

EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE PRODUCTOS COSMÉTICOS: NECESIDAD Y PROCEDIMIENTO

La evaluación de la estabilidad de un producto cosmético en las condiciones de almacenamiento razonablemente previsibles es un requisito esencial para asegurar la seguridad del mismo [1]. El artículo 10 de la versión refundida del Reglamento (CE) 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo indica que, antes de la introducción de un producto cosmético en el mercado, la persona responsable velará por que se elabore un informe sobre la seguridad del producto cosmético en el que se incluyen datos sobre la estabilidad del producto cosmético.



MIGUEL ÁNGEL CAMPANERO

CEO de A3Z Advanced

El Reglamento especifica así mismo que la indicación de la fecha de duración mínima no será obligatoria para aquellos productos cosméticos en los que esta exceda de treinta meses. Para estos productos cosméticos, se indicará el plazo después de la apertura durante el cual el producto es seguro y puede utilizarse sin daño alguno para el consumidor.

El plazo de validez, además de ser una condición legal, es un requisito técnico de calidad, pues un producto inestable desde el punto de vista físico-químico, microbiológico o toxicológico. Por otro lado, de la pérdida de eficacia podrá también causar algún daño y comprometer la confiabilidad del consumidor.

La estabilidad de un producto cosmético se define como la capacidad de un producto cosmético para conservar sus propiedades químicas, físicas y microbiológicas dentro de límites

especificados, a lo largo de su tiempo de vida útil y durante el uso del producto. Es un concepto claramente definido. No obstante, su aplicación práctica en cada caso resulta problemática y a veces controvertida. Al respecto, las cuestiones que con más frecuencia nos plantean desde el sector son:

- ¿Qué parámetro físico o químico, interesa o debemos monitorizar para determinar la fecha de caducidad?
- ¿A qué condiciones de temperatura debemos someter a nuestro producto?
- ¿Qué diseño de estudio de estabilidad es el más adecuado para definir la fecha de caducidad?

En este artículo vamos a tratar de dar respuesta a estas cuestiones.

La estabilidad de los productos cosméticos depende, por una parte, de factores ambientales como la temperatura, la humedad y la luz ambiente, y por otra parte, de factores relacionados con el producto, como son las propiedades químicas y físicas de la sustancia activa y de los excipientes, el tipo de formulación

y su composición, el proceso de fabricación, la naturaleza del sistema de cierre del envase y las propiedades de los materiales de envase.

La estabilidad de los productos cosméticos se evalúa en estudios a tiempo real. Para ello se realizan experimentos relacionados con las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un producto cosmético, durante y más allá del tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos. Las condiciones de almacenamiento recomendadas por los fabricantes sobre la base de los estudios de estabilidad deben garantizar el mantenimiento de la calidad, la inocuidad y la eficacia a lo largo del tiempo de conservación del producto.

Los estudios de estabilidad son considerados un procedimiento predictivo, ya que se basan en datos obtenidos de productos almacenados en condiciones que buscan acelerar alteraciones pasibles de suceder en las condiciones de mercado. Se trata, en definitiva, de estudios de estabilidad en tiempo real (a largo plazo). Su objetivo

es determinar la fecha de caducidad que se inscribe en el recipiente individual de un producto cosmético y que precisa el momento hasta el que es de esperar que el producto se ajuste a sus especificaciones, siempre y cuando se haya almacenado correctamente. Se establece para cada lote agregando el tiempo de conservación a la fecha de fabricación.

La estabilidad real de la forma cosmética depende en gran medida de la formulación y del sistema de cierre del envase seleccionado por el fabricante. Consecuentemente, en la etapa de desarrollo tecnológico del producto se debe conceder alta prioridad a los aspectos de la estabilidad, por ejemplo, la selección de los excipientes, la determinación de su nivel y el desarrollo del proceso. También deberá investigarse la posible interacción del producto cosmético con el material del envase con el que será distribuido, transportado y almacenado a lo largo del tiempo de conservación.

El objeto de este trabajo es presentar un abordaje racional y recomendaciones para la evaluación de la estabilidad de productos cosméticos.

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

El primer aspecto a tener en cuenta al realizar un test de estabilidad es que los ensayos deben ser llevados a cabo bajo condiciones que permitan proporcionar informaciones sobre la estabilidad del producto cosmético en el menor tiempo posible. Para ello, las muestras deben ser almacenadas en condiciones que aceleren la degradación de la formulación cosmética. No obstante, se debe tener en cuenta que estas condiciones no deben ser tan extremas que, en vez de acelerar el envejecimiento, provoquen alteraciones que no ocurrirían en

el mercado durante el periodo de validez del producto cosmético.

Un segundo aspecto a tener en cuenta es cuando realizar los ensayos de estabilidad. Es evidente que la estabilidad debe ser evaluada durante el desarrollo de nuevas formulaciones y la producción de lotes piloto. No obstante, también debe ser evaluada:

1. Cuando ocurran cambios significativos en el proceso de fabricación.
2. Cuando existan cambios significativos en las materias primas del producto.
3. Cuando ocurra un cambio significativo en el material de acondicionamiento.

El tercer e importante aspecto a considerar son las características de la Zona Climática donde los productos serán producidos y/o comercializados, así como las condiciones de transporte a las cuales serán sometidos. A este respecto, se distinguen las cuatro zonas climáticas siguientes:

1. Zona I: templada.
2. Zona II: sub tropical, posiblemente con humedad elevada.
3. Zona III: cálida/seca.
4. Zona IV: cálida/húmeda.

La zona climática en la que se va a comercializar el producto cosmético condiciona la temperatura fijada para realizar los estudios de estabilidad. Cuando el objetivo son países con ciertas regiones situadas en las zonas III o IV, y también cuando se pretende comercializar en todo el mundo, se recomienda incluir las condiciones correspondientes a la zona climática IV en el diseño del estudio de estabilidad.

El cuarto aspecto son las variables a evaluar en los estudios de estabilidad. Las condiciones más comunes son: temperatura (ambiente, elevada, baja), exposición

a la luz y ciclos de congelación y descongelación.

El último aspecto son los parámetros a ser evaluados en los estudios de estabilidad. Su selección debe realizarse teniendo en cuenta las características del producto cosmético en estudio y de los ingredientes utilizados en la formulación definidos por el formulador. De manera general, se evalúan:

1. Parámetros organolépticos: aspecto, color, olor y sabor, cuando sea aplicable.
2. Parámetros físico-químicos: valor de pH, viscosidad, densidad y, en algunos casos, debe realizarse un análisis cuantitativo de ciertos ingredientes de la formulación.
3. Parámetros Microbiológicos: conteo microbiano y prueba de desafío del sistema conservante (Challenge Test).

FACTORES QUE INFLUENCIAN LA ESTABILIDAD

Cada componente de la formulación puede afectar a la estabilidad de un producto cosmético, el proceso de fabricación al material de acondicionamiento y las condiciones ambientales y de transporte también pueden afectar a la estabilidad del producto.

Los factores que influyen la estabilidad de una formulación cosmética pueden ser clasificados en extrínsecos o intrínsecos.

1. Extrínsecos: son los factores externos a los cuales el producto está expuesto. Por ejemplo:
 - a. Envejecimiento del producto: altera las características organolépticas, físico-químicas, microbiológicas y toxicológicas.
 - b. Temperatura: cuando es elevada acelera reacciones físico-químicas y químicas, ocasionando

alteraciones en la actividad de componentes, viscosidad, aspecto, color y olor del producto. Por el contrario, bajas temperaturas producen alteraciones físicas como turbiedad, precipitación, cristalización.

- c. Luz y Oxígeno: la luz ultravioleta, conjuntamente con el oxígeno, origina la formación de radicales libres y desencadena reacciones de óxido-reducción.
 - d. Humedad en formas cosméticas sólidas
 - e. Material de acondicionamiento
 - f. Microorganismos: emulsiones, geles, suspensiones o soluciones son por su contenido en agua los productos cosméticos más susceptibles a la contaminación.
 - g. Vibración: puede afectar la estabilidad de las formulaciones durante el transporte, ocasionando separación de fases de emulsiones, compactación de suspensiones o alteración de la viscosidad, entre otros.
2. Intrínsecos: son factores relacionados con la propia naturaleza de las formulaciones y, sobre todo, con la interacción de sus ingredientes entre sí y/o con el material de acondicionamiento. Dan como resultado incompatibilidades de naturaleza física o química (pH, reacciones de óxido-reducción y de hidrólisis, interacciones físico-químicas...) que pueden, o no, ser visualizadas por el consumidor.

¿CUÁNDO SE RECOMIENDA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD?

La determinación de la fecha de duración mínima es un requisito legal esencial a cumplimentar previamente a la comercialización de un producto cosmético. Sin embargo, durante esta etapa, se pueden

presentar algunas de las siguientes situaciones, en base a las cuales es recomendable efectuar de nuevo un estudio de estabilidad para confirmar que no afectó a la fecha de duración mínima inicialmente asignada:

- Modificación cualitativa o cuantitativa de la formulación del producto.
- Modificación parcial o total del proceso de manufactura.
- Ampliación o modificación del tamaño del lote estándar.
- Cambio de instalación de fabricación, siempre y cuando dicha modificación implique nuevas condiciones en las que se realizó el estudio ya existente.
- Cambio de proveedores de materias primas, siempre y cuando esto implique modificar las especificaciones de las materias primas.
- Cambio de proveedores de material de envase, siempre y cuando esto implique novedades en las especificaciones del material de envase.
- Modificación del envase en cuanto a sus características y especificaciones.
- Reprocesamiento parcial o total de un lote, siempre y cuando este haya sido parte de un estudio de estabilidad
- Las otras que, a criterio del fabricante, puedan afectar significativamente la calidad del producto.

DISEÑO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

ESTABILIDAD PRELIMINAR

Este estudio tiene como objetivo orientar al fabricante en el proceso de preformulación, no determinar la fecha de duración mínima. Emplea condiciones extremas de temperatura con el fin de acelerar posibles reacciones entre sus componentes, buscando posibles señales de inestabilidad. La duración del estudio es generalmente de 28 días. Las muestras son sometidas a calentamiento en estufas, a enfriamiento en refrigeradores y a ciclos alternados de enfriamiento y calentamiento. La tabla 1 recoge las condiciones recomendadas para realizar un estudio de estabilidad preliminar.

ESTABILIDAD FORZADA

Este estudio es predictivo y tiene como objetivo proporcionar datos para prever la estabilidad del producto, la fecha de duración mínima y la compatibilidad de la formulación con el material de acondicionamiento. Generalmente tiene una duración de 90 días que puede ser extendido a seis meses o hasta un año, dependiendo del tipo de producto. Las muestras son sometidas a calentamiento en estufas,

ENSAYO	CICLO	Temperatura (°C)					Intervalo de tiempo (h)	Nº de ciclos
		-10±2	5±2	37±2	40±2	45±2		
1	Calentamiento				X		24	14
	Enfriamiento		X				24	
2	Calentamiento					X	24	12
	Enfriamiento	X					24	
3	Calentamiento						X	24
	Enfriamiento	X					24	12

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

Tiempo toma de muestra (días)	Temperatura (°C)						Radiación luminosa
	-10±2	5±2	37±2	40±2	45±2	50±2	
0	X	X	X	X	X	X	X
1	X	X	X	X	X	X	X
7	X	X	X	X	X	X	X
15	X	X	X	X	X	X	X
30	X	X	X	X	X	X	X
60	X	X	X	X	X	X	X
90	X	X	X	X	X	X	X

Tabla 2 Estudio de estabilidad acelerado: diseño del estudio y condiciones de temperatura.

enfriamiento en refrigeradores, exposición a la radiación luminosa y al ambiente y a ciclos alternados de enfriamiento y calentamiento. La tabla 2 recoge las condiciones recomendadas para realizar un estudio de estabilidad forzada.

En lo que respecta a la realización del estudio de exposición a la radiación luminosa, la fuente de iluminación puede ser la luz solar captada a través de vitrinas especiales para ese fin o focos que presenten espectro de emisión semejante al del Sol, como los focos de xenón. También pueden utilizarse fuentes de luz ultravioleta.

ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

También conocida como Estabilidad de Larga Duración o Prueba de Anaquel, tiene como objetivo validar los límites de estabilidad del producto y comprobar el plazo de validez estimado en la prueba de estabilidad acelerada. Es un estudio realizado en el periodo de tiempo equivalente al plazo de validez estimado durante los estudios de estabilidad relacionados anteriormente en condiciones normales de almacenamiento. La tabla 3 recoge las

condiciones recomendadas para realizar un estudio de estabilidad forzada.

De forma paralela a la realización de estudios de estabilidad a largo plazo, es necesario evaluar la compatibilidad con el material de acondicionamiento. Estabilidad y compatibilidad son conceptos distintos pero a su vez complementarios, por lo que es conveniente

Tiempo toma de muestra (meses)	Temperatura en zona climática (°C)
	-10±2
0	X
3	X
6	X
12	X
24	X
30	X
48	X
	X
t	X

Tabla 3 Estudio de estabilidad a largo plazo: diseño del estudio y condiciones de temperatura.

tenerlo en cuenta a la hora de diseñar los estudios de estabilidad. Las condiciones ambientales y la periodicidad de los análisis de los estudios de compatibilidad pueden ser las mismas que las mencionadas en los estudios de estabilidad para la formulación. En este caso es necesario monitorizar fenómenos de absorción, migración, corrosión y otros que comprometan la integridad del envase. A modo de ejemplo, cuando es polipropileno (PP), polietileno de alta densidad (PEAD), polietileno de baja densidad (PEBD), polietileno tereftalato (PET), poliestireno (PS) y policloreto de vinil (PVC), es conveniente evaluar:

- Alteraciones en la formulación (aspecto, color, olor, entre otros).
- Aspecto y funcionalidad del embalaje.
- Interacción y migración de componentes entre embalaje y producto.
- Porosidad al vapor de agua.
- Transmisión de la luz.
- Termosellado (cuando sea aplicable).
- Deformaciones (colapsar o encorvar).

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Debido a la naturaleza de las formulaciones de los productos cosméticos, compuestos por un elevado número de componentes, se acepta como regla general la imposibilidad de elegir un ingrediente aislado del resto de la formulación como marcador de la estabilidad.

Así, se hace difícil la aplicación de la relación entre constante cinética, temperatura y una correlación directa de estas variables con el plazo de validez estimado. Por lo tanto, el plazo de validez debe ser calculado por medio de la Prueba de Anaquel.

Los criterios a considerar para evaluar la estabilidad de formulaciones cosméticas son los siguientes:

1. Aspecto: el producto debe mantenerse íntegro durante toda la prueba, manteniendo su aspecto y uniformidad inicial en todas las condiciones excepto en temperaturas elevadas, congelador o ciclos en los que pequeñas alteraciones son aceptables.
2. Viscosidad.
3. Compatibilidad con el material de acondicionamiento: se debe considerar la integridad del embalaje y de la formulación, evaluándose el peso, el lacrado y la funcionalidad.
4. Valoración de contenido de ingredientes activos.

En lo que respecta a este último punto, la determinación cuantitativa de marcadores analíticos en cada lote específico de producto puede ser una estrategia relevante. Los marcadores analíticos son ingredientes o grupos de ingredientes monitorizados en un estudio de estabilidad con fines analíticos, independientemente de cualquier actividad que se pueda conocer que poseen. La evaluación de marcadores analíticos mediante técnicas analíticas selectivas y específicas, tales como la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) o la cromatografía de gases (GC), a lo largo del tiempo, es una herramienta muy útil para determinar su perfil de estabilidad.

Las especificaciones o límites de aceptación para el ensayo de viscosidad y los ensayos de valoración de contenido de ingrediente(s) activo(s) deben ser definidos por el formulador, considerando los parámetros de calidad de la materia prima y el proceso de fabricación del producto.

Es deseable que se establezcan dos especificaciones: una denominada 'Especificación de Liberación', a ser adoptada en el momento de la fabricación,

y otra denominada 'Especificación de Shelf life', según la cual el producto es caracterizado durante su vida útil con el objetivo de preservar el plazo de validez proyectado para un producto cosmético. Durante el tiempo de almacenamiento del producto de mercado, sus especificaciones podrán variar, especialmente para aquellos parámetros en los que el producto es menos estable.

La presencia de agua y componentes orgánicos en la formulación favorece el crecimiento de microorganismos. En algunos casos, estos afectan a la estruc-

EVALUAR LA CAPACIDAD DE UN PRODUCTO COSMÉTICO DE MANTENER SUS ESPECIFICACIONES DENTRO DE LOS LÍMITES ESTABLECIDOS POR EL FABRICANTE O FORMULADOR ES ESENCIAL PARA ASEGURAR QUE UN PRODUCTO COSMÉTICO ES SEGURO

tura de los agentes conservantes influenciando en la estabilidad del producto. Los conservantes pueden ser desactivados total o parcialmente, dejando al producto sin la protección esperada. Por lo tanto, la realización de ensayos de eficacia como el Challenge Test es indispensable para determinar el tipo y la concentración eficaz mínima del conservante necesario, de tal forma que se garantice la protección satisfactoria del producto desde la fabricación hasta su utilización final por parte del consumidor.

El análisis estadístico es una de las herramientas utilizadas para interpretar los datos obtenidos durante los estudios de estabilidad, en relación a los diversos aspectos evaluados en sus diferentes etapas de realización. No obstante, a la hora de seleccionar el test estadístico hay que tener en cuenta la naturaleza

cualitativa o cuantitativa de los datos obtenidos. Las herramientas estadísticas más utilizadas son:

- Pruebas de Hipótesis: prueba t-Student evaluar el nivel de significación de la diferencia entre dos series de datos.
- Determinación de la capacidad de un resultado muestral como estimación del valor real: intervalo de confianza.
- Determinación de los límites de tolerancia de un parámetro: estimación de límites de tolerancia.
- Incorporación de informaciones previas en la previsión de eventos futuros: Teorema de Bayes.
- Evaluación de las relaciones entre dos o más variables a través de una ecuación para estimar un resultado: regresión lineal.

Para concluir, evaluar la capacidad de un producto cosmético de mantener sus especificaciones dentro de los límites establecidos por el fabricante o formulador durante el tiempo de vida útil y durante el uso del producto a lo largo del tiempo, es esencial para asegurar que un producto cosmético es seguro. Por tanto, es necesario diseñar y realizar adecuadamente estudios de estabilidad, así como elaborar guías que permitan a los fabricantes llevar a cabo los ensayos pertinentes con la eficacia exigida ◀◀

REFERENCIAS

- [1] Reglamento (CE) n.º 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 30 de noviembre de 2009, sobre los productos cosméticos (Texto pertinente a efectos del EEE).
- [2] ANVISA. Guía de Estabilidad de Productos Cosméticos, 2005.
- [3] Cosmetics Europe: Guidelines on stability testing of cosmetic products, 2004
- [4] ICH Q1AR Guideline – Stability Testing of New Drug Substances and Products – Step5, International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, FDA, 2001
- [5] ISO/TR 18811:2018. Cosmetics — Guidelines on the stability testing of cosmetic products