

AVALIAÇÃO FÍSICO- QUÍMICA E DA ESTABILIDADE PRELIMINAR DE CREME-BASE NÃO IÔNICO CONTENDO ÁCIDO KÓJICO

**PHYSICOCHEMICAL EVALUATION AND PRELIMINARY STABILITY OF NON-
IONIC CREAM-BASE CONTAINING KOJIC ACID**

Ciências da Saúde • 30/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/793233026](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/793233026)

Cristieli Borgo¹

Camila Nogueira Pacentchuk²

RESUMO

O melasma é uma alteração adquirida da pigmentação da pele tratada com diferentes agentes despigmentantes, entre eles o ácido kójico. Este estudo teve como objetivo avaliar as características físico-químicas, a estabilidade preliminar e a espalhabilidade de formulações de creme-base não iônico contendo diferentes concentrações de ácido kójico. O estudo experimental foi realizado no Laboratório de Farmácia do Centro Universitário Campo Real. O ativo foi incorporado ao creme-base nas concentrações nominais de 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5% e 3,0%. Após sete dias, as formulações de 2,0%, 2,5% e 3,0% apresentaram escurecimento mais evidente, enquanto 1,0% e 1,5% foram selecionadas para avaliação em temperatura ambiente, geladeira e estufa. Nessas formulações, o pH permaneceu aproximadamente entre 4,0 e 5,0, sem separação de fases, precipitados ou grumos após centrifugação. A espalhabilidade foi avaliada de forma exploratória, sem repetição, e a amostra de 1,5% atingiu 4,0 cm aos 15 minutos. A avaliação foi predominantemente visual, com pH estimado por fita indicadora, sem doseamento do ativo e sem controle documentado, não permitindo confirmar estabilidade química nem superioridade entre as formulações. Concluiu-se que 1,0% e 1,5% não apresentaram sinais visíveis de instabilidade física nas condições avaliadas e devem ser investigadas em estudos posteriores mais controlados.

Palavras-chave: Ácido kójico; Estabilidade preliminar; Espalhabilidade; Formulações tópicas; Melasma.

ABSTRACT

Melasma is an acquired skin pigmentation disorder treated with different depigmenting agents, including kojic acid. This study aimed to evaluate the physicochemical characteristics, preliminary stability, and spreadability of nonionic cream-base formulations

containing different concentrations of kojic acid. The experimental study was carried out at the Pharmacy Laboratory of Centro Universitário Campo Real. Kojic acid was incorporated into the cream base at nominal concentrations of 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, and 3.0%. After seven days, the 2.0%, 2.5%, and 3.0% formulations showed more evident darkening, whereas 1.0% and 1.5% were selected for evaluation at room temperature, under refrigeration, and in a laboratory oven. In these formulations, pH remained approximately between 4.0 and 5.0, with no phase separation, precipitates, or lumps after centrifugation. Spreadability was assessed exploratorily without replication, and the 1.5% sample reached 4.0 cm at 15 minutes. The evaluation was predominantly visual, with pH estimated using indicator strips, without active-ingredient quantification or a documented control formulation; therefore, chemical stability and superiority between formulations could not be confirmed. It was concluded that the 1.0% and 1.5% formulations showed no visible signs of physical instability under the evaluated conditions and should be investigated in further, more controlled studies.

Keywords: Kojic acid; Melasma; Preliminary stability; Spreadability; Topical formulations.

1. INTRODUÇÃO

O melasma é uma alteração adquirida da pigmentação da pele, caracterizada pelo aparecimento de manchas escuras, geralmente simétricas e localizadas principalmente em regiões expostas ao sol, como a face. Sua origem envolve diferentes fatores, entre eles predisposição genética, exposição à radiação ultravioleta e alterações hormonais (Espósito et al., 2022; Liu; Chen; Xia, 2023). Também podem estar envolvidos processos inflamatórios e estresse

oxidativo, mostrando que o desenvolvimento do melasma não ocorre por uma única causa (Espósito et al., 2022; Liu; Chen; Xia, 2023).

Por se apresentar principalmente em áreas visíveis, essa condição pode interferir na qualidade de vida e na autoestima das pessoas afetadas. O tratamento também pode ser difícil, principalmente devido ao caráter crônico e à possibilidade de recorrência das manchas. Entre as opções disponíveis estão os tratamentos tópicos, sistêmicos e alguns procedimentos dermatológicos (Ogbechie-Godec; Elbuluk, 2017; Jo; Chae; Ryu, 2024). Os medicamentos de uso tópico incluem substâncias capazes de reduzir a produção de melanina, como o ácido kójico (Ogbechie-Godec; Elbuluk, 2017).

O ácido kójico é uma substância produzida naturalmente por alguns fungos, principalmente dos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium*. Sua ação despigmentante está relacionada principalmente à inibição da tirosinase, enzima que participa do processo de formação da melanina (Saeedi; Eslamifar; Khezri, 2019). Por essa característica, o ácido kójico é utilizado em produtos destinados ao clareamento de áreas hiperpigmentadas e vem sendo estudado em diferentes formulações de uso tópico (Saeedi; Eslamifar; Khezri, 2019).

Apesar de sua utilização tópica, o ácido kójico apresenta limitações relacionadas à estabilidade. A molécula é sensível à luz e ao calor e pode sofrer processos oxidativos capazes de alterar a coloração das formulações (Zilles et al., 2022; Elbekbashy et al., 2026). Khadivi et al. (2024) demonstraram que temperatura e exposição à luz influenciam a retenção do ativo durante o armazenamento e que alterações visuais não correspondem necessariamente à mesma intensidade de degradação química. Tazesh et al. (2022) também

demonstraram suscetibilidade do ácido kójico ao estresse oxidativo, reforçando a necessidade de avaliar alterações físicas em conjunto com métodos analíticos sempre que possível.

A avaliação preliminar de formulações semissólidas pode envolver a observação de aspecto, cor e odor, além do acompanhamento de parâmetros físico-químicos, como o pH (ANVISA, 2004). O teste de centrifugação pode ser empregado como ensaio de estresse para identificar sinais iniciais de instabilidade, como separação de fases, precipitação ou formação de grumos (ANVISA, 2004).

Outra característica relevante em formulações semissólidas é a espalhabilidade, que permite observar como o produto se distribui quando submetido a uma força sobre uma superfície. Métodos com placas de vidro e peso conhecido são utilizados para essa avaliação, embora os resultados dependam da quantidade de amostra, da carga aplicada e do tempo de leitura, exigindo padronização das condições do ensaio (Deuschle et al., 2015; Al-Barghouthy et al., 2025).

Diante da sensibilidade do ácido kójico às condições de preparo e armazenamento, este estudo avaliou formulações tópicas obtidas pela incorporação do ativo em creme-base não iônico pronto para uso, em diferentes concentrações nominais. Foram consideradas as características organolépticas, o pH, a estabilidade física preliminar por centrifugação e armazenamento em diferentes temperaturas e a espalhabilidade. A proposta foi descrever o comportamento físico das formulações e selecionar concentrações para avaliações posteriores mais controladas, incluindo doseamento do ativo.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar as características físico-químicas, a estabilidade preliminar e a espalhabilidade de formulações de creme-base não iônico contendo diferentes concentrações de ácido kójico.

2.2. Objetivos Específicos

- Preparar formulações de ácido kójico em creme-base não iônico nas concentrações nominais de 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5% e 3,0%;
- Avaliar as características organolépticas e o pH das formulações;
- Verificar a estabilidade física por meio do teste de centrifugação;
- Avaliar a estabilidade preliminar das formulações de 1,0% e 1,5% armazenadas em temperatura ambiente, geladeira e estufa;
- Avaliar a espalhabilidade das formulações contendo 1,0% e 1,5% de ácido kójico.

3. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo experimental foi realizado no Laboratório de Farmácia do Centro Universitário Campo Real, em 2026. O preparo inicial das formulações ocorreu em 17 de junho e a primeira avaliação visual foi realizada após sete dias, em 24 de junho. O acompanhamento prosseguiu por aproximadamente dois meses. Foram utilizados ácido kójico, creme-base não iônico pronto para uso, propilenoglicol,

água purificada, balança laboratorial, chapa aquecedora, centrífuga da marca Spinlab, fitas indicadoras universais de pH, placas de vidro e papel milimetrado. Os registros disponíveis não continham, de forma completa, o fabricante e lote do creme-base, o fornecedor, pureza e lote do ácido kójico, os modelos da balança, chapa aquecedora e estufa nem a especificação do fabricante das fitas de pH; por isso, essas informações não foram reconstruídas retrospectivamente.

3.1. Preparo das Formulações

O ácido kójico foi incorporado a um creme-base não iônico pronto para uso. Foram preparadas formulações com concentrações nominais de 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5% e 3,0%. Para cada preparação, o ácido kójico foi pesado de acordo com o cálculo utilizado no laboratório e solubilizado em 1 mL de propilenoglicol e 1 mL de água purificada. A mistura foi aquecida entre 40 °C e 50 °C em chapa aquecedora e homogeneizada manualmente até a dissolução do ativo. Os registros consolidados não permitiram recuperar com segurança a massa individual de ácido kójico nem a massa final de cada preparação; assim, as porcentagens são apresentadas como concentrações nominais, sem reconstrução retrospectiva da forma de expressão do percentual.

Em seguida, a solução contendo o ácido kójico foi incorporada lentamente em 8 g de creme-base não iônico, utilizando a técnica de diluição geométrica até a obtenção de mistura visualmente uniforme. Após a avaliação inicial, as concentrações de 1,0% e 1,5% foram selecionadas para continuidade dos testes e preparadas em triplicata. Essas amostras foram distribuídas nas condições de temperatura ambiente de 25 ± 3 °C, geladeira de 5 ± 2 °C e estufa de

40 ± 2 °C. A condição específica de armazenamento das cinco formulações durante os sete dias anteriores à seleção não foi recuperada dos registros consolidados.

As amostras de 1,0% e 1,5% preparadas em triplicata foram utilizadas nas avaliações de pH, centrifugação e acompanhamento da estabilidade, com resultados concordantes entre as repetições. O teste de espalhabilidade foi realizado separadamente em uma nova amostra de cada concentração e não foi repetido em triplicata.

3.2. Avaliação das Características e do Ph

As formulações selecionadas foram avaliadas quanto à cor, odor, aspecto e homogeneidade. O pH foi acompanhado por meio de fitas indicadoras universais. Para a leitura, a coloração apresentada pela fita após o contato com a formulação foi comparada com a escala visual do produto e registrada como faixa aproximada. As leituras foram realizadas nas amostras em triplicata e apresentaram resultados concordantes entre as repetições. A fita utilizada apresentava faixa nominal de pH 0-14, conforme o registro fotográfico; entretanto, o fabricante e a resolução nominal não foram recuperados nos registros. Por esse motivo, o método foi tratado como uma estimativa visual, incapaz de detectar pequenas variações de pH.

3.3. Teste de Centrifugação

O teste de centrifugação foi realizado com as formulações selecionadas em centrífuga Spinlab, a 3.000 rpm durante 30 minutos. Após o procedimento, as amostras foram observadas quanto à presença de separação de fases, precipitação ou formação

de grumos. O ensaio foi utilizado como teste preliminar de estresse físico para identificar sinais de instabilidade (ANVISA, 2004).

3.4. Avaliação da Estabilidade Preliminar

As formulações de 1,0% e 1,5% foram mantidas em temperatura ambiente, geladeira e estufa nas condições descritas anteriormente. Durante aproximadamente dois meses de acompanhamento, foram observadas possíveis mudanças na cor, odor, aspecto, homogeneidade e pH. A primeira avaliação documentada ocorreu sete dias após o preparo; as demais datas intermediárias não foram recuperadas de forma completa. As características das embalagens e o grau de exposição à luz em cada condição também não foram registrados sistematicamente, de modo que esses fatores não foram tratados como variáveis controladas.

3.5. Teste de Espalhabilidade

O teste de espalhabilidade foi realizado com amostras das formulações de 1,0% e 1,5% de ácido kójico. Para cada avaliação, foram utilizados 0,5 g da formulação, colocados sobre uma placa de vidro posicionada sobre papel milimetrado.

Sobre a amostra foi colocada uma segunda placa de vidro, com peso de 400 g. O espalhamento foi observado imediatamente após a colocação da placa e após 5, 10 e 15 minutos. O diâmetro registrado correspondeu à medida observada diretamente na escala do papel milimetrado, considerando que 10 quadrados correspondiam a 1 cm.

O método com placas paralelas e peso conhecido permite uma avaliação simples da espalhabilidade de formulações semissólidas, porém é sensível à quantidade de amostra, à carga aplicada e ao

tempo de leitura, razão pela qual esses parâmetros foram mantidos constantes durante o ensaio (Deuschle et al., 2015; Al-Barghouthy et al., 2025).

Foi utilizada uma amostra preparada especificamente para cada concentração, sem repetição do ensaio. Por esse motivo, os resultados foram apresentados individualmente, sem cálculo de média, desvio-padrão ou comparação estatística entre as formulações.

Para o cálculo da área aproximada de espalhamento, considerou-se formato circular, utilizando a expressão $A = \pi r^2$, em que A corresponde à área de espalhamento e r ao raio obtido a partir do diâmetro medido.

3.6. Critérios de Interpretação e Limitações do Protocolo

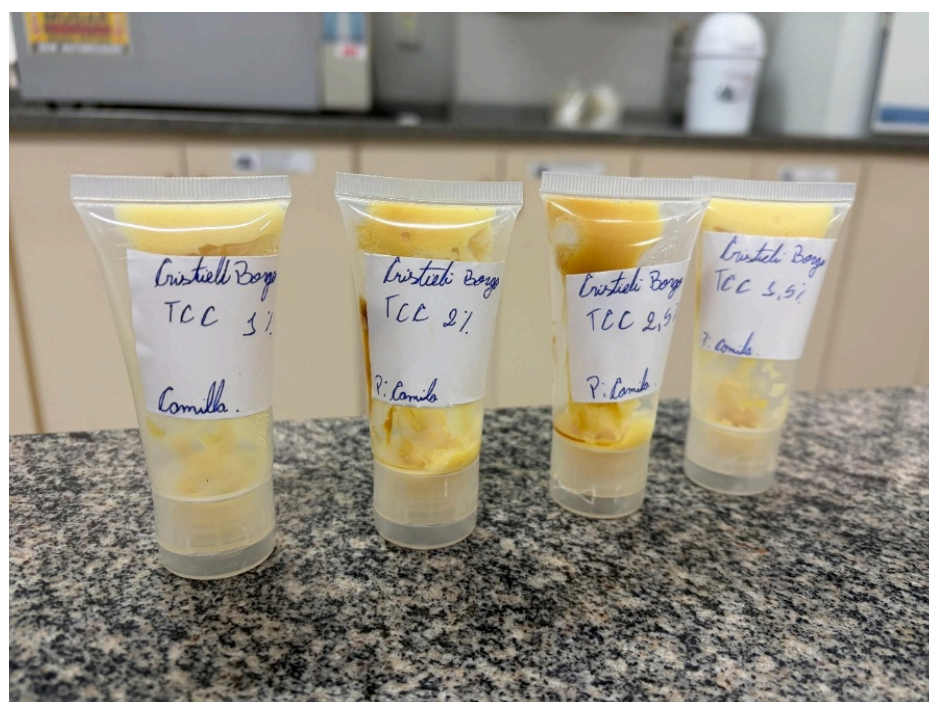
Para a interpretação descritiva, considerou-se ausência de sinais visíveis de instabilidade física quando não havia separação de fases, precipitação ou formação de grumos, com manutenção da homogeneidade e do odor e sem mudança de pH detectável pelo método empregado. Não foi documentada a preparação de uma formulação-controle contendo creme-base, propilenoglicol e água sem ácido kójico; portanto, não foi possível separar o efeito do ativo dos efeitos da base, dos solventes e do processo de preparo. A ausência de doseamento também impede confirmar a estabilidade química do ácido kójico.

4. RESULTADOS

4.1. Avaliação Visual das Formulações

Inicialmente, foram avaliadas as formulações contendo ácido kójico nas concentrações nominais de 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5% e 3,0%. Após sete dias, as formulações de 2,0%, 2,5% e 3,0% apresentaram escurecimento mais evidente que as de 1,0% e 1,5%. A condição específica de armazenamento nesse intervalo inicial não foi recuperada nos registros e não foi utilizada escala instrumental de cor; assim, o resultado é apresentado como observação visual qualitativa. Com base nessa triagem, as concentrações de 1,0% e 1,5% foram selecionadas para continuidade dos testes. O registro fotográfico disponível documenta quatro amostras dessa etapa (Figura 1).

Figura 1. Registro fotográfico parcial das formulações de ácido kójico após a avaliação inicial. A imagem original contém quatro das cinco amostras avaliadas.



Fonte: Acervo da autora (2026).

4.2. Estabilidade e Características das Formulações

Durante o acompanhamento, as formulações de 1,0% e 1,5% apresentaram comportamento semelhante nas diferentes condições de armazenamento. As amostras mantidas em temperatura ambiente apresentaram coloração creme, as armazenadas em geladeira permaneceram mais brancas e as mantidas em estufa ficaram levemente amareladas, conforme ilustrado na Figura 2.

Entre as duas concentrações, observou-se discreta diferença de tonalidade, sem diferenças nos demais parâmetros avaliados. As amostras permaneceram homogêneas, com odor sem alteração perceptível e sem separação de fases ou formação de grumos.

O pH foi estimado aproximadamente entre 4,0 e 5,0 nas condições avaliadas, conforme a leitura por fita indicadora apresentada na Figura 3A. Após a centrifugação a 3.000 rpm durante 30 minutos, não foram observados precipitados, grumos ou separação de fases (Figura 3B). Os resultados das duas concentrações e das diferentes condições de armazenamento estão sintetizados na Tabela 1.

Tabela 1. Aparência e características observadas durante o estudo de estabilidade preliminar das formulações de ácido kójico

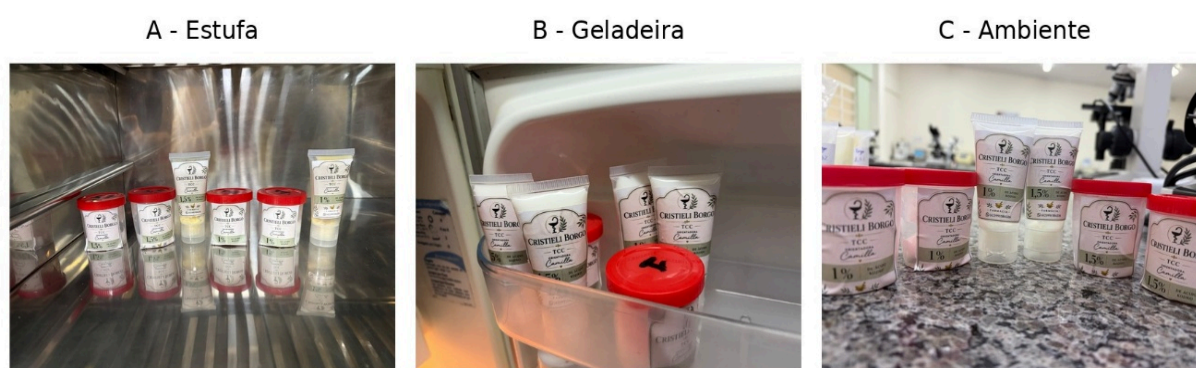
Conc.	Condição	Cor	Aspecto visual	Odor	pH
1,0%	Ambiente	Creme	Homogêneo	Normal	4,0-5
1,0%	Geladeira	Branca	Homogêneo	Normal	4,0-5

⚠ Esta tabela possui muitas colunas e foi cortada para impressão. Para visualizá-la completa, acesse o artigo original em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/avaliacao-fisico-quimica-e-da-estabilidade-preliminar-de-creme-base-nao-ionico-contendo-acido-kojico?noblockage>

Nota: as avaliações de pH, centrifugação e estabilidade foram realizadas em triplicata e apresentaram resultados concordantes entre as repetições. Conc. = concentração.

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

Figura 2. Amostras das formulações de ácido kójico mantidas em diferentes condições de armazenamento: (A) estufa, (B) geladeira e (C) temperatura ambiente.



Fonte: Acervo da autora (2026).

Figura 3. (A) Avaliação do pH com fita indicadora; (B) aspecto das amostras após centrifugação.

A - Avaliação do pH



B - Após centrifugação



Fonte: Acervo da autora (2026).

4.3. Teste de Espalhabilidade

No teste de espalhabilidade, realizado sem repetição, foram observadas variações nos diâmetros ao longo do tempo. Na formulação de 1,0%, os valores registrados foram 3,0 cm imediatamente, 3,2 cm aos 5 minutos e 3,1 cm aos 10 e 15 minutos. Na formulação de 1,5%, foram observados 2,9 cm imediatamente, 3,2 cm aos 5 e 10 minutos e 4,0 cm aos 15 minutos.

Os diâmetros medidos e as áreas circulares aproximadas correspondentes estão apresentados na Tabela 2, e as imagens do ensaio podem ser observadas na Figura 4. Como cada concentração foi avaliada em uma única amostra, os dados têm caráter descritivo e não permitem afirmar diferença de desempenho entre as formulações. As fotografias têm caráter ilustrativo; as medidas foram obtidas diretamente na escala do papel milimetrado, e não pelo tamanho aparente das imagens.

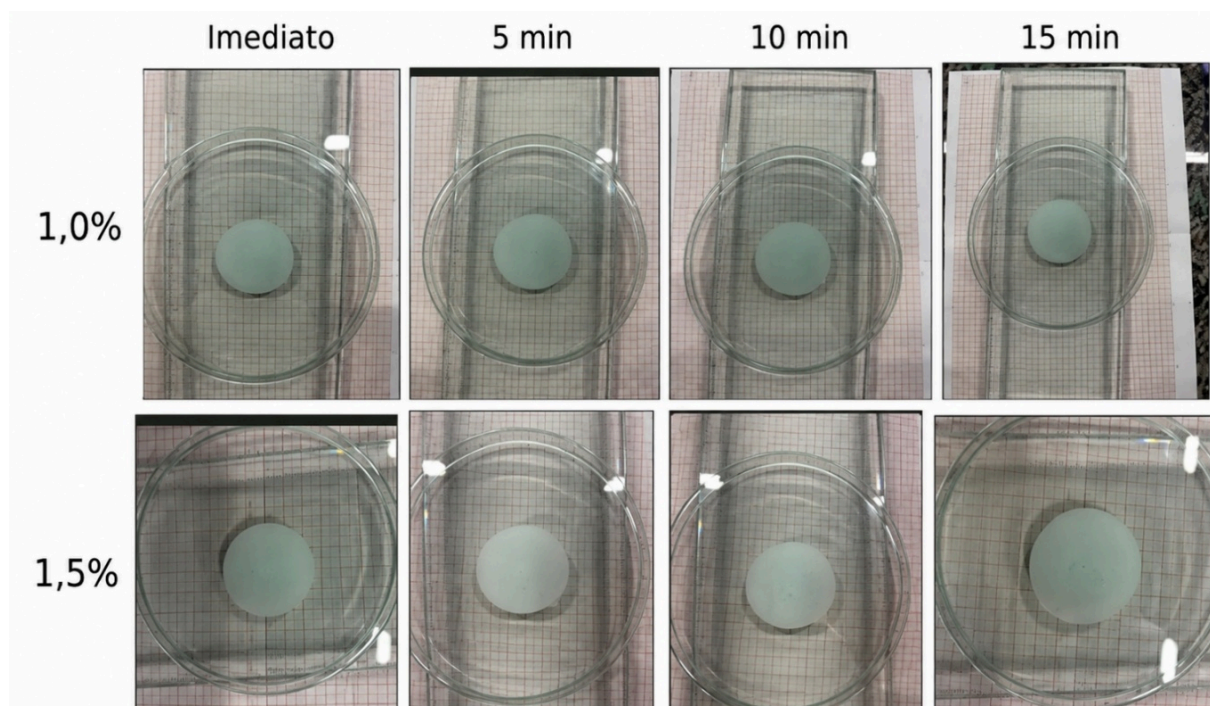
Tabela 2. Resultados do teste de espalhabilidade

Concentração	Tempo	Diâmetro (cm)	Área aproximada (cm ²)
--------------	-------	---------------	------------------------------------

1,0%	Imediato	3,0	7,07
1,0%	5 min	3,2	8,04
1,0%	10 min	3,1	7,55
1,0%	15 min	3,1	7,55
1,5%	Imediato	2,9	6,61
1,5%	5 min	3,2	8,04
1,5%	10 min	3,2	8,04
1,5%	15 min	4,0	12,57

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

Figura 4. Espalhabilidade das formulações de 1,0% e 1,5% de ácido kójico nos diferentes tempos de avaliação.



Fonte: Acervo da autora (2026).

5. DISCUSSÃO

Os resultados da avaliação inicial mostraram maior escurecimento visual nas formulações nominais de 2,0%, 2,5% e 3,0%, enquanto 1,0% e 1,5% foram selecionadas para continuidade dos testes. O ácido kójico apresenta baixa estabilidade e pode sofrer oxidação com alteração de coloração, o que torna esse achado compatível com uma característica conhecida do ativo (Zilles et al., 2022; Elbekbashy et al., 2026). Entretanto, como não houve doseamento do ácido kójico nem formulação-controle documentada, o escurecimento não pode ser atribuído exclusivamente à concentração do ativo ou interpretado como medida direta de degradação química.

Nas condições de armazenamento avaliadas, as amostras mantidas em geladeira permaneceram visualmente mais brancas, enquanto as mantidas em estufa apresentaram coloração levemente amarelada. Khadivi et al. (2024) demonstraram que temperatura e exposição à luz podem influenciar a conservação do ácido kójico, com maior retenção do ativo em condições refrigeradas, e destacaram a importância de proteção contra a luz. No presente estudo, as características das embalagens e o grau de exposição luminosa não foram registrados de forma sistemática, o que impede isolar o efeito da temperatura sobre as diferenças de cor observadas.

O próprio processo de preparo também deve ser considerado na interpretação das alterações visuais. A solubilização do ácido kójico foi realizada com aquecimento entre 40 °C e 50 °C. Como o ativo apresenta sensibilidade ao calor e à oxidação, esse procedimento pode representar um fator adicional a ser controlado em estudos posteriores (Zilles et al., 2022; Elbekbashy et al., 2026). Tazesh et al. (2022) demonstraram suscetibilidade do ácido kójico ao estresse oxidativo, reforçando a necessidade de controlar condições de

processamento e de complementar a observação visual com métodos analíticos.

A mudança de cor, isoladamente, não permite confirmar degradação química. Khadivi et al. (2024) observaram que a redução da descoloração não necessariamente acompanha redução proporcional da degradação e utilizaram quantificação por cromatografia para avaliar o teor remanescente do ativo. Assim, as alterações identificadas neste estudo devem ser interpretadas como mudanças físicas e visuais, e não como evidência conclusiva de perda de ácido kójico.

Em relação ao pH, as leituras permaneceram aproximadamente entre 4,0 e 5,0. Essa faixa se encontra dentro do intervalo ácido descrito para a superfície cutânea saudável, que pode variar conforme a região anatômica e outros fatores individuais (Mijaljica et al., 2025). Contudo, a fita indicadora universal utilizada fornece apenas uma estimativa visual. Portanto, o acompanhamento indica que não foram detectadas alterações de pH com a sensibilidade do método empregado, sem permitir descartar variações menores nem estabelecer estabilidade química do ativo.

No teste de centrifugação, não foram observados separação de fases, precipitação ou formação de grumos nas formulações de 1,0% e 1,5%. Esse resultado indica ausência de sinais visíveis de instabilidade física durante o ensaio de estresse, de acordo com o propósito preliminar da centrifugação descrito no guia da ANVISA (2004). Ainda assim, a ausência de uma formulação-controle impede comparar o comportamento da base e dos solventes sem o ácido kójico, limitando a atribuição dos achados exclusivamente ao ativo.

No ensaio de espalhabilidade, os diâmetros da formulação de 1,0% permaneceram entre 3,0 e 3,2 cm, enquanto a amostra de 1,5% atingiu 4,0 cm aos 15 minutos (Tabela 2). Como o teste foi realizado em uma única amostra de cada concentração e a leitura foi feita diretamente no papel milimetrado, pequenas diferenças devem ser interpretadas com cautela. Métodos de placas paralelas são influenciados pela quantidade aplicada, carga e tempo de medição, e a falta de padronização pode dificultar comparações entre estudos (Deuschle et al., 2015; Al-Barghouthy et al., 2025). Por isso, o maior diâmetro observado aos 15 minutos na amostra de 1,5% é apenas um achado exploratório e precisa ser confirmado por ensaios replicados.

Algumas limitações metodológicas devem ser consideradas de forma conjunta: as concentrações foram registradas como nominais porque as massas individuais do ativo e a massa final de cada preparação não foram recuperadas; não foi documentada formulação-controle sem ácido kójico; o pH foi estimado por fita indicadora; o teor do ativo não foi quantificado; a espalhabilidade foi avaliada sem repetição; as condições de embalagem e exposição à luz não foram controladas documentalmente; e o acompanhamento teve duração aproximada de dois meses, sem recuperação completa de todos os pontos intermediários de coleta. Apesar dessas limitações, o estudo fornece uma caracterização inicial do comportamento físico de formulações de ácido kójico em creme-base não iônico e permite selecionar as concentrações de 1,0% e 1,5% para etapas posteriores com maior controle experimental.

6. CONCLUSÃO

A avaliação das diferentes concentrações nominais de ácido kójico permitiu observar maior escurecimento nas formulações de 2,0%,

2,5% e 3,0% após a etapa inicial, enquanto as formulações de 1,0% e 1,5% foram selecionadas para continuidade do acompanhamento. Nas condições avaliadas, essas duas formulações permaneceram homogêneas e não apresentaram separação de fases, precipitação ou formação de grumos, caracterizando ausência de sinais visíveis de instabilidade física pelos critérios adotados no estudo.

O pH permaneceu aproximadamente entre 4,0 e 5,0, sem variações detectáveis pela sensibilidade da fita indicadora utilizada. No teste de espalhabilidade, realizado sem repetição, a amostra de 1,5% apresentou maior diâmetro ao final do ensaio, mas esse resultado deve ser considerado exploratório e necessita de confirmação em avaliações em triplicata.

Os achados devem ser interpretados considerando a ausência de doseamento do ácido kójico, de formulação-controle documentada, de registro completo das massas finais e das condições de embalagem e exposição à luz. Dessa forma, o estudo caracteriza o comportamento físico preliminar das formulações, mas não confirma a estabilidade química do ativo. Estudos posteriores devem registrar integralmente a composição e a massa final, incluir controle sem ácido kójico, padronizar embalagem e exposição luminosa, realizar doseamento quantitativo, repetir a espalhabilidade e ampliar o período e os pontos de avaliação da estabilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p. Série Qualidade em Cosméticos, v. 1. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf>. Acesso em: 16 ago. 2026.

AL-BARGHOUTHY, E. Y. *et al.* Comparative evaluation of spreadability measurement methods for topical semisolid formulations: a scoping review. **Gels**, v. 11, art. 1006, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/gels11121006>. Acesso em: 16 ago. 2026.

DEUSCHLE, V. C. K. N. *et al.* Physical chemistry evaluation of stability, spreadability, in vitro antioxidant, and photo-protective capacities of topical formulations containing Calendula officinalis L. leaf extract. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 63-75, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000100007>. Acesso em: 16 ago. 2026.

ELBEKBASHY, M. A. *et al.* Kojic acid as a natural hypopigmenting agent: biological activities, delivery challenges, and nanotechnology-based strategies. **Pharmaceutics**, v. 18, n. 8, art. 933, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18080933>. Acesso em: 29 ago. 2026.

ESPÓSITO, A. C. C. *et al.* Update on melasma: part I: pathogenesis. **Dermatology and Therapy**, v. 12, p. 1967-1988, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00779-x>. Acesso em: 16 ago. 2026.

JO, J. Y.; CHAE, S. J.; RYU, H. J. Update on melasma treatments. **Annals of Dermatology**, v. 36, n. 3, p. 125-134, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.5021/ad.23.133>. Acesso em: 16 ago. 2026.

KHADIVI, Y. *et al.* The effect of emulgel preparation on the stability of kojic acid in the topical anti-hyperpigmentation products. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 23, n. 6, p. 2145-2155, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.16254>. Acesso em: 16 ago. 2026.

LIU, W.; CHEN, Q.; XIA, Y. New mechanistic insights of melasma. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 16, p. 429-442, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CCID.S396272>. Acesso em: 16 ago. 2026.

MIJALJICA, D. *et al.* The origin, intricate nature, and role of the skin surface pH (pHSS) in barrier integrity, eczema, and psoriasis. **Cosmetics**, v. 12, n. 1, art. 24, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cosmetics12010024>. Acesso em: 29 ago. 2026.

OGBECHIE-GODEC, O. A.; ELBULUK, N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. **Dermatology and Therapy**, v. 7, p. 305-318, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0194-1>. Acesso em: 16 ago. 2026.

SAEEDI, M.; ESLAMIFAR, M.; KHEZRI, K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 110, p. 582-593, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.006>. Acesso em: 16 ago. 2026.

TAZESH, S. *et al.* Comparative stability of two anti-hyperpigmentation agents: kojic acid as a natural metabolite and its di-palmitate ester, under oxidative stress; application to pharmaceutical formulation design. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 12, n. 2, p. 329-335, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34172/apb.2022.031>. Acesso em: 20 out. 2026.

ZILLES, J. C. *et al.* Biological activities and safety data of kojic acid and its derivatives: a review. **Experimental Dermatology**, v. 31, n. 10, p. 1500-1521, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/exd.14662>. Acesso em: 16 ago. 2026.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

% Por cento

A Área de espalhamento

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

cm Centímetro

cm² Centímetro quadrado

°C Grau Celsius

g Grama

mL Mililitro

pH Potencial hidrogeniônico

π Constante pi

r Raio

rpm Rotações por minuto

¹ Campo Real

² Campo Real

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Avaliadora,
como critério para obtenção do grau de bacharela em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Camila Nogueira Pacentchuk.