



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS DE QUALIDADE PARA
FORMAS FARMACEUTICAS HOMEOPÁTICAS

CAROLINA MORAES CABE

NATAL
2012

CAROLINA MORAES CABE

**DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS DE QUALIDADE PARA
FORMAS FARMACEUTICAS HOMEOPÁTICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão

**NATAL
2012**

C144d

Cabé, Carolina Moraes.

Determinação de parâmetros de qualidade para formas farmacêuticas homeopáticas / Carolina Moraes Cabé. – Natal, 2012.

100f.

Orientador: Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Centro de Ciências da Saúde.

Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

1. Homeopatia – Dissertação. 2. Medicamento homeopático – Controle de qualidade – Dissertação. 3. Planejamento fatorial – Dissertação. 4. Glóbulos homeopáticos – Dissertação. I. Aragão, Cícero Flávio Soares. II. Título.

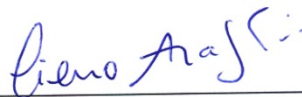
RN-UF/BS-CCS

CDU: 615.015.32(043.3)

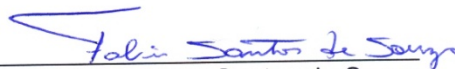
CAROLINA MORAIS CABÉ

**DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS DE QUALIDADE PARA FORMAS
FARMACÊUTICAS HOMEOPÁTICAS**

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Cícero Flávio Soares Aragão
Presidente – UFRN



Prof. Dr. Fábio Santos de Souza
Examinador Externo – UFPB



Profa. Dra. Ana Paula Barreto Gomes
Examinador Interno – UFRN

Natal, 10 de fevereiro de 2012

**NATAL / RN
2012**

Dedico este trabalho às pessoas mais importantes da minha vida: Vitória e Pedro Felipe. Filhos, amigos, irmãos; ou seja, razão da minha existência e persistência para seguir sempre em frente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, antes de a qualquer outra pessoa, a Deus que esteve presente em cada instante, me orientando, confortando, me dando ânimo e força para enfrentar os percalços que surgiram ao longo do caminho.

Aos meus filhos, amores de toda a minha vida, que são o grande motivo de ter chegado até aqui. Agradeço aos meus filhos, presentes vindos de Deus, que estão ao meu lado em todos os momentos. Meus filhos, que a cada dia que passa se tornam mais amigos, mais cúmplices, que confiam em mim e topam qualquer desafio ao meu lado. Apesar da distância física, estavam mais presentes do que nunca.

Aos meus familiares, os de perto e os de longe, pelo apoio e estímulo. Muito obrigada por vocês existirem na minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Cícero, pelo seu temperamento exigente e perfeccionista, que sempre me estimulava a ir além do que eu achava possível.

Ao meu grande “mentor” e amigo, Prof. Marco Navarro, pela paciência e palavras de força, por ser o grande idealizador desse trabalho. Sem a sua ajuda, tenho certeza de que não teria conseguido.

Ao pessoal de apoio da Faculdade de Farmácia, em especial às funcionárias mais que amigas do LCQMed, Thereza e Nilma, pelos momentos de descontração, as muitas risadas, mas também pelo apoio indispensável nos momentos de “aperreio”. Agradeço também a Bênia, pelo “suprimento alimentício”, quando não havia tempo para uma “refeição saudável”.

Agradeço a Fátima Duarte, a eterna “buxuda” e atualmente a mamãe mais *fashion* que conheço. Somos “estrelas”, querida!

À minha aluna de iniciação científica, Andreza, pela ajuda incomensurável nos experimentos com os glóbulos, os quais pareciam nunca terminar.

Aos meus queridos amigos do Fogo Violeta: Layany, Júnior, Gabriel, Mara, Lílian, Alice, Elizabeth, Karla, Regina, Beatriz e Daiane, pelos momentos de alegria,

pelas “Comilanças”, e também pelos momentos nos quais servíamos de “ombro amigo” para uns com os outros, onde reclamávamos dos experimentos que nem sempre davam os resultados que esperávamos, dentre muitos outros entraves que apareciam de brinde.

Aos meus professores, muito obrigada.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a execução desse trabalho.

Porque ter a mente boa não é o bastante; o principal é aplicá-la bem. As maiores almas são capazes tanto das maiores virtudes quanto dos maiores vícios, e aqueles que marcham lentamente podem avançar muito mais, se seguirem o caminho certo, do que os que correm porém dele se afastam.

DESCARTES, Discurso sobre o método, parte I

RESUMO

Todo medicamento, quer seja alopático ou homeopático, deve passar por rigoroso controle de qualidade, o qual deve ratificar as suas características ao longo de todo o período de validade. Durante o tempo de preparo e armazenamento, as soluções dos medicamentos estão em contato permanente com os materiais de embalagem que podem liberar substâncias indesejáveis para a solução. Vários fatores podem influenciar a liberação de materiais da embalagem, e planejamento fatorial (PF) é uma ferramenta útil para analisar o fenômeno. O objetivo deste trabalho foi a determinação de parâmetros de qualidade para Formas Farmacêuticas Homeopáticas sólidas (glóbulos) e líquidas (gotas). Foi efetuada a avaliação dos glóbulos homeopáticos no que diz respeito à sua variação de peso, testes de resistência mecânica, uniformidade de conteúdo e umidade. Para as preparações líquidas, preparamos soluções de referência a partir de bulbos de borracha natural, os quais foram submetidos à extração exaustiva com duas soluções de etanol (30 e 70%), em banho de ultrassom durante 20 minutos a 25°C e 50°C, em três ciclos sucessivos de 24 horas. Os estudos de cedência foram efetuados num tempo de cinco dias, através de análise espectrofotométrica na região UV com $\lambda_{\text{máx}}$ em 312 nm e 323 nm para as amostras em etanol a 70% e 30%, respectivamente. Foram verificados valores de pH. Foram também realizados dois estudos de PF, onde no primeiro, as três variáveis de nível foram solvente (clorofórmio, etanol e n-hexano), massa de amostra (30, 60 e 90mg), a forma de amostra (grande disco, disco pequeno, a amostra em pó). No segundo estudo, as variáveis de nível solvente foram graduações etanólicas diferentes (EtOH 30%, 70% e puro). O percentual de cedência nas soluções foi de 5,5%, 12,4%, 24,2% e 41% do total estimado na solução de referência. Os valores das constantes de velocidade de cedência foram determinados na ordem de 0,0134 dia⁻¹ e 0,0232 dia⁻¹, em valores de absorbância, nas soluções em etanol a 30% e 70%, respectivamente. Esses resultados sugerem que a velocidade de cedência de materiais a partir da borracha é afetada tanto pela natureza do veículo como pela temperatura.

Palavras-chave: Homeopatia, medicamento homeopático, planejamento fatorial, glóbulos homeopáticos, Controle de Qualidade, Embalagem Primária.

ABSTRACT

All medicine, whether allopathic or homeopathic, must go through strict quality control, which must ratify their characteristics throughout the period of validity. During the time of preparation and storage, solutions of the drugs are in permanent contact with packaging materials that can release undesirable substances to the solution. Several factors may influence the release of packing materials, and factorial design (FD) is a useful tool for analyzing the phenomenon. The aim of this study was the determination of quality parameters for Homeopathic solid (globules) and liquid (drops) dosage forms. It was carried out analysis in homeopathic globules for weight variation, mechanical strength, and moisture content uniformity. For liquid preparations, standard solutions were prepared from natural rubber bulbs, which were subjected to exhaustive extraction with two ethanol solutions (30 and 70%) in the ultrasonic bath for 20 minutes at 25°C and 50°C in three successive cycles. Studies of transfer have been made within five days, by spectrophotometric analysis in the UV region at 312 nm with $\lambda_{\text{máx}}$ and 323 nm for samples in 70% ethanol and 30% respectively. PH values were analyzed. We also conducted two FD studies, where the first, the three-level variables were solvent (chloroform, ethanol and n-hexane), sample mass (30, 60 and 90mg), particle size (large disk, small disk and powder sample). In the second study, the solvent level variables were different ethanolic degrees (EtOH 30%, 70% and pure). The percentage of leaching in the solutions was 5.5%, 12.4%, 24.2% and 41% of the total estimated in the reference solution. The values of rate constants of transfer were determined in the order of 0.0134 days⁻¹ and 0.0232 days⁻¹ in absorbance values, the solutions in ethanol at 30% and 70% respectively. These results suggest that the speed of transfer of materials from rubber is affected both by the nature of the vehicle as by the temperature.

Keywords: Homeopathy, homeopathic medicine, factorial design, homeopathic globules, Quality Control, Primary Packaging.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% (v/p) = Percentual volume/peso

°C = Graus Celsius

ABFH = Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas

ANVISA = Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DP = Desvio Padrão

DPR = Desvio Padrão Relativo

FB = Farmacopéia Brasileira

FD = Factorial Design

FDA = *Food and Drug Administration* (Agência Americana de Alimentos e Medicamentos)

FHB = Farmacopéia Homeopática Brasileira

HPUS = The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States

mg = Miligrama

mL = Mililitro

MNTFH = Manual de Normas Técnicas para Farmácias Homeopáticas

nm = Nanômetros

°GL = Graus Gay-Lussac

RDC = Resolução da Diretoria Colegiada

RPM = Rotações por Minuto

T_{1/2} = Tempo de meia-vida

µg/ml = Microgramas por mililitro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Amostras de Borracha Natural utilizadas nos experimentos de Planejamento Fatorial.	48
Figura 2	Gráfico do peso médio do lote 1 dos glóbulos homeopáticos n° 5 inertes.	55
Figura 3	Gráfico do peso médio dos glóbulos homeopáticos n° 7 inertes.	55
Figura 4	Determinação do peso médio de glóbulos homeopáticos.	56
Figura 5	Comparação do peso médio entre lotes de glóbulos homeopáticos.	57
Figura 6	Gráfico comparativo da aferição da dureza de glóbulos homeopáticos em durômetro manual e automático.	60
Figura 7	Determinação da dureza de glóbulos homeopáticos.	60
Figura 8	Comparação da dureza entre lotes de glóbulos homeopáticos.	62
Figura 9	Determinação da friabilidade de glóbulos homeopáticos.	65
Figura 10	Comparação da friabilidade entre lotes de glóbulos homeopáticos.	66
Figura 11	Gráfico representando a variável massa em todos os níveis analisados.	70
Figura 12	Gráfico representando a variável granulometria em todos os níveis analisados.	71
Figura 13	Gráfico representando a variável solvente em todos os níveis analisados.	71

Figura 14	Gráfico representativo da variável <i>massa</i> em função do solvente e da granulometria, em todos os níveis analisados.	72
Figura 15	Gráfico representativo da variável <i>granulometria</i> em função do solvente e da massa, em todos os níveis analisados.	73
Figura 16	Gráfico representativo da variável <i>solvente</i> em função da granulometria e da massa, em todos os níveis analisados.	74
Figura 17	Diagrama de Pareto do planejamento fatorial para avaliação de solventes orgânicos.	75
Figura 18	Gráfico representando a variável massa em todos os níveis analisados.	76
Figura 19	Gráfico representando a variável granulometria em todos os níveis analisados.	76
Figura 20	Gráfico representando a variável solvente em todos os níveis analisados.	77
Figura 21	Gráfico representativo da variável <i>massa</i> em função do solvente e da granulometria, em todos os níveis analisados.	77
Figura 22	Gráfico representativo da variável <i>granulometria</i> em função do solvente e da massa, em todos os níveis analisados.	78
Figura 23	Gráfico representativo da variável <i>solvente</i> em função da granulometria e da massa, em todos os níveis analisados.	79
Figura 24	Diagrama de Pareto do planejamento fatorial para avaliação de solventes hidroalcoólicos.	80

Figura 25	variação de pH das misturas hidroalcoólicas a 30% e a 70% <i>versus</i> tempo (dias).	81
Figura 26	Mecanismo de liberação de substâncias a partir dos bulbos para as misturas hidroalcoólicas a 30% e 70%.	82
Figura 27	Estrutura química e reação de polimerização da borracha natural.	85
Figura 28	Reação do Dióxido de Enxofre (SO ₂) com borracha natural.	85
Figura 29	Espectrofotometria de infravermelho de amostra de borracha natural pulverizada.	86
Figura 30	Espectrofotometria de infravermelho das amostras de borracha natural pura e nos diferentes solventes empregados.	87
Figura 31	Espectrofotometria de infravermelho das amostras de borracha natural pura, Clorofórmio e EtOH 30% na região de 4000 e 3000 cm ⁻¹ .	88
Figura 32	Espectrofotometria de infravermelho das amostras de borracha natural pura, Clorofórmio e EtOH 30% na região de 3000 e 2500 cm ⁻¹ .	88
Figura 33	Espectrofotometria de infravermelho das amostras de borracha natural pura, Clorofórmio e EtOH 30% na região de 2000 e 1100 cm ⁻¹ .	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Especificações dos lotes de glóbulos utilizados nas análises de avaliação da qualidade.	45
Tabela 2	Amostras e parâmetros de controle de qualidade avaliados nos diferentes lotes e condições de impregnação.	46
Tabela 3	Condições utilizadas no planejamento fatorial para avaliação de solventes orgânicos.	49
Tabela 4	Condições utilizadas no planejamento fatorial para avaliação de solventes hidroalcoólicos.	49
Tabela 5	Grupos de amostras utilizados nos ensaios cinéticos.	52
Tabela 6	Absorbâncias obtidas na região de 536 nm de amostras de glóbulos homeopáticos nº 5 impregnados com solução de violeta genciana 1 mg/mL na concentração de 10% (p/v).	68
Tabela 7	Valores de umidade, representados em percentagem (%), de todos os lotes de glóbulos homeopáticos analisados.	69
Tabela 8	Dados para o mecanismo de liberação em etanol a 30% e etanol a 70%, em 25°C e 40°C.	83
Tabela 9	Frequências observadas e atribuições feitas nos espectros infravermelho das amostras de borracha natural.	86

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1:	Equação de Efeito	38
Equação 2:	Equação de Efeito Principal	38
Equação 3:	Mecanismo de liberação	52
Equação 4:	Mecanismo de liberação – Forma Logarítmica	52

SUMÁRIO

1	Introdução	20
2	Revisão da Literatura	23
2.1	Homeopatia	23
2.2	Produto Homeopático	26
2.3	Material de Acondicionamento	28
2.4	Interações Medicamento versus Material de Embalagem	29
2.5	Controle de Qualidade	31
2.6	Literatura Oficial e Legislação	33
2.7	Manual de Normas Técnicas Para a Farmácia Homeopática	35
2.8	Medicamentos Homeopáticos Líquidos	36
2.9	Medicamentos Homeopáticos Sólidos	36
2.10	Planejamento Fatorial	37
3	Objetivos	44
3.1	Objetivo Geral	44
3.2	Objetivos Específicos	44
4	Materiais e Metodologia	45
4.1	Avaliação da Qualidade dos glóbulos homeopáticos	45
4.1.1	Glóbulos Homeopáticos	45
4.1.2	Materiais e Equipamentos	45
4.1.3	Efeito da impregnação sobre a Variação de Peso de glóbulos homeopáticos	46
4.1.4	Efeito da impregnação sobre a Dureza de glóbulos homeopáticos	46
4.1.5	Efeito da impregnação sobre a Friabilidade de glóbulos homeopáticos	47
4.1.6	Determinação da Uniformidade de Conteúdo dos glóbulos homeopáticos	47
4.1.7	Determinação da Umidade dos glóbulos homeopáticos	47
4.2	Estudo da liberação a partir de bulbos de borracha natural e seus contaminantes por meio de Planejamento Fatorial	48
4.2.1	Preparação da Amostra	48
4.2.2	Planejamento Fatorial para Avaliação da Extração em Solventes	49

	Orgânicos	
4.2.3	Planejamento Fatorial para Avaliação da Extração em Solventes	49
	Hidroalcoólicos	
4.3	Estudo Cinético da cedência de contaminantes em embalagens de produtos homeopáticos líquidos	50
4.3.1	Embalagem Primária	50
4.3.2	Preparo das misturas hidroalcoólicas	50
4.3.3	Avaliação do pH das soluções hidroalcoólicas	50
4.3.4	Extração Exaustiva das substâncias extraíveis e/ou lixiviáveis dos bulbos homeopáticos	51
4.3.5	Ensaio de Liberação	51
4.3.6	Determinação da Constante de Velocidade de Liberação	52
4.4	Análise dos bulbos de Borracha Natural e seus principais contaminantes (Agentes de Vulcanização e Aceleradores)	53
4.4.1	Preparação da Amostra	53
4.4.2	Equipamentos	53
5	Resultados e Discussão	54
5.1	Avaliação da Qualidade dos glóbulos homeopáticos	54
5.1.1	Efeito da impregnação sobre a Variação de Peso de glóbulos homeopáticos	54
5.1.2	Efeito da impregnação sobre a Dureza de glóbulos homeopáticos	59
5.1.3	Efeito da impregnação sobre a Friabilidade de glóbulos homeopáticos	64
5.1.4	Determinação da Uniformidade de Conteúdo dos glóbulos homeopáticos	67
5.1.5	Determinação da Umidade dos glóbulos homeopáticos	68
5.2	Análise de Liberação a partir de bulbos de Borracha Natural por meio de Planejamento Fatorial	69
5.2.1	Aplicação do Planejamento Fatorial na cedência	69
5.2.2	Planejamento Fatorial para Avaliação da Extração em Solventes Orgânicos	70
5.2.3	Planejamento Fatorial para Avaliação da Extração em Solventes Hidroalcoólicos	75
5.3	Estudo Cinético da cedência de contaminantes em embalagens de	80

	produtos homeopáticos líquidos	
5.3.1	Avaliação do melhor pH de liberação	80
5.3.2	Extração Exaustiva das substâncias extraíveis e/ou lixiviáveis dos bulbos homeopáticos	81
5.3.3	Determinação da Constante de Velocidade de Liberação	83
5.4	Análise dos bulbos de Borracha Natural e seus principais contaminantes (Agentes de Vulcanização e Aceleradores)	85
6	Conclusões	90
7	Referências Bibliográficas	92
8	ANEXO I	100

1. INTRODUÇÃO

A homeopatia é uma prática médica totalmente medicamentosa, que consiste em tratar ou prevenir uma doença com o uso de medicamentos preparados segundo um processo farmacotécnico próprio, e empregados de acordo com a semelhança sintomatológica do quadro apresentado pelo doente (Teixeira, 2006).

Dentre as várias definições para Medicamento Homeopático, todas concordam que existem duas condições obrigatórias para que uma apresentação farmacêutica possa ser caracterizada como homeopática, no sentido clássico do termo: ela deve ser uma preparação dinamizada e deve ser administrada segundo o Princípio da Similitude (FHB 3).

Existe uma grande preocupação para o estabelecimento de critérios de garantia de qualidade para os medicamentos manipulados, motivo pelo qual a RDC 67/2007, bem como as resoluções que a precederam, dispõe que as Farmácias Homeopáticas devem seguir o Regulamento Técnico, visando à implantação das Boas Práticas de Manipulação de preparações magistrais e oficinais. No que se referem aos medicamentos homeopáticos, alguns desses critérios são colocados respeitando as peculiaridades desse grupo de medicamentos, principalmente no que se refere à sua natureza altamente diluída. Esse último aspecto é um fator altamente limitante para uma boa parte dos ensaios de controle de qualidade, uma vez que esses, na sua maioria, dependem da quantificação de substâncias ativas. Nesse ponto os ensaios quantitativos são aplicáveis às matérias primas, insumos e dinamizações em baixas potências, não ultrapassando a terceira centesimal ou a sexta decimal. Portanto, quando se tratam de medicamentos dinamizados, a qualidade desses produtos só pode ser garantida através da aplicação das boas práticas aplicadas ao processo de produção pela impossibilidade de análises quantitativas.

Por outro lado, embora na maioria dos casos não se possa quantificar marcadores em medicamentos homeopáticos, é sabido que seus veículos sofrem decomposição química ao longo do tempo, o que pode servir de instrumento para determinação do prazo de validade. Ademais, não se sabe exatamente se as dinamizações em homeopatia interferem na decomposição desses veículos e essa

interferência certamente terá grande influência sobre a estabilidade dessas preparações (Woodson, 2002).

A despeito da mencionada dificuldade que envolve o tema, no que se refere à quantificação de princípios ativos, devemos considerar que dentro de um programa de estudo de estabilidade de preparações farmacêuticas, o estudo de interações entre a preparação e sua embalagem primária também deve ser avaliado; assim, não apenas o frasco tem a possibilidade de ceder material ao líquido que acondiciona, por lixiviação, por exemplo, como os materiais que constituem os acessórios dessas embalagens, tais como plásticos e elastômeros, também são passíveis de ataque químico e/ou cedência de materiais (Stephen et al. 2006).

O estudo das interações entre veículos e materiais de embalagem primária, em especial materiais poliméricos, é uma etapa importante na seleção e utilização racional desses materiais (Brandão, 2001).

Os medicamentos homeopáticos são preparados a partir de uma variedade de animais, vegetais, minerais e outras fontes, as quais são diluídas em proporção fixa, aplicando-se, em seguida, agitação vigorosa na solução. Tradicionalmente, as formulações farmacêuticas são desenvolvidas mudando uma variável de cada vez. O método é demorado, e é difícil obter uma formulação ideal utilizando esta técnica clássica, uma vez que o efeito combinado das variáveis independentes não é considerado. Por isso é importante compreender a complexidade de formulações farmacêuticas utilizando ferramentas estatísticas estabelecidas, tais como planejamento fatorial. Planejamentos Fatoriais, onde todos os fatores são estudados em todas as combinações possíveis, são considerados os mais eficientes para estimar a influência das variáveis individuais e suas interações usando o mínimo de experimentos (Shrinidh et al., 2010, Vandervoort and Ludwig, 2001). Algumas vantagens da utilização de um planejamento fatorial são baseadas no fato de que as medidas são mais estáveis do que as observações individuais e quando temos mais dados, mais confiáveis são os resultados. A principal importância do planejamento fatorial é a possibilidade de revelar o verdadeiro impacto de cada fator estudado e suas interações. (Plesu et al. 2009).

Em relação às formas farmacêuticas sólidas, também encontramos a problemática do controle de qualidade dos produtos acabados. Quanto aos glóbulos

homeopáticos, sua composição, no que se refere aos produtos de degradação, também pode ser afetada por fatores tais como a temperatura e a umidade. Além disso, é sabido que o método farmacotécnico usado para a impregnação desses glóbulos tem influência sobre fatores tais como a uniformidade da dose e peso dos glóbulos, mas pouco se sabe o quanto afeta a estabilidade química ou a integridade física dessas preparações.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Homeopatia

A homeopatia se alicerça no aforismo enunciado por Hipócrates: “a doença é produzida pelos semelhantes e pelos semelhantes o paciente retorna a saúde” (Fontes, 2005). A capacidade reativa do organismo era a PHYSIS – capacidade das forças vitais do indivíduo para reagir contra a doença (Teixeira, 2006). O princípio da semelhança era usado dentro da terapêutica hipocrática – auxiliar e regular o trabalho da natureza. Porém, o princípio dos contrários também era utilizado por Hipócrates.

A Homeopatia (*ómoios*=semelhante, *páthos*=doente) é um modelo terapêutico desenvolvido por Samuel Hahnemann no início do século XIX, que aplica a lei do Semelhante, *similia similibus curantur* - “o semelhante será curado pelo semelhante” (Gennaro, 2000; Berardi et al., 2002; Fontes, 2005; Wagner e Wisenauer, 2006). Envoltos pelo pensamento filosófico vitalista de sua época, Hahnemann atribuiu ao *princípio vital* o poder de regular, de forma automática e instintiva, todas as sensações e funções fisiológicas, desde que o organismo permaneça no estado de saúde. O estado de doença estaria relacionado a um desequilíbrio desta força vital e a saúde seria restabelecida com o reequilíbrio vital (Teixeira, 2006).

Hahnemann, durante seus experimentos, preparou medicamentos a partir de uma variedade de produtos naturais. Ele observou que infinitas dissoluções dessas substâncias feitas em etapas e acompanhadas de vigorosa agitação “sucussão” (essas duas etapas são conhecidas como dinamização) em cada etapa de diluição, apresentariam alguma forma de atividade potencial dessas soluções (Chikramane et al. 2010; Khuda-Bukhsh AR. 2003;). Apesar de várias controvérsias e frequentes mudanças feitas pela comunidade científica a cerca de sua eficácia, essa forma de tratamento tem resistido ao teste do tempo e está sendo ainda utilizada em muitos países para o tratamento de várias doenças crônicas, com medicamentos preparados a partir de grande variedade de plantas, animais, metais e outras fontes minerais (Chikramane et al. 2010).

A homeopatia foi originalmente baseada na teoria vitalista. Semelhante ao Ayurveda e a medicina tradicional chinesa, a homeopatia enfatiza o potencial de

auto-cura do corpo humano e a estreita conexão mente / corpo. Ela é baseada em uma premissa que a doença é resultado de um desequilíbrio da própria força vital, ou composição energética essencial. Um medicamento prescrito corretamente leva a uma restauração do equilíbrio e, finalmente, a cura (Merrell & Shalts, 2002).

Hanemann relaciona o desequilíbrio vital ao surgimento e à progressão das doenças, podendo ser representado pelo “conjunto dos sinais e sintomas exteriormente observáveis”. Em seu livro, *Organon da arte de curar*, ele afirma que:

“[...] a totalidade de seus sintomas, esse quadro do ser interior da doença que se reflete no exterior, isto é, do padecimento da força vital, deve ser o principal ou o único através do qual a doença dá a conhecer o meio de cura de que ela necessita, o único que pode determinar a escolha do meio de auxílio adequado - em suma, a totalidade dos sintomas deve ser, para o artista da cura, a coisa principal, senão a única que ele, em cada caso de doença, precisa conhecer e afastar através de sua arte, a fim de que a doença seja curada e transformada em saúde”.

(Organon, § 7)

Ainda segundo Hanemann (1995) e Teixeira (2006), o médico que se intitule um “legítimo artista da cura” deve ser capaz de reconhecer o que deva ser curado em cada caso individualmente e compreender o elemento curativo dos medicamentos, adequando-os em qualidade e quantidade às necessidades do enfermo.

A homeopatia se baseia em quatro princípios experimentais (Hanemann, 1995):

- A *Experiência no Homem Sã*, que consiste em experimentar, em doses apropriadas, uma substância em indivíduos sadios para reconhecer as propriedades farmacológicas dessa substância, através de sua *patogenesia*;
- A *Lei Dos Semelhantes*, que implica em utilizar um medicamento que tenha provocado em pessoas sadias, sinais e sintomas semelhantes aos apresentados pelo doente, tratando o quadro patológico pela semelhança com a patogenesia do remédio;

- O *Princípio Das Doses Mínimas*, que indica que os medicamentos homeopáticos devem ser preparados por um processo chamado de *dinamização*, que consiste na diluição da substância em proporções fixas e definidas, num insumo inerte apropriado, seguida de trituração ou agitação vigorosa (sucussão), conforme a preparação seja sólida ou líquida. A esse método dá-se o nome de *potenciação*;
- O *Princípio Do Medicamento Único*, que preconiza a utilização de um único medicamento por vez até que se esgotem todas as suas possibilidades terapêuticas para aquele doente em questão.

A Homeopatia, essencialmente, está fundamentada em dois princípios científicos: o princípio dos similares e dos efeitos biológicos de altas diluições. Apesar das contradições dos princípios e aparente do senso comum na medicina e um mecanismo claro de ação física, um exame cuidadoso mostra que eles realmente são compatíveis com as atuais e muito comuns observações biomédicas (Merrell & Shalts, 2002; Eskinazi, 1999).

De acordo com Hanemann (1995), o princípio dos semelhantes sugere que se pode melhorar o processo de uma doença utilizando a forma diluída de uma substância que pode induzir os mesmos sintomas no paciente quando saudável. Isto está em contraste com a alopatia (do grego, *allo*, que significa oposto, e *pathos*, que significa sofrimento), a qual é o tratamento que mais comumente utiliza o princípio da oposição ou supressão, com a intenção de interferir ou bloquear os processos patológicos. De acordo com os termos biomédicos, este princípio pode ser resumido da seguinte forma: uma determinada concentração (ou diluição homeopática) de uma substância pode ter efeitos opostos (e não apenas diferentes) se as condições fisiológicas são diferentes (por exemplo, organismo saudável *versus* organismo doente). Também podem existir duas concentrações diferentes (ou diluições homeopáticas) de uma dada substância que tenham efeitos opostos num dado estado fisiológico de um sistema vivo (Merrell & Shalts, 2002; Bellavite e Signorini, 1995).

Ainda segundo Merrell e Shalts (2002), os sintomas são considerados como parte da resposta natural do corpo (e mente) frente às tensões internas ou externas. De acordo com a filosofia homeopática, o conjunto de sintomas representa a melhor

forma como os sistemas de integração da pessoa podem lidar com determinado evento de estresse num determinado momento. Incidindo apenas no tratamento dos sintomas (por exemplo, desobstrução nasal com descongestionantes nasais ou erupção cutânea com pomada) apenas se suprime os desequilíbrios que estão sendo expressos pelo organismo.

Conforme Bellavite (2003), os mundos da homeopatia e da ciência médica têm se desenvolvido separadamente. Por exemplo, os homeopatas, em geral, não perceberam a necessidade, em sua prática clínica, da evidenciação fornecida por estudos clínicos ou pela pesquisa básica através de experimentos em animais ou estudos de laboratório *in vitro*. Por outro lado, a maioria dos cientistas acadêmicos mostra nenhum interesse nos métodos homeopáticos de atendimento clínico. Entretanto, nos últimos anos, tem aumentado a demanda tanto da evidência científica (na homeopatia) quanto de uma atitude mais humanística / holística (na medicina convencional).

2.2. Produto Homeopático

A principal ferramenta terapêutica da homeopatia é, portanto, o medicamento. Podemos encontrar várias definições para Medicamento Homeopático, porém duas condições serão obrigatórias para que uma apresentação farmacêutica possa ser caracterizada como homeopática, no sentido clássico do termo: ela deve ser uma preparação dinamizada e deve ser administrada segundo o Princípio da Similitude. Adotamos aqui a definição oficial contida na terceira edição da Farmacopéia Homeopática Brasileira (FHB 3, 2011):

“É toda forma farmacêutica de dispensação ministrada segundo o princípio da semelhança e/ou da identidade, com finalidade curativa e/ou preventiva. É obtido pela técnica de dinamização e utilizado para uso interno ou externo”.

Existem formas farmacêuticas homeopáticas de uso externo e uso interno. As formas farmacêuticas de uso externo estão reunidas em três grandes grupos (FHB 3):

- Formas farmacêuticas líquidas: linimentos, preparações nasais, preparações oftálmicas e preparações otológicas;
- Formas farmacêuticas sólidas: apósitos medicinais, pós medicinais, supositórios retais e supositórios (óvulos) vaginais;
- Formas farmacêuticas semissólidas: cremes, géis, géis-creme e pomadas.

As formas farmacêuticas de uso interno, preconizadas pela FHB 3ª edição estão divididas em dois grupos:

- Formas Farmacêuticas líquidas: preparação líquida administrada, sob a forma de gotas, dose única líquida e formulações líquidas;
- Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos, glóbulos, pós, tabletes, dose única sólida e formulações sólidas (FHB 3, 2011; Fontes, 2005)

Segundo o Manual de Normas Técnicas para a Farmácia Homeopática - MNTFH (ABFH, 2011), as preparações homeopáticas são classificadas farmacotecnicamente como Tinturas-mãe (Forma farmacêutica Básica), Formas Farmacêuticas Derivadas (preparações já dinamizadas) e Formas Farmacêuticas de Dispensação, que podem ser de uso interno (líquidas ou sólidas) e uso externo (como os cremes, as pomadas e os géis).

Ainda de acordo com o MNTFH (2011), corroborado com Brandão (2001), o medicamento homeopático é composto de um insumo ativo, que pode ser uma tintura-mãe ou a própria substância ou ainda uma preparação previamente dinamizada, e de um insumo inerte. Utiliza-se a lactose como insumo inerte quando a droga ou fármaco usado como ponto de partida é insolúvel. Quando o ponto de partida é solúvel ou então uma tintura-mãe, o insumo inerte é uma mistura hidroalcoólica, cujo teor alcoólico varia conforme o tipo de forma farmacêutica: a) *Tinturas-mãe*: a graduação alcoólica deverá ser aquela especificada na monografia da tintura, e de modo geral obedece-se a recomendação baseada no teor de resíduo sólido (RS) da droga, utilizando-se etanol a 90% quando o RS for de até 25%, etanol a 80% quando o RS estiver entre 30 e 35%, e etanol a 70% quando o RS estiver entre 40 e 50%; b) *Formas Farmacêuticas Derivadas*: etanol com o mesmo título da tintura-mãe nas três primeiras dinamizações da escala centesimal, e nas seis primeiras dinamizações da escala decimal; nas preparações intermediárias e nas de estoque utilizam-se etanol a 70%; c) *Formas Farmacêuticas de Dispensação*

Líquidas: utiliza-se álcool a 30% para as doses únicas, para as preparações em gotas e para as formulações contendo mais de um insumo ativo; nas formulações contendo apenas um insumo ativo, a FHB 3 indica água purificada ou etanol a 30%, conforme o caso, ou ainda água purificada contendo uma quantidade de etanol especificada no receituário médico.

Por ser considerada uma alternativa eficiente e segura ao tratamento das doenças crônicas, aumentando a resolutividade clínica, diminuindo os custos e os efeitos iatrogênicos da terapêutica farmacológica convencional, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem incentivado o desenvolvimento de projetos homeopáticos que visem incrementar sua disponibilidade junto aos sistemas públicos de saúde mundiais, de forma coadjuvante aos tratamentos clássicos (Teixeira, 2006).

De fato, o ponto de partida para o entendimento da ação dos medicamentos homeopáticos não é o medicamento por ele mesmo, mas o corpo: apenas a necessidade de comparar os sintomas que são descritos na matéria médica para cada medicamento individualmente para perceber que a homeopatia é baseada no conceito metateórico que o corpo é um sistema complexo (Araújo *et al.*, 2004).

2.3. Material de acondicionamento

De acordo com a Farmacopéia Brasileira (FB 5), compreende-se por material de acondicionamento e embalagem o recipiente, envoltório, invólucro ou qualquer outra forma de proteção, removível ou não, destinada a envasar, proteger, manter, cobrir ou empacotar, especificamente ou não, matérias-primas, reagentes ou medicamentos. Segundo a Farmacopéia Brasileira (2010), material de acondicionamento propriamente dito é o que está em contato direto com o seu conteúdo durante todo o tempo. Considera-se material de acondicionamento ampola, bisnaga, envelope, estojo, flaconete, frasco de vidro ou de plástico, frasco-ampola, cartucho, lata, pote, saco de papel e outros (FB 5).

Ainda de acordo com a Farmacopéia Brasileira, embalagem é a que se destina à total proteção do material de acondicionamento nas condições usuais de transporte, armazenagem e distribuição. Considera-se embalagem: caixas de

papelão, cartolina, madeira ou material plástico, ou estojo de cartolina e outros. Não deve haver qualquer interação, entre o material de acondicionamento e o seu conteúdo, capaz de alterar a concentração, a qualidade ou a pureza do material acondicionado.

Conforme a Farmacopéia Homeopática Brasileira (FHB 3, 2011), e ratificada pelo Manual de Normas Técnicas para a Farmácia Homeopática (MNTFH, 2011), as preparações homeopáticas líquidas são acondicionadas em embalagens primárias que são constituídas por um frasco de capacidade apropriada e acessórios para vedação/dispensação. A FHB 3 permite para o emprego na preparação, estocagem (matrizes homeopáticas) e dispensação a utilização de frascos de vidro âmbar, classe hidrolítica I, II, III e NP. Como acessórios devem ser utilizados tampas, batoques e gotejadores de polietileno ou polipropileno; cânulas de vidro ou polietileno de alta densidade, polipropileno ou policarbonato; bulbos de látex, silicone atóxico ou polietileno.

2.4. Interações medicamento VS material de embalagem

Conforme o Manual de Normas Técnicas (ABFH, 2011), e tendo o pensamento corroborado por Brandão (2001), as formas farmacêuticas homeopáticas líquidas usam como veículo em sua preparação, misturas hidroalcoólicas que variam de 30 a 70% em etanol. Essas preparações são acondicionadas em embalagens primárias, as quais são frascos de capacidade apropriada e materiais acessórios para vedação/dispensação. A Farmacopéia Homeopática Brasileira (2011), bem como as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (RDC 33/2000 e RDC 67/2007) prevê que sejam utilizados acessórios feitos com materiais de natureza polimérica como plásticos e elastômeros. O estudo das interações entre veículos e materiais de embalagem primária, em especial materiais poliméricos, é uma etapa importante na seleção e utilização racional desses materiais.

A Farmacopéia Brasileira (2010), bem como outras farmacopéias, são bem claras ao afirmarem que “não deve haver qualquer interação, entre o medicamento e seu material de acondicionamento”.

Ao consultar a bibliografia sobre o assunto, constata-se então que são poucas as informações sobre essa área; também se observa, então, que todos os trabalhos desenvolvidos atualmente em nosso país são baseados em estudos microbiológicos, nenhum voltado, portanto, ao desenvolvimento de algum modelo baseado em princípios químicos ou físico-químicos.

A literatura mostra estudos voltados à cinética de intumescimento ou de captação de solvente pela borracha (Aminabhavi e Phayde, 1995; Joseph et al. 2003; Sujith e Unnikrishnan, 2006 George et al. 2009). No entanto, Peppas (1985), Price (1992) e Korsemeier (1992) foram os percussores ao constataram que tanto do ponto de vista do mecanismo como cinético, a liberação de uma substância a partir de uma matriz polimérica, incluindo as borrachas e os polímeros sintéticos reticulados, segue os mesmos princípios; portanto, tais estudos são baseados em equações cinéticas simples, todas elas baseadas na lei de difusão de Fick.

Os materiais acessórios, os quais são compostos por polímeros, segundo Tejrai et al. (1995) possuem a capacidade de permitir o transporte molecular pelo mecanismo de difusão das moléculas do líquido através do material polimérico. A estrutura do sistema polimérico é o principal elemento de controle sobre a liberação ou passagem das moléculas através do material. A velocidade de difusão dependerá da solubilidade do polímero, das dimensões da molécula e do impedimento de movimento dessas moléculas através da estrutura do polímero. No caso de estruturas porosas, a velocidade será controlada pelo movimento das moléculas através de canais ou poros existentes em sua estrutura quando permeada por um meio de dissolução, onde essa velocidade será dependente da disponibilidade, tortuosidade e comprimento dos poros, da solubilidade das moléculas no meio penetrante e da viscosidade desse meio (Price, 1992).

Ainda segundo Price (1992), o mecanismo de difusão e transporte através dos poros pode contribuir para a movimentação das moléculas para o meio de dissolução e essa contribuição dependerá da natureza da molécula, do meio de dissolução e de outros parâmetros.

2.5. Controle de Qualidade

Segundo Gennaro (2000), a estabilidade de um produto farmacêutico consiste na sua capacidade de manter, sob condições específicas, suas especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas. Também pode ser definida como o tempo a partir da data de produção e acondicionamento da formulação até sua atividade química e biológica não ser menor do que um nível pré-determinado de potência, e durante o qual as suas características físicas não tenham mudado consideravelmente ou de forma deletéria.

Na interpretação das informações sobre estabilidade dos medicamentos devem ser considerados aspectos de acondicionamento e conservação como temperatura, umidade, luz, material de embalagem, aqueles relacionados ao produto, como propriedades físicas e químicas dos insumos inertes, forma farmacêutica, processo de fabricação e a maneira como o remédio é utilizado (BRASIL, 2007; Luz, 2006; Bellavide et al., 2006; Lacerda, 1994).

O FDA (*Food and Drug Administration*) regula os medicamentos homeopáticos de forma distinta de outros fármacos. Os produtos homeopáticos nos Estados Unidos da América são isentos das exigências de análise relacionados à data de expiração do produto e dos testes de identificação e teor do produto final, pois não existe um consenso a respeito da segurança e toxicidade dos produtos homeopáticos por conterem pouco ou nenhum ingrediente ativo (FDA, 2010; HPUS, 2007; Borneman e Field, 2006; Barnes, 2003; Berardi et al., 2002; Gennaro, 2000).

Segundo Barnes (2003) e Gennaro (2000), este tratamento diferenciado, no entanto, não significa que estes medicamentos sejam menos eficazes ou inseguros para o usuário, uma vez que os medicamentos homeopáticos são conhecidos por sua segurança.

No Reino Unido, e no restante da União Europeia, para os produtos homeopáticos de uso oral ou externo, suficientemente diluídos e que não apresentam restrição médica, os fabricantes precisam demonstrar qualidade e segurança, mas não eficácia (Barnes, 2003).

Atualmente as exigências técnicas e sanitárias sobre o medicamento homeopático são basicamente as mesmas adotadas para as preparações magistrais ditas alopáticas, respeitando as peculiaridades dos medicamentos homeopáticos. Além das exigências impostas pela própria FHB 3, a produção de um medicamento homeopático em farmácias de manipulação deve seguir as disposições previstas na Resolução da Diretoria Colegiada nº67/2007, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA (RDC 67/2007).

Uma das preocupações que fizeram parte da RDC 67/2007 e de todas as resoluções que a precederam, desde a RDC nº33 foi o estabelecimento de critérios de garantia de qualidade para os medicamentos manipulados. No que se referem aos medicamentos homeopáticos, alguns desses critérios são colocados respeitando as peculiaridades desse grupo de medicamentos, principalmente no que se refere à sua natureza altamente diluída.

Esse último aspecto é um fator altamente limitante para uma boa parte dos ensaios de controle de qualidade, uma vez que esses, na sua maioria, dependem da quantificação de substâncias ativas. Nesse ponto os ensaios quantitativos são aplicáveis às matérias primas, insumos e dinamizações em baixas potências, não ultrapassando a terceira centesimal ou a sexta decimal. Portanto, quando se tratam de medicamentos dinamizados, a qualidade desses produtos só pode ser garantida através da aplicação das boas práticas aplicadas ao processo de produção pela impossibilidade de análises quantitativas.

Essa dificuldade se torna ainda mais evidente quando se trata da determinação do prazo de validade dos medicamentos homeopáticos. Sobre o tema, a RDC 67/2007 especifica, nos sub-itens seguintes ao item 15.4 do Anexo I:

15.4.1. A determinação do prazo de validade deve ser baseada na avaliação físico-química das drogas e considerações sobre a sua estabilidade. Preferencialmente, o prazo de validade deve ser vinculado ao período do tratamento.

15.4.2. Fontes de informações sobre a estabilidade físico-química das drogas devem incluir referências de

compêndios oficiais, recomendações dos produtores das mesmas e publicações em revistas indexadas.

15.4.3. Na interpretação das informações sobre estabilidade das drogas devem ser consideradas todas as condições de armazenamento e conservação.

No anexo V, específico para a manipulação de medicamentos homeopáticos, já nos critérios de rotulagem é exigida a especificação do prazo de validade da preparação, tanto para as matrizes como para as formas de dispensação, conforme os itens 7.1.1.2 d e 7.1.2.1 f, respectivamente. Essa exigência é corroborada pelo disposto no seu item 8, referente ao prazo de validade de medicamentos homeopáticos:

8.1. Toda preparação homeopática deve apresentar no rótulo o prazo de validade e, quando necessário, a indicação das condições para sua conservação.

8.2. O prazo de validade das matrizes e das preparações dispensadas deve ser estabelecido caso a caso, conforme a Farmacopéia Homeopática Brasileira.

2.6. Literatura oficial e Legislação

Em 1805, Hahnemann publicou a primeira matéria médica homeopática com 27 substâncias testadas e, em 1810, a primeira edição de seu livro básico *Organon da arte de curar*, onde se encontram a doutrina homeopática e seus ensinamentos. Nas várias edições (seis no total) do *Organon*, apresentam-se técnicas de preparação do medicamento homeopático. Essas técnicas foram apropriadas em diversas farmacopeias no mundo inteiro, como a *Pharmacopoea homeopathica polyglotta* de Wilmar Schwabe, publicada pela primeira vez em 1894, que foi referência até recentemente em muitos países, incluindo o Brasil (Diehl et al., 2008).

O medicamento homeopático teve sua existência reconhecida pelas autoridades e sua preparação foi regulamentada por um texto jurídico que figura na Farmacopéia Francesa desde 1965. Foi a partir deste mesmo ano que, aqui no Brasil, surgiram leis específicas para a farmácia homeopática, e em 1976 por meio do Decreto n.º 78.841, a primeira edição da Farmacopéia Homeopática Brasileira (FHB) foi oficializada pelo Governo Federal, a publicação foi autorizada pelo Ministério da Saúde (MS) e editada pela Organização Andrei, em 1977. Em 1980, com a Resolução n.º 1.000/80, a homeopatia foi reconhecida como especialidade médica pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) (BRASIL, 1976; BRASIL, 1980; Tetau, 2001; Fontes, 2005, Pinheiro, 2006).

No Brasil, a homeopatia foi introduzida em 1840 pelo médico francês Benoit Jules Mure, difundindo-se por todo o país. Em 1980, foi reconhecida como especialidade médica pelo Conselho Federal de Medicina (Luz, 1996). Em relação às preparações homeopáticas, até 1977 eram feitas de acordo com farmacopeias e códigos de outros países. Nesse mesmo ano, foi publicada a primeira edição da Farmacopéia Homeopática Brasileira. Nos anos seguintes, não houve uma padronização sistemática nos métodos e técnicas de preparação dos medicamentos homeopáticos, permanecendo a forte influência de outros países, como França e Alemanha (Diehl et al., 2008).

Em 1992, a Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas (ABFH) lançou a primeira edição do Manual de Normas Técnicas para Farmácia Homeopática, que tinha como um dos objetivos principais “apresentar aos profissionais um conjunto de informações a respeito dos procedimentos gerais envolvendo a origem, preparação, conservação, dispensação e outras características dos medicamentos homeopáticos” (ABFH, 1992). A partir de então, cada vez mais se estimulou a padronização no preparo dos insumos e medicamentos homeopáticos e a segunda edição da Farmacopéia Homeopática Brasileira procurou atingir essa meta (Diehl et al., 2008; MNTFH, 2011; FHB, 2011).

A RDC 67/2007, que dá as diretrizes para a implantação das boas práticas de manipulação de preparações magistrais e officinais para uso humano em farmácias, dispõe que as farmácias homeopáticas devem seguir o *Regulamento Técnico*, que fixa os requisitos mínimos para as atividades de manipulação de preparações

magistrais e oficinais, bem como o *Anexo I*, nos aspectos que couberem e ainda o *Anexo V*, este último especificamente voltado à farmácia Homeopática.

2.7. Manual de Normas Técnicas para a Farmácia Homeopática

Consiste num trabalho realizado pela Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopáticos (ABFH), o qual versa sobre a padronização dos métodos e técnicas de preparo dos medicamentos homeopáticos.

A principal finalidade do Manual de Normas Técnicas (MNTFH) é apresentar aos profissionais da área de saúde um conjunto de informações a respeito dos procedimentos gerais envolvendo a origem, preparação, conservação, dispensação e outras características dos medicamentos homeopáticos (ABFH, 1991).

Um manual não tem o caráter oficial de uma Farmacopéia, nem a profundidade descritiva de um livro texto. É conciso e objetivo, de acordo com sua época e com as técnicas que vigoram à sua formulação (ABFH, 1991).

A publicação do MNTFH, em todas as suas edições, procurou ocupar a lacuna deixada pela inexistência de uma farmacopéia homeopática brasileira que atendesse às necessidades da prática homeopática realizada no país (ABFH, 2003).

Cientes das dificuldades na agilização dos processos de revisão e publicação de um documento como uma farmacopéia, o Manual de Normas Técnicas, tem o papel de contribuir com textos que possam agilizar esse processo, além de tratar da técnica com uma minúcia que só é pertinente a um manual de normas técnicas (ABFH, 2003).

Embora o MNTFH seja indicado como referência em diferentes resoluções do Ministério da Saúde – ANVISA, ele não é o documento oficial, mas é legítimo por sua forma, por seu conteúdo e por sua abrangência. O que a comunidade de farmacêuticos homeopatas que participa desse movimento pode esperar e acreditar é que o manual contribua construtivamente para a qualificação e o fortalecimento da homeopatia e da farmácia brasileira (ABFH, 2003).

De acordo com o Manual de Normas Técnicas (ABFH, 2003), o controle de qualidade dos produtos homeopáticos deve ser realizado, observando as

particularidades de cada produto (por exemplo, devem ser realizadas análises microbiológicas das matrizes no estoque existente, por amostragem representativa, mantendo-se os registros).

Para as formas farmacêuticas sólidas (glóbulos), estes devem ser constituídos de sacarose, devem ser esféricos, homogêneos e regulares, brancos, praticamente inodoros e de sabor adocicado. Devem ser facilmente solúveis em água, praticamente insolúveis em álcool e insolúveis em éter e clorofórmio. Porém, não existe uma padronização para os ensaios de controle de qualidade, como por exemplo os ensaios de integridade física (dureza, friabilidade, desintegração).

2.8. Medicamentos Homeopáticos Líquidos

Preparações hidroalcoólicas, contendo medicamento dinamizado. São empregadas soluções hidroalcoólicas em diversas graduações. Na preparação das Formas Farmacêuticas Líquidas é lícito adotar o critério ponderal (p/p), ou volumétrico (V/V), ou, ainda (V/p), ou, ainda, (p/V), contanto que se conserve o mesmo critério para toda a operação. O critério ponderal apresenta a vantagem de maior exatidão (MNTFH, 2003).

2.9. Medicamentos Homeopáticos Sólidos

Uma das formas farmacêuticas homeopáticas mais prescritas no Brasil é a de uso interno, denominada glóbulos, obtida a partir da impregnação de glóbulos inertes com diluições homeopáticas. Glóbulos inertes são pequenos grãos esféricos, homogêneos e regulares, brancos, praticamente inodoros e de sabor doce, compostos de sacarose pura ou mistura de sacarose e lactose, que servem de suporte para a fixação das diluições homeopáticas (American Institute of Homeopathy, 1988; Syndicat des Pharmacies et Laboratoires Homéopathiques, 1981). São designados e comercializados no Brasil de acordo com seus pesos medianos de 30 mg (glóbulos nº 3), 50 mg (glóbulos nº 5) e 70 mg (glóbulos nº 7) e obtidos industrialmente a partir de núcleos de grão de açúcar mediante

drageamentos múltiplos (Fontes, 2001). As farmácias homeopáticas adquirem os glóbulos na forma inerte e a impregnação pelo insumo ativo deve ser feita seguindo especificações descritas na Farmacopéia Homeopática Brasileira (FHB, 2011) ou na quarta edição do Manual de Normas Técnicas (ABFH, 2011).

2.10. Planejamento Fatorial

Nos dias atuais, em decorrência das necessidades da sociedade moderna, a pesquisa científica tem promovido grandes avanços em todos os campos da ciência, gerando uma gama crescente de dados e informações, sendo que para a devida exploração e o correto entendimento, a aplicação de ferramentas estatísticas torna-se indispensável (Pereira-Filho et al., 2002; Cunico et al. 2008).

De acordo com Cunico et al. (2008), geralmente, a otimização de variáveis experimentais é realizada por meio de procedimentos que avaliam o efeito de uma variável por vez (univariado), apresentando desvantagens tais como o tempo gasto para otimização e a falta de avaliação acerca das interações entre as variáveis que afetam o processo em estudo. De acordo com BRASIL et al. (2007), estas desvantagens resultam numa otimização ineficiente, impedindo o rápido estabelecimento de ótimos verdadeiros, os quais são atingidos pelo emprego de sistemas multivariados.

Ainda segundo Cunico et al. (2008), dentre os diversos tipos de planejamento experimental, os sistemas de planejamento fatorial destacam-se pois permitem avaliar simultaneamente o efeito de um grande número de variáveis, a partir de um número reduzido de ensaios experimentais, quando comparados aos processos univariados (Cunico et al., 2008).

Para melhor entendimento dos fundamentos do planejamento fatorial é necessário ter um bom domínio de alguns conhecimentos básicos (Cunico et al., 2008) descritos a seguir.

- Fator: cada variável do sistema em estudo.
- Nível: condições de operação dos fatores de controle investigadas nos experimentos. Geralmente são identificados por nível baixo (-) e nível alto (+).

- Modelo estatístico: modelo do tipo $y=b_0+b_1x_1$ sendo b_0, b_1, \dots, b_n efeitos de cada fator na resposta.
- Efeito: mudança ocorrida na resposta quando se muda do nível baixo (-) para o nível alto (+).

$$\text{Efeito} = \overline{R_+} - \overline{R_-} \quad (\text{Equação 1})$$

Sendo:

$\overline{R_+}$ = média dos valores de resposta obtidos com valores altos (+) do fator

$\overline{R_-}$ = média dos valores de resposta obtidos com valores baixos (-) do fator

- Efeito principal: é a diferença média observada na resposta quando se muda o nível do fator de controle investigado.

Matematicamente o efeito principal (EP) pode ser representado por:

$$EP = \frac{2(\sum y^+ - \sum y^-)}{b^a} \quad (\text{equação 2})$$

Sendo:

y = média dos efeitos individuais da medida, (+) e (-) correspondem ao nível alto e nível baixo,

b^a = número total de experimentos do planejamento.

- Efeitos de interação: é a metade da diferença entre os efeitos principais de um fator nos níveis de outro fator. Os valores de interação entre os fatores também podem ser calculados. Para tal, o efeito de interação entre as variáveis é obtido levando-se em consideração os sinais já atribuídos às variáveis envolvidas, como se fosse uma operação matemática de multiplicação.
- Erro padrão para os efeitos: erro na determinação dos efeitos. É o mesmo, tanto para os efeitos principais quanto para os de interação, e pode ser calculado por meio de equação.

Planejar experimentos é definir uma sequência de coletas de dados experimentais para atingir certos objetivos. Dentre os métodos de planejamento experimental disponíveis na literatura, o planejamento fatorial é o mais indicado quando se deseja estudar os efeitos de duas ou mais variáveis de influência, sendo que em cada tentativa ou réplica, todas as combinações possíveis dos níveis de cada variável são investigadas (Barros Neto et al., 1996; Cunico et al., 2008).

Ainda de acordo com Cunico et al. (2008), tendo seu pensamento corroborado por Neves et al. (2002), este tipo de planejamento normalmente é representado por b^k , sendo que k representa o número de fatores e “ b ” o número de níveis escolhidos (Neves et al., 2002). Para estes autores o caso mais simples de planejamento fatorial é aquele em que cada fator k está presente em apenas dois níveis (experimento fatorial $2k$), ou seja, em um experimento com k fatores (ou variáveis) e dois níveis, são realizadas $2 \times 2 \times \dots \times 2$ (k vezes) = $2k$ observações da variável resposta. Esta representação mostra que, se em um planejamento forem escolhidos 2 diferentes níveis para 3 fatores (2^3), o número de experimentos diferentes a serem realizados será 8 (Cunico et al., 2008).

Apesar dos planejamentos fatoriais do tipo $2k$ ser mais comuns, e que com um número reduzido de níveis é praticamente impossível explorar de maneira completa uma grande região no espaço das variáveis (>4), estes ainda se mostram vantajosos, pois permitem verificar tendências importantes para a realização de investigações posteriores (Neves et al., 2002). Neste tipo de planejamento fatorial, no qual os níveis são costumeiramente codificados com os sinais (+) e (-), a atribuição aos níveis superiores ou inferiores se dá de forma arbitrária e não interfere na realização dos experimentos ou interpretação dos resultados. Estes sinais também permitem esquematizar estas variáveis na forma de matrizes de planejamento, assim como determinar, por meio de cálculos, a influência das mesmas e das suas interações no sistema (BRASIL et al., 2007).

Além do exposto, cabe ressaltar que num planejamento fatorial, as réplicas ou repetições de experimentos são de fundamental importância e servem para determinar o erro experimental na resposta em estudo e/ou a reprodutibilidade do esquema experimental utilizado (metodologia + equipamento).

O *delineamento de experimentos* tem como objetivo a determinação do número ideal de experimentos que leve à obtenção de resultados com um dado grau de confiabilidade. Talvez essa seja a resposta mais importante na situação comum de recursos financeiros e laboratoriais escassos: além da restrição de verbas, também nos deparamos com restrições no uso de equipamentos e facilidades, bem como com limitações de suas características operacionais (Button, 2005).

O planejamento experimental, também denominado *delineamento experimental*, representa um conjunto de ensaios estabelecido com critérios científicos e estatísticos, com o objetivo de determinar a influência de diversas variáveis nos resultados de um dado sistema ou processo. Esse objetivo maior pode ser dividido em outros objetivos de acordo com o propósito dos ensaios (Button, 2005): 1. Determinar quais variáveis são mais influentes nos resultados; 2. Atribuir valores às variáveis influentes de modo a aperfeiçoar os resultados; 3. Atribuir valores às variáveis influentes de modo a minimizar a variabilidade dos resultados e, 4. Atribuir valores às variáveis influentes de modo a minimizar a influência de variáveis incontroláveis;

A seguir, destacam-se alguns benefícios da utilização das técnicas estatísticas de planejamento experimental: a) Redução do número de ensaios sem prejuízo da qualidade da informação; b) Estudo simultâneo de diversas variáveis, separando seus efeitos; c) Determinação da confiabilidade dos resultados; d) Realização da pesquisa em etapas, num processo iterativo de acréscimo de novos ensaios; e) Seleção das variáveis que influem num processo com número reduzido de ensaios; f) Representação do processo estudado através de expressões matemáticas; g) Elaboração de conclusões a partir de resultados qualitativos.

Segundo Button (2005), o planejamento experimental é uma ferramenta essencial no desenvolvimento de novos processos e no aprimoramento de processos em utilização. Um planejamento adequado permite, além do aprimoramento de processos, a redução da variabilidade de resultados, a redução de tempos de análise e dos custos envolvidos.

Além de dominar a metodologia estatística necessária para o planejamento e para a análise dos dados, o pesquisador deve conhecer exatamente o que deseja estudar, como obter os dados, bem como ter uma estimativa qualitativa de como

esses dados serão analisados. Também é desejável, sempre que possível, o estabelecimento de um modelo físico-matemático que estabeleça funções que relacionem as diversas variáveis influentes no processo com os resultados que se deseja analisar. A elaboração de um modelo físico-matemático, mesmo que aproximado, possibilita um planejamento experimental mais dirigido, definindo-se valores de estudo adequados para as variáveis, reduzindo desta forma o número de ensaios (Button, 2005).

Montgomery (1997) indica um *procedimento* para o planejamento e para a análise dos resultados: 1. *Reconhecimento e definição do problema*, como discutido no parágrafo anterior, que em grande parte depende da experiência já adquirida no estudo de processos semelhantes; 2. *Escolha das variáveis* (fatores de influência) e *das faixas de valores* em que essas variáveis serão avaliadas, definindo-se o nível específico (valor) que será empregado em cada ensaio. Deve-se verificar como essas variáveis serão controladas nos níveis escolhidos e como eles serão medidos. A avaliação intensiva de diversas variáveis pode ser necessária quando o estudo encontra-se em seus estágios iniciais e não se detém uma experiência anterior, exigindo a avaliação das variáveis em diversos níveis. Quando deseja-se verificar a influência de uma variável em particular, o número de níveis deve ser reduzido, além de manter-se as demais variáveis influentes em níveis tão constantes quanto possível. 3. *Escolha adequada da variável de resposta*, de modo que se garanta a objetividade na análise dos resultados obtidos. O critério principal para essa escolha é de que o erro experimental de medida da variável de resposta seja mínimo, permitindo a análise estatística dos dados, com um número mínimo de réplicas; 4. *Delineamento dos experimentos*: tamanho da amostra (número de réplicas), seqüência de execução dos ensaios, necessidade de aleatorização ou do uso de blocos. Como afirmado anteriormente, a experimentação é um processo iterativo. Principalmente em processos complexos, com diversas variáveis influentes, não se deve partir de um conjunto extenso de experimentos, que envolva um grande número de variáveis, estudadas em diversos níveis. É mais produtivo estabelecer-se um conjunto inicial com número reduzido de ensaios (poucas variáveis, poucos níveis de avaliação), ir aprendendo sobre o processo e aos poucos, acrescentar novas variáveis e níveis e eliminar variáveis que não se apresentem influentes. Com essa iniciativa, reduz-se o número total de ensaios e o que é mais importante

reservam-se os recursos para aqueles ensaios realmente importantes, que normalmente não fornecem resultados objetivos nas tentativas iniciais; 5. *Execução dos experimentos*, monitorando-os e controlando-os. Essa etapa é extremamente importante, pois garante a validade experimental e exige do pesquisador um conhecimento profundo dos instrumentos, equipamentos e métodos de controle e monitoramento; 6. *Análise dos resultados*, com o uso de métodos estatísticos, a fim de que as conclusões estabelecidas sejam objetivas. Destaque-se que esses métodos não permitem afirmar se uma dada variável apresenta ou não um determinado efeito: eles apenas garantem a confiabilidade e a validade dos resultados, de modo que se possa determinar o erro associado nas conclusões, de acordo com um dado grau de confiança previamente estabelecido; 7. *Elaboração das conclusões e recomendações* a partir da análise dos resultados. As conclusões e recomendações permitirão que decisões sejam tomadas a respeito do processo em estudo. Uma documentação extensa, com o uso de gráficos e tabelas permite que se apresentem os resultados obtidos, a análise efetuada, bem como futuras repetições do procedimento empregado.

Montgomery (1997) faz algumas *recomendações* sobre o uso de métodos estatísticos para o planejamento experimental (Button, 2005): a) O *conhecimento técnico específico*, não estatístico sobre o problema deve ser usado; b) O delineamento experimental deve ser o mais *simples* possível; c) Reconhecer a diferença entre o que é *significativo* estatisticamente e o que é significativo na prática seja industrial ou de pesquisa e, e) Reconhecer que a experimentação é um *processo iterativo*.

A análise de dados é uma parte essencial em todo experimento, sendo univariada quando somente uma variável é medida sistematicamente para várias amostras. Há muito tempo a estatística univariada vem sendo aplicada a problemas químicos, mas a sua utilização tornou-se limitada. Nas últimas décadas, a análise multivariada foi introduzida no tratamento de dados químicos, ganhando rapidamente popularidade e dando origem a uma nova disciplina, batizada de *Quimiometria*. O modelo estatístico dos métodos multivariados considera a correlação entre muitas variáveis analisadas simultaneamente, permitindo a extração de uma quantidade muito maior de informação (Sena et al., 2000).

O planejamento experimental é um modo de acelerar o processo de validação, o qual pode ser muito útil e vantajoso tanto para a avaliação quanto para a otimização de alguns parâmetros (Furlanetto et al., 2003; Lewis Ga et al., 1999; Montgomery DC, 1997; Carlson R, 1992). Mais especificamente, o planejamento experimental ajuda ao pesquisador a verificar se mudanças nos valores dos fatores produzem uma variação estatística significativa da resposta observada, e essa técnica pode ser usada toda vez que for necessária para obter esse tipo de informação. Tipicamente, as técnicas de planejamento experimental são usadas para entender o efeito de várias variáveis num sistema por um modelo matemático bem definido. A estratégia é mais efetiva se o planejamento estatístico for usado na maioria ou em todos os estágios de desenvolvimento e não apenas para otimização ou validação do processo. Um uso sistemático do planejamento estatístico no desenvolvimento de um método garante rastreabilidade, dá suporte à validação e faz com que a confirmação da validação seja mais fácil e mais precisa (Furlanetto et al., 2003).

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral:

Este estudo tem como objetivo a determinação de parâmetros de qualidade para formas farmacêuticas homeopáticas sólidas (glóbulos) e líquidas (gotas) e materiais de embalagem primária.

3.2. Objetivos Específicos:

- Avaliação da qualidade dos glóbulos homeopáticos:
 - Determinação da variação do peso;
 - Testes de resistência mecânica;
 - Uniformidade de conteúdo;
 - Umidade.
- Análisar a cedência de contaminantes a partir de bulbos de borracha natural por meio de planejamento fatorial;
- Estudar a cinética da cedência de contaminantes em embalagens de produtos homeopáticos líquidos:
 - Determinar o modelo cinético de transporte para as substâncias presentes na borracha;
 - Estabelecer a identidade química das substâncias liberadas pelo material elastomérico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Avaliação da Qualidade dos glóbulos homeopáticos

4.1.1. Glóbulos homeopáticos

Foram utilizados glóbulos homeopáticos nº. 5 (50 mg), provenientes de quatro lotes diferentes, e um lote de glóbulos nº. 7 (70 mg), conforme demonstrado na Tabela 1. Todos os testes foram realizados em glóbulos inertes, em glóbulos impregnados com solução hidroalcoólica a 70% e glóbulos impregnados com *Atropa belladonna* 6CH, 30CH e 200CH.

Tabela 1: Especificações dos lotes de glóbulos utilizados nas análises de avaliação da qualidade.

Número do glóbulo/Lote	Fornecedor	Validade
nº. 5 / G5130709	Ely Martins	13/07/2011
nº. 5 / G5L057	Schraiber	20/02/2013
nº. 5 / G5L058	Schraiber	13/03/2013
nº. 5 / G5270611	Schraiber	27/06/2013
nº. 7 / G7020811	Schraiber	02/08/2013

4.1.2. Materiais e equipamentos

Os reagentes utilizados nos experimentos foram: EtOH, grau farmacêutico, *Atropa belladonna* 6CH (lote BEL06CH131011), 30CH (lote BEL30CH131011) e 200CH (lote BEL200CH131011).

Os equipamentos utilizados para os ensaios foram: balança eletrônica Bioystems, modelo PHS-3B; durômetro manual OFF TEC Galileo, nº. de série 9771; durômetro automático Nova Ética, modelo 298 – ATTS; friabilômetro Nova Ética, modelo 300-1.

Podemos observar na Tabela 2 os parâmetros de Controle de Qualidade avaliados, bem como as condições de impregnação utilizadas.

Tabela 2: Amostras e parâmetros de controle de qualidade avaliados nos diferentes lotes e condições de impregnação.

Amostras	Condição de impregnação*	Parâmetros avaliados**
Glóbulos nº 05		
Lote 1	Inertes	Peso médio
Lote 2	EtOH 70%	Dureza
Lote 3	<i>Belladona</i> 6CH	Friabilidade
Lote 4	<i>Belladona</i> 30CH	Uniformidade de conteúdo***
Glóbulos nº 07	<i>Belladona</i> 200CH	Umidade***
Lote 1		

* Condição avaliada em cada lote; ** Parâmetro avaliado em cada condição de impregnação; *** Parâmetros avaliados apenas em lotes inertes.

4.1.3. Efeito da impregnação sobre a Variação de Peso de glóbulos homeopáticos

O teste para determinação do peso médio dos glóbulos consistiu em duas etapas. Primeiramente o teste foi executado exatamente como está prescrito na Farmacopéia Brasileira (FB 5) para comprimidos: pesou-se 20 glóbulos individualmente e posteriormente calculou-se o peso médio.

Para a segunda etapa desse teste, foi feita uma adaptação do que está prescrito na 5ª edição da Farmacopéia Brasileira para comprimidos, e fizemos o uso de um n = 50 e um n = 100 unidades. Os glóbulos foram pesados individualmente e posteriormente calculou-se o peso médio e desvio padrão.

4.1.4. Determinação da dureza dos glóbulos homeopáticos Efeito da impregnação sobre a Dureza de glóbulos homeopáticos

Para o teste de determinação da dureza dos glóbulos homeopáticos utilizamos um durômetro manual e um automático. Para o lote 1, foi feita a aferição em durômetro automático, tendo sido utilizados n = 20, n = 50 e n = 100 unidades. Depois de efetuada as medições em durômetro automático, realizou-se aferição n=50 em durômetro manual e efetuou-se a comparação entre esses dois equipamentos, apenas para o lote 1 de glóbulos nº 5. Para os outros lotes de glóbulos, efetuou-se a análise em durômetro automático, sempre respeitando o número de amostras (20, 50 e 100 unidades).

4.1.5. Efeito da impregnação sobre a Friabilidade de glóbulos homeopáticos

O teste de friabilidade foi conduzido de acordo com a Farmacopéia Brasileira (FB 5), apenas variando o número de glóbulos inseridos no equipamento, o qual consistiu de $n = 20$, $n = 50$ e $n = 100$. O tempo e o número de rotações por minuto foram utilizados de acordo com a Farmacopéia Brasileira (100 rpm). Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

4.1.6. Determinação da uniformidade de conteúdo dos glóbulos homeopáticos

Os ensaios de uniformidade de conteúdo foram realizados segundo a metodologia utilizada por Rocha *et al* (2000): foi avaliada a homogeneidade obtida para a impregnação de glóbulos utilizando-se a técnica de espectroscopia no UV. Para tanto, impregnamos todos os lotes de glóbulos nº. 5 com solução de Violeta Genciana 1 mg/mL em EtOH 70%, com a concentração de 10% (p/V) segundo a Farmacopéia Homeopática Brasileira 3ª edição. Foram retiradas aleatoriamente seis amostras de 20 glóbulos de cada lote, que foram diluídas em álcool 60° GL em balões volumétricos de 50 ml, fornecendo assim as 24 soluções que foram analisadas em espectrometria UV por meio de espectrofotômetro Thermo Scientific, modelo Evolution 300LC. As leituras das absorvâncias foram feitas no comprimento de onda de 536 nm (absorvância máxima da substância marcadora), o que permitiu avaliar a homogeneidade obtida nos diferentes lotes de glóbulos homeopáticos.

4.1.7. Determinação da umidade dos glóbulos homeopáticos

A determinação da umidade foi realizada utilizando-se amostra de 1 g de glóbulos homeopáticos pulverizados provenientes de cada lote estudado. As amostras foram avaliadas em analisador de umidade por infra-vermelho da marca GEHAKA, modelo IV2000. Todas as análises foram realizadas em triplicata.

4.2. Estudo da liberação a partir de bulbos de borracha natural e seus contaminantes por meio de Planejamento Fatorial

Foram realizados dois experimentos de planejamento fatorial do tipo 3^3 , onde no primeiro as três variáveis de nível foram solvente (clorofórmio, etanol e n-hexano), massa de amostra (30, 60 e 90 mg), a forma de amostra (grande disco, disco pequeno, a amostra em pó). O segundo experimento, as variáveis foram solvente (EtOH 30%, EtOH 70% e EtOH P.A), massa de amostra (30, 60 e 90mg), a forma de amostra (grande disco, disco pequeno, a amostra em pó).

4.2.1. Preparação da amostra

Inicialmente foram preparadas as amostras do bulbo de borracha a serem utilizadas no experimento. Para a obtenção das amostras pulverizadas, utilizamos moinho de facas. As amostras consideradas como disco foram constituídas de amostras circulares obtidas a partir do bulbo de borracha natural, sendo que os discos menores possuíam massa média de 15 mg, enquanto os discos maiores possuíam massa média de 30 mg, conforme ilustrado na Figura. 1. As misturas hidroalcoólicas foram preparadas segundo método ponderal.

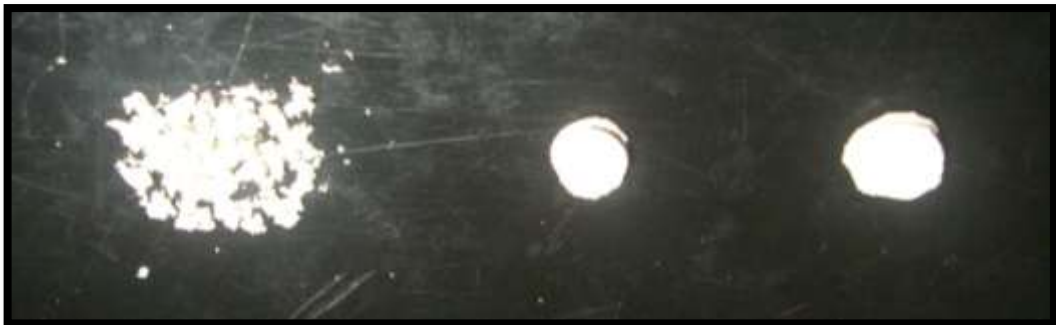


Figura 1: Amostras de Borracha Natural utilizadas nos experimentos de Planejamento Fatorial.

Os reagentes utilizados foram: Clorofórmio (Synth), N-Hexano (Proquimios) e Etanol (Isofar).

Os equipamentos utilizados para os ensaios foram: balança eletrônica (Bioystems, modelo PHS-3B), moinho (Marconi, modelo MA048), sonificador 40 kHz (Quimis, modelo Q3350) e espectrofotômetro (Thermo Scientific, modelo Evolution 300LC).

4.2.2. Planejamento fatorial para avaliação da extração em solventes orgânicos.

Esse experimento consistiu num planejamento fatorial 3^3 , onde as variáveis foram: solvente, massa e forma da amostra, como pode ser observado na Tabela 3. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

Tabela 3: condições utilizadas no planejamento fatorial para avaliação de solventes orgânicos.

VARIÁVEIS	NÍVEIS		
	-1	0	+1
Massa, mg	30	60	90
Granulometria	Pulverizado	Disco menor	Disco maior
Solvente	CHCl ₃	N-Hex	EtOH

Após o preparo da granulometria da amostra, seguimos com a execução do planejamento fatorial. As amostras foram pesadas, e colocadas em frasco âmbar juntamente com 10 mL do solvente. Essas amostras foram então sonicadas por 20 min, seguindo-se com a leitura em espectrofotômetro num comprimento de onda de 280 nm.

4.2.3. Planejamento fatorial para avaliação da extração em solventes hidroalcoólicos.

Esse experimento seguiu a mesma metodologia do experimento anterior e foram preservadas as mesmas condições de análise. Na Tabela 4, podem-se observar as condições em que foi executado o experimento. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

Tabela 4: condições utilizadas no planejamento fatorial para avaliação de solventes hidroalcoólicos.

VARIÁVEIS	NÍVEIS		
	-1	0	+1
Massa, mg	30	60	90
Granulometria	Pulverizado	Disco menor	Disco maior
Solvente	EtOH 30%	EtOH 70%	EtOH

4.3. Estudo cinético da cedência de contaminantes em embalagens de produtos homeopáticos líquidos

4.3.1. Embalagem primária

Selecionou-se como embalagem primária o conjunto de frasco e acessórios comumente usados pelas farmácias homeopáticas para a dispensação de medicamentos homeopáticos líquidos, composto por frasco de vidro âmbar e conta-gotas composto de uma cânula de vidro, tampa perfurada de polietileno, da marca Wheaton e bulbos conta-gotas brancos de borracha natural da marca West[®].

4.3.2. Preparo das misturas hidroalcoólicas

As misturas hidroalcoólicas a 30% e 70% foram preparadas pelo critério ponderal. Para a preparação dessas misturas, foi utilizado álcool grau farmacêutico. Os conjuntos de embalagem primária descritos e o álcool utilizado como reagente foram fornecidos pela Farmácia Companhia da Fórmula, localizada em Natal/RN, Brasil.

4.3.3. Avaliação do pH das soluções hidroalcoólicas

A avaliação do pH foi realizada utilizando-se pHmetro da marca Bioprecisa, modelo JH 2102. As amostras foram constituídas de 30 mL das soluções hidroalcoólicas em contato com a embalagem primária. Foi utilizado um total de 12 amostras, sendo metade em mistura a 30% EtOH, e a outra metade em 70% EtOH.

As análises foram realizadas a cada 24 horas, durante cinco dias. A partir da preparação das misturas hidroalcoólicas, procedeu-se a leitura imediata do pH, considerando esta leitura como sendo do “dia zero”. A partir dessa leitura, foi verificado a cada 24 horas, obtendo, portanto, seis análises diferentes durante o período do experimento. Todas as leituras foram realizadas a temperatura ambiente.

4.3.4. Extração exaustiva das substâncias extraíveis e/ou lixiviáveis dos bulbos homeopáticos

Foi executada extração exaustiva no bulbo de borracha com o objetivo de obter um parâmetro de concentração máxima para as substâncias extraíveis pelos veículos usados no experimento. Foram preparados 200 mL de etanol a 30% e 200 mL de etanol a 70%. Em dois frascos com tampa esmerilhada com capacidade para 100 mL, cada um contendo um bulbo de borracha, foi adicionado 10 mL de cada mistura hidroalcoólica, e os frascos foram sonicados por 20 minutos. Após a sonicação, os recipientes foram transferidos para estufa, numa temperatura de 50°C, onde permaneceram por 24 horas e posteriormente as amostras foram sonicadas por mais 20 minutos. O líquido foi drenado e transferido para um novo frasco com tampa esmerilhada.

O procedimento de extração foi repetido por mais duas vezes nas mesmas amostras, com novas porções de 10 mL de cada veículo, perfazendo um total de três extrações parciais. Após esse procedimento, os extratos foram filtrados e o volume completado até 100 mL com cada um dos respectivos veículos. Em seguida realizou-se varredura na região do UV em cada uma das soluções.

4.3.5. Ensaio de Liberação

Para os ensaios de liberação utilizaram-se os conjuntos de frascos para dispensação, compostos de frasco âmbar com tampa, cânulas e bulbo. Os conjuntos de frascos foram separados em quatro grupos, levando em consideração o teor alcoólico e a temperatura de armazenamento durante o estudo (Tabela 5). O primeiro grupo, A1, correspondeu à EtOH 30% armazenado à temperatura ambiente. No segundo grupo, A2, agrupou-se as amostras com mesmo teor alcoólico, porém armazenadas a 40°C. Os grupos B1 e B2 correspondem às amostras compostas de EtOH 70%, armazenadas à temperatura ambiente e à 40°C, respectivamente. Todos os ensaios foram feitos em triplicata.

Tabela 5: Grupos de amostras utilizados nos ensaios cinéticos.

Graduação Alcoólica	Temperatura de Armazenamento	
	25°C	40°C
EtOH 30%	A1	A2
EtOH 70%	B1	B2

4.3.6. Determinação da Constante de Velocidade de Liberação

Para a determinação da constante de velocidade de liberação foram utilizados os dados obtidos na extração exaustiva em comparação com os dados dos ensaios de liberação. As análises das amostras obtidas na extração exaustiva, bem como nos ensaios de liberação foram realizadas em espectrofotômetro da marca BIOCHROM, modelo Libra S32. O comprimento de onda utilizado foi 315 nm. Após as leituras, os dados de absorvância encontrados foram tratados graficamente utilizando planilha EXCEL[®], que também foi utilizada para tratamento dos dados estatísticos. As equações das retas foram obtidas pelo método dos mínimos quadrados.

O mecanismo de liberação pode ser previsto de acordo com a relação empírica:

$$\frac{A_t}{A_\infty} = Kt^n$$

(Equação 3)

onde A_t é a absorvância registrada no tempo t e A_∞ corresponde à absorvância máxima obtida pelo ensaio de extração exaustiva; K é uma constante que depende das características estruturais do polímero e de sua solvatação; n corresponde ao mecanismo de liberação e t o tempo, em dias. Transformando a Equação 3 na forma logarítmica, obtemos:

$$\log\left(\frac{A_t}{A_\infty}\right) = \log K + n \log t$$

(Equação 4)

4.4. Análise dos bulbos de Borracha Natural e seus principais contaminantes (Agentes de Vulcanização e Aceleradores)

4.4.1. Preparação da amostra

Para auxiliar na identificação das substâncias liberadas a partir dos bulbos de borracha natural, realizamos a análise espectrométrica na região do infravermelho. Inicialmente, as amostras foram preparadas a partir de bulbos de borracha, da marca West[®], os quais foram pulverizados em moinho de facas da marca Marconi, modelo MA048.

Inicialmente sete amostras foram analisadas: bulbos pulverizados e amostras extraídas dos bulbos em Clorofórmio, Acetona (Synth), N-Hexano (Proquimios) e em Etanol puro, 70% e 30%, todas na concentração de 9 mg/mL.

Primeiramente reproduzimos as amostras que apresentaram maior poder de extração através do planejamento fatorial em solventes orgânicos e em misturas hidroalcoólicas. Além dos solventes citados, preparamos amostras em Acetona (Synth), seguindo as mesmas concentrações de maior poder extrativo. A partir dessas amostras realizou-se a preparação das pastilhas com KBr para prosseguimento da leitura em infravermelho.

As pastilhas para análise em IV foram preparadas adicionando-se 500 µL das amostras em 200 mg de KBr. Após adição e homogeneização, as amostras foram armazenadas em estufa a temperatura de 80° C por 60 minutos para evaporação do solvente e secagem do material. Também foi preparada uma amostra utilizando-se 1 mg de bulbo pulverizado em 200 mg de KBr. Esta última também foi armazenada em estufa, nas mesmas condições que as anteriores, não para evaporação do solvente, mas para garantir que as mesmas condições de temperatura foram preservadas e que o material estava isento de umidade. Após secagem, seguiu-se com a pulverização em almofariz e prensagem do material em prensa hidráulica.

4.4.2. Equipamentos

Os reagentes utilizados foram: Clorofórmio (Synth), Etanol (Isofar), N-Hexano (Proquimios), Acetona (Synth) e KBr (Vetec). Os equipamentos utilizados para os ensaios foram: balança eletrônica (Bioystems, modelo PHS-3B), moinho de facas

(Marconi, modelo MA048), sonificador 40 kHz (Quimis, modelo Q3350) e espectrômetro (PerkinElmer, modelo Spectrum 65 FT-IR Spectrometer).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Avaliação da Qualidade de Glóbulos Homeopáticos

O estabelecimento dos critérios de estabilidade para os glóbulos foram baseados na integridade física do suporte inerte e na estabilidade química de sua composição. Foram avaliadas a variação de massa e a resistência mecânica dos glóbulos.

Este trabalho objetivou avaliar a qualidade dos glóbulos homeopáticos utilizados como insumo inerte em preparações de dispensação através de uma metodologia científica, fazendo uso de testes de confiabilidade comprovada, descritos na Farmacopéia Brasileira 5ª edição, Farmacopéia Homeopática Brasileira 3ª edição, legislação oficial e Manual de Normas Técnicas 4ª edição, visando propor uma nova estratégia de avaliação para os glóbulos homeopáticos. Foi avaliada a variação de massa e a resistência mecânica, bem como umidade e uniformidade de conteúdo dos glóbulos.

5.1.1. Efeito da impregnação sobre a Variação de Peso de glóbulos homeopáticos

Na figura 2 está representado a variação de peso do lote 1 dos glóbulos homeopáticos nº. 5. Podemos observar uma grande variação do peso dos glóbulos, os quais encontram-se abaixo do peso médio determinado, em sua maioria, abaixo dos 10% do seu valor médio.

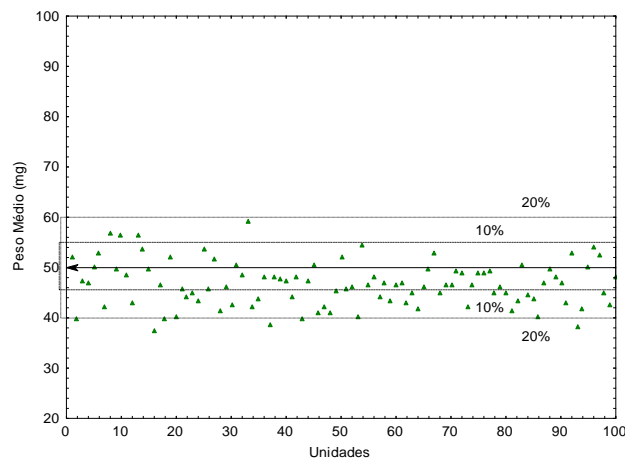


Figura 2: Gráfico do peso médio do lote 1 dos glóbulos homeopáticos n° 5 inertes.

Na determinação da variação de peso dos glóbulos número 07, Figura 3, observou-se uma variação individual acima dos 20%. Indicando a necessidade de se estabelecer parâmetros de variação do peso específicos para os glóbulos homeopáticos.

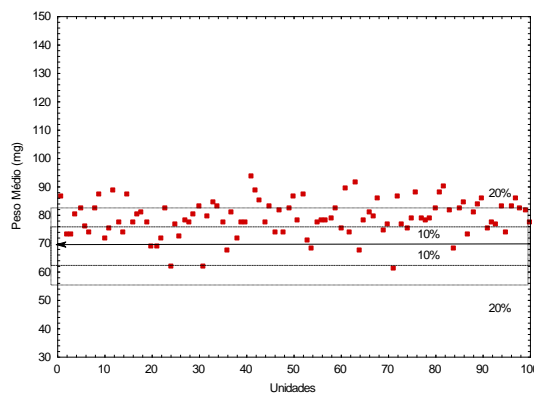
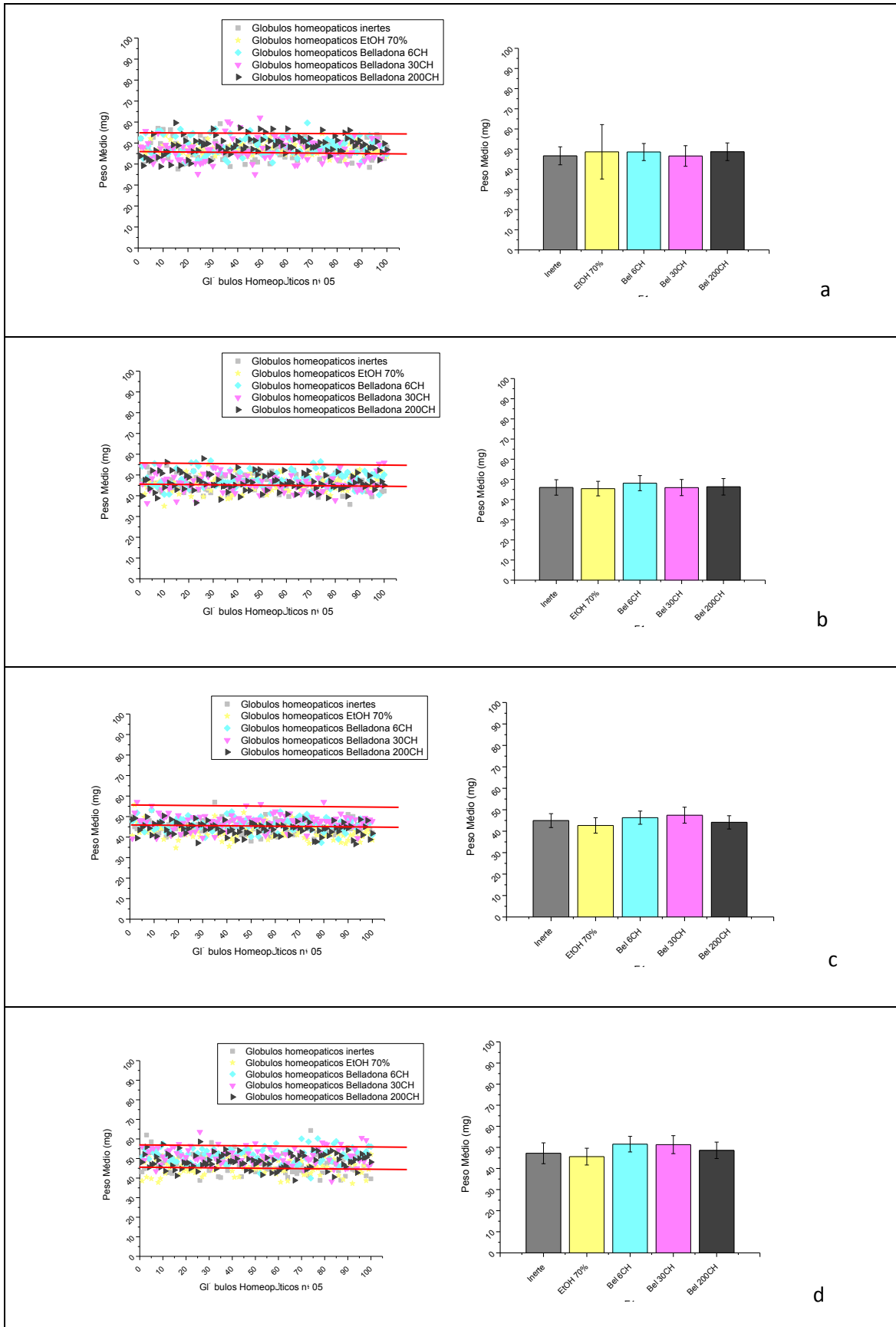


Figura 3: Gráfico do peso médio dos glóbulos homeopáticos n° 7 inertes.

Porém o teste de peso médio dos glóbulos homeopáticos constatou que existe uniformidade no peso, para todos os lotes analisados, nas diferentes condições de impregnação, como pode ser observado na Figura 4. Como não há especificação na FHB 3ª edição, utilizamos as especificações descritas na FB 5 para comprimidos. A falta de uma especificação própria para este tipo de suporte bem como o processo de fabricação artesanal leva a resultados diferentes daqueles presentes nos rótulos: glóbulo n° 3 – 30 mg; glóbulo n.º 5 – 50 mg; e glóbulo n.º 7 – 70 mg (Pinheiro, 2006). O controle de qualidade dos insumos homeopáticos deve obedecer a sua legislação – RDC 67 (BRASIL, 2007; ABFH, 2011) e a qualidade dos

glóbulos homeopáticos pode influenciar diretamente no medicamento dispensado ao paciente.



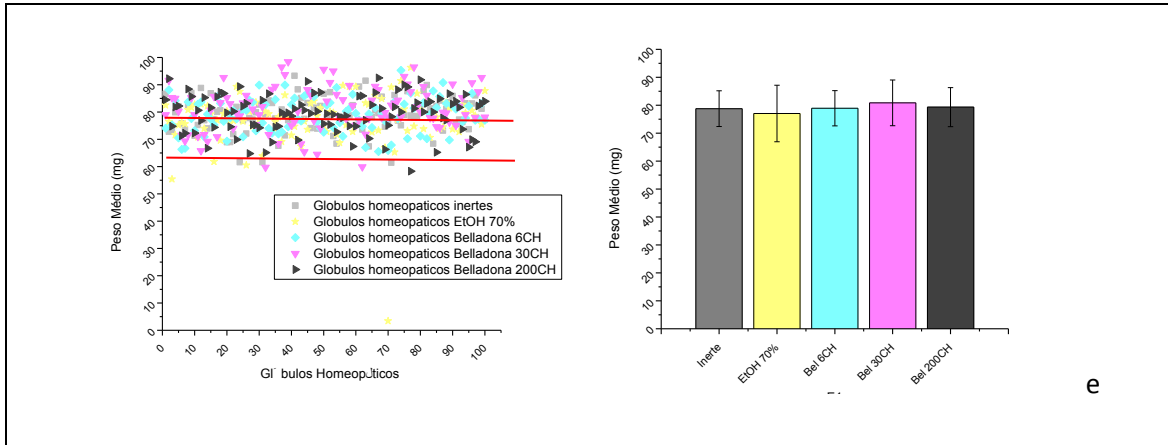
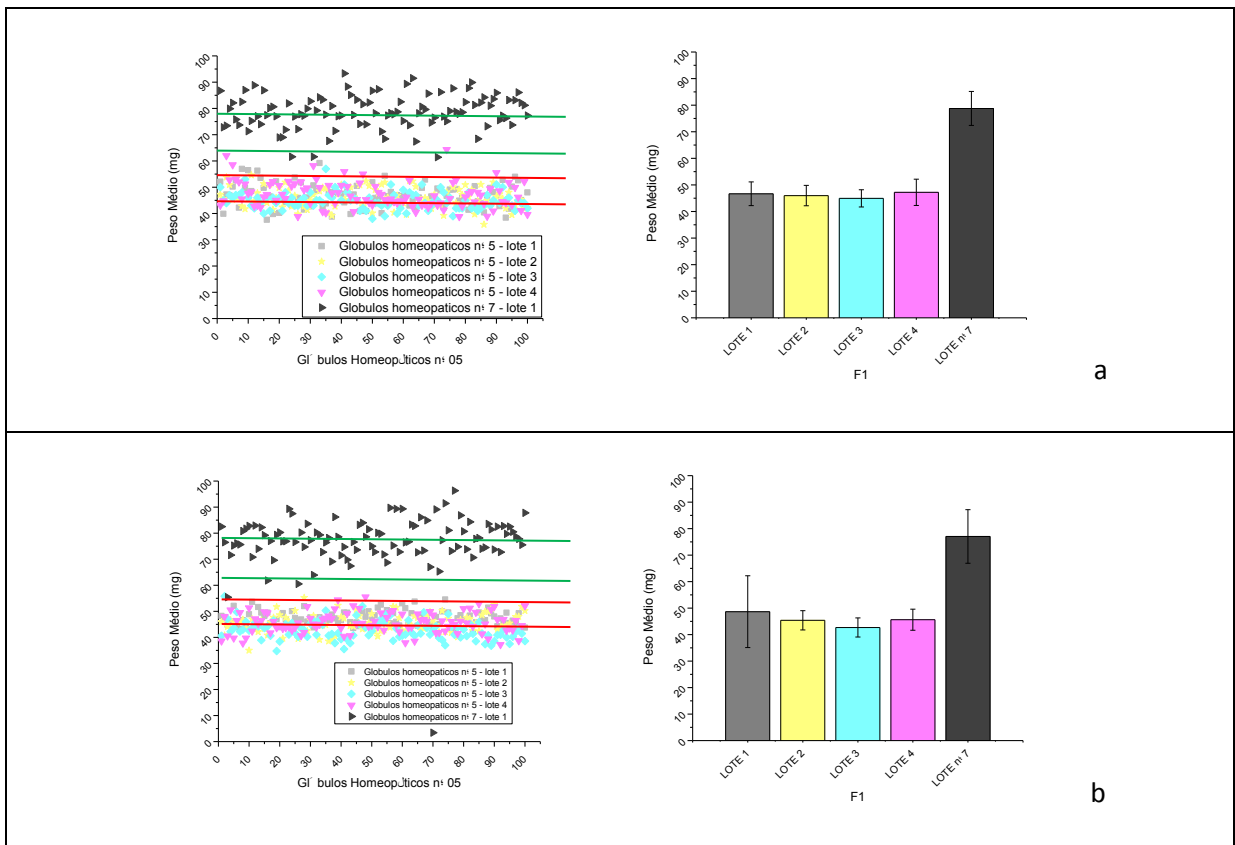


Figura 4: Determinação do peso médio de glóbulos homeopáticos: **a-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 1; **b-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 2; **c-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 3; **d-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 4; **e-** glóbulos homeopáticos nº 7 – lote 1.

Esses dados de uniformidade de peso são confirmados quando fazemos uma comparação inter-lotes. A Figura 5 apresenta subsídios que demonstram a unidade de peso nas diferentes condições de impregnação.



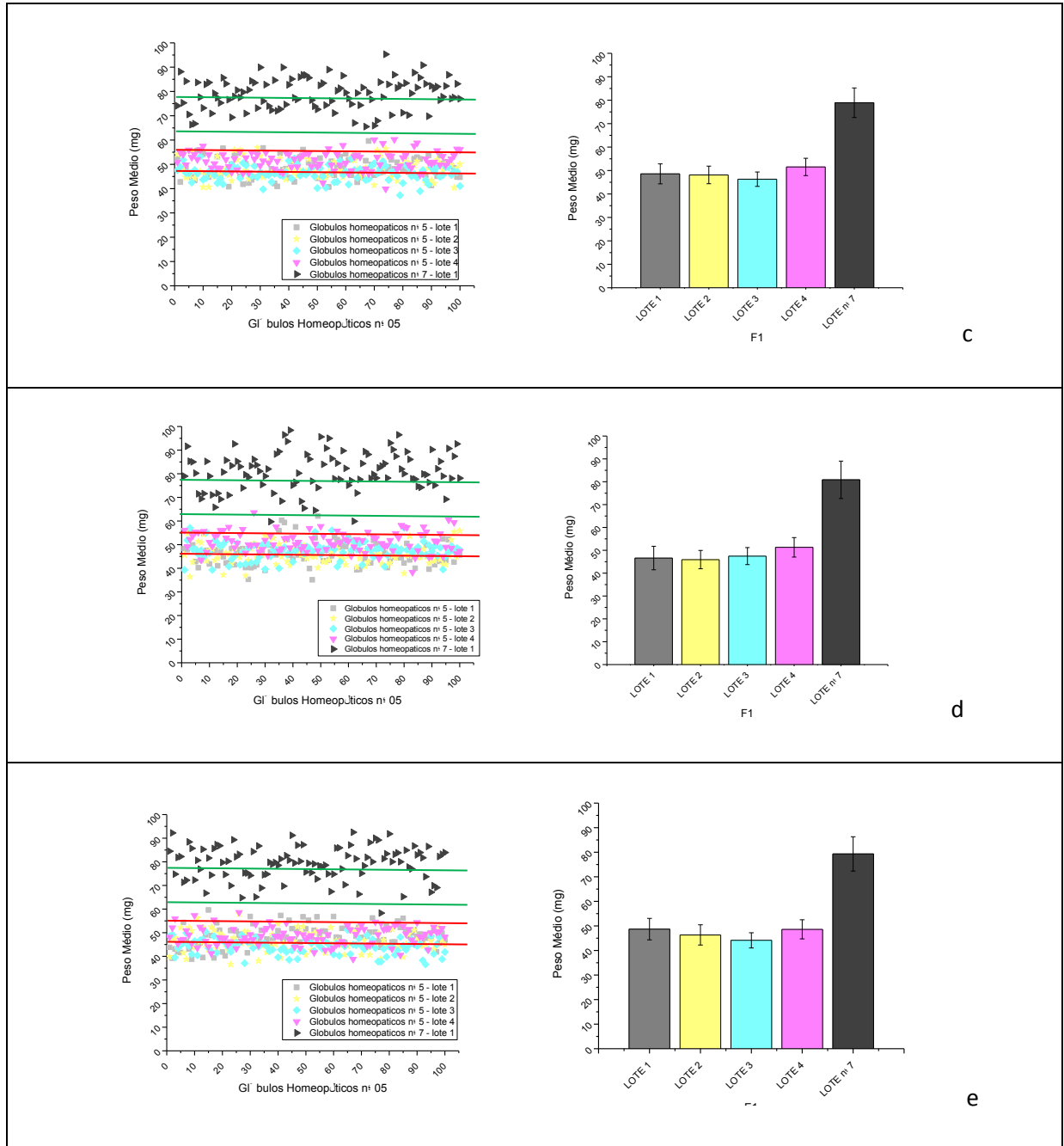


Figura 5: Comparação do peso médio entre lotes de glóbulos homeopáticos: **a-** glóbulos homeopáticos inertes; **b-** glóbulos homeopáticos impregnados com EtOH 70%; **c-** glóbulos homeopáticos impregnados com *Belladonna* 6CH; **d-** glóbulos homeopáticos impregnados com *Belladonna* 30CH; **e-** glóbulos homeopáticos impregnados com *Belladonna* 200CH.

5.1.2. Efeito da impregnação sobre a Dureza de glóbulos homeopáticos

Assim como o parâmetro de peso, a dureza também não possui especificação na Farmacopéia Homeopática Brasileira, portanto utilizamos como referência principal o que preconiza a Farmacopeia Brasileira para comprimidos, a qual profere que:

“O teste de dureza permite determinar a resistência do comprimido ao esmagamento ou à ruptura sob pressão radial. A dureza de um comprimido é proporcional à força de compressão e inversamente proporcional à sua porosidade.”

(FB 5, 2010)

De acordo com a 5ª edição da Farmacopéia Brasileira (2010), o teste de dureza passa a possuir caráter apenas informativo, contrastando com a 4ª edição da mesma farmacopéia, a qual determinava que os comprimidos deveriam apresentar dureza mínima de 30 N. Os dados relativos ao teste de dureza estão mostrados nas Figuras 6 à 8.

A Figura 6 mostra uma comparação entre durômetro manual e automático, realizada com o lote 1 de glóbulos homeopáticos nº5. Em durômetro manual, encontramos uma dureza média de $45,9 \pm 31,66$ N, enquanto que no durômetro automático, obtivemos $38,88 \pm 10,99$ N. De acordo com os resultados obtidos dessa comparação, os dados obtidos são diferentes revelando uma maior variação para o durômetro manual, uma vez que quatro unidades são maiores que 150 N. Desta forma, o durômetro automático é mais reprodutível. Sendo assim, optou-se por se trabalhar com o durômetro automático para os demais ensaios aqui realizados.

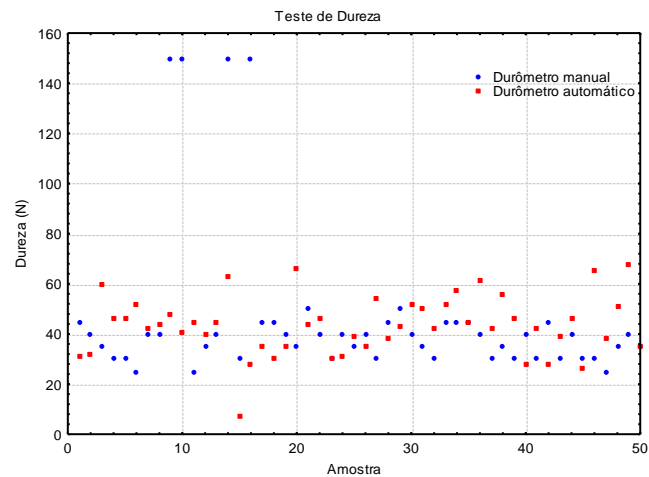
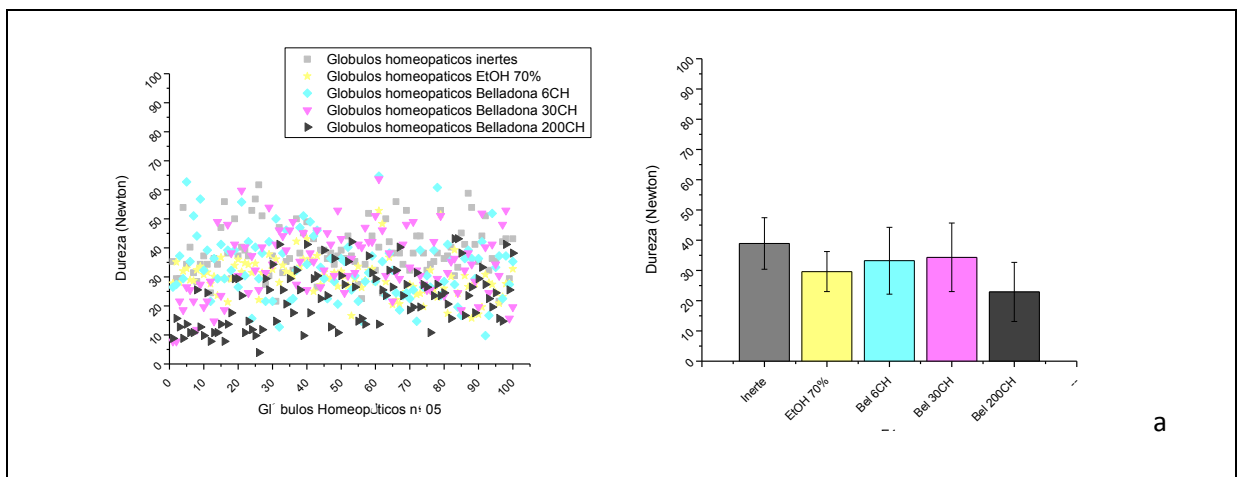
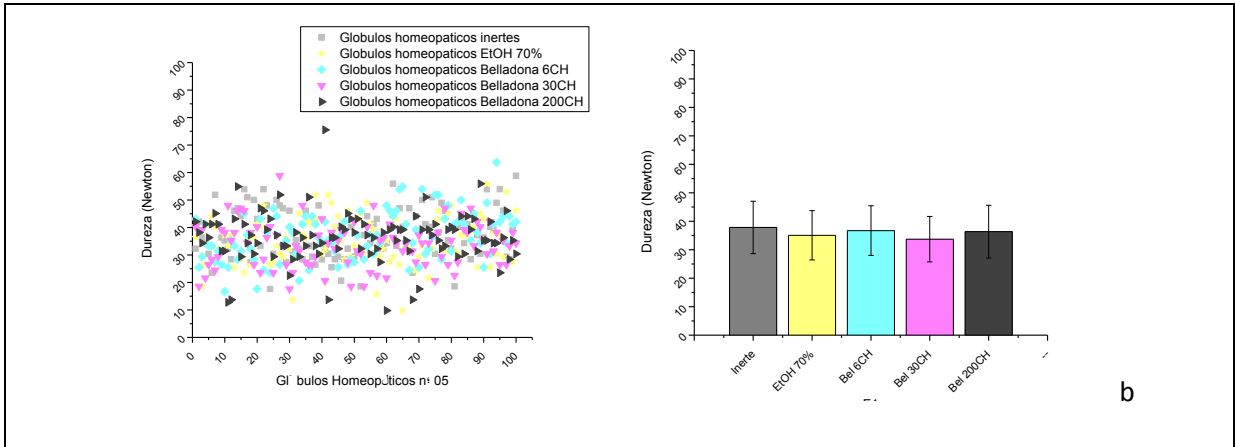


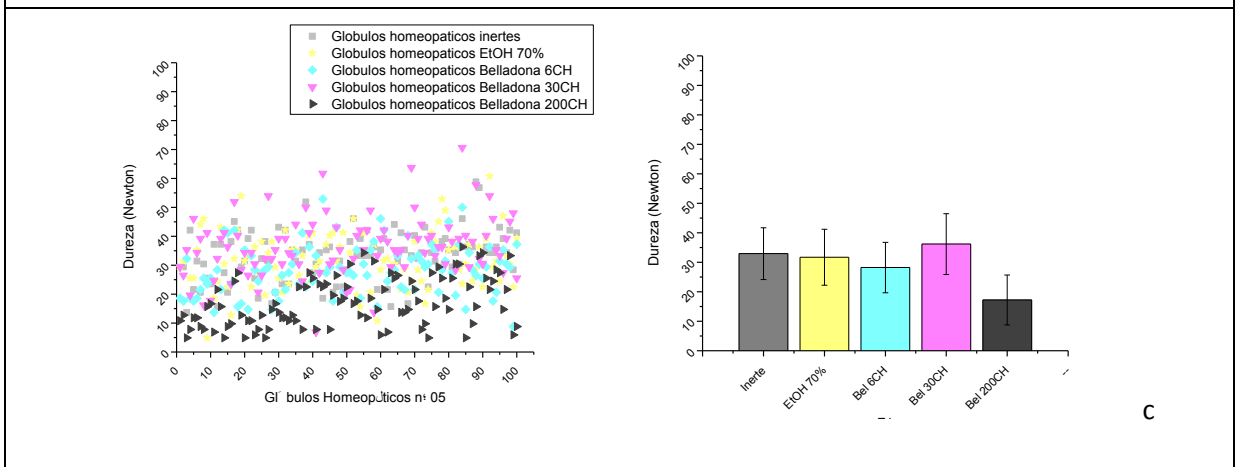
Figura 6: Gráfico comparativo da aferição da dureza de glóbulos homeopáticos em durômetro manual e automático.

A Figura 7 apresenta os dados obtidos nos quatro lotes de glóbulos homeopáticos nº 5 e no lote de glóbulos homeopáticos nº 7. Como podemos notar, os glóbulos apresentaram dureza semelhante, porém tiveram seus valores levemente reduzidos nos lotes impregnados com *Belladonna* 200CH (Figuras 7a e 7c). Os glóbulos homeopáticos nº 7 exibiram redução da dureza quando impregnados tanto com EtOH 70% quanto com *Belladonna* nas três potências utilizadas.

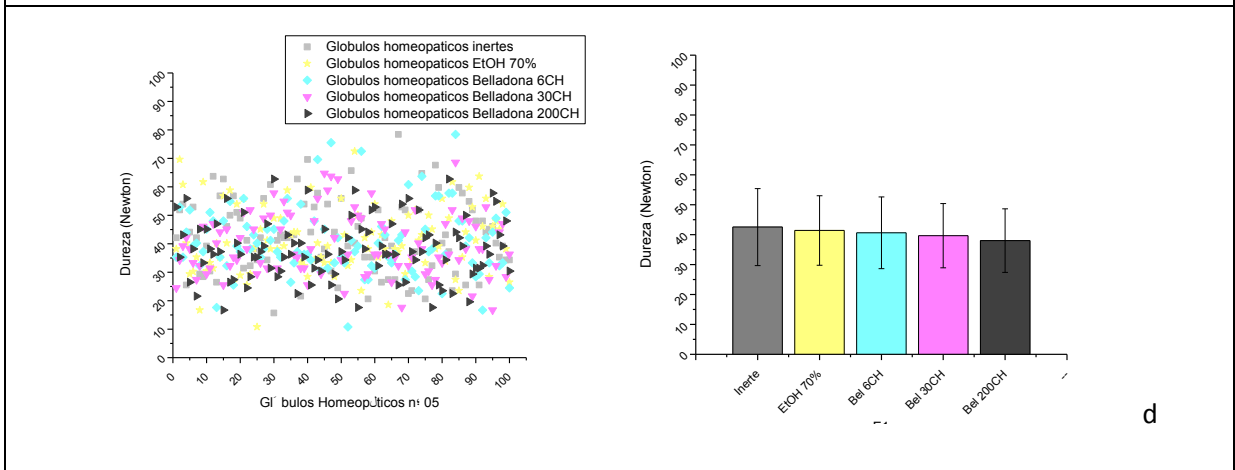




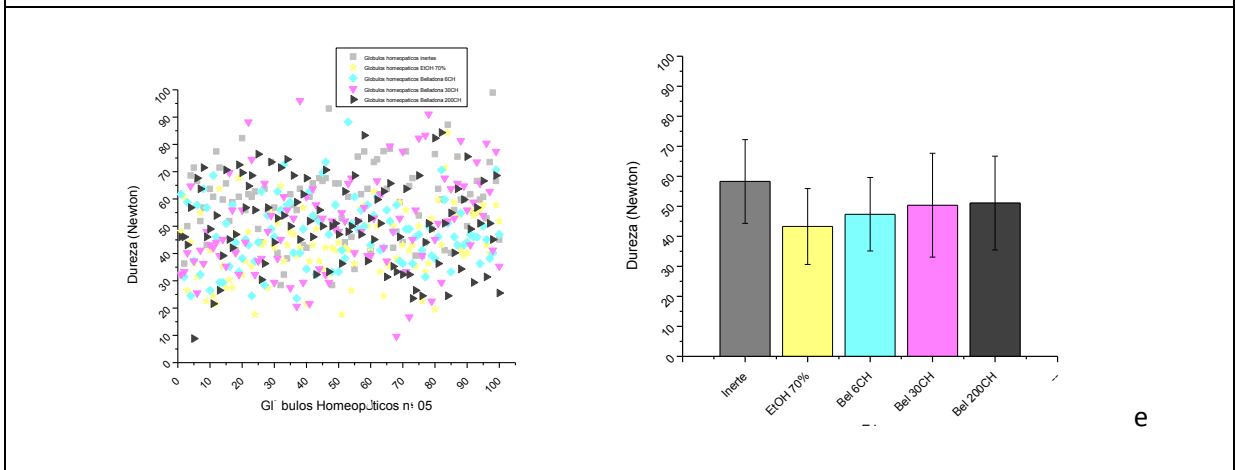
b



c



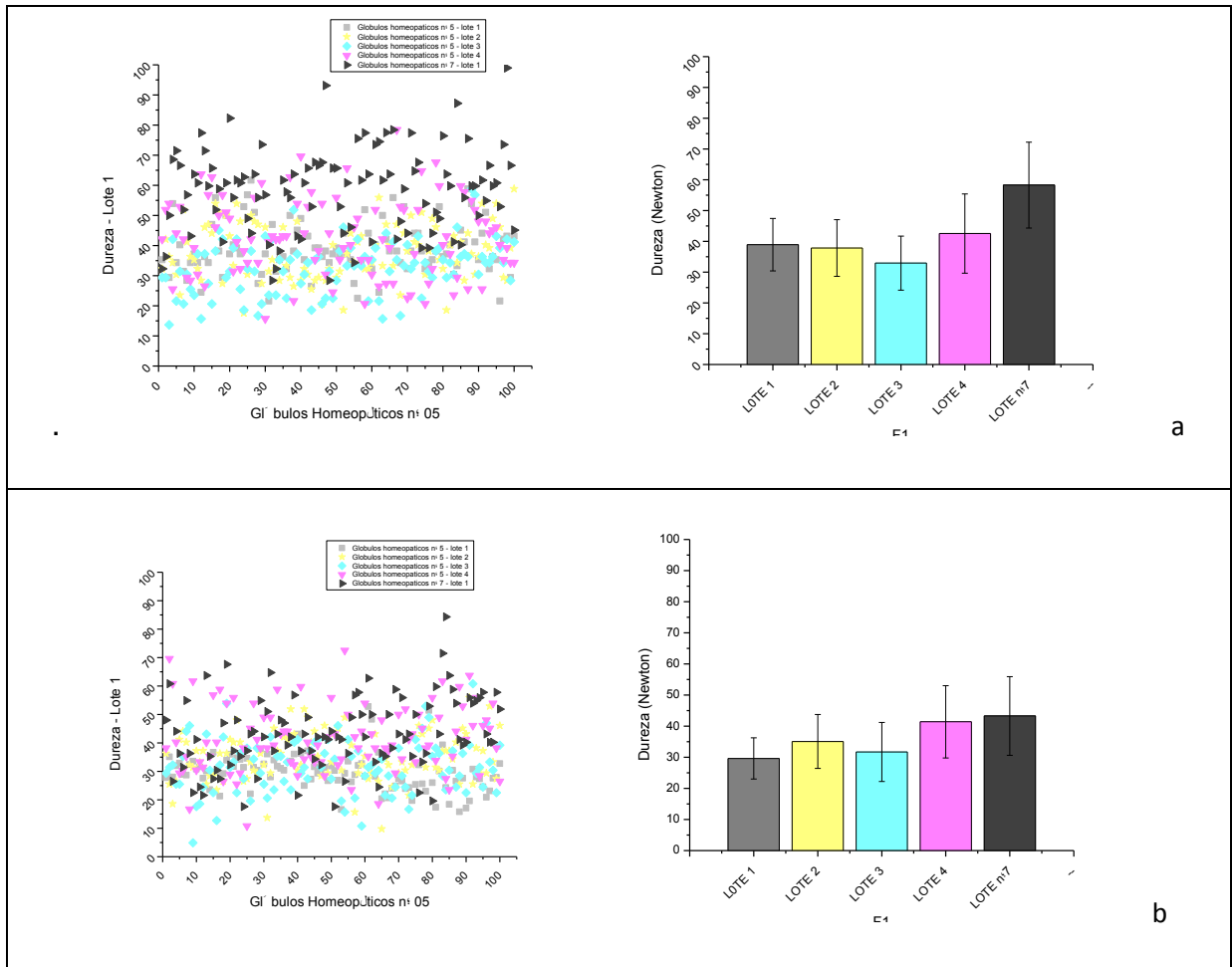
d



e

Figura 7: Determinação da dureza de glóbulos homeopáticos: **a-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 1; **b-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 2; **c-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 3; **d-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 4; **e-** glóbulos homeopáticos nº 7 – lote 1.

Quando comparamos os diferentes lotes respeitando as mesmas condições de impregnação, verificamos que os glóbulos homeopáticos nº 7 apresentam maior valor de dureza quando inertes (Figura 8a). Entretanto, esses valores diminuem quando os mesmos são impregnados (Figuras 8b e 8c). Todos os glóbulos homeopáticos exibem grande variação nos valores de dureza quando impregnados com *Belladonna* 200CH (Figura 8e).



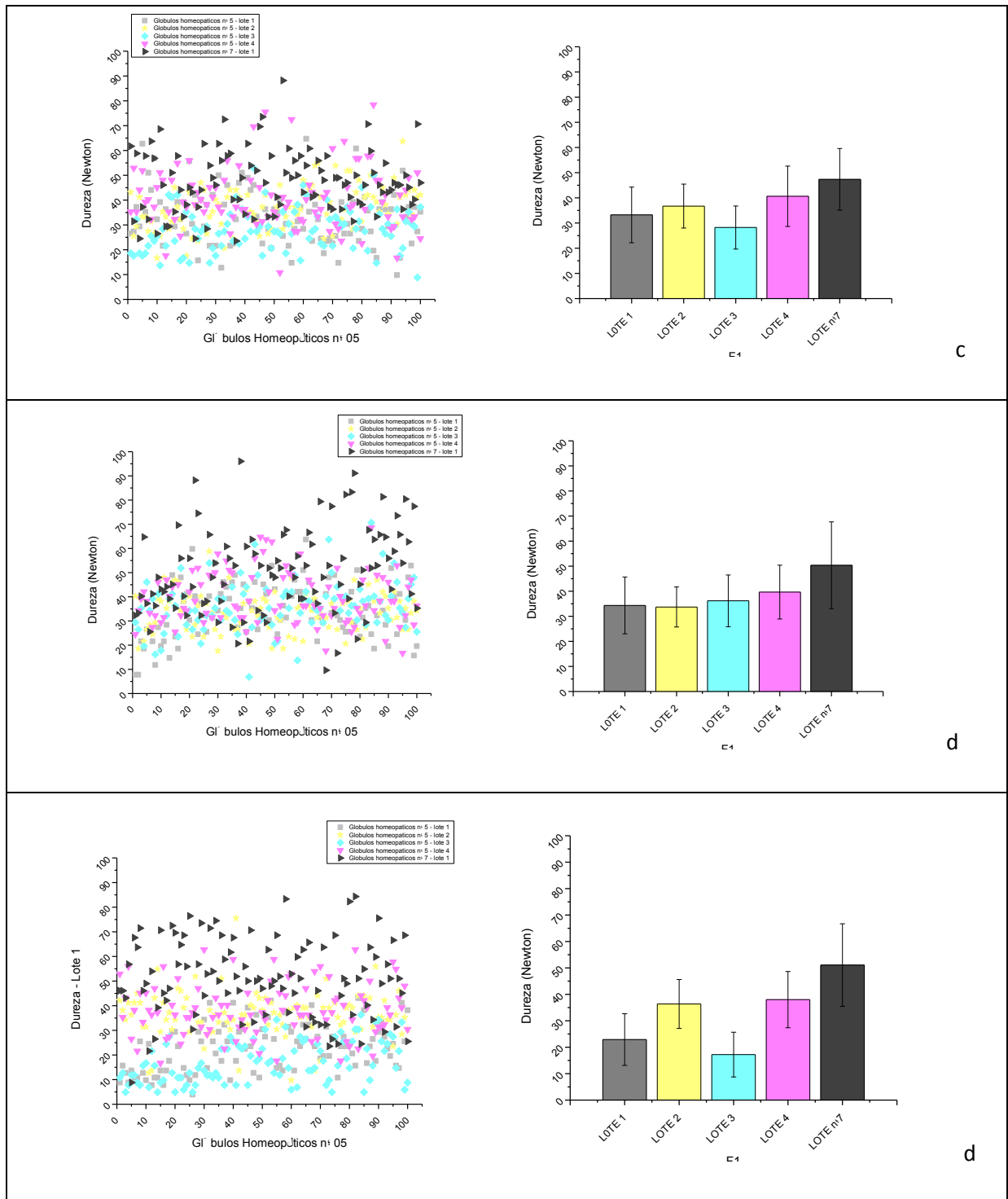


Figura 8: Comparação da dureza entre lotes de glóbulos homeopáticos: **a-** glóbulos homeopáticos inertes; **b-** glóbulos homeopáticos impregnados com EtOH 70%; **c-** glóbulos homeopáticos impregnados com *Belladonna* 6CH; **d-** glóbulos homeopáticos impregnados com *Belladonna* 30CH; **e-** glóbulos homeopáticos impregnados com *Belladonna* 200CH.

Os dados de dureza demonstraram uma grande variação. Diante destas informações observamos a necessidade de critérios mínimos de dureza para os glóbulos homeopáticos.

5.1.3. Efeito da impregnação sobre a Friabilidade de glóbulos homeopáticos

O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos à ação mecânica de aparelhagem específica (FB 5). Novamente reiteramos a necessidade de utilizarmos como referência a FB 5 pela falta de especificações na FHB 3. Os testes de friabilidade executados em todos os lotes de glóbulos homeopáticos analisados foram efetuados de acordo com o referido compêndio oficial:

“O teste consiste em pesar com exatidão um número determinado de comprimidos, submetê-los à ação do aparelho e retirá-los depois de efetuadas 100 rotações. Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles são novamente pesados. A diferença entre o peso inicial e o final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido.”

(FB 5)

A friabilidade dos glóbulos homeopáticos foi avaliada levando-se em consideração as mesmas condições utilizadas nos testes anteriores, incluindo-se as condições de impregnação.

De acordo com a Figura 9 verificamos que, embora ocorram variações dos valores de friabilidade dentro do mesmo lote, todas as amostras encontram-se dentro dos padrões determinados pela FB 5, ou seja, abaixo de 1,5%.

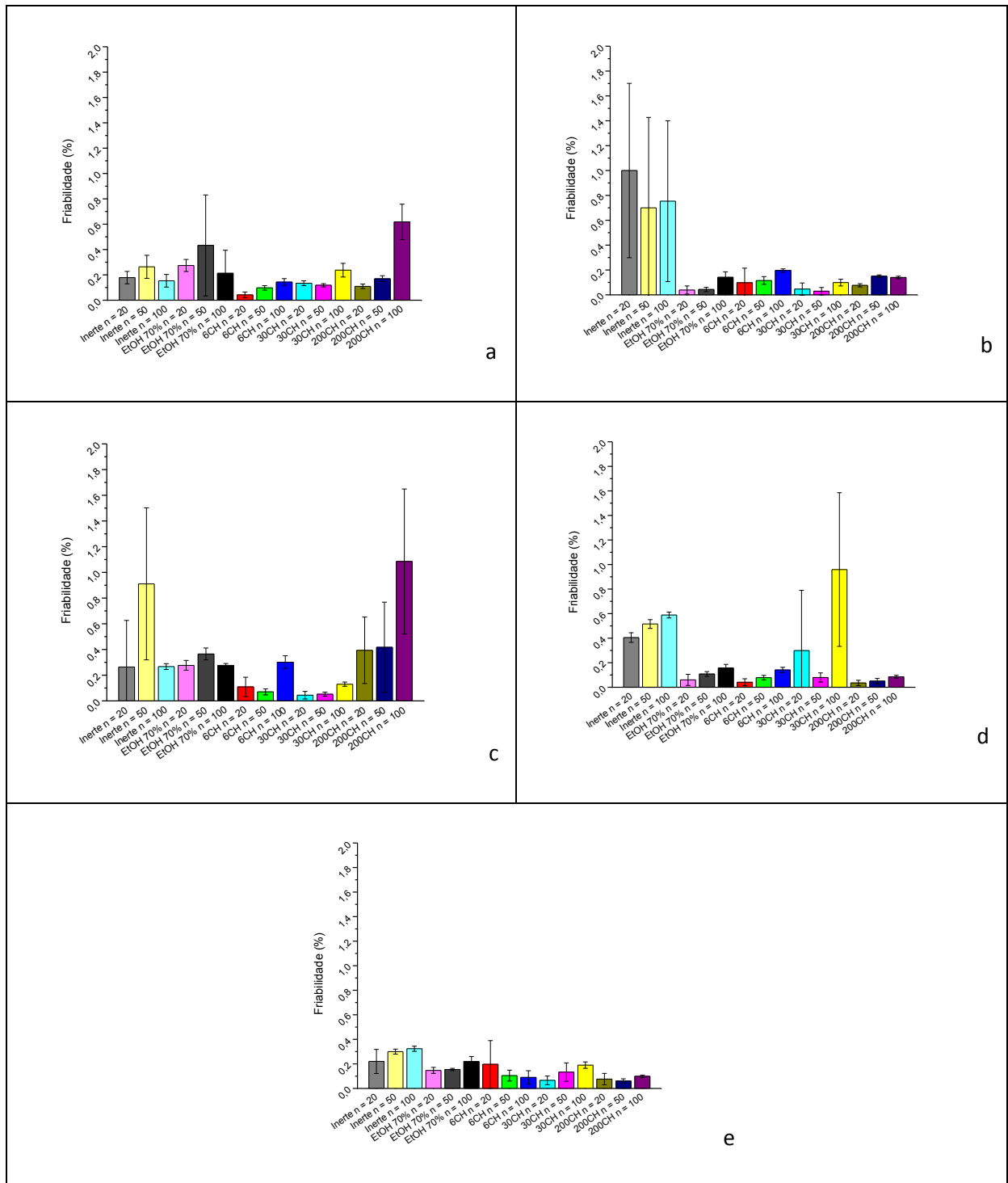


Figura 9: Determinação da friabilidade de glóbulos homeopáticos: **a-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 1; **b-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 2; **c-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 3; **d-** glóbulos homeopáticos nº 5 – lote 4; **e-** glóbulos homeopáticos nº 7 – lote 1.

Ao compararmos os diferentes lotes respeitando as mesmas condições de impregnação, verificamos que houve variação nos valores de friabilidade para os glóbulos homeopáticos inertes, sendo o lote 2 de glóbulos homeopáticos nº 5 apresentando os maiores valores (Figura 10a). Entretanto, esses valores diminuem quando os mesmos são impregnados (Figuras 10b, 10c, 10d e 10e), e observamos que os glóbulos impregnados com EtOH 70% e *Belladonna* 6CH apresentaram-se uniformes e com menores valores de friabilidade (Figuras 10b e 10c).

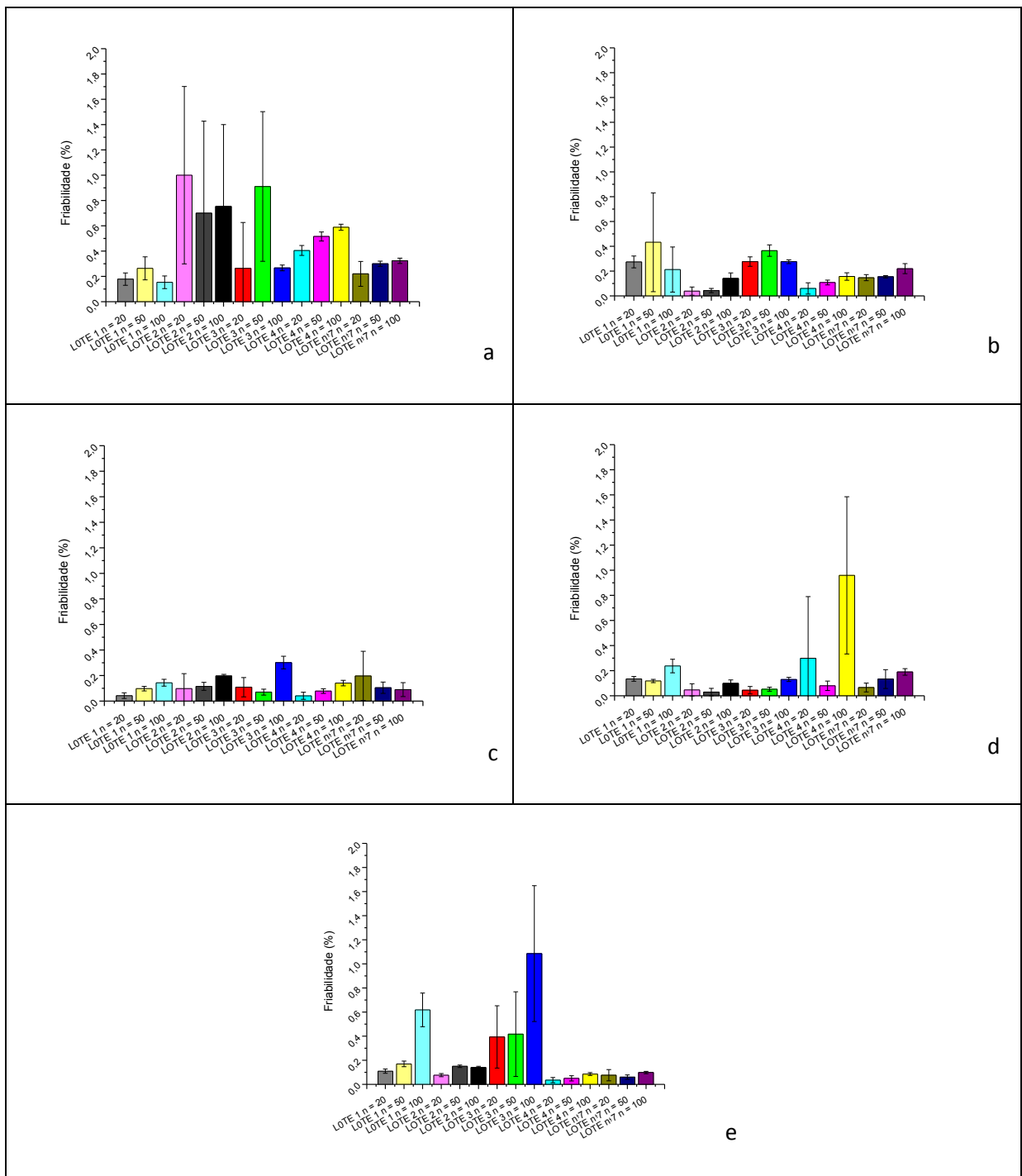


Figura 10: Comparação da friabilidade entre lotes de glóbulos homeopáticos: **a-** glóbulos homeopáticos inertes; **b-** glóbulos homeopáticos impregnados com EtOH 70%; **c-** glóbulos homeopáticos impregnados com *Belladonna* 6CH; **d-** glóbulos homeopáticos impregnados com *Belladonna* 30CH; **e-** glóbulos homeopáticos impregnados com *Belladonna* 200CH.

5.1.4. Determinação da uniformidade de conteúdo dos glóbulos homeopáticos

O ensaio de uniformidade de dose por conteúdo é aplicável em formas farmacêuticas onde existe uma quantidade de fármaco inferior a 50 mg, ou quando possuir mais de um componente ativo, compreendendo menos de 50% do peso do comprimido (FB 5, 2010; Pinheiro, 2006; BP, 2004).

A análise da uniformidade de dose tem a finalidade de assegurar que cada unidade produzida terá a quantidade de fármaco especificada, a fim de que esta possa provocar o efeito desejado no indivíduo (Pinheiro, 2006). No que se refere aos medicamentos homeopáticos, a uniformidade de conteúdo, devido à sua natureza altamente diluída, serve para garantir que o paciente receba a mesma quantidade de medicamento em todas as doses ingeridas.

A Tabela 6 apresenta os resultados obtidos pela impregnação de glóbulos com solução de violeta genciana (1 mg/ml) a 10% (p/v). De acordo com os dados representados, verificamos homogeneidade nos valores de absorvância em todas as amostras dentro do mesmo lote, confirmado pelos baixos valores de desvio padrão. Além da semelhança nas absorvâncias intra-lote, observamos que esses valores continuam semelhantes quando avaliamos inter-lotes, o que confirma a homogeneidade de conteúdo para todos os lotes de glóbulos homeopáticos nº 5 analisados.

Tabela 6: Absorbâncias obtidas na região de 536 nm de amostras de glóbulos homeopáticos nº 5 impregnados com solução de violeta genciana 1 mg/mL na concentração de 10% (p/v).

Amostras	Lotes			
	1	2	3	4
1	0,1203	0,1211	0,1079	0,1122
2	0,1342	0,1163	0,1108	0,12
3	0,1246	0,1162	0,1146	0,1214
4	0,1257	0,1213	0,1212	0,1367
5	0,1419	0,1139	0,1163	0,1198
6	0,1357	0,1269	0,1201	0,1253
Média ± DP	0,1304 ± 0,008	0,1192 ± 0,004	0,1151 ± 0,005	0,1225 ± 0,008
DPR (%)	6,25	3,98	4,50	6,63

5.1.5. Ensaio Limite para a determinação da umidade dos glóbulos homeopáticos

A obtenção, o transporte, a armazenagem, o manuseio e/ou a manipulação de insumos devem garantir a sua qualidade, principalmente no que tange as condições de umidade, temperatura e odores (FHB 3).

O ensaio de teor de umidade verifica a quantidade de água presente no produto. O conteúdo de umidade é um dos fatores mais importantes que afetam os medicamentos, pois tem efeito direto sobre a manutenção da qualidade.

O princípio do aquecimento por radiação infravermelha é a transformação da energia eletromagnética em energia cinética, com liberação de energia térmica. Em contraste com a transferência de calor por convecção, na secagem em estufa, a energia térmica fornece quantidade de calor suficiente para que a liberação das moléculas de água ocorra mais rapidamente (Borges *et al.*, 2005).

A seção 14.2 da 5ª edição da Farmacopéia Brasileira (2011), a qual descreve os reagentes e soluções reagentes, admite valores de até 1% de umidade para a sacarose. Como sabemos que os glóbulos homeopáticos são preparados a partir de sacarose ou de mistura de lactose e sacarose (FHB 3), assumimos o valor farmacopeico (FB 5) como valores de referência para umidade de glóbulos homeopáticos. A Tabela 7 mostra os resultados obtidos através da análise de umidade de glóbulos homeopáticos, para todos os lotes utilizados nesse estudo.

Tabela 7: Valores de umidade, representados em percentagem (%), de todos os lotes de glóbulos homeopáticos analisados.

Amostras	Lotes				
	1	2	3	4	nº 7
1	0,2	0,6	0,7	0,6	0,8
2	0,5	0,7	0,7	0,8	0,7
3	0,6	0,5	0,8	0,6	0,7
Média ± DP	0,433 ± 0,208	0,6 ± 0,1	0,733 ± 0,057	0,666 ± 0,115	0,733 ± 0,057
DPR (%)	48,04	16,67	7,87	17,32	7,87

Verificamos, em consonância com os dados apresentados, que todos os lotes de glóbulos homeopáticos apresentam valores de umidade abaixo de 1%.

5.2. Análise de Liberação a partir de bulbos de Borracha Natural por meio de Planejamento Fatorial.

5.2.1. Aplicação do Planejamento Fatorial na cedência

Devido às grandes vantagens do uso do planejamento fatorial para a escolha das melhores condições de análise utilizando um número bastante reduzido e experimentos, foi feito uso dessa técnica para avaliar as melhores condições a fim de obter um padrão de concentração máxima para que pudesse ser dada continuidade aos experimentos de cedência e/ou extração de substâncias através dos bulbos de borracha natural.

5.2.2. Planejamento fatorial para avaliação da extração em solventes orgânicos.

O estudo se constituiu de um planejamento fatorial onde foram avaliadas as melhores condições para a cedência de material, a fim de obter-se um padrão de concentração máxima, o qual foi utilizado posteriormente em estudos cinéticos.

Na Figura. 11 podemos observar o efeito da variável massa isoladamente em todos os níveis avaliados. Podemos observar que ocorre um aumento da absorbância à medida que aumentamos a massa, e conseqüentemente, a concentração da solução analisada.

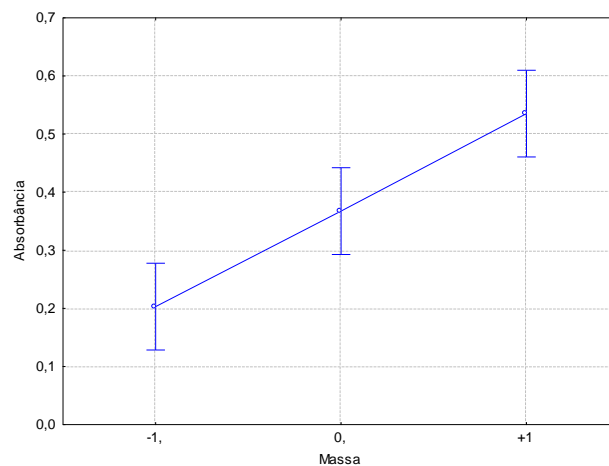


Figura 11: Gráfico representando a variável massa em todos os níveis analisados.

A Figura 12 comprova uma pequena variação na sua absorbância em função da granulometria apresentada. Esses resultados nos mostram que não há significância entre os tamanhos de partículas analisados, uma vez que os níveis extremos de granulometria (amostra pulverizada e discos maiores, respectivamente) não apresentaram diferença significativa em seus valores de absorvidade.

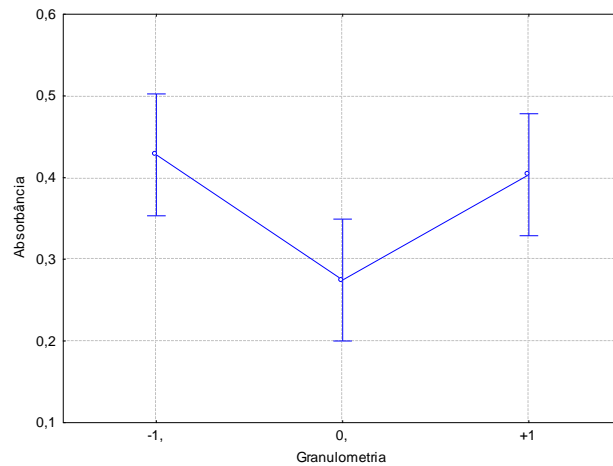


Figura 12: Gráfico representando a variável granulometria em todos os níveis analisados.

Quanto ao tipo de solvente utilizado, na Figura 13 podemos observar que o clorofórmio foi o solvente com o maior poder de extração, seguido do n-hexano. O etanol não apresentou boa capacidade de extração nas condições estudadas.

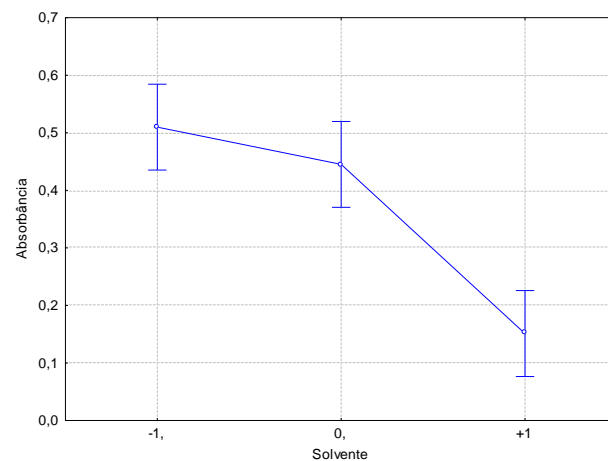


Figura 13: Gráfico representando a variável solvente em todos os níveis analisados.

A Figura 14 nos apresenta o efeito da variável massa em função do solvente e da granulometria, em todos os níveis analisados. Podemos observar que esta variável apresenta diferença significativa nos seus valores de absorbância em todos os solventes estudados, principalmente quando utilizamos o menor tamanho de partícula, ou seja, a amostra pulverizada.

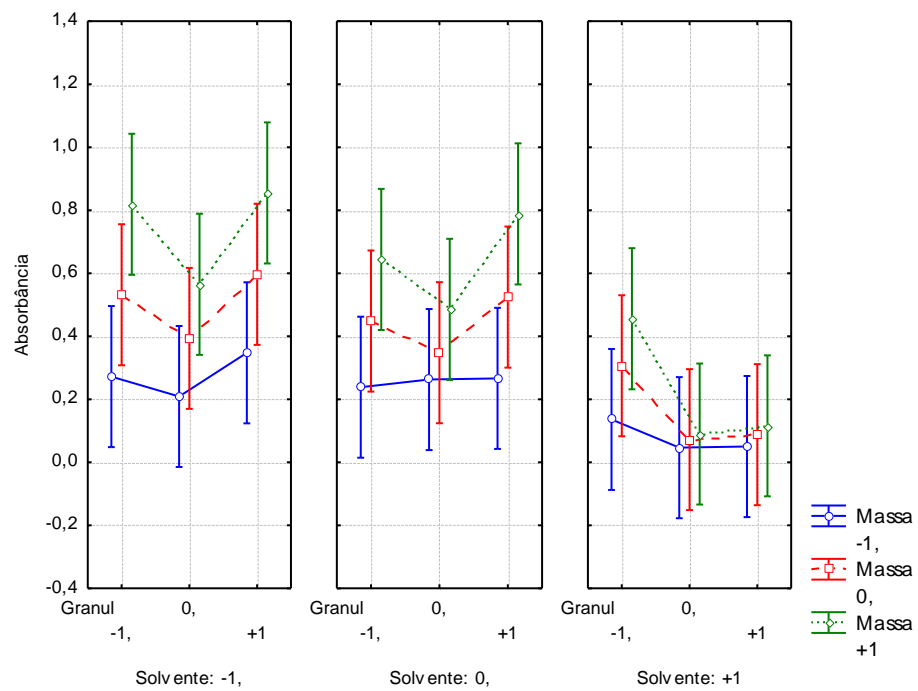


Figura 14: Gráfico representativo da variável *massa* em função do solvente e da granulometria, em todos os níveis analisados.

De acordo com a Figura 15, a granulometria possui um papel importante na cedência de material elastomérico para a solução. Podemos observar, porém, que em valores menores de massa, essa variável não apresenta valores significativos que possam interferir de maneira extraordinária no processo. Entretanto, quanto maiores os valores da massa utilizada, a granulometria torna-se fator preponderante para a cedência. Quanto aos solventes utilizados, a granulometria se mostra mais importante na presença do etanol (solvente +1), onde podemos observar um aumento no poder de extração em amostras de menor tamanho (pulverizadas).

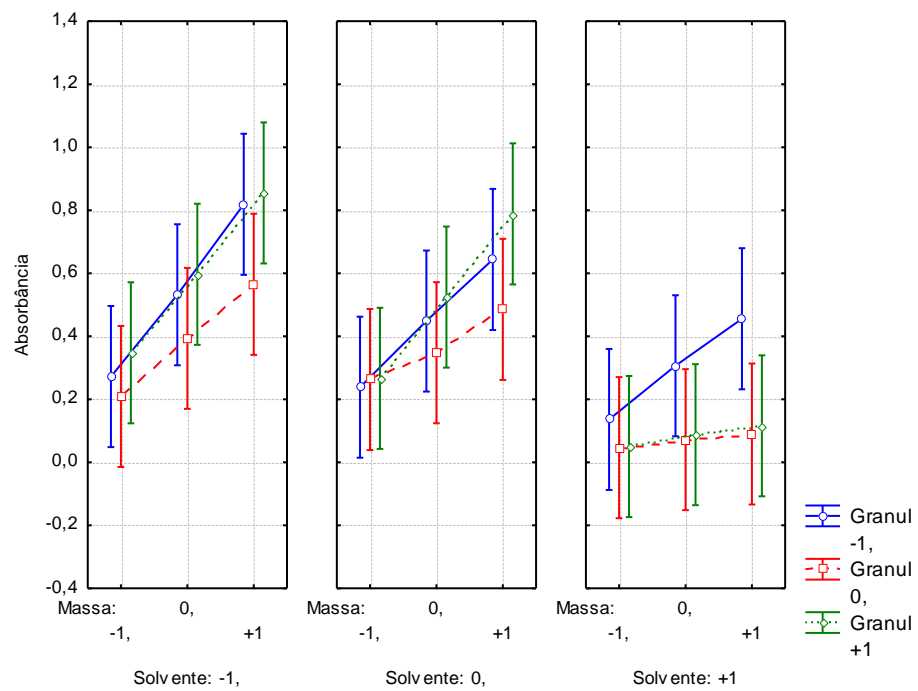


Figura 15: Gráfico representativo da variável *granulometria* em função do solvente e da massa, em todos os níveis analisados.

Podemos visualizar na Figura 16 a atuação do solvente utilizado em função das variáveis massa e granulometria. De acordo com os dados exibidos, podemos notar que o clorofórmio apresenta a maior capacidade extrativa, em todas as condições do experimento, seguido do n-hexano. O etanol demonstra pouco poder de extração quando comparado aos outros solventes estudados. Esse efeito se torna ainda mais pronunciado à medida que aumentamos os valores da massa e o tamanho de partícula do material.

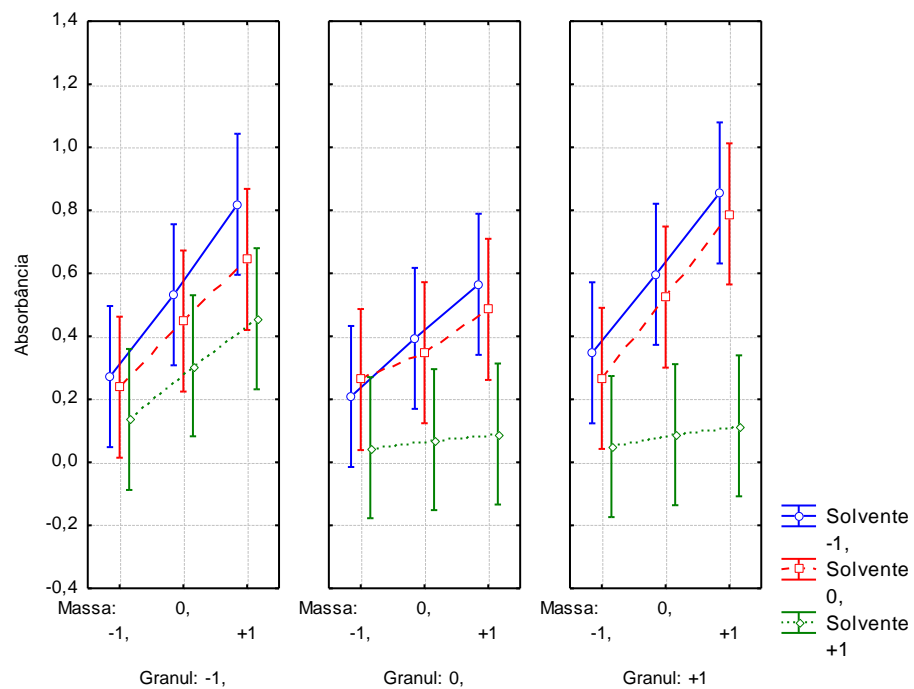


Figura 16: Gráfico representativo da variável *solvente* em função da granulometria e da massa, em todos os níveis analisados.

Os resultados da análise fatorial indicam que o fator principal que favorece a cedência de material elastomérico é o solvente das soluções farmacêuticas homeopáticas (Figura 17). Aumentando a quantidade da massa ocorre o aumento na cedência; A granulometria em materiais com diferentes diâmetros apresenta baixa influencia na cedência, enquanto que o solvente de extração foi quem mais influenciou na cedência dentre os efeitos analisados. As interações de dois fatores: (1:2) solvente:granulometria; (1:3) solvente:massa e (2:3) granulometria:massa: mostraram que o efeito do fator solvente (2) favorece a cinética de cedência, quando combinado com o fator massa (3). Os estudos das interações dos fatores demonstraram a importância do planejamento fatorial na otimização dos parâmetros de cedência de elastômeros em soluções líquidas de produtos farmacêuticos homeopáticos.

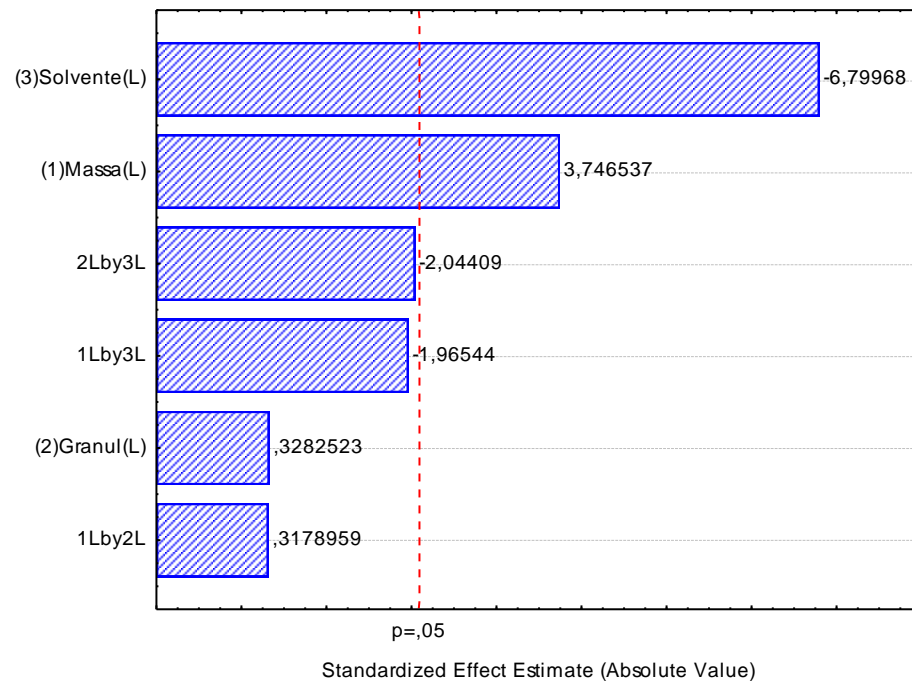


Figura 17: Diagrama de Pareto do planejamento fatorial para avaliação de solventes orgânicos.

5.2.3. Planejamento Fatorial para avaliação da extração em solventes hidroalcoólicos.

Foi realizado um segundo planejamento fatorial onde foram avaliadas as melhores condições para a cedência de material, na presença de misturas hidroalcoólicas, veículos geralmente utilizados pela farmacotécnica homeopática, o qual foi utilizado, juntamente com os dados obtidos pelo planejamento fatorial 1, em estudos cinéticos.

Na Figura 18 notamos o efeito da variável massa isoladamente em todos os níveis avaliados. Podemos observar que ocorre um aumento da absorvância à medida que aumentamos a massa, e conseqüentemente, a concentração da solução analisada.

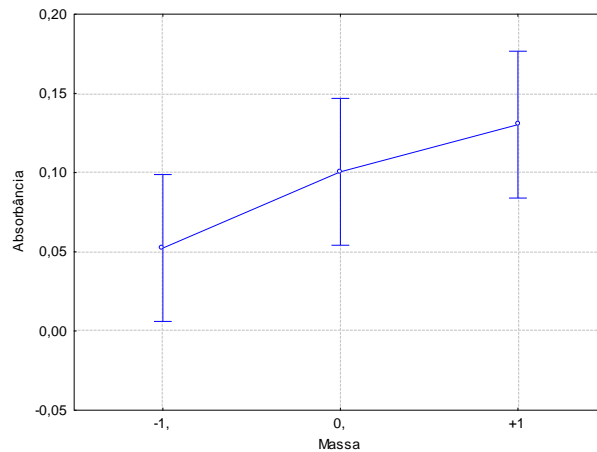


Figura 18: Gráfico representando a variável massa em todos os níveis analisados.

A Figura 19 demonstra uma grande variação na absorbância em função da granulometria apresentada. Esses resultados mostram que há diferença significativa entre os tamanhos de partículas analisados, principalmente quando foram utilizadas amostras pulverizadas, em comparação aos discos maiores.

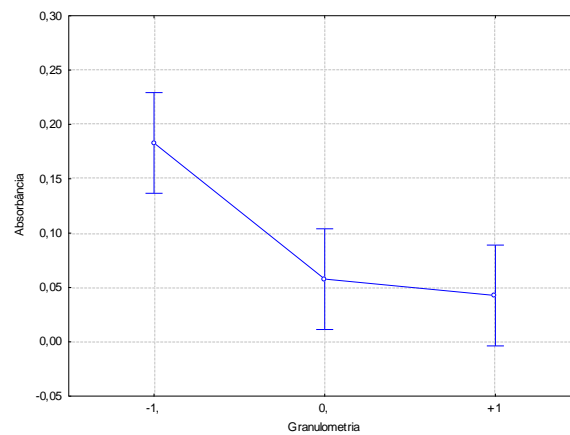


Figura 19: Gráfico representando a variável granulometria em todos os níveis analisados.

Quanto ao tipo de solvente utilizado, na Figura 20 verificamos uma aumento do poder de extração à medida que aumentou-se o grau alcoólico das soluções. O etanol 30% não apresentou boa capacidade de extração nas condições estudadas.

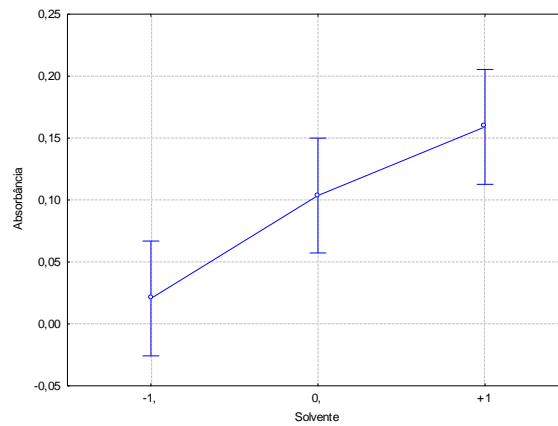


Figura 20: Gráfico representando a variável solvente em todos os níveis analisados.

A Figura 21 nos apresenta o efeito da variável massa em função do solvente e da granulometria, em todos os níveis analisados. Podemos observar que esta variável apresenta diferença significativa nos seus valores de absorbância à medida que se aumentou a concentração de etanol no solvente. Observamos, inclusive, os baixos valores de absorbância e a semelhança de variação da mesmas na presença do EtOH 30%.

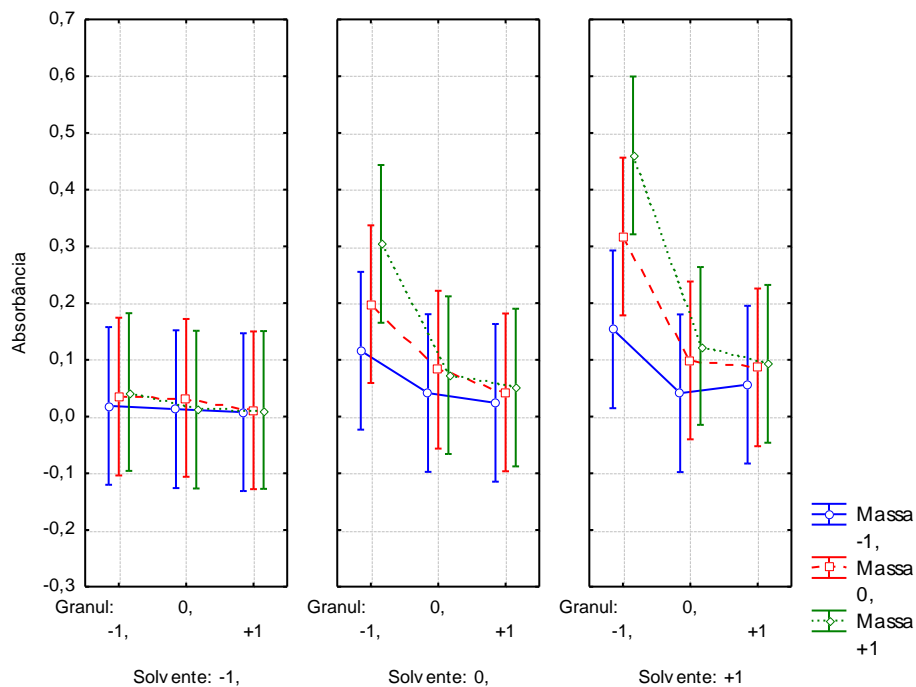


Figura 21: Gráfico representativo da variável *massa* em função do solvente e da granulometria, em todos os níveis analisados.

De acordo com a Figura 22, a granulometria possui um papel importante na cedência de material elastomérico para a solução. Podemos observar, porém, que em valores menores de massa, essa variável apresenta valores significativos quando aumentamos o teor alcoólico do solvente. Entretanto, quanto maiores os valores da massa utilizada, a granulometria torna-se fator preponderante para a cedência. Quanto aos solventes utilizados, a granulometria se mostra mais importante na presença do etanol puro (solvente +1), onde podemos observar um aumento no poder de extração em amostras de menor tamanho (pulverizadas). Novamente notamos baixos valores de absorbância e semelhança de variação das mesmas na presença do EtOH 30%.

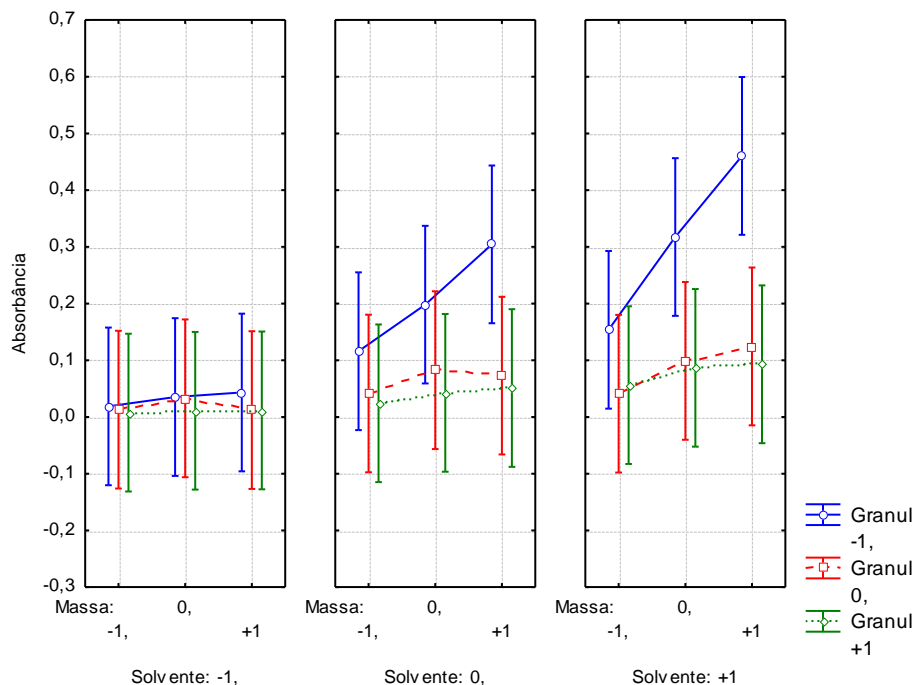


Figura 22: Gráfico representativo da variável *granulometria* em função do solvente e da massa, em todos os níveis analisados.

Podemos visualizar na Figura 23 a atuação do solvente utilizado em função das variáveis massa e granulometria. De acordo com os dados exibidos, podemos notar que o etanol puro apresenta a maior capacidade extrativa, quando comparado com as soluções hidroalcoólicas a 70 e 30%, em todas as condições do experimento. Esse efeito se torna ainda mais pronunciado à medida que aumentamos os valores da massa e diminuimos o tamanho de partícula do material.

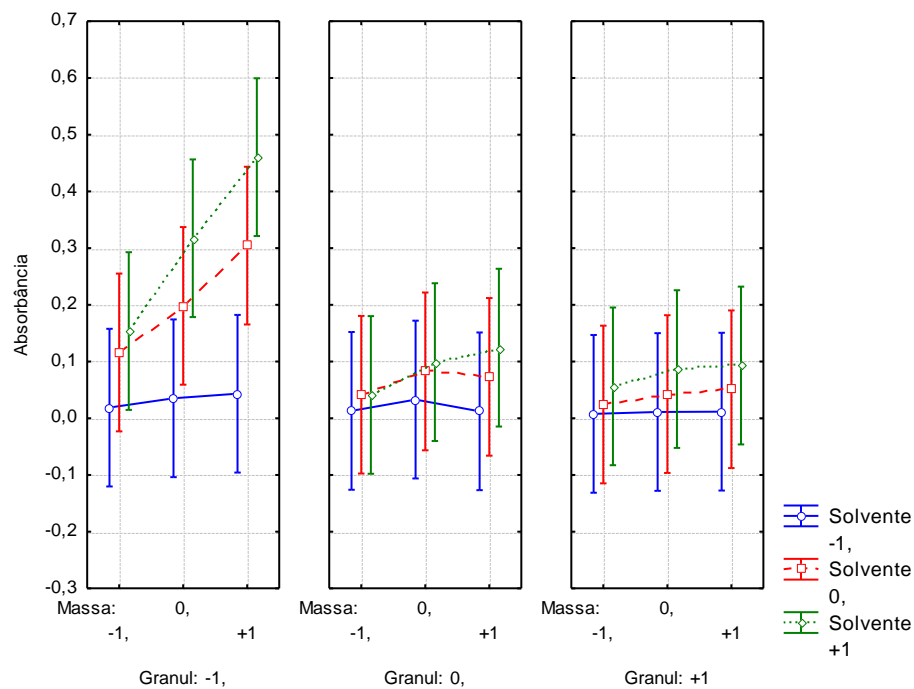


Figura 23: Gráfico representativo da variável *solvente* em função da granulometria e da massa, em todos os níveis analisados.

Os resultados desta análise confirmam os resultados encontrados no planejamento fatorial anterior, os quais indicam que o fator principal que favorece a cedência de material elastomérico é o solvente das soluções farmacêuticas homeopáticas. Os resultados da análise fatorial, que estão representados na Figura 24, indicam que os fatores que favorecem a cadência de material elastômero são o solvente das soluções farmacêuticas homeopáticas e a granulometria das amostras. A massa da amostra não interfere significativamente no processo. A granulometria, nas condições estudadas nesse experimento apresenta grande influência na cedência, principalmente nos solventes com maior concentração etanólica, enquanto que o solvente de extração foi quem mais influenciou na cedência dentre os efeitos analisados. As interações de dois fatores: (1:2) solvente:granulometria; (1:3) solvente:massa e (2:3) granulometria:massa: mostraram que o efeito do fator granulometria (2) favorece a cinética de cedência, quando combinado com o fator solvente (3). A variável massa não apresentou resultados significantes que possam interferir no processo.

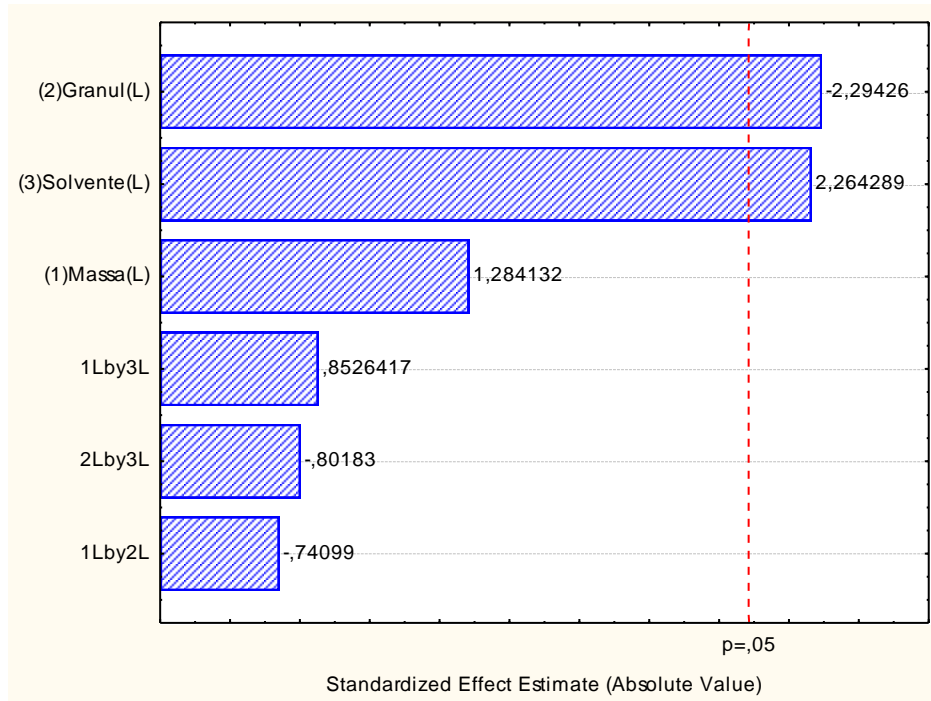


Figura 24: Diagrama de Pareto do planejamento fatorial para avaliação de solventes hidroalcoólicos.

5.3. Estudo cinético da cedência de contaminantes em embalagens de produtos homeopáticos líquidos

5.3.1. Avaliação do melhor pH de liberação

O pH das misturas hidroalcoólicas a 30% em temperatura ambiente, apresentou-se inicialmente numa faixa ligeiramente alcalina, com valor máximo de pH igual a 7,75 no segundo dia de ensaio, porém o valor caiu até a faixa ácida, atingindo o pH igual a 6,25 no quinto dia de ensaio. Quanto às amostras em álcool a 70%, o pH inicial registrado foi na ordem de 6,34 e embora todos os valores tenham sido registrados dentro da faixa ácida, parece haver uma tendência à alcalinização da solução ao longo do tempo, sendo o último valor, registrado no quinto dia de ensaio, na ordem de 6,74 – um incremento de 0,45 pH.

Mesmo tendo sido observadas essas duas tendências – a de acidificação para as soluções em álcool a 30% e a de alcalinização em álcool a 70% - nota-se,

no entanto, que houve uma grande oscilação nos valores de pH. Na solução em álcool a 30% parece haver uma tendência à diminuição da oscilação, o que não ocorre com a solução em álcool a 70%. Esse comportamento repetiu-se com as amostras em 40°C e esta falta de um padrão reprodutível de comportamento, nas condições experimentais adotadas, não permitiu que o pH pudesse ser usado como parâmetro para cinética de estabilidade das soluções.

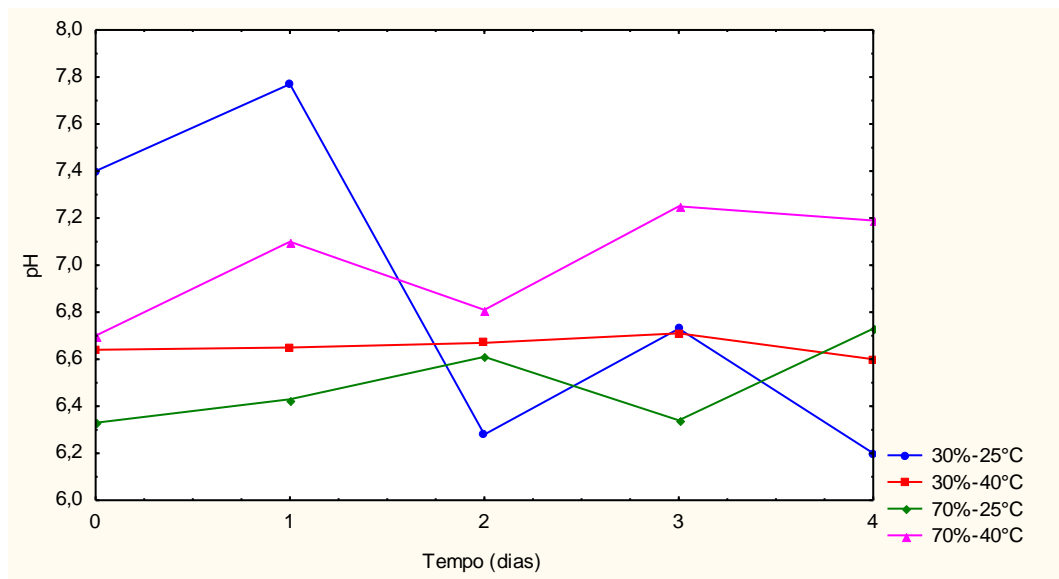


Figura 25: variação de pH das misturas hidroalcoólicas a 30% e a 70% *versus* tempo (dias).

5.3.2. Extração exaustiva das substâncias extraíveis dos bulbos homeopáticos

A liberação de substâncias a partir dos bulbos para as misturas hidroalcoólicas a 30% e 70% foi avaliada após a extração exaustiva em cada um dos veículos. Efetuando-se uma varredura no espectro UV observou-se o surgimento de uma banda intensa em 315 nm em álcool a 30%, e a mesma banda, com um pequeno deslocamento, em 320 nm no álcool a 70%.

A Figura 26 corresponde ao gráfico do mecanismo de liberação. Considerando o grande número de fatores que interferem no comportamento

difusivo a partir de materiais borrachosos, podemos assumir que os valores de linearidade obtidos podem ser considerados bons nas condições do experimento.

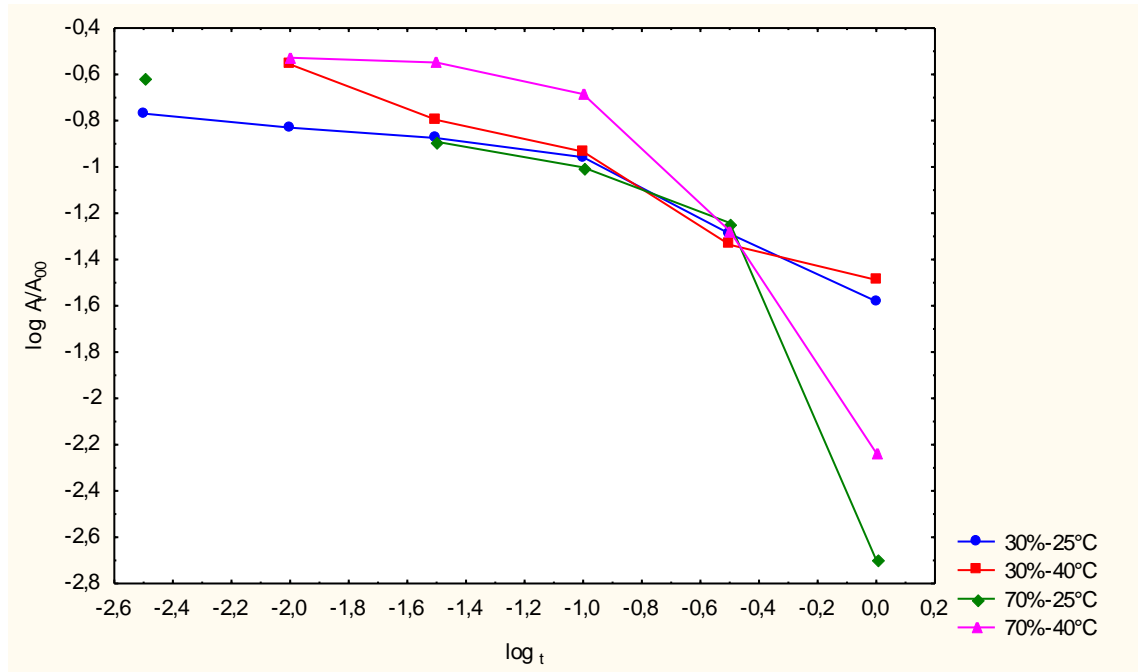


Figura 26: Mecanismo de liberação de substâncias a partir dos bulbos para as misturas hidroalcoólicas a 30% e 70%.

Considerando que o valor de absorvância da solução obtida pela extração exaustiva do elastômero foi 2,93, os valores percentuais de liberação para o etanol a 30% em 25°C e 40°C, e a 70% em 25°C e 40°C foram, respectivamente, 5,5%, 12,4%, 24,2% e 41% do total estimado para liberação. Esses resultados indicam que a liberação aumenta com o aumento do teor alcoólico no veículo, possivelmente pela diminuição da constante dielétrica do meio que aumentaria a solubilidade do(s) soluto(s) com correspondência nas absorvâncias.

Também se observa que a temperatura aumenta a velocidade de liberação e este resultado está dentro das expectativas para o fenômeno, uma vez que um incremento na agitação térmica tanto aumenta a difusividade de moléculas difundentes, como também aumenta a velocidade de relaxamento das cadeias poliméricas que compõem a matriz da borracha.

5.3.3. Determinação da Constante de Velocidade de Liberação

As constantes de liberação puderam ser calculadas a partir do coeficiente angular das respectivas retas, correspondendo em valores de absorvância (**A**, adimensional) a 0,004 A / dia, e 0,0232 A / dia. É interessante observar que, em concordância com as observações anteriores, a velocidade de liberação praticamente dobra em álcool a 70% em relação ao álcool a 30%.

Os dados obtidos estão tabulados na tabela 8.

Tabela 8: dados para o mecanismo de liberação em etanol a 30% e etanol a 70%, em 25°C e 40°C.

AMOSTRA	EQUAÇÃO	R ²	K	n
Etanol a 30%, 25°C	$y = -0,315x - 1,444$	0,861	- 1,24	0,7
Etanol a 30%, 40°C	$y = -0,480x - 1,502$	0,976	- 1,36	1,3
Etanol a 70%, 25°C	$y = -0,701x - 2,061$	0,678	- 1,26	0,9
Etanol a 70%, 40°C	$y = -0,828x - 1,883$	0,811	- 1,19	1,2

A equação 3 prevê o mecanismo de transporte predominante; de acordo com ela, os mecanismos são classificados como *transporte caso 1*, ou *transporte fickiano*, quando o valor de $n = 0,5$; quando $n = 1,0$, o mecanismo é do tipo *transporte caso II*; valores de $0,5 < n < 1,0$ são atribuídos ao mecanismo do tipo *transporte anômalo*; há casos excepcionais onde $n > 1,0$, situações onde o mecanismo é do tipo *transporte super caso II*.

Os resultados mostram que a liberação para ambos os veículos à temperatura de 25°C ocorre por transporte anômalo; neste caso, tanto a taxa de difusão da(s) espécie(s) difundente(s) como a velocidade de relaxamento das cadeias poliméricas entre os pontos de ligação cruzada na borracha são relativamente iguais. Observamos, contudo, que para a borracha em etanol a 70% em 25°C, chega-se quase ao mecanismo do tipo caso II.

De acordo com Korsemeyer (1992), o gráfico de liberação percentual *versus* tempo corresponderia a uma reta, cuja inclinação seria igual a 1,0; nestes casos, a liberação da espécie difundente depende apenas do relaxamento das cadeias poliméricas na borracha, uma vez que sua velocidade é muito mais lenta do que a velocidade de difusão dos difundentes.

Observa-se também que o aumento na temperatura modificou o mecanismo de transporte predominante: ambas as amostras passaram de transporte anômalo para super caso II. Este tipo de transporte ocorre com maior frequência nas etapas finais de liberação, onde o sistema está mais próximo do equilíbrio e é caracterizado pelo aumento rápido na taxa de liberação, que pode ser atribuído ou à expansão exercida pela parte intumescida da borracha sobre seu núcleo vítreo, ou pela velocidade lenta de avanço da interface (Korsemeyer, 1992; Fan e Singh, 1989).

Os valores da constante K resultam das características estruturais do polímero e dão uma ideia da natureza da interação entre o polímero e o meio solvente (Stephen et al. 2006). Uma das implicações mais importantes é a que quanto mais alto for o valor de K, maior é a interação entre o polímero e o solvente. De acordo com os dados da Tabela 1, a interação veículo – bulbo variou segundo o seguinte padrão: Etanol a 70%, 40°C < Etanol a 30%, 25°C < Etanol a 70%, 25°C < Etanol a 30%, 40°C.

Estes resultados mostram que a borracha natural parece ter uma maior interação com veículos com maior constante dielétrica em temperatura ambiente, porém essa condição fica totalmente invertida quando a borracha é submetida a temperaturas mais altas, possivelmente devido ao aumento da agitação térmica das moléculas do veículo e ao aumento da mobilidade das cadeias poliméricas da borracha entre seus pontos de reticulação. No entanto esses dados precisam ser confirmados por experimentos de intumescimento.

5.4. Análise dos bulbos de Borracha Natural e seus principais contaminantes (Agentes de Vulcanização e Aceleradores)

Como as propriedades físicas dos materiais poliméricos estão ligadas à quantidade de cada componente estrutural, é essencial caracterizá-los. A espectroscopia na região do infravermelho tem sido há muito reconhecida como um meio conveniente para a análise destes materiais (Nava *et al.*, 1996). Para auxiliar na identificação das substâncias liberadas a partir dos bulbos de borracha natural, realizamos a análise espectrométrica no infravermelho.

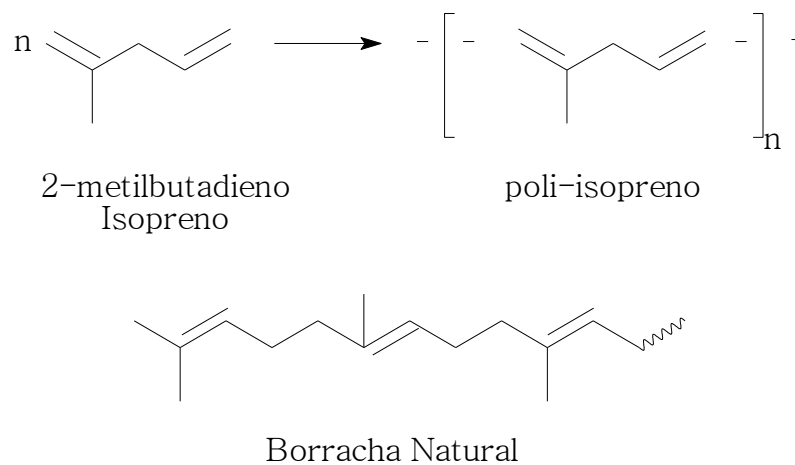


Figura 27: Estrutura química e reação de polimerização da borracha natural.

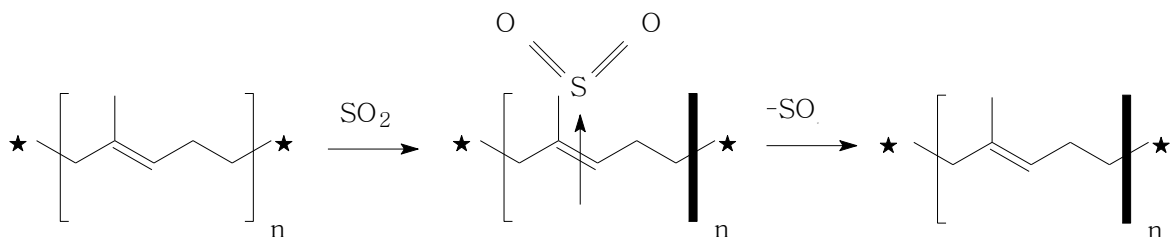


Figura 28: Reação do Dióxido de Enxofre (SO₂) com borracha natural.

Como apresentado na tabela 8, a amostra de borracha natural (Figura 27), apresenta bandas de absorção entre 3500 a 500 cm⁻¹. Segundo Silverstein (2006), nesta região existem frequências vibracionais de estiramento N-H, C=C, C-H e S=O. As vibrações relativas ao grupo S=O são provenientes da reação de vulcanização da borracha (Figura 28).

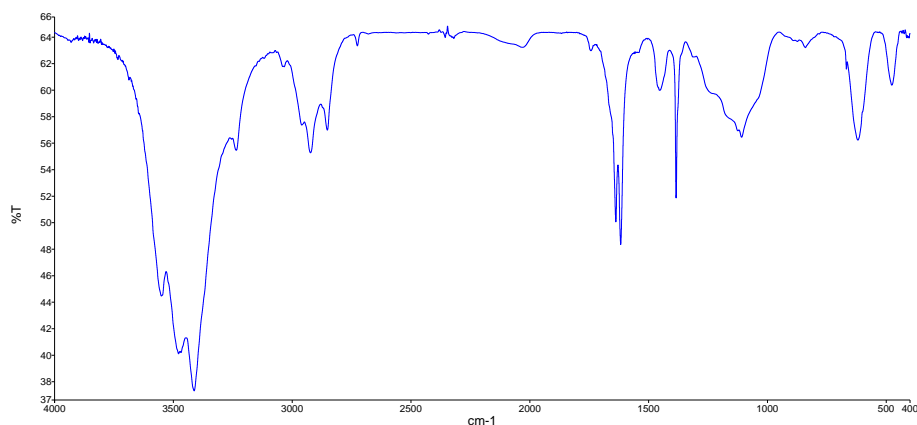


Figura 29: Espectrofotometria de infravermelho de amostra de borracha natural pulverizada.

O espectro de absorção na região do infravermelho dos bulbos pulverizados (Figura 29) apresenta bandas características de amina secundária em 3412 cm^{-1} , deformação axial dos carbonos sp^3 e sp^2 na região de 2900 cm^{-1} , duplas ligações entre carbonos na região de 1650 e 1600 cm^{-1} e estiramento do grupo SO_2 em 1384 , 1314 e 1108 cm^{-1} .

Tabela 9: Frequências observadas e atribuições feitas nos espectros infravermelho das amostras de borracha natural.

COMPOSTOS	TEÓRICO		EXPERIMENTAL
	FREQUÊNCIA (cm^{-1})	FREQUÊNCIA (cm^{-1})	ATRIBUIÇÕES
Borracha natural	3090 (F)	2963 (m), 2922 (m) e 2852 (F)	ν C-H:=C-H
	1600 (F), 1648 – 1638 (f) e 1601 (F)	1637 (F) e 1617 (F)	δ C=C
	1390 (F)	1384 (F)	δ C-H
Acelerador	3500 – 3400 (f)	3550 (m), 3478 (F) e 3412 (F)	ν N-H
Agente de vulcanização	1350 – 1300 (F) e 1160 – 1120 (F)	1314 (f) e 1108 (F)	ν S=O

(F) Banda de intensidade relativa forte; (m) Banda de intensidade relativa média;

(f) Banda de intensidade relativa fraca; (ν) Estiramento; e (δ) Deformação.

Podemos observar na Figura 30 os espectros de absorção na região do infravermelho das amostras extraídas de borracha natural em todos os solventes utilizados, além da amostra de borracha pulverizada. As amostras que utilizaram solventes foram feitas na concentração máxima para os experimentos, a qual foi de 9 mg/mL.

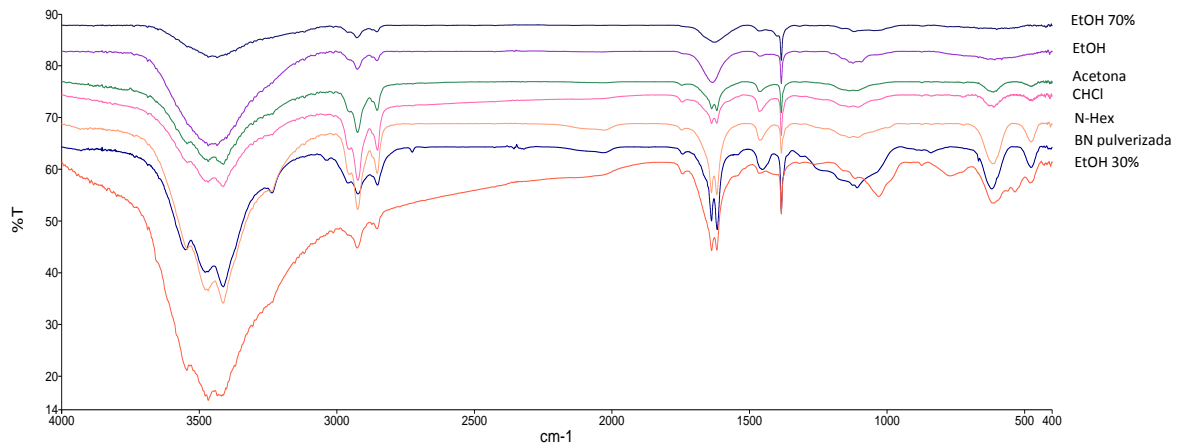


Figura 30: Espectrofotometria de infravermelho das amostras de borracha natural pura e nos diferentes solventes empregados.

A Figura 31 mostra a região compreendida entre 4000 e 3000 cm^{-1} onde destacamos os espectros relacionados à borracha pulverizada, o solvente com maior poder de extração (CHCl_3) e o solvente com menor capacidade extrativa (EtOH 30%). Nessa região podemos visualizar as vibrações correspondentes ao grupamento amina, atribuídas ao acelerador utilizado no processo de vulcanização da borracha. Observamos que essas vibrações estão presentes tanto na borracha pulverizada quanto na amostra extraída com Clorofórmio. As amostras que utilizaram EtOH 30% como solvente não apresentaram bandas relativas ao grupamento amina, mas podemos notar uma banda de absorção referente ao estiramento O-H devido à grande quantidade de água do solvente.

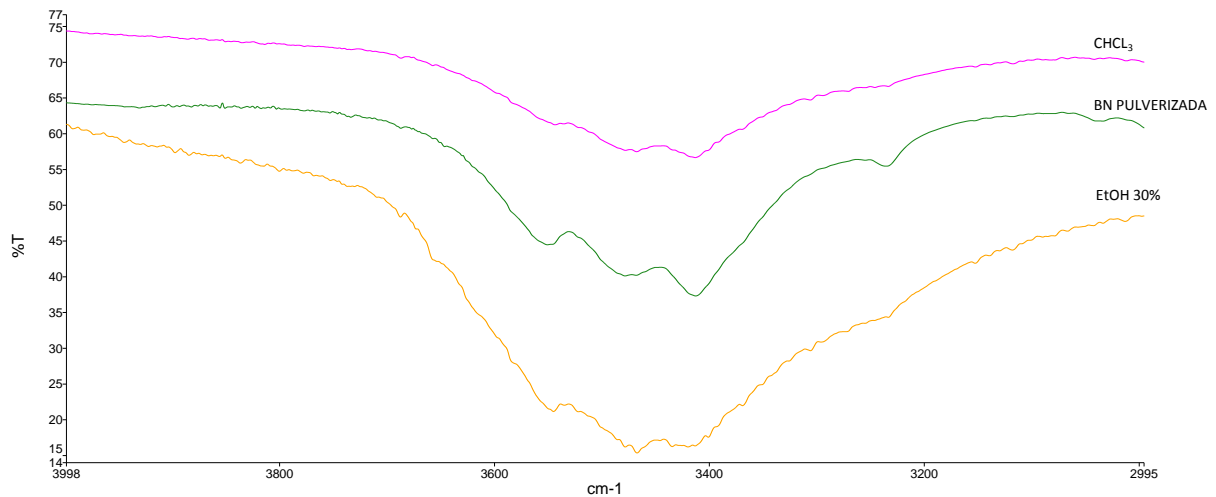


Figura 31: Espectrofotometria de infravermelho das amostras de borracha natural pura, Clorofórmio e EtOH 30% na região de 4000 e 3000 cm^{-1} .

A Figura 32 mostra a região compreendida entre 3000 e 2500 cm^{-1} onde destacamos os espectros relacionados à borracha pulverizada, o solvente com maior poder de extração (CHCl_3) e o solvente com menor capacidade extrativa (EtOH 30%). Nessa região podemos visualizar as vibrações correspondentes ao esqueleto carbônico. Observamos que essas vibrações estão presentes tanto na borracha pulverizada quanto nas amostras extraídas com Clorofórmio e Etanol 30%.

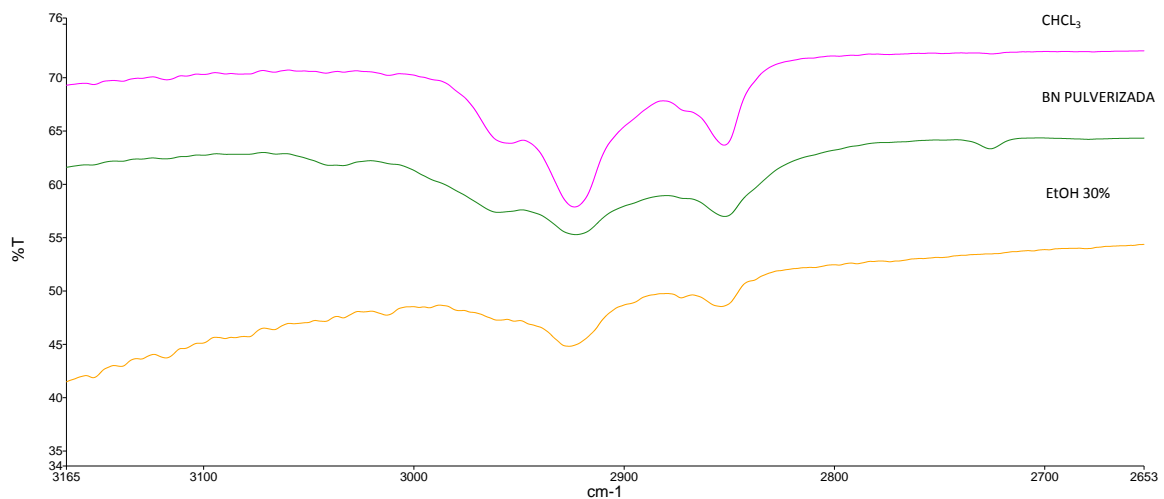


Figura 32: Espectrofotometria de infravermelho das amostras de borracha natural pura, Clorofórmio e EtOH 30% na região de 3000 e 2500 cm^{-1} .

A Figura 33 mostra a região compreendida entre 2000 e 1100 cm^{-1} onde destacamos os espectros relacionados à borracha pulverizada, o solvente com maior poder de extração (CHCl_3) e o solvente com menor capacidade extrativa

(EtOH 30%). Nessa região podemos visualizar as vibrações correspondentes aos compostos com Enxofre, atribuídas ao agente de cura utilizado no processo de vulcanização da borracha. Observamos que essas vibrações estão presentes tanto na borracha pulverizada quanto nas amostras extraídas com Clorofórmio e Etanol 30%.

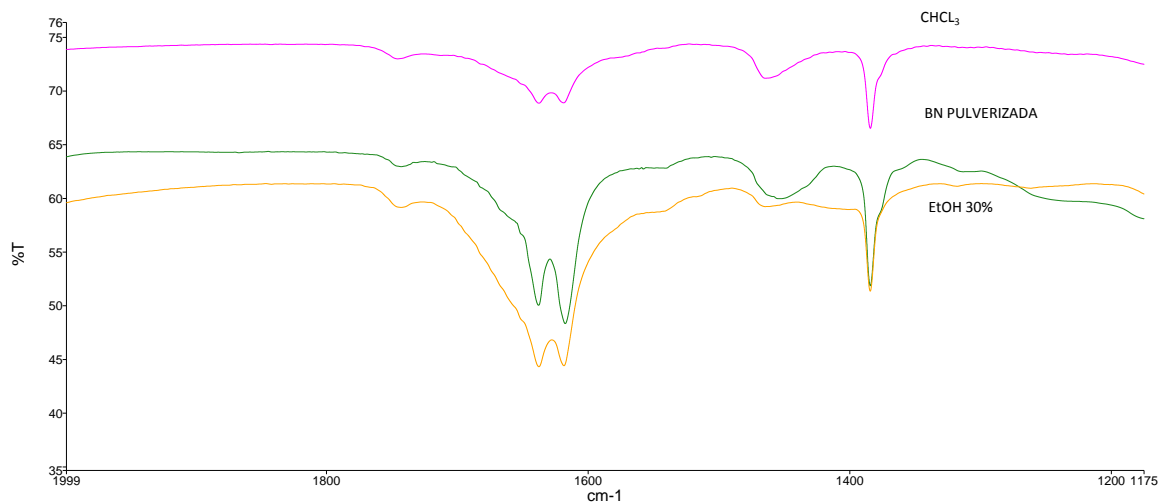


Figura 33: Espectrofotometria de infravermelho das amostras de borracha natural pura, Clorofórmio e EtOH 30% na região de 2000 e 1100 cm^{-1} .

De acordo com os resultados apresentados nesse estudo de identificação de substâncias liberadas pelo material de embalagem, observamos um aumento na cedência quando o material é posto em contato com solventes orgânicos. Entre as misturas hidroalcoólicas, quanto maior o teor de EtOH no solvente, maior a sua capacidade extrativa.

6. CONCLUSÕES

- Os dados obtidos na avaliação da qualidade dos glóbulos homeopáticos demonstraram que os glóbulos examinados encontram-se em conformidade com os parâmetros preconizados pela Farmacopéia Brasileira para comprimidos:
 - A variação do peso e da dureza dos glóbulos revelou uma grande variabilidade demonstrando a necessidade de valores mínimos de referência.
 - A friabilidade e a umidade dos glóbulos homeopáticos encontram-se dentro dos padrões de referência farmacopeicos. Na determinação da umidade foi utilizado como padrão de referência os valores para a sacarose (valores abaixo de 1%).
 - O teste de uniformidade de conteúdo demonstrou que existe uniformidade nas amostras retiradas aleatoriamente dos lotes de glóbulos homeopáticos impregnados com violeta genciana 1mg/mL, comprovando que há uniformidade de conteúdo dos lotes analisados.
- A análise química dos bulbos conta-gotas homeopáticos revelou que:
 - O planejamento fatorial para a avaliação de solventes orgânicos, o clorofórmio foi o solvente de maior poder de extração de *leachables*. A massa com maior desempenho foi 60 mg, e a granulometria que teve maior resposta foi a pulverizada;
 - O planejamento fatorial para a avaliação de solventes hidroalcoólicos, podemos atribuir as melhores condições de cedência quando utilizamos EtOH puro juntamente com amostras pulverizadas. A massa, nesse caso, não demonstra grande importância para o efeito desejado.
 - Portanto, os sistemas hidroalcoólicos com menores teores de etanol revelaram ser o veículo mais apropriado para as preparações homeopáticas líquidas.

- No estudo cinético da cedência de contaminantes em embalagens de produtos homeopáticos líquidos
 - Os ensaios nos dois tipos de veículos mostraram que a velocidade de cedência aumenta com o aumento do teor alcoólico do veículo e com o aumento da temperatura.
 - As constantes de velocidade encontradas foram $0,0134 \text{ A dia}^{-1}$, e $0,0232 \text{ A dia}^{-1}$ para o álcool a 30% e para o álcool a 70%, respectivamente.
 - A velocidade de liberação praticamente dobra em álcool a 70% em relação ao álcool a 30%. Em 25°C a cedência ocorre por transporte anômalo, nos dois veículos estudados; no entanto o mecanismo modifica em 50°C , passando a ser tipo super caso II para ambos os veículos, demonstrando que a temperatura afeta o tipo de mecanismo de transporte envolvido.
 - Esses resultados sugerem que a velocidade de cedência de materiais a partir da borracha é afetada tanto pela natureza do veículo como pela temperatura. A reprodutibilidade e consistência dos resultados sugerem que esses dados cinéticos podem contribuir para um estudo de estabilidade mais amplo em preparações homeopáticas líquidas.
- A análise dos bulbos de borracha natural por meio de espectrometria na região do infravermelho demonstrou:
 - A existência de um aumento na cedência quando o material é posto em contato com solventes orgânicos.
 - Entre as misturas hidroalcoólicas, quanto maior o teor de EtOH no solvente, maior a sua capacidade extrativa.
 - Puderam-se identificar, nesse experimento, todas as bandas relativas ao material elastomérico, como seu esqueleto carbônico, ao agente de cura e o acelerador do processo de vulcanização.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMINABHAVI, T. M.; Phayde, H. T. S. Molecular transport characteristics of Santoprene thermoplastic rubber in the presence of aliphatic alkanes over the temperature interval of 25 to 70°C. *Polymer* 36, 5 (1995);

ARAÚJO, T. L. de et al. Validação de técnicas e métodos de impregnação de glóbulos homeopáticos. *Revista Cultura Homeopática*, out. 2004.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS HOMEOPATAS. Manual de normas técnicas para farmácia homeopática. 4. ed. Curitiba: Tempo Integral Editora, 2011.

BARNES, J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part I. Regulation and quality. *Journal of Clinical Pharmacology*. v. 55, n. 3, p. 226–233, 2003.

BARNES, J. Quality, efficacy and safety of complementary medicines: fashions, facts and the future. Part II: efficacy and safety. *Journal of Clinical Pharmacology*. v. 55, n. 4, p. 331 – 340, 2003.

BELLAVITE P, Signorini A: Homeopathy: A Frontier in Medical Science. Berkeley, CA, North Atlantic Books, 1995

BELLAVITE, P. Complexity science and homeopathy: a synthetic overview. *Homeopathy* (2003) 92, 203–212.

BELLAVITE, P; Ortolani, R.; Conforti, A. Immunology and homeopathy. 3. Experimental studies on animal models. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. v. 3, n. 2, p: 171 – 186, 2006.

BERARDI, R. R.; Desimone, E. M.; Newton, G. D. Handbook of Nonprescription Drugs: an interactive approach to self-care. 13th. ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 2002.

BOLETIM INFORMATIVO DO CIM-RS– Estabilidade: Formulações Homeopáticas - N° 3 – Julho de 2007. Disponível em: <www.ufrgs.br/boletimcimrs>. Acesso em: dez 2010.

BORGES D.B., M.R. Farias, C.M.O. Simões, E.P. Schenkel. Revista Brasileira de Farmacognosia, Brazilian Journal of Pharmacognosy 15(3): 229-236, Jul./Set. 2005.

BORNEMAN J. P.; Field, R. I. Regulation of homeopathic drug products. American Journal of Health-System Pharmacy. v. 63, n. 1, p.86 – 91, 2006.

BRANBÃO, A. C. C. Ensaio para laboratório de controle de qualidade e controle da produção de medicamentos. INCQS, out/2001;

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decreto nº 78.841, de 25 de novembro de 1976. Aprova a primeira edição da Farmacopéia Homeopática Brasileira. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 6 jan.1977.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010.546p.

BRASIL. Farmacopeia Homeopática Brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2011.364p.

BRASIL. Instrução Normativa nº4, de 11 de abril de 2007. Dispõe sobre o guia para a realização de estudos de estabilidade para medicamentos dinamizados. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 abr. 2007. Seção 1, p. 71 – 72. Disponível em: <www.in.gov.br>. Acesso em: maio 2010.

BRASIL. RDC nº214, de 12 de dezembro de 2006. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de medicamentos para uso humano em farmácias. Disponível em: <www.anvisa.gov.br> Acesso em: abr. 2010.

BRASIL. Regulamento Técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos e farmácias e seus anexos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 24 abr. 2000. Versão atualizada em 08.01.2001.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 67, de 8 de Outubro de 2007.

BRASIL. Resolução RDC nº 33, de 19 de abril de 2000.

BRITISH pharmacopoeia. London: The Stationery Office Books, 2004.

CHIKRAMANE, Prashant Satish, Akkihebbal K Suresh, Jayesh Ramesh Bellare and Shantaram Govind Kane. Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective. Homeopathy (2010) 99, 231e242.

CUNICO, M. W. M.; Cunico, M. M.; Miguel, O. G.; Zawadzki, S. F.; Peralta-Zamora, P.; Volpato, N. Factorial Design: A Valuable Statistic Tool to Define Experimental Parameters Applied in Scientific Research. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v.9, n.1, Jan. - Jun./2008 - ISSN 1518-5192

DIEHL, Eliana E., Diva Sonaglio, Nayla Ferreira Lima, Sinara Backes. Estudo dos fatores impregnação e secagem nas características de glóbulos utilizados em homeopatia. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* vol. 44, n. 1, jan./mar., 2008.

DO CARMO, D. M.; Oliveira, G. L.; Oliveira, P. J. Sorção e difusão de solventes orgânicos em misturas de NBR/fibra natural. *Anais do VI Congresso Brasileiro de Engenharia Química em Iniciação Científica* (2005) 1-6.

ESKINAZI D: Homeopathy re-revisited. *Archives of Internal Medicine* 159:1981–1987, 1999.

FAN, L. T.; Singh S. K. *Polymers: properties and applications in controlled release: a quantitative treatment*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin: 1-233 (1989)

FAN, L. T.; Singh, S. K. *Controlled release; a quantitative treatment*. Berlin Heiderberg: Springer Verlag, 1989.

FARMACOPOEA homeopatica de los Estados Unidos Mexicanos. 1. ed. México: Omisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 1998.

FONTES, O. L. *Farmácia Homeopática: Teoria e Prática*. 2. ed. Barueri: Manole, 2005.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. Guideline on general principles of process. Disponível em: <www.fda.gov/cder/guidance/pv/htm>. Acesso em: 15 dez. 2010.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Disponível em: <www.fda.gov> Acesso em: set 2010.

FRIGON, N.L. D. Mathews, *Practical Guide to Experimental Design*, Wiley, New York, 1996.

FURLANETTO S., Orlandini S., Mura P., Sergent M. and Pinzauti S. How experimental design can improve the validation process. *Studies in pharmaceutical analysis. Analytical and Bioanalytical Chemistry* (2003) 377: 937-944.

GALDÁMEZ, E. V. C. *Aplicação das técnicas de planejamento e análise de experimentos na melhoria da qualidade de um processo de fabricação de produtos plásticos*. São Carlos,

2002. 133p. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo.

GALENICA 16 – Médicaments Homéopathiques. Paris: Technique et documentation, 1980.

GENNARO, A. R (Ed.). Remington: the science and practice of Pharmacy. 20th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

GEORGE, S.; Kumari, P.; Unnikrishnan, G. Aliphatic Liquid Transport through Heterogeneous Ethylene–Propylene–Diene Monomer Rubber/Poly (ethylene-co-vinyl acetate) Blends. *Journal of Elastomers and Plastics* 41 (2009) 65 – 85.

GERMAN homeopathic pharmacopoeia (GHP). 1. ed. London: British Homeopathic Association, 1978. Suppl.5, 1991.

GUTIERREZ, M. A. et al. O comportamento da farmácia homeopática em relação às técnicas apresentadas pelo manual de normas técnicas e a FHB: uma visão do estado de São Paulo. 2. ed. In: CONGRESSO PAN-AMERICANO DE MEDICINA HOMEOPÁTICA, 58., 2001, Ribeirão Preto: Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas, 2001.

GUTIERREZ, M. A. Validação da técnica de impregnação de glóbulos homeopáticos. *Revista de Homeopatia*. São Paulo, v. 66, n. 2, p. 27-35, 2001.

HAHNEMANN, S. Ensaio sobre um novo princípio para se averiguar o poder curativo das drogas. *Revista de Homeopatia*. 1994; 59(3-4):32-65.

HAHNEMANN, S. Organon da arte de curar. 2a ed. Tradução de: Organon der Heilkunst. Ribeirão Preto: Museu de Homeopatia Abrahão Brickmann; 1995.

HAHNEMANN, S. Exposição da doutrina homeopática ou organon da arte de curar. São Paulo: Benoit Mure, 1984. Traduzido da 6. ed. alemã.

HICKS, C.R., K.V. Turner Jr., *Fundamental Concepts in the Design of Experiments*, Oxford University Press, Oxford, 1999.

HOMEOPATIA, Resumo da caracterização da terapêutica e do perfil do profissional, 2007.

JOSEPH, A.; Mathai, A. E.; Thomas, S. Sorption and diffusion of methyl substituted benzenes through cross-linked nitrile rubber/poly (ethylene co-vinyl acetate) blend membranes. *Journal of Membrane Science* 220 (2003).

KHUDA-BUKHSH AR. Laboratory research in homeopathy: Pro. Integrative Cancer Therapies 2006; 5: 320 e 332.

KHUDA-BUKHSH AR. Towards understanding molecular mechanisms of action of homeopathic drugs: an overview. Molecular and Cellular Biochemistry 2003; 253: 339 e 345.

KORSEMEYER, R. W. Diffusion controlled systems: hidrogels. In Polymers for controlled drug delivery. CRC Press, Boston, U.S.A.: 15-37 (1992)

LACERDA, P. Manual prático de farmacotécnica contemporânea em homeopatia. São Paulo: André Editora,1994.

LEWIS GA, Mathieu D, Phan-Tan-Luu R. Pharmaceutical experimental design. Dekker, New York (1999).

LÜDTKE, R. and A.L.B. Rutten; The conclusions on the effectiveness of homeopathy highly depend on the set of analyzed trials; Accepted 18 June 2008. Available online 1 October 2008.

LUZ, M. M. S. Estabilidade/Prazo de validade de formas líquidas. Informativo ABFH. p. 5, abr. 2006.

MERRELL, Woodson C. MD and Edward Shalts, MD. Homeopathy. Complementary and Alternative Medicine. VOLUME 86 • NUMBER 1 • JANUARY 2002.

MONTGOMERY DC. Design and analysis of experiments. Wiley, New York (1997).

NAVA, D. et al. Spectrochimica Acta Part A 52 (1996) 1201-1210

NEVES, C. F. C., Schwartzman, M. M. A. M.; J., E. Variables search technique applied to gas separation. Química Nova. v.25, n 2, p.327-329, 2002.

PEPPAS, N. A.: Ségot – Chicq, S. Les dispositifs, à liberation controlee pour la deliverance des principes actifs médicamenteux: II – aspects fondamentaux de la diffusion des principes actifs dans les polimères. STP Pharma 1 (2): 121 – 127 (1985)

PEREIRA-FILHO, E. R., Poppi, R. J.; Arruda, M. A. Z. Employment of factorial design for optimization of pirolisys and atomization temperatures for Al, Cd, Mo and Pb determination by ETAAS. Química Nova. v. 25, n. 2, p.246-253, 2002.

PINHEIRO, Mariana Santos. Estudo da uniformidade de dose por conteúdo na impregnação de glóbulos. Rio de Janeiro, 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2006.

PLESU, Nicoleta, Ion Grozavb, Smaranda Iliescu a, Gheorghe Ilia; Acrylic blends based on polyaniline. Factorial design; *Synthetic Metals* 159 (2009) 501–507.

PRICE, J.C. Diffusion controlled systems: polymeric microcapsules in polymers for controlled drug delivery. (1992)

ROCHA, L. et al. Otimização da metodologia para impregnação de glóbulos aplicada a farmácias homeopáticas. *Homeopat. Bras.* v. 6, n. 2, p. 77-81, 2000.

SENA, M. M., Poppi, R. J., Avaliação do uso de métodos quimiométricos em análise de dados. *Química Nova*, 23(4) 2000.

SENA, Marcelo M. de, Ronei J. Poppi, Rosa T. S. Frighetto e Pedro J. Valarini. Avaliação do Uso de Métodos Quimiométricos em Análise de Solos. *QUÍMICA NOVA*, 23(4) (2000)

SHRINIDH A. Joshi, Sandip S. Chavhan, Krutika K. Sawant; Rivastigmine-loaded PLGA and PBCA nanoparticles: Preparation, optimization, characterization, in vitro and pharmacodynamic studies; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 76 (2010) 189–199

SILVERSTEIN, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J. Identificação de espectrofotométrica de compostos orgânicos. 7ª ed. Rio de Janeiro: LTC, 2006. 490p.

SINGH, B., N. Ahuja; Development of controlled-release buccoadhesive hydrophilic matrices of diltiazem hydrochloride: optimization of bioadhesion, dissolution, and diffusion parameters; *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 28 (2002) 431–442.

SONEY C. George and Sabu Thomas and K. N. Ninan; Molecular transport of aromatic hydrocarbons through crosslinked styrene-butadiene rubber membranes; *Polymer* Vol. 37 No. 26, pp. 5839-5848, 1996.

STEPHEN, R.; Varghese, S.; Joseph, K.; Oommen, Z.; Thomas, S. Diffusion and transport through nanocomposites of natural rubber (NR), carboxylated styrene butadiene rubber (XSBR) and their blends. *Journal of Membrane Science* 282 (2006) 162–170.

STEPHEN, Ranimol, Siby Varghese, Kuruvilla Joseph, Zachariah Oommen, Sabu Thomas; Diffusion and transport through nanocomposites of natural rubber (NR), carboxylated styrene butadiene rubber (XSBR) and their blends; Received 28 September 2005; received in revised form 5 May 2006; accepted 11 May 2006 Available online 17 May 2006;

SUJITH, A.; Unnikrishnan, G. Molecular Sorption by Heterogeneous Natural Rubber / Poly (ethylene-co-vinyl acetate) Blend Systems. *Journal of Polymer Research* (2006) 13: 171–180;

SYNDICAT DES PHARMACIES ET LABORATOIRES HOMÉOPATHIQUES. Pharmacotechnie et monographies des médicaments courants. Lyon: Syndicat des Pharmacies et Laboratoires Homéopathiques, 1979, v.I.

SYNDICAT DES PHARMACIES ET LABORATOIRES HOMÉOPATHIQUES. Pharmacotechnie et monographies des médicaments courants. Lyon: Syndicat des Pharmacies et Laboratoires Homéopathiques, 1981, vol. II

TANAKA, T. Gel in structure and dynamics of biopolymers. Boston: Martinus Nijhoff publishers, 1987.

TEIXEIRA MZ. Homeopatia: ciência, filosofia e arte de curar. *Rev Med (São Paulo)*. 2006 abr.- jun; 85(2):30-43.

TEJRAJ M. Aminabhavi* and Hemant T. S. Phayde and J. Dale Ortego; Study of sorption/desorption profiles and diffusion anomalies of organic haloalkanes into a polymeric blend of ethylenepropylene random copolymer and isotactic polypropylene, *Polymer V* 37, Issue 9 (1996), p 1677–1684

TÉTAU, M. Hahnemann, muito além da genialidade: vida e obra. São Paulo: Ed. Organon; Lisboa: Biopress, 2001.

THE HOMEOPATHIC pharmacopoeia of the United States (HPUS) 9. ed. Falls Church: American Institute of Homeopathy, 2007.

The United States pharmacopoeia. 27. ed. Rockville, MD: Ed: United States Pharmacopoeial Convention, 2004.

VANDERVOORT, J., A. Ludwig; Preparation factors affecting the properties of polylactide nanoparticles: a factorial design study; *Pharmazie* 56 (2001) 484–488

WAGNER, H.; Wisenauer, M. Fitoterapia: fitofármacos, farmacologia e aplicações clínicas. 2.ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.

ANEXO I

TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSOS

1. Kinetic Study on the Packaging Contaminants lending Homeopathic Liquid Drug - 70th FIP World Congress. (28/08 à 02/09/2010)
2. Analysis of Release of Leachables from Natural Rubber bulbs by means of Factorial Design - 2nd International Symposium Frontiers in Polymer Science – (29 à 31/05/2011)
3. Análise da cedência de material elastomérico por meio de planejamento fatorial em bulbos utilizados em produtos homeopáticos. – 1º Workshop Brasileiro de Tecnologia Farmacêutica e Inovação – 1º Wfi 2011 (22 à 24/03/2011)
4. Physical Parameters of Quality Assessment of Different Lots of Homeopathic Globules in use in Natal/RN/Brazil. – International Symposium of Pharmaceutical Sciences (03 à 05/11/2011)
5. Spectral Analysis (FT-IR) of Release of Leachables from Natural Rubber Bulbs – International Symposium of Pharmaceutical Sciences (03 à 05/11/2011)