



Controle de qualidade e estabilidade de formulações magistrais de hidroquinona comercializadas em Teresina- Piauí

Quality control and stability of magistral hydroquinone formulations sold in Teresina, Piauí-Brazil.

 Original Article

Cley Célia Chaves Bacelar¹, Rodrigo Lopes Gomes Gonçalves²

²Universidade Paulista- UNIP, Brazil; ¹Instituto Brasil de Pós-Graduação, Faculdade Cathedral, Paraná-Brazil;
Corresponding author: Rodrigo Lopes Gomes Gonçalves (profrodrigolgoncalves@gmail.com).

Recebido 21 Agosto 2023 - Aceito 30 Agosto 2023 - Publicado 30 Outubro 2023

Resumo

A hidroquinona é um despigmentante tópico muito utilizado no tratamento de manchas de pele. Devido à alta suscetibilidade à oxidação, a estabilidade das formulações contendo hidroquinona é mantida através de uma boa combinação de adjuvantes farmacotécnicos e antioxidantes que possam favorecer a estabilidade da formulação. O objetivo deste trabalho é avaliar a qualidade dos clareadores faciais a base de Hidroquinona manipulados nas farmácias magistrais de Teresina- PI. Para isso, foram feitas análises dos parâmetros físico-químicos, ensaios de estabilidade preliminar e de prateleira. Trata-se de um estudo transversal, onde participaram da pesquisa 5 farmácias magistrais escolhidas randomicamente. Concluiu-se que a hidroquinona necessita de um controle melhor nas suas formulações, visto que há uma propensão muito grande para sofrerem instabilidade e proporcionarem riscos aos pacientes.

Abstract

Hydroquinone is a topical depigmenting agent widely used in the treatment of skin blemishes. Due to its high susceptibility to oxidation, the stability of formulations containing hydroquinone is maintained through a good combination of pharmacotechnical adjuvants and antioxidants that can favor the stability of the formulation. The objective of this study is to evaluate the quality of facial lightening products based on hydroquinone compounded in compounding pharmacies in Teresina, PI. For this purpose, analyses of the physicochemical parameters, preliminary stability tests and shelf stability tests were performed. This is a cross-sectional study, in which 5 randomly selected compounding pharmacies participated in the research. It was concluded that hydroquinone needs better control in its formulations, since there is a very high propensity for them to suffer instability and pose risks to patients.

Keywords: Controle de Qualidade; Hidroquinona; Estabilidade;

1. Introdução

A hidroquinona (1,4-benzenediol), trata-se de um composto fenólico é um agente despigmentante muito utilizado para o tratamento de hiperpigmentações cutâneas, cuja estrutura química está representada na Figura 1. E na maioria das preparações de cremes clareadores contém a substância isolada, podendo ser manipulada em várias concentrações e formas farmacêuticas em farmácias magistrais, sendo muito eficaz na sua atuação terapêutica. No entanto, possuem dois inconvenientes relevantes, a irritabilidade cutânea e instabilidade química, pois é facilmente oxidada [1]

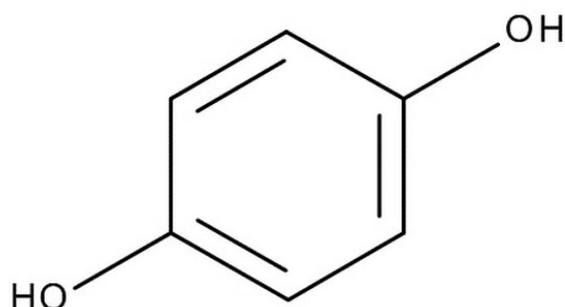


Figura 1 Estrutura química da Hidroquinona

Como se trata de um agente fenólico estas substâncias apresenta algumas reações indesejáveis, exteriorizada como irritação, sendo comum o eritema, sensação de queimação, prurido, escamação, e que são os efeitos colaterais moderadas e transitórias, porém estas decorrências são observadas em produtos com altas concentrações de Hidroquinona [2]. Deve-se ressaltar a relevância dos principais efeitos adversos como leucodermias em confete, o cronose exógena, sendo assim sequelas irreversível. Isso deve quanto ao seu uso de concentrações altas ou por períodos prolongados até mesmo em concentrações baixas [3].

Por conta dos efeitos adversos, e vários questionamentos sobre a segurança da Hidroquinona o seu uso foi restringido na Europa, EUA e é altamente regulamentado na Ásia e África. Essa preocupação se dá em parte porque ela é um metabólito do benzeno e possui propriedades mutagênicas em potencial [3]. Ainda assim aqui no Brasil, ainda é utilizada para o tratamento agudo de hiperpigmentações decorrentes do depósito de melanina. Sendo que a hidroquinona concentração de 2-4% por um período não excedente há seis meses é menos tóxico [4].



Esses cremes podem ser denominados de forma específica como cosméticos de grau 2 produtos com risco em potencial assim referido pela ANVISA. Hoje esse produtos chama-se cosmecêuticos que agem em camadas mais profundas da nossa pele e são capazes de mudar fisiologicamente algumas ações, melhorando o aspecto físico da mesma. São produtos de interesse médico[5-6].

Portanto, é de extrema importância sabermos se os cremes clareadores faciais a base da substância hidroquinona vendidos pelas farmácias magistrais estão de acordo com os padrões de qualidade estabelecidos para esses cremes segundo as normativas. Sendo que o primeiro passo do controle de qualidade e de matérias-primas e produtos finais são realizados seguindo os parâmetros analíticos determinados pelas farmacopéias vigentes. Devem ser analisadas antes da manipulação, para verificação das características físico-químicas e microbiológicas, propriedades organolépticas, pH, volume, viscosidade e teor do princípio ativo, análises essas exigidas pela RDC 67/2007e 87/2008 [7].

Conquanto possa se conferir nas RDCs 67 e 87, uma preocupação com correlacionada a todas as prestações da manipulação, abrangendo o controle de qualidade dos produtos acabados, os experimentos preconizados pelas farmacopeias não são cobrados de todos os lotes produzidos. Pois os medicamentos magistrais, em teoria, precisam ser formulados a partir de prescrições individualizadas, sendo impossível a realização de experimentos físico-químicos e microbiológicos em todos os produtos. Além da ausência de estudos de eficácia, equivalência farmacêutica, bioequivalência e estabilidade nos produtos manipulados, provocam questionamentos por múltiplos setores a respeito da qualidade de produtos manipulados [8-10]

Logo, a importância da qualidade como um dos instrumentos fundamentais para a proteção e promoção da saúde da população, e pelo perfil de estabilidade de um produto é possível avaliar seu desempenho, segurança e eficácia. O estudo de estabilidade fornece indicações sobre o comportamento do produto, em determinado intervalo de tempo, frente a condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término da validade [11].

E o controle de qualidade faz parte das Boas Práticas de Fabricação (BPF/M). Esses fatores são de fundamental importância no laboratório, sendo indispensável, para todas as decisões que podem se relacionar à qualidade do produto. Toda documentação nesse setor faz parte do sistema



de garantia de qualidade, ou seja, todas as etapas do processo definindo especificações para materiais e validando métodos de produção e controle [12].

A estabilidade é a disposição que o produto tem um determinado tempo de manter as suas características (físico-químicas e microbiológicas) e atributos (organolépticas) que apresentava quando finalizou a sua fabricação através de um procedimento padronizado. Dessa forma estabilidade preliminar, tem como auxiliar e orientar a escolha das formulações [13].

O objetivo deste trabalho é avaliar a qualidade dos clareadores faciais a base de Hidroquinona manipulados nas farmácias magistrais de Teresina-Pi. Para isso, foram feitas análises dos parâmetros físico-químicos e ensaios de estabilidade preliminar e de prateleira.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo experimental transversal de coorte que avaliou dermatocosméticos quanto a sua qualidade e obediência para com as regras vigentes no que se refere a parâmetros físico-químicos estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária –ANVISA , realizado na Capital do Piauí.

2.1 Obtenção das Amostras

As amostras foram adquiridas em farmácias de manipulação da cidade de Teresina-PI, foram 10 amostras de cosméticos de diferentes estabelecimentos, sendo que todas foram preparadas dentro de um limite máximo de 48 horas de intervalo entre a formulação de uma para outra, as amostras consistem em: “05 amostras de creme facial a base de hidroquinona a 2% e 5 amostras de creme facial a 4%”. Os cosméticos recolhidos após sua preparação, foram transportados ao laboratório onde sua análise ocorreu dentro das 24 horas posteriores as suas aquisições, e todas as avaliações realizadas no mesmo turno de trabalho.

2.2 Pré-Processamento Analítico das Amostras

As amostras tiveram suas etiquetas de identificação removidas e foram numeradas por codificação sequencial, em seguida, alíquotas de cada creme serão colocadas em quantidade de 05 gramas em tubos de ensaio de vidro neutro com tampa, sendo então cobertos por papel alumínio para evitar a entrada da luminosidade e identificados com a codificação sequencial, sendo as amostragens feitas em triplicatas, o restante dos cremes foram armazenados na embalagem original



sob temperatura controlada de 20° C +/- 5° para avaliar sua estabilidade visual até a data do término de validade.

2.3 Estabilidade a Centrifugação (*Screening* de Comportamento em Aceleração).

Os tubos de ensaio foram centrifugados a 3.000 rpm durante 30 minutos. De acordo com a regulamentação atual as amostras deverão permanecer estáveis e qualquer sinal de instabilidade indicará a necessidade de reformulação. Se aprovadas nesse teste, as amostras poderão ser submetidas aos demais testes de estabilidade [6,7].

2.4 Testes Organolépticos

Os testes organolépticos serão avaliados segundo alguns critérios como o aspecto, no qual foi observado visualmente se as amostras em estudo apresentaram alterações do tipo precipitação ou turvação. Outro critério analisado foi a cor, observando o possível aparecimento de manchas ou escurecimento de algumas partes. E por último analisou-se o odor, observando a possível constatação de odores divergentes dos compostos voláteis contidos nas amostras. A avaliação dos testes organolépticos foi feita antes e depois da avaliação de Centrifugação e estabilidade acelerada, a avaliação final consistiu na concordância absoluta entre as observações de 2 analistas independentes [6,7].

2.5 Teste de pH

Executou-se a avaliação do pH por meio de técnica automatizada utilizando um pHmetro, onde previamente foi feita uma diluição em meio aquoso conforme, onde 1g da amostra foi diluída em 10 mL de água destilada. e imergiu-se o eletrodo do pH neutro [6-8]. Os testes de pH foram realizados antes e depois do teste de estabilidade preliminar.

2.6 Avaliação da Densidade Relativa

A densidade dos cremes foi avaliada através da utilização de vidraria calibrada (picnômetro de 10 gramas). Pesou-se o picnômetro vazio e anotou-se o seu peso (M0). A seguir, encheu completamente com água purificada, evitando-se a introdução de bolhas. Após secá-lo cuidadosamente, pesou-se novamente e seu peso foi anotado (M1). Então o picnômetro (limpo e seco) foi enchido cuidadosamente com a amostra depositada utilizando seringa com agulha de



grosso calibre para evitar a formação de bolhas e após este processo o mesmo foi fechado e seu peso (M₂) anotado [8].

A densidade foi calculada de acordo com a seguinte equação:

$$D = \frac{M_2 - M_0}{M_1 - M_0}$$

Onde: D = densidade

M_0 = massa do picnômetro vazio, em gramas

M_1 = massa do picnômetro com água purificada, em gramas

M_2 = massa do picnômetro com a amostra, em gramas

2.7 Teste de Oxidação Aparente

Executou-se o teste de avaliação da oxidação aparente, de acordo com o postulado por Silva, Borges e Ferreira, [13], com adaptações, onde foram plaqueadas sobre as amostras 200µL de cada creme em placa de resina inerte e estéril de 96 poços, na forma de triplicata, que mesmo fechada permite a troca gasosa com o ambiente, o tempo de oxidação aparente foi avaliado em três intervalos de tempo (05, 10 e 15 dias).

2.8 Teste de Estabilidade Preliminar (Ciclo Gelo-Degelo)

O estudo teve duração de 12 dias, onde as formulações em teste foram submetidas a condições de estresse visando acelerar o surgimento de possíveis sinais de instabilidade. As amostras em triplicata foram submetidas a aquecimento em estufas seguido de resfriamento em refrigeradores e a ciclos alternados de resfriamento e aquecimento de 12 em 12 horas em ciclos de 24 horas a 50 ± 20 C, e 24 horas a -5 ± 20 C - durante 12 dias (seis ciclos), onde no final do teste as amostras passaram por observação dos aspectos organolépticos e parâmetros de pH, que foram comparados com as amostras que não passaram pelos ciclos de variação de temperatura. As mensurações foram realizadas conforme o descrito nos itens 6.6 e 6.7.

2.9 Teste de Prateleira (*shelflife*)

Será avaliado o limite de estabilidade do produto dentro do prazo de validade estimado, sendo executado o teste de centrifugação após a data de validade escrita na embalagem do produto [6].



3. Resultados

Os resultados obtidos a partir dos cosméticos recolhidos após sua preparação foram transportados ao laboratório onde sua análise ocorreu nas primeiras 24 horas posteriores as suas aquisições, sendo as avaliações realizadas no mesmo turno de trabalho dispostos. As amostras passaram por um pré-processamento analítico onde foram separados em amostras (1) 2% e (2) 4%, de forma a obter os grupos de estudo (A1, A2; B, B2; C1, C2; D1, D2; E1, E2) em tubos de vidro neutro, que foram avaliados pelas seguintes metodologias: Estabilidade à centrifugação (*Screening de Comportamento em Aceleração*), Testes organolépticos, Teste de pH, Avaliação da Densidade Relativa, Teste de Oxidação Aparente, Teste de estabilidade preliminar (ciclo gelo-degelo) e Teste de prateleira (*shelflife*).

Já é preconizado pela ANVISA que, antes de principiar os estudos de estabilidade preliminar, propõe -se indicar o produto ao teste de centrifugação. O produto deve manter-se estável e qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação [6,7]. Já Isaac[14], afirma que mesmo não tendo ocorrido separação de fases, isso não garante sua estabilidade, ou seja, unicamente sugere que o produto pode ser encaminhado, sem necessidade de reformulação, aos próximos testes de estabilidade.

De acordo com a Tabela 1, os resultados mostram que a incorporação da hidroquinona mostra indícios de uma desestabilização reológica de algumas formulações. Após a centrifugação, observou-se o surgimento de sinais de instabilidade, como o surgimento de cremação espumosa, que foi quantificada em mensuração semiquantitativa usando uma escala de 3 níveis (+ = Leve; ++ = Moderada; +++ = Intensa), a qual foi considerada de intensidade moderada; isso ocorreu em 80% das amostras testadas, implica que é necessário reformular algumas formulações comercializadas.

Tabela 1 – Observações de aspecto após a centrifugação das amostras, a observação foi realizada por 2 analistas e os resultados são o produto da concordância absoluta entre as percepções visuais deles em duplo cego.

Amostra	Alteração de Cor	Aspecto	Odor	Separação de Fases
A1	Ausente	Homogêneo	Característico	Cremação +
A2	Ausente	Homogêneo	Característico	Cremação +
B1	Ausente	Homogêneo	Característico	Cremação +



B2	Ausente	Homogêneo	Característico	Cremação +
C1	Ausente	Homogêneo	Característico	Ausente
C2	Ausente	Homogêneo	Característico	Ausente
D1	Ausente	Homogêneo	Característico	Cremação ++
D2	Ausente	Homogêneo	Característico	Cremação ++
E1	Ausente	Homogêneo	Característico	Cremação +++
E2	Ausente	Homogêneo	Característico	Cremação+++

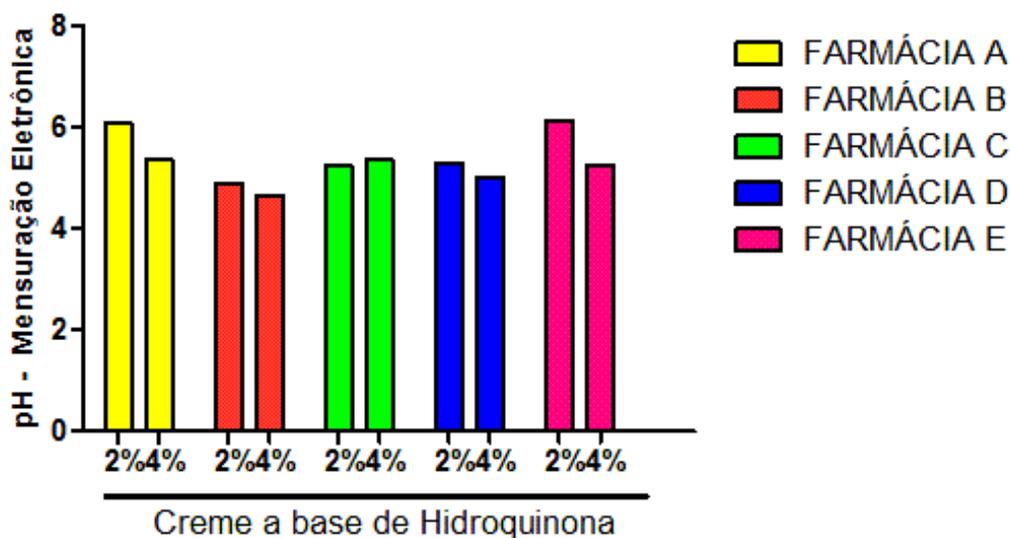
Legenda: 3 níveis de Cremação (+ = Leve; ++ = Moderada; +++ = Intensa)

De acordo com Sousa [11] o pH de uma elaboração estável contendo hidroquinona deve ficar entre 4,5 a 5. No entanto, nos resultados obtidos neste trabalho, é possível observar que as amostras representadas por B2 e D2 (4% de hidroquinona) não estão de acordo com padrão considerado pelos referidos autores. De uma forma geral, é possível observar também, a partir do Figura 1, que a medida que aumenta a porcentagem de hidroquinona, há um aumento na acidez em quase todas as amostras.

Entende-se que as formulações analisadas mostram que não há prática de corrigir o pH das formulações após a incorporação pelas farmácias magistrais de Teresina-PI, visto que o que se observa é sugestivo de correção do pH apenas da base, não havendo correção da formulação final. De acordo com SANTOS&BENDER [15], o pH da hidroquinona deve ser conservado o mais adequadamente com sua estabilidade pois em relação aos valores de pH, foram observadas em estudos anteriores modificações bem significativas do pH de formulações de hidroquinona que não foram bem estabilizadas e isto é um severo indicativo de processo de degradação do produto



Figura 1 – Valores de pH encontrados utilizando metodologia de pH automatizada com diluição de 10x.

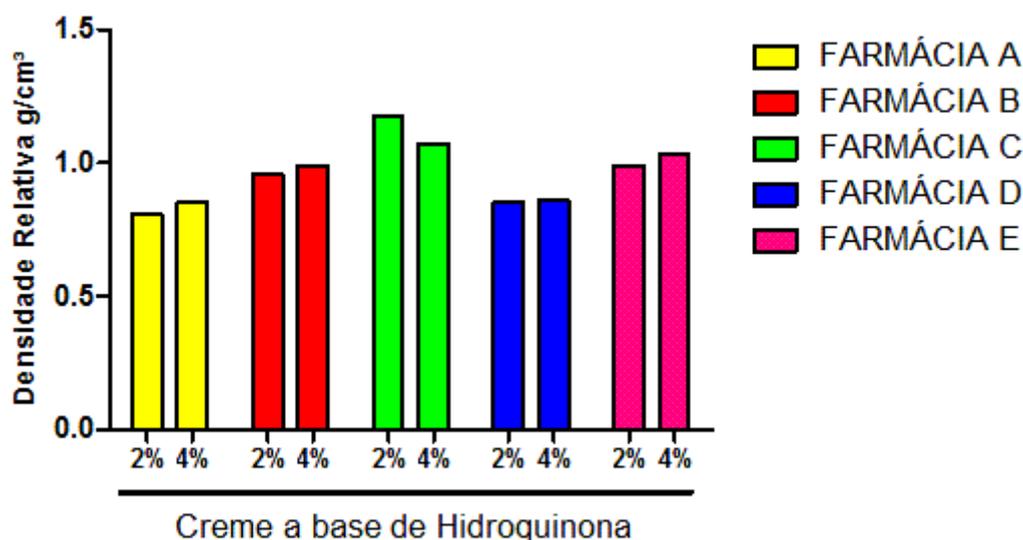


Legenda: os resultados estão expressos em valor aproximado considerando 2 casas decimais.

Em relação a outros parâmetros, a densidade também tem um papel na análise comparativa destes dermocosméticos, onde pode-se observar que a densidade do creme (Figura 2) aumentou de forma variada sem uma relação linear de concentração dependência, o que aponta que os componentes do creme são variados entre as formulações, bem como o tipo de base e adjuvantes utilizados. Portanto, observou-se uma alteração qualitativa, discrepância levemente presente nos cremes de algumas farmácias de manipulação, o que mostra uma falta de padronização das bases e por consequência gerando dúvidas se essa diversidade de formulações é realmente capaz de assegurar a estabilidade ao produto.



Gráfico 2 – Mensuração analítica da densidade relativa com picnômetro, os resultados estão expressos como valor absoluto (g/cm^3).



Legenda: os resultados estão expressos em valor aproximado considerando 2 casas decimais.

No teste de oxidação aparente, a avaliação do tempo mínimo de oxidação utilizou uma escala semiquantitativa para expressar a oxidação aparente das amostras, (Tabela 2) onde a tabela mostra que, para as amostras C2, a oxidação em condições normais de temperatura e acondicionamento tiveram início no 5º dia, oxidando moderadamente no 10º dia e no 15º dia a oxidação completou-se; já a oxidação da amostra C1 iniciou-se no 10º dia e aparentou oxidação moderada após o 15º dia. As demais amostras mantiveram-se aparentemente inalteradas. Para se impedir a ação oxidativa e o escurecimento e, por consequência, perda da ação da hidroquinona, são usados atuantes antioxidantes nas formulações, delongando esse processo [16].

Essa oxidação da amostra C2 antes da C1, pode ser atrelada ao mau planejamento da incorporação do agente antioxidante na base, visto que não se considerou a quantidade efetiva do antioxidante para manter o princípio ativo estável, o que provoca um sério problema visto que a oxidação pode produzir compostos tóxicos na formulação

Tabela 2 – Avaliação do tempo mínimo de oxidação, os resultados estão expressos em afirmação semiquantitativa fruto da percepção visual de dois analistas em duplo cego.

Avaliação	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2	E1	E2
05 dias	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
10 dias	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-
15 dias	-	-	-	-	++	+++	-	-	-	-

3 níveis de Oxidação (- → Ausente + → Leve; ++ → Moderado; +++ → Intenso)



Os testes de estabilidade acelerada sujeitam as amostras a variações de temperaturas para definir se os conservantes são eficazes em preservar as qualidades dos produtos, devido a altas temperaturas [6].

Com o objetivo de simular condições diversas em um curto intervalo de tempo, realizou-se o ciclo gelo-degelo de acordo com o método disponibilizado pelo guia de estabilidade da vigilância sanitária (ANVISA), onde a e como se pode observar na (Tabela 3) amostra A2 se liquefez no primeiro ciclo, seguido de indícios de instabilidade pela amostra A1,C1,C2,E1,E2 e amostra B2, que se liquefizeram parcialmente. O estresse térmico e os ciclos de congelamento e descongelamento são testes realizados em condições extremas de armazenamento que podem fornecer indicações de instabilidade da formulação, mostrando a necessidade de alteração na sua composição [14].

Tabela 3 – Observações de aspecto após o ciclo gelo-degelo (6 ciclos de 24 horas) das amostras, a observação foi realizada por 2 analistas e os resultados são o produto da concordância absoluta entre as percepções visuais dos mesmos em duplo cego.

Amostra	Indícios de Instabilidade Observáveis
A1	Separação de fases iniciou no segundo ciclo e se completou no terceiro
A2	Separação de Fases no primeiro ciclo
B1	Ausente
B2	Separação de fases leve no terceiro ciclo.
C1	Oxidação moderada após o terceiro ciclo
C2	Oxidação intensa após terceiro ciclo
D1	Ausente
D2	Ausente
E1	Cremação intensa após o 4º ciclo
E2	Separação de Fases no 3º Ciclo

Legenda: Ciclos de 24 horas a 50 ± 5 °C, e 24 horas a -5 ± 5 °C.

A avaliação do pH em comparação com os teste de estabilidade acelerada mostrou variações discretas de pH das amostras, o que é sugestivo de formação de metabólitos e/ou subprodutos da degradação da hidroquinona bem como dos constituintes da base, o que mostra que a estabilidade da formulação pode variar com as interferências de temperatura, porém as variações não foram significantes considerando um $p < 0,05$.

No teste de Shef Life, com todos os cremes armazenados em geladeira 10 ± 5 ° C, todas as amostras aparentemente apresentaram-se em conformidade. Durante a realização do trabalho



também não foram observadas mudanças organolépticas (aspecto, cor e odor), o que corrobora com os resultados de [1], ao trabalhar com a verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona.

Este resultado, consolida que o ponto crítico de controle do acondicionamento de formulações contendo hidroquinona é a temperatura e a hermeticidade do creme, visto que quando o creme se expõe ao ar o mesmo é passível de oxidação e quando o mesmo se expõe ao calor ocorre modificações drásticas na base bem como um escurecimento oxidativo acelerado, o que traz uma boa contribuição visto que o clima local da cidade de Teresina-PI é bem característico por elevadas temperaturas e mais cuidados ainda devem ser tomados no acondicionamento dessas formulações, onde recomenda-se sempre a geladeira visto que a temperatura ambiente é muito elevada.

4. Conclusão

Desta forma constata-se que existem inconformidades nas hidroquinonas comercializadas na cidade de Teresina-PI, bem como também a particularidade desses cremes não poderem ser armazenados em temperatura ambiente ou ficar por muito tempo sem um fechamento hermético visto que a instabilidade de formulação pode comprometer a saúde dos pacientes, com concentração/diluição das mesmas através da quebra da estabilidade da base , bem como as possíveis agressões à pele pela possível formação de compostos tóxicos derivados de processos de oxidação da base.

5. Referências

1. Kato FP, Souza MS, Gomes AJPS. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. Rev Ciênc Farm Básica Apl. 2010;31(2):199-203.
2. Monteiro E. O melasma: abordagem tópica. RBM Especial Cosmiatria 2. Moreira JR, editora. 2012;69.
3. Draelos ZD. Cosmecêuticos. 2nd ed. São Paulo: Elsevier; Cap. 15, p. 125-126.
4. Vanzin SB, Camargo CP. Entendendo cosmecêuticos: diagnóstico e tratamentos. 2nd ed. São Paulo: Santos; 2011.
5. Monteiro E. Cosmecêuticos – atualização. RBM Out. Dermatol Cosmiatria. 2014;71:14-24.
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Poder Executivo, Brasília (DF). 2004;52p.



7. Brasil. Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília (DF). 2007.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC 67/07. Regulamento Técnico das Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF). 2007.
9. Bonfilio R, Emerick GL, Júnior AN, Salgado HRN. Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade. *Rev Baiana Saúde Públ.* 2010;34(3):653-64.
10. Almeida MLC, Nascimento Filho AP. Análise das cápsulas manipuladas segundo a RDC 67/2007 da ANVISA/MS para a garantia da qualidade. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2011;91(3):119-25.
11. Souza AG, Lopes MI. Avaliação da qualidade de produtos fármacos. *Blucher Chem Proc.* 2015;3(1).
12. Moraes IP, Canuto RFC. A importância da estabilidade em produtos cosméticos. [Dissertação]. Universidade Estadual de Goiás, Curso de Farmácia, Anápolis (GO). 2011;53f.
13. Silva JA, Lima IPB. Avaliação da influência do etanol e propilenoglicol como solvente sobre as características químicas e físico-químicas de uma formulação de creme de hidroquinona. *Infarma.* 2005;16(13-14).
14. Isaac VLB, Cefali LC, Chiari BG, Oliveira CCLG, Salgado HRN, Corrêa MA. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2008;29(1):81-96.
15. Santos E, Bender S. Avaliação de estabilidade em uma formulação clareadora. *Res Soc Dev.* 2022;11(15)
16. Frasson APZ, Canssi CM. Análise de qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí (RS). *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2008;29(2):197-201.

