

Avaliação de estabilidade em uma formulação clareadora

Stability evaluation in a bleaching formulation

Evaluación de la estabilidad de una formulación blanqueadora

Recebido: 24/10/2022 | Revisado: 31/10/2022 | Aceitado: 03/11/2022 | Publicado: 10/11/2022

Emanuelli dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4607-5871>
Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Brasil
E-mail: emanuells7@hotmail.com

Suzana Bender

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-1952>
Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Brasil
E-mail: suzanabender@hotmail.com

Resumo

Introdução: A avaliação da estabilidade dos produtos antes de comercializá-los é de grande importância. Os cosméticos que apresentam problemas na estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica estão em descumprindo os requisitos básicos qualidade e podem trazer riscos à saúde do consumidor. **Objetivo:** Avaliar a estabilidade de uma formulação clareadora desenvolvida e manipulada em uma farmácia de Cascavel – PR em função do tempo. **Metodologia:** Avaliação da formação por meio dos estudos de estabilidade preliminar e de estabilidade acelerada, a partir dos testes de centrifugação, estresse térmico, ciclo gelo/degelo. Durante os testes foram avaliadas as características organolépticas e físico-químicas. Os testes foram realizados segundo metodologia proposta pela Anvisa. **Resultados:** A formulação permaneceu inalterada após a centrifugação. No teste de estresse térmico modificações foram observadas na viscosidade a partir dos 40°C e alterações na cor e odor após 50°C. No ciclo gelo/degelo as características organolépticas se alteraram a partir do tempo 7 e foram mais evidentes no tempo 21. O valor de pH sofreu alteração em todos os ensaios realizados. **Conclusão:** Levando em consideração as análises de estabilidade realizadas, pode-se observar que a formulação clareadora não possui estabilidade. Dessa forma, sugere-se que ao associar os componentes estudados na formulação magistral, essa deve ser mantida numa temperatura que não ultrapasse os 40° C e, que a farmácia coloque uma etiqueta de alerta de manter o produto ao abrigo longe do calor para evitar possíveis alterações na mesma, e que mais estudos devem ser realizados a fim de determinar a validade da formulação.

Palavras-chave: Fórmula magistral; Instabilidade; Ativos ácidos.

Abstract

Introduction: Assessing the stability of products before marketing them is of great importance. Cosmetics that present problems in organoleptic, physicochemical and microbiological stability are failing to comply with basic quality requirements and can pose risks to consumer health. **Objective:** To evaluate the stability of a whitening formulation developed and manipulated in a pharmacy in Cascavel - PR as a function of time. **Methodology:** Evaluation of the formation through preliminary stability and accelerated stability studies, based on centrifugation tests, thermal stress, ice/thaw cycle. During the tests the organoleptic and physicochemical characteristics were evaluated. The tests were carried out according to the methodology proposed by Anvisa. **Results:** The formulation remained unchanged after centrifugation. In the thermal stress test, changes were observed in viscosity from 40°C and changes in color and odor after 50°C. In the ice/thaw cycle, the organoleptic characteristics changed from time 7 onwards and were more evident at time 21. The pH value changed in all tests performed. **Conclusion:** Taking into account the stability analyzes carried out, it can be observed that the whitening formulation does not have stability. C and that the pharmacy put a warning label to keep the product sheltered away from heat to avoid possible changes in it, and that further studies should be carried out in order to determine the validity of the formulation.

Keywords: Pharmacotechnics; Stability; Skin depigmentation.

Resumen

Introducción: Evaluar la estabilidad de los productos antes de comercializarlos es de gran importancia. Los cosméticos que presentan problemas de estabilidad organoléptica, físicoquímica y microbiológica están incumpliendo los requisitos básicos de calidad y pueden suponer riesgos para la salud del consumidor. **Objetivo:** Evaluar la estabilidad de una formulación blanqueadora desarrollada y manipulada en una farmacia de Cascavel - PR en función del tiempo. **Metodología:** Evaluación de la formación mediante estudios preliminares de estabilidad y estabilidad acelerada, basados en pruebas de centrifugación, estrés térmico, ciclo hielo/deshielo. Durante las pruebas se evaluaron

las características organolépticas y fisicoquímicas. Las pruebas fueron realizadas según la metodología propuesta por la Anvisa. *Resultados*: La formulación permaneció sin cambios después de la centrifugación. En el ensayo de estrés térmico se observaron cambios de viscosidad a partir de los 40°C y cambios de color y olor a partir de los 50°C. En el ciclo hielo/deshielo, las características organolépticas cambiaron a partir del tiempo 7 y fueron más evidentes en el tiempo 21. El valor de pH cambió en todas las pruebas realizadas. *Conclusión*: Teniendo en cuenta los análisis de estabilidad realizados, se puede observar que la formulación blanqueadora no tiene estabilidad C y que la farmacia colocó una etiqueta de advertencia para mantener el producto resguardado del calor para evitar posibles cambios en el mismo, y que se deben realizar más estudios para determinar la validez de la formulación.

Palabras clave: Farmacotecnia; Estabilidad; Despigmentación de la piel.

1. Introdução

A avaliação da estabilidade dos produtos antes de comercializá-los é de extrema importância para a saúde e segurança. Os produtos que apresentam problemas na estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica não só estão descumprindo com os requisitos técnicos de qualidade, como também podem trazer riscos à saúde do consumidor (Brasil, 2004).

Um cosmético estável relaciona-se ao comportamento do produto em um determinado espaço de tempo, do início até o final de sua utilização, analisando sua capacidade de manter as mesmas propriedades e características que tinha desde o início da fabricação (Maia, 2002).

Todos os constituintes em uma formulação são capazes de sofrer alterações em sua estabilidade. Estas alterações podem ser decorrentes de alguns fatores que podem ser extrínsecos como o tempo, temperatura, luz e oxigênio, umidade, material e acondicionamento, microrganismos e vibração, ou podem ser intrínsecos, como variações no aspecto físico da formulação, pH, reações de óxido-redução, hidrólise, incompatibilidades entre ingredientes da formulação e material de acondicionamento (Brasil, 2004).

Sendo assim, devem ser realizados estudos de estabilidade sempre que possível nas farmácias de manipulação. Os estudos mais comuns para avaliação da estabilidade de um produto são: Estudo de Estabilidade Preliminar, Estudo de Estabilidade Acelerada e o Teste de Prateleira. No primeiro estudo, as amostras são submetidas ao estresse térmico e ao ciclo gelo/degelo (Boarolli & Bender, 2019).

No Estudo de Estabilidade acelerada, a amostra é submetida a condições de umidade e temperatura controladas, por um período de tempo determinado, com a finalidade de estimar o prazo de validade do produto. E o Teste de Prateleira a amostra é acondicionada em embalagem adequada e é avaliado o seu comportamento em temperatura ambiente (Isaac et al., 2008).

Algumas formulações clareadoras são sujeitas a instabilidades. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar a estabilidade de uma formulação clareadora desenvolvida e manipulada em uma farmácia de Cascavel – PR em função do tempo.

2. Metodologia

2.1 Formulação

Foi adquirida em uma farmácia de manipulação da cidade de Cascavel-PR a fórmula clareadora com os seguintes componentes e concentrações, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Descrição da fórmula clareadora.

| INCI NAME | Concentração (%) | Finalidade |
|---|------------------|------------------------|
| Ascorbyl Methylsilanol Pectinate | 5 | Ativo clareador |
| Alpha-Arbutin | 2 | Ativo clareador |
| DL-Mandelic Acid | 2 | Ativo clareador |
| Propylene Glycol | 5 | Umectante |
| Cetearyl alcohol and polysorbate 60 | 8 | Cera auto-emulsionante |
| Macadamia Ternifolia Nut Oil | 3 | Hidratante |
| Cyclopentasiloxane | 4 | Emoliente |
| Octyl Stearate | 4 | Emoliente |
| Disodium EDTA | 0,2 | Agente quelante |
| Glycerin | 2 | Emoliente |
| Methylisothiazolinone (and) Phenoxyethanol | 0,5 | Conservante |
| <i>Cetearyl alcohol and polysorbate 60</i> | 2 | Cera auto-emulsionante |
| Cyclopentasiloxane (and) Dimethicone Crosspolymer | 2 | Emoliente |
| Aqua | qsp | Veículo |

Fonte: Autores (2022).

A base utilizada foi produzida com a cera Polawax® (*Cetearyl alcohol and polysorbate 60*) formando uma emulsão de caráter não-iônico, o que garantiu estabilidade à formulação na presença de grande quantidade de ácidos (Batistuzzo, 2004). Como ativos foram utilizados o Ascorbosilane C (*Ascorbyl Methylsilanol Pectinate*), o Alfa Arbutin e o Ácido mandélico (*DL-Mandelic Acid*).

Ascorbosilane C é um ativo que possui os benefícios da vitamina C para a síntese do colágeno. Ele está associado à uma molécula de pectina que confere maior estabilidade para a formulação. Ainda não há relatos de incompatibilidades dessa forma de vitamina C com outros ativos, ela é estável em qualquer base cosmética e o seu pH pode variar de 3,5 a 4,0 (Batistuzzo, 2004; Anfarmag, 2014). De outro lado, o Alfa Arbutin é quimicamente chamado de alfa-glicosídeo de hidroquinona e atua bloqueando a biossíntese epidermal da melanina através da inibição da oxidação enzimática da tirosina a DOPA, seu pH de estabilidade varia entre 3,5 e 6,5 (Infinitypharma, 2021). O ácido mandélico (*Mandelic Acid*) é compatível com géis e emulsões não-iônicas e seu valor de pH de estabilidade varia entre 3,58 e 4,0 (Anfarmag, 2014). A formulação desenvolvida foi avaliada quanto à sua estabilidade utilizando os testes descritos abaixo.

2.2 Avaliação de estabilidade

A avaliação da estabilidade foi realizada segundo o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (Brasil, 2004). As análises organolépticas e físico-químicas seguiram as metodologias propostas no Guia de Controle de qualidade de produtos cosméticos (Brasil, 2008). Além disso, foram realizados testes preliminares como a centrifugação e o estresse térmico (Brasil, 2004; Isaac et al., 2008). As análises foram realizadas em triplicata com uma repetição.

2.2.1 Centrifugação

Para realização do teste de centrifugação, foram pesados em torno de 5g da fórmula clareadora em tubos cônicos do tipo falcon. A fórmula foi submetida a centrifugação a 3.000 rpm, durante 30 minutos. O procedimento foi realizado a temperatura ambiente ($25,0 \pm 2,0$ °C) e após centrifugação, foi realizada a avaliação visual das amostras, afim de verificar se houve instabilidade física. Sendo possível observar instabilidades como separação de fases, precipitação, formação de sedimento compacto (*caking*) ou coalescência (Brasil, 2004).

2.2.2 Estresse térmico

Para execução do estresse térmico, foi pesado cerca de 10 g da formulação em tubos de ensaio. Após, as amostras foram levadas ao banho maria e submetidas a condições extremas de temperatura, que variaram entre 10 a 60°C, em intervalos de 10°C mantidos por 30 minutos em cada temperatura. O pH e as características organolépticas como cor, aspecto e odor foram avaliadas no decorrer do ensaio quando as amostras voltaram a temperatura ambiente ($25,0 \pm 2,0$ °C) (Isaac et al., 2008). O teste avaliou a presença de instabilidade no produto, a fim de determinar a necessidade ou não de modificações na composição da formulação (Isaac et al., 2008).

2.2.3 Estabilidade acelerada

O Teste de Estabilidade Acelerada consistiu em submeter o produto a condições extremas de temperatura com o propósito de acelerar possíveis interações entre os componentes da formulação que possam gerar alterações na formulação. Nele as amostras foram avaliadas pelo ciclo gelo/degelo por 21 dias. Foi mantida uma formulação na temperatura ambiente com a finalidade de comparar com a amostra teste. A formulação foi analisada no dia do preparo, sendo este considerado o tempo zero (T0), após sete dias (T7), após quatorze dias (T14) e após vinte e um dias (T21).

2.2.3.1 Ciclo gelo/degelo

Aproximadamente 20g da formulação foi pesada e acondicionada em pote de vidro neutro, transparente, de boca larga com uma tampa que garantiu boa vedação. Um terço do pote ficou vazio, permitindo assim um espaço (*head space*) para possíveis trocas gasosas (Brasil, 2004). Nesse período, foram avaliadas as características organolépticas (cor, aspecto, odor) e físico-químicas (pH). Os resultados obtidos foram comparados às amostras mantidas em temperatura ambiente.

2.2.4 Características organolépticas

Aspecto

Alterações nas características macroscópicas das amostras foram observadas visualmente e comparadas com as amostras mantidas em temperatura ambiente (padrão) a fim de verificar se houve alterações como: precipitação, turvação ou separação de fases. As amostras foram classificadas em: normal, sem alteração; ligeiramente separado, ligeiramente precipitado ou ligeiramente turvo; separado, precipitado ou turvo (Brasil, 2004).

Cor

A verificação da cor foi realizada através de métodos visuais comparando a cor da formulação teste com a amostra padrão mantida na temperatura ambiente (padrão), sobre condições de luz branca natural. As amostras foram classificadas em: normal, sem alteração; ligeiramente modificada; modificada; imensamente modificada (Brasil, 2004).

Odor

A amostra padrão e as amostras testes tiveram seus odores comparados diretamente pelo olfato. As amostras foram classificadas em: normal, sem alteração; ligeiramente modificada; modificada; imensamente modificada (Brasil, 2004).

2.2.5 Avaliação das características físico-químicas

Determinação do potencial hidrogeniônico – pH

O valor de pH foi identificado a partir do pHmetro, inserindo o eletrodo diretamente na amostra

2.3 Análise estatística

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o Teste T para análise dos pH no ensaio do estresse térmico. O teste de Triagem o pH das amostras mantidas na temperatura ambiente e no ciclo gelo/degelo foram avaliados pela análise de variância ANOVA e os resultados foram considerados significativos quando a probabilidade foi inferior a 5%. Estes dados também foram avaliados pelo teste de Tukey, com nível de significância $p \leq 0,05$. O teste T e ANOVA foram calculados utilizando o Excel® e no teste Tukey utilizou-se o software PS4 (*PAleontological STATistics*).

3. Resultados e Discussão

3.1 Centrifugação

A centrifugação provoca estresse na amostra, precipitando possíveis instabilidades e mostrando a necessidade de alteração na sua composição (Brasil, 2008). A cor e o odor não se alteraram durante a realização do ensaio, diferente do aspecto.

Foi observado que tanto no ensaio como na repetição as amostras ficaram com o aspecto mais fluído, porém após o repouso voltaram a viscosidade inicial. Este comportamento pode ser explicado devido ao fato do creme Polawax® ser fluido não-newtoniano, isto é, sua viscosidade não é constante e sofre modificações por diversos fatores, entre eles a força de empuxo aplicada no processo de centrifugação (Netz & Ortega, 2014).

Em um estudo utilizando a cera Polawax® como base os autores não observaram separação de fases, precipitação, formação de sedimento compacto (*caking*) ou coalescência durante a centrifugação, demonstrando a estabilidade dessa base mesmo quando acrescida de diferentes ativos (Ramos et al., 2021).

Os resultados encontrados na análise de pH durante o teste de centrifugação estão apresentados na Tabela 2. Destaca-se que a análise se deu por meio da média das triplicatas com uma repetição.

Tabela 2 - Análise estatística da avaliação do pH da formulação após centrifugação.

| Amostrat | Antes | Depois |
|---------------|--------|--------|
| Média | 2,44 b | 2,83 a |
| Desvio padrão | 0,00 | 0,06 |

Diferenças significativas ($P < 0,05$) entre as amostras no início e fim da análise (letras minúsculas na mesma linha). Fonte: Autores (2022).

Conforme observado na Tabela 2 houve uma variação estatística significativa nos valores de pH das amostras. A explicação para essa variação pode estar relacionada à maior interação entre os componentes da formulação (Ferreira, 2002). Uma vez que cada componente presente na formulação pode afetar a estabilidade de outro, assim como o material de acondicionamento (embalagem), as condições de armazenamento e o transporte do produto (Brasil, 2004).

3.2 Estresse Térmico

As amostras foram submetidas a variações significativas de temperatura e os resultados são representados na Tabela 3.

Tabela 3 - Resultado da avaliação da estabilidade da formulação a diferentes temperaturas no estresse térmico.

| Avaliação | Amostra | Temperatura | | | | | | |
|-----------|----------------|------------------|------|------|------|------|------|------|
| | | Temperatura (°C) | 10°C | 20°C | 30°C | 40°C | 50°C | 60°C |
| Aspecto | Viscoso | | N | N | N | LM | M | IM |
| Cor | Branco | | N | N | N | N | LM | LM |
| Odor | Característico | | N | N | N | N | M | M |

Legenda: N – Normal, sem alteração; LM – ligeiramente modificado; M – modificado; IM – imensamente modificado. Fonte: Autores (2022).

Foi possível observar (Tabela 3), modificações na viscosidade a partir dos 40°C e ligeira perda do brilho da base, possivelmente pela desidratação do creme. Maior alteração na viscosidade foi observada na temperatura de 60°C.

Barzotto et.al. (2009) observaram a instabilidade do Polawax® com relação a temperatura, pois com a elevação da temperatura diminui a coesão entre as moléculas dos ativos da fórmula, aumentando a capacidade de movimentação destas e como consequência diminui a viscosidade do creme (Netz & Ortega, 2014). Fato este que explica o que aconteceu com o creme em estudo.

A partir de 50°C iniciaram-se as modificações de cor e odor, sendo que o produto perdeu a cor (transparente) e o odor tornou-se mais “ácido”. Este fato pode ser explicado, pois dos componentes ativos presentes na formulação o Ascorbósilane C apresentou baixa estabilidade frente à oxidação e essa teve como principal consequência modificações da cor e do odor (Allen Jr et al., 2007; Aquino, 2013). Ainda com relação ao Ascorbósilane®, segundo o fabricante, o mesmo deve ser incorporado ao final do processo de fabricação, a uma temperatura inferior a 40°C para que mantenha sua estabilidade (Polytechno, 2005). A coloração se tornou transparente devido a fusão do creme Polawax®, pois segundo a ficha técnica da cera Polawax®, o mesmo se funde nas temperaturas entre 50 a 54°C (Engenharia das Essências, 2022).

Os resultados da análise de pH na análise do estresse térmico estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4 – Resultado da avaliação do pH da formulação a diferentes temperaturas durante o estresse térmico.

| Amostra | ---- | 10°C | 20°C | 30°C | 40°C | 50°C | 60°C |
|---------------|--------|--------|-------|-------------------|--------|--------|-------|
| Média | 2,53 C | 2,88 A | 2,97A | 2,97 ^a | 2,69 B | 2,66 B | 2,52C |
| Desvio padrão | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

Diferenças significativas (P<0,05) entre as amostras (letras maiúsculas diferentes na mesma linha). Fonte: Autores (2022).

Conforme demonstrado na Tabela 4 houve variação dos valores de pH em relação as diferentes temperaturas sendo que na temperatura de 10°C o pH aumentou ligeiramente e na temperatura de 60°C diminui, entretanto não houve diferença significativa no valor do pH no início e término da análise. O fato de o pH ter aumentado pode ser explicado devido a maior dissolução dos componentes da formulação na base. A partir dos 40° C aumentou a atividade dos íons hidrogênio e deslocou o equilíbrio químico da formulação, tornando-a mais ácida, porém o valor de pH só foi estatisticamente diferente na temperatura de 60 °C (Previdello et al., 2006).

3.3 Ciclo gelo/degelo

Durante o ciclo gelo/degelo foram analisadas as características organolépticas da formulação e verificado o pH. Os resultados das características organolépticas são apresentados na Tabela 5 e a análise do pH na Tabela 6.

Tabela 5 - Resultados das características organolépticas do creme clareador no ciclo gelo/degelo em função do tempo.

| FORMULAÇÃO | | Ciclo gelo/degelo | | | |
|------------|----------------|-------------------|----|-----|-----|
| | Tempo (dias) | T0 | T7 | T14 | T21 |
| Aspecto | Fluído | N | LM | M | M |
| Cor | Branco | N | N | LM | LM |
| Odor | Característico | N | M | M | IM |

Legenda: N – Normal, sem alteração; LM – ligeiramente modificado; M – modificado; IM – imensamente modificado. Gelo/degelo: 24 horas a 45° ± 2°C e 24 horas a 5° ± 2°C durante 21 dias. Fonte: Autores (2022).

As características organolépticas alteraram a partir do sétimo dia (T7), no qual apresentou diminuição da viscosidade e odor levemente ácido. No decimo quarto dia (T14) houve ligeira modificação da coloração e separação de fases e no vigésimo primeiro dia (T21) as alterações foram mais evidentes. A viscosidade de um creme pode ser alterada pela quantidade

de lipídios da formulação, pela proporção entre fase aquosa e oleosa, pela concentração de tensoativos e da cera auto-emulsionante e pela variação de pH (Milan et al., 2007; Siqueira; 2017). Dessa forma a viscosidade diminui e houve separação de fases provavelmente pela variação do pH durante os ciclos de gelo/degelo. Já a cor e o odor mudaram em decorrência do explicado anteriormente para o estresse térmico.

Tabela 6 – Análise estatística da avaliação do pH da formulação no ciclo gelo/degelo em função do tempo, repetição.

| Amostra | T1 | T7 | T14 | T21 |
|---------------|--------|--------|-------|-------|
| Média* | 2,53 b | 3,50 a | 3,25a | 3,74a |
| Desvio padrão | 0,00 | 0,35 | 0,53 | 0,13 |

Diferenças significativas ($P < 0,05$) entre as amostras (letras minúsculas diferentes na mesma linha). Fonte: Autores (2022).

Houve diferença significativa entre os valores de pH iniciais e finais, entretanto não houve diferença significativa das amostras no restante do tempo de análise. Como demonstrado anteriormente no teste de estresse térmico, a temperatura está ligada diretamente com a cinética dos íons dos componentes da formulação, sendo assim ao aquecermos há maior quantidade de íons livres e consecutivamente aumento da acidez (Cunha et al., 2009).

A determinação do pH da formulação, sob o ponto de vista cosmético, é de grande importância, visto que a utilização de produtos tópicos inadequados (pH abaixo de 3,0 ou acima de 8,0) compromete o equilíbrio da pele. O pH ideal para uma formulação se baseia no pH de estabilidade dos componentes na formulação e na segurança de aplicação (Mauboussin, 2016; Rebello, 2019; Oliveira et al., 2019).

Quanto aos ativos, foi possível observar que a atividade e estabilidade do Ascorbosilane® C estava relacionada com seu pH, que devia estar entre 3,5 - 6,5 (Polytechno, 2005). Além disso, o Alfa Arbutin apresentou um valor de pH de estabilidade entre 3,5 e 6,5 (Infinitypharma, 2021) sendo facilmente solúvel em água e incorporado na formulação cosmética em temperatura menor que 70°C (Purifarma, 2022). Já o ácido mandélico (*Mandelic Acid*), apresentou um pH de estabilidade que variou entre 3,58 e 4,0 (Anfarmag, 2014).

4. Conclusão

Levando em consideração as análises de estabilidades realizadas, pode-se observar que a formulação clareadora não possui estabilidade, uma vez que as características organolépticas e físico-químicas não foram preservadas nas temperaturas extremas, quando comparadas com a amostra mantida em temperatura ambiente.

Com o estudo foi possível observar a importância dos testes de estabilidades em formulações manipuladas como forma de avaliar as incompatibilidades entre os componentes da formulação e também a temperatura de armazenamento. Dessa forma, sugere-se que ao associar os componentes estudados na formulação magistral, essa deva ser mantida numa temperatura que não ultrapasse os 40 °C e, que a farmácia coloque uma etiqueta de alerta de manter o produto ao abrigo do calor para evitar possíveis alterações na mesma. Mais estudos devem ser realizados a fim de determinar o prazo de validade da formulação.

Referências

- Allen Jr, L. V., Popovich, N. G., & Ansel, H. C. (2013). *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9*. Artmed Editora.
- Anfarmag. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (2014). *Manual de Estabilidade: pH de ativos de uso tópico*.
- Brasil. (2004). *Guia de Estabilidade e Produtos Cosméticos*. Brasília, DF. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>
- Brasil. (2008). *Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos*. Uma Abordagem sobre os Ensaios Físicos e Químicos. Brasília, DF. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>

- Aquino, J. S., Carmello, L. S., Felipe, D. F., & dos Santos, R. A. M. (2013). Estudo da Estabilidade de Géis Contendo Vitamina C, Manipulados em Farmácias da Cidade de Maringá-PR. *Saúde e Pesquisa*, 6(3).
- Barzotto, I. L., Oliveira, S. M. M., Tavares, B., & Dallabrida, S. (2009). Estabilidade de emulsões frente a diferentes técnicas de homogeneização e resfriamento. *Visão Acadêmica*, 10(2).
- Batistuzzo, J. A. (2002). *Formulário Medico-Farmacêutico*. (4a ed.), Pharmabooks.
- Boarolli, J. T., & Bender, S. (2019). Avaliação da estabilidade e concentração do xampu de cetoconazol manipulado em função do tempo comparado a um xampu comercial. *FAG Journal of Health*, 1(1), 189-202.
- Cunha, A. R., Silva, R. S., & Chorilli, M. (2009). Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de formulações de xampu anticaxpa acrescidas ou não de extratos aquosos de hipérico, funcho e gengibre. *Revista Brasileira de Farmácia*, 90(3), 190-195.
- Engenharia das Essências (2022). *Polawax*. Ficha Técnica. <https://engenhariadasessencias.com.br/loja/materias-primas/137-polawax-nf-contratipo.html>
- Ferreira, A. D. O. (2000). Guia prático da farmácia magistral. In: *Guia prático da Farmácia Magistral* (pp. 320-320).
- Isaac, V. L. B., Cefali, L. C., Chiari, B. G., Oliveira, C. C. L. G., Salgado, H. R. N., & Correa, M. A. (2008). Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. *Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada*, 29(1).
- Infinitypharma. (2021). *Alfa arbutin – aespigmentante*. <https://infinitypharma.com.br/wp-content/uploads/2022/01/Alfa-arbutin.pdf>.
- Oliveira, D. D. J., Souza, M. R. V., Diógenes Júnior, F. M., Sousa, J. D. P. S., Neto, B. M., & Meirelles, L. M. A. (2019). Controle de qualidade de cremes à base de hidroquinona adquiridos em farmácias magistrais: uma análise comparativa. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, 29(1), 01-13.
- Mauboussin, M. (2016). *Aulton delineamento de formas farmacêuticas*. Elsevier Brasil.
- Milan, A. L. K., Milão, D., Souto, A. A., & Corte, T. W. F. (2007). Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43, 649-657.
- Maia, A. M. (2002). *Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de formulações cosméticas contendo ácido ascórbico*. (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
- Netz, P. A., & Ortega, G. G. (2014). *Fundamentos de físico-química: uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas*. Artmed Editora.
- Previdello, B. A. F., Carvalho, F. R. D., Tessaro, A. L., Souza, V. R. D., & Hioka, N. (2006). The pKa of acid-base indicators and the influence of colloidal systems. *Química Nova*, 29, 600-606. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000300032>
- Polytechno. (2005). *Ficha técnica*. http://www.laboratorionutramedic.com.br/site/public_images/produto/37feaf4e7ffe93d70fe38c4ff814e7e0.pdf
- Purifarma. (2022). *Alpha arbutin*. Ficha técnica. <http://www.purifarma.com.br/Arquivos/Produto/Alpha%20Arbutin.pdf>.
- Ramos, L. C., de Lima, T. L. C., & De Souza, G. O. (2021). Desenvolvimento e controle de qualidade de formulação Anti-Age com óleo de Vitis sp. *Research, Society and Development*, 10(14), e08101421904-e08101421904. <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/21904>.
- Rebello, T. (2019). *Guia de produtos cosméticos*. Editora Senac São Paulo.
- Siqueira, J. C. D. (2017). *Avaliação da estabilidade de uma emulsão cosmética cold cream contendo diferentes tipos de ceras*. (Bachelor's thesis). Univates. <https://www.univates.br/bdu/items/5041ef85-14be-4495-8749-f631c4a2f145>