

# Evaluación de la estabilidad de un exfoliante facial ecológico con *Passiflora edulis*

## Evaluation of stability of an ecological facial scrub with *Passiflora edulis*

GORETTI C RODRÍGUEZ D<sup>A</sup>, MARÍA E VIEIRA V<sup>A</sup>, ISABEL C ANDUEZA G<sup>A,\*</sup>

### Resumen

Para garantizar la calidad de los productos cosméticos ecológicos durante su comercialización, se debe evaluar entre otros puntos, su estabilidad fisicoquímica. En la actualidad, la regulación venezolana no exige para su registro estos estudios, a diferencia de otros países; sin embargo, estos últimos no han tomado en cuenta para su evaluación, la humedad relativa ambiental como un factor a considerar en el proceso de degradación. El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un estudio de estabilidad para un exfoliante facial ecológico de parchita (*Passiflora edulis*), teniendo como base los aplicados en otros países y considerando la alta humedad presente en Venezuela. Tres lotes del producto fueron sometidos durante tres meses a condiciones de estabilidad natural ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $70\% \pm 5\%$  HR) y acelerada ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$ HR). Se evaluó por triplicado y a  $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ : la gravedad específica, pH, comportamiento reológico y la distribución del tamaño de las partículas. Los valores de gravedad específica no presentaron variaciones significativas durante el tiempo de estudio. El pH presentó valores dentro del rango natural de la piel (4,6 y 5,8), permitiendo mantener la funcionalidad del estrato córneo. La formulación mostró un comportamiento pseudoplástico el cual facilita la aplicación de la crema en el rostro. La distribución del tamaño de las partículas de la crema no presentó variaciones significativas durante el estudio. Es posible adaptar para el registro de productos cosméticos en Venezuela, las exigencias de la región, junto con las condiciones de alta humedad que se presentan en el país, garantizando que los cosméticos conserven, por un tiempo determinado, su identidad, apariencia y calidad fisicoquímica.

**Palabras clave:** estabilidad, cosmético, ecológico, Passifloraceae.

### Abstract

To guarantee the quality of ecological cosmetics while being commercialized, their physicochemical stability must be evaluated. Currently, Venezuelan regulations do not require these studies. Other countries that do, do not consider the environmental relative humidity as a deteriorating factor. The objective of this study was to evaluate the stability of a passion-fruit (*Passiflora edulis*) based ecological facial exfoliant. This research used the humidity and temperature studies performed in other countries as a guideline, and took into consideration the high levels of humidity present in Venezuela. Three batches of the product were subjected to conditions of natural stability ( $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  and  $70\% \pm 5\%$  RH) and accelerated stability ( $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  and  $75\% \pm 5\%$  RH), for a period of three months. The parameters were evaluated in triplicates at  $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ : specific gravity, pH, rheological behavior and particle size distribution. The values of specific gravity did not show significant differences during the evaluation. The pH showed statistically comparable values within the natural range of the skin (4.6

<sup>A</sup> Unidad de Formulación, Caracterización y Optimización. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

\* Correspondencia: isabel.andueza@hotmail.es; isabel.andueza@ucv.ve.

and 5.8). This would uphold the functionality of the stratum corneum. The formulation showed a pseudoplastic behavior that would facilitate the application of the cream on the face. The particle size distribution of the cream did not show any significant variations during the study. In order to register the cosmetic products in Venezuela, it is possible to adapt to the region environmental factors, as well as the high level of humidity existent in Venezuela. This would guarantee that the cosmetics would preserve their identity, appearance and physical-chemical qualities for a specific period of time.

**Key words:** stability, cosmetic, ecological, Passifloraceae.

## Introducción

El aumento de la contaminación ambiental y la presencia de ingredientes cosméticos como producto de desecho en el ecosistema, ha conducido a que diferentes industrias del área se orienten al desarrollo de ingredientes sustentables y a la formulación de productos ecológicos menos perjudiciales al medio ambiente, surgiendo en este contexto el concepto de cosmética verde, cuya propuesta es hacer uso de procesos que minimicen los peligros para la salud y el entorno, enfocándose en la mayor eficiencia de los recursos con el menor desperdicio (Velleda y col., 2012; Duber-Smith, 2013).

En el desarrollo de los productos cosméticos, se debe garantizar su estabilidad y duración en el tiempo, asegurando así la confianza del consumidor. La elaboración de formulaciones inestables puede representar grandes perjuicios para el fabricante, como la pérdida de lotes, devoluciones, mermas de mercados y hasta indemnizaciones por efectos indeseados, por todo ello, las empresas no deben pasar a un segundo plano la evaluación de la estabilidad de los productos desarrollados (Magalhães, 2013; Gasparelo y col., 2014).

La estabilidad de una formulación es la capacidad que esta presenta para conservar, dentro de ciertos parámetros específicos y por un tiempo determinado,

su identidad, apariencia, potencia, calidad fisicoquímica y pureza (ANVISA, 2005; Ortega, 2007).

El desarrollo de los estudios de estabilidad fisicoquímicos proporciona información sobre el comportamiento del producto en un intervalo de tiempo, cuando este ha sido expuesto a condiciones que pudieran acelerar su velocidad de degradación. Algunos países en Latinoamérica y en Europa, tienen reglamentaciones en las cuales se especifican las condiciones que se deben seguir para llevar a cabo los mencionados estudios, con la finalidad de analizar el comportamiento del cosmético en un tiempo determinado (Magalhães, 2013).

Brasil, a través de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), indica que, para los productos cosméticos, la formulación debe ser sometida a altas (37°C, 40°C, 45°C o 50°C ± 2°C) y bajas temperaturas (5°C, -5°C o -10°C ± 2°C), durante 90 días, evaluando los diversos parámetros fisicoquímicos a los 7, 15, 30, 60 y 90 días. Por su parte, la Asociación Europea de Cosméticos de Tocador y Perfumería (COLIPA), establece que los productos deben ser sometidos a una temperatura de 37°C, 40°C o 45°C ± 2°C durante 1, 2 o 3 meses (COLIPA, 2004; ANVISA, 2005).

No obstante, estos países no consideran la humedad como un factor a ser controlado al momento de realizar

los estudios de estabilidad. La humedad del ambiente es un parámetro que podría producir cambios en el aspecto físico o modificaciones en el peso y volumen de algunos productos, principalmente cuando se trata de países con un alto contenido de humedad relativa, como es el caso de Venezuela, que según la zona climática en la cual está ubicada (zona climática IV B), su humedad relativa se encuentra entre un 70% y 75% (Fuscher y Schumacher, 1972; ICH, 2003; WHO, 2009, 2018).

Los cosméticos ecológicos son aún más susceptibles de ser afectados por dicho factor, ya que ellos deben ser almacenados en envases y empaques biodegradables, los cuales son amigables con el medio ambiente y capaces de contribuir con la disminución del impacto negativo ambiental. Sin embargo, debido a que estos envases son elaborados con ingredientes derivados de la celulosa, el almidón de maíz, papa o yuca, el gluten, entre otros materiales altamente afines al agua, lamentablemente presentan una alta permeabilidad a la humedad, lo que permite en las formulaciones un intercambio gases con el medio ambiente y muy especialmente de vapor de agua comprometiendo la integridad de los productos (Hernández y Guzmán, 2009; López, 2011; ECOCERT, 2012).

En la actualidad, los organismos reguladores venezolanos no exigen la aplicación de los estudios de estabilidad para los productos cosméticos comercializados en el país. Es por ello que el objetivo de este trabajo, fue desarrollar un estudio de estabilidad para un cosmético verde, un exfoliante facial ecológico de parchita (*Passiflora edulis*), tomando como base los estudios aplicados en otros países y considerando la alta humedad presente en Venezuela.

## Materiales y métodos

### EXFOLIANTE FACIAL ECOLÓGICO DE PARCHITA

Se prepararon tres lotes del producto desarrollado. A continuación, se presenta la fórmula cualitativa del exfoliante facial ecológico de parchita sometido al estudio de estabilidad, expresando sus ingredientes en la Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos, INCI de acuerdo a sus siglas en inglés (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*):

*Glyceryl Stearate, Cetearyl Alcohol, Cetyl Palmitate, Coco glycerides, Prunus persica (Peach) Kernel Oil, Hydrogenated Vegetable Oil, Caprylic/Capric Triglyceride, Polyglyceryl-4 Laurate/Succinate, Sorbitan Palmitate, Sorbitan Oliviate, Gluconolactone, Sodium Benzoate, Calcium Gluconate, Xanthan Gum, Sorbitol, Water, Tocopherol, Hydrolyzed Wheat Protein, Cocamidopropyl Betaine, Passiflora edulis Leaf Extract, Passiflora edulis Seed.*

### EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DEL EXFOLIANTE FACIAL ECOLÓGICO DE PARCHITA

Al exfoliante facial ecológico de parchita se le evaluó su estabilidad física, bajo dos condiciones de temperatura y humedad relativa: La primera se llevó a cabo a 30°C ± 2°C con 70% ± 5% HR, de acuerdo con las condiciones de la zona climática IVB para Venezuela. Este ensayo es conocido como estudio de estabilidad natural. La segunda condición fue realizada a 40°C ± 2°C con 75% ± 5% de HR, con el fin de acelerar la velocidad de degradación del producto. Este ensayo se conoce como estudio de estabilidad acelerado (ICH, 2003; WHO, 2009, 2018).

El estudio del producto desarrollado fue determinado a los tiempos:  $t_0$  (48 horas),  $t_1$  (1 mes) y  $t_3$  (3 meses), posterior

a su elaboración, evaluando cada lote por triplicado a una temperatura de  $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , las propiedades organolépticas, la gravedad específica, el pH, el comportamiento reológico y el tamaño de las partículas, siguiendo la metodología que se describe a continuación:

#### DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS

Las propiedades organolépticas fueron determinadas de forma cualitativa por apreciación visual, evaluando el color, olor, textura y apariencia.

#### DETERMINACIÓN DE LA GRAVEDAD ESPECÍFICA.

Para la gravedad específica se empleó un picnómetro de vidrio para muestras semisólidas y una balanza analítica marca Ohaus modelo Pioneer TM, siguiendo la metodología descrita en la USP 36 capítulo 841 (USP 36, 2013).

#### DETERMINACIÓN DEL pH

Se utilizó un medidor de pH/conductividad Thermo Electron, modelo Orion 4-Star, con un electrodo estándar combinado Ag/AgCl Triode TM, modelo 9157BNMD, de acuerdo al método establecido en la USP 36, capítulo 791 (USP 36, 2013).

#### EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO REOLÓGICO

El comportamiento reológico se determinó con un viscosímetro rotacional, Visco-Star Plus L, utilizando la aguja L4. La metodología de trabajo empleada se basó en el incremento y posteriormente la disminución progresiva de la velocidad de deformación, para así obtener el reograma del producto. Los valores de viscosidad fueron expresados en miliPascal.segundos (mPa.seg).

#### DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

La distribución del tamaño de las partículas se realizó elaborando una dispersión acuosa del exfoliante y de la crema base al 10%, empleando un caracterizador de partículas Beckman Coulter LS 230, cuyo funcionamiento se basó en la medida de la intensidad de dispersión de la luz que causan las partículas dispersas en la emulsión (Fernández, 2006). Se empleó el modelo matemático de Fraunhofer (1817) para realizar el cálculo del tamaño de las partículas.

Los resultados de todos los parámetros fisicoquímicos evaluados se expresaron como promedio y las diferencias entre los grupos se determinaron mediante el uso del análisis de varianza de una vía (ANOVA). Valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos (Mendenhall y col., 2010).

### Resultados y discusión

La evaluación de los parámetros fisicoquímicos del estudio de estabilidad pueden contribuir en la predicción del comportamiento de las formulaciones en el tiempo (Ortega, 2007).

#### DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS

Las características organolépticas tienen un efecto determinante sobre el éxito de la comercialización de un producto, por ello la importancia de su determinación (Parra y Pons, 1995). El exfoliante desarrollado se presentó como una emulsión suave, poco fluida, de color verde claro, olor característico a extracto de planta y con la presencia de pequeñas partículas negras, correspondientes a las semillas de

parchita. Estas características permiten que el consumidor perciba al producto como un cosmético ligero, que no contiene ingredientes que pudieran generar daño al medio ambiente. La baja fluidez, facilita la suspensión de las semillas en la emulsión, favoreciendo su estabilidad en el tiempo. Estas propiedades se mantuvieron inalteradas durante los 3 meses de estudio.

#### DETERMINACIÓN DE LA GRAVEDAD ESPECÍFICA

La determinación de la gravedad específica permite realizar la selección adecuada de los envases primarios, tomando en consideración el volumen que ocupa una determinada cantidad de producto.

Al evaluar los resultados de la gravedad específica de los tres lotes de la emulsión, se pudo observar que ésta mantuvo sus mismos valores durante el período de estudio. La comparación estadística en función al tiempo, no evidenció diferencias significativas en los resultados de las muestras sometidas a estabilidad natural ni en las muestras sometidas a estabilidad acelerada (**Figura 1**).

#### DETERMINACIÓN DEL pH

El pH es un factor importante para mantener tanto la estructura como la funcionalidad del estrato córneo en la

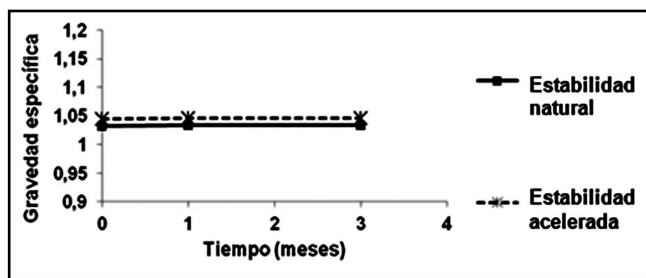


Figura 1. Gravedad específica del exfoliante facial ecológico de parchita sometido a estabilidad natural y acelerada, en función al tiempo.

piel, cualquier pequeño cambio que lo modifique de forma importante y lo aleje del pH natural, influye negativamente en el mecanismo de reparación celular de la misma. Mientras que si se aplican formulaciones emulsificadas con un pH adecuado, se favorece la compatibilidad de la formulación con las características de la piel, contrarrestando el efecto abrasivo producido por la exfoliación (Ricci y col., 2002; Estanqueiro y col., 2012).

Los valores de pH obtenidos para el exfoliante facial ecológico de parchita, sometido a estabilidad natural y acelerada (**Figura 2**), se encontraron dentro del rango natural de la piel, el cual oscila entre 4,6 y 5,8; esto va a permitir mantener la actividad fisiológica del estrato córneo (Blaak y col., 2011; Andueza y col., 2014).

Al comparar estadísticamente los valores de pH de los tres lotes de la crema en función al tiempo, se pudo determinar que no hubo diferencia significativa entre los valores obtenidos para la crema sometida a estabilidad natural, ni para la crema sometida a estabilidad acelerada.

#### EVALUACIÓN DEL COMPORTAMIENTO REOLÓGICO

La reología representa para la industria cosmética, una gran herramienta para mejorar la percepción sensorial de los productos, al tener influencia en la

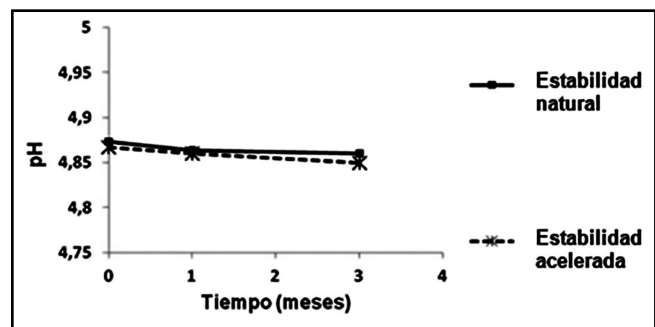


Figura 2. Valores de pH del exfoliante facial ecológico de parchita sometido a estabilidad natural y acelerada, en función al tiempo.

aceptación por parte del consumidor. Igualmente, controlar las propiedades del fluido es de gran importancia en la calidad y estabilidad de los mismos (Andueza y col., 2014).

Los reogramas de los tres lotes del exfoliante facial ecológico de parchita, sometidos a estabilidad natural y acelerada (Figuras 3 y 4), mostraron un comportamiento no-Newtoniano pseudoplástico, en donde la viscosidad de las formulaciones disminuye a medida que se incrementa la fuerza de deformación. Este tipo de flujo se debe a que las estructuras complejas que conforman el sistema se encuentran inicialmente (en el estado de reposo), desordenadas y enredadas, pero a medida que se aplica una fuerza de deformación sobre ellas, se van alineando en la dirección y sentido de la misma, presentando menor resistencia a fluir (Marriott, 2002; Thirawong y col., 2008; Sinko, 2011).

El comportamiento pseudoplástico es particularmente deseado en las cremas exfoliantes, ya que favorece la aplicación uniforme y la extensibilidad del producto a nivel tópico, debido a la disminución de la viscosidad a medida que se realiza el masaje sobre el rostro. Por otra parte, en condiciones de baja velocidad de deformación y en el

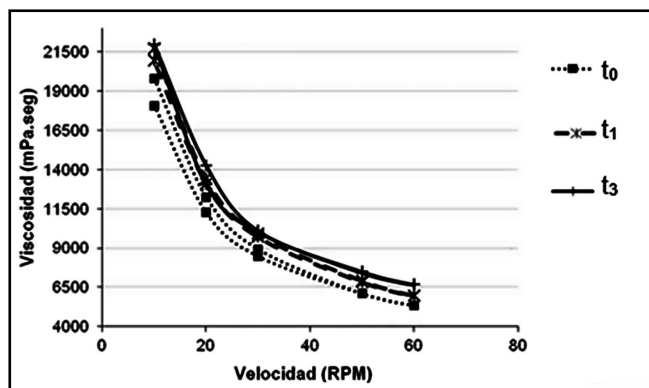


Figura 3. Reograma del exfoliante facial ecológico de parchita sometido a estabilidad natural a diferentes tiempos.

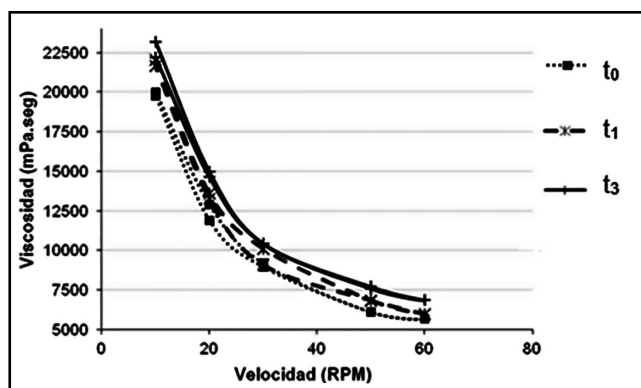


Figura 4. Reograma del exfoliante facial ecológico de parchita sometido a estabilidad acelerada, a diferentes tiempos.

estado de reposo, las cremas adoptan una mayor consistencia, incrementando su viscosidad, lo que favorece su estabilidad en el envase, ya que se disminuyen los choques entre las moléculas y la posibilidad de agregación de las partículas exfoliantes (Ricci y col., 2002).

Al comparar estadísticamente el comportamiento reológico de las cremas en función al tiempo, se pudo determinar que no existe diferencia significativa entre los reogramas, tanto en condiciones de estabilidad natural como acelerada, lo cual refleja la estabilidad del producto durante el período de estudio.

#### DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

La distribución del tamaño de las partículas en una emulsión, hace referencia a las dimensiones de las gotículas que conforman su fase interna. La evaluación de este parámetro fisicoquímico durante un estudio de estabilidad, podría ayudar a predecir el comportamiento de las formulaciones en el tiempo, ya que el tamaño de las partículas afecta directamente la estabilidad de las emulsiones. Aquellas formulaciones con un tamaño de gotícula

relativamente pequeño serán más estables que aquellas que presenten un tamaño mayor (Swarbrick y col., 2003; Gasparelo y col., 2014).

En las **figuras 5 y 6** se aprecian principalmente 5 rangos en la distribución del tamaño de las partículas de la crema exfoliante sometida a estabilidad natural y acelerada respectivamente, obtenidas ambas por difracción laser. Los tres primeros rangos se corresponden con el tamaño de las gotículas que forman la emulsión base, lo cual se confirma con la **figura 7**, en donde podemos observar la distribución del tamaño de las partículas de una crema base elaborada con la misma técnica y con los mismos componentes de la formulación exfoliante con excepción de las partículas destinadas a impartir la exfoliación, las cuales fueron sustituidas por el vehículo, el agua. Los valores obtenidos coinciden con los sugeridos para elaborar formulaciones estables (Swarbrick y col., 2003).

Los dos últimos rangos observados en las **figuras 5 y 6** hacen referencia a las semillas de parchita molidas incorporadas en la formulación. El tamaño de las partículas exfoliantes obtenido es el recomendado para alcanzar una adecuada exfoliación, sin causar irritación ni daño sobre la piel (Attwood, 2002; Ziming y Parr, 2003; Andueza y col., 2014; Padilla y col., 2015).

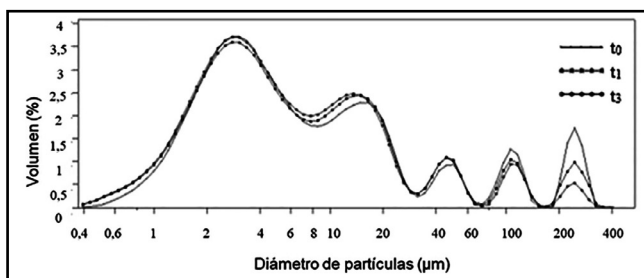


Figura 5. Distribución del tamaño de las partículas del exfoliante facial ecológico de parchita sometido a estabilidad natural, a diferentes tiempos.

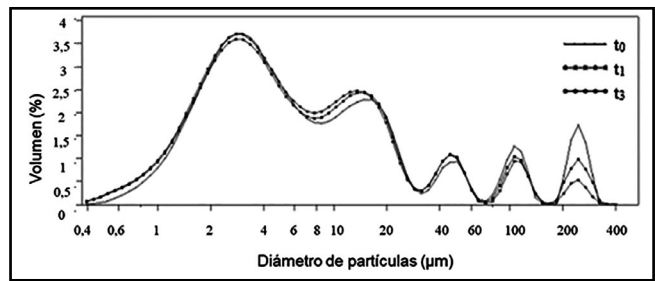


Figura 6. Distribución del tamaño de las partículas del exfoliante facial ecológico de parchita sometido a estabilidad acelerada, a diferentes tiempos.

Al realizar la comparación estadística en función al tiempo, para la distribución modal de la crema exfoliante sometida tanto a estabilidad natural, como a estabilidad acelerada para los tres lotes en evaluación, no se evidenciaron cambios significativos en función al tiempo. De esta manera se refleja la estabilidad de la crema exfoliante facial de parchita durante los tres meses de estudio (Mendenhall, 2010).

## Conclusión

El desarrollo de los cosméticos ecológicos contribuye con la protección ambiental debido al empleo de ingredientes ecológicos no contaminantes y al aprovechamiento de sustancias que se descartan como desechos agroindustriales, tal es el caso de las semillas de parchita. Con la ejecución de este proyecto se pudo reflejar la necesidad de garantizar la estabilidad de los cosméticos ecológicos. La aplicación

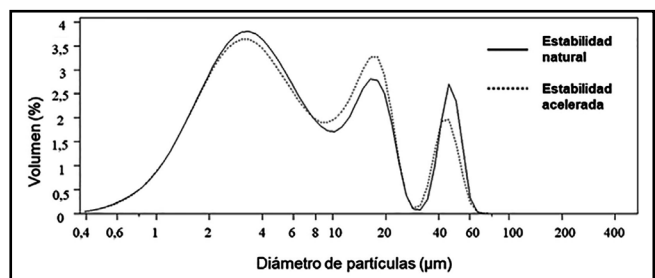


Figura 7. Distribución del tamaño de las partículas de la emulsión base sometida a estabilidad natural y acelerada, tiempo 3.

del estudio realizado podría servir de base para la creación de una normativa que solicite la elaboración de los estudios de estabilidad para la comercialización de cosméticos en el país, tomando en consideración a la humedad como un factor a ser controlado.

## Agradecimientos

Agradecemos al Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, por el financiamiento otorgado para la realización del proyecto N° I.I.F. 12/2016.

## Referencias bibliográficas

- Andueza I, Cabrera A, Padilla A. 2014. Evaluación del comportamiento reológico y pH de una crema exfoliante corporal a base de cáscara de cacao (*Theobroma cacao*) nacional. *Rev Fac Farm UCV* 77(1 y 2): 40–45.
- ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria). Guía de estabilidad de productos cosméticos. Serie Calidad en Cosméticos. Vol. 1. Brasil, 2005. pp. 10–49.
- Attwood D. Sistemas dispersos. En: Aulton ME (ed). *The science of dosage form design*. 2da ed. Elsevier Limited: London, 2002. pp. 70–100.
- Blaak J, Wohlfart R, Schürer. 2011. Treatment of aged skin with a pH 4 skin care product normalizes increased skin surface pH and improves barrier function: results of a pilot study. *J Cosmet Dermatol Sci Appl* 50(1): 50–58.
- COLIPA (The European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association). *Cosmetics Europe: guidelines on stability testing of cosmetic products*. Bélgica, 2004. pp 1–7. Disponible en: [https://www.cosmeticseurope.eu/files/5914/6407/8121/Guidelines\\_on\\_Stability\\_Testing\\_of\\_Cosmetics\\_CECTFA\\_-\\_2004.pdf](https://www.cosmeticseurope.eu/files/5914/6407/8121/Guidelines_on_Stability_Testing_of_Cosmetics_CECTFA_-_2004.pdf) (02 de septiembre de 2016).
- Duber-Smith D. 2013. Labeling for legitimacy: certifications for natural and organic personal care. *Cosm & Toil* 128(8): 522–526.
- ECOCERT. Norma cosméticos naturales y ecológicos. 2. Francia, 2012. pp. 10–36.
- Estanqueiro M, Bossolani G, Amaral M, Conceição J, Santos D, Silva J, Gomes C, Sousa J. 2012. Characterizing and evaluating the effectiveness of volcanic pumice exfoliants. *Cosm & Toil* 127(11): 780–792.
- Fernández A. 2006. Preparación, caracterización y estabilidad de emulsiones y microemulsiones O/W. Tesis doctoral. Universidad de Granada: España. pp. 443.
- Fraunhofer J. 1817. Bestimmung des Brechungs- und des Farbenzerstreungsvermögens verschiedener Glasarten, in Bezug auf die Vervollkommnung achromatischer Fernröhre. *Gilberts Annalen der Physik* 56(7): 264–313.
- Fuscher N, Schumacher P. 1972. Climatic zones of the earth. *Pharma Ind* 34(1): 479–483.
- Gasparelo A, Dal-Pizzol C, Campos P, Knapik R, Trindade M, Machado M, de Oliveira C. 2014. Zeta potential and particle size to predict emulsion stability. *Cosm & Toil* 129(9): 11–41.
- Hernández M, Guzmán B. 2009. Biopolímeros empleados en la fabricación de envases para alimentos. *Rev Public Invest* 3(1): 103–122.
- ICH (The International Conference on Harmonisation). *Guidance for Industry Q1A(R2) Stability testing of new drug substances and products*. Inglaterra, 2003. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf) (15 de julio de 2015)
- López O. 2011. Desarrollo, caracterización y aplicación de envases biodegradables a partir de almidón. Tesis de doctorado. Universidad Nacional de La Plata: Argentina. pp. 262.
- Magalhães W. 2013. Estudos de estabilidade e prazos de validade. *Cosm & Toil (Brasil)* 25(4): 24.
- Marriott C. Rheology. En: Aulton ME (ed). *The science of dosage form design*. 2da ed.



- Elsevier Limited: London, 2002. pp. 41–54.
- Mendenhall W, Beaver R, Beaver B. Introducción a la probabilidad y estadística. Cap 10 y 12. 13° ed. Cengage Learning: USA, 2010. pp. 395–400, 424–430, 488–490.
- Ortega A. 2007. Actualización de normas de estabilidad de productos farmacéuticos. *Rev Fac Farm UCV* 70(1): 17–21.
- Padilla F, Cabrera A, Andueza I. 2015. Evaluación de las propiedades antioxidantes y calidad microbiológica de un exfoliante corporal a base de cáscara de cacao (*Theobroma cacao*). *Rev Fac Farm UCV* 78(1 y 2): 71–76.
- Parra J, Pons L. Ciencia Cosmética. Bases fisiológicas y criterios prácticos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: Madrid, España, 1995. pp. 427–567.
- Ricci G, Rigo L, Campos P. 2002. Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva. *An Bras Dermatol* 77(5): 563–569.
- Sinko P. Martin's Physical pharmacy and pharmaceutical science. 6ta ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, USA, 2011. pp. 469–491.
- Swarbrick J, Rubino J, Rubino O. Dispersiones de partículas gruesas. En: Gennaro A (ed). *Farmacia de Remington*. 20va ed. Editorial Panamericana: Buenos Aires, Argentina, 2003. pp. 365–385.
- Thirawong N, Kennedy R, Sriamornsak P. 2008. Viscosimetric study of pectin-mucin interaction and its mucoadhesive bond strength. *Carbohydr Polym* 71: 170–179.
- USP 36. The United States Pharmacopeia. NF 31. The National Formulary. The United States Pharmacopeial Convention: USA, 2013. pp. 377–380, 384–385, 454–454.
- Velleda N, Sacco F, Amaral, A, Aguiar E. 2012. Certificação de produtos orgânico: obstáculos á implementação de un sistema participativo de garantia na Andaluzia, Espanha. *Rev Econ Sociol Rural* 50(3): 455–472.
- WHO. World Health Organization. Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series N° 953. 2009: 87–130. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js19133en/> (12 de julio de 2015).
- WHO. World Health Organization .Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products. WHO Technical Report Series N° 1010. 2018: 309–351 Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23498en/s23498en.pdf> (15 de enero de 2019).
- Ziming J, Parr J. 2003. Formulating scrubs. *Cosm & Toil* 118(6): 35–40.