



Facultad de
Ciencias e Ingeniería

APLICACIÓN DEL ENFOQUE QUALITY BY DESIGN (QBD) EN LA
REFORMULACIÓN DE UN PRODUCTO DESENREDANTE BIFÁSICO
CAPILAR PARA MEJORAR LA ESTABILIDAD DE LAS FASES

TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL PARA OPTAR POR EL TÍTULO
PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR

CRISTOPHER MARVIN AMASIFUEN SACSÁ

ASESOR

CARLOS ENRIQUE CABRERA GARCÍA

LIMA - PERÚ
2026

Revisores:

Revisor 1: Mtro. Roberto Michael Orihuela Echavigurin

Revisor 2: Mtro. David Armando Segura Díaz



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	AMASIFUEN SACSÁ CRISTOPHER MARVIN

(Agregar filas adicionales si hay más autores)

Pertenecientes al programa de la **CARRERA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**, autores del trabajo titulado: **APLICACIÓN DEL ENFOQUE QUALITY BY DESIGN (QBD) EN LA REFORMULACIÓN DE UN PRODUCTO DESENREDANTE BIFÁSICO CAPILAR PARA MEJORAR LA ESTABILIDAD DE LAS FASES** el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el **TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACEÚTICO** bajo la modalidad de **TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL**.

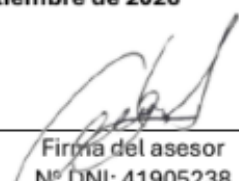
En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	CABRERA GARCIA CARLOS ENRIQUE	FACI	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **11%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3656246600**; fecha de entrega: **21/09/2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 21 de septiembre de 2026**


Firma del asesor
N° DNI: 41905238
ORCID: 0000-0002-5094-8364

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	3
I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. OBJETIVOS.....	11
2.1. Objetivo general.....	11
2.2. Objetivos específicos.....	11
III. METODOLOGÍA.....	12
3.1. Diseño del estudio.....	12
3.2. Definición del Perfil de Calidad Objetivo del Producto (QTPP) e Identificación de atributos críticos de calidad (CQA)	12
3.3. Análisis de riesgo e identificación de atributos críticos de materiales (CMA) y parámetros críticos de proceso (CPP)	14
3.4. Diseño experimental.....	14
3.5. Estudios de estabilidad	17
3.6. Estrategia de control preliminar.....	22
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
4.1. Definición del Perfil de Calidad Objetivo del Producto (QTPP) e identificación de atributos críticos de calidad (CQA)	23
4.2. Resultados del análisis de riesgo e identificación de atributos críticos de materiales (CMA) y parámetros críticos de proceso (CPP)	25
4.3. Diseño factorial experimental.....	27
4.4. Estudios de estabilidad	32
4.5. Estrategia de control.....	40
V. CONCLUSIONES.....	43
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	45
ANEXOS	47

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo aplicar el enfoque Quality by Design (QbD) para comprender la influencia de variables de formulación y proceso sobre la estabilidad de un producto bifásico capilar tipo desenredante. Inicialmente, se definieron el perfil de calidad objetivo del producto (QTPP) y los atributos críticos de calidad (CQA), identificándose como variables relevantes la estabilidad del sistema bifásico, redistribución de fases, aspecto, color, olor y pH.

Posteriormente, se realizó un análisis de riesgo mediante diagrama de Ishikawa y matriz AMFE para identificar los atributos críticos de materiales (CMA) y parámetros críticos de proceso (CPP) asociados a la estabilidad del sistema. A partir de este análisis, se seleccionaron como variables experimentales el sistema emulsionante, tipo de emoliente, concentración de coemulsionantes y método de fabricación.

Se desarrolló un diseño experimental factorial $3 \times 3 \times 2 \times 2$, constituido por 36 formulaciones a escala de laboratorio, evaluándose diferentes combinaciones de emolientes, concentraciones del sistema emulsionante, niveles de coemulsionantes y métodos de fabricación. Asimismo, se estimó el HLB teórico del sistema emulsificante como herramienta complementaria para la interpretación de los resultados experimentales.

Las formulaciones fueron sometidas a estudios de estabilidad preliminar y acelerada, observándose un comportamiento físico favorable en las combinaciones desarrolladas con la mayor concentración del sistema emulsionante (E3), la menor concentración de coemulsionantes (C1) y el método concentrado (MC). Durante la estabilidad acelerada, las formulaciones elaboradas con Coconut Alkanes (and) Coco-Caprylate/Caprato y C15-

19 Alkane mantuvieron un comportamiento físico y organoléptico favorable durante los 180 días de evaluación, mientras que la formulación elaborada con Dimethicone presentó alteraciones al finalizar el estudio.

Los resultados obtenidos permitieron establecer una estrategia de control preliminar orientada a variables críticas de formulación y proceso asociadas a la estabilidad del sistema bifásico capilar.

Palabras clave: producto bifásico capilar, Quality by Design, diseño experimental, estabilidad.

ABSTRACT

The objective of this study was to apply the Quality by Design (QbD) approach to understand the influence of formulation and process variables on the stability of a biphasic hair detangling product. Initially, the Quality Target Product Profile (QTPP) and Critical Quality Attributes (CQA) were defined, identifying the stability of the biphasic system, phase redistribution, appearance, color, odor, and pH as relevant quality parameters.

Subsequently, a risk analysis was conducted using an Ishikawa diagram and Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) to identify Critical Material Attributes (CMA) and Critical Process Parameters (CPP) associated with system stability. Based on this analysis, the emulsifying system, type of emollient, co-emulsifier concentration, and manufacturing method were selected as experimental variables.

A $3 \times 3 \times 2 \times 2$ factorial experimental design comprising 36 laboratory-scale formulations was developed to evaluate different combinations of emollients, emulsifying system concentrations, co-emulsifier levels, and manufacturing methods. Additionally, the theoretical Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB) of the emulsifying system was estimated as a complementary tool for interpreting the experimental results.

The formulations were subjected to preliminary and accelerated stability studies. Favorable physical behavior was observed in combinations developed with the highest emulsifying system concentration (E3), the lowest co-emulsifier concentration (C1), and the concentrated manufacturing method (MC). During accelerated stability testing, the formulations containing Coconut Alkanes (and) Coco-Caprylate/Caprate and C15-19 Alkane maintained favorable physical and organoleptic characteristics throughout the

180-day evaluation period, whereas the formulation containing Dimethicone showed alterations at the end of the study.

The results obtained allowed the establishment of a preliminary control strategy focused on critical formulation and process variables associated with the stability of the biphasic hair system.

Keywords: biphasic hair product, Quality by Design, experimental design, stability.

I. INTRODUCCIÓN

La estabilidad constituye uno de los atributos de calidad más importantes en el desarrollo de productos cosméticos capilares, porque condiciona tanto la integridad fisicoquímica de la formulación como la percepción de calidad del producto durante su uso. En formulaciones de aplicación leave-on, como los desenredantes bifásicos, el consumidor suele evaluar el producto principalmente a partir de señales visibles y sensoriales inmediatas. Entre ellas destacan la apariencia general del sistema, la definición de las fases, el color, el olor y la facilidad con que el producto vuelve a mezclarse después de la agitación. Por esa razón, cualquier alteración visible durante el almacenamiento puede interpretarse como una pérdida de calidad, incluso antes de que exista un compromiso funcional evidente del producto.¹

Los productos bifásicos capilares están conformados, por lo general, por una fase acuosa y una fase oleosa que permanecen separadas en reposo y se redistribuyen temporalmente cuando el usuario agita el envase antes de la aplicación. Esta arquitectura permite formular productos ligeros y de rápida absorción, capaces de combinar en una misma presentación ingredientes hidrosolubles, como acondicionadores y humectantes, con materiales lipofílicos, como emolientes y siliconas. Desde el punto de vista de uso, esta combinación resulta atractiva porque permite mejorar la manejabilidad del cabello sin generar una sensación pesada como la que suelen producir otras formas cosméticas más estructuradas.¹ Sin embargo, esa misma naturaleza de sistema de dos fases hace que la formulación sea especialmente sensible a cambios en la composición y en el proceso de fabricación.²

En sistemas de este tipo, la estabilidad no debe entenderse únicamente como la permanencia de dos fases separadas. También implica la capacidad del producto para

conservar una separación visual uniforme en reposo, permitir una redistribución homogénea tras la agitación y mantener sus características organolépticas durante el almacenamiento. Cuando esto no ocurre, pueden presentarse problemas como separación no homogénea de la fase oleosa, formación de vetas, floculación, redistribución deficiente o cambios de color asociados a oxidación. Todos estos fenómenos afectan negativamente la estabilidad y la apariencia del producto, comprometiendo su aceptabilidad y pudiendo derivar en reclamos en el mercado.³

Dentro del contexto de una empresa cosmética nacional dedicada al desarrollo de productos capilares, durante la fabricación rutinaria de una línea de desenredantes bifásicos se identificaron desviaciones recurrentes. Estas estaban relacionadas con alteraciones en la separación visual de las fases, particularmente evidentes en la fase oleosa, y con la aparición posterior de cambios de color pocos días después del envasado. El comportamiento observado no solo afectaba la apariencia del producto, sino que además generaba reprocesos y variabilidad entre lotes. Este escenario hizo evidente que la formulación había llegado a una condición funcional, pero no necesariamente robusta. Por ello, fue necesario comprender con mayor profundidad qué variables estaban influyendo en la estabilidad del sistema. En otras palabras, el problema dejó de verse solo como una falla puntual y pasó a interpretarse como una limitación del entendimiento técnico del producto.

En la práctica cosmética, el desarrollo de nuevos productos suele organizarse mediante modelos de gestión de innovación como Stage-Gate, que estructura el avance del proyecto en etapas y puntos de decisión desde la idea inicial hasta el lanzamiento. Este enfoque divide el desarrollo en etapas y puntos de decisión. Cada fase debe generar la información necesaria para decidir si el proyecto continúa, se

ajusta o se detiene. Desde el punto de vista de gestión, Stage-Gate es útil porque estructura el trabajo, distribuye responsabilidades y reduce incertidumbre en términos de tiempo, costo y oportunidad comercial.⁴ No obstante, su fortaleza está en la gobernanza del proyecto y no necesariamente en la comprensión de la formulación y de sus componentes. Por ello, cuando el problema principal no es de gestión sino de comportamiento del producto, el enfoque secuencial tradicional puede resultar insuficiente.

En este tipo de formulaciones, la estabilidad no depende de un solo factor, sino de múltiples variables que actúan de manera conjunta. Variaciones en la composición del sistema o en las condiciones de proceso pueden generar diferencias visibles en el comportamiento del producto durante el almacenamiento. Esto puede reflejarse, por ejemplo, en la forma en que se redistribuyen las fases tras la agitación, en la apariencia del sistema o en la rapidez con la que se evidencian signos de inestabilidad.¹⁻³ Sin embargo, no siempre es evidente cuáles de estas variables tienen mayor influencia. Por ello, basar el desarrollo únicamente en ajustes empíricos puede resultar limitado, ya que dificulta comprender de manera integral la relación entre las variables del sistema y los atributos de calidad del producto.⁵

Frente a esta situación, el enfoque Quality by Design (QbD) se presenta como un enfoque sistemático para el desarrollo y la comprensión del producto. De acuerdo con ICH Q8(R2), el desarrollo debe orientarse a diseñar un producto de calidad y un proceso capaz de entregar de manera consistente el desempeño esperado. Además, la calidad no debe verificarse únicamente al final, sino construirse desde el diseño. Asimismo, el conocimiento generado durante el desarrollo sirve para establecer el espacio de diseño, las especificaciones y los controles del proceso.⁵ Por su parte, ICH

Q9(R1) establece que la gestión de riesgos debe sustentarse en conocimiento científico y que el nivel de esfuerzo, formalidad y documentación aplicado al proceso debe ser proporcional al nivel de riesgo, considerando la incertidumbre, la importancia y la complejidad del problema.⁶ En conjunto, estos principios hacen que QbD sea especialmente útil cuando se necesita pasar de un desarrollo empírico a uno sustentado en evidencia y entendimiento del sistema.

La aplicación de QbD en el desarrollo de productos cosméticos ha cobrado mayor interés durante los últimos años. Bogdan y colaboradores demostraron la aplicación del enfoque mediante el desarrollo y optimización de una espuma limpiadora cosmética, utilizando herramientas como el perfil objetivo de calidad (QTPP), la evaluación de riesgos y el diseño de experimentos (DoE).⁷ Dentro de estas herramientas, el diseño factorial permite estudiar sistemáticamente las combinaciones de los niveles establecidos para los factores experimentales y evaluar sus efectos sobre las respuestas de interés.⁸ Estos antecedentes muestran que los principios de QbD pueden trasladarse al ámbito cosmético para generar conocimiento sobre formulaciones complejas. Aunque este tipo de investigaciones no reemplaza las guías ICH, sí demuestra que el enfoque es trasladable al ámbito cosmético cuando se busca mejorar la consistencia de formulaciones complejas.

Desde el punto de vista de la formulación, la estabilidad de sistemas que involucran fases oleosas y acuosas puede estar influenciada por la naturaleza y composición del sistema tensioactivo, debido a su papel en los fenómenos que ocurren en la interfase entre ambas fases. En este contexto, el Balance Hidrofílico-Lipofílico (HLB) constituye una herramienta utilizada para caracterizar la afinidad relativa de los tensioactivos y orientar su selección en sistemas aceite/agua.^{2, 3 9} Sin embargo, este

parámetro no describe por sí solo el comportamiento de formulaciones complejas, en las que intervienen adicionalmente las características de la fase oleosa y otras condiciones de formulación.¹⁵

De manera complementaria, la literatura indica que las características fisicoquímicas de la fase oleosa también influyen en el comportamiento de los sistemas emulsionados. La composición de esta fase condiciona la organización de la interfase y puede afectar los mecanismos responsables de la estabilidad de la emulsión. En este sentido, la selección adecuada de los componentes oleosos constituye un aspecto relevante durante el diseño racional de formulaciones cosméticas, ya que contribuye a obtener sistemas con mayor estabilidad física. Asimismo, la elección del emoliente influye en las propiedades de aplicación de la emulsión, como su extensibilidad, lubricidad y características sensoriales, aspectos que condicionan la percepción y aceptabilidad final del producto por parte del consumidor.^{7,10}

También se ha descrito que el uso de sistemas tensioactivos combinados puede contribuir a mejorar la estabilidad de sistemas que involucran fases inmiscibles. La incorporación de más de un tensioactivo o de coemulsionantes permite ajustar de manera más precisa el HLB del sistema y favorecer la formación de estructuras interfaciales más eficientes en comparación con aquellas obtenidas con un solo emulsificante.^{3,9} No obstante, en formulaciones más complejas, como los sistemas bifásicos capilares, el efecto de estas combinaciones puede depender de su interacción con otras variables de composición y de proceso.

Por otro lado, se ha descrito que la estabilidad de una formulación no depende únicamente de su composición, sino también de las condiciones empleadas durante su procesamiento. Factores como el tiempo y la intensidad de agitación, así como la

secuencia de incorporación de los componentes, pueden influir en el tamaño de gota, la uniformidad de la dispersión y, en consecuencia, en el comportamiento del sistema durante el almacenamiento. Estudios realizados en emulsiones cosméticas han demostrado que las condiciones de procesamiento pueden afectar de manera significativa la estabilidad a largo plazo, debido a su influencia sobre las características fisicoquímicas del sistema.^{3,14} En el caso de los sistemas bifásicos capilares, estos efectos pueden ser aún más relevantes debido a la interacción entre las variables de formulación y de proceso, lo que hace necesario evaluar el sistema de manera integral.

Bajo esta lógica, el presente trabajo se planteó como una reformulación bajo el enfoque QbD, orientada a comprender las variables de formulación y proceso que influyen en la estabilidad de las fases de un producto bifásico capilar. A partir de la definición del perfil de calidad objetivo del producto, la identificación de atributos críticos de calidad y la priorización de variables mediante análisis de riesgo, se buscó construir una base técnica para evaluar sistemáticamente la formulación y establecer condiciones de fabricación asociadas a un comportamiento más robusto del sistema.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Aplicar el enfoque Quality by Design (QbD) para comprender la influencia de variables de formulación y proceso en la estabilidad de un producto bifásico capilar, con el fin de identificar condiciones de formulación y fabricación que favorezcan un comportamiento más robusto del sistema.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Definir el perfil de calidad objetivo del producto (QTPP) y los atributos críticos de calidad (CQA) relevantes para un sistema bifásico capilar.
- 2.2.2. Realizar un análisis de riesgo mediante el diagrama de Ishikawa y matriz AMFE para identificar los atributos críticos de materiales (CMA) y parámetros críticos de proceso (CPP).
- 2.2.3. Evaluar el efecto de variables de formulación y proceso sobre la estabilidad del sistema mediante la aplicación de un diseño experimental factorial.
- 2.2.4. Analizar el comportamiento de las formulaciones desarrolladas mediante estudios de estabilidad preliminar y acelerada para identificar combinaciones de formulación con mejor desempeño.
- 2.2.5. Establecer una estrategia de control preliminar basada en los atributos críticos de materiales y parámetros críticos de proceso identificados durante el estudio.

III. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio

El presente trabajo corresponde a un estudio aplicado de carácter experimental, desarrollado en los laboratorios de I+D de una empresa cosmética nacional, durante el proceso de reformulación de un producto bifásico capilar tipo desenredante. La reformulación fue motivada por problemas de estabilidad observados durante el almacenamiento y por la variabilidad asociada a las condiciones de agitación empleadas durante su fabricación, las cuales dificultaban obtener un comportamiento reproducible del sistema. Ante esta problemática, el enfoque metodológico siguió los principios de QbD, con el objetivo de comprender las variables de formulación y proceso relacionadas con la estabilidad del sistema bifásico.

La estrategia de desarrollo se organiza en cinco etapas: (1) definición del perfil de calidad objetivo del producto (QTPP) e identificación de atributos críticos de calidad (CQA); (2) análisis de riesgo para determinar los atributos críticos de materiales (CMA) y parámetros críticos de proceso (CPP); (3) diseño experimental para evaluar dichas variables, (4) estudios de estabilidad de cada formulación y (5) establecimiento de una estrategia de control preliminar.

3.2. Definición del Perfil de Calidad Objetivo del Producto (QTPP) e Identificación de atributos críticos de calidad (CQA)

El Perfil de Calidad Objetivo del Producto (Quality Target Product Profile, QTPP) se definió tomando como referencia los principios establecidos en ICH Q8(R2), donde se describe como un resumen prospectivo de las características de calidad del producto que deben alcanzarse para asegurar la calidad deseada,

considerando su seguridad y desempeño.⁵ Para su aplicación al producto cosmético en estudio, el QTPP se estableció considerando las características funcionales, fisicoquímicas y sensoriales esperadas para un desenredante bifásico capilar de aplicación leave-on.

Estas características se definieron a partir de la información proporcionada por las áreas de Comercial y Control de Calidad. El área Comercial estableció los atributos de desempeño esperados del producto según las necesidades del mercado. Por su parte, el área de Control de Calidad proporcionó los criterios de aceptación establecidos internamente para la liberación y seguimiento del producto durante su almacenamiento.

A partir del QTPP, se identificaron los atributos críticos de calidad (Critical Quality Attributes, CQA), definidos como aquellas propiedades o características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas que deben mantenerse dentro de límites, rangos o distribuciones apropiadas para asegurar la calidad deseada del producto.⁵ Para el producto en estudio, la identificación de estos atributos se realizó considerando su impacto potencial sobre la funcionalidad y estabilidad del producto en condiciones normales y aceleradas de almacenamiento. La selección fue realizada por el equipo de I+D considerando las características del producto, los criterios de aceptación establecidos y la experiencia técnica acumulada en el desarrollo de este tipo de formulaciones.

3.3. Análisis de riesgo e identificación de atributos críticos de materiales (CMA) y parámetros críticos de proceso (CPP)

Con base en los CQA definidos, se realizó un análisis de riesgos con el objetivo de identificar y priorizar las variables de formulación y proceso con mayor probabilidad de afectar la calidad del producto, siguiendo los principios de gestión de riesgos establecidos en ICH Q8(R2) e ICH Q9(R1).^{5,6} En una primera etapa, se empleó un diagrama de Ishikawa para organizar las posibles causas asociadas a la inestabilidad del sistema, considerando categorías relacionadas con los materiales, el método de fabricación, los equipos y las condiciones de proceso. Posteriormente, se aplicó una matriz de Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) para priorizar dichas variables en función de su severidad, probabilidad de ocurrencia y capacidad de detección.⁶

Como resultado del análisis de riesgos, se identificaron los atributos críticos de materiales (Critical Material Attributes, CMA) y los parámetros críticos de proceso (Critical Process Parameters, CPP) con mayor influencia potencial sobre los atributos críticos de calidad del producto. Los CMA se asociaron con las características de los componentes de la formulación, mientras que los CPP se relacionaron con las condiciones de fabricación que podrían influir en la formación y estabilidad del sistema bifásico.⁵ Esta identificación permitió definir las variables que posteriormente fueron evaluadas mediante el diseño experimental.

3.4. Diseño experimental

A partir de los CMA y CPP identificados mediante el análisis de riesgo, se seleccionaron las variables a evaluar mediante un diseño experimental factorial,

con el objetivo de comparar sistemáticamente el comportamiento de las formulaciones obtenidas. El diseño consideró la evaluación de todas las combinaciones posibles de los niveles establecidos para los factores de estudio y se realizó una matriz de experimentos, permitiendo evaluar la interacción entre variables y su impacto en la estabilidad del sistema bifásico, bajo condiciones controladas a escala laboratorio. ⁸ Se consideró un ensayo de laboratorio de 1kg para cada combinación.

Se utilizaron los siguientes equipos:

- **Balanza electrónica de precisión:** ACZET, modelo CY6102, capacidad máxima de 6100 g y resolución de 0,01 g, con plataforma de pesaje de acero inoxidable. Se utilizó para el pesaje de las materias primas correspondientes a los ensayos experimentales de 1 kg.

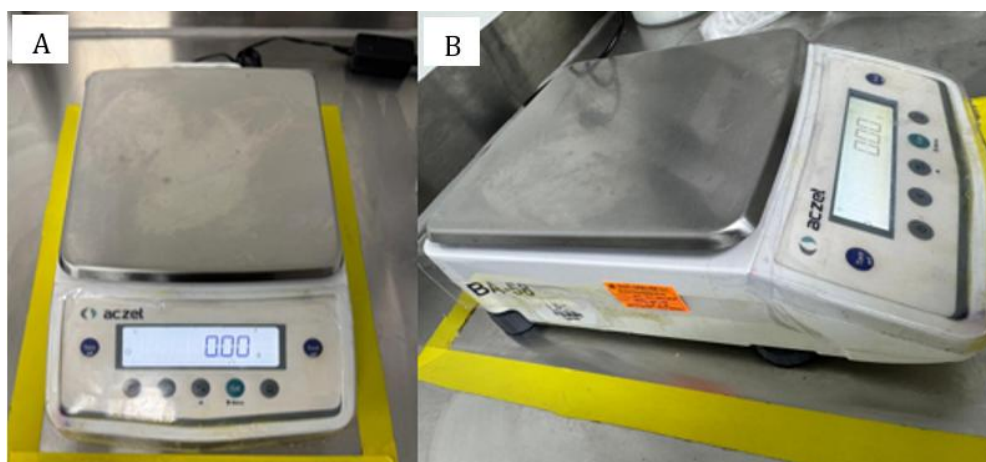


Figura 1. Balanza electrónica ACZET CY6102 utilizada para el pesaje de materias primas durante el desarrollo experimental. (A) Vista frontal del equipo. (B) Vista lateral del equipo. (Fuente: Elaboración propia).

- **Homogeneizador:** DAIHAN Scientific, modelo HG-15D, con sistema rotor-estator, rango de velocidad de 2 000 a 27 000 rpm (sin carga), resolución de control de 10 rpm y rango de trabajo de 1 a 2 500 mL. Se utilizó para la

preparación de los ensayos experimentales bajo las condiciones de agitación establecidas para cada método de fabricación.



Figura 2. Homogeneizador DAIHAN Scientific HG-15D utilizado durante la preparación de los ensayos experimentales. (A) Vista frontal del equipo. (B) Vista lateral del equipo. (Fuente: Elaboración propia).

De manera complementaria, se estimó el HLB teórico del sistema emulsificante para cada formulación, considerando los tensioactivos y coemulsionantes no iónicos empleados en el diseño experimental y sus respectivos valores de HLB reportados en literatura técnica.

El HLB teórico del sistema emulsificante se calculó mediante un promedio ponderado de los valores individuales de HLB de los tensioactivos y coemulsionantes no iónicos considerados en cada formulación, de acuerdo con la siguiente expresión:^{3,9}

$$HLB_{mezcla} = \frac{\sum(HLB_i \times C_i)}{\sum C_i}$$

donde:

HLB_{mezcla} = valor teórico del Balance Hidrofílico-Lipofílico de la mezcla emulsificante.

HLB_i = valor HLB individual del componente.

C_i = concentración porcentual del componente dentro del sistema emulsificante.

$\sum(HLB_i \times C_i)$ = suma de los productos entre el HLB individual y la concentración de cada componente.

$\sum C_i$ = suma de las concentraciones de todos los tensioactivos y coemulsionantes no iónicos considerados en el cálculo.

El valor obtenido se utilizó como una herramienta teórica complementaria para comparar el balance hidrofílico-lipofílico de las diferentes combinaciones evaluadas y analizar su posible relación con el comportamiento físico y la estabilidad de las formulaciones.

3.5. Estudios de estabilidad

3.5.1. Material de envase y acondicionamiento de las muestras

Las formulaciones desarrolladas para los estudios de estabilidad fueron acondicionadas en el material de envase original del producto, con la finalidad de mantener condiciones representativas de su almacenamiento y uso. Se utilizó un frasco cilíndrico de polietileno de alta densidad (PEAD), de color blanco y capacidad nominal de 200 mL, provisto de un sistema de dispensación mediante válvula atomizadora manual con cánula de aproximadamente 195 mm de longitud. El empleo del envase

original permitió mantener constante el sistema de acondicionamiento durante el estudio y evaluar las formulaciones bajo condiciones representativas de la presentación comercial. La evidencia fotográfica del sistema de envase utilizado se presenta en la Figura 3.

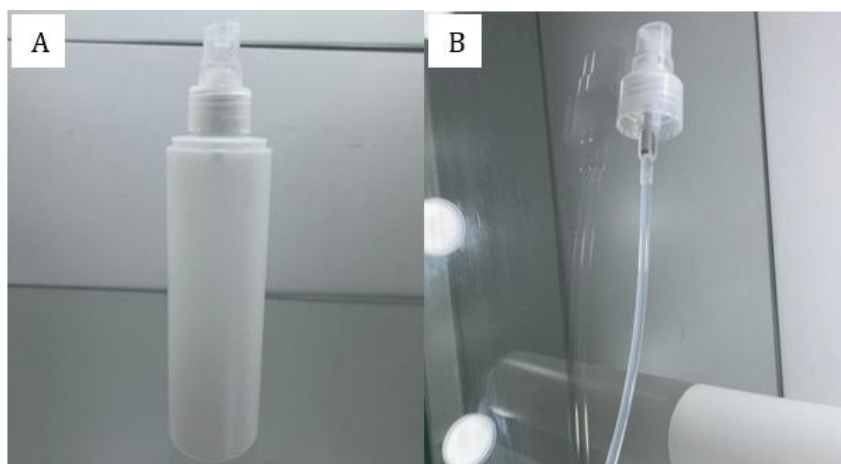


Figura 3. Material de envase utilizado para el acondicionamiento de las muestras durante los estudios de estabilidad. (A) Frasco de PEAD de 200 mL con válvula atomizadora manual. (B) Válvula atomizadora y cánula empleadas en el sistema de dispensación. (Fuente: Elaboración propia).

Para cada condición evaluada se consideraron dos unidades por formulación. Una de ellas se destinó a la evaluación de los parámetros organolépticos que requerían manipulación de la muestra, específicamente la redistribución de fases y el olor, así como a la medición del pH como parámetro fisicoquímico. La segunda unidad se utilizó para el seguimiento de los parámetros organolépticos aspecto general del sistema y color, con la finalidad

de minimizar posibles alteraciones asociadas a la manipulación repetitiva de la muestra durante el periodo de estudio.

La medición de pH se realizó utilizando un pH-metro de mesa Thermo Scientific Orion Star A211, equipado con electrodo para la determinación potenciométrica de pH. La evidencia fotográfica del equipo utilizado se presenta en la Figura 4.



Figura 4. pH-metro Thermo Scientific Orion Star A211 utilizado para la medición de pH de las formulaciones durante los estudios de estabilidad. (Fuente: Elaboración propia).

Asimismo, previo al inicio del estudio de estabilidad, se verificó que cada piloto fabricado y acondicionado cumpliera con las especificaciones previamente establecidas para el producto. Esta verificación permitió asegurar condiciones iniciales comparables entre las formulaciones evaluadas y reducir la variabilidad

atribuible a diferencias en la fabricación y acondicionamiento de las muestras.

3.5.2. Tipos de estudios de estabilidad realizados

Las formulaciones obtenidas fueron sometidas a estudios de estabilidad preliminar y acelerada, tomando como referencia los lineamientos establecidos en la *Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos* de ANVISA y, de manera complementaria, las condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad acelerada establecidas por DIGEMID.^{12,13}

- Estabilidad preliminar: Las muestras se almacenaron a 50 °C +/- 2°C durante 15 días, con el objetivo de identificar formulaciones con mayor tendencia a inestabilidad.

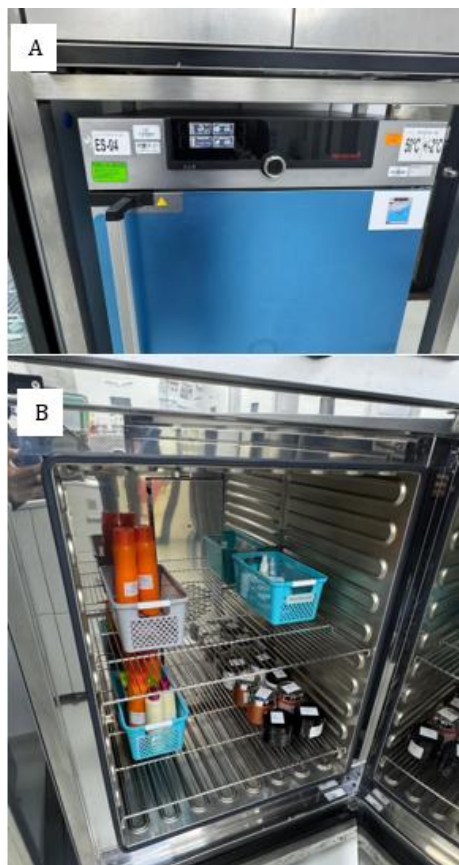


Figura 5. Estufa MEMMERT Modelo UN30 utilizada para el estudio de estabilidad preliminar. (A) Estufa empleada a 50 ± 2 °C. (B) Disposición de las muestras durante el estudio de estabilidad preliminar. (Fuente: Elaboración propia).

- Estabilidad acelerada: Las formulaciones seleccionadas se evaluaron a T° ambiente y $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $75\% \text{ HR} \pm 5\%$ durante un periodo de hasta 180 días en cámaras climáticas.



Figura 6. Cámara climática BIOBASE. Modelo: BJPX-HT40011. utilizada para el estudio de estabilidad acelerada. (A) Cámara climática BIOBASE empleada a 40 ± 2 °C y $75 \pm$

5 % HR. (B) Disposición de las muestras durante el almacenamiento en condiciones controladas. (Fuente: elaboración propia).

3.6. Estrategia de control preliminar

A partir de los resultados obtenidos en el diseño experimental y los estudios de estabilidad, se planteó el establecimiento de una estrategia de control preliminar orientada a identificar las variables de formulación y proceso con mayor influencia sobre la estabilidad del sistema bifásico.

Para ello, se consideraron los atributos críticos de materiales (CMA) y parámetros críticos de proceso (CPP) previamente identificados mediante el análisis de riesgo, así como el desempeño de las formulaciones evaluadas durante el estudio.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Definición del Perfil de Calidad Objetivo del Producto (QTPP) e identificación de atributos críticos de calidad (CQA)

A partir de la información proporcionada por las áreas de Comercial y Control de Calidad, se estableció el perfil de calidad objetivo del producto (QTPP) para el sistema bifásico capilar tipo desenredante. Se definieron como características clave del producto la presencia de una separación visual definida entre la fase acuosa y la fase oleosa en reposo, la capacidad de redistribución homogénea tras la agitación, la estabilidad del sistema durante el almacenamiento, el mantenimiento del color y olor característicos, y un pH compatible con las especificaciones técnicas del producto.

Con el objetivo de priorizar las características con mayor impacto sobre la calidad y desempeño del producto, se asignó un nivel de prioridad a cada elemento del QTPP considerando su influencia sobre la estabilidad física, comportamiento del sistema y percepción del consumidor. Los elementos considerados, sus objetivos establecidos, niveles de prioridad y respectivas justificaciones se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Perfil de Calidad Objetivo del Producto (QTPP)

Elemento QTPP	Objetivo establecido	Prioridad	Justificación
Tipo de producto	Desenredante bifásico capilar leave-on	Media	Define la naturaleza cosmética y comportamiento esperado del producto
Separación visual de fases	Presencia de fases claramente definidas en reposo	Alta	Característica representativa y diferenciadora del sistema bifásico

Elemento QTPP	Objetivo establecido	Prioridad	Justificación
Redistribución de fases	Homogeneización rápida tras la agitación	Alta	Influye directamente sobre la aplicación y percepción de calidad
Estabilidad del sistema bifásico	Mantener la estabilidad física de las fases durante el almacenamiento	Alta	Relacionada directamente con el desempeño y la estabilidad del sistema bifásico
Color	Mantener color característico	Media	Alteraciones visuales afectan aceptabilidad del producto
Olor	Mantener olor característico	Media	Cambios organolépticos pueden indicar inestabilidad
pH	Compatible con especificación técnica	Alta	Influye sobre estabilidad y compatibilidad cosmética del sistema

Fuente: Elaboración propia.

A partir del QTPP establecido, se identificaron los atributos críticos de calidad (CQA) cuya variación podría comprometer la calidad, el desempeño o la estabilidad del sistema bifásico capilar durante su almacenamiento y uso. ⁵

Los atributos identificados y su nivel de criticidad se presentan en la Tabla 2

Tabla 2. Atributos Críticos de Calidad (CQA) definidos para el sistema bifásico capilar

CQA	Criticidad	Justificación
Estabilidad del sistema bifásico	Alta	Alteraciones denotan pérdida del comportamiento físico esperado del sistema
Redistribución de fases	Alta	Determina la capacidad del producto para homogenizarse antes del uso
Aspecto general	Alta	Alteraciones visuales afectan directamente la percepción de calidad
Color	Media	Variaciones pueden constituir un indicio de alteración del producto
Olor	Media	Cambios organolépticos pueden indicar deterioro del sistema
pH	Alta	Variaciones pueden afectar estabilidad y desempeño cosmético

Fuente: Elaboración propia.

4.2. Resultados del análisis de riesgo e identificación de atributos críticos de materiales (CMA) y parámetros críticos de proceso (CPP)

Con base en los atributos críticos de calidad (CQA) definidos para el sistema bifásico capilar, se realizó un análisis de riesgo orientado a identificar las variables de formulación y proceso con mayor probabilidad de afectar la estabilidad del sistema.

Inicialmente, mediante el diagrama de Ishikawa (Anexo 1), se identificaron posibles causas asociadas a la inestabilidad de la fase oleosa, agrupadas en categorías relacionadas con formulación, proceso, equipos, almacenamiento y evaluación del sistema. Entre las variables identificadas destacaron el sistema emulsionante, tipo de emoliente, presencia de coemulsionantes y método de fabricación.

Posteriormente, las variables identificadas fueron evaluadas mediante una matriz de Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE) (Anexo 2), asignándose valores de severidad, ocurrencia y detección para calcular el número de prioridad de riesgo (RPN), de acuerdo con el enfoque de gestión de riesgo propuesto por ICH Q9(R1).⁶ Los resultados de esta priorización se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables priorizadas mediante análisis AMFE

Variable evaluada	Clasificación	RPN
Sistema emulsionante	CMA crítico	100
Método de fabricación	CPP crítico	80
Tipo de emoliente	CMA crítico	48
Coemulsionantes	CMA crítico	36
Redistribución de fases	CQA asociado	36

Fuente: Elaboración propia.

Los resultados del análisis evidenciaron que las variables con mayor nivel de riesgo estuvieron asociadas principalmente al sistema emulsionante y método de fabricación, debido a su potencial influencia directa sobre la estabilidad interfacial y comportamiento físico del sistema bifásico durante el almacenamiento. Este comportamiento es consistente con lo descrito para sistemas emulsionados, donde la estabilidad depende tanto de la composición del sistema como de las condiciones de dispersión y formación de interfase.^{3,9} Asimismo, el tipo de emoliente y la concentración de coemulsionantes fueron identificados como variables con potencial impacto sobre la redistribución de

fases y la estabilidad visual del producto, motivo por el cual fueron definidos como atributos críticos de materiales (CMA) para su evaluación experimental.⁵

Por otro lado, el método de fabricación fue identificado como el principal parámetro crítico de proceso (CPP), considerando su potencial influencia sobre la dispersión inicial de la fase oleosa y el comportamiento físico posterior del sistema durante el almacenamiento.^{5,6}

Variables como la temperatura de trabajo, la velocidad de agitación y la temperatura de almacenamiento no fueron priorizadas como variables críticas dentro del análisis realizado; sin embargo, se mantuvieron bajo condiciones controladas durante el desarrollo experimental y los estudios de estabilidad, con el fin de reducir fuentes adicionales de variabilidad.

4.3. Diseño factorial experimental

Tomando como referencia la formulación originalmente utilizada para el producto bifásico capilar, se desarrolló un diseño experimental factorial orientado a evaluar el efecto de variables de formulación y proceso sobre la estabilidad del sistema. La formulación inicial contenía Coconut Alkanes (and) Coco-Caprylate/Caprates al 5% como emoliente principal, un sistema emulsionante conformado por Cetrimonium Chloride al 1% y Polysorbate 20 al 0.5%, sin incorporación de coemulsionantes y utilizando un método de fabricación convencional.

Considerando los CMA y CPP previamente identificados, se establecieron diferentes niveles para el sistema emulsionante, tipo de emoliente, presencia de coemulsionantes y método de fabricación, construyéndose una matriz

experimental factorial $3 \times 3 \times 2 \times 2$ correspondiente a un total de 36 formulaciones experimentales. Los factores y niveles pueden observarse en la Tabla 4.

Tabla 4. Factores y niveles evaluados en el diseño experimental

Factor experimental	Codificación	Nivel / descripción
Emoliente	A	Coconut Alkanes (and) Coco-Caprylate/Caprates 5%
	B	C15-19 Alkane 5%
	C	Dimethicone 5%
Sistema emulsionante	E1	Polysorbate 20 1.0% / Cetrimonium Chloride 1.50%
	E2	Polysorbate 20 1.5% / Cetrimonium Chloride 1.75%
	E3	Polysorbate 20 2.0% / Cetrimonium Chloride 1.95%
Coemulsionantes	C1	Steareth-2 0.05% / Steareth-20 0.05%
	C2	Steareth-2 0.10% / Steareth-20 0.10%
Método de fabricación	MT	Método tradicional: Preparación separada de las fases acuosa y oleosa, seguida de su incorporación y mezcla.
	MC	Método concentrado: Preparación de una mezcla concentrada de la fase oleosa y el sistema emulsionante, seguida de su incorporación a la fase acuosa.

Fuente: Elaboración propia.

A partir de la combinación de los factores y niveles establecidos se obtuvieron las 36 formulaciones experimentales. Para facilitar su identificación y trazabilidad durante los estudios de estabilidad, cada formulación fue codificada considerando, en orden, el tipo de emoliente, el sistema emulsionante, el nivel de coemulsionantes y el método de fabricación. Las combinaciones y los códigos asignados se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Combinaciones y codificación de las formulaciones experimentales

Nº	Emoliente principal	Sistema emulsionante	Co-emulsionantes	Método de fabricación	Código final
1	A	E1	C1	MT	A-E1-C1-MT
2	A	E1	C1	MC	A-E1-C1-MC
3	A	E1	C2	MT	A-E1-C2-MT
4	A	E1	C2	MC	A-E1-C2-MC
5	A	E2	C1	MT	A-E2-C1-MT
6	A	E2	C1	MC	A-E2-C1-MC
7	A	E2	C2	MT	A-E2-C2-MT
8	A	E2	C2	MC	A-E2-C2-MC
9	A	E3	C1	MT	A-E3-C1-MT
10	A	E3	C1	MC	A-E3-C1-MC
11	A	E3	C2	MT	A-E3-C2-MT
12	A	E3	C2	MC	A-E3-C2-MC
13	B	E1	C1	MT	B-E1-C1-MT
14	B	E1	C1	MC	B-E1-C1-MC

Nº	Emoliente principal	Sistema emulsionante	Co-emulsionantes	Método de fabricación	Código final
15	B	E1	C2	MT	B-E1-C2-MT
16	B	E1	C2	MC	B-E1-C2-MC
17	B	E2	C1	MT	B-E2-C1-MT
18	B	E2	C1	MC	B-E2-C1-MC
19	B	E2	C2	MT	B-E2-C2-MT
20	B	E2	C2	MC	B-E2-C2-MC
21	B	E3	C1	MT	B-E3-C1-MT
22	B	E3	C1	MC	B-E3-C1-MC
23	B	E3	C2	MT	B-E3-C2-MT
24	B	E3	C2	MC	B-E3-C2-MC
25	C	E1	C1	MT	C-E1-C1-MT
26	C	E1	C1	MC	C-E1-C1-MC
27	C	E1	C2	MT	C-E1-C2-MT
28	C	E1	C2	MC	C-E1-C2-MC
29	C	E2	C1	MT	C-E2-C1-MT

Nº	Emoliente principal	Sistema emulsionante	Co-emulsionantes	Método de fabricación	Código final
30	C	E2	C1	MC	C-E2-C1-MC
31	C	E2	C2	MT	C-E2-C2-MT
32	C	E2	C2	MC	C-E2-C2-MC
33	C	E3	C1	MT	C-E3-C1-MT
34	C	E3	C1	MC	C-E3-C1-MC
35	C	E3	C2	MT	C-E3-C2-MT
36	C	E3	C2	MC	C-E3-C2-MC

Fuente: Elaboración propia.

De manera complementaria, se estimó el HLB teórico de las diferentes combinaciones del sistema emulsionante con el objetivo de apoyar la interpretación del comportamiento físico observado durante los estudios de estabilidad. El HLB constituye una herramienta utilizada para expresar el balance hidrófilo-lipofílico de los tensioactivos y orientar la selección y combinación de estos componentes en sistemas emulsionados.^{3,9,15} Los valores teóricos obtenidos para las combinaciones evaluadas se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Estimación de HLB teórico para las combinaciones del sistema emulsionante

Sistema emulsionante / coemulsionantes	HLB teórico
E1-C1	16.1
E1-C2	15.6
E2-C1	16.29
E2-C2	15.92
E3-C1	16.39
E3-C2	16.1

Fuente: Elaboración propia.

Los valores teóricos de HLB calculados se encontraron entre 15.60 y 16.39, evidenciándose variaciones relativamente pequeñas entre las combinaciones evaluadas. Estas diferencias estuvieron determinadas por las proporciones relativas de los componentes considerados en el cálculo, principalmente por las variaciones en la composición del sistema emulsionante. No obstante, debido a la proximidad de los valores obtenidos, el HLB teórico se empleó únicamente como una herramienta complementaria para interpretar los resultados experimentales y no como un criterio independiente para predecir la estabilidad del sistema.

4.4. Estudios de estabilidad

Las 36 formulaciones desarrolladas mediante el diseño experimental fueron sometidas a un estudio de estabilidad preliminar a 50 °C durante 15 días, con el objetivo de evaluar el comportamiento del sistema bifásico frente a condiciones de estrés térmico. Durante este periodo se realizó el seguimiento del aspecto general del sistema, redistribución de fases, color y olor y el pH, considerando estos cambios como indicadores del comportamiento de las formulaciones durante el estudio de estabilidad.¹²

Los resultados obtenidos evidenciaron diferencias entre las formulaciones desde las primeras evaluaciones organolépticas (los resultados completos se presentan en el Anexo 3). Las formulaciones correspondientes al sistema emulsionante (E3), caracterizado por las mayores concentraciones de sus componentes, mostraron un comportamiento más favorable durante el almacenamiento preliminar, evidenciado por una mayor estabilidad visual del sistema y una redistribución más homogénea de las fases tras la agitación. Este comportamiento puede relacionarse con el efecto de la concentración de los agentes tensioactivos sobre la formación y estabilización de la interfase, aspecto reconocido como relevante para disminuir fenómenos de inestabilidad física, como la coalescencia y la separación de fases.^{3,9,11}

Asimismo, se observó que las formulaciones desarrolladas con la menor concentración de coemulsionantes (C1) y mediante el método concentrado (MC) presentaron, en términos generales, un comportamiento físico más favorable frente a las demás combinaciones experimentales. Estos resultados sugieren que la estabilidad del sistema bifásico no estuvo determinada únicamente por una mayor concentración de componentes con función estabilizante, sino por la combinación entre el sistema emulsionante, la concentración de coemulsionantes y el método de fabricación. Este comportamiento es consistente con lo descrito en la literatura, donde las propiedades y la estabilidad física de sistemas emulsionados se encuentran relacionadas tanto con variables de formulación como con las condiciones empleadas durante el proceso de emulsificación.^{3,11,14}

Por otro lado, el tipo de emoliente mostró diferencias en el comportamiento físico de las formulaciones durante la estabilidad preliminar, siendo C15-19 Alkane uno de los emolientes asociados a las combinaciones de mejor desempeño. En la Figura 7 se presentan registros fotográficos representativos de formulaciones elaboradas con cada uno de los tres emolientes evaluados, mantenidas a temperatura ambiente y sometidas a 50 °C durante 15 días. Los resultados completos de las evaluaciones organolépticas y de pH de las 36 formulaciones se presentan en el Anexo 3.



Figura 7. Registros fotográficos representativos de formulaciones evaluadas durante el estudio de estabilidad preliminar. Se muestran las formulaciones (A) A-E3-C2-MC, elaborada con Coconut Alkanes (and) Coco-Caprylate/Caprate; (B) B-E3-C1-MC, elaborada con C15-19 Alkane; y (C) C-E3-C1-MC, elaborada con Dimethicone, mantenidas a temperatura ambiente y sometidas a 50 °C durante 15 días. (Fuente: Elaboración propia.)

En conjunto, los resultados del estudio de estabilidad preliminar permitieron identificar tendencias asociadas a los factores evaluados en el diseño experimental. El sistema emulsionante, la concentración de coemulsionantes, el método de fabricación y el tipo de emoliente mostraron diferencias en el comportamiento físico de las formulaciones frente a las condiciones evaluadas. Las principales tendencias observadas durante esta etapa se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Tendencias generales observadas durante estabilidad preliminar

Variable evaluada	Comportamiento observado
Sistema emulsionante E3	Mejor estabilidad visual e interfase más homogénea
Coemulsionantes C1	Mejor comportamiento físico global
Método concentrado (MC)	Mejor dispersión inicial de la fase oleosa
Tipo de emoliente	Se observaron diferencias de comportamiento entre las combinaciones evaluadas

Fuente: Elaboración propia.

A partir del análisis conjunto de los resultados obtenidos durante el estudio de estabilidad preliminar, se seleccionaron las formulaciones A-E3-C1-MC, B-

E3-C1-MC y C-E3-C1-MC para continuar con los estudios de estabilidad acelerada. Las tres formulaciones compartieron como características comunes el sistema emulsionante E3, la menor concentración de coemulsionantes (C1) y la aplicación del método concentrado (MC), diferenciándose únicamente por el tipo de emoliente empleado: Coconut Alkanes (and) Coco-Caprylate/Caprate, C15-19 Alkane y Dimethicone, respectivamente. Esta selección permitió mantener constantes los demás factores experimentales y comparar posteriormente el comportamiento de formulaciones diferenciadas por el tipo de emoliente. Las características de las formulaciones seleccionadas se presentan en la Tabla 8.

Tabla 8. Formulaciones seleccionadas para estabilidad acelerada

Formulación	Emoliente	Sistema emulsionante	Coemulsionantes	Método	HLB teórico
A-E3-C1-MC	Coconut Alkanes (and) Coco-Caprylate/Caprate	E3	C1	Método concentrado	16.39
B-E3-C1-MC	C15-19 Alkane	E3	C1	Método concentrado	16.39
C-E3-C1-MC	Dimethicone	E3	C1	Método concentrado	16.39

Fuente: Elaboración propia.

Durante el estudio de estabilidad acelerada, las formulaciones A-E3-C1-MC y B-E3-C1-MC mantuvieron un comportamiento físico y organoléptico favorable durante los 180 días de evaluación. En ambos casos, el aspecto, color y olor permanecieron conformes, y la redistribución de las fases se conservó homogénea. Asimismo, el pH presentó variaciones leves: de 4,45 a 4,50 para A-E3-C1-MC y de 4,49 a 4,53 para B-E3-C1-MC, sin observarse cambios desfavorables en los demás atributos evaluados.

En contraste, la formulación C-E3-C1-MC, desarrollada con Dimethicone, se mantuvo conforme hasta los 90 días, pero a los 180 días presentó leve separación de fases, redistribución anómala, coloración ligeramente amarillenta y una leve alteración del olor. Dado que las tres formulaciones conservaron la misma relación del sistema emulsionante, concentración de coemulsionantes y método de fabricación, estos resultados sugieren que el tipo de emoliente estuvo asociado con las diferencias observadas en la estabilidad física y organoléptica. Aunque el pH de esta formulación solo varió de 4,46 a 4,51, dicho parámetro no reflejó las alteraciones detectadas visual y organolépticamente, evidenciando la importancia de considerar parámetros complementarios en la evaluación de la estabilidad.

En conjunto, los resultados permitieron diferenciar dos formulaciones que conservaron sus características durante los 180 días de una formulación que presentó señales de inestabilidad al finalizar el estudio. Como evidencia complementaria, la Figura 8 presenta los registros fotográficos de las formulaciones evaluadas durante la estabilidad acelerada, en los cuales se observa el comportamiento de las fases y las alteraciones identificadas.

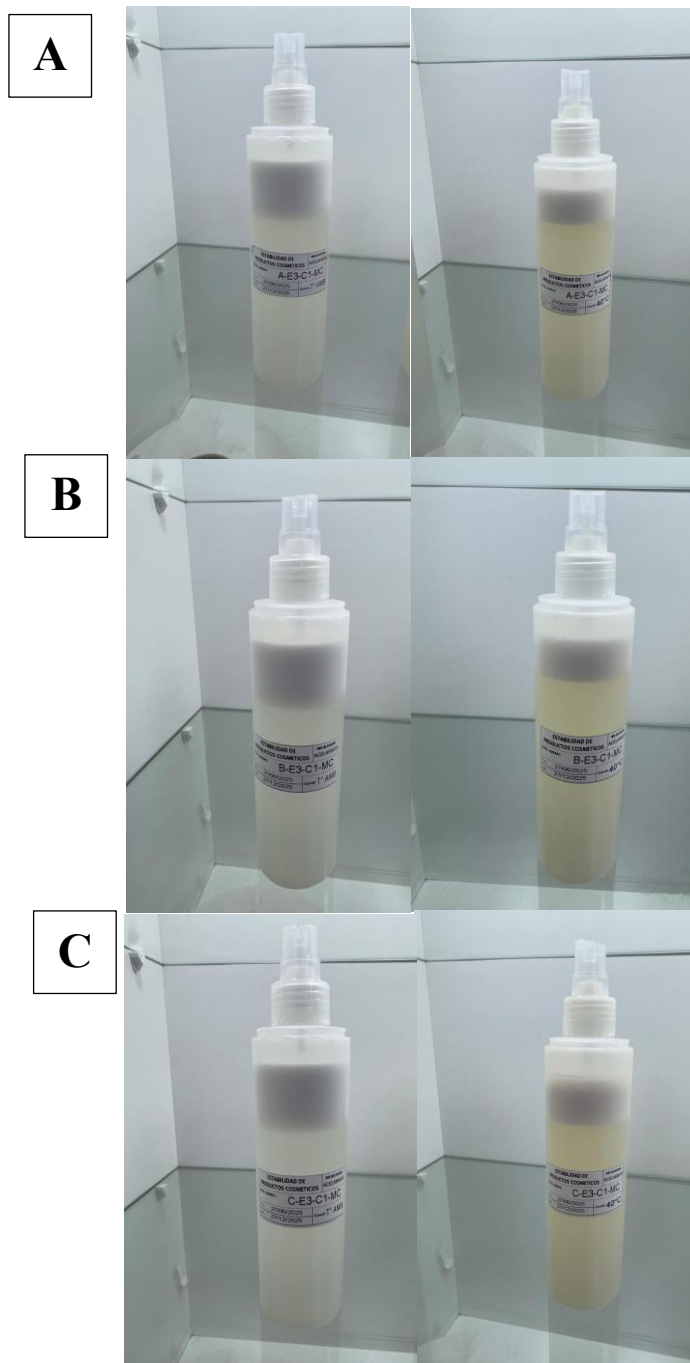


Figura 8. Registros fotográficos de las formulaciones durante la estabilidad acelerada a 180 días. (A) A-E3-C1-MC; (B) B-E3-C1-MC; (C) C-E3-C1-MC. Temperatura ambiente (izquierda) y 40 °C $\pm$ 2 °C/75 % HR $\pm$ 5 % HR (derecha).

Fuente: Elaboración propia.

Los resultados obtenidos al término de los 180 días de estabilidad acelerada se resumen en la Tabla 9. El registro completo de las evaluaciones realizadas durante el periodo de seguimiento se presenta en el Anexo 4.

Tabla 9. Comportamiento observado al finalizar el estudio de estabilidad acelerada a 180 días.

Formulación	Aspecto	Color	Olor	Redistribución de fases	pH
A-E3-C1-MC	Conforme	Estable	Estable	Homogénea	4.50
B-E3-C1-MC	Conforme	Estable	Estable	Homogénea	4.53
C-E3-C1-MC	Leve separación	Amarillento	Leve oxidación	Anómalo	4.51

Fuente: Elaboración propia

El análisis del HLB teórico mostró que las tres formulaciones seleccionadas compartieron el mismo valor estimado (16.39). Considerando que el sistema emulsionante (E3), la concentración de coemulsionantes (C1) y el método de fabricación (MC) se mantuvieron constantes, las diferencias observadas durante la estabilidad acelerada estuvieron asociadas a formulaciones diferenciadas por el tipo de emoliente empleado. Este resultado evidencia que, si bien el HLB constituye una herramienta útil para caracterizar el balance hidrófilo-lipofílico del sistema emulsionante, este parámetro por sí solo no permitió explicar las diferencias de comportamiento físico observadas durante el almacenamiento.^{3,9,15}

En conjunto, los resultados de estabilidad acelerada permitieron diferenciar el comportamiento de las formulaciones seleccionadas bajo condiciones de almacenamiento controladas. Las formulaciones A-E3-C1-MC y B-E3-C1-MC mantuvieron un comportamiento físico y organoléptico favorable hasta

los 180 días, mientras que C-E3-C1-MC presentó alteraciones en la estabilidad y redistribución de las fases, así como cambios organolépticos. Estos resultados, considerados juntamente con los obtenidos durante la etapa preliminar, permitieron establecer las variables de formulación y proceso de mayor relevancia para la estabilidad del sistema bifásico.

4.5. Estrategia de control

A partir del análisis conjunto de los resultados obtenidos durante el análisis de riesgo y los estudios de estabilidad, se estableció una estrategia de control preliminar orientada a las variables de formulación y proceso identificadas como relevantes para la estabilidad del sistema bifásico capilar. Este planteamiento es consistente con el enfoque QbD, en el cual el conocimiento generado durante el desarrollo y la evaluación de riesgos permite establecer controles sobre los atributos de materiales y parámetros de proceso relevantes para asegurar el desempeño del producto.^{5,6}

El análisis de riesgo, complementado con los resultados experimentales permitieron identificar al sistema emulsionante, el tipo de emoliente, la concentración de coemulsionantes y el método de fabricación como variables relevantes para el comportamiento físico del sistema, particularmente para la estabilidad y redistribución de las fases. En función de estos hallazgos, se establecieron las estrategias de control preliminares presentadas en la Tabla 10.

Tabla 10. Estrategia de control preliminar propuesta para el sistema bifásico capilar

Elemento de control	Clasificación	Estrategia de control propuesta
Sistema emulsionante	CMA	Control de concentración y relación entre Polysorbate 20 y Cetrimonium Chloride (sistema emulsionante E3).
Tipo de emoliente	CMA	Selección y control del tipo de emoliente considerando su influencia sobre el comportamiento físico del sistema.
Coemulsionantes	CMA	Control de concentración de Steareth-2 y Steareth-20.
Método de fabricación	CPP	Estandarización del método concentrado (MC).
Redistribución de fases	CQA	Verificación del comportamiento de las fases posterior a la agitación.
Estabilidad del sistema bifásico	CQA	Seguimiento durante estudios de estabilidad

Fuente: Elaboración propia.

La estrategia de control preliminar propuesta permitió establecer las variables de formulación y proceso que deberán mantenerse bajo seguimiento durante futuras etapas de optimización y escalamiento del sistema bifásico capilar, con la finalidad de conservar el comportamiento físico observado durante el desarrollo experimental.

Finalmente, debido a que el presente estudio fue desarrollado a escala de laboratorio y bajo condiciones controladas, el comportamiento del sistema podría variar durante etapas posteriores de escalamiento industrial debido a diferencias en la capacidad de homogeneización, geometría de los equipos y condiciones reales de fabricación. Por ello, futuras evaluaciones deberán considerar la verificación de estos parámetros a escala piloto e industrial, así

como estudios de estabilidad a largo plazo que permitan confirmar el comportamiento del sistema bajo condiciones comerciales.

V. CONCLUSIONES

- 5.1. La aplicación del enfoque Quality by Design (QbD) permitió identificar y evaluar de manera sistemática las variables de formulación y proceso relacionadas con la estabilidad del sistema bifásico capilar, generando conocimiento para orientar su reformulación y mejorar el comportamiento de las fases durante el almacenamiento.
- 5.2. La definición del perfil de calidad objetivo del producto (QTPP) permitió establecer como atributos críticos de calidad (CQA) la estabilidad del sistema bifásico, la redistribución de fases, el aspecto general y el pH, por su relevancia para el desempeño y estabilidad física del producto.
- 5.3. El análisis de riesgo realizado mediante el diagrama de Ishikawa y la matriz AMFE permitió priorizar como atributos críticos de materiales (CMA) el sistema emulsionante, el tipo de emoliente y la concentración de coemulsionantes, mientras que el método de fabricación fue identificado como parámetro crítico de proceso (CPP).
- 5.4. La aplicación del diseño experimental factorial $3 \times 3 \times 2 \times 2$ permitió evaluar sistemáticamente el efecto del tipo de emoliente, el sistema emulsionante, la concentración de coemulsionantes y el método de fabricación sobre la estabilidad del sistema bifásico. Las combinaciones con el sistema emulsionante E3, la menor concentración de coemulsionantes (C1) y el método concentrado (MC) presentaron un comportamiento físico favorable durante la evaluación preliminar.
- 5.5. Durante el estudio de estabilidad acelerada, las formulaciones A-E3-C1-MC y B-E3-C1-MC mantuvieron un comportamiento físico y organoléptico

favorable hasta los 180 días, con aspecto conforme, color y olor estables y redistribución homogénea de las fases; mientras que C-E3-C1-MC presentó alteraciones en la estabilidad y redistribución de las fases, así como cambios organolépticos.

5.6. La estrategia de control preliminar permitió establecer como variables prioritarias para el seguimiento del sistema bifásico el sistema emulsionante, el tipo de emoliente, la concentración de coemulsionantes y el método de fabricación, proporcionando una base para futuras etapas de optimización y escalamiento del producto.

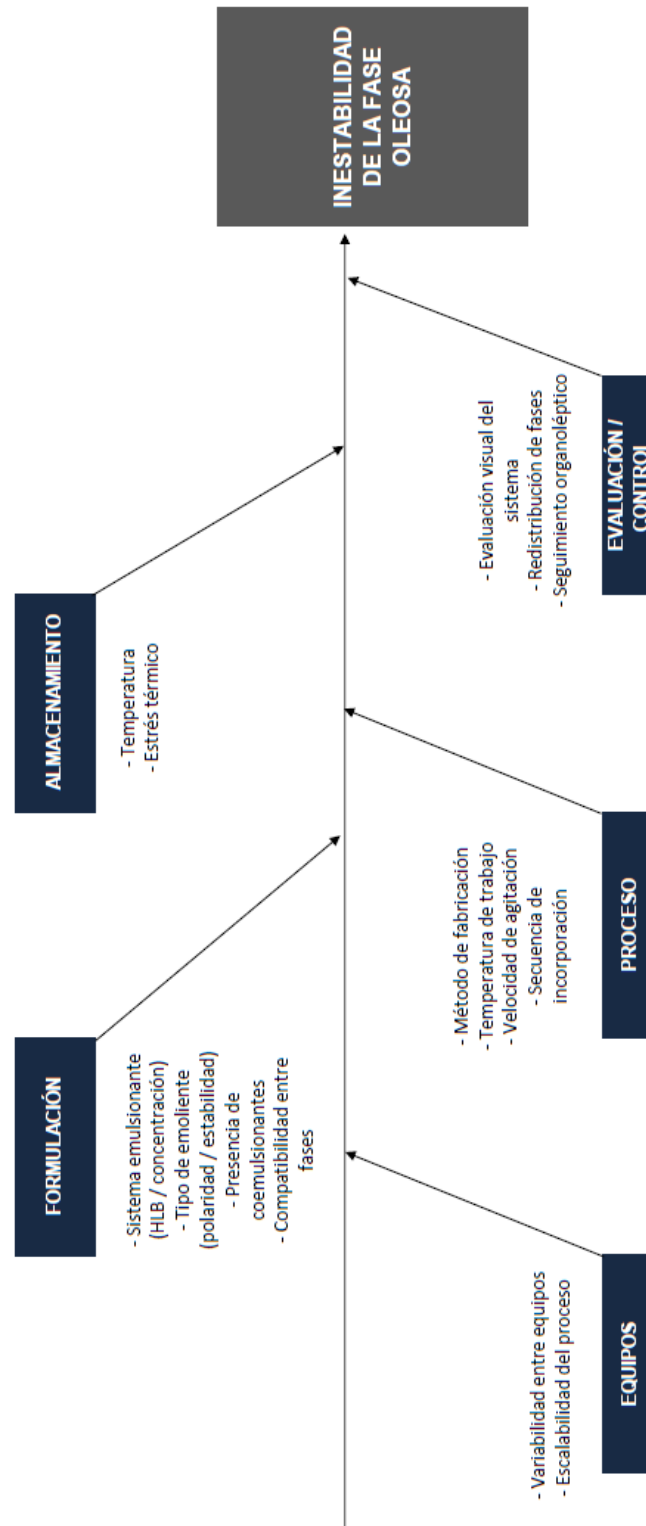
VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Barel AO, Paye M, Maibach HI, editors. Handbook of Cosmetic Science and Technology. 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 152–153, 775–776.
2. Schramm LL. Emulsions, Foams, and Suspensions: Fundamentals and Applications. Weinheim: Wiley-VCH; 2005. p. 4–6.
3. Tadros TF. Emulsion Formation and Stability. Weinheim: Wiley-VCH; 2013. p. 3–4, 15–31
4. Cooper RG. Stage-gate systems: A new tool for managing new products. *Bus Horiz.* 1990;33(3):44–54. p. 45–48, 51.
5. International Conference on Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline: Pharmaceutical development Q8(R2). Geneva: ICH; 2009. p. 1–2, 9–11.
6. International Council for Harmonisation. ICH harmonised guideline Q9(R1): Quality Risk Management. Geneva: ICH; 2023. p. 3, 10–11, 17–18.
7. Bogdan C, Safta DA, Iurian S, Petruscă DR, Moldovan ML. QbD approach in cosmetic cleansers research: the development of a moisturizing cleansing foam focusing on thickener, surfactants, and polyols content. *Gels.* 2024;10(8):484. p. 2, 15–16.
8. Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. 9th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2017. p. 179–180, 201, 422.
9. Rosen MJ, Kunjappu JT. Surfactants and Interfacial Phenomena. 4th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2012. p. 1–3, 355–361, 421–448
10. Sikora E. Cosmetic emulsions. Kraków: Cracow University of Technology; 2019. p. 43, 57–58.

11. McClements DJ. Food Emulsions: Principles, Practices, and Techniques. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press; 2015. p. 582–594.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. Brasília: ANVISA; 2004. p. 11–12, 21.
13. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Guía de estudios de estabilidad de medicamentos. Lima: Ministerio de Salud del Perú. p. 6.
14. Calvo F, Gómez JM, Alvarez O, Ricardez-Sandoval L. Effect of emulsification parameters on the rheology, texture, and physical stability of cosmetic emulsions: a multiscale approach. Chem Eng Res Des. 2022;186:407–415. p. 408, 410, 414. doi:10.1016/j.cherd.2022.08.011.
15. Acosta E. Engineering cosmetics using the Net-Average-Curvature (NAC) model. Curr Opin Colloid Interface Sci. 2020;48:149-167. doi:10.1016/j.cocis.2020.05.005.

ANEXOS

Anexo 1. DIAGRAMA DE ISHIKAWA



Fuente: Elaboración propia

Anexo 2. MATRIZ ANÁLISIS MODAL DE FALLOS Y EFECTOS (AMFE)

Criterios de evaluación utilizados

Para la evaluación del riesgo se utilizaron criterios de severidad (S), ocurrencia (O) y detección (D), valorados mediante una escala de 1 a 5, cuyos niveles y descripciones se presentan en la Tabla 11. El número de prioridad de riesgo (RPN) se calculó mediante la siguiente ecuación: $RPN = S \times O \times D$

Donde:

- Severidad (S): Impacto potencial del fallo sobre los atributos críticos de calidad del producto.
- Ocurrencia (O): Probabilidad de ocurrencia del fallo.
- Detección (D): Capacidad de detectar el fallo antes de afectar el desempeño del producto.

Tabla 11. Escala de evaluación

Valor	Severidad (S)	Ocurrencia (O)	Detección (D)
1	Impacto bajo	Baja probabilidad	Fácil detección
2	Impacto leve	Ocurrencia ocasional	Alta capacidad de detección
3	Impacto moderado	Probabilidad moderada	Detección media
4	Impacto alto	Alta probabilidad	Baja capacidad de detección
5	Impacto crítico	Muy alta probabilidad	Difícil detección

Fuente: Elaboración propia.

A partir de los criterios establecidos, se identificaron los modos de fallo potenciales asociados con los materiales, el método de fabricación y las condiciones de

evaluación del producto. Los resultados del análisis, junto con las puntuaciones de severidad, ocurrencia, detección y el RPN obtenido, se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Matriz AMFE

Variable evaluada	Modo de fallo potencial	Causa potencial	Efecto sobre el sistema	S	O	D	RPN	Clasificación
Sistema emulsionante	Interfase inestable	Concentración o balance HLB inadecuado	Separación de fases y redistribución deficiente	5	5	4	100	CMA crítico
Tipo de emoliente	Incompatibilidad de fase oleosa	Polaridad o estabilidad inadecuada	Inestabilidad visual y cambios organolépticos	4	4	3	48	CMA crítico
Coemulsionantes	Baja eficiencia interfacial	Concentración no óptima	Separación leve de fases	4	3	3	36	CMA crítico
Método de fabricación	Dispersión no homogénea	Secuencia de incorporación inadecuada	Inestabilidad temprana del sistema	5	4	4	80	CPP crítico
Temperatura de trabajo	Alteración de la interfase	Temperatura excesiva durante fabricación	Cambios físicos del sistema	3	3	2	18	Variable de soporte
Velocidad de agitación	Tamaño de gota no uniforme	Agitación insuficiente o excesiva	Variabilidad en estabilidad	3	3	2	18	Variable de soporte
Variabilidad entre equipos	Diferencias en dispersión	Limitaciones de homogenización	Diferencias entre lotes	3	2	2	12	Variable de soporte
Escalabilidad del proceso	Reproducibilidad limitada	Diferencias entre laboratorio y producción	Variabilidad en estabilidad física	3	2	2	12	Variable de soporte
Temperatura de almacenamiento	Estrés térmico del sistema	Exposición prolongada a temperatura elevada	Separación progresiva de fases	4	3	2	24	Variable de soporte
Redistribución de fases	Redistribución incompleta	Baja estabilidad interfacial	Percepción negativa del producto	4	3	3	36	CQA asociado

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 3. RESULTADOS COMPLETOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD PRELIMINAR

Condición de almacenamiento

- Temperatura: 50 °C
- Tiempo de evaluación: 15 días

Parámetros evaluados

- Aspecto general
- Color
- Olor
- Redistribución de fases
- pH

Los resultados obtenidos para las 36 formulaciones después de 15 días de almacenamiento a 50 °C, considerando el aspecto general, color, olor, redistribución de fases y pH, se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Resultados completos del estudio de estabilidad preliminar

Formulación	Aspecto	Color	Olor	Redistribución de fases	pH
A-E1-C1-MT	Separación visible	Conforme	Conforme	Anómalo	4.49
A-E1-C1-MC	Leve separación	Conforme	Conforme	Moderada	4.43
A-E1-C2-MT	Leve separación	Conforme	Conforme	Moderada	4.47
A-E1-C2-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.49
A-E2-C1-MT	Leve separación	Conforme	Conforme	Moderada	4.43
A-E2-C1-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.47

Formulación	Aspecto	Color	Olor	Redistribución de fases	pH
A-E2-C2-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.52
A-E2-C2-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.50
A-E3-C1-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.48
A-E3-C1-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.45
A-E3-C2-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.53
A-E3-C2-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.46
B-E1-C1-MT	Leve separación	Conforme	Conforme	Moderada	4.43
B-E1-C1-MC	Leve separación	Conforme	Conforme	Moderada	4.47
B-E1-C2-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.50
B-E1-C2-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.48
B-E2-C1-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.45
B-E2-C1-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.53
B-E2-C2-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.45
B-E2-C2-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.49
B-E3-C1-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.45
B-E3-C1-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.49
B-E3-C2-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.43
B-E3-C2-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.47
C-E1-C1-MT	Separación visible	Conforme	Conforme	Anómalo	4.52
C-E1-C1-MC	Leve separación	Conforme	Conforme	Moderada	4.51
C-E1-C2-MT	Leve separación	Conforme	Conforme	Moderada	4.45
C-E1-C2-MC	Leve separación	Conforme	Conforme	Moderada	4.49
C-E2-C1-MT	Leve separación	Conforme	Conforme	Moderada	4.43
C-E2-C1-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.47
C-E2-C2-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.52
C-E2-C2-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.50
C-E3-C1-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.48
C-E3-C1-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.45
C-E3-C2-MT	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.53
C-E3-C2-MC	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.46

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 4. RESULTADOS COMPLETOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

Condición de almacenamiento

- Temperatura: $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Humedad relativa: $75\% \pm 5\%$
- Tiempo de evaluación: 180 días

Parámetros evaluados

- Aspecto general
- Color
- Olor
- Redistribución de fases
- pH

Los resultados obtenidos para las formulaciones seleccionadas durante el estudio de estabilidad acelerada, considerando las evaluaciones realizadas al inicio y después de 30, 90 y 180 días de almacenamiento, se presentan en la Tabla 14.

Tabla 14. Resultados completos del estudio de estabilidad acelerada

Formulación	Tiempo	Aspecto	Color	Olor	Redistribución de fases	pH
A-E3-C1-MC	Inicial	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.45
A-E3-C1-MC	30 días	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.46
A-E3-C1-MC	90 días	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.48
A-E3-C1-MC	180 días	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.50
B-E3-C1-MC	Inicial	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.49
B-E3-C1-MC	30 días	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.50
B-E3-C1-MC	90 días	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.52
B-E3-C1-MC	180 días	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.53
C-E3-C1-MC	Inicial	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.46
C-E3-C1-MC	30 días	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.46
C-E3-C1-MC	90 días	Conforme	Conforme	Conforme	Homogénea	4.48
C-E3-C1-MC	180 días	Leve separación	Amarillento	Leve oxidación	Anómalo	4.51

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 5. GLOSARIO DE TÉRMINOS

1. **AMFE:** Análisis Modal de Fallos y Efectos. Herramienta sistemática de gestión del riesgo utilizada para identificar posibles modos de fallo, evaluar sus efectos y priorizar las acciones de control correspondientes. ⁶
2. **CMA (Critical Material Attribute):** Atributo Crítico de Material. Propiedad o característica de una materia prima cuya variabilidad puede influir sobre uno o más atributos críticos de calidad del producto. ^{5,7}
3. **CPP (Critical Process Parameter):** Parámetro Crítico de Proceso. Parámetro del proceso cuya variabilidad puede afectar un atributo crítico de calidad y que, por tanto, debe ser monitoreado o controlado para asegurar la calidad deseada del producto. ⁵
4. **CQA (Critical Quality Attribute):** Propiedad o característica física, química, biológica o microbiológica que debe encontrarse dentro de un límite, rango o distribución apropiados para asegurar la calidad deseada del producto. ⁵
5. **Coalescencia:** Fenómeno irreversible de inestabilidad física en el cual dos o más gotas de la fase dispersa se fusionan y forman gotas de mayor tamaño, lo que puede conducir a la separación macroscópica de las fases. ³
6. **Coemulsionante:** Componente utilizado junto con el emulsionante principal para complementar sus propiedades interfaciales y contribuir a la formación o estabilidad del sistema emulsionado. ⁹
7. **Diseño experimental factorial:** Estrategia experimental en la cual se estudian simultáneamente dos o más factores, considerando diferentes combinaciones de sus niveles, con la finalidad de determinar sus efectos individuales y sus interacciones sobre una o más variables de respuesta. ⁸

- 8. Emoliente:** Ingrediente cosmético, generalmente lipofílico, utilizado para aportar suavidad y lubricidad y mejorar las propiedades sensoriales de la piel o del cabello. ¹
- 9. Emulsión:** Sistema disperso constituido por dos líquidos inmiscibles, en el cual uno de ellos se encuentra distribuido en forma de gotas dentro del otro. ^{2, 3}
- 10. Estabilidad acelerada:** Estudio realizado bajo condiciones de almacenamiento que incrementan la velocidad de las alteraciones físicas, químicas o microbiológicas del producto, con la finalidad de anticipar su comportamiento durante el almacenamiento. ¹²
- 11. Estabilidad preliminar:** Evaluación inicial realizada durante la etapa de desarrollo mediante condiciones de estrés, con la finalidad de detectar posibles alteraciones o incompatibilidades de la formulación y orientar la selección de las muestras que continuarán en estudios posteriores. ¹²
- 12. Fase oleosa:** Fracción lipofílica de una formulación constituida por ingredientes como aceites, emolientes, siliconas y otras sustancias con afinidad por medios no acuosos. ^{1, 9}
- 13. HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance):** Balance Hidrofílico-Lipofílico. Escala que representa la relación entre el carácter hidrofílico y lipofílico de un tensioactivo y que puede emplearse para orientar la selección de emulsionantes. ^{9, 15}
- 14. Interfase:** Región de contacto o límite compartido entre dos fases inmiscibles, en la cual se manifiestan fenómenos interfaciales relevantes para la formación y estabilidad del sistema. ⁹

- 15. Producto bifásico:** Formulación líquida constituida por dos fases inmiscibles y macroscópicamente diferenciadas, habitualmente una fase acuosa y una fase oleosa, que mediante agitación pueden formar temporalmente una dispersión de una fase en la otra y volver a diferenciarse durante el reposo. ^{2, 3}
- 16. QbD (Quality by Design):** Enfoque sistemático del desarrollo que comienza con objetivos previamente definidos y enfatiza la comprensión del producto y del proceso, así como su control, con base en fundamentos científicos y en la gestión del riesgo para la calidad. ⁵ Este enfoque también ha sido aplicado al desarrollo de formulaciones cosméticas mediante la identificación y evaluación de atributos de materiales, parámetros del proceso y atributos de calidad. ⁷
- 17. QTPP (Quality Target Product Profile):** Perfil de Calidad Objetivo del Producto. Perfil de Calidad Objetivo del Producto. Resumen prospectivo de las características de calidad que idealmente debe alcanzar el producto para asegurar la calidad deseada, considerando su seguridad y eficacia o desempeño. ⁵
- 18. RPN (Risk Priority Number):** Número de Prioridad de Riesgo. Índice empleado en el AMFE para establecer una priorización relativa de los riesgos evaluados. ⁶
- 19. Sistema emulsionante:** Conjunto de uno o más tensioactivos, y eventualmente componentes auxiliares, utilizado para facilitar la formación de una dispersión entre líquidos inmiscibles y contribuir a su estabilidad física. ^{3, 9}