التحري الكمي والكيفي عن الهيدروكينون في بعض مستحضرات تفتيح البشرة المتوفرة في السوق المحلية

د. آيات عبود*

رشا حكيم**

(تاريخ الإيداع 9 / 5 / 2021. قُبِل للنشر في 23 / 8 / 2021)

□ ملخّص □

يعتبر الهيدروكينون من أكثر المواد المفتحة للبشرة فعالية في علاج التصبغات الجلدية. تسمح ال FDA والاتحاد الأوروبي باستخدامه في الكريمات الدوائية بتراكيز 2-4%، بينما يمنع وجوده في مستحضرات تفتيح البشرة نظراً لتاثُيره المسرطن. تهدف الدراسة للتحري الكمي والكيفي عن الهيدروكينون في مستحضرات تفتيح البشرة المتوفرة في السوق المحلية. تم التحري الكيفي باستخدام الطرائق اللونية، كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة، مطيافية UV-Visible، ثم التحري الكمي باستخدام مطيافية UV-Visible. تم التحقق من مصدوقية الطريقة بدايةً، ومن ثم طبقت على عينات الدراسة. بالنسبة لكريمات تفتيح البشرة المدروسة، أظهرت نتائج الكشف الكيفي وجود الهيدروكينون في 6 أنواع بطبخاتها الثلاث على الرغم من عدم تصريح الشركات المصنعة للمستحضرات الستة عن وجود الهيدروكينون. بلغ تركيزه في مستحضرين أقل من 2%، وفي مستحضرين بين 2 و4%، بينما تجاوز تركيزه في مستحضرين ال 4%.

الكلمات المفتاحية: هيدروكينون، كريمات تفتيح البشرة، الطرائق اللونية، كرموتوغرافيا الطبقة الرقيقة، مطيافية UV-Visible.

* استاذ مساعد- قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية- كلية الصيدلة- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

** طالبة ماجستير- قسم الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية- جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

Qualitative and quantitative study of hydroquinon in some skin whitening products available in local market

Dr. Ayat Abboud*
Rasha Hakim**

(Received 9 / 5 / 2021. Accepted 23 / 8 / 2021)

□ ABSTRACT □

Hydroquinone is one of the most effective skin lighteners in treating pigmentation. The FDA and the European Union allow to be used in pharmaceutical creams at concentrations of 2-4%, while its presence in creams that lighten the skin is prohibited due to its carcinogenic effects. This study aimed to qualitative and quantitative determination of hydroquinone in cosmetic whitening creams. Quantitative investigation was carried out using colorimetric methods, thin layer chromatography, and UV/visible spectroscopy. UV-Visible spectroscopy was also used for quantitative purposes. The method was firstly validated, and then applied to the studied samples. The results of hydroquinone quantitative determination in the studied skin whitening creams showed the presence of hydroquinone in 6 types of its three patches, although the manufacturers of the six preparations did not indicate the presence of hydroquinone. Its concentration in two preparations were less than 2%, and in two preparations between 2 and 4%, while its concentration in the two preparations exceeded 4%.

* **Associate Professor, Pharmaceutical chemistry and drug quality control Department, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Lattakia, Syria.**
** **Master Student, Pharmaceutical chemistry and drug quality control , Faculty of Pharmacy, Tishreen University, L attakia, Syria**

مقدمة

يستخدم الهيدروكينون للعديد من الغايات كمضاد للأكسدة، مثبط للبلمرة، عامل مساعد في صناعة المطاط وتحميض أفلام التصوير الفوتوغرافية. يستخدم الهيدروكينون طبياً لعلاج حالات فرط التصبغ كالكلف، النمش، الكلف الحملي، تصبغات ما بعد الالتهاب، خطوط الشمس، بالإضافة لتصبغات الندبات التي يتركها حب الشباب.

تصنف المستحضرات الحاوية على الهيدروكينون لعلاج الحالات الطبية السابقة كأدوية، وتصرف هذه المستحضرات بموجب وصفة طبية، ووفقاً لإرشادات الطبيب المختص وتعليماته. منع الاتحاد الأوروبي عام 2001، استخدام الهيدروكينون في مستحضرات التجميل، كذلك فرضت منظمة الدواء والغذاء العالمية FDA حظراً على مستحضرات تفتيح البشرة الحاوية على الهيدروكينون، والتي تباع دون وصفة طبية OTC (FDA 2006).

يتراوح تركيز الهيدروكينون في المستحضرات الصيدلانية المستخدمة طبياً، وتحت إشراف الطبيب المختص، بين 2- 4%. يطبق الهيدروكينون موضعياً على المنطقة المراد علاجها، بشكل طبقة رقيقة مرة إلى مرتين يومياً، لمدة تتراوح ما بين 3-6 أشهر. إذا لم تظهر نتائج خلال 2-3 أشهر، يجب أن يتم إيقاف استخدام الهيدروكينون. يتم العلاج بالتزامن مع استخدم الواقيات الشمسية، للوقاية من أشعة الشمس فوق البنفسجية UVB، والتي تزيد من التصبغات الجلدية (Nordlund *et al.,* 2006).

في الوقت الحالي يتزايد استخدام مستحضرات تفتيح البشرة لغايات جمالية، حيث يعتبر الكثيرين أن البشرة الفاتحة تعني الرقي والمكانة الاجتماعية العالية، بينما توحي البشرة الداكنة بمستوى اجتماعي متدني. كما يعتبر الكثير من الأشخاص أن البشرة الفاتحة هي مصدر لجذب الجنس الآخر، إذ يعتبر هؤلاء أن الحصول على شريك يتطلب الحصول على بشرة فاتحة (Mohiuddin 2019). لذلك يتزايد حالياً الاهتمام بمحتوى هذه المستحضرات من مكونات، حيث تلجأ الشركات لإضافة مواد ممنوعة الاستخدام عالمياً، وذلك رغبة في الحصول على نتائج فورية وسريعة، بهدف جذب المستهلكين نحو اقتناء الصنف ذو التأثير الأقوى والأسرع. تعتبر معظم هذه المواد المضافة خطيرة وذات تأثيرات ضارة على الصحة.

يُعتبر الهيدروكينون أحد هذه المواد المضافة حيث يعمل من خلال تثبيطه لأنزيم التيروزيناز على تثبيط إنتاج الميلانين المسؤول عن اسمرار الجلد. يرافق الاستخدام المزمن والحاد للهيدروكينون العديد من الآثار الجانبية، من احمرار وتهيج وحكة وصولاً للأمراض الجلدية المعروفة باسم الـ ochrononcis والسرطانات الجلدية (Westerhof & Kooyers, 2005). كان من الضروري لذلك الكشف عن وجود الهيدروكينون بشكل غير شرعي في المستحضرات التجميلية. ويتم ذلك باستخدام طرق تحليلية تعتمد على الخواص النوعية للهيدروكينون وتشمل: (1) الطرائق اللونية التي تعتمد على التفاعلات اللونية، حيث يعطي الهيدروكينون العديد من التفاعلات اللونية المميزة مع كلور الحديد، كاشف بنديكت، نترات الفضة النشادرية، (2) الطرائق الطيفية وتشمل الطرائق الطيفية المباشرة المعتمدة على قياس امتصاصية الهيدروكينون في مجال الأشعة فوق البنفسجية، وغير المباشرة المعتمدة على قياس امتصاصية الهيدروكينون بعد أكسدته إلى البنزوكينون عن طريق معاملته مع بعض الكواشف النوعية، (3) الطرائق الكروماتوغرافية: كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC والكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC.

أهمية البحث وأهدافه

تتوفر في السوق المحلية الكثير من مستحضرات تفتيح البشرة من مصادر مختلفة سواء كانت مصنعة محلية، مستوردة بشكل نظامي أو مهربة. وبالتالي فإنه من الضروري مراقبة وجود الهيدروكينون بشكل غير مصرح عنه في هذه المستحضرات، مما يساعد نتائج هذه الدراسة في تقييم المخاطر الناجمة عنه.

يهدف البحث للتحري الكمي والكيفي عن الهيدروكينون في مستحضرات تفتيح البشرة المتوفرة في السوق المحلية.

المواد والأدوات والأجهزة:

استخدم في هذه الدراسة المواد التالية: هيدروكينون عياري (Vega Phama, China)، حمض الكبريت (S D Fine Limited)، كلور الحديد اللامائي (MERK, Germany)، سلفات النحاس (MERK, Germany). سترات ثلاثية االصوديوم (Scharlau Cheme Spain)، كربونات الصوديوم اللامائية (Scharlau Cheme Spain). نترات الفضة (BDH, China) ، أمونيا (Surechem UK)، ميتانول (MERK Germany)، إيتانول مطلق (Scharlau Cheme Spain)، كلوروفورم (Qualikems India)، ماء مقطر حديثاً، صفائح سيليكاجيل (DC–Fertigafolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV245).

استخدم في هذه الدراسة العديد من الأجهزة: ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 غ (Precisa XB 220 A)، مقياس الطيف الضوئي (Jasco v–540). حمام مائي (Bandelin– Sonorex Digitec)، مثفلة (Heraeus– Labofuge 200).

3. العينات:

تم الحصول على عدد من عينات مستحضرات تفتيح البشرة التجميلية، تم شرائها من الصيدليات ومن مراكز بيع مستحضرات التجميل.

4. الطرائق Method:

1.4. تحضير المحاليل:

I. محلول الهيدروكينون الأم 1 غ /ل:

يحل 1 غ من الهيدروكينون العياري، المحفوظ بعيداً عن الضوء والرطوبة، في بالون معايرة سعة 1000 مل ثم يكمل بحمض الكبريت (0,05) M حتى خط العيار.

II. محاليل الهيدروكينون العيارية:

تم تحضير هذه المحاليل من (5–25) ppm عن طريق تمديد محلول الهيدروكينون الأم.

III. محلول حمض الكبريت (0.05) M:

يضاف (2,78) مل من حمض الكبريت إلى 100 مل من الماء المقطر، ينقل المزيج المتشكل إلى بالون معايرة سعة 1000 مل ثم يكمل بالماء المقطر حتى خط العيار.

IV. الطور المتحرك:

يمزج الميثانول ذو الدرجة التحليلية مع الكلوروفوم ذو الدرجة التحليلية، بنسبة (8:2)، يجانس المزيج السابق بواسطة الأمواج فوق الصوتية.

V. كاشف كلور الحديد:

يحل 5 غ من كلور الحديد اللامائي في 100 مل من الماء القطر.

VI. كاشف بنديكت:

يحل 1,73غ من سلفات النحاس في 10 مل من الماء. يحل 17,3 غ من سترات ثلاثية الصوديوم و10 غ من كربونات الصوديوم اللامائية في 80 مل من الماء باستخدام حمام مائي للمساعدة على الحل. يمزج هذا المحلول مع محلول سلفات النحاس ويكمل المزيج بالماء المقطر حتى ال 100 مل.

VII. كاشف نترات الفضة النشادرية:

يضاف إلى 20 مل من محلول نترات الفضة ذو المولارية (0,1)، كمية كافية من محلول الأمونيا حتى انحلال الراسب.

2.4. تحضير عينة الاختبار:

يوزن 1 غ من الكريم التجميلي، ويستخلص بمحلول حمض الكبريت (0.05 M)، مع التسخين في حمام مائي بالدرجة 60 م، تثقل الخلاصة الناتجة ويفصل السائل الشفاف.

3.4. التحري الكيفي والكمي عن الهيدروكينون:

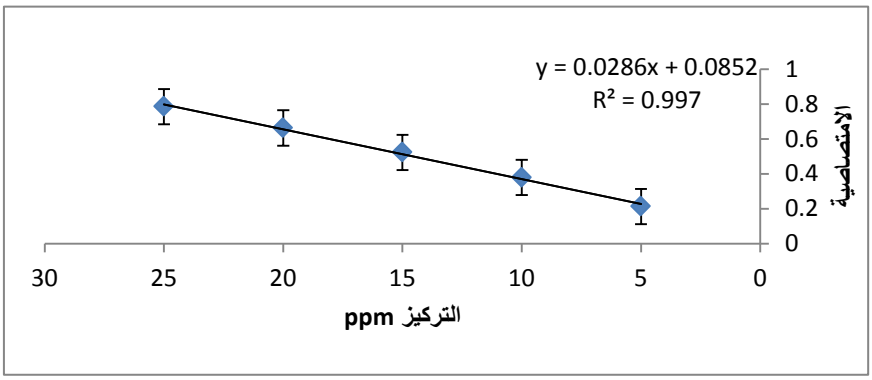
للتحري الكيفي طبقت ثلاث طرائق وهي: الاختبارات اللونية (كاشف كلور الحديد- كاشف بنديكت- كاشف نترات الفضة)، كروماتوغرافيا الطبقة الرقيقة TLC، مطيافية UV/Visible.

استخدم طور متحرك من الميتانول والكلوروفورم بنسبة (2:8) على الترتيب، كما استخدم طور ثابت من صفائح السيلكاجيل من أجل كروماوتوغرافيا الطبقة الرقيقة. تم رسم طيف للخلاصات ضمن المجال 200- 400 نانومتر لتحديد طول موجة الامتصاص الأعظمي.

للتحري الكمي استخدمت مطيافية UV/Visible، حيث قيست امتصاصية العينات المستخلصة بواسطة محلول حمض الكبريت (0.05 M) عند طول موجة الامتصاص الأعظمي للهيدروكينون 289 نانومتر(بعد اجراء التمديد المناسب)، وذلك بعد التحقق من مصدوقية هذه الطريقة.

4.4. تحضير السلسلة العيارية للهيدروكينون:

حضر في البداية محلول أم بتركيز (1000 ppm) في محلول حمض الكبريت (0.05 M)، بعد ذلك حضرت محاليل ممددة منه بتركيز(5-25 ppm)، حيث تم تحضير كل تركيز ثلاث مرات وقيست امتصاصية هذه المحاليل باستخدام مقياس الطيف الضوئي عند طول موجة 289 نانومتر. حسبت القيمة المتوسطة للامتصاصية، ومثلت العلاقة بين متوسط الامتصاصيات والتراكيز المستخدمة الموافقة بيانياً. كانت قيمة R^2 هي0.997 ممايدل على خطية الطريقة ضمن المجال المدروس أما المعادلة الخطية فكانت y=0.0286x+0.0852.



الشكل1: منحني المعايرة للهيدروكينون

5.4. دراسة مصدوقية الطريقة التحليلية:

حددت جميع متثابتات التحقق من مصدوقية الطريقة التحليلية المتبعة اعتماداً على إرشادات المؤتمر العالمي للمواءمة ICH Q2A1 حيث تمت دراسة التكرارية والاسترداد وحد الكشف الكيفي وحد القياس الكمي.

لتقييم تكرارية الطريقة تم قياس الامتصاصية لعدة تراكيز من محلول الهيدروكينون العياري (10–15–5–20–25 ppm)، كذلك قيست امتصاصية كريم تجاري حاوي على الهيدروكينون بتركيز (800 ppm). كررت التجربة ست مرات في يوم واحد وتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والانحراف المعياري النسبي RSD. يعبر عن التكرارية بالانحراف المعياري النسبي الذي تراوحت قيمته بين (2.37–6.07%) بالنسبة للمحلول العياري و(1.27%) بالنسبة لتركيز الهيدروكينون في الكريم التجاري.

لتقييم الدقة الوسطى تم قياس الامتصاصية لعدة تراكيز من محلول الهيدروكينون العياري (10–15–5–25–20 ppm)، كذلك قيست امتصاصية كريم تجاري حاوي على الهيدروكينون بتركيز 800 ppm خلال ثلاث أيام مختلفة. كرر القياس ثلاث مرات وتم حساب المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والانحراف المعياري النسبي RSD. تبين أن الطريقة دقيقة لأن RSD% أقل من 10%، حيث تراوحت قيمته بين (0.455%–0.172%) بالنسبة للمحلول العياري و(1.27%) بالنسبة لتركيز الهيدروكينون في الكريم التجاري.

لدراسة الاسترداد، أضيف مقدار (20–30–40 mg) إلى كريم تجاري للهيدروكينون بتركيز 800 ppm من ثم قيس المحتوى من الهيدروكينون كما ذكر سابقاً مع إجراء ثلاثة مكررات. كان متوسط النسبة المئوية للاستعادة يتراوح بين (97.1%–100.9%) وقيم RSD تتراوح بين (1.08%–1.92%).

لدراسة حد الكشف limit of detection (LOD) وحد القياس الكمي limit of quantification (LOQ) للطريقة المتبعة تم تطبيق توجيهات ICH:

$LOD = 3.3 \times \frac{sd}{m}$ $LOQ = 10 \times \frac{sd}{m}$ حيث sd تمثل الانحراف المعياري لنقطة تقاطع المستقيم مع محور العينات. m تمثل ميل منحني المعايرة.

كان كل من حد القياس الكمي وحد الكشف 0.6 ppm و0.235 ppm على التوالي.

النتائج والمناقشة:

في بداية الدراسة تم التحري الكيفي عن الهيدروكينون في بعض مستحضرات تفتيح البشرة التجميلية المتوفرة في السوق المحلية عن طريق تطبيق: الاختبارات اللونية (كاشف كلور الحديد- كاشف بنديكت- كاشف نترات الفضة)، TLC، مطيافية UV/Visible. في الجزء الثاني من الدراسة تم التحديد الكمي للهيدروكينون في هذه المستحضرات باستخدام مطيافية UV/Visible، حيث قيست الامتصاصية عند طول موجة 289 نانومتر. شملت الدراسة المستحضرات التجميلية موضحة في الجدول-1.

جدول 1: عينات الدراسة.

	عدد المستحضرات المستوردة	عدد المستحضرات المحلية	تركيز الهيدروكينون	اجمالي عدد الشركات	اجمالي عدد الطبخات	اجمالي عدد العينات
كريمات تجميلية	3	14	غير مصرح	17	3 X 17	51

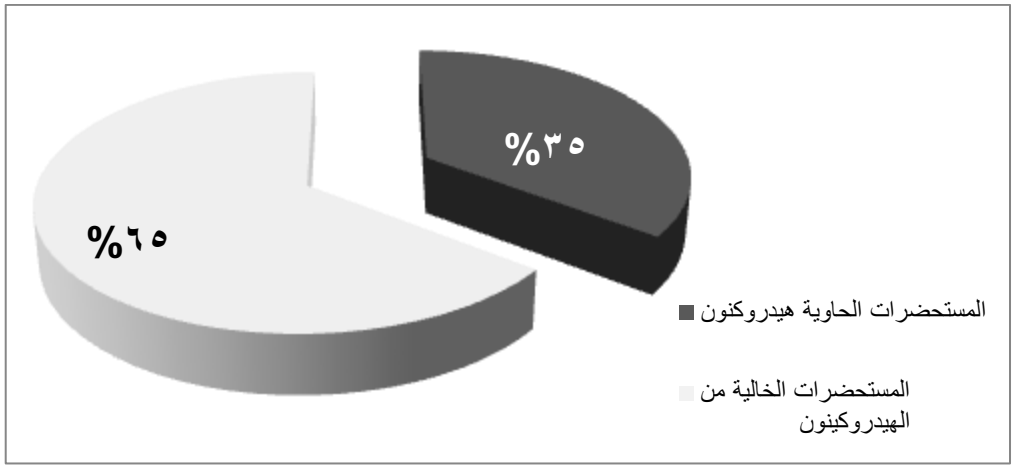
شملت الدراسة 17 مستحضر تفتيح بشرة متوفر محلياً، تم دراسة ثلاث طبخات من كل مستحضر. لم يصرح عن وجود الهيدروكينون في أي من المستحضرات التجارية المدروسة.

عند تطبيق اختبارات الكشف الكيفي على خلاصات الكريمات، أعطت 6 خلاصات من 17 خلاصة نتائج كشف إيجابي (الجدول 2). على الرغم من عدم التصريح عن الهيدروكينون على بطاقة بيان عبوات مستحضرات تفتيح البشرة التي شملتها الدراسة فقد تم الكشف عن الهيدروكينون في 35% من هذه المستحضرات حيث كانت جميع هذه المستحضرات محلية الصنع (الشكل 2).

تجدر الإشارة إلى أن كاشف كلور الحديد يعطي لوناً أخضراً بوجود الهيدروكينون، وكاشف بنديكت يعطي لوناً بنياً محمراً بوجود الهيدروكينون، بينما يعطي كاشف نترات الفضة لوناً رمادياً مصفراً بوجود الهيدروكينون.

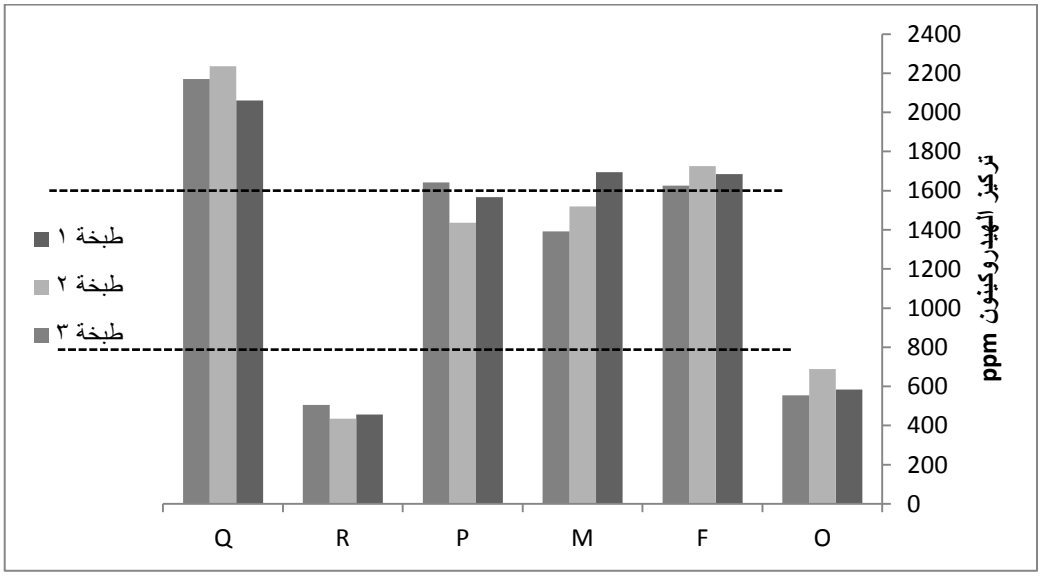
جدول 2: نتائج اختبارات الكشف الكيفي.

العينات	المصدر		التصريح عن الهيدروكينون	الاختبارات اللونية			TLC	مطيافية UV
	محلي	مستورد		بنديكت	نترات الفضة	كلور الحديد		
F	+	-	-	+	+	+	+	+
M	+	-	-	+	+	+	+	+
P	+	-	-	+	+	+	+	+
Q	+	-	-	+	+	+	+	+
O	+	-	-	+	+	-	+	+
R	+	-	-	+	+	-	+	+



الشكل 2: النسبة المئوية لمستحضرات تفتيح البشرة التي أعطت نتائج كشف إيجابية عن الهيدروكينون

تم تحديد محتوى مستحضرات تفتيح البشرة الستة من الهيدروكينون Q, R, P, M, F, O (الشكل 3).



الشكل 3: نتائج الكشف الكمي عن الهيدروكينون في مستحضرات تفتيح البشرة باستخدام مطيافية UV/visible

احتوى المستحضران O وR الهيدروكينون بتركيز أقل من 800 ppm (أي أقل من 2%)، بينما تراوح تركيزه في المستحضرين F وM بين 800 ppm (2%) و1600 ppm (4%)، بينما تجاوز تركيزه في المستحضرين Q وF 1600ppm (4%). تتوافق هذه النتائج مع النتائج التي نوصل إليهاOdumosu وزملاؤه عام 2010، حيث تم الكشف عن وجود الهيدروكينون في 10 كريمات تفتيح البشرة متوفرة في السوق النيجيرية. أظهرت الدراسة وجود الهيدروكينون بتراكيز أقل من 800 ppm في 7 كريمات، وبتراكيز بين 800–1600ppm في كريمين ، بينما تجاوز تركيزه الـ 1600 ppm في كريم واحد. كذلك وجد Saleh وزملاؤه عام 2002 أثناء التحري عن الهيدروكينون في مستحضرات تفتيح البشرة المنتشرة في السوق اليمنية، أن 7 مستحضرات من أصل 10 مستحضرات احتوت على الهيدروكينون بتراكيز أقل من800 ppm، حيث احتوى مستحضر واحد عل الهيدروكينون بتركيز 800–1600 ppm، بينما تجاوز تركيزه الـ 1600 ppm في مستحضرين.

تسمح الـ FDA باستخدام الهيدروكينون في المستحضرات الطبية وبتراكيز تتراوح بين الـ 2% والـ 4%، بينما تمنع وجوده تماماً في مستحضرات التجميل. إذ أن احتواء مستحضرات تفتيح البشرة التجميلية على الهيدروكينون بشكل غير مصرح عنه غاية في الخطورة. إذ يسبب استخدام الهيدروكينون تدمير الخلايا الميلانينية التي تقوم بإنتاج الميلانين الذي يلعب دوراً هاماً في حماية البشرة من أشعة الشمس، مما يزيد من أضرار التعرض لأشعة الشمس الأمر الذي ينجم عنه تأثيرات مسرطنة. حيث يحتاج استخدام الهيدروكينون لمتابعة أخصائيي الجلدية، والالتزام باستخدام الواقي الشمسي، وتجنب التعرض المباشر لأشعة الشمس. وإضافته بشكل غير مصرح عنه سيترافق مع عدم الالتزام بالاحتياطات السابقة، بسبب عدم معرفة مستخدمي مستحضرات تفتيح البشرة التجميلية بوجوده.

في هذه الدراسة تم الكشف عن الهيدروكينون في مستحضرات تفتيح البشرة التي لم يصرح عن وجود الهيدروكينون فيها، بينما في الدراسة التي قام بها Zukepli عام 2015، تم التحري عن تركيز الهيدروكينون في مستحضرات تفتيح البشرة الماليزية التي صرح عن وجود الهيدروكينون في بعضها، حيث تم الكشف عن وجود الهيدروكينون بتراكيز أعلى من التراكيز المصرح عنها في بعض العينات، في عينات أخرى كانت التركيز المكشوفة مساوية للتراكيز المصرح عنها، كذلك تم الكشف عن الهيدروكينون في بعض العينات على الرغم من عدم التصريح عن وجوده فيها. كذلك بين Kipngetich وزملاؤه عام 2013، وجود الهيدروكينون ف 24 مستحضر تفتيح بشرة متوفر في السوق الكيني، على الرغم من عدم التصريح عن وجوده، حيث كانت تراكيز الهيدروكينون في جميع العينات تحت الـ 800 ppm.

التوصيات:

-متابعة الدراسة على أنواع أخرى من كريمات تفتيح البشرة المتوفرة محلياً.

-المراقبة الجدية للكريمات التجميلية المتوفرة في السوق المحلية.

Reference

1. Joseph P., Klein-Szanto A.J.P., & Jaiswal A.K. Hydroquinones cause specific mutations and lead to cellular transformator and *in vivo* tumorgenesis. *Br J Cancer*. Vol. 3, 1998 ,312–320.
2. Kipngetich T. E., Hillary M., Shadrack M. Uv-Vis analysis and determination of hydroquinone in body lotions and creams sold in retail outlets in Baraton, Kenya". Baraton Interdisplinary Research Journal. Vol. 3, 2013, 23-28.
3. Moffat A., Osselton M., Widdop B. Clarke's isolation and identification of drug, 4th edition, London*: Pharmaceutical Press*; 2011.
4. Moldovan Z., Popa D., David I., Buleandra M., Badea I. A Derivative Spectrometric Method for Hydroquinone Determination in the Presence of Kojic Acid, Glycolic Acid, and Ascorbic Acid. Journal of Spectroscopy. Vol. 17, 2017, 1-9.
5. Mohiuddin A. K. Skin lightening & management of hyperpigmentation. *Pharmaceutical science & analytical research journal.* Vol. 5, 2019, 2260-2293.
6. Nordlund J.J., Grimes P. E., Ortonne J.P. The safety of hydroquinone. European Academy of Dermatology and Venereology. Vol. 20, 2006, 781-787.
7. Odumosu P. O. Ekwe T. O. Identification and spectrophometric determination of hydroquinone levels in some cosmetics creams. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. Vol. 4, 2010, 231-234

8. Saleh S., Abdul Ghani O. Assessment on hydroquinone levels in some skin lightening creams available in Aden markets, Yemen. University of Aden for Basic and Applied Sciences. Vol. 19, 2015, 355-362.
9. U.S. Food & Drug Administration (2009). "Supporting Information for Toxicological Evaluation by the National Toxicology Program ". https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/noms/support_docs/hydroquinone.
10. Westerhof W., Kooyers J. Hydroquinone and its analogues in dermatology – a potential Health risk. Journal of Cosmetic Dermatology. Vol. 4, 2005, 55–59.
11. Zukepli N. W. M., Omar W. S. A., Zakaria S. R. Assessment on hydroquinone in selected cosmetic cream and toner via high performance liquid chromatography and ultra-violet visible detector spectrometry. Malaysian Journal of Analytical Science. Vol. 19, 2015, 824 – 830.