudo e dos ingredientes utilizados na formulação. De modo geral, avaliam-se:

- **Parâmetros Organolépticos**: aspecto, cor, odor e sabor, quando aplicável;
- **Parâmetros Físico-Químicos:** valor de pH, viscosidade, densidade, e em alguns casos, o monitoramento de ingredientes da formulação;
- **Parâmetros Microbiológicos:** contagem microbiana e teste de desafio do sistema conservante (*Challenge Test*).

4 ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Antes de iniciar os Estudos de Estabilidade, recomenda-se submeter o produto ao teste de centrifugação. Sugere-se centrifugar uma amostra a 3.000 rpm durante 30 minutos. O produto deve permanecer estável e qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação. Se aprovado nesse teste, o produto pode ser submetido aos testes de estabilidade.

4.1 ESTABILIDADE PRELIMINAR

Este teste também é conhecido como Teste de Triagem, Estabilidade Acelerada ou de Curto Prazo, tem como objetivo auxiliar e orientar a escolha das formulações.

4.1.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

O estudo de estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento do produto, utilizando-se diferentes formulações de laboratório e com duração reduzida. Emprega condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes e o surgimento de sinais que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada tipo de produto. Devido às condições em que é conduzido, este

estudo não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas sim de auxiliar na triagem das formulações.

4.1.2 PROCEDIMENTO

Recomenda-se que as amostras para avaliação da estabilidade sejam acondicionadas em frascos de vidro neutro, transparente, com tampa que garanta uma boa vedação evitando perda de gases ou vapor para o meio. A quantidade de produto deve ser suficiente para as avaliações necessárias. Se houver incompatibilidade conhecida entre componentes da formulação e o vidro, o formulador deve selecionar outro material de acondicionamento. O emprego de outros materiais fica a critério do formulador, dependendo de seus conhecimentos sobre a formulação e os materiais de acondicionamento.

Deve-se evitar a incorporação de ar no produto, durante o envase no recipiente de teste. É importante não completar o volume total da embalagem permitindo um espaço vazio (*head space*) de aproximadamente um terço da capacidade do frasco para possíveis trocas gasosas.

Pode-se utilizar, em paralelo ao vidro neutro, o material de acondicionamento final; antecipando-se, assim, a avaliação da compatibilidade entre a formulação e a embalagem.

A duração do estudo é geralmente de quinze dias e auxilia na triagem das formulações. As formulações em teste são submetidas a condições de estresse visando acelerar o surgimento de possíveis sinais de instabilidade. Geralmente as amostras são submetidas a aquecimento em estufas, resfriamento em refrigeradores e a ciclos alternados de resfriamento e aquecimento.

- Os valores geralmente adotados para temperaturas elevadas podem ser:

  Estufa: T= 37 ± 2º C

  Estufa: T= 40 ± 2º C

  Estufa: T= 45 ± 2º C

  Estufa: T= 50 ± 2º C

- Os valores geralmente adotados para baixas temperaturas podem ser:

  Geladeira: T= 5 ± 2º C

  Freezer: T= –5 ± 2º C ou T= –10 ± 2º C.

- Os valores geralmente adotados para os ciclos são:

  Ciclos de 24 horas a 40 ± 2º C, e 24 horas a 4 ± 2º C - durante quatro semanas.

Ciclos de 24 horas a 45 ± 2º C, e 24 horas a –5 ± 2º C - durante 12 dias (6 ciclos).

Ciclos de 24 horas a 50 ± 2º C, e 24 horas a –5 ± 2º C - durante 12 dias (6 ciclos).

Neste tipo de estudo, as amostras são armazenadas em condições distintas de temperatura, alternadas em intervalos regulares de tempo.

A periodicidade de avaliação das amostras pode variar conforme a experiência técnica, as especificações do produto, as características especiais de algum componente da formulação ou o sistema conservante utilizado, porém o mais usual neste estudo preliminar é que sejam avaliadas, inicialmente, no tempo zero e durante todos os dias em que estiverem submetidas às condições do estudo.

Os parâmetros que geralmente são avaliados devem ser definidos pelo formulador e dependem das características da formulação em estudo e dos componentes utilizados nesta formulação. De modo geral, avaliam-se:

- **Características Organolépticas:**
  aspecto, cor, odor e sabor, quando aplicável.
- **Características Físico-Químicas:**
  valor de pH, viscosidade e densidade, ou outros.

Deve-se tomar uma amostra de referência, também denominada padrão, que em geral pode ser mantida em geladeira ou a temperatura ambiente, ao abrigo da luz. Em caráter complementar, podem ser também utilizadas amostras de mercado, cuja aceitabilidade seja conhecida, ou outros produtos semelhantes, considerados satisfatórios no que se refere aos parâmetros avaliados.

4.2 ESTABILIDADE ACELERADA

Também conhecida como Estabilidade Normal ou Exploratória tem como objetivo fornecer dados para prever a estabilidade do produto, tempo de vida útil e compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento.

4.2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Este teste é empregado também na fase de desenvolvimento do produto utilizando-se lotes produzidos em escala laboratorial e piloto de fabricação, podendo estender-se às primeiras produções. Emprega geralmente condições menos extremas que o teste anterior. Serve como auxiliar para a determinação da estabilidade da formulação. É um estudo preditivo que pode ser empregado para estimar o prazo de validade do produto. Pode ser realizado, ainda, quando houver mudanças signi-

ficativas em ingredientes do produto e ou do processo de fabricação, em material de acondicionamento que entra em contato com o produto, ou para validar novos equipamentos ou fabricação por terceiros.

4.2.2 PROCEDIMENTO

Recomenda-se que as amostras para avaliação da estabilidade sejam acondicionadas em frasco de vidro neutro, transparente, com tampa que garanta uma boa vedação evitando perda de gases ou vapor para o meio. A quantidade de produto deve ser suficiente para as avaliações necessárias. Se houver incompatibilidade conhecida entre componentes da formulação e o vidro, o formulador deve selecionar outro material de acondicionamento. O emprego de outros materiais fica a critério do formulador, dependendo de seus conhecimentos sobre a formulação e os materiais de acondicionamento.

Deve-se evitar a incorporação de ar no produto, durante o envase no recipiente de teste. É importante não completar o volume total da embalagem permitindo um espaço vazio (*head space*) de aproximadamente um terço da capacidade do frasco para possíveis trocas gasosas.

Pode-se utilizar, em paralelo ao vidro neutro, o material de acondicionamento final; antecipando-se, assim, a avaliação da compatibilidade entre a formulação e a embalagem.

A compatibilidade do material de acondicionamento com a formulação será discutida no tópico 4.4.

Geralmente tem duração de noventa dias e as formulações em teste são submetidas a condições menos extremas que no teste de Estabilidade Preliminar. Em alguns casos, a duração deste teste pode ser estendida por seis meses ou até um ano, dependendo do tipo de produto. As amostras podem ser submetidas a aquecimento em estufas, resfriamento em refrigeradores, exposição à radiação luminosa e ao ambiente.

- Os valores geralmente adotados para temperaturas elevadas são:

  Estufa: T= 37 ± 2º C

  Estufa: T= 40 ± 2º C

  Estufa: T= 45 ± 2º C

  Estufa: T= 50 ± 2º C

- Os valores geralmente adotados para baixas temperaturas são:

  Geladeira: T= 5 ± 2º C, ou

  Freezer: T= –5 ± 2º C, ou T= –10 ± 2º C

- Exposição à Radiação Luminosa

A radiação luminosa pode alterar significativamente a cor e o odor do produto e levar à degradação de componentes da formulação. Para a realização deste estudo a fonte de iluminação pode ser a luz solar, captada através de vitrines especiais para este fim, ou lâmpadas que apresentem espectro de emissão semelhante à do sol, como as lâmpadas de xenônio. Também são utilizadas fontes de luz ultravioleta.

As amostras também devem ser submetidas ao Teste de Estabilidade Acelerada em seu material de acondicionamento.

Os produtos devem ser armazenados em mais de uma condição de temperatura, para que se possa avaliar seu comportamento nos diversos ambientes a que possa ser submetido.

A periodicidade da avaliação das amostras pode variar conforme experiência técnica, especificações do produto, características especiais de algum componente da formulação ou sistema conservante utilizado, porém o mais usual neste estudo acelerado é que sejam avaliadas inicialmente no tempo zero, 24 horas e aos 7^0, 15^0, 30^0, 60^0 e 90^0 dias. Se o estudo se prolongar por mais tempo, recomendam-se avaliações mensais até seu término.

Os parâmetros a serem avaliados devem ser definidos pelo formulador, dependem das características da formulação em estudo e dos componentes utilizados nesta formulação. De modo geral, avaliam-se:

- **características organolépticas:** aspecto, cor, odor e sabor, quando aplicável;
- **características físico-químicas:** valor de pH, viscosidade e densidade, entre outros;
- **características microbiológicas:** estudo do sistema conservante do produto por meio do teste de desafio efetuado antes e ou após o período de estudo acelerado.

Deve-se tomar uma amostra de referência, também denominada padrão, que em geral pode ser mantida em geladeira ou temperatura ambiente, ao abrigo da luz. Em caráter complementar, pode-se também utilizar amostras de mercado, cuja aceitabilidade seja conhecida, ou outros produtos semelhantes considerados satisfatórios no que se refere aos parâmetros avaliados.

4.3 TESTE DE PRATELEIRA

Também conhecido como Estabilidade de Longa Duração ou *Shelf life*, tem como objetivo validar os limites de estabilidade do produto e comprovar o prazo de validade estimado no teste de estabilidade acelerada.

4.3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

É um estudo realizado no período de tempo equivalente ao prazo de validade estimado durante os estudos de estabilidade relacionados anteriormente. É utilizado para avaliar o comportamento do produto em condições normais de armazenamento.

A freqüência das análises deve ser determinada conforme o produto, o número de lotes produzidos e o prazo de validade estimado. Recomendam-se avaliações periódicas até o término do prazo de validade e, se a intenção é ampliá-lo, pode-se continuar o acompanhamento do produto.

4.3.2 PROCEDIMENTO

No estudo de estabilidade de prateleira, amostras representativas do produto são armazenadas à temperatura ambiente. O número de amostras deve permitir a realização de todos os testes que serão executados durante o estudo. Essas amostras são analisadas periodicamente até que se expire o prazo de validade.

Devem ser feitos os mesmos ensaios sugeridos nos procedimentos citados anteriormente, e outros definidos pelo formulador de acordo com as características da formulação.

4.4 TESTE DE COMPATIBILIDADE ENTRE FORMULAÇÃO E MATERIAL DE ACONDICIONAMENTO

A estabilidade do produto e sua compatibilidade com o material de acondicionamento são conceitos distintos, separados e complementares, que devem ser aplicados ao produto antes de ser comercializado.

Neste teste, são avaliadas diversas alternativas de materiais de acondicionamento para determinar a mais adequada para o produto.

As condições ambientais e a periodicidade das análises podem ser as mesmas mencionadas nos Estudos de Estabilidade para a formulação e, nesta fase, são verificadas as possíveis interações entre o produto e o material de acondicionamento com o qual tem contato direto. Podem ser observados fenômenos de: absorção, migração, corrosão e outros que comprometam sua integridade.

Considerando que este tipo de teste é geralmente destrutivo, é necessário definir com segurança o número de amostras a serem testadas.

4.4.1 TIPOS DE MATERIAIS DE ACONDICIONAMENTO E PRINCIPAIS AVALIAÇÕES

Embalagem celulósica

Exemplos: cartuchos, bandejas, *displays* e embalagens cartonadas.

Avaliam-se:

- alterações na estrutura do papel e da formulação verificando-se possível migração de componentes que possam contaminar o produto (ex: *sachets*);
- estabilidade físico-química de embalagem;
- alterações na formulação – aspecto, cor, odor, entre outros;
- aspecto e funcionalidade da embalagem;
- função de barreira (ex: permeação de óleos, água e gases);
- determinação de metais, quando aplicável.

Embalagem metálica

Avaliam-se:

- delaminação, quando aplicável;
- corrosão;
- alterações na formulação – aspecto, cor, odor, entre outros;
- aspecto e funcionalidade da embalagem;
- reação com a fórmula;
- integridade do verniz ou resina (interno ou externo);
- determinação de metais, quando aplicável;
- funcionalidade.

Embalagem plástica

Tipos de plásticos: Polipropileno (PP), Polietileno de alta densidade (PEAD), Polietileno de baixa densidade (PEBD), Polietileno tereftalato (PET), Poliestireno (PS) e Policloreto de vinila (PVC).

Avaliam-se:

- alterações na formulação – aspecto, cor, odor, entre outros;
- aspecto e funcionalidade da embalagem;
- interação e migração de componentes entre embalagem e produto;

- porosidade ao vapor d'água;
- transmissão da luz;
- termo-selagem (quando aplicável);
- deformações (colapsar ou abaular).

Embalagem de vidro

Avaliam-se:

- alterações na formulação – aspecto, cor, odor, entre outros;
- aspecto e funcionalidade da embalagem;
- resistência mecânica da embalagem.

Embalagem pressurizada

As avaliações devem estar em acordo com as características dos materiais relacionados anteriormente, considerando-se adicionalmente a influência do propelente na formulação e nos materiais da embalagem.

Avaliam-se:

- performance do produto conforme sua funcionalidade;
- corrosão e eletrólise da embalagem;
- controle do verniz interno e externo (porosidade), quando aplicável;
- homogeneidade do revestimento quanto à formação de bolhas, fissuras e corrosão;
- performance da válvula e seus componentes;
- presença de eletrólitos, odor e precipitação da formulação.

4.5 TESTE DE TRANSPORTE E DISTRIBUIÇÃO

Os estudos de estabilidade têm a finalidade de predizer o comportamento do produto em todo o sistema logístico, incluindo manuseio e transporte.

As condições a que os produtos são submetidos durante o transporte podem afetar a estabilidade das formulações, ocorrendo em alguns casos separação de fases (emulsões), diminuição da viscosidade de géis ou compactação de suspensões, entre outras. Um fator agravante desse efeito é a temperatura elevada durante o transporte do produto.

O conjunto formado por produto e embalagem é o primeiro aspecto percebido pelo consumidor. A embalagem agrega valor ao produto proporcionando proteção

e comunicação, além de manter as características do mesmo.

A manutenção das características do produto em sua embalagem é um aspecto valioso, uma vez que qualquer problema nesse sentido pode comprometer todo o valor agregado.

Nesse contexto, um programa de teste de transporte deve ser estabelecido para ser aplicado em dois momentos. No primeiro, para determinar a capacidade da embalagem resistir às condições de estresse normalmente encontradas no manuseio e no transporte. Essa etapa é aplicada na fase de desenvolvimento de uma nova embalagem ou de um novo material de acondicionamento. No segundo momento, o teste é aplicado para avaliar a estabilidade desse conjunto frente às diferentes condições reais de manuseio, transporte e estocagem.

4.5.1 TIPOS DE ENSAIOS DE TRANSPORTE

Ensaio Real – acondicionam-se as amostras sob determinadas condições reais de meios de transporte (caminhão, avião, trem, navio) avaliando-se: embalagem primária, embalagem secundária, acondicionamento final e formulação. Como variáveis que influenciam no processo temos: temperatura, vibração, umidade, pressão e impacto.

Ensaio Simulado – submetem-se as amostras a condições e equipamentos que simulem diferentes meios de transporte e suas variáveis. Este teste pode não retratar, em alguns casos, a realidade a que o produto estará sujeito, mas é utilizado como uma avaliação prévia para determinar a probabilidade da embalagem comportar-se adequadamente durante o transporte real. As condições de simulação envolvem: vibração, pressão, teste de queda "*drop test*" e variações ambientais (umidade e temperatura).

Para a realização dos ensaios poderão ser consultadas fontes como as normas da *American Society for Testing & Materials* (ASTM) ou de acordo com procedimentos internos da empresa.

4.5.2 CARACTERÍSTICAS AVALIADAS

- **Com relação à embalagem podem ser avaliadas:** capacidade de vedação, riscos, quebras e danos nos componentes da embalagem, e alterações que comprometam sua integridade e aparência.
- **Com relação à formulação podem ser avaliadas:** características organolépticas, viscosidade, valor de pH, ponto de fusão e outros parâmetros dependendo das características do produto.

O transporte de cargas completas geralmente provoca menos danos do que o transporte de carga fracionada, durante o qual as embalagens são manuseadas repetidamente durante as operações e têm muito mais chance de caírem ou serem

colocadas próximas de cargas potencialmente danosas.

4.5.3 TIPOS DE ESFORÇOS QUE INFLUENCIAM OS PRODUTOS NA DISTRIBUIÇÃO E TRANSPORTE

No transporte ferroviário podem ocorrer danos devido à troca e acoplagem de vagões.

No transporte marítimo os produtos estão sujeitos a níveis elevados de umidade, vibração e salinidade.

No transporte aéreo os produtos são submetidos a condições drásticas de temperatura e pressurização.

No transporte rodoviário os produtos podem ser submetidos a condições drásticas de temperatura, umidade e vibração.

A montagem de cargas completas ou fracionadas altera as características de manuseio incluindo a probabilidade de queda ou contaminação.

As empresas que utilizam diferentes canais de distribuição devem avaliar as condições a que serão submetidos seus produtos, especialmente no Brasil onde o principal meio de transporte é rodoviário. É importante estabelecer e implementar adequadamente as Boas Práticas de Distribuição e Transporte, a fim de manter as características propostas inicialmente para os produtos.

As características do local de armazenamento também determinam as condições ambientais (temperatura e umidade), a altura de empilhamento, a probabilidade de infestação de insetos e pragas e o acúmulo de poeira.

5 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

Os parâmetros a serem avaliados nos produtos submetidos a testes de estabilidade devem ser definidos pelo formulador e dependem das características do produto em estudo e dos componentes utilizados na formulação.

5.1 AVALIAÇÃO ORGANOLÉPTICA

As características organolépticas determinam os parâmetros de aceitação do produto pelo consumidor. De um modo geral, avaliam-se:

- aspecto;
- cor;

- odor;
- sabor;
- sensação ao tato.

5.2 AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA

São importantes para pesquisar alterações na estrutura da formulação que nem sempre são perceptíveis visualmente. Estas análises podem indicar problemas de estabilidade entre os ingredientes ou decorrentes do processo de fabricação. As análises físico-químicas sugeridas são:

- valor de pH;
- materiais voláteis;
- teor de água;
- viscosidade;
- tamanho de partícula;
- centrifugação;
- densidade;
- granulometria;
- condutividade elétrica;
- umidade;
- teor de ativo, quando for o caso.

Quando necessário, diferentes técnicas analíticas podem ser utilizadas na determinação quantitativa dos componentes da formulação, entre elas:

- ensaios via úmida (metodologias diversas);
- espectrofotometria no Ultravioleta-Visivel (UV-Vis) e Infravermelho (IV);
- cromatografia (camada delgada, gasosa e líquida de alta eficiência).
- eletroforese capilar, entre outras.

Os testes citados são sugestões, cabendo ao formulador avaliar sua adequação ao produto levando em consideração as necessidades e características particulares de cada empresa. Outros testes não relacionados poderão ser empregados de acordo com as condições específicas ou interesse do formulador.

5.3 AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA

A avaliação microbiológica permite verificar se a escolha do sistema conservante é adequada, ou se a ocorrência de interações entre os componentes da formulação poderá prejudicar-lhe a eficácia.

Os testes normalmente utilizados são:

- teste de desafio do sistema conservante (*Challenge Test*);
- contagem microbiana.

CONSIDERAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA DO PRODUTO E SUA ESTABILIDADE

A realização dos Estudos de Estabilidade serve como instrumento preditivo de possíveis desvios na eficácia e na segurança definidas para o produto, durante seu desenvolvimento. Para monitorar a manutenção dessas características é importante considerar os seguintes aspectos:

- características e propriedades dos ingredientes;
- mecanismo de degradação dos ingredientes;
- possíveis incompatibilidades;
- riscos envolvidos em cada etapa do processo de fabricação;
- conhecimento dos fatores realmente críticos a cada formulação.

Recomenda-se que os estudos de segurança e eficácia sejam precedidos por estudos de estabilidade.

O acompanhamento do produto no mercado pode confirmar as informações obtidas inicialmente ou identificar novas situações que deverão ser investigadas.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística pode ser uma das ferramentas utilizadas na interpretação dos dados obtidos durante os estudos de estabilidade, para os diversos aspectos avaliados, em suas diferentes etapas de realização.

É necessário delinear adequadamente o teste, definindo as variáveis que serão controladas e que influenciam nos resultados, ex: ciclos, tempo e temperaturas. Além dos fatores relacionados ao estudo existem outras variáveis não controladas que podem interferir no resultado. É importante considerar essas variáveis, evitando que suas influências afetem as informações obtidas sobre os fatores de interesse.

Os dados obtidos em um estudo de estabilidade poderão ser qualitativos ou quantitativos, devendo-se considerar que informações prévias e histórico de outros produtos podem auxiliar na interpretação.

As várias ferramentas estatísticas disponíveis devem ser criteriosamente escolhidas na análise e na interpretação dos dados, conforme a etapa do estudo (seleção das formulações, estabilidade acelerada, normal, de prateleira e validação de processos).

Como exemplos, temos:

- avaliação da significância da diferença entre duas séries de dados: Teste de Hipótese Teste t;
- determinação da capacidade de um resultado amostral e estimativa do valor real: Estimativa por Intervalo de Confiança;
- determinação dos limites de tolerância de características específicas: Limites de Tolerância;
- incorporação de informações prévias na previsão de eventos futuros: Teorema de Bayes;
- avaliação das relações entre duas ou mais variáveis através de uma equação para estimar um resultado: Regressão Linear.

É importante também considerar que, embora existam inúmeras ferramentas estatísticas e softwares que facilitam a análise dos resultados, a experiência e o conhecimento do pesquisador são fundamentais na interpretação correta desses dados. Muitas vezes, resultados estatisticamente significativos podem não ser analiticamente importantes. Por outro lado, existe também a situação inversa, em que resultados, estatisticamente não-significativos, podem ser muito importantes do ponto de vista analítico, não devendo ser desconsiderados.

7 CRITÉRIOS PARA APROVAÇÃO DE PRODUTOS EM ESTABILIDADE

A interpretação dos dados obtidos durante o Estudo da Estabilidade depende de critérios estabelecidos, segundo a experiência do formulador. As amostras são avaliadas em comparação à amostra-padrão e produtos considerados “referência”, submetidos às mesmas condições do teste. Geralmente definem-se limites de aceitação para os parâmetros avaliados, e a amostra-padrão deverá permanecer inalterada durante toda a vida útil do produto.

A correspondência entre os dados e sua interpretação deve ser relativa por considerar que, na prática, os objetivos e as características de cada produto ou categoria são bastante distintos.

Em geral, consideram-se os seguintes critérios:

- **aspecto:** o produto deve manter-se íntegro durante todo o teste mantendo seu aspecto inicial em todas as condições, exceto em temperaturas elevadas, freezer ou ciclos em que pequenas alterações são aceitáveis.
- **cor e odor:** devem permanecer estáveis por, no mínimo, 15 dias à luz solar. Pequenas alterações são aceitáveis em temperaturas elevadas.
- **viscosidade:** os limites de aceitação devem ser definidos pelo formulador considerando-se a percepção visual e sensorial decorridas de alterações. Deve-se levar em conta a possibilidade do consumidor também reconhecê-las.
- **compatibilidade com o material de acondicionamento:** deve-se considerar a integridade da embalagem e da formulação, avaliando-se o peso, a vedação e a funcionalidade.

Nos casos em que o monitoramento dos teores de ingredientes ativos é necessário, deve-se levar em consideração os parâmetros de qualidade e performance do produto.

Outros parâmetros podem ser estabelecidos de acordo com o formulador e as especificações do produto.

8 PRAZO DE VALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS

No Brasil, a obrigatoriedade da indicação do prazo de validade na embalagem dos produtos cosméticos, à vista do consumidor, está estabelecida em legislação específica, Resolução 79/00 e suas atualizações e Lei 8.078/90 - Código de Proteção e Defesa do Consumidor.

O prazo de validade - caracterizado como o período de vida útil, durante o qual o produto mantém suas características originais - antes de ser um requisito legal, é, sobretudo, um requisito técnico de qualidade, pois um produto instável do ponto de vista físico-químico, microbiológico ou toxicológico, além da perda de eficácia poderá também causar algum dano e comprometer a confiabilidade frente ao consumidor.

Devido à natureza particular das formulações dos produtos cosméticos, aceita-se como regra geral, a impossibilidade da eleição de um ingrediente isolado do restante da formulação. Assim, torna-se difícil a aplicação da relação entre constante cinética, temperatura e uma correlação direta dessas variáveis com o prazo de validade estimado. Portanto, o prazo de validade pode ser estimado por meio dos Estudos de Estabilidade, e sua confirmação deve ser realizada por meio do Teste de Prateleira.

9 RELATÓRIO DE CONCLUSÃO DOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Ao término dos Estudos de Estabilidade, sugere-se a elaboração de um relatório com as seguintes informações:

- Identificação do produto
- Material de acondicionamento utilizado no teste
- Condições do estudo (condições de armazenamento das amostras, período de tempo do teste e periodicidade das avaliações)
- Resultados (poderão ser registrados na forma de tabela relacionando as condições de armazenamento, tempo e periodicidade das análises)
- Conclusão (avaliar os resultados obtidos, relatar se o produto foi aprovado ou não, condições em que o teste foi conduzido, e estimar o prazo de validade)
- Assinatura do responsável pelo estudo

10 ANEXOS

ANEXO I – ENSAIOS E METODOLOGIAS

1 ENSAIOS ORGANOLÉPTICOS

Fornecem parâmetros que permitem avaliar, de imediato, o estado em que se encontra sua amostra em estudo por meio de análises comparativas, com o objetivo de verificar alterações como: separação de fases, precipitação e turvação permitindo o reconhecimento primário do produto. Deve-se utilizar uma amostra de referência, recentemente elaborada, ou uma amostra do produto, armazenada a temperatura adequada, para evitar modificações nas propriedades organolépticas.

1.1 ASPECTO

Observam-se visualmente as características da amostra, verificando se ocorreram modificações macroscópicas em relação ao padrão estabelecido.

O aspecto pode ser descrito como: granulado, pó seco, pó úmido, cristalino, pasta, gel, fluído, viscoso, volátil, homogêneo, heterogêneo, transparente, opaco, leitoso, etc.

A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:

- **normal, sem alteração;**
- **levemente separado, levemente precipitado ou levemente turvo;**
- **separado, precipitado ou turvo.**

1.2 COR

Vários são os métodos utilizados para a verificação de cor; os mais usuais são os métodos visual e espectrofotométrico.

Visual

Compara-se a cor da amostra com a do padrão estabelecido, em um frasco de mesma especificação. As fontes de luz empregadas podem ser luz branca, natural ou, ainda, em câmaras especiais com diversos tipos de fontes de luz.

A amostra do produto pode ser classificada segundo os seguintes critérios:

- **normal, sem alteração;**
- **levemente modificada;**
- **modificada;**
- **intensamente modificada.**

Espectrofotométrico

Submete-se a amostra do produto em estudo, pura ou diluída, à análise de varredura por espectrofotometria na região do visível e compara-se ao espectro de referência. Variações na intensidade da banda (efeitos hipercrômico e hipocrômico) ou no comprimento de onda relativo à absorção máxima - λ max. (efeitos batocrômico ou hipsocrômico) indicam alterações na intensidade da cor ou mesmo modificação de coloração.

1.3 ODOR

Compara-se o odor da amostra com a do padrão estabelecido, diretamente através do olfato.

A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:

- **normal, sem alteração;**
- **levemente modificada;**
- **modificada;**
- **intensamente modificada.**

1.4 SABOR

Compara-se o sabor da amostra com a do padrão estabelecido, diretamente através do paladar.

A amostra pode ser classificada segundo os seguintes critérios:

- **normal, sem alteração;**
- **levemente modificada;**
- **modificada;**
- **intensamente modificada.**

2 ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS

As avaliações físico-químicas permitem ao formulador detectar futuros problemas que podem afetar a estabilidade e a qualidade de seu produto.

2.1 POTENCIAL HIDROGENIÔNICO - pH

Os métodos utilizados para a verificação do valor de pH da amostra são:

- **determinação colorimétrica:** por meio de indicadores universais, escalas preparadas com soluções tampões e indicadores. Apresenta baixa sensibilidade. Pequenas variações de acidez ou basicidade nas formulações são dificilmente observadas.
- **determinação potenciométrica:** utiliza-se o pHmetro (peagômetro) e a determinação é medida pela diferença de potencial entre dois eletrodos imersos na amostra em estudo. É importante utilizar o eletrodo adequado ao tipo de formulação a ser analisada.

Tanto o método colorimétrico como o potenciométrico conduzem a resultados numéricos facilmente interpretados.

2.2 MATERIAIS VOLÁTEIS

Determinada quantidade da amostra, pesada analiticamente, é submetida à secagem em estufa aquecida a 105^{0}C até peso constante.

A diferença de massa da amostra antes e após o ensaio revela a quantidade, em massa de componentes da formulação que volatilizaram naquelas condições (esse valor normalmente é expresso em porcentagem). Esse método fornece resultados numéricos, facilmente interpretados.

2.3 TEOR DE ÁGUA

Vários são os métodos utilizados para a determinação quantitativa de água em um produto acabado, sendo os mais usuais: Método Gravimétrico, Método Destilação em aparelho de Dean & Stark e Método Titulométrico de Karl-Fischer. Esses métodos fornecem resultados numéricos, facilmente interpretados.

2.4 VISCOSIDADE

A viscosidade é uma variável que caracteriza reologicamente um sistema. A avaliação desse parâmetro ajuda a determinar se um produto apresenta a consistência ou fluidez apropriada e pode indicar se a estabilidade é adequada, ou seja, fornece indicação do comportamento do produto ao longo do tempo.

Os métodos mais freqüentes na determinação da viscosidade de um fluido utilizam os viscosímetros capilares, de orifícios e rotacionais. Tais métodos fornecem resultados numéricos, facilmente interpretados.

2.5 ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DO TAMANHO DE PARTÍCULAS

A análise do perfil da curva de distribuição de partículas, durante o período de estabilidade, permite acompanhar o comportamento microscópico das partículas em suspensão evidenciando fenômenos de instabilidade.

Diferentes fatores, tanto na formulação como no processo de fabricação, afetam a formação das partículas e conseqüentemente suas dimensões, destacando-se os seguintes: o método de preparação, a quantidade de energia mecânica introduzida no sistema, a diferença de viscosidade entre as fases e o tipo e a quantidade de emulsionante empregado.

A maioria dos equipamentos utilizados para essa análise tem como princípio a

dispersão ou a difração de luz *laser*. O raio de luz *laser* passa através da célula que contém a amostra, e as partículas dispersam a luz em feixes que dependem: da longitude de onda, das propriedades ópticas da amostra e da dimensão da partícula. Após a análise, deve-se extrapolar os resultados de dimensão (diâmetro) das partículas para a população total amostrada.

O método fornece resultados numéricos, facilmente interpretados, pelos quais podem ser avaliadas a concentração, dimensão e forma das partículas.

2.6 CENTRIFUGAÇÃO

A força da gravidade atua sobre a amostra fazendo com que suas partículas se movam no seu interior.

O teste de centrifugação produz estresse na amostra simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades. Estas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de *caking*, coalescência entre outras.

A amostra é centrifugada em temperatura, tempo e velocidade padronizados. Em seguida avalia-se visualmente a amostra.

2.7 DENSIDADE

É representada pela relação entre a massa de uma substância e o volume que ela ocupa e, geralmente para os líquidos, é determinada empregando-se picnômetro ou densímetro. No caso de líquidos ou semi-sólidos este parâmetro pode indicar a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis.

Para a determinação da densidade (aparente) de pós utilizam-se proveta e balança. A densidade aparente está relacionada à capacidade do recipiente.

É importante evitar o transbordamento ou a aparente falta de produto no recipiente que o contém, pois o peso declarado poderá estar dentro dos limites especificados, mas o consumidor terá a sensação de “falta de produto”.

2.8 GRANULOMETRIA

No produto existem partículas/gotículas de diâmetros variados. A proporção de partículas fora dos limites especificados poderá influenciar na aparência, na performance e na cor do produto. Para esse tipo de ensaio, podem-se utilizar os seguinte métodos:

- **tamisação:** utiliza-se tamis com malhas padronizadas, para especificar o tamanho das partículas;
- **análise granulométrica por difração a laser:** utilizada para avaliar partículas de tamanho reduzido.

2.9 CONDUTIVIDADE ELÉTRICA

Utilizada para a medida da passagem da corrente elétrica, no meio avaliado, empregando-se condutivímetros. Alteração na condutividade elétrica de sistemas dispersos pode ser indicativo de instabilidades. O aumento da condutividade pode estar relacionado com a coalescência; enquanto a diminuição, com a agregação.

2.10 ESPECTROFOTOMETRIA

Ultravioleta/Visível (UV/Vis): a absorção de luz por uma substância na região do ultravioleta/visível, depende da estrutura eletrônica da molécula. Através da incidência de energia sobre a amostra, obtém-se um espectro que origina um gráfico da absorbância ou transmitância versus comprimento de onda (ou freqüência). A intensidade dos picos pode ser alterada dependendo da concentração da substância. Esta análise pode ser utilizada para identificação e doseamento de substâncias.

Infravermelho (IV): a espectrofotometria no infravermelho (IV) é uma técnica utilizada em grande escala para identificação de compostos, sendo um método sensível e rápido, permitindo detectar sua identidade por comparação com substâncias químicas padronizadas. Em contraste com os poucos picos observados na região do UV/Vis, o espectro na região do infravermelho fornece várias bandas de absorção gerando um conjunto de informações sobre a estrutura química da substância analisada.

2.11 CROMATOGRAFIA

Os métodos cromatográficos são utilizados para identificação e quantificação de ingredientes. A avaliação de um componente de uma formulação, em vários intervalos de tempo, revela seu perfil de estabilidade nas condições especificadas. Podem ser mencionados os seguintes métodos: Cromatografia de Camada Delgada (CCD), Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) e Cromatografia Gasosa (CG).

3 ENSAIOS MICROBIOLÓGICOS APLICADOS AOS ESTUDOS DE ESTABILIDADE

Os produtos cosméticos devem ser produzidos, armazenados, transportados e distribuídos de forma segura, e devem atender à Resolução 481/99. A presença de água e componentes orgânicos na formulação favorece o crescimento de microrganismos. Em alguns casos, estes afetam a estrutura dos agentes conservantes influenciando na estabilidade do produto justificando a avaliação microbiológica do produto.

Com o desenvolvimento das Boas Práticas de Fabricação, entende-se que a qualidade microbiológica de um cosmético não deve depender exclusivamente do seu sistema conservante. Entretanto, como não se pode prescindir de seu uso, a escolha dos conservantes deve ser adequada para que sejam efetivos. Além disso, deve-se considerar que os conservantes podem ser inativados, total ou parcialmente, deixando o produto sem a proteção esperada. Portanto, testes de eficácia para os conservantes devem ser parte essencial dos dados de segurança dos produtos cosméticos. Esses testes têm por objetivo determinar o tipo e a concentração eficaz mínima do conservante necessário para garantir a proteção satisfatória do produto desde a fabricação até a sua utilização final pelo consumidor.

3.1 TESTE DE DESAFIO DO SISTEMA CONSERVANTE (*CHALLENGE TEST*):

O Teste de Desafio do Sistema Conservante consiste na contaminação proposital do produto com microrganismos específicos e avaliação da amostra em intervalos de tempo definidos, com o objetivo de avaliar a eficácia do sistema conservante necessário à proteção do produto.

Os conservantes utilizados devem estar em conformidade com o estabelecido na Resolução 162/01 e suas atualizações.

Para maior abrangência, o teste deve ser efetuado no mínimo em 2 fases: a primeira, após a definição da fórmula do produto; e a segunda, após o término do teste de estabilidade e ou compatibilidade da formulação com o material de acondicionamento.

Os métodos de análise estão descritos nos compêndios oficiais e guias de orientação para análise microbiológica de cosméticos e de teste de eficácia do sistema conservante (Farmacopéias, Guia ABC de Microbiologia, Guideline do CTFA, entre outros).

Se um lote apresentar, no momento da fabricação, alguma especificação próxima dos limites estabelecidos para o produto, certamente uma pequena mudança pode acarretar a transposição desses limites e a ocorrência de uma não-conformidade que pode reduzir o tempo em que o produto se apresenta adequado ao uso.

Com o objetivo de preservar o prazo de validade projetado para o produto é desejável que se estabeleçam duas especificações: uma denominada "Especificação de Liberação" a ser adotada no momento da fabricação, e outra denominada "Especificação de *Shelf life*", segundo a qual o produto é caracterizado durante sua vida útil.

Durante o tempo de estocagem do produto em condições de mercado suas especificações poderão variar entre os limites estabelecidos pelas Especificações de Liberação e as Especificações de *Shelf life*, especialmente para aqueles parâmetros em que o produto é menos estável.

A Figura 1 exemplifica a possibilidade de estabelecer, como Especificação de Liberação, um intervalo de ± 5% do valor nominal de um determinado parâmetro; e, como Especificação de *Shelf Life*, um intervalo de ± 10%.

O tempo em que a variação desse parâmetro permanece entre esses dois grupos de especificações deve ser menor ou igual ao prazo de validade estabelecido para o produto.

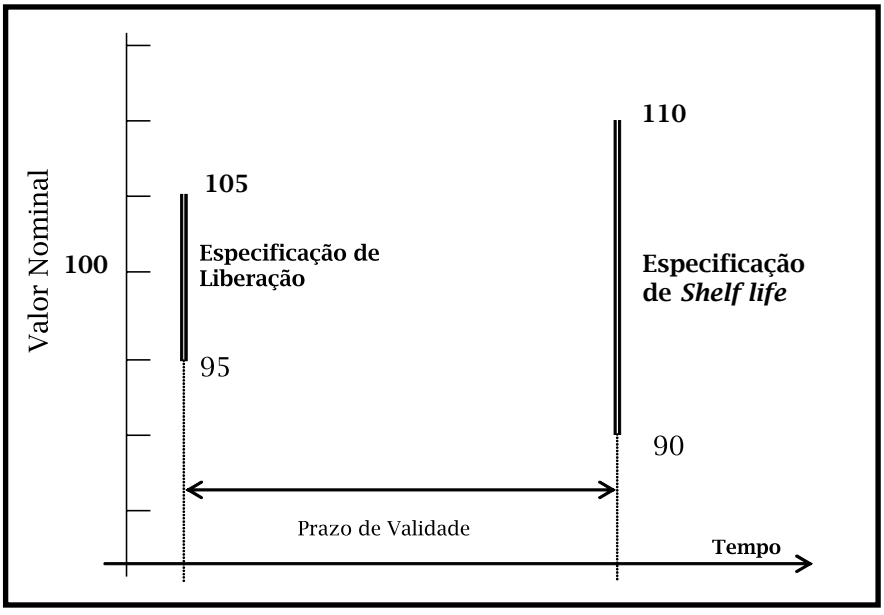


Figura1: Especificação de liberação versus especificação de *Shelf life* (IFSCC Monograph, 1992)

ANEXO III – LEGISLAÇÃO BRASILEIRA

Os estudos de estabilidade têm por objetivo avaliar a capacidade de um produto manter as características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas e de segurança e eficácia. Assim, o estudo da estabilidade deve ser visto como um requisito necessário para a garantia da qualidade do produto e não somente como uma exigência do Órgão Regulamentador.

No Brasil é de responsabilidade da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa/MS, regulamentar, fiscalizar e controlar a produção e a comercialização de produtos cosméticos, para propiciar produtos seguros e com qualidade no mercado; contribuindo, assim, para a proteção da saúde da população.

As exigências regulatórias sobre estabilidade de produtos cosméticos estão fundamentadas nos seguintes atos normativos:

- **Resolução 79/2000** – Normas e Procedimentos para Registro de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes e Listas de Corantes Permitidos e de Substâncias de Uso Restrito.
- **Resolução 335/1999** – Normas e Procedimentos para Notificação de Produtos Grau de Risco 1 - Artigo 2º: "O fabricante ou importador deve possuir dados comprobatórios que atestem a qualidade, segurança e eficácia de seus produtos".
- **Portaria 348/1997** – Manual de Boas Práticas de Fabricação e Roteiro de Inspeção. - Item 12.15: "estudo de estabilidade dos produtos com registros de condições dos testes, resultados, métodos analíticos usados".
- **Resolução 481/1999** – Parâmetros para Controle Microbiológico de Produtos Cosméticos.
- **Resolução RDC 161/2001** – Lista de Filtros Ultravioleta Permitidos.
- **Resolução RDC 162/2001** – Lista de Conservantes Permitidos.
- **Pareceres Técnicos da Câmara Técnica de Cosméticos** – Recomendações Técnicas com requisitos específicos para determinados tipos de produtos ou substâncias.

11 GLOSSÁRIO

Amostra de Referência, Padrão de Referência ou Padrão: produtos ou substâncias que possuem características ideais e de uniformidade comprovada, servindo como parâmetro de comparação adequado de qualidade.

A denominação "padrão" envolve também substâncias químicas de referência e padrões de substâncias biológicas que são utilizadas nas especificações do produto, para a avaliação da qualidade química e biológica de ingrediente ativo e dos produtos acabados.

Análise sensorial: estudo que avalia as sensações percebidas pelos órgãos dos sentidos.

Antioxidante: agente que retarda a deterioração oxidativa de substâncias sensíveis à ação do oxigênio como: óleos, gorduras, vitaminas, essências e corantes. Atuam diretamente na substância ou no meio.

Atividade de água (Aa): medida que representa o grau em que a água está ligada aos ingredientes do produto, encontrando-se mais ou menos disponível para as reações químicas, bioquímicas e para a proliferação de microrganismos.

Características organolépticas: características das substâncias e produtos que se referem ao perfil sensorial identificado por: aspecto, cor, odor e sabor.

Coalescência: fenômeno em que duas gotículas da fase interna de um sistema disperso aproximam-se com rompimento do filme interfacial, combinando e formando uma gotícula maior. É um processo irreversível.

Compatibilidade: característica indicativa das eventuais interações entre a formulação e o material de acondicionamento, determinando se os atributos do produto são mantidos dentro das especificações iniciais e sem comprometimento do desempenho do produto.

Conservantes: substâncias adicionadas aos Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes com a finalidade primária de preservá-los de danos e ou deteriorações causados por microrganismos durante sua fabricação e estocagem, bem como proteger o consumidor de contaminação inadvertida, durante o uso do produto.

Eficácia: qualidade ou propriedade que produz o efeito desejado quando avaliado em parte (amostra) ou no todo.

Especificação: descrição de atributos do material, substância ou produto exigidos em normas ou estabelecidos pela empresa de modo a assegurar a fabricação e o uso.

Estresse Térmico: condição na qual o produto é submetido, ocasional ou intencionalmente, a mudanças significativas de temperatura, podendo sofrer alterações.

Foto-estabilidade (teste de janela): teste que avalia a estabilidade de um produto frente à radiação luminosa, cuja fonte pode ser luz solar direta ou lâmpadas artificiais.

Funcionalidade: refere-se aos atributos do produto (na formulação ou na embalagem) que devem ser mantidos sem alterações quanto à finalidade proposta.

Ingrediente/componente: substância química empregada na elaboração de produtos cosméticos.

Lote/Batelada: quantidade de um produto obtido em um ciclo de produção, de etapas contínuas e que se caracteriza pelas mesmas especificações.

Lote-piloto: produção de uma quantidade inicial, com o objetivo de validar o produto desenvolvido e a eficiência do processo de fabricação.

Metodologia oficial: metodologia descrita em compêndios oficiais de orientação tais como Farmacopéias e Formulários.

Oxidação: designa a transferência de elétrons entre duas substâncias. Depende da presença de oxigênio e é acelerada pela presença da luz e de um catalisador.

Padronização: norma que se destina a restringir variáveis de um processo pelo estabelecimento de um conjunto metódico e preciso de condições a serem satisfeitas.

Procedimento: instruções cuja finalidade é documentar e orientar as etapas de um processo relacionadas com uma determinada operação.

Reação de óxido-redução: envolve a transferência de elétrons ou a alteração dos números de oxidação das substâncias envolvidas.

Regressão linear: análise de dados amostrais que avalia a relação de interferência de uma variável sobre outra, considerando o conjunto de dados.

Reologia: estudo das propriedades de escoamento e deformação dos materiais sobre a influência de forças externas. Engloba elasticidade, viscosidade e plasticidade.

***Shipping test* (teste de transporte):** teste que avalia a estabilidade de um produto frente a diferentes variáveis durante o transporte: temperatura, vibração, impacto, pressão e umidade. Pode ser realizado de forma real ou simulada.

Sinerese: separação espontânea de um sistema coloidal homogêneo em duas fases (gel e líquido).

Sinergismo: interações físico-químicas ou bioquímicas nas quais o efeito obtido pela ação combinada de duas substâncias diferentes é maior do que a soma dos efeitos individuais de cada uma.

Tempo Zero: momento em que é realizado o primeiro registro de um parâmetro analisado. Pode ser estabelecido imediatamente após a fabricação ou após um determinado tempo (por exemplo: 24 horas).

Umidade Relativa (UR): razão entre a pressão de vapor de água na atmosfera e a pressão de vapor saturado na mesma temperatura.

Consideram-se 4 Zonas Climáticas (I a IV) distintas pelas características das condições ambientais prevalentes. Nessa classificação, o Brasil é considerado pertencente à Zona IV, climática quente (tropical) ou Mercado Global. Conforme essa classificação considera-se o valor da Umidade Relativa para estudos de estabilidade de 65± 5% UR.

Viscosidade: medida da resistência de um fluído ao escoamento, ocasionada quando uma camada se move em relação à outra.

12 BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

ALBERT, L.M.; CHAIA, G.; LAPOS, A.S.; CARVALHO, A.; TREVISAN, C.A.; GOMES, C.R.; MENDES, H.J.; MORAES, O.M.G.; MATTOS, R.C.O.C.; CARVALHO, R.; SIMAS, S.; ALMEIDA, W.F. **Manual de Análises Microbiológicas de Cosméticos do INCQS/Fiocruz**. *Aerosol & Cosméticos* (Encarte Técnico), São Paulo, v.60, pp.10–18, 1989.

ANSMANN A., BAUMÖLLER G., KOESTER J., SALKA B., TESMANN H., WADLE A., Cosmetic O/W Emulsions for New Applications, **Information Cosmetic.** n.8, 1995. [CATÁLOGO]

BARTH, H.G. **Modern Methods of Particle Size Analysis**. New York: ed. John Wiley & Sons, 320, 1984.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 79, de 28 de agosto de 2000. Normas e Procedimentos para Registro de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2000/79_2000.pdf> . Acesso em: 23 de jan. de 2004.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 335, de 22 de julho de 1999. Normas e Procedimentos para Notificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/335_99.htm>. Acesso em: 23 de jan. de 2004.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 481, de 23 de setembro de 1999. Parâmetros para Controle Microbiológico de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/481_99.htm>. Acesso em: 23 de jan. de 2004.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 161, de 11 de setembro de 2001. Lista de Filtros Ultravioletas Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/161_01rdc.htm> Acesso em: 23 de jan. de 2004.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Lista de Conservantes Permitidos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/162_01rdc.htm>. Acesso em: 23 de jan. de 2004.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 346, de 16 de dezembro de 2002. Autorização Especial de Funcionamento de Empresas interessadas em operar a atividade de armazenar mercadorias sob vigilância sanitária em Terminais Aquaviários, Portos Organizados, Aeroportos, Postos de Fronteira e Recintos Alfandegados. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2002/346_02rdc.pdf>. Acesso em: 23 de jan. de 2004.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria SVS nº 348, de 18 de agosto de 1997. Manual de Boas Práticas de Fabricação e Roteiro de Inspeção para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.Disponível em:<http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/348_97.pdf>. Acesso em: 23 de jan. de 2004.

COMISSÃO PERMANENTE DE REVISÃO DA FARMACOPÉIA BRASILEIRA. **Farmacopéia Brasileira**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1988.

CONNORS, K.A.; AMIDON, G.L.; KENNON, L. Chemical Stability of Pharmaceuticals: **A Handbook for Pharmacists**. New York: John Wiley & Sons, pp. 22-31, 1979.

CTFA Compendium of Cosmetic Ingredient. **Methods**. Washington: The Cosmetics, Toiletry and Fragrance Association, 1990.

CTFA **Microbiology Guidelines**. Washington: The Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association, 1993.

DAHMS, G.H., JUNG, A., SEIDEL, H. Predicting Emulsion Stability with Focus on Conductivity Analysis. **Cosmetics and Toiletries Manufacture Worldwide**. Aston Publishing Group: United Kingdom, pp. 223-228, 2003.

DONALD E., CADWALLADER - Stability Testing – Its Role in Pre-Formulation and Formulation of Cosmetics Products; **Cosmetics & Toiletries**, Oak Park, v.104, n.11, pp.87-102, 1989.

EMBALAGEM celulósica. Embalagem plástica e vidros. Teste de transporte e distribuição. Disponível em: <http://www.cetea.ital.org.br>. Acesso em 18.mar.2004.

FERRARI, M. **Desenvolvimento e Avaliação da Eficácia Fotoprotetora de Emulsões Múltiplas Contendo Metoxicinamato de Etilexila e Óleo de Andiroba (Carapa guyanensis).** São Paulo, 142p., 2002. [Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP].

FÖRSTER T.H., SCHAMBIL F., TESMANN H., Emulsification by the Phase Inversion Temperature Method: the role of self-body agents and the influence of oil polarity – *International Journal of Cosmetic Science*, v. 12, pp. 217-227, 1990.

GUIA ABC – **Controle Microbiológico na Indústria de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes**: Associação Brasileira de Cosmetologia, 67p., 1998.

ICH Harmonized Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products – Q1A (R2), International Conference on Harmonization of Technical Requeriments for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, **FDA**, fev., 2003.

ICH Q1AR Guideline – Stability Testing of New Drug Substances and Products – Step5, International Conference on Harmonization of Technical Requeriments for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, **FDA**, jun., 2001.

IFSCC – International Federation of the Scienties of Cosmetics - monografia nº 2, **The Fundamental of Stability Testing**. Micelle Press: Weymouth, 23p., 1992.

– Monografia nº 3 – **An Introduction to Rheology**. Micelle Press: Weymouth, 35p., 1997.

– Monografia nº 4, **Introduction to Cosmetic Emulsions and Emulsification**. Micelle Press Weymouth, 62p., 1997.

– Monografia nº 5 – **An Introduction to Cosmetic Microbiology**. Micelle Press: Wey mouth, 60p, 1999.

JUNIOR CLARO, N.F. Testes Físico-Químicos Aplicados a Produtos Cosméticos em Estudos de Estabilidade. Workshop – Avaliação da Estabilidade de Produtos cosméticos - **Anais do 15a Congresso Brasileiro de Cosmetologia**. São Paulo: Associação Brasileira de Cosmetologia, pp.195–204, 2001.

JURAN, J.M.; GRYNA, F.M. **Controle da Qualidade Handbook**. 4.ed. v. VI – Métodos Estatísticos Clássicos Aplicado à Qualidade. São Paulo: Editora Mac Graw Hill – pp. 4-29, 1993.

JURAN, J.M.; GRYNA, F.M. **Controle da Qualidade Handbook**. 4.ed. v. VII – Métodos Especiais de Apoio à Qualidade. São Paulo: Editora Mac Graw Hill – 118p., 1993.

KIRK-OTHMER. **Encyclopedia of Chemical Technology**. 4.ed. New York: John Wiley & Sons, 1991. v.21. p. 372-389.

KNOWLTON, J.; PEARCE, S. **Handbook of Cosmetic Science and Technology**. Oxford: Elsevier Advanced Technology, pp.435-438, 1993.

LABA, D. *Rheological properties of cosmetics and toiletries*. **Cosmetic Science and Technology**. New York: Marcel Dekker, pp.371-401, 1993.

LEONARDI, G.R.; CAMPOS, P.M.B.G. Estabilidade de Formulações Cosméticas, **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, São Paulo, v.3, n.4, pp.154-156, 2001.

MAIA, A.M. **Desenvolvimento e Avaliação da Estabilidade de Formulações Cosméticas Contendo Ácido Ascórbico**. São Paulo, 117p., 2002 [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo].

MARTIN M.; RIEGER, *Stability Testing of Macroemulsions*, **Cosmetics & Toiletries**, Oak Park, v.106, n.5, pp. 59-69, 1991.

MARTIN, A. **Physical Pharmacy**. 4. ed, Philadelphia: Williams & Wilkins, 622p., 1993.

MARZULLI, F.N.; HOWARD I.M. **Dermatotoxicology**. 5.ed. Washington: Taylor e Francis, pp.1-13, 1996.

MEILGAARD, M.; CIVILLE, G.V. ; CARR, B.T. **Sensory Evaluation Techniques**. Boca Raton: CRC Press, 363p., 1999.

MENDONÇA, V.L.M. **Avaliação da Estabilidade e da Eficácia de Emulsões Solares de Máxima Proteção**. São Paulo, 145p., 1997. [Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP].

MOSKOWITZ, H.R. Consumer Testing and Evaluation of Personal Care Products. **Cosmetic Science and Technology**. v.14. New York: Marcel Dekker, pp.10-158, 1996.

NELO, B.B.; SCARMÍNIO I.S.; BRUNS, R.E. **Como Fazer Experimentos, Pesquisa e Desenvolvimento na Ciência e na Indústria**. Campinas – UNICAMP: Livro Texto, 325p., 2001.

OLIVEIRA, D.A.G.C. **Estudo da Influência de Acondicionamento na Estabilidade de Emulsões Fotoprotetoras.** São Paulo, 176p., 2003. [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP].

ORTH, D.C.; MILSTEIN, S.R. Desenvolvimento de Sistemas Preservantes para Cosméticos, **Cosmetics & Toiletries** (Edição em Português), São Paulo, v.2, n.4, pp 19–25, 1990.

PAOLO, K.F.de. **A Short Textbook of Cosmetology**. Ausgsburg-Germany: Verlag für chemische industrie. H Ziolkowsky GmbH, pp.260-268, 1998.

PINTO, T.J.A.; KANEKO, T.M.; OHARA, M.T. **Controle Microbiológico de Qualidade de Produtos Farmacêuticos**, Correlatos e Cosméticos, Atheneu Editora São Paulo, 309p., 2000.

PONCE D'LEÓN, L.F. Estudos de Estabilidade de Produtos Cosméticos. **Cosmetics & Toiletries** (edição em Português), São Paulo, v.13, p.54-64, n. 4, 2001.

POUCHER, W.A. Poucher's Perfumes Cosmetics and Soaps. 9.ed. v.3. London: Chapman & Hall, v.3, pp. 443-460, 620-636, 1991.

Poucher's Perfumes Cosmetics and Soaps. 9.ed. London: Chapman & Hall. v.3, pp. 443-727, 1993.

QUACK, J.M., RENG, A., SKRYPZAK, W. *Testing the Stability of Cosmetics Emulsions*. **Cosmetics & Toiletries**, Oak Park, v. 91, n. 10, pp. 21-38, 1976.

REBELLO, T., Boas Práticas de Fabricação (GMP), **Cosmetics & Toiletries** (edição em Português), São Paulo, v.2, n.4, pp 52–54, 1990.

REBELO, T.F. dos S. Análise de Matérias-primas. **Cosmetics & Toiletries** (edição em Português), São Paulo, v.5, n.5, pp.39-43, 1993.

RENÓ, L.A.C., VELASCO-DE-PAOLA, M.V.R., BEZERRA, A.B., RIBEIRO, M.E. Avaliação da estabilidade de formulações cosméticas de uso veterinário. **Anais do Congresso Nacional de Cosmetologia 14ª edição**, p. 415-431, 2000.

RIBEIRO, Ana Maria, KHURY, Emiro, GOTTARDI, Danielle. Validação de Testes de Estabilidade para Produtos Cosméticos. **Anais do 10º Encontro Brasileiro de Químicos Cosméticos Congresso Nacional de Cosmetologia**. São Paulo: ABC - Associação Brasileira Cosmetologia,. pp.349-375, 1996.

RIEGER, M. M. ***Harry's Cosmetology***. New York: Chemical Publish, pp.889-899, 2000.

SANTORO, M.I.R.M. **Introdução ao Controle de Qualidade de Medicamentos**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, pp.27-57, 1988.

SILVERSTEIN, R.M.; CLAYTON, G.B.; MORRIL, T.C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos RJ**: Editora Guanabara Koogan, 265p. 1994.

SIRA, N.C.; FERNÁNDEZ, M.L.C., **Preservación en Cosméticos Pieza Clave de la Calidade**. Caracas: Universidad Central de Venezuela, 296p., 1997.

UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION, INC., The United States Pharmacopoeia 24 The National Formulary 19. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2.569p., 2000.

VAUGHAN, C.D. Stability of Emulsions. **IN: Surfactants in Cosmetics**, 2.ed. Texas: Rieger & Rhein, pp.184-204, 1997.

VELASCO-DE-PAOLA M. V. R., Fatores que Influem na Estabilidade dos Produtos Cosméticos. **Anais do Congresso Nacional de Cosmetologia. 15ª edição**, São Paulo, pp. 205-206, 2001.

WAGGONER, W. Clinical Safety and Efficacy Testing of Cosmetics. **Cosmetic Science and Technology**, v.8, New York: Marcel Dekker, pp.3-5, 1990.

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

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

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Grupo Técnico Coordenado pela Gerência-Geral de Cosméticos

Coordenadora:

Josineire Melo Costa Sallum	*Gerência-Geral de Cosméticos/Anvisa*
Maria Honório de Lima	*Gerência-Geral de Cosméticos/Anvisa*
Rafael Ramos T. de Moura	*Gerência-Geral de Cosméticos/ Anvisa*
Renata Patrícia A. F. de Araújo	*Gerência-Geral de Cosméticos/ Anvisa*
Elisabeth Mary Cunha da Silva	*Gerência-Geral de Laboratórios de Saúde Pública/ANVISA*
Elisabete Pereira dos Santos	*Câmara Técnica de Cosméticos/ Anvisa /UFRJ*
Martha de Luca	*Câmara Técnica de Cosméticos/ Anvisa /UFF*
Emiro Khury	*Associação Brasileira de Cosmetologia*
Idalina M. Salgado Santos	*Associação Brasileira de Cosmetologia*
Sintia Aguiar Martins	*Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos*
Sonia Yuri Yokoto	*Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos*

Agradecimento especial ao Grupo de Trabalho da Associação Brasileira de Cosmetologia responsável pela proposta inicial que deu origem a este Guia, e às colaboradoras nos trabalhos de revisão:

Maria Valéria Robles Velasco	*Câmara Técnica de Cosméticos/Anvisa/FCF/USP*
Ana Maria Queiroz Ribeiro da Silva	*SEBRAE/PA*

Caso não esteja visualizando o e-mail de forma apropriada acesse http://www.anvisa.gov.br/scripts/wsb/newsletter/2004/12_2/1030/1.htm

Ano 3 : nº 12
De 24 de março de 2004

www.anvisa.gov.br

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Novidades do Site

Inspeção
Lote de analgésico impróprio para consumo é interditado.

Anvisa Divulga
Comércio irregular de medicamentos é tema de debate.

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)
CMED autoriza reajuste anual de preços de medicamentos.

Cosméticos
Harmonização de Rotulagem de Cosméticos no Mercosul é objeto de Consulta Pública.

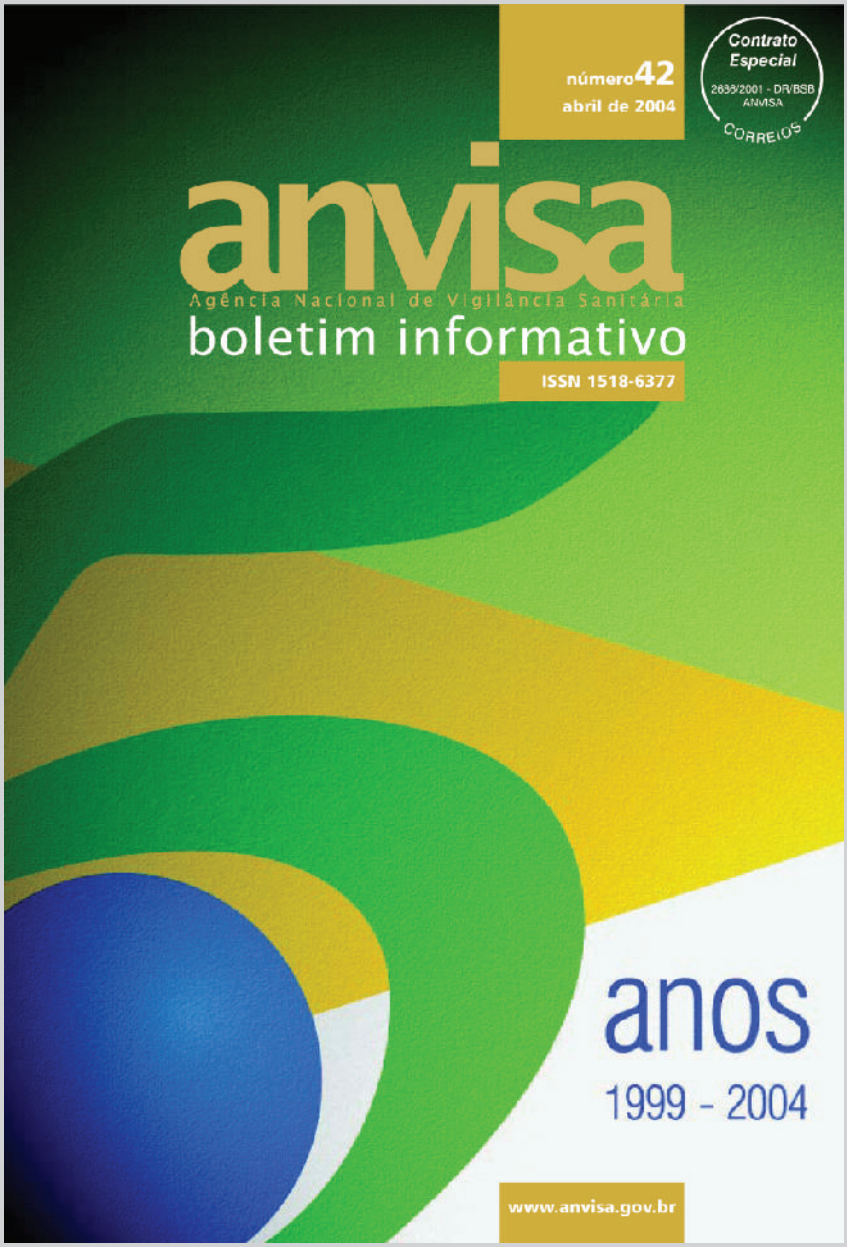
:: Listas Atualizadas
- Empresas de Medicamentos Certificadas com Boas Práticas de Fabricação
- Medicamentos Intercitados
- Medicamentos Roubados
- Situação dos Processos de Propriedade Intelectual

:: Portaria e Resolução
Portaria nº 239/2004 - Institui o Conselho Editorial da Anvisa

RDC 54/2004 - Publica a relação de Substâncias Químicas de Referência Certificada - Farmacopéia Brasileira

Cadastre-se para receber semanalmente o Boletim Eletrônico Novidades do Site.

www.anvisa.gov.br/BoletimNovidades



Faça sua assinatura mensal do Boletim Informativo da Anvisa pelo e-mail: imprensa@anvisa.gov.br

Conheça o site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

A Anvisa oferece informações institucionais, alertas técnicos e serviços eletrônicos ao setor regulado (indústrias, laboratórios, farmácias), profissionais de saúde, comunidade acadêmica, jornalistas, órgãos de vigilância sanitária estaduais e municipais e cidadãos nacionais e internacionais.

www.anvisa.gov.br

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da Saúde
BRASIL UM PAÍS DE TODOS