

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS
MESTRADO EM INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS

ELIANE MARIA VOGEL

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COSMÉTICOS COM ATIVO CAFEÍNA EM
BASES GALÊNICAS GEL E CREME ELABORADOS POR FARMÁCIAS
MAGISTRAIS NA CIDADE DE CAMPO MOURÃO - PR**

CAMPO MOURÃO

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

V878 Vogel, Eliane Maria

Avaliação da qualidade de cosméticos com ativo cafeína em bases galênicas gel e creme elaborados por farmácias magistrais na cidade de Campo Mourão - PR / Eliane Maria Vogel. – Campo Mourão, 2020.

1 arquivo de texto (167 f): PDF; 2 MB.

Orientadora: Flávia Aparecida Reitz Cardoso

Coorientadora: Leila Larissa Medeiros Marques

Dissertação (Mestrado) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Inovações Tecnológicas, Campo Mourão, 2020.

Inclui bibliografia: f. xx-xx

1. Cosméticos – Controle Microbiológico 2. Cafeína – Efeito fisiológico. 3. Inovações tecnológicas – Dissertações. I. Cardoso, Flávia Aparecida Reitz, orient. II. Marques, Leila Larissa Medeiros, coorient. III. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Inovações Tecnológicas. IV. Título.

CDD (22. ed.) 658.514

Biblioteca da UTFPR - Câmpus Campo Mourão

Bibliotecária/Documentalista:
Andréia Del Conte de Paiva – CRB-9/1525

ELIANE MARIA VOGEL

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COSMÉTICOS COM ATIVO CAFEÍNA EM
BASES GALÊNICAS GEL E CREME ELABORADOS POR FARMÁCIAS
MAGISTRAIS NA CIDADE DE CAMPO MOURÃO - PR**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Inovações Tecnológicas, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Inovações Tecnológicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Flávia Aparecida Reitz Cardoso.

Coorientadora: Prof^a Dr^a. Leila Larissa Medeiros Marques.

CAMPO MOURÃO

2020

TERMO DE APROVAÇÃO

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COSMÉTICOS COM ATIVO CAFEÍNA EM
BASES GALÊNICAS GEL E CREME ELABORADOS POR FARMÁCIAS
MAGISTRAIS NA CIDADE DE CAMPO MOURÃO - PR

Por

ELIANE MARIA VOGEL

Essa dissertação foi apresentada às 15:00 horas, do dia 27/02/2020, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Inovações Tecnológicas, Linha de Pesquisa Inovações Tecnológicas em Gestão da Produção e Qualidade, no Programa de Pós-Graduação em Inovações Tecnológicas - PPGIT, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná. A candidata foi arguida pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho aprovado.

Prof^a. Dr^a. Flávia Aparecida Reitz Cardoso (Orientadora - PPGIT)

Prof^a. Dr^a. Flávia Vieira da Siva Medeiros (Membro Interno - UTFPR)

Prof^a. Dr^a. Vivian Taciany Bonassoli (Membro Externo – CENTRO UNIVERSITÁRIO UNINGÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Prof^a. Dr^a. Flávia Aparecida Reitz Cardoso e a coorientadora Prof^a. Dr^a. Leila Larissa Medeiros Marques por toda a paciência, empenho e sentido prático com que sempre me orientaram neste trabalho. Sabendo de todos os desafios necessários sempre me apoiaram com sabedoria nesta caminhada.

À Prof^a. Dr^a. Angela Maria Gozzo e à Prof^a. Dr^a. Adriana Aparecida Droval por dedicarem seu tempo a me ensinar e por cederem espaço e equipamentos para realização de análises laboratoriais.

A esta Universidade e seu corpo docente que oportunizaram a janela que hoje vislumbro um horizonte superior com novos desafios a serem alcançados.

À Camila da Silva Venâncio pela dedicação e sabedoria dedicados a me auxiliar.

Aos meus parceiros de laboratório, Vanessa Carvalho Rodrigues, Adriele Rodrigues dos Santos, Cindy Lopes, Evelyn Kruger e Giovanna Oliveira por todo auxílio, companheirismo e amizade.

Aos meus colegas de mestrado em especial à Sabrina Mendes Altmeyer e Cibele Mantovanni pelo conhecimento, amizade, dedicação e empenho durante às horas de estudo e nos momentos difíceis da jornada.

Enfim, agradeço a todos que por algum motivo contribuíram para a realização desta pesquisa.

RESUMO

VOGEL, Eliane Maria. **Avaliação da qualidade de cosméticos com ativo cafeína em bases galênicas gel e creme elaborados por farmácias magistrais na cidade de Campo Mourão - PR.** 2020. 167p. Dissertação (Mestrado em Inovações Tecnológicas) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Campo Mourão, 2020.

A evolução do mercado de beleza e os cuidados pessoais tem sido constante no Brasil e no resto do mundo. Além da indústria cosmética, o crescimento do setor magistral e a evolução tecnológica no desenvolvimento e produção de cosméticos exigem o cumprimento de diretrizes regulamentadas para prevenir os riscos na qualidade e segurança na fabricação ou elaboração de um cosmético. O controle microbiológico é fundamental para uma boa formulação cosmética, uma vez que a alta taxa de microorganismos pode acarretar alergias, erupções e alterações na pele que podem levar a patologias mais severas. Fatores como pH, colorimetria, viscosidade e quantidade do princípio ativo em uma base cosmética são indispensáveis para manter a estabilidade e homogeneidade das formulações até o prazo final de validade. Um cosmético seguro e eficaz pode ser definido como sendo aquele que cumpre com o objetivo proposto com baixíssima probabilidade de ocorrência de danos ao usuário, já que a ausência total de risco não existe. A escolha da matéria-prima e do veículo é tão importante quanto a interação entre os princípios ativos envolvidos em uma formulação cosmética para a obtenção dos resultados desejados. Como há uma grande escassez de estudos sobre a importância de boas práticas de manipulação na elaboração de cosméticos, o presente estudo teve como objetivo avaliar o controle de qualidade de cosméticos com princípio ativo cafeína para o tratamento de celulite, elaborados por farmácias de manipulação de Campo Mourão. Foram realizadas análises microbiológicas, determinação do pH, mensuração da coloração, quantificação da porcentagem do princípio ativo cafeína e viscosidade em cremes e géis com 5% do princípio ativo cafeína. Nas análises microbiológicas foi verificada a presença de bolores e leveduras acima do permitido segundo a farmacopéia brasileira. O pH diminuiu ao longo do tempo, contribuindo para que as formulações ficassem mais ácidas. Nos parâmetros de cor averiguou-se que a farmácia F4 apresentou uma coloração amarronzada, tanto para o gel quanto para o creme. A porcentagem de cafeína estava dentro das especificações em todas as formulações e a viscosidade se manteve inalterada durante o prazo de validade das amostras. Com o propósito de um melhor preparo magistral é importante que as farmácias de manipulação exijam de forma mais eficaz o comprometimento da equipe, bem como a análise da matéria-prima segundo as regulamentações de controle microbiológico. Além disso, a implementação de normas mais rígidas e o melhor controle da matéria-prima e das formulações finais fazem com que a qualidade dos produtos manipulados pelas farmácias magistrais seja aumentada significativamente, favorecendo o consumidor na efetiva finalidade a que o produto objetiva atingir.

Palavras-chave: Cafeína. Permeação. Controle Microbiológico. Qualidade.

ABSTRACT

VOGEL, Eliane Maria. **Quality evaluation of active caffeine cosmetics in gel and cream galenic basis elaborated by magistral pharmacies in Campo Mourão - PR.** 2020. 167 p. Dissertation (Master in Technological Innovations) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Campo Mourão, 2020.

The beauty market evolution and the personal care have been constant in Brazil and all around the world. Beyond the cosmetic industry, the masterful pharmaceutical growth and the technological evolution in the development and production of cosmetics require the compliance of regulated directives to prevent quality risks and guarantee safety in the fabrication of a cosmetic. The microbiological control is substantial to a good cosmetic formulation because the high rate of microorganisms can cause allergies and rashes in the skin which may develop severe pathologies. Factors such as pH, colorimetry, viscosity and quantity of the cosmetic base active ingredient are essential to maintain formulation's stability and homogeneity until the expiration date. A safe and effective cosmetic can be defined as the one which fulfil its purpose with low probability of causing harm, since the total absence of risks does not exist. To achieve the desirable results, the choice of raw material and base is as important as the interaction between the active ingredients of a cosmetic formula. Since there is a shortage of studies about the value of good practices in the cosmetic handling and fabrication, the present study has the objective to evaluate the quality control of cosmetics manufactured by handling pharmacies in Campo Mourão, state of Paraná, Brazil. The evaluated cosmetics are the ones that have caffeine as its active substance to treat cellulite. Thus, multiple analysis was carried such as microbiological, pH determination, colorimetry, quantification of the caffeine percentage and viscosity in cosmetics with gel and cream base that had 5% of active substance caffeine. In the microbiological analysis was found the presence of molds and yeasts above the levels allowed by the Brazilian Pharmacopoeia. The pH reduced over time, contributing for the acidification of the formulations. In the color parameter it was found that the F4 Pharmacy presented brown color in the gel and cream formulations. The caffeine percentage was in accordance with the specifications in all formulations and the viscosity stayed unchanged during the sample's expiration date. To a better formula elaboration, it was found that it is important that handling pharmacies require staff's commitment, as well as raw material analysis according to microbiological control regulations. In addition, the implementation of more restricted standards, a better raw material control and the quality inspection of final formulation of cosmetics increase the quality of the handled products made by handling pharmacies, favoring the final consumer.

Keywords: Caffeine. Permeation. Microbiologic control. Quality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ação de cosméticos lipolíticos e processo da lipólise.....	37
Figura 2 - Análise do pH para cosméticos em base de creme e gel	46
Figura 3 - Análise de cor para os cosméticos em base de creme e gel	49
Figura 4 - Curva de escoamento para os cosméticos em base de creme, no tempo 0 e armazenados por 30, 60 e 90 dias	50
Figura 5 - Curva de viscosidade para os cosméticos em base de creme, no tempo 0 e armazenados por 30, 60 e 90 dias	52
Figura 6 - Análise do comprimento de onda para os cosméticos em base de creme e gel	55

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Rotação dos cremes.....	41
Quadro 2 - Contagem total de mesófilos	43
Quadro 3 - Contagem total de bolores e leveduras	43
Tabela 1 - Médias e desvios padrões para formulações em base de gel para o fator pH	45
Tabela 2 - Médias e desvios padrões para formulações em base de gel para a cor da coordenada L*	47
Tabela 3 - Médias e desvios padrões para formulações em base de gel para a cor da coordenada a*	48
Tabela 4 - Médias e desvios padrões para formulações em base de gel para a cor da coordenada b*	48
Tabela 5 - Parâmetros reológicos obtidos a partir do modelo matemático de Herschel-Bulkley	53
Tabela 6 - Médias e desvios padrões para formulações em base de gel para o fator peso	54
Tabela 7 - Médias e desvios padrões para formulações em base de gel para o comprimento de onda	54

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	03
RESUMO	04
ABSTRACT	05
LISTA DE FIGURAS	06
LISTA DE QUADROS E TABELAS	07
SUMÁRIO	08
1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivo Específico	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 Cosméticos e Cosmecêuticos	14
3.2 Bases Cosméticas	16
3.3 Cafeína	20
3.4 Normas Vigentes para Farmácias Magistrais	22
3.5 Análises Realizadas em Cosméticos	24
3.6 Controle Microbiológico	29
3.7 Sistema Tegumentar, Histologia e Nomenclatura da Celulite	31
3.8 Permeabilidade Cutânea e Absorção da Cafeína	34
4 MATERIAL E MÉTODOS	38
4.1 Material	38
4.2 Métodos	39
4.2.1 Ensaio Microbiológico	39
4.2.2 Análises Físico-Químicas	40
4.2.3 Análise Da Viscosidade	40
4.2.4 Metodologia de Kitzberger Adaptada para Determinação da Cafeína	41
4.2.5 Análise Estatística	42
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	43
5.1 Ensaio Microbiológico	43
5.2 Análises Físico-Químicas	44
5.3 Análise da Viscosidade	49
5.4 Metodologia de Kitzberger Adaptada para Determinação da Cafeína	53

6 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
APÊNDICES	63
ANEXOS.....	71

1 INTRODUÇÃO

A celulite é a nomenclatura utilizada para FEG (fibroedemagelóide), uma disfunção estética considerada o quadro de anormalidades do tecido tegumentar humano onde a gordura se acumula entre os cordões conjuntivos fibrosos que sustentam a pele ao músculo subjacente com presença de edema (HARRIS, 2016). Está relacionada à infiltração edematosa do tecido conjuntivo subcutâneo, de característica não inflamatória, seguida de polimerização da substância fundamental amorfa presente no espaço intersticial da derme. Este edema se infiltra no tecido conjuntivo e produz uma reação fibrótica consecutiva que promove uma alteração do relevo cutâneo. Em humanos, os glúteos, as coxas e o abdômen são as regiões predominantemente acometidas (BORGES, 2016).

O uso de cosméticos para auxiliar no tratamento e melhorar o aspecto da pele abrange vários princípios ativos, entre eles a cafeína, caracterizada por um pó ou cristais brancos pouco solúveis em água, é um alcalóide do grupo das xantinas existente em alguns produtos alimentares como café, chá, cola, guaraná e mate. É considerado um ativo cosmético com ação lipolítica que inibe a fosfodiesterase, adenosina e os receptores de membrana, aumentando o AMP cíclico mensageiro da lipólise (GOMES, 2013), mas que não pode ultrapassar o limite de 8% de concentração segundo a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2002).

A indústria cosmética em constante crescimento necessita inovar em formulações cosméticas e princípios ativos que tratem disfunções estéticas, e esta formulação necessita estar isenta de contaminação bacteriana para evitar ações indesejadas no relevo cutâneo (LUCENA, 2014).

Embora os cosméticos tenham sido normalmente fabricados pela indústria de cosméticos, o aumento da demanda vem chamando a atenção de uma categoria denominada farmácia magistral. A preparação magistral é aquela preparada na farmácia a partir de uma prescrição de profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado e que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar (RDC nº 67, 2007).

As resoluções para o formulador cosmético fixam os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficiais das farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos,

aquisição e controle da qualidade da matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das preparações, além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando a garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional (RDC nº 67, 2007).

Conforme Matos (2014), embora exista uma gama de componentes químicos utilizados em cosméticos, eles podem ser divididos em quatro grupos: ativos, aditivos, produtos de correção e veículos. Para carrear um cosmético pela pele é necessário que o mesmo ultrapasse a barreira cutânea, tenha composição química constante e estável, não apresente propriedades tóxicas, mantenha pH adequado, toque agradável e liberação gradual dos princípios ativos.

As bases dermatológicas são preparações normalmente de características semissólidas destinadas à aplicação externa. Essas são responsáveis pelo sensorial percebido pelo cliente, como toque, maciez, oleosidade, pegajosidade, leveza, cobertura, frescor, entre outros. Entretanto, as bases cosméticas vão muito além de hidratação, elas são responsáveis também pelo aumento ou diminuição da absorção cutânea (SOUZA, 2016).

Ainda para Souza (2016), as análises realizadas em cosméticos elaborados em farmácias magistrais consistem em análise organoléptica, testes de estabilidade, cromatografia do princípio ativo, pH, peso médio, viscosidade, densidade, análise da matéria-prima, conservantes, bases cosméticas e controle microbiológico. Portanto, para que o resultado seja eficaz, são necessários o conhecimento e o seguimento de boas práticas de manipulação e controle microbiológico das formulações.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Tendo em vista as atividades desenvolvidas e ofertadas à população, o presente estudo teve como objetivo avaliar o controle de qualidade de cosméticos com princípio ativo cafeína elaborados por farmácias de manipulação de Campo Mourão e o seguimento das boas práticas de manipulação em farmácias magistrais de acordo com o manual da ANVISA RDC nº 67 de 08 de outubro de 2007.

2.2 Objetivos Específicos

Com a finalidade de alcançar o objetivo geral, foram determinados os seguintes objetivos específicos:

1. Realizar a análise microbiológica das formulações por meio dos ensaios para análise de mesófilos, bolores e leveduras.
2. Determinar o pH das formulações com o equipamento para semi-sólidos.
3. Mensurar a coloração das formulações utilizando o equipamento de colorimetria.
4. Quantificar a porcentagem do princípio ativo cafeína por meio do teste de Kitzberger adaptado para cosméticos.
5. Averiguar o escoamento e viscosidade das formulações com o equipamento rotacional.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Apresentam-se neste capítulo conceitos, definições e procedimentos importantes para que haja uma transcrição do comportamento dos cosméticos em relação à permeabilidade cutânea para o tratamento da fibroedemagelóide. Também trás o crescimento do setor magistral e a evolução tecnológica no desenvolvimento e produção de cosméticos segundo diretrizes regulamentadas para prevenir os riscos na qualidade e segurança na fabricação ou elaboração de um cosmético.

3.1 Cosméticos e Cosmecêuticos

A indústria de cosméticos é a que mais cresce atualmente, e esse aumento de demanda vem chamando atenção de investidores no desenvolvimento e fabricação de produtos cosméticos. Para se manter no mercado é preciso inovação, o que requer dos fabricantes desenvolvimento contínuo de novos produtos. Entretanto, a comprovação científica que se inicia pelo princípio ativo adicionado à fórmula e ao veículo e forma farmacêutica de diferentes estados físicos com objetivo de carrear o princípio ativo até seu local de ação (VANZIN, 2015), tem sido necessária para garantir um produto de qualidade e eficácia comprovada.

No Brasil, o Ministério da Saúde é o órgão que controla a fabricação e a importação de todos os produtos cosméticos com o objetivo de oferecer a qualidade e a segurança necessária ao consumo humano.

Os cosméticos são considerados preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano e com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (RDC nº 7 de 2015).

O avanço da tecnologia e as constantes pesquisas na área cosmetológica têm gerado pesquisas e conceitos cada vez mais eficientes para os tratamentos estéticos. A exemplo destes dispõe-se do termo cosmecêutico, palavra criada pelo dermatologista Albert Kligmann, em 1980, que une a palavra farmacêutico com a palavra cosmético. Os cosmecêuticos contêm substâncias medicinalmente ativas, ou seja, são cosméticos com leve ação medicamentosa e que tem em sua fórmula

ingredientes com moderadas propriedades terapêuticas. Esse termo, porém, não é reconhecido por nenhuma autoridade regulamentadora de farmacêuticos ou de produtos cosméticos. Os cosmeceuticos também podem ser chamados de dermocosméticos, produtos utilizados para tratamentos em clínicas de estética (BORGES, 2016).

O principal componente de um cosmético é o princípio ativo, uma substância que tem efeito mais acentuado ou que confere a ação final, os biomateriais, que participam de reações biológicas específicas, como lipólise, lipogênese, melanogênese e reparação tecidual. Os aditivos aumentam o tempo de vida útil, os produtos de correção ajustam algumas características da formulação e o veículo ou excipiente constitui a base no qual o produto é formulado (MATOS, 2014).

As formulações cosméticas para massagem são elaboradas com uma substancial parte oleosa ou umectante que tem como objetivo diminuir o atrito entre a pele de quem aplica a massagem e de quem recebe. De forma geral, os mais empregados são emulsões não iônicas por conterem uma fase oleosa que permite a redução do atrito e uma fase aquosa que permite a incorporação de ativos hidrofílicos com finalidade terapêutica. Também os géis lipofílicos, que podem ser produzidos à base de petrolato e polietileno ou elaborados utilizando uma fase oleosa com espessante lipofílico e os géis hidrofílicos, nos quais pode-se acrescentar ativos hidrofílicos ou lipofílicos desde que venham acrescidos de um solubilizante (RIBEIRO, 2010).

Diante da quantidade de matérias-primas disponíveis como base cosmética, Rebello (2016), descreve o creme como uma formulação não iônica por não possuir uma carga ionizável específica e apresentar um equilíbrio entre a porção hidrofóbica e hidrofílica das moléculas, é considerada consistente e emulsionada que se destina à limpeza, hidratação ou nutrição da pele. Já para Ribeiro (2010), uma emulsão não iônica é indicada quando se deseja formulações resistentes à água, porém conferem sensorial desagradável.

Distinto do creme não iônico, Pereira (2013) cita o gel formado por duas fases: a líquida, representada pela água, e a sólida, representada por agentes geleificantes. Esse tem sido muito utilizado em cosméticos pois apresenta fácil espalhabilidade, não é gorduroso e pode veicular princípios ativos hidrossolúveis e lipossomas. Para Rebello (2016), sua forma cosmética é viscosa, mucilagínosa, obtida mediante

coloides protetores, transparentes ou não, e deixam uma película invisível sobre a pele por não conter material lipídico.

3.2 Bases Cosméticas

O grande número de matérias-primas empregadas pela indústria cosmética e a necessidade de unificação de termos referentes às diversas denominações de um mesmo material, impuseram a necessidade de compilação ordenada desses materiais. De modo a atender essa necessidade, o Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association - CTFA implementou uma nomenclatura própria para identificar os diversos materiais ou ingredientes de aplicação cosmética que recebeu a denominação International Nomenclature Cosmetic Ingredient - INCI. A lista é composta por mais de 9000 (nove mil) itens que compõem o International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook e que tornou-se uma ferramenta importante para o formulador. As características físico-químicas e de aplicação que possuem propriedades em comum foram agrupadas de forma simplista para melhor entendimento (CORRÊA, 2012).

Para Ferreira (2011), a determinação da qualidade das matérias-primas empregadas em farmácia magistral requer testes qualitativos e quantitativos como:

- Propriedades organolépticas: aspecto geral, cor, odor e sabor.
- Normas de ensaio de identidade: solubilidade, ponto de fusão, espectrofotometria no ultravioleta e infravermelho, cromatografia reações, reações de precipitação.
- Normas e provas de impureza: perda por dessecação, grau de umidade, cromatografia líquida e gasosa, espectrometria de massa (para estimar a concentração de uma impureza tóxica), ensaio de metais tóxicos, provas de esterilidade e pirogenicidade.
- Normas de ensaio de atividade: métodos quantitativos como espectrofotometria, titulação gravimetria e outros baseados em reações elétricas térmicas e biológicas.

As bases dermatológicas são preparações normalmente de características semissólidas destinadas à aplicação externa. Essas são responsáveis pelo sensorial percebido pelo cliente, como toque, maciez, oleosidade, pegajosidade, leveza,

cobertura, frescor, entre outros. Entretanto, as bases cosméticas vão muito além de hidratação, elas são responsáveis também pelo aumento ou diminuição da absorção cutânea (SOUZA, 2016).

As principais bases para incorporação de princípios ativos na farmácia magistral são:

Gel aristoflex avc (clariant)

Nome no *INCI*: Ammonium Acryloyldimethyltaurate/vinyl formamide copolymer

É um polímero sintético pré-neutralizado que permite a formação de géis cristalinos. O produto permanece estável na presença de ativos como alfa-hidroxiácidos, filtros físicos, despigmentantes, antibióticos, álcool etílico e acetonas. É incompatível com eletrólitos e alguns tensoativos de baixa concentração, pode ainda ser usado como agente espessante em formulações de gel, creme e emulsões cosméticas leves, com baixa oleosidade. Apresenta toque suave, aspecto brilhante, espalhamento e absorção rápida. O pH de estabilidade varia entre 4,0 e 9,0, pois acima ou abaixo desses valores pode haver liberação de amônia e rompimento do polímero durante armazenagem prolongada. Pode ser utilizado na concentração de 0,5% a 5,0%, conforme da viscosidade desejada e dos ativos a serem incorporados (SOUZA, 2016).

Aristoflex avl (clariant)

Nome no *INCI*: Caprylic/caprictrygliceride (and) ammonium acryloyldimethyltaurate/VP copolymer (and) trilaureth-4 phosphate (and) polyglyceryl-2 sesquiisostearate

Gel-creme de baixa viscosidade para preparo instantâneo a frio e indicado para peles oleosas e acneicas. É uma dispersão em óleo de um polímero pré-neutralizado, estabilizado com uma equilibrada mistura de emulsionantes. O polímero na forma de pó pode ser visualizado como finas partículas na dispersão. Combina um polímero reológico com a mistura de dois emulsionantes e um emoliente amplamente utilizado na indústria cosmética. O produto é estável quando exposto à radiação ultravioleta e altas taxas de cisalhamento. Se adicionado na fase aquosa pode facilmente ser homogeneizado e forma inicialmente um leite transformando-se em gel-creme em 1 minuto. O pH de estabilidade varia entre 4,0 e 9,0, e acima ou abaixo desses valores pode ser liberada amônia e romper o polímero durante armazenagem prolongada.

Pode ser utilizado na concentração de 1,0% a 10,0% de acordo com a viscosidade desejada e dos ativos a serem incorporados (SOUZA, 2016).

Carbopol 934 polymer (lubrizol)

Nome no *INCI*: Carbomer

Ácido poliacrílico que oferece estabilidade e confere alta viscosidade. Usado em géis opacos, emulsões, cremes e suspensões possui pH de estabilidade que varia próximo da neutralidade e sua concentração é de 0,5% (SOUZA, 2016).

Carbopol 980 polymer (lubrizol)

Nome no *INCI*: Ácido poliacrílico

Seu uso é preferível pois as aplicações incluem géis claros, géis hidroalcoólicos, cremes e xampus. O pH de estabilidade varia próximo à neutralidade e sua concentração é de 0,5% (SOUZA, 2016).

Carbopol etd 2010 polymer (lubrizol)

Nome no *INCI*: Acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer

De fácil dispersão, este copolímero de ácido poliacrílico proporciona espessamento e capacidade de suspensão. É usado em xampus, sabonetes líquidos, géis, loções e emulsões e seu pH de estabilidade varia próximo da neutralidade, com concentração entre 0,5% a 2,0% (SOUZA, 2016).

Carbopol ultez 10 (lubrizol)

Nome no *INCI*: Carbomer

É um polímero vinílico da família dos carbômeros que intumescce rapidamente após a neutralização com uma base. Apresenta caráter iônico, facilmente molhado e sem necessidade de agitação. Pode ser aquecido até 60°C e é usado em loções, cremes e géis. Seu pH de estabilidade varia entre 5,0 e 7,0 e sua concentração é de 0,2% a 2,0% (SOUZA, 2016).

Carbopol ultez 20 polymer (lubrizol)

Nome no *INCI*: Acrylates C10-30 alkyl acrylate crosspolymer

É um copolímero de acrilato modificado cruzado hidrofóticamente que fornece tolerância à eletrólitos. Usado em xampus, sabonetes líquidos, géis, loções e emulsões, seu pH pode variar próximo a neutralidade e sua concentração é de até 6,0% (SOUZA, 2016).

Carbopol ultez 21 (lubrizol)

Nome no *INCI*: Acrylates/C10-30 alkyl acrylate crosspolymer

Polímero de poliacrilato ramificado e de cadeia cruzada hidrofobicamente modificado. Possui características de espessamento, estabilização e suspensão, propriedades de umidificação rápida, tolerância aos eletrólitos, transparência e menor pegajosidade. Usado em géis para pentear, protetores solares, xampus e loções para mão e corpo, géis umedecedores, géis para banho e cremes para cabelos étnicos. O pH de estabilidade varia entre 5,0 e 10,0 sem perder viscosidade e sua concentração é de 0,1 a 6,0% (SOUZA, 2016).

Natrosol 250 hhr (ashland inc)

Nome no *INCI*: Hydroxyethylcellulose

Polímero de caráter não iônico que consiste quimicamente de hidroxietilcelulose. É um agente espessante compatível com xampus à base de tesoativos não aniônicos. Pode ser usado como agente suspensor, estabilizante, geleificante e base cosmética, além de formar filme. A água destilada ou dionizada é mais apropriada para o natrosol. Recomenda-se adicionar ao gel de natrosol 0,5% de ceramidas IIIA e hidroviton 0,5%, pois esse cuidado evita que a formulação final esfarele após aplicação na pele. É utilizado na concentração de 0,80 a 1,20 % para espessar xampus, para preparações em gel, e sua concentração vai de 1,5% a 2,0% (SOUZA, 2016).

Crema não-iônico (polawax NF)

Nome no *INCI*: *Emulsifying wax NF*

Cera autoemulsificante não iônica que combina emulsificantes e estabilizantes de origem vegetal, forma cristais líquidos que mantém a hidratação da fórmula, apresenta excelente espalhabilidade a temperatura ambiente e resiste a altas temperaturas, é uma emulsão estável que aceita vários ativos. Sua concentração é

de 5 a 10% para emulsões líquidas e 2 a 3% suplementada com outros emulsionantes para dar estabilidade, o pH de estabilidade varia de 5,5 a 7,0 (SOUZA, 2016).

Creme aniônico (lanette N)

Nome no *INCI*: Cetearyl Alcohol/Sodium Cetearyl Sulf

É uma dispersão coloidal composta por noventa partes de álcool graxo e dez partes de tensoativo, é uma cera auto-emulsionante para fabricação de cremes aniônicos. Quando acrescido de água, forma uma emulsão O/A (óleo/água) estável na qual podem ser incorporados emolientes, umectantes, hidratantes e outros ativos cosméticos. Como a emulsão lanette possui carga negativa, os produtos de carga positiva podem quebrar a formulação. É incompatível com ácidos orgânicos pois reduzem bruscamente o pH do meio. Sua concentração é de 8 a 12% para emulsões fluidas e de 12 a 20% para emulsões cremosas (SOUZA, 2016).

3.3 Cafeína

A cafeína é uma substância hidrofílica, um alcalóide do grupo das xantinas, existente em alguns produtos alimentares como café, chá, cola, guaraná e mate. É utilizada como estimulante do sistema nervoso central com mecanismo de ação lipolítico, inibidor da fosfodiesterase e adenosina que aumenta o AMPc cíclico (adenosil monofosfato) mensageiro da lipólise e reduz o tamanho dos adipócitos. É indicada como auxiliar nos tratamentos inestéticos de lipostrofia e FEG (celulite). De acordo com o Parecer Técnico nº 1 de 29.06 de 2001 da ANVISA, sua concentração é de 8% para cosméticos com base em gel ou creme não-iônico por facilitar a incorporação na fórmula. A cafeína estimula a lipólise por inibir a fosfodiesterase que causa a ativação dos receptores beta-adrenérgicos que resulta em uma ação lipolítica (GOMES, 2013; BORGES, 2016).

As características físico-químicas, como o peso molecular de 194,2 gramas por mol (g/mol) da cafeína, dificultam a transposição da barreira cutânea, etapa limitante do processo de permeação cutânea. Em formulações cosméticas tópicas industrializadas é utilizada na concentração de 1-2%, embora existam no mercado formulações com 5%, a porcentagem utilizada está diretamente ligada a base

galênica, finalidade do produto e acréscimo de outros ativos devido a incorporação da mesma para garantir um produto final sem turbidez (PEREIRA, 2013).

A cosmetologia possui variados ativos em forma derivada da cafeína, como cafeisilane C, *cafeiskin*, *glycosan cafeína*, *isso-slim complex*, *micropatch caffeine*, e *phytoafeil c plus*, que agem como mecanismos de ação similares aos da cafeína (FERNANDES, 2014).

O cafeisilane C é um ativo de origem biotecnológica que associa cafeína pura e ácido algínico (ácido manurônico) à molécula do silanol (silício biologicamente ativo). Os silanóis são derivados de silício orgânico, hidrossolúveis, com várias funções hidroxila e são obtidos por um processo original e patentado por meio da reação com vários radicais, especialmente selecionados para conferir uma ação específica ao composto. Os silanóis possuem atividades biológicas particulares e algumas propriedades são maximizadas pela natureza dos radicais. No caso do cafeisilane C, os principais radicais são: cafeína e ácido manurônico. O cafeisilane C oferece várias vantagens em relação à cafeína pura por sua hidrossolubilidade, e por apresentar uma estrutura de silanol com todas suas propriedades biológicas. A cafeína, quando ligada ao silanol, melhora sua penetração cutânea e sua biodisponibilidade (PEREIRA, 2013).

Em um estudo *in vivo*, Silva *et.al* (2018) avaliou a ação lipolítica da cafeína e do cafeisilane C. Após análise histológica em dorso de ratas Wistar, quando comparadas com o grupo controle, encontrou como resultado a redução no diâmetro das células adiposas em 17% para cafeína e 16% para cafeisilane C quando incorporadas em soluções não iônicas.

Fernandes *et al.* (2015), observaram a precipitação de cafeína em géis aquosos e discutiram o fenômeno por possuir uma característica levemente solúvel em água e que pode propiciar formação de grumos de difícil redispersão, comprometendo a eficácia em função da concentração no sítio de ação.

Os cosméticos funcionam como complemento no tratamento anticelulítico, pois agem sobre a pele e podem melhorar a microcirculação por aumentar o fluxo sanguíneo, reduzem ainda a formação de radicais livres e promovem a diminuição adipocitária no local. Além disso, podem melhorar a absorção de líquido intersticial, diminuir o edema provocado pela celulite e facilitar o retorno venoso (BORGES, 2016).

3.4 Normas Vigentes para Farmácias Magistrais

As legislações criadas para dar suporte legal à fabricação e comércio de cosméticos estabelecem que este se enquadra na categoria produtos que não alteram ou modificam as funções da pele. No Brasil, o Ministério da Saúde é o órgão que controla a fabricação e importação de todos os produtos cosméticos e objetiva oferecer qualidade e segurança necessária ao consumo humano (COSTA, 2012).

Como membro do MERCOSUL, o Brasil adotou uma regulamentação para cosméticos harmonizada à região e que muito se aproxima dos padrões internacionais.

Todos os estabelecimentos que fabricam ou armazenam produtos cosméticos devem ser registrados junto à ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, criada nos moldes da United States Food and Drug Administration - FDA (CORRÊA, 2012), e devem receber uma Autorização de Funcionamento de Empresa, além de indicar um responsável técnico e um representante legal (ANVISA, 2010).

Para empresas que pretendem exercer atividades de extrair, produzir, fabricar, transformar, sintetizar, embalar, reembalar, importar, exportar, armazenar, expedir e distribuir, todas constantes da Lei nº 6.370/76, Decreto nº 79.094/77, Lei nº 9.782/99 e Decreto nº 3.029/99 relacionadas a Produtos de Higiene, Cosméticos e Perfumes, é necessária uma autorização da ANVISA (CORRÊA, 2012).

As normas de controle de qualidade para estabelecimentos farmacêuticos foram implantadas no Brasil por meio da RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007, pela ANVISA. A RDC estabelece que as farmácias de manipulação precisam estabelecer testes de controle microbiológico e físicos-químicos para suas matérias-primas, bem como as bases farmacêuticas e produtos acabados (ANVISA, 2010).

Dentre os tópicos matérias-primas e materiais de embalagem, ambos devem ser autorizados, atualizados e datados pelo farmacêutico responsável com especificações, como nome, códigos, referências, quantidade e qualidade e orientações em geral e comprovação de regularidade perante as autoridades sanitárias. Todos os materiais devem ser armazenados e manuseados sob condições apropriadas e de forma ordenada, de modo a preservar a identidade e integridade química, física e microbiológica, que garanta a qualidade e segurança dos mesmos (RDC nº 67, 2007).

Ainda de acordo com a RDC, em seu anexo 1 (Anexo 1), as boas práticas de manipulação ficam a cargo da farmácia responsável pela qualidade das preparações magistrais e oficinais que manipula, conserva, dispensa e transporta.

Estabelece também o controle de todo o processo de manipulação por profissional com conhecimentos científicos e estudos atualizados sobre as atividades desenvolvidas e novas preparações, controle da matéria-prima, embalagens e rotulagem, documentação e registros de todas as atividades, bem como a atualização de quadro de funcionários envolvidos no processo e enfatiza a importância do uso de EPI e prática de normas de segurança (RDC nº 67, 2007).

O processo de manipulação necessita de procedimentos operacionais para as diferentes formas farmacêuticas com excipientes padronizados. O estabelecimento deve possuir livro de receituário e os registros devem conter número de ordem, dados do paciente, prescritor e número de registro do conselho, descrição da formulação, concentração, data do aviamento, lote de cada matéria-prima, fornecedor e quantidade pesada, nome e assinatura do responsável pela pesagem e manipulação, visto do farmacêutico e data da manipulação (RDC nº 67, 2007).

Em formulações magistrais, o controle de qualidade deve conter todos os dados da formulação registrados antes do envase e em ordem. Quando realizado o ensaio de peso médio, devem ser calculados o desvio padrão e o coeficiente de variação. Os aspectos relativos à qualidade das análises devem ser verificados a cada três meses em três pontos, de pelo menos um diluído preparado, para averiguar a homogeneidade (FERREIRA, 2011).

Ao final, a rotulagem e embalagem devem ser restritas e garantir a estabilidade físico-química e microbiológica da preparação, além dos procedimentos operacionais. Devem constar os dados do cliente, do responsável pela manipulação, números de registros, validades, componentes da formulação, volume e posologia, dados da farmácia/farmacêutico. Alguns tipos de formulação devem descrever advertências complementares impressas, tais como: “agite antes de usar”, “conservar em geladeira”, “uso interno”, “uso externo”, “não deixe ao alcance de crianças”, “veneno”, “diluir antes de usar”; e outras que sejam previstas em legislação específica e que venham auxiliar o uso correto do produto (RDC nº 67, 2007).

A avaliação do cumprimento das boas práticas de fabricação ou de fracionamento e distribuição de insumos pelo fabricante/fornecedor, Farmacopéia

Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA são verificados por meio de auditorias onde todos os documentos são analisados.

Ao relatar qualquer desvio na qualidade, a investigação deverá ser realizada no lote relatado e no lote seguinte como forma de assegurar os dados obtidos. As autoridades sanitárias competentes nacionais e dos países para os quais o produto tenha sido enviado devem ser imediatamente informadas sobre a decisão de recolhimento de produto do mercado (RDC nº 48, 2013).

Os parâmetros utilizados para avaliar as boas práticas de manipulação descritas são executados em âmbito nacional, estadual e municipal. O município de Campo Mourão segue as normas descritas no *síte* da Secretaria de Saúde do Estado do Paraná (SESA/PR), que condizem com a RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007.

3.5 Análises Realizadas em Cosméticos

Com relação às análises que podem ser realizadas em produtos cosméticos, Rebello (2016) descreve que o teste de estabilidade de um cosmético objetiva comprovar a ausência de alterações quando submetido a variações de temperatura e à luz solar que incluem pH, viscosidade, cor ou degradação dos ativos. O controle de qualidade físico-químico avalia rotineiramente a cor, o odor, a viscosidade, o pH e a densidade de um produto.

Os métodos instrumentais para propriedades organolépticas são ensaios físicos de identificação baseados em espectros, cromatogramas ou medidas de propriedades físico-químicas. Os caracteres organolépticos considerados para cosméticos são a descrição dos aspectos físicos da matéria-prima, tais como forma e tamanho de cristais ou partículas amorfas, granulometria, cor, consistência e odor. Assim, a análise visual se torna o primeiro teste de identificação empregado no controle de qualidade de matérias-primas. As análises organolépticas são provas analíticas básicas necessárias para o início da identificação de um fármaco, ou excipiente, mas não são conclusivas (FERREIRA, 2011).

Os testes realizados para aparência consistem em espalhar sobre um papel branco uma amostra e verificar a presença de pontos pretos ou material estranho com o auxílio de uma lupa e realizada uma avaliação visual e tátil. A observação da cor deve ser realizada em ambiente bem iluminado contra um fundo branco. O odor não

deve ser considerado como padrão de pureza, exceto quando este for de característica particular. Em cosméticos o sabor não é determinado (ANVISA, 2008).

Para cada forma cosmética existe um padrão e termo específicos utilizados para a descrição na rotulagem. Em relação às características dos géis e cremes, o aspecto deve ser opaco ou transparente, liso ou áspero, translúcido, aparência seca ou úmida, pegajoso, plástico, elástico brilhante, cristalino, oleoso, untuoso. Para as características organolépticas em relação à cor, usar o mesmo critério da matéria-prima, odor inodoro ou odor característico, sensorial tátil áspero, arenoso, pegajoso, plástico, elástico, untuoso, úmido ou seco (ANVISA, 2008).

O pH influencia de modo acentuado a atividade do agente antimicrobiano, uma vez que a atividade depende de suas propriedades lipofílicas. Sendo assim, as substâncias dissociáveis são mais ativas em valores de pH que estão na forma não ionizável (CORRÊA, 2012). A determinação do pH em produtos acabados é muito útil como ensaio de qualidade, já que diz respeito a biocompatibilidade, estabilidade e biodisponibilidade (COSTA, 2012).

Todas as preparações cosméticas possuem um peso médio. O peso médio tem por objetivo verificar se as unidades de um mesmo lote de um determinado produto farmacêutico apresentam uniformidade de peso e aplicam-se a diversas formas farmacêuticas, principalmente as sólidas (FERREIRA, 2011).

O equipamento utilizado para averiguar a viscosidade é um viscosímetro onde a rotação de um cilindro submerso na amostra a ser analisada, mede a força da torção necessária para superar a resistência da rotação. A viscosidade está relacionada com tempo de esvaziamento de um copo de volume conhecido que tem orifício calibrado à sua base. Para a determinação da viscosidade, a especificação da temperatura é imprescindível devido à sua influência decisiva sobre o resultado. O teste deverá ser realizado em local sem corrente de ar e com temperatura ambiente entre 22°C e 25°C, (FERREIRA, 2011).

A determinação da densidade absoluta de uma substância homogênea ou heterogênea é a massa de uma amostra e o volume ocupado por esta massa em condições padronizadas de pressão e temperatura. Já densidade relativa é dada pela razão entre densidade da substância e densidade da água a uma mesma temperatura. Sua caracterização pode ser realizada com picnômetro de vidro, densímetro ou densímetro digital ou densidade aparente (SOUZA, 2016). Para determinação da

densidade aparente deve-se colocar uma quantidade da amostra em uma proveta e pesar, em seguida anotar os resultados e aplicar na equação $d=m/V$, o picnômetro de vidro é utilizado para averiguar produtos líquidos, já o de metal para produtos semi-sólidos ou viscosos e por fim a medição por densímetro digital que é realizada pela injeção de uma amostra com uma seringa lentamente para não formar bolhas no tubo de vidro para que o aparelho consiga efetuar a leitura (ANVISA, 2008).

A cromatografia é utilizada para identificação e separação dos componentes de uma amostra em fase estacionária e fase móvel, também pode ser utilizada no intuito de identificar compostos com padrões previamente existentes. A cromatografia consiste em uma coluna de vidro, metal ou plástico de diâmetros variados, onde a amostra é injetada e seus compostos são arrastados por uma fase móvel e passam por uma fase chamada estacionária (PINTO, 2015), e dada a inerente capacidade de separação, destaca-se a possibilidade de aplicação tanto nas provas de identidade da matéria-prima quanto na identificação de fármacos em produtos acabados (BIZZOTTO, 2012).

De acordo com a Farmacopéia 2010, a cromatografia tem sido empregada para a determinação da porcentagem do produto ativo, na quantificação de impurezas e determinação da estabilidade ou degradação de uma amostra. A escolha correta da coluna deve se basear nas características da amostra e nas diferenças químicas entre os compostos de interesse a serem estudados, além disso levar em consideração a estrutura química da fase estacionária, capacidade de retenção, tamanho da partícula e dimensão da coluna.

Os métodos de identificação baseados em espectros são em geral confirmatórios, podendo-se dizer até que os espectros seriam a impressão digital dada à substância. Todavia, os métodos são limitados a matérias-primas relativamente puras e não são aplicados a produtos (SILVA, 2017).

No caso de métodos cromatográficos, dada a inerente capacidade de separação, destaca-se a possibilidade de aplicação tanto nas provas de identidade da matéria-prima quanto na identificação de fármacos em produtos acabados (BIZZOTTO, 2012).

Para Ferreira (2011), a aplicação primária de cromatografia líquida de coluna está na separação de substâncias cujas características de polaridade e/ou peso molecular são distintas. O elevado custo de padrões primários e de solventes grau

liquid cromathography (HPLC), o tempo de análise e manutenção de equipamento e ausência de detectores universais constituem a principal desvantagem. O HPLC é a versão instrumental das técnicas cromatográficas que apresenta alta eficiência, análises rápidas, baixo consumo de solventes, excelente reprodutibilidade e repetibilidade e resultados confiáveis.

Entre os métodos instrumentais de identificação, destacam-se aqueles cuja interpretação dos resultados se dá por meio de análise de gráficos. Os mais específicos são de UV - visível e infravermelho, os voltamogramas, curvas colorimétrica e espectro de massa (PINTO, 2015).

Para cosméticos em preparações magistrais, existe uma certa dificuldade em estabelecer o prazo de validade, principalmente pela preparação, diversidade das formulações, associação de ingredientes ativos, variação do excipiente ou veículo, formulações específicas para atender a necessidade de um paciente, equipamentos e tecnologias aplicadas na manipulação. A validade caracteriza-se como a data após a qual a preparação farmacêutica manipulada não deverá ser usada, determinada a partir da data de manipulação do produto. Corresponde ao período de tempo durante o qual o produto se mantém dentro dos limites especificados de pureza, qualidade e identidade na embalagem adotada e estocada nas condições recomendadas no rótulo (ANVISA, 2012).

O prazo de validade deverá seguir critérios racionais e científicos e deverá ser baseado na avaliação físico-química do ingrediente ativo e considerações sobre sua estabilidade (ANVISA, 2012). A composição do excipiente ou veículo, a forma farmacêutica empregada, a compatibilidade dos ingredientes ativos com o excipiente ou embalagem e as condições de armazenamento também podem influenciar no produto antes mesmo do prazo de validade. Problemas de estabilidade são menos frequentes em formas farmacêuticas sólidas. Preferencialmente o prazo de validade deverá ser veiculado ao período de tratamento (FERREIRA, 2011).

Ferreira (2011), descreve que na prática os termos abaixo indicam o período para o qual a preparação farmacêutica mantém o teor do ingrediente ativo veiculado intacto e disponível para cumprir sua ação terapêutica em um percentual mínimo de 90%. São eles:

- Instabilidade: termo normalmente aplicado para reações químicas que são incessantes, irreversíveis e resultam em entidades químicas distintas que podem ser inativas ou exibir maior toxicidade.
- Estabilidade química: cada ingrediente ativo nela contido mantém sua integridade química e potência rotulada dentro dos limites especificados.
- Estabilidade física: as propriedades físicas originais como aparência, palatabilidade, uniformidade, dissolução e suspensibilidade são mantidas.
- Estabilidade microbiológica: quando a esterilidade ou resistência ao crescimento microbiano é mantida de acordo com os requerimentos especificados e aplicação do produto.
- Estabilidade terapêutica: efeito terapêutico permanece inalterado.
- Estabilidade toxicológica: não há aumento da toxicidade do produto.
- Incompatibilidade: refere-se geralmente a fenômenos físico-químicos, como precipitação concentração-dependente e reações ácido-base com produtos manifestados como uma alteração no estado físico ou no equilíbrio que podem ser evidenciadas através da observação de alterações visíveis como precipitação, turbidez, alterações na cor ou viscosidade, efervescências ou formação de camadas líquidas imiscíveis.
- Propriedades físicas e químicas dos ingredientes.
- Uso de conservantes e estabilizantes que podem aumentar a estabilidade química e microbiológica da preparação magistral.
- Forma farmacêutica empregada: sólidas ou líquidas que não contenha água na sua composição apresentam estabilidade maior quando comparadas a a forma que contém água.
- Natureza físico-química e as características da sua cinética de degradação.
- Material de embalagem: deve proteger as ações da umidade, luz e atmosfera.
- Provável temperatura de armazenamento: as degradações mais comuns ocorrem mais lentamente em baixas temperaturas.
- Duração do tratamento: o prazo de validade deve ser suficiente para abranger o período do tratamento.
- Similaridade com especialidade farmacêutica manufaturada.

- Validade das matérias-primas empregadas na formulação: todas devem possuir prazo de validade próximos.

Formulações sólidas e líquidas não aquosas não devem exceder 25% do tempo remanescente para a data de expiração do produto original ou seis meses, o que for menor. Caso a fonte de ingrediente seja uma substância farmacopéica, o prazo de validade não deverá exceder os seis meses. Já formulações contendo água não deverá ultrapassar 14 dias conservando-as em temperaturas baixas. Para todas as formulações deve-se adotar um prazo que anteceda 30 dias ou que tenha duração da terapia, se houver suporte científico válido informando apropriadamente a estabilidade da formulação específica, prazo de validade proposto poderá ser excedido (FERREIRA, 2011).

3.6 Controle Microbiológico

Com relação às preparações cosméticas, estas estão sujeitas à contaminação microbiológica seja ela por bactérias, fungos ou bolores, transmitidos por diversas fontes, como a água, insetos e o homem. E as principais vias de contaminação envolvem matérias-primas, processamento ou produção que engloba ambiente, o pessoal envolvido e equipamentos, a pós-produção durante a armazenagem ou embalagem e durante o consumo (CORRÊA, 2012).

As matérias-primas representam forte problemática de contaminação microbiana, pois como são à base de água, favorecem o crescimento de microrganismos e as não aquosas abrigam fungos e bactérias. A falta de aprimoramento nas condições operacionais de produção e armazenagem realizadas por parte dos fabricantes de embalagens tem despertado uma enorme preocupação aos fabricantes de cosméticos pela frequência nos casos de contaminação. Além disso, a substituição de frascos e potes de vidro por material plástico tem agravado o problema, principalmente pela possibilidade de esse tipo de material inativar os conservantes o que propicia aos microrganismos um favorável meio à contaminação (REBELLO, 2016).

No Brasil, o uso de conservantes antimicrobianos para uso de preparações cosméticas foi regulamentado pela portaria 71 de 29/05/96 da Secretaria Nacional de

Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde. Em seu anexo III (Anexo 2) define a lista de antimicrobianos com ação conservante e antisséptica (CORRÊA, 2012).

Os conservantes têm como alvo bactérias, bolores e leveduras. Eles são normalmente utilizados em concentrações muito baixas, ou seja, menos de 1% da formulação. Em quase todas as formulações há fatores propiciadores ou inibidores do crescimento microbiano, como o pH, a presença de substâncias tóxicas e de água. O balanço entre esses fatores, incluem a presença de conservantes, determinam o crescimento microbiano ou taxa bactericida. Deteriorações químicas ou físico-químicas podem produzir formulações com uma significativa contaminação microbiana e vice-versa (LUCENA, 2014).

A presença de água e de vários componentes orgânicos favorece a proliferação de microrganismos, que devem ser observados quanto aos seguintes fatores:

- alteração do produto;
- credibilidade do fabricante;
- saúde do consumidor;
- fermentações (estufamento de embalagens);
- coloração estranha;
- odor desagradável;
- turvação em produtos originalmente transparentes;
- separação de emulsões;
- decomposição de substâncias ativas.

A água é uma das fontes mais comuns de contaminação microbiana, e o produto contaminado pode ser responsável por eventuais irritações na pele ou mesmo causar infecções (CORRÊA, 2012).

Já os microrganismos podem alterar propriedades químicas ou físicas de um produto, causam, entre outros problemas, separação de fases, descoloração ou mudança no pH. A presença de água e componentes orgânicos na formulação favorece a proliferação de microrganismos nos produtos (PATRONE, 2010).

Para garantir sua qualidade, produtos não estéreis devem respeitar um limite pré-especificado de carga microbiana. Os limites microbianos especificados devem ser adequados às várias categorias de produtos de modo que reflitam o tipo de contaminação mais provável durante a fabricação, as especificações limítrofes determinadas a cada via de administração do produto, e até o risco que o consumidor

final oferece na contribuição com a carga microbiana do produto durante o uso (ANVISA, 2010).

A ANVISA estabelece os parâmetros para controle microbiológico de cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes e os subdivide em dois tipos: 1) produtos infantis, para área dos olhos e que entram em contato com mucosas; 2) demais produtos susceptíveis à contaminação (MATOS, 2014).

Com relação às matérias-primas que podem contribuir para a atividade antimicrobiana, destacam-se álcoois (etanol e propanol), polióis (glicerina e propilenoglicol em concentração acima de 20% exercem ação antimicrobiana), antioxidantes como metabissulfito de sódio, ácido ascórbico e butil-hidroxi-anisol - BHA (diminui a velocidade de crescimento de microrganismos aeróbios e anaeróbios facultativos) e o EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético), que por sua propriedade quelante pode remover íons bivalentes. Dentre os conservantes mais utilizados em formulações cosméticas destacam-se os parabenos que são ésteres do ácido p-hidroxibenzóico com amplo espectro de atividade, boa solubilidade em água e são incolores, inodoros e insípidos, como o metilparbeno e o propilparbeno. Propõe-se que os parabenos apresentam ação sobre a síntese de DNA (Ácido Desoxirribonucleico) e RNA (Ácido Ribonucleico) sobre enzimas chave como ATPases e fosfotransferases, ou ainda sobre os mecanismos de transporte pelas membranas (SOUZA, 2016).

3.7 Sistema Tegumentar, Histologia e Nomenclatura da Celulite

O sistema tegumentar consiste em pele e estruturas acessórias, como pêlos, glândulas e unhas, e é o limite entre o organismo e o ambiente externo. Na anatomia cutânea, duas camadas são reconhecidas: a epiderme, a mais externa e a derme subjacente, mais profunda. Há ainda uma camada denominada hipoderme, panículo adiposo ou tela subcutânea, não considerada por alguns autores como camada da pele. Essa é uma camada profunda localizada abaixo da derme e acima da aponeurose muscular, constituída por um agrupamento de células adiposas que armazenam gordura e estão separadas por finos septos conjuntivos (VANPUTTE, 2016).

Histologicamente o tecido adiposo é uma estrutura de origem embriológica no mesoderma, cujas funções são armazenar produtos formadores de energia, proteger contra choques mecânicos, permitir mobilidade sobre estruturas mais profundas e atuar como isolante térmico (AGNE, 2016).

O tecido adiposo hipoderme é considerado um órgão de armazenamento de energia e, diferentemente da organização da derme e epiderme, é constituído por dois tipos principais de células, os fibroblastos e os adipócitos, que estruturam quatro subunidades: a matriz intersticial, a rede microcirculatória, as unidades neurovegetativas e as unidades energético-gordurosas. As denominadas unidades energético-gordurosas são os próprios adipócitos, células finamente empacotadas que, contém um núcleo achatado excêntrico e de grande depósito de lipídeos circundado por uma fina camada de citoplasma, o que faz com que as demais organelas se concentrem próximas ao núcleo (AGNE, 2016).

A hipoderme contém ainda uma vasta rede de fibras reticulares e nervosas, altamente vascularizada. Os adipócitos são células finamente empacotadas, caracterizadas por apresentarem um grande depósito de lipídeos que ocupa quase todo o espaço citossólico (HARRIS, 2016).

A celulite é a nomenclatura adotada pela Associação Brasileira de Medicina Estética e pela Associação Brasileira de Dermatologia para determinar um padrão de alteração da pele que envolve toda a hipoderme e é considerada uma desordem metabólica do tecido subcutâneo. Pode ser denominada também como lipodistrofia, lipoedema, fibroedemegeloide, hidrolipodistrofia, hidrolipodistrofia ginoide, paniculopatia edemato fibro esclerótica, paniculose lipoesclerose nodular e lipodistrofia ginoide (HARRIS, 2016).

A celulite está relacionada à infiltração edematosa do tecido conjuntivo subcutâneo, de característica não inflamatória, seguida de polimerização da substância fundamental amorfa presente no espaço intersticial da derme. Este edema se infiltra no tecido conjuntivo e produz uma reação fibrótica consecutiva. Do ponto de vista macroscópico, o tecido nas mulheres é mais espesso, as células de gordura são maiores, o tecido conectivo é mais frouxo e produz maiores saliências. Os glúteos, as coxas e o abdômen são as regiões predominantemente acometidas, mas pode manifestar-se em outras partes do corpo, exceto nas regiões palmar, plantar e couro cabeludo (BORGES, 2016).

A hereditariedade mostra que 80% das pessoas que apresentam celulite também têm na família casos. Pode acometer mulheres pré-adolescentes ou na idade adulta e 65% das mulheres apresentam com menos de 20 anos de idade. O estrógeno é importante para determinar a quantidade de disposição da gordura corporal, e a qualidade da pele e as variações fisiológicas, principalmente durante o ciclo menstrual, que pode levar a edema e gerar desequilíbrio do sistema tegumentar. Medicamentos à base de estrógeno, anti-histaminicos, tratamentos contra disfunções na tireóide e betabloqueadores, podem contribuir para o desenvolvimento da celulite (AGNE, 2016).

A celulite é caracterizada no momento em que ocorre a formação de edema e de grânulos que podem ser doloridos, hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, além de edema e reorganização da derme que provoca alterações na superfície da pele, dificuldade de microcirculação e alterações metabólicas. O fato das redes de colágeno e elastina serem mais compartimentalizadas favorece o encapsulamento dos grupos de adipócitos nas mulheres (HARRIS, 2016).

Paralelamente, a formação e o acúmulo de lipídeos também são estimulados pelos estrógenos e pela prolactina que estimulam a lipogênese por meio da captação de glicose pela insulina. Esse mesmo processo também é favorecido pelos estimuladores alfa-adrenérgicos, mas pelo efeito inibidor da formação de 3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico (cAMP), que bloqueiam o efeito que seria induzido por uma sinalização beta adrenérgica (HARRIS, 2016).

As alterações observadas nos componentes da matriz extracelular promovem inicialmente a alteração na permeabilidade vascular, liberação de líquido intersticial e formação de edema. Paralelamente, nota-se a hiperplasia e a hipertrofia da rede reticular. Com as fibrilas ao redor dos adipócitos e capilares desorganizados, se observam aglomerados de adipócitos unidos por redes de fibrilas, que conduzem a formação de macronódulos e esclerose do tecido, e caracterizam os estágios mais avançados da celulite (BORGES, 2016).

Atualmente existem três focos para combate à celulite: a hiperplasia do tecido adiposo, o edema e a perda da organização da estrutura proteica. Para atuar diretamente sobre a hiperplasia do tecido adiposo, pode-se empregar agentes que atuem sobre os adipócitos, como a cafeína, que apresenta efeito inibidor da captação de glicose, além de aumentar o tempo de meia vida do cAMP pela inibição da

fosfodiesterase, estimular os receptores beta-adrenérgicos e induzir a lipólise (HARRIS, 2016).

3.8 Permeabilidade Cutânea e Absorção da Cafeína

Sabe-se que a epiderme é praticamente impermeável a toda substância não gasosa e sua permeabilidade cutânea, descrita como a capacidade que possui em deixar passar seletivamente certas substâncias em função de sua natureza química. É classificada em:

- Pele permeável: é permeável a gases verdadeiros e substâncias voláteis que atravessam por difusão.
- Pele relativamente permeável: é permeável a determinadas substâncias lipossolúveis como hormônios esteróides, vitamina D e vitamina A, além de derivados fenólicos.
- Pele praticamente impermeável: é impermeável a eletrólitos, proteínas e carboidratos. A permeação de sais é desprezível, a menos que sejam ionizados (ARANTES, 2017).

De acordo com Harris (2016), existem graus de permeação cutânea em relação aos tipos de pele, como peles lipídicas ou alípicas. Em geral, as peles lipídicas possuem grau de permeação menor devido à obstrução dos orifícios pilosebáceos por queratina e sebo, já nas peles alípicas, esses orifícios estão em pequeno número ou ausentes. De maneira geral, quanto maior a hidratação da pele, incluído fatores internos e externos, melhor será a permeação de princípios ativos.

Quanto às vias de permeação, destacam-se a via transepidérmica, com permeação muito lenta, mas que em função da grande extensão desse órgão (a pele) tem uma importância considerável. Pode ser intercelular ou transcelular e a via transanexial onde os orifícios pilosebáceos e folículos pilosos são considerados zonas de melhor permeabilidade, perfazem somente cerca de 1% (um por cento) e têm muita importância (VANPUTTE, 2016).

Além da permeação cutânea, Borges e Vanputte (2016) descrevem vários fatores que afetam a permeação da pele:

Biológicos/fisiológicos

- Espessura da epiderme: na pele hiperqueratósica a permeabilidade é dificultada.
- Idade: devido ao espessamento da capa córnea e a falta de hidratação.
- Fluxo sanguíneo: a pele hiperêmica se torna mais permeável, os ativos massageados podem estimular a absorção pela ativação da circulação; hidratação: quanto mais hidratada melhor é a permeabilidade.
- Região da pele: mucosas e região com grande número de orifícios pilosebáceos ou muito vascularizada são mais permeáveis.
- Capacidade de associação a outras substâncias.
- pH: o normal é aproximadamente 5,0 (cinco), portanto considerado ácido.

Quando hidratada, a pele torna-se mais alcalina aumentando assim o pH e consequentemente aumenta a permeabilidade cutânea.

Físico/químicos

- Melhoram a permeação cutânea: peso molecular baixo, emulsão O/A (óleo/água), estado de ionização do produto a ser aplicado (princípio), concentração do ativo, pH alcalino, temperatura elevada, clima quente e úmido.
- Grau de permeação: alcança a camada basal e a derme atinge o tecido conjuntivo.

Os estudos para determinação da permeabilidade cutânea são bastante complexos, e durante muito tempo acreditou-se que a única barreira de passagem de determinadas substâncias através da pele era representada pelo estrato córneo. Na atualidade, porém, acredita-se que além do estrato córneo, as camadas de células vivas mais profundas contribuem na formação da barreira cutânea. Ao se considerar a permeação de diversas substâncias pela pele, é sabido que as lipossolúveis o fazem com maior facilidade quando comparadas às hidrossolúveis (CORRÊA, 2012).

A explicação seria o fato de as células córneas estarem incluídas numa fase lipídica apolar, representada pelos ceramídeos que favorecem a passagem transcutânea de substâncias lipossolúveis. Atualmente, aceita-se que o estrato córneo é heterogêneo, um deles pela matriz de queratina, considerado polar e outro intercelular lipídico que dá à pele a qualidade de membrana lipídica (BORGES, 2016).

Outro aspecto discutível diz respeito à contribuição dos anexos cutâneos, como folículo pilossebáceo e glândulas sudoríparas na permeação de substâncias. Em decorrência, diz-se que a permeabilidade polar é baixa pela estrutura de queratina porque a densidade e cristalinidade impedem a solubilidade de moléculas na matriz intercelular dos queratinócitos (HARRIS, 2016).

O uso de lipolíticos por via tópica aumenta o AMPc, principal sinalizador para a lipólise a partir do bloqueio da enzima fosfodiesterase e o bloqueio de receptores alfa-adrenérgicos nos receptores de adipócitos, são as principais estratégias dos lipolíticos convencionais. Entre as várias dificuldades está em se obter um produto eficaz, pois a pele é a principal barreira que impede a permeação dos ativos lipolíticos até as células adiposas. Hoje sabe-se que, além de um produto que atue na lipólise é preciso que atue igualmente na principal causa da lipogênese, tanto na hiperplasia como adipogênese (AGNE, 2016).

Souza (2016), descreve que para amenizar o aspecto celulítico, a permeação do princípio ativo deve atingir e atuar nas seguintes etapas:

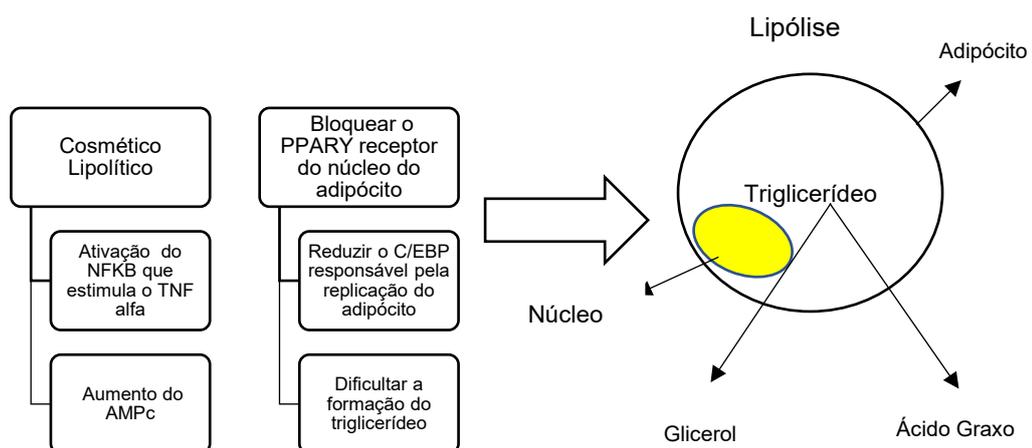
- **Ativação de NFkB (fator de transcrição)** - o NFkB é um fator de transcrição nuclear que estimula a síntese de citocinas nos macrófagos, permanece boa parte do tempo em estado inativo graças à complexação de um inibidor (IKB). Um ativo que pode ajudar neste caso, é um que desacopla o inibidor que torna o NFkB ativo e estimula a síntese de fator de necrose tumoral (TNF alfa), uma citocina mensageira e desencadeadora da lipólise.
- **Aumento de AMPc (3'5'-adenosina-monofosfato-cíclico) em adipócitos e bloqueio da PPARY (receptores ativos por proliferadores de peroxomas)** - a ligação do TNFalfa a receptores andrenérgicos nos adipócitos estimula a formação de AMPc, importante sinalizador intracelular para a lipólise. Graças a AMPc os lipídeos na forma de triglicerídeos sofrem hidrólise e o esvaziamento dos adipócitos é facilitada. A inovação no aumento de AMPc pelo fator de necrose tumoral é o bloqueio do PPARY. A PPARY é o principal receptor do núcleo dos adipócitos responsável diferenciação deste tipo de celular. São potentes ativadores da adipogênese, que não só é capaz de converter fibroblastos em adipócitos, mas também de transdiferenciar células que estão comprometidas na diferenciação em

células adiposas. O bloqueio deste receptor é essencial para combater a hiperplasia do tecido adiposo.

- **Redução da expressão de C/EBP (Enhancer Binding Protein) (fator de transcrição)** - é um fator de transcrição essencial na diferenciação de adipócitos. Tanto PPAR γ com C/EBP são ativados pela simples entrada de ácidos graxos na célula adiposa e dão início à replicação de adipócitos para uma reserva maior de energia. Após a ligação com o ativo cosmético em um receptor adipocitário, há um aumento da liberação de substâncias que diminuem a expressão da C/EBP. Juntamente com a PPAR γ , a C/EBP é responsável pela hiperplasia do tecido adiposo.
- **Redução do acúmulo de triglicerídeos** - a inibição do fator de transcrição C/EBP, juntamente com o bloqueio do receptor PPAR γ no núcleo dos adipócitos, dificultam a formação de triglicerídeos a partir da entrada de ácidos graxos oriundos da dieta, desta forma há uma redução da hipertrofia dos adipócitos e recidiva do panículo adiposo (SOUZA, 2016).

Com base nessas considerações, somente um produto com qualidade e com eficácia comprovada poderá ultrapassar essa barreira orgânica e atingir os objetivos propostos pelo fabricante.

Figura 1 - Ação de cosméticos lipolíticos e processo da lipólise



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

Para a realização da pesquisa, primeiramente foi realizado um levantamento de Farmácias de Manipulação no município de Campo Mourão e, posteriormente, apresentado o projeto às mesmas para a participação, coleta de dados e elaboração do cosmético em estudo (Apêndice 1). As farmacêuticas responsáveis assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, o qual apresenta o projeto e suas etapas bem como o rigoroso sigilo mantido dos resultados (Apêndice 2).

A solicitação de formulações cosméticas foi delimitada para a elaboração em uma única data para análises no tempo zero, trinta, sessenta e noventa dias.

O pedido foi realizado individualmente a cada farmacêutica com as bases cosméticas mais utilizadas com indicação das mesmas. Em cada uma das bases foi solicitado a quantidade de princípio ativo cafeína a 5%, porcentagem justificada para melhor incorporação nas bases mantendo a homogeneidade da formulação, separadas em sachês de dez e vinte gramas com bases em gel e creme sem o acréscimo de outros ativos ou conservantes (Figuras A a D - Apêndice 3).

As farmácias participantes foram nominadas em Farmácia 1(F1) que utilizou como base gel (G1) e creme (C1) de fabricação própria, Farmácia 2 (F2) que utilizou como base gel (G2) aristoflex e creme não iônico (C2), Farmácia 3 (F3) que utilizou como base gel natrosol (G3) e creme não iônico (C3) e Farmácia 4 (F4) que utilizou como base gel (G4) de natrosol e creme lanette (creme aniônico) (G4).

Os prazos de validade dos cosméticos com base gel e base creme variou conforme segue:

F1: data de fabricação 03/05/2019 validade 31/08/2019

F2: data de fabricação 03/05/2019 validade 01/08/2019

F3: data de fabricação 03/05/2019 validade 01/08/2019

F4: data de fabricação 03/05/2019 validade 30/10/2019

As formulações das farmácias 1, 2, 3 e 4 se encontram no Anexo 4.

4.2 Métodos

4.2.1 Ensaio Microbiológico

Para a realização dos testes microbiológicos foi solicitado às farmacêuticas quais os laudos exigidos e analisados pela vigilância sanitária de acordo com as normas em vigor na cidade de Campo Mourão. Os laudos analisados são a contagem de bactérias heterotróficas, *Coliformes totais* F1 *Staphylococcus aureus* F2, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, contagem total de bactérias mesófilas aeróbias e contagem total de bolores e leveduras F3 e bases galênicas F4.

Os testes microbiológicos realizados para produtos farmacêuticos não-estéreis são os de contagem de micro-organismos mesófilos (bactérias, leveduras e fungos) e pesquisa de micro-organismos patogênicos. Ainda de acordo com a Farmacopéia, para bases galênicas a contagem total de bactéria UFC/g ou ml é 10^3 e a contagem total de fungos/leveduras UFC/g ou ml é 10^2 significando a ausência de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* em 1g, ou ml, ausência de *Salmonella spp* em 10g, ou 10 ml (REBELLO, 2015).

A realização da contagem do número total de microorganismos mesófilos e fungos em matérias primas não estéreis com sachês de dez gramas cada sendo elas creme e gel foi realizado em triplicata nos meios de cultura Ágar Sabouraud-dextrose a $22,5\text{ }^\circ\text{C} \pm 2,5\text{ }^\circ\text{C}$ e ágar caseína soja a $32,5\text{ }^\circ\text{C} \pm 2,5\text{ }^\circ\text{C}$ e em até 7 dias.

No laboratório C003 e C004 da UTFPR (Universidade Tecnológica Federal do Paraná) Câmpus Campo Mourão foram tranferidos dez gramas da amostra para obter uma diluição a 1:10 em caldo caseína-soja contendo 0,1 de tetradecilsulfato de sódio, aquecido a 40 - 45 °C e agitadas até mistura manter-se homogênea. Cuidadosamente a mistura foi mantida sempre a temperatura durante o tempo mínimo necessário para a formação de uma emulsão, em qualquer caso não mais que 30 minutos. Se necessário, ajustar o pH para 6,5 - 7,5. A solução foi preparada em diluições decimais sucessivas com o mesmo diluente acrescido de 0,1% de tetradecilsulfato de sódio (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

Já para o método de superfície adicionou-se em placas de Petri, separadamente, 15 - 20 mL de ágar caseína soja e ágar Sabouraud-dextrose até

solidificar. Após as placas foram secadas e a elas adicionadas à superfície de cada meio de cultura, 0,1 mL da amostra preparada. Incubadas as placas contendo ágar caseína-soja a $32,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3-5 dias e as placas contendo ágar Sabouraud-dextrose a $22,5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5-7 dias para determinação do número de micro-organismos aeróbicos totais e bolores e leveduras, respectivamente. A média aritmética da contagem das placas de cada meio foi tomada e calculado o número de UFC por grama ou mL do produto (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

4.2.2 Análises Físico-Químicas

No laboratório C004 da UTFPR (Universidade Tecnológica Federal do Paraná) Câmpus Campo Mourão foram analisados os parâmetros físico-químicos: potencial hidrogeniônico (pH) e colorimetria. O pH das amostras foi medido em triplicata com o equipamento pHmetro testo 205 instrumento de medição de pH para meios semi-sólidos à temperatura ambiente. A coloração foi verificada com o equipamento espectrofotômetro MiniScan EZ 4500L indicado para material semi-sólido em triplicata à temperatura ambiente.

4.2.3 Análise da Viscosidade

Para analisar o comportamento da viscosidade foi utilizado o equipamento reômetro Brookfield DVIII Ultra Programmable Rheometer instalado no laboratório C104 da UTFPR (Universidade Tecnológica Federal do Paraná) Câmpus Campo Mourão. As medições foram realizadas com velocidade de rotação do *spindle* de 25 milímetros partindo do zero até o máximo de 250 rpm. As amostras foram submetidas aos testes em duplicata no modelo Herschel-Bulkley. A equação Herschel-Bulkley Herschel-Bulkley é dada por:

$$T = T_{OH} + K_H \cdot (Y)^n,$$

onde:

T: tensão de cisalhamento,

Y: taxa de deformação,

K_H : índice de consistência,

n: índice de comportamento,

T_{OH} : tensão inicial de cisalhamento.

Os dados coletados pelo reômetro em fase estacionária foram tensão de cisalhamento, taxa de deformação e viscosidade aparente, parâmetros extraídos da média da segunda curva crescente dos reogramas, buscando evitar as influências da inércia do equipamento. A mensuração dos dados foi possível apenas nas amostras de creme devido a não leitura das bases galênicas em gel do equipamento, isto se deve a característica auto-sustentável da amostra, fator limitante para a leitura adequada dos reômetros rotacionais de cilindros concêntricos. Para as bases galênicas em gel o equipamento adequado seria o viscosímetro o qual não foi possível realizar a leitura devido a não disponibilidade do mesmo.

As variações da velocidade de rotação em rotação por minuto dos cremes do tempo zero ao tempo noventa dias foram determinados conforme o Quadro 1.

Quadro 1 - Rotação dos cremes

Tempo zero	Tempo 30 dias	Tempo 60 dias	Tempo 90 dias
C1: de 0 a 150 rpm	C1: de 0 a 100 rpm	C1: de 0 a 100 rpm	C1: de 0 a 150 rpm
C2: de 0 a 50 rpm	C2: de 0 a 100 rpm	C2: de 0 a 50 rpm	C2: de 0 a 100 rpm
C3: de 0 a 20 rpm	C3: de 0 a 20 rpm	C3: de 0 a 10 rpm	C3: de 0 a 20 rpm
C4: de 0 a 100 rpm	C4: de 0 a 50 rpm	C4: de 0 a 50 rpm	C4: de 0 a 100 rpm

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

4.2.4 Metodologia de Kitzberger Adaptada para Determinação da Cafeína

Inicialmente foi realizado o ensaio para constatar a curva de cafeína com a matéria-prima pura a 99 %. No preparo da solução tampão em balão volumétrico foram utilizadas 3,66 gramas de acetato de sódio dissolvidas em 690 mL de ácido acético e acrescentados 500 mL de água destilada e reservado. Após pesados 0,0022 gramas de cafeína diluídos em 100 mL de água destilada. Em tubos de ensaio foram preparadas oito amostras em quintuplicata para posterior leitura no equipamento de espectrofotômetro UV-visível instalado na sala anexa ao laboratório C004 da UTFPR (Universidade Tecnológica Federal do Paraná) Câmpus Campo Mourão.

A preparação do teste de Kitzberger adaptado para extração da cafeína em cosméticos foi realizada na formulação de gel e creme com princípio ativo cafeína e cafeisilane a 5% em triplicata totalizando vinte e quatro amostras no laboratório C004 da UTFPR (Universidade Tecnológica Federal do Paraná) Câmpus Campo Mourão.

Inicialmente foram pesadas 0,8 gramas das amostras em papel alumínio na balança analítica Bioscale para pesagem de precisão. Em seguida em *beckers* de 50 mL foram diluídas com 10 mL de água destilada fervente medidas em pipeta de 10 mL aquecida no becker de 100 mL no agitador eletromagnético C-Mag HS 7. Destes, 2 mL de cada amostra foram transferidos para tubos de ensaio e reservados.

Na capela, em um *becker* de 100 mL, foram colocados 54 mL de água destilada à temperatura ambiente e acrescentados 6 mL de ácido sulfúrico. As amostras dos tubos de ensaio foram levadas a capela e sobre elas foram acrescentados 2 mL da solução de água com ácido sulfúrico e 4 mL de clorofórmio.

Todas as amostras sofreram agitação de dez minutos no agitador vortex no modo contínuo. Em seguida a solução foi mantida em repouso por dez minutos. Das amostras misturadas foram extraídos 2 mL e transportados a *beckers* de 50 mL e levadas ao banho maria à temperatura de 80 °C por aproximadamente dez horas para evaporação do ácido.

Após a evaporação, em cada uma das amostra foram acrescentados 10 mL de água destilada fervente. As mesmas sofreram agitação e foram encaminhadas para análise no equipamento de espectrofotometria UV-visível para leitura do comprimento de onda.

4.2.5 Análise Estatística

Os dados foram analisados estatisticamente por meio de análise de variância ANOVA com objetivo de avaliar a existência de diferença significativa dos padrões avaliados entre as diferentes amostras na base gel e na base creme.

A análise e gráficos estatísticos foram gerados com o auxílio do programa Statistica 7.0.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Ensaio Microbiológico

A comparação dos resultados foi baseada na Farmacopéia Brasileira 5ª Edição (2010), este resultado médio de mesófilos aeróbios estritos e facultativos encontrou-se majoritariamente satisfatório, abaixo do padrão de 10^3 UFC/g ou mL para as formulações, exceto para amostra F3C a qual contou com uma carga microbiana de $1,6 \times 10^3$ UFC de mesófilos/g de produto, conforme Quadro 2.

Quadro 2 - Contagem total de mesófilos

Gel/Creme	NPM	FARMACOPÉIA
F1C	577,5	$5,8 \times 10^2$
F1G	960	$9,6 \times 10^2$
F2C	865	$8,6 \times 10^2$
F2G	769	$7,9 \times 10^2$
F3C	1577,5	$1,6 \times 10^3$
F3G	865	$8,6 \times 10^2$
F4C	974,5	$9,8 \times 10^2$
F4G	690	$6,9 \times 10^2$

G1 = gel da Farmácia 1; G2 = gel da Farmácia 2; G3 = gel da Farmácia 3; G4 = gel da Farmácia 4; C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia e C4 = creme da Farmácia 4.

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

O resultado médio de bolores e leveduras encontrou-se majoritariamente insatisfatório, acima do padrão de 10^2 UFC/g ou mL para as formulações, exceto para amostra F4G a qual contou com uma carga microbiana de $9,2 \times 10^1$ UFC de bolores e leveduras/g de produto, conforme Quadro 3.

Quadro 3 - Contagem total de bolores e leveduras

Gel/Creme	NPM	FARMACOPÉIA
F1C	720	$7,2 \times 10^2$
F1G	462,5	$4,6 \times 10^2$
F2C	917,5	$9,2 \times 10^2$
F2G	620	$6,2 \times 10^2$
F3C	1227,5	$1,2 \times 10^3$
F3G	245	$2,4 \times 10^2$
F4C	575	$5,7 \times 10^2$
F4G	92,5	$9,2 \times 10^1$

G1 = gel da Farmácia 1; G2 = gel da Farmácia 2; G3 = gel da Farmácia 3; G4 = gel da Farmácia 4; C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia e C4 = creme da Farmácia 4.

Fonte: Elaborado pela autora (2020).

Assim sendo, as análises confirmam que o único produto que atendeu aos padrões de bolores e leveduras, assim como de mesófilos, foi o gel manipulado na Farmácia 4. Isso significa que o F4G é um produto em condições sanitárias satisfatórias pois os resultados analíticos de mesófilos aeróbios estritos e facultativos e bolores e leveduras (Figuras I e J - Apêndice 3) estão dentro dos limites estabelecidos para amostra segundo a Farmacopéia Brasileira 5.5.3.1.2.

De acordo com Teodoro et al. (2019), cargas microbianas elevadas alteram a estabilidade do produto e levam à sua deterioração, mas ocorrem ainda, mudanças físicas e químicas que acarretam alterações, como quebra da estabilidade, alteração do pH e das características organolépticas (cor, odor e textura), e inativação das substâncias ativas e excipientes da formulação além de prejuízos econômicos e comprometimento da visibilidade da farmácias.

A limpeza e sanitização são fundamentais nos processos produtivos, são esses que definem a qualidade final do produto. Existe uma grande preocupação com a contaminação microbiológica visto que expõe o usuário. Em farmácias de manipulação geralmente são produzidos produtos não estéreis em que se admite um limite da carga microbiana. A carga microbiana alta pode comprometer a estabilidade do produto e a perda da eficácia por degradação do princípio ativo (MOTA, 2017).

Os insumos farmacêuticos como as bases galênicas têm limites microbianos de 2×10^3 para contagem total de bactérias anaeróbias e 2×10^2 para fungos e leveduras. Devem estar livres de patógenos *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella spp* (BRASIL, 2010).

5.2 Análises Físico-Químicas

Com relação à análise de pH para os géis, verificam-se diferenças significativas entre as farmácias nos dados da Tabela 1. O maior valor do pH ficou para a Farmácia 3 e o menor valor para a Farmácia 1, isso ao longo dos 90 dias de análise. Com relação aos valores do pH para cada farmácia individualmente ao longo dos 90 dias, foi possível verificar pequenas variações no sentido de que o valor do pH foi diminuindo ao longo dos 90 dias. Para a análise do pH nos cremes, os maiores valores também ficaram para a Farmácia 3, enquanto os menores valores foram para a Farmácia 2, apresentando diferenças significativas entre todas as médias. Ao longo

dos 90 dias também houve queda nos valores do pH para todas as farmácias, embora pequena, fazendo com que algumas médias não se diferenciasssem das outras ao nível de significância de 5%, conforme melhor se verifica na Figura 1.

Sousa (2019), descreve que o potencial de hidrogênio se caracteriza por suas condições de acidez, neutralidade e alcalinidade do meio, no qual é medida a concentração de íons de hidrogênio em uma escala de 0 a 14, onde pode-se encontrar o nível ácido de 0 a 6 e básico de 8 a 14, considera-se que 7 o meio se encontre neutro.

O pH pode ser mensurado pela equação $\text{pH} = -\log [\text{H}_3\text{O}^+]$ (ATKINS, 2011). No cálculo de pH é possível observar que o pH é inversamente proporcional a concentração de íons de H_3O^+ , portanto quanto maior for a quantidade de íons menor o valor de pH. Considerando que o pH é o logaritmo comum negativo da concentração de íon H_3O^+ e, desta forma um produto com pH mais alcalino eleva a quantidade de cargas negativas (GOSHIYAMA, 2019).

O decréscimo do pH durante os noventa dias denota o aumento da acidez das formulações, o que melhora a permeação lenta pela pele para a célula receptora.

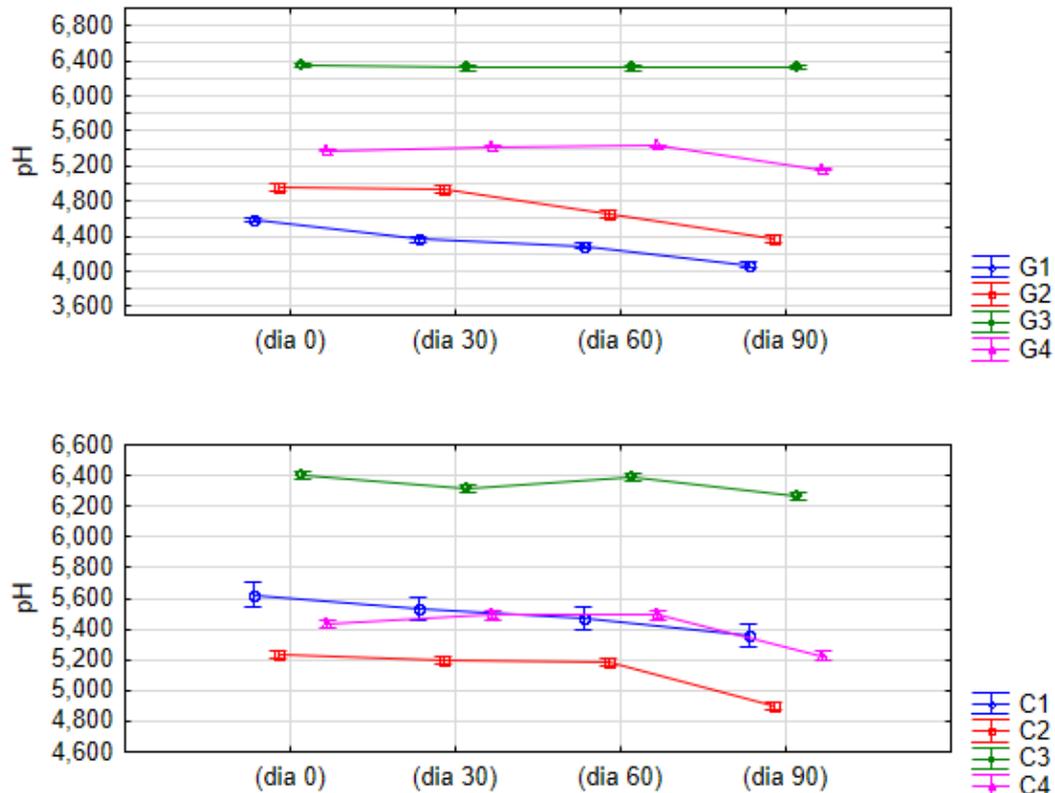
Tabela 1 - Médias e desvios padrões para as formulações em base de gel para o fator pH

Amostras	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90
G1	4,587 ^{dA} ±0,001	4,367 ^{dB} ±0,015	4,293 ^{dC} ±0,017	4,070 ^{dD} ±0,012
G2	4,960 ^{cA} ±0,021	4,940 ^{cA} ±0,029	4,657 ^{cB} ±0,003	4,377 ^{cC} ±0,003
G3	6,347 ^{aA} ±0,003	6,317 ^{aA} ±0,012	6,317 ^{aA} ±0,007	6,320 ^{aA} ±0,017
G4	5,380 ^{bB} ±0,006	5,420 ^{bA} ±0,000	5,427 ^{bA} ±0,007	5,163 ^{bC} ±0,009
C1	5,623 ^{bA} ±0,003	5,539 ^{bA} ±0,000	5,473 ^{bAB} ±0,057	5,357 ^{bB} ±0,034
C2	5,237 ^{dA} ±0,019	5,200 ^{cAB} ±0,006	5,183 ^{cB} ±0,012	4,897 ^{dC} ±0,003
C3	6,403 ^{aA} ±0,003	6,313 ^{aB} ±0,012	6,387 ^{aA} ±0,015	6,267 ^{aB} ±0,013
C4	5,437 ^{cB} ±0,007	5,490 ^{bA} ±0,020	5,490 ^{bA} ±0,006	5,227 ^{cC} ±0,007

Médias na mesma coluna, seguidas por letras minúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. Médias na mesma linha, seguidas por letras maiúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. G1 = gel da Farmácia 1; G2 = gel da Farmácia 2; G3 = gel da Farmácia 3; G4 = gel da Farmácia 4; C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia 3; e C4 = creme da Farmácia 4.

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura 2 - Análise do pH para os cosméticos em base de creme e gel



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Goshiyama (2019) faz a interpretação das coordenadas para avaliação de colorimetria sendo o valor L^* a luminosidade, este parâmetro varia de 0 a 100, do preto ao branco respectivamente, a^* representa a variação entre as tonalidades vermelho e verde, no qual valores positivos indicam tonalidades mais avermelhadas e os valores negativos as esverdeadas e b^* é a variação entre as tonalidades azul e amarelo, com valores positivos para a mais azulada e valores negativos para a mais amarelada.

Na análise de cor, a coordenada L^* representa a luminosidade e que quanto mais alta for, mais próximo do branco se aproxima. Pela Tabela 2 é possível verificar que os cosméticos que usaram como base os cremes, o valor de L^* é bem mais alto do que aqueles que usaram como base os géis. Assim pode se afirmar que os cremes são mais opacos do que os géis e estes, por sua vez, mais transparentes. O creme da Farmácia 3 foi o mais branco e o gel foi o mais transparente. Ao longo dos 90 dias, as Farmácias 1, 2 e 3 tiveram diminuição nos valores da coordenada L^* para os géis, enquanto que a Farmácia 4 teve seu valor aumentado. Isso significa que a transparência para a Farmácia 4 aumentou ao longo dos dias e para as Farmácias 1, 2

e 3 diminuiu e em maior proporção na Farmácia 1, que apresentou uma granulação bem maior em relação às Farmácias 2 e 3. Para os cremes, aconteceu o contrário, enquanto as Farmácias 1, 2 e 3 tiveram seus valores aumentados, a Farmácia 4 teve seu valor diminuído. O creme da Farmácia 4 escureceu mais ao logo dos 90 dias, ficando numa tonalidade mais amarronzada no que no início das análises. Os resultados mostram a ausência de estabilidade das formulações, porém não representou uma invalidade das propriedades organolépticas das amostras.

Tabela 2 - Médias e desvios padrões para as formulações em base de gel para a cor da coordenada L*

Amostras	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90
G1	83,630 ^{aA} ±1,408	70,497 ^{aB} ±0,485	78,837 ^{aA} ±1,577	72,473 ^{abB} ±1,443
G2	74,603 ^{bA} ±0,855	62,580 ^{bB} ±2,499	72,830 ^{abAB} ±1,450	70,110 ^{abAB} ±4,278
G3	73,610 ^{bA} ±1,129	69,870 ^{aA} ±1,449	70,220 ^{bA} ±1,157	64,120 ^{bB} ±1,107
G4	76,930 ^{bA} ±0,427	74,893 ^{aA} ±0,345	75,417 ^{abA} ±1,728	78,427 ^{aA} ±0,531
C1	91,707 ^{bA} ±0,084	94,057 ^{aA} ±1,440	94,620 ^{aA} ±0,574	95,020 ^{aA} ±0,215
C2	95,023 ^{aA} ±0,139	96,660 ^{aA} ±0,072	95,777 ^{aA} ±0,254	95,090 ^{aA} ±1,187
C3	93,547 ^{aB} ±0,596	94,700 ^{aB} ±0,225	95,203 ^{aA} ±0,324	94,900 ^{aB} ±0,107
C4	81,367 ^{cA} ±0,250	80,893 ^{bAB} ±0,504	79,960 ^{bAB} ±0,103	79,727 ^{bB} ±0,398

Médias na mesma coluna, seguidas por letras minúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. Médias na mesma linha, seguidas por letras maiúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. G1 = gel da Farmácia 1; G2 = gel da Farmácia 2; G3 = gel da Farmácia 3; G4 = gel da Farmácia 4; C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia; e C4 = creme da Farmácia 4.

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Com relação à coordenada a*, que representa a relação vermelho/verde, é notória a presença de valores baixos na Tabela 3, tanto para os géis quanto os cremes. Também é possível verificar que as médias não apresentaram diferenças significativas, com exceção da Farmácia 4 cujo creme tem um tom mais amarronzado. Destaque este bem presente com relação à coordenada b* (Tabela 4), que representa a relação entre azul e amarelo. Valores altos para a coordenada b* indicam uma aproximação maior dos tons amarelados, aqui representados pelos cremes e géis da Farmácia 4.

Tabela 3 - Médias e desvios padrões para as formulações em base de gel para a cor da coordenada a*

Amostras	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90
G1	-0,290 ^{aA} ±0,030	0,077 ^{cA} ±0,121	0,303 ^{aA} ±0,370	0,360 ^{bA} ±0,182
G2	0,040 ^{aA} ±0,155	-0,023 ^{cA} ±0,028	0,363 ^{aA} ±0,061	0,223 ^{bA} ±0,148
G3	-0,343 ^{aB} ±0,199	0,647 ^{bA} ±0,092	0,417 ^{aA} ±0,098	0,497 ^{bA} ±0,063
G4	-0,270 ^{aB} ±0,467	1,787 ^{aA} ±0,175	0,143 ^{aB} ±0,499	1,740 ^{aA} ±0,365
C1	-0,627 ^{bB} ±0,111	-0,417 ^{bAB} ±0,030	-0,233 ^{bA} ±0,038	-0,323 ^{bA} ±0,003
C2	-0,487 ^{bB} ±0,020	-0,493 ^{bB} ±0,015	-0,357 ^{bA} ±0,019	-0,433 ^{bB} ±0,003
C3	-0,603 ^{bB} ±0,079	-0,483 ^{bAB} ±0,027	-0,320 ^{bA} ±0,049	-0,470 ^{bAB} ±0,031
C4	-0,107 ^{aB} ±0,091	1,013 ^{aA} ±0,084	1,283 ^{aA} ±0,047	1,347 ^{aA} ±0,147

Médias na mesma coluna, seguidas por letras minúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. Médias na mesma linha, seguidas por letras maiúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. G1 = gel da Farmácia 1; G2 = gel da Farmácia 2; G3 = gel da Farmácia 3; G4 = gel da Farmácia 4; C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia; e C4 = creme da Farmácia 4.

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Tabela 4 - Médias e desvios padrões para as formulações em base de gel para a cor da coordenada b*

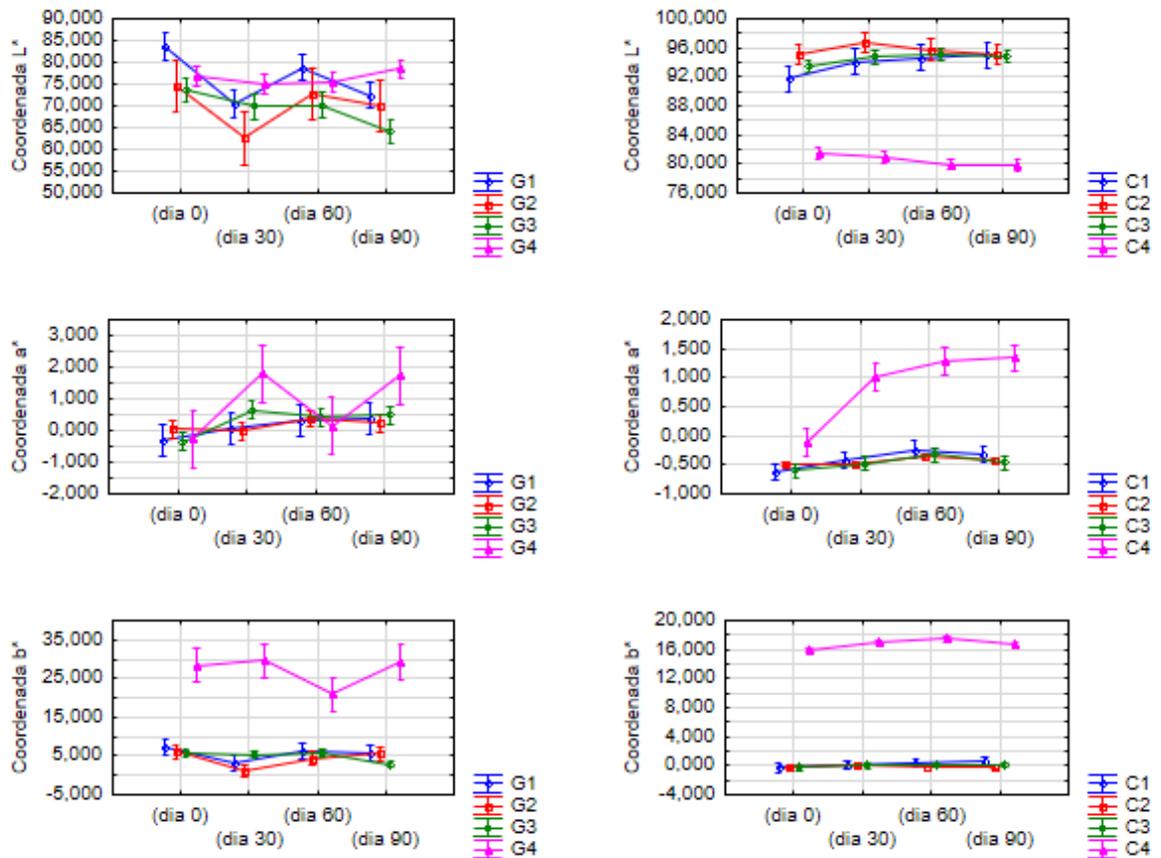
Amostras	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90
G1	7,253 ^{bA} ±0,464	3,187 ^{bcA} ±0,620	6,170 ^{bA} ±1,657	5,620 ^{bA} ±0,261
G2	6,033 ^{bA} ±0,425	1,123 ^{cb} ±0,830	4,317 ^{bAB} ±0,883	5,507 ^{bA} ±0,744
G3	5,690 ^{bA} ±0,245	5,470 ^{bA} ±0,461	5,687 ^{bA} ±0,571	2,937 ^{cb} ±0,023
G4	28,363 ^{aB} ±1,245	29,743 ^{aA} ±1,101	20,963 ^{aB} ±3,111	29,273 ^{aB} ±1,417
C1	-0,267 ^{bA} ±0,230	0,170 ^{bA} ±0,417	0,423 ^{bA} ±0,214	0,600 ^{bA} ±0,060
C2	-0,277 ^{bA} ±0,019	0,033 ^{bA} ±0,091	-0,110 ^{bA} ±0,075	-0,157 ^{cA} ±0,082
C3	-0,307 ^{bA} ±0,222	-0,023 ^{bA} ±0,048	0,187 ^{bA} ±0,070	0,027 ^{cA} ±0,087
C4	15,870 ^{aC} ±0,134	16,963 ^{aB} ±0,165	17,457 ^{aA} ±0,156	16,693 ^{aB} ±0,079

Médias na mesma coluna, seguidas por letras minúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. Médias na mesma linha, seguidas por letras maiúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. G1 = gel da Farmácia 1; G2 = gel da Farmácia 2; G3 = gel da Farmácia 3; G4 = gel da Farmácia 4; C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia; e C4 = creme da Farmácia 4.

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

A Figura 2 corrobora a análise de cor e destaca as diferenças entre as farmácias, principalmente com relação à Farmácia 4. Esses resultados mostram que o parâmetro cor variando nos noventa dias não afeta a qualidade da formulação dentro do prazo de validade estabelecido relacionadas às propriedades organolépticas, no entanto denotam a escassez da estabilidade das amostras.

Figura 3 - Análise de cor para os cosméticos em base de creme e gel



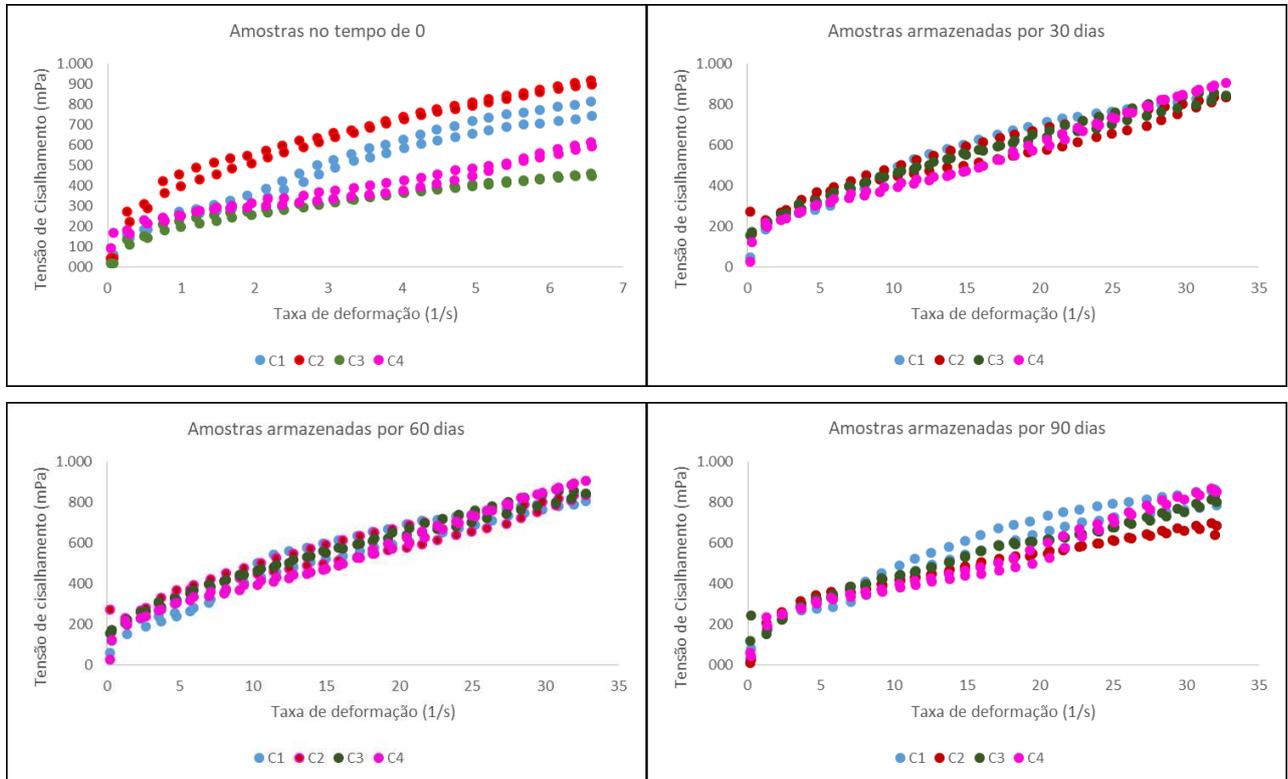
Fonte: Elaborada pela autora (2020).

5.3 Análise da Viscosidade

Os parâmetros reológicos foram obtidos através de análise em escoamento estacionário, obtendo a curva de escoamento e de viscosidade. Entretanto, o instrumento não foi capaz de medir a viscosidade dos géis, devido a característica autossustentável destas amostras.

As curvas de escoamento para as amostras na base creme estão apresentadas na Figura 3.

Figura 4 - Curva de escoamento para os cosméticos em base creme, no tempo 0 e armazenados por 30, 60 e 90 dias



C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia 3; e C4 = creme da Farmácia 4.
Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Analisando as áreas das curvas apresentadas nos reogramas da Figura 3, verifica-se uma pequena histerese, principalmente nas amostras de tempo 0 (exceto na amostra da Farmácia 3), sendo maior para o cosmético a base de creme da Farmácia 1 (C1). Este fenômeno reduz conforme o tempo de armazenamento, apresentando um pequeno aumento aos 90 dias de análise.

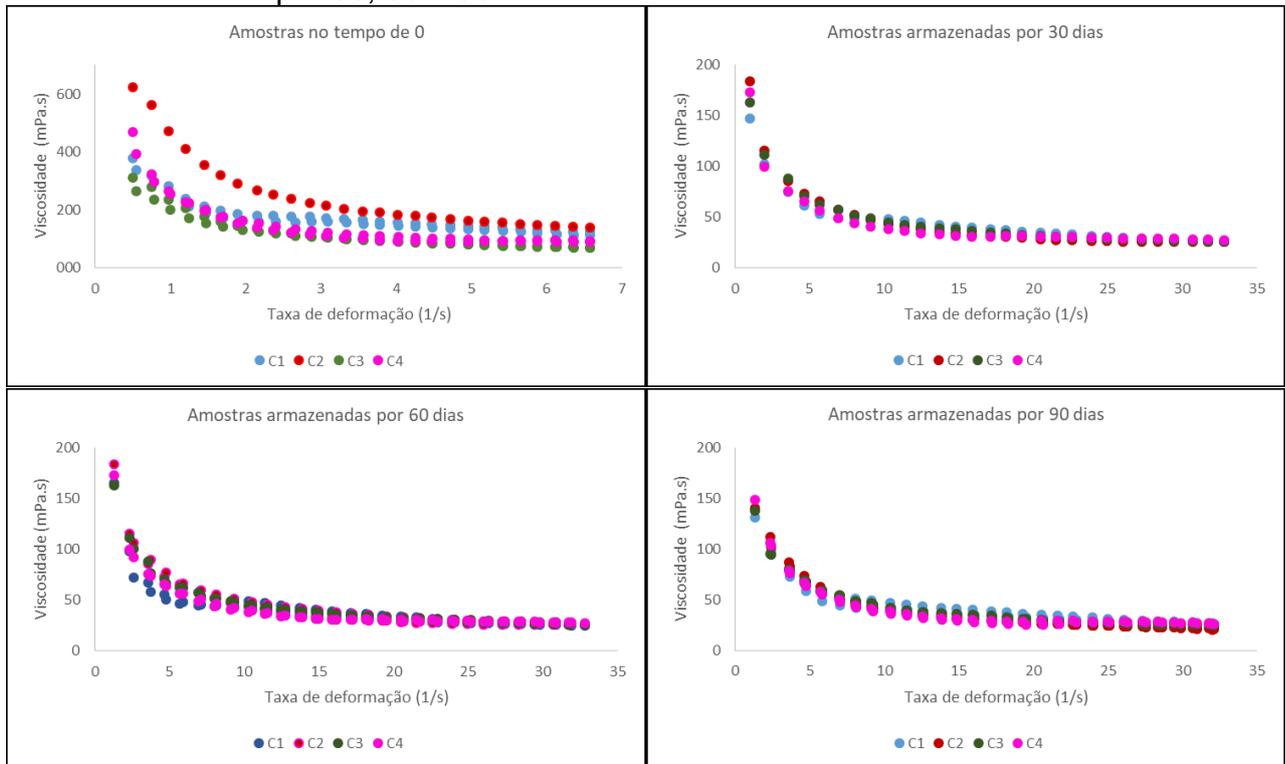
A presença de histerese indica que o tempo de cisalhamento da amostra influencia diretamente na sua característica reológica e esta dependência com o tempo pode promover um aumento ou redução da viscosidade. Nos cosméticos estudados, a viscosidade reduziu conforme a ação de cisalhamento, conferindo características tixotrópicas. Comportamento tixotrópico semelhante foi verificado nas amostras de cosméticos estudadas por Junru et al. (2019), Sieber et al. (2019) e Zhang et al. (2019), as quais foram elaboradas em base creme contendo alto teor de hidrocolóides.

Pelos reogramas observa-se que a tensão de cisalhamento aumenta conforme a elevação da taxa de deformação, caracterizando os cosméticos estudados como sendo fluidos pseudoplásticos, semelhante ao comportamento encontrado por Chu et al. (2019), Cruz et al. (2019), Chorilli et al. (2019) e Filipovic et al. (2019) que estudaram cosméticos e fármacos elaborados com diferentes incipientes.

Pelas curvas de escoamento (Figura 3), é possível verificar que as amostras no tempo 0 possuem uma diferença maior entre suas tensões de cisalhamento, quando comparadas às amostras armazenadas por 30, 60 e 90 dias. Com o tempo, os valores de tensão de cada amostra se aproximam, chegando a se sobrepor, obtendo características reológicas muito semelhantes.

O mesmo comportamento é observado nas curvas de viscosidade, apresentadas na Figura 4. Nota-se ainda, que a característica mais viscosa das amostras no tempo 0 possibilitou medidas de taxa de deformação até 7 s^{-1} e nos demais tempos de armazenamento, esta medida se elevou até 35 s^{-1} . A limitação da taxa de deformação, quando medida no mesmo equipamento, indica qualitativamente uma maior característica de viscoelasticidade. No entanto, este parâmetro somente pode ser quantificado em testes oscilatórios, restritos a equipamentos mais específicos.

Figura 5 - Curva da viscosidade para os cosméticos em base de creme, no tempo 0 e armazenados por 30, 60 e 90 dias



C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia 3; e C4 = creme da Farmácia 4.
Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Assim como nas curvas de escoamento (Figura 3), nos reogramas de viscosidade (Figura 4) as amostras tenderam à comportamentos muito semelhantes entre si, independente da origem de fabricação. Esta aproximação no comportamento ocorreu durante o período de 30 dias de armazenamento, mantendo-se estável até o final das análises (90 dias). As amostras de cosméticos, portanto, apresentaram um comportamento reológico visivelmente estável ao longo deste estudo.

Devido ao comportamento pseudoplástico das amostras, foram testados os modelos Casson, Bingham e Herschel-Bulkley (HB). Dentre os modelos analisados, o HB apresentou o maior coeficiente de correlação (R^2) e o menor erro para todas as amostras analisadas.

Os parâmetros reológicos modelados a partir da equação constitutiva de Herschel-Bulkley estão apresentados na Tabela 5, e podem ser utilizados, de forma altamente confiável, em processos industriais, como parâmetro de qualidade e em estudos de vida útil (*Shelf life*) destes produtos.

Tabela 5 - Parâmetros reológicos obtidos a partir do modelo matemático de Herschel-Bulkley

Amostras	σ_0 (Pa)	K (Pa.s ⁿ)	N	R ²	Erro
C1 (dia 0)	1,21	11.191	0,55	98,2	0,003
C1 (dia 30)	4,24	8.900	0,66	99,5	0,011
C1 (dia 60)	1,82	10.766	0,57	99,8	0,029
C1 (dia 90)	2,67	10.670	0,55	99,6	0,002
C2 (dia 0)	15,1	24.408	0,62	94,2	0,013
C2 (dia 30)	0,01	23.494	0,44	99,2	0,010
C2 (dia 60)	2,94	26.725	0,41	99,6	0,021
C2 (dia 90)	0,01	26.853	0,34	98,6	0,012
C3 (dia 0)	9,72	27.334	0,60	95,6	0,009
C3 (dia 30)	9,91	28.760	0,69	99,6	0,010
C3 (dia 60)	6,39	37.274	0,58	99,0	0,029
C3 (dia 90)	7,52	30.037	0,58	99,5	0,018
C4 (dia 0)	16,6	3.291	0,97	98,8	0,012
C4 (dia 30)	17,4	2.478	1,19	97,5	0,009
C4 (dia 60)	18,7	1.056	1,55	97,2	0,017
C4 (dia 90)	20,7	1.194	1,34	96,0	0,004

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

5.4 Metodologia de Kitzberger Adaptada para Determinação da Cafeína

Quimicamente conhecida por 1,3,7-trimetilxantina ou trimetildioxipurina, a cafeína é um composto químico que foi descoberto e isolado do café pelo químico Ferdinand Runge em 1820 na Alemanha, este alcalóide é encontrado nas sementes do café, folhas do chá verde, erva-mate e no guaraná. Quando pura é inodora, com sabor amargo, estável a variações de temperatura e pH extremos. Um dos métodos de extração é a espectrofotometria pela absorção de radiação eletromagnética na região do ultravioleta e sua absorção é entre 271 e 275 nanômetros de comprimento de onda (KITZBERGER et al, 2013).

As análises foram realizadas para os produtos cosméticos manipulados com cafeína nas bases gel e creme. Quatro farmácias foram avaliadas no intuito de se verificar o controle de qualidade dos produtos. Ambas as bases, gel e creme, foram denotadas por G1, G2, G3, G4, C1, C2, C3 e C4, respectivamente para cada uma das quatro farmácias, designadas por 1, 2, 3 e 4.

Inicialmente as amostras foram pesadas para determinar a quantidade exata de gel e de creme utilizada para cada extração da cafeína. A Tabela 6 apresenta os resultados e permite observar que se manteve o padrão de medida para todas as

amostras ao longo dos 90 dias de análise porque as médias não tiveram diferenças significativas.

Tabela 6 - Médias e desvios padrões para as formulações em base de gel para o fator peso (g)

Amostras	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90
G1	0,802 ^{aA} ±0,001	0,803 ^{aA} ±0,001	0,803 ^{aA} ±0,001	0,801 ^{aA} ±0,001
G2	0,805 ^{aA} ±0,001	0,805 ^{aA} ±0,002	0,805 ^{aA} ±0,002	0,801 ^{aA} ±0,000
G3	0,804 ^{aAB} ±0,002	0,803 ^{aAB} ±0,001	0,808 ^{aA} ±0,001	0,801 ^{aB} ±0,000
G4	0,803 ^{aA} ±0,002	0,802 ^{aA} ±0,001	0,833 ^{aA} ±0,031	0,800 ^{aA} ±0,000
C1	0,801 ^{aA} ±0,000	0,802 ^{aA} ±0,000	0,802 ^{aA} ±0,001	0,801 ^{aA} ±0,000
C2	0,804 ^{aA} ±0,001	0,804 ^{aAB} ±0,001	0,803 ^{aAB} ±0,001	0,801 ^{aB} ±0,000
C3	0,804 ^{aA} ±0,001	0,805 ^{aA} ±0,001	0,803 ^{aA} ±0,002	0,827 ^{aA} ±0,026
C4	0,802 ^{aA} ±0,001	0,802 ^{aA} ±0,000	0,803 ^{aA} ±0,001	0,802 ^{aA} ±0,001

Médias na mesma coluna, seguidas por letras minúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. Médias na mesma linha, seguidas por letras maiúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. G1 = gel da Farmácia 1; G2 = gel da Farmácia 2; G3 = gel da Farmácia 3; G4 = gel da Farmácia 4; C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia; e C4 = creme da Farmácia 4.

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Após a pesagem, as amostras foram testadas quanto à presença de cafeína. Para tanto, foi empregado o espectrofotômetro no intuito de verificar o comprimento de onda de cada amostra segundo um comprimento padrão equivalente à 275 nm. Os resultados das oitos amostras encontram-se na Tabela 7.

Tabela 7 - Médias e desvios padrões para as formulações em base de gel para o comprimento de onda (nm)

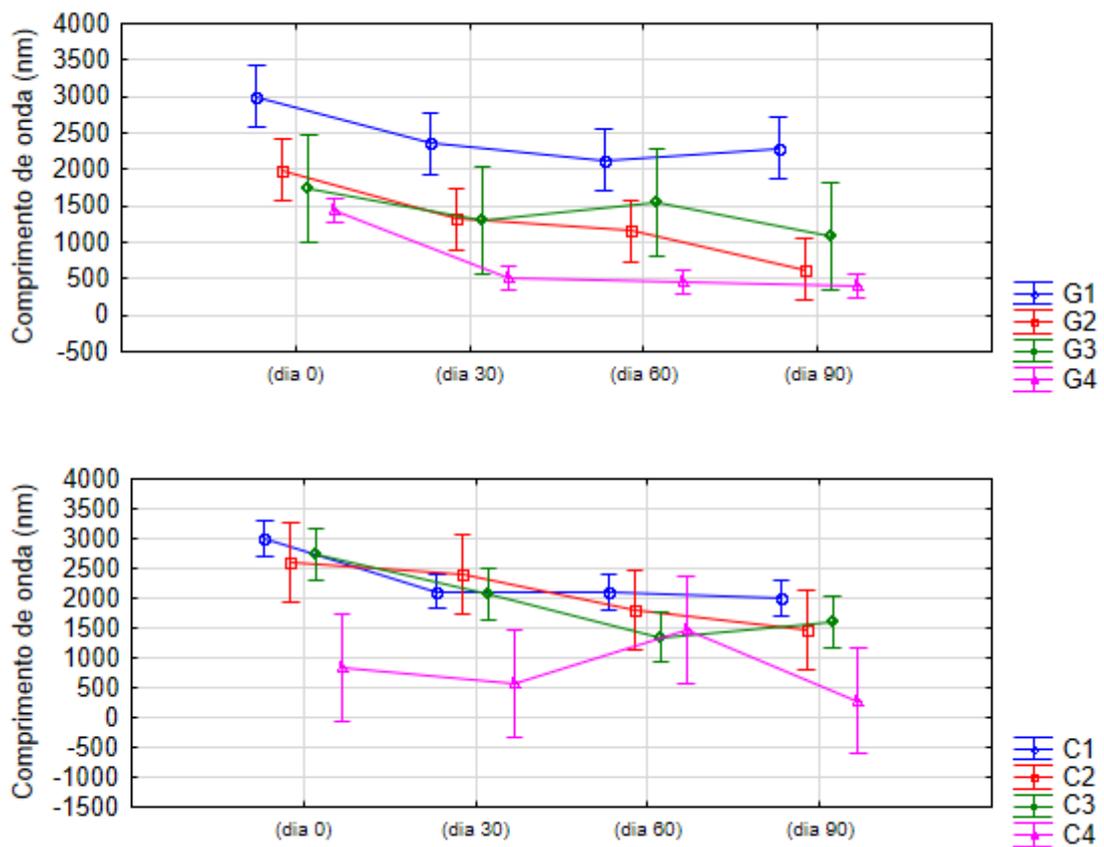
Amostras	Dia 0	Dia 30	Dia 60	Dia 90
G1	3000,000 ^{aA} ±0,000	2356,667 ^{aAB} ±54,044	2126,667 ^{aB} ±39,725	2287,000 ^{aAB} ±362,683
G2	1996,000 ^{bA} ±279,440	1321,333 ^{bAB} ±26,206	1153,333 ^{abB} ±106,793	622,667 ^{bB} ±205,438
G3	1740,333 ^{bA} ±54,694	1302,333 ^{bA} ±106,631	1541,333 ^{abA} ±615,271	1091,333 ^{bA} ±115,016
G4	1428,333 ^{bA} ±40,863	520,000 ^{cB} ±110,436	453,667 ^{bB} ±82,422	401,667 ^{bB} ±14,530
C1	3000,000 ^{aA} ±0,000	2117,00 ^{aB} ±58,944	2110,667 ^{aB} ±236,673	2004,00 ^{aB} ±82,710
C2	2596,333 ^{aA} ±403,667	2396,00 ^{aA} ±302,637	1809,333 ^{aA} ±35,092	1480,333 ^{aA} ±277,424
C3	2740,000 ^{aA} ±260,000	2064,333 ^{aAB} ±55,107	1349,667 ^{aB} ±248,116	1590,333 ^{aB} ±87,310
C4	833,667 ^{bA} ±89,126	562,000 ^{bB} ±24,007	1466,000 ^{aA} ±768,221	280,667 ^{bC} ±14,814

Médias na mesma coluna, seguidas por letras minúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. Médias na mesma linha, seguidas por letras maiúsculas distintas, diferem entre si pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de significância. G1 = gel da Farmácia 1; G2 = gel da Farmácia 2; G3 = gel da Farmácia 3; G4 = gel da Farmácia 4; C1 = creme da Farmácia 1; C2 = creme da Farmácia 2; C3 = creme da Farmácia; e C4 = creme da Farmácia 4.

Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Pelos resultados obtidos pelo espectro foi possível verificar que todas as amostras atingiram o valor mínimo estipulado por Holiday que em meados do século XX, ocasião em que o autor descreveu que a cafeína apresentou um limite máximo de absorção ultravioleta entre os comprimentos de onda de 271 e 275 nanômetros ou seja, a absorção de radiação eletromagnética na região do ultravioleta (UV) foi maior em todos os casos avaliados o que significa que todas as amostras continham a quantidade do ativo cafeína conforme o pedido inicial na farmácia magistral.

Figura 6 - Análise do comprimento de onda para os cosméticos em base de creme e gel



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

A Figura 5 elucida ainda mais os dados da Tabela 7 e destaca as amostras da Farmácia 4, tanto à base de gel quanto de creme, que possuem um menor comprimento de onda em relação às demais amostras, devido ao ativo utilizado ter sido cafeisilane C ao invés do ativo cafeína. As amostras da Farmácia 4 são as que se aproximam significativamente dos parâmetros citados por Holiday em meados do

século XX. Também é possível verificar o decréscimo do comprimento de onda ao longo dos 90 dias de análise para quase todas as amostras. Essa redução constata a oxidação do princípio ativo cafeína, condição em que ocorre a perda de elétrons e o aumento da carga molecular do ativo.

6 CONCLUSÃO

Com base nas análises realizadas nas quatro farmácias de manipulação na cidade de Campo Mourão, interior do estado do Paraná, foi possível concluir que as análises microbiológicas demonstraram que, em embalagens fechadas (sachês) mantidas à temperatura ambiente, sua concentração ultrapassa significativamente os valores mínimos permitidos pela Farmacopéia com aumento excessivo da amostra de creme da Farmácia F3C para mesófilos e um índice abaixo do padrão no gel da farmácia F4G para bolores.

Para as análises físico-químicas foi possível verificar que, da data inicial e ao longo do período de noventa dias que se refere ao prazo final de validade, o valor do pH diminuiu, exceto a amostra do gel e do creme da Farmácia F3 que mantiveram o pH com menor índice de alteração. Com isso, as formulações com base creme e com base gel ficaram mais ácidas e podem contribuir para sua permeação, uma vez que o pH do tecido tegumentar humano fica em torno de 5,5. A variação do pH, mesmo que ocorra de forma mínima, comprovou a falta de estabilidade das formulações.

Na avaliação de colorimetria a notoriedade está na Farmácia F4 que teve seus valores alterados relevantemente, demonstrando que a alteração do princípio ativo cafeína para cafeisilane C (Figuras G e H - Apêndice 3) e as bases galênicas interferem significativamente na estabilidade e homogeneidade das formulações.

Pela análise da viscosidade, que mensurou apenas o escoamento das formulações em creme, ocorreu a histerese, comprovando que durante o período de noventa dias, as amostras sofreram alterações mínimas na viscosidade, tornando-as estáveis ao longo do prazo de validade.

Ademais, o padrão de medida do peso das formulações em cada teste se manteve, porém, a granulação e falta de homogeneidade não se mantiveram, o que dificultou a exatidão das medidas. As amostras apresentaram grande granulação e o aparecimento de alvéolos (Figuras E e F - Apêndice 3), em especial nas formulações com bases galênicas em gel durante o prazo de validade, comprovou mais uma vez a falta de estabilidade e homogeneidade das formulações.

Já na absorvância, para a determinação do teor de cafeína e cafeisilane C, a análise mostrou que todas as farmácias mantiveram e atingiram os valores mínimos estipulados por Holiday, contudo, houve um decréscimo do percentual durante os

noventa dias, justificado tanto pela oxidação do princípio ativo cafeína como pela falta de homogeneidade das formulações. Destaque especial deve-se às amostras da Farmácia F4, justificada pela substituição do princípio ativo cafeína pelo princípio ativo cafeisilane C.

Tendo em vista todas as análises realizadas, comprovadamente o que se manteve minimamente alterado foram a viscosidade e a porcentagem do princípio ativo cafeína em preparações de bases galênicas de gel e creme. Os resultados salientam a redução de estabilidade das amostras o que facilita a inativação das substâncias ativas, mecanismo de ação e eficácia das formulações elaboradas.

Para um melhor preparo magistral é importante que as farmácias de manipulação exijam de forma mais eficaz o comprometimento da equipe, bem como a análise da matéria-prima segundo as regulamentações de controle microbiológico. Além disso, a implementação de normas mais rígidas e o melhor controle da matéria-prima e das formulações finais fazem com que a qualidade dos produtos elaborados pelas farmácias magistrais seja aumentada significativamente, favorecendo o consumidor na efetiva finalidade a que o produto objetiva atingir.

Importante destacar a necessidade da análise das formulações submetidas a elaboração, compreender o melhor veículo para permeação com formulações finais com bases galênicas que permitam a incorporação de ativos nanotecnológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGNE, J. E. **Criolipólise e outras tecnologias no manejo do tecido adiposo**. 1.ed. São José dos Campos: Editora Andreoli, 2016.

ARANTES, P. O. et al. Promotion of cutaneous penetration of nifedipine fo nanoemulsion. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.53, n.2, p.1-12, 2017.

ATKINS, P.; JONES, L.; WHITMIRE, K. **Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente**. 5. ed. Porto Alegre: Bookmann, 2011.

BORGES, F. S.; SCORZA, F. A. **Terapêutica em estética: conceitos e técnicas**. 1.ed. São Paulo: Phorte, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia brasileira**. Brasília, DF, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2.ed. Brasília, DF, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 48, de 25 de outubro de 2013**. Aprova o regulamento técnico de boas práticas de fabricação para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, e outras providências. Brasília, DF, 2013. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 18 de novembro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007**. Aprova o regulamento técnico sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Brasília, DF, 2007. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 12 de novembro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002**. Dispõe sobre o regulamento técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Brasília, DF, 2002. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 12 de novembro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. Brasília, DF, 2015. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 12 de novembro de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012**. Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos. Brasília, DF, 2012. Disponível em: www.anvisa.gov.br. Acesso em: 12 de novembro de 2018.

BIZZOTTO, C. S.; MEINHART, A. D.; BALLUS, C. A.; GHISELLI, G.; GODOY, H. T. Comparison of capillary electrophoresis and high performance liquid chromatography methods of caffeine determination in decaffeinated coffee. **Food Science and Technology**, v.33, n.1, p.186-191, 2012.

- CHU, X.; WANG, X.; ZHANG, Y.; HUANG, J.; XIA, M. Self-assembled hexagonal liquid crystalline gels as novel ocular formulation with enhanced topical delivery of pilocarpine nitrate. Self-assembled hexagonal liquid crystalline gels as novel ocular formulation with enhanced topical delivery of pilocarpine nitrate. **International Journal of Pharmaceutics**, v.562, p.31-42, 2019.
- CHORILLI, M.; SANTOS, B. F.; PACHECO, C. D. N.; PINTO, M. C. Na effective mosquito-repellent tropical product from liquid Crystal-based tea tree oil. **Industrial Crops e products**, v.128, p.488-495, 2019.
- CORRÊA, M. A. **Cosmetologia: ciência e técnica**. 1.ed. São Paulo: Medfarma, 2012.
- COSTA, A. **Tratado Internacional de Cosmecêuticos**. Rio de Janeiro: Editora Guanabarra Koogan, 2012.
- CRUZ, L.; RIGON, C.; MARCHIORI, L.; CRIVELLARO, M.; JARDIM, F. S.; PEGORARO, N. S. Hydrogel containing silibinin nanocapsules presents effective anti-inflammatory action in a model of irritant contact dermatitis in mice. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.137, p.105-116, 2019.
- FERNANDES, P. C. S.; MAIA, H. M. S. F.; BUST, D. C. Ação Lipolítica da cafeisilane c introduzida por iontoforesena região abdominal. **Caderno de Estudos e Pesquisa, Ciências da Saúde**, v.18, n.40, 2014.
- FERNANDES, E. M. Incremento na dissolução da cafeína em base de ammonium acryldimethyltaurate/vpcopolymer: desenvolvimento farmacotécnico de géis anti-celulite. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.36, n.1, p.69-75, 2015.
- FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 4.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.
- FILIPOVIC, J.; TOMIĆ, I.; JURETIC, M.; JUG, M.; PEPIC, I. Preparation of in situ hydrogels loaded with azelaic acid nanocrystals and their dermal application performance study. **International Journal of Pharmaceutics**, v.563, p.249-258, 2019.
- GOMES, R. K. **Cosmetologia: descomplicando os princípios ativos**. 4.ed. São Paulo: Médica Paulista, 2013.
- GOSHIYAMA, A. M. **Avaliação das propriedades das fibras capilares tratadas com alisante ácido com diferentes valores de Ph**. 2019. 101 f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019.
- HARRIS, M. I. N. C. **Pele: do nascimento a maturidade**. São Paulo: Senac, 2016.
- JUNRU, Q.; RUAN, Q.; YANG, X.; ZENG, L. Physical and tribological properties of high internal phase emulsions based on citrus fibers and corn peptides. **Food Hydrocolloids**, v.95, p.53-61, 2019.
- KASSAB, N. M. Análise microbiológica de xampus e cremes condicionadores para uso infantil. **Revista de Ciências Farmêuticas Básica e Aplicada**, v.36, n.1, p.43-49, 2015.
- LUCENA, K. L. **Qualidade microbiológica de formulações farmacêuticas de uma farmácia magistral no município de João Pessoa-PB**. 2014. 41f. Trabalho de

conclusão (Bacharelado em Farmácia) - Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2014.

MATOS, S. P. **Cosmetologia aplicada**. São Paulo: Érica, 2014.

MOTA, V. A. M.; JUNIOR, J. A. O.; CHIARI-ANDRÉO, B. G. O controle da contaminação microbiológica de produtos magistrais, **Revista Brasileira Multidisciplinar - REBRAM**, v.20, n.1, p.34-49, 2017.

PATRONE V. et al. In vitro synergistic activities of essential oils and surfactants in combination with cosmetic preservatives against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. **Current Microbiology**, v.60, n.4, p.237-41, 2010.

PEREIRA, M. F. L. **Cosmetologia**. 1.ed. São Paulo: Difusão, 2013.

PINTO, R. M. C.; LEMES, B. M.; ZIELINKI, A. A. F.; KLEIN, T.; PAULA, F.; KIST, A.; MARQUES, A. S. F.; NOGUEIRA, A.; DEMIATE, I. M.; BELTRAME, F. I. Detection and quantification of phytochemical markers of *Ilex paraguariensis* by liquid chromatography. **Revista Química Nova**, v.38, n.9, p.1219-1225, 2015.

REBELLO, T. **Guia de Produtos Cosméticos**. 11.ed. São Paulo: Senac, 2016.

REBELLO, F. R. **Otimização e verificação dos métodos microbiológicos empregados no controle de qualidade de medicamentos de uso oral**. 2015. 84f. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) - Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

RIBEIRO, C. J. **Cosmetologia aplicada à dermoestética**. 2.d. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

SIEBER, V.; GANSBILLER, M.; SCHMID, J. In-depth rheological characterization of genetically modified xanthan-variants. **Carbohydrate Polymers**, v.213, p.236-246, 2019.

SILVA, M. C.; DELFINO, M. M. Efeitos de cosméticos a base de cafeína na lipólise: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde/Eletronic Journal Collection Health**, v.11, p.1299-1103, 2018.

SILVA, B. M. **Desenvolvimento e validação de métodos para determinação de compostos fenólicos em cevada empregando cromatografia líquida de ultra alta eficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial**. 2017. 154f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, 2017.

SOUSA, T. S. B.; LIMA, A. D. S.; SILVA, E. K.; LIMA, E. N. Análise dos parâmetros físico - químicos e organolépticos de sabonetes líquidos íntimos, **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v.2, n.3, 2019.

SOUZA, V. M. **Ativos dermatológicos: dermatologia, dermocosméticos e nutracêuticos**, São Paulo: Daniel Antunes Junior, 2016.

TEODORO, L. L. I.; TORRES, I. M. S.; BARBOSA, N. P. avaliação microbiológica dos produtos de higiene pessoal das indústrias de cosméticos de Goiânia e região metropolitana, **Revista Processos Químicos**, v.13, n.25, p.63-70, 2019.

VANPUTTE, C. et al. **Anatomia e Fisiologia de Seeley**. 10.ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

VANZIN, S. B. **Entendendo cosmecêuticos**: diagnósticos e tratamentos. 2.ed. São Paulo: Santos, 2015.

ZHANG, Q., ZHANG, J., WANG, G., LIANG, Q., CAI, W. Rheological and microstructural properties of gelatin B/tara gum hydrogels: Effect of protein/polysaccharide ratio, pH and salt addition. **LWT**, v.103, p.108-115, 2019.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Roteiro de Entrevista Semiestruturado - Farmácia

Nome: _____

Função: _____

- Escolha da matéria prima.
- Escolha da empresa de controle biológico.
- Forma de pesagem da matéria prima.
- Embalagem escolhida para armazenamento.

APÊNDICE 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Caro (a) Representante Legal (Farmácia)

A sua Empresa está sendo convidada a participar da pesquisa sobre AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE COSMÉTICOS COM ATIVO CAFEÍNA EM BASES GALÊNICAS GEL E CREME ELABORADOS POR FARMÁCIAS MAGISTRAIS NA CIDADE DE CAMPO MOURÃO – PR.

Essa pesquisa tem o objetivo realizar o controle de qualidade físico-químico e microbiológico de produtos utilizados para a manipulação de cosmético, bem como o cosmético produzido, por diferentes farmácias de Campo Mourão-PR através de uma pesquisa qualitativa.

Para coleta de dados serão realizadas entrevistas semiestruturadas com o farmacêutico responsável pela manipulação.

Os resultados obtidos serão analisados e relatados em dissertação de mestrado em Inovações Tecnológicas, posteriormente divulgados em eventos científicos e por meio de publicações em periódicos. O nome da farmácia será mantido sob-riguroso sigilo.

Sua participação consiste em contribuição espontânea para a pesquisa educacional, sem despesas e sem remuneração.

Eliane Maria Vogel

Mestranda em Inovações Tecnológicas

Manifestação do(a) Convidado(a):

Após conhecer as informações sobre a pesquisa, aceito participar da mesma por meio de entrevistas semiestruturadas que terá como resultado os Discursos do Sujeito Coletivo.

Nome: _____ RG: _____

Local: _____ Data: _____

Assinatura: _____

Responsáveis pela pesquisa:

Eliane Maria Vogel – Mestranda em Inovações Tecnológicas da UTFPR - Fone (45) 99964-57-80, E-mail: elianemvogel@hotmail.com.

APÊNDICE 3 - Fotografias das análises e cosméticos analisados

Figura A - Cosméticos com base em gel e creme F1 do tempo 0 ao tempo 90 dias



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura B - Cosméticos com base em gel e creme F2 do tempo 0 ao tempo 90 dias



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura C - Cosméticos com base gel e creme F3 do tempo 0 ao tempo 90 dias



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura D - Cosméticos com base gel e creme F4 do tempo 0 ao tempo 90 dias



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura E - Granulação da cafeína em gel do tempo 0 ao tempo 90 dias



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura F - Formação de alvéolos de cafeína em gel do tempo 0 ao tempo 90 dias



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura G - Coloração de cosméticos em creme com princípio ativo cafeisilane C do tempo 0 ao tempo 90 dias



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura H - Coloração de cosméticos em gel com princípio ativo cafeisilane C do tempo 0 ao tempo 90 dias



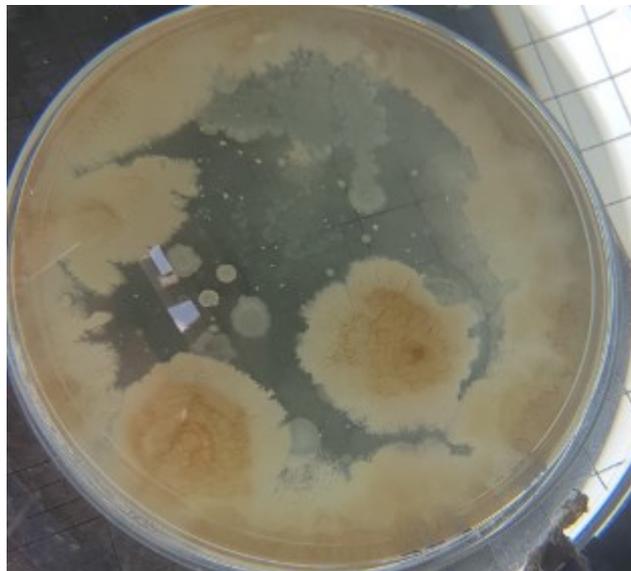
Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura I - Bolores e leveduras



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

Figura J - Mesófilos



Fonte: Elaborada pela autora (2020).

ANEXOS

ANEXO 1 - RDC 67/2007- ANEXO I - BOAS PRÁTICAS DE MANIPULAÇÃO EM FARMÁCIAS

1. Objetivos

Estabelecer os requisitos mínimos de boas práticas de manipulação em farmácias (bpmf) a serem observados na manipulação, conservação e dispensação de preparações magistrais, officinais, bem como para aquisição de matérias-primas e materiais de embalagem.

2. Condições gerais.

2.1. A farmácia é responsável pela qualidade das preparações magistrais e officinais que manipula, conserva, dispensa e transporta.

2.2. A farmácia deve assegurar a qualidade físico-química e microbiológica (quando aplicável) de todos os produtos reembalados, reconstituídos, diluídos, adicionados, misturados ou de alguma maneira manuseados antes da sua dispensação.

2.3. É indispensável o acompanhamento e o controle de todo o processo de manipulação, de modo a garantir ao paciente um produto com qualidade, seguro e eficaz.

3. Recursos humanos e organização.

A farmácia deve ter um organograma que demonstre possuir estrutura organizacional e de pessoal suficiente para garantir que o produto por ela preparado esteja de acordo com os requisitos deste regulamento técnico.

3.1 Responsabilidades e atribuições

As atribuições e responsabilidades individuais devem estar formalmente descritas e perfeitamente compreensíveis a todos os empregados, investidos de autoridade suficiente para desempenhá-las, não podendo existir sobreposição de atribuições e responsabilidades na aplicação das bpmf.

3.1.1. Do farmacêutico.

O farmacêutico, responsável pela supervisão da manipulação e pela aplicação das normas de boas práticas, deve possuir conhecimentos científicos sobre as atividades desenvolvidas pelo estabelecimento, previstas nesta resolução, sendo suas atribuições:

a) organizar e operacionalizar as áreas e atividades técnicas da farmácia e conhecer, interpretar, cumprir e fazer cumprir a legislação pertinente;

- b) especificar, selecionar, inspecionar, adquirir, armazenar as matérias-primas e materiais de embalagem necessários ao processo de manipulação;
- c) estabelecer critérios e supervisionar o processo de aquisição, qualificando fabricantes e fornecedores e assegurando que a entrega dos produtos seja acompanhada de certificado de análise emitido pelo fabricante / fornecedor;
- d) notificar à autoridade sanitária quaisquer desvios de qualidade de insumos farmacêuticos, conforme legislação em vigor;
- e) avaliar a prescrição quanto à concentração e compatibilidade físico-química dos componentes, dose e via de administração, forma farmacêutica e o grau de risco;
- f) assegurar todas as condições necessárias ao cumprimento das normas técnicas de manipulação, conservação, transporte, dispensação e avaliação final do produto manipulado;
- g) garantir que somente pessoal autorizado e devidamente paramentado entre na área de manipulação;
- h) manter arquivo, informatizado ou não, de toda a documentação correspondente à preparação;
- i) manipular a formulação de acordo com a prescrição e/ou supervisionar os procedimentos para que seja garantida a qualidade exigida;
- j) determinar o prazo de validade para cada produto manipulado;
- k) aprovar os procedimentos relativos às operações de manipulação, garantindo a correta implementação dos mesmos;
- l) assegurar que os rótulos dos produtos manipulados apresentem, de maneira clara e precisa, todas as informações exigidas no item 12 deste anexo;
- m) garantir que a validação dos processos e a qualificação dos equipamentos, quando aplicáveis, sejam executadas e registradas e que os relatórios sejam colocados à disposição das autoridades sanitárias;
- n) participar de estudos de farmacovigilância e os destinados ao desenvolvimento de novas preparações;
- o) informar às autoridades sanitárias a ocorrência de reações adversas e/ou interações medicamentosas, não previstas;
- p) participar, promover e registrar as atividades de treinamento operacional e de educação continuada;

- q) manter atualizada a escrituração dos livros de receituário geral e específicos, podendo ser informatizada;
- r) desenvolver e atualizar regularmente as diretrizes e procedimentos relativos aos aspectos operacionais da manipulação;
- s) guardar as substâncias sujeitas a controle especial e medicamentos que as contenham, de acordo com a legislação em vigor;
- t) prestar assistência e atenção farmacêutica necessárias aos pacientes, objetivando o uso correto dos produtos;
- u) supervisionar e promover auto-inspeções periódicas.

3.1.2. Da gerência superior.

São atribuições da gerência superior do estabelecimento:

- a) prever e prover os recursos financeiros, humanos e materiais necessários ao funcionamento do estabelecimento;
- b) assegurar condições para o cumprimento das atribuições gerais de todos os envolvidos, visando prioritariamente a qualidade, eficácia e segurança do produto manipulado;
- c) estar comprometido com as atividades de bpmf, garantindo a melhoria contínua e a garantia da qualidade;
- d) favorecer e incentivar programa de educação permanente para todos os envolvidos nas atividades realizadas na farmácia;
- e) gerenciar aspectos técnico-administrativos das atividades de manipulação;
- f) zelar para o cumprimento das diretrizes de qualidade estabelecidas neste regulamento;
- g) assegurar a atualização dos conhecimentos técnico-científicos relacionados com a manipulação e a sua aplicação;
- h) garantir a qualidade dos procedimentos de manipulação.

3.2. Capacitação dos recursos humanos.

Todo o pessoal envolvido nas atividades da farmácia deve estar incluído em um programa de treinamento, elaborado com base em um levantamento de necessidades e os registros devem dispor no mínimo das seguintes informações:

- a) documentação sobre as atividades de capacitação realizadas;
- b) data da realização e carga horária;

- c) conteúdo ministrado;
- d) trabalhadores treinados e suas respectivas assinaturas;
- e) identificação da equipe que os treinou em cada atividade específica.

3.2.1. Todo o pessoal, inclusive de limpeza e manutenção, deve ser motivado e receber treinamento inicial e continuado, incluindo instruções de higiene, saúde, conduta e elementos básicos em microbiologia, relevantes para a manutenção dos padrões de limpeza ambiental e qualidade dos produtos.

3.2.2. Visitantes e pessoas não treinadas somente devem ter acesso às salas de manipulação quando estritamente necessário e se previamente informadas sobre a conduta, higiene pessoal e uso de vestimentas protetoras, além de acompanhadas obrigatoriamente por pessoal autorizado.

3.2.3. Devem ser feitos treinamentos específicos quando a farmácia desenvolver atividades constantes dos diferentes anexos desta resolução.

3.2.4. Nos treinamentos devem ser incluídos: procedimentos a serem adotados em caso de acidente ou incidente; informações quanto à existência de riscos no desenvolvimento das atividades, suas causas e medidas preventivas apropriadas.

3.2.5. Todo o pessoal, durante os treinamentos, deve conhecer e discutir amplamente os princípios das boas práticas de manipulação em farmácias, no sentido de melhorar a compreensão de garantia da qualidade por toda a equipe.

3.2.6. Os treinamentos realizados devem ter sua efetividade avaliada.

3.3. Saúde, higiene, vestuário e conduta.

A farmácia deve assegurar a todos os seus trabalhadores a promoção da saúde e prevenção de acidentes, agravos e doenças ocupacionais, priorizando as medidas promocionais e preventivas, em nível coletivo, de acordo com as características do estabelecimento e seus fatores de risco, cumprindo normas regulamentares (nr) sobre segurança e medicina do trabalho.

3.3.1. A admissão dos funcionários deve ser precedida de exames médicos, sendo obrigatória a realização de avaliações médicas periódicas de todos os funcionários da farmácia, atendendo ao programa de controle médico de saúde ocupacional (pcms).

3.3.2. Em caso de lesão exposta, suspeita ou confirmação de enfermidade que possa comprometer a qualidade da preparação magistral, o funcionário deve ser afastado temporária ou definitivamente de suas atividades, obedecendo à legislação específica.

3.3.3. Na área de pesagem e salas de manipulação não é permitido o uso de cosméticos, jóias ou quaisquer objetos de adorno de uso pessoal.

3.3.4. Não é permitido conversar, fumar, comer, beber, mascar, manter plantas, alimentos, bebidas, produtos fumígenos, medicamentos e objetos pessoais nas salas de pesagem e manipulação.

3.3.5. Todos os empregados devem ser instruídos e incentivados a reportar aos seus superiores imediatos qualquer condição de risco relativa ao produto, ambiente, equipamento ou pessoal.

3.3.6. As farmácias são responsáveis pela distribuição dos equipamentos de proteção individual de forma gratuita, em quantidade suficiente e com reposição periódica, além da orientação quanto ao uso, manutenção, conservação e descarte.

3.3.7. Os funcionários envolvidos na manipulação devem estar adequadamente paramentados, utilizando equipamentos de proteção individual (epis), para assegurar a sua proteção e a do produto contra contaminação, devendo ser feita a colocação e troca dos epis sempre que necessária, sendo a lavagem de responsabilidade da farmácia.

3.3.8. A paramentação, bem como a higiene das mãos e antebraços, deve ser realizada antes do início da manipulação.

3.3.9. Nas salas de manipulação os procedimentos de higiene pessoal e paramentação devem ser exigidos a todas as pessoas, sejam elas funcionários, visitantes, administradores ou autoridades.

3.3.10. A farmácia deve dispor de vestiário para a guarda dos pertences dos funcionários e colocação de uniformes.

4. Infra-estrutura física.

A farmácia deve ser localizada, projetada, construída ou adaptada, com uma infraestrutura adequada às atividades a serem desenvolvidas, possuindo, no mínimo:

- a) área ou sala para as atividades administrativas;
- b) área ou sala de armazenamento;
- c) área ou sala de controle de qualidade;
- d) sala ou local de pesagem de matérias-primas;
- e) sala (s) de manipulação;
- f) área de dispensação;
- g) vestiário;

- h) sala de paramentação;
- i) sanitários;
- j) área ou local para lavagem de utensílios e materiais de embalagem;
- k) depósito de material de limpeza.

4.1. Área ou sala para as atividades administrativas: a farmácia deve dispor de área ou sala para as atividades administrativas e arquivos de documentação.

4.2. Área ou sala de armazenamento: deve ter acesso restrito somente a pessoas autorizadas e ter capacidade suficiente para assegurar a estocagem ordenada das diversas categorias de matérias-primas, materiais de embalagem e de produtos manipulados, quando for o caso.

4.2.1. A área ou sala de armazenamento deve ser mantida limpa, seca e em temperatura e umidade compatíveis com os produtos armazenados. Estas condições de temperatura e umidade devem ser definidas, monitoradas e registradas.

4.2.2. As matérias-primas, materiais de embalagem e produtos manipulados devem ser armazenados sob condições apropriadas de modo a preservar a identidade, integridade, qualidade e segurança dos mesmos.

4.2.3. Deve dispor de área ou local segregado e identificado ou sistema que permita a estocagem de matérias primas, materiais de embalagem e produtos manipulados, quando for o caso, em quarentena, em condições de segurança.

4.2.4. Deve dispor de área ou local segregado e identificado ou sistema para estocagem de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos manipulados, reprovados, devolvidos ou com prazo de validade vencido, em condições de segurança.

4.2.5. Deve dispor de armário resistente e/ou sala própria, fechados com chave ou outro dispositivo que ofereça segurança para a guarda de substâncias e medicamentos sujeitos a regime de controle especial.

4.2.6. As substâncias de baixo índice terapêutico, além de qualquer outra matéria-prima que venha a sofrer processo de diluição, com especificação de cuidados especiais, devem ser armazenadas em local distinto, de acesso restrito, claramente identificadas como tais sendo a guarda de responsabilidade do farmacêutico.

4.2.7. Deve dispor de local e equipamentos seguros e protegidos para o armazenamento de produtos inflamáveis, cáusticos, corrosivos e explosivos, seguindo normas técnicas federais, estaduais, municipais e do distrito federal.

4.3. Área ou sala de controle de qualidade: a farmácia deve dispor de área ou sala para as atividades de controle de qualidade.

4.4. Sala ou local de pesagem de matérias-primas: a farmácia deve dispor de sala ou local específico para a pesagem das matérias-primas, dotada de sistema de exaustão, com dimensões e instalações compatíveis com o volume de matérias-primas a serem pesadas, podendo estar localizado dentro de cada sala de manipulação.

4.4.1. As embalagens das matérias-primas devem sofrer limpeza prévia antes da pesagem.

4.5. Sala (s) de manipulação: devem existir sala(s) de manipulação, com dimensões que facilitem ao máximo a limpeza, manutenção e outras operações a serem executadas e totalmente segregados quando houver manipulação de:

-sólidos;

-semi-sólidos e líquidos;

4.5.1. A manipulação de substâncias voláteis, tóxicas, corrosivas, cáusticas e irritantes deve ser realizada em capelas com exaustão.

4.6. Área de dispensação: a farmácia deve possuir área de dispensação com local de guarda de produtos manipulados e/ou fracionados racionalmente organizado, protegido do calor, da umidade e da ação direta dos raios solares.

4.6.1. Os produtos manipulados que contenham substâncias sujeitas a controle especial devem ser mantidos nas condições previstas no item 4.2.5. Deste anexo.

4.7. Sala de paramentação: a farmácia deve dispor de sala destinada à paramentação, ventilada, preferencialmente com dois ambientes (barreira sujo/limpo) e servindo como acesso às áreas de pesagem e manipulação. Na sala de paramentação ou junto a ela deve haver lavatório com provisão de sabonete líquido e anti-séptico, além de recurso para secagem das mãos. Este lavatório deve ser de uso exclusivo para o processo de paramentação.

4.8. Sanitários: os sanitários e os vestiários devem ser de fácil acesso e não devem ter comunicação direta com as áreas de armazenamento, manipulação e controle da qualidade. os sanitários devem dispor de toalha de uso individual (descartável), detergente líquido, lixeira identificada com pedal e tampa.

4.9. Área ou local para lavagem de utensílios e materiais de embalagem: a farmácia deve dispor de área específica para lavagem de materiais de embalagem e de utensílios utilizados na manipulação, sendo permitida a lavagem em local dentro do

próprio laboratório de manipulação, desde que estabelecida por procedimento escrito e em horário distinto do das atividades de manipulação.

4.10. Depósito de material de limpeza (dml): os materiais de limpeza e germicidas em estoque devem ser armazenados em área ou local especificamente designado e identificado, podendo a lavagem deste material ser feita neste local.

4.11. Os ambientes de armazenamento, manipulação e do controle de qualidade devem ser protegidos contra a entrada de aves, insetos, roedores ou outros animais e poeira.

4.12. A farmácia deve dispor de “programa de controle integrado de pragas e vetores”, com os respectivos registros, devendo a aplicação dos produtos ser realizada por empresa licenciada para este fim perante os órgãos competentes.

4.13. Os ambientes devem possuir superfícies internas (pisos, paredes e teto) lisas e impermeáveis, sem rachaduras, resistentes aos agentes sanitizantes e facilmente laváveis.

4.14. As áreas e instalações devem ser adequadas e suficientes ao desenvolvimento das operações, dispondo de todos os equipamentos e materiais de forma organizada e racional, evitando os riscos de contaminação, misturas de componentes e garantindo a seqüência das operações.

4.15. Os ralos devem ser sifonados e com tampas escamoteáveis.

4.16. A iluminação e ventilação devem ser compatíveis com as operações e com os materiais manuseados.

4.17. As salas de descanso e refeitório, quando existentes, devem estar separadas dos demais ambientes.

4.18. Devem existir sistemas / equipamentos para combate a incêndio, conforme legislação específica.

5. Materiais, equipamentos e utensílios

A farmácia deve ser dotada dos seguintes materiais, equipamentos e utensílios básicos:

- a) balança (s) de precisão, devidamente calibrada, com registros e instalada em local que ofereça segurança e estabilidade;
- b) pesos padrão rastreáveis;

- c) vidraria verificada contra um padrão calibrado ou adquirida de fornecedores credenciados pelos laboratórios da rede brasileira de calibração, quando for o caso;
- d) sistema de purificação de água;
- e) refrigerador para a conservação de produtos termolábeis;
- f) termômetros e higrômetros;
- g) bancadas revestidas de material liso, resistente e de fácil limpeza;
- h) lixeiras com tampa, pedal e saco plástico, devidamente identificadas;
- i) armário fechado, de material liso, resistente e de fácil limpeza, ou outro dispositivo equivalente para guarda de matérias-primas e produtos fotolábeis e/ou sensíveis à umidade.

5.1. Localização e instalação dos equipamentos.

Os equipamentos devem ser instalados e localizados de forma a facilitar a manutenção, e mantidos de forma adequada às suas operações.

5.1.1. A farmácia deve dispor de equipamentos, utensílios e vidraria em quantidade suficiente para atender à demanda do estabelecimento e garantir material limpo, desinfetado ou esterilizado.

5.1.2. As tubulações expostas devem estar identificadas, de acordo com norma específica.

5.1.3. A farmácia deve possuir pelo menos uma balança em cada laboratório com capacidade/sensibilidade compatíveis com as quantidades a serem pesadas ou possuir uma central de pesagem onde as balanças estarão instaladas, devendo ser adotados procedimentos que impeçam a contaminação cruzada e microbiana.

5.1.4. Os equipamentos de segurança para combater incêndios devem atender à legislação específica.

5.2. Calibração e verificação dos equipamentos

5.2.1. As calibrações dos equipamentos e instrumentos de medição devem ser executadas por empresa certificada, utilizando padrões rastreáveis à rede brasileira de calibração, no mínimo uma vez ao ano ou, em função da frequência de uso do equipamento. Deve ser mantido registro das calibrações realizadas dos equipamentos, instrumentos e padrões.

5.2.2. A verificação dos equipamentos deve ser feita por pessoal treinado do próprio estabelecimento, antes do início das atividades diárias, empregando procedimentos escritos e padrões de referência, com orientação específica, mantidos os registros.

5.3. Manutenção dos equipamentos.

Todos os equipamentos devem ser submetidos à manutenção preventiva, de acordo com um programa formal e, quando necessário, corretiva, obedecendo a procedimentos operacionais escritos, com base nas especificações dos manuais dos fabricantes.

5.3.1. Todos os sistemas de climatização de ambientes devem ser mantidos em condições adequadas de limpeza, conservação, manutenção, operação e controle, de acordo com norma específica.

5.4. Utensílios.

5.4.1. Os utensílios utilizados na manipulação de preparações para uso interno devem ser diferenciados daqueles utilizados para preparações de uso externo.

5.4.2. A farmácia deve identificar os utensílios para uso interno e externo.

5.5. Mobiliário

O mobiliário deve ser o estritamente necessário ao trabalho de cada área, de material liso, impermeável, resistente e de fácil limpeza.

6. Limpeza e sanitização.

Os procedimentos operacionais de limpeza e sanitização das áreas, instalações, equipamentos e materiais devem estar disponíveis e de fácil acesso ao pessoal responsável e operacional.

6.1. Os equipamentos e utensílios devem ser mantidos limpos, desinfetados e guardados em local apropriado.

6.2. O lixo e resíduos da manipulação devem ser depositados em recipientes tampados, identificados e ser esvaziados fora da área de manipulação, com descarte apropriado, de acordo com a legislação vigente.

6.3. Os produtos usados na limpeza e sanitização não devem contaminar, com substâncias tóxicas, químicas, voláteis e corrosivas as instalações e os equipamentos de preparação.

6.4. É permitido à farmácia a manipulação de saneantes domissanitários para consumo próprio, em sala apropriada, levando em consideração o risco de cada matéria-prima utilizada e desde que atendidas as disposições deste anexo.

6.4.1. Nos serviços de saúde, a manipulação de saneantes, inclusive diluição e fracionamento, deve ser realizada sob responsabilidade da farmácia, atendidas as disposições do item 6.4.

7. Matérias-primas e materiais de embalagem

7.1. Aquisição de matéria-prima e materiais de embalagem

7.1.1. Compete ao farmacêutico o estabelecimento de critérios e a supervisão do processo de aquisição.

7.1.2. As especificações técnicas de todas as matérias-primas e dos materiais de embalagem a serem utilizados na manipulação devem ser autorizadas, atualizadas e datadas pelos responsáveis.

7.1.3. As especificações das matérias-primas devem constar de no mínimo:

- a) Nome da matéria-prima, dcb, dci ou cas, quando couber;
- b) No caso de matéria-prima vegetal - nome popular, nome científico, parte da planta utilizada;
- c) Nome e código interno de referência, quando houver;
- d) No caso dos insumos farmacêuticos ativos e adjuvantes - referência de monografia da farmacopéia brasileira; ou de outros compêndios internacionais reconhecidos pela anvisa, conforme legislação vigente. Na ausência de monografia oficial pode ser utilizada como referência a especificação estabelecida pelo abricante.
- e) Requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação;
- f) Orientações sobre amostragem, ensaios de qualidade, metodologias de análise e referência utilizada nos procedimentos de controle.
- g) Condições de armazenamento e precauções.
- h) Periodicidade, quando couber, com que devem ser feitos novos ensaios de cada matéria-prima para confirmação das especificações farmacopéicas.

7.1.4. A farmácia deve manter cadastro do(s) fornecedor (es) dos materiais.

7.1.5. As matérias-primas devem ser adquiridas de fabricantes/fornecedores qualificados quanto aos critérios de qualidade, de acordo com as especificações determinadas neste regulamento.

7.1.6. Deve haver procedimento operacional escrito, detalhando todas as etapas do processo de qualificação dos fornecedores, mantidos os registros e os documentos apresentados por cada fornecedor /fabricante.

7.1.7. A qualificação do fabricante/fornecedor deve ser feita abrangendo no mínimo, os seguintes critérios:

- a) Comprovação de regularidade perante às autoridades sanitárias competentes;

b) Avaliação do fabricante/fornecedor, por meio de análises de controle de qualidade realizadas pela farmácia e da avaliação dos laudos analíticos apresentados, verificando o atendimento às especificações estabelecidas pelo farmacêutico e acertadas entre as partes.

c) Auditorias para verificação do cumprimento das normas de boas práticas de fabricação ou de fracionamento e distribuição de insumos.

d) Avaliação do histórico dos fornecimentos anteriores.

7.1.8. A avaliação do cumprimento das boas práticas de fabricação ou de fracionamento e distribuição de insumos pelo fabricante/fornecedor, prevista no item “c” do item 7.1.7. Poderá ser realizada por farmácia individual, por grupo de farmácias ou por associações de classes, utilizando legislação específica em vigor.

7.1.8.1. A farmácia deve manter cópia do relatório da auditoria.

7.1.9. Os recipientes adquiridos e destinados ao envase dos produtos manipulados devem ser atóxicos, compatíveis físico-quimicamente com a composição do seu conteúdo e devem manter a qualidade e estabilidade dos mesmos durante o seu armazenamento e transporte.

7.2. Recebimento de matéria-prima e materiais de embalagem.

As matérias-primas devem ser recebidas por pessoa treinada, identificadas, armazenadas, colocadas em quarentena, amostradas, analisadas conforme especificações e rotuladas quanto à sua situação, de acordo com procedimentos escritos.

7.2.1. Todos os materiais devem ser submetidos à inspeção de recebimento, para verificar se estão adequadamente identificados, a integridade e condições de limpeza da embalagem, a correspondência entre o pedido, a nota de entrega e os rótulos do material recebido que deverão conter, no mínimo, as informações listadas a seguir, efetuando-se o registro dos dados.

a) nome do fornecedor;

b) endereço;

c) telefone;

d) c.n.p.j.;

e) nome do insumo farmacêutico (dcb, dci e cas), nesta ordem, quando possível;

f) no caso de matéria-prima vegetal - nome popular, nome científico, parte da planta utilizada;

- g) quantidade e sua respectiva unidade de medida;
- h) número do lote;
- i) data de fabricação;
- j) prazo de validade;
- k) condições especiais de armazenamento e observações pertinentes, quando aplicável;
- l) data de fracionamento do insumo, quando couber;
- m) nome do responsável técnico e seu registro no conselho profissional correspondente;
- n) origem, com indicação do fabricante.

7.2.2. Qualquer divergência ou qualquer outro problema que possa afetar a qualidade da matéria-prima deve ser analisada pelo farmacêutico para a adoção de providências.

7.2.3. Se uma única remessa de material contiver lotes distintos, cada lote deve ser levado em consideração, separadamente, para inspeção, análise e liberação.

7.2.4. Cada lote da matéria-prima deve ser acompanhado do respectivo certificado de análise do fornecedor, que deve permanecer arquivado, no mínimo, durante 6 (seis) meses após o término do prazo de validade do último produto com ela manipulado.

7.2.5. Quando se tratar de matéria-prima sujeita a controle especial, o certificado de análise deve ser arquivado, pelo período de, no mínimo, 2 (dois) anos após o término do prazo de validade do último produto com ela manipulado.

7.2.6. Os certificados de análise devem ter informações claras e conclusivas, com todas as especificações acordadas com o farmacêutico, conforme item 7.1.3. Devem ser datados, assinados e com a identificação do nome do fabricante/fornecedor e do seu responsável técnico com respectivo registro no conselho de classe.

7.2.7. Todos os materiais devem ser mantidos em quarentena, imediatamente após o recebimento, até que sejam liberados pelo controle de qualidade.

7.2.8. Os materiais reprovados na inspeção de recebimento devem ser segregados e devolvidos ao fornecedor, atendendo a legislação em vigor.

7.2.9. Caso a farmácia fracione matérias-primas para uso próprio, deve garantir as mesmas condições de embalagem do produto original.

7.2.10. Os rótulos das matérias-primas fracionadas devem conter identificação que permita a rastreabilidade desde a sua origem.

7.3. Controle de qualidade da matéria-prima e materiais de embalagem.

7.3.1. A área ou sala destinada ao controle da qualidade deve dispor de pessoal suficiente e estar equipada para realizar as análises legalmente estabelecidas.

7.3.2. Deve haver instalações, instrumentos e equipamentos adequados, procedimentos operacionais padrão aprovados para a realização de amostragem, inspeção e ensaios dos insumos farmacêuticos e dos materiais de embalagem, além do monitoramento das condições ambientais das áreas envolvidas no processo.

7.3.3. Os aspectos relativos à qualidade, conservação e armazenamento das matérias-primas e materiais de embalagem, devem ser mantidos sempre de acordo com o estabelecido neste regulamento.

7.3.4. As especificações e as respectivas referências farmacopéicas, codex ou outras fontes de consultas, oficialmente reconhecidas, devem estar disponíveis no estabelecimento.

7.3.5. A farmácia deve contar com profissional capacitado e habilitado para as atividades de controle de qualidade e dispor de recursos adequados que assegurem confiabilidade e efetividade de todas as providências relativas à qualidade dos produtos.

7.3.6. As matérias-primas devem ser inspecionadas no recebimento para verificar a integridade física da embalagem e as informações dos rótulos.

7.3.7. Os diferentes lotes de matérias-primas devem vir acompanhados dos respectivos certificados de análise encaminhados pelo fornecedor.

7.3.8. Os certificados de análise devem conter informações claras e conclusivas com todas as especificações estabelecidas entre o farmacêutico e o fornecedor/fabricante. Devem ser datados, assinados com a identificação do responsável técnico e o respectivo número de inscrição no seu conselho profissional.

7.3.9. Os certificados de análise devem ser avaliados para verificar o atendimento às especificações.

7.3.10. As matérias-primas devem ser analisadas, no seu recebimento, efetuando-se no mínimo os testes abaixo, respeitando-se as suas características físicas e mantendo os resultados por escrito:

- a) caracteres organolépticos;
- b) solubilidade;
- c) ph;

- d) peso;
- e) volume;
- f) ponto de fusão;
- g) densidade;
- h) avaliação do laudo de análise do fabricante/fornecedor.

7.3.10.1. Na ausência de monografia farmacopéica deverá ser utilizada, como referência, literatura científica pertinente.

7.3.10.1.1. Somente na inexistência da literatura prevista no item anterior, poderá ser utilizada a especificação fornecida pelo fornecedor.

7.3.11. Podem ser aceitos os demais ensaios farmacopéicos realizados pelos fabricantes/fornecedores desde que estes estejam qualificados pela farmácia.

7.3.11.1. No caso do fornecedor não ser qualificado pela farmácia, os ensaios previstos no item 7.3.11. Poderão ser executados por laboratórios de controle de qualidade terceirizados, sob responsabilidade da farmácia.

7.3.12. Na ausência de monografia oficial e métodos gerais inscritos nos compêndios reconhecidos pela Anvisa, conforme RDC nº 79/03 e suas atualizações, os ensaios de que trata o item 7.3.11 devem ser realizados com base nas especificações e metodologias fornecidas pelo fabricante, desde que devidamente validadas.

7.3.12.1. Deve ser realizada a transferência da metodologia analítica validada pelo fabricante para o laboratório responsável pela realização das análises.

7.3.13. Devem ser realizados, nas matérias-primas de origem vegetal, os testes para determinação dos caracteres organolépticos, determinação de materiais estranhos, pesquisas de contaminação microbiológica (contagem total, fungos e leveduras), umidade e determinação de cinzas totais. e

Ainda, avaliação dos caracteres macroscópicos para plantas íntegras ou grosseiramente rasuradas; caracteres microscópicos para materiais fragmentados ou pó. Para as matérias-primas líquidas de origem vegetal, além dos testes mencionados (quando aplicáveis), deve ser realizada a determinação da densidade.

7.3.13.1. Podem ser aceitos os testes de umidade, determinação de cinzas totais, pesquisas de contaminação microbiológica e caracteres microscópicos para materiais fragmentados ou pós realizados pelos fabricantes/fornecedores, desde que estes estejam qualificados pela farmácia.

7.3.13.1.1. No caso do fornecedor não ser qualificado pela farmácia, os ensaios previstos no item 7.3.13.1. Poderão ser executados por laboratórios de controle de qualidade terceirizados, sob responsabilidade da farmácia

7.3.14. A Reprovação de insumos deve ser notificada à autoridade sanitária, segundo legislação vigente.

7.3.15. Em caso de terceirização de análises de controle de qualidade, o contrato deve ser mutuamente acordado e controlado entre as partes, de modo a evitar equívocos na análise de qualidade. Deve ser firmado um contrato escrito entre o contratante e o contratado, que estabeleça claramente as atribuições de cada parte.

7.3.15.1. O contrato escrito firmado deve estabelecer os métodos de análise utilizados.

7.3.15.2. O contrato deve estabelecer que o contratante pode fazer auditoria nas instalações do contratado.

7.3.15.3. O contratante é responsável pela avaliação da qualificação do contratado para realizar os serviços contratados. Além disso, deve ser assegurado, por meio do contrato firmado, que os princípios das boas práticas de laboratório sejam cumpridos.

7.3.15.4. O contratado deve possuir instalações, equipamentos e conhecimentos adequados, além de experiência e pessoal qualificado para as atividades estabelecidas em contrato.

7.3.15.5. O contrato deve prever as ações a serem adotadas quando houver reprovação do material.

7.3.16. Os certificados de análise emitidos pela farmácia ou por empresa contratada devem ser avaliados para verificar o atendimento às especificações e conter informações claras e conclusivas, com todas as especificações, definição dos resultados; datados, assinados e com identificação do responsável técnico e respectivo número de inscrição no seu conselho profissional.

7.3.17. Os equipamentos e instrumentos de medição e ensaios devem ser periodicamente verificados e calibrados, de acordo com o item 5.2 deste anexo.

7.3.18. Os equipamentos utilizados no laboratório de controle de qualidade devem ser submetidos à manutenção preventiva e corretiva, quando necessário, de acordo com um programa documentado e obedecendo aos procedimentos operacionais escritos.

7.3.19. Os registros referentes às calibrações e manutenções preventivas e corretivas devem ser mantidos por no mínimo 2 (dois) anos.

7.3.20. A amostragem dos materiais deve ser executada em local específico e sob condições ambientais adequadas, obedecendo a procedimentos operacionais que impeçam a contaminação cruzada.

7.3.21. Todos os utensílios utilizados no processo de amostragem que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos, sanitizados e guardados em locais apropriados.

7.3.22 A reanálise das matérias-primas, quando realizada, deve ocorrer dentro de seus prazos de validade, contemplando todos os itens que comprovem sua especificação e que garantem o seu teor, pureza e integridade.

7.4. Armazenamento.

Todos os materiais devem ser armazenados e manuseados sob condições apropriadas e de forma ordenada, de modo a preservar a identidade e integridade química, física e microbiológica, garantindo a qualidade e segurança dos mesmos.

7.4.1. Os materiais armazenados devem ser mantidos afastados do piso, paredes e teto, com espaçamento apropriado para permitir a limpeza e inspeção.

7.4.2. Os materiais devem ser estocados em locais identificados, de modo a facilitar a sua localização, sem riscos de troca.

7.4.3. Para as matérias-primas que exigem condições especiais de temperatura, devem existir registros e controles que comprovem o atendimento a essas especificações.

7.4.4. Os produtos corrosivos, inflamáveis e explosivos devem ser armazenados longe de fontes de calor e de materiais que provoquem faíscas, de acordo com a legislação em vigor.

7.4.5. Os rótulos das matérias-primas armazenadas devem apresentar, no mínimo:

- a) denominação do produto (em dcb, dci ou cas) e código de referência interno, quando aplicável;
- b) identificação do fornecedor;
- c) número do lote atribuído pelo fornecedor e o número dado no recebimento, caso haja algum;
- d) teor e/ou potência, quando couber;
- e) data de fabricação, prazo de validade e data de reanálise (quando for o caso);
- f) condições de armazenamento e advertência, quando necessário;

g) a situação interna da matéria-prima (em quarentena, em análise, aprovado, reprovado).

7.4.6. As substâncias submetidas a processo de diluição devem estar claramente identificadas com os alertas:

- a) Concentrado: “atenção! esta substância somente deve ser utilizada quando diluída”.
- b) diluído: “substância diluída” - nome da substância + fator de diluição.

7.4.7. A farmácia deverá realizar o controle de estoque das matérias-primas registrando as entradas e saídas de cada uma delas.

7.4.8. O registro de entrada deve conter, no mínimo, nome da matéria-prima, código interno, lote, número da nota fiscal e nome do fabricante/fornecedor.

7.4.9. O registro de saída deve ser efetuado por meio da ordem de manipulação do produto no qual a matéria-prima será utilizada.

7.5. Água.

A água utilizada na manipulação de produtos é considerada matéria-prima produzida pela própria farmácia por purificação da água potável, devendo as instalações e reservatórios serem devidamente protegidos para evitar contaminação.

7.5.1. Água potável: a farmácia deve ser abastecida com água potável e, quando possuir caixa d'água própria, ela deve estar devidamente protegida para evitar a entrada de animais de qualquer porte ou quaisquer outros contaminantes, devendo definir procedimentos escritos para a limpeza e manter os registros que comprovem sua realização.

7.5.1.1. Caso se trate de caixa d'água de uso coletivo, a farmácia deve ter acesso aos documentos referentes à limpeza dos reservatórios, mantendo cópia dos mesmos.

7.5.1.2. A farmácia deve possuir procedimentos escritos para realizar amostragem da água e periodicidade das análises.

7.5.1.3. Devem ser feitos testes físico-químicos e microbiológicos, no mínimo a cada seis meses, para monitorar a qualidade da água de abastecimento, mantendo-se os respectivos registros. As especificações para água potável devem ser estabelecidas com base na legislação vigente.

7.5.1.4. Devem ser realizadas, no mínimo, as seguintes análises:

- a) ph
- b) cor aparente
- c) turbidez

- d) cloro residual livre
- e) sólidos totais dissolvidos
- f) contagem total de bactérias
- g) coliformes totais
- h) presença de e. coli.
- i) coliformes termorresistentes

7.5.1.5. É facultado à farmácia terceirizar os testes de que trata o item anterior, devendo estabelecer para o laboratório contratado as especificações para água potável, de acordo com a legislação vigente.

7.5.1.6. A farmácia deve estabelecer e registrar as medidas adotadas em caso de laudo insatisfatório da água de abastecimento.

7.5.2. Água purificada: a água utilizada na manipulação deve ser obtida a partir da água potável, tratada em um sistema que assegure a obtenção da água com especificações farmacopéicas para água purificada, ou de outros compêndios internacionais reconhecidos pela Anvisa, conforme legislação vigente.

7.5.2.1. Deve haver procedimentos escritos para a limpeza e manutenção do sistema de purificação da água com os devidos registros.

7.5.2.2. Devem ser feitos testes físico-químicos e microbiológicos da água purificada, no mínimo mensalmente, com o objetivo de monitorar o processo de obtenção de água, podendo a farmácia terceirizá-los.

7.5.2.3. A farmácia deve possuir procedimento escrito para a coleta e amostragem da água. Um dos pontos de amostragem deve ser o local usado para armazenamento.

7.5.2.4. A farmácia deve estabelecer, registrar e avaliar a efetividade das medidas adotadas, por meio de uma nova análise, em caso de resultado de análise insatisfatório da água purificada.

7.5.2.5. A água purificada deve ser armazenada por um período inferior a 24 horas e em condições que garantam a manutenção da qualidade da mesma, incluindo a sanitização dos recipientes a cada troca de água.

8. Manipulação.

Devem existir procedimentos operacionais escritos para manipulação das diferentes formas farmacêuticas preparadas na farmácia.

8.1. A farmácia deve garantir que todos os produtos manipulados sejam rastreáveis.

8.2. Os excipientes utilizados na manipulação de medicamentos devem ser padronizados pela farmácia de acordo com embasamento técnico-científico.

8.3. A farmácia deve possuir livro de receituário, informatizado ou não, e registrar as informações referentes à prescrição de cada medicamento manipulado.

8.3.1. O livro de receituário, informatizado ou não, deve conter termos de abertura e de encerramento lavrados pela autoridade sanitária local.

8.3.2. O registro deve conter, no mínimo, os seguintes itens:

- a) número de ordem do livro de receituário;
- b) nome e endereço do paciente ou a localização do leito hospitalar para os casos de internação;
- c) nome do prescritor e n° de registro no respectivo conselho de classe;
- d) descrição da formulação contendo todos os componentes e concentrações;
- e) data do aviamento.

8.4. A farmácia deve manter ainda os seguintes registros na ordem de manipulação:

- a) número de ordem do livro de receituário;
- b) descrição da formulação contendo todos os componentes (inclusive os excipientes) e concentrações;
- c) lote de cada matéria-prima, fornecedor e quantidade pesada;
- d) nome e assinatura dos responsáveis pela pesagem e manipulação;
- e) visto do farmacêutico;
- f) data da manipulação;
- g) no caso da forma farmacêutica “cápsulas” deve constar, ainda, o tamanho e a cor da cápsula utilizada.

8.5. Todas as superfícies de trabalho e os equipamentos da área de manipulação devem ser limpos e desinfetados antes e após cada manipulação.

8.6. Devem existir procedimentos operacionais escritos para a prevenção de contaminação cruzada.

8.7. Nas etapas do processo de manipulação, quando forem utilizadas matérias-primas sob a forma de pó, devem-se tomar precauções especiais, com a instalação de sistema de exaustão de ar, devidamente qualificado, de modo a evitar a sua dispersão no ambiente.

8.8. As salas de manipulação devem ser mantidas com temperatura e umidade compatíveis com as substâncias/matérias-primas armazenadas/manipuladas. as condições de temperatura e umidade devem ser definidas, monitoradas e registradas.

9. Dos controles.

9.1. Controle de qualidade das preparações magistrais e oficinais.

9.1.1. Devem ser realizados, no mínimo, os seguintes ensaios, de acordo com a farmacopéia brasileira ou outro compêndio oficial reconhecido pela anvisa, em todas as preparações magistrais e oficinais:

Preparações ensaios sólidas descrição, aspecto, caracteres organolépticos, peso médio. semi-sólidas descrição, aspecto, caracteres organolépticos, ph (quando aplicável), peso. Líquidas nãoestéreis descrição, aspecto, caracteres organolépticos, ph, peso ou volume antes do envase.

9.1.2. Os resultados dos ensaios devem ser registrados na ordem de manipulação, junto com as demais informações da preparação manipulada. O farmacêutico deve avaliar os resultados, aprovando ou não a preparação para dispensação.

9.1.3. Quando realizado o ensaio de peso médio, devem ser calculados também, o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio.

9.2. Monitoramento do processo magistral.

9.2.1. O estabelecimento que manipular formas farmacêuticas sólidas deve monitorar o processo de manipulação.

9.2.2. Devem ser realizadas análises de teor de pelo menos um diluído preparado, trimestralmente.

9.2.2.1. As amostras para análise de teor devem ser coletadas em pelo menos três pontos do diluído e analisadas separadamente, para fins de avaliação da sua homogeneidade.

9.2.3. Devem ser realizadas análises de teor e uniformidade de conteúdo do princípio ativo, de fórmulas cuja unidade farmacotécnica contenha fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a vinte e cinco miligramas, dando prioridade àquelas que contenham fármacos em quantidade igual ou inferior a cinco miligramas.

9.2.3.1. A farmácia deve realizar a análise de no mínimo uma fórmula a cada três meses. o número de unidades para compor a amostra deve ser suficiente para a realização das análises de que trata o item 9.2.3.

9.2.4. As análises, tanto do diluído quanto da fórmula, devem ser realizadas em laboratório analítico próprio ou terceirizado (preferencialmente da rede brasileira de laboratórios em saúde - reblas).

9.2.5. As amostras de que tratam os itens 9.2.2. e 9.2.3. devem contemplar diferentes manipuladores, fármacos e dosagens/concentrações, sendo adotado sistema de rodízio.

9.2.6. Deve ser estabelecido em procedimento operacional toda a metodologia para a execução do monitoramento do processo magistral.

9.2.7. Os resultados de todas as análises devem ser registrados e arquivados no estabelecimento à disposição da autoridade sanitária, por no mínimo 2 (dois) anos.

9.2.8. A farmácia deve estabelecer, registrar e avaliar a efetividade das medidas adotadas, por meio de uma nova análise, em caso de resultado de análise insatisfatório.

9.3. Ficam excluídos dos controles de que trata o item 9 os medicamentos homeopáticos.

10. Manipulação do estoque mínimo.

10.1. A farmácia pode manipular e manter estoque mínimo de preparações oficinais constantes do formulário nacional, devidamente identificadas e de bases galênicas, de acordo com as necessidades técnicas e gerenciais do estabelecimento, desde que garanta a qualidade e estabilidade das preparações.

10.2. A farmácia de atendimento privativo de unidade hospitalar pode manipular e manter estoque mínimo de bases galênicas e de preparações magistrais e oficinais, devidamente identificadas, em quantidades que atendam uma demanda previamente estimada pelo estabelecimento, de acordo com suas necessidades técnicas e gerenciais, e desde que garanta a qualidade e estabilidade das preparações.

10.3. As preparações para compor estoque mínimo devem atender a uma ordem de manipulação específica para cada lote, seguindo uma formulação padrão. a ordem de manipulação deve conter, no mínimo, as seguintes informações:

- a) nome e a forma farmacêutica;
- b) relação das substâncias que entram na composição da preparação e suas respectivas quantidades;
- c) tamanho do lote;
- d) data da preparação;

- e) prazo de validade;
- f) número de identificação do lote;
- g) número do lote de cada componente utilizado na formulação;
- h) registro devidamente assinado de todas as operações realizadas;
- i) registro dos controles realizados durante o processo;
- j) registro das precauções adotadas;
- k) registro das observações especiais feitas durante a preparação do lote;
- l) avaliação do produto manipulado.

10.4. Os rótulos das preparações de estoque mínimo, antes da dispensação, devem conter: identificação do produto, data da manipulação, número do lote e prazo de validade.

10.5. Os rótulos das preparações do estoque mínimo, devem apresentar, no momento da dispensação, as informações estabelecidas no item 12 deste anexo , acrescidas do nº de lote da preparação.

10.6. Após a manipulação, o produto deve ser submetido à inspeção visual e conferência de todas as etapas do processo de manipulação, verificando a clareza e a exatidão das informações do rótulo.

11. Controle de qualidade do estoque mínimo.

11.1. Na manipulação do estoque mínimo, deve ser realizado o controle em processo, devidamente documentado, para garantir o atendimento às especificações estabelecidas para o produto, não sendo permitida sua terceirização.

11.2. A farmácia deve possuir procedimentos operacionais escritos e estar devidamente equipada para realizar análise lote a lote dos produtos de estoque mínimo, conforme os itens abaixo relacionados, quando aplicáveis, mantendo os registros dos resultados:

- a) caracteres organolépticos;
- b) ph;
- c) peso médio;
- d) viscosidade;
- e) grau ou teor alcoólico;
- f) densidade;
- g) volume;
- h) teor do princípio ativo;

i) dissolução;

j) pureza microbiológica.

11.2.1. As análises descritas no item 11.2 devem ser realizadas conforme metodologia oficial e em amostragem estatisticamente representativa do tamanho do lote.

11.2.2. a farmácia deve dispor de laboratório de controle de qualidade capacitado para realização de controle em processo e análise da preparação manipulada do estoque mínimo, referidos nas letras “a” a “g” do item 11.2.

11.2.3. É facultado à farmácia terceirizar o controle de qualidade de preparações manipuladas do estoque mínimo, em laboratórios tecnicamente capacitados para este fim, mediante contrato formal, para a realização dos itens “h”, “i” e “j” acima referidos.

11.2.4. No caso das bases galênicas, a avaliação da pureza microbiológica (letra “j” do item 11.2) poderá ser realizada por meio de monitoramento. este monitoramento consiste na realização de análise mensal de pelo menos uma base, devendo ser adotado sistema de rodízio considerando o tipo de base e manipulador, sendo que todos os tipos de base devem ser analisados anualmente.

11.3. A farmácia deve manter amostra de referência de cada lote de estoque mínimo preparado, até 4 (quatro) meses após o vencimento do medicamento ou da base galênica. a quantidade de amostra mantida deve ser suficiente para a realização de duas análises completas.

12. Rotulagem e embalagem.

Devem existir procedimentos operacionais escritos para rotulagem e embalagem de produtos manipulados. Os rótulos devem ser armazenados de forma segura e com acesso restrito.

12.1. Toda preparação magistral deve ser rotulada com:

a) nome do prescritor;

b) nome do paciente;

c) número de registro da formulação no livro de receituário;

d) data da manipulação;

e) prazo de validade;

f) componentes da formulação com respectivas quantidades;

g) número de unidades;

h) peso ou volume contidos;

i) posologia;

- j) identificação da farmácia;
- k) c.n.p.j.;
- l) endereço completo;
- m) nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no conselho regional de farmácia.

12.2. Toda preparação oficial deve conter os seguintes dados em seu rótulo:

- a) denominação farmacopéica do produto;
- b) componentes da formulação com respectivas quantidades;
- c) indicações do formulário oficial de referência;
- d) data de manipulação e prazo de validade;
- e) número de unidades ou peso ou volume contidos
- f) posologia;
- g) identificação da farmácia;
- h) c.n.p.j.;
- i) endereço completo do estabelecimento;
- j) nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número de inscrição no conselho regional de farmácia.

12.3. Para algumas preparações magistrais ou oficiais são necessários rótulos ou etiquetas com advertências complementares impressas, tais como: "agite antes de usar", "conservar em geladeira", "uso interno", "uso externo", "não deixe ao alcance de crianças", "veneno"; diluir antes de usar; e outras que sejam previstas em legislação específica e que venham auxiliar o uso correto do produto.

12.4 Os recipientes utilizados no envase dos produtos manipulados devem garantir a estabilidade físico-química e microbiológica da preparação.

12.5. As substâncias que compõem as preparações magistrais e oficiais devem ser denominadas de acordo com a dcb ou, na sua ausência, a dci ou o cas vigentes, quando houver.

12.6. Rótulos de preparações magistrais contendo substâncias sujeitas a controle especial devem conter ainda informações previstas em legislação sanitária específica.

13. Conservação e transporte.

A empresa deve manter procedimentos escritos sobre a conservação e transporte, até a dispensação dos produtos manipulados que garantam a manutenção das suas especificações e integridade.

13.1. Os medicamentos termossensíveis devem ser mantidos em condições de temperatura compatíveis com sua conservação, mantendo-se os respectivos registros e controles.

13.2. Os produtos manipulados não devem ser armazenados ou transportados com os seguintes materiais:

- a) alimentos e materiais perecíveis;
- b) animais;
- c) solventes orgânicos;
- d) gases;
- e) substâncias corrosivas ou tóxicas;
- f) pesticidas e agrotóxicos;
- g) materiais radioativos;
- h) outros produtos que possam afetar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos manipulados.

14. Dispensação.

14.1. O farmacêutico deve prestar orientação farmacêutica necessárias aos pacientes, objetivando o uso correto dos produtos.

14.2. Todas as receitas aviadas devem ser carimbadas pela farmácia, com identificação do estabelecimento, data da dispensação e número de registro da manipulação, de forma a comprovar o aviamento.

14.3. A repetição de atendimento de uma mesma receita somente é permitida se houver indicação expressa do prescritor quanto à duração do tratamento.

15. Garantia da qualidade.

A garantia da qualidade tem como objetivo assegurar que os produtos e serviços estejam dentro dos padrões de qualidade exigidos.

15.1. Para assegurar a qualidade das fórmulas manipuladas, a farmácia deve possuir um sistema de garantia da qualidade (sgq) que incorpore as boas práticas de manipulação em farmácias (bpmf), totalmente documentado e monitorado.

15.2. O sistema de garantia da qualidade para a manipulação de fórmulas deve assegurar que:

- a) as operações de manipulação sejam claramente especificadas por escrito e que as exigências de bpmf sejam cumpridas;

- b) a aceitação de demanda de manipulações seja compatível com a capacidade instalada da farmácia;
- c) os controles necessários para avaliar as matérias-primas sejam realizados de acordo com procedimentos escritos e devidamente registrados;
- d) os equipamentos sejam calibrados, com documentação comprobatória;
- e) sejam elaborados procedimentos escritos relativos a todas as operações de manipulação, controle de qualidade e demais operações relacionadas ao cumprimento das bpmf;
- f) a preparação seja corretamente manipulada, segundo procedimentos apropriados;
- g) a preparação seja manipulada e conservada de forma que a qualidade da mesma seja mantida;
- h) todos os procedimentos escritos sejam cumpridos;
- i) sejam realizadas auditorias internas de modo a assegurar um processo de melhoria contínua;
- j) exista um programa de treinamento inicial e contínuo;
- k) exista a proibição de uso de cosméticos, jóias e acessórios para o pessoal nas salas de pesagem e manipulação;
- l) a padronização dos excipientes das formulações seja embasada em critérios técnico-científicos;
- m) exista um sistema controlado, informatizado ou não, para arquivamento dos documentos exigidos para substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial;
- n) sejam estabelecidos prazos de validade, assim como as instruções de uso e de armazenamento das fórmulas manipuladas.

15.3. o estabelecimento deve possuir manual de boas práticas de manipulação apresentando as diretrizes empregadas pela empresa para o gerenciamento da qualidade.

15.4. Prazo de validade.

15.4.1. A determinação do prazo de validade deve ser baseada na avaliação físico-química das drogas e considerações sobre a sua estabilidade. Preferencialmente, o prazo de validade deve ser vinculado ao período do tratamento.

15.4.2. Fontes de informações sobre a estabilidade físico-química das drogas devem incluir referências de compêndios oficiais, recomendações dos produtores das mesmas e publicações em revistas indexadas.

15.4.3. Na interpretação das informações sobre estabilidade das drogas devem ser consideradas todas as condições de armazenamento e conservação.

15.4.4. Devem ser instituídos procedimentos que definam a política da empresa quanto às matérias-primas próximas ao vencimento.

15.5. Documentação.

A documentação constitui parte essencial do sistema de garantia da qualidade.

15.5.1. A licença de funcionamento expedida pela autoridade sanitária local, a autorização de funcionamento e, quando for o caso, a autorização especial expedida pela Anvisa, devem estar afixadas em local visível, e a inspeção para concessão da licença deve levar em conta o(s) grupo(s) de atividades para os quais a farmácia pode ser habilitada.

15.5.2. Os livros de receituário, livros de registro específico, os balanços, as receitas, as notificações de receitas e as notas fiscais devem ser mantidos no estabelecimento, de forma organizada, informatizada ou não.

15.5.3. Devem ser mantidos em arquivo os documentos comprobatórios de: especificações dos materiais utilizados, análise das matérias-primas, procedimentos operacionais e respectivos registros, e relatórios de auto-inspeção.

15.5.4. A documentação deve possibilitar o rastreamento de informações para investigação de qualquer suspeita de desvio de qualidade.

15.5.5. Os documentos devem ser aprovados, assinados e datados pelo responsável técnico ou pessoa por ele autorizada. Qualquer alteração introduzida deve permitir o conhecimento de seu conteúdo original e, conforme o caso, ser justificado o motivo da alteração.

15.5.6. Os dados inseridos nos documentos durante a manipulação devem ser claros, legíveis e sem rasuras.

15.5.7. Os documentos referentes à manipulação de fórmulas devem ser arquivados durante 6 (seis) meses após o vencimento do prazo de validade do produto manipulado, ou durante 2 (dois) anos quando o produto contiver substâncias sob controle especial, podendo ser utilizado sistema de registro eletrônico de dados ou outros meios confiáveis e legais.

15.5.8. Os demais registros para os quais não foram estipulados prazos de arquivamento devem ser mantidos pelo período de 1(um) ano.

15.6. Auto - inspeção.

A auto-inspeção é um recurso apropriado para a constatação e avaliação do cumprimento das bpmf, realizada pela farmácia. Devem ser realizadas, no mínimo uma vez ao ano e suas conclusões devidamente documentadas e arquivadas.

15.6.1. Com base nas conclusões das auto-inspeções devem ser estabelecidas as ações corretivas necessárias para assegurar o cumprimento das bpmf.

15.7. Atendimento a reclamações.

Toda reclamação referente a desvio de qualidade dos produtos manipulados deve ser registrada com o nome e dados pessoais do paciente, do prescritor, descrição do produto, número de registro da formulação no livro de receituário, natureza da reclamação e responsável pela reclamação, ficando o farmacêutico responsável pela investigação, tomada de medidas corretivas e esclarecimentos ao reclamante, efetuando também os registros das providências tomadas.

15.7.1. No caso de produtos devolvidos por motivo de desvios de qualidade comprovados, a farmácia deve comunicar à autoridade sanitária competente.

15.7.2. A farmácia deverá afixar, de modo visível, no principal local de atendimento ao público, placa informativa contendo endereço e telefones da autoridade sanitária local, orientando os consumidores que desejarem, encaminhar reclamações sobre produtos manipulados.

ANEXO 2 - RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 48, DE 25 DE OUTUBRO DE 2013

Aprova o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso II, e §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, e suas atualizações, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, na Reunião Ordinária nº 27/2013, realizada em 19 de setembro de 2013, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, nos termos dos Anexos desta Resolução.

Art. 2º Esta Resolução incorpora ao ordenamento jurídico nacional a Resolução GMC MERCOSUL nº 19/11, que aprovou o “Regulamento Técnico de Boas Práticas de Fabricação para produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes (revogação das Res. GMC nº 92/94 e 66/96)”.

Art. 3º Revogam-se as disposições em contrário, em especial a Portaria nº 348, de 18 de agosto de 1997.

Art. 4º Fica instituído o prazo máximo de 3 (três) anos para conclusão dos estudos de validação a partir da publicação desta Resolução.

§ 1º No prazo de 1 (um) ano, a empresa deve ter elaborado todos os protocolos e outros documentos necessários para a validação de limpeza, metodologia analítica, sistemas informatizados e sistema de água de processo que já se encontrem instalados.

§ 2º Para metodologia analítica, a elaboração dos protocolos e a validação do método deve ser realizada apenas quando se tratar de metodologias não codificadas em normas ou bibliografia conhecida.

§ 3º Para os sistemas, métodos ou equipamentos adquiridos a partir da data de publicação desta instrução normativa, a validação deverá ser realizada antes do seu uso rotineiro.

Art. 5º O descumprimento das disposições contidas nesta Resolução e no regulamento por ela aprovado constitui infração sanitária, nos termos da Lei n. 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Art. 6º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO

ANEXO I

MERCOSUL/GMC/RES. Nº 19/11

REGULAMENTO TÉCNICO MERCOSUL DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO
PARA PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES
(REVOGAÇÃO DAS RES. GMC Nº 92/94 e 66/96)

TENDO EM VISTA: O Tratado de Assunção, o Protocolo de Ouro Preto e as Resoluções Nº 92/94, 110/94, 66/96 e 56/02 do Grupo Mercado Comum.

CONSIDERANDO:

Que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes devem ser seguros nas condições normais ou previsíveis de uso.

Que a fiscalização dos estabelecimentos produtores e importadores de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, através de inspeções técnicas, é um mecanismo idôneo que contribui para garantir a qualidade com que chegam ao mercado os produtos que são fabricados, embalados e importados por esses estabelecimentos.

Que a fiscalização deve contemplar os aspectos relativos às condições de funcionamento e sistemas de controle de qualidade utilizados pelos estabelecimentos.

Que existe a necessidade de estabelecer procedimentos comuns a serem aplicados nos Estados Partes, com uniformidade de critérios para a avaliação dos estabelecimentos de produtores e importadores desses produtos.

Que as ações de controle são de responsabilidade dos organismos nacionais competentes, que devem contar com um modelo que assegure o controle das indústrias com uniformidade de critérios, bem como a neutralidade, simetria e reciprocidade no tratamento e aplicação das normas de regulação.

Que as Boas Práticas de Fabricação devem refletir os requisitos mínimos necessários a serem cumpridos pelas indústrias na fabricação, embalagem e armazenamento e controle de qualidade dos referidos produtos.

Que devido aos avanços tecnológicos é necessário atualizar e adotar novos requisitos sobre Boas Práticas de Fabricação.

O GRUPO MERCADO COMUM

RESOLVE:

Art. 1º - Aprovar o “Regulamento Técnico MERCOSUL de Boas Práticas de Fabricação Para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”, que consta como Anexo e faz parte da presente Resolução.

Art. 2º - Os organismos nacionais competentes para a implementação da presente Resolução são:

Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)

Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA/MS)

Paraguai: Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS)

Uruguai: Ministerio de Salud Pública (MSP)

Art. 3º - A presente Resolução será aplicada no território dos Estados Partes, ao comércio entre eles e às importações extrazona.

Art. 4º - Revogar as Resoluções GMC Nº 92/94 e 66/96.

Art. 5º - Esta Resolução deverá ser incorporada ao ordenamento jurídico dos Estados Partes antes de 31/V/2012.

LXXXVI GMC – Montevideú, 18/XI/11.

ANEXO II

REGULAMENTO TÉCNICO MERCOSUL DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES

Conteúdo

1. Considerações Gerais
2. Definições
3. Gestão da Qualidade
4. Requisitos básicos de Boas Práticas de Fabricação (BPF)
5. Saúde, Sanitização, Higiene, Vestuário e Conduta

6. Reclamações
7. Recolhimento de Produtos
8. Devolução
9. Auto-Inspeção
10. Documentação e Registros
11. Pessoal
12. Instalações
13. Sistemas e Instalações de Água
14. Áreas Auxiliares
15. Recebimento e Armazenamento
16. Amostragem de Materiais
17. Produção
18. Controle da Qualidade
19. Amostras de Retenção

1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

1.1. Os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes destinados à comercialização devem estar devidamente regularizados e fabricados por indústrias habilitadas, regularmente inspecionadas pela autoridade sanitária competente.

1.2 Este Regulamento estabelece os procedimentos e as práticas que o fabricante deve aplicar para assegurar que as instalações, métodos, processos, sistemas e controles usados para a fabricação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes sejam adequados de modo a garantir qualidade desses produtos.

1.3. Os fabricantes de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes devem assegurar que esses produtos são adequados para o uso pretendido e estejam de acordo com os requisitos de qualidade pré-estabelecidos.

1.4 Os aspectos de segurança para o pessoal envolvido na fabricação e de proteção ambiental estão regulamentados por legislação específica e os estabelecimentos devem cumprir com os requisitos aplicáveis a cada uma das áreas.

1.5 O detentor do Registro ou Notificação ou Admissão é responsável pela qualidade do produto de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

2. DEFINIÇÕES

As definições dadas a seguir se aplicam aos termos utilizados neste Regulamento Técnico, estas podem ter significados diferentes em outros contextos.

Amostragem: conjunto de operações de retirada e preparação de amostras.

Aprovado: condição em que se encontram os materiais, insumos ou produtos que, após verificação, cumprem com as especificações estabelecidas.

Área Dedicada: setor de uso exclusivo para uma determinada atividade ou processo.

Área Definida: é o setor marcado ou delimitado para a realização de alguma atividade específica.

Auditoria: avaliação sistemática e independente para determinar que as atividades ligadas à qualidade encontram-se efetivamente implementadas. Deve ser executada por pessoal qualificado.

Auto-Inspeção/Auditoria Interna: avaliação do cumprimento de Boas Práticas em todos os aspectos dos processos de fabricação / manufatura, realizada por pessoal interno e/ou externo qualificado.

Boas Práticas de Fabricação: são requisitos gerais que o fabricante de produto deve aplicar às operações de Fabricação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes de modo a garantir a qualidade e segurança dos mesmos.

Calibração: conjunto de operações de verificação e ajuste de instrumentos ou sistemas de medição segundo normas reconhecidas, para que funcionem dentro de seus limites de precisão e exatidão.

Contaminação: introdução indesejada de impurezas de natureza física, química e/ou microbiológica na matéria-prima, material de embalagem/envase, produto intermediário, e/ou produto acabado durante a fabricação.

Contaminação cruzada: contaminação de uma matéria-prima, produto intermediário ou acabado com outra matéria-prima, produto intermediário ou acabado durante a fabricação.

Controle em Processo: verificações realizadas durante a elaboração para monitorar e, se necessário, ajustar o processo para assegurar que o produto cumpra com suas especificações.

Controle de Qualidade: operações usadas para verificar o cumprimento dos requisitos técnicos de acordo com as especificações previamente definidas.

Elaboração: operações que permitem que matérias-primas preparadas através de um processo definido resultem na obtenção de um produto a granel.

Envasar/embalar: conjunto de operações pelas quais, a partir do produto a granel e do material de embalagem (incluindo rótulo), chega-se ao produto acabado.

Especificação: documento que descreve em detalhes os requisitos a que devem atender os produtos ou materiais usados ou obtidos durante a fabricação.

Estabelecimento: unidade da empresa onde se realizam atividades previstas pela legislação sanitária vigente.

Fabricação/Manufatura: todas as operações de produção e controle relacionados que se fizerem necessárias à obtenção dos produtos.

Fabricante: empresa que possui Autorização de Funcionamento para a fabricação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

Fórmula Padrão/Fórmula Mestra: documento ou conjunto de documentos que especificam as matérias-primas com as suas quantidades em conformidade com a fórmula declarada junto à autoridade sanitária e os materiais de embalagem, juntamente com a descrição dos procedimentos e precauções necessárias para a fabricação do produto.

Garantia da Qualidade: todas as ações sistemáticas necessárias para prover segurança de que um produto ou serviço irá satisfazer os requerimentos de qualidade estabelecidos.

Gestão da Qualidade: atividades coordenadas para dirigir e controlar uma organização, no que diz respeito à qualidade.

Inspeção: atividades tais como medição, teste, exame, de uma ou mais características de uma entidade, produto ou serviço, comparando os resultados com requisitos específicos para estabelecer se a conformidade de uma característica é atingida.

Lote: quantidade definida de matéria-prima, material de embalagem ou produto terminado fabricado em um único processo ou série de processos, cuja característica essencial é a homogeneidade e qualidade dentro dos limites especificados. Na fabricação contínua, o lote corresponde a uma fração definida da produção.

Materiais de Embalagem: materiais utilizados para o acondicionamento do produto final. Podem ser classificados como primários ou secundários de um produto, mas excluindo qualquer outra embalagem externa usada no transporte.

Matéria-Prima: qualquer substância envolvida na obtenção de um produto a granel que faça parte deste na sua forma original ou modificada.

Número de Lote: referência numérica, alfabética ou alfanumérica que identifique um determinado lote.

Ordem de Fabricação: documento de referência para a fabricação de um lote de determinado produto que contemple as informações da fórmula padrão/fórmula mestre.

Procedimento Operacional Padrão: procedimento escrito e aprovado que fornece instruções detalhadas para a realização de atividades específicas.

Produção: etapa da fabricação que compreende desde a recepção, armazenamento e pesagem de materiais até a elaboração do granel, o envase e o acondicionamento do produto acabado.

Produto acabado/terminado: produto que tenha passado por todas as fases de produção, pronto para venda/consumo final.

Produto a granel: qualquer produto que tenha passado por todas as etapas de produção, sem incluir o processo de embalagem.

Produto devolvido: produto que já foi expedido e que retorna ao fabricante ou importador.

Produto recolhido: produto expedido que retorna ao fabricante ou importador por iniciativa própria e/ou determinação de órgão sanitário competente.

Produto semi-acabado/semi-terminado: produto que necessita de pelo menos uma operação posterior antes de ser considerado produto terminado/acabado.

Produto semi-elaborado/intermediário: substância ou mistura de substâncias que requeiram posteriores processos de produção a fim de converter-se em produtos a granel.

Qualificação: procedimento que garante que equipamentos e instalações estejam adequados ao uso pretendido de acordo com o plano de testes pré-determinados e critérios de aceitação definidos.

Quarentena: retenção temporária de matéria-prima, material de embalagem, produtos intermediários, semi-acabados, a granel ou acabados, enquanto aguardam decisão de liberação, rejeição, reprocessamento.

Reanálise: ensaio realizado em materiais, previamente aprovados, para confirmar a manutenção das especificações estabelecidas, dentro do seu prazo de validade.

Reclamação: notificação externa que pode ser indicativo de possíveis desvios de qualidade.

Recolhimento de produto: procedimento executado pela empresa de retirada de um produto do mercado. Pode ser espontâneo ou determinado pelo órgão sanitário competente.

Registro de Lote: toda documentação relativa a um lote de um produto específico.

Reprocessamento: retrabalho de uma ou mais etapas de produção de todo ou parte de um lote de produto fora de um ou mais parâmetros de qualidade estabelecidos, a partir de uma etapa definida de produção, de forma que sua qualidade possa tornar-se aceitável através de uma ou mais operações adicionais.

Sanitização: processo utilizado para redução do número de microrganismos viáveis a níveis aceitáveis em uma superfície limpa.

Terceirização: é a contratação de serviços de terceiros para a execução de etapas da fabricação ou fabricação total de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

Validação: ação documentada, conduzida para estabelecer e demonstrar que um processo ou procedimento conduz necessária e efetivamente ao objetivo requerido.

3. GESTÃO DA QUALIDADE

3.1 Os conceitos de Garantia da Qualidade, de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e de Controle de Qualidade são aspectos inter-relacionados da gestão da qualidade. Estão descritos neste Regulamento de forma que sejam enfatizadas as suas relações e a fundamental importância para a fabricação dos produtos regidos pelo mesmo.

3.2 Princípios

3.2.1. A qualidade deve ser de responsabilidade de todo o pessoal da empresa tendo como referência a política estabelecida, com comprometimento da alta gerência.

3.2.2. A empresa deve estabelecer, documentar, implementar e manter um sistema eficaz para a gestão da qualidade, com a participação ativa de todo pessoal envolvido na fabricação.

3.2.3. O sistema para a gestão da qualidade deve abranger a estrutura organizacional, os procedimentos, os processos, os recursos, a documentação e as atividades necessárias para assegurar que o produto esteja em conformidade com as especificações pretendidas de qualidade.

3.2.4. Todas as atividades relacionadas à qualidade devem ser documentadas.

3.3 Garantia da Qualidade

3.3.1. O fabricante deve manter um Sistema de Garantia da Qualidade.

3.3.2. O fabricante deve assegurar a qualidade, segurança e eficácia dos produtos, devendo atender aos requisitos estabelecidos na legislação sanitária vigente.

3.3.3. O sistema de Garantia da Qualidade deve ser constituído por instalações e equipamentos adequados, compatíveis com as atividades desenvolvidas e conduzidas por pessoal competente e habilitado.

3.3.4. Um sistema apropriado de Garantia da Qualidade deve assegurar que:

a) as operações de produção e controle estejam claramente especificadas por escrito e as exigências de BPF cumpridas

b) as responsabilidades gerenciais de cada área estejam claramente definidas e documentadas

c) sejam realizados os controles estabelecidos como necessários nas matérias-primas, materiais de embalagem, produtos semi-elaborados, produtos a granel, produtos semiterminados/semi-acabados, produtos acabados/terminados, e os relativos a controle em processo, calibrações, qualificações e validações, quando aplicável

d) os produtos não sejam vendidos ou entregues a consumo antes que sejam realizadas todas as etapas de controle e liberação

e) sejam fornecidas instruções para garantir que os produtos sejam manuseados e armazenados de forma que a qualidade dos mesmos seja mantida por todo o prazo de validade

f) haja procedimento de Auto-Inspeção de qualidade que avalie regularmente a efetividade e a aplicação do Sistema de Garantia da Qualidade

g) os desvios sejam reportados, investigados e registrados. Quando necessário, ações corretivas devem ser implementadas

h) os procedimentos, especificações e instruções que possam ter influência na qualidade dos produtos sejam periodicamente revistos e mantidos os respectivos históricos

i) a estabilidade de um produto seja determinada antes da comercialização e que os estudos sejam repetidos após quaisquer mudanças significativas nos processos de produção, formulação, equipamentos ou materiais de embalagem.

3.3.5. Devem existir critérios definidos para qualificação de fornecedores, os quais poderão incluir: avaliação do histórico de fornecimento, avaliação preliminar através de questionário e/ou auditorias de qualidade.

3.4 Validação

3.4.1. A empresa deve conhecer seus processos a fim de estabelecer critérios para identificar a necessidade ou não de validação dos mesmos. Quando as validações forem aplicáveis deve ser estabelecido um protocolo de validação que especifique como o processo será conduzido. O protocolo deve ser aprovado pela Garantia da Qualidade.

3.4.2. Para os produtos/processos que não serão validados, a empresa deve estabelecer todos os controles operacionais necessários para garantir o cumprimento dos requisitos preestabelecidos ou especificados.

3.4.3. O protocolo de validação deve especificar, no mínimo:

- a) descrição dos equipamentos
- b) amostras a serem coletadas
- c) características e variáveis a serem monitorados, especificando os métodos analíticos e limites de aceitação
- d) critérios de aceitação.

3.4.4. É recomendável a validação de limpeza, metodologia analítica (quando se tratarem de metodologias que não se encontrem codificadas em Normas e outras bibliografia internacional de referência), sistemas informatizados, sistema de água de processos.

3.4.5. O relatório de validação deve fazer referência ao protocolo e ser elaborado contemplando resultados obtidos, desvios, conclusões, mudanças e recomendações.

3.4.6. Qualquer desvio do protocolo de validação deve ser documentado, investigado e justificado.

3.4.7. O processo de validação é satisfatório quando os resultados são aceitáveis. Caso contrário deve-se analisar a origem dos desvios encontrados e determinar as alterações necessárias, até que o mesmo apresente resultados aceitáveis.

3.4.8. Devem ser estabelecidos os critérios de qualificação de acordo com a complexidade dos equipamentos, processos e sistemas críticos. A qualificação é pré-requisito para validação.

3.5 Revalidação

3.5.1. No caso de processos ou sistemas validados, a empresa deverá determinar a necessidade de sua revalidação considerando o histórico dos resultados, verificando que o processo se encontra consistente com a última validação.

3.5.2. Cada mudança deve ser avaliada pela Garantia da Qualidade, para determinação da necessidade ou não de revalidação, considerando o impacto sobre os processos e sistemas já validados

3.5.3. A extensão da revalidação depende da natureza das mudanças e de como elas afetam os diferentes aspectos dos processos e sistemas, previamente validados.

3.5.4. A empresa deve definir a periodicidade da revalidação.

3.6 Estabilidade

3.6.1. A empresa, durante o processo de desenvolvimento, deve estabelecer estudo de estabilidade dos produtos contemplando os procedimentos e registros com: resultados dos testes, metodologias analíticas, condições de conservação da amostra, periodicidade de análise e data de vencimento.

3.6.2. Devem ser mantidos registros das análises efetuadas e dos estudos de estabilidade realizados.

4. REQUISITOS BÁSICOS DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO (BPF)

4.1 As BPF determinam que:

a) os processos de fabricação devem ser claramente definidos, sistematicamente revisados, e mostrar que são capazes de fabricar produtos dentro dos padrões de qualidade exigidos, atendendo às respectivas especificações

b) as etapas críticas dos processos de fabricação e quaisquer modificações significativas devem ser sistematicamente controladas e quando possível, validadas

c) as áreas de fabricação devem ser providas de infra-estrutura necessária para realização das atividades, incluindo:

I. pessoal treinado e qualificado

II. instalações e espaços adequados

III. serviços e equipamentos apropriados

IV. rótulos, embalagens e materiais apropriados

V. instruções e procedimentos aprovados

VI. depósitos apropriados

VII. pessoal, laboratório e equipamentos adequados para o controle de qualidade.

d) as instruções e os procedimentos devem ser escritos em linguagem clara e objetiva e serem aplicáveis às atividades realizadas

e) os funcionários devem ser treinados para desempenharem corretamente os procedimentos

- f) devem ser feitos registros durante a produção para demonstrar que todas as etapas constantes nos procedimentos e instruções foram seguidas e que a quantidade e a qualidade do produto obtido estão em conformidade com o esperado. Qualquer desvio significativo deve ser registrado e investigado
- g) os registros referentes à fabricação devem estar arquivados de maneira organizada e de fácil acesso, permitindo rastreabilidade
- h) esteja implantado um procedimento para recolhimento de qualquer lote, após sua distribuição
- i) o armazenamento adequado dos produtos devem minimizar qualquer risco de desvio à sua qualidade
- j) toda reclamação sobre produto comercializado deve ser registrada e examinada. As causas dos desvios de qualidade devem ser investigadas e documentadas. Devem ser tomadas medidas com relação aos produtos com desvio de qualidade e adotadas as providências no sentido de prevenir reincidências.

5. SAÚDE, SANITIZAÇÃO, HIGIENE, VESTUÁRIO E CONDUTA

5.1. As atividades de sanitização e higiene devem abranger pessoal, instalações, equipamentos e aparelhos, materiais de produção e recipientes, produtos para limpeza e desinfecção e qualquer outro aspecto que possa constituir fonte de contaminação para o produto. As fontes potenciais de contaminação devem ser eliminadas através de um adequado programa de sanitização e higiene.

5.2. Todo o pessoal deve ser submetido a exames de saúde para admissão e posteriormente a exames periódicos, necessários às atividades desempenhadas, de acordo com procedimentos estabelecidos.

5.3. Todo o pessoal deve ser treinado nas práticas de higiene pessoal. Todas as pessoas envolvidas nos processos de fabricação devem cumprir com as normas de higiene pessoal conforme procedimentos internos.

5.4. As pessoas com suspeita ou confirmação de enfermidade ou lesão exposta que possa afetar de forma adversa à qualidade dos produtos, não devem manusear matérias-primas, materiais de embalagem, produtos semi-elaborados e a granel ou produtos terminados até que sua condição de saúde não represente risco ao produto.

5.5. Todos os funcionários devem ser instruídos e incentivados a relatar a seu supervisor imediato quaisquer situações adversas, relativas à produção, ao equipamento e ao pessoal, que considerem que possam interferir nos produtos.

5.6. A empresa deve assegurar que as matérias-primas, materiais de embalagem, produtos semi-acabados e a granel sejam manuseados de forma a garantir a proteção dos materiais contra contaminações.

5.7. A empresa deve assegurar que os funcionários utilizem paramentação limpa e adequada a cada área e atividade para garantir a proteção do produto contra contaminações.

5.8. Para que seja assegurada a proteção dos funcionários, o fabricante deve disponibilizar Equipamento de Proteção Coletiva (EPC) e Equipamento de Proteção Individual (EPI) de acordo com as atividades desenvolvidas conforme legislação específica vigente.

5.9. Deve-se proibir fumar, comer, beber, mascar ou manter plantas, alimentos, bebidas, fumo e medicamentos pessoais nas áreas de produção, do laboratório de controle de qualidade e de armazenamento ou em quaisquer outras áreas em que tais ações possam influir adversamente na qualidade do produto.

5.10. A localização dos bebedouros deve ser restrita a corredores ou locais específicos, de modo a evitar contaminação do produto e/ou risco a saúde do trabalhador.

5.11. Visitantes e pessoas não treinadas só poderão acessar as áreas de produção após orientação sobre normas de higiene, utilizando paramentação adequada e acompanhadas por profissional designado.

6. RECLAMAÇÕES

6.1. As reclamações e demais informações referentes a produtos com possíveis desvios de qualidade devem ser cuidadosamente investigadas e registradas de acordo com procedimentos escritos. A gestão destas investigações deve ser realizada por pessoal autorizado com participação do Controle de Qualidade e demais áreas envolvidas.

6.2. Caso seja necessário, a verificação deverá ser estendida a outros lotes vizinhos para verificar se podem ter sido afetados.

6.3. Deve ser designada pessoa ou setor responsável para o recebimento das reclamações e pelas medidas a serem adotadas.

6.4. Deve existir procedimento escrito que descreva as ações a serem adotadas em caso de reclamação de possíveis desvios de qualidade de um produto, incluindo a necessidade de realizar um provável recolhimento do produto do mercado.

6.5. Quando necessário, devem ser adotadas providências adequadas de acompanhamento após a investigação e a avaliação da reclamação.

6.6. Os registros de reclamações devem ser regularmente revisados com a finalidade de detectar qualquer indício de problemas específicos ou recorrentes e que exijam maior atenção.

6.7. As empresas fabricantes ou importadoras devem possuir um sistema de cosmetovigilância conforme legislação vigente.

7. RECOLHIMENTO DE PRODUTOS DO MERCADO

7.1. Deve haver um sistema que retire imediata e efetivamente do mercado os produtos que apresentem desvios de qualidade que possam oferecer risco ao usuário

7.2. Deve ser designada uma pessoa responsável pelas medidas a serem adotadas e pela coordenação do recolhimento do produto no mercado. O responsável técnico deve ser informado sobre as ações efetuadas e o Controle de Qualidade e/ou Garantia da Qualidade deve acompanhar o processo.

7.3. Devem existir procedimentos escritos, regularmente conferidos e atualizados, para proceder a qualquer atividade de recolhimento. Os procedimentos devem contemplar o destino dado aos produtos recolhidos, a investigação e o registro de todas as ações tomadas.

7.4. As autoridades sanitárias competentes nacionais e dos países para os quais o produto tenha sido enviado devem ser imediatamente informadas sobre a decisão de recolhimento de produto do mercado

7.5. O processo de recolhimento deve ser registrado, incluindo a reconciliação entre as quantidades distribuídas e as quantidades resgatadas do produto em questão, com emissão de um relatório final.

7.6. Os produtos recolhidos devem ser identificados e armazenados em área segregada e segura até a decisão sobre o seu destino.

8. DEVOLUÇÃO

8.1. Deve ser designada uma pessoa ou setor responsável para o recebimento das devoluções.

8.2. Deve existir procedimento para o recebimento, armazenamento e investigação das causas de devoluções de produtos.

8.3. Os produtos devolvidos devem ser inspecionados e/ou analisados antes de ser definido seu destino final.

8.4. Devem existir registros dos resultados da inspeção e/ou análise dos produtos devolvidos incluindo os destinos finais.

8.5. Após a inspeção e/ou análise dos produtos devolvidos devem ser tomadas medidas cabíveis, incluindo a possibilidade de recolhimento do produto.

9. AUTO-INSPEÇÃO/AUDITORIA INTERNA

9.1. O objetivo da auto-inspeção/auditoria interna é avaliar o cumprimento das BPF em todos os aspectos da fabricação. O programa de auto-inspeção/ auditoria interna deve

ser projetado de forma a detectar quaisquer deficiências na implementação das BPF e de recomendar as ações corretivas necessárias.

9.2. Devem ser elaborados procedimentos escritos sobre auto-inspeção/auditoria interna. O programa de auto-inspeção/auditoria interna deve englobar pelo menos os seguintes aspectos:

- a) pessoal
- b) instalações
- c) manutenção de prédios e equipamentos
- d) armazenamento de matéria-prima, material de embalagem, produto semielaborado, produto a granel, produto semi-acabado e produto acabado
- e) equipamentos
- f) produção e controle em processo
- g) controle de Qualidade
- h) documentação
- i) sanitização e higiene
- j) programas de validação e revalidação quando aplicável
- k) calibração de instrumentos e de sistemas de medidas
- l) recolhimento de produto do mercado
- m) reclamações
- n) gerenciamento de resíduos
- o) resultados das auto-inspeções/auditorias internas anteriores e quaisquer ações corretivas adotadas.

9.3. A equipe de auto-inspeção/auditoria interna deve ser formada por profissionais qualificados, com conhecimento em BPF. Os membros da equipe podem ser profissionais da própria empresa ou especialistas externos.

9.4. As auto-inspeções/auditorias internas devem ser realizadas com frequência de pelo menos uma vez ao ano.

9.5. Deve ser elaborado um relatório após o término da auto-inspeção/auditoria interna, que deve conter:

- a) os resultados da auto-inspeção/auditoria interna
- b) avaliações e conclusões
- c) as ações corretivas, quando aplicável
- d) os prazos para adequação.

9.6. As ações corretivas para as não-conformidades reportadas no relatório de autoinspeção/auditoria interna devem ser implementadas, e acompanhadas conforme o plano de ação.

10. DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS

A empresa deve estabelecer sistema de documentação de acordo com sua estrutura organizacional e seus produtos.

10.1. A documentação constitui parte essencial do sistema de Garantia da Qualidade e, deve estar relacionada com todos os aspectos das Boas Práticas de Fabricação. Tem como objetivo definir as especificações de todos os materiais e produtos, os procedimentos de todas as etapas relacionadas com a fabricação e controle de produtos, assegurar a uniformidade de interpretação, evitar confusões e erros, com a finalidade de garantir informações necessárias para liberação ou não de lotes de produtos que atendam os pré-requisitos de qualidade estabelecidos, assegurando existência de registros que permitam a rastreabilidade.

10.2. Os dados devem ser registrados por meios que ofereçam segurança das informações. Todos os dados devem estar disponíveis durante o período de retenção estabelecido neste Regulamento.

10.3. Deve haver registro das alterações realizadas.

10.4. Toda a documentação relacionada às Boas Práticas de Fabricação deve ser elaborada, aprovada, atualizada e distribuída de acordo com os procedimentos escritos. Deve estar disponível e ser arquivada de forma segura. O título, a natureza e propósito dos documentos devem ser definidos. A emissão, revisão, substituição, retirada e distribuição dos documentos devem ser controladas e registradas de forma segura.

10.5. Os registros alterados devem possibilitar a identificação do dado anterior, estar assinados e datados pelo responsável designado. Nenhum documento deve ser modificado sem autorização prévia.

10.6. Os documentos e registros devem ter um período de retenção estabelecido em procedimentos de tal forma que todas as atividades significativas referentes à fabricação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, possam ser rastreadas.

10.7. Todos os registros de produção e controle devem ser retidos por no mínimo 1 (um) ano após o vencimento do lote de produto fabricado.

10.7.1. A empresa deve assegurar que os dados permaneçam íntegros e acessíveis durante seu período de vigência. Deve haver registro das alterações realizadas conforme procedimento de controle de documentos e registros.

10.8. A empresa deve manter registros de uso, limpeza, sanitização e manutenção dos equipamentos contendo a data, o horário e responsável pela realização da tarefa. Quando aplicável deve manter outras informações tais como: produto anterior, produto atual, número de lote do produto processado, fase do processo, status de “aprovação, quarentena ou reprovação”.

10.9. Fórmulas Padrão/Mestra.

10.9.1. Deve existir uma fórmula padrão/mestra para cada produto.

10.9.2 A fórmula padrão/mestra deve incluir:

- a) o nome e/ou código interno de referência do produto
- b) descrição da forma cosmética do produto
- c) lista de todas as matérias-primas, com as respectivas quantidades percentuais, em conformidade com a fórmula declarada no registro/notificação/admissão
- d) lista completa de todos os materiais de envase e embalagem requeridos para um tamanho padrão de lote, incluindo quantidades, tamanhos e tipos, com código ou número de referência relativos às especificações para cada material de acondicionamento
- e) os equipamentos de produção a serem utilizados
- f) procedimento de fabricação com as instruções detalhadas
- g) especificação dos controles em processo, com suas respectivas metodologias

h) especificação dos controles do processo de envase/condicionamento e do produto terminado e, quando necessário, condições especiais de armazenamento devem ser definidas

i) quaisquer precauções especiais a serem observadas.

10.10. Registros dos lotes de produção:

10.10.1. Deve ser mantido um registro de produção de cada lote elaborado. O registro deve se basear na fórmula padrão/mestre aprovada vigente.

10.10.2. Antes do início da produção deve ser verificado que os equipamentos e estações de trabalho estejam isentos de produtos prévios, documentos ou materiais não requeridos para a produção planejada e que os equipamentos estejam limpos e adequados para o uso. Esta verificação deve ser registrada.

10.10.3. Durante o processo de produção, todas as etapas que requeiram controles descritos no procedimento de elaboração devem ser registradas. As seguintes informações devem estar disponíveis para rastreabilidade da produção:

- a) nome do produto e/ou código interno do produto
- b) lote do granel e/ou produto
- c) registro das principais etapas de produção, incluindo datas e horários do início e término, quando requerido no procedimento de elaboração
- d) identificação do(s) operador(es) das etapas de produção
- e) número dos lotes e a quantidade de cada matéria prima e materiais utilizados.
- f) qualquer ocorrência relevante observada na produção.
- g) os principais equipamentos utilizados.
- h) controles em processo realizados, identificação da pessoa que os tenha executado e os resultados obtidos.
- i) observações sobre problemas especiais, incluindo detalhes como a autorização assinada para cada alteração da fórmula de fabricação ou instruções de produção.

10.11. Procedimentos Operacionais Padrão (POPs) e seus registros.

10.11.1. Devem existir procedimentos e registros para:

- a) recebimento de matérias-primas, material de embalagem e de granel
- b) a identificação das matérias-primas, produtos semi-elaborados, produtos a granel, produtos semi-acabados, produtos terminados/acabados e materiais de embalagem armazenados em quarentena, aprovados ou reprovados

- c) a amostragem das matérias-primas, materiais de embalagem, produtos semielaborados, produtos a granel, produtos semi-acabados e produtos acabados
- d) definição da numeração de lote específica para matérias-primas, materiais de embalagem e produtos terminados/acabados
- e) ensaios de controle de qualidade realizados, descrevendo os métodos e os equipamentos a serem utilizados
- f) aprovação ou reprovação de materiais e produtos e definição da pessoa ou setor responsável
- g) as atividades de limpeza e sanitização de materiais, utensílios, equipamentos e áreas, incluindo as frequências, os métodos e os materiais de limpeza a serem utilizados
- h) armazenamento e expedição dos produtos
- i) calibração, verificação e manutenção de equipamentos
- j) controle de pragas, contemplando métodos e materiais empregados
- k) procedimento referente à manutenção dos equipamentos de prevenção e combate a incêndio.

11. PESSOAL

11.1. A empresa deve ter um organograma atualizado e as responsabilidades atribuídas. As responsabilidades funcionais devem estar estabelecidas e documentadas e ser claramente compreendidas por todos os envolvidos.

11.2. O fabricante deve ter um número suficiente de pessoas treinadas e qualificadas.

11.3. O fabricante deve, mediante um programa escrito e definido, treinar as pessoas envolvidas nas áreas de produção, nos laboratórios de controle de qualidade, bem como todo pessoal cujas atividades possam interferir na qualidade do produto.

11.4. Além de treinamento básico sobre as BPF, o pessoal recentemente contratado deve participar do programa de integração e receber treinamento apropriado quanto às suas atribuições e ser treinado e avaliado continuamente.

O programa de treinamento deve ser aprovado, quando aplicável, pelos responsáveis da Produção, do Controle de Qualidade e da Garantia da Qualidade, sendo mantidos registros.

11.5. O pessoal que trabalha em áreas onde são manipulados materiais tóxicos e inflamáveis deve receber treinamento específico.

11.6. Deve existir planejamento dos treinamentos de pessoal, bem como o registro dos treinamentos realizados.

11.7. O conceito de Garantia da Qualidade e todas as medidas capazes de melhorar sua compreensão e sua implementação devem ser amplamente discutidos durante o treinamento.

11.8. Os responsáveis pela produção e controle de qualidade devem ser independentes um do outro.

11.9. A responsabilidade técnica deve ser exercida por profissional devidamente habilitado. Na ausência do Responsável Técnico, essa função deve ser exercida por pessoa qualificada previamente designada.

11.10. Deverão ser estabelecidas as responsabilidades funcionais para as seguintes atividades:

- a) autorização dos procedimentos e documentos, inclusive suas atualizações
- b) monitoramento e o controle do ambiente de fabricação
- c) higiene
- d) calibração de instrumentos analíticos
- e) treinamento, incluindo a aplicação dos princípios de garantia da qualidade
- f) a aprovação e o monitoramento de fornecedores de materiais
- g) aprovação e o monitoramento dos fabricantes contratados
- h) especificações e o monitoramento das condições de armazenamento de materiais e produtos
- i) arquivo de documentos/registros
- j) monitoramento do cumprimento das BPF
- k) inspeção, investigação e amostragem, de modo a monitorar fatores que possam afetar a qualidade do produto
- l) assegurar que sejam realizadas as validações quando necessárias.

11.11. Devem também ser estabelecidas as responsabilidades funcionais para a produção:

- a) assegurar que os produtos sejam produzidos e armazenados de acordo com os procedimentos apropriados, com a qualidade exigida
- b) aprovar e assegurar a implementação das instruções relativas às operações de produção, inclusive os controles em processo

- c) assegurar que os registros de produção sejam avaliados e assinados por pessoal designado, antes que sejam colocados à disposição do Controle de Qualidade/Garantia da Qualidade
- d) verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos
- e) assegurar que as calibrações e controle dos equipamentos sejam executados e registrados e que os relatórios estejam disponíveis
- f) assegurar que seja realizado treinamento inicial e contínuo do pessoal da área de produção e que o mesmo seja adequado às necessidades

11.12. O responsável pelo Controle de Qualidade e/ou Garantia da Qualidade possui as seguintes responsabilidades:

- a) aprovar ou rejeitar as matérias-primas, os materiais de embalagem, produtos semielaborados, a granel e terminados
- b) avaliar os registros dos lotes
- c) assegurar que sejam realizados todos os ensaios necessários
- d) aprovar as instruções e os procedimentos da qualidade
- e) aprovar e monitorar os ensaios realizados por terceiros, previstos em contrato
- f) monitorar a manutenção das instalações e dos equipamentos
- g) assegurar que sejam feitas as calibrações dos equipamentos de controle
- h) assegurar que sejam realizados treinamentos iniciais e contínuos do pessoal da área de Controle de Qualidade, de acordo com as necessidades do setor
- i) assegurar que as metodologias analíticas sejam validadas quando necessário
- j) manter registros completos dos ensaios e resultados de cada lote de material analisado de forma a emitir um laudo analítico sempre que necessário
- k) participar da investigação das reclamações dos produtos acabados
- l) assegurar a correta identificação dos reagentes e materiais
- m) Investigar os resultados fora de especificação, de acordo com procedimentos
- n) certificar-se da execução da qualificação dos equipamentos do laboratório, quando necessária
- o) garantir a rastreabilidade de todos os processos relativos à fabricação do produto.

12. INSTALAÇÕES

12.1. A empresa deve ser construída em local compatível com as atividades desempenhadas e dispor de planta arquitetônica aprovada pela autoridade sanitária

competente, com informações necessárias tais como, área do terreno, área construída, tipo de construção e instalações destinadas à fabricação dos produtos.

12.2. As instalações devem ser localizadas, projetadas, construídas, adaptadas e mantidas de forma que sejam adequadas às operações a serem executadas. Seu projeto deve minimizar o risco de erros e possibilitar a limpeza e manutenção, de modo a evitar a contaminação cruzada, o acúmulo de poeira e sujeira ou qualquer efeito adverso que possa afetar a qualidade dos produtos.

12.3. A limpeza e/ou sanitização das áreas deve ser realizada conforme procedimentos e devem ser mantidos os registros correspondentes;

12.4. As instalações devem ser mantidas em bom estado de conservação, higiene e limpeza.

12.5. Deve ser assegurado que as operações de manutenção e reparo não representem risco à qualidade dos produtos.

12.6. Os arredores dos edifícios devem estar limpos e em bom estado de conservação.

12.7. O fornecimento de energia elétrica, iluminação, ar condicionado e/ou ventilação, devem ser apropriados, de modo a não afetar direta ou indiretamente os produtos durante os processos de fabricação e armazenamento ou o funcionamento adequado dos equipamentos.

12.8. As instalações devem ser projetadas e equipadas de forma a permitirem a proteção contra a entrada de insetos e outros animais, mantendo um programa de prevenção e combate dos mesmos, com registros.

12.9. Devem existir instalações de segurança contra incêndio. A quantidade de extintores e mangueiras contra incêndio deve ser suficiente. Os extintores e mangueiras devem estar bem localizados com acesso livre para uso.

12.10. Os produtos raticidas, inseticidas, agentes fumigantes e materiais sanitizantes devem ser utilizados de maneira a não contaminar equipamentos, matérias-primas, materiais de embalagem, materiais em processo e os produtos terminados.

12.11. Os ralos devem ser adequados, projetados de forma a prevenir refluxo. Sempre que possível, os canais abertos devem ser evitados, porém, caso sejam necessários, devem ser de fácil limpeza.

13. SISTEMAS E INSTALAÇÕES DE ÁGUA

13.1. A fonte de provimento de água deve garantir o abastecimento com quantidade e qualidade adequadas.

13.2. A empresa deve definir claramente as especificações físico-químicas e microbiológicas da água utilizada na fabricação dos produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, devendo atender no mínimo aos padrões microbiológicos de potabilidade.

13.2.1. Somente água dentro das especificações estabelecidas deve ser utilizada na fabricação dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

13.3. As tubulações utilizadas para o transporte de água devem apresentar um bom estado de conservação e limpeza.

13.4. Se necessário, deve ser realizado tratamento da água previamente ao armazenamento, de forma a atender às especificações estabelecidas.

13.5. Devem existir procedimentos e registros da operação, limpeza, sanitização, manutenção do sistema de tratamento e distribuição da água;

13.6. Devem existir procedimentos e registros do monitoramento da qualidade da água. O monitoramento deve ser periódico nos pontos críticos do sistema de água;

13.7. Caso sejam necessários padrões de qualidade específicos, definidos de acordo com as finalidades de uso de cada produto, a água deve ser tratada de forma a atendê-los.

13.7.1. Devem existir investigações, ações corretivas e preventivas para resultados de monitoramento de água fora das especificações estabelecidas. Devem ser mantidos registros das investigações e ações adotadas.

13.8. A circulação da água deve ser efetuada por tubulação ou outro meio que ofereça segurança quanto à manutenção dos padrões estabelecidos de qualidade da água.

13.9. No caso de armazenamento da água devem existir dispositivos ou tratamentos que evitem a contaminação microbiológica.

13.10. Recomenda-se que o sistema de tratamento de água seja validado.

14. ÁREAS AUXILIARES

14.1. As salas de descanso, refeitório, vestiários, sanitários e áreas de manutenção devem ser separadas das áreas de produção.

14.2. Os vestiários, lavatórios e os sanitários devem ser de fácil acesso e em quantidade suficiente para o número de usuários, em condições de higiene

apropriada, providos com sabonete e toalhas ou secadores. Os sanitários não devem ter comunicação direta com as áreas de produção e armazenamento.

14.3. As áreas de manutenção devem estar situadas em locais separados das áreas de produção. Se as ferramentas e peças de reposição são mantidas nas áreas de produção, as mesmas devem estar em salas ou armários ou espaços reservados para este fim.

14.4. As tubulações de água, vapor, gás, ar comprimido e eletricidade devem estar identificados conforme legislação vigente.

14.5. Caso existam biotérios, as instalações devem ser isoladas de outras áreas com entradas e instalações de ar independentes.

15. ARMAZENAMENTO

15.1. As áreas de armazenamento devem ter capacidade suficiente para possibilitar o estoque ordenado de várias categorias de materiais e produtos: matérias-primas; materiais de embalagem; produtos intermediários; a granel e produtos acabados, em sua condição de quarentena, aprovado, reprovado, devolvido ou recolhido do mercado.

15.2. As áreas de armazenamento devem ser projetadas de forma que assegurem condições ideais de estocagem. Devem ser limpas, secas e mantidas em temperaturas compatíveis com os materiais armazenados. Quando forem exigidas condições especiais

de armazenamento, temperatura e umidade, tais condições devem ser providenciadas, verificadas, monitoradas e registradas.

15.3. Os pisos, paredes e tetos devem ser de fácil limpeza, de material resistente e devem estar em bom estado de conservação.

15.4. As instalações dos almoxarifados devem estar protegidas contra a entrada de roedores, insetos, aves e outros animais, devendo existir um sistema de combate aos mesmos.

15.5. No caso de desvios em relação aos parâmetros estabelecidos deve ser feita investigação para apurar as causas, devendo ser tomadas ações preventivas e/ou corretivas em relação às causas identificadas, sendo estas registradas.

15.6. Todas as atividades executadas nas áreas do almoxarifado devem atender aos procedimentos previamente definidos, com registro das operações críticas.

15.7. As balanças devem ser calibradas periodicamente, e mantidos os registros. Deve ser estabelecida a periodicidade das verificações.

15.8. Deve existir uma área/sistema que delimite ou restrinja o uso dos materiais/produtos respeitando-se o “status” previamente definido para quarentena e aprovado.

15.9. Os materiais e produtos reprovados, recolhidos e devolvidos devem estar identificados como tal e armazenados separadamente em área restrita ou segregada. Qualquer outro sistema que substitua a identificação através de etiquetas ou a segregação deve oferecer segurança.

15.10. O sistema de registro e controle de armazenamento dos produtos intermediários e a granel deve incluir o tempo máximo de estocagem permitido antes de sua embalagem.

15.11. O sistema de registro e controle da expedição deve observar a correspondente relação seqüencial de lotes e/ou prazo de validade, quando aplicável.

15.12. Os materiais que apresentam riscos de incêndio ou explosão e outras substâncias perigosas devem ser estocadas em áreas seguras e protegidas, devidamente segregados e identificados, de acordo com legislação específica vigente.

15.13. Os materiais devem ser armazenados sob condições e períodos adequados de modo a preservar a sua integridade e identidade. O estoque deve ser controlado para que a rotatividade obedeça à regra: primeiro que expira, primeiro que sai (PEPS), quando aplicável.

15.14. Deve existir um sistema para o controle do estoque. Caso sejam utilizados sistemas informatizados para gerenciamento de materiais e produtos, a empresa deve comprovar a segurança do sistema.

15.15. A empresa deve realizar inventários periódicos, mantendo registros dos mesmos.

15.16. Os materiais e produtos armazenados devem estar isolados do piso e afastados das paredes, para facilitar a limpeza e conservação.

15.17. Os materiais e produtos devem estar identificados corretamente pelo seu fabricante/fornecedor. O rótulo ou etiqueta de identificação deve estar devidamente aderido ao corpo do recipiente que a contém.

15.18. Quando do seu recebimento, cada lote de materiais e produtos devem receber um número de registro, o qual deve ser utilizado para identificá-los até o final de sua utilização.

15.19. Os materiais e produtos devem permanecer em quarentena devidamente identificados como tal, antes de sua liberação pelo controle de qualidade. No caso de estoques controlados por sistema informatizado, o seu uso deve ser bloqueado até estarem liberados pela pessoa autorizada.

15.20. Os rótulos, etiquetas ou controles por sistema eletrônico dos materiais e produtos devem permitir sua identificação correta e visualização do status.

15.21. As etiquetas ou sistemas de identificação devem conter as seguintes informações:

- a) nome do material ou produto e/ou respectivo código interno de referência
- b) número do lote atribuído pelo fornecedor e o número dado pela empresa quando do recebimento
- c) situação dos materiais: quarentena, em análise, aprovado, rejeitado e devolvido
- d) data de validade
- e) Nome do fornecedor.

15.22. Somente as matérias-primas liberadas pelo Controle de Qualidade podem ser usadas para a fabricação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

15.23. Deve ser respeitado o prazo de validade estabelecido pelo fabricante das matérias-primas. A reanálise das matérias-primas em estoque serve apenas para confirmação da manutenção de suas especificações e não pode ser usada para estender o prazo de validade.

15.24. O armazenamento deve ser realizado com a devida ordem e segurança, evitando possíveis misturas no seu controle e expedição, assim como acidentes no seu manuseio.

15.25. Os produtos devem estar empilhados com segurança.

15.26. A empresa deve possuir procedimentos/sistema para assegurar que materiais e produto acabado não sejam utilizados com seu prazo de validade expirado.

15.27. A empresa deve possuir procedimento de verificação e inspeção dos materiais e produtos de forma a garantir o recebimento de materiais e produtos dentro dos requerimentos definidos.

15.28. Se uma única remessa de materiais e produto contiver lotes distintos, cada lote deve ser considerado separadamente para amostragem e ensaios de liberação.

15.29. Todas as matérias-primas devem ser recebidas com os respectivos laudos de análise do fabricante/fornecedor.

15.30. Nas áreas de recepção e expedição os materiais devem ser protegidos das variações climáticas que coloquem em risco a integridades dos materiais manuseados.

15.31. As áreas de recebimento devem ser projetadas e equipadas de forma a permitir que os recipientes de materiais recebidos sejam limpos externamente antes de serem estocados.

16. AMOSTRAGEM DE MATERIAIS

16.1. A amostragem deve ser realizada em área definida, por pessoas autorizadas, de modo a evitar qualquer tipo de contaminação microbiológica ou cruzada;

16.2. As amostras devem ser representativas do lote do material recebido, no caso de recebimento de mais de um lote do mesmo material, os mesmos devem ser amostrados separadamente;

16.3. O número dos recipientes amostrados e o tamanho de amostra devem ser baseados em um plano de amostragem.

16.4. A amostragem deve ser conduzida obedecendo a procedimentos aprovados de forma a garantir a proteção das amostras de contaminações.

16.5. Todos os equipamentos (instrumentos, recipientes, utensílios) utilizados no processo de amostragem que entrarem em contato com os materiais devem estar limpos, sanitizados, quando aplicável, e guardados em locais apropriados, devidamente identificados.

16.6. As etiquetas ou sistema de identificação devem disponibilizar as seguintes informações:

- a) nome e/ou código interno do material amostrado
- b) número do lote
- c) identificação da pessoa que coletou a amostra
- d) data em que a amostra foi coletada.

16.7. Os recipientes dos quais foram retiradas as amostras devem ser identificados.

16.8. Os Procedimentos Operacionais Padrões relativos à amostragem devem incluir, no mínimo:

- a) identificação da função/cargo designado a coletar a amostra
- b) método ou critério de amostragem:
 - Número de recipientes
 - Parte no recipiente a ser amostrado
 - Quantidade de material
 - Instrumentos utilizados para a amostragem.
- c) equipamento a ser usado para amostragem e o EPI (equipamento proteção individual), quando necessário
- d) o tipo de embalagem para a amostra, condição de amostragem (se asséptico ou não) e rótulo
- e) qualquer precaução especial a ser observada
- f) instruções para limpeza e armazenamento dos equipamentos de amostragem
- g) condição de armazenamento das amostras
- h) destino da sobra da amostragem
- i) condições ambientais do local de amostragem (luz, temperatura e umidade), quando aplicável
- j) período de retenção das amostras
- k) identificação da amostra
- l) instruções para qualquer subdivisão da amostra que seja necessário.

17. PRODUÇÃO/ELABORAÇÃO

17.1 A empresa deve estabelecer procedimentos de segurança para as instalações nas áreas de produção.

17.2. As condições externas e as áreas destinadas à produção de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes devem permitir adequada limpeza e manutenção durante o processamento dos produtos.

17.3. As áreas de produção devem ser providas de infra-estrutura necessária, o que inclui espaço, instalações, equipamentos, materiais adequados, pessoal qualificado e devidamente treinado para execução das atividades, procedimentos operacionais e instruções de trabalho aprovadas, além de pessoal qualificado e equipamentos adequados para a realização do controle em processo.

17.4 A distribuição das áreas de produção deve ser ordenada e racional. As instalações físicas devem estar dispostas de modo que assegurem a integridade e qualidade de materiais e produtos.

17.5 As áreas produtivas devem ser de tamanho compatível com o volume de operações realizadas. Devem existir áreas separadas para elaborar e envasar produtos que por suas características possam provocar riscos ou contaminações cruzadas. Toda a área de circulação deve estar livre de obstáculos.

17.6. Os setores devem ser distribuídos de maneira que permita que a produção ocorra de forma adequada, evitando misturas ou contaminação cruzada.

17.7. As tubulações, luminárias, pontos de ventilação e outras instalações, devem ser projetadas e instaladas de modo a facilitar a limpeza e manutenção. Sempre que possível o acesso para manutenção deve estar localizado externamente as áreas de produção. Quando não for possível o acesso externo para os serviços, os procedimentos de manutenção deverão ser executados de forma a minimizar o risco de contaminação e/ou comprometimento da qualidade do produto.

17.8. A iluminação e ventilação devem ser suficientes e adequadas à execução dos processos produtivos e devem estar de acordo com a legislação vigente.

17.9. A temperatura e umidade devem ser monitoradas, registradas e controladas, quando necessário, e devem ser compatíveis às condições de estabilidade dos materiais e produtos acabados.

17.10. Quando necessário as áreas devem possuir sistemas de exaustão adequados e que garantam a proteção contra a contaminação cruzada.

17.11. A empresa deve dispor de procedimentos para a limpeza, e sanitização quando aplicável, das áreas de produção e dos equipamentos, e registros. Deve existir local destinado para a guarda dos materiais utilizados na limpeza e manutenção.

17.12. Os ralos devem ser sifonados, desinfetados freqüentemente e mantidos fechados. Devem ser rasos para facilitar a limpeza e a desinfecção.

17.13. As lixeiras devem ser identificadas, fechadas e esvaziadas com freqüência.

17.14. Nas áreas produtivas devem estar disponíveis equipamentos de proteção individual e coletiva (EPI / EPC).

17.15. Antes de iniciar um processo de produção, deve ser verificado se os equipamentos e o local de trabalho estão livres de produtos anteriormente produzidos, assim como devem estar disponíveis os documentos e materiais necessários para o processo planejado. Além disso, deve ser verificado se os equipamentos estão limpos e adequados para uso. As verificações desses itens devem ser registradas.

17.16. As janelas das áreas de produção ou envase devem ser mantidas de modo a evitar possibilidade de contaminação.

17.17. Área de pesagens e medidas

17.17.1. A empresa deve possuir área dedicada para as atividades de pesagem e medidas de matérias-primas destinadas à produção de produtos que trata este regulamento.

17.17.2. A empresa deve possuir área separada fisicamente das demais dependências, quando o processo assim o exigir.

17.17.3. As áreas destinadas a medidas, quando aplicável, e à pesagem das matérias-primas podem estar localizadas no almoxarifado ou na área de produção, devendo as mesmas ser projetadas e separadas para esse fim, possuindo sistema de exaustão adequado, que evite a ocorrência de contaminação cruzada e ambiental.

17.17.4. As balanças e recipientes de medidas devem ser calibrados regularmente, de acordo com um programa de calibração pré-estabelecido e apresentar registros das calibrações. Deve ser estabelecida a periodicidade das verificações.

17.17.5. As áreas de pesagem e medidas devem estar constantemente limpas.

17.17.6. As operações de pesagem devem ocorrer de acordo com a ordem de produção, segundo procedimento específico.

17.17.7. Os recipientes ou embalagens externas das matérias-primas a serem pesadas e/ou medidas devem ser limpos antes de entrarem nas áreas de pesagem. Após a pesagem ou medida, esses recipientes devem ser mantidos fechados.

17.17.8. Os materiais pesados e/ou medidos devem ser imediatamente identificados por meio de etiquetas ou sistemas de identificação contendo o nome, código interno e lote da matéria-prima e a quantidade pesada ou medida, a fim de evitar misturas.

17.17.9. Os materiais medidos ou pesados devem ser segregados fisicamente por lote ou ordem de fabricação.

17.17.10. Os utensílios de pesagens e medidas devem estar limpos, identificados quanto ao seu status de limpeza, e guardados em local que assegure sua integridade.

17.17.11. Deve haver conferência da operação de pesagem e/ou medidas das matérias-primas, por pessoal treinado, distinto do que realizou a pesagem e/ou medida ou por sistema adequado. Todas as atividades de pesagem, verificação, calibração, conferência e manutenção devem ser registradas.

17.17.12. O recipiente de matéria-prima que tenha sido pesada e que por não ser utilizada retornará ao depósito, deve ser fechado e identificado adequadamente.

17.18 Equipamentos

17.18.1. As balanças e instrumentos de medida das áreas de produção e de controle de qualidade devem ter a capacidade e a precisão requeridas.

17.18.2. As balanças e demais equipamentos de precisão e medida utilizados na área de produção devem estar calibrados. Devem ser conduzidas calibrações periódicas, de acordo com um programa de calibração pré-estabelecido.

17.18.3. Os equipamentos devem ser projetados, construídos, adaptados, instalados, localizados e mantidos de forma a facilitar as operações a serem realizadas. Os equipamentos não devem apresentar riscos para a qualidade dos produtos. As partes que entram em contato com o produto não devem ser reativas, aditivas ou absorptivas de forma a influir na qualidade do produto.

17.18.4. O projeto e a localização dos equipamentos devem minimizar os riscos de erros e permitir limpeza e manutenção adequadas de maneira a evitar a contaminação cruzada, acúmulo de poeira e sujeira e, em geral, evitar todo efeito que possa influir negativamente na qualidade e segurança dos produtos.

17.18.5. As áreas de circulação entre os equipamentos devem ser mantidas livres. Os processos de limpeza e lavagem dos equipamentos não devem constituir fonte de contaminação ao produto, e devem ser registrados.

17.18.6. Todo equipamento em desuso ou com defeito deve ser retirado das áreas de produção, caso contrário, deve estar devidamente identificado.

17.18.7. Todos os equipamentos devem estar devidamente identificados e submetidos à limpeza e sanitização, segundo procedimento.

17.18.8. A empresa deve estabelecer um programa de manutenção preventiva dos equipamentos. As atividades de manutenção devem ser registradas.

17.18.9. As tubulações fixas devem ser claramente identificadas quanto ao conteúdo e, onde aplicável, a direção do fluxo.

17.18.10. As tubulações, conexões, dispositivos ou adaptadores para gases ou líquidos perigosos devem estar identificados e não devem ser intercambiáveis.

17.19. Área de elaboração /processos

17.19.1. Os processos produtivos devem ser executados a partir de um planejamento de produção. Todos os lotes produzidos devem seguir a uma ordem de fabricação e esta corresponder à Fórmula Padrão/Mestra do produto.

17.19.2. É recomendável que os uniformes utilizados na área de produção sejam de uso exclusivo deste setor, não sendo recomendável a circulação por outras dependências da fábrica com estes uniformes.

17.19.3. Antes de iniciar qualquer operação de produção, deve-se assegurar que:

- a) toda documentação pertinente esteja disponível.
- b) todas as matérias-primas estejam disponíveis e aprovadas.
- c) os equipamentos estejam disponíveis, em condições operacionais. Os equipamentos utilizados na preparação dos produtos devem estar devidamente identificados com o nome e/ou codificação e lote do produto que está sendo fabricado. No caso de processos contínuos e equipamentos dedicados, a identificação com o nome e/ou codificação e lote do produto pode estar disponível nos registros de fabricação.
- d) a área de produção esteja liberada de acordo com procedimento estabelecido para evitar misturas com materiais de operações anteriores

17.19.4. O número de lote deve ser atribuído para cada partida de produção do granel. Esse não precisa ser necessariamente o número que se inclui no rótulo do produto acabado, desde que se defina claramente a vinculação entre ambos.

17.19.5. A terceirização de etapas produtivas ou de controle de qualidade deve ser registrada e ocorrer de acordo com a legislação vigente.

17.19.6. Todas as etapas de produção devem ser registradas pelo operador, no momento de realização da atividade, e as etapas críticas devem ser monitoradas ou verificadas de acordo com procedimento estabelecido.

17.19.7. A identificação dos produtos a granel deve incluir:

- a) o nome ou código de identificação.
- b) o número da partida ou lote.
- c) as condições de armazenamento quando forem críticas para assegurar a qualidade do produto.

17.19.8. Todos os controles de processos e os correspondentes limites de aceitação devem estar definidos. Os mesmos devem ser executados de acordo com o

estabelecido em procedimentos escritos. Cada resultado que estiver fora do limite segundo o critério de aceitação, deve ser informado e investigado.

17.19.9. O reprocessamento de produtos somente pode ser permitido se a qualidade do produto terminado não for afetada, se as especificações forem atendidas e se a operação for realizada de acordo com procedimentos autorizados e definidos após a avaliação dos riscos envolvidos. Deve ser mantido registro do reprocessamento. Qualquer lote reprocessado deve receber identificação que permita sua rastreabilidade.

17.19.10. Quando o processo não for contínuo, deve haver uma área definida para armazenamento de produtos semi-elaborados ou a granel, com condições condizentes com as especificações do produto e procedimento que define o tempo máximo de estocagem.

17.19.11. A introdução da totalidade ou de parte de lotes anteriores produzidos que atendam aos padrões de qualidade exigidos, a outro lote do mesmo produto, em determinado estágio da fabricação, deve ser previamente autorizada e realizada de acordo com procedimentos definidos, após a avaliação dos riscos envolvidos, inclusive qualquer possível efeito sobre o prazo de validade. O processo deve ser registrado.

17.19.12. Deve ser efetuada a limpeza dos equipamentos após cada produto fabricado. A elaboração seqüencial de diversos lotes de um mesmo produto sem a limpeza dos equipamentos (produção em campanha) somente poderá ser realizada de acordo com procedimento descrito que determine os controles em processo lote a lote e o número máximo de lotes seqüenciais permitidos.

17.20. Área de envase/embalagem/rotulagem

17.20.1. Deve existir área apropriada ou local específico para o envase/embalagem de produtos. A distribuição dos equipamentos deve ser ordenada e racional.

17.20.2. As instalações físicas para o envase/embalagem dos produtos devem ser projetadas de forma a evitar misturas entre diferentes produtos e lotes.

17.20.3. Antes do início de operações de embalagem, deve-se assegurar que a área de trabalho, as linhas de embalagem, impressoras e equipamentos estejam limpos e isentos de produtos, materiais ou documentos de operações anteriores. A liberação da área deve ser realizada de acordo com procedimento escrito e uma lista de verificação com registros.

17.20.4. Os rótulos devem ser inspecionados antes de serem entregues à linha de embalagem. No processo de rotulagem deve ser verificado se os rótulos se referem ao produto.

17.20.5. O produto a granel deve ser mantido fechado durante o processo de envase, sendo aberto somente quando necessário. Deve existir identificação do produto (nome e/ou codificação e lote) de forma visível nos equipamentos e em cada linha de envase.

17.20.6. É recomendável a verificação da relação entre o rendimento teórico e o real e se houver discrepância com os parâmetros estabelecidos, justificar por escrito.

17.20.7. Ao final do processo de embalagem deve ser verificado se o produto contém o número de lote e a data de validade.

17.20.8. Quando aplicável e conforme procedimento interno, os produtos após envase/embalagem devem aguardar em quarentena a liberação pelo Controle de Qualidade/Garantia da Qualidade, devidamente identificados quanto ao seu status. O material não codificado remanescente do envase/embalagem deve ser devolvido ao almoxarifado.

17.20.9 O material codificado remanescente do envase\embalagem deve ser destruído, com registros.

17.20.10 Todos os controles de processos e os correspondentes limites de aceitação devem estar definidos. Os mesmos devem ser executados de acordo com o estabelecido em procedimentos escritos. Cada resultado que estiver fora do limite segundo o critério de aceitação, deve ser informado e investigado.

17.20.11. Todos os materiais de embalagem que não tenham sido utilizados e que sejam reenviados ao almoxarifado devem estar identificados.

17.20.12. Nos casos em que o envase e a rotulagem não sejam contínuos, devem ser adotadas medidas de identificação e segregação para evitar misturas ou erros de rotulagem.

17.21. Gerenciamento de Resíduos

17.21.1. Devem existir procedimentos escritos para o destino de resíduos de acordo com a legislação vigente, os quais devem ser de conhecimento prévio do pessoal responsável pela coleta e destinação.

17.21.2 Os efluentes e resíduos resultantes da fabricação, dos edifícios e das áreas circunvizinhas devem estar dispostos de maneira segura e sanitária até a sua

destinação. Os recipientes e as tubulações para o material de descarte devem estar identificados.

17.21.3. Os efluentes e resíduos devem ser identificados e classificados segundo a sua natureza. Devem ser estabelecidas as destinações, os controles efetuados e o local de disposição final dos resíduos e efluentes tratados. Devem ser registrados os controles realizados e sua frequência.

17.21.4. O manuseio e a disposição de resíduos não devem impactar as operações de produção ou a qualidade dos produtos.

18. CONTROLE DA QUALIDADE/ GARANTIA DA QUALIDADE

18.1. A empresa deve possuir laboratório de Controle da Qualidade, integrante da Garantia de Qualidade, próprio e independente da produção. Para os casos de terceirização de ensaios de Controle de Qualidade, a empresa deve seguir a legislação vigente.

18.2. Os requisitos mínimos para o Controle da Qualidade/ Garantia da Qualidade são os seguintes:

- a) as análises devem ser executadas de acordo com procedimentos escritos
- b) os instrumentos de precisão devem ser calibrados em intervalos definidos
- c) possuir equipamentos adequados aos procedimentos de ensaios previstos e em número suficiente ao volume das operações a serem realizadas
- d) pessoal qualificado e treinado
- e) devem existir registros de modo a demonstrar que todos os procedimentos tenham sido realmente executados e que os desvios tenham sido investigados e documentados
- f) devem ser registrados os resultados dos ensaios de controle de matérias-primas, materiais de embalagem e produtos acabados.

18.3. As responsabilidades principais do Controle da Qualidade/Garantia da Qualidade não devem ser delegadas. Estas responsabilidades devem ser definidas e documentadas contemplando no mínimo as seguintes atividades:

- a) participar da elaboração, atualização e/ou revisão de:
 - especificações e métodos analíticos para matérias-primas, materiais de embalagem, controles em processo, produtos acabados
 - procedimentos de amostragem
 - procedimentos para monitoramento ambiental das áreas produtivas

procedimentos para avaliar e armazenar os padrões de referência

- b) aprovar ou reprovar matérias-primas, materiais de embalagem, semi-elaborados, a granel e produtos acabados
- c) manter registros completos dos ensaios e resultados de cada lote de material analisado de forma a emitir um laudo analítico sempre que necessário
- d) assegurar que todos os ensaios necessários sejam efetuados
- e) participar da investigação das reclamações e devoluções dos produtos acabados
- f) assegurar a correta identificação dos reagentes e materiais
- g) participar da investigação dos resultados fora de especificação
- h) verificar a manutenção das instalações e dos equipamentos
- i) certificar-se da execução da qualificação dos equipamentos do laboratório, quando necessária
- j) garantir a rastreabilidade dos processos realizados sob sua responsabilidade
- k) coordenar treinamentos iniciais e contínuos dos funcionários.

18.4. Os laboratórios de controle de qualidade devem ser separados das áreas de produção. As áreas onde forem realizados os ensaios microbiológicos devem contar com instalações independentes.

18.5. Os laboratórios de Controle da Qualidade devem dispor de espaço suficiente, áreas apropriadas e serem projetados de acordo com a lógica das operações neles realizadas.

18.6. O laboratório deve ser projetado considerando a utilização de materiais de construção adequados à atividade que será desenvolvida, e deve possuir conjunto de dispositivos que assegurem as condições ambientais para a realização dos ensaios e a proteção da saúde das pessoas.

18.7. Se necessário, devem ser utilizadas salas e equipamentos separados para proteger determinados instrumentos de interferências elétricas, vibrações, contato excessivo com umidade e outros fatores externos.

18.8. Os procedimentos dos ensaios devem ser aprovados pela Garantia da Qualidade e estar disponíveis nos setores responsáveis pela execução dos mesmos.

18.9. As especificações devem ser estabelecidas pela empresa, e estar devidamente autorizadas e datadas, em relação aos ensaios das matérias-primas, incluindo água, materiais de envase e embalagem, granel, produtos semiacabados e produtos

acabados. Além disso, devem ser realizados ensaios nos produtos semi-elaborados e no produto a granel, quando necessário.

18.10. Devem ser realizadas revisões periódicas das especificações.

18.11. As literaturas, os manuais dos equipamentos, os padrões de referência e outros materiais necessários devem estar à disposição do laboratório de Controle da Qualidade.

18.12. O Controle da Qualidade deve ter facilmente disponível no setor:

- a) especificações
- b) procedimentos de amostragem
- c) métodos de ensaio e registros (incluindo folhas analíticas e/ou caderno de anotações e/ou registros eletrônicos seguros);
- d) boletins e/ou certificados analíticos
- e) registros de monitoramento ambiental, quando especificado

18.13. Os registros de ensaio devem incluir, pelo menos, os seguintes dados:

- a) o nome e/ou codificação do material ou produto e, quando aplicável, a forma cosmética
- b) lote e nome do fabricante e/ou fornecedor
- c) referências para procedimentos de análise
- d) resultados analíticos, incluindo cálculos, observações (se necessárias) e os limites de especificações
- e) data dos ensaios
- f) identificação dos responsáveis pela execução dos ensaios
- g) data e identificação dos responsáveis pela verificação das análises e dos cálculos quando aplicável
- h) resultado de aprovação ou reprovação do material ou produto acabado liberado por pessoa autorizada.

18.14. No laudo de análise devem constar no mínimo:

- a) nome e/ou codificação da matéria-prima ou do produto
- b) lote
- c) data de fabricação
- d) data de validade, quando aplicável
- e) cada teste executado, incluindo os limites de aceitação e os resultados obtidos e, quando aplicável, referências da metodologia analítica utilizada

- f) data da emissão do laudo, identificação e assinatura por pessoa autorizada
- g) identificação do fabricante, quando aplicável.

18.15. O Controle de Qualidade/Garantia da Qualidade é responsável por assegurar que sejam executados os controles necessários para a amostragem e ensaio, para que todos os materiais e produtos acabados sejam liberados somente se cumprirem todos os requisitos dos critérios de aceitação especificados. Esses controles incluem revisão da documentação de lote, amostras de retenção, avaliação e armazenamento de padrões de referência,

revisão de especificações de materiais e produtos, podendo também incluir o monitoramento ambiental.

18.16. O laboratório de controle de qualidade deve realizar todos os ensaios necessários para confirmar que as matérias-primas, materiais de envase e embalagem, granel, semielaborado e os produtos acabados cumpram com os critérios de aceitação estabelecidos.

18.17. As soluções reagentes e volumétricas adquiridas e/ou preparadas devem estar identificadas e de acordo com a especificação. Os procedimentos de preparação de reagentes devem definir a validade de uso das mesmas.

18.18. Em caso de ensaios de pureza e identificação uma substância química de referência ou outro padrão deve estar disponível.

18.19. As substâncias químicas de referência devem ser apropriadas para a realização dos ensaios dos produtos acabados, com origem documentada e as mesmas mantidas nas condições de armazenamento recomendadas pelo fabricante.

18.20. Quando uma substância química de referência não estiver disponível, outro padrão deve ser estabelecido. Testes de identificação e pureza para este padrão devem ser realizados. A documentação dos testes deve ser mantida.

18.21. As soluções reagentes devem ser devidamente identificadas devendo conter em sua rotulagem no mínimo as seguintes informações: nome, concentração, data de validade e/ou períodos de armazenamento recomendados, data de preparação, identificação do técnico responsável pela preparação e, quando aplicável, fator de correção.

18.22. Todos os resultados dos controles devem ser revisados e decidida a situação do material quanto à aprovação, rejeição ou pendência.

18.23 Especificações para materiais e produtos

18.23.1. Todos os ensaios devem seguir as instruções estabelecidas pelos procedimentos escritos e aprovadas para cada material ou produto.

18.23.2. As especificações das matérias-primas, dos materiais de embalagem primária e dos materiais impressos, devem possuir uma descrição, incluindo, no mínimo:

- a) nome químico da matéria-prima
- b) nome e/ou o código interno de referência
- c) referência das literaturas reconhecidas, quando aplicável
- d) requisitos quantitativos e qualitativos com os respectivos limites de aceitação
- e) modelo do material impresso, quando aplicável.

18.23.3. Os materiais de embalagem devem atender às especificações. Os materiais devem ser examinados com relação a defeitos físicos visíveis e críticos, bem como quanto às especificações requeridas.

18.23.4. As especificações dos produtos intermediários e a granel devem estar disponíveis sempre que estes materiais forem adquiridos ou expedidos, ou se os dados sobre os produtos intermediários tiverem de ser utilizados na avaliação do produto final.

18.23.5. Devem ser estabelecidas especificações para produtos acabados de acordo com padrões de aceitação e devem ser consistentes com o processo de fabricação.

18.23.6. Para os produtos terminados/acabados que tenham uma especificação microbiológica, os limites de aceitação para contagem total de microorganismos e microorganismos patógenos devem estar em conformidade com a legislação vigente.

18.24. Análise de materiais e produtos

18.24.1. Antes que os materiais e produtos sejam liberados para uso, o Controle de Qualidade deve garantir que os mesmos sejam testados quanto à conformidade com as especificações.

18.24.2. Somente as matérias-primas liberadas pelo controle de qualidade e que estejam dentro dos respectivos prazos de validade devem ser utilizadas.

18.24.3 Os produtos que não atenderem às especificações estabelecidas devem ser reprovados. Se viável, podem ser reprocessados, devendo ser previamente autorizado e realizado de acordo com procedimentos definidos. Os produtos reprocessados devem atender a todas as especificações e critérios de qualidade antes de serem aprovados e liberados.

18.24.4. Devem existir equipamentos de segurança disponíveis, os quais devem ser verificados/testados regularmente.

18.25. Laboratório Microbiológico

18.25.1. Quando aplicável, testes microbiológicos devem ser conduzidos em cada lote do produto acabado, respeitando os limites de aceitação presentes na legislação vigente.

18.25.2. Deve existir um programa de limpeza definido e registrado para o laboratório microbiológico, considerando o resultado do monitoramento ambiental e a possibilidade de contaminação.

18.25.3. A empresa deve garantir a segurança de manuseio e descarte de materiais de risco biológico e manter procedimentos e registros adequados.

18.25.4. Os processos de descontaminação e esterilização devem ser controlados e documentados de forma a garantir a segurança e eficácia dos diferentes processos.

18.25.5. As autoclaves devem ser qualificadas. Para cada ciclo operacional e cada tipo de carga usado na(s) autoclave(s) devem ser conduzidos estudos de qualificação de desempenho e mantidos os registros correspondentes.

18.25.6. Os meios de cultura devem ser preparados e registrados segundo procedimentos escritos devidamente aprovados, tendo como referência as recomendações do fabricante.

18.25.7. Os meios de cultura devem ser testados quanto à viabilidade de crescimento nas condições requeridas

18.25.8. As soluções reagentes (incluindo soluções estoque), meios, diluentes entre outros devem ser identificados e para permitir a rastreabilidade desses materiais as seguintes informações devem estar disponíveis: nome, concentração (quando aplicável), data de validade e/ou período de armazenamento recomendado, data de preparação e responsável pela preparação.

18.25.9. As culturas de referência devem ser adquiridas de fontes reconhecidas, com apresentação dos respectivos certificados.

18.25.10. Devem existir procedimentos escritos para a preparação e conservação de subculturas para uso como estoques de referência, sendo realizados testes de identificação e caracterização das cepas e das sub-culturas.

18.25.11. A coleta e manuseio de amostras devem ser realizados de acordo com procedimentos escritos de forma a evitar contaminação do material.

18.26. O setor de Controle de Qualidade do detentor do registro do produto deve ser responsável por aprovar ou reprovar análises que estejam sob contratos com terceiros.

19. AMOSTRAS DE RETENÇÃO

19.1. As amostras de produtos acabados devem ser retidas nas embalagens originais. Se for necessário, em virtude da capacidade das apresentações de venda, poderá ser retido produto fracionado em embalagem equivalente ao material de comercialização, a fim de facilitar o armazenamento e a realização dos ensaios. Em todos os casos as amostras devem ser armazenadas nas condições especificadas, em quantidade suficiente para permitir, no mínimo, duas análises completas.

19.1.1. Nos casos de produtos sujeitos à contaminação microbiológica, deve-se manter ao menos uma amostra na sua embalagem original.

19.2. As amostras de retenção devem possuir rótulo contendo identificação, lote e data de validade.

19.3 Tempo de armazenamento das amostras de retenção:

(a) as amostras de matérias-primas, quando aplicável, devem ser retidas até o vencimento do seu prazo de validade

(b) as amostras de produtos acabados devem ser retidas por 1 (um) ano após o vencimento do seu prazo de validade.

**ANEXO 3 - RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 07,
DE 10 DE FEVEREIRO DE 2015**

(Publicada no DOU nº 29, de 11 de fevereiro de 2015)

Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe conferem os incisos III e IV, do art. 15 da Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, o inciso V, e §§ 1º e 3º do art. 5 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 650 da ANVISA, de 29 de maio de 2014, tendo em vista o disposto nos incisos III, do art. 2º, III e IV, do art. 7º da Lei n.º 9.782, de 1999, no art. 35 do Decreto n.º 3.029, de 16 de abril de 2009, e o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da Portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 09 de outubro de 2014, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada, e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovado o Regulamento Técnico que estabelece a definição, a classificação, os requisitos técnicos, de rotulagem e procedimento eletrônico para regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes nos termos desta Resolução.

Art. 2º Este Regulamento incorpora ao ordenamento jurídico nacional as Resoluções GMC MERCOSUL Nº. 110/94 “Definição de Produto Cosméticos”, 07/05 “Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”, 26/04 “Requisitos Técnicos Específicos para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”, 36/04 “Rotulagem Obrigatória Geral para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”, 36/99 “Rotulagem Específica para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes” e 24/95 “Requisitos para o Registro de Produtos Cosméticos Mercosul e Extra-Zona e para Habilitação de Empresas Representantes Titulares do Registro no Estado Parte Receptor e Importadores”.

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES INICIAIS

Seção I

Objetivo

Art. 3º Este Regulamento tem como objetivo atualizar os procedimentos necessários para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes por meio da simplificação de processos que visa a melhoria da qualidade da informação e agilidade na análise.

Seção II

Abrangência

Art. 4º Este Regulamento se aplica aos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes classificados como Grau 1 e Grau 2, conforme definições constantes do Anexo I e II desta Resolução.

Art. 5º Ficam estabelecidos os requisitos técnicos específicos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, conforme o Anexo III desta Resolução.

Art. 6º Ficam estabelecidos os requisitos adicionais para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes importados no Mercosul e extra-zona, conforme o Anexo IV desta Resolução.

Art. 7º Ficam estabelecidos os requisitos para a rotulagem obrigatória geral para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, conforme o Anexo V desta Resolução.

Art. 8º Ficam estabelecidos os requisitos para a rotulagem específica de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, conforme o Anexo VI desta Resolução.

Art. 9º Os produtos com a finalidade de odorizantes de ambientes são classificados como produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfume Grau 1.

Art. 10. O detentor do produto deve possuir dados comprobatórios que atestem a qualidade, a segurança e a eficácia de seus produtos e a idoneidade dos respectivos dizeres de rotulagem, bem como os requisitos técnicos estabelecidos no Anexo III desta Resolução, os quais deverão ser apresentados aos órgãos de vigilância sanitária, sempre que solicitados ou durante as inspeções. Deve ainda garantir que o produto não constitui risco à saúde quando utilizado em conformidade com as instruções de uso e demais medidas constantes da embalagem de venda do produto durante o seu período de validade.

Parágrafo único. A empresa deverá anexar à transação o Termo de Responsabilidade, devidamente assinado pelo Responsável técnico e Representante legal da empresa, conforme Anexo VII.

Art. 11. Os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes devem atender ao disposto:

I- Lista de substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes – Resolução - RDC nº 29, de 10 de junho de 2012 e suas atualizações;

II- Lista de substâncias corantes permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes - Resolução - RDC nº 44, de 9 de agosto de 2012 e suas atualizações;

III- Lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas - Resolução - RDC nº 03, de 18 de janeiro de 2012 e suas atualizações;

IV- Lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes - Resolução - RDC nº 47, de 16 de março de 2006 e suas atualizações;

V- Lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes - Resolução - RDC nº 48, de 16 de março de 2006 e suas atualizações.

Art. 12. Os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, classificados como Grau 1, devem obedecer ao disposto na regulamentação vigente e também aos seguintes critérios:

I- Não conter substâncias da Lista Restritiva, constante da Resolução - RDC nº 03, de 18 de janeiro de 2012 e suas atualizações, que são específicas para produtos classificados como de Grau 2, excetuando-se os casos em que a presença da substância na formulação não altera a finalidade do produto e não descaracteriza sua classificação como de Grau 1;

II- Não conter substâncias da Lista de Filtros Ultravioletas para a proteção da pele contra os efeitos danosos dos raios solares, constantes da Resolução - RDC nº 47, de 16 de março de 2006 e suas atualizações, uma vez que a presença dessas substâncias caracteriza produto de Grau 2;

Art. 13. Não será permitida a embalagem sob a forma de aerossóis para os talcos.

Art. 14. Os vasilhames dos produtos apresentados sob a forma de aerossol, sendo de vidro envolvido por material plástico, deverão conter pequenos orifícios para a saída do conteúdo, se quebrar.

Art. 15. Os vasilhames dos produtos sob a forma de premidos em aerossóis não poderão ter a capacidade superior a 500 (quinhentos) mililitros.

Art. 16. O disposto nesta Resolução não exclui a observância de outros regulamentos previstos na legislação sanitária, pertinentes aos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

Art. 17. A rotulagem dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não deve conter indicações e menções terapêuticas, nem denominações e indicações que induzam a erro, engano ou confusão quanto à sua procedência, origem, composição, finalidade ou segurança.

Art. 18. A rotulagem dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes de Grau 1 e Grau 2 deve conter o número de Autorização de Funcionamento da empresa – AFE e o número do processo na rotulagem do produto, gerado no sistema da Anvisa, que corresponderá ao número de registro.

§ 1º Para produtos Grau 1 e Grau 2, isentos de registro, a comercialização poderá ocorrer após a publicidade no portal da Anvisa.

§ 2º Para produtos Grau 2 sujeitos a Registro, a comercialização somente poderá ocorrer a partir da concessão do registro publicado em Diário Oficial da União.

CAPÍTULO II

OUTRAS OBRIGATORIEDADES SOBRE ROTULAGEM

Art. 19. Além das advertências dispostas no Anexo VI desta Resolução, deverão ser acrescidos, em caráter obrigatório, na embalagem primária e secundária, os dizeres específicos destacados abaixo:

I- AEROSSÓIS: "Evite a inalação deste produto".

II- NEUTRALIZANTES, PRODUTOS PARA ONDULAR E ALISAR OS CABELOS: "Este preparado somente deve ser usado para o fim a que se destina, sendo PERIGOSO para qualquer outro uso".

III- AGENTES CLAREADORES DE CABELOS E TINTURAS CAPILARES: Os rótulos das tinturas e dos agentes clareadores de cabelos que contenham substâncias capazes de produzir intoxicações agudas ou crônicas deverão conter as advertências: "CUIDADO. Contém substâncias passíveis de causar irritação na pele de determinadas pessoas. Antes de usar, faça a prova de toque".

IV- BRONZEADORES SIMULATÓRIOS: Os rótulos dos produtos destinados a simular o bronzeamento da pele deverão conter a advertência "Atenção: não protege contra a ação solar".

CAPÍTULO III

DOS PROCEDIMENTOS PARA REGULARIZAÇÃO

Seção I

Sistema de Automação eletrônico

Art. 20. Fica instituído procedimento eletrônico para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, Grau 1 e Grau 2, junto à Anvisa.

§1º As regularizações sanitárias para os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes passam a ser realizadas na forma eletrônica, por meio do portal da Anvisa.

§2º A publicidade da regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes Grau 1 e Grau 2 isentos de registro fica assegurada por meio de divulgação no portal da Anvisa.

§3º A publicidade da regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes Grau 2 sujeitos a Registro fica assegurada por meio de publicação no Diário Oficial da União.

§4º As orientações necessárias ao procedimento eletrônico para a regularização dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes estão disponíveis no portal eletrônico da Anvisa.

Art. 21. Os documentos gerados ao final do procedimento eletrônico devem ser mantidos na empresa.

Parágrafo único. O termo de responsabilidade deve ser assinado pelo Responsável Técnico e pelo Representante Legal da empresa, complementando toda a documentação relativa ao produto.

Art. 22. A regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes Grau 1 e Grau 2 tem validade de 5 (cinco) anos e poderá ser revalidado por períodos iguais e sucessivos.

§1º A revalidação do processo de regularização do produto deverá ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade.

§2º Será declarada a caducidade do processo cuja revalidação não tenha sido solicitada no prazo referido neste artigo.

Art. 23. Para fabricar ou importar os produtos de que trata esta Resolução, as empresas devem possuir Autorização de Funcionamento na Anvisa para as atividades e classes de produtos que deseja comercializar (produto de higiene pessoal, cosmético e/ou perfume) e devem possuir Licença junto à Autoridade Sanitária competente.

Art. 24. O cumprimento das Boas Práticas de Fabricação será verificado no estabelecimento produtor e/ou importador mediante inspeção realizada pela Autoridade Sanitária competente.

Seção II

Mecanismos de Regularização de Produtos

Art. 25. Os produtos constantes do Anexo VIII estão sujeitos ao procedimento de Registro.

§ 1º Os demais produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são isentos de registro e estão sujeitos ao procedimento de comunicação prévia à Anvisa.

§ 2º Comunicação prévia é o procedimento administrativo a ser aplicado para informar a Anvisa a intenção de comercialização de um produto isento de registro por meio de notificação.

§ 3º A necessidade de submeter produtos inovadores, ainda não regulamentados, ao procedimento de registro será estabelecida em regulamento próprio.

CAPÍTULO IV

DAS DISPOSIÇÕES FINAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 26. As petições de registro já protocoladas na Anvisa que não tiveram sua análise concluída e cujas categorias não estão contempladas no Anexo VIII desta Resolução estarão isentas de registro e sua regularização será divulgada conforme o previsto no parágrafo 2º do Art. 20.

Art. 27. Os produtos Grau 1 que se encontram notificados conforme Resolução RDC nº 343 de 13 de dezembro de 2005 e produtos Grau 2 registrados conforme a Resolução RDC nº 211 de 14 de julho de 2005 deverão ser recadastrados no sistema de automação, no momento em que ocorrer qualquer alteração ou revalidação e deverão atender a todos os requisitos estabelecidos nesta resolução.

Art. 28. Os produtos regularizados de acordo com as Resoluções RDC nº 211 de 14 de julho de 2005, Resolução RDC nº 343 de 13 de dezembro de 2005 e Resolução

RDC nº 04 de 30 de janeiro de 2014, poderão ser comercializados até a validade do produto, desde que devidamente revalidados.

Art. 29. A Anvisa poderá estabelecer outras formas de peticionamento, inclusive em formato não eletrônico, segundo interesse da administração.

Art. 30. O não cumprimento do disposto nesta Resolução ou nos demais regulamentos relacionados a produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes acarretará o cancelamento da regularização e sua divulgação no sítio da Anvisa, sem prejuízo de outras ações ou medidas previstas na legislação em vigor.

Art. 31. A autenticidade e veracidade das informações prestadas à Anvisa são de responsabilidade do detentor do registro, sendo que qualquer irregularidade detectada pela ANVISA, em contrariedade ao disposto na legislação sanitária pertinente, constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis, e resultará no cancelamento do registro ou regularização do produto isento de registro nos termos desta Resolução.

Art. 32. Ficam revogadas a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa RDC nº 211, de 14 de julho de 2005 e Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa RDC nº 343, de 13 de dezembro de 2005 e Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa RDC nº 04, de 30 de janeiro de 2014.

Art. 33. Esta Resolução entra em vigor 15 dias a partir da data de sua publicação.

JAIME CESAR DE MOURA OLIVEIRA

ANEXO I

Definições

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

ANEXO II

Classificação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes

1. Definição Produtos Grau 1: são produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes cuja formulação cumpre com a definição adotada no item I do Anexo I desta

Resolução e que se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto, conforme mencionado na lista indicativa "LISTA DE TIPOS DE PRODUTOS DE GRAU 1" estabelecida no item "I", desta seção.

2. Definição Produtos Grau 2: são produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes cuja formulação cumpre com a definição adotada no item I do Anexo I desta Resolução e que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso, conforme mencionado na lista indicativa "LISTA DE TIPOS DE PRODUTOS DE GRAU 2" estabelecida no item "II", desta seção.

3. Os critérios para esta classificação foram definidos em função da probabilidade de ocorrência de efeitos não desejados devido ao uso inadequado do produto, sua formulação, finalidade de uso, áreas do corpo a que se destinam e cuidados a serem observados quando de sua utilização.

I) LISTA DE TIPOS DE PRODUTOS DE GRAU 1

1. Água de colônia, Água Perfumada, Perfume e Extrato Aromático.
2. Amolecedor de cutícula (não cáustico).
3. Aromatizante bucal.
4. Base facial/corporal (sem finalidade fotoprotetora).
5. Batom labial e brilho labial (sem finalidade fotoprotetora).
6. Blush/Rouge (sem finalidade fotoprotetora).
7. Condicionador/Creme rinse/Enxaguatório capilar (exceto os com ação antiqueda, anticaspas e/ou outros benefícios específicos que justifiquem comprovação prévia).
8. Corretivo facial (sem finalidade fotoprotetora).
9. Creme, loção e gel para o rosto (sem ação fotoprotetora da pele e com finalidade exclusiva de hidratação).
10. Creme, loção, gel e óleo esfoliante ("peeling") mecânico, corporal e/ou facial.
11. Creme, loção, gel e óleo para as mãos (sem ação fotoprotetora, sem indicação de ação protetora individual para o trabalho, como equipamento de proteção individual - EPI - e com finalidade exclusiva de hidratação e/ou refrescância).
12. Creme, loção, gel e óleos para as pernas (com finalidade exclusiva de hidratação e/ou refrescância).

13. Creme, loção, gel e óleo para limpeza facial (exceto para pele acnéica).
14. Creme, loção, gel e óleo para o corpo (exceto os com finalidade específica de ação antiestrias, ou anticelulite, sem ação fotoprotetora da pele e com finalidade exclusiva de hidratação e/ou refrescância).
15. Creme, loção, gel e óleo para os pés (com finalidade exclusiva de hidratação e/ou refrescância).
16. Delineador para lábios, olhos e sobrancelhas.
17. Demaquilante.
18. Dentifrício (exceto os com flúor, os com ação antiplaca, anticárie, antitártaro, com indicação para dentes sensíveis e os clareadores químicos).
19. Depilatório mecânico/epilatório.
20. Desodorante axilar (exceto os com ação antitranspirante).
21. Desodorante colônia.
22. Desodorante corporal (exceto desodorante íntimo).
23. Desodorante pédico (exceto os com ação antitranspirante).
24. Enxaguatório bucal aromatizante (exceto os com flúor, ação anti-séptica e antiplaca).
25. Esmalte, verniz, brilho para unhas.
26. Fitas para remoção mecânica de impureza da pele.
27. Fortalecedor de unhas.
28. Kajal.
29. Lápis para lábios, olhos e sobrancelhas.
30. Lenço umedecido (exceto os com ação anti-séptica e/ou outros benefícios específicos que justifiquem a comprovação prévia).
31. Loção tônica facial (exceto para pele acneica).
32. Máscara para cílios.
33. Máscara corporal (com finalidade exclusiva de limpeza e/ou hidratação).
34. Máscara facial (exceto para pele acneica, peeling químico e/ou outros benefícios específicos que justifiquem a comprovação prévia).
35. Modelador/fixador para sombrancelhas.
36. Neutralizante para permanente e alisante.
37. Pó facial (sem finalidade fotoprotetora).

38. Produtos para banho/imersão: sais, óleos, cápsulas gelatinosas e banho de espuma.
 39. Produtos para barbear (exceto os com ação anti-séptica).
 40. Produtos para fixar, modelar e/ou embelezar os cabelos: fixadores, laquês, reparadores de pontas, óleo capilar, brilhantinas, mousses, cremes e géis para modelar e assentar os cabelos, restaurador capilar, máscara capilar e umidificador capilar.
 41. Produtos para pré-barbear (exceto os com ação anti-séptica).
 42. Produtos pós-barbear (exceto os com ação anti-séptica).
 43. Protetor labial sem fotoprotetor.
 44. Removedor de esmalte.
 45. Sabonete abrasivo/esfoliante mecânico (exceto os com ação anti-séptica ou esfoliante químico).
 46. Sabonete facial e/ou corporal (exceto os com ação anti-séptica ou esfoliante químico).
 47. Sabonete desodorante (exceto os com ação anti-séptica).
 48. Secante de esmalte.
 49. Sombra para as pálpebras.
 50. 50 Talco/pó (exceto os com ação anti-séptica).
 51. Xampu (exceto os com ação anti-queda, anticasca e/ou outros benefícios específicos que justifiquem a comprovação prévia).
 52. Xampu condicionador (exceto os com ação anti-queda, anticasca e/ou outros benefícios específicos que justifiquem comprovação prévia).
3. Observação: As exceções mencionadas no item "I) LISTA DE TIPOS DE PRODUTOS DE GRAU 1" caracterizam os produtos de Grau 2.
- II) LISTA DE TIPOS DE PRODUTOS DE GRAU 2
1. Água oxigenada 10 a 40 volumes (incluídas as cremosas exceto os produtos de uso medicinal).
 2. Antitranspirante axilar.
 3. Antitranspirante pédico.
 4. Ativador/ acelerador de bronzado.
 5. Batom labial e brilho labial infantil.
 6. Bloqueador Solar/anti-solar.

7. Blush/ rouge infantil.
8. Bronzeador.
9. Bronzeador simulatório.
10. Clareador da pele.
11. Clareador para as unhas químico.
12. Clareador para cabelos e pêlos do corpo.
13. Colônia infantil.
14. Condicionador anticaspa/antiqueda.
15. Condicionador infantil.
16. Dentifrício anticárie.
17. Dentifrício antiplaca.
18. Dentifrício antitártaro.
19. Dentifrício clareador/ clareador dental químico.
20. Dentifrício para dentes sensíveis.
21. Dentifrício infantil.
22. Depilatório químico.
23. Descolorante capilar.
24. Desodorante antitranspirante axilar.
25. Desodorante antitranspirante pédico.
26. Desodorante de uso íntimo.
27. Enxaguatório bucal antiplaca.
28. Enxaguatório bucal anti-séptico.
29. Enxaguatório bucal infantil.
30. Enxaguatório capilar anticaspa/antiqueda.
31. Enxaguatório capilar infantil.
32. Enxaguatório capilar colorante / tonalizante.
33. Esfoliante "peeling" químico.
34. Esmalte para unhas infantil.
35. Fixador de cabelo infantil.
36. Lenços Umedecidos para Higiene infantil.
37. Maquiagem com fotoprotetor.
38. Produto de limpeza/ higienização infantil.
39. Produto para alisar e/ ou tingir os cabelos.

40. Produto para área dos olhos (exceto os de maquiagem e/ou ação hidratante e/ou demaquilante).
41. Produto para evitar roer unhas.
42. Produto para ondular os cabelos.
43. Produto para pele acneica.
44. Produto para rugas.
45. Produto protetor da pele infantil.
46. Protetor labial com fotoprotetor.
47. Protetor solar.
48. Protetor solar infantil.
49. Removedor de cutícula.
50. Removedor de mancha de nicotina químico.
51. Repelente de insetos.
52. Sabonete anti-séptico.
53. Sabonete infantil.
54. Sabonete de uso íntimo.
55. Talco/amido infantil.
56. Talco/pó anti-séptico.
57. Tintura capilar temporária/progressiva/permanente.
58. Tônico/loção Capilar.
59. Xampu anticaspa/antiqueda.
60. Xampu colorante.
61. Xampu condicionador anticaspa/antiqueda.
62. Xampu condicionador infantil.
63. Xampu infantil.

ANEXO III

Requisitos Técnicos específicos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes

Requisitos Obrigatórios Na empresa à disposição da autoridade competente
Apresentar para autorização de comercialização do produto Observações 1 Fórmula quali-quantitativa X X Com todos seus componentes especificados por suas denominações INCI e as quantidades de cada um expressas percentualmente (p/p) através do sistema métrico decimal.

2 Função dos ingredientes da fórmula

X X Citar a função de cada componente na fórmula.

3 Bibliografia e/ou referência dos ingredientes

X X Somente quando o componente não figura na nomenclatura INCI ou não se enquadra nas listas de substâncias aprovadas, incluir bibliografia sobre o mesmo e literatura pertinentes, inclusive com relação a eficácia e a segurança.

4 Especificações Técnicas organolépticas e físico-químicas de matérias primas

X

5 Especificações microbiológicas de matérias-primas

X Quando aplicável.

6 Especificações técnicas organolépticas e físico-químicas do produto acabado.

X X

7 Especificações microbiológicas do produto acabado

X X Quando aplicável, conforme legislação vigente 8 Processo de Fabricação X

Segundo as Normas de Boas Práticas de Fabricação e Controle previstas na legislação. 9 Especificações técnicas do material de embalagem X 10 Dados de

estabilidade X (completo) X (resumo) Metodologia e conclusões que garantem o prazo de validade declarado. 11 Sistema de codificação de lote X Informação para

interpretar o sistema de codificação. 12 Projeto de Arte de Etiqueta ou rotulagem X

X X Informações de dados e advertências referentes ao produto conforme legislação vigente. 13 Dados comprobatórios dos benefícios atribuídos ao produto

(comprovação de eficácia) X Sempre que a natureza do benefício do produto justifique e sempre que conste da rotulagem. 14 Dados de segurança de uso

(comprovação de segurança) X 15 Finalidade do produto X X A finalidade a que se destina o produto quando não estiver implícito no nome do mesmo.

16 Certificado de Venda Livre consularizado (1)

X (original) X (cópia autenticada)

Conforme legislação vigente

17 Registro/Autorização de empresa/Certificado de Inscrição do Estabelecimento

X Conforme legislação vigente.

18 Fórmula do produto importado consularizada

X (original) X (cópia autenticada)

Caso esta não esteja anexa ao Certificado de Venda Livre, conforme legislação vigente.

(1) Certificado de Venda Livre: corresponde ao Certificado de Livre Comercialização outorgado pela Autoridade Sanitária competente ou por Organismos Oficialmente Reconhecidos no país de origem.

ANEXO IV

REQUISITOS ADICIONAIS PARA PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES IMPORTADOS MERCOSUL E EXTRA-ZONA

1. Regularização de Produtos

1.1. As Empresas Responsáveis pela Titularidade dos Registros de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes importados (doravante Empresa Responsável) deverão apresentar à Autoridade Sanitária uma solicitação de Registro de Produto firmada pelo Representante Legal e pelo Responsável Técnico, acompanhada, dentre outras, da seguinte documentação:

- a) Certificado de Livre Comercialização no país de origem, emitido pela Autoridade Sanitária competente e devidamente consularizado;
- b) Caso o Certificado de Livre Comercialização não contenha a fórmula qualitativa esta deve ser juntada, firmada pelo Representante Legal e pelo Responsável Técnico da empresa fabricante e devidamente consularizada.
- c) Comprovante do pagamento das taxas estabelecidas pela Autoridade Sanitária;

1.2. As Empresas Responsáveis e as Empresas Importadoras deverão possuir informação adicional a nível analítico sobre uso e segurança do produto para fornecer à Autoridade Sanitária se assim for requerido.

1.3. Rótulos, prospectos e embalagem. A documentação será acompanhada do rótulo. Serão anexados prospecto e embalagem do produto em questão quando estes forem utilizados. Essa documentação pode ser apresentada mediante fotocópias dos mesmos ou indicação dos textos correspondentes. Se o rótulo original não contiver a informação requerida, será aceita adequação mediante um sobre-rótulo ou etiqueta que contenha a informação faltante.

1.4. Será declarado que os ingredientes da formulação cumprem com a regulamentação sanitária nacional.

1.5. O prazo máximo para a Autoridade Sanitária manifestar-se sobre a regularização dos Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes apresentadas será de 60 dias.

ANEXO V

Requisitos para rotulagem para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE ROTULAGEM OBRIGATÓRIA GERAL PARA PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES

A) OBJETIVO

Estabelecer as informações indispensáveis que devem figurar nos rótulos dos Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, concernentes a sua utilização, assim como toda a indicação necessária referente ao produto.

B) DEFINIÇÕES

1 Embalagem Primária: envoltório ou recipiente que se encontra em contato direto com os produtos.

2 Embalagem Secundária: é a embalagem destinada a conter a embalagem primária ou as embalagens primárias.

3 Rótulo: identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados, decalco sob pressão ou outros, aplicados diretamente sobre recipientes, embalagens, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor de embalagens.

4 Folheto de Instruções: texto impresso que acompanha o produto, contendo informações complementares.

5 Nome/Grupo/Tipo: designação do produto para distingui-lo de outros, ainda que da mesma empresa ou fabricante, da mesma espécie, qualidade ou natureza.

6 Marca: elemento que identifica um ou vários produtos da mesma empresa ou fabricante e que os distingue de produtos de outras empresas ou fabricantes, segundo a legislação de propriedade industrial.

7 Origem: lugar de produção ou industrialização do produto.

8 Lote ou Partida: Quantidade de um produto em um ciclo de fabricação, devidamente identificado, cuja principal característica é a homogeneidade.

9 Prazo de Validade: tempo em que o produto mantém suas propriedades, quando conservado na embalagem original e sem avarias, em condições adequadas de armazenamento e utilização.

10 Titular de registro: pessoa jurídica ou denominação equivalente definida no ordenamento jurídico nacional que possui registro de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

11 Elaborador/Fabricante: empresa que possui as instalações necessárias para a fabricação/elaboração de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes.

12 Importador: pessoa jurídica ou denominação equivalente definida no ordenamento jurídico nacional responsável pela introdução em um país, de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes estrangeiros.

13 Número de Registro do Produto: corresponde ao número de identificação de empresa e o número de Resolução ou Autorização de comercialização do produto.

14 Ingredientes/Composição: descrição qualitativa dos componentes da fórmula através de sua designação genérica, utilizando a codificação de substâncias estabelecida pela Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI).

15 Advertências e Restrições de Uso: são as estabelecidas nas listas de substâncias quando exigem a obrigatoriedade de informar a presença das mesmas no rótulo e aquelas estabelecidas no Anexo V desta Resolução "Regulamento Técnico sobre Rotulagem Específica para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes".

C) ROTULAGEM OBRIGATÓRIA GERAL

REF. ÍTEM EMBALAGEM 1 Nome do produto e grupo/tipo a que pertence no caso de não estar implícito no nome. Primária e Secundária 2 Marca Primária e Secundária 3 Número de registro do produto Secundária 4 Lote ou Partida Primária 5 Prazo de Validade Secundária 6 Conteúdo Secundária 7 País de origem Secundária 8 Fabricante/Importador/Titular Secundária 9 Domicílio do Fabricante/Importador/Titular Secundária 10 Modo de Uso (se for o caso) Primária ou Secundária 11 Advertências e Restrições de uso (se Primária e Secundária for o caso) 12 Rotulagem Específica Primária e Secundária 13 Ingredientes/Composição Secundária

D) OBSERVAÇÕES

1 - Quando não existir embalagem secundária toda a informação requerida deve figurar na Embalagem Primária.

2 - O Modo de Uso poderá figurar em folheto anexo. Neste caso deverá indicar-se na embalagem primária: - "Ver folheto anexo".

3 - Quando a embalagem for pequena e não permitir a inclusão de advertências e restrições de uso, as mesmas poderão figurar em folheto anexo. Deverá estar indicado na embalagem primária: - "Ver folheto anexo".

ANEXO VI

REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE ROTULAGEM ESPECÍFICA PARA PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES

a) AEROSSÓIS

1 Inflamável. Não pulverizar perto do fogo; 2 Não perfurar, nem incinerar; 3 Não expor ao sol nem à temperaturas superiores a 50° C; 4 Proteger os olhos durante a aplicação; 5 Manter fora do alcance de crianças.

b) NEUTRALIZANTES, PRODUTOS PARA ONDULAR E ALISAR OS CABELOS:

1 Não aplicar se o couro cabeludo estiver irritado ou lesionado; 2 Manter fora do alcance das crianças.

c) AGENTES CLAREADORES DE CABELOS E TINTURAS CAPILARES:

1 Pode causar reação alérgica. Fazer a Prova de Toque (descrever); 2 Não usar nos cílios e sobrancelhas; 3 Não aplicar se o couro cabeludo estiver irritado ou lesionado; 4 Em caso de contato com os olhos, lavar com água em abundância; 5 Manter fora do alcance das crianças.

d) TINTURAS CAPILARES COM ACETATO DE CHUMBO:

1 Não aplicar se o couro cabeludo estiver irritado ou lesionado; 2 O uso inadequado pode provocar intoxicação por absorção de chumbo; 3 Aplicar somente no couro cabeludo (cabelos); 4 Depois do uso, lavar as mãos com água em abundância para evitar a ingestão acidental; 5 Manter fora do alcance das crianças.

e) DEPILATÓRIOS E EPILATÓRIOS:

1 Não aplicar em áreas irritadas ou lesionadas; 2 Não deixar aplicado por tempo superior ao indicado nas instruções de uso; 3 Não usar com a finalidade de se barbear; 4 Em caso de contato com os olhos, lavar com água em abundância; 5 Manter fora do alcance das crianças.

f) DENTIFRÍCIOS E ENXAGUATÓRIOS BUCAIS COM FLÚOR:

1 Indicar o nome do composto de flúor utilizado e sua concentração em ppm (parte por milhão); 2 Indicar o modo de uso, quando necessário; 3 Não usar em crianças menores de 06 anos. (Somente para enxaguatórios bucais).

g) PRODUTOS ANTIPERSPIRANTES/ ANTITRANSPIRANTES:

1 Usar somente nas áreas indicadas; 2 Não usar se a pele estiver irritada ou lesionada; 3 Caso ocorra irritação e/ou prurido no local da aplicação, suspender o uso imediatamente.

h) TÔNICOS CAPILARES:

1 Em caso de eventual irritação do couro cabeludo, suspender o uso.

ANEXO VII

Termo de Responsabilidade A empresa, (descrever a razão social da empresa), devidamente autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária-Anvisa sob número (descrever o número de autorização de funcionamento), neste ato representado pelo seu Responsável Técnico e pelo seu Representante Legal, declara que o produto (descrever a denominação do produto e marca) atende aos regulamentos e outros dispositivos legais referentes ao controle de processo e de produto acabado e demais parâmetros técnicos relativos às Boas Práticas de Fabricação pertinentes à categoria do produto.

A empresa declara que possui dados comprobatórios que atestam a segurança e eficácia da finalidade proposta do produto, e que este não constitui risco à saúde quando utilizado em conformidade com as instruções de uso e demais medidas constantes da embalagem de venda do produto durante o seu período de validade. A empresa assume perante a Anvisa que o produto atende aos requisitos técnicos específicos estabelecidos na legislação vigente, bem como às listas de substâncias, às normas de rotulagem e à classificação correta do produto. Declara que a rotulagem não contém indicações e menções terapêuticas, nem denominações e indicações que induzam a erro, engano ou confusão quanto à sua procedência, origem, composição, finalidade ou segurança. Declara estar ciente que o produto regularizado está sujeito à Auditoria, Monitoramento de mercado e Inspeção do registro pela autoridade sanitária competente e sendo constatada irregularidade, o produto será cancelado, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

Os abaixo-assinados assumem perante esse órgão, que a inobservância ao estabelecido na regulamentação vigente e suas atualizações, constitui infração sanitária, ficando os infratores sujeitos às penalidades previstas em Lei.

Data

Representante Legal

Responsável Técnico

ANEXO VIII

Produtos Grau 2 sujeitos a Registro

1. Batom labial e brilho labial infantil.
2. Bloqueador Solar/anti-solar.
3. Blush/ rouge infantil.
4. Bronzeador.
5. Colônia infantil.
6. Condicionador infantil.
7. Dentifrício infantil.
8. Enxaguatório bucal infantil.
9. Enxaguatório capilar infantil.
10. Esmalte para unhas infantil.
11. Fixador de cabelo infantil.
12. Lenços umedecidos para higiene infantil.
13. Produto de limpeza/ higienização infantil.
14. Produto para alisar e/ ou tingir os cabelos.
15. Produto protetor da pele infantil.
16. Protetor solar infantil.
17. Protetor solar.
18. Repelente de insetos.
19. Sabonete infantil.
20. Talco/amido infantil.
21. Xampu condicionador infantil.
22. Xampu infantil.
23. Gel antisséptico para as mãos

Anexo 4 - Formulações dos géis e cremes das Farmácias 1, 2, 3 e 4
Farmácia 1

```

=====
Data.....: 11/04/2019
Formula....: 0177 GEL CARBOPOL 940 A 1%
Forma Farma.: 2
Quantidade..: 4000 G
Semi-Acabado: 02448 GEL CARBOPOL 940 A 1%
Quantidade..: 4000 G
Manipulador.: 1/48816 - SOLEMAR MELO BRAZ
                                     RE-IMPRESSAO
                                     N° Lote....: 6492
                                     Uso.....:
                                     Validade...: 09/08/2019
=====

```

C O M P O S I C A O

=====

```

                                     FASE: A
CARBOPOL 940.....1,43 %.....57,2 G
(LOTE: 18B10-B014-031233 VAL: 14/07/2019 FORN: INFINITY NF: 349543)
EDTA SODICO.....0,0715 %.....2,86 G
(LOTE: 18B02-B028-029174 VAL: 21/11/2021 FORN: INFINITY NF: 341286)
IMIDAZOLIDINIL UREA.....0,423 %.....16,92 G
(LOTE: 19B23-B074-044111 VAL: 19/07/2020 FORN: FAGRON NF: 0)
PHENOVA.....0,7 %.....28 G
(LOTE: PS-010941/F01 VAL: 13/09/2020 FORN: PHARMASP NF: 249231)
                                     FASE: B
PROPILENOGLICOL.....4,3 %.....172 G
(LOTE: 1812001302 VAL: 28/04/2020 FORN: GALENA * NF: 478341)
                                     FASE: C
AGUA DESTILADA.....qsp.....100 %.....3723,02 ML
(LOTE: 5737 VAL: 30/10/2019 FORN: FORMULA NF: 0)

```

Data.....: 12/06/2019
 Formula.....: 0567 CREME NÃO-IÔNICO COM POLAWAX
 Forma Farma.: 2
 Quantidade..: 5000 G
 Semi-Acabado: 22549 CREME NÃO-IÔNICO COM POLAWAX
 Quantidade..: 5000 G
 Manipulador.: 1/48816 - SOLEMAR MELO BRAZ

RE=151185330
 N° Lote.....: 6590
 Uso.....: Tópico
 Validade...: 10/10/2019

C O M P O S I C A O
 =====

CICLOMETICONE VOLATIL.....2,05 %.....102,5 ML
 (LOTE: 19D27-B023-046654 VAL: 22/12/2021 FORN: INFINITY NF: 421449)
 FASE: A
 EDTA SODICO.....0,14 %.....7 G
 (LOTE: 18B02-B028-029174 VAL: 21/11/2021 FORN: INFINITY NF: 341286)
 FASE: B
 NIPAGIM.....0,26 %.....14 G
 (LOTE: 18G10-B009-035598 VAL: 14/03/2021 FORN: INFINITY NF: 392133)
 NIPAZOL.....0,14 %.....7 G
 (LOTE: 17P05-B003-020560 VAL: 01/07/2021 FORN: INFINITY NF: 315136)
 PROPILENOGLICOL.....4,2 %.....210 G
 (LOTE: 19A09-B004-043210 VAL: 11/06/2020 FORN: INFINITY NF: 406149)
 FASE: C
 BHT.....0,07 %.....3,5 G
 (LOTE: 178 VAL: 30/12/2019 FORN: INFINITY NF: 142974)
 POLAWAX.....14 %.....700 G
 (LOTE: 19C15-B025-044793 VAL: 06/03/2020 FORN: INFINITY NF: 415548)
 VASELINA LIQUIDA.....7,14 %.....357 G
 (LOTE: 18H29-B036-037570 VAL: 15/04/2021 FORN: FAGRON NF: 295552)
 FASE: D
 IMIDAZOLIDINIL UREA.....0,875 %.....43,75 G
 (LOTE: 19B23-B074-044111 VAL: 19/07/2020 FORN: FAGRON NF: 0)
 FASE: E
 AGUA DESTILADA.....100 %.....3555,25 ML
 (LOTE: 5737 VAL: 30/10/2019 FORN: FORMULA NF: 0)

ASPECTO: () BRANCO LEITOSO () TRANSPARENTE () COLORIDO _____
 ODOR: () CARACTERISTICO () COM ESSENCIA PH: _____ PESO LIQ: _____
 PES: _____ MAN: _____ DATA: ____/____/____ CONF: _____ pH FINAL: _____

Farmácia 2

1.5.9.0

ORDEM DE PRODUCAO

06/05/2019

Filial Prod: 0007-LABORATORIO

Filial Dest: 0007-LABORATORIO

RE-IMPRESSAO

Data.....: 03/05/2019
Formula.....: 0381 GEL ARISTOFLEX
Forma Farma.: 2
Quantidade..: 280 G
Semi-Acabado: 03287 GEL ARISTOFLEX
Quantidade..: 280 G
Manipulador.: 7/ -

Nº Lote.....: 97240
Uso.....: Externo
Validade...: 30/10/2019

COMPOSICAO



FASE: 1

PHENOVA.....0,8 %.....2,24 G
(LOTE: 17F12-B006-019835 VAL: 25/09/2028 FORN: NF: 348797)
GLICERINA.....3 %.....8,4 G
(LOTE: 18J08-B012-040082 VAL: 17/09/2019 FORN: INFINITY NF: 407541)
AGUA DESTILADA PADRAO.....qsp.....262,36 ML
(LOTE: 97057 VAL: 23/09/2019 FORN: FORMULA NF: 0)

FASE: 2

ARISTOFLEX AVC.....2,5 %.....7 G
(LOTE: PS-0110127/F02 VAL: 13/08/2020 FORN: PHARMASP NF: 241023)

Pesar e homogeneizar os componentes da fase 1.
Pulverizar o aristoflex nesta mistura sob agitacao moderada. Manter a agitacao ate obter um gel cristalino.NAO E NECESSARIO NEUTRALIZAR.

CARACTERISTICAS:

ASPECTO: _____
ODOR: _____

5.9.0 ORDEM DE PRODUCAO 06/05/2019
 Filial Prod: 0007-LABORATORIO Filial Dest: 0007-LABORATORIO
 RE-IMPRESSAO
 Data.....: 03/05/2019 N° Lote....: 97241
 Formula.....: 0382 CREME NAO IONICO 2
 Forma Farma.: 2 Uso.....: Externo
 Quantidade...: 280 G
 Semi-Acabado: 02945 CREME NAO IONICO 2
 Quantidade...: 280 G Validade...: 30/10/2019
 Manipulador.: 7/ -

COMPOSICAO



FASE: 1

POLAWAX.....13 %.....36,4 G
 (LOTE: 18115-B004-038732 VAL: 27/08/2019 FORN: NF: 380681)
 VASELINA LIQUIDA.....3 %.....8,4 G
 (LOTE: TQ-101018011921 VAL: 18/01/2021 FORN: GEMINI NF: 168350)
 BHT.....0,05 %.....0,14 G
 (LOTE: AUTO262304 VAL: 08/04/2020 FORN: MAPRIC NF: 98830)
 PARAFINA SOLIDA.....1 %.....2,8 G
 (LOTE: 7896017456014 VAL: 18/06/2028 FORN: FORMULA NF: 0)
 AGUA DESTILADA PADRAO.....qsp.....216,524 ML
 (LOTE: 97057 VAL: 23/09/2019 FORN: FORMULA NF: 0)

FASE: 2

PROPILENOGLICOL.....5 %.....14 G
 (LOTE: 1809010502 VAL: 28/04/2020 FORN: GALENA NF: 467038)
 NIPAGIN.....0,2 %.....0,56 G
 (LOTE: 17A24-B004-014767 VAL: 30/06/2019 FORN: FAGRON NF: 197294)
 NIPAZOL.....0,02 %.....0,056 G
 (LOTE: 15116403B VAL: 30/01/2020 FORN: NF: 187630)
 EDETATO DISSODICO.....0,1 %.....0,28 G
 (LOTE: AUTO264409 VAL: 18/06/2021 FORN: MAPRIC NF: 98830)
 IMIDAZOLINIDYL UREA.....0,3 %.....0,84 G
 (LOTE: AUTO259426 VAL: 16/11/2019 FORN: MAPRIC NF: 95897)

AQUECER SEPARADAMENTE AS FASES 1 E 2 A 75 -GRAUS.
 VERTER LENTAMENTE E COM AGITAÇÃO VIGOROSA CONSTANTE, A FASE 2 SOBRE A 1.
 COM A CHAPA DESLIGADA, PERMANECER COM O CREME NA CHAPA E COM O AUXILIO DO
 AGITADOR, BATER POR 10 MINUTOS CONSTANTE.
 DEPOIS RETIRAR DA CHAPA E MEXER COM VELOCIDADE LENTA ATÉ ALCANÇAR A TEMPER
 ATURA AMBIENTE.
 O PH DEVE FICAR ENTRE 5,5 E 6,5.

CARACETRISTICAS:

ASPECTO: _____

ODOR: _____

Farmácia 3



Uso: Externo

Fator de Correção: Não se aplica

Fator de Equivalência: Não se aplica

NOSTRABASE[®] GEL ANIÔNICO **GEL CARBOMERO**

INCI: Aqua, Carbomer, Dissodium EDTA, Phenoxyetanol (and) Methylisothiazolinone, Glycerin (and) Glyceryl Polyacrylate, Aminomethylpropanol.

Características

Associação de polímero sintético utilizado como agente formador de gel em sistemas aquosos, com espessante em emulsões O/A. Livre de parabenos.

Indicações

Excipiente indicado para formulações tópicas com ativos que não afetam substancialmente o pH e para peles oleosas e acnéicas.

Vantagens

Nostrabase[®] Gel Aniônico é o preferido por produzir géis cristalinos e brilhantes. Promove ótimo espalhamento e rápida absorção. Pode ser usado em pH de 5,0 a 8,0.

Compatibilidade/Incompatibilidade

Ao gel podem ser aplicados aditivos tais como proteínas, vitaminas, fragrâncias, extratos vegetais entre outros. São incompatíveis com polímeros catiônicos, ácidos fortes, altas concentrações de eletrólitos, traços de ferro e outros metais de transição.

Ativos testados

Extratos glicólicos até 80%;

Glicerina até 20%;

Vitaminas A e E e Alfabisabolol nas concentrações usuais.

Farmacotécnica

Pesar a quantidade adequada à formulação da **Nostrabase[®] Gel Aniônico**, levando-se em conta as características físico-químicas dos ativos e possíveis incompatibilidades com o gel. Incorporar o princípio ativo líquido no gel ou o gel no princípio ativo solubilizado ou micronizado, aos poucos, homogeneizando.

Armazenamento

Conservar em recipientes bem fechados, protegidos da luz, calor e umidade.

Referência Bibliográfica

1. Informativo do Fabricante – Botanik/ Brasil.

Última atualização: 19/06/15 MJD



Uso: Externo

Fator de Correção: Não se aplica

Fator de Equivalência: Não se aplica

NOSTRABASE® CREME NÃO IÔNICO **BASE HIDRATANTE 100%**

INCI: Aqua, Cetearyl Alcohol, Cetearth-20, Glyceryl Stearate, Dissodium EDTA, Phenoxyethanol (and) Methylisothiazolinone, Paraffinum Liquidum (and) Lanolin Alcohol, Oleyl Alcohol, Caprylic/Capric Triglyceride, Cyclomethicone, Polymethylsiloxane.

Características

Associação balanceada de doadores de viscosidade, emulsionantes e emolientes. Base de caráter não iônico, com excelente aparência e toque macio. Livre de Parabenos.

Indicações

Nostrabase® Creme Não Iônico é indicado para fórmulas de cremes hidratantes, cremes protetores para as mãos, cremes de limpeza, protetores solares e creme pós-sol. Cremes para peles ressecadas e danificadas e cremes desodorantes.

Vantagens

Macia e muito estável, mantendo boa viscosidade após a incorporação de ativos cosmecêuticos. Promove rápida absorção e fácil espalhamento. Suporta carga oleosa.

Testes

Hipoalergênico; Dermatologicamente testado.

Compatibilidade/Incompatibilidade

É compatível com todos os ativos cosméticos e farmacêuticos que toleram emulsões não-iônicas. Ex.: princípios ativos de pH ácidos, filtros solares, extratos vegetais, tinturas, vitaminas lipossolúveis, ácido salicílico, corticóides, sulfadiazina de prata, repelente 3535 Merck, clindamicina entre outros.

Ativos testados

Óleos até 50%;
Uréia até 30%;
Fluocinolona 0.1%;
Ácido retinóico até 0.1%;
Ácido salicílico até 10%;
Ácido glicólico até 12%;
Extratos Glicólicos e Tinturas até 10%;
Silicones em geral nas concentrações usuais.

Farmacotécnica

Pré-solubilizar ou micronizar o princípio ativo (PA) com solvente adequado e compatível com a emulsão. Peser a **Nostrabase® Creme Não Iônico** e adicioná-lo aos poucos ao PA micronizado ou solubilizado, homogeneizando.

Armazenamento

Conservar em recipientes bem fechados, protegidos da luz, calor e umidade.

Referência Bibliográfica

1. Informativo do Fabricante - Botanik/ Brasil.

 0800 707 0706

www.infinitypharma.com.br

Farmácia 4

```

=====
Data.....: 17/04/2019                               N° Lote....: 714
Formula.....: 0022 GEL DE NATROSOL
Forma Farma.: 5                                       Uso.....: Externo
Quantidade..: 2000 ML
Semi-Acabado: 01656 GEL NATROSOL
Quantidade..: 2000 G
Manipulador.: 1/134 - ANA CAROLINA
Validade...: 14/10/2019
=====

```

C O M P O S I C A O

=====

```

                               FASE: A
NATROSOL.....2 %.....40 G
(LOTE: 100749 VAL: 03/11/2019 FORN: NUTRIFAR NF: 105197)
PROPILENOGLICOL.....5 %.....103,7 G
(LOTE: 18117B005038418 VAL: 29/08/2020 FORN: FRAGON NF: 291326)
                               FASE: B
EDTA DISSODICO.....0,2 %.....4 G
(LOTE: 18B02B028029174 VAL: 21/11/2021 FORN: PHARMA N NF: 343119)
NIPAGIM.....0,2 %.....4 G
(LOTE: 17I02B014023003 VAL: 20/06/2020 FORN: PHARMA N NF: 320451)
AGUA DEIONIZADA.....qsp.....100 ML.....1852 ML
(LOTE: 62632322 VAL: 01/01/2050 FORN: REDE NOV NF: 1)

```

```

=====
Data.....: 17/04/2019                               N° Lote....: 713
Formula.....: 0030 CREME LANETE
Forma Farma.: 5                                       Uso.....: Externo
Quantidade..: 4000 G
Semi-Acabado: 01679 CREME LANETE
Quantidade..: 4000 G
Manipulador.: 1/134 - ANA CAROLINA
Validade...: 14/10/2019
=====

```

C O M P O S I C A O

=====

```

                               FASE: A
CERA AUTOEMULSIONANTE ANIO.....13 %.....520 G
(LOTE: 17H28B020023562 VAL: 20/06/2019 FORN: PHARMA N NF: 300275)
VASELINA LIQUIDA.....9 %.....360 G
(LOTE: 17J20B017025439 VAL: 01/06/2020 FORN: PHARMA N NF: 312563)
NIPAZOL.....0,05 %.....2 G
(LOTE: 17F05B003020560 VAL: 01/07/2021 FORN: PHARMA N NF: 300275)
AGUA DEIONIZADA.....qsp.....1000 ML.....2905,136 ML
(LOTE: 62632322 VAL: 01/01/2050 FORN: REDE NOV NF: 1)
                               FASE: B
EDTA DISSODICO.....0,4 %.....16 G
(LOTE: 18B02B028029174 VAL: 21/11/2021 FORN: PHARMA N NF: 343119)
PROPILENOGLICOL.....5 %.....200 G
(LOTE: 18117B005038418 VAL: 29/08/2020 FORN: FRAGON NF: 291326)
NIPAGIM.....0,1 %.....4 G
(LOTE: 17I02B014023003 VAL: 20/06/2020 FORN: PHARMA N NF: 320451)

```

- 1-PESAR AS FASES A E B SEPARADAMENTE E AQUECER A 80°
- 2-VERTER A FASE A SOBRE A FASE B, HOMEGENEIZAR ATÉ RESFRIAR
- 3-MEDIR O PH QUE DEVERA ESTAR EM TORNO DE 7
- 4-ROTULAR E ACONDICIONAR