

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FORMULAÇÕES CONTENDO HIDROQUINONA MANIPULADAS EM FARMÁCIAS DE MARINGÁ - PR

Lenon Rocha Manzotti

Discente do Curso de Farmácia da UNICESUMAR -
Centro Universitário de Maringá, PR. E-mail: lenon_
rm@hotmail.com.

Daniele Fernanda Felipe

Orientadora; Docente do curso de Farmácia da UNI-
CESUMAR - Centro Universitário de Maringá, PR.

RESUMO: A farmácia magistral é uma alternativa para pacientes que buscam tratamentos específicos e doses individualizadas. A hidroquinona é um despigmentante muito prescrito por dermatologistas, porém, é uma substância que se oxida facilmente. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi a realização do controle de qualidade em cremes contendo hidroquinona manipulados em dez farmácias de Maringá - PR, onde foram adquiridas uma amostra de cada estabelecimento. Essas amostras foram submetidas à análise sensorial, onde se avaliou cor, odor e aspecto, além do valor de pH e teor de hidroquinona (doseamento) por titulação de oxido-redução. De acordo com os resultados obtidos, verifica-se que todas as amostras fizeram uso de antioxidantes, sendo que a metade das amostras foi acondicionada em bisnagas de alumínio (recomendável), além de recomendar que as mesmas fossem mantidas sob refrigeração. Quanto ao doseamento, apenas 1 (10%) se manteve dentro da faixa recomendada, enquanto 8 (80%) das amostras encontraram valor acima do permitido e 1 (10%) apresentou resultado abaixo da faixa recomendada. Pode-se concluir que as farmácias magistrais estão tendo o cuidado em prevenir a oxidação, porém, os resultados obtidos com o doseamento são preocupantes, podendo levar a diminuição da eficácia ou toxicidade ao paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Farmácia Magistral; Hidroquinona; Controle de Qualidade; Oxidação.

EVALUATION OF THE QUALITY OF FORMULATIONS WITH HYDROQUINONE DISPENSED IN PHARMACIES IN MARINGÁ PR BRAZIL

ABSTRACT: Dispensing pharmacies are an alternative for patients that need specific treatments and individualized doses. Hydroquinone is prescribed by dermatologists although it oxidizes fast. Current research deals with quality control in creams with hydroquinone dispensed in ten pharmacies in Maringá PR Brazil. A sample was provided from each pharmacy. All samples had anti-oxidants and half of the samples were conditioned in aluminum tubes. This was recommended; recommendation also deals with their maintenance in a fridge. Only one (10%) had the recommended dosage whereas in eight samples (80%) the dose was above the permitted rate and one (10%) was below. Results show that dispensing pharmacies have enough care to avoid oxidization but evaluation of doses is not without concern and may decrease the efficiency or cause toxicity in the patient.

KEY WORDS: Dispensing Pharmacies; Hydroquinone; Quality Control; Oxidation.

INTRODUÇÃO

A Resolução RDC 67, de 8 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), define farmácia como sendo: “Estabelecimento de manipulação de fórmulas magistrais e oficinais, de comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, compreendendo o de dispensação e o de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica”.

A farmácia de manipulação se transformou em uma alternativa para pacientes que necessitam de tratamentos específicos, com doses individualizadas, e geralmente de menores preços, o que resulta em um crescente aumento da procura por medicamentos manipulados (KULKAMP, 2003).

No Brasil, o setor magistral vem passando por transformações e desafios para melhor atender às crescentes exigências de qualidade e rigorosas legislações vigentes a que as mesmas estão sujeitas, levando-as a passar por diversas mudanças, buscando melhorias de qualidade, segurança e eficácia durante a manipulação dos produtos. Nos últimos anos vem aumentando o número de farmácias magistrais, o que gera uma disputa comercial entre as farmácias, bem como o aparecimento de consumidores mais informados e exigentes, sendo a conquista da credibilidade fundamental para obter estabilidade e consolidação da farmácia magistral. Para conquista desta credibilidade a farmácia deve ter um crescimento baseado em serviços de qualidade, assim como seus produtos e capacitação técnica (FERREIRA, 2008).

O controle de qualidade é “um conjunto de operações (programação, coordenação e execução) com o objetivo de verificar a conformidade das matérias-primas, materiais de embalagem e do produto acabado, com as especificações estabelecidas”. E a farmácia deve dispor de um laboratório de controle de qualidade devidamente equipado e com os procedimentos estabelecidos e escritos para realizar, em amostras estatísticas das preparações do estoque mínimo de medicamentos, por produto, os itens: características organolépticas, pH, peso médio, friabilidade, dureza, desintegração, grau ou

teor alcoólico, densidade, volume, viscosidade, teor do princípio ativo, pureza microbiológica, quando aplicáveis, mantendo os registros dos resultados (BRASIL, 2007).

Os despigmentantes têm sido largamente prescritos pelos dermatologistas (OTTO et al., 2004). A hiperpigmentação da pele pode aparecer em várias situações, tais como: envelhecimento, gravidez, distúrbios endócrinos, tratamentos com hormônios sexuais e queimaduras de sol de diferentes graus, dentre outros (TAGLIARI et al., 2008). Dependendo da localidade, apresentação e intensidade, os distúrbios da hiperpigmentação, podem exercer efeitos estéticos negativos. A hidroquinona é muito prescrita por dermatologistas para reverter essas alterações estéticas (GARDONI et al., 2004).

A hidroquinona é um despigmentante de uso tópico. A despigmentação não é imediata, uma vez que a hidroquinona interfere principalmente na produção de melanina, através da inibição da atividade da tirosinase e, de forma um pouco mais lenta, causa modificações nas estruturas das membranas das organelas nos melanócitos, acelerando, assim, a degradação de melanossomas. Geralmente, após um mês de uso, aparece o efeito clareador da hidroquinona, sendo que o uso da mesma não pode passar de três meses. A despigmentação conseguida é reversível após interrupção do tratamento (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2006).

A concentração usual de hidroquinona nas formulações varia entre 2% a 10%, sendo que para a face é recomendado utilizar de 2% a 5%, já para o tronco e extremidades a concentração utilizada varia de 6% a 10% (TAGLIARI et al., 2008).

A hidroquinona é encontrada na forma de cristais finos e brancos, que devem ser armazenados em recipientes hermeticamente fechados, protegidos do ar, uma vez que a mesma sofre fácil oxidação se tornando escuros (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

O mecanismo de oxidação envolve três etapas: 1) iniciação (onde há a formação do 1º radical livre, formado devido à retirada de um átomo de hidrogênio, ocasionado pela instabilidade de moléculas orgânicas associadas a fatores catalisadores, como: íons metálicos, enzimas, meio alcalino, presença de calor ou luz dentre outros); 2) propagação (oxigênio ataca o radical livre,

formando o radical livre peróxido, que, por sua vez, ataca novas moléculas, formando-se hidroperóxidos e mais um radical livre; se nenhum antioxidante for adicionado e houver disponibilidade de oxigênio, esta etapa continuará, levando a degradação do produto); 3) terminação (peróxidos combinam-se formando moléculas estáveis, sendo que nesta etapa todo material foi degradado irreversivelmente, ocorrendo à decomposição total do produto, que é a principal consequência das reações oxidativas, pois gera produtos de degradação, que geralmente têm ação nula ou reduzida, ou que apresentam toxicidade) (LEONARDI; CHORILLI, 2008).

A oxidação da hidroquinona ocorre quando a mesma é exposta ao ar ou em soluções neutras, sendo que o processo se torna mais rápido em soluções alcalinas. Em soluções aquosas, apesar de não existir elétrons livres, a ionização da hidroquinona é alterado pelo pH da solução. Desta forma, a estabilidade da formulação é mantida através do pH da mesma, que deve apresentar valores entre 4 e 6 e pelo uso de agentes antioxidantes; com isso evita-se o escurecimento e perda da ação despigmentante (GARCÍA, 2004; TAGLIARI et al., 2008). Outro fator que predispõe a hidroquinona a oxidação é possuir o grupo químico fenol, que é um grupo susceptível a oxidação (LEONARDI; CHORILLI, 2008).

Os antioxidantes são compostos que previnem a oxidação, pois reagem com um ou mais compostos no medicamento para prevenir a progressão da reação em cadeia do processo oxidativo. Os agentes oxidantes geralmente fornecem elétrons e átomos de hidrogênio disponíveis, que são mais aceitos pelos radicais livres do que pelo fármaco que está sendo protegido. Diversos antioxidantes estão disponíveis, dentre os mais usados em preparações aquosas encontra-se sulfito de sódio (Na_2SO_3 , em elevados valores de pH), bissulfito de sódio (NaHSO_3 , em valores de pH intermediários), metabissulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, em baixos valores de pH), ácido hipofosfórico (H_3PO_2) e ácido ascórbico. Já em preparações oleosas podem ser usados alfa-tocoferol, butilidroxianisol e palmitato de ascorbila (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007).

Os agentes quelantes ou sequestrantes são compostos que eliminam traços de metais como cálcio e magnésio, provenientes do fármaco, solvente ou material

de condicionamento, tornando-os indisponíveis para o processo oxidativo. Portanto, atuam como agentes oxidantes auxiliares. Esses agentes quelantes podem ser exemplificados pelo edetato dissódico de cálcio e pelo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) (ALLEN Jr.; POPOVICH; ANSEL, 2007; FERREIRA, 2008).

Os antioxidantes utilizados devem ser estáveis e compatíveis com todos os componentes da formulação, efetivos em uma faixa de pH, solúveis na sua forma oxidada e os compostos que se formam após a reação de oxidação devem ser incolores e inodoros (MONTAGNER; FRASSON, 2007).

Estudos realizados por Wille (2002), citado por Montagner; Frasson (2007), relatam que as associações de antioxidantes bissulfito de sódio 0,1% e BHT 0,1%, bissulfito de sódio 0,1% e vitamina C 0,5%, bissulfito de sódio e vitamina E 0,5% são os sistemas mais efetivos em bases cosméticas contendo hidroquinona, armazenados em condições ambientes.

Os dermatologistas comumente prescrevem despigmentantes que podem ser veiculados em várias formas de apresentação como pomadas, emulsões (cremes e loções), géis, entre outras (OTTO et al., 2004).

Os cremes são formas farmacêuticas de uso externo, que normalmente são constituídas de bases emulsivas do tipo água em óleo ou óleo em água, onde uma fase está dispersa na outra, contendo substâncias ativas dissolvidas ou emulsionadas em uma das duas fases (FERREIRA, 2008).

Baseado neste contexto, o trabalho teve como objetivo realizar o controle de qualidade de cremes contendo hidroquinona a 2% manipulados em farmácias de Maringá – PR.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

As amostras de cremes de hidroquinona 2% foram obtidas em dez farmácias magistrais de Maringá – PR, escolhidas de forma aleatória; para pacientes fictícios, não sendo revelado que os produtos seriam utilizados para pesquisa, onde seria feito a avaliação da qualidade. Foi verificado no momento da entrega do produto se a fórmula estava descrita no rótulo; caso

contrário, a composição e concentração foram solicitadas ao atendente. Todas as análises foram desenvolvidas no laboratório de química do Centro Universitário Cesumar-PR.

Os cremes de hidroquinona foram analisados quanto às características sensoriais, através da visualização e olfato, onde foi observada qualquer mudança nos aspectos da coloração, odor e da consistência dos cremes. Para verificação do pH foi utilizado fita indicadora Merck (pH 0-14).

Para determinação do teor de princípio ativo (doseamento) foi utilizado o método adaptado da Farmacopeia Brasileira (1977) utilizado por Montagner e Frasson (2007) no qual o doseamento foi feito através de titulação volumétrica por óxido-redução. Foi pesado cerca de 3,125g de cada amostra, correspondente a 62,5 mg de hidroquinona, que foi dissolvido em 25 mL de água e 2,5 ml de ácido sulfúrico 0,1N adicionando-se cinco gotas de difenilamina SR. A titulação foi realizada com sulfato cérico 0,1N, até o desenvolvimento de coloração verde acinzentada, indicando o ponto final. Foi desenvolvido um controle positivo (padrão), sendo composto por base Cosmowax (não iônica) com incorporação de hidroquinona 2%, metabissulfito de sódio 0,4% e EDTA 0,4%. A titulação foi realizada em triplicata para uma melhor avaliação e validação do teste.

Cada mL de sulfato cérico 0,1N equivale a 5,506mg de hidroquinona (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1977). Após procura na literatura nacional, não foi encontrado o teor de hidroquinona em produtos acabados; com isso, adotou-se o teor estabelecido segundo a farmacopéia USP 25 (2002) citada por Frasson; Canssi (2008) onde a variação do teor de hidroquinona em cremes pode ser de 94 a 106%.

Quanto ao coeficiente de variação, considerado nos valores de teor de hidroquinona, não se admitiram valores superiores a 5%, segundo a Resolução – RE nº 899, de 29 de maio de 2003 (BRASIL, 2003).

Todas as análises de controle de qualidade foram realizadas com as amostras recém-manipuladas e sendo as amostras mantidas em condições determinadas pelas farmácias magistrais nas quais as amostras foram obtidas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para prevenção da oxidação devem-se proteger os produtos dos fatores que desencadeiam a oxidação (luz, calor, ar, contaminantes e o pH do meio). Diante disso, é importante fazer o uso de antioxidantes, além de conservar o creme sob refrigeração, visto que baixas temperaturas diminuem a velocidade de oxidação (MONTAGNER; FRASSON, 2007; SHIMABUKU et al., 2009).

A tabela 1 apresenta a base utilizada para produção do creme, bem como, o(s) antioxidante(s) utilizado(s).

Tabela 1. Antioxidante(s) utilizado(s) na formulação, base utilizada para preparação do creme.

Amostra	Base	Antioxidante(s)
A	Lanette® (aniônico)	Metabissulfito de sódio (0,5%)
B	Lanette® (aniônico)	Metabissulfito de sódio (0,6%)
C	Não iônico	Vitamina C (1,5%); vitamina E (0,5%); BHT (0,05%)
D	Lanette® (aniônico)	Metabissulfito de sódio (0,5%)
E	Lanette® (aniônico)	Vitamina C (1%); vitamina E (1%)
F	Não iônico	Metabissulfito de sódio (1%)
G	Lanette® (aniônico)	Metabissulfito de sódio (0,25%)
H	Lanette® (aniônico)	BHT (0,1%); Metabissulfito de sódio (0,1%)
I	Lanette® (aniônico)	Metabissulfito de sódio (0,5%)
J	Lanette® (aniônico)	Ditionito (0,5%)
Padrão	Cosmowax® (não-iônico)	Metabissulfito de sódio (0,4%); BHT (0,4%)

Ao realizarmos a análise da tabela 1, observa-se que todas as farmácias fizeram o uso de antioxidantes, como recomendado, porém, em diferentes tipos e concentrações, sendo que o metabissulfito de sódio

foi o antioxidante mais utilizado, estando presente em 7 (70%) das formulações analisadas, em concentrações que variam de 0,1% a 0,6%. Também é possível analisar que a maioria 8 (80%) das farmácias fizeram o uso de base Lanette® (base aniônica) na preparação do creme, enquanto 2 (20%) fizeram o uso de base não iônica. Um estudo feito por Wille (2002), citado por Montagner e Frasson (2007), considera que a base Lanette® é a melhor para a incorporação de hidroquinona, enquanto o sistema antioxidante mais efetivo foram as associações de metabissulfito de sódio (0,1%) com BHT (0,1%), vitamina E e com vitamina C (0,5%).

As bisnagas metálicas reduzem a oxidação da hidroquinona por diminuir a superfície de contato com o ar, segundo Wille (2002), citado por Montagner e Frasson (2007). Os medicamentos produzidos por farmácias de manipulação são feitos para a realização de curtos tratamentos, sendo que o prazo de validade deve garantir que a formulação se mantenha dentro dos limites aceitáveis (NICOLETTI; COSTA; COSME, 2009). A tabela 2 apresenta a embalagem de armazenamento utilizado pelas farmácias, local de conservação e o prazo de validade estabelecido por cada farmácia.

Tabela 2. Formas de embalagem, local de conservação e prazo de validade das amostras.

	Embalagem	Local de conservação	Prazo de validade
A	Bisnaga de alumínio	Sob refrigeração	90 dias
B	Bisnaga de alumínio	Sob refrigeração	90 dias
C	Bisnaga de plástico	Sob refrigeração	90 dias
D	Bisnaga de plástico	Sob refrigeração	90 dias
E	Bisnaga de alumínio	Sob refrigeração	90 dias
F	Bisnaga de plástico	Não especificado	90 dias
G	Bisnaga de alumínio	Não especificado	90 dias
H	Bisnaga de plástico	Não especificado	90 dias
I	Bisnaga de plástico	Não especificado	90 dias
J	Bisnaga de alumínio	Não especificado	90 dias

Observa-se na tabela 2 que 5 farmácias magistrais (50%) fizeram o acondicionamento do creme em bisnagas de alumínio, enquanto as outras 5 (50%)

armazenaram o creme em bisnagas plásticas, sendo semelhante ao resultado encontrado por Kato; Gome (2010), onde 40% das farmácias acondicionavam o creme em bisnagas metálicas, enquanto 60% acondicionavam o creme em bisnagas plásticas. Além disso, 5 (50%) das farmácias especificaram que a conservação deveria ser sob refrigeração, enquanto os outros 5 (50%) não especificaram. Shimabuku et al., (2009) observou que em 5% das amostras analisadas constava no rótulo a necessidade de conservar sob refrigeração. Todas as farmácias estabeleceram prazos de validade de 90 dias.

A hidroquinona se oxida formando primeiramente uma quinona que possui cor amarelada, que novamente sofre oxidação formando hidroquinona, que é uma forma instável. Com isso se polimeriza dando origem a produtos de coloração escurecida, deixando o creme com aspecto desagradável (SHIMABUKU et al., 2009). A degradação oxidativa se manifesta, principalmente por modificações da coloração e odor do produto (MONTAGNER; FRASSON, 2007). Nesse sentido, a tabela 3 apresenta os dados obtidos pela análise sensorial (coloração, consistência e odor); o valor de pH e o teor de hidroquinona (doseamento) feito nas amostras recém-manipuladas.

Pode-se observar na tabela 3 que todos os cremes apresentam coloração branca, verificando que não houve escurecimento do creme, um indicio de que a oxidação, caso presente, está ocorrendo de maneira lenta. Isso pode ser explicado, devido ao fato de todas as amostras possuírem antioxidantes (Tabela 1). Quanto à consistência dos cremes observou-se que variaram de alta, média a baixa. Verifica-se que 7 (70%) das amostras apresentaram pH dentro da faixa ideal para cremes contendo hidroquinona (4 a 6) citada por Tagliari et al. (2008). Observou-se que 3 (30%) das amostras apresentaram pH abaixo do recomendado. Esse resultado difere do encontrado por Kato; Gomes (2010), onde todas as amostras analisadas apresentaram pH acima do recomendado.

Quanto ao doseamento (Tabela 3), verificou-se que apenas 1 (10%) farmácia apresenta-se dentro do limite estabelecidos pela Farmacopeia USP 2002, sendo que 1 (10%) apresenta-se abaixo do limite estabelecido e 8 (80%) das farmácias apresentam-se acima do valor

estabelecido. Isso pode sugerir pesagem inadequada dos reagentes, principalmente nas amostras “C”, “E” cujos teores ultrapassam 100% o teor recomendado e “I” teor acima de 70% do teor. Partes desses resultados divergem dos encontrados por Frasson; Canssi (2008), que, ao realizar a análise logo após a manipulação, a maioria das amostras obtiveram teores abaixo da faixa recomendada, sendo que apenas uma das amostras apresentou resultado dentro da faixa recomenda.

manipulação. Sabe-se que quando o valor do teor do ativo encontra-se fora do limite estabelecido, pode resultar na perda da eficácia da formulação ou apresentar toxicidade ao paciente.

Tabela 3. Análise sensorial e valor de pH e teor de princípio ativo das amostras recém-manipuladas.

Amostra	Coloração	Consistência	Odor	pH	Teor de princípio ativo (%)
A	Branco	Alta	Característico da base	5	110,63
B	Branco	Média	Característico da base	4	117,7
C	Branco	Baixa	Característico da base	3	208,98
D	Branco	Alta	Presença de essência	5	102,06
E	Branco	Alta	Característico da base	3	336,6
F	Branco	Média	Característico da base	5	123,38
G	Branco	Média	Característico da base	5	115,16
H	Branco	Alta	Presença de essência	5	113,82
I	Branco	Baixa	Presença de essência	3	177,57
J	Branco	Baixa	Característico da base	4	85,5
Padrão	Branco	Alta	Característico da base	4	97,20

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos, pode-se concluir que as farmácias magistrais estão tendo o cuidado em prevenir a oxidação da hidroquinona, visto que várias farmácias acondicionaram o creme de hidroquinona 2% em bisnagas de alumínio, recomendaram a conservação do creme sob refrigeração, mantiveram o pH ideal para formulações contendo hidroquinona e todas fizeram o uso de antioxidantes. No entanto, o resultado obtido com doseamento é preocupante, visto que 80% das farmácias apresentaram teores de hidroquinona acima da faixa recomendada. Sugere-se que esses erros podem ter sido por falta de atenção durante a pesagem do princípio ativo. Além disso, uma das amostras teve resultado abaixo do recomendado. E como a análise foi feita com a amostra recém- manipulada, pode-se sugerir que houve perda física do princípio ativo ou erro na pesagem, durante a

REFERÊNCIAS

- ALLEN JR., L.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- BATISTUZZO, J. A. O.; ITAYA, M.; ETO, Y. **Formulário médico-farmacêutico**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 899, de 29 de maio de 2003. Dispõe o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 02 jun. 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. RDC nº 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 09 out. 2007.

- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 3. ed. São Paulo: Organização Andrei, 1977. p. 523-524.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. v. 2, p. 1038-1039.
- FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. São Paulo: Pharmabooks, 2008. v. 1, 3.
- FRASSON, A. P. Z.; CANSSI, C.M. Análise da qualidade de cremes com hidroquinona 2% manipulados no município de Ijuí/RS. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 2, p. 197-201, nov. 2008.
- GARCIA, P. L. **Desenvolvimento de metodologias analíticas para determinação de hidroquinona em cosméticos e medicamentos**. 2004. 100f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- GARDONI, B. L. K.; SATO, M. E. O.; PONTAROLO, R.; NORONHA, L.; REICHERT, A.; SERAFINI, S. Z. Avaliação clínica e morfológica da ação da hidroquinona e do ácido fítico como agentes despigmentantes. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, Buenos Aires, v. 23, n. 3, p. 297-303, jan., 2004.
- KATO, F. P.; GOMES, A. J. P. S. Verificação do prazo de validade de cremes contendo hidroquinona preparados magistralmente: evidências do processo de oxidação. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada**, v. 3, n. 2, p. 199-203, jun. 2010.
- KÜLKAMP, I. C. **Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de antihipertensivos. Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica**. 2003. 230f. Dissertação (Pós-graduação) – Universidade federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2003.
- LEONARDI, G. R.; CHORILLI, M. **Dermofarmácia: bases dermoestéticas, microemulsões e lipossomas**. São Paulo: Rx Editora, 2008.
- MONTAGNER, D.; FRASSON, A. P. Z.. Avaliação da estabilidade de cremes contendo hidroquinona a 2% após longo período de armazenamento por meio de características físicas. **Revista Rx**, São Paulo, n. 1, p. 35-38, jan./fev. 2007.
- NICOLLETTI, M. A.; COSTA, E. P.; COSME, K. Z. Alteração de coloração de formulações contendo hidroquinona em presença de estabilizantes, como parâmetro indicativo de instabilidade em emulsões. **Revista Saúde**, v. 3, n. 1, 2009.
- OTTO, T.; ZAGUE, V.; MACEDO, E. I.; LEONARDI, G. R. Avaliação dos despigmentantes prescritos na região de Piracicaba – São Paulo. **Infarma**, Brasília, v. 16, n. 3-4, p. 69-71. 2004.
- SHIMABUKU, P. S.; ZILOTTI, L. M. A.; CUNHA, A. R. C. C.; RIGATO, L. A. B.; ZOCOLER, M. A. Avaliação da qualidade de cremes dermatológicos manipulados na cidade de Marília, SP. **Collquium Vitae**, v. 1, n. 1, p. 30-37, 2009.
- TAGLIARI, M. P.; STULZER, H. K.; KELMANN, R. G.; KUMINEK, G.; SILVA, M. A. S.. Estabilidade térmica e compatibilidade da hidroquinona. **Cosmet & Toilet**, São Paulo, v. 20, p. 50-53, 2008.

Recebido em: 28 de novembro de 2012

Aceito em: 16 de junho de 2013