



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

**“EVALUACIÓN DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD A UN GEL  
CAPILAR COSMÉTICO”**

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Química

**Autor:**

Briggeth Anggela Vasquez Ludeña

**Asesor:**

MSc. Graciela Silvia Untiveros Bermudez

Lima, Perú

**2024**

## **JURADO CALIFICADOR**

**Presidente:** Dr. Edson Emilio Garambel Vilca


**Vocal:** Mg. Julio Alexis Uechi Lopez

**Secretario:** Lic. Yuri Karina Puicon Campos

Feedback Studio - Google Chrome  
ev.turnitin.com/app/carta/es/?o=2612914414&lang=es&sr=1&bro=103&u=1165482885

1 de 1: Uigict FACI FAVEZ  
"EVALUACIÓN DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD A UN GEL CAPILAR COS..."

Similitud 15% Marcas de alerta



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

"EVALUACIÓN DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD A UN GEL  
CAPILAR COSMÉTICO"

Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Química

Autor:  
Briggeth Angella Vasquez Ludeña

Asesor:  
MSc. Graciela Silvia Unzueta Bermúdez

Lima, Perú  
2024

Página 1 de 112 14690 palabras 86%

Informe estándar  
Informe en inglés no disponible Más información

**15% Similitud estándar** Filtros

28 Exclusiones

Fuentes  
Mostrar las fuentes solapadas

#	Fuente	Similitud
1	Internet hdl.handle.net	6%
2	Internet rstudio-pubs-static.s3.amazonaws.com	1%
3	Trabajos del estudiante unibuc	1%
4	Internet arib.or.jp	<1%

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecida siempre a mi asesora, MSc. Graciela Untiveros, por sus invaluable consejos, recomendaciones, por su paciencia, dedicación, confianza y ser mi guía en el desarrollo de esta tesis, siempre incentivándome a mejorar cada vez.

Al Laboratorio Lacovat E.I.R.L., por brindarme todas las facilidades referidas a los materiales, reactivos, manufactura y sus instalaciones para el desarrollo de esta tesis.

A la profesora Rosa Inga, por su amabilidad y ayuda para encaminar el análisis de mis datos; así como al Dr. Guillermo Santillán a quien guardo un profundo cariño por siempre brindarme críticas constructivas, consejos y apoyo durante mis años de estudio y posteriores.

Finalmente, a mi familia por haberme incentivado a siempre continuar en constante crecimiento.

## **DEDICATORIA**

Dedico esta tesis a la persona más importante en vida, quien está siempre en mis pensamientos, a mi querida madre, quien confía y cree en mí. A mi hermano pequeño, por ser mi motivación más grande en el cumplimiento de mis objetivos.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
I. INTRODUCCIÓN.....	3
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
2.1 Planteamiento del Problema.....	7
2.2 Formulación del Problema.....	7
2.2.1 Problema general.....	8
2.2.2 Problemas específicos.....	8
2.3 Importancia del estudio.....	8
III. OBJETIVOS.....	8
3.1. Objetivo General.....	8
3.2. Objetivos Específicos.....	9
IV. HIPOTESIS.....	9
4.1. Hipótesis Nula.....	9
4.2. Hipótesis Alterna.....	9
V. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA.....	9
5.1 A Nivel Nacional.....	9
5.2 A Nivel Internacional.....	10
VI. MARCO TEÓRICO .....	11
6.1 Productos Cosméticos.....	11
6.1.1 Eficacia cosmética.....	12
6.1.2 Seguridad cosmética.....	13
6.2 Factores que Afectan la Estabilidad Cosmética de un Producto.....	13
6.3 Parámetros a Evaluación de Estabilidad.....	15
6.4 Estudios de Estabilidad.....	15
6.4.1 Estabilidad preliminar.....	15
6.4.2 Estabilidad acelerada.....	16
6.4.3 Estabilidad a largo plazo o prueba de anaquel.....	18
6.4.4 Prueba de Compatibilidad entre la formulación y el material de envase.....	18
6.5 Parámetros de Evaluación de las Características del Producto.....	19
6.5.1 Evaluación organoléptica.....	19

	6.5.2 Evaluación fisicoquímica.....	20
	6.5.3 Evaluación microbiológica.....	21
	6.6 Análisis Estadístico.....	22
	6.7 Criterio de Aprobación de la Prueba de Estabilidad.....	23
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	24
	7.1 Material de Laboratorio.....	24
	7.2 Reactivos.....	24
	7.3 Equipos e Instrumentos.....	25
	7.4 Flujograma del Proceso.....	26
	7.5 Determinación de los Parámetros a Evaluar para las Pruebas de Estabilidad.....	28
	7.5.1 Determinación de la variación de peso.....	28
	7.5.2 Determinación de la densidad.....	28
	7.5.3 Determinación del pH.....	29
	7.5.4 Determinación de la viscosidad.....	29
	7.5.5 Determinación de unidades formadoras de colonias de bacterias y hongos.....	30
	7.5.5.1 Lectura y expresión de resultados.....	31
	7.5.6 Determinación de presencia o ausencia de patógenos.....	31
	7.5.6.1 Lectura y expresión de resultados.....	32
VIII.	RESULTADOS .....	33
	8.1 Estabilidad Preliminar.....	33
	8.1.1 Análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad preliminar.....	33
	8.1.2 Análisis de pH durante el estudio de estabilidad preliminar.....	34
	8.1.3 Análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad preliminar.....	35
	8.1.4 Análisis de densidad durante el estudio de estabilidad preliminar.....	36
	8.1.5 Análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad preliminar.....	37
	8.1.6 Análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad preliminar.....	39
	8.1.7 Análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad preliminar.....	40
	8.2 Estabilidad Acelerada.....	42
	8.2.1 Análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad acelerada.....	42
	8.2.2 Análisis de pH durante el estudio de estabilidad acelerada.....	44

8.2.3	Análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad acelerada.....	46
8.2.4	Análisis de densidad durante el estudio de estabilidad acelerada.....	48
8.2.5	Análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad acelerada.....	50
8.2.6	Análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad acelerada...52	
8.2.7	Análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad acelerada.....	53
8.3	Estabilidad a Largo Plazo.....	54
8.3.1	Análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad a largo plazo...54	
8.3.2	Análisis de pH durante el estudio de estabilidad a largo plazo.....	56
8.3.3	Análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo...57	
8.3.4	Análisis de densidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo.....	58
8.3.5	Análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad a largo plazo.....	59
8.3.6	Análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad a largo plazo.....	60
8.3.7	Análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad a largo plazo.61	
IX.	PRUEBAS ESTADÍSTICAS DE LOS RESULTADOS.....	62
9.1	Estabilidad Preliminar.....	62
9.2	Estabilidad Acelerada.....	66
9.3	Estabilidad a Largo Plazo.....	70
X.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	74
XI.	CONCLUSIONES.....	80
XII.	RECOMENDACIONES.....	81
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	82

## RESUMEN

Este trabajo de investigación está orientado a la evaluación del tiempo de vida útil de un gel capilar cosmético a partir de tres pruebas de estabilidad diferentes: preliminar, acelerada y a largo plazo, las cuales consisten en exponer a muestras de tres lotes a un estrés térmico determinado por un tiempo específico; evaluando a su vez el efecto del envase primario sobre el producto, en este caso, frascos de vidrio y frascos PEMD y la repetitividad del proceso de fabricación.

En estos estudios de estabilidad se realizaron análisis fisicoquímicos: los resultados de los análisis evidenciaron que el pH tiende a elevarse, pasando de 2.03 a 3.78 en el peor de los casos, pero aún sin superar los límites de la especificación del producto (2 – 4); la viscosidad disminuye grandemente, donde la mayor caída va desde 4024 a 1488 mPa.S, pero no lo suficiente como para afectar la sensación al tacto y facilidad de aplique; la densidad aumenta ligeramente, donde la diferencia más notoria fue de 1.0435 a 1.0556 g/mL, pero se mantiene en el rango (0.8 – 1.4 g/mL); la pérdida de peso se reduce a menos de un gramo durante los estudios de estabilidad y la centrifugación no presenta separación de fases con excepción de la prueba de Estabilidad Preliminar.

Y los análisis microbiológicos indican que el producto se mantiene inocuo durante y después de los estudios, no se observaron crecimiento de colonias de bacterias, hongos, y se mantuvo exento de la presencia de patógenos (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*), lo cual confirma la efectividad del sistema conservante y la seguridad del producto.

Para evidenciar el efecto o influencia del envase, lote y tiempo de exposición, se usó el programa estadístico RStudio, donde: primero, no se evidenció ninguna diferencia significativa entre los envases usados en este estudio, el envase escogido (PEMD) mantiene las mismas características fisicoquímicas y microbiológicas del producto tal como lo hace el envase el envase “patrón” de vidrio, por lo que, dada también su accesibilidad económica, su uso es conveniente. Segundo, al hacer las comparaciones entre los lotes, se puede afirmar que la calidad de los insumos y el proceso de fabricación son confiables y capaces de replicar la producción de un producto con las mismas características. Y tercero, el tiempo en el que la muestra se encuentra expuesta al estrés térmico sí afecta la estabilidad del producto.

Los resultados de estas pruebas establecen que el tiempo de vida útil del Gel Capilar Cosmético en su presentación de envase PEMD es no menor a dos años, donde su calidad está asegurada.

**Palabras clave:** Estabilidad, vida útil, análisis fisicoquímico, gel capilar.

## ABSTRACT

This research work is aimed at the evaluation of the shelf life of a cosmetic hair gel based on three different stability tests: preliminary, accelerated and long-term, which consist of exposing samples from three batches to a certain thermal stress for a specific time; evaluating in turn the effect of the primary packaging on the product, in this case, glass bottles and MDPE bottles and the repeatability of the manufacturing process.

In these stability studies, physicochemical analyses were carried out: the results of the analyses showed that the pH tends to rise, going from 2.03 to 3.78 in the worst case, but still without exceeding the limits of the product specification (2 – 4); viscosity decreases greatly, where the greatest drop ranges from 4024 to 1488 mPa.S, but not enough to affect touch sensation and ease of application; the density increases slightly, where the most noticeable difference was from 1.0435 to 1.0556 g/mL, but remains in the range (0.8 – 1.4 g/mL); weight loss is reduced to less than one gram during stability studies and centrifugation does not present phase separation with the exception of the Preliminary Stability test.

And microbiological analyses indicate that the product remains safe during and after the studies, no growth of colonies of bacteria, fungi was observed, and it remained free of the presence of pathogens (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*), which confirms the effectiveness of the preservative system and the safety of the product.

To evidence the effect or influence of the packaging, batch and exposure time, the RStudio statistical program was used, where: first, no significant difference was evidenced between the containers used in this study, the chosen container (MDPE) maintains the same physicochemical and microbiological characteristics of the product as the container does the glass "standard" container, therefore, given its economic accessibility, its use is convenient. Second, when making comparisons between the batches, it can be stated that the quality of the inputs and the manufacturing process are reliable and capable of replicating the production of a product with the same characteristics. And third, the time in which the sample is exposed to thermal stress does affect the stability of the product.

The results of these tests establish that the shelf life of the Cosmetic Hair Gel in its MDPE packaging presentation is no less than two years, where its quality is assured.

Keywords: Stability, shelf life, physicochemical analysis, hair gel.

## I. INTRODUCCIÓN

En el Perú, la elaboración y comercialización de productos en el rubro Cosmético se desempeña bajo los principios y normativas de DIGEMID de la mano de La Comisión de la Comunidad Andina, que en la Decisión 516 de vigencia hasta el 2023, indica que señalar el tiempo de validez de un producto cosmético no es de carácter obligatorio. Es justo la modificación de esta Decisión, que, desde el fin del 2024, de manera progresiva, se deberá colorar el tiempo de vigencia en la etiqueta, envase o prospecto del producto a comercializar, avalado por los estudios científicos que lo demuestren (1).

A este cambio en la condición legal, se le suma la creciente exigencia de los consumidores con una posición más crítica y retadora respecto a la funcionalidad, inocuidad y durabilidad de un producto, pidiendo precisar su caducidad.

Con la finalidad de responder a estas necesidades, se ha optado por realizar la evaluación de la estabilidad, dado que un producto fisicoquímicamente, microbiológicamente o toxicológicamente inestable pone en riesgo la calidad del mismo traduciéndose en la pérdida de su eficacia y transformarse incluso en un producto riesgoso que puede comprometer la confianza del consumidor.

Existen varios factores que influyen en la estabilidad de un producto, tales son los factores ambientales (luz, temperatura, humedad), factores intrínsecos (propios de la naturaleza y composición de un producto), la hermeticidad del cierre del contenedor del producto y la elección del material del envase (2).

Los estudios de estabilidad son procedimientos predictivos que evalúan los datos obtenidos a partir de productos que han sido sometidos a condiciones de estrés durante un tiempo relativamente corto con el objetivo de evidenciar las alteraciones que ocurrirían en el producto a las condiciones “normales” del mercado y diagnosticar la fecha en la que caduca, esto quiere decir que el producto se sale de las especificaciones físicas, químicas, microbiológicas descritas y ya no se constituye como un producto de calidad (3).

La relevancia de estos estudios reside en que proporcionan información para mejorar las formulaciones a través de cambios cualitativos y cuantitativos de los insumos, cambios en el proceso o en los materiales de envasado y acondicionamiento si los resultados así lo sugieren y contar con productos seguros y que cumplan con las expectativas del consumidor.

En este sentido, existen tres tipos de estudios de estabilidad: estabilidad preliminar (enfocada a productos piloto antes de su producción masiva), estabilidad acelerada (dirigida a productos que ya están en el mercado, pero se quiere contar con información sobre su evolución a través del tiempo) y la estabilidad a largo plazo (determinante para la comprobación de su estabilidad en el tiempo declarado ante la entidad encargada de su regulación) (2).

La estabilidad preliminar consta de ciclos de calentamiento y de enfriamiento y pueden estar sujetas a las siguientes opciones de parámetros dependiendo de la combinación de las condiciones a las que se someterán las muestras.

**Tabla 1:** Estudio de estabilidad preliminar: diseño del estudio y condiciones de temperatura.

ENSAYO		1		2		3	
CICLO		En caliente	En frío	En caliente	En frío	En caliente	En frío
T (°C)	-10 ± 2				X		X
	5 ± 2		X				
	37 ± 2						
	40 ± 2	X					
	45 ± 2			X			
	50 ± 2					X	
<b>Intervalo de tiempo (h)</b>		24	24	24	24	24	24
<b>Nº de Ciclos</b>		14-30		12		12	

La estabilidad acelerada solo consta de un constante calentamiento o enfriamiento durante 90 días a una temperatura específica:

**Tabla 2:** Estudio de estabilidad acelerada: diseño y condiciones de temperatura.

<b>Tiempo de análisis (días)</b>		0	1	7	15	30	60	90
<b>T (°C)</b>	<b>-10 ± 2</b>	X	X	X	X	X	X	X
	<b>5 ± 2</b>	X	X	X	X	X	X	X
	<b>37 ± 2</b>	X	X	X	X	X	X	X
	<b>40 ± 2</b>	X	X	X	X	X	X	X
	<b>45 ± 2</b>	X	X	X	X	X	X	X
	<b>50 ± 2</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>Radiación de luz</b>		X	X	X	X	X	X	X

Mientras que en la estabilidad a largo plazo o estabilidad por anaquel las muestras se resguardan a las condiciones ambientales habituales de almacenamiento en los puntos de venta y los análisis se realizan: el primer año cada tres meses, el segundo año cada seis meses y anualmente los siguientes. Sin embargo, puede reducirse el estudio solo a 6 meses si los componentes son estables y en los estudios de estabilidad acelerada el producto no muestre cambios significativos.

**Tabla 3:** Estudio de estabilidad a largo plazo: diseño y condiciones de temperatura

<b>Tiempo de análisis (días)</b>		0	90	180
<b>T (°C)</b>	<b>25 ± 6</b>	X	X	X

Generalmente los parámetros a evaluar varían de acuerdo a la naturaleza de la muestra en evaluación, pero pueden separarse en fisicoquímicos y microbiológicos. Los parámetros fisicoquímicos son utilizados para evaluar los cambios cualitativos y cuantitativos a nivel intermolecular, los más comunes son: organolépticas, pH, densidad / gravedad específica, viscosidad, pérdida de humedad, etc. Mientras que los análisis microbiológicos se aplican para evaluar la inocuidad del producto e indirectamente la eficiencia del conservante utilizado; estas se aplican cuando la muestra tiene cierto porcentaje de agua, rango de pH que facilita la proliferación de microorganismos y/o que la muestra contenga materia orgánica, los análisis más comunes son: análisis de microorganismos mesófilos aerobios totales, hongos y patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (4).

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **2.1. Planteamiento del Problema**

La modificación de la Decisión 516 de La Comisión de la Comunidad Andina, establece que a partir del año 2025 todos los productos comercializados deben indicar explícitamente la fecha en la que expira en el material de acondicionamiento. Sin embargo, no se establece una guía o protocolo a seguir para realizar las pruebas de estabilidad y fijar la vida útil. Por ello, las empresas peruanas se ven en la obligación de implementar y desarrollar sus propios estudios de estabilidad, con la finalidad de cumplir las regulaciones, garantizar la calidad e inocuidad de los productos y cumplir con las exigencias de los consumidores sobre los productos cosméticos que adquieren.

### **2.2. Formulación del Problema**

¿La vida útil del Gel Capilar Cosmético es igual o mayor a dos años?

### **2.2.1. Problema general**

¿Cuánto tiempo de vida útil tiene el gel capilar cosmético producido por la empresa LABB?

### **2.2.2. Problemas específicos**

- ¿Qué condiciones externas debo aplicar para establecer el estudio de estabilidad para determinar el tiempo de vida útil del gel capilar cosmético?
- ¿Cuáles son los parámetros fisicoquímicos y/o microbiológicos a evaluar para determinar la estabilidad del gel capilar cosmético?
- ¿El envase primario de almacenamiento tiene algún efecto sobre la estabilidad del gel capilar cosmético?
- ¿Cuál es el tiempo de vida útil del gel capilar cosmético?

## **2.3. Importancia del Estudio**

La importancia radica en establecer mayor grado de confianza en la calidad de un producto durante su estadía en el mercado y su consumo para bien y beneficio de los consumidores y de los fabricantes, dado que este estudio permite determinar con seguridad el tiempo de vida útil teniendo como principio ver si este es estable, inocuo y eficaz durante un rango de tiempo determinado. Esto permite evitar consecuencias como efectos adversos a la salud del consumidor, pérdidas económicas para el laboratorio, daños a la imagen de la marca, no conformidades en inspecciones realizadas por el ente regulador.

## **III. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo General**

Establecer el tiempo de vida útil del gel capilar cosmético producido por la empresa LABB

### 3.2. Objetivos Específicos

- Evaluar la estabilidad preliminar, acelerada y a largo plazo del gel capilar cosmético siguiendo la Guía de estabilidad brasileña de ANVISA.
- Evaluar los parámetros fisicoquímicos (aspecto, color, olor, pH, densidad, viscosidad, pérdida de peso), y microbiológicos (cuenta bacteriana aerobia total, recuento combinado de hongos, y patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*) del gel capilar cosmético.
- Determinar el efecto del envase primario sobre la estabilidad del gel capilar cosmético.
- Determinar el tiempo de vida útil del gel capilar cosmético.

## IV. HIPÓTESIS

### 4.1. Hipótesis Nula

El gel capilar cosmético producido por la empresa LABB es estable por dos años o más.

### 4.2. Hipótesis Alterna

El gel capilar cosmético producido por la empresa LABB es estable por un tiempo menor a dos años.

## V. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

### 5.1. A Nivel Nacional

En el Perú se han realizado pruebas de estabilidad de manera independiente y dirigida a un producto en específico, dentro de estos podemos mencionar a:

Bellodas C y Cano S. (2018) quienes evaluaron la estabilidad de las formulaciones crema y gel con extracto alcohólico de las hojas de *Oenothera rosea* L Her. ex Aiton (5).

Tapia P. (2022) quien trabajó en evaluar *in vivo* la eficacia cosmética de la emulsión elaborada con aceite fijo de kañiwa, determinó la estabilidad acelerada de la emulsión, el porcentaje de rendimiento y las propiedades básicas del aceite (6).

## **5.2. A Nivel Internacional**

Hay gran variedad de guías de estabilidad repartidas por el mundo con parámetros y autorías diferentes. En Europa, por ejemplo, es el Parlamento Europeo que lo delimita, en Estados Unidos lo hace la FDA, en nuestra región, Brasil sigue la Guía de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Mientras que, en Perú, si bien DIGEMID brinda la guía de estabilidad, esta está dirigida solo al rubro médico de las industrias farmacéuticas, mas no para la cosmética.

Es por ello que, ante esta deficiencia y dado que Brasil siempre se mantiene en la cima del liderazgo tanto comercial como en el desarrollo de productos cosméticos, y sus características regionales se asemejan a la del Perú, se tomará como referencia la Guía Serie Calidad en Cosméticos desarrollado por la ANVISA, para la evaluación de estabilidad de esta investigación.

## VI. MARCO TEÓRICO

### 6.1. Productos Cosméticos

Conforme a la Comunidad Andina, se entiende como producto cosmético a todo producto que se aplique en la superficie del cuerpo humano para limpiar, perfumar, modificar su aspecto o mantenerlo en buen estado y prevenir o corregir los olores corporales (1).

Dentro de estos parámetros se pueden clasificar los productos cosméticos según su forma cosmética.

**Tabla 4:** Clasificación de los productos cosméticos según su forma cosmética establecida por La Comunidad Andina (7).

<b>FORMA COSMÉTICA</b>	<b>ACEITE</b>	Producto oleoso, inmiscible con agua viscosa y líquida a temperatura ambiente
	<b>AEROSOL</b>	Producto presurizado que se libera en forma de líquidos, sólidos o gases.
	<b>BARRA</b>	Sólido que se aplica por deslizamiento.
	<b>SÓLIDO COMPACTO</b>	Mezcla que se disuelve antes de su aplicación.
	<b>CERA</b>	Mezcla sólida o semisólida de grasa; natural o sintética.
	<b>EMULSIÓN</b>	Sistema no homogéneo semisólido o fluido.
	<b>CREMA GEL</b>	Coloide que está en el límite de las emulsiones.
	<b>ESMALTE</b>	Mezcla a base de solventes que forma una película de cubierta al aplicarse.
	<b>GEL</b>	Coloide, con una fase continua sólida y otra dispersa líquida.

<b>GRANULADO</b>	Pequeñas partículas disueltas o dispersas en un medio.
<b>LÁPIZ</b>	Sólido compacto limitada a un cilindro, que se aplica en la piel.
<b>LOCIÓN</b>	Mezcla de dos o más fases fluidas, que contiene el soluto disperso o diluido.
<b>SOPORTE IMPREGNADO</b>	Base previa donde se impregna la mezcla cosmética.
<b>PASTA</b>	Forma semisólida con una consistencia firme, con sólidos finamente dispersos.
<b>PERLAS</b>	Envases blandos de gelatina o polímeros con contenido oleoso o acuoso en su interior.
<b>POLVO</b>	Mezcla de partículas sólidas finas, sueltas o compactas.
<b>POMADA</b>	Sustancia grasa aplicable en la piel. Se caracteriza por la ausencia de agua.
<b>SOLUCIÓN</b>	Mezcla de solutos en uno o varios solventes.
<b>SUSPENSIÓN</b>	Sistema disperso de fase sólida insoluble en una fase líquida.

### 6.1.1. Eficacia cosmética

Refiere a la capacidad del producto para realizar la función objetivo, así, por ejemplo, un esmalte debe ser capaz de darle un color sostenido a las uñas y un shampoo cosmético debe ser capaz de limpiar u otorgar brillo al cabello.

### **6.1.2. Seguridad cosmética**

Es una propiedad que garantiza que la formulación sean seguras y de calidad, con control oportuno del proceso de elaboración y pruebas de control de calidad para la verificación de sus especificaciones (8,9).

### **6.2. Factores que Afectan la Estabilidad de un Producto**

Estos productos, con el paso del tiempo, pueden presentar cambios fisicoquímicos y/o microbiológicos, dependiendo de la estabilidad de su composición, proceso de fabricación, envase, transporte y de almacenamiento. Por ello, se puede clasificar los factores que propician algún tipo de perturbación de su estabilidad como extrínsecas, si proviene del entorno próximo, o intrínsecas si las alteraciones son propias de la formulación.

**Tabla 5:** Factores que alteran la estabilidad de un producto y sus efectos (2).

		<b>FACTOR</b>	<b>EFECTO</b>
<b>FACTOR EXTRÍNSECO</b>		<b>TIEMPO</b>	Cambios físicos, químicos y microbiológicos
		<b>TEMPERATURA</b>	Acelera reacciones entre los componentes.
		<b>LUZ Y OXÍGENO</b>	Los radicales libres promueven las reacciones de óxido reducción.
		<b>HUMEDAD</b>	Promueve la contaminación microbiológica.
		<b>MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO</b>	Reacciones por incompatibilidad.
		<b>MICROORGANISMOS</b>	Formulaciones que al contener agua son susceptibles al crecimiento microbiano.
		<b>VIBRACIÓN</b>	El movimiento promueve la separación de fases, precipitación, etc.
<b>FACTOR INTRÍNSECO</b>	<b>FÍSICO</b>	Precipitación, fases heterogéneas, cristalización, etc.	
	<b>QUÍMICO</b>	<b>pH</b>	Afecta la estabilidad de los componentes.
		<b>REACCIONES DE ÓXIDO REDUCCIÓN</b>	Altera la actividad de los ingredientes y las características del producto.
		<b>REACCIONES DE HIDRÓLISIS</b>	Ocasionan cambios en el olor y aspecto del producto.
		<b>INTERACCIÓN INTERMOLECULAR</b>	Las interacciones de los insumos pueden alterar la actividad de la formulación.

Con la finalidad de prever el grado de afectación de estos factores sobre la formulación, son imprescindibles las pruebas de estabilidad. Estas pruebas deben estar acompañadas de condiciones que contribuyan y proporcionen información acerca de la estabilidad de la formulación en el menor tiempo posible; para esto, las muestras deben almacenarse en un contexto que acelere y evidencie los cambios que se podrían dar durante el periodo de validez del producto, pero a su vez, no deben ser muy extremas dado que podría provocar alteraciones que no ocurrirían durante la estadía del producto en el mercado.

### **6.3. Parámetros de Evaluación de Estabilidad (2)**

El formulador define los parámetros de estabilidad a evaluar, pero deben estar acordes características inherentes de los ingredientes y del producto. De modo genérico, se evalúan: los parámetros organolépticos, parámetros físico químicos y parámetros microbiológicos.

### **6.4. Estudios de Estabilidad (2)**

Esta prueba permite orientar la elección de la formulación, evaluando la compatibilidad entre los insumos y el proceso de preparación.

#### **6.4.1. Estabilidad preliminar**

Evalúa la estabilidad en la fase inicial de la elaboración del producto en un rango de tiempo corto. Para ello, se someten las muestras a condiciones extremas de temperatura para acelerar probables reacciones en sí misma y evidenciar algún tipo de variación en sus características específicas. Dada la naturaleza de esta prueba, el objetivo de este estudio es encaminar la selección de las formulaciones antes de declararlas y de hacer grandes producciones, mas no determinar el tiempo de vida útil.

Para realizar esta prueba se puede usar un material neutro, generalmente vidrio (transparente y con tapa hermética), y el material de empaque final en paralelo, para anticipar la evaluación de compatibilidades. Es importante no incorporar aire en el producto durante el envasado y el llenado no debe ser completo; debe contar con una cámara de aire de aproximadamente un tercio del volumen total del frasco por si existen intercambios gaseosos.

Esta prueba dura generalmente quince días, donde la muestra se somete a calentamiento, enfriamiento y a ciclos alternados de ambos.

Las condiciones usualmente adoptadas son:

**Tabla 6:** Valores generalmente aplicados para pruebas de estabilidad preliminar.

CALENTAMIENTO	ENFRIAMIENTO	CICLO
<p>Estufa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> <li>● <math>40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> <li>● <math>45 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> <li>● <math>50 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> </ul>	<p>Nevera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>5 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> </ul> <p>Congelador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>-5 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> <li>● <math>-10 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 24 horas a <math>40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math> alternado con 24 horas a <math>4 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math>, por cuatro semanas.</li> <li>● 24 horas a <math>45 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math> alternado con 24 horas a <math>-5 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math>, por 12 días (6 ciclos).</li> <li>● 24 horas a <math>50 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math> con 24 horas a <math>-5 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math>, por 12 días (6 ciclos).</li> </ul>

Los parámetros y días de evaluación de las muestras se pueden adaptar según la experiencia técnica, especificación de producto, naturaleza de los componentes; pero lo más habitual es realizar los análisis en el tiempo cero y todos los días que dure el estudio, por lo general se evalúan las características organolépticas, características fisicoquímicas y microbiológicas si aplicara.

Los resultados deben ser comparados con los de una muestra patrón, la cual debe estar a temperatura ambiente o en nevera, protegida de la luz.

#### 6.4.2. Estabilidad acelerada

Tiene la finalidad de predecir la estabilidad del producto, interacción del mismo con el material de envase y la vida útil, empleándose cuando haya variaciones significativas durante la fabricación, insumos o cuando se requiera validar nuevos equipamientos. A comparación de la estabilidad preliminar, la acelerada usualmente se rige a condiciones menos extremas, pero un tiempo más extenso.

Para el desarrollo de esta prueba se requiere envasar el producto en un material neutro, generalmente vidrio (transparente y con tapa hermética), y el material de envase final en paralelo, para anticipar la evaluación de compatibilidad. Es importante no incorporar burbujas de aire en el producto durante el envasado y el volumen de llenado debe ser aproximadamente dos tercios del volumen total del frasco, para contar con una cámara de aire por si existen intercambios gaseosos.

Las muestras pueden someterse a temperaturas relativamente altas, enfriamientos y exposición a radiación y habitualmente el periodo de prueba abarca noventa días; sin embargo, puede ser extendida a seis meses o incluso a un año si los insumos o naturaleza del producto tienen cierto grado de inestabilidad.

**Tabla 7:** Condiciones generalmente usadas para el desarrollo de la estabilidad acelerada.

CALENTAMIENTO	ENFRIAMIENTO	RADIACIÓN LUMINOSA
Estufa <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> <li>● <math>40 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> <li>● <math>45 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> <li>● <math>50 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> </ul>	Nevera: <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>5 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> </ul> Congelador: <ul style="list-style-type: none"> <li>● <math>-5 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> <li>● <math>-10 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math></li> </ul>	Luz solar captada por vitrinas especiales, focos de xenón o luz ultravioleta.

Generalmente las muestras se evalúan en el tiempo cero, 24 horas y a los 7, 15, 30, 60 y 90 días (en el caso de la prolongación del tiempo, es recomendado evaluar mensualmente hasta concluir el análisis).

De forma general se analiza: características organolépticas, características fisicoquímicas, características.

Los resultados deben ser comparados con los de una muestra patrón, la cual debe estar a temperatura ambiente o en una nevera, protegido de la luz.

#### **6.4.3. Estabilidad a largo plazo o prueba de anaquel**

Es la prueba de estabilidad más prolongada, donde se evalúa el producto en condiciones de almacenamiento normales y tiene como principio validar la estabilidad y constatar el plazo de vida útil del producto valorado por la estabilidad acelerada.

En cuanto a la periodicidad de los análisis, estos deben ser determinados de acuerdo al producto, cantidad de lotes producidos y plazo de validez estimado y hasta el término de esta.

Se deben realizar los mismos ensayos sugeridos en las pruebas de estabilidad anteriores y otros adicionales definidos por el responsable de formulación si se requieren; sobre una cantidad de muestras representativas.

#### **6.4.4. Prueba de compatibilidad entre la formulación y el material de envase**

En paralelo a las pruebas de estabilidad preliminar, acelerada y de anaquel, se puede llevar a cabo la prueba de compatibilidad del producto en el material de envase para seleccionar y confirmar el adecuado, dado que pueden presentarse fenómenos de absorción y adsorción, migración, corrosión, etc.

La periodicidad de los análisis de la muestra corresponde al tipo de prueba de estabilidad que se esté evaluando.

**Tabla 8:** Parámetros a evaluar según el tipo de material de envase

<b>MATERIAL DE ENVASE</b>	<b>Envase Celulósico</b> (envolturas, bandejas, displays y embalajes encartonados)	<b>Envase metálico</b>	<b>Envase de Plástico</b> (PP, PEAD, PEBD, PS, etc.).	<b>Envase de Vidrio</b>	<b>Envase Presurizado</b>
<b>CARÁCTER. A EVALUAR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios en la estructura y funcionalidad del papel.</li> <li>- Estabilidad fisicoquímica del embalaje.</li> <li>- Alteraciones organolépticas.</li> <li>- Función de barrera.</li> <li>- Determinación de metales, si aplica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Delaminación, integridad del barniz o resina, si aplica.</li> <li>-Corrosión</li> <li>-Alteraciones en la formulación.</li> <li>-Aspecto y funcionalidad del envase.</li> <li>-Determinación de metales, cuando aplique.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Alteraciones en el aspecto de la formulación.</li> <li>-Aspecto y funcionalidad del envase.</li> <li>-Interacción y migración de componentes entre el envase y producto</li> <li>-Porosidad al vapor de agua</li> <li>-Transmisión de la luz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Alteraciones en la formulación.</li> <li>-Aspecto y funcionalidad del embalaje.</li> <li>-Resistencia mecánica del envase.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Corrosión y electrólisis del envase.</li> <li>-Control del barniz interno y externo (porosidad) si aplica.</li> <li>-Funcionamiento de la válvula y sus componentes</li> <li>-Presencia de electrólitos, olor y precipitación de la formulación.</li> </ul>

## 6.5. Parámetros de Evaluación de las Características del Producto

Los parámetros son definidos por el responsable de formulación y deben estar acordes de las características del producto y de los insumos de la formulación.

### 6.5.1. Evaluación organoléptica

- Aspecto: Se evalúa la brillosidad, facilidad de aplicación, textura, entre otros.
- Color: evaluación visual o con ayuda del espectrofotómetro. Basado en la comparación del color de la muestra frente al color de la muestra patrón bajo una luz natural o artificial.
- Olor: Se realiza la comparación de olores de la muestra de análisis y la muestra patrón frente al sentido del olfato.
- Sabor: Se realiza directamente a través del paladar..

- Sensación al tacto: A través del contacto entre la muestra y las manos, se debe evidenciar la misma sensación que se genera con la muestra de referencia.

### **6.5.2. Evaluación fisicoquímica**

Útiles para identificar cambios en la disposición de la formulación que son difícilmente perceptibles.

Usualmente son:

- pH: Evaluado potenciométricamente la cual determina la actividad de iones hidrógeno en la solución. Se debe constatar la limpieza y correcta sensibilidad del electrodo, es necesario la calibración previa del equipo.
- Viscosidad: Refleja la resistencia a fluir del producto y su tensión superficial.
- Densidad: Definido como la cantidad de masa contenida en un volumen.
- Granulometría: Empleada para determinar el tamaño de partícula usando tamices con mallas para sólidos, mientras que para suspensiones se requieren equipos especializados a través de difracción láser.
- Centrifugación: El movimiento generado entre sus partículas puede concluir en precipitación, fases heterogéneas y coalescencia.
- Conductividad eléctrica: Se emplea equipos como conductímetro para determinar la corriente eléctrica atravesada en el medio analizado. Su variación puede ser indicativo de inestabilidad, por coalescencia o agregación.
- Otros: humedad, contenido de activo, si aplica.

De ser posible, también se pueden aplicar técnicas analíticas para la determinación cuantitativa de algún componente de la formulación: ensayos por vía húmeda, espectrofotometría de Ultravioleta-Visible e Infrarrojo, cromatografía, electroforesis capilar, entre otras.

### 6.5.3. Evaluación microbiológica

Posibilita la verificación sobre la elección del sistema conservante o si la interacción entre los ingredientes podrá afectar la eficacia.

Las pruebas más usadas son: prueba de desafío del sistema conservante (Challenge Test) y conteo microbiano, donde la Comunidad Andina, según la Resolución 1482 del 2012, establece los siguientes parámetros:

**Tabla 9:** Resolución de microbiología para productos cosméticos 1482 del 2012 de la Comunidad Andina (4).

ÁREA DE APLICACIÓN Y FASE ETARIA	LÍMITES DE ACEPTABILIDAD
Productos para uso en infantes (hasta tres años), para uso en área de ojos y/o que entran en contacto con las membranas mucosas.	<ul style="list-style-type: none"><li>a. Cuenta bacteriana aerobia total. Límite máximo <math>5 \times 10^2</math> UFC/g o mL.</li><li>b. Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en 1 g o mL.</li><li>c. Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> en 1 g o mL.</li><li>d. Ausencia de <i>Escherichia coli</i> en 1 g o mL.</li></ul>
Otros productos cosméticos sensibles a contaminación microbiológica.	<ul style="list-style-type: none"><li>e. Cuenta bacteriana aerobia total. Límite máximo <math>5 \times 10^3</math> UFC/g o mL.</li><li>f. Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en 1 g o mL.</li><li>g. Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> en 1 g o mL.</li><li>h. Ausencia de <i>Escherichia coli</i> en 1 g o mL.</li></ul>
Productos a ser utilizados en los órganos genitales externos	<ul style="list-style-type: none"><li>a. Ausencia de <i>Cándida albicans</i>.</li></ul>

Siguiendo la misma resolución, se exenta de la evaluación microbiológica al producto si cumple con alguna de las siguientes condiciones:

**Tabla 10:** Condiciones y límites que exenta a la muestra de análisis microbiológicos (4).

<b>CONDICIÓN</b>	<b>LÍMITE</b>
pH ácido	$\leq 3,0$
pH Alcalino	$\geq 10,0$
Soluciones hidroalcohólicas	$\geq 20\%$
Temperatura de llenado	$\geq 65,0\text{ }^{\circ}\text{C}$
Actividad del agua (aW)	$\leq 0,75$
Productos de base solvente	Sin límite
Productos Oxidantes	Sin límite
Clorhidrato de aluminio y sales relacionadas	15% al 25%

### 6.6. Análisis Estadístico (2)

Los resultados luego de los estudios de estabilidad pueden ser de carácter cualitativo o cuantitativo. Hay innumerables programas estadísticos y deben ser aplicados con gran criterio para el análisis y la interpretación de los datos.

Por ejemplo, se puede emplear la Prueba de Hipótesis Prueba t si lo que se requiere es evaluar el nivel de significancia de la diferencia entre dos series de datos, Estimativa por Intervalo de Confianza para determinar la capacidad de un resultado muestral y estimativa del valor real.

## 6.7. Criterio de Aprobación de la Prueba de Estabilidad (2)

Los resultados de las pruebas de estabilidad son comparados con los datos obtenidos de la muestra patrón o referencia (almacenado a condiciones normales o refrigeradas), en base a las especificaciones de aceptación de los parámetros trazados inicialmente, los rangos establecidos deben asegurar la inalterabilidad del producto durante su vida útil.

La interpretación de los datos debe ser relativa; pero se puede considerar que en el:

- **Aspecto:** la integridad del aspecto inicial debe conservarse durante toda la prueba, con aceptación de pequeñas alteraciones en el caso de aplicar choques o elevaciones térmicas.
- **Color y olor:** deben mantenerse estables por de 15 días como mínimo en la luz solar. Es aceptable si se observa pequeñas alteraciones a altas temperaturas.
- **Viscosidad:** los límites de aceptación los define el formulador, para lo cual debe considerar la percepción visual y sensorial.
- **Compatibilidad con el material de envasado:** se debe considerar la apariencia integral del envase y de la formulación, evaluando la variación del peso, el lacrado y su funcionalidad.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1. Material de Laboratorio

**Tabla 11:** Materiales

<b>MATERIAL</b>	<b>MARCA</b>
PICNOMETRO – VIAL (25 mL)	S/M
MICROPIPETA FIJA X 1000 uL	BOECO
FRASCOS PEMD PARA ENVASADO (100 mL)	PLASTIFORM
BAGUETA	S/M
PIPETA PASTEUR	S/M
PLACAS PETRI 100 x 15 mm	S/M
PISETA CON AGUA DESTILADA	S/M

### 7.2. Reactivos

**Tabla 12:** Reactivos

<b>REACTIVO</b>	<b>MARCA</b>
CALDO LETHEEN BROTH MODIFICADO	HiMedia
AGAR TRIPTICASA SOJA	HiMedia
AGAR DEXTROSA SABOURAUD	HiMedia
AGAR MANITOL SALADO	HiMedia
AGAR CETRIMIDE	HiMedia
AGAR MACCONKEY	HiMedia

### 7.3. Equipos e Instrumentos

**Tabla 13:** Equipos / Instrumentos

<b>EQUIPO</b>	<b>MARCA</b>
BALANZA ANALÍTICA (g)	OHAUS ADVENTURER
POTENCIÓMETRO DIGITAL	HANNA
VISCOSÍMETRO DIGITAL (mPa.S)	MRC
TERMÓMETRO DIGITAL (°C)	HANNA
ENFRIADOR	OSTER OS-PVSC226
ESTUFA UNIVERSAL / INCUBADORA	MEMMERT UNE 500 C511.0334
ESTUFA INCUBADORA	MELAG K-100196
EQUIPO BAÑO MARÍA	GEMMY YCW-04M
CENTRIFUGADOR	BOECO
TERMOHIGRÓMETRO DIGITAL (°C / %H)	BOECO / HTC - 2 BOECO / HTC - 8 BOECO / HTC - 9

Es requisito contar con muestras según su envase primario de almacenamiento para cada día propuesto de análisis. Las muestras en envase de vidrio se obtendrán al envasar exclusivamente la cantidad solicitada para los análisis. Luego de esto, el resto del lote se envasa en frascos PEMD y de aquí se muestreará de manera aleatoria las 24 unidades requeridas.

Siguiendo la Guía Serie Calidad en Cosméticos desarrollado por ANVISA, se establece a los Estudios de Estabilidad Acelerada y a Largo plazo los pertinentes para establecer el tiempo de vida útil de un producto, por ello, para este trabajo los

análisis en estas pruebas se realizarán por duplicado, mientras que el Estudio de Estabilidad Preliminar está dirigido sobre todo a la evaluación de estabilidad de nuevas formulaciones o cuando se pone a prueba otro proceso de fabricación; por lo que cuenta con solo una repetición en sus análisis; para estos fines, la cantidad de muestras deben ser las siguientes:

**Tabla 14:** Número de muestras requeridas en envase de vidrio y PEMD por lote.

LOTE	ENVASE	
	VIDRIO	PEMD (Polietileno de mediana densidad)
1	26 und	24 und
2	26 und	24 und
3	26 und	24 und

#### 7.4. Flujograma del Proceso

Para el monitoreo de esta investigación se seguirá el procedimiento recomendado por INACAL. Este procedimiento comienza con la preparación de muestras, la preparación de materiales, la calibración de equipos de medición y el uso de equipos de protección personal.

Además, se tendrá en cuenta lo siguiente:

- Se realizará el etiquetado de los frascos de vidrio y PEMD al concluir el envasado de cada lote. Esta debe contener información necesaria como su codificación asignada, fecha de fabricación, condiciones de almacenamiento, fin de incubación y el responsable.
- Las muestras se distribuirán según se indica en la Tabla 15.

**Tabla 15:** Plan de evaluación de los análisis a las muestras codificadas según las pruebas de estabilidad.

PRUEBA DE ESTABILIDAD	DÍA DE ANÁLISIS	VIDRIO LOTE 1-V	PEMD LOTE 1-P	VIDRIO LOTE 2-V	PEMD LOTE 2-P	VIDRIO LOTE 3-V	PEMD LOTE 3-P
		0	a0, a00	-	b0, b00	-	c0, c00
ESTABILIDAD PRELIMINAR  (Ciclos de 24 horas a 40 ± 2 °C, y 24 horas a 5 ± 2 °C durante cuatro semanas)	1	a1	A1	b1	B1	c1	C1
	2	a2	A2	b2	B2	c2	C2
	3	a3	A3	b3	B3	c3	C3
	4	a4	A4	b4	B4	c4	C4
	5	a5	A5	b5	B5	c5	C5
	7	a7	A7	b7	B7	c7,	C7
	14	a14	A14	b14	B14	c14	C14
	28	a28	A28	b28	B28	c28	C28
ESTABILIDAD ACELERADA  (Estufa: T = 40 ± 2 °C, durante 90 días)	1	p1, p11	P1, P11	q1, q11	Q1, Q11	r1, r11	R1, R11
	7	p7, p77	P7, P77	q7, q7	Q7, Q7	r7, r77	R7, R77
	15	p15, p1515	P15, P1515	q15, q1515	Q15, Q1515	r15, r1515	R15, R1515
	30	p30, p3030	P30, P3030	q30, q3030	Q30, Q3030	r30, r3030	R30, R3030
	60	p60, p6060	P60, P6060	q60, q6060	Q60, Q6060	r60, r6060	R60, R6060
	90	p90, p9090	P90, P9090	q6, q66	Q6, Q66	r6, r66	R6, R66
ESTABILIDAD A LARGO PLAZO (Anaquel: T = 25 ± 6 °C, durante 180 días)	90	x90, x9090	X90, X9090	y90, y9090	Y90, Y9090	z90, z9090	Z90, Z9090
	180	x180, x180180	X180, X180180	y180, y180180	Y180, Y180180	z180, z180180	Z180, Z180180

## 7.5. Determinación de los Parámetros a Evaluar para las Pruebas de Estabilidad

### 7.5.1. Determinación de la variación de peso

#### Flujo del proceso:

#### Día cero:

- Se pesó la muestra más el envase etiquetado (W1).

#### Día de control:

- Se atempera la muestra a temperatura ambiente, y se pesa la muestra más el envase etiquetado (W2).
- La variación del peso se calcula según:

$$\Delta W = /W1 - W2/$$

### 7.5.2. Determinación de la densidad

#### Día cero y días de control

- En la balanza analítica se taró el peso del picnómetro-vial limpio y seco.
- Se atemperó la muestra a temperatura ambiente y se midió la temperatura.
- Se vertió la muestra hasta el llenado total del picnómetro, evitando burbujas de aire y se pesó (W).

Cálculo de la densidad:

$$\delta = W / V_P$$

Dónde:

$\delta$  = Densidad (g/mL)

W = Peso registrado de la muestra (g)

V<sub>p</sub> = Volumen del picnómetro-vial (mL)

### 7.5.3. Determinación del pH

#### **Flujo del proceso:**

#### **Día cero y días de control**

- a. Para iniciar la medición con el potenciómetro HANNA, se retiró el electrodo de la solución de almacenamiento o buffer y se enjuagó con abundante agua desionizada, luego se secó cuidadosamente con papel toalla sin dejar pelusas.
- b. Se sumergió el electrodo en la muestra contenida en un beaker, por unos segundos hasta que se estabilice la lectura en el potenciómetro.
- c. Se visualizó la lectura de pH y la temperatura durante la medición. Se repitió la medición de 2 a 3 veces para asegurar la medición correcta. Se retiró el electrodo de la muestra.
- d. Se enjuagó el electrodo con abundante agua desionizada y secó cuidadosamente con papel toalla.
- g. Con los valores obtenidos en las lecturas se obtuvo el promedio y se registró.

### 7.5.4. Determinación de la viscosidad

#### **Flujo del proceso:**

#### **Día cero y días de control**

- a. Se pulsó el botón “I” para prender el viscosímetro digital que se encuentra en la parte posterior del equipo.
- b. Se seleccionó la velocidad y el número de Spindle que se va a utilizar según el rango de viscosidad establecida para el producto, en este caso Spindle 4 a 30 rpm.

**Tabla 16:** Tipo de spindle a utilizar dependiendo la magnitud de la viscosidad de la muestra.

SPINDLE	RANGO DE VISCOSIDAD (mPa.S)
1	10-500
2	10-1000
3	1000 - 3000
4	1000 - 5000
5	1000 - 20000
6	5000 - 40000
7	20000 - 140000

- c. Se introdujo el spindle seleccionado y se verificó que la muestra llegue hasta la marca del spindle.
- d. Se presionó el botón START y se dejó rotar hasta que el valor se mantuviera estable.
- e. Se apuntó la viscosidad y ángulo leídos y se detuvo la rotación con el botón STOP.

#### **7.5.5. Determinación de unidades formadoras de colonias de bacterias y hongos**

##### **Flujo del proceso:**

##### **Día cero y días de control**

- a. Se pesó 2 g de muestra y se incorporó al frasco que contiene 18 mL de Caldo LBM. Durante este proceso, mantener un frasco adicional de LBM abierto como parte de control de esterilidad ambiental.
- b. Se llevaron los caldos con muestras a la incubadora MEMMERT regulada a una temperatura de  $32.5 \pm 2.5$  °C. Se incubó por 18 – 24 horas.

- c. Se tomó con un pipeta un volumen de 1 mL de la dilución incubada de la muestra en el caldo y depositó en dos placas Petri estériles.
- d. Para la cuenta bacteriana aerobia total se añadió el TSA (previamente licuado en baño María) medianamente caliente a una de las placas. Se dejó enfriar. Se llevó a la incubadora MEMMERT a una temperatura de  $32.5 \pm 2.5$  °C por un tiempo de 3 – 5 días.
- e. Para el recuento combinado de hongos se añadió el SDA (previamente licuado en baño María) medianamente caliente a la placa restante. Se dejó enfriar. Se llevó a la incubadora MELAG a una temperatura de  $22.5 \pm 2.5$  °C por un tiempo de 5 – 7 días
- f. Para el control de esterilidad, se adicionó cada agar de recuento a una placa con caldo sin inocular (blanco/control negativo).

#### **7.5.5.1 Lectura y expresión de resultados**

- a. Transcurrido el tiempo indicado de incubación, se retiraron las placas de la incubadora, y multiplicó por el factor de dilución (x10) cada colonia hallada.
- b. Se expresó el resultado como UFC/g o mL.
- c. Si no hubo crecimiento de colonias en las placas se expresó el resultado como menor de 10 UFC/g o mL (<10 UFC/g).

#### **7.5.6. Determinación de presencia o ausencia de patógenos**

##### **Flujo del proceso:**

##### **Día cero y días de control**

A partir del punto 7.5.5 se continuó:

- a. Se distribuyeron cada agar específico licuados (Agar Cetrimide, Agar Manitol Salado y Agar MacConkey), medianamente calientes a una placa por muestra y una placa adicional para su control negativo respectivo. Se dejaron enfriar hasta que solidifiquen.
- b. Con un asa de alambre se sembró en estrías el caldo incubado (previamente esterilizado al fuego antes de cada uso). Se llevó a la incubadora MEMMERT a una temperatura de  $32.5 \pm 2.5$  °C por un tiempo de 18-72 horas.

- c. Para el control negativo / blanco, se sembró en estrías el caldo usado como control ambiental en el inciso a del punto 7.5.5 en cada placa con agar específico reservado en el inciso a del punto 7.5.6.

#### **7.5.6.1 Lectura y expresión de resultados**

- a. Si en el Agar Cetrimide se observa formación de colonias, es un indicador de presencia de *P. aeruginosa*.
- b. Si en el Agar Manitol Salado se observa formación de colonias amarillas o colonias blancas con un halo amarillo, es un indicador de presencia de *S. aureus*.
- c. Si en el Agar MacConkey se observa formación de colonias amorfas, con tonalidad rojiza, podría ser un indicador de la presencia de *E. coli*.
- d. Se consideró la Ausencia de colonias como resultado adecuado y propicio para la continuación de la prueba de estabilidad; en cambio, la presencia de una o varias colonias indican la interrupción de la prueba e invitan a tomar conclusiones.

## VIII. RESULTADOS

### 8.1. Estabilidad Preliminar

#### 8.1.1. Análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad preliminar

**Tabla 17:** Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.

	ANÁLISIS	DÍA DE ANÁLISIS								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
<b>Lote 1-V</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Color	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Olor	C	C	C	C	C	C	C	C	C
<b>Lote 2-V</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Color	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Olor	C	C	C	C	C	C	C	C	C
<b>Lote 3-V</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Color	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Olor	C	C	C	C	C	C	C	C	C

C: Cumple

NC: No Cumple

**Tabla 18:** Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD.

	ANÁLISIS	DÍA DE ANÁLISIS								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
<b>Lote 1-P</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Color	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Olor	C	C	C	C	C	C	C	C	C
<b>Lote 2-P</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Color	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Olor	C	C	C	C	C	C	C	C	C
<b>Lote 3-P</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Color	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	Olor	C	C	C	C	C	C	C	C	C

C: Cumple

NC: No Cumple

### 8.1.2. Análisis de pH durante el estudio de estabilidad preliminar

**Tabla 19:** Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.

LOTE	PARÁMETRO	DÍA								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
<b>Lote 1-V</b>	<b>pH</b>	2.03	2.09	2.13	2.49	2.56	2.82	3.15	3.52	3.77
<b>Lote 2-V</b>		2.02	2.10	2.12	2.51	2.57	2.79	3.17	3.49	3.73
<b>Lote 3-V</b>		2.02	2.09	2.11	2.49	2.56	2.80	3.19	3.51	3.76

**Tabla 20:** Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD.

LOTE	PARÁMETRO	DÍA								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
Lote 1-P	pH	2.03	2.09	2.13	2.5	2.54	2.82	3.16	3.52	3.78
Lote 2-P		2.02	2.11	2.12	2.50	2.57	2.80	3.17	3.49	3.75
Lote 3-P		2.02	2.09	2.12	2.54	2.58	2.80	3.18	3.50	3.77

### 8.1.3. Análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad preliminar

**Tabla 21:** Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.

LOTE	PARÁMETRO	DÍA								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
Lote 1-V	VISCOSIDAD (mPa.S)	3995	3911	3896	3150	3035	2523	2384	1985	1564
Lote 2-V		4062	3918	3848	3130	3033	2511	2368	1996	1570
Lote 3-V		4024	3920	3863	3188	3038	2524	2361	1971	1541

**Tabla 22:** Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD.

LOTE	PARÁMETRO	DÍA								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
Lote 1-P	VISCOSIDAD (mPa.S)	3995	3908	3890	3143	3055	2537	2372	1980	1556
Lote 2-P		4062	3917	3850	3128	3056	2545	2354	1971	1533
Lote 3-P		4024	3900	3854	3169	3045	2535	2366	1961	1488

#### 8.1.4. Análisis de densidad durante el estudio de estabilidad preliminar

**Tabla 23:** Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad preliminar - Material de envase de vidrio.

LOTE	PARÁMETRO	DÍA								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
Lote 1-V	DENSIDAD (g/mL)	1.04355	1.0439	1.0439	1.0461	1.0462	1.0469	1.0471	1.0490	1.0536
Lote 2-V		1.0435	1.0441	1.0445	1.0461	1.0460	1.0470	1.0471	1.0491	1.0536
Lote 3-V		1.0435	1.044	1.0443	1.0461	1.0461	1.0470	1.0472	1.0491	1.0537

**Tabla 24:** Resultados de análisis de densidad durante el estudio de Estabilidad Preliminar- Material de envase de PEMD.

LOTE	PARÁMETRO	DÍA								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
Lote 1-P	DENSIDAD (g/mL)	1.04355	1.0438	1.0440	1.0460	1.0461	1.0470	1.0471	1.0491	1.0544
Lote 2-P		1.0435	1.0442	1.0445	1.0459	1.0462	1.0469	1.0471	1.0489	1.0536
Lote 3-P		1.0435	1.0440	1.0442	1.0460	1.0463	1.0468	1.047	1.0491	1.0538

### 8.1.5. Análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad preliminar

**Tabla 25:** Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.

LOTE	PARÁMETRO	DÍA								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
Lote 1-V	VARIACIÓN DE PESO (g)	0	0.004	0.007	0.013	0.064	0.144	0.282	0.649	0.968
Lote 2-V		0	0.013	0.013	0.021	0.066	0.194	0.288	0.662	0.975
Lote 3-V		0	0.012	0.018	0.021	0.785	0.180	0.291	0.644	0.988

**Tabla 26:** Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD.

LOTE	PARÁMETRO	DÍA								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
Lote 1-P	VARIACIÓN DE PESO (g)	0	0.005	0.011	0.028	0.052	0.157	0.300	0.673	0.994
Lote 2-P		0	0.005	0.016	0.022	0.045	0.149	0.276	0.654	0.972
Lote 3-P		0	0.006	0.023	0.028	0.068	0.160	0.291	0.653	0.988

### 8.1.6. Análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad preliminar

**Tabla 27:** Resultados de análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad preliminar por material de envase.

	DÍA	CENTRIFUGACIÓN		
		Lote 1-V	Lote 2-V	Lote 3-V
<b>MATERIAL DE ENVASE VIDRIO</b>	0	H	H	H
	1	H	H	H
	2	H	H	H
	3	H	H	H
	4	H	H	H
	5	H	H	H
	7	H	H	H
	14	H	H	H
	28	Ht	Ht	Ht
		Lote 1-P	Lote 2-P	Lote 3-P
<b>MATERIAL DE ENVASE PEMD</b>	0	H	H	H
	1	H	H	H
	2	H	H	H
	3	H	H	H
	4	H	H	H
	5	H	H	H
	7	H	H	H
	14	H	H	H
	28	Ht	Ht	Ht

**H:** Fase homogénea

**Ht:** Fase heterogénea

### 8.1.7. Análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad preliminar

**Tabla 28:** Resultados del análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.

	ANÁLISIS	DÍA DE ANALISIS								
		0	1	2	3	4	5	7	14	28
Lote 1-V	Cuenta bacteriana aerobia	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	total // Recuento	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g
	combinado de hongos.	//	//	//	//	//	//	//	//	//
Lote 2-V	Cuenta bacteriana aerobia	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	total // Recuento	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g
	combinado de hongos.	//	//	//	//	//	//	//	//	//
Lote 3-V	Cuenta bacteriana aerobia	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
	total // Recuento	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g
	combinado de hongos.	//	//	//	//	//	//	//	//	//
Lote 1-V	Ausencia de patógenos ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> ) en 1 g o mL.	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
		UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g
		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Lote 2-V	Ausencia de patógenos ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> ) en 1 g o mL.	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
		UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g
		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
Lote 3-V	Ausencia de patógenos ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> ) en 1 g o mL.	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10	<10
		UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g	UFC/g
		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

**Tabla 29:** Resultados del análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD.

	ANÁLISIS	DÍA DE ANÁLISIS									
		0	1	2	3	4	5	7	14	28	
<b>Lote 1-P</b>	Cuenta bacteriana aerobia total // Recuento combinado de hongos.	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g
	Ausencia de patógenos ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> ) en 1 g o mL.	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	
<b>Lote 2-P</b>	Cuenta bacteriana aerobia total // Recuento combinado de hongos.	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	
	Ausencia de patógenos ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> ) en 1 g o mL.	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	
<b>Lote 3-P</b>	Cuenta bacteriana aerobia total // Recuento combinado de hongos.	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	<10 UFC/g // <10 UFC/g	
	Ausencia de patógenos ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> ) en 1 g o mL.	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	

## 8.2. Estabilidad Acelerada

### 8.2.1. Análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad acelerada

**Tabla 30:** Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio.

	Muestra	ANÁLISIS	DÍA DE ANÁLISIS						
			0	1	7	15	30	60	90
Lote 1-V	1	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
	2	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
Lote 2-V	1	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
	2	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
Lote 3-V	1	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
	2	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C

**C:** Cumple

**NC:** No Cumple

**Tabla 31:** Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD.

	Muestra	ANÁLISIS	DÍA DE ANÁLISIS						
			0	1	7	15	30	60	90
<b>Lote 1-P</b>	<b>1</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
	<b>2</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
<b>Lote 2-P</b>	<b>1</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
	<b>2</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
<b>Lote 3-P</b>	<b>1</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C
	<b>2</b>	Aspecto	C	C	C	C	C	C	C
		Color	C	C	C	C	C	C	C
		Olor	C	C	C	C	C	C	C

C: Cumple

NC: No Cumple

### 8.2.2. Análisis de pH durante el estudio de estabilidad acelerada

**Tabla 32:** Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio.

DÍA	Lote 1-V			Lote 2-V			Lote3-V		
	pH								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	2.03	2.03	<b>2.03</b>	2.02	2.02	<b>2.02</b>	2.02	2.02	<b>2.02</b>
<b>1</b>	2.06	2.06	<b>2.06</b>	2.04	2.06	<b>2.05</b>	2.05	2.05	<b>2.05</b>
<b>7</b>	2.18	2.18	<b>2.18</b>	2.18	2.18	<b>2.18</b>	2.17	2.19	<b>2.18</b>
<b>15</b>	2.82	2.82	<b>2.82</b>	2.82	2.82	<b>2.82</b>	2.82	2.82	<b>2.82</b>
<b>30</b>	3.23	3.24	<b>3.235</b>	3.24	3.24	<b>3.24</b>	3.24	3.24	<b>3.24</b>
<b>60</b>	3.40	3.40	<b>3.40</b>	3.39	3.40	<b>3.395</b>	3.40	3.40	<b>3.40</b>
<b>90</b>	3.71	3.72	<b>3.72</b>	3.72	3.72	<b>3.72</b>	3.72	3.71	<b>3.72</b>

**Tabla 33:** Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD.

<b>DÍA</b>	<b>Lote 1-P</b>			<b>Lote 2-P</b>			<b>Lote 3-P</b>		
	<b>pH</b>								
	<b>MUESTRA 1</b>	<b>MUESTRA 2</b>	<b>PROM</b>	<b>MUESTRA 1</b>	<b>MUESTRA 2</b>	<b>PROM</b>	<b>MUESTRA 1</b>	<b>MUESTRA 2</b>	<b>PROM</b>
<b>0</b>	2.03	2.03	<b>2.03</b>	2.02	2.02	<b>2.02</b>	2.02	2.02	<b>2.02</b>
<b>1</b>	2.05	2.05	<b>2.05</b>	2.04	2.04	<b>2.04</b>	2.04	2.04	<b>2.04</b>
<b>7</b>	2.18	2.18	<b>2.18</b>	2.18	2.18	<b>2.18</b>	2.19	2.17	<b>2.18</b>
<b>15</b>	2.82	2.82	<b>2.82</b>	2.82	2.81	<b>2.815</b>	2.82	2.82	<b>2.82</b>
<b>30</b>	3.24	3.24	<b>3.24</b>	3.24	3.23	<b>3.235</b>	3.24	3.25	<b>3.245</b>
<b>60</b>	3.40	3.40	<b>3.40</b>	3.40	3.40	<b>3.40</b>	3.40	3.40	<b>3.40</b>
<b>90</b>	3.72	3.74	<b>3.73</b>	3.72	3.71	<b>3.72</b>	3.72	3.72	<b>3.72</b>

### 8.2.3. Análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad acelerada

**Tabla 34:** Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio.

DÍA	Lote 1-V			Lote 2-V			Lote3-V		
	VISCOSIDAD (mPa.S)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	3991	3999	<b>3995</b>	4065	4059	<b>4062</b>	4027	4021	<b>4024</b>
<b>1</b>	3904	3910	<b>3907</b>	3919	3912	<b>3915.5</b>	3911	3917	<b>3914</b>
<b>7</b>	3070	3062	<b>3066</b>	3086	3087	<b>2086.5</b>	3066	3070	<b>3068</b>
<b>15</b>	2131	2125	<b>2128</b>	2140	2134	<b>2137</b>	2135	2136	<b>2135.5</b>
<b>30</b>	1813	1823	<b>1818</b>	1865	1872	<b>1868.5</b>	1817	1818	<b>1817.5</b>
<b>60</b>	1682	1684	<b>1683</b>	1696	1701	<b>1698.5</b>	1679	1670	<b>1674.5</b>
<b>90</b>	1606	1617	<b>1611.5</b>	1627	1624	<b>1625.5</b>	1602	1608	<b>1605</b>

**Tabla 35:** Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD.

<b>DÍA</b>	<b>Lote 1-P</b>			<b>Lote 2-P</b>			<b>Lote3-P</b>		
	<b>VISCOSIDAD (mPa.S)</b>								
	<b>MUESTRA 1</b>	<b>MUESTRA 2</b>	<b>PROM</b>	<b>MUESTRA 1</b>	<b>MUESTRA 2</b>	<b>PROM</b>	<b>MUESTRA 1</b>	<b>MUESTRA 2</b>	<b>PROM</b>
<b>0</b>	3991	3999	<b>3995</b>	4065	4059	<b>4062</b>	4027	4021	<b>4024</b>
<b>1</b>	3900	3912	<b>3906</b>	3910	3921	<b>3915.5</b>	3912	3917	<b>3914.5</b>
<b>7</b>	3073	3068	<b>3070.5</b>	3091	3093	<b>3092</b>	3064	3069	<b>3066.5</b>
<b>15</b>	2129	2122	<b>2125.5</b>	2144	2140	<b>2142</b>	2138	2134	<b>2136</b>
<b>30</b>	1814	1819	<b>1816.5</b>	1870	1869	<b>1869.5</b>	1819	1812	<b>1815.5</b>
<b>60</b>	1675	1680	<b>1677.5</b>	1692	1703	<b>1697.5</b>	1679	1675	<b>1677</b>
<b>90</b>	1617	1620	<b>1618.5</b>	1630	1633	<b>1631.5</b>	1606	1610	<b>1608</b>

#### 8.2.4. Análisis de densidad durante el estudio de estabilidad acelerada

**Tabla 36:** Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio.

DÍA	Lote 1-V			Lote 2-V			Lote 3-V		
	DENSIDAD (g/mL)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
0	1.0437	1.0434	<b>1.04355</b>	1.0436	1.0434	<b>1.0435</b>	1.0435	1.0435	<b>1.0435</b>
1	1.0439	1.0438	<b>1.04385</b>	1.0437	1.0441	<b>1.0439</b>	1.0437	1.0439	<b>1.0438</b>
7	1.0447	1.0447	<b>1.0447</b>	1.0444	1.0447	<b>1.04455</b>	1.0446	1.0448	<b>1.0447</b>
15	1.0463	1.0466	<b>1.04645</b>	1.0462	1.0462	<b>1.0462</b>	1.0463	1.0464	<b>1.04635</b>
30	1.04812	1.04801	<b>1.04807</b>	1.04799	1.04817	<b>1.04808</b>	1.04804	1.0481	<b>1.04807</b>
60	1.0526	1.0533	<b>1.05295</b>	1.0529	1.0531	<b>1.053</b>	1.0529	1.0526	<b>1.05275</b>
90	1.0557	1.0554	<b>1.05555</b>	1.0554	1.0555	<b>1.05545</b>	1.0561	1.0551	<b>1.0556</b>

**Tabla 37:** Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD.

DÍA	Lote 1-P			Lote 2-P			Lote 3-P		
	DENSIDAD (g/mL)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	1.0437	1.0434	<b>1.04355</b>	1.0436	1.0434	<b>1.0435</b>	1.0435	1.0435	<b>1.0435</b>
<b>1</b>	1.0439	1.0437	<b>1.0438</b>	1.0439	1.0436	<b>1.04375</b>	1.0438	1.0437	<b>1.04375</b>
<b>7</b>	1.0448	1.0444	<b>1.0446</b>	1.0448	1.0446	<b>1.0447</b>	1.045	1.0446	<b>1.0448</b>
<b>15</b>	1.0459	1.0466	<b>1.04625</b>	1.04648	1.0461	<b>1.04629</b>	1.0465	1.04633	<b>1.04642</b>
<b>30</b>	1.04804	1.04796	<b>1.048</b>	1.04792	1.04795	<b>1.04794</b>	1.04812	1.04805	<b>1.04809</b>
<b>60</b>	1.0531	1.0522	<b>1.05265</b>	1.05284	1.0529	<b>1.05287</b>	1.0527	1.05284	<b>1.05277</b>
<b>90</b>	1.05562	1.05547	<b>1.05555</b>	1.05551	1.05543	<b>1.05547</b>	1.05549	1.05538	<b>1.05544</b>

**8.2.5. Análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad acelerada**

**Tabla 38:** Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio.

DÍA	Lote 1-V			Lote 2-V			Lote 3-V		
	VARIACIÓN DE PESO (g)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0.011	0.007	0.009	0.005	0.014	0.0095	0.012	0.009	0.0105
7	0.044	0.036	0.04	0.036	0.042	0.039	0.029	0.039	0.034
15	0.133	0.121	0.127	0.133	0.131	0.132	0.124	0.126	0.125
30	0.278	0.274	0.276	0.2756	0.2749	0.2753	0.2781	0.2817	0.2799
60	0.603	0.598	0.6005	0.588	0.596	0.592	0.603	0.577	0.59
90	0.873	0.842	0.8575	0.845	0.872	0.8585	0.858	0.892	0.875

**Tabla 39:** Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD.

DÍA	Lote 1-P			Lote 2-P			Lote 3-P		
	VARIACIÓN DE PESO (g)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	0	0	<b>0</b>	0	0	<b>0</b>	0	0	<b>0</b>
<b>1</b>	0.008	0.01	<b>0.009</b>	0.013	0.008	<b>0.0105</b>	0.013	0.007	<b>0.01</b>
<b>7</b>	0.029	0.038	<b>0.0335</b>	0.042	0.039	<b>0.0405</b>	0.04	0.039	<b>0.0395</b>
<b>15</b>	0.128	0.125	<b>0.1265</b>	0.134	0.132	<b>0.133</b>	0.127	0.126	<b>0.1265</b>
<b>30</b>	0.281	0.279	<b>0.28</b>	0.278	0.275	<b>0.2765</b>	0.277	0.276	<b>0.2765</b>
<b>60</b>	0.594	0.602	<b>0.598</b>	0.602	0.611	<b>0.6065</b>	0.592	0.607	<b>0.5995</b>
<b>90</b>	0.873	0.851	<b>0.862</b>	0.858	0.861	<b>0.8595</b>	0.881	0.867	<b>0.874</b>

**8.2.6. Análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad acelerada**

**Tabla 40:** Resultados de análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad acelerada por material de envase.

	DÍA	MUESTRA	MUESTRA	MUESTRA	MUESTRA	MUESTRA	MUESTRA
		1	2	1	2	1	2
		Lote 1-V		Lote 2-P		Lote 3-P	
<b>MATERIAL DE ENVASE VIDRIO</b>	0	H	H	H	H	H	H
	1	H	H	H	H	H	H
	7	H	H	H	H	H	H
	15	H	H	H	H	H	H
	30	H	H	H	H	H	H
	60	H	H	H	H	H	H
	90	H	H	H	H	H	H
		Lote 1-P		Lote 2-P		Lote 3-P	
<b>MATERIAL DE ENVASE PEMD</b>	0	H	H	H	H	H	H
	1	H	H	H	H	H	H
	7	H	H	H	H	H	H
	15	H	H	H	H	H	H
	30	H	H	H	H	H	H
	60	H	H	H	H	H	H
	90	H	H	H	H	H	H

**H:** Fase homogénea

**Ht:** Fase heterogénea

**8.2.7. Análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad acelerada**

**Tabla 41:** Resultados de análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad acelerada por material de envase.

		Cuenta Bacteriana Aerobia Total // Recuento Combinado de Hongos // Ausencia de Patógenos ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> ) en 1 g o mL					
		Lote 1-V		Lote 2-V		Lote 3-V	
	DÍA	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 1	MUESTRA 2
ENVASE DE VIDRIO	0	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	1	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	7	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	15	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	30	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	60	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	90	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
		Lote 1-P		Lote 2-P		Lote 3-P	
ENVASE DE PEMD	0	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	1	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	7	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	15	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	30	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	60	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia
	90	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia	<10 UFC/g // <10 UFC/g // Ausencia

### 8.3. Estabilidad a Largo Plazo

#### 8.3.1. Análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad a largo plazo

**Tabla 42:** Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio.

		MUESTRA	ANÁLISIS	DÍA DE ANÁLISIS		
				0	90	180
Lote 1-V	Análisis organoléptico	1	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
		2	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
Lote 2-V	Análisis organoléptico	1	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
		2	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
Lote 3-V	Análisis organoléptico	1	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
		2	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C

**Tabla 43:** Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad a largo plazo - Material de envase de PEMD.

		MUESTRA	ANÁLISIS	DÍA DE ANÁLISIS		
				0	90	180
<b>Lote 1-P</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	1	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
		2	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
<b>Lote 2-P</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	1	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
		2	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
<b>Lote 3-P</b>	<b>Análisis organoléptico</b>	1	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C
		2	Aspecto	C	C	C
			Color	C	C	C
			Olor	C	C	C

**C:** Cumple

**NC:** No Cumple

### 8.3.2. Análisis de pH durante el estudio de estabilidad a largo plazo

**Tabla 44:** Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio.

	Lote 1-V			Lote 2-V			Lote 3-V		
	pH								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	2.03	2.03	<b>2.03</b>	2.02	2.02	<b>2.02</b>	2.02	2.02	<b>2.02</b>
<b>90</b>	2.64	2.63	<b>2.635</b>	2.65	2.64	<b>2.645</b>	2.64	2.64	<b>2.64</b>
<b>180</b>	2.95	2.95	<b>2.95</b>	2.93	2.94	<b>2.935</b>	2.95	2.93	<b>2.94</b>

**Tabla 45:** Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de PEMD.

DÍA	Lote 1-P			Lote 2-P			Lote 3-P		
	pH								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	2.03	2.03	<b>2.03</b>	2.02	2.02	<b>2.02</b>	2.02	2.02	<b>2.02</b>
<b>90</b>	2.64	2.64	<b>2.64</b>	2.63	2.64	<b>2.635</b>	2.64	2.64	<b>2.65</b>
<b>180</b>	2.94	2.95	<b>2.945</b>	2.95	2.96	<b>2.945</b>	2.93	2.95	<b>2.94</b>

### 8.3.3. Análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo

**Tabla 46:** Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio.

DÍA	Lote 1-V			Lote 2-V			Lote 3-V		
	VISCOSIDAD (mPa.S)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	3991	3999	<b>3995</b>	4065	4059	<b>4062</b>	4027	4021	<b>4024</b>
<b>90</b>	3297	3328	<b>3312.5</b>	3311	3337	<b>3324</b>	3305	3321	<b>3313</b>
<b>180</b>	2386	2402	<b>2394</b>	2342	2360	<b>2351</b>	2377	2391	<b>2384</b>

**Tabla 47:** Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de PEMD.

DÍA	Lote 1-P			Lote 2-P			Lote 3-P		
	VISCOSIDAD (mPa.S)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	3991	3999	<b>3995</b>	4065	4059	<b>4062</b>	4027	4021	<b>4024</b>
<b>90</b>	3315	3307	<b>3311</b>	3329	3301	<b>3315</b>	3292	3319	<b>3305.3</b>
<b>180</b>	2373	2394	<b>2383.5</b>	2338	2355	<b>2346.5</b>	2388	2373	<b>2380.5</b>

### 8.3.4. Análisis de densidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo

**Tabla 48:** Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio.

DÍA	Lote 1-V			Lote 2-V			Lote 3-V		
	DENSIDAD (g/mL)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
0	1.0437	1.0434	<b>1.04355</b>	1.0436	1.0434	<b>1.0435</b>	1.0435	1.0435	<b>1.0435</b>
90	1.0442	1.0443	<b>1.04425</b>	1.0443	1.0443	<b>1.0443</b>	1.0444	1.0442	<b>1.0443</b>
180	1.0455	1.0453	<b>1.0454</b>	1.0456	1.0454	<b>1.0455</b>	1.0453	1.0457	<b>1.0455</b>

**Tabla 49:** Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de PEMD.

DÍA	Lote 1-P			Lote 2-P			Lote 3-P		
	DENSIDAD (g/mL)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
0	1.0437	1.0434	<b>1.04355</b>	1.0436	1.0434	<b>1.0435</b>	1.0435	1.0435	<b>1.0435</b>
90	1.0443	1.0443	<b>1.0443</b>	1.0443	1.0441	<b>1.0442</b>	1.0443	1.0442	<b>1.04425</b>
180	1.0454	1.0455	<b>1.04545</b>	1.0455	1.0455	<b>1.0455</b>	1.0452	1.0452	<b>1.0452</b>

**8.3.5. Análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad a largo plazo**

**Tabla 50:** Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio.

DÍA	Lote 1-V			Lote 2-V			Lote 3-V		
	VARIACIÓN DE PESO (g)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	0	0	<b>0</b>	0	0	<b>0</b>	0	0	<b>0</b>
<b>90</b>	0.015	0.011	<b>0.013</b>	0.009	0.014	<b>0.0115</b>	0.016	0.004	<b>0.01</b>
<b>180</b>	0.023	0.019	<b>0.021</b>	0.023	0.015	<b>0.019</b>	0.018	0.027	<b>0.0225</b>

**Tabla 51:** Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de PEMD.

DÍA	Lote 1-P			Lote 2-P			Lote 3-P		
	VARIACIÓN DE PESO (g)								
	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM	MUESTRA 1	MUESTRA 2	PROM
<b>0</b>	0	0	<b>0</b>	0	0	<b>0</b>	0	0	<b>0</b>
<b>90</b>	0.01	0.01	<b>0.01</b>	0.008	0.01	<b>0.009</b>	0.013	0.011	<b>0.012</b>
<b>180</b>	0.021	0.025	<b>0.023</b>	0.021	0.024	<b>0.0225</b>	0.019	0.23	<b>0.021</b>

### 8.3.6. Análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad a largo plazo

**Tabla 52:** Resultados de análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad a largo plazo por material de envase.

	<b>DÍA</b>	MUESTRA	MUESTRA	MUESTRA	MUESTRA	MUESTRA	MUESTRA
		1	2	1	2	1	2
		<b>Lote 1-V</b>		<b>Lote 2-P</b>		<b>Lote 3-P</b>	
<b>MATERIAL</b>	0	H	H	H	H	H	H
<b>DE ENVASE</b>	90	H	H	H	H	H	H
<b>VIDRIO</b>	180	H	H	H	H	H	H
		<b>Lote 1-P</b>		<b>Lote 2-P</b>		<b>Lote 3-P</b>	
<b>MATERIAL</b>	0	H	H	H	H	H	H
<b>DE ENVASE</b>	90	H	H	H	H	H	H
<b>PEMD</b>	180	H	H	H	H	H	H

**H:** Fase homogénea

**Ht:** Fase heterogénea

### 8.3.7. Análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad a largo plazo

**Tabla 53:** Resultados de análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad a largo plazo por material de envase.

		Cuenta Bacteriana Aerobia Total // Recuento Combinado de Hongos // Ausencia de Patógenos ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i> ) en 1 g o mL					
		Lote 1-V		Lote 2-P		Lote 3-P	
	DÍA	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 1	MUESTRA 2	MUESTRA 1	MUESTRA 2
MATERIAL DE ENVASE VIDRIO	0	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //
		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
	90	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //
		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
	180	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //
		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
		Lote 1-P		Lote 2-P		Lote 3-P	
MATERIAL DE ENVASE PEMD	0	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //
		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
	90	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //
		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia
	180	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //	<10 UFC/g //
		Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia

## IX. PRUEBAS ESTADÍSTICAS DE LOS RESULTADOS

### 9.1. Estabilidad Preliminar

**Tabla 54:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad preliminar para el Gel Capilar.

Response: pH ESTABILIDAD PRELIMINAR

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	0.0002	1	1.3152	0.2579
Lote	0.0004	2	1.0870	0.3465
Tiempo	19.2706	8	14138.7826	<2e-16 ***
Residuals	0.0072	42		

Signif. Codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 55:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad Preliminar para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en el pH	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.2579$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en el pH
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto pH	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.3465$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en el pH	$\alpha = 0.05 > p - \text{valor} = 2 * 10^{-16} \cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en el pH.

**Tabla 56:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad preliminar para el Gel Capilar.

Response: VISCOSIDAD ESTABILIDAD PRELIMINAR

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	116	1	0.3555	0.5542
Lote	143	2	0.2195	0.8039
Tiempo	38413262	8	14769.7630	<2e-16 ***
Residuals	13654	42		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 57:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad Preliminar para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	H <sub>0</sub> : El envase no influye en la viscosidad	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.5542$ , <i>entonces, no rechazo H<sub>0</sub></i>	El envase no influye en la viscosidad.
<b>Lote</b>	H <sub>0</sub> : No existe diferencia entre los lotes con respecto a la viscosidad	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.8039$ , <i>entonces, no rechazo H<sub>0</sub></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	H <sub>0</sub> : El tiempo no influye en la viscosidad	$\alpha = 0.05 > p - \text{valor} = 2 * 10^{-16} \cong 0$ , <i>entonces, rechazo H<sub>0</sub></i>	El tiempo influye en la viscosidad.

**Tabla 58:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad preliminar para el Gel Capilar.

Response: DENSIDAD ESTABILIDAD PRELIMINAR

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	0.00000000	1	0.0155	0.9014
Lote	0.00000000	2	0.0673	0.9350
Tiempo	0.00048180	8	2245.6354	<2e-16 ***
Residuals	0.00000113	42		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 59:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad Preliminar para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en la densidad.	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.9014$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en la densidad.
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto a la densidad.	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.9350$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en la densidad.	$\alpha = 0.05 > p - \text{valor} = 2 * 10^{-16} \cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en la densidad.

**Tabla 60:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad Preliminar para el Gel Capilar.

Response: VARIACIÓN DE PESO ESTABILIDAD PRELIMINAR

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	0.0098	1	0.9996	0.3231
Lote	0.0234	2	1.1992	0.3115
Tiempo	5.6443	8	72.2547	<2e-16 ***
Residuals	0.4101	42		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 61:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad preliminar para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en la variación de peso.	$\alpha = 0.05 < p - valor = 0.3231$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en la variación de peso.
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto a la variación de peso.	$\alpha = 0.05 < p - valor = 0.3115$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en la variación de peso.	$\alpha = 0.05 > p - valor = 2 * 10^{-16} \cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en la variación de peso.

## 9.2. Estabilidad Acelerada

**Tabla 62:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.

Response: pH ESTABILIDAD ACELERADA

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	0.0231	1	0.9524	0.3364
Lote	0.0430	2	0.8862	0.4221
Tiempo	16.9176	6	116.2438	<2e-16 ***
Residuals	0.7762	32		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 63:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en el pH	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.3364$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en el pH
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto a pH	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.4221$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en el pH	$\alpha = 0.05 > p - \text{valor} = 2 * 10^{-16} \cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en el pH.

**Tabla 64:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.

Response: VISCOSIDAD ESTABILIDAD ACELERADA

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	24796	1	1.0231	0.3194
Lote	19979	2	0.4122	0.6657
Tiempo	38761393	6	266.5478	<2e-16 ***
Residuals	775574	32		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 65:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en la viscosidad	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.3194$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en la viscosidad.
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto a la viscosidad	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.6657$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en la viscosidad	$\alpha = 0.05 > p - \text{valor} = 2 * 10^{-16}$ $\cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en la viscosidad.

**Tabla 66:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.

Response: DENSIDAD ESTABILIDAD ACELERADA

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	0.00000002	1	2.8173	0.1030
Lote	0.00000001	2	0.3973	0.6754
Tiempo	0.00078621	6	20021.7384	<2e-16 ***
Residuals	0.00000021	32		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 67:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en la densidad.	$\alpha = 0.05 < p - valor = 0.1030$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en la densidad.
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto a la densidad.	$\alpha = 0.05 < p - valor = 0.6754$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en la densidad.	$\alpha = 0.05 > p - valor = 2 * 10^{-16}$ $\cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en la densidad.

**Tabla 68:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.

Response: VARIACIÓN DE PESO ESTABILIDAD ACELERADA

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	0.0000	1	1.2414	0.2735
Lote	0.0000	2	0.4553	0.6383
Tiempo	4.0522	6	36879.2128	<2e-16 ***
Residuals	0.0006	32		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 69:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	H <sub>0</sub> : El envase no influye en la variación de peso.	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.2735,$ <i>entonces, no rechazo H<sub>0</sub></i>	El envase no influye en la variación de peso.
<b>Lote</b>	H <sub>0</sub> : No existe diferencia entre los lotes con respecto a la variación de peso.	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.6383,$ <i>entonces, no rechazo H<sub>0</sub></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	H <sub>0</sub> : El tiempo no influye en la variación de peso.	$\alpha = 0.05 > p - \text{valor}$ $= 2 * 10^{-16}$ $\cong 0, \text{entonces, rechazo } H_0$	El tiempo influye en la variación de peso.

### 9.3. Estabilidad a Largo Plazo

**Tabla 70:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.

Response: pH ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	0.00001	1	0.1860	0.6739
Lote	0.00008	2	1.3023	0.3077
Tiempo	2.63435	2	44110.0930	<2e-16 ***
Residuals	0.00036	12		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 71:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en el pH	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.6739$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en el pH
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto al pH	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.3077$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en el pH	$\alpha = 0.05 > p - \text{valor} = 2 * 10^{-16} \cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en el pH.

**Tabla 72:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.

Response: VISCOSIDAD ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	75	1	0.1463	0.7088
Lote	405	2	0.3963	0.6813
Tiempo	8256053	2	80.71.1865	<2e-16 ***
Residuals	6137	12		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 73:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en la viscosidad	$\alpha = 0.05 < p - valor = 0.7088$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en la viscosidad.
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto a la viscosidad	$\alpha = 0.05 < p - valor = 0.6813$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en la viscosidad	$\alpha = 0.05 > p - valor = 2 * 10^{-16} \cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en la viscosidad.

**Tabla 74:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.

Response: DENSIDAD ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	0.0000000068	1	1.225	0.2901
Lote	0.0000000069	2	0.625	0.5518
Tiempo	0.0000110919	2	998.275	4.548e-14 ***
Residuals	0.0000000667	12		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 75:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en la densidad.	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.2901$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en la densidad.
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto a la densidad.	$\alpha = 0.05 < p - \text{valor} = 0.5518$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en la densidad.	$\alpha = 0.05 > p - \text{valor}$ $= 4.548 * 10^{-14}$ $\cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en la densidad.

**Tabla 76:** Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.

Response: VARIACIÓN DE PESO ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

	Sum Sq	Df	F value	Pr (>F)
Envase	0.00000001	1	0.0083	0.9288
Lote	0.00000219	2	0.6583	0.5354
Tiempo	0.00138686	2	416.0583	<8.254e-12 ***
Residuals	0.00002000	12		

---

Signif. codes: 0 '\*\*\*' 0.001 '\*\*' 0.01 '\*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

**Tabla 77:** Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.

FACTOR	HIPÓTESIS NULA	DECISIÓN	CONCLUSIÓN
<b>Envase</b>	$H_0$ : El envase no influye en la variación de peso.	$\alpha = 0.05 < p - valor = 0.9288$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	El envase no influye en la variación de peso.
<b>Lote</b>	$H_0$ : No existe diferencia entre los lotes con respecto a la variación de peso.	$\alpha = 0.05 < p - valor = 0.5354$ , <i>entonces, no rechazo <math>H_0</math></i>	No existe diferencia entre los lotes.
<b>Tiempo</b>	$H_0$ : El tiempo no influye en la variación de peso.	$\alpha = 0.05 > p - valor = 8.254 * 10^{-12}$ $\cong 0$ , <i>entonces, rechazo <math>H_0</math></i>	El tiempo influye en la variación de peso.

## X. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

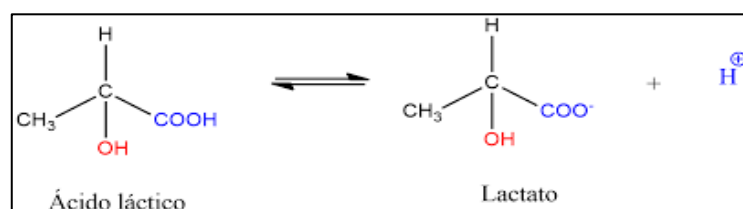
Con la finalidad de realizar un mejor análisis de resultados, es necesario revisar los parámetros internos especificados para el gel capilar cosmético establecidos por el laboratorio fabricante, para ello se anexa estas especificaciones en el ANEXO 1 (Especificaciones del producto gel capilar cosmético establecido por el laboratorio LABB.)

### Análisis fisicoquímico:

- Realizadas las tres pruebas de estabilidad, no se observaron alteraciones en las características organolépticas del producto, el cual mantuvo su forma cosmética en forma de gel, ligeramente opalescente, color amarillo y olor casi imperceptible, pero característico (revisar TABLAS 17, 18, 30, 31, 42 y 43). Estos resultados manifiestan que el producto se mantiene estable, con buena calidad cualitativa.
- El gel capilar cosmético en estudio se usa para el tratamiento de la caspa, la cual es producida por la levadura malassezia, esta produce la enzima lipasa MrLip5 (personaje principal del daño capilar). Los estudios señalan que esta enzima tiene mayor actividad en un rango de pH de 5 a 8, con tendencia hacia lo más alcalino; es por ello que el parámetro de pH del gel capilar sea de 2 a 4, que al ser ácido contrarresta la actividad de la malassezia, pero también es importante controlar el tiempo de exposición en el cuero cabelludo por el mismo motivo. Revisar ANEXO 2.

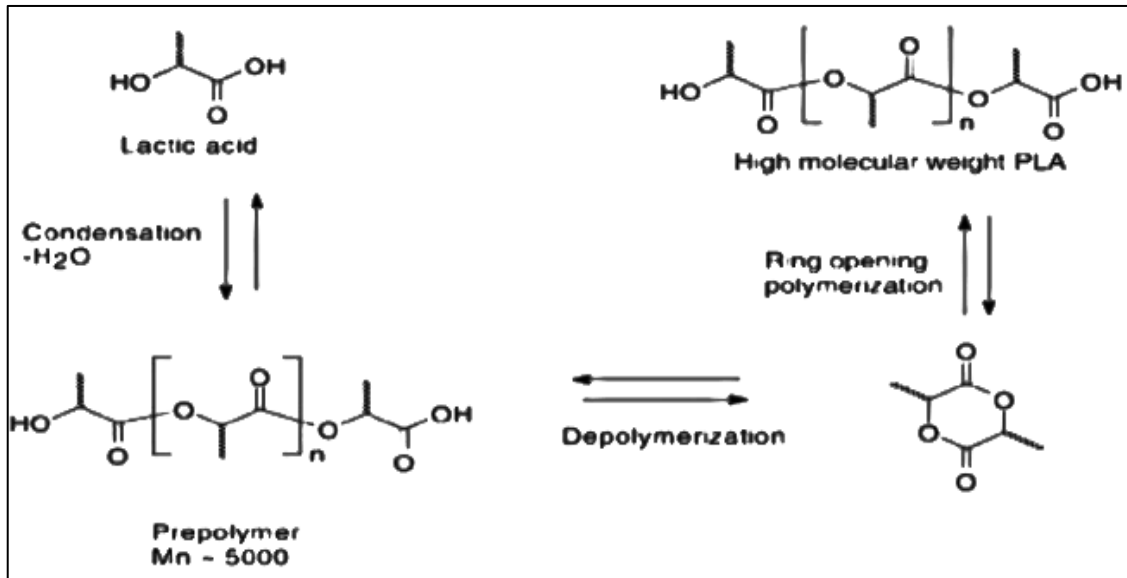
Los resultados de los estudios muestran una elevación en el pH (TABLAS 19, 20, 32, 33, 44 y 45). La fuente de acidez es el ácido láctico, lo que lo convierte a su vez en el activo funcional, este ácido se encuentra en una concentración inicial de 6%P/P, pero evidentemente va perdiendo su protón ( $H^+$ ) por efecto de los otros insumos (bases nitrogenadas, por ejemplo), hasta llegar a una etapa de “equilibrio” entre ácido láctico y lactato.

Reacción de equilibrio del ácido láctico y su sal lactato (19):



Adicionalmente, la elevación de pH puede deberse también a la disminución de ácido láctico disponible por efecto de la polimerización en sí mismo, que si bien, es una reacción reversible, se ve promovida dada la pérdida de agua del producto en general en forma de vapor de agua.

Reacción de polimerización y despolimerización del ácido láctico (20):



- La viscosidad no es un parámetro establecido para la aprobación y liberación del producto fabricado por parte del laboratorio, pero su evaluación permite una mejor comprensión de cómo fluirá el producto o si será fácil de aplicar. Sus resultados señalan que hay un decaimiento considerable de la misma respecto al tiempo, que podría deberse a la pérdida de agua de la muestra y la polimerización del ácido láctico, ya que esto podría estar afectando organización y distribución molecular inicial.

Pese a esta disminución de viscosidad, las muestras aún conservan buena textura al tacto y visualmente es aún un gel, la viscosidad usualmente señalada para geles cosméticos es de 1500 a 150000 mPa.S y con los estudios se obtuvo un valor mínimo de 1488 mPa.S en el estudio de estabilidad preliminar (Lote 3-P en la TABLA 22) y como mínimo 1605 mPa.S en el estudio de estabilidad acelerada Lote 3-V en la TABLA 34). Además, este rango de viscosidad va dirigido a geles con rango de pH de 5.0 - 6.5 y el pH establecido para este producto es de 2.0 - 4.0, lo que podría estar provocando una mayor pérdida de viscosidad.

- Respecto al parámetro de densidad, se sabe que hay una relación directamente proporcional con el peso y una inversamente proporcional con el volumen. En este sentido, se observó que los efectos del estudio sobre la densidad no son cuantitativamente relevantes y se mantienen dentro de especificación, pero nota un aumento gradual. Este aumento se debe probablemente a que ante la evaporación y pérdida de agua, quien promueve enlaces de tipo puentes de hidrógeno y estabiliza la basicidad y/o acidez del entorno gracias a su naturaleza polar, las interacciones entre los componentes del producto son alteradas, haciendo que haya un reordenamiento entre moléculas, provocando la disminución del volumen resultante del producto que se traduce en el aumento de la densidad (revisar resultados en las TABLAS 23, 24, 36, 37, 48 y 49).
- Como se ha ido mencionando, luego de las pruebas de estabilidad, existe la pérdida de peso en las muestras. Se infiere que el principal componente al que se le atribuye esta característica es el agua, ya que tiene alta capacidad de evaporación y formar vapor de agua en el rango de temperatura de 0 a 100°C (hasta que el entorno se sature de humedad). Esta capacidad se ve potenciada al someter a las muestras a ciclos de calentamiento, enfriamiento y estadía prolongada a temperatura ambiente. A esto se suma que el escape del vapor de agua es permitido por la incompleta hermeticidad de cada envase con su tapa, se percibió que en el frasco de vidrio hay ligeramente una menor pérdida de vapores en comparación del envase PEMD. La mayor pérdida de peso observada es de 1.011g en el Lote 1-P en la TABLA 26, durante el estudio de estabilidad preliminar (estudio que expone a las muestras a mayor estrés) en el material de envase de PEMD, pero no es un resultado alarmante; más bien, esperado.
- La centrifugación de las muestras indica resultados favorables en los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, donde se finalizó con fases homogéneas luego de su análisis (TABLAS 40 y 52). Sin embargo, en la prueba de estabilidad preliminar, las muestras centrifugadas mostraron una especie de “nata” en la superficie de la muestra, esto ocurrió en el análisis del día 28 en los tres lotes tanto en el envase de vidrio como en el de PEMD (TABLA 27). Como se ha ido mencionando, la Prueba de Estabilidad

Preliminar está dirigida a la evaluación de la estabilidad de un nuevo producto o pilotos, cambio en la formulación de un producto o si hay alguna variación en el proceso de fabricación, mas no es un referente para evaluar el tiempo de vida útil. Este resultado no va acorde con lo obtenido en las Pruebas de Estabilidad Acelerada y a Largo Plazo, lo cual indica que las condiciones aplicadas para el estudio de estabilidad preliminar probablemente no fueron las más adecuadas, los resultados hubiesen sido más veraces y confiables si se hubiese establecido condiciones menos extremas y se debe ajustar mejor para próximas evaluaciones de algún otro producto.

#### **Análisis microbiológico:**

- Los análisis microbiológicos de bacterias, hongos y patógenos demostraron que la formulación se mantiene libre de microorganismos durante los tres estudios de estabilidad (resultados en las TABLAS 28, 41 y 53). Si bien el pH ácido del gel capilar cosmético frena el crecimiento de microorganismos, si el producto alcanzara valores de pH mayores a 3 podría albergar ciertos organismos; sin embargo, la ausencia de ellos indica el buen funcionamiento del sistema conservante (imidazolidinyl urea). Por ello, se puede asegurar la seguridad microbiológica de los consumidores al utilizar el producto.

El análisis del recuento combinado de hongos no se incluye en la especificación del producto final, pero su análisis es conveniente para los fines de este proyecto.

#### **Análisis estadístico (revisar TABLAS 54 - 77):**

- Los análisis estadísticos reflejan que no existe una influencia significativa del tipo de envase respecto al producto; el envase escogido (PEMD) mantiene las mismas características fisicoquímicas y microbiológicas del producto tal como lo hace el envase el envase “patrón” de vidrio, por lo que, dada también su accesibilidad económica, su uso es conveniente y recomendable.
- Estadísticamente los diferentes lotes producidos no presentan diferencias significativas entre sí, lo cual evidencia que el proceso productivo es eficaz

y replicable, dado que asegura un producto con las mismas características fisicoquímicas y microbiológicas.

- Es evidente que dependiendo el tiempo en el que la muestra se encuentre sometida a alguna prueba de estabilidad, esta presentará cambios en sus parámetros cualitativos y cuantitativos, por lo que estadísticamente se comprueba la influencia del factor Tiempo sobre la estabilidad de la muestra.

#### **Discusiones generales:**

- Según los resultados fisicoquímicos y microbiológicos obtenidos, las pruebas de estabilidad confirman la estabilidad de las interacciones intermoleculares (puentes de hidrógeno, enlaces iónicos, fuerzas de Van der Waals, etc.) e intramoleculares (no hubo oxidaciones ni reducciones) del gel capilar cosmético así como la eficacia del conservante empleado al proporcionar inocuidad y seguridad, durante al menos dos años dado que a pesar de observar variaciones en sus parámetros, estos se encuentran aún dentro de los límites establecidos para el producto evidenciando que son propios del envejecimiento natural de la formulación por el paso del tiempo. La estabilidad a largo plazo brindó resultados positivos (no presenta cambios alarmantes o fuera de lo esperado, manteniéndose dentro de los límites de especificación), al exponer las muestras a condiciones ambientales naturales durante un periodo de 180 días (6 meses aproximadamente), la elección de la duración del estudio se debe a que la formulación no incluye insumos propiamente inestables en su constitución; si fuese el caso contrario, se hubiese optado por prolongar este periodo a un año o dos, dependiendo de su naturaleza.

Haciendo una comparación entre las estabilidad, tomando como punto de referencia la estabilidad a largo plazo, la estabilidad preliminar somete a las muestras a condiciones más extremas, se observó durante los ciclos de enfriamiento y calentamiento que los valores de los parámetros no presentan mucho cambio cuando estas están a bajas temperaturas ( $5 \pm 2$  °C), dado que las moléculas disminuyen su energía potencial y cinética entrando en una etapa de “hibernación”, pero es el choque térmico cuando se las retira del enfriador y se expone a temperaturas más elevadas ( $40 \pm 2$  °C) lo que

genera mayor estrés. Por otro lado, si la comparación se realiza con la estabilidad acelerada, los cambios son ligeramente menores a los de la estabilidad preliminar, pero mucho mayores que la estabilidad a largo plazo ya que la muestra está bajo altas temperaturas durante 90 días favoreciendo los choques de las moléculas por incrementar principalmente su energía cinética.

**Los tres estudios de estabilidad aplicados son coherentes y evidencian una tendencia semejante entre sí.**

- Los resultados de los análisis fisicoquímicos en las tres pruebas de estabilidad (organolépticos, pH, viscosidad, densidad, pérdidas de peso y centrifugación) realizadas a los tres lotes demuestran que la elección del material de envase de PEMD es correcta, ya que no existe una variación estadísticamente significativa en los parámetros respecto a los obtenidos con el envase de vidrio neutro, por lo que se puede asegurar el
- Las mediciones se realizaron por duplicado para reducir los errores provenientes de los instrumentos y del analista. Los equipos utilizados en este estudio están calificados, calibrados y verificados; sin embargo, se puede mencionar errores comunes en la limpieza del electrodo del potenciómetro, spindle del viscosímetro y en el caso particular de la estufa incubadora, esta presenta pequeñas variaciones de temperatura en ciertos puntos de la misma, pero son mínimas. Por el lado del analista, pueden incluirse errores visuales durante el enrasado en el análisis de densidad. A pesar de ligeras variaciones entre los resultados de las muestras duplicadas, se observó que no existe una diferencia significativa entre ellas, es decir, los datos son confiables.

## XI. CONCLUSIONES

Al finalizar las tres pruebas de estabilidad se concluye que:

- La estabilidad acelerada y la estabilidad a largo plazo confirman el periodo de vida útil del gel capilar de mínimo dos años.
- La estabilidad preliminar confirma la estabilidad del gel capilar cosmético, pero requiere ajuste en sus condiciones de análisis.
- Los parámetros fisicoquímicos se mantienen dentro de las especificaciones del producto durante y al final de los estudios de estabilidad: el pH tiende a elevarse, pasando de 2.03 a 3.78 en el peor de los casos; la viscosidad disminuye, donde la mayor caída va desde 4024 a 1488 mPa.S, pero la sensación al tacto y facilidad de aplique se mantiene; la densidad aumenta ligeramente, donde la diferencia más notoria fue de 1.0435 a 1.0556 g/mL; la pérdida de peso se reduce a menos de un gramo y la centrifugación no presenta separación de fases con excepción de la prueba de Estabilidad Preliminar. La conservación de los parámetros fisicoquímicos respalda la vida útil del producto durante un mínimo de dos años.
- El producto se mantuvo inocuo durante y después de los estudios, no se observó crecimiento de colonias de bacterias, hongos, y se mantuvo exento de la presencia de patógenos (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*), lo cual confirma la efectividad del sistema conservante y la seguridad del producto.
- La comparación entre los lotes, confirma que la calidad de los insumos y el proceso de fabricación son confiables y capaces de replicar la producción del producto con las mismas características.
- Las pruebas estadísticas de Anova en el programa RStudio indican que el tipo de envase no influye en los parámetros fisicoquímicos y microbiológicos del producto, no existe una diferencia significativa entre los lotes y el tiempo de exposición de la muestra a las condiciones de estrés térmico influye en la estabilidad del producto

## **XII. RECOMENDACIONES**

- Establecer mejor las condiciones de la estabilidad preliminar.
- Procurar usar materiales de comportamiento inerte con la muestra como envase patrón (de preferencia vidrio neutro).
- Sellar herméticamente las muestras en el frasco patrón, para que este tenga el menor efecto externo.
- Temperar las muestras a temperatura ambiente antes de cada análisis.
- Seguir un orden coherente respecto a los análisis; es decir, se recomienda iniciar con el análisis de variación de peso, luego el análisis microbiológico y después los análisis de centrifugado, pH, densidad y viscosidad, para no alterar la muestra significativamente.

### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Comunidad Andina. DECISIÓN 516. Armonización de Legislaciones en materia de Productos Cosméticos [Internet]. 2002 [citado el 2 de julio de 2024]. Disponible en:  
<http://www.sice.oas.org/trade/junac/decisiones/dec516s.asp>
2. Gobierno de Brasil. Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos [Internet]. 2005 may. Disponible en:  
<https://antigo.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Gu%C3%ADa+de+Estabilidad+de+Productos+Cosm%C3%A9ticos/dd40ebf0-b9a2-4316-a6b4-818cac57f6de>
3. Campanero MÁ. EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE PRODUCTOS COSMÉTICOS: NECESIDAD Y PROCEDIMIENTO. <https://www.industriacosmetica.net/descargar/articulos-descargadirecta/zNhBUMj43XIQ1ZDO3CYFLNizG>. 2019;5.
4. Comunidad Andina. RESOLUCION 1482. Límites de contenido microbiológico de productos cosméticos [Internet]. 2012 jul. Disponible en: <https://www.comunidadandina.org/StaticFiles/DocOf/RESO1482.pdf>
5. Ganoza M. et al. Estabilidad de cremas fotoprotectoras a base de *Myrcianthes rhopaloides* «lanche colorado» de los páramos de Piura. *Rev Perú Med Integrativa* [Internet]. 2020;5(2):49-54. [Consultado el 05 de enero de 2023]. Disponible en:  
<https://rpmi.pe/index.php/rpmi/article/view/661/658>
6. Tapia P. Evaluación *in vivo* de la eficacia cosmética de la emulsión elaborada con aceite fijo de kañiwa (*Chenopodium Pallidicaule* Aellen). [Tesis para optar el título profesional de químico farmacéutico]. Cusco: San Antonio de Abad del Cusco; 2022. Disponible en:  
[https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/6714/253T20220230\\_TC.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unsaac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12918/6714/253T20220230_TC.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

7. Comunidad Andina. RESOLUCIÓN N° 1906 Modifica la Resolución 797 de la Secretaría General de la Comunidad Andina - Reglamento de la Decisión 516 sobre Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Cosméticos [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.comunidadandina.org/StaticFiles/DocOf/RESO1906.pdf>
8. Alejandra MZC, Paola MRL. PROPUESTA DOCUMENTAL PARA LA EJECUCIÓN DE PRUEBAS DE CALIDAD CON MIRAS A ESTABLECER ESTABILIDAD COSMÉTICA [Internet]. 2016. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/326430037.pdf>
9. Brown TL, E. H. Química la ciencia central tercera edición. México D.F: programas educativos S.A de C.V. 1987.
10. Smart R, Spooner DF. pharmaceuticals and cosmetics [Internet]. Psu.edu. 1972 [citado el 12 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=5488d56cb651e720b38c4991c0de59314537f71e>
11. Patil, A., Bhide, S., Bookwala, M. *et al.* Estabilidad de Agentes Organolépticos en Productos Farmacéuticos y Cosméticos. *AAPS PharmSciTech* 19, 36–47 (2018). <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0866-2>
12. Melo CA. Moncada LP. Propuesta Documental para la Ejecución de Pruebas de Calidad con miras a Establecer Estabilidad Acelerada Cosmética. Bogotá DC: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2016. 103 p.
13. Decreto Supremo 253/2017, de 12 de abril, Aprueban Reglamento que Regula los Estudios de Estabilidad de Especialidades Farmacéuticas (Boletín Oficial del Ministerio de Salud N° 253, 12 de abril de 2017).
14. Gestion. Cosmetics testing - Stability testing. Physico-Chemical and Microbiological characteristics. Assesment of expiration data and/or PAO of cosmetics products (ISO/TR 18811: 2018 guideline and European Regulation EC 1223: 2009). - IVAMI [Internet]. Ivami.com. [citado el 12 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.ivami.com/en/microbiology-of-cosmetics-laboratory-of-control-authorized-by-aemps-8-accredited-tests/6235-90-cosmetics->

testing-b-stability-testing-physico-chemical-and-microbiological-characteristics-asesment-of-expiration-data-and-or-pao-of-cosmetcis-products-b-iso-tr-18811-2018-guideline-and-european-regulation-ec-1223-2009

15. TECHNICAL REPORT ISO/TR 18811. First edition 2018. [Internet]. Iteh.ai. [citado el 12 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cdn.standards.iteh.ai/samples/63465/052474727e4e49ba9c8c0d33fd9ff9a1/ISO-TR-18811-2018.pdf>
16. Cannell JS. Fundamentals of Stability Testing. Coventry, UK: International Journal of Cosmetic Science 7, 1985. 291 - 303. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1467-2494.1985.tb00423.x>
17. Corral-Lugo A, Morales-García YE, Pazos-Rojas LA, Ramírez-Valverde A, Martínez-Contreras RD, Muñoz-Rojas J. Cuantificación de bacterias cultivables mediante el método de “Goteo en Placa por Sellado (o estampado) Masivo”. Rev Colomb Biotecnol [Internet]. 2012 [citado el 13 de febrero de 2024];14(2):147–56. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-34752012000200016](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-34752012000200016)
18. NTS 182, Norma Técnica de Salud que Regula los Estudios de Estabilidad de las Especialidades Farmacéuticas. Gob.pe. [citado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/2857764/NTS%20N%C2%BA%20182-MINSA/DIGEMID-2022.pdf>
19. Petersen JL. Desinfectante del tipo gel con bajo contenido de alcohol. Patent. ES:2252929:T3, 2006. [citado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/ES2252929T3/es>
20. Minji P, Ji SL, Won HJ, Yang WL. pH-Dependent Expression, Stability, and Activity of Malassezia restricta MrLip5 Lipase. Ann Dermatol [Internet]. 2020;32(2020):8. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/346904112\\_pH-Dependent\\_Expression\\_Stability\\_and\\_Activity\\_of\\_Malassezia\\_restricta\\_MrLip5\\_Lipase](https://www.researchgate.net/publication/346904112_pH-Dependent_Expression_Stability_and_Activity_of_Malassezia_restricta_MrLip5_Lipase)

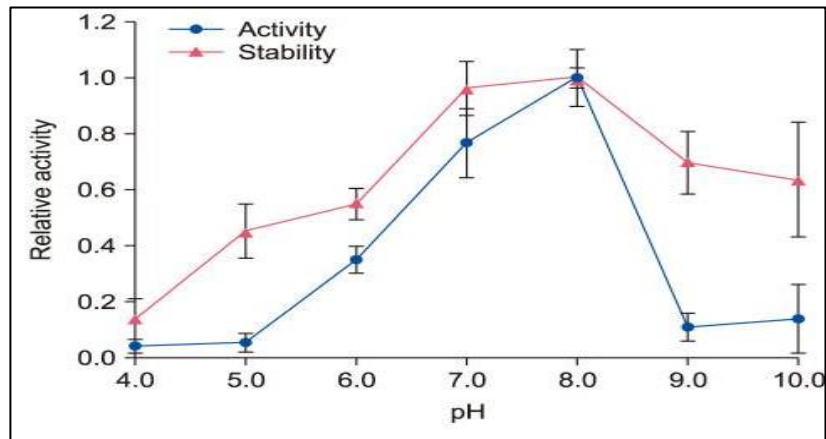
21. Stelrich AR. Función del ácido láctico y del lactato en la piel - Oushia [Internet]. Blog sobre cosmética y química natural | Oushia. 2018 [citado el 8 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://oushia.com/acido-lactico-3/>
22. Gómez JAP. CARACTERIZACIÓN DEL POLIMERO POLI (ACIDO LACTICO) OBTENIDO A PARTIR DE DIFERENTES CONDICIONES DE POLIMERIZACIÓN Y SUS APLICACIONES COMO SUSTITUTO DE PLASTICOS SINTETICOS. [Colombia]: UNIVERSIDAD DE LOS LLANOS; 2016.
23. Yevher B, Carlos A, Nixma E, María V. Foliculitis por Malassezia spp.: características clínicas y epidemiológicas de pacientes del Centro Dermatológico de Yucatán. Scientia Fungorum [Internet]. 2018; 47:5. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/sf/v47/2594-1321-sf-47-67.pdf>

## ANEXOS

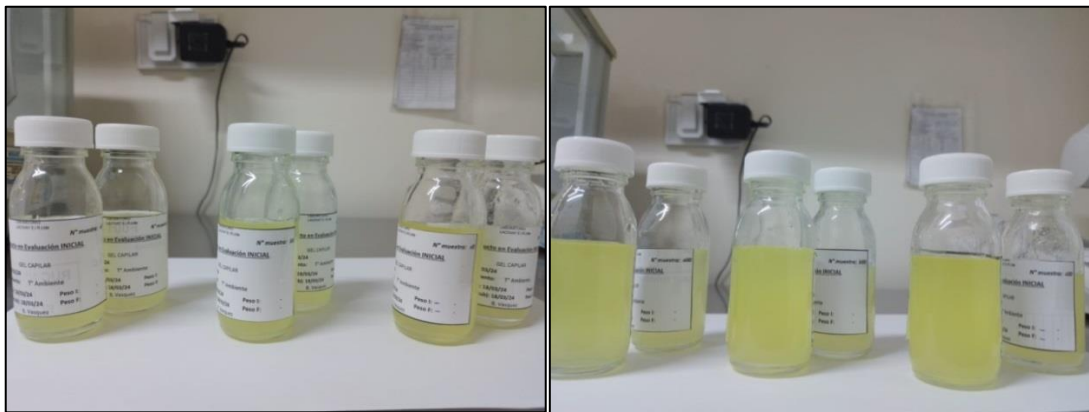
### ANEXO 1: Especificaciones del producto gel capilar cosmético establecido por el laboratorio LABB.

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES
<b>ENSAYOS FISICOQUÍMICOS:</b>	
Aspecto:	Gel Fluido transparente a ligeramente opalescente
Color:	Amarillo
Olor:	Característico
pH:	2.0 – 4.0
Densidad (g/mL):	0.8 – 1.4
Contenido (g)*:	100 - 102
<b>ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS:</b>	
<b><u>LIMITE MICROBIANO</u></b>	
Cuenta Bacteriana Aerobia Total (CBAT)	< a $5 \times 10^3$ UFC / mL o g
<b><u>INVESTIGACIÓN DE GÉRMENES PATÓGENOS</u></b>	
<i>Escherichia coli</i>	Ausencia en 1g o mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ausencia en 1g o mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia en 1g o mL
<b>MATERIAL DEL ENVASE PRIMARIO</b>	
Polietileno y/o Polipropileno	Polietileno

**ANEXO 2: Efectos del pH en la actividad y estabilidad enzimática del MrLip5 (18).**



**ANEXO 3: Registro fotográfico de las pruebas de estabilidad del Gel Capilar Cosmético**



**Figura N°1:** Muestras de los tres lotes fabricados del Gel Capilar cosmético en frascos de vidrio en el día 0, frontal y reverso.



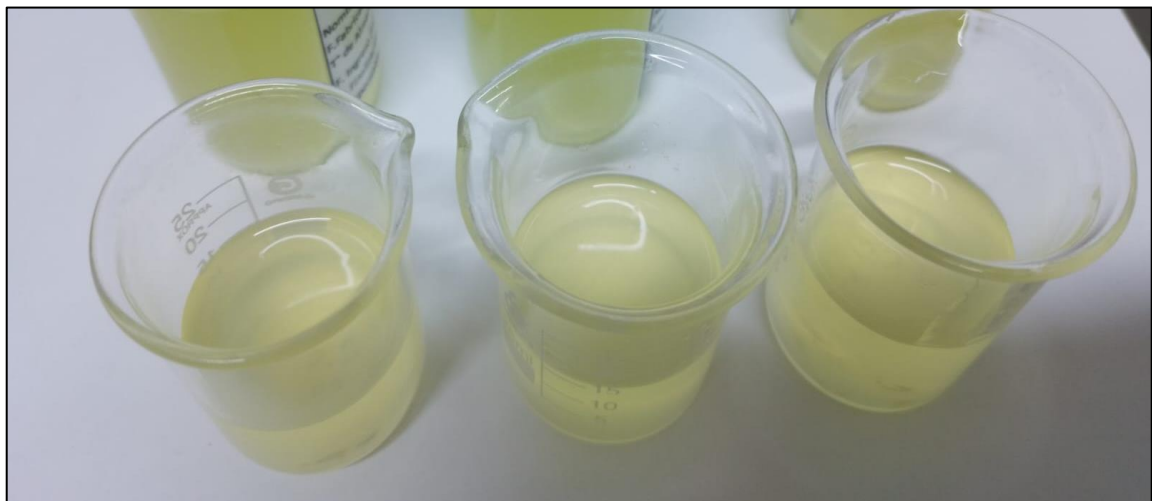
**Figura N°2:** Incubación de muestras del Gel Capilar Cosmético a  $5 \pm 2$  °C (A) y a  $40 \pm 2$  °C (B) para Estudio de Estabilidad Preliminar.



**Figura N°3:** Incubación de muestras del Gel Capilar Cosmético a  $40 \pm 2$  °C para Estudio de Estabilidad Acelerada.



**Figura N°4:** Incubación de muestras del Gel Capilar Cosmético a temperatura ambiente ( $25 \pm 6 \text{ }^\circ\text{C}$ ) para Estudio de Estabilidad a Largo Plazo.



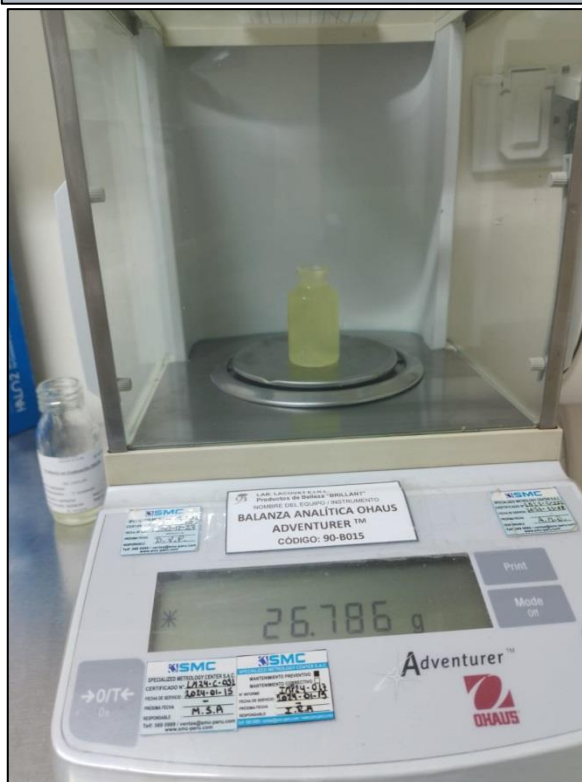
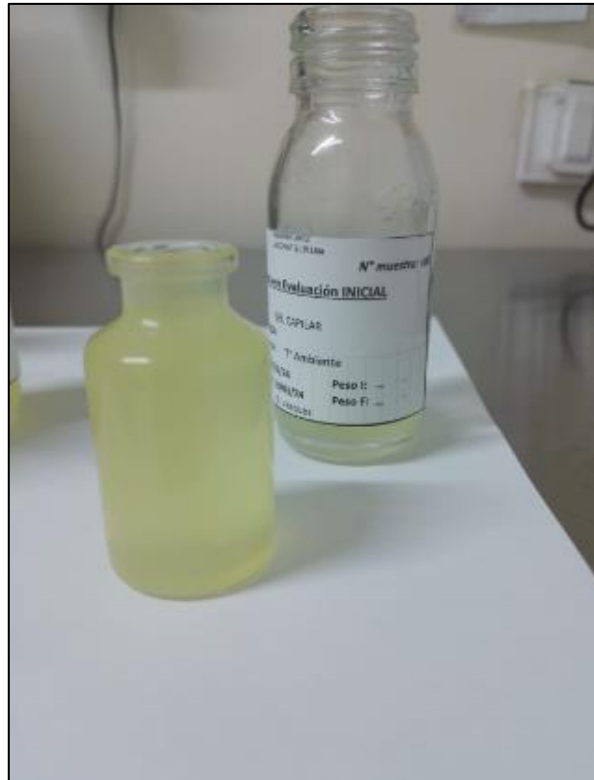
**Figura N°5:** Prueba fisicoquímica: Características organolépticas del Gel Capilar Cosmético (Muestras: x60, y60, z60).



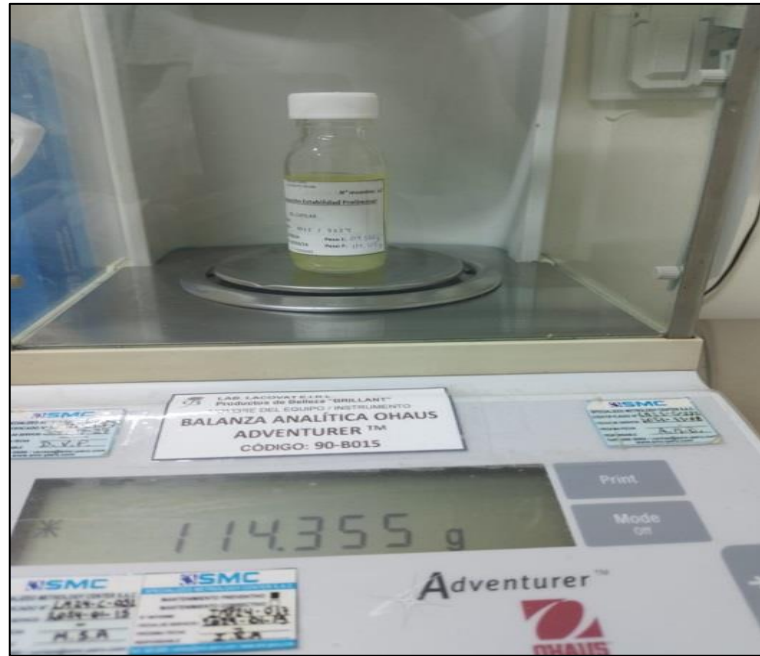
**Figura N°6:** Prueba fisicoquímica: Medición del pH del Gel Capilar Cosmético (Muestra “A28”).



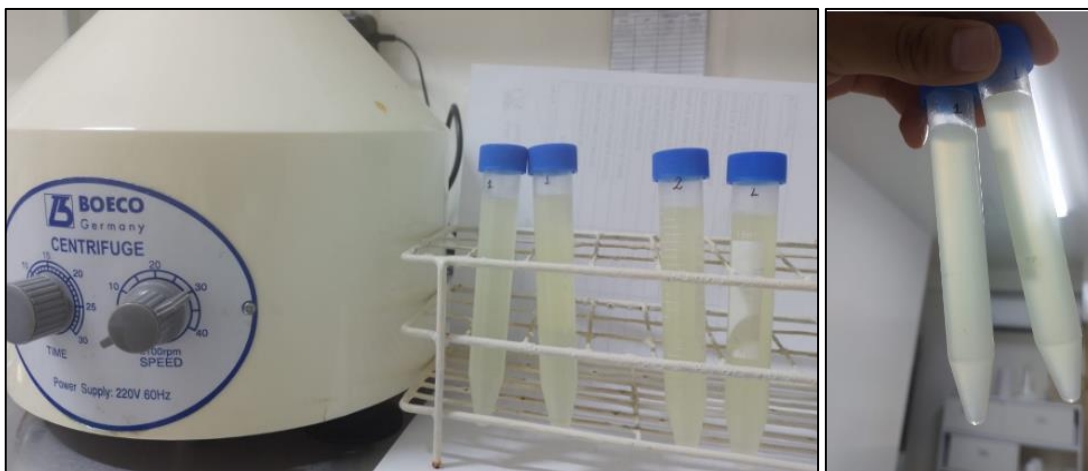
**Figura N°7:** Prueba fisicoquímica: Medición de la viscosidad del Gel Capilar Cosmético (Muestra: X180).



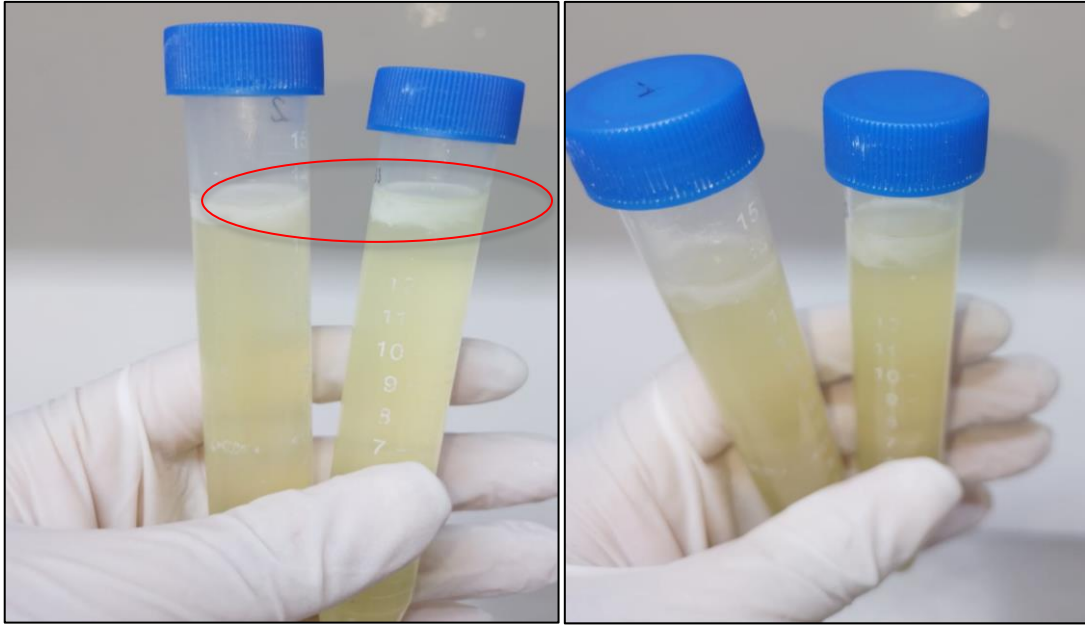
**Figura N°8:** Prueba fisicoquímica: Medición de la densidad del Gel Capilar Cosmético por el método del picnómetro (Muestra: a0).



**Figura N°9:** Prueba fisicoquímica: Medición de la variación del peso del Gel Capilar Cosmético (Muestra “a2”).



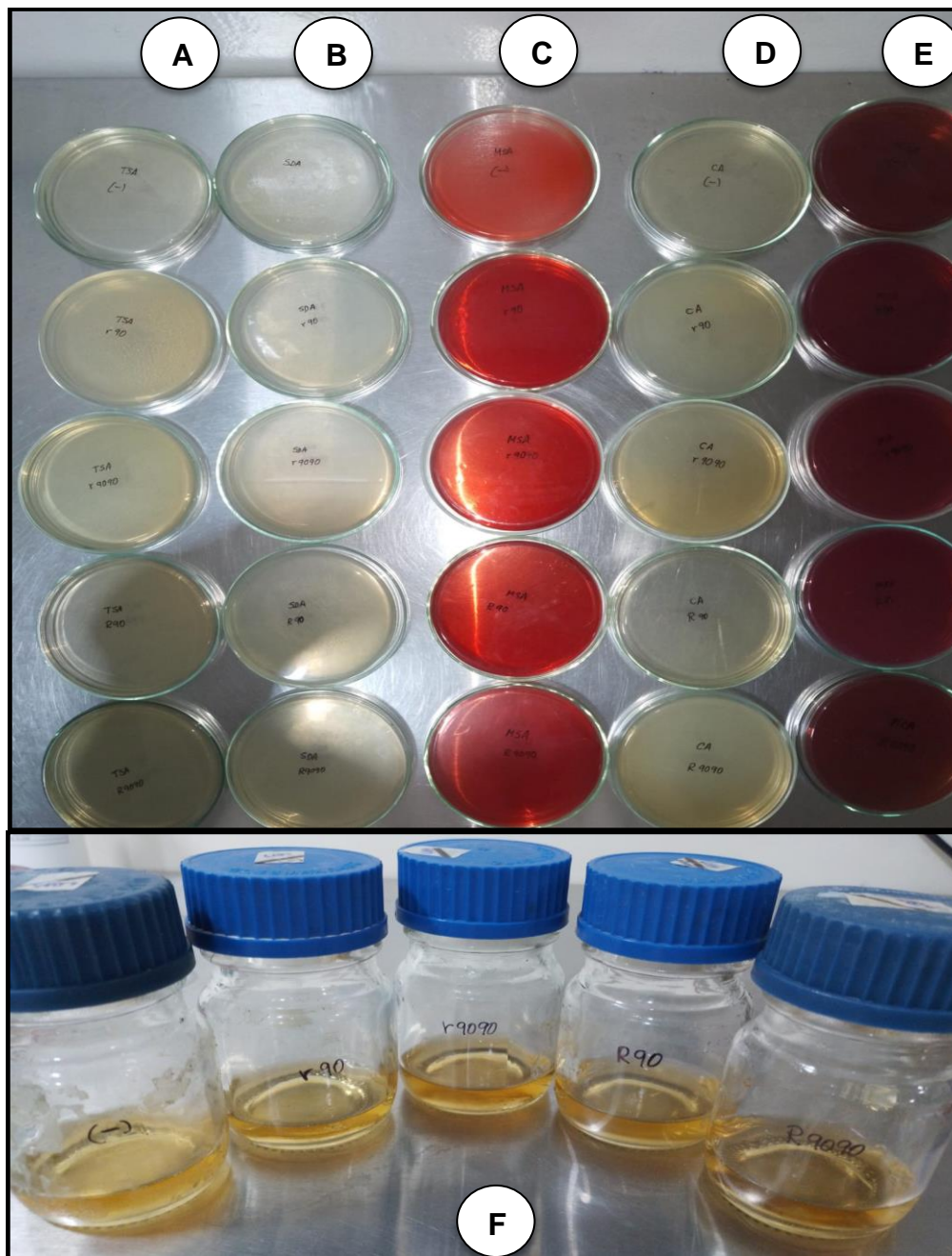
**Figura N°10:** Prueba fisicoquímica: Centrifugación del Gel Capilar Cosmético (Muestras: X180, Y180, Z180).



**Figura N°11:** Prueba fisicoquímica: Centrifugación del Gel Capilar Cosmético (Muestra: b28). Fases heterogéneas – Formación de Nata en la superficie en las muestras evaluadas el día 28 en la Prueba de Estabilidad Preliminar.

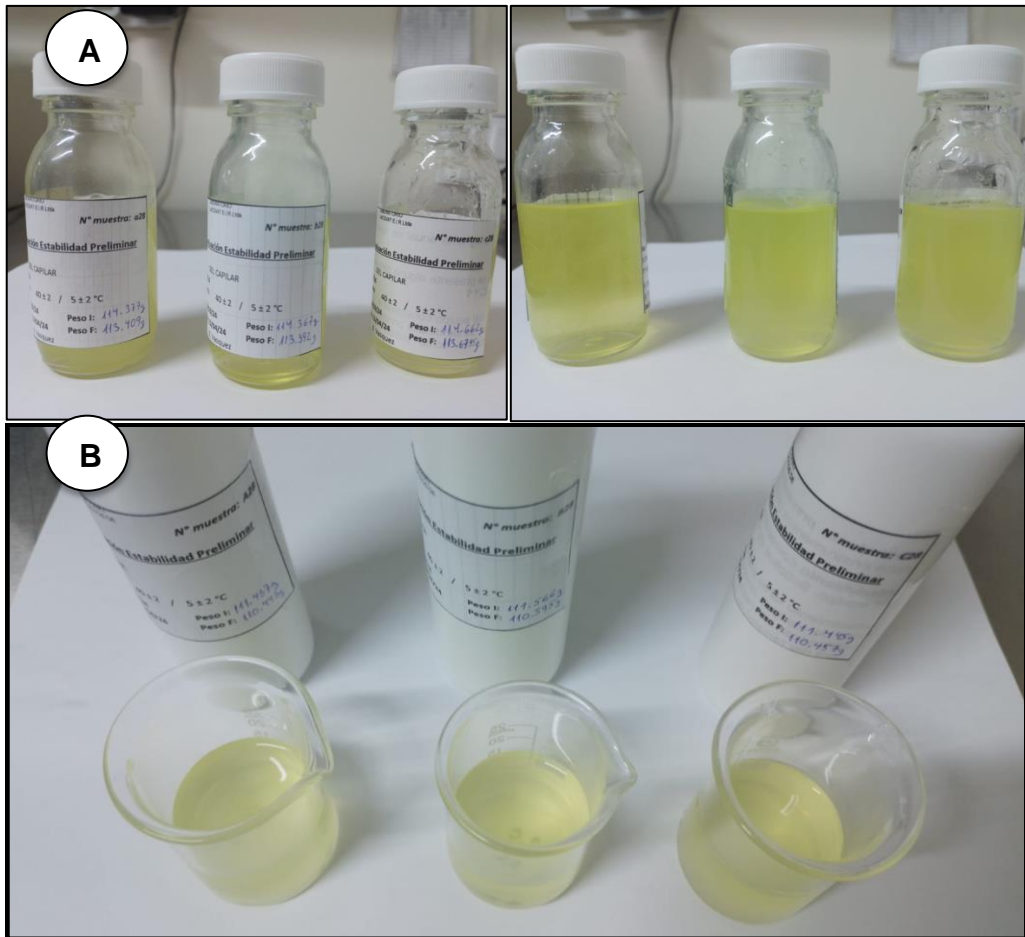


**Figura N°12:** Placas en incubación a 30 – 35 °C para la Cuenta bacteriana aerobia total y prueba de ausencia de patógenos (A) y a 20 – 25 °C para el recuento combinado de hongos (B) del Gel Capilar Cosmético.

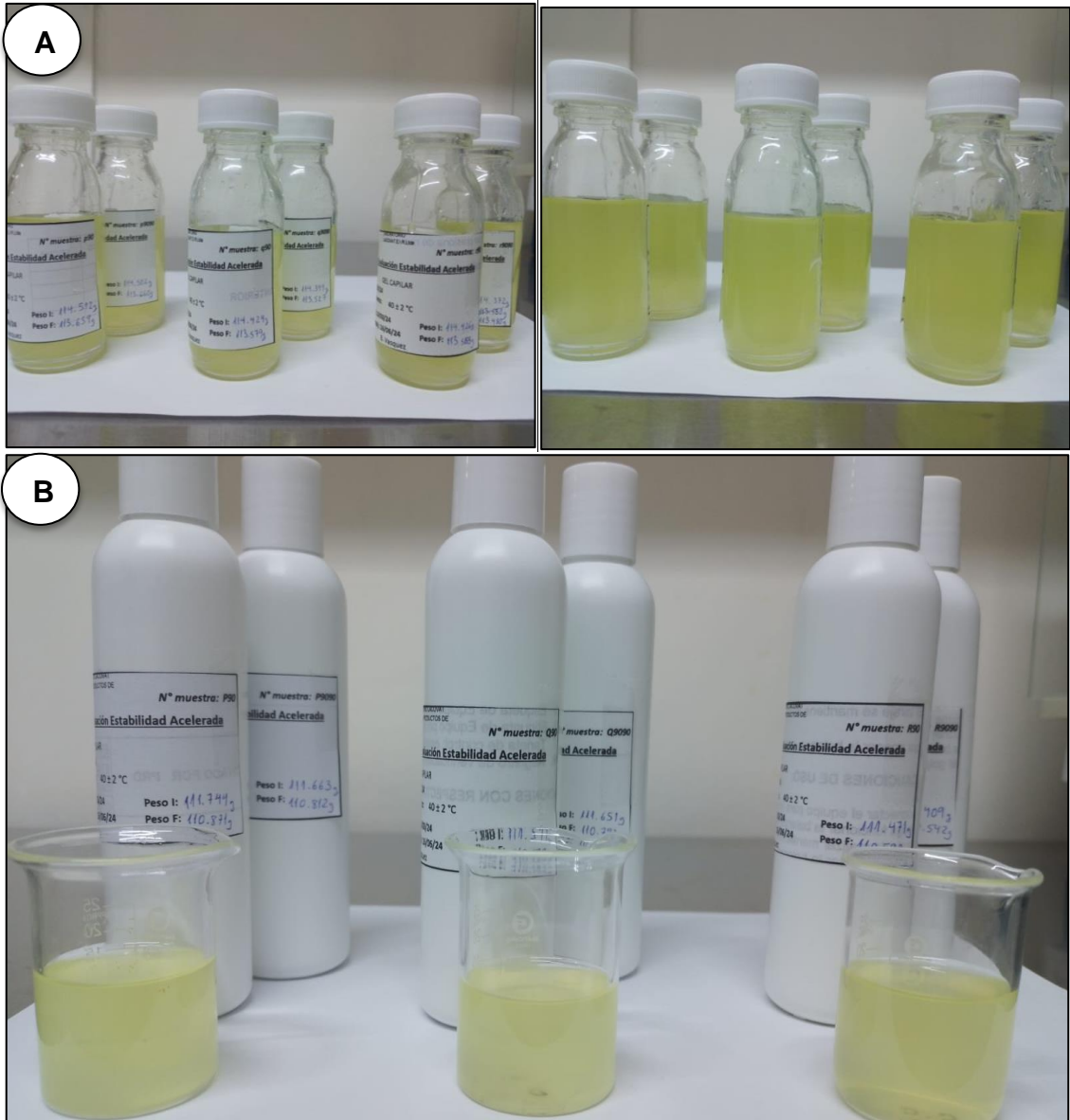


**Figura N°13:** Análisis microbiológico del Gel Capilar Cosmético (Muestras: r90, R9090 y control negativo):

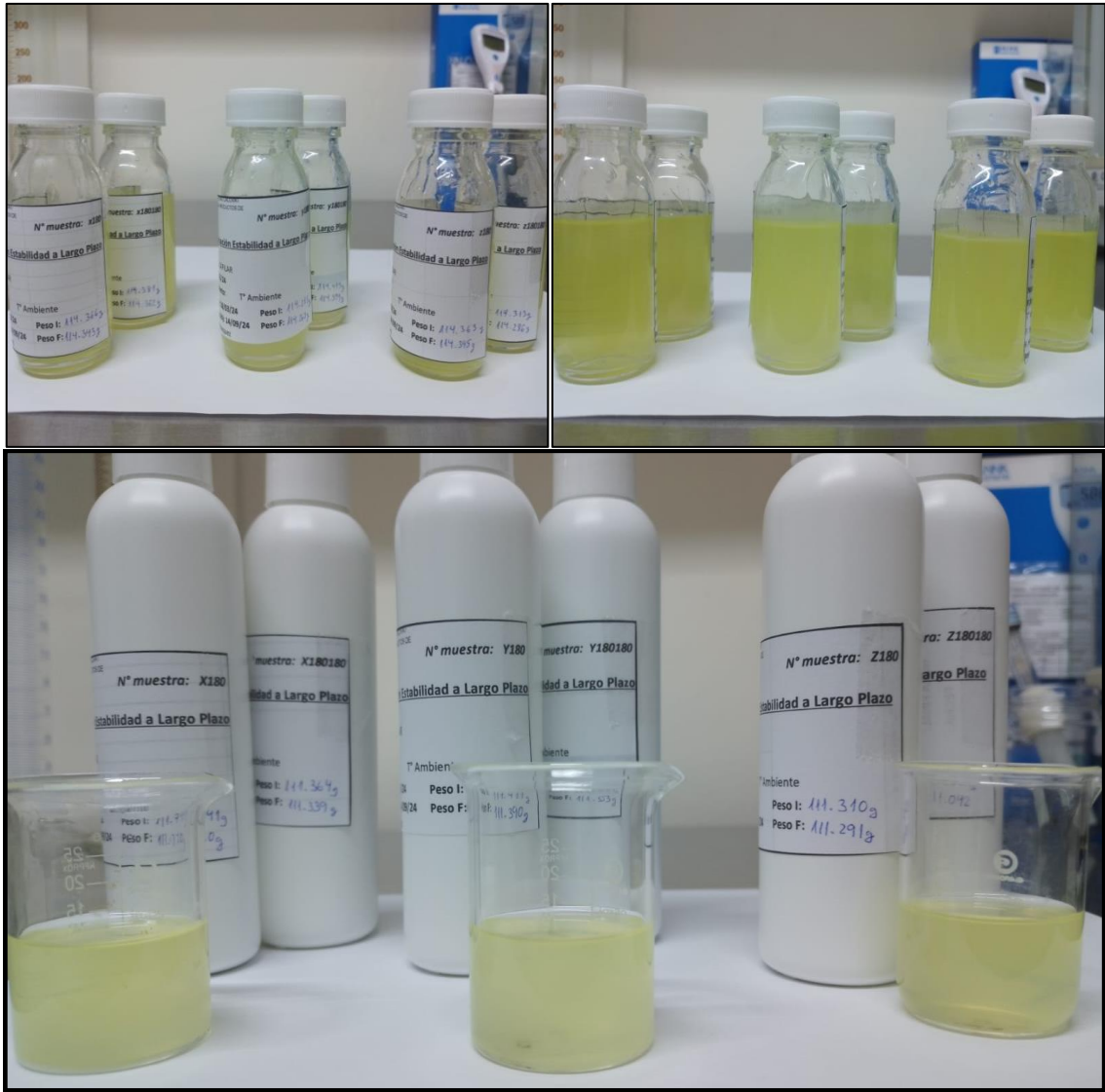
- (A) Placas de para la Cuenta Bacteriana Aerobios Total en Agar Tripticasa de Soya.
- (B) Placas de Recuento Combinado de Hongos en Agar Sabouraud Dextrosa.
- (C) Placas de Agar MacConkey para determinación de patógenos (*E. coli*).
- (D) Placas del Agar Manitol Salado para determinación de patógenos (*S. aureus*).
- (E) Placa de Agar Cetrimide para determinación de patógenos (*P. aeruginosa*).
- (F) Frascos incubados con caldo Lethen Broth Base Modified.



**Figura N°14:** Imagen del Gel Capilar Cosmético en el día 28 de la evaluación de la Prueba de Estabilidad Preliminar en frascos de vidrio (*Muestras: a28, b28, c28*) (A) y en envases de PEMD (*Muestras: A28, B28, C28*) (B).



**Figura N°15:** Imagen del Gel Capilar Cosmético en el día 90 de la evaluación de la Prueba de Estabilidad Acelerada en frascos de vidrio (*Muestras: p90, p9090, q90, q9090, r90, r9090*) (A) y en envases de PEMD (*Muestras: P90, P9090, Q90, Q9090, R90, R9090*) (B).



**Figura N°16:** Imagen del Gel Capilar Cosmético en el día 90 de la evaluación de la Prueba de Estabilidad Acelerada en frascos de vidrio (*Muestras: x180, x180180, y180, y180180, z180, z180180*) (A) y en envases de PEMD (*Muestras: X180, X180180, Y180, Y180180, Z180, Z180180*) (B).

## ANEXO 4: Lista de tablas

---

Tabla 1: Estudio de estabilidad preliminar: diseño del estudio y condiciones de temperatura. ....	5
Tabla 2: Estudio de estabilidad acelerada: diseño y condiciones de temperatura. ....	6
Tabla 3: Estudio de estabilidad a largo plazo: diseño y condiciones de temperatura.....	6
Tabla 4: Clasificación de los productos cosméticos según su forma cosmética establecida por La Comunidad Andina (7).....	11
Tabla 5: Factores que alteran la estabilidad de un producto y sus efectos (2).....	14
Tabla 6: Valores generalmente aplicados para pruebas de estabilidad preliminar. ....	16
Tabla 7: Condiciones generalmente usadas para el desarrollo de la estabilidad acelerada.....	17
Tabla 8: Parámetros a evaluar según el tipo de material de envase.....	19
Tabla 9: Resolución de microbiología para productos cosméticos 1482 del 2012 de la Comunidad Andina (4). ....	21
Tabla 10: Condiciones y límites que exenta a la muestra de análisis microbiológicos (4) .....	22
Tabla 11: Materiales .....	24
Tabla 12: Reactivos .....	24
Tabla 13: Equipos / Instrumentos .....	25
Tabla 14: Número de muestras requeridas en envase de vidrio y PEMD por lote. ....	26
Tabla 15: Plan de evaluación de los análisis a las muestras codificadas según las pruebas de estabilidad.....	27
Tabla 16: Tipo de spindle a utilizar dependiendo la magnitud de la viscosidad de la muestra. ....	30
Tabla 17: Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.....	33
Tabla 18: Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD. ....	34
Tabla 19: Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.....	34
Tabla 20: Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD. ....	35

Tabla 21: Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.....	35
Tabla 22: Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD. ....	36
Tabla 23: Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad preliminar- .....	36
Tabla 24: Resultados de análisis de densidad durante el estudio de Estabilidad Preliminar- Material de envase de PEMD.....	37
Tabla 25: Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.....	37
Tabla 26: Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD. ....	38
Tabla 27: Resultados de análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad preliminar por material de envase. ....	39
Tabla 28: Resultados del análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de vidrio.....	40
Tabla 29: Resultados del análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad preliminar- Material de envase de PEMD. ....	41
Tabla 30: Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio. ....	42
Tabla 31: Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD.....	43
Tabla 32: Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio.....	44
Tabla 33: Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD. ....	45
Tabla 34: Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio. ....	46
Tabla 35: Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD.....	47
Tabla 36: Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio.....	48

Tabla 37: Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD. ....	49
Tabla 38: Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de vidrio. ....	50
Tabla 39: Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad acelerada- Material de envase de PEMD.....	51
Tabla 40: Resultados de análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad acelerada por material de envase. ....	52
Tabla 41: Resultados de análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad acelerada por material de envase. ....	53
Tabla 42: Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio.....	54
Tabla 43: Resultados del análisis organoléptico durante el estudio de estabilidad a largo plazo - Material de envase de PEMD. ....	55
Tabla 44: Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio.....	56
Tabla 45: Resultados de análisis de pH durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de PEMD. ....	56
Tabla 46: Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio.....	57
Tabla 47: Resultados de análisis de viscosidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de PEMD. ....	57
Tabla 48: Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio.....	58
Tabla 49: Resultados de análisis de densidad durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de PEMD. ....	58
Tabla 50: Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de vidrio. ....	59
Tabla 51: Resultados de análisis de variación de peso durante el estudio de estabilidad a largo plazo- Material de envase de PEMD.....	59
Tabla 52: Resultados de análisis de centrifugación durante el estudio de estabilidad a largo plazo por material de envase. ....	60

Tabla 53: Resultados de análisis microbiológico durante el estudio de estabilidad a largo plazo por material de envase. ....	61
Tabla 54: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad preliminar para el Gel Capilar. ....	62
Tabla 55: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad Preliminar para el Gel Capilar. ....	62
Tabla 56: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad preliminar para el Gel Capilar. ....	63
Tabla 57: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad Preliminar para el Gel Capilar. ....	63
Tabla 58: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad preliminar para el Gel Capilar. ....	64
Tabla 59: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad Preliminar para el Gel Capilar. ....	64
Tabla 60: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad Preliminar para el Gel Capilar. ....	65
Tabla 61: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad preliminar para el Gel Capilar. ....	65
Tabla 62: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar. ....	66
Tabla 63: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar. ....	66
Tabla 64: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar. ....	67
Tabla 65: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar. ....	67
Tabla 66: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar. ....	68

Tabla 67: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.	68
Tabla 68: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar. ....	69
Tabla 69: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad Acelerada para el Gel Capilar.....	69
Tabla 70: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.....	70
Tabla 71: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría pH de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar. ....	70
Tabla 72: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.....	71
Tabla 73: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VISCOSIDAD de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar. ....	71
Tabla 74: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar. ....	72
Tabla 75: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría DENSIDAD de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar. ....	72
Tabla 76: Análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar. ....	73
Tabla 77: Interpretación de resultados del análisis de Medias ANOVA de múltiples factores en la categoría VARIACIÓN DE PESO de Estabilidad a Largo Plazo para el Gel Capilar.....	73

## ANEXO 5: Lista de figuras

---

Figura N°1: Muestras de los tres lotes fabricados del Gel Capilar cosmético en frascos de vidrio en el día 0, frontal y reverso.....	87
Figura N°2: Incubación de muestras del Gel Capilar Cosmético a $5 \pm 2$ °C (A) y a $40 \pm 2$ °C (B) para Estudio de Estabilidad Preliminar.....	88
Figura N°3: Incubación de muestras del Gel Capilar Cosmético a $40 \pm 2$ °C para Estudio de Estabilidad Acelerada.....	88
Figura N°4: Incubación de muestras del Gel Capilar Cosmético a temperatura ambiente ( $25 \pm 6$ °C) para Estudio de Estabilidad a Largo Plazo.....	89
Figura N°5: Prueba fisicoquímica: Características organolépticas del Gel Capilar Cosmético (Muestras: x60, y60, z60).....	89
Figura N°6: Prueba fisicoquímica: Medición del pH del Gel Capilar Cosmético (Muestra “A28”).....	90
Figura N°7: Prueba fisicoquímica: Medición de la viscosidad del Gel Capilar Cosmético (Muestra: X180).....	90
Figura N°8: Prueba fisicoquímica: Medición de la densidad del Gel Capilar Cosmético por el método del picnómetro (Muestra: a0).....	91
Figura N°9: Prueba fisicoquímica: Medición de la variación del peso del Gel Capilar Cosmético (Muestra “a2”).....	92
Figura N°10: Prueba fisicoquímica: Centrifugación del Gel Capilar Cosmético (Muestras: X180, Y180, Z180).....	92
Figura N°11: Prueba fisicoquímica: Centrifugación del Gel Capilar Cosmético (Muestra: b28). Fases heterogéneas – Formación de Nata en la superficie en las muestras evaluadas el día 28 en la Prueba de Estabilidad Preliminar.....	93
Figura N°12: Placas en incubación a $30 - 35$ °C para la Cuenta bacteriana aerobia total y prueba de ausencia de patógenos (A) y a $20 - 25$ °C para el recuento combinado de hongos (B) del Gel Capilar Cosmético.....	93
Figura N°13: Análisis microbiológico del Gel Capilar Cosmético (Muestras: r90, R9090 y control negativo):.....	94
Figura N°14: Imagen del Gel Capilar Cosmético en el día 28 de la evaluación de la Prueba de Estabilidad Preliminar en frascos de vidrio (Muestras: a28, b28, c28) (A) y en envases de PEMD (Muestras: A28, B28, C28) (B).....	95

Figura N°15: Imagen del Gel Capilar Cosmético en el día 90 de la evaluación de la Prueba de Estabilidad Acelerada en frascos de vidrio (Muestras: p90, p9090, q90, q9090, r90, r9090) (A) y en envases de PEMD (Muestras: P90, P9090, Q90, Q9090, R90, R9090) (B). ..... 96

Figura N°16: Imagen del Gel Capilar Cosmético en el día 90 de la evaluación de la Prueba de Estabilidad Acelerada en frascos de vidrio (Muestras: x180, x180180, y180, y180180, z180, z180180) (A) y en envases de PEMD (Muestras: X180, X180180, Y180, Y180180, Z180, Z180180) (B). ..... 97

## **ANEXO 6: Términos y abreviaturas**

---

**C:** Cumple

**NC:** No Cumple

**H:** Homogénea

**Ht:** Heterogénea

**UFC:** Unidades Formadoras de Colonia

**TSA:** Agar Tripticasa Soja

**SDA:** Agar Dextrosa Sabouraud

**MCA:** Agar MacConkey

**MSA:** Agar Manitol Salado

**CA:** Agar Cetrimide

**LBM:** Lethen Broth Modified