



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA

LUCIENE COSTA DE SOUSA

**AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE DIACEREÍNA
50MG EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DA CIDADE DE FORTALEZA E REGIÃO
METROPOLITANA**

FORTALEZA

2019

LUCIENE COSTA DE SOUSA

AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE DIACEREÍNA
50MG EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DA CIDADE DE FORTALEZA E REGIÃO
METROPOLITANA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada ao Curso de Bacharelado em
Farmácia da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial para
obtenção do título de farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Said Gonçalves da
Cruz Fonseca

Coorientadora: Ma. Jéssica de Castro
Fonseca

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S697a Sousa, Luciene Costa de.

Avaliação de qualidade de cápsulas manipuladas de diacereína 50 mg em farmácias magistrais da cidade de Fortaleza e Região Metropolitana / Luciene Costa de Sousa. – 2019.
75 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Said Gonçalves da Cruz Fonseca.

Coorientação: Profa. Ma. Jéssica de Castro Fonseca.

1. Osteoartrite. 2. Diacereína. 3. Controle de qualidade. 4. Farmácia magistral. I. Título.

CDD 615

LUCIENE COSTA DE SOUSA

AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE CÁPSULAS MANIPULADAS DE DIACEREÍNA
50MG EM FARMÁCIAS MAGISTRAIS DA CIDADE DE FORTALEZA E REGIÃO
METROPOLITANA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada ao Curso de Bacharelado em
Farmácia da Universidade Federal do
Ceará, como requisito parcial para
obtenção do título de farmacêutica.

Orientador: Prof. Dr. Said Gonçalves da
Cruz Fonseca

Coorientadora: Ma. Jéssica de Castro
Fonseca

Aprovado em 14/06/2019.

BANCA EXAMINADORA

Ma. Jéssica de Castro Fonseca (Coorientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Cristiani Lopes C. G. de Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Emídio Alves dos Santos Filho
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

A Deus por sempre estar comigo e me guiar em todos os momentos, por toda a força que Ele me dá e por todas as coisas e pessoas que Ele coloca no meu caminho.

Aos meus pais, Lucilene e Fábio, que não pouparam esforços por mim e para mim. Por sempre estarem ao meu lado, me apoiando e me incentivando a ser melhor a cada dia e a não desistir do que eu quero. Obrigado por ser a minha base. Eu amo vocês.

Ao Prof. Said Fonseca, pela orientação, apoio, incentivo e paciência. Por ser um exemplo de professor e por me mostrar, talvez sem perceber, a importância de se fazer o que ama.

À Jéssica Fonseca, pelos quase 2,5 anos de orientação. Por todo o carinho e paciência. Pela pessoa e profissional incrível que você é e por ser uma inspiração. Por me mostrar que nós podemos fazer a diferença no mundo com pequenos gestos e que, mesmo nos momentos de desespero, nós devemos rir.

À UFC por ser uma instituição de excelência e à todos os professores que se dedicam e se esforçam diariamente para passar o melhor para os alunos.

À Farmácia Escola da UFC por ter sido o melhor local da graduação, por todas as pessoas e ensinamentos colhidos e à Profa. Cristiani por orientar e dirigir tão bem esse local.

Ao Emanuel Victor, por ser o responsável por eu ter me encantado pela manipulação. Por todos os ensinamentos, apoio e amizade. Por ter me ensinado a ser mais organizada e, principalmente, por sempre dizer que vai da certo.

Ao Emídio e à Dra. Socorro por estarem sempre dispostos a ajudar e a ensinar. Por todo o apoio e carinho.

À Larissa, à Diana e à Mara pelos momentos na Farmácia Escola, pelas risadas e por toda a ajuda.

À Karol, à Bel, à Lili, à Anne e à Maiara por estarem comigo desde o começo dessa graduação, por todo o apoio e força dado, pela amizade e alegria. Por terem

compartilhado comigo os melhores e piores momentos dessa graduação e por me ensinarem que mesmos os piores momentos ficam mais leves quando se têm alguéms ao lado. Saiba que vocês são o meu presente dessa jornada.

À minha vó, Daia, por ser a base da minha família, por não poupar esforços para torná-la unida e por ser uma mulher incrível.

Aos meus tios, tias e primos por todo o apoio, companheirismo e amor. Em especial ao Marley, que sempre foi a pessoa que me salvou nos momentos de desespero com os aparelhos eletrônicos.

Ao Cedefar, por ter disponibilizado o local para a realização dos ensaios de dissolução.

Ao Thiago, ao Jefferson, à Rafa, à Janete, à Eliane, à Adriana e à Márcia por toda ajuda durante a realização dos ensaios desse estudo, por toda paciência e por sempre estarem dispostos a ajudar.

À todos vocês, o meu muito obrigada.

“Sonhos determinam o que você quer.
Ação determina o que você conquista.”
(Aldo Novak)

RESUMO

A osteoartrite (OA) é uma doença multifatorial articular degenerativa altamente prevalente na população adulta e em especial nos idosos, responsável pela incapacidade funcional do indivíduo, que acaba culminando em uma diminuição da qualidade de vida. Comumente o tratamento utilizado é uma associação não farmacológica e farmacológica, entre essa se destaca o uso da diacereína, cuja manipulação é bastante difundida nas farmácias magistrais. Tendo isso em vista, este trabalho tem como objetivo avaliar a qualidade de cápsulas de diacereína 50 mg manipuladas em algumas farmácias magistrais do Ceará. Para isso, utilizou-se cerca de 30 cápsulas de cada uma das 4 formulações usadas no estudo, sendo realizados os ensaios de controle físico-químico (peso médio, uniformidade de dose unitária, desintegração, dissolução e perda por dessecação), microbiológico e de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC). A formulação 1 obteve no teste de peso médio DPR de 5,45%. No ensaio de dissolução todas as formulações foram aprovadas segundo os limites da farmacopeia Hindu, entretanto na comparação ponto a ponto (f_1 e f_2), somente a formulação 2 apresentou semelhança com o medicamento referência, apresentando $f_2=64$ e $f_1=7$. Todas as formulações foram aprovadas no teste de uniformidade de dose unitária, desintegração e no ensaio microbiológico. Diante dos resultados obtidos, salienta-se a importância de um maior rigor na elaboração de testes já realizados em rotina nas farmácias magistrais, como no caso do peso médio, assim como a necessidade de elaboração de testes de dissolução para garantir ao indivíduo um tratamento de qualidade com efeito semelhante àquele que seria obtido com o uso do medicamento referência. Destaca-se também a necessidade da elaboração de monografias oficiais sobre cápsulas de diacereína.

Palavras-chaves: Osteoartrite. Diacereína. Controle de qualidade. Farmácia magistral.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint multifactorial disease that is highly prevalent in the adult population and especially in the elderly, responsible for the individual's functional incapacity, which ends up leading to a decrease in the quality of life. Usually the treatment used is an association between treatment non-pharmacological and pharmacological, among which stands out the use of diacerein, whose manipulation is very widespread in magistral pharmacies. With this in mind, this study aims to evaluate the quality of diacerein 50mg manipulated capsules in some magistral pharmacies in Ceará and the reference medicament. For this, about 30 capsules of each of the 4 formulations used in the study were used for the make the physical-chemical control tests (mean weight, dose uniformity by content, disintegration, dissolution and loss by desiccation), microbiological test and DSC analysis. In the formulation 1 got in the mean weight test a RSD of 5.45%. In the dissolution test, all formulations were approved according to the limits of the Hindu pharmacopoeia. However, in the point-to-point comparison (f_1 and f_2) only formulation 2 showed similarity to the reference drug getting $f_2 = 64$ and $f_1 = 7$. All formulations were approved in the tests of the content uniformity, disintegration and microbiological test. In view of the results obtained, stands out the importance of a greater rigor in the elaboration of tests already performed in routine in the magistral pharmacies, as in the case of the average weight, as well as the necessity of elaboration of tests of dissolution to guarantee to the individual a treatment of quality with like effect to that which would be obtained with the use of the reference medicine. It is also important stands out the need to draw up official compendiums on diacerein capsules.

Keywords: Osteoarthritis. Diacerein. Quality control. Magistral pharmacy.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo geral	13
2.2	Objetivos específicos	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1	Osteoartrite (OA)	14
3.2	Tratamento não farmacológico	16
3.3	Tratamento farmacológico	18
3.4	Diacereína	20
3.5	Farmácia magistral e controle de qualidade	22
3.6	Controle de qualidade de cápsulas	24
3.6.1	<i>Peso médio</i>	25
3.6.2	<i>Uniformidade de dose por conteúdo</i>	26
3.6.3	<i>Desintegração</i>	26
3.6.4	<i>Dissolução</i>	26
3.6.5	<i>Perda por dessecação</i>	26
3.6.6	<i>Controle microbiológico</i>	27
3.6.7	<i>Calorimetria Diferencial de varredura (DSC)</i>	27
4	METODOLOGIA	29
4.1	Aquisição das cápsulas	29
4.2	Detalhes das cápsulas	29
4.3	Peso médio	29
4.3.1	<i>Determinação de peso médio dos medicamentos manipulados...</i>	29
4.3.2	<i>Determinação de peso médio do medicamento referência</i>	30
4.4	Uniformidade de dose unitária	31
4.4.1	<i>Curva de calibração</i>	31
4.4.2	<i>Uniformidade de conteúdo</i>	32
4.5	Desintegração	34
4.6	Dissolução	34
4.7	Perda por dessecação	37
4.8	Controle microbiológico	37
4.9	Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	39

5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	40
5.1	Peso médio	40
5.2	Uniformidade de dose unitária	44
5.3	Desintegração	47
5.4	Dissolução	48
5.4.1	<i>Método baseado na análise de variância (ANOVA)</i>	48
5.4.2	<i>Modelo cinético de dissolução</i>	51
5.4.3	<i>Eficiência de dissolução (ED)</i>	52
5.4.4	<i>Fator de diferença (f1) e similaridade (f2)</i>	54
5.5	Perda por dessecação	55
5.6	Controle microbiológico	56
5.7	Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	58
5.8	Resumindo	60
6	CONCLUSÃO	61
	REFERÊNCIAS	62
	ANEXO 1- Certificado de análise do fornecedor referente à matéria-prima diacereína	70
	ANEXO 2- Curva da diacereína quando submetida à análise em DSC	72
	ANEXO 3- Curva da junção binária diacereína com estearato de magnésio quando submetido à análise em DSC	72
	ANEXO 4- Curva de uma amostra da formulação 3 quando submetido à análise em DSC	73
	ANEXO 5- Curva de uma amostra do medicamento referência quando submetido à análise em DSC	73

1 INTRODUÇÃO

A osteoartrose, atualmente definida como uma doença inflamatória articular, tendo sua denominação atualizada para osteoartrite (OA), é uma afecção articular caracterizada por alterações estruturais específicas da articulação, inclusive degradação focal da cartilagem articular, processos inflamatórios no tecido sinovial, alterações bioquímicas no líquido sinovial e remodelamento do osso subcondral com formação de osteófitos nas margens da articulação (OLIVEIRA *et al.*, 2018), afetando principalmente quadris, joelhos, mãos e pés (FREIRE *et al.*, 2018).

Tal quadro provém do resultado de vários fatores da disfunção articular e sua falência funcional, caracterizando-se por degeneração da cartilagem, inflamação articular e simultânea proliferação de tecido ósseo, cartilaginoso e conectivo. Trata-se da forma mais comum de doença articular, caracterizada por um processo lento e gradual, que possui entre os seus sintomas: dor, perda da função e da qualidade de vida, principalmente em indivíduos idosos e obesos (PACCA *et al.*, 2018; OLIVEIRA *et al.*, 2018), sendo, portanto, uma doença multifatorial. Alguns fatores de risco para desenvolvimento de OA consistem em: presença de índice de massa corporal (IMC) aumentado, bem como a manutenção desta condição por longo período de tempo, o que gera sobrecarga biomecânica anormal da articulação e histórico de lesões articulares além de fatores genéticos, idade, gênero, estado hormonal, entre outros (SANTOS, 2017).

Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2017), a maior prevalência de OA ocorre em mulheres, sendo mais comum o acometimento em idosos e obesos. Cerca de 12 milhões de pessoas no Brasil, em 2018, sofreram com OA, se destacando ainda a grande prevalência desta doença entre idosos depois dos 65 anos, que representa 85% da parcela de idosos brasileiros. Esta patologia é uma grande causa de restrição física, limitação de atividade, redução da qualidade de vida e excesso de uso de serviços de saúde, em especial em pessoas acima dos 45 anos (TAVARES, 2018).

Devido à falta de dados estatísticos oficiais no Brasil, os custos com a doença são mais difíceis de serem estimados, porém como a OA aumenta sua incidência de modo diretamente proporcional ao envelhecimento da população, os custos nacionais também tendem a aumentar, já que segundo as projeções do Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2030 teremos um aumento relativo de 64% na população idosa do país (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

O tratamento da OA consiste em terapias não farmacológicas e farmacológicas, sendo usado, na maioria das vezes, uma associação desses tratamentos. Dentre os tratamentos não farmacológicos destacam-se exercícios físicos com orientação e tratamentos fisioterapêuticos. Já o tratamento farmacológico está baseado no uso de analgésicos e anti-inflamatórios, além de medicamentos sintomáticos de ação duradoura, se destacando o uso de sulfato de glucosamina em associação com condroitina, a cloroquina e a diacereína, que estão atualmente disponíveis no mercado. A abordagem cirúrgica é considerada como última opção, sendo utilizada, portanto, somente quando tratamentos farmacológicos e não farmacológicos falham (COIMBRA *et al.*, 2002).

A diacereína é um pró-fármaco de origem vegetal, que inibe a síntese e a atividade de citocinas pró-inflamatórias. E por não inibir a síntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos possui um melhor perfil de segurança quando comparado a anti-inflamatórios não esteroidais e menor efeito sobre a mucosa do trato gastrintestinal alto, sendo assim, um fármaco bastante utilizado para o tratamento de OA (SARTURITRES, 2015).

Comercializada em farmácias e drogarias com o nome de Artrodar® (TRB Pharma) em forma de cápsula, o custo do medicamento referência da diacereína é relativamente alto. Em contrapartida, o custo mais baixo dos medicamentos manipulados e a flexibilidade de dose compõem motivos que fazem com que os usuários optem pelo uso do medicamento manipulado. Entretanto, as farmácias magistrais por vezes são alvos de críticas em relação à qualidade dos seus produtos (FIGER; RICCI-JÚNIOR, 2012). Portanto, este trabalho visa à avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de diacereína em farmácias magistrais da cidade de Fortaleza e Região Metropolitana.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a qualidade de cápsulas de diacereína 50mg manipuladas em algumas farmácias magistrais da cidade de Fortaleza e Região Metropolitana.

2.2 Objetivos Específicos

Avaliar a qualidade físico-química de cápsulas de diacereína manipuladas em algumas farmácias magistrais da cidade de Fortaleza e Região Metropolitana;

Avaliar a qualidade microbiológica de cápsulas de diacereína manipuladas em algumas farmácias magistrais da cidade de Fortaleza e Região Metropolitana;

Comparar os resultados obtidos, verificando se a qualidade das cápsulas avaliadas se encontra dentro dos parâmetros adequados.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Osteoartrite

A osteoartrite (OA) também conhecida como doença articular degenerativa, artrose ou osteoartrose é uma doença multifatorial que envolve articulações móveis caracterizadas por estresse celular e degradação da matriz extracelular iniciada por micro e macro lesões, culminando na ativação de respostas inflamatórias, sendo estas decorrentes da presença de citocinas inflamatórias, que acometem articulações sinoviais, causando assim alterações inflamatórias na articulação e danos na cartilagem articular e no osso subcondral (GRAUP *et al.*, 2018).

Trata-se de um processo lento e gradual, altamente prevalente na população adulta, responsável pela incapacidade funcional, que causa dor, perda de função e de qualidade de vida (PACCA *et al.*, 2018), apresentando-se inicialmente como uma anormalidade do metabolismo do tecido articular, seguido de alterações anatômicas e/ou fisiológicas que ocasionam degradação das cartilagens, originando zonas de fissuração e fibrilação, assim como microfraturas, cistos, esclerose subcondrais e formação de osteófitos (GRAUP *et al.*, 2018).

A OA têm grande prevalência na articulação do joelho, e isto porque esta se trata de uma articulação de suporte de peso corpóreo, ocorrendo alterações de distribuição dos vetores de forças, por meio da articulação femoropatelar, muitas vezes proporcionada pela fraqueza ou inibição dos músculos do quadril e do próprio joelho (SHARMA, 2016). Estes desequilíbrios musculares proporcionam diferenças nas forças de reação ao solo, que possibilitam estresses ligamentares, articulares e conseqüentemente a indução de processos inflamatórios. Essas características, que são advindas das lesões ocasionadas na cartilagem com presença de sinovite articular, citocinas pró-inflamatórias, espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico e enzimas responsáveis pela degradação da matriz extracelular, são consideradas as maiores responsáveis pela OA (RAHMATI; MOBASHERI; MOZAFARI, 2016).

A fisiopatologia da OA possui vários fatores que podem estar associados ao surgimento da doença, sendo eles fatores sistêmicos e aqueles relacionados às alterações locais. Entre os fatores sistêmicos estão: etnia, idade, gênero, fatores genéticos, estado hormonal e nutricional. Já dos fatores relacionados às alterações locais, destacam-se o histórico de lesões articulares, situações ocupacionais e

sobrecarga biomecânica anormal da articulação afetada, que inclui o excesso de peso corpóreo e alteração nos padrões biomecânicos de movimento, que podem proporcionar sobrecarga da articulação (GOMES, 2013).

A OA é a doença articular mais comumente encontrada nas populações ocidentais e caracteriza-se por afetar principalmente quadris, joelhos, mãos e pés (FREIRE *et al.*, 2018). A maior prevalência dessa doença ocorre em mulheres, porém, de acordo com o gênero, determinadas regiões do corpo são mais afetadas clinicamente. Por exemplo, no sexo feminino as áreas mais afetadas são as mãos e os joelhos enquanto no sexo masculino a articulação coxofemoral, do fêmur com a bacia, é a mais acometida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, 2017).

Em 2018, no Brasil, cerca de 12 milhões de pessoas, o equivalente a 6,3% da população adulta, sofria com OA sendo destacado ainda a enorme prevalência da doença entre idosos, que representa, depois dos 65 anos, cerca de 85% dos idosos que apresentam evidências radiológicas de OA. Acredita-se que para 2020 o número de pessoas que apresentarão OA será próximo de 26% da população acima de 60 anos de idade (TAVARES, M., 2018; BERSOTTI; BARBANERA; CAPERUTO, 2018). Essa maior prevalência de OA em idosos ocorre em decorrência de um considerável decréscimo da massa muscular e aumento na porcentagem de gordura corporal, que acompanha o envelhecimento (LIMA *et al.*, 2016).

Das consultas em ambulatórios de reumatologia, a OA, no conjunto das doenças agrupadas sob a designação de “reumatismos”, é a causa mais frequente da presença dos pacientes, representando cerca de 30 a 40% das consultas. Além disso, a OA é responsável por 7,5% de todos os afastamentos do trabalho e é a segunda doença entre as que justificam o auxílio-inicial, com 7,5% do total. É, ainda, a segunda em relação à prorrogação do auxílio-doença, com 10,5% e a quarta a determinar aposentadoria, com 6,2% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA., 2017).

Tudo isso ocorre como consequência do desgaste articular, pois os pacientes com OA apresentam diversas características clínicas, como atrofia muscular, crepitação óssea, dor, diminuição da força muscular, rigidez matinal, alterações proprioceptivas na marcha e no equilíbrio e achados radiográficos como: diminuição

do espaço intra-articular, formações de osteófitos, esclerose do osso subcondral e formações císticas. Em fase mais avançada pode ocorrer deformidades articulares (BERSOTTI; BARBANERA; CAPERUTO, 2018). Tais características acabam desencadeando certa limitação física progressiva, com presença de dor crônica, o que influencia a funcionalidade e a qualidade de vida desses pacientes. Seu tratamento é multifatorial, sendo esses farmacológicos, não farmacológicos e/ou cirúrgicos, de cunho multidisciplinar, buscando a melhora funcional, mecânica e clínica do paciente (LIMA *et al.*, 2016). A abordagem cirúrgica só é recomendada quando há um grave comprometimento articular e perda da capacidade funcional pelo indivíduo, principalmente no desempenho de suas atividades da vida diária, associado à falha do tratamento farmacológico (RODRIGUES; CAMARGO, 2015).

3.2 Tratamento não farmacológico

De acordo com o Consenso Brasileiro para o tratamento de OA (2002), vários são os tratamentos não farmacológicos aplicados com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente, entretanto, como não é o foco do presente trabalho, apenas algumas alternativas de tratamentos não farmacológicos existentes para a OA serão explanadas aqui, dentre eles os exercícios físicos com orientação, tratamentos fisioterápicos e órteses.

Duarte *et al* (2013) concluiu, a partir de uma revisão sistemática de literatura, que o exercício físico, como a prática de treino de força muscular, e a caminhada com orientação adequada de um profissional são empregados como métodos eficazes de intervenção terapêutica no tratamento da OA, na qual suas principais ações são a redução da dor e o aumento da mobilidade. Frente a isso, o treinamento de força (TF) tem sido uma estratégia muito utilizada como tratamento não farmacológico para a OA, melhorando indicadores relacionados à mobilidade física, percepção de dor, manutenção do padrão da marcha e massa muscular, ativação muscular, estabilidade postural, equilíbrio e propriocepção, o que possibilita, desta forma, uma melhoria na qualidade de vida (LIMA *et al.*, 2016).

Em um levantamento bibliográfico publicado em 2015, que analisou os métodos de tratamento fisioterapêutico mais utilizados em indivíduos com OA de joelho no período de 2004 a 2014, encontrou-se que os métodos foram: a

cinesioterapia, a hidroterapia, a eletroterapia, a terapia manual e a plataforma vibratória (RODRIGUES; CAMARGO, 2015).

A cinesioterapia é uma área da fisioterapia que promove o tratamento do movimento por meio de métodos proprioceptivos ou de reprogramação neuromotora, utilizando desta forma o movimento como forma terapêutica, sendo os métodos mais usados o de aquecimento, alongamento muscular e fortalecimento muscular (SANTOS *et al.*, 2018; PAULA, SOARES, LIMA, 2009).

Já a hidroterapia é considerada umas das principais intervenções terapêuticas no tratamento da OA dos membros inferiores. E isso porque o meio aquático permite mobilização ativa precoce e o fortalecimento dinâmico desses membros que possuem articulações de sobrecarga, auxiliando tanto no alívio dos sintomas quanto na execução das atividades da vida diária, melhorando a funcionalidade do segmento comprometido e contribuindo para a melhora da qualidade de vida (CASTRO *et al.*, 2017).

Schencking, Wilm e Redaelli (2013) comparou a hidroterapia, com a massoterapia e a cinesioterapia em 30 indivíduos com OA de joelho e quadril, concluindo que a hidroterapia apresentou resultados mais satisfatórios em relação a intensidade da dor, capacidade funcional e redução do índice de quedas quando comparado ao grupo da massoterapia e da cinesioterapia.

No método de tratamento com eletroterapia, os recursos eletroterapêuticos possuem o objetivo de diminuir as alterações fisiopatológicas teciduais decorrentes de uma lesão, sendo frequentemente utilizado para o tratamento das diferentes doenças musculoesqueléticas, dentre elas a OA. Os recursos eletroterapêuticos, como a diatermia por ondas curtas, o ultrassom e a transmissão elétrica nervosa transcutânea (TENS), apresentam bons resultados quando utilizados de forma coadjuvantes ao tratamento fisioterapêutico e, muitas vezes, são associados à cinesioterapia (RODRIGUES; CAMARGO, 2015).

Amorim, Rossetti e Braga (2014) realizaram um estudo no qual participaram 24 indivíduos que foram divididos em grupo experimental (Terapia Manual) e controle (TENS), submetidos a 12 intervenções durante quatro semanas, com o objetivo de comparar a efetividade da terapia manual e TENS na hipotalgesia e

funcionalidade na OA de joelhos e concluíram que ambas as intervenções foram eficazes no controle da dor e melhora da funcionalidade do membro inferior.

O ultrassom terapêutico (UST) é sugerido pelo Colégio Americano de Reumatologia e Liga Europeia contra o Reumatismo para o tratamento da dor e perda funcional causada pela OA porque pode contribuir na reabilitação física da OA pelo controle da apoptose dos condrócitos, diminuição dos mediadores pró-inflamatórios e aumento na produção da matriz extracelular (JIA; CHEN; WANG, 2016). O aparelho é capaz de produzir calor durante o tratamento, o que auxilia no controle da dor e rigidez articular devido ao relaxamento dos tecidos moles e melhora da fluidez do líquido sinovial (ROSSETO *et al.*, 2018).

Outro tratamento não farmacológico, as órteses servem como auxílio de mobilidade, correção da postura, entre outros, para realização de funções manuais e são inicialmente prescritas para posicionamento adequado do dedo, da mão ou de outro segmento acometido no tratamento de OA, sendo um importante dispositivo utilizado para amenizar a dor em algumas articulações, como a carpometacarpiana (CMC) do primeiro dedo (ARAÚJO, 2016).

3.3 Tratamento farmacológico

O tratamento clínico da OA está baseado no tratamento farmacológico por meio de analgésicos e anti-inflamatórios e medicamentos sintomáticos de ação duradoura. A utilização de medicação intra-articular é realizada em indivíduos onde o tratamento medicamentoso foi pouco efetivo no controle do processo inflamatório articular (RODRIGUES; CAMARGO, 2015; COIMBRA, 2002).

Os analgésicos são bastante utilizados no tratamento farmacológico como um medicamento sintomático e visa aliviar a dor, entretanto a monoterapia com analgésicos não fornece alívio adequado ou completo dos sintomas articulares. Os anti-inflamatórios são associados quando o paciente apresenta quadro inflamatório evidente (LAIRES *et al.*, 2017).

De acordo com o Consenso Brasileiro para o tratamento de OA (2002), os medicamentos mais utilizados são paracetamol em doses efetivas, isto é, até 4g/dia, para se obter analgesia, principalmente em pacientes com manifestação leve ou

moderada, sendo indicado como medicamento de primeira escolha, ressaltando-se, contudo, não utilizá-lo em pacientes com história de hepatopatias. Já os inibidores específicos da COX-2 ou os anti-inflamatórios não seletivos, esses últimos associados a inibidor de bomba de prótons ou famotidina, são indicados para quadro inflamatório evidente, sendo os inibidores específicos de COX-2 utilizados quando o paciente usa anticoagulantes e/ou glicocorticoides orais, tem histórico de úlcera péptica e/ou sangramento gastrointestinal ou idade maior ou igual a 65 anos.

Os anti-inflamatórios não-esteroidais orais (tanto não seletivos quanto seletivos da COX-2) são condicionalmente recomendados pelas diretrizes da Sociedade Internacional de Pesquisa de Osteoartrite (OARSI) de 2013 para o tratamento da OA de joelho, particularmente em indivíduos sem comorbidades ou indivíduos com OA multiarticular com risco moderado de comorbidades (MCALINDON *et al.*, 2014).

Quando a resposta terapêutica aos fármacos mencionados não é satisfatória ou quando há contra indicação para o uso de tais fármacos, pode-se utilizar opioides naturais ou sintéticos em casos de dor moderada ou intensa e, em alguns casos, injeções intra-articulares de corticosteroides e hialuronato (MOREIRA, 2016).

Os medicamentos sintomáticos de ação duradoura são aqueles que possuem uma ação prolongada na melhora da dor e cujo efeito terapêutico persiste mesmo após a sua suspensão. Destacam-se principalmente o sulfato de glucosamina associada à condroitina, a cloroquina e a diacereína, que estão atualmente disponíveis no mercado (COIMBRA *et al.*, 2002).

As evidências em relação aos benefícios da glucosamina e da condroitina na OA são controversas, pois embora alguns estudos tenham mostrado efeitos positivos desses agentes, outros trabalhos não mostraram benefícios. E, por isso existem divergências na literatura que fazem julgar o potencial efeito destes medicamentos, e, conseqüentemente, existem várias recomendações em diretrizes de sociedades internacionais para o tratamento de OA de quadril/joelho e outras que não recomendam ou limitam o uso para algumas condições (HENROTIN *et al.*, 2014).

Já a cloroquina apresenta bons resultados no tratamento de OA, sendo também um modificador da doença (REZENDE; CAMPOS; PAILO, 2013), é recomendada apenas por reumatologistas por se tratar de um fármaco de estreita faixa terapêutica, com muitos efeitos colaterais e que requer acompanhamento profilático a fim de se evitar efeitos indesejados (MOREIRA, 2016).

A diacereína está presente em 50% dos consensos, recomendações ou guias publicados na literatura médica, sendo indicada para o tratamento da OA de joelhos e quadris. A efetividade da diacereína no controle dos sintomas da OA é discreta pela análise dos estudos presentes na literatura e incluídos na revisão sistemática da Cochrane Library (TREVISANI; FIDELIX 2009; SARTURITRES, 2015).

3.4 Diacereína

O uso da diacereína foi aprovado em 1992 na França e somente em 2002 entrou no mercado brasileiro, sendo registrada na Resolução 675 de 2002 (ROTTA *et al.* 2012). De acordo com o Grupo para respeito da Ética e Excelência em Ciência (GREES) e com os manuais da Organização Mundial da Saúde (OMS), a diacereína está classificada como um fármaco antiartrósico sintomático de ação lenta, tornando-se aparentes os seus efeitos após duas a quatro semanas do início do tratamento. Também possui propriedades estimuladoras da cartilagem, que culmina em um retardamento no processo da doença, conforme estudos *in vitro* realizados por SCHONGEN (1988), PUJOL (1991), BOITTIN (1993) e CRUZ (1996), em animais realizados por BRANDT (1997) e SMITH (1999) e em seres humanos por DOUGADOS (2001).

A diacereína inibe a síntese e a atividade de citocinas pró-inflamatórias, como a IL1 β , que é a principal citocina relacionada à destruição de cartilagens. Ela não inibe a síntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos e por isso possui um melhor perfil de segurança quando comparado a anti-inflamatórios não esteroides e menor efeito sobre a mucosa do trato gastrintestinal alto (SARTURITRES, 2015). Sua eficácia é observada após 2 a 4 semanas de uso, dependendo da gravidade da doença e os seus resultados persistem por cerca de 2 a 3 meses após a finalização de um ciclo de tratamento de 6 meses (TRB FARMA, 2013).

A diacereína é um pró-fármaco de origem vegetal derivado da antraquinona, que após sua administração oral, sofre metabolização, sendo desacetilada a reina, que é o seu metabólito ativo, e é eliminada pelo rim em 20% e conjugada no fígado a reina glucoronídeo (60%) e reina sulfato (20%) (FIGER; RICCI-JÚNIOR, 2012; BORGMANN, 2007; SARTURITRES, 2015). Após a administração de uma dose de 50 mg, o pico plasmático ocorre em 2,5 horas e a meia vida de eliminação é de aproximadamente 4,5 horas. Este fármaco possui alta afinidade por proteínas plasmáticas, principalmente com a albumina e a sua biodisponibilidade é aumentada quando administrada junto a alimentos (ROTTA *et al.* 2012).

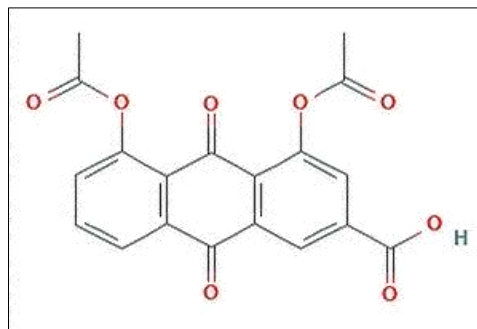
Uma metanálise de estudos relacionados à diacereína em OA de joelho e quadril mostrou sua eficácia e segurança versus placebo, indicando também efeito persistente após a interrupção do tratamento. Os resultados de tolerabilidade e seu razoável perfil de segurança puderam ser observados em tempo tão prolongado como 3 anos. O evento adverso mais frequente foi diarreia de leve a moderada intensidade (39% diacereína versus 12% placebo) (SARTURITRES, 2015).

Este fármaco é contraindicado em casos de insuficiência hepática severa, doenças intestinais inflamatórias (colites ulcerativas e Doença de Crohn), pseudo-obstrução ou obstrução intestinal e síndromes abdominais dolorosas de causas não determinadas (TRB FARMA, 2013).

É descrita quimicamente como (ácido-4,5-bis(acetiloxi)-9,10diidro-9,10-dioxo-2-antracencarboxílico), e sua fórmula empírica é $C_{19}H_{12}O_8$, com um peso molecular de 368,29 g/mol, cuja estrutura química está representada na figura 1. Apresenta-se como um pó cristalino e amarelo, praticamente insolúvel em água e pouco solúvel em ácido acético, álcool e acetona. Seu ponto de fusão encontra-se entre 217 e 218 °C (ROTTA *et al.* 2012; FIGER; RICCI-JÚNIOR, 2012).

No Brasil, a diacereína é comercializada em farmácias e drogarias com o nome de Artrodar® da TRB Pharma na forma de cápsula ou pode ser manipulada numa dose totalmente personalizada nas farmácias com manipulação. Tendo em vista o alto custo do medicamento de referência da diacereína e a flexibilidade de dose, os usuários acabam recorrendo aos manipulados. Entretanto, as farmácias magistrais são alvos, por vezes, de críticas em relação à qualidade dos seus produtos (FIGER; RICCI-JÚNIOR, 2012).

Figura 1 – Estrutura química da diacereína



Fonte: PUBCHEM.

3.5 Farmácia magistral e controle de qualidade

A Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), de acordo com o Conselho Federal de Farmácia (CFF), ressalta que existem 7.200 farmácias magistrais no Brasil, que geram 90 mil empregos diretos no país (BRASIL, 2015). Desta forma, as farmácias de manipulação são responsáveis por uma representativa parte do mercado de medicamentos no Brasil, desenvolvendo, portanto, papel fundamental na saúde do consumidor.

As farmácias magistrais disponibilizam medicamentos semelhantes ao que são produzidos pelas indústrias, seguros e eficazes, porém muitas vezes com custos mais baixos, além de permitir a personalização da dose e da forma farmacêutica e manipulação de associações de fármacos inexistentes no mercado farmacêutico. E para oferecer um produto final que não traga riscos aos pacientes, é de extrema importância que se possa garantir a qualidade do medicamento manipulado (AGLIO, 2016).

A 5ª Edição da Farmacopeia Brasileira (2010, p.41) define controle de qualidade como: “O conjunto de medidas destinadas a garantir, a qualquer momento, a produção de lotes de medicamentos e demais produtos, que satisfaçam às normas de identidade, atividade, teor, pureza, eficácia e inocuidade.”

Os medicamentos manipulados devem seguir as recomendações previstas na RDC 67/07 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), para as Boas Práticas de Manipulação em Farmácias (BPMF), em que foram fixados os requisitos mínimos exigidos para as atividades de manipulação de preparações magistrais e oficiais nas farmácias (GOMES, 2013).

Segundo a RDC nº67/2007, o controle de qualidade das preparações magistrais e oficinais é dado pela realização de ensaios mínimos que devem ser realizados nos produtos finais manipulados, conforme é possível verificar na tabela abaixo, cujos ensaios devem ocorrer de acordo com a Farmacopeia Brasileira ou outro Compêndio Oficial reconhecido pela ANVISA.

Tabela 01- Ensaios mínimos predispostos para controle de qualidade de preparações magistrais e oficinais

Forma farmacêutica	Sólidas	Semissólidas e Líquidas
Ensaios	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos Peso médio Uniformidade de dose unitária (bimestral e em cápsulas com conteúdo ≤ 25 mg)	pH (quando aplicável), peso ou volume antes do envase

Fonte: adaptado da Farmacopeia Brasileira, volume 1, 5ª edição.

Quando realizado o ensaio de peso médio das cápsulas, devem ser calculados também o desvio padrão e o coeficiente de variação em relação ao peso médio. Porém, tais testes avaliam apenas a uniformidade no preenchimento das cápsulas com a mistura de pós, não sendo capazes de oferecer dados sobre a homogeneidade da mistura após o encapsulamento, já que não há frequente determinação de teor (ANDERSON, 2015), tendo em vista que, de acordo com a mesma RDC 67/2007 (complementada pela RDC 87/2008), devem ser realizadas, no mínimo, análises trimestrais de teor e uniformidade de conteúdo de princípio ativo em fórmulas com fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 25 mg, priorizando fórmulas com fármaco(s) em quantidade igual ou inferior a 5 mg, além de testes físico-químicos e microbiológicos periódicos da água para monitorar a sua qualidade de abastecimento, mantendo-se os seus respectivos registros. É importante salientar que os testes de controle de qualidade podem ser terceirizados em laboratórios capacitados, preferencialmente da Rede Brasileira de Laboratórios em Saúde (REBLAS) (CRUZ, 2017). Desta forma, a grande maioria das cápsulas vendidas pelas farmácias magistrais acaba não sendo inserida na parcela daquelas que são submetidas à determinação do teor e uniformidade de conteúdo de princípio ativo.

Os resultados dos ensaios devem ser registrados na ordem de manipulação em conjunto com as demais informações da preparação manipulada e é responsabilidade do farmacêutico avaliar os resultados, aprovando ou não a preparação para dispensação. Cada farmácia é responsável pela qualidade das preparações magistrais e oficinais que manipula, conserva, dispensa e transporta, cabendo ao próprio estabelecimento monitorar todo o seu processo de manipulação (GOMES, 2013).

Embora exista uma regulamentação no que concerne ao controle de qualidade de medicamentos manipulados, regida pela RDC 67 de 2007, diversos estudos ainda demonstram desvios na qualidade de vários medicamentos manipulados, como mostram os trabalhos de Baracat *et al.* (2009); Faria e Carvalho (2012); Figer e Ricci-Júnior (2012); Gianotto *et al.* (2008); Marcatto *et al.* (2005); Markman, Rosa e Koschtschak (2010); Marinho *et al.* (2009); Meneghini e Adams (2007); Paulo *et al.* (2011); Pinho *et al.* (2011) e Pissatto *et al.* (2006); Sousa *et al.* (2005). Os desvios de qualidade encontrados em medicamentos manipulados podem estar relacionados a vários fatores, dentre os quais: a não realização de análises para avaliação de parâmetros relevantes para atestarem a qualidade e conformidade de matérias-primas, produtos em processo e produtos acabados, a utilização de processos de manipulação inadequados e a ausência de capacitação suficiente dos manipuladores.

Um exemplo encontrado na literatura que se refere à manipulação de cápsulas, a principal causa de desvio de qualidade está ligada a perda de pó durante o processo de manipulação. Outros erros estão relacionados ao cálculo e pesagem dos componentes da formulação, utilização de equipamentos danificados ou não calibrados ou ainda erros inerentes ao manipulador (GOMES, 2013). Além disso, problemas relacionados à mistura e a variação granulométrica das matérias-primas, podem levar a variações na uniformidade de conteúdo, já que essas variáveis influenciam diretamente nos parâmetros farmacotécnicos de formas farmacêuticas sólidas (ALENCAR, 2005; BARACAT *et al.*, 2009; MARIKH, 2008).

3.6 Controle de qualidade de cápsulas

Das formas farmacêuticas disponíveis, as cápsulas de gelatina duras são as mais manipuladas, principalmente devido ao fato dessas preparações apresentarem

inúmeras vantagens, como: boa aceitabilidade pelo paciente, facilidade e versatilidade de produção, fácil administração e custo baixo, além de se apresentar em diversos tamanhos (JUNIOR *et al.*, 2018). As cápsulas duras são formadas por dois invólucros, corpo e tampa, com extremidades arredondadas, e o seu preenchimento se dá com a substância ativa e excipientes na forma sólida (BRASIL, 2012).

Nas farmácias magistrais, o método de produção de cápsulas consiste no processo de homogeneização das matérias-primas na forma de pó, seguido da transferência da mistura dos pós para a encapsuladora, e, por último, a distribuição desta mistura para dentro de unidades de dosagem, as cápsulas. Esse processo pode apresentar alguns pontos críticos, que podem acarretar na inefetividade de tratamento com sub ou superdosagem, como falta de uniformidade de dose e teor de princípio ativo entre as unidades. Por isso, faz-se necessário o controle de qualidade para, desta forma, evitar e corrigir essas não conformidades (LAPORTA *et al.*, 2013; CRUZ, 2017).

3.6.1 *Peso Médio*

Para todas as formas farmacêuticas sólidas em dose unitária (comprimidos não revestidos e revestidos, pastilhas, cápsulas duras e moles e supositórios), formas farmacêuticas sólidas acondicionadas em recipientes para dose unitária (pós estéreis, pós liofilizados, pós para injetáveis e pós para reconstituição de uso oral) e formas farmacêuticas sólidas e semissólidas acondicionadas em recipientes para doses múltiplas (granulados, pós, géis, cremes, pomadas e pós para reconstituição) se aplica o teste de determinação de peso médio, que permite verificar se as unidades de um mesmo lote apresentam uniformidade de peso entre si (BRASIL, 2010).

Conforme o Formulário Nacional da farmacopeia Brasileira (2012), três parâmetros devem ser determinados para a análise de cápsulas manipuladas, são eles: o peso médio das cápsulas manipuladas, o desvio padrão relativo e a variação do conteúdo teórico referentes ao peso médio. Esses parâmetros devem ser matematicamente calculados com base nos valores do peso médio das cápsulas analisadas.

3.6.2 *Uniformidade de dose por conteúdo*

Aplica-se às formas farmacêuticas com um único fármaco ou com mais de um componente ativo. Esse teste permite avaliar a quantidade de substância ativa em unidades individuais do lote e verificar se esta quantidade é uniforme nas unidades testadas (BRASIL, 2010). Desta forma, esse teste é muito importante para avaliar a qualidade das formulações, uma vez que avalia o teor de princípio ativo presente na preparação farmacêutica para verificar se o medicamento contém a quantidade declarada de princípio ativo, considerando a margem de erro aplicável (AGLIO, 2016).

3.6.3 *Desintegração*

Esse teste se aplica a comprimidos não revestidos, revestidos com filme, drágeas, comprimidos com revestimento entérico, comprimidos sublinguais, comprimidos solúveis, comprimidos dispersíveis, cápsulas duras e moles, não se aplicando a pastilhas e comprimidos ou cápsulas de liberação controlada (BRASIL, 2010).

O teste de desintegração permite verificar se os comprimidos e as cápsulas se desintegram dentro do limite de tempo especificado. Este teste é definido como o estado no qual nenhum resíduo das cápsulas ou comprimidos testados permanece na tela metálica do aparelho denominado desintegrador, salvo fragmentos insolúveis de revestimento de comprimidos ou invólucros de cápsulas (BRASIL, 2010).

3.6.4 *Dissolução*

O ensaio de dissolução é o processo pelo qual o fármaco é liberado de sua forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido no organismo e posterior ação terapêutica, o teste de dissolução possibilita determinar a quantidade de princípio ativo dissolvido no meio de dissolução quando é submetido à ação do aparelho chamado dissolutor. O meio e tempo de dissolução são especificados na monografia do medicamento (BRASIL, 2010).

3.6.5 *Perda por dessecação*

A presença de quantidade excessiva de água em substâncias propicia o desenvolvimento de microrganismos, reações de hidrólise e, conseqüentemente, a

deterioração de constituintes do fármaco ou matéria-prima. Por isso, é de suma importância a determinação de água nas cápsulas (NASCIMENTO; FILHO, 2018).

Entre os métodos oficiais para a determinação de água, o método gravimétrico em estufa é o mais comum, que determina a perda tanto de água quanto dos constituintes volatilizados juntamente com a água (Borges *et al.*, 2005).

3.6.6 *Controle Microbiológico*

Cargas microbianas elevadas podem comprometer a estabilidade do produto, conseqüentemente pode haver perda da eficácia terapêutica, seja por degradação do princípio ativo ou por alteração de parâmetro físico-químico fundamental para a sua atividade, além de caracterizar um risco de infecção para o usuário. Tendo isso em vista, a análise microbiológica analisa a ausência de microrganismos patogênicos e determina o número de microrganismos viáveis, em função dos tipos de utilização do produto, por exemplo, para uso tópico ou oral (VERDI; YOUNES; BERTOL, 2013; RIBEIRO *et al.*, 2017).

Para os ensaios microbiológicos em produtos não estéreis, devem-se utilizar técnicas assépticas na amostragem e na execução do teste, que deve ser realizado, preferencialmente, em capela de fluxo laminar (BRASIL, 2010).

Para produtos não estéreis, a garantia de qualidade e os controles de produção devem ser capazes de obter um produto final em que os microrganismos presentes capazes de proliferar e contaminar o produto estejam dentro dos limites farmacopeicos e que os microrganismos patogênicos estejam ausentes. E estes limites devem ser adequados às várias categorias de produtos, assim como a quem se destina (neonatos, crianças, idosos etc.), a via de administração e outros fatores (BRASIL, 2010).

3.6.7 *Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)*

É um método de avaliação de variação de entalpia, em que o fornecimento de energia calorífica entre uma substância e um material de referência é medido em função da temperatura, enquanto ambas são submetidas a um mesmo programa rigorosamente controlado de aquecimento ou arrefecimento. Essa técnica registra o

fluxo de energia calorífica associada a transições nos materiais em função da temperatura (MARÇAL, 2013).

A calorimetria diferencial de varredura é um dos métodos de análise térmico mais utilizado em investigação de sólidos orgânicos e isso está associado ao fato desse ser um dos mais quantitativos dos métodos, na medida em que permite determinar os valores das propriedades termodinâmicas das transições de fase com mais rigor. A informação obtida dos registros de transições de fase no processo de aquecimento e das transições que ocorrem no arrefecimento é bastante importante para o conhecimento de características das estruturas envolvidas, tais como: temperatura e a entalpia de transição de fase, dados referentes à pureza do composto em análise (pureza química e pureza estrutural-polimorfismo), assim como indicar a existência de possíveis interações entre substâncias, entre outras. Sendo, por isso, bastante utilizada no estudo de formulações farmacêuticas, podendo indicar possíveis interações entre princípios ativos ou ainda entre princípio ativo e os demais excipientes (CASTRO *et al.*, 2013; MARTINS, 2016).

4 METODOLOGIA

4.1 Aquisição das cápsulas

O estudo foi realizado com quatro amostras diferentes de cápsulas de diacereína, dentre as quais uma é o medicamento referência (Artrodar®) e as outras três tratam-se de cápsulas manipuladas em farmácias magistrais do Ceará.

4.2 Detalhes das cápsulas adquiridas

Das cápsulas adquiridas em farmácias magistrais, tanto a formulação 1 como a 2 possuem como excipientes amido, talco e aerosil. Entretanto, na formulação 1 é utilizada a cápsula 0 de cor azul e branca enquanto na formulação 2 é usada cápsula 0 incolor. Já a formulação 3 têm como excipientes lactose (70%), celulose microcristalina (10%), estearato de magnésio (1%), aerosil (1%) e talco (q.s.p.100%) e utiliza cápsula 2 de cor azul e branca. O medicamento referência tem como excipientes a lactose e o estearato de magnésio e a cápsula utilizada é a 0 de cor azul, o lote utilizado foi 18E10601 com data de fabricação em maio de 2018 e validade até maio de 2021.

4.3 Peso Médio

4.3.1 Determinação de peso médio dos medicamentos manipulados

O peso médio das cápsulas vazias das formulações 1, 2 e 3 foi obtido através da pesagem de 20 cápsulas vazias através da equação abaixo:

$$PM_{cv} = \frac{\sum_{i=1}^{20} cv_i}{20}$$

Em que PM_{cv} é o peso médio das cápsulas vazias e cv é o peso da cápsula vazia.

Para o peso médio, foram pesadas, individualmente, 10 unidades de cápsulas de diacereína íntegras, em gramas e determinado o peso médio através da equação abaixo:

$$PM = \frac{\sum_{i=1}^n P_{ci}}{n}$$

Em que, n é o número de cápsulas usadas no teste e P_{ci} são os pesos de cada unidade de cápsula manipulada subtraído o peso da cápsula vazia, sendo desta forma, o peso do conteúdo de cada cápsula.

4.3.2 Determinação de peso médio do medicamento referência

O peso médio da cápsula vazia do medicamento referência foi obtido utilizando apenas 5 cápsulas com o procedimento seguinte, adaptado da farmacopeia brasileira 5ª edição (2010):

As cinco cápsulas foram pesadas íntegras separadamente, em seguida foi removido todo o seu conteúdo. As cápsulas vazias foram lavadas com etanol e posteriormente pesadas individualmente. O peso médio foi calculado pela equação abaixo:

$$PM_{cvr} = \frac{\sum_{i=1}^5 cvr}{5}$$

Em que PM_{cvr} é o peso médio das cápsulas vazias do medicamento referência e cvr é o peso da cápsula vazia depois de ser lavada com etanol.

Para o peso médio, foram pesadas, individualmente, 10 unidades de cápsulas de diacereína íntegras, em gramas e determinado o peso médio através da equação abaixo:

$$PM = \frac{\sum_{i=1}^n P_{ci}}{n}$$

Em que, n é o número de cápsulas usadas no teste e P_{ci} são os pesos de cada unidade de cápsula manipulada subtraído o peso da cápsula vazia, sendo desta forma, o peso do conteúdo de cada cápsula.

Os valores de peso médio obtidos foram comparados segundo preconizado pela Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010), em que para cápsulas duras e moles com peso médio maior ou igual a 300 mg o limite de variação é de 7,5% enquanto para aquelas cápsulas duras e moles com o peso médio menor do que 300 mg o limite de variação é de 10%. Entretanto, nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro das porcentagens indicadas.

O desvio padrão do peso médio é calculado aplicando-se a seguinte equação:

$$DP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (P_{cáps.i} - P_{Médio})^2}{n-1}}$$

Em que, $P_{cáps.i}$ corresponde ao peso de cada unidade de cápsula dura manipulada e n é referente ao número de cápsulas duras manipuladas empregadas no teste de determinação do peso médio.

O desvio padrão relativo (DPR) foi expresso em porcentagem (%) e determinado através da equação:

$$DPR = \frac{DP}{PM} \times 100$$

Em que DP é referente ao desvio padrão das pesagens referentes as cápsulas utilizadas para determinação de peso médio e PM é o peso médio.

4.4 Uniformidade de dose unitária

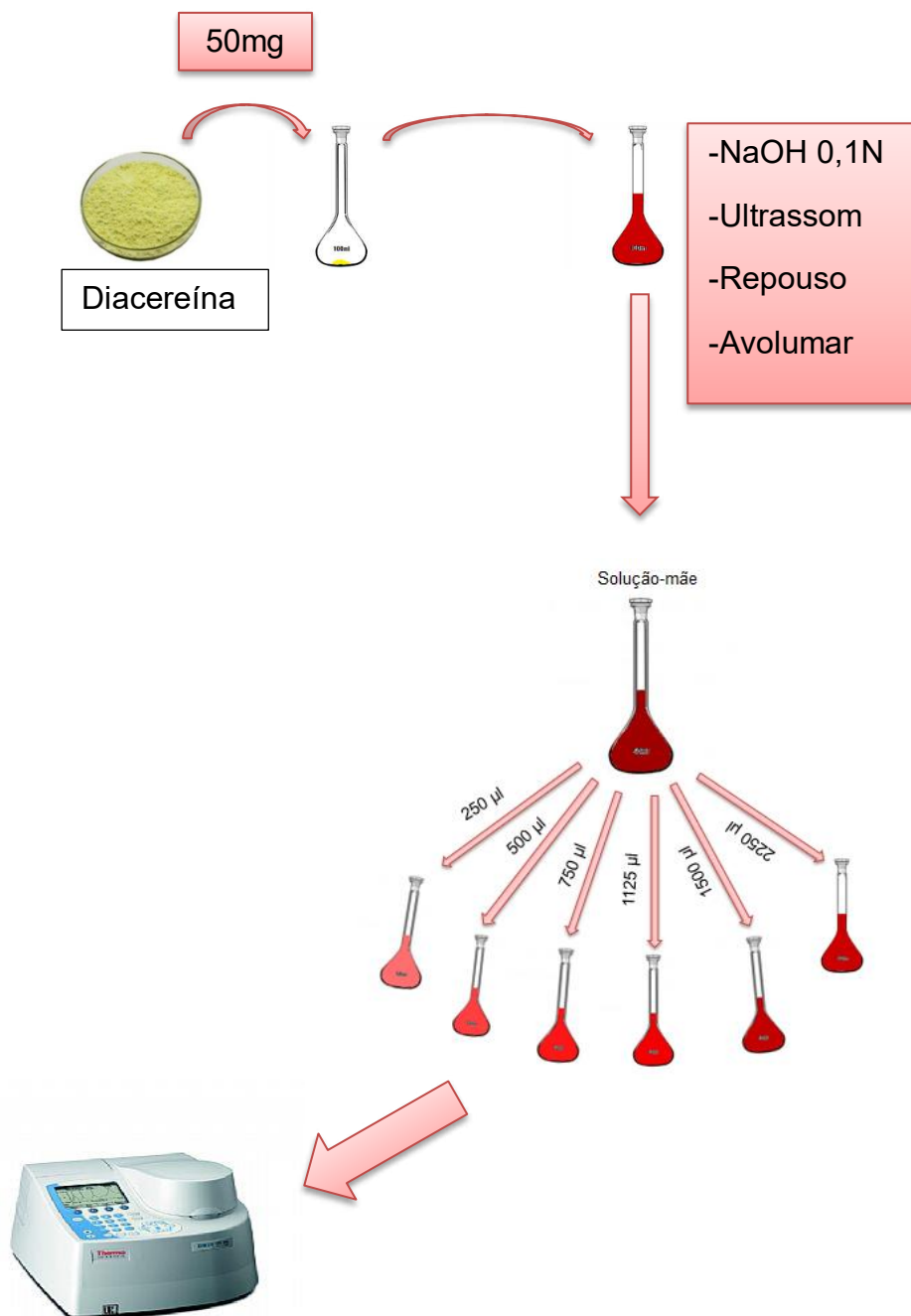
4.4.1 Curva de Calibração

Para a construção da curva de calibração utilizou-se uma adaptação da metodologia utilizada por Figer e Ricci-Júnior (2012). A diacereína utilizada para a construção dessa curva foi obtida do fornecedor Via farma, com fabricação em abril de 2017 e validade até março de 2022. O certificado de análise da matéria-prima está no Anexo 1 desse trabalho.

Pesou-se 50 mg de diacereína em um balão volumétrico de 100 ml e adicionou-se 70 ml de NaOH 0,1 N, deixando, em seguida, no ultrassom por 10 minutos e posteriormente em repouso por 15 minutos, avolumando então o balão até 100 ml (solução-mãe). Em seguida, retirou-se da solução-mãe, em triplicata, 250 µL, 500 µL, 750 µL, 1125 µL, 1500 µL e 2250 µL e colocou-se separadamente em balões de 50 ml, avolumando-os com NaOH 0,1N e realizou-se a leitura no espectrofotômetro de modelo Genesys 10S UV-Vis da marca Thermo scientific na faixa de comprimento de onda de 200 a 400 nm, empregando NaOH 0,1N como branco, usando uma cubeta de quartzo com 1 cm de caminho óptico. Utilizou-se a

técnica de espectrofotometria derivada de primeira ordem para analisar os resultados das leituras no comprimento de onda de 257 nm.

Figura 2 – Esquema da metodologia utilizada para produzir a curva de calibração



Fonte: desenvolvido pelo autor.

4.4.2 Uniformidade de conteúdo

O número de cápsulas utilizado foram cinco unidades de cada uma das formulações e o método de quantificação descrito abaixo foi adaptado de Rotta *et al.* (2012).

Para a quantificação de diacereína, pesaram-se, separadamente, cinco cápsulas de diacereína em balança analítica de marca Celtac modelo FA2104N, separou-se cinco balões volumétricos de 50 ml numerados de um a cinco e transferiu-se quantitativamente os conteúdos das cinco cápsulas para cada um dos seus respectivos balões e, pesando, posteriormente, os invólucros vazios. Em seguida, adicionou-se NaOH 0,1N até cerca da metade dos balões, levando para o banho ultrassom da marca NOVA por 10 minutos. Completou-se o volume dos balões com a mesma solução e centrifugou-se cerca de 10 ml do conteúdo de cada balão em centrífuga de modelo SL-700 da marca SOLAB por 5 minutos a 819 G (2000 rpm). Em seguida, retirou-se 500 µL e diluiu para balão de 50 ml completando o volume com NaOH 0,1N. A leitura foi feita em espectrofotômetro de modelo Genesys 10S UV-Vis da marca Thermo scientific na faixa de comprimento de onda de 200 a 400 nm e foi utilizado NaOH 0,1N como branco.

Figura 3 – Esquema da metodologia utilizada na quantificação de ativo nas cápsulas testadas nesta pesquisa



Fonte: desenvolvido pelo autor.

A Farmacopeia Hindu (2010) declara na sua monografia específica para cápsulas de diacereína 50 mg, que essas cápsulas devem possuir não menos do que 90% e nem mais do que 110% da quantidade de ativo declarado.

4.5 Desintegração

O teste de desintegração foi realizado com seis cápsulas de cada formulação, em que adicionou-se uma cápsula em cada um dos seis tubos da cesta do desintegrador de marca Nova Ética (figura 4) utilizando como condições de meio a água destilada e temperatura de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Figura 4 - Desintegrador Nova ética



Fonte: Imagem feita pelo autor.

4.6 Dissolução

O ensaio de dissolução para cápsulas de diacereína foi realizado no Centro de Desenvolvimento e Ensaio Farmacêuticos (Cedefar) localizado no campus do Porangabuçu, através de um método adaptado da literatura (Figer e Ricci-Júnior, 2012). Utilizou-se um dissolutor de modelo DT80 e marca Erweka (Figura 5) e o Aparato I (cesta) em temperatura de $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e velocidade de agitação de 100 rpm. Foram utilizadas seis cápsulas de diacereína de cada amostra. O meio de dissolução utilizado foi uma solução tampão de fosfato de sódio pH 7,0 com 0,5% p/v de laurilsulfato de sódio e o volume utilizado para cada cuba foi de 900 mL. Retiraram-se alíquotas de 5,9 mL, em sextuplicata, nos intervalos de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 e 60 minutos para cada amostra em análise. Das alíquotas foram retiradas 2 ml e adicionado ao balão de 10 ml, avolumando em seguida com NaOH 0,1 N. Para o branco colocou-se 2 ml de tampão fosfato de sódio pH 7,0 com 0,5% p/v de lauril sulfato de sódio em balão de 10 ml avolumando, em seguida, com a solução de NaOH 0,1 N. A leitura das absorbâncias foi feita em espectrofotômetro (UV) na faixa de comprimento de onda de 200 a 400 nm utilizando um espectrofotômetro de modelo Genesys 10S UV-Vis da marca Thermo scientific.

Figura 5 – Dissolutor modelo DT80 – Erweka



Fonte: Imagem feita pelo autor.

A dissolução foi feita sem a reposição do meio e os cálculos para determinar a % de dissolução foi feita da seguinte maneira:

1°-Calculou-se a concentração através da equação da reta obtida pela curva de calibração.

$$X = \frac{y - b}{a}$$

Em que, x= concentração; y= absorvância encontrada; b= intercepção da reta e a= inclinação da reta.

2°- Calculou-se a % de dissolução, através da equação:

No tempo 5 minutos:

$$\% \text{dissolução} = 5x \frac{(MC \times VRC) \times 100}{1000 \times QAD}$$

Em que, MC= média da concentração encontrada; VRC= volume remanescente da cuba; QAD= quantidade de ativo declarado; o 5 equivale ao fator de diluição.

Para os demais tempos de dissolução, foi adicionado ao numerador da expressão o somatório da multiplicação da média de concentração do(s) tempo(s) anterior(es) pelo volume de alíquota retirado (=5,9 ml).

Os valores de eficiência de dissolução (ED), f1 (fator de diferença) e f2 (fator de similaridade) foram calculados utilizando um programa de software, chamado DDSolver, no excel (ZHANG et al., 2010). Enquanto os valores do teste de Dunnett foram calculados pelo programa *Action Stat 3*, também no excel.

A eficiência de dissolução foi calculada através da equação abaixo:

$$\frac{\text{ASC}(5-40)}{\text{ASCTR}} \times 100$$

Em que ASC(5-40) é a área sob a curva de dissolução da diacereína no intervalo de tempo compreendido entre 5 e 40 minutos e ASCTR é a área total do retângulo definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abcissa (tempo igual a 40 minutos).

Os fatores (f1) e (f2) foram calculados de acordo com as equações abaixo:

$$f_1 = \left[\frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right] \times 100$$

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Em que n é o número do tempo; R_t é o valor de referência da dissolução do grupo de tempo t e T_t é o valor do teste de dissolução do grupo de tempo t.

A ordem/modelo de cinética de dissolução foi calculado de acordo com as equações abaixo:

Zero ordem: $F = K_0 \times t$

Primeira ordem: $F = 100 \times [1 - \text{Exp}(-K \times t)]$

Higuchi: $F = K_H \times t^{0.5}$

Hixson-Crowell: $F = 100 \times [1 - (1 - K_{HC} \times t)^3]$

Em que, K é referente à constante específica para cada ordem ou modelo e t é o tempo.

4.7 Perda por dessecação

Para o teste de perda por dessecação utilizou-se uma adaptação do procedimento especificado na Farmacopeia Brasileira 5ª ed. (2010).

Foi pesado, exatamente, o conteúdo de uma cápsula e transferido para pesa-filtro chato previamente dessecado durante 30 minutos nas mesmas condições a serem empregadas no ensaio. Em seguida, o pesa-filtro vazio foi pesado, colocando adiante a amostra e pesado novamente, agitando-o brandamente para distribuir a amostra da maneira mais uniforme possível, a uma altura de cerca de 5 mm. Em seguida, foi colocado o pesa-filtro na estufa e retirado a tampa, deixando-a também na estufa. Foi utilizada uma temperatura de $105^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ para secagem da amostra em estufa por um período de 2 horas. Depois o pesa-filtro contendo a amostra depois de 2 horas de teste foi pesado.

A porcentagem de perda por dessecação é dada pela equação:

$$\frac{(P_u - P_s)}{P_a} \times 100$$

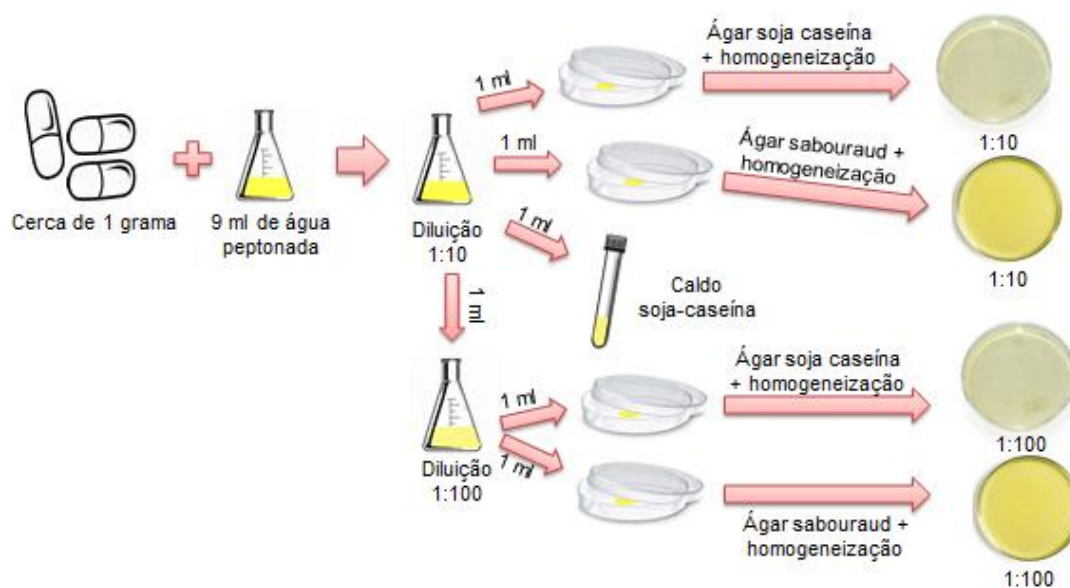
Em que P_a = peso da amostra, P_u = peso do pesa-filtro contendo a amostra antes da dessecação e P_s = peso do pesa-filtro contendo a amostra após a dessecação.

4.8 Controle microbiológico

De acordo com a Farmacopeia Brasileira 5ªed. (2010), para os produtos em que o número total de unidades no lote é menor que 200, deve-se usar duas unidades ou uma unidade se o lote for menor ou igual a 100 unidades e ainda, para produtos em que o tamanho do lote é extremamente pequeno (isso é, menor que 1000 mL ou 1000 g), a quantidade a ser testada deve ser 1% do lote ou menor quando justificado ou autorizado. Por isto, a quantidade de amostra utilizada foi de cerca de 1 grama de cápsulas, que representa de 10 a 20% da quantidade total da amostra em cada uma das formulações.

O método utilizado para o controle microbiológico foi a contagem em placa pelo método de profundidade adaptado da Farmacopeia Brasileira 5ª edição (2010). E o procedimento se deu conforme esquema mostrado na Figura 6 abaixo:

Figura 6 – Esquema da metodologia utilizada no ensaio microbiológico



Fonte: desenvolvido pelo autor.

Com base no peso médio, calculou-se a quantidade de cápsulas equivalentes a cerca de 1 grama, em capela de fluxo laminar, colocando-as em seguida em um erlenmeyer contendo 9 ml de água peptonada para preparo da diluição 1:10, levou-se ao banho-maria e agitou-se para simular uma desintegração das cápsulas, em seguida adicionou-se 1 ml da amostra em um erlenmeyer contendo 9 ml de água peptonada (diluição 1:100), 1 ml em 9 ml de caldo soja-caseína para pesquisa de patógenos, 1 mL da amostra preparada em placa de Petri estéril e verteu-se, separadamente, 15 - 20 mL de ágar caseína soja estéril e ágar Sabouraud-dextrose estéril mantidos a 45 - 50 °C. Utilizou-se duas placas estéreis para cada meio e diluição. Incubou-se as placas contendo ágar caseína-soja a 32,5°C ± 2,5°C durante 5 dias e as placas contendo ágar Sabouraud dextrose a 22,5°C ± 2,5°C durante 5-7 dias para determinação do número de micro-organismos aeróbicos totais e bolores e leveduras, respectivamente.

Após 48 horas de incubação do tubo contendo 9 ml de caldo soja-caseína e 1 ml da diluição de 1:10 (amostra:água peptonada), estrias do caldo contendo a amostra foram semeadas, com auxílio de alça de platina em um plaqueamento de semeadura em superfície com Ágar Eosina Azul Metileno (EMB), para análise de presença de *E. coli*, a uma temperatura de 35 ± 2°C, durante 18 a 24 horas.

Os meios de cultura utilizados foram preparados conforme especificação do fabricante e autoclavados a uma temperatura de 121 °C por um período de tempo de 15 minutos. As análises foram realizadas em capela de fluxo laminar de marca Veco e modelo HLES-09. Após o período de incubação as colônias foram contadas, multiplicadas pelo fator de diluição e o número de unidades formadoras de colônias (UFC) por grama de amostra foi calculado.

4.9 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Foram analisados em um DSC-60 da marca SHIMADZU (figura 7) todos os excipientes das cápsulas, separadamente e em misturas físicas binárias do ativo com cada um dos excipientes assim com amostras das formulações 1, 2, 3 e do medicamento referência. Para isto, pesou-se em uma balança analítica cerca de 10 mg de cada amostra sendo posteriormente colocada para execução do teste.

Figura 7 – Sistema de DSC



Fonte: imagem feita pelo autor.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Peso médio

O peso médio é um parâmetro de rotina das farmácias de manipulação, sendo de muita importância para o controle de qualidade dos produtos por informar a homogeneidade por unidade de lote e indicar a eficiência ou ineficiência da técnica de manipulação empregada. Todas as formulações de cápsulas magistrais devem passar por esse teste antes de serem liberadas para o cliente. E a não conformidade deste parâmetro constitui critério de reprovação do produto (ZARBIELLE; MACEDO; MENDEZ, 2007).

Para Pinheiro *et al* (2008) uma variação de peso com DPR superior a 4% pode resultar em preparações que, se forem submetidas ao teste de uniformidade de dose unitária, poderão não passar no teste. E, uma vez que é inviável que todas as preparações manipuladas nas farmácias magistrais sejam submetidas ao teste de uniformidade de dose unitária, o valor do DPR na análise da variação de peso torna-se um parâmetro ainda mais importante a ser analisado nas preparações magistrais.

Na Tabela abaixo estão demonstrados os valores de peso médio e Desvio Padrão (DP), limite de variação, faixa de peso encontrada e Desvio Padrão Relativo (DPR) das amostras de cápsulas de diacereína analisadas.

Tabela 2- Peso médio do conteúdo das cápsulas de diacereína

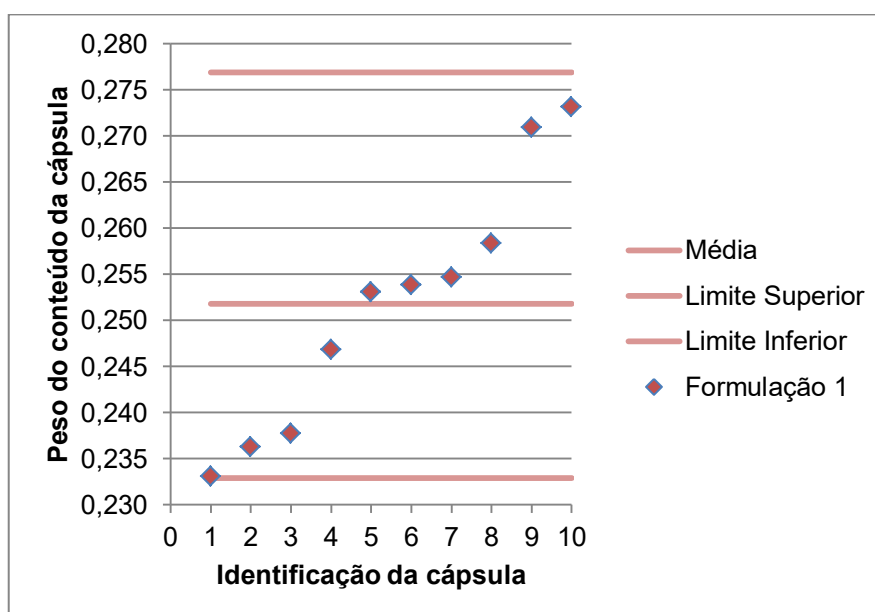
Amostras	Peso médio (\pmDP) (g)	Limite de variação (g)	Faixa de peso encontrada (g)	DPR (%)
Formulação 1	0,2518 (0,0137)	0,2329 0,2769	0,2331 0,2732	5,45
Formulação 2	0,2515 (0,0067)	0,2263 0,2766	0,2400 0,2633	2,68
Formulação 3	0,1527 (0,0047)	0,1374 0,1679	0,1429 0,1583	3,10
Referência	0,3018 (0,0021)	0,2792 0,3245	0,2988 0,3048	0,69

Fonte: dados da pesquisa.

A formulação 3 apresentou o menor peso médio e isso está diretamente relacionado ao tamanho da cápsula utilizada (2), que por ser menor do que as das demais formulações, precisa, desta forma, de uma quantidade menor de excipientes para encher a cápsula. Já a formulação 1 e 2 foram manipuladas em cápsula 0, possuindo peso médio mais parecidos, se comparado com as outras formulações. O maior peso médio do medicamento referência pode estar relacionado à forma de produção, já que a cápsula utilizada nesta formulação também possui tamanho 0, semelhante ao da formulação 1 e 2, diferindo somente na cor das cápsulas. Em escala industrial, geralmente, há uma maior compactação do pó nas cápsulas, cabendo, desta forma, uma maior quantidade de pó no invólucro e, conseqüentemente, esta cápsula pesará mais. O tipo e a densidade dos excipientes também podem estar relacionados já que a densidade e a massa são diretamente proporcionais, desta forma, quanto maior for a densidade maior será a massa e, assim, maior o peso da cápsula (SILVA; SILVA, 2014).

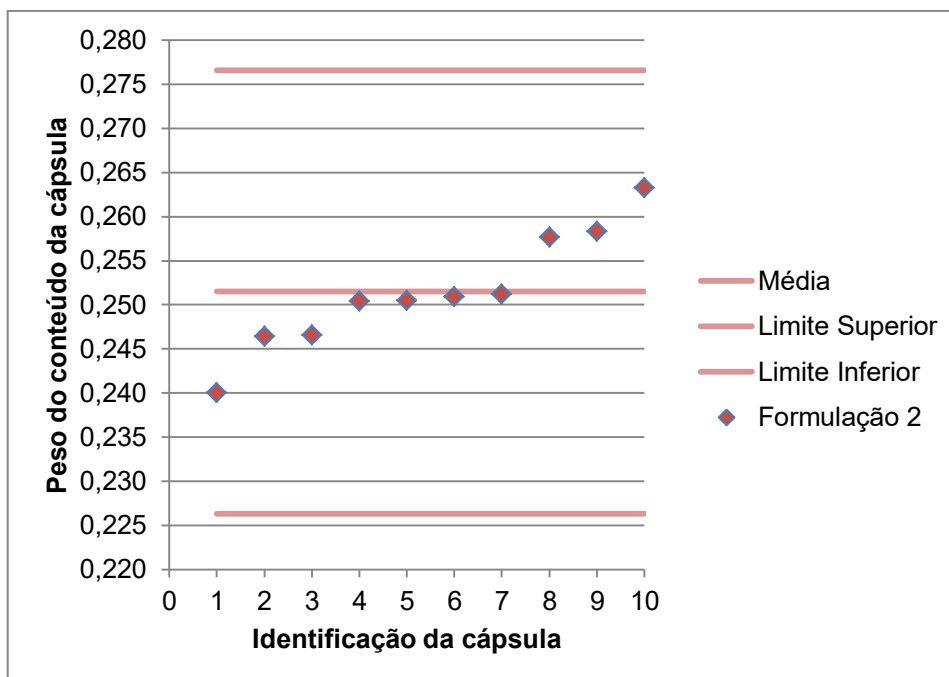
Na Tabela 2, é possível observar que os pesos de todas as unidades das formulações estão dentro dos limites superior e inferior. Isso fica ainda mais perceptível nos gráficos 1, 2, 3 e 4, em que é possível visualizar a disposição dos valores de peso de cada uma das cápsulas em relação ao peso médio e os seus respectivos limites de variação.

Gráfico 1 – Disposição dos pesos das cápsulas de diacereína da formulação 1 em relação ao peso médio, limite superior e limite inferior



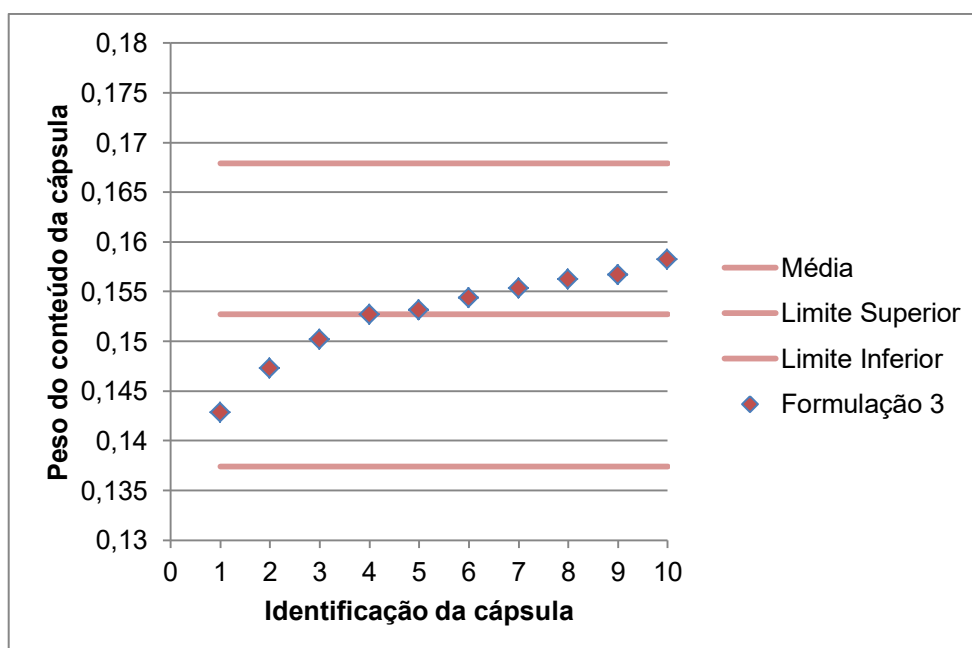
Fonte: dados da pesquisa.

Gráfico 2 – Disposição dos pesos das cápsulas de diacereína da formulação 2 em relação ao peso médio, limite superior e limite inferior



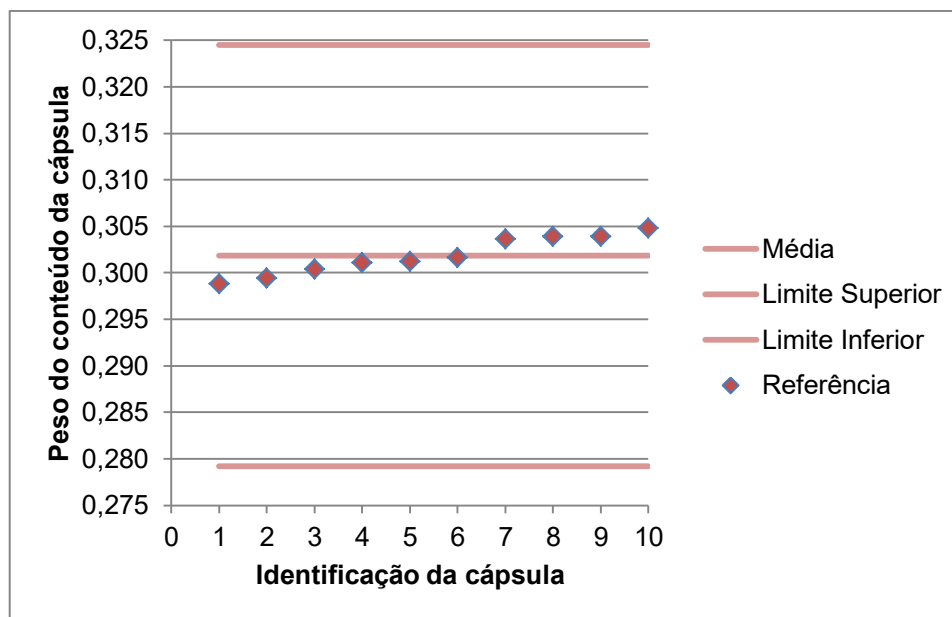
Fonte: dados da pesquisa.

Gráfico 3 – Disposição dos pesos das cápsulas de diacereína da formulação 3 em relação ao peso médio, limite superior e limite inferior



Fonte: dados da pesquisa.

Gráfico 4 – Disposição dos pesos das cápsulas de diacereína da formulação referência em relação ao peso médio, limite superior e limite inferior



Fonte: dados da pesquisa.

Os valores de peso médio encontram-se mais dispersos entre si na formulação 1 quando comparada aos das formulações 2, 3 e, principalmente, referência. Na formulação 1 (gráfico 1) cerca de cinco das dez cápsulas pesadas ficaram bem próximas dos limites de variação. Já nas demais formulações, em destaque o referência (gráfico 4), os pesos das cápsulas se concentraram bem mais próximas do peso médio.

E, sendo isto diretamente ligado ao desvio padrão relativo, enquanto a formulação 2, 3 e o referência apresentam DPR menor do que 4%, cumprindo, assim o limite aceitável pelo Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira 2ª ed. (2012), a formulação 1 apresenta DPR de 5,45%. Desta forma, a formulação 1 não cumpre o teste, apresentando desvio alto na homogeneidade por unidade de lote das cápsulas, enquanto as demais formulações demonstram haver maior uniformidade de enchimento das cápsulas na técnica utilizada.

O método de enchimento por nivelamento manual é o mais utilizado nas farmácias de manipulação e geralmente é necessário um movimento vibratório no equipamento ou, ainda, pressionar o pó contra as cápsulas com um bastão de material inerte para que todas as cápsulas sejam completamente preenchidas (FUTURO; SILVA, 2007). Qualquer erro cometido durante a execução deste método

pode culminar em cápsulas com alta variação de peso entre si e, conseqüentemente alto DPR, como o encontrado na formulação 1.

O menor DPR, de 0,69%, foi encontrado no medicamento referência. O que condiz com o achado de Figer e Ricci-Júnior (2012), que também teve no medicamento referência o menor DPR, de 1%. Isso pode ser explicado pelo fato desse medicamento ser produzido em escala industrial, com processo, na maioria das vezes, completamente automatizado e validado, tendo um maior controle e rigor durante a fabricação quanto a esses critérios, já que devem ocorrer testes de controle de qualidade durante toda a fabricação do produto em indústrias farmacêuticas, dentre eles o peso médio, que geralmente é realizado no início, meio e fim do processo de produção (BRASIL, 2010b).

5.2 Uniformidade de dose unitária

A uniformidade das doses unitárias de formas farmacêuticas pode ser avaliada por dois métodos: Variação de peso e Uniformidade de Conteúdo. Esse último baseia-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de um número de doses unitárias para determinar se o conteúdo individual está dentro dos limites especificados, sendo utilizado quando a cápsula dura possui dose <25 mg ou proporção do fármaco menor do que 25%, que é o caso das formulações do estudo (BRASIL, 2010). Entretanto, a quantidade de cápsulas usadas para esse estudo, somente cinco cápsulas para cada uma das formulações, não permitiu calcular o valor de aceitação, que depende da constante de aceitabilidade, um valor fixo dado na Farmacopeia Brasileira 5^a ed. quando o número de cápsulas utilizadas para execução do teste de cada uma das formulações é 10 ou 30.

Quando em contato com a solução de NaOH 0,1 N a diacereína é degradada à reína, que é um produto de degradação estável da diacereína, sendo a reína passível de ser quantificada em espectrofotômetro (UV) (Figer; Ricci-Júnior, 2012).

A técnica de espectrofotometria derivada é usada extensivamente no campo de espectrofotometria. Em uma análise, interferentes podem causar ruídos nos espectros, por isso os espectros derivados são bastante utilizados para clarificar bandas de absorção em espectros UV mais complexos. O efeito da derivatização é remover as bandas de absorção subjacentes onde há apenas uma mudança

gradual, deixando, desta forma, a relação sinal/ruído menor porque, ao dividir os espectros em ordem para calcular a derivada, o ruído subjacente é menos eficientemente calculado, o que ocorre quando o espectro é varrido em segmentos muito mais estreitos, gerando, assim, um resultado de leitura muito mais limpo e minimizando a ação dos interferentes (ruídos) na análise, por isso, utilizou-se a técnica de espectrofotometria derivada de primeira ordem neste trabalho (WATSON, 2012).

O comprimento de onda utilizado para a análise da uniformidade de dose das formulações desse estudo foi de 257 nm, sendo utilizado o delta lambda de 3 nm. Nesse comprimento de onda, o coeficiente de correlação da curva analítica foi de 0,9993 e as concentrações e média da triplicata das absorbâncias obtidas para a construção da curva de calibração estão na Tabela abaixo:

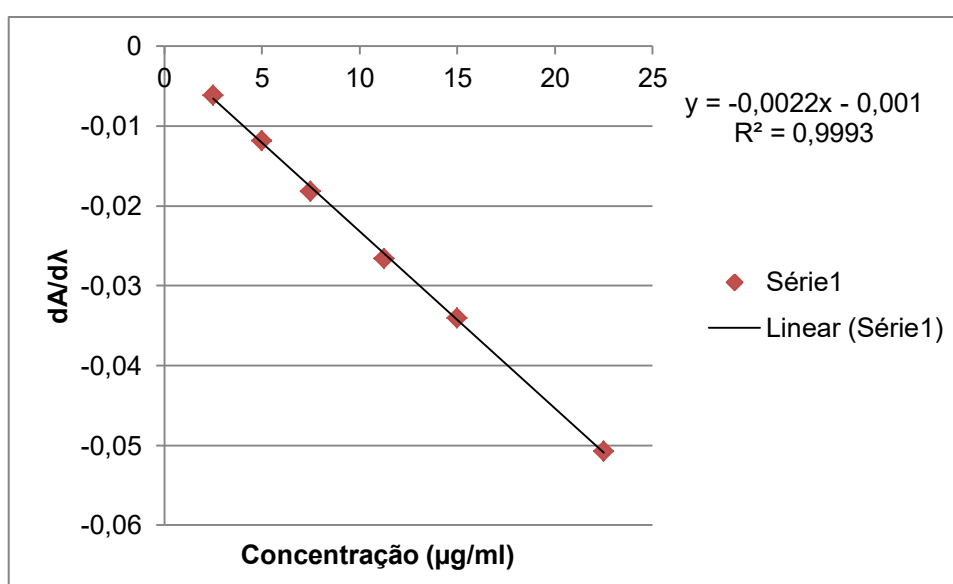
Tabela 3 – Concentrações e a sua respectiva $dA/d\lambda$ no comprimento de onda de 257 nm

Concentração ($\mu\text{g/ml}$)	2,50	5,00	7,50	11,25	15,00	22,50
$dA/d\lambda$	- 0,0061	-0,0118	-0,0181	-0,0226	-0,0341	-0,0507

Fonte: dados da pesquisa.

A curva de calibração da diacereína obtida nesse estudo está demonstrada no gráfico 5.

Gráfico 5 – Curva de calibração da diacereína



Fonte: dados da pesquisa.

A administração de doses de medicamentos abaixo ou acima da concentração declarada na fórmula pode representar um risco de ineficiência terapêutica ou intoxicação/toxicidade para o paciente, respectivamente. Por isso, cada unidade do lote de um medicamento deve conter a quantidade do componente ativo próximo da quantidade declarada, estando dentro da faixa aceita pela farmacopeia ou por outro compêndio oficial (DIAS, 2012; PERES, 2013). E, para tanto, o teste de uniformidade de dose por conteúdo é de suma importância, pois é através dele que ocorre a determinação da quantidade de fármaco presente em cada unidade de cápsula avaliada.

Tabela 4 - Porcentagem de teor de diacereína encontrado, média da % teor, Desvio Padrão (DP)* e Desvio Padrão Relativo (DPR)** de cada uma das cinco cápsulas testadas de cada formulação

	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3	Referência
1	96,10%	98,31%	91,30%	95,69%
2	94,97%	103,88%	99,92%	96,38%
3	95,88%	98,43%	93,29%	97,44%
4	96,03%	98,06%	98,21%	98,05%
5	95,44%	101,87%	99,53%	95,19%
Média	95,69%	100,11%	96,45%	96,55%
DP*	2,74	0,53	1,99	0,80
DPR**(%)	5,72	1,08	4,14	1,67

Fonte: dados da pesquisa.

De acordo com a farmacopeia Hindu de 2010, as cápsulas de diacereína não devem ter menos que 90% e nem mais que 110% da quantidade de diacereína declarada.

Na tabela 4 todas as cápsulas analisadas possuem teores de fármaco dentro da faixa permitida, tendo a maior média de teor de diacereína a formulação 2 (100,11%) e a menor a formulação 1 (95,69%), sendo esta diferença estatisticamente significativa apresentando $p < 0,05$ (0,006) em teste t bi-caudal.

O menor DPR encontrado foi na formulação 2 (1,08%) enquanto o maior foi na formulação 1 (5,72%). A maior variação de teor de ativo entre as cápsulas analisadas, demonstradas pelo maior valor de DPR encontrado, pode ocorrer devido

à uma falha na distribuição do ativo entre as cápsulas manipuladas, ocasionadas pelo uso de uma técnica ineficiente de homogeneização dos pós ou de enchimento das cápsulas.

Rotta *et al.* (2012) fizeram um estudo para determinar qual o melhor método de homogeneização dos pós na manipulação de diacereína, em que foram manipuladas cápsulas de diacereína 50 mg utilizando a técnica de homogeneização dos pós por tamboramento (saco plástico) e gral e pistilo e, posteriormente, foram determinadas o teor de princípio ativo destas cápsulas. Como resultado, as cápsulas obtidas com a técnica de homogeneização com gral e pistilo tiveram um DPR de 1,2% na uniformidade de dose enquanto a técnica de homogeneização com saco plástico resultou em um DPR de 3,3%, mais que o dobro da primeira técnica. Demonstrando assim, que a técnica de homogeneização dos pós altera na uniformidade de dose das cápsulas manipuladas e que, para manipulação de cápsulas de diacereína 50 mg, a técnica de homogeneização com gral e pistilo é mais eficaz do que a com saco plástico.

5.3 Desintegração

Os resultados obtidos no teste de desintegração das formulações de cápsulas de diacereína 50mg estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5: Tempo de desintegração das cápsulas de diacereína 50 mg

Amostra	Tempo de desintegração
Formulação 1	20min 03s
Formulação 2	19min 48s
Formulação 3	17min 13s
Referência	26min 06s

Fonte: dados da pesquisa.

Segundo a Farmacopeia Brasileira 5^a ed. (2010), todas as cápsulas devem estar completamente desintegradas, ou restando na tela apenas fragmentos insolúveis de consistência mole após decorrido o tempo máximo de 45 minutos.

No presente estudo, o tempo máximo obtido foi de 26m 06s (referência) e o mínimo de 17m 13s (Formulação 3), estando desta forma todas as formulações aprovadas quanto a este parâmetro.

O estearato de magnésio é uma mistura de ácidos orgânicos sólidos, em que consistem principalmente de proporções variáveis de estearato de magnésio e palmitato de magnésio. É usado amplamente em preparações farmacêuticas, principalmente em cápsulas e comprimidos, tendo função lubrificante, que favorece a ejeção dos comprimidos na máquina e evita a adesão de pós e produtos finais às peças da máquina, melhorando desta forma o processo de fabricação de comprimidos. A concentração utilizada deste excipiente varia entre 0,25% e 5,0% p/p. Entretanto, por possuir caráter hidrofóbico, o estearato de magnésio aumenta o tempo de desintegração dos produtos assim como o tempo de dissolução e, quanto maior a concentração deste excipiente, maior o tempo de desintegração e de dissolução. E isto pode explicar o maior tempo de desintegração das cápsulas do medicamento referência (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

5.4 Dissolução

Três métodos são propostos para a avaliação comparativa entre perfis de dissolução. Esses podem ser classificados em: método baseado na análise de variância (ANOVA), método modelo dependente e método modelo independente. Os métodos baseados na análise de variância determinam, através de repetidos ensaios, as fontes de variação (tempo, produto e interação entre tempo versus produto) (YUKSEL; KANIK; BAYKARA, 2000). Já os métodos modelo dependente são baseados em funções matemáticas distintas que, após seleção de uma função adequada, permitem a avaliação dos perfis em relação aos parâmetros derivados dos modelos aplicados. Os exemplos mais comuns encontrados na literatura são: ordem zero, primeira ordem, modelo de Hixon-Crowell, modelo de Higuchi, modelo quadrático, modelo de Weibull, entre outros (POLLI; REKHI; SHAH, 1996; O'HARA *et al.*, 1998).

5.4.1 Método baseado na análise de variância (ANOVA)

Das seis cápsulas analisadas de cada uma das formulações, duas foram eliminadas por diferirem muito das demais, o que levava, conseqüentemente, a um desvio padrão muito alto. Entretanto, mesmo depois da eliminação das duas cápsulas, o desvio padrão encontrado em alguns pontos ainda é representativo, conforme pode ser visto na Tabela 6.

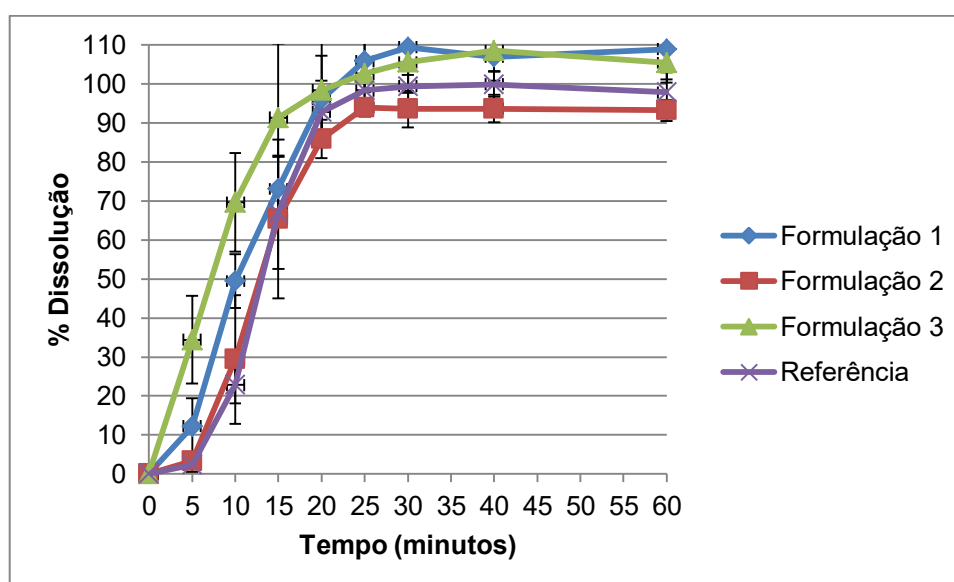
Tabela 6 – Média da porcentagem de dissolução do ativo de acordo com o tempo e o desvio padrão obtido

TEMPO (min)	Formulação 1 (%)	Formulação 2 (%)	Formulação 3 (%)	REFERÊNCIA (%)
5	12,25±7,16	3,37±0,81	34,43±11,21	2,41±1,87
10	49,46±6,94	29,38±16,55	69,67±12,66	22,79±4,70
15	73,11±8,59	65,39±20,29	91,38±18,98	66,97±14,31
20	96,12±11,10	85,97±4,94	98,42±14,64	92,85±7,95
25	105,87±7,90	93,96±2,31	102,62±8,72	98,37±3,40
30	109,95±7,09	93,55±4,69	105,58±7,81	99,46±4,91
40	106,96±6,02	93,69±3,57	108,52±5,16	99,96±3,13
60	108,94±7,83	93,26±2,72	105,46±5,14	97,88±5,15

Fonte: dados da pesquisa.

Os maiores desvios padrões foram encontrados na formulação 1 nos tempos 15 (8,59), 20 (11,10) e 25 (7,90), na formulação 2 nos tempos 10 (16,55) e 15 (20,29), na formulação 3 nos tempos 5 (11,21), 10 (12,66), 15 (18,98) e 20 (14,64) e no medicamento referência no tempo 15 (14,31) e 20 (7,95) enquanto nos demais tempos o desvio padrão foi menor que 5. O desvio padrão ainda elevado, principalmente nos pontos citados acima, faz com que, no perfil de dissolução, ocorra um possível deslocamento dos pontos, pela barra de erros, tornando-os mais próximo ou mais longe dos demais (gráfico 6).

Gráfico 6 - %dissolução pelo tempo de cada uma das formulações testadas



Fonte: dados da pesquisa.

Os perfis de dissolução diferem entre si principalmente na velocidade de dissolução e quantidade máxima liberada, mais claramente visto na Tabela 6.

A formulação 3 apresentou uma rápida dissolução inicial, se comparada as demais, liberando mais de 90% do princípio ativo em 15 minutos. A formulação 1 e referência levaram cerca de 20 minutos para liberar em torno da mesma proporção de fármaco, enquanto a formulação 2 teve essa proporção de ativo liberada somente em 25 minutos, sendo a porcentagem máxima de ativo liberada (93,96%).

A rápida dissolução da formulação 3 pode ser devido a maior concentração de lactose, excipiente utilizado como diluente e bastante solúvel, que pode assim diminuir o tempo de dissolução da formulação (EDGE S., KIBBE A.H., SHUR J., 2009). O maior tempo necessário para que ocorra o máximo de dissolução do medicamento referência pode se dar pela presença de estearato de magnésio, excipiente hidrofóbico que dificulta a dissolução assim como a forma como ocorre a sua mistura com os demais excipientes e o tempo de mistura (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009) e ainda pode ocorrer uma possível maior compactação do pó dentro da cápsula devido a forma de produção em escala industrial.

Essa maior compactação do pó pode também ser a explicação da formulação 2 ter uma dissolução semelhante ao do medicamento referência, já que pode ocorrer maior quantidade de batidas ou da intensidade dessa durante a manipulação das cápsulas (FUTURO; SILVA, 2007), causando um tempo maior de dissolução para essa formulação.

É importante notar que, após atingir uma porcentagem máxima de ativo liberada, ocorre uma diminuição da porcentagem de ativo. O máximo ocorre no tempo de 30 minutos para a formulação 1, 25 minutos para a formulação 2 e 40 minutos para as formulações 3 e referência. Essa diminuição pode ser indício de uma possível degradação do ativo, já que este é fotossensível ou até mesmo uma limitação do método analítico, já que a variação de teor é pequena. Investigações futuras são necessárias para identificar o motivo pelo qual essa diminuição ocorre.

Segundo a Farmacopeia Hindu (2010), as cápsulas de diacereína devem ter não menos do que 75% da quantidade declarada de ativo no tempo de 45 minutos de dissolução. Considerando essa especificação, todas as formulações testadas estariam aprovadas, conforme pode ser visto na Tabela 7 no tempo de 40 minutos.

A análise de variância (ANOVA) comparando os perfis de dissolução das quatro formulações testadas não apresentou diferença estatística ($p > 0,05$). Já quando realizado teste t comparando com o medicamento referência às demais formulações em tempos específicos, obtemos que a diferença entre a porcentagem de ativo liberado no teste de dissolução entre o medicamento referência e a formulação 1 é estatisticamente significativa em todos os tempos. Já entre o medicamento referência e a formulação 2 somente no tempo de 40 minutos com $p < 0,05$ (0,039). Entretanto na comparação do medicamento referência com a formulação 3 houve diferença estatística nos tempos 5 ($p = 0,0013$), 10 ($p = 0,0004$) e 40 ($p = 0,029$), em todos os outros tempos $p > 0,05$.

Nenhuma das formulações testadas obteve mais de 80% da quantidade de ativo liberada em 10 minutos, fato este que difere do estudo realizado em 2012 por Figer e Ricci-Júnior, que, em um estudo do perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de diacereína, mostrou que tanto o medicamento de referência (Artrodar) quanto às formulações A e B testadas liberaram acima de 90% do princípio ativo em 10 minutos. Em 20 minutos, entretanto, assim como no estudo de Figer e Ricci-Júnior três das quatro formulações testadas no estudo vigente (formulação 1, 3 e o medicamento referência) liberaram acima de 92% do princípio ativo declarado.

5.4.2 Modelo cinético de dissolução

O modelo cinético de dissolução de uma forma farmacêutica é avaliado de acordo com parâmetros dependentes do tempo e/ou porcentagem de fármaco liberada. E, a comparação dos resultados encontrados da dissolução neste trabalho com os resultados esperados pelo modelo preconizado gera o índice de correlação, parâmetro que foi utilizado para definir o modelo cinético de dissolução de cada formulação analisada.

A aplicação de modelos cinéticos de dissolução permite inferir mais detalhadamente sobre diferenças nos perfis de dissolução de medicamentos (RODRIGUES *et al.*, 2006).

Os modelos/ordens que serão testados neste trabalho são: ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Hixon-Crowell, sendo utilizado somente a faixa em que

houve crescimento da quantidade dissolvida até cerca de aproximadamente 100% de dissolução do ativo, cujos resultados de regressão estão mostrados na Tabela 7. Para as formulações 1 e 2 foi utilizado até o tempo de 25 minutos (105,87% e 93,96% de dissolução do ativo, respectivamente), no medicamento referência até o tempo de 40 minutos (99,96% de dissolução do ativo) e na formulação 3 até o tempo de 20 minutos (102,62% de dissolução do ativo).

Tabela 7 - Parâmetro estatístico do estudo de regressão, aplicando Coeficiente de correlação dos modelos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Hixson-Crowell derivados dos perfis de dissolução das formulações 1, 2, 3 e referência

Ordem/Modelo	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3	Referência
Ordem Zero	0,9796	0,9784	0,9287	0,8658
Primeira Ordem	0,9892	0,9869	0,9959	0,9444
Higuchi	0,9954	0,9899	0,9646	0,9228
Hixson-Crowell	0,9972	0,9936	0,9975	0,9832

Fonte: dados da pesquisa.

As formulações testadas apresentaram cinética de dissolução semelhante. Todas mostraram, a partir da comparação do índice de correlação entre os modelos testados nas formulações deste estudo, possuir perfil cinético compatível com o modelo de Hixson-Crowell, em que a liberação do fármaco depende da raiz cúbica do tempo.

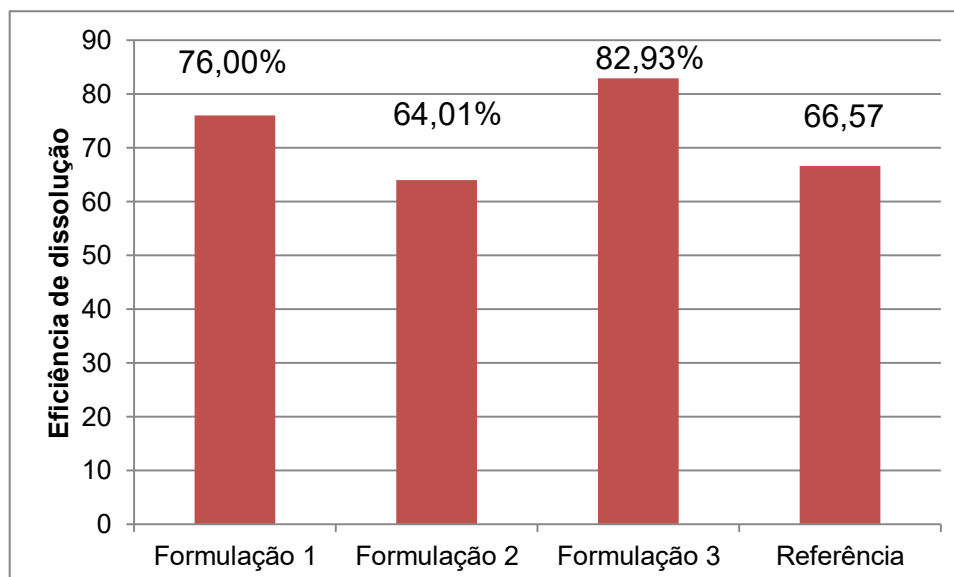
Nenhuma das formulações testadas apresentou o modelo cinético de Higuchi, perfil cinético de primeira ordem ou de ordem zero. Esse último possui perfil cinético de liberação independente da quantidade de fármaco presente na formulação. Enquanto no perfil cinético de primeira ordem a liberação vai depender diretamente da quantidade de fármaco remanescente na formulação. Já o modelo de Higuchi se adequa melhor aos sistemas de liberação prolongada, desta forma, já era esperado que não se adequasse às formulações desse estudo, já que nenhuma delas possui sistema de liberação prolongada (RODRIGUES *et al.*, 2006).

5.4.3 Eficiência de Dissolução (ED)

A eficiência de dissolução foi sugerida inicialmente em 1975 por Khan e Rhodes, sendo desde então incluída como um importante parâmetro de cinética de dissolução. Esse parâmetro de dissolução por estar relacionado com a quantidade

real de fármaco que se encontra dissolvido no meio, possui um melhor prognóstico dos resultados *in vivo* (SKOUG *et al.*, 1997; OFOEFULE; UDEOGARANYA; OKONTA, 2001).

Gráfico 7 – Eficiência de dissolução de cada uma das formulações testadas nesta pesquisa



Fonte: dados da pesquisa.

A ED foi calculada na faixa de tempo em que todas as formulações alcançaram o seu máximo, de 5 minutos até 40 minutos.

Através do gráfico 7, pode-se perceber uma razoável semelhança entre os valores de ED das formulações 2 e medicamento referência, demonstrando mais uma vez sua semelhança. A formulação 3 apresentou a maior ED, alcançando 82,93%.

De acordo com a Tabela 8, a aplicação do teste de Dunnett aos valores de ED, na faixa de tempo de 5 minutos a 40 minutos, apresenta um valor de $p < 0,05$ quando se compara a referência com a formulação 3, demonstrando assim existir uma diferença estatisticamente significativa entre essa formulação e a referência, indicando que possa haver possivelmente uma inequivalência entre a formulação 3 e o medicamento referência. Já as formulações 1 e 2 quando comparadas ao medicamento referência apresentaram um valor de $p > 0,05$, indicando desta forma, que, possivelmente, a diferença existente entre a eficiência de dissolução destas formulações não é significativa.

Tabela 8 - Teste de múltipla comparação de Dunnett aplicado ao estudo comparativo da Eficiência de Dissolução

Comparações	Diferença Média	Valor de P
Formulação 1 x Referência	9,42	0,069
Formulação 2 x Referência	-2,55	0,838
Formulação 3 x Referência	16,35	0,002

Fonte: dados da pesquisa.

5.4.4 Fator de diferença (f1) e fator de similaridade (f2)

Os fatores de similaridade e diferença foram usados pela primeira vez em 1996 para comparação de perfis de dissolução de formas farmacêuticas sólidas para administração oral, sendo considerado um modelo independente, ele compara diretamente a diferença entre a porcentagem de fármaco dissolvida em uma unidade de tempo para os produtos teste e referência (MOORE; FLANNER, 1996).

Os perfis em estudo serão considerados diferentes sempre que o fator f1 for superior a 15 e serão considerados semelhantes aqueles perfis de dissolução que quando comparados resultem em valores de f2 entre 50 e 100 (BRASIL, 2010).

Os valores de f1 e f2 calculados para as formulações de cápsulas manipuladas de diacereína 50 mg, também na faixa de tempo de 5 minutos a 40 minutos, quando todas as formulações conseguiram atingir o seu máximo de dissolução, estão expressos na tabela 9.

Tabela 9 - Análise dos fatores de diferença (f1) e semelhança (f2) entre as formulações estudadas em relação a sua referência

Grupos	F1	F2
Referência x formulação 1	15	45
Referência x formulação 2	7	64
Referência x formulação 3	26	31

Fonte: dados da pesquisa.

Na formulação 1, embora o valor de f1 (15) esteja no limite para que as formulações não sejam consideradas diferentes, o valor de f2 (42) não se encontra dentro da faixa em que as formulações são consideradas semelhantes, desta forma, a formulação 1 não pode ser considerada semelhante ao medicamento referência.

De acordo com os valores do fator f1, existe grande diferença entre o perfil de dissolução da formulação 3 e do medicamento referência, estando o valor do fator f1 acima de 15. E, em relação ao fator f2 não existe semelhança entre estas formulações, já que f2 foi de 31, indicando uma possível inequivalência entre as formulações 3 e o medicamento referência.

Já a formulação 2 apresentou valor de f1 igual a 7 e f2 igual a 64, estando dentro dos limites e, portanto, mostrando uma semelhança à formulação referência, indicando, desta forma, que estas duas formulações provavelmente podem ser intercambiáveis, sem prejuízo maior ao tratamento farmacoterapêutico do indivíduo.

5.5 Perda por dessecação

Os resultados encontrados no teste de perda por dessecação estão expressos na Tabela abaixo:

Tabela 10 – Porcentagem de água e substâncias voláteis nas formulações 1, 2, 3 e referência

Formulação	Perda por dessecação (%)
Formulação 1	9,89
Formulação 2	8,36
Formulação 3	9,38
Referência	0,76

Fonte: dados da pesquisa.

A menor perda por dessecação foi encontrada no medicamento referência, o que era esperado já que esse é feito em escala industrial tendo as condições do meio bem mais controlado do que os manipulados e as condições de temperatura e, principalmente, umidade presente no ambiente no qual existe manipulação de cápsulas é de suma importância e pode causar impacto direto na perda por dessecação, aumentando esse valor (BORGES *et al.*, 2005; BRASIL, 2010b).

De acordo com *Handbook of pharmaceutical excipients* 6ª edição, o amido, presente tanto na formulação 1 quanto na formulação 2, pode conter até 12% de umidade enquanto a celulose microcristalina e a lactose mono-hidratada, presentes na formulação 3, possui, respectivamente, normalmente menos de 5% e entre 4,5%-

5,5% p/p de umidade. E essas porcentagens permitidas de umidade de cada um dos excipientes presentes nas formulações também podem alterar diretamente na porcentagem encontrada de perda por dessecação, já que na perda por dessecação ocorre a determinação da perda de água e dos constituintes volatilizados juntamente com ela (BORGES *et al.*, 2005).

5.6 Controle Microbiológico

Os resultados obtidos durante o ensaio microbiológico na contagem de microorganismos viáveis totais encontrados nas formulações estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 – Resultado das contagens microbiológicas nas formulações de diacereína 50 mg

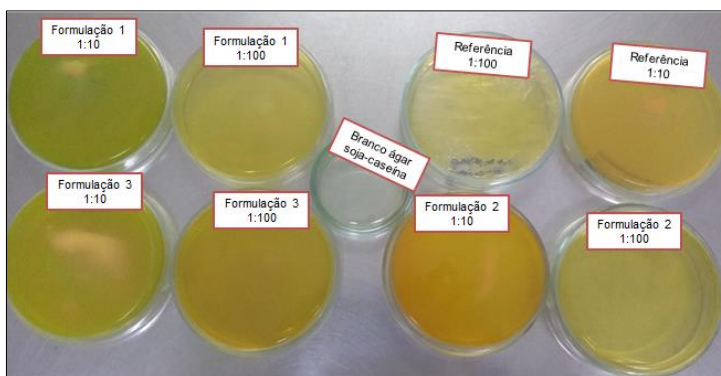
Contagem Microbiológica		
Formulação	Bactérias	Fungos/leveduras
Formulação 1	<10 UFC/g	<10 UFC/g
Formulação 2	<10 UFC/g	<10 UFC/g
Formulação 3	<10 UFC/g	70 UFC/g
Referência	<10 UFC/g	<10 UFC/g

Fonte: dados da pesquisa.

As cápsulas de diacereína aqui analisadas se encaixam na categoria de preparações não aquosas para uso oral de produtos sintéticos da Farmacopeia Brasileira 5^a (2010), que explana como valores máximos aceitáveis de 10³ UFC/g de bactérias aeróbias e 10² UFC/g de fungos/leveduras e ausência de *Escherichia coli* em 1g ou ml.

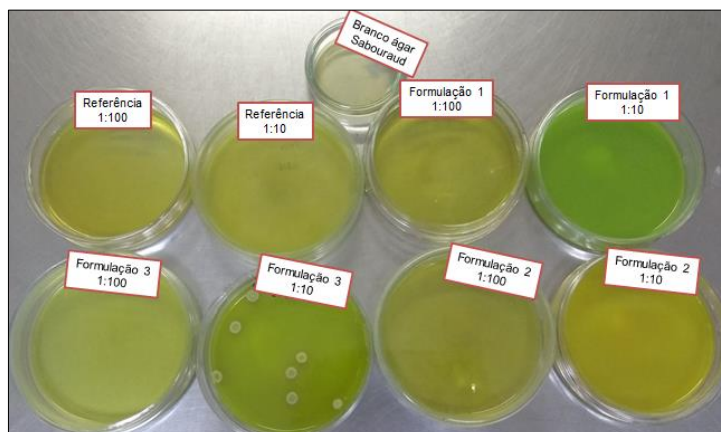
Conforme podemos perceber pela Tabela 11, não houve crescimento nos meios ágar soja-caseína e ágar Sabouraud, respectivamente, para contagem de bactérias aeróbicas e fungos/leveduras, nas formulações 1, 2 e referência em nenhuma das diluições testadas, 1:10 e 1:100. Na formulação 3, entretanto, houve um crescimento de sete colônias na placa com ágar Sabouraud que continha a diluição 1:10 da amostra e ausência de crescimento tanto na placa com ágar Sabouraud que continha a diluição 1:100 da amostra quanto nas placas com ágar soja-caseína com as amostras na diluição 1:10 e 1:100 (Figura 8 e 9).

Figura 8 - Placas com amostra em diluições 1:10 e 1:100 no meio ágar soja-caseína das quatro formulações testadas



Fonte: Imagem feita pelo autor.

Figura 9 - Placas com amostra em diluições 1:10 e 1:100 no meio ágar Sabouraud das quatro formulações testadas



Fonte: Imagem feita pelo autor.

Desta forma, das quatro formulações testadas nenhuma apresentou crescimento de bactérias aeróbicas e somente a formulação 3 apresentou crescimento de fungos/leveduras, estando esse crescimento dentro dos limites aceitos pela Farmacopeia Brasileira 5^a edição (2010).

Quanto à pesquisa de patógenos, embora não tenha havido turvação no meio caldo soja-caseína, como tanto o ativo quanto outros excipientes presentes nas cápsulas não são solúveis no meio, o que dificulta a interpretação do resultado do teste quanto à turvação no meio caldo soja-caseína depois das 48 horas de incubação, optou-se por realizar o plaqueamento de semeadura em superfície com Ágar Eosina Azul Metileno (EMB), um meio para diferenciação ligeiramente seletivo utilizado para o isolamento e diferenciação de bacilos entéricos Gram-negativos

(enterobactérias e outros bastonetes Gram-negativos) provenientes de amostras clínicas. Neste meio, o crescimento da *Escherichia coli* é de bom a excelente e as colônias se apresentam pretas azuladas com reflexo verde metalizado (BD BACTEC, 2013). Assim, a realização do teste de plaqueamento em meio ligeiramente seletivo é utilizado para esclarecer o resultado quanto à presença de patógenos.

Após 24 horas de incubação da placa na qual foi realizado o plaqueamento de semeadura em superfície com meio Ágar Eosina Azul Metileno (EMB) a uma temperatura de $35 \pm 2^\circ\text{C}$ não houve crescimento, caracterizando, desta forma, ausência de *Escherichia coli* em todas as formulações testadas.

Assim, todas as formulações estão dentro dos limites aceitáveis pela Farmacopeia Brasileira 5^a (2010) de bactérias aeróbicas, fungos e leveduras e atendem a especificação de ausência de *Escherichia coli* em 1 grama de produto analisado, estando, assim, as quatro formulações aprovadas quanto aos critérios microbiológicos analisados.

5.7 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

No caso de materiais puros e homogêneos, a temperatura *onset* pode ser indicada como a temperatura de fusão e é caracterizada como o ponto de interseção projetado da linha de base extrapolada e a tangente flexional no início do pico de fusão ou de cristalização, sendo tanto a tangente flexional quanto a linha de base determinadas a partir do sinal de fluxo de calor dependente da temperatura (DIN EN ISO 11357-1: 2010-03). E, em contraste com a temperatura de *peak*, a temperatura *onset* é menos dependente da taxa de aquecimento e da massa da amostra, por isso, essa é bastante usada para interpretação das análises de DSC de possíveis interações entre os excipientes de uma formulação.

Foram analisadas amostras de cada uma das matérias-primas tanto isoladas quanto em associações assim como de cada uma das quatro formulações usadas neste estudo (formulação 1, 2, 3 e referência). Destas, observou-se que houve uma significativa diminuição da temperatura *onset* quando comparada a diacereína isolada (anexo 2) com a diacereína em associação com estearato de magnésio (anexo 3), de $245,86^\circ\text{C}$ para $215,33^\circ\text{C}$. E, as formulações que contêm estearato de

magnésio (formulação 3 e referência- Anexos 4 e 5, respectivamente) também apresentaram temperatura *onset* menor do que a amostra de diacereína isolada, 208,32°C para a formulação 3 e em torno de 215°C para a referência.

Essa diminuição considerável da temperatura *onset* de todas as associações e formulações que contêm estearato de magnésio quando comparado à análise da diacereína isolada indica uma possível interação existente entre a diacereína e o estearato de magnésio.

As demais análises realizadas não apresentaram diminuição considerável da temperatura *onset* quando comparada a análise de diacereína isolada, possivelmente indicando ausência de interação entre os demais constituintes.

5.8 Resumindo

A Tabela abaixo traz um resumo dos resultados dos testes realizados nesse estudo.

Tabela 12- Resumo dos resultados dos testes

Teste	Formulação 1	Formulação 2	Formulação 3	Referência
Peso médio	Não cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste
Uniformidade de dose unitária	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste
Desintegração	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste
Dissolução	Não semelhante ao medicamento referência	Semelhante ao medicamento referência	Não semelhante ao medicamento referência	-
Perda por dessecação	9,89%	8,36%	9,38%	0,76%
Controle microbiológico	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste	Cumpre o teste
DSC	T _{onset} p>0,05	T _{onset} p>0,05	T _{onset} P<0,05	T _{onset} P<0,05

Fonte: dados da pesquisa.

6 CONCLUSÃO

Em suma, em relação aos testes físico-químicos, das formulações testadas, a formulação 1 não conseguiu cumprir o teste do peso médio, apresentando desvio padrão relativo de 5,45%. E somente a formulação 2 apresentou semelhança com o medicamento referência. Nos demais testes físico-químicos e no teste microbiológico, as formulações apresentaram valores de acordo com os limites farmacopeicos e na análise em DSC, percebeu-se uma possível interação existente entre a diacereína e o estearato de magnésio.

Assim, o presente estudo traz à tona a importância de um maior rigor no controle de qualidade já realizado pelas farmácias magistrais, como o desvio padrão relativo do peso médio das cápsulas. Além de serem realizados estudos de dissolução nos medicamentos manipulados, para que seja dado ao indivíduo um medicamento de qualidade que traga um efeito semelhante ao do medicamento referência no tratamento farmacológico do paciente.

Traz ainda a necessidade de estudos futuros serem realizados para investigar uma possível interação entre a diacereína e o estearato de magnésio, para que os benefícios e/ou malefícios desta interação sejam usados para o desenvolvimento de formulações futuras. Assim como a necessidade de criação de monografias oficiais que contenha cápsulas de diacereína.

REFERÊNCIAS

AGLIO, T. C., **Determinação de peso médio, desintegração e teor de cápsulas de hidroclorotiazida manipuladas em farmácias magistrais de Juiz de fora – MG.** Trabalho de conclusão de curso (título de Farmacêutica)- Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora JUIZ DE FORA – MG 2016.

ALENCAR, J.R.B. *et al.* Uso do controle estatístico de processo para avaliação da estabilidade e validação da fase de compressão de formas farmacêuticas sólidas. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 24, n. 3, p. 426-35, 2005.

Amorim J.S.C., Rossetti M.B., Braga N.H.M. Efeitos da terapia manual e eletroterapia na osteoartrite de joelho. **ComScientia e Saúde**, v. 13, n.1, p. 11-20, 2014.

ANDERSON, J. F. F. **Desenvolvimento e validação de método analítico por CLAE para determinação quantitativa de anti-hipertensivos e estudo de interação entre componentes da formulação.** 2015. 94f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Campo Grande, MS. 2015.

ANDERSON, N.H. *et al.* An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. **J.Pharm.Biom.Anal.** v.17, p. 811-822, 1998.

ARAÚJO, L.A. **Órteses para osteoartrite do polegar: diferenças de desempenho motor entre indivíduos do sexo masculino e feminino.** Trabalho de conclusão de curso (Título de Bacharel em Terapia Ocupacional)- Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia Brasília, DF. 2016.

ARTRODAR: cápsulas. Responsável técnico Dawson Rodrigues. São Paulo, SP: TRB farma, 2013. Bula de medicamento.

BARACAT, M.M. *et al.* Avaliação da Qualidade de Formulações Manipuladas e Industrializadas de Sinvastatina. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 3, p. 427-32, 2009.

BD Bactec. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO – MEIOS EM PLACAS PRONTOS A USAR: BD EMB Agar (Eosin Methylene Blue Agar), Modified. PA-254014.06 Rev.: Abril 2013.

BERSOTTI, F.M; BARBANERA, M.; CAPERUTO, É.C. Alterações na demanda metabólica no fortalecimento muscular em indivíduos com osteoartrite de joelho. RBPFEEX - **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, [S.l.], v. 12, n. 75, p. 418-425, ago. 2018.

BLOCK J.A., OEGEMA T.R., SANDY, A.J.D. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? **Osteoarthritis Cartilage**, v. 18, p. 5-11, 2010.

BOITTIN et al. Effect of diacerhein (ART 50) on the matrix synthesis and collagenase secretion by cultured joint chondrocytes in rabbits. **Rev Rhum Ed Fr.** v.60, n.6 Pt 2, p. 68S-76S, jul. 1993.

Borges D.B. *et al.* Comparação das metodologias da Farmacopéia Brasileira para determinação de água em matérias-primas vegetais, e validação da determinação de água em analisador de umidade para *Calendula officinalis* L., *Foeniculum vulgare* Miller, *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek e *Passiflora alata* Curtis. **Rev Bras Farmacogn.** v. 15, p. 229-236, 2005.

BORGMANN, S. H. M. **Diacereína: Desenvolvimento e validação de métodos de quantificação e dissolução.** Tese de mestrado (Título de mestre em ciências farmacêuticas). Programa de Pós-graduação em ciências farmacêuticas. Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria. 2007.

BRANDT, K. D. *et al.* Effects of diacerhein in an accelerated canine model of osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage** v. 5, p. 438-449, 1997.

BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da diretoria colegiada- RDC nº 17, de 16 de Abril de 2010b.

BRASIL. Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG), 2015.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira, volume 1 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2010. 546p., 1v/il. 5ª Edição.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2.ed. Brasília: Anvisa, 2012. 224 p.

CASTRO *et al.* Hidroterapia no tratamento da osteoartrite de quadril: revisão bibliográfica. **DêCiência em Foco.** v. 1, n. 1, p.64-72, 2017.

Castro, R. A. E. *et al.* Estudo de dois Polimorfos da Pirazinamida por calorimetria diferencial de varrimento e espectroscopia de infravermelho. **Química e Ensino.** v. 130, p. 53-58, Jul./Set. 2013.

Coimbra I.B. *et al.* Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). **Rev Bras Reumatol.** v. 42, n. 6, p. 371-4, 2002.

COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Eur. J.Pharm.Sci.** v.13, p. 123-133, 2001.

CRUZ, E. S. **Controle de qualidade de cápsulas magistrais de hidroclorotiazida manipuladas no município de Lagarto-SE.** Trabalho de conclusão de curso (título de bacharel em farmácia)- Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Sergipe Campus de Lagarto. LAGARTO, SE Abril, 2017

CRUZ, T. F. *et al.* Mécanismes moléculaires impliqués dans l'inhibition de l'expression de la collagénase par la Diacérhéine. **La Revue du Praticien (Paris)** v. 46, n.60, p.S15-S19, 1996.

DEFÁVERI, M. A. S. *et al.* Avaliação da qualidade das cápsulas de cloridrato de sibutramina manipuladas em farmácias. **Disc. Scientia**. v. 13, n. 1, p. 71-83, 2012.

DIAS, I.L.T.; ZANOTTI, A. C.; CREVELIN, C. A. Desenvolvimento tecnológico de cápsulas contendo paracetamol granulado. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Vol. IX n.4, p. 1-19, 2012.

DOUGADOS, M. *et al.* Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. **Arthritis Rheum**. v. 44, n. 11, p. 2539-47, Nov. 2001.

DOUGADOS, M.; GROUP FOR THE RESPECT OF ETHICS AND EXCELLENCE IN SCIENCES (GREES) Osteoarthritis section. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 55, p. 552-557, 1996.

Duarte *et al.* Exercise and osteoarthrosis: a systematic review. **Fisioterapia em Movimento**, v. 26, n. 1, 2013.

EDGE S., KIBBE A.H., SHUR J.. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th edition. 2009 London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: **American Pharmacists Association**. p. 364-369.

FARIA, D.P.; CARVALHO, M.M. Controle de qualidade de cápsulas de nifedipino manipuladas na região da zona da mata mineira. **Revista Educação, Meio ambiente e Saúde**, v. 5, n. 1, p. 82-93, 2012.

FIGER, A.; RICCI-JÚNIOR, E. Estudo do perfil de dissolução de cápsulas manipuladas de diacereína. **Revista Brasileira de Farmácia**, v.93, n. 3, p. 392-95, 2012.

FREIRE M.R. *et al.* Efeito comparativo entre a infiltração de plasma rico em plaquetas e o uso de corticosteroides no tratamento de osteoartrite do joelho: estudo clínico prospectivo e randomizado. **Rev Bras Ortop**. 2018.

FUTURO, D. O.; SILVA, R. F. Uso de Ferramentas de Controle Estatístico para o entendimento do processo de produção de cápsulas em farmácias magistrais. *In*: XXVII Encontro nacional de engenharia de produção. **Anais** Foz do Iguaçu, PR. p. 10. 2007.

GIANOTTO, E.A.S.*et al.* Qualidade de cápsulas de cloridrato de fluoxetina manipuladas em farmácias. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 5, p. 727-33, 2008.

GOMES, T. C. B., **Análise da Qualidade Físico-Química dos Medicamentos Enalapril e Sinvastatina Manipulados em Farmácias Magistrais de Belo Horizonte - Minas Gerais**. Dissertação (título de mestre). Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia das Radiações, Minerais e Materiais. Centro de desenvolvimento da tecnologia nuclear. Belo Horizonte 2013.

GRAUP, Susane et al. Avaliação biomecânica de ex-atletas diagnosticados com osteoartrite de quadril em diferentes estágios. **RBPFEEX - Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 12, n. 75, p. 471-478, ago. 2018.

HENROTIN *et al.* Decrease of a specific biomarker of collagen degradation in osteoarthritis, Coll2-1, by treatment with highly bioavailable curcumin during an exploratory clinical trial. **BMC Complement Altern Med**. v. 14, p. 159. 2014.

JIA L, CHEN J, WANG Y. Focused low-intensity pulsed ultrasound affects Extracellular matrix degradation via decreasing chondrocyte apoptosis and inflammatory mediators in a surgically induced osteoarthritic rabbit model. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 42, n.1, p. 208-219. 2016.

JUNIOR, E. *et al.* Avaliação da qualidade de cápsulas de chá verde (*Camellia sinensis*) comercializadas em três farmácias magistrais de Sinop- MATO GROSSO. **FACIDER Revista Científica**, n. 11, Abr. 2018.

LAIRES, Pedro A. et al . Alívio inadequado da dor em pacientes com osteoartrite de joelho primária. **Rev. Bras. Reumatol.** São Paulo , v. 57, n. 3, p. 229-237, May 2017 .

LAPORTA, L. V. *et al.* Validação de método analítico para avaliação da qualidade de cápsulas de cloridrato de metformina manipuladas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. V. 34, n. 2, p. 235-244, 2013.

LIMA, Wilson Pereira et al. Características da prescrição do treinamento de força para indivíduos com osteoartrite de joelho: uma breve revisão. **RBPFEEX - Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 10, n. 59, p. 422-430, jul. 2016.

MARÇAL, H. T. M. **Produção de Filmes de Quitina com Líquidos Iônicos Biocompatíveis para Aplicações Biomédicas**. Dissertação (título de mestre em engenharia química e bioquímica). Faculdade de ciências e tecnologia. Universidade Nova de Lisboa, Outubro de 2013.

MARCATTO, A.P. *et al.* Análise das cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n. 3, p. 221-25, 2005.

MARCOLONGO R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. Dissertação de mestrado. Título de mestre. São Paulo: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2003.

MARIKH, K. *et al.* Influence of stirrer type on mixture homogeneity in continuous poder mixing: A model casa and a pharmaceutical case. **Chemical Engineering Research and Desing**, v. 86, p. 1027-37, 2008.

MARINHO, F.D.M. *et al.* Avaliação da Qualidade de Pantoprazol Cápsulas Manipuladas Gastro-Resistentes. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 6, p. 899-906, 2009.

MARKMAN, B.E.O.; ROSA, P.C.P.; KOSCHTSCHAK, M.RW. Avaliação da qualidade de cápsulas de sinvastatina de farmácias magistrais. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 6, p. 1055-62, 2010.

MARTINS, M. N. **A calorimetria como ferramenta de investigação, desenvolvimento e controlo de qualidade em Ciências Farmacêuticas.** Dissertação (título de mestre). Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2016.

MCALINDON, T.E. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. **Osteoarthritis Cartilage**. v. 22, p. 363-388, 2014.

MENEGHINI, L. Z. I.; ADAMS, A. I. H. Avaliação físico-química de cápsulas de diazepam manipuladas em farmácias magistrais de Passo Fundo/RS. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 2, p. 67-70, 2007.

MOORE, J.W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on dissolution profiles. **Pharm. Tech.** v.20, p. 64-74, 1996.

MOREIRA, A.L. **Compostos bioativos dos alimentos e atenção farmacêutica: uma revisão de literatura no quadro da osteoartrite.** Trabalho de conclusão de curso (Título de Farmacêutica-Bioquímica)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Araraquara 2016.

NASCIMENTO, N. M.;FILHO, J. E. P. C. Controle de qualidade de amostras de harpagophytum procumbens (garra do diabo), comercializadas na cidade de Santos, SP, BRASIL. **Unisanta Health Science**. v. 2, n. 1, p. 85-96, 2018.

Nery CGC, Pianetti GA, Pires MAS, Moreira-Campos LM, Vianna-Soares CD. Teste de dissolução para avaliação de liberação de glibenclamida em comprimidos. **Rev Bras Ciênc Farm**. v. 43, n. 3, p. 413-9. 2007.

O'HARA, T. *et al.* A review of methods used to compare dissolution profile data. **Pharm. Sci. Technol**. v.1, n. 5, p. 214-223, 1998.

OFOEFULE, S.I.; UDEOGARANYA, P.O; OKONTA, J.M. Prediction of in vivo bioavailability of six brands of ciprofloxacin film coated tablets using the concept dissolution efficiency (DE). **Boll. Chim. Farm.**, Milano, v. 140, n.3, p. 187-191, 2001.

OLIVEIRA M.Z. *et al.* Intra-articular viscosupplementation of hyaluronic acids in an experimental osteoarthritis model. **Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)**, v. 53, i. 3, p. 293-299, May–June 2018.

Pacca D.M. *et al.* Prevalência de dor articular e osteoartrite na população obesa brasileira. **ABCD Arq Bras Cir Dig**. v. 31, n. 1, p. 1344. 2018.

PAULA B.L., SOARES M.B., LIMA G.E.G. A eficácia da associação da cinesioterapia e da crioterapia nos pacientes portadores de osteoartrite de joelho utilizando o questionário Algo Funcional de Lequesne. **R. bras. Ci. e Mov.** v. 17, n. 4, p. 18-26. 2009.

PAULO, G.D. *et al.* Estudo comparativo de cápsulas contendo amoxicilina obtidas de algumas farmácias magistrais. **Revista UNIARA**, v.14, n. 2, p. 50-60, 2011.

PERES, F. G. **Validação de metodologia analítica para cápsulas magistrais e estudo de equivalência farmacêutica do cloridrato de metformina 850mg referência, genérico e similar.** 2013. 121f. (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Farmácia, Universidade Brasília. Brasília, DF. 2013.

PINHEIRO, G. M. *et al.* Indicadores para controle de processo na manipulação de cápsulas em farmácia. **Rev. Bras. Farm.** v. 89, n. 1, 2008.

PINHO, J.J.R.G. *et al.* Avaliação da qualidade físico-química de cápsulas manipuladas de carbamazepina. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 37, n. 1, p. 69-76, 2011.

PISSATO, S. *et al.* Avaliação da Qualidade de Cápsulas de Cloridrato de Fluoxetina. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 25, n. 4, p. 550-4, 2006.

POLLI, J.E.; REKHI, G.S.; SHAH, V.P. Methods to compare dissolution profiles. **Drug Inf. J.**, v.30, p. 111-320, 1996.

PUBCHEM. Estrutura química da diacereína. Biblioteca Nacional de Medicina. Disponível em <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/imagefly.cgi?cid=26248&width=300&height=300>> Acessado em 19/05/2019 às 20:54h.

PUJOL, J. P. Collagenolytic enzymes and interleukin-1: their role in inflammation and cartilage degradation. The antagonist effects of diacerhein on IL-1 actions on cartilage matrix componentes. **Labortorie de Biochimie du Tissu Conjonctif, CHU Côte de Nacre**, Caen, France 1991.

Rahmati M, Mobasheri A, Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: A critical review of the state of the art, prospects, and future challenges. **Bone**. v. 16, p. S8756-3282. Jan. 2016.

REZENDE, M. U.; CAMPOS, G. C.; PAILO, A. F. Conceitos atuais em osteoartrite. **Acta Ortopédica Brasileira**, v. 21, n. 2, p. 120-122, 2013.

RIBEIRO, T. R; OLIVEIRA, C. J; SOUSA, V. F; PASSARINHO, A. M; COELHO, L. C. Análise da qualidade microbiológica de cápsulas magistrais de rhamnus purshiana comercializada em teresina-PI. **Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas - Anais** - Teresina-PI., 2017.

RODRIGUES AJ, CAMARGO RS. Tratamento fisioterapêutico na osteoartrite de joelho: revisão de literatura. **Cad. Da Esc. De Saude**, v.2, n.14, p. 101–114, 2015.

RODRIGUES, P.O; STULZER, C.A.P; FOPPA, T; CARDOSO, T.M & SILVA, M.A.S. Equivalência farmacêutica entre comprimidos de propanolol comercializados no mercado nacional. **Infarma** v. 18, n. 3-4, p. 16-21, 2006.

ROSSETO *et al.* ALTERNATIVAS NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE. **Investigação**, v. 17, n. 3. 2018.

ROTTA *et al.*, Controle de qualidade de cápsulas manipuladas de diacereína. **Rev. Bras. Farm.** v. 93, n. 2, p. 265-269, 2012.

ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., QUINN, M. E. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th edition. London, UK: Pharmaceutical Press e Washington, DC: **American Pharmacists Association**. p. 404-407. 2009.

SALICIO, V., A., M. *et al.* Estudo Comparativo da Força Muscular, Equilíbrio e Qualidade de Vida entre Idosos Praticantes de Hidroterapia e Idosos Sedentários do Município de Cuiabá (MT). **Rev. de Atenção à Saúde**, v. 13, n. 46, p. 23- 30, 2015.

SANTOS G.J. *et al.* Efeitos da cinesioterapia na osteoartrite de joelho em idosos: revisão sistemática. **ConScientiae Saúde**. v. 17, n. 1, p. 8. 2018.

SANTOS, LHG. **Avaliação dos efeitos da terapia laser de baixa intensidade associada ou não ao treinamento resistido no tratamento da osteoartrite**. Tese (Doutorado em fisioterapia)- Programa de pós-graduação em fisioterapia. Universidade Federal de São Carlos. São Carlos – SP 2017.

SARTURITRES, G. **Efeito da diacereína nos parâmetros inflamatórios e controle metabólico em pacientes diabéticos tipo 2 em uso de antihiperlipemiantes**. Tese (Doutorado em Cardiologia)- Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre 2015.

SCHENCKING M.; WILM S.; REDAELLI M. A comparison of Kneipp hydrotherapy with conventional physiotherapy in the treatment of osteoarthritis: a pilot trial. **Journal of Integrative Medicine**. v. 11, Jan. 2013.

SCHONGEN, R. N. *et al.* Effect of diacetylrhein on the phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes and its influence on the biosynthesis of hyaluronate in synovial cells. **Arzneim-Forsch/Drug Res**, v. 38, n. 1, p. 744-748, 1988.

SHARMA L. Osteoarthritis year in review 2015: clinical. **Osteoarthritis and Cartilage**. p. 36-48, 2016.

SILVA, R. L. da; SILVA, L. de O. Controle de qualidade quanto à determinação de peso nas cápsulas manipuladas em farmácias da cidade de Mogi Guaçu, SP. **FOCO** - Ano 5 - Nº 7 - Julho/Dezembro 2014.

SKOUG, J. W.; HALSTEAD, G. W.; THIES, D. L.; FREEMAN, J. E.; FAGAM, D. T.; ROHRS, B. R. Roteiro para o desenvolvimento e validação do teste de dissolução

em formas farmacêuticas sólidas para uso oral. **Pharm. Technol.**, São Paulo, n. 1, p. 34-43, 1997.

SMITH, G. N. *et al.* Diacerhein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. **Arthritis and Rheumatism** v.42, n. 3, p. 545-554, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Principais doenças: Osteoartrite. 2017. Disponível em: <<https://www.reumatologia.org.br/doencas/principais-doencas/osteoartrite-artrose/>> Acessado em 19/05/19 às 21h58.

SOUSA, A.L. *et al.* Determinação do teor de omeprazol por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) em matérias-primas e produtos acabados. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 2, n. 2, p. 206-9, 2005.

TAVARES, M. **Osteoartrite afeta 12 milhões de brasileiros em 2018.** Disponível em <<https://g1.globo.com/bemestar/blog/longevidade-modo-de-usar/post/2018/03/27/osteoartrite-afeta-12-milhoes-de-brasileiros.ghtml>> Acessado em: 18/05/2019

Trevisani, V.F.M.; Fidelix, T.S.A. Como diagnosticar e tratar osteoartrite. **RBM Revista Brasileira de Medicina.** v. 66, n. 12. Dez. 2009.

TREVISANI; V.F.M.; FIDELIX, T.S.A. Como diagnosticar e tratar osteoartrite. **RBM Revista Brasileira de Medicina.** v. 66, n. 12, p.51-59. Dez. 2009.

VERDI, S.; YOUNES, S.;BERTOL, C.D. Avaliação da qualidade microbiológica de cápsulas e chás de plantas utilizadas na assistência ao tratamento da obesidade. **Rev. bras. plantas med.** v.15, n.4, p.494-502. 2013.

WATSON, D. G. *Pharmaceutical Analysis: A Textbook for Pharmacy Students and Pharmaceutical Chemists.* 3 rd edition, **Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone,** p.109-112. 2012.

YUKSEL, N.; KANIK, A E.; BAYKARA, T. Comparison of in vitro dissolution profiles by ANOVA-based, modeldependent and –independent methods. **Int. J. Pharm.**, v. 209, p. 57-67, 2000.

ZARBIELLE, G. M; MACEDO, S; MENDEZ, A. L. Controle de qualidade de cápsulas de piroxicam manipuladas em farmácias do município de Erechim (RS). **Infarma.** V.19, n. 1/2, 2007.

ZHANG *et al.* DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. **The AAPS Journal List.** v.12, n. 3, 2010.

ANEXO 1- Certificado de análise do fornecedor referente à matéria-prima diacereína



CERTIFICADO DE ANÁLISE

Insumo:	Diacereína	Data de Análise:	08-07-2017
Lote Interno:	17F05-B006-020123	Lote Fabricante:	DCN/40250417
Data de Fabricação:	01-04-2017	Data de Validade:	01-03-2022
Origem:	Índia	Procedência:	Índia
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	020123

DCB:	02892	DCI:	-
CAS:	13739-02-1	Peso Molecular:	368,296
Fórmula Molecular:	C ₁₉ H ₁₂ O ₈		

Testes	Especificações	Resultados	Unidade	Referências
Descrição *	Pó cristalino amarelo	Conforme		Fabricante
Identificação *	IV - O espectro da amostra está de acordo com o do padrão	Conforme		Fabricante
Identificação *	HPLC - O tempo de retenção da amostra corresponde ao tempo de retenção do padrão	Conforme		Fabricante
Solubilidade *	Solúvel em dimetilacetamida	Conforme		Fabricante
Perda por Dessecação *	<= 1,0 (3 horas a 105 °C)	0,42	%	Fabricante
Resíduo por Ignição *	<= 0,2	0,11	%	Fabricante
Substâncias Relacionadas(HPLC) *	Rhein <= 0,5	Não detectado	%	Fabricante
Substâncias Relacionadas(HPLC) *	Aloe-emodine triacetate <= 0,5	Não detectado	%	Fabricante
Substâncias Relacionadas(HPLC) *	Hydrolysis-1 <= 0,5	Não detectado	%	Fabricante
Substâncias Relacionadas(HPLC) *	Hydrolysis-2 <= 0,5	Não detectado	%	Fabricante
Substâncias Relacionadas(HPLC) *	Impurezas desconhecidas <= 0,5	0,111	%	Fabricante
Substâncias Relacionadas(HPLC) *	Total de impurezas <= 1,0	0,222	%	Fabricante
Metais Pesados *	<= 20	< 20	ppm	Fabricante
Solvente Residual (CG) *	Dimetilacetamida <= 1090	828,13	ppm	Fabricante
Solvente Residual (CG) *	Clorofórmio <= 60	Não detectado	ppm	Fabricante
Teor (HPLC) *	98,0 - 102,0 (base seca)	98,82	%	Fabricante
Testes Adicionais				
Densidade Aparente *	Informativo (sem compactação)	0,30	g/mL	MGFB - V
Conteúdo de Cromo (ICP-OES) *	<= 5	Não detectado	ppm	Fabricante
Conteúdo Aloe-Emodin(HPLC)	<= 20	2	ppm	Fabricante
Conteúdo de Ácido Acético (CG)	<= 5000	700	ppm	Fabricante



2

CERTIFICADO DE ANÁLISE


Insumo:	Diacereína	Data de Análise:	08-07-2017
Lote Interno:	17F05-B006-020123	Lote Fabricante:	DCN/40250417
Data de Fabricação:	01-04-2017	Data de Validade:	01-03-2022
Origem:	Índia	Procedência:	Índia
Condições de Armazenamento:	Temperatura Ambiente	Ordem de Fracionamento:	020123

DCB:	02892	DCI:	-
CAS:	13739-02-1	Peso Molecular:	368,296
Fórmula Molecular:	C ₁₉ H ₁₂ O ₈		

* Resultados obtidos em análises realizadas no Laboratório de Controle de Qualidade SM EMPREENDIMENTOS FARMACÊUTICOS LTDA. E os demais foram transcritos conforme certificado de análise do fabricante.

Conclusão:

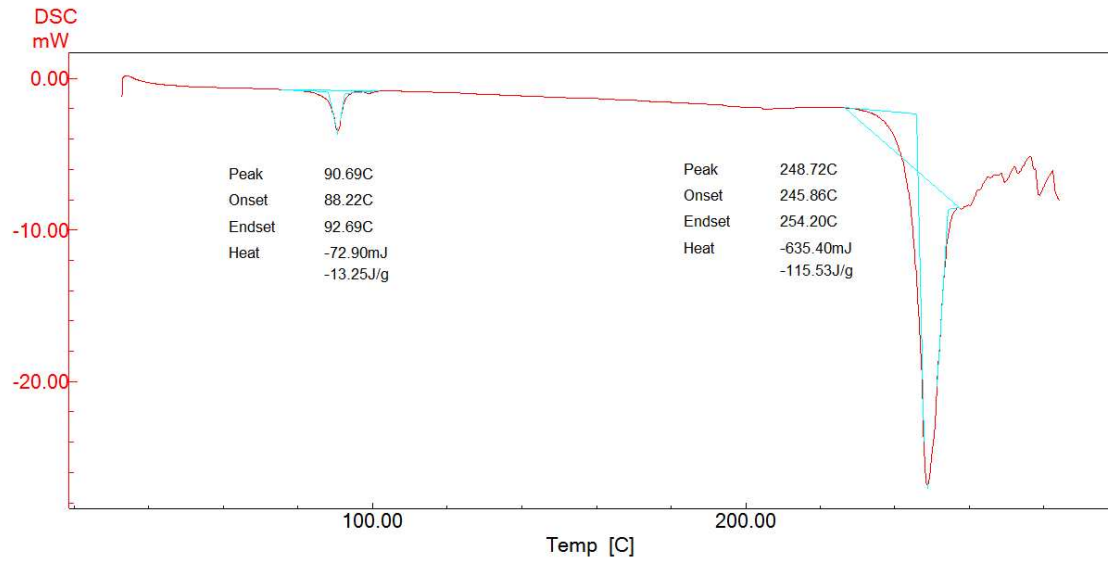
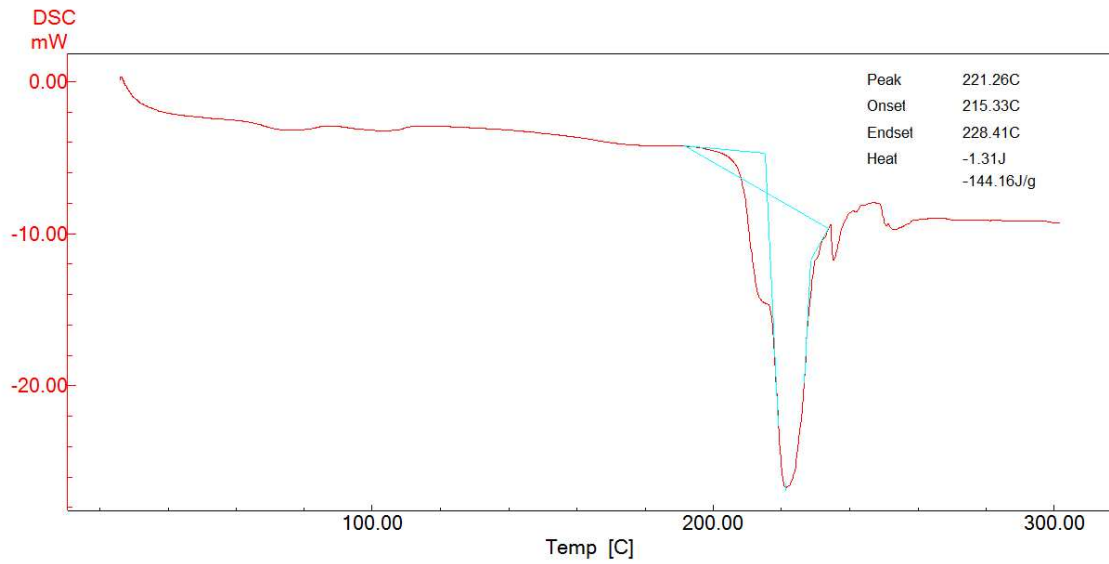
Aprovado (X)
Reprovado ()


Responsável Técnico Substituto
Divina Neiva Masquita Mendes
CRF - GO Nº 5227

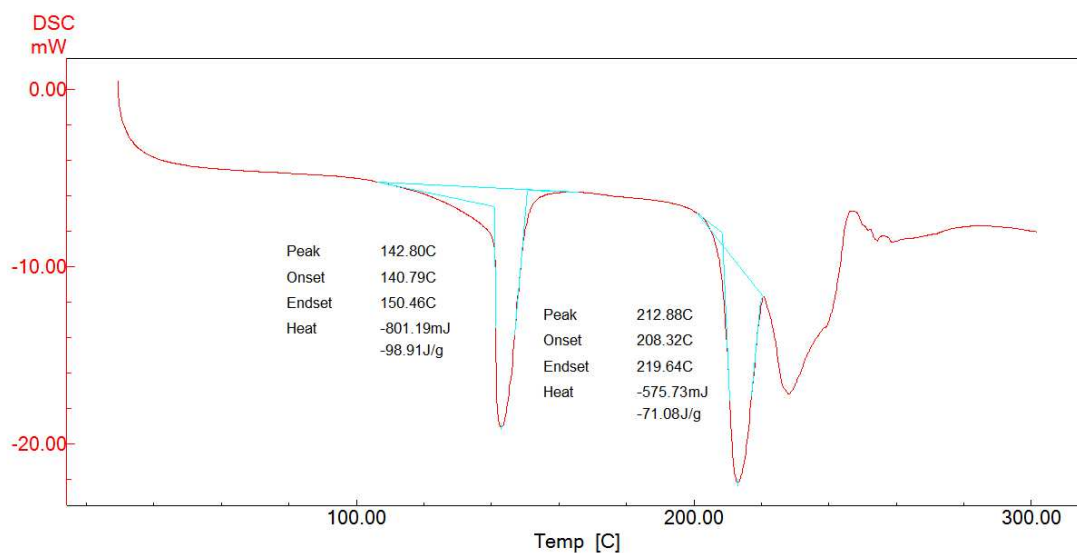

Responsável Técnico
João Paulo Sertin Mendes
CRF - GO Nº 7355


Farmacêutica Responsável
Laís Caroline de Oliveira Costa - CRF - SP Nº 74.121
Dúvidas e informações complementares, favor ligar:
(11) 4785 - 5643

Fim do Documento

ANEXO 2- Curva da diacereína quando submetida à análise em DSC**ANEXO 3- Curva da junção binária diacereína com estearato de magnésio quando submetido à análise em DSC**

ANEXO 4- Curva de uma amostra da formulação 3 quando submetido à análise em DSC



ANEXO 5- Curva de uma amostra do medicamento referência quando submetido à análise em DSC

