

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Mariana Santos Pinheiro

Estudo da uniformidade de dose por conteúdo na impregnação
de glóbulos

Rio de Janeiro
2006

Mariana Santos Pinheiro

**ESTUDO DA UNIFORMIDADE DE DOSE POR CONTEÚDO NA
IMPREGNAÇÃO DE GLÓBULOS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof^a Dr^a Sheila Garcia

Rio de Janeiro
2006



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Mestrado em Ciências Farmacêutica
Faculdade de Farmácia

MINUTA DE ATA

Título do trabalho: “Estudo da uniformidade de dose por conteúdo na impregnação de glóbulos.”

Autora: Mariana Santos Pinheiro

Banca Examinadora:

Prof.Dr. Olney Leite Fontes..... Grau (.....^A.....)

Prof. Dr. Leandro Machado Rocha..... Grau (.....^A.....)

Prof. Dr. Ricardo Kuster..... Grau (.....^A.....)

Média Final ***** : GRAU (A)

Rio de Janeiro, 31 de janeiro de 2006.

Prof.Dr. Olney Leite Fontes

Prof.Dr. Leandro Machado Rocha

Prof.Dr. Ricardo Machado Kuster

Prof. Orientadora [Assinatura]

P654e Pinheiro, Mariana Santos.
Estudo da uniformidade de dose por conteúdo na
impregnação de glóbulos / Mariana Santos Pinheiro. –
Rio de Janeiro: UFRJ/Faculdade de Farmácia, 2006.
131f.
Orientadora: Sheila Garcia
Dissertação (Mestrado)– UFRJ/Faculdade de
Farmácia, 2006.
Referências Bibliográficas: f. - .

1. Glóbulos. 2. Farmacotécnica homeopática.
3. Uniformidade de dose. 4. Validação de processo.
I. Garcia, Sheila. II. Universidade Federal do Rio de
Janeiro, Faculdade de Farmácia. III. Título

CDD 615.532

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, Helio e Elsa, pelo carinho e apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço;

A **Deus** por toda proteção e “injeções” de coragem e insistência para que este mestrado fosse realizado;

A **Elsa** e **Helio**, meus pais, por todo apoio, incentivo e compreensão. Sem eles este trabalho não seria possível;

Aos meus irmãos, **Carolina** e **Felipe**, pelo apoio e carinho ;

Aos meus tios, tias, primos e primas que moram no Rio, por todos o apoio;

Ao **Júlio**, meu namorado, pela compreensão da distância que nos separava e pelo incentivo;

A professora **Sheila**, minha orientadora e amiga, por me aceitar como aluna e acreditar em minha pessoa;

As professoras **Carla** e **Valéria**, minha banca de acompanhamento, por toda a ajuda e críticas na realização deste trabalho;

A professora **Nádia**, chefe do laboratório de Controle de Qualidade, pelo exemplo de disciplina e organização – fundamentos essenciais para um bom trabalho científico;

A **Eliane**, técnica do laboratório de controle de qualidade de medicamentos, por toda paciência e por ser tão solícita no laboratório de prática;

A **Márcia Sade**, pela microscopia de varredura e indicação da professora Paula Aguiar;

A Professora **Paula Aguiar**, por sua contribuição na análise estatística dos meus resultados – esta ferramenta possibilitou uma valorização dos resultados obtidos;

Aos meus colegas de mestrado, **Daniela**, **Anderson**, **Vivian**, **Laís**, **Bianca W.**, **Marcio R.**, **Márcio M.**, **Edilene**, **Aninha**, **Vinícius**, **Carol** e **Zaida**;

Aos colegas de laboratório, **Bianca G.**, **Tailane** e **Catarina**;

A **Bernadete**, aluna de iniciação científica do laboratório, que me ajudou na primeira etapa do trabalho prático;

As minhas amigas cariocas, **Renata Melo**, **Renata Pietsch** e **Michele** – obrigada pela amizade, incentivo e ajuda nas horas mais difíceis;

Ao seu **Orcalino**, técnico do laboratório de farmacotécnica – pelos trabalhos de marcenaria;

Ao professor **Maurício** e suas alunas, **Joana**, **Raquel** e **Adriana** – pelas pipetas automáticas e outros materiais de laboratório que nunca me recusaram emprestar;

A **Márcia Gutierrez**, pela troca de informações durante estes dois anos de trabalho;

A **Tereza Leitão**, professora de homeopatia - pelo incentivo, doação de glóbulos e artigos científicos;

Aos farmacêuticos **Call**, **Tininha** e **Fortune**, pela confiança e informações preciosas para o acontecimento deste trabalho;

A todas as farmácias dos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo que responderam ao questionário, contribuindo com informações importantes para a realização deste trabalho;

As bibliotecárias da biblioteca setorial da Farmácia, **Flor** e **Rosa**, pela normatização das referências bibliográficas e ficha catalográfica;

A **Spectrum**, pela doação de minoxidil base;

Ao **Laboratório Schraiber**, pela doação de glóbulos inertes;

A Pós-graduação da Faculdade de Farmácia da UFRJ;

A **CAPES**, pela bolsa fornecida.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Fundamentos da Homeopatia:.....	1
1.2 História da Homeopatia:.....	2
1.3 Evolução da Homeopatia no Brasil:.....	3
1.4 Formas farmacêuticas homeopáticas:.....	6
1.5 Impregnação de glóbulos nos vários compêndios oficiais:.....	6
1.6 Validação de processo:.....	8
1.7 Uniformidade de dose por conteúdo:.....	11
2 JUSTIFICATIVA	12
3 OBJETIVO GERAL	13
3.1 Objetivos específicos:.....	13
4 MATERIAIS E MÉTODOS	14
4.1 Insumos:.....	14
4.2 Utensílios:.....	14
4.3 Equipamentos:.....	14
4.4 Recursos de informática:.....	15
4.5 Metodologias:.....	15
4.5.1 Técnica A:.....	18
4.5.2 Técnica B:.....	18
4.5.3 Técnica C:.....	19
4.5.4 Técnica D:.....	20
4.5.5 Construção da curva padrão para o minoxidil:.....	22
4.5.6 Preparo das diluições para análise espectrofotométrica:.....	22
4.5.7 Critérios a serem analisados:.....	23

<i>4.5.8 Cálculo para o teste de uniformidade de dose por conteúdo:</i>	24
<i>4.5.9 Eliminação de valores aberrantes para o teste de uniformidade de dose por conteúdo:</i>	25
<i>4.5.10 Análise de Componentes Principais (PCA):</i>	27
<i>4.5.11 Análise de Variância:</i>	28
<i>4.5.12 Histogramas:</i>	29
<i>4.5.13 Questionário de avaliação da técnica de impregnação realizada por farmácias dos Estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo:</i>	30
5 RESULTADOS	31
5.1 Glóbulo nº. 3:	32
<i>5.1.1 Resultados Quantitativos:</i>	32
a) Uniformidade de dose por conteúdo:.....	32
b) Gráficos de dispersão:.....	38
c) Histogramas:.....	40
d) Resíduo:.....	45
<i>5.1.2 Resultados Qualitativos:</i>	45
a) Tempo de secagem:.....	45
b) Aparência do glóbulo nº. 3:.....	46
5.2 Glóbulo nº. 5:	47
<i>5.2.1 Resultados Quantitativos:</i>	47
a) Uniformidade de dose por conteúdo:.....	47
b) Gráficos de dispersão:.....	52
c) Histogramas:.....	55
d) Resíduo:.....	60
<i>5.2.2 Resultados Qualitativos:</i>	61
a) Tempo de secagem:.....	61
b) Aparência do glóbulo nº. 5:.....	62
5.3 Glóbulo nº. 7:	63
<i>5.3.1 Resultados Quantitativos:</i>	63

a) Uniformidade de dose por conteúdo:.....	63
b) Gráficos de dispersão:.....	68
c) Histogramas:.....	71
d) Resíduo:.....	76
<i>5.3.2 Resultados Qualitativos:.....</i>	<i>76</i>
a) Tempo de secagem:.....	76
b) Aparência do glóbulo nº. 7:.....	77
5.4 Análise dos gráficos de PCA para os três tamanhos de glóbulos:.....	77
5.5 Tabelas resumidas com a média e o desvio padrão para os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo:.....	84
5.6 Resultado da pesquisa sobre técnica de impregnação de glóbulos:.....	87
<i>5.6.1 Resultados obtidos pelas farmácias do estado do Rio de Janeiro:</i>	<i>87</i>
<i>5.6.2 Resultados obtidos pelas farmácias do estado do Espírito Santo:</i>	<i>93</i>
6 DISCUSSÃO.....	99
7 CONCLUSÕES	110
8 SUGESTÕES.....	112
9 PERSPECTIVAS.....	113
10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	114
ANEXO 1.....	118
ANEXO 2.....	120

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABFH = Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas

% (p/v) = Percentual peso/volume

% (v/p) = Percentual volume/peso

% (p/p) = Percentual peso/peso

% (v/v) = Percentual volume/volume

% (v/v) = °GL = percentual volume/volume

°C = Graus Celsius

µg/ml = Microgramas por mililitro

aC = Antes de Cristo

ANOVA = Analysis of Variance (análise de variância)

BP = British Pharmacopoeia

CFF = Conselho Federal de Farmácia

CFM = Conselho Federal de Medicina

DP = Desvio padrão

DPR = Desvio padrão relativo

ES = Espírito Santo

FB = Farmacopéia Brasileira

FDA = Food and Drug Administration

FHB = Farmacopéia Homeopática Brasileira

GHP = German Homeopathic Pharmacopoeia

HPI = Homeopathic Pharmacopoeia of India

HPUS = The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States

IHB = Instituto Hahnemanniano do Brasil

LM = Cinqüenta milesimal

M = molar

mg = Miligrama

mL = Mililitro

MNT = Manual de Normas Técnicas para Farmácias Homeopáticas

MS = Ministério da Saúde

nm = Nanômetros

°GL = Graus Gay-Lussac

PCA = Principal Components Analysis (análise de componentes principais)

pH = Potencial hidrogeniônico

PM = Peso médio

RDC = Resolução da Diretoria Colegiada

RJ = Rio de Janeiro

USP = United States Pharmacopoeia

LISTA DE QUADROS

Quadro1: Valores críticos para os dois tipos de teste de Grubbs. O intervalo de confiança utilizado foi $\alpha = 0,05$ (95%).....	26
---	----

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Exemplo de um gráfico de PCA. encontram-se as amostras da técnica a, para o glóbulo n.º 7. CS2 = técnica a na concentração de impregnação 2% (v/p); CS3 = técnica a na concentração de impregnação 3% (v/p); CS4 = técnica a na concentração de impregnação 4% (v/p); CS5 = técnica a na concentração de impregnação 5% (v/p)..... **28**
- Figura 2:** Gráfico de dispersão (1) - técnica A; Gráfico de dispersão (2) - técnica B e Gráfico de dispersão (3) - técnica C, nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) – glóbulo n.º3..... **38**
- Figura 3:** Gráfico de dispersão da técnica D impregnada com solução de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas – 70, 80 e 90°GL - glóbulo n.º3. **39**
- Figura 4:** Gráfico de dispersão das técnicas A, B, C e D com concentração de impregnação de 10% (v/p). As quatro técnicas foram impregnadas com solução de minoxidil de graduação alcoólica igual a 70°GL – glóbulo n.º3..... **39**
- Figura 5:** Histograma (1) - técnica A 2% (v/p); histograma (2) - técnica A 3% (v/p); histograma (3) - técnica A 4% (v/p) e histograma (4) – técnica A 5% (v/p) - glóbulo n.º 3..... **40**
- Figura 6:** Histograma (1) - técnica B 2% (v/p); histograma (2) - técnica B 3% (v/p); histograma (3) - técnica B 4% (v/p) e histograma (4) – técnica B 5% (v/p) - glóbulo n.º 3..... **41**
- Figura 7:** Histograma (1) - técnica C 2% (v/p); histograma (2) - técnica C 3% (v/p); histograma (3) - técnica C 4% (v/p) e histograma (4) – técnica C 5% (v/p) - glóbulo n.º 3..... **42**
- Figura 8:** Histogramas da técnica D impregnada com solução de minoxidil de diferentes graduações alcoólicas. Histograma (1) – 70°GL, histograma (2) - 80°GL e histograma (3) 90°GL - glóbulo n.º 3..... **43**
- Figura 9:** Histograma (1) - técnica A 10% (v/p); histograma (2) - técnica B 10% (v/p) e histograma (3) - técnica C 10% (v/p) – glóbulo n.º 3..... **44**
- Figura 10:** Gráfico de dispersão (1) - técnica A; Gráfico de dispersão (2) - técnica B e Gráfico de dispersão (3) - técnica C, nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) – glóbulo n.º 5..... **53**
- Figura 11:** Gráfico de dispersão da técnica D impregnada com solução de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas (70, 80 e 90°GL) - glóbulo n.º 5 **54**
- Figura 12:** Gráfico de dispersão dos resultados de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5. As quatro técnicas foram impregnadas com solução de minoxidil de graduação alcoólica igual a 70°GL..... **54**

Figura 13: Histograma (1) - técnica A 2% (v/p); histograma (2) - técnica A 3% (v/p); histograma (3) - técnica A 4% (v/p) e histograma (4) – técnica A 5% (v/p) – glóbulo n.º 5.....	55
Figura 14: Histograma (1) - técnica B 2% (v/p); histograma (2) - técnica B 3% (v/p); histograma (3) - técnica B 4% (v/p) e histograma (4) – técnica B 5% (v/p)- glóbulo n.º 5.....	56
Figura 15: Histograma (1) - técnica C 2% (v/p); histograma (2) - técnica C 3% (v/p); histograma (3) - técnica C 4% (v/p) e histograma (4) – técnica C 5% (v/p)- glóbulo n.º 5.....	57
Figura 16: Histogramas da técnica D impregnada com solução de minoxidil de diferentes graduações alcoólicas. Histograma (1) – 70°GL, histograma (2) - 80°GL e histograma (3) 90°GL – glóbulo n.º 5.....	58
Figura 17: Histograma (1) - técnica A 10% (v/p); histograma (2) - técnica B 10% (v/p) e histograma (3) - técnica C 10% (v/p) – glóbulo n.º 5.....	59
Figura 18: Gráfico de dispersão (1) - técnica A; Gráfico de dispersão (2) - técnica B e Gráfico de dispersão (3) - técnica C, nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) – glóbulo n.º7.....	69
Figura 19: Gráfico de dispersão da técnica D impregnada com solução de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas – 70, 80 e 90°GL - glóbulo n.º7.	70
Figura 20: Gráfico de dispersão das técnicas A, B, C e D com concentração de impregnação de 10% (v/p) – glóbulo n.º7.....	70
Figura 21: Histograma (1) - técnica A 2% (v/p); histograma (2) - técnica A 3% (v/p); histograma (3) - técnica A 4% (v/p) e histograma (4) – técnica A 5% (v/p) - glóbulo n.º 7.....	71
Figura 22: Histograma (1) - técnica B 2% (v/p); histograma (2) - técnica B 3% (v/p); histograma (3) - técnica B 4% (v/p) e histograma (4) – técnica B 5% (v/p) - glóbulo n.º 7.....	72
Figura 23: Histograma (1) - técnica C 2% (v/p); histograma (2) - técnica C 3% (v/p); histograma (3) - técnica C 4% (v/p) e histograma (4) – técnica C 5% (v/p) - glóbulo n.º 7.....	73
Figura 24: Histogramas da técnica D impregnada com solução de minoxidil de diferentes graduações alcoólicas. Histograma (1) – 70°GL, histograma (2) - 80°GL e histograma (3) 90°GL - glóbulo n.º 7.....	74
Figura 25: Histograma (1) - técnica A 10% (v/p); histograma (2) - técnica B 10% (v/p) e histograma (3) - técnica C 10% (v/p) – glóbulo n.º 7.....	75

Figura 26: PCA das quatro técnicas e das cinco concentrações testadas. Glóbulo n.º 3 (A); glóbulo n.º 5 (B); glóbulo n.º 7 (C).	78
Figura 27(A): PCA da técnica C nas concentrações de 2 a 5% (v/p) – glóbulo n.º 3.....	79
Figura 27(B): PCA da técnica C nas concentrações de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º5.....	80
Figura 27(C): PCA da técnica C nas concentrações de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º7.....	80
Figura 28(A): PCA da técnica B nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º3.....	81
Figura 28(B): PCA da técnica B nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º5.....	81
Figura 28(C): PCA da técnica B nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º7.....	82
Figura 29(A): PCA da técnica A nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º 3.....	82
Figura 29(B): PCA da técnica A nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º 5.....	83
Figura 29(C): PCA da técnica A nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º 7.....	83
Figura 30: PCA do glóbulo n.º 5 com as técnicas (A, B, C, D-70°GL, D-80°GL e D-90°GL) impregnadas com concentração de 10% (v/p).....	84
Figura 31: Percentual de conhecimento quanto a composição dos glóbulos; RJ.....	87
Figura 32: Percentual dos tamanhos de glóbulos utilizados nas farmácias – RJ	88
Figura 33: Percentuais da concentração e modo de impregnação – RJ.....	88
Figura 34: Percentual do uso de uma fonte de calor para acelerar o processo de secagem – RJ.....	89
Figura 35: Concentração de álcool utilizada na matriz de impregnação – RJ.....	89
Figura 36: Percentual das técnicas de impregnação utilizadas – RJ.....	90
Figura 37: Percentual de estabelecimentos que validaram a técnica de impregnação – RJ.....	90

Figura 38: Percentual da forma de validação utilizada – RJ.....	91
Figura 39: Percentual de conhecimento quanto a composição dos glóbulos – ES.....	93
Figura 40: Percentual dos tamanhos de glóbulos utilizados nas farmácias – ES	93
Figura 41: Percentuais da concentração e modo de impregnação – ES.....	94
Figura 42: Percentual do uso de uma fonte de calor para acelerar o processo de secagem – ES.....	95
Figura 43: Concentração de álcool utilizada na matriz de impregnação – ES....	95
Figura 44: Percentual das técnicas de impregnação utilizadas – ES.....	96
Figura 45: Percentual de estabelecimentos que validaram a técnica de impregnação – ES.....	96
Figura 46: Percentual da forma de validação utilizada – ES.....	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características das curvas de calibração do método espectrofotométrico (Ensaio de linearidade). $y = a + bx$, onde x é a concentração em $\mu\text{g/mL}^{-1}$, y é a absorbância para ordem zero; a é o intercepto e b é a inclinação.....	22
Tabela 2: Resultados encontrados para os três tamanhos de glóbulos para o teste de uniformidade de peso.....	31
Tabela 3: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 3 para a técnica A nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).....	33
Tabela 4: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 3 para a técnica B nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).	34
Tabela 5: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 3 para a técnica C nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).....	35
Tabela 6: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 3 para as técnicas A, B, C e D na concentração de impregnação de 10% (v/p).....	36
Tabela 7: Resultados do teste de variâncias dos resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo com o glóbulo n.º 3.....	37
Tabela 8: Teste de ANOVA para as quatro técnicas nas concentrações de 2, 3, 4,5 e 10% (v/p) – glóbulo n.º 3.....	37
Tabela 9: Resultados obtidos pela solução de rinsagem após impregnação dos glóbulos n.º 3.....	45
Tabela 10: Tempo de secagem das amostras a temperatura ambiente (2 a 5% v/p) e com o uso de uma fonte de calor (10% v/p) - glóbulo n.º 3.....	46
Tabela 11: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5 para a técnica A nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).	48
Tabela 12: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5 para a técnica B nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).	49

Tabela 13: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5 para a técnica C nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).	50
Tabela 14: : Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5 para a técnica A, B, C e D na concentração de impregnação de 10% (v/p).....	51
Tabela 15: Resultados do teste de variâncias dos resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo com o glóbulo n.º 5.....	52
Tabela 16: Teste de ANOVA para as quatro técnicas nas concentrações de 2, 3, 4, 5 e 10% (v/p) – glóbulo n.º 5.	52
Tabela 17: Resultados obtidos pela solução de rinsagem após impregnação dos glóbulos n.º 5.....	60
Tabela 18: Tempo de secagem das amostras a temperatura ambiente (2 a 5% v/p) e com o uso de uma fonte de calor (10% v/p) – glóbulo n.º 5.....	61
Tabela 19: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 7 para a técnica A nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).	64
Tabela 20: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 7 para a técnica B nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).....	65
Tabela 21: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 7 para a técnica C nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).	66
Tabela 22: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 7 para as técnicas A, B, C e D na concentração de impregnação de 10% (v/p).	67
Tabela 23: resultados do teste de variâncias dos resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo com o glóbulo n.º 7.....	68
Tabela 24: Teste de ANOVA para as quatro técnicas nas concentrações de 2, 3, 4,5 e 10% (v/p) – glóbulo n.º 7.....	68
Tabela 25: Resultados obtidos pela solução de rinsagem após impregnação dos glóbulos n.º 7	76
Tabela 26: tempo de secagem das amostras a temperatura ambiente (2 a 5% v/p) e com o uso de uma fonte de calor (10% v/p) – glóbulo n.º 7.....	77

Tabela 27: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 3 impregnado com solução de Minoxidil 2% (p/v) em álcool 70°GL, em todas as concentrações de impregnação testadas.....	85
Tabela 28: resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulos n.º 5 impregnado com solução de Minoxidil 2% (p/v) em álcool 70°GL em todas as concentrações de impregnação testadas.....	85
Tabela 29: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 7 impregnado com solução de Minoxidil 2% (p/v) em álcool 70°GL em todas as concentrações de impregnação testadas.....	86
Tabela 30: Análise em conjunto dos 30 questionários do estado do Rio de Janeiro.....	92
Tabela 31: Análise em conjunto dos 10 questionários do estado do Espírito Santo.....	97
Tabela 32: resumo das respostas dos questionários respondidos por estabelecimentos dos estados de SP (ABFH, 2001), RJ e ES.....	98

RESUMO

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

Este trabalho comparou as técnicas de impregnação para glóbulos segundo o Manual de Normas Técnicas para farmácias homeopáticas da Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas (MNT, ABFH 3ª edição), Farmacopéia Homeopática Brasileira (FHB 2ª edição) e variações destas técnicas. As variáveis avaliadas neste processo foram: três tamanhos diferentes de glóbulos (glóbulos n.º 3, 5 e 7); as concentrações de impregnação (2, 3, 4, 5 e 10 % v/p), três graduações alcoólicas da solução de impregnação (70, 80 e 90°GL) para a concentração de 10% (v/p), e quatro técnicas de impregnação diferentes. A impregnação de glóbulos foi validada através da uniformidade de dose por conteúdo, utilizando soluções hidroalcoólicas de minoxidil. As concentrações de 2 a 5% (v/p) foram utilizadas para as técnicas de impregnação: A-vidro, B-papel, C-copo plástico. A impregnação a 10% (v/p) foi feita com as técnicas anteriores mais a técnica D (FHB, 2ª edição). Foram avaliados o tempo de secagem e o percentual de resíduo decorrente de cada impregnação. Segundo a análise de variância as quatro técnicas foram equivalentes entre si, não existindo diferença estatisticamente significativa entre as mesmas. Porém, analisando-se a média, o desvio padrão, a variância individual de cada grupo, os gráficos de dispersão e os gráficos de análise de componentes principais (PCA), observou-se que a técnica A apresentou uma maior uniformidade. De uma maneira geral, os resultados obtidos pelo ensaio de uniformidade de dose por conteúdo não possuem uma distribuição normal. Quanto a secagem, verificou-se a necessidade do uso de uma fonte de calor, uma vez que a secagem total à temperatura ambiente requer um tempo muito longo. O resíduo de minoxidil encontrado foi inversamente proporcional ao tamanho do glóbulo: quanto maior o glóbulo menor o percentual de resíduo encontrado.

ABSTRACT

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

This work compared the impregnation of globule techniques according to MNT (ABFH, 3^a edition), FHB (2nd edition) and some variations of these techniques. The variables evaluated were: three different sizes of globules (globules number 3, 5 and 7), the impregnation concentrations were 2, 3, 4, 5 and 10% (v/p), three different alcoholic graduations solution for impregnation (70, 80 and 90 ° GL) only to the 10% concentration and four different impregnation techniques. The impregnation of globule techniques were validated by the uniformity of content of dose, using hydro-alcoholics solution of minoxidil. The 2 to 5% (v/p) concentrations were used to the impregnation techniques: A- Glass, B- Paper, C- Plastic Cup. The 10% (v/p) impregnation concentration was done with the A, B, C and D technique, the last one is described in FHB, 2nd edition. The drying up time and the residual percentage left by each impregnation techniques were evaluated. According to variance analysis all techniques were equivalents, therefore, no difference statistically significant exist between then. However, considering the average, the standard deviation, the individual variance of each group, the dispersion graphs and the principal components analysis graphs (PCA), it was observed that the "A" impregnation of globules technique presented the best uniformity of dose. In general terms, the uniformity of content of dose, did not demonstrated a normal distribution of the results obtained. It was verified the necessity of using a heat source to dry up the globules, at ambient temperature the time exposure was very long. The residual of minoxidil determined was lesser as the size of the globules increase.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Fundamentos da Homeopatia:

A criação de uma primeira teoria racional sobre a saúde e a doença deu-se nas escolas médicas da antiga Grécia. Hipócrates (468 aC – 377 aC) foi o representante mais importante do pensamento médico grego. Com ele, a atividade médica passou a ser apoiada no conhecimento experimental, desvinculada da religião, da magia e da superstição (FONTES, 2005).

Hipócrates demonstrou que a doença é um processo natural sendo seus sintomas reações do organismo à enfermidade, atribuindo ao médico o papel de ajudar as forças defensivas naturais do organismo – *vis medicatrix naturae* (força vital orgânica) (TEIXEIRA, 1998).

O MODELO VITALISTA HIPOCRÁTICO atribui à causa das doenças a uma alteração da força vital imaterial. Baseado neste modelo, após 2000 anos, surge um modelo terapêutico de estímulo à força vital curativa, denominada HOMEOPATIA (TEIXEIRA, 1998).

A homeopatia se alicerça no seguinte aforismo enunciado por Hipócrates: “a doença é produzida pelos semelhantes e pelos semelhantes o paciente retorna à saúde” (FONTES, 2005). A capacidade reativa do organismo era a *PHYSIS* – capacidade das forças vitais do indivíduo para reagir contra a doença (TEIXEIRA, 1998). O princípio da semelhança era usado dentro da terapêutica hipocrática – auxiliar e regular o trabalho da natureza. Porém, o princípio dos contrários também era utilizado por Hipócrates.

1.2 História da Homeopatia:

O estudo do princípio da similitude realizado pelo médico alemão Christian Frederich Samuel Hahnemann, teve início em 1790 ao traduzir a *Matéria Médica* do médico escocês Willian Cullen. Inconformado com as afirmações do médico escocês sobre o uso da quina no tratamento de pacientes acometidos de malária, as quais atribuíam a eficiência terapêutica da droga, quina, ao seu efeito tônico sobre o estômago do paciente acometido de malária, Hahnemann faz experiências ingerindo por vários dias certa quantidade de quina. Observou uma série de sintomas típicos da malária: esfriamento da ponta dos dedos dos pés e das mãos, fraqueza e sonolência, taquicardia, pulsação rápida, ansiedade e temor intoleráveis, pulsação na cabeça, rubor nas faces, sensação de entorpecimento, enfim, todo um quadro que trazia a aparência global da febre intermitente, em paroxismo de três a quatro horas de duração. Ao suspender o uso da droga sua saúde voltava à normalidade (PUSTIGLIONE, 2001; FONTES, 2005).

O resultado deste experimento chamou a atenção de Hahnemann para o princípio *similia similibus curantur*, ou seja, uma droga reconhecidamente eficiente no tratamento da malária era capaz de produzir sintomas semelhantes aos da malária num indivíduo sadio (FONTES, 2005).

De 1790 a 1796, Hahnemann experimentou numerosas substâncias, sempre em pessoas sadias, além de realizar extensa pesquisa na literatura médica sobre sinais e sintomas provocados por drogas tóxicas (PUSTIGLIONE, 2001). Em 1796, no *Jornal de Medicina Prática*, Hahnemann publicou seu primeiro trabalho sobre suas descobertas denominado "Ensaio sobre um novo princípio para descobrir propriedades curativas das substâncias medicinais", seguidos de alguns comentários

sobre os princípios admitidos até os nossos dias. Este trabalho é considerado como marco inicial da Homeopatia (HAHNEMANN, 1994; FONTES, 2005).

A homeopatia é contemporânea da vacina, descoberta por Edward Jenner, também em 1796. Foi realizada a inoculação num rapaz sadio, pus das pústulas de bovinos, para protegê-lo da varíola – *cow-pox*, varíola animal, que é muito semelhante ao *smallpox* – varíola humana. Os dois métodos apoiam-se na similitude, mas o objetivo em vista era diferente. Para Jenner, o alvo era imunizar preventivamente. Para Hahnemann, tratava-se de curar um mal declarado. Assim como a Homeopatia, a vacinação foi muito atacada na Europa, mesmo possuindo a sua eficácia comprovada (TÉTAU, 2001).

Por muitas décadas o medicamento homeopático só era manipulado pelos próprios médicos homeopatas. “O corporativismo” foi a forma encontrada por Hahnemann para manter o fundamento de sua nova teoria, sofrendo perseguições desde o início de sua descoberta. Porém, a farmacotécnica básica aprendida por Hahnemann foi ensinada pelo pai de sua primeira esposa, que era farmacêutico (PUSTIGLIONE, 2001; TÉTAU, 2001).

1.3 Evolução da Homeopatia no Brasil:

No Brasil, a Homeopatia foi introduzida pelo médico francês, Dr. Benoit Jules Mure em 1840. Em 1841, fundou a Escola Homeopática do Rio de Janeiro desde então o país começa a formar profissionais ligados a esta área das ciências da saúde (FARIA, 1994; CORRÊA *et al*, 1997; FONTES, 2005).

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

A seguir fatos importantes quanto a implantação da homeopatia no Brasil:

1738: D. João libera o comércio de medicamentos;

1742: primeira legislação médico-farmacêutica;

1839: primeira escola de Farmácia do Brasil – Ouro Preto –MG

1840: ensino e propagação da Homeopatia (RJ) – Benoit Jules Mure (FONTES, 2005).

1843: fundação do Instituto Homeopático do Brasil – RJ;

1845: fundação de uma escola homeopática – cursos de três anos, com diplomas reconhecidos a partir de 1847;

1848: Benoit Mure deixa o Brasil desiludido e acusado de envenenar uma menina;

1851: separação da atividade médica da farmacêutica – surge o farmacêutico homeopata (FONTES, 2005).

1859: fundação do Instituto Hahnemanniano do Brasil (IHB) – RJ

1859-1900: expansão da Homeopatia no Brasil;

1900-1930: criação de clínicas e ambulatórios das forças armadas (Marinha e Exército);

1952: passa a ser obrigatório o ensino de “Noções de farmacotécnica homeopática” nas escolas de farmácia. Lei Federal n.º 1.552 08/07/1952. Cai em desuso após 1960.

1976: aprovada a primeira edição da Farmacopéia Homeopática Brasileira;

1977: Publicada a 1ª edição da Farmacopéia Homeopática Brasileira;

1980: Homeopatia é reconhecida como especialidade médica pelo CFM (FONTES, 2005);

1992: publicação da primeira edição do Manual de Normas Técnicas para farmácia homeopática (MNT), editada pela ABFH;

1992: o CFF regulamenta o funcionamento das farmácias homeopáticas;

1995: publicada a Segunda edição do Manual de Normas Técnicas para Farmácia Homeopática (MNT, ABFH);

1997: publicada a Segunda edição da Farmacopéia Homeopática Brasileira – 1ª parte (FONTES, 2005);

2000: Resolução RDC n.º33, de 19/04/2000. Aprova o Regulamento técnico sobre Boas Práticas de Manipulação de Medicamentos em farmácias e seus anexos (BRASIL, 2000);

2003: publicação da terceira edição do MNT, editada pela ABFH;

2003: publicação da 2ª parte da FHB, 2ª edição, contendo algumas monografias.

1.4 Formas farmacêuticas homeopáticas:

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

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

As formas farmacêuticas de uso interno, preconizadas pela FHB 2ª edição estão divididas em dois grupos:

- Formas Farmacêuticas líquidas: preparação líquida administrada, sob a forma de gotas, dose única líquida e formulações líquidas;
- Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos, glóbulos, pós, tabletes, dose única sólida e formulações sólidas (FHB, 1997; FONTES, 2005)

A forma farmacêutica avaliada neste trabalho, quanto a uniformidade de impregnação, foi a forma sólida de uso interno *glóbulo*. Existem divergências nos textos referentes a forma de impregnação existentes na FHB 2ª edição e no MNT 3ª edição.

1.5 Impregnação de glóbulos nos vários compêndios oficiais:

Nos compêndios oficiais de homeopatia, existentes em diversos países, há divergências quanto à forma de impregnação de glóbulos. No Brasil, existem diferenças entre a FHB e o MNT. Esta dificuldade de se ter uma padronização na

forma de impregnação tem início na obra deixada por Hahnemann – o Organon, onde ele não relata a técnica com detalhes.

Hahnemann descreve no parágrafo 270 do Organon 6ª edição a técnica de impregnação dos microglóbulos utilizados no preparo da cinquenta milésimal (LM). Estes são muito menores e são utilizados no processo de dinamização, e não para a impregnação final de glóbulos para o aviamento.

"[...] é preciso procurar um pequeno recipiente cilíndrico da forma de um dedal de vidro, porcelana, prata ou melhor platina; o fundo deve estar furado com uma pequena abertura. Colocam-se nesse recipiente os glóbulos que se querem medicamentar e vertem-se para embeber, o medicamento dinamizado na forma de solução alcoólica. Deixam-se embeber os glóbulos completamente até que o líquido se escorra pelo fundo furado do vaso. Empalham-se os glóbulos sobre um papel de filtro para que possam secar-se rapidamente. Os glóbulos conservam-se suas virtudes medicamentosas durante muitos anos, desde que estejam convenientemente acondicionados, protegidos da luz e do calor." (HAHNEMANN, 1984)

A Farmacopéia Alemã menciona sobre a impregnação de glóbulos em que a diluição do medicamento homeopático é colocado sobre glóbulos na proporção de 1 parte de medicamento para 100 partes de glóbulos. A concentração alcoólica do insumo ativo deve ser de no mínimo 60% (v/v) (GHP, 1978).

A Farmacopéia Americana recomenda o uso de não menos do que 1% (v/p) de insumo ativo em álcool com concentração alcoólica igual ou superior a 70% (v/v) (HPUS, 1999).

A Farmacopéia Mexicana estabelece que o preparo de glóbulos com concentração de ativo prescrita deva acontecer da seguinte forma (SANDOVAL, 1943):

"Em um frasco colocam-se glóbulos inertes até que ocupem $\frac{3}{4}$ de sua capacidade; verte-se sobre eles a potência líquida em excesso e se sacode o frasco para que todos os glóbulos se umedeçam, deixando por uma hora em repouso. Depois inverte-se o frasco, com tampa frouxa, para que escorra o líquido sobrenadante.

Antes de usar, deixa-se o frasco destampado por algumas horas, protegido da poeira"

A Farmacopéia dos Estados Unidos do México não descreve a técnica. Menciona apenas que a impregnação deve fixar a dinamização no suporte (FARMACOPOEA, 1998).

A Farmacopéia da Índia institui que seja colocado sobre os glóbulos, medicamento suficiente para saturá-los (HPI, 1984).

A Farmacopéia Francesa fixa a quantidade de insumo ativo em 1% (v/p) (SYNDICAT, 1979).

A Farmacopéia da Escócia indica que sobre 10 g de glóbulos são colocados 0,2 ml (2 gotas) da dinamização. Como resultado os glóbulos deverão conter entre 1 a 2% da substância de base (KAYNE, 1997).

No Brasil a FHB (2ª edição, 1ª parte) descreve como técnica oficial a tríplice impregnação a 10% (v/p), ou seja, a quantidade de ativo a ser impregnada é dividida em três porções. A cada 1/3 do volume de ativo impregnado, os glóbulos são secos em temperatura inferior a 50°C (FHB, 1997).

1.6 Validação de processo:

A validação de processos é definida como: "o estabelecimento de evidências documentadas que provam que um processo específico irá produzir consistentemente um produto com alto grau de segurança e que obedeça a suas especificações pré-determinadas e características de qualidade" (FDA, 2005). A validação de processo tem por finalidade garantir a securidade do processo de fabricação; atender ao objetivo proposto e tornar reproduzível o processo. Para se

considerar um processo validado é indispensável que os métodos de análise estejam validados também.

Existem alguns trabalhos que realizam a validação de técnicas de impregnação de glóbulos homeopáticos. No trabalho de Rocha e colaboradores teve como objetivo a determinação de uma metodologia para a impregnação de glóbulos nº 5 utilizando uma solução de violeta genciana (1 mg/ml) em álcool 70°GL. Foi avaliada a homogeneidade obtida para a impregnação de glóbulos através da técnica analítica de espectroscopia de absorção de luz ultravioleta (ROCHA *et al*, 2000).

Gutierrez sugeriu uma técnica de validação para a impregnação de glóbulos através do uso de uma solução de corante de azul de metileno a 20% (p/v) na graduação alcoólica de 70% (v/v). Esta solução foi utilizada para impregnar glóbulos nº3 através da simples impregnação nas concentrações de 2, 3, 4 e 5% (v/p) e tríplice impregnação na concentração de 10% (v/p). A visualização dos resultados foi feita com o auxílio de lupa (GUTIERREZ, 2001).

Fontes e colaboradores realizaram um trabalho para estabelecer um critério para a escolha da solução corante a ser utilizada na validação da técnica de impregnação de glóbulos homeopáticos tendo como parâmetro a diferença de peso entre amostras antes e após impregnação e secagem. As soluções corantes avaliadas foram de azul de metileno 0,1% (p/v) em etanol 70% (p/p) e de safranina 0,4% (p/v) em etanol a 70% (p/p) (FONTES *et al*, 2002).

Pozetti e colaboradores compararam técnicas de impregnação de glóbulos homeopáticos nº 7, utilizando-se solução do corante azul de metileno 0,1% (p/v) em etanol a 70% (v/v). A avaliação da homogeneidade de impregnação foi feita através

da leitura de soluções em espectrofotômetro de absorção de luz ultravioleta e avaliação em microscópio estereoscópico (POZETTI *et al*, 2002).

Araújo e colaboradores realizaram a validação de técnicas de impregnação de glóbulos homeopáticos nº 3 e 7 através de solução corante. As soluções corantes testadas foram o azul de metileno 0,2% (p/v), safranina 0,2% (p/v) e violeta genciana 0,3% (p/v). Determinou-se a densidade de cada solução e utilizou-se aquela que possuía uma densidade mais próxima a das diluições homeopáticas. A homogeneidade foi avaliada de forma visual e com o auxílio de espectrofotômetro de absorção de luz ultravioleta (ARAÚJO *et al*, 2004).

No Brasil, contamos com uma literatura de referência reconhecida pelo Ministério da Saúde para o preparo de medicamentos homeopáticos: a Farmacopéia Homeopática Brasileira (FHB, 2ª edição). O Manual de Normas Técnicas para farmácia homeopática (MNT, 3ª edição) é uma publicação da ABFH e que aproxima-se mais da realidade da farmacotécnica homeopática desenvolvida nos estabelecimentos que realizam a manipulação e dispensação dos medicamentos homeopáticos. Ambos trazem orientações diferentes para o capítulo que trata da impregnação de glóbulos (FHB, 1997; ASSOCIAÇÃO, 2003).

No MNT sugere-se a validação da técnica de impregnação devido ao grande número de variáveis que envolvem esta prática farmacotécnica, bem como as variações de metodologias devido a falta de um documento de padronização da técnica de impregnação de glóbulos no Brasil (ASSOCIAÇÃO, 2003).

Neste trabalho, realizamos uma avaliação das técnicas de impregnação preconizadas pela FHB 2ª edição, MNT 3ª edição e técnicas realizadas em farmácias com manipulação homeopática, através da impregnação dos glóbulos com uma

solução de minoxidil e posteriormente a quantificação por espectrofotometria, tendo sido avaliado o máximo de variáveis possíveis.

1.7 Uniformidade de dose por conteúdo:

O ensaio de uniformidade de dose por conteúdo é aplicável em formas farmacêuticas onde exista uma quantidade de fármaco inferior a 50 mg, ou quando possuir mais de um componente ativo, compreendendo menos de 50% do peso do comprimido (FB, 1996; BP, 2004).

A análise da uniformidade de dose tem a finalidade de assegurar que cada unidade produzida terá a quantidade de fármaco especificada, a fim de que esta possa provocar o efeito desejado no indivíduo.

Este ensaio demonstra a existência ou não de uniformidade na forma de preparo do medicamento.

Neste trabalho, desenvolveu-se uma nova forma de validar a técnica de impregnação de glóbulos, focando as diversas variáveis existentes e fazendo com que as impregnações se assemelhassem ao cotidiano das farmácias homeopáticas. O uso da solução de minoxidil ao invés de um corante possibilitou uma impregnação mais próxima da realidade das farmácias homeopáticas.

2 JUSTIFICATIVA

É de conhecimento geral que os medicamentos homeopáticos não possuem quantidade de substância ativa em suas doses suficiente para ser detectado pela mais avançada técnica de identificação e quantificação. Desta maneira, como validar técnicas de impregnação sem ter uma substância a ser quantificada? Este trabalho utilizou uma solução hidroalcoólica de minoxidil, que é incolor e solúvel, no mesmo solvente das diluições homeopáticas. Os glóbulos foram impregnados com esta solução, conforme a técnica oficial e demais técnicas, foi realizado um ensaio de uniformidade de dose por conteúdo dos suportes sólidos já que o minoxidil é capaz de ser quantificado por espectrofotometria.

A técnica de impregnação possui variáveis como: tamanho dos glóbulos (n.º 3 – 30 mg; n.º 5 – 50 mg; e n.º 7 – 70 mg de sacarose), volume de insumo ativo a ser utilizado para a impregnação, as diferentes graduações hidroalcoólicas da solução impregnante e as diferentes técnicas (simples ou tríplex impregnação, em frasco de vidro, papel impermeável ou copo descartável). É necessário testar todas as variáveis para chegarmos a um consenso de qual técnica fornecerá um medicamento homeopático com impregnação mais uniforme.

3 OBJETIVO GERAL

Avaliar as variações metodológicas (tamanho do glóbulo, concentração de impregnação, técnica e graduação alcóolica da solução impregnante) existentes entre as técnicas de impregnação de glóbulos utilizadas por diferentes estabelecimentos homeopáticos, comparando as técnicas descritas no MNT 3ª edição com a técnica da FHB 2ª edição.

3.1 Objetivos específicos:

- Garantir a produção de medicamentos homeopáticos uniformes, levando-se em consideração os diferentes tamanhos de glóbulos utilizados;
- Padronização da concentração de impregnação;
- Validar um método de impregnação de glóbulos com resultados avaliados estatisticamente.
- Traçar um perfil das farmácias homeopáticas quanto a forma de impregnação de glóbulos, frente ao Manual de Normas Técnicas para farmácias homeopáticas (3ª edição) e a Farmacopéia Homeopática Brasileira (2ª edição).
- Determinar uma especificação para o peso médio de glóbulos inertes.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Insumos:

- Água destilada;
- Álcool etílico;
- Fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4) - tampão fosfato (pH 7,2);
- Minoxidil base (Spectrum; lote nº 20040207);
- Glóbulo inerte nº 3 (lote nº: 62/C – Globulus Inertis Homeopáticos Ltda.);
- Glóbulo inerte nº 5 (lote nº: G5210704 - Laboratório Schraibmann Ltda.);
- Glóbulo inerte nº 7 (lote nº:G7270704 - Laboratório Schraibmann Ltda.).

4.2 Utensílios:

- Balão volumétrico;
- Espátula;
- Papel Glacini (impermeável);
- Copo descartável (50 ml);
- Frasco de vidro âmbar com tampa (30 ml);
- Provetas;
- Cubeta de quartzo;
- Pipetas automáticas 200 e 1000 μL , Eppendorf Research;

4.3 Equipamentos:

- Ultra-som;
- Estufa;

- Termohigromêtro máximo/mínimo;
- Espectrofotômetro UV-2401 PC Shimadzu;
- Cronômetro Cronobio SW2018 Stopwatch;
- Alcoômetro de Gay Lussac;
- Balança analítica;
- Placa magnética: marca Corning Stirrer;

4.4 Recursos de informática:

- Programa Windows Excel[®];
- Programa estatístico para gráficos de PCA: The Unscrambler[®].

4.5 Metodologias:

As variáveis presentes neste trabalho são: tamanho do glóbulo (nº 3, 5 e 7), quatro diferentes técnicas de impregnação (A, B, C e D), cinco diferentes concentrações de impregnação (2, 3, 4, 5 e 10% v/p) e três diferentes graduações alcoólicas para a solução impregnante (70º, 80º e 90ºGL), estes últimos testados apenas para a técnica oficial da FHB 2ª edição, pois a intenção era de verificar se existia uma diferença significativa quanto a graduação alcóolica na impregnação de glóbulos.

Avaliou-se o peso médio dos glóbulos nº 3, 5 e 7 adquiridos, seguindo a técnica preconizada pela Farmacopéia Brasileira (FB) 4ª edição para drágeas e

comprimidos revestidos (FB, 1988), por serem formas farmacêuticas com maior irregularidade de peso, devido a técnica de obtenção.

O minoxidil foi selecionado como fármaco modelo por ser solúvel em álcool a 70°GL, formar uma solução incolor (simulando um medicamento homeopático) e por absorver a radiação ultravioleta linearmente, sendo assim analisado por espectrofotometria (USP, 2004).

Os glóbulos foram impregnados com solução hidroalcóolica de minoxidil, a qual possuía a concentração do fármaco a 2% (p/v), nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p), conforme o MNT 3ª edição (ABFH, 2003), e a 10% (v/p) segundo a FHB 2ª edição (FHB, 1997), utilizando os métodos abaixo, segundo levantamento realizado junto as farmácias homeopáticas:

- **Técnica A:** vidro âmbar com simples impregnação e secagem à temperatura ambiente.
- **Técnica B:** papel impermeável com tríplice impregnação, sem secagens intermediárias e à temperatura ambiente.
- **Técnica C:** copinho de polietileno com tríplice impregnação, sem secagens intermediárias e à temperatura ambiente.
- **Técnica D:** preconizada pela FHB 2ª edição consiste de tríplice impregnação a 10% (v/p), com secagens intermediárias a uma temperatura inferior à 50°C.

A impregnação foi realizada repetindo-se três vezes para cada concentração de impregnação, ou seja, em triplicata (por exemplo, a técnica A na concentração de impregnação de 2% (v/p), obteve-se três amostras – a, b e c)

O vidro âmbar foi utilizado, mediante uma análise prévia realizada no laboratório, apesar de não haver especificação na Farmacopéia, para realizar a impregnação e testaram-se as graduações alcoólicas 70, 80 e 90°GL. A concentração de 10% (v/p) também foi empregada para as técnicas anteriores, para que pudessem ser comparadas à da FHB (FHB, 1997).

Posteriormente, os glóbulos foram analisados quanto à uniformidade de dose por conteúdo, conforme descrito na FB, 4ª edição, para comprimidos e cápsulas utilizando-se a metodologia analítica descrita pela USP 27 (FB, 1996; USP, 2004).

O tempo de secagem também foi avaliado, em condições ambientes para as concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) e com uma fonte de calor para as concentrações de 10% (v/p), sendo realizado através da pesagem em balança analítica das amostras, até peso constante. O percentual de resíduo deixado nos materiais para a impregnação, foi determinado através da quantificação do resíduo de minoxidil contido na solução de rinsagem dos recipientes utilizados. As análises foram feitas em triplicata, determinando-se a média e o desvio padrão (DP). Foi realizada a análise estatística, de todos os resultados obtidos.

Os glóbulos impregnados utilizando a concentração de 10% (v/p), em todas as técnicas, foram secos em estufa à temperatura inferior a 45°C, sendo pesados em balança analítica até peso constante. Desta maneira, avaliou-se a necessidade de uma fonte de calor para acelerar a secagem dos mesmos.

As técnicas A, B, C e D foram reproduzidas de acordo com a técnica descrita por estabelecimentos com manipulação de medicamentos homeopáticos, ou pelo MNT ou pela FHB 2ª edição. Estas técnicas estão descritas detalhadamente, a seguir.

4.5.1 Técnica A:

- Pesar uma quantidade de glóbulos a ser dispensada, em um frasco previamente lavado e inativado, e com capacidade de no mínimo 1/3 maior que o volume ocupado pelos glóbulos;
- Transferir os glóbulos para um frasco de vidro âmbar com capacidade para que os mesmos não ocupem mais do que dois terços do volume total do frasco;
- Gotejar a solução pelas paredes do frasco com o auxílio de uma pipeta automática. O frasco deve estar inclinado, ângulo de aproximadamente 45°, para que as gotas encontrem a parede do frasco e não caiam diretamente sobre os glóbulos. À medida que se faz o gotejamento, o frasco deve ser girado para uma melhor distribuição da solução.
- Fecha-se o frasco e segurando o mesmo pelo bocal, fazem-se movimentos circulares por cerca de 30 segundos e deixa-se tampado por 1 minuto;
- Após a homogeneização, transferem-se os glóbulos impregnados para um vidro de relógio para a secagem à temperatura ambiente;
- Secos os glóbulos, estes são transferidos para o frasco de vidro e rotulado.

4.5.2 Técnica B:

- Pesar uma quantidade de glóbulo a ser dispensada em um copo de polietileno descartável;
- Transferir para o papel impermeável (Glacini); o papel foi moldado com o auxílio de um molde de madeira (5,0 x 8,5 x 1,5 cm) para facilitar o processo de homogeneização;

- Acrescentar a solução medicamentosa com o auxílio de uma pipeta automática sobre os glóbulos; o volume total é dividido em três partes;
- Após a impregnação de cada um terço da solução a ser impregnada, realiza-se movimentos laterais e batidas leves do suporte de madeira contra os dedos, durante 1 minuto;
- Deixa-se secar a temperatura ambiente no próprio papel até peso constante;
- Secos os glóbulos, estes são transferidos para um frasco de vidro e rotulados.

4.5.3 Técnica C:

Segundo o Manual de Normas Técnicas para farmácias homeopáticas (ABFH, 2003):

"O método consiste em impregnar os glóbulos inertes com o insumo ativo na potência prescrita em quantidade suficiente para impregnar homogeneamente todos os glóbulos. A proporção entre insumo ativo e insumo inerte deverá estar na faixa de 2 a 5% (v/p). A quantidade de insumo ativo será definida de acordo com a capacidade de absorção dos glóbulos e determinada pelo controle de qualidade [...] A quantidade de insumo ativo empregado não deverá solubilizar, deformar ou grudar os glóbulos [...] Quando houver necessidade de secagem em estufa: secar em temperatura inferior a 40°C; secar os medicamentos individualmente [...]"

O MNT descreve a *simples impregnação*, que consiste na impregnação dos glóbulos em uma única etapa, e *tríplice impregnação*, semelhante à descrita na FHB 2ª edição (FHB, 1987).

São sugeridas duas técnicas de impregnação:

a) Técnica 1:

- Pesar a quantidade de glóbulos a ser dispensada em um frasco previamente lavado e inativado, e com capacidade de no mínimo 1/3 maior que o volume ocupado pelos glóbulos;

- Colocar o insumo ativo pelas paredes internas do frasco;
- Tampar;
- Segurando o frasco na sua parte superior entre o dedo indicador e o polegar, assim como em sua parte inferior, é feito um movimento contínuo de rotação e agitação lateral, simultaneamente;
- Verter os glóbulos impregnados sobre papel impermeável ou placa de vidro;
- Secos os glóbulos, estes são transferidos para o frasco de dispensação e rotulados.

b) Técnica 2:

- Pesar a quantidade de glóbulos a ser dispensada em um copo de polietileno virgem de 50 ml;
- Pelas paredes do copo colocar a quantidade de insumo ativo a ser utilizado e agitar o conteúdo com movimentos circulares rápidos;
- Transferir os glóbulos impregnados para um vidro de relógio e aguardar a secagem total;
- Os glóbulos secos são transferidos para um frasco de vidro e rotulados.

A técnica reproduzida do MNT neste trabalho foi a Técnica 2.

4.5.4 Técnica D:

Segundo a FHB 2ª edição (FHB, 1997), a técnica de impregnação de glóbulos consiste em:

“a) Impregnação:

- 1- Preparar o insumo ativo líquido, na dinamização desejada, em solução hidroalcoólica com graduação igual ou superior a 70 % (p/p);*
- 2- Impregnar, pelo método da tríplice impregnação com o insumo ativo, os glóbulos inertes, na proporção de 10% (v/p);*

b) Método da Tríplice Impregnação:

- 1- Dividir em três partes iguais a quantidade de insumo ativo;*
- 2- Impregnar os glóbulos inertes com uma parte deste insumo ativo, homogeneizar com agitação e secar;*
- 3- Adicionar a segunda parte do insumo ativo, homogeneizar com agitação e secar;*
- 4- Adicionar a última parte do insumo ativo, homogeneizar com agitação e secar.*

c) Secagem:

A secagem será executada separadamente, medicamento a medicamento, em temperatura inferior a 50°C.”

Observa-se que a FHB 2ª edição, não estabelece onde será realizada a impregnação, desta maneira, estabeleceu-se para este trabalho que será realizada em frasco de vidro âmbar de 30 ml, mediante pré-avaliação experimental realizada em laboratório.

As técnicas de impregnação reproduzidas neste trabalho utilizaram pipetas automáticas para a medição do volume a ser impregnado para cada amostra, obtendo desta maneira, o volume exato com uma concentração conhecida de minoxidil. Para o ensaio de uniformidade de dose por conteúdo é de fundamental importância uma medição precisa do fármaco, a ser impregnado, o qual é dosado posteriormente.

A secagem dos glóbulos impregnados, com exceção da técnica que utiliza papel (técnica B), tanto a temperatura ambiente como em estufa, utilizou-se vidro de relógio, possibilitando a quantificação de minoxidil que poderia ter sido perdida no momento de secagem.

4.5.5 Construção da curva padrão para o minoxidil:

A curva padrão foi construída para cinco concentrações de minoxidil padrão secundário em solução de tampão fosfato pH 7,2 (1, 5, 10, 30 e 50 µg/ml). Cada ponto feito em triplicata. A leitura foi realizada no comprimento de onda de 285 nm.

A substância de referência utilizada para a construção da curva padrão foi secundário. A partir do minoxidil base, verificou-se o teor utilizando-se como método analítico a titulação potenciométrica automática em meio não aquoso (ácido acético glacial). O percentual encontrado foi de 99,14 % de pureza.

Tabela 1: Características das curvas de calibração do método espectrofotométrico (Ensaio de linearidade). $y = a + bx$, onde x é a concentração em $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$, y é a absorbância para ordem zero; a é o intercepto e b é a inclinação.

Equação da regressão linear de ordem zero	$y = 0,0577x - 0.00696$
Coefficiente de correlação (r)	0,9999
Coefficiente de correlação múltiplo (r²)	0,9999
Faixa de linearidade (µg/mL)	1 – 50

4.5.6 Preparo das diluições para análise espectrofotométrica:

O ensaio analítico escolhido para a quantificação de minoxidil nos glóbulos impregnados foi a técnica espectrofotométrica utilizando tampão fosfato (pH 7,2) para diluição dos glóbulos e conseqüentemente do fármaco neles impregnados (USP 27, 2004).

O tampão fosfato pH 7,2 foi preparado segundo técnica da USP 27. Foi diluído 27,22 g de fosfato de potássio monobásico (KH_2PO_4) e diluído em quantidade de água destilada suficiente para 1000 ml. Desta solução colocou-se 50 ml em um balão volumétrico de 200,0 ml e acrescentou-se 34,7 ml de solução de hidróxido de sódio 0,2 M (USP, 2004).

Padronizou-se a quantidade de glóbulo a ser analisada pelo teste de uniformidade de dose por conteúdo como sendo dois, sendo assim, para cada balão de 25,0 ml foram colocados dois glóbulos (em dois glóbulos impregnados existia uma quantidade de minoxidil capaz de ser quantificada pelo ensaio analítico utilizado e usualmente, é a dose recomendada pelos médicos homeopatas). Acrescentou-se cerca de 20 ml de tampão fosfato e colocou em banho de ultra-som para a completa diluição dos glóbulos e do minoxidil. Aferiu-se, com solução tampão fosfato pH 7,2, o volume do balão com o auxílio de uma pipeta de Pasteur descartável. Foi feita a leitura das soluções no comprimento de onda de 285 nm e realizou-se o cálculo da massa de ativo utilizando-se a curva padrão: $y = 0,0577x - 0.00696$.

4.5.7 Critérios a serem analisados:

a) Quantitativos:

- Uniformidade de dose por conteúdo;
- Resíduo no material utilizado para impregnação;

Considerações para aprovação da uniformidade de dose por conteúdo segundo a Farmacopéia Brasileira 4ª edição (FB, 1996):

"No máximo uma (01) unidade excede os limites de 85-115% em relação ao valor declarado e nenhuma excede os limites de 75-125%. O desvio padrão relativo é menor que 6%. Caso duas (02) ou três (03) unidades excedam os limites de 85-115% e/ou o valor do desvio padrão relativo (DPR) seja maior que 6%, analisar mais 20 unidades. A uniformidade considerando as 30 unidades analisadas é assegurada por: no máximo 3 unidades excedentes aos limites de 85-115% e nenhuma excede 75-125%. O DPR tem que ser menor do que 7,8 %."

Não existe uma especificação na literatura para o resíduo de ativo remanescente nos recipientes de impregnação. O resíduo foi determinado pela

leitura de absorvância da solução de rinsagem de cada vidro âmbar, papel e copo de polietileno utilizado para realizar a impregnação dos glóbulos, numa diluição em balão volumétrico de 25,0 ml.

b) Qualitativos:

- Peso médio dos glóbulos inertes;
- Tempo de preparo;
- Aparência do medicamento (deformações e/ou formação de grumos);

4.5.8 Cálculo para o teste de uniformidade de dose por conteúdo:

O cálculo realizado para a obtenção dos resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo contou com o auxílio de planilhas feitas no programa Excel[®]. Ao realizar o teste de uniformidade de dose por conteúdo, algumas etapas foram seguidas:

- Aplicar o valor da absorvância adquirido em 285 nm na equação da reta obtida pela curva padrão;
- Calcular a massa real de minoxidil que foi determinada na massa de glóbulo solubilizada no balão de 25,0 ml;
- A massa real de minoxidil por cada dois glóbulos está para a massa de minoxidil corrigida pelo teor da substância usada, menos o resíduo determinado, assim como o peso total de glóbulos corresponde ao peso real de glóbulos;
- O peso dos dois glóbulos está para 100% assim como a massa real calculada corresponde a x.

Os valores expressos nas tabelas para os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo encontram-se em valores percentuais de minoxidil por cada dois glóbulos avaliados, em cada determinação.

$$\% \text{ dose para cada determinação} = \frac{\text{Ca} \times \text{Vd} \times \text{PTG} \times 100}{(\text{mMx} - \text{R}) \times \text{PTG}}$$

Ca = concentração de minoxidil determinada pela equação da reta

Vd = volume de diluição

PTG = peso total de glóbulos

R = resíduo

mMx = massa de minoxidil corrigida

4.5.9 Eliminação de valores aberrantes para o teste de uniformidade de dose por conteúdo – Teste de Grubbs:

Segundo Leite, “eliminar valores visualmente é algo simples, porém justificar a rejeição é mais difícil. Os sistemas de rejeição são utilizados para centrar os valores ao redor da média”. Para este trabalho, aplicamos o teste de Grubbs com nível de 95% de confiança (LEITE, 2002).

O teste de Grubbs rejeita valores em relação à estimativa do desvio padrão. Este teste observa valores dispersos anômalos maiores ou menores que aparecem num grupo de medidas (LEITE, 2002). Pode-se eliminar um ou dois valores aberrantes, de acordo com as equações a seguir.

- **Teste de Grubbs para a eliminação de um valor aberrante:** antes da aplicação da equação, colocar os resultados em ordem crescente. Aplicar a equação 1:

$$G = (x_i - \bar{x}) / DP$$

(Equação 1)

Onde x_i é o valor aberrante suspeito (tanto para o maior quanto para o menor resultado), \bar{x} é o valor médio e DP é o desvio padrão. O valor absoluto de G é comparado com os valores críticos tanto para o maior quanto para o menor valor conforme o **Quadro 1**. O valor é considerado aberrante quando o G encontrado é maior do que o G crítico (MASSART *et al*, 1997).

Quadro1: valores críticos para os dois tipos de teste de Grubbs. O intervalo de confiança utilizado foi $\alpha = 0,05$ (95%).

n	Um valor aberrante (maior ou menor)		Dois valores aberrantes (maior ou menor)	
	0,05	0,01	0,05	0,01
3	1,155	1,155	-	-
4	1,481	1,496	0,0002	0,0000
5	1,715	1,764	0,0090	0,0018
30	2,908	3,236	0,5672	0,4985

* Quadro retirado Massart e colaboradores (MASSART *et al*, 1997).

- **Teste de Grubbs para dois valores aberrantes:** antes da aplicação do teste, foram colocados os resultados em ordem crescente.

$$G = SS_{n-1,n} / SS_0 \text{ ou } G = SS_{1,2} / SS_0 \quad (\text{Equação 2})$$

SS_0 é o somatório do quadrado da diferença entre um valor e a média [$= \sum (x_i - \bar{x})^2$] e $SS_{n-1,n}$ é o somatório do quadrado dos desvios obtidos após a remoção dos dois valores maiores ou menores. Os valores críticos para o teste de Grubbs para dois valores aberrantes encontram-se na **Quadro 1**. Para os dois valores serem considerados aberrantes, o G encontrado deve ser inferior ao valor de G crítico.

Outras ferramentas estatísticas foram utilizadas com os resultados obtidos no ensaio de uniformidade de dose por conteúdo: média e desvio padrão; gráficos de

dispersão; cálculo da variância individual para cada grupo; histogramas e análise de componentes principais (PCA).

4.5.10 Análise de componentes principais (PCA):

Uma das razões para o uso da análise de componentes principais (*principal component analysis*, PCA) se deve a grande quantidade de dados processados por modernos computadores e técnicas de medição. Técnicas como a cromatografia capilar a gás, por exemplo, conseguem detectar concentrações de diferentes substâncias de uma mesma amostra, em um curto espaço de tempo, gerando centenas de resultados (MASSART *et al*, 1997).

Neste trabalho não se utilizou métodos analíticos tão sofisticados, mas gerou-se um grande número de resultados devido as várias variáveis testadas para a impregnação de glóbulos. O teste de uniformidade de dose por conteúdo proporciona um grande número de resultados, além do que, todas as amostras foram feitas em triplicata.

Uma maneira óbvia de se organizar os dados de um teste seria a construção de uma tabela, onde n objetos constituem as linhas e m variáveis constitui as colunas. Entretanto se, um grande número de resultados é encontrado, como no teste de uniformidade de dose por conteúdo (540 resultados para cada tamanho de glóbulo), a construção de uma tabela seria inviável. O PCA promove a melhor visualização deste grande número de resultados (MASSART *et al*, 1997).

O objetivo da aplicação desta técnica neste conjunto de dados foi o de verificar se existia um padrão de comportamento diferente entre as amostras estudadas. O que se espera desta aplicação é que todas as técnicas gerassem os

mesmos valores de uniformidade de dose por conteúdo, o que se verificaria num gráfico, no qual, todas as amostras estivessem formando um só grupo.

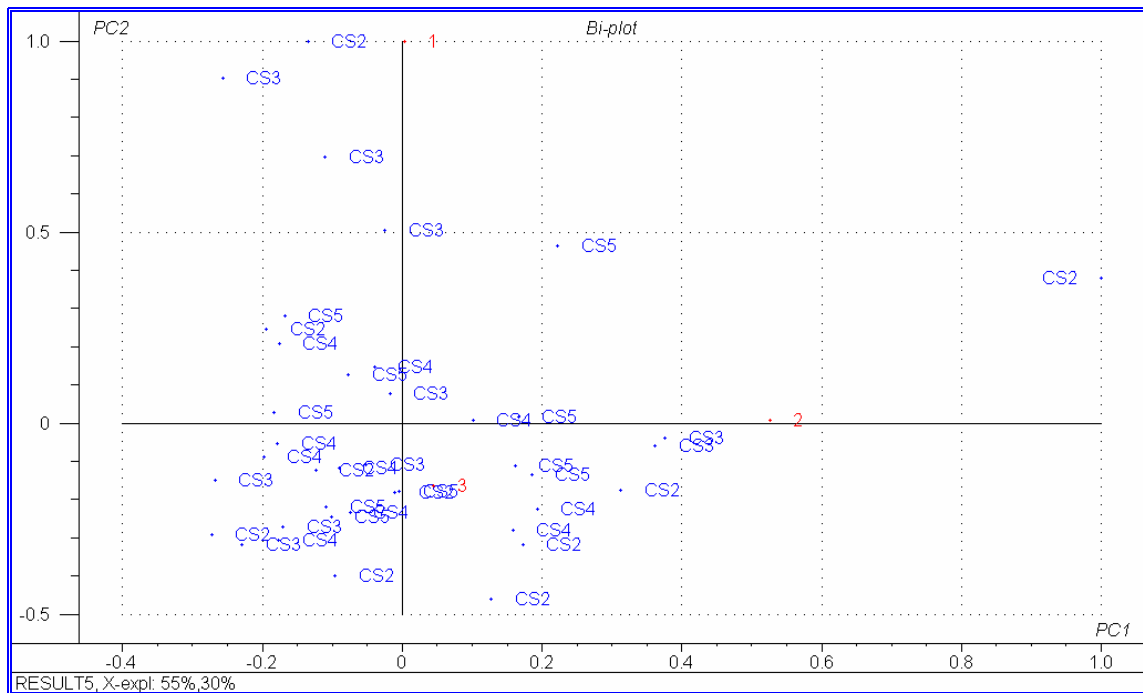


Figura 1: Exemplo de um gráfico de PCA. Encontram-se as amostras da técnica A, para o glóbulo nº 7. CS2 = técnica A na concentração de impregnação 2% (v/p); CS3 = técnica A na concentração de impregnação 3% (v/p); CS4 = técnica A na concentração de impregnação 4% (v/p); CS5 = técnica A na concentração de impregnação 5% (v/p).

4.5.11 Análise de variância:

A análise de variância compara todas as médias em um único teste e visa a identificar a existência de ao menos uma diferença entre grupos, se alguma existir. ANOVA (do inglês, "Analysis of Variance") é uma poderosa técnica estatística desenvolvida por R. A. Fisher. Ela consiste em um procedimento que decompõe, em vários componentes identificáveis, a variação total entre os valores obtidos no experimento. Cada componente atribui a variação a uma causa ou fonte de variação diferente; o número de causas de variação ou "fatores" depende do delineamento da

investigação. Existem vários modelos de ANOVA, o utilizado foi o ANOVA a um critério de classificação (CALLEGARI-JACQUES, 2004).

O F calculado maior do que 1 (um) indica que a variância *dentro* de cada grupo não é maior do que a variância *entre* os grupos. Mas, para concluir-se que existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados, é necessário que o F calculado seja maior do que o F crítico.

Foi realizado o cálculo da variância para cada grupo através de planilhas do programa Excel[®]. A variância é o somatório dos desvios de cada valor em relação à média. Quanto maior a variância de uma série, maior a dispersão dos valores que a compõem (CALLEGARI-JACQUES, 2004).

4.5.12 Histogramas:

Os histogramas são uma forma de avaliar se os resultados em questão possuem uma distribuição normal, ou seja, aproximadamente 68% (2/3) dos valores de X situam-se entre os pontos $(\mu - \sigma)$ e $(\mu + \sigma)$ (CALLEGARI-JACQUES, 2004).

Para que os resultados da ANOVA sejam válidos, é necessário que as variâncias sejam semelhantes nas diferentes amostras e, além disso, x deve ter uma distribuição normal (CALLEGARI-JACQUES, 2004).

Entretanto, a ANOVA é um procedimento estatístico robusto e fornece resultados confiáveis mesmo com considerável heterocedasticidade, desde que os tamanhos amostrais sejam iguais ou aproximadamente iguais. Também é razoavelmente robusto ainda que a variável em estudo tenha uma distribuição bastante desviada da normal (CALLEGARI-JACQUES, 2004).

Os histogramas foram gerados pelo programa Excel[®]. Eles estão representados por barras verticais, sendo que no eixo *y* possui a frequência de resultados encontrados para a faixa de valores que se encontra no eixo *x*. Os valores do eixo *x* são intervalos de dados, gerados automaticamente pelo programa segundo dados fornecidos (resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo), e de acordo com a proximidade dos dados em questão com este intervalo eles são posicionados no histograma.

4.5.13 Questionário de avaliação da técnica de impregnação realizada por farmácias dos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo:

Existiu a necessidade de se realizar uma comparação dos resultados obtidos neste trabalho de pesquisa e a realidade dos estabelecimentos que preparam a forma farmacêutica glóbulos. Desta maneira, elaborou-se um questionário com oito perguntas as quais abordaram a forma de preparo desta forma farmacêutica.

Este formulário baseou-se num trabalho feito pela ABFH em 2001 que consistiu num levantamento do comportamento das farmácias homeopáticas frente ao MNT 2ª edição e a FHB 2ª edição, com relação ao preparo de algumas formas farmacêuticas. Foram aproveitadas as perguntas referentes a glóbulos e outras foram acrescentadas (GUTIERREZ *et al*, 2001).

O questionário foi respondido por 30 estabelecimentos do estado do Rio de Janeiro e 10 do estado do Espírito Santo. Esta pesquisa traçou um perfil das farmácias homeopáticas quanto a forma de impregnação de glóbulos após a publicação do MNT 3ª edição.

O questionário aplicado encontra-se no ANEXO 1.

5 RESULTADOS

O primeiro teste realizado nos glóbulos inertes foi a determinação do peso médio. Como a FHB 2ª edição não possui uma metodologia para a determinação do peso médio dos suportes sólidos utilizados em homeopatia, recorreu-se a metodologia e a especificação mencionada para drágeas e comprimidos revestidos da FB 4ª edição (FHB, 1987; FB, 1988):

"[...] pesar individualmente 20 drágeas e determinar o peso médio. Pode-se tolerar não mais que cinco unidades fora dos limites especificados na tabela ($\pm 15\%$), em relação ao peso médio, porém nenhuma poderá estar acima ou abaixo do dobro ($\pm 30\%$) das porcentagens indicadas."

Tabela 2: Resultados encontrados para os três tamanhos de glóbulos para o teste de uniformidade de peso.

N.º de determinações	Massa dos glóbulos inertes (mg)			
	Glóbulo n.º 3	Glóbulo n.º 5	Glóbulo n.º 7	Glóbulo n.º 7
1	21,9	41,5	52,0	54,0
2	22,1	42,0	53,0	56,0
3	23,1	42,4	55,0	58,0
4	23,8	43,5	57,0	58,0
5	25,8	45,0	57,0	59,0
6	25,8	45,3	60,0	59,0
7	25,9	47,8	60,0	60,0
8	26,2	48,7	60,0	61,0
9	26,3	48,8	61,0	61,0
10	26,7	49,0	61,0	61,0
11	27,3	49,2	65,0	63,0
12	27,9	49,8	66,0	64,0
13	29,0	49,9	67,0	67,0
14	29,5	50,4	69,0	68,0
15	30,2	50,5	71,0	68,0
16	30,3	51,0	73,0	70,0
17	30,6	52,7	76,0	72,0
18	30,8	54,4	81,0	76,0
19	31,3	56,4	81,0	84,0
20	31,4	57,4	86,0	85,0
Peso médio \pm DP	27,3 \pm 3,0	48,8 \pm 4,5	65,6 \pm 9,8	65,2 \pm 8,7
Faixa $\pm 15\%$ em relação ao peso médio	23,2 – 31,4	41,5 – 56,1	55,8 – 75,4	55,4-75,0
Faixa $\pm 30\%$ em relação ao peso médio	19,1 – 35,5	34,2 – 63,4	46,0 – 85,2	45,6-84,8

Segundo a FB 4ª edição, quando um resultado de uniformidade de peso possui alguma determinação acima do dobro da porcentagem indicada para a forma farmacêutica drácea ($\pm 30\%$), deve-se considerar falta de uniformidade, reprovando-se o lote. Para o glóbulo n.º 7 encontramos uma (1) determinação acima da faixa de 30% em relação ao peso médio, desta maneira, repetimos o ensaio realizando-se mais 20 determinações. O resultado repetiu-se, sendo encontrado uma determinação acima da faixa de variação máxima permitida.

Os glóbulos n.º 3 e 5 foram aprovados, segundo a especificação da FB 4ª edição.

5.1 Glóbulo n.º 3:

5.1.1 Resultados quantitativos:

a) Uniformidade de dose por conteúdo:

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 3, sendo o método de impregnação a técnica A com as concentrações de ativo de 2, 3, 4 e 5% (v/p). Para cada concentração de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram encontrados excluindo-se os valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

A técnica A proporcionou menores desvios padrões para os valores encontrados no teste de uniformidade de dose por conteúdo, quando comparada com as demais técnicas.

Tabela 3: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 3 para a técnica A nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Amostra	N.º de determinações	Percentual de minoxidil por determinação (%)			
		2%(v/p)	3%(v/p)	4%(v/p)	5%(v/p)
A	1	62,8	188,1	68,5	148,9
	2	335,6*	92,3	94,1	65,9
	3	129,5	126,1	266,6*	115,5
	4	105,0	145,7	151,6	141,8
	5	63,9	226,0	55,8	101,8
	6	96,6	155,0	156,2	131,1
	7	80,6	119,0	61,0	53,8
	8	311,8*	87,8	121,9	78,7
	9	161,5	176,3	111,6	142,9
	10	55,6	127,9	81,9	172,4
B	1	251,7	69,8	92,4	156,0
	2	85,2	110,6	86,2	82,9
	3	80,8	115,6	126,8	126,9
	4	57,6	73,7	171,0*	86,6
	5	81,9	129,0	58,6	101,5
	6	96,1	136,2	133,9	98,1
	7	110,7	110,3	92,7	134,1
	8	85,0	53,1	282,9*	164,8
	9	76,5	156,6	100,7	91,2
	10	78,4	151,9	115,4	153,1
C	1	201,6	104,3	96,2	117,9
	2	131,9	81,2	98,5	89,7
	3	212,7	219,9	151,9	101,8
	4	45,6	89,6	65,4	84,8
	5	287,0	94,7	113,8	172,3
	6	120,1	164,2	83,7	113,1
	7	50,8	259,4	72,6	76,9
	8	92,9	65,5	80,3	129,9
	9	64,8	104,4	51,8	128,3
	10	168,8	93,7	108,6	73,7
Média ± DP**		112,0 ± 62,0	127,6 ± 49,7	97,5 ± 29,8	114,5 ± 32,9

*Valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

** Média e DP do teste de uniformidade de dose por conteúdo sem os valores excluídos por Grubbs.

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 3, sendo o método de impregnação a técnica B com as concentrações de ativo de 2, 3, 4 e 5% (v/p). Para cada concentração de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram encontrados excluindo-se os valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

Tabela 4: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 3 para a técnica B nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Amostra	N.º de determinações	Percentual de minoxidil por determinação (%)			
		2%(v/p)	3%(v/p)	4%(v/p)	5%(v/p)
A	1	523,0*	51,6	74,2	24,5
	2	13,8	27,4	139,2	89,4
	3	438,8*	45,0	149,6	155,5
	4	16,9	49,4	29,2	259,2
	5	279,5	23,0	169,6	161,1
	6	21,5	250,5	161,0	101,8
	7	11,5	217,2	138,4	119,8
	8	356,3*	183,5	22,7	133,3
	9	11,2	71,4	27,9	139,3
	10	12,0	82,4	156,7	46,3
B	1	4,2	25,8	265,7	155,6
	2	24,9	41,6	86,5	24,5
	3	82,8	90,8	223,6	77,9
	4	1,1	70,1	145,6	154,9
	5	193,4	48,8	29,0	23,0
	6	-1,2	27,1	25,3	247,1
	7	10,2	28,5	39,7	154,0
	8	26,1	136,3	62,8	142,9
	9	19,5	175,2	23,9	117,7
	10	-4,2	145,2	28,7	27,1
C	1	254,9	27,9	29,7	45,9
	2	44,8	24,0	168,4	31,9
	3	33,5	31,2	40,6	28,9
	4	63,4	20,1	214,1	40,7
	5	30,5	155,1	26,8	126,8
	6	31,8	15,4	66,9	66,1
	7	29,5	66,5	39,7	33,4
	8	34,5	43,8	222,1	234,0
	9	32,8	96,9	185,1	25,5
	10	19,1	189,0	20,0	164,8
Média ± DP**		48,1 ± 73,6	82,0 ± 67,0	100,4 ± 76,7	105,1 ± 70,4

*Valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

** Média e DP do teste de uniformidade de dose por conteúdo sem os valores excluídos por Grubbs.

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 3, sendo o método de impregnação a técnica C com as concentrações de ativo de 2, 3, 4 e 5% (v/p). Para cada concentração de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram encontrados excluindo-se os valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

Tabela 5: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 3 para a técnica C nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Amostra	N.º de determinações	Percentual de minoxidil por determinação (%)			
		2%(v/p)	3%(v/p)	4%(v/p)	5%(v/p)
A	1	84,0	244,1	79,0	79,1
	2	230,0	71,5	97,5	117,7
	3	41,6	76,1	47,0	147,3
	4	221,0	285,2	92,3	93,9
	5	96,0	53,4	153,0	48,5
	6	115,6	215,0	93,6	196,6
	7	412,7	100,0	151,7	129,1
	8	38,5	133,8	34,9	101,5
	9	406,0	65,2	60,2	84,6
	10	158,4	76,8	148,3	50,6
B	1	40,7	63,1	49,7	111,6
	2	92,4	262,1	138,1	125,8
	3	389,9	83,4	64,2	186,5
	4	102,5	67,5	57,3	128,0
	5	77,2	232,0	96,5	94,8
	6	249,0	81,6	74,2	41,4
	7	74,6	79,0	41,9	94,4
	8	55,2	120,3	96,5	124,0
	9	290,7	196,8	192,4	161,9
	10	68,1	364,2	199,6	109,4
C	1	203,2	244,5	82,6	106,8
	2	112,4	76,1	47,1	174,4
	3	219,1	53,6	55,0	84,7
	4	29,6	251,1	55,7	61,2
	5	56,9	56,2	93,0	56,0
	6	135,4	78,7	233,6*	146,8
	7	46,2	108,3	68,0	59,8
	8	47,2	131,0	82,8	72,6
	9	64,6	120,4	138,6	204,7
	10	69,0	227,4	338,9*	147,5
Média ± DP**		140,9 ± 113,7	140,6 ± 86,8	92,5 ± 45,1	111,4 ± 45,0

*Valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

** Média e DP do teste de uniformidade de dose por conteúdo sem os valores excluídos por Grubbs.

Na tabela 6, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 3, para as técnicas A, B, C, D (70° GL), D (80° GL) e D (90° GL), sendo 10% (v/p) a concentração de impregnação. Para cada técnica de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**.

Tabela 6: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 3 para as técnicas A, B, C e D na concentração de impregnação de 10% (v/p).

AMOSTRAS	N.º DE DETERMINAÇÕES	PERCENTUAL DE MINOXIDIL POR DETERMINAÇÃO (%)					
		CONCENTRAÇÃO DE IMPREGNAÇÃO 10% (v/p)					
		TÉCNICAS					
		A	B	C	D (70° GL)	D (80° GL)	D (90° GL)
A	1	104,5	130,8	126,4	88,9	112,6	97,6
	2	125,8	191,6	102,6	86,9	150,0	113,6
	3	120,2	168,6	122,2	111,6	94,5	82,8
	4	142,4	53,5	136,0	100,4	86,8	36,2
	5	118,1	85,1	130,6	105,9	187,1	93,6
	6	127,8	163,2	109,2	128,6	80,6	116,9
	7	129,9	48,5	101,7	100,1	87,5	100,3
	8	145,3	118,9	134,2	138,7	97,1	107,2
	9	108,4	152,2	126,7	102,9	125,0	101,4
	10	132,2	130,6	119,4	160,0	69,5	164,6
B	1	123,2	101,8	106,8	115,0	84,2	66,0
	2	141,1	71,5	86,9	110,0	83,5	95,8
	3	87,2	95,4	77,6	127,8	106,4	131,9
	4	95,3	85,9	81,4	133,9	101,2	103,1
	5	101,2	182,4	75,3	63,6	116,7	80,1
	6	115,4	73,9	103,9	78,0	96,1	81,7
	7	128,0	132,8	129,3	125,5	103,7	129,1
	8	122,2	71,2	123,6	99,6	100,0	78,3
	9	109,6	88,8	85,1	135,7	178,1	108,2
	10	90,7	105,2	131,4	129,5	148,2	151,0
C	1	92,0	88,7	126,7	87,2	129,0	148,0
	2	121,9	73,9	122,8	97,6	70,7	78,6
	3	155,1	89,0	94,7	131,3	124,2	132,4
	4	121,0	162,3	139,6	100,8	129,7	116,7
	5	167,6	126,2	112,7	109,6	141,2	88,7
	6	104,3	68,6	128,9	120,6	114,1	113,4
	7	98,9	121,4	114,2	97,2	65,7	171,8
	8	111,2	112,4	110,2	144,3	134,8	133,0
	9	114,4	46,5	94,3	89,9	133,8	127,7
	10	106,2	107,0	135,8	79,3	69,9	118,6
Média ± DP		118,7 ± 19,2	108,3 ± 39,7	113,0 ± 19,0	110,0 ± 22,3	110,7 ± 31,0	108,9 ± 29,6

As impregnações com concentração de ativo a 10% (v/p) obtiveram menores desvios padrões quando comparadas com as demais concentrações (2, 3, 4 e 5% v/p).

Com os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo realizou-se o cálculo da variância individual para cada técnica e suas respectivas concentrações de impregnação. Na tabela 7 observa-se que a técnica A obteve menores valores de variância para as concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p).

Tabela 7: Resultados do teste de variâncias dos resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo com o glóbulo n.º 3.

Concentrações de impregnação	TÉCNICAS					
	A	B	C	D (70°GL)	D (80°GL)	D (90°GL)
2 % (v/p)	3837,9	5411,4	12935,4	-	-	-
3 % (v/p)	2473,5	4495,4	7534,2	-	-	-
4 % (v/p)	889,2	5877,4	2036,3	-	-	-
5 % (v/p)	1082,7	4949,1	2025,2	-	-	-
10 % (v/p)	366,9	1572,8	360,7	496,1	962,0	874,9

Os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo foram avaliados segundo o teste de ANOVA, calculado a partir de planilhas do programa Excel[®]. Este teste estatístico compara os diferentes grupos concluindo-se se existe uma diferença estatística significativa entre eles. Comparou-se, em uma mesma técnica, diferentes concentrações de impregnação, e diferentes técnicas utilizando-se a mesma concentração de impregnação (tabela 8).

Tabela 8: Teste de ANOVA para as quatro técnicas nas concentrações de 2, 3, 4, 5 e 10% (v/p) – glóbulo n.º 3.

Técnica / concentrações de impregnação	F calculado	F crítico
A (2,3,4 e 5% v/p)	2,088	2,686
B (2,3,4 e 5% v/p)	3,627	2,685
C (2,3,4 e 5% v/p)	2,624	2,684
A, B, C e D 10% (v/p)	0,899	2,683
D 10% (v/p) – 70, 80 e 90° GL	0,032	3,101

A comparação entre as concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p), para a técnica B, foi a única que obteve o $F_{\text{calculado}}$ maior do que o $F_{\text{crítico}}$, significando que existe uma diferença estatística significativa entre estas concentrações para a técnica em questão.

b) Gráficos de dispersão:

Com os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo foram realizados gráficos para avaliar a dispersão dos resultados. Estes gráficos foram feitos com o auxílio do programa Excel[®].

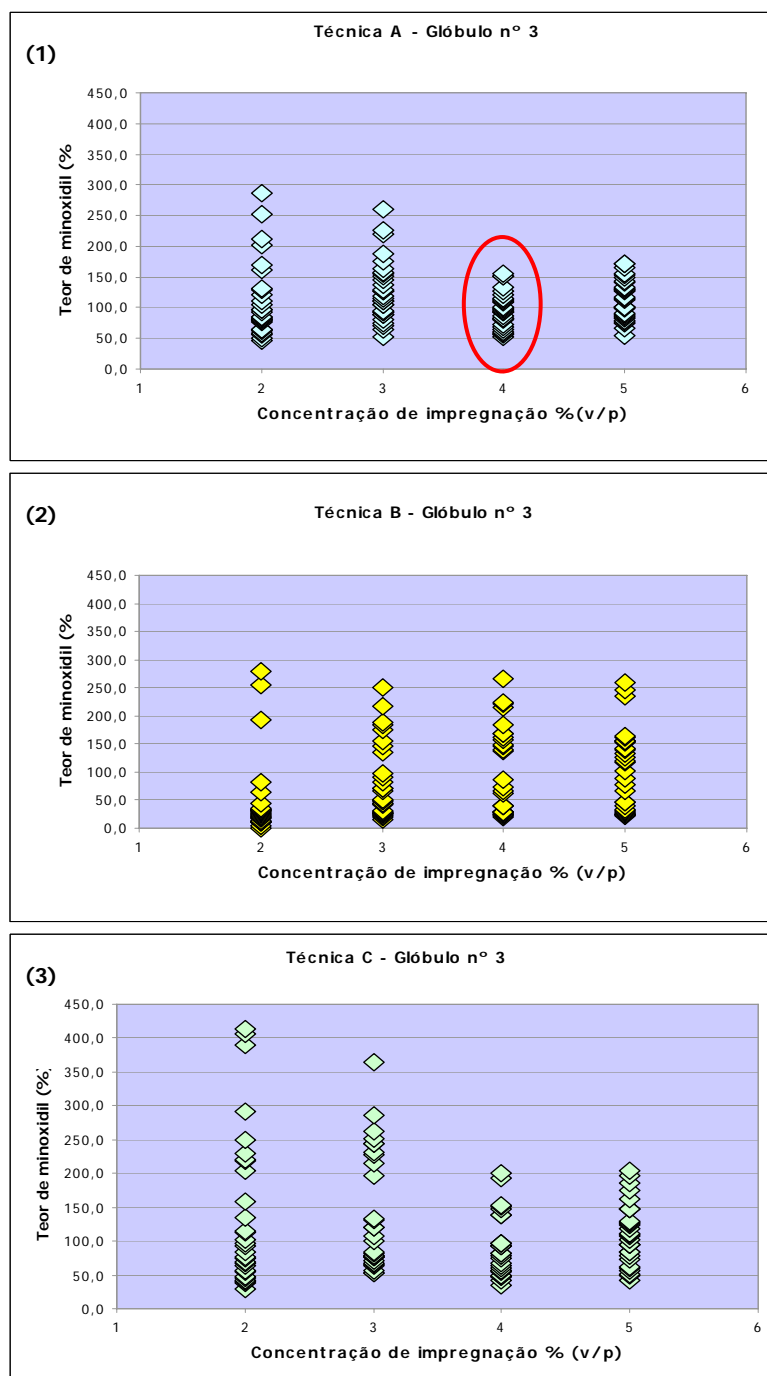


Figura 2: Gráfico de dispersão (1) - técnica A; Gráfico de dispersão (2) - técnica B e Gráfico de dispersão (3) - técnica C, nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) – glóbulo n.º3.

O melhor resultado para este tamanho de glóbulo foi a técnica A na concentração de impregnação de 4% (v/p) – marcado com um círculo vermelho.

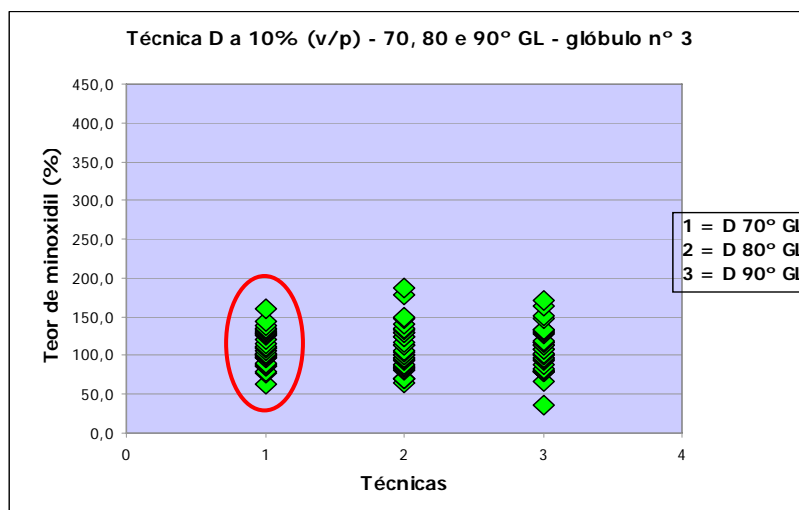


Figura 3: Gráfico de dispersão da técnica D impregnada com solução de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas – 70, 80 e 90°GL – glóbulo n.º 3.

Para a técnica D, a graduação alcóolica que demonstrou menor dispersão dos resultados de uniformidade de dose por conteúdo foi a de 70° GL. Este resultado também observado calculando-se a variância (tabela 7).

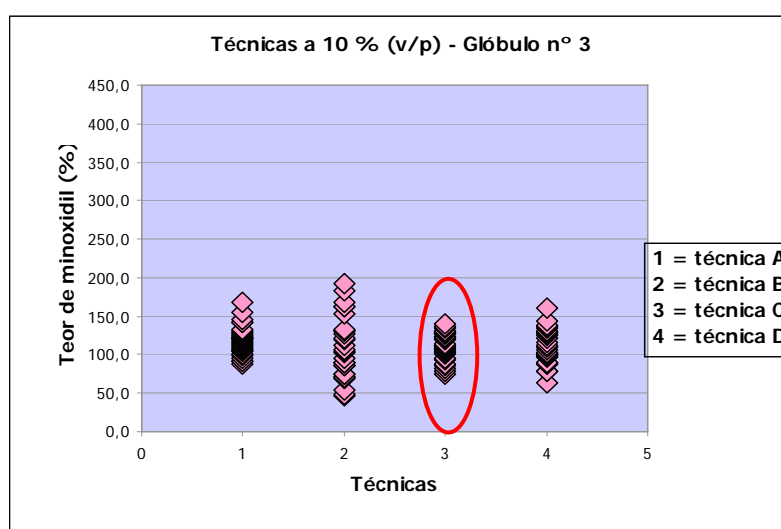
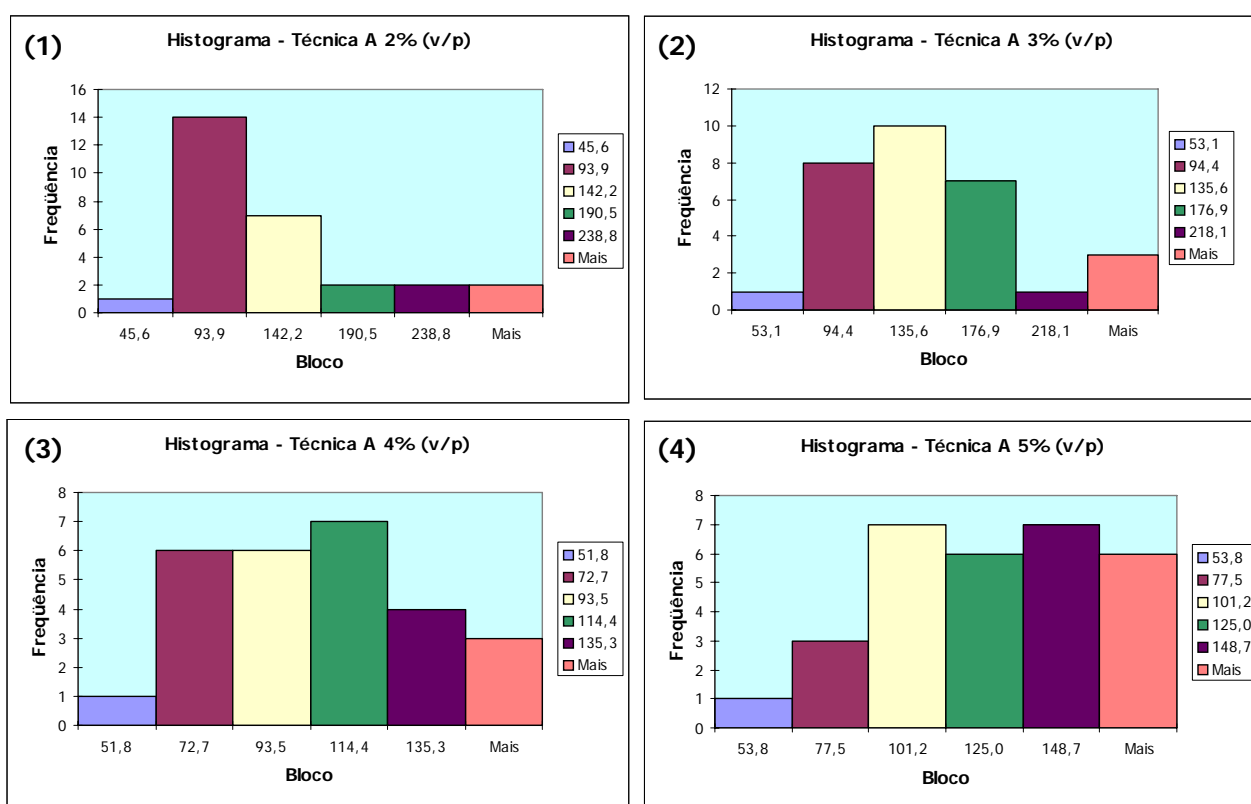


Figura 4: Gráfico de dispersão das técnicas A, B, C e D com concentração de impregnação de 10% (v/p) – glóbulo n.º3. As quatro técnicas foram impregnadas com solução de minoxidil de graduação alcóolica a 70°GL

A concentração de impregnação a 10% (v/p) para as quatro técnicas testadas produz melhores resultados para a técnica C, ou seja, valores menos dispersos. Este resultado também é observado pelo cálculo da variância (tabela 7).

c) Histogramas:

A seguir estão demonstrados os histogramas das técnicas de impregnação com as concentrações testadas para o glóbulo n.º 3.



Erro!

Figura 5: Histograma (1) - técnica A 2% (v/p); histograma (2) - técnica A 3% (v/p); histograma (3) - técnica A 4% (v/p) e histograma (4) – técnica A 5% (v/p) – glóbulo n.º 3.

O histograma é o gráfico mais utilizado para variáveis contínuas (aquelas cujos dados podem apresentar qualquer valor dentro de um intervalo de variação possível). Consiste de uma sucessão de retângulos contíguos, cuja base é o intervalo

de classe, e a altura, a frequência relativa em cada classe dividida por h , a amplitude do intervalo de classe (CALLEGARI-JACQUES, 2004).

Esta ferramenta de análise calcula as frequências individuais para um intervalo de dados. O histograma no eixo y possui a frequência de resultados encontrados para a faixa de valores que se encontra no eixo x .

Os histogramas resultantes dos resultados de uniformidade de dose por conteúdo, no geral, não apresentaram uma distribuição normal. Para a técnica A, o que mais se aproximou foi o histograma representado pela figura 5 (1).

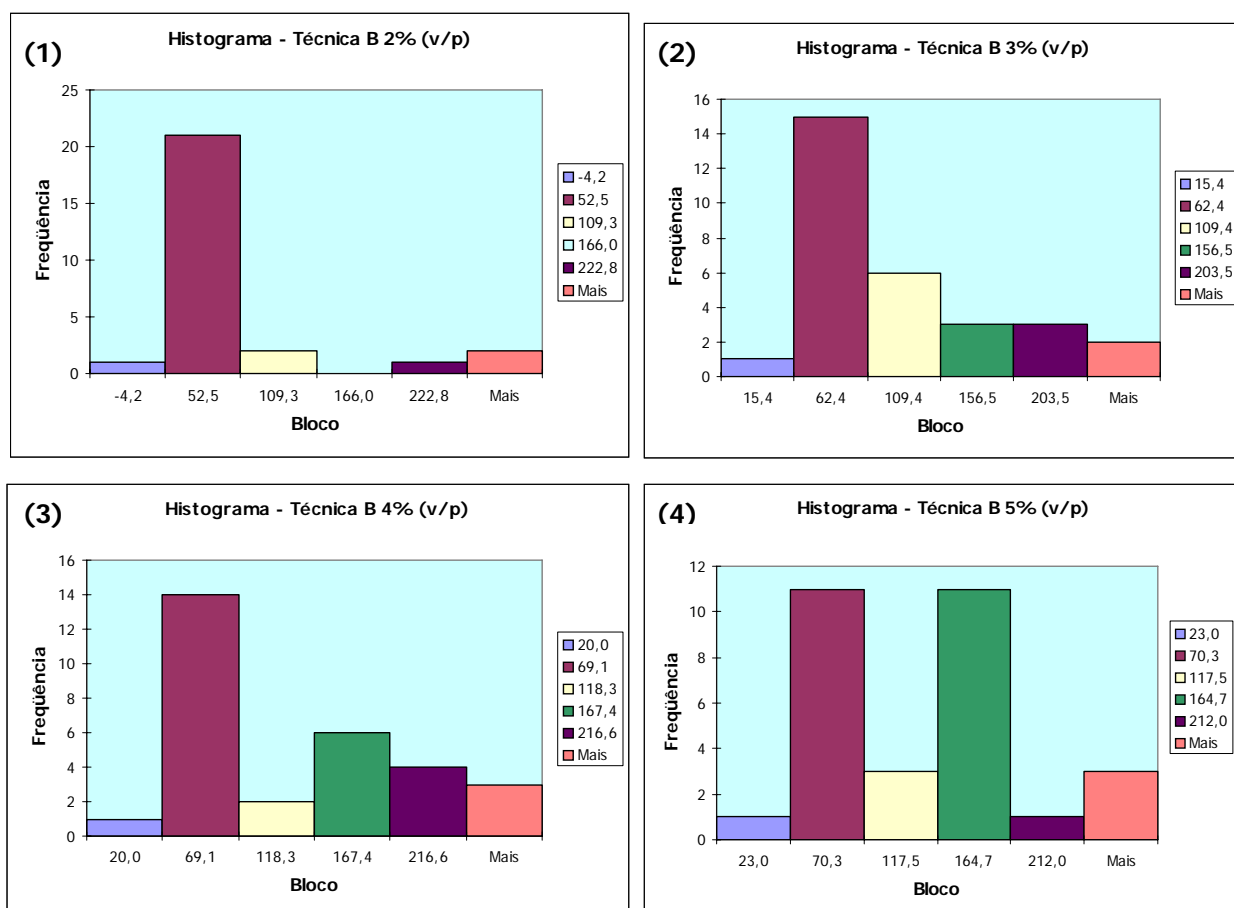


Figura 6: Histograma (1) - técnica B 2% (v/p); histograma (2) - técnica B 3% (v/p); histograma (3) - técnica B 4% (v/p) e histograma (4) - técnica B 5% (v/p) - glóbulos n.º 3.

Nenhum dos histogramas para a técnica B demonstrou uma distribuição normal.

Os histogramas construídos com os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo, para a técnica C, também demonstraram uma distribuição não normal dos resultados (figura 7).

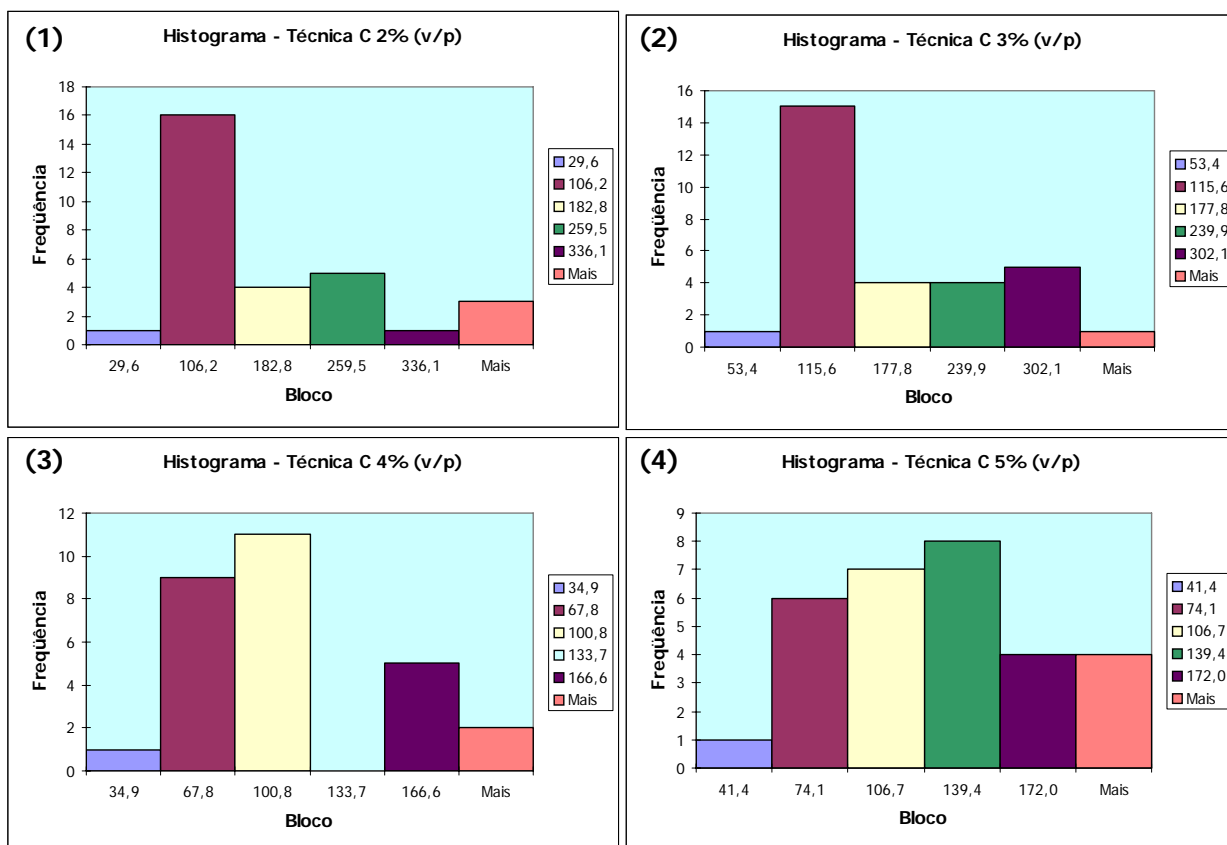


Figura 7: Histograma (1) - técnica C 2% (v/p); histograma (2) - técnica C 3% (v/p); histograma (3) - técnica C 4% (v/p) e histograma (4) – técnica C 5% (v/p); glóbulo n.º 3.

Os histogramas a seguir representam a técnica D impregnada com soluções de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas. A técnica D é a técnica descrita na FHB 2ª edição. Ela utiliza a concentração de impregnação de 10% (v/p).

Os resultados obtidos para a técnica D, impregnadas a 10% (v/p) e com soluções de minoxidil de diferentes concentrações alcoólica, não possuem distribuição normal.

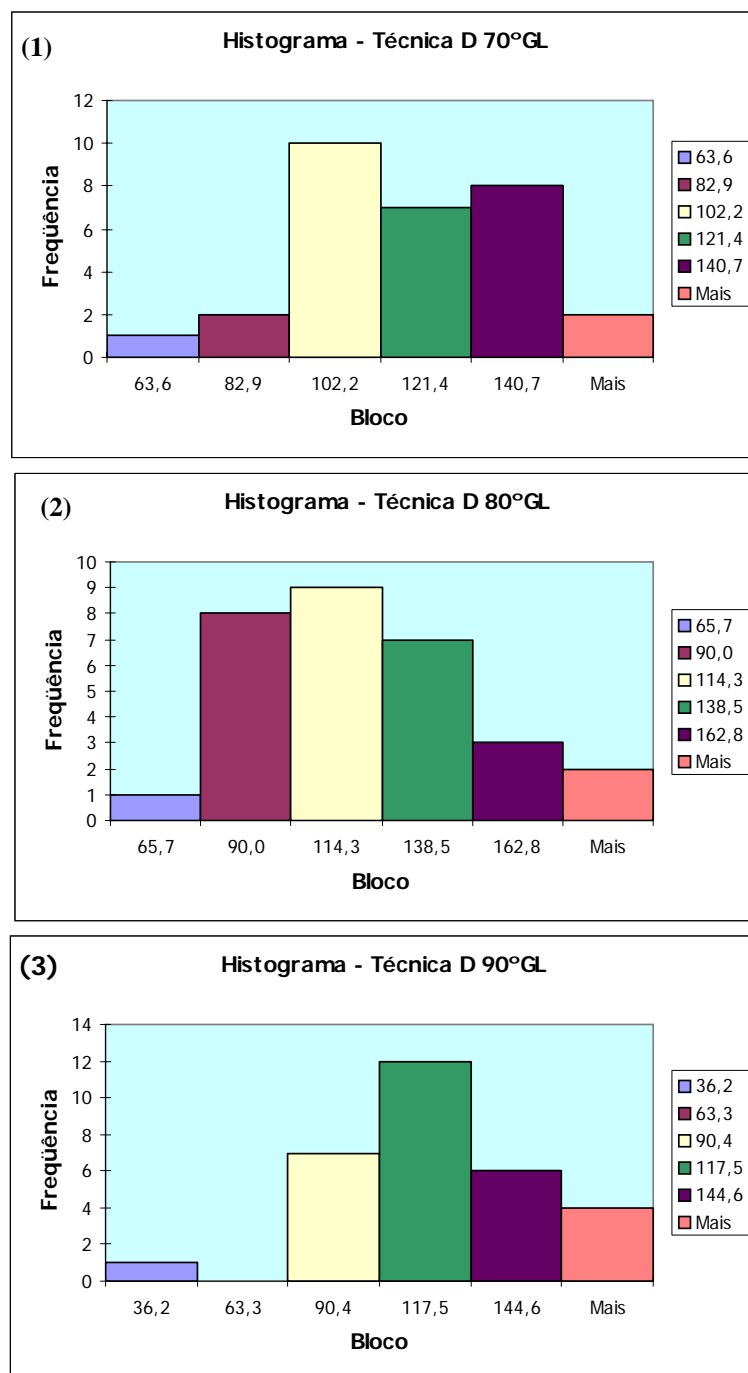


Figura 8: Histogramas da técnica D impregnada com solução de minoxidil de diferentes graduações alcoólicas. Histograma (1) – 70°GL, histograma (2) - 80°GL e histograma (3) 90°GL; glóbulo n.º 3.

Os histogramas a seguir (figura 9) representam as técnicas A, B e C impregnadas com a concentração recomendada pela FHB 2ª edição.

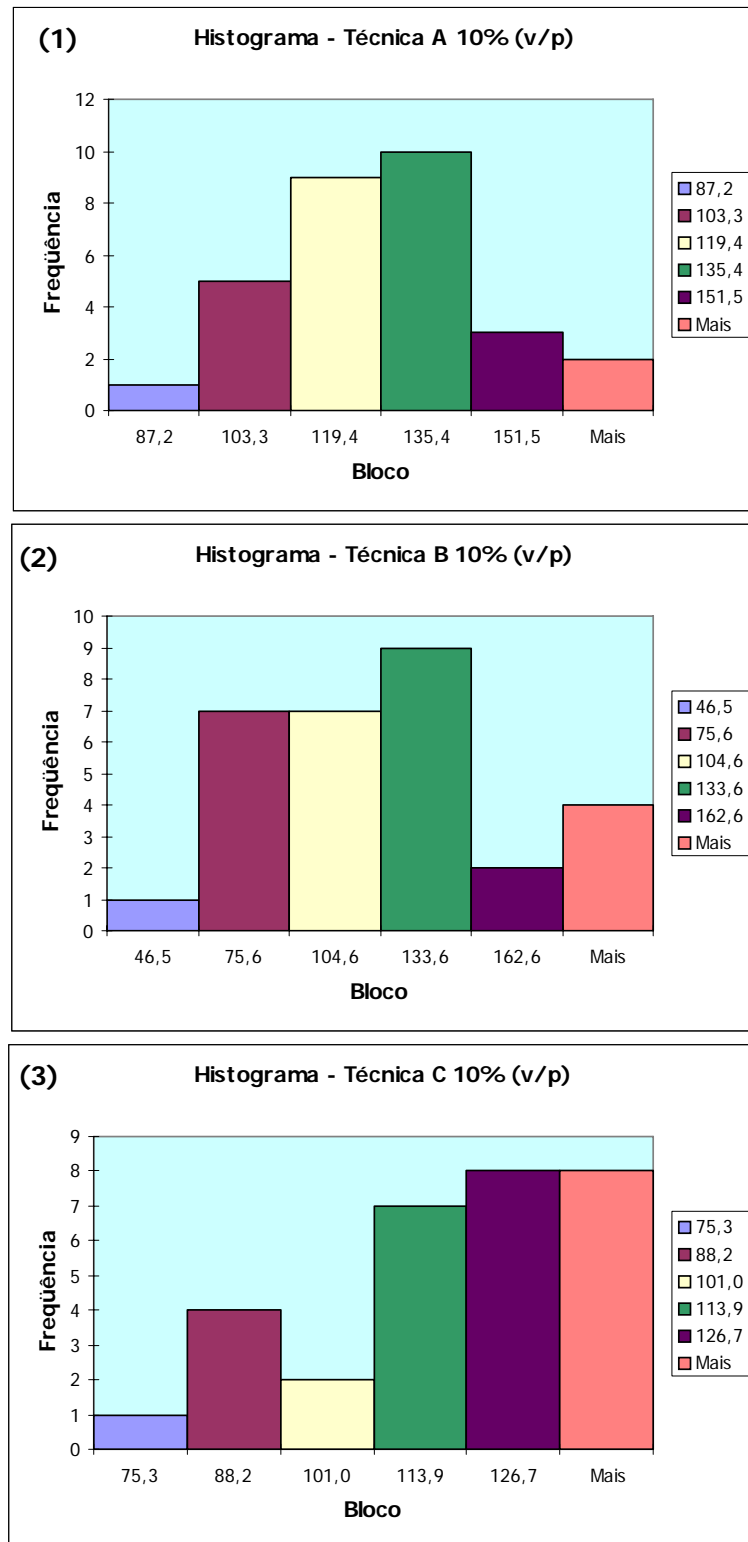


Figura 9: Histograma (1) - técnica A 10% (v/p); histograma (2) - técnica B 10% (v/p) e histograma (3) - técnica C 10% (v/p) – glóbulo n.º 3.

Os resultados obtidos pela impregnação a 10% (v/p) das técnicas A, B e C, não demonstraram uma distribuição normal.

d) Resíduo:

Foi determinada a quantidade de material deixada por cada técnica (vidro, papel e copo descartável), com o intuito de saber o quanto de ativo foi impregnado e o quanto que deixou de ser absorvido pelos glóbulos.

Tabela 9: Resultados obtidos pela solução de rinsagem após impregnação dos glóbulos n.º 3.

Técnicas		RESÍDUO (%)*				
		2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
A	Média ± DP	4,3 ± 0,3	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,4	3,4 ± 0,6	21,8 ± 3,8
	DPR	6,297	6,722	10,545	18,054	17,194
B	Média ± DP	7,0 ± 0,7	7,7 ± 0,5	8,0 ± 0,8	8,2 ± 1,0	12,6 ± 1,2
	DPR	9,699	7,079	10,643	11,657	9,805
C	Média ± DP	5,2 ± 1,4	6,0 ± 1,4	3,4 ± 0,9	6,4 ± 1,9	8,4 ± 1,9
	DPR	27,145	23,108	26,840	29,432	22,800
D (70°GL)	Média ± DP	-	-	-	-	2,3 ± 0,04
	DPR	-	-	-	-	1,792
D (80°GL)	Média ± DP	-	-	-	-	2,5 ± 0,6
	DPR	-	-	-	-	23,424
D (90°GL)	Média ± DP	-	-	-	-	2,6 ± 0,2
	DPR	-	-	-	-	7,588

*Resultado médio das amostras em triplicata.

Nota-se que as técnicas B e C foram as que proporcionaram maior quantidade de resíduo para todas as concentrações de impregnação. Na concentração de 10% (v/p), foi a técnica A que gerou um maior resíduo.

5.1.2 Resultados qualitativos:

a) Tempo de secagem:

Na tabela 10 encontram-se os tempos médios para cada técnica e suas concentrações de impregnação. O resultado obtido é a média dos tempos obtidos para cada triplicata.

A utilização da concentração de impregnação de 10% (v/p) e fonte de calor artificial foram seguidas não só pela técnica preconizada pela FHB (técnica D), mas

também pelas demais técnicas (A, B e C) impregnadas com a concentração de 10% (v/p), de modo que fosse possível realizar comparações entre as mesmas.

Tabela 10: Tempo de secagem das amostras a temperatura ambiente (2 a 5% v/p) e com uma fonte de calor inferior a 45°C (10% v/p); glóbulo n.º 3.

TÉCNICA	Tempo (minutos)				
	2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)*
A	55	65	98	105	120
B	90	115	165	180	105
C	75	95	120	120	105
D (70°GL)	-	-	-	-	105
D (80°GL)	-	-	-	-	90
D (90°GL)	-	-	-	-	90

*Uso de fonte de calor artificial inferior à 45°C.

Os resultados representados na tabela acima demonstram que o aumento da concentração de impregnação aumenta o tempo para que os glóbulos sequem. A impregnação a 10% (v/p), mesmo com o uso de uma fonte de calor necessita de um tempo considerável para a secagem total dos glóbulos. O tempo de secagem para as demais concentrações pode ser reduzido utilizando-se uma fonte de calor.

b) Aparência do glóbulo n.º 3 impregnado:

Ocorreu formação de grumos e deformação dos glóbulos n.º 3 impregnados na concentração de 10% (v/p) para as quatro técnicas testadas. Já para as concentrações de 2, 3, 4 e 5% (v/p), não ocorreu formação de grumos ou deformação dos glóbulos, em nenhuma das técnicas validadas.

5.2 Glóbulo n.º 5:

5.2.1 Resultados quantitativos:

a) Uniformidade de dose por conteúdo:

Na tabela 11, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 5, sendo o método de impregnação a técnica A com as concentrações de ativo de 2, 3, 4 e 5% (v/p). Para cada concentração de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram encontrados para o somatório das amostras das três repetições.

A técnica A proporcionou menores desvios padrões para os valores encontrados no teste de uniformidade de dose por conteúdo.

Tabela 11: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5 para a técnica A nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Amostra	N.º de determinações	Percentual de minoxidil por determinação (%)			
		2%(v/p)	3%(v/p)	4%(v/p)	5%(v/p)
A	1	61,6	231,5	62,9	145,2
	2	101,4	256,4	97,2	122,3
	3	97,1	337,8	168,8	97,1
	4	193,6	74,2	112,9	120,5
	5	105,3	79,6	64,4	132,1
	6	73,6	72,6	105,4	84,3
	7	209,0	79,6	103,4	80,8
	8	163,2	113,3	86,1	81,8
	9	69,0	220,1	90,1	123,7
	10	42,9	78,6	169,2	115,3
B	1	178,4	98,3	107,0	48,6
	2	73,4	102,6	159,8	69,1
	3	44,1	103,8	126,0	128,6
	4	108,2	52,4	77,0	125,3
	5	40,6	137,8	83,9	147,3
	6	79,8	51,7	86,2	83,1
	7	228,6	47,9	149,8	91,9
	8	88,0	48,5	172,2	146,4
	9	58,7	77,2	77,7	69,5
	10	25,1	250,7	125,3	100,7
C	1	142,8	222,1	193,0	101,4
	2	163,6	193,3	57,5	82,6
	3	95,5	70,3	106,3	88,1
	4	70,8	92,4	170,3	145,6
	5	194,5	207,3	125,3	106,4
	6	60,3	50,0	56,3	90,5
	7	77,3	144,3	124,2	142,2
	8	61,5	139,0	101,0	109,4
	9	69,8	76,2	174,3	123,1
	10	174,3	237,8	47,7	88,3
Média ± DP		105,1 ± 56,9	131,6 ± 79,2	112,7 ± 41,0	106,4 ± 26,6

Na tabela 12, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 5, sendo o método de impregnação a técnica B com as concentrações de ativo de 2, 3, 4 e 5% (v/p). Para cada concentração de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram encontrados excluindo-se os valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

Tabela 12: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5 para a técnica B nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Amostra	N.º de determinações	Percentual de minoxidil por determinação (%)			
		2%(v/p)	3%(v/p)	4%(v/p)	5%(v/p)
A	1	11,8	82,9	29,1	121,7
	2	12,4	145,1	142,9	173,8
	3	26,4	21,9	147,8	79,2
	4	623,1*	98,5	65,3	17,4
	5	13,1	241,6	87,8	113,3
	6	200,1	253,0	120,5	81,9
	7	13,5	77,3	8,0	159,9
	8	67,3	11,8	17,0	11,8
	9	40,5	175,7	123,3	11,6
	10	21,2	149,7	272,7	7,9
B	1	105,0	11,0	108,5	7,4
	2	12,2	86,1	7,8	107,7
	3	12,9	6,0	172,9	20,3
	4	14,4	16,5	157,8	172,4
	5	12,1	9,8	34,2	101,8
	6	294,1	39,6	296,2	121,2
	7	471,4	81,9	130,2	122,3
	8	14,9	251,5	35,5	271,0
	9	161,2	5,5	103,3	26,8
	10	86,3	160,6	117,0	88,4
C	1	163,6	333,7	11,7	156,9
	2	-5,6	27,9	170,3	218,0
	3	57,0	8,1	11,8	141,3
	4	694,9*	8,0	9,3	18,4
	5	-6,5	298,0	246,1	224,2
	6	85,0	293,5	5,5	9,8
	7	26,4	9,5	149,3	64,7
	8	-5,5	6,7	367,0	99,7
	9	102,3	112,2	156,7	11,2
	10	4,5	134,0	120,3	78,4
Média ± DP**		71,9 ± 106,5	103,3 ± 104,3	108,4 ± 96,7	87,2 ± 79,8

*Valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

** Média e DP do teste de uniformidade de dose por conteúdo sem os valores excluídos por Grubbs.

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 5, sendo o método de impregnação a técnica C com as concentrações de ativo de 2, 3, 4 e 5% (v/p). Para cada concentração de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram encontrados para as três repetições (tabela 13).

Tabela 13: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5 para a técnica C nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Amostra	N.º de determinações	Percentual de minoxidil por determinação (%)			
		2%(v/p)	3%(v/p)	4%(v/p)	5%(v/p)
A	1	356,0	91,3	172,8	187,7
	2	46,3	321,3	33,1	132,2
	3	18,6	115,9	142,9	85,0
	4	78,9	218,4	201,9	199,8
	5	131,4	83,6	77,5	55,4
	6	96,7	86,1	34,3	281,3
	7	63,5	33,7	208,8	56,4
	8	121,3	47,9	79,3	168,0
	9	47,8	35,9	61,0	170,9
	10	30,3	66,2	138,6	181,1
B	1	326,4	217,3	147,2	137,8
	2	313,8	50,4	26,9	45,7
	3	148,0	284,5	89,6	244,3
	4	380,9	86,5	119,6	208,3
	5	63,5	88,5	212,3	71,7
	6	298,0	279,1	251,4	151,9
	7	51,3	59,8	101,4	75,1
	8	319,5	38,3	42,1	69,5
	9	100,1	48,5	181,1	53,3
	10	71,6	87,4	43,5	211,2
C	1	42,5	78,3	65,7	207,5
	2	91,6	57,9	53,6	120,4
	3	285,7	208,4	43,8	36,4
	4	59,9	274,6	196,8	67,5
	5	384,6	99,9	271,2	119,7
	6	161,3	79,5	110,0	148,8
	7	45,8	209,7	189,4	197,4
	8	95,4	57,8	91,5	48,3
	9	93,3	54,8	97,4	48,7
	10	77,0	73,6	221,9	228,0
Média ± DP		146,7 ± 120,1	117,8 ± 86,9	123,6 ± 72,0	133,7 ± 70,8

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 5, para as técnicas A, B, C, D (70° GL), D (80°GL) e D (90°GL), sendo 10% (v/p) a concentração de impregnação. Para cada técnica de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C** (tabela 14).

Tabela 14: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5 para a técnica A, B, C e D na concentração de impregnação de 10% (v/p).

AMOSTRAS	n.º de determinações	PERCENTUAL DE MINOXIDIL POR DETERMINAÇÃO (%)					
		CONCENTRAÇÃO DE IMPREGNAÇÃO 10% (v/p)					
		TÉCNICAS					
		A	B	C	D (70° GL)	D (80° GL)	D (90° GL)
A	1	117,2	135,7	115,2	126,7	82,5	71,5
	2	96,0	69,5	69,3	107,8	124,5	79,8
	3	135,2	30,2	108,2	131,7	78,5	119,0
	4	115,7	155,1	121,6	126,9	149,5	115,5
	5	88,5	93,8	92,1	105,4	100,5	112,2
	6	125,7	117,9	120,9	135,9	148,4	162,9
	7	125,1	133,0	112,8	163,7	73,2	127,8
	8	114,7	146,7	128,3	88,7	89,6	178,0
	9	96,4	134,8	105,7	113,7	129,4	128,7
	10	101,4	134,2	143,6	79,4	130,9	63,7
B	1	73,9	119,4	124,2	182,4	71,1	85,1
	2	106,1	118,5	104,1	68,1	76,0	113,3
	3	93,2	86,5	117,4	93,0	139,9	135,6
	4	119,7	90,4	125,2	80,5	135,3	112,2
	5	90,1	126,7	115,5	103,8	175,5	110,5
	6	81,8	135,3	136,4	124,0	79,1	94,1
	7	106,4	131,7	126,8	80,1	76,8	114,4
	8	95,9	137,3	114,0	162,5	83,7	107,5
	9	108,6	131,0	118,3	103,3	74,5	122,1
	10	121,4	118,2	115,2	137,8	87,7	92,8
C	1	89,2	60,5	102,5	63,8	151,0	91,0
	2	99,0	133,9	134,3	94,5	100,8	111,0
	3	112,9	94,7	71,9	173,8	147,6	148,9
	4	120,2	75,5	118,8	61,4	75,1	74,4
	5	131,4	61,1	86,6	96,0	171,2	114,5
	6	119,1	136,7	70,8	153,2	62,6	138,2
	7	123,3	90,1	74,4	171,8	62,1	98,0
	8	134,0	80,0	72,1	97,2	60,5	103,8
	9	133,4	97,2	119,7	100,8	86,0	183,4
	10	113,0	31,1	93,3	78,9	85,4	111,9
Média ± DP		109,6 ± 16,5	106,9 ± 33,6	108,6 ± 20,9	113,6 ± 34,4	103,6 ± 35,1	114,1 ± 28,6

As impregnações com concentração de ativo a 10% (v/p) obtiveram menores desvios padrões quando comparadas com as demais concentrações (2, 3, 4 e 5% v/p).

Com os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo realizou-se o cálculo da variância individual para cada técnica e suas respectivas concentrações

de impregnação. Na tabela 15 nota-se que a técnica A obteve menores valores de variância.

Tabela 15: Resultados do teste de variâncias dos resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo com o glóbulo n.º 5.

Concentrações de impregnação	TÉCNICAS					
	A	B	C	D (70°GL)	D (80°GL)	D (90°GL)
2 % (v/p)	3239,7	11.334,7	14.424,7	-	-	-
3 % (v/p)	6274,3	10.868,7	7550,2	-	-	-
4 % (v/p)	1681,9	9357,7	5185,6	-	-	-
5 % (v/p)	705,0	6364,2	5017,6	-	-	-
10 % (v/p)	271,6	1.131,1	437,0	1.186,6	1.233,0	820,7

Os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo foram avaliados segundo o teste de ANOVA, calculado a partir de planilhas no programa Excel[®]. Este teste estatístico compara os diferentes grupos concluindo-se se existe uma diferença estatística significativa entre eles. Comparou-se, com uma mesma técnica, diferentes concentrações de impregnação, e diferentes técnicas utilizando-se a mesma concentração de impregnação (tabela 16).

Tabela 16: Teste de ANOVA para as quatro técnicas nas concentrações de 2, 3, 4, 5 e 10% (v/p) – glóbulo n.º 5.

Técnica / concentrações de impregnação	F calculado	F crítico
A (2,3,4 e 5% v/p)	1,508	2,683
B (2,3,4 e 5% v/p)	0,841	2,684
C (2,3,4 e 5% v/p)	0,598	2,683
A, B, C e D 10% (v/p)	0,318	2,683
D 10% (v/p) – 70, 80 e 90° GL	0,963	3,101

b) Gráficos de dispersão:

Com os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo foram realizados gráficos para avaliar a dispersão dos resultados. Estes gráficos foram feitos com o auxílio do programa Excel[®].

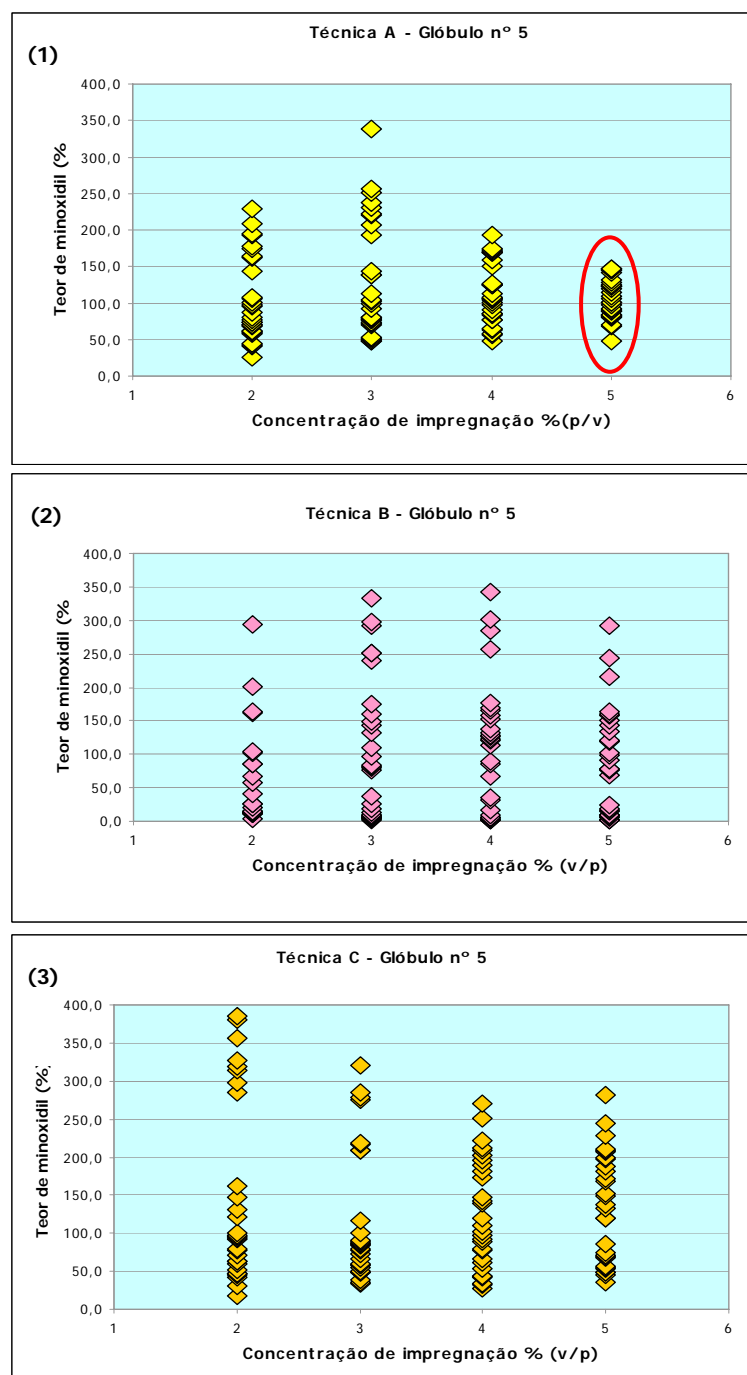


Figura 10: Gráfico de dispersão (1) - técnica A; Gráfico de dispersão (2) - técnica B e Gráfico de dispersão (3) - técnica C, nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) – glóbulo n.º 5.

O melhor resultado de dispersão foi encontrado para a técnica A impregnada a 5% (v/p). Este resultado também é encontrado na variância calculada individualmente para cada grupo (tabela 15).

No gráfico a seguir, encontra-se a técnica D impregnada com soluções de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas.

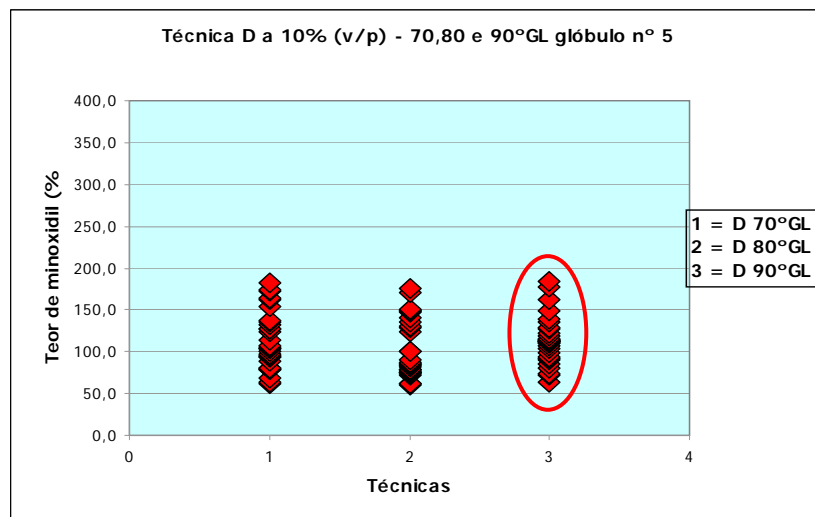


Figura 11: Gráfico de dispersão da técnica D impregnada com solução de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas (70, 80 e 90°GL) – glóbulo n.º 5.

O gráfico de dispersão para a técnica D não apresentou diferença significativa entre as amostras, indo de encontro com os resultados obtidos na tabela 15.

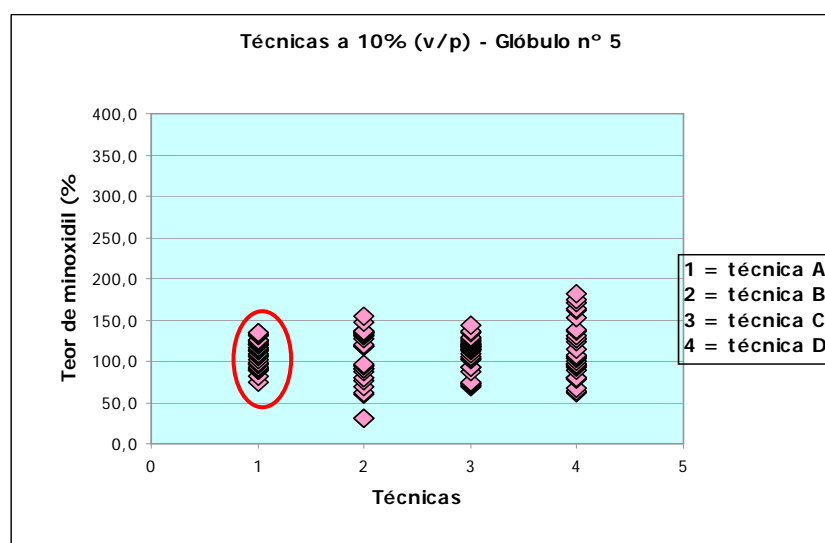


Figura 12: Gráfico de dispersão dos resultados de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 5. As quatro técnicas foram impregnadas com solução de minoxidil de graduação alcoólica igual a 70°GL

A Técnica A apresentou menor dispersão para a concentração de impregnação de 10% (v/p), quando comparada às demais técnicas impregnadas na mesma concentração. O mesmo resultado é encontrado para a variância (tabela 15).

c) Histogramas:

A figura a seguir estão representados os histogramas da técnica de impregnação A com as concentrações 2, 3, 4 e 5% (v/p) para o glóbulo n.º 5.

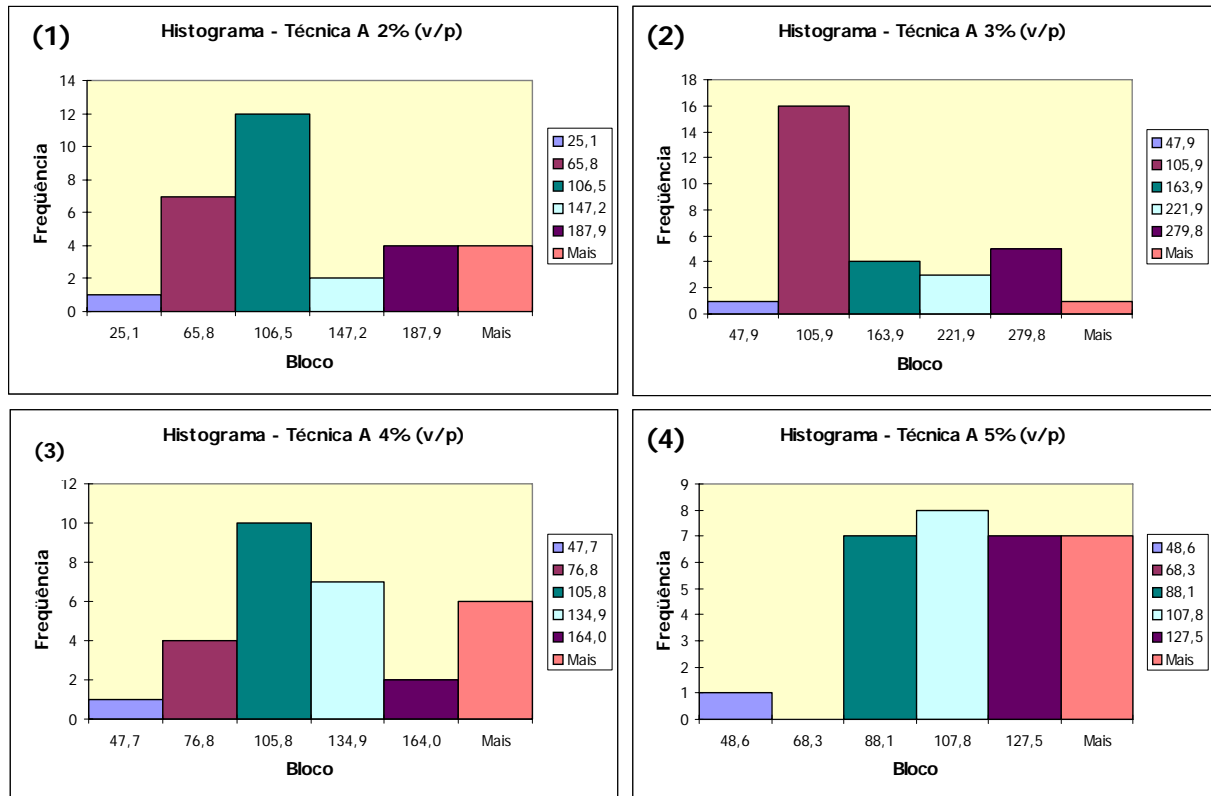


Figura 13: Histograma (1) - técnica A 2% (v/p); histograma (2) - técnica A 3% (v/p); histograma (3) - técnica A 4% (v/p) e histograma (4) - técnica A 5% (v/p); glóbulo n.º 5.

O histograma é o gráfico mais utilizado para variáveis contínuas (aquelas cujos dados podem apresentar qualquer valor dentro de um intervalo de variação possível). Consiste de uma sucessão de retângulos contíguos, cuja base é o intervalo de classe, e a altura, a frequência relativa em cada classe dividida por h , a amplitude do intervalo de classe (CALLEGARI-JACQUES, 2004).

Esta ferramenta de análise calcula as frequências individuais para um intervalo de dados. O histograma no eixo y possui a frequência de resultados encontrados para a faixa de valores que se encontra no eixo x .

Os histogramas resultantes dos resultados de uniformidade de dose por conteúdo, no geral, não apresentaram uma distribuição normal. Para a técnica A, o que mais se aproximou foi o histograma representado pela figura 13 (2).

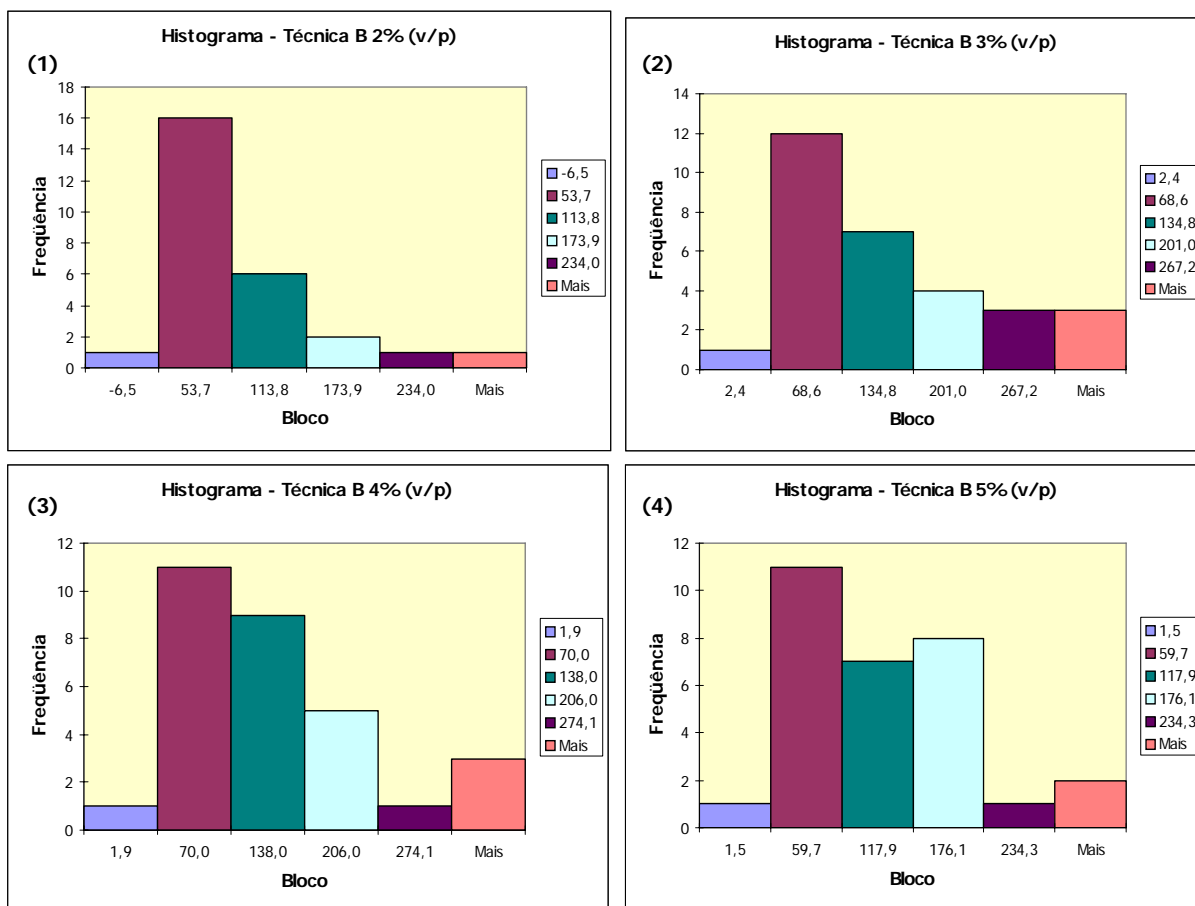


Figura 14: Histograma (1) - técnica B 2% (v/p); histograma (2) - técnica B 3% (v/p); histograma (3) - técnica B 4% (v/p) e histograma (4) – técnica B 5% (v/p); glóbulo nº 5.

Os resultados de uniformidade de dose por conteúdo para a técnica B não apresentaram distribuição normal dos seus resultados para o teste de uniformidade de dose por conteúdo, segundo os histogramas acima.

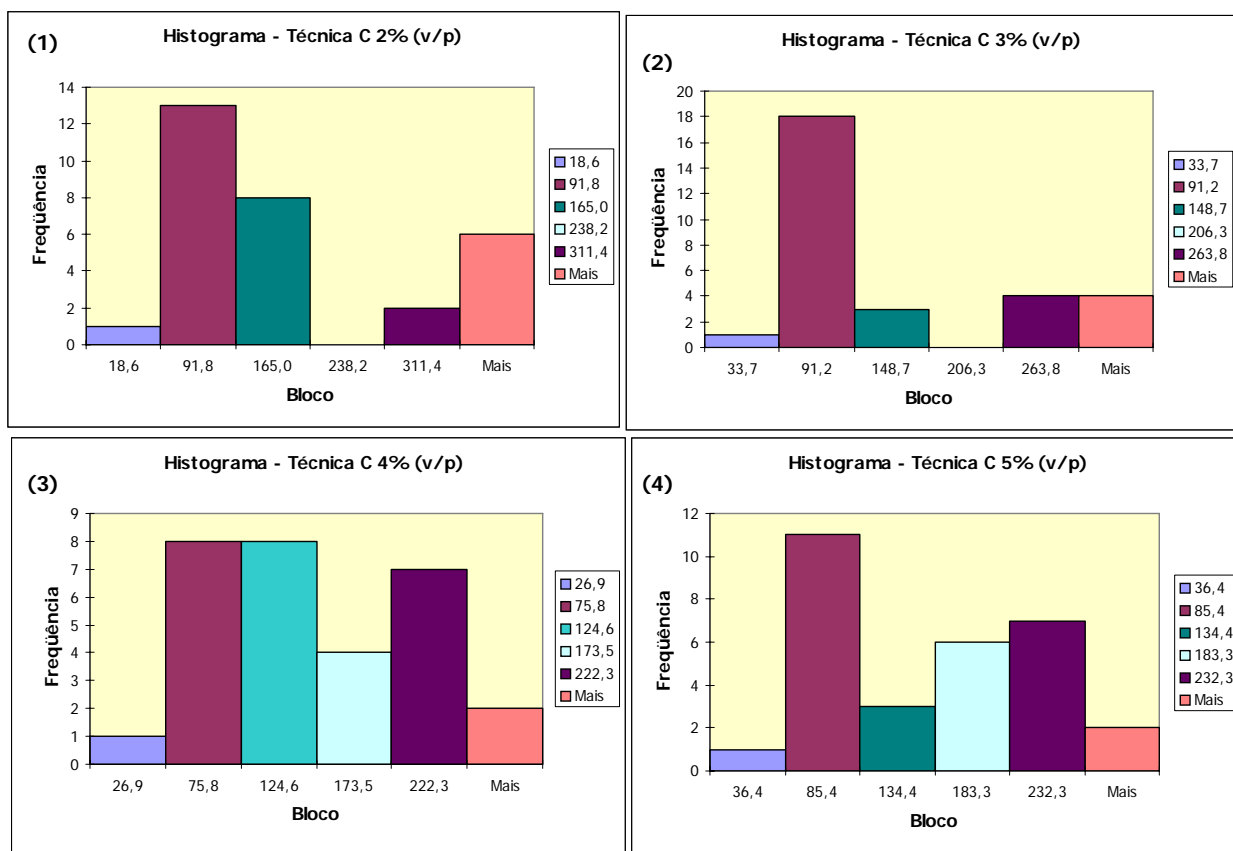


Figura 15: Histograma (1) - técnica C 2% (v/p); histograma (2) - técnica C 3% (v/p); histograma (3) - técnica C 4% (v/p) e histograma (4) – técnica C 5% (v/p); glóbulo n.º 5.

A técnica C não apresentou distribuição normal para nenhuma das concentrações de impregnação representadas nos histogramas acima.

Os histogramas a seguir representam a técnica D impregnada com soluções de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas. A técnica D é a técnica descrita na FHB 2ª edição. Esta utiliza a concentração de impregnação de 10% (v/p).

Os resultados obtidos para a técnica D, impregnadas a 10% (v/p) e com soluções de minoxidil de diferentes concentrações alcoólica, não possuem distribuição normal.

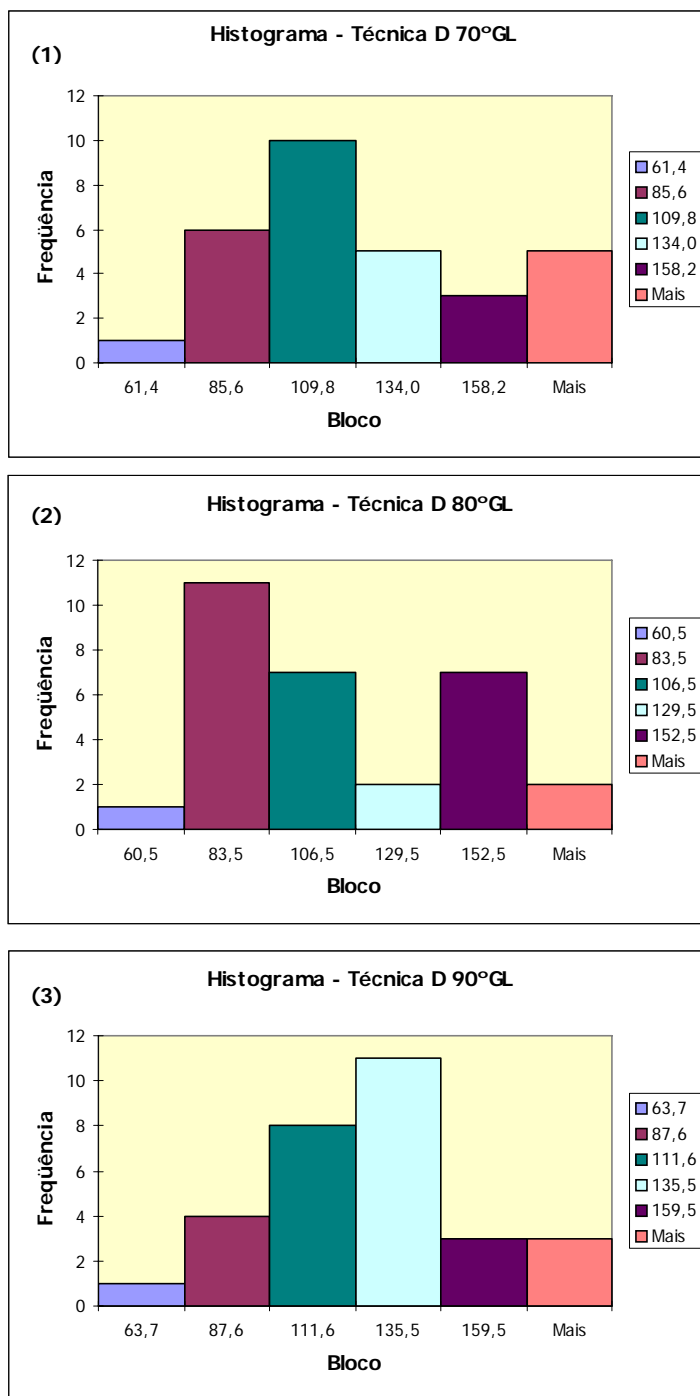


Figura 16: Histogramas da técnica D impregnada com solução de minoxidil de diferentes graduações alcoólicas. Histograma (1) – 70°GL, histograma (2) - 80°GL e histograma (3) 90°GL; glóbulo n.º. 5.

Os histogramas a seguir representam as técnicas A, B e C impregnadas com a concentração recomendada pela FHB 2ª edição.

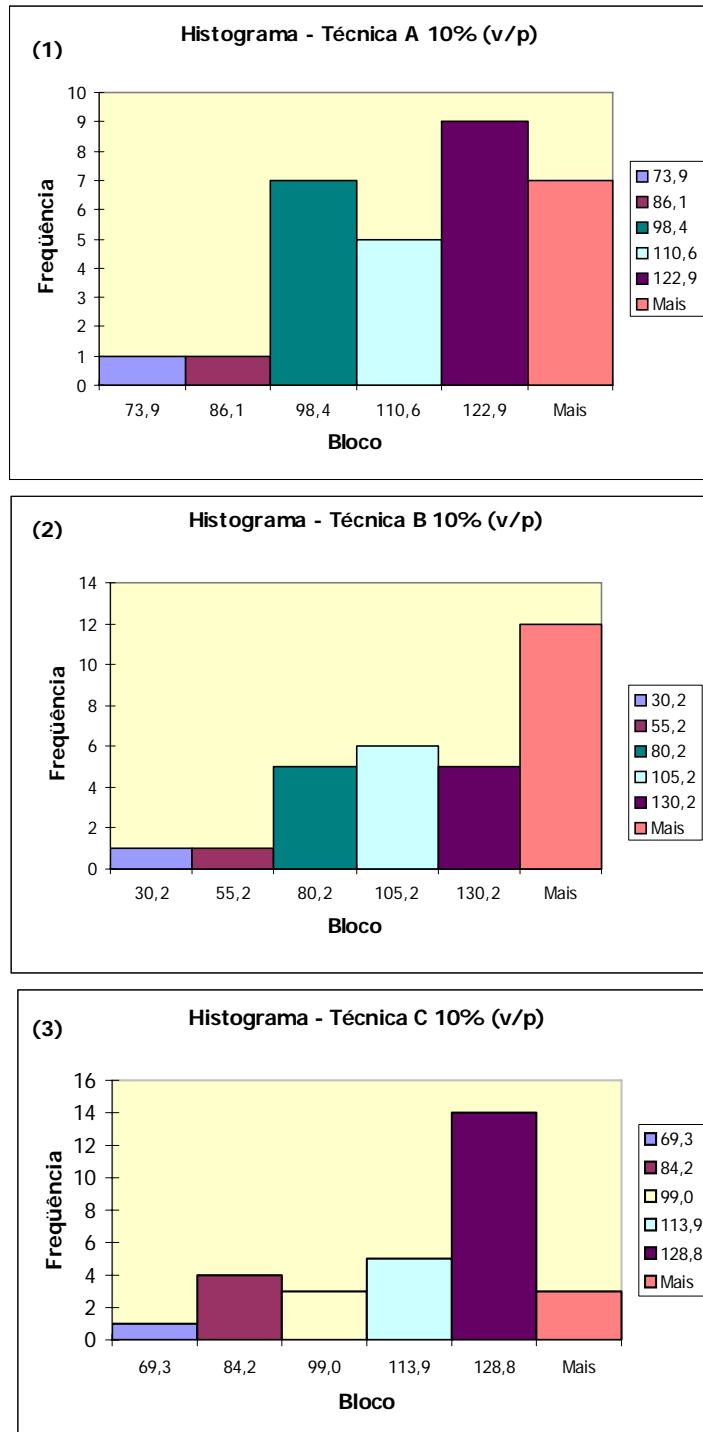


Figura 17: Histograma (1) - técnica A 10% (v/p); histograma (2) - técnica B 10% (v/p) e histograma (3) - técnica C 10% (v/p); glóbulo n.º 5.

As técnicas A, B e C impregnadas com ativo na concentração de 10% (v/p) não apresentaram uma distribuição normal.

d) Resíduo:

Foi determinada a quantidade de material deixada por cada técnica (vidro, papel e copo descartável), com o intuito de saber o quanto de ativo foi impregnado e o quanto não entrou em contato com os glóbulos.

Tabela 17: Resultados obtidos pela solução de rinsagem após impregnação dos glóbulos n.º 5. DP= desvio padrão; DPR= desvio padrão relativo

Técnicas		RESÍDUO (%)				
		2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
A	Média ± DP	3,7 ± 0,2	3,9 ± 1,6	3,2 ± 0,3	3,4 ± 1,0	6,1 ± 0,9
	DPR	6,675	39,954	9,708	30,385	13,999
B	Média ± DP	2,4 ± 0,4	1,9 ± 0,9	1,7 ± 0,04	3,1 ± 0,3	4,2 ± 0,2
	DPR	14,675	48,731	2,302	10,225	4,708
C	Média ± DP	5,4 ± 1,4	6,6 ± 1,0	4,4 ± 1,4	4,7 ± 0,5	4,9 ± 0,8
	DPR	25,230	14,873	32,572	9,728	16,712
D (70°GL)	Média ± DP	-	-	-	-	2,1 ± 0,3
	DPR	-	-	-	-	15,742
D (80°GL)	Média ± DP	-	-	-	-	2,1 ± 0,2
	DPR	-	-	-	-	9,764
D (90°GL)	Média ± DP	-	-	-	-	2,3 ± 0,05
	DPR	-	-	-	-	2,019

* Resultado médio das amostras em triplicata.

Nota-se que a técnica C foi a que obteve maior quantidade de resíduo para todas as concentrações de impregnação. Na concentração de 10% (v/p), foi a técnica A que gerou um maior resíduo.

5.2.2 Resultados qualitativos:

a) Tempo de secagem:

Na tabela 18 encontram-se os tempos médios para cada técnica e suas concentrações de impregnação. O resultado obtido é a média dos tempos obtidos para cada triplicata.

A utilização da concentração de impregnação de 10% (v/p) e fonte de calor artificial foram seguidas não só pela técnica preconizada pela FHB (técnica D), mas também pelas demais técnicas (A, B e C) de modo que fosse possível realizar comparações entre as mesmas.

Tabela 18: tempo de secagem das amostras à temperatura ambiente (2 a 5% v/p) e com uso de fonte de calor (10% v/p) – glóbulo n.º. 5.

TÉCNICA	Tempo (minutos)				
	2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p) *
A	98	135	95	172	45
B	110	130	142	135	55
C	102	115	165	165	45
D (70°GL)	-	-	-	-	78
D (80°GL)	-	-	-	-	90
D (90°GL)	-	-	-	-	90

*Uso de fonte de calor artificial inferior a 45°C.

Para o glóbulo n.º 5, observa-se que os glóbulos impregnados a 10% (v/p) obtiveram menores tempos de secagem do que aqueles impregnados com concentrações mais baixas mas secos à temperatura ambiente.

b) Aparência do glóbulo n.º 5 impregnado:

Para este tamanho de glóbulo a concentração de impregnação a 10% (v/p) promoveu a formação de grumos apenas para os glóbulos impregnados utilizando-se a técnica A. Os grumos formados eram facilmente desfeitos com o auxílio de uma pinça. As demais concentrações de impregnação não provocaram nem deformação nem formação de grumos em nenhuma das quatro técnicas avaliadas.

5.3 Glóbulo n.º 7:

5.3.1 Resultados quantitativos:

a) Uniformidade de dose por conteúdo:

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 7, sendo o método de impregnação a técnica A com as concentrações de ativo de 2, 3, 4 e 5% (v/p). Para cada concentração de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram encontrados excluindo-se os valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs (tabela 19).

A técnica A proporcionou menores desvios padrões para os valores encontrados no teste de uniformidade de dose por conteúdo, quando estes resultados são comparados com os resultados das demais técnicas nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Tabela 19: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 7 para a técnica A nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Amostra	N.º de determinações	Percentual de minoxidil por determinação (%)			
		2%(v/p)	3%(v/p)	4%(v/p)	5%(v/p)
A	1	77,9	202,3	135,6	110,9
	2	165,9	101,1	90,1	161,6
	3	40,3	97,6	84,8	110,4
	4	74,1	281,2	143,3	84,2
	5	24,8	118,8	95,9	140,5
	6	304,2*	44,6	55,5	71,5
	7	181,4	58,8	54,3	201,4
	8	36,4	245,1	113,0	77,9
	9	72,6	108,2	45,4	108,5
	10	40,4	78,5	65,4	65,7
B	1	125,0	125,1	117,6	64,4
	2	53,8	265,0	57,7	69,6
	3	35,2	274,5	98,1	194,7
	4	90,8	37,3	68,6	199,9
	5	175,8	127,8	66,0	99,0
	6	81,1	73,3	107,3	131,4
	7	507,8*	38,8	209,5	214,2
	8	92,6	90,3	168,0	84,5
	9	249,8	101,0	67,0	180,7
	10	199,5	31,4	184,8	90,8
C	1	122,4	50,8	76,1	68,4
	2	141,2	125,3	80,9	73,0
	3	20,5	78,9	84,6	85,1
	4	25,6	48,7	48,8	108,7
	5	139,3	57,5	74,4	132,1
	6	72,4	25,4	49,6	79,3
	7	93,3	168,6	34,3	100,5
	8	130,2	78,8	111,0	166,8
	9	91,1	220,3	71,6	228,5
	10	61,0	83,6	167,9	124,3
Média ± DP**		96,9 ± 59,0	114,6 ± 76,4	94,2 ± 44,3	120,9 ± 50,1

*Valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

** Média e DP do teste de uniformidade de dose por conteúdo sem os valores excluídos por Grubbs.

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 7, sendo o método de impregnação a técnica B com as concentrações de ativo de 2, 3, 4 e 5% (v/p). Para cada concentração de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram encontrados para o total de resultados. Nenhum valor foi eliminado pelo teste de Grubbs (tabela 20).

Tabela 20: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 7 para a técnica B nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Amostra	N.º de determinações	Percentual de minoxidil por determinação (%)			
		2%(v/p)	3%(v/p)	4%(v/p)	5%(v/p)
A	1	205,5	141,9	95,6	127,8
	2	23,0	18,8	197,9	79,7
	3	260,0	23,9	56,3	145,2
	4	172,3	171,3	46,9	20,6
	5	32,8	231,9	150,2	33,3
	6	19,2	90,0	59,1	243,6
	7	31,7	36,7	94,4	31,2
	8	29,2	149,0	145,8	118,4
	9	341,8	189,7	141,2	52,3
	10	47,8	30,0	115,4	213,0
B	1	275,3	7,5	26,4	186,6
	2	140,3	4,7	233,7	27,7
	3	23,0	110,5	18,0	40,1
	4	21,2	194,8	126,1	166,0
	5	13,7	6,4	92,2	108,6
	6	12,9	28,4	146,4	100,5
	7	28,6	12,7	172,9	148,9
	8	14,2	42,6	135,4	207,0
	9	214,8	318,4	167,2	58,9
	10	369,1	10,0	20,4	128,4
C	1	289,0	144,9	10,7	147,1
	2	13,0	68,7	35,7	189,0
	3	211,7	4,2	132,4	75,7
	4	42,2	252,8	47,6	163,4
	5	11,7	96,2	123,7	36,0
	6	118,3	203,4	121,7	100,0
	7	70,4	17,1	125,8	132,9
	8	21,7	84,6	120,7	225,7
	9	15,7	106,2	220,8	105,0
	10	19,9	5,2	33,9	162,9
Média ± DP		103,0 ± 113,7	93,4 ± 88,0	107,2 ± 61,1	119,2 ± 64,5

Na tabela a seguir, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º. 7, sendo o método de impregnação a técnica C com as concentrações de ativo de 2, 3, 4 e 5% (v/p). Para cada concentração de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram encontrados excluindo-se os valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs (tabela 21).

Tabela 21: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º 7 para a técnica C nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

Amostra	N.º de determinações	Percentual de minoxidil por determinação (%)			
		2%(v/p)	3%(v/p)	4%(v/p)	5%(v/p)
A	1	52,3	47,7	132,5	165,9
	2	49,6	107,4	31,2	36,6
	3	65,5	177,5	63,6	156,2
	4	254,3	270,0	38,8	55,7
	5	60,5	298,1	235,0	74,1
	6	59,6	64,4	139,3	46,7
	7	101,3	223,0	273,2	62,8
	8	69,8	59,1	202,3	64,8
	9	47,2	183,2	53,0	107,8
	10	42,0	117,4	52,3	150,6
B	1	51,9	34,3	178,4	51,4
	2	51,6	52,9	46,3	46,4
	3	187,3	149,3	49,7	110,0
	4	62,5	231,5	64,3	226,4
	5	71,7	128,0	121,6	135,6
	6	73,2	58,1	63,2	155,2
	7	52,4	79,7	47,0	203,1
	8	323,0	281,7	42,1	127,3
	9	61,9	229,4	65,0	148,4
	10	82,0	64,7	50,7	55,1
C	1	56,5	215,8	102,5	74,3
	2	60,2	274,3	23,2	37,6
	3	51,3	97,4	58,6	33,9
	4	342,3*	60,3	87,5	201,5
	5	41,0	166,1	42,8	97,0
	6	259,7	75,7	242,9	100,7
	7	49,6	113,0	86,0	233,9
	8	46,4	144,6	52,4	61,3
	9	175,4	103,8	87,2	195,7
	10	341,2*	61,6	220,9	172,6
Média ± DP**		91,4 ± 75,3	139,0 ± 81,1	98,4 ± 71,6	113,0 ± 62,0

*Valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

** Média e DP do teste de uniformidade de dose por conteúdo sem os valores excluídos por Grubbs.

Na tabela 22, encontram-se os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para o glóbulo n.º 7, para as técnicas A, B, C, D (70° GL), D (80°GL) e D (90°GL), sendo 10% (v/p) a concentração de impregnação. Para cada técnica de impregnação foram realizadas três amostras: **A**, **B** e **C**. A média e o desvio padrão foram calculados com os valores obtidos pelo teste de uniformidade de dose por conteúdo excluindo-se os valores eliminados por Grubbs.

Tabela 22: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do glóbulo n.º. 7 para as técnicas A, B, C e D na concentração de impregnação de 10% (v/p).

AMOSTRAS	n.º de determinações	PERCENTUAL DE MINOXIDIL POR DETERMINAÇÃO (%)					
		CONCENTRAÇÃO DE IMPREGNAÇÃO 10% (v/p)					
		TÉCNICAS					
		A	B	C	D (70° GL)	D (80° GL)	D (90° GL)
A	1	92,2	78,0	33,9	82,1	66,4	36,2
	2	124,2	278,5	174,0	120,3	73,2	96,0
	3	76,8	116,9	67,6	111,7	160,5	173,2
	4	112,1	174,7	116,0	102,7	119,0	111,2
	5	67,8	92,0	125,2	88,4	187,4	107,1
	6	98,6	94,4	124,4	110,1	162,1	157,7
	7	77,9	112,5	77,0	133,1	97,7	132,6
	8	74,3	169,0	59,7	89,0	154,9	173,1
	9	90,9	110,8	102,8	160,0	58,7	49,0
	10	110,3	49,3	111,4	60,2	111,6	55,1
B	1	100,7	117,1	77,2	81,3	88,1	95,2
	2	134,7	134,0	89,1	77,0	92,9	133,3
	3	104,7	137,9	131,1	60,1	59,6	108,2
	4	116,7	73,3	109,3	86,8	115,6	120,8
	5	94,1	93,1	130,8	151,4	85,7	124,5
	6	115,7	92,3	96,6	74,5	93,0	107,8
	7	152,1	102,0	105,7	153,9	120,0	176,1
	8	130,8	130,1	131,7	117,1	60,8	124,8
	9	104,1	104,7	124,8	91,0	161,4	50,4
	10	104,7	76,8	106,5	105,3	38,8	205,7
C	1	98,1	131,9	127,1	105,9	47,0	179,7
	2	91,0	55,7	109,9	61,0	114,0	25,0
	3	100,7	74,1	146,2	53,7	40,6	58,6
	4	95,0	106,0	79,6	74,8	173,4	106,0
	5	119,8	59,8	128,9	113,5	100,8	87,5
	6	102,9	137,0	64,7	88,6	143,3	28,8
	7	99,8	160,8	128,7	59,8	120,8	74,8
	8	140,2	102,0	113,4	158,4	97,5	90,6
	9	104,7	112,8	134,1	64,1	55,7	64,7
	10	101,7	80,1	85,1	97,3	95,4	170,3
Média ± DP**		104,6 ± 19,2	103,7 ± 29,9	107,1 ± 29,6	97,8 ± 30,8	103,2 ± 41,5	107,5 ± 49,3

*Valores aberrantes eliminados pelo teste de Grubbs.

** Média e DP do teste de uniformidade de dose por conteúdo sem os valores excluídos por Grubbs.

As impregnações com concentração de ativo a 10% (v/p) obtiveram menores desvios padrões quando comparadas com as demais concentrações (2, 3, 4 e 5% v/p).

Com os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo realizou-se o cálculo da variância individual para cada técnica e suas respectivas concentrações

de impregnação. Na tabela 23 observa-se que a técnica A obteve menores valores de variância.

Tabela 23: resultados do teste de variâncias dos resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo com o glóbulo n.º 7.

Concentrações de impregnação	TÉCNICAS					
	A	B	C	D (70°GL)	D (80°GL)	D (90°GL)
2 % (v/p)	3477,4	12929,2	5663,5	-	-	-
3 % (v/p)	5837,3	7740,2	6580,1	-	-	-
4 % (v/p)	1963,9	3737,4	5127,1	-	-	-
5 % (v/p)	2505,5	4154,9	3849,2	-	-	-
10 % (v/p)	369,8	895,5	874,7	950,8	1720,6	2431,5

Os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo foram avaliados segundo o teste de ANOVA, calculado a partir de planilhas do programa Excel[®]. Este teste estatístico compara os diferentes grupos concluindo-se se existe uma diferença estatística significativa entre eles. Comparou-se, em uma mesma técnica, diferentes concentrações de impregnação, e diferentes técnicas utilizando-se a mesma concentração de impregnação (tabela 24).

Tabela 24: Teste de ANOVA para as quatro técnicas nas concentrações de 2, 3, 4,5 e 10% (v/p) – glóbulo n.º 7

Técnica / concentrações de impregnação	F calculado	F crítico
A (2,3,4 e 5% v/p)	1,481	2,684
B (2,3,4 e 5% v/p)	0,479	2,683
C (2,3,4 e 5% v/p)	2,459	2,684
A, B, C e D 10% (v/p)	0,606	2,684
D 10% (v/p) – 70, 80 e 90° GL	0,417	3,101

b) Gráficos de dispersão:

Com os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo foram realizados gráficos para avaliar a dispersão dos resultados. Estes gráficos foram feitos com o auxílio do programa Excel[®].

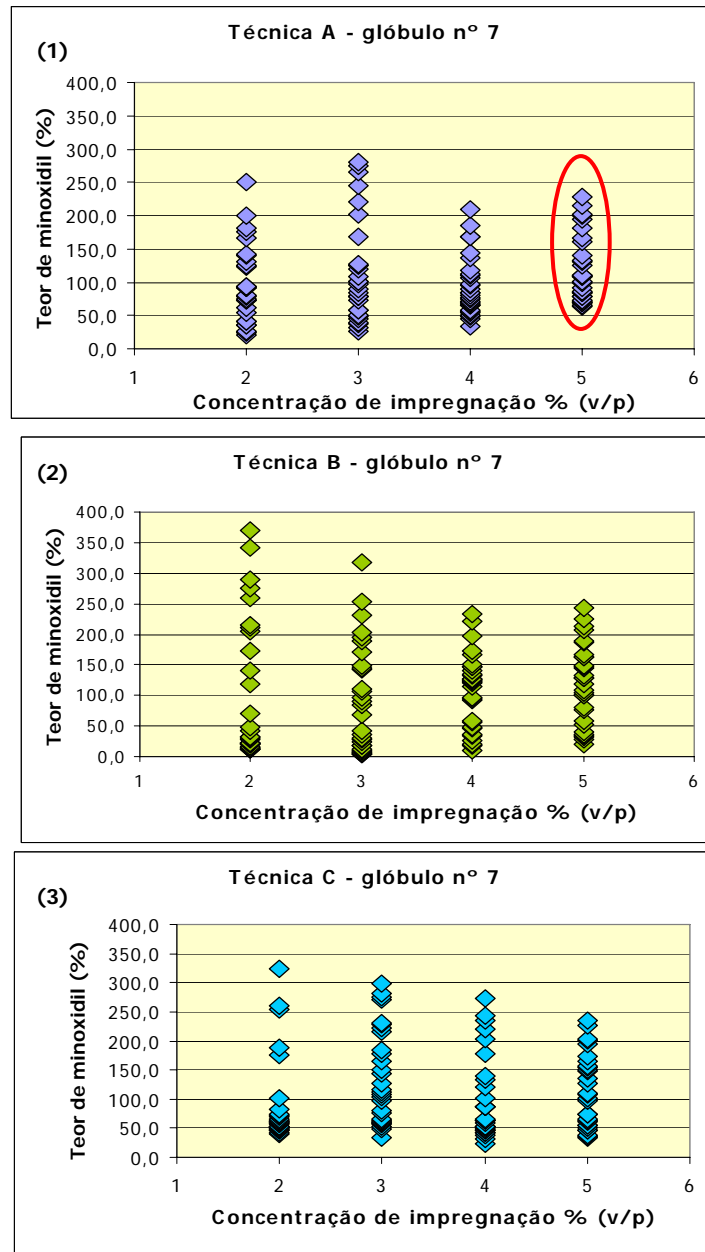


Figura 18: Gráfico de dispersão (1) - técnica A; gráfico de dispersão (2) - técnica B e Gráfico de dispersão (3) - técnica C, nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) – glóbulo n.º 7.

Os gráficos de dispersão para o tamanho de glóbulo n.º. 7 demonstraram que dentre as três técnicas avaliadas, a técnica A apresentou melhores resultados. Analisando-se os resultados obtidos pelo cálculo da variância (tabela 23) juntamente com os gráficos acima, nota-se que a técnica A impregnada na concentração de 4% (v/p) foi a que produziu resultados menos dispersos.

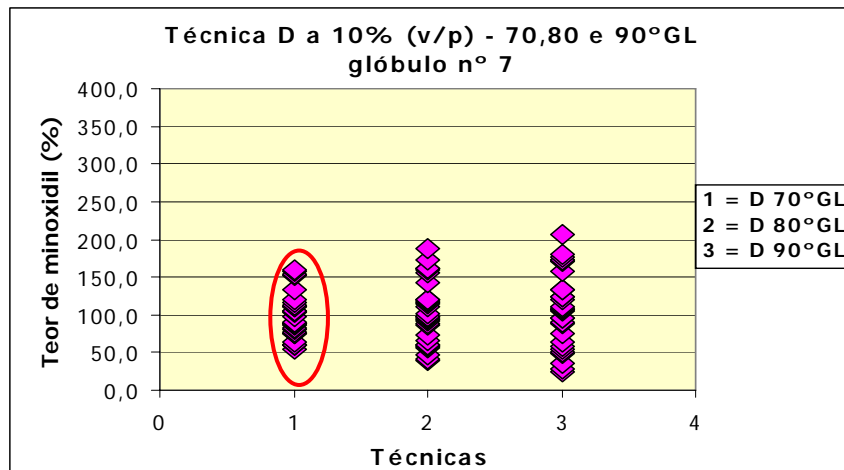


Figura 19: Gráfico de dispersão da técnica D impregnada com solução de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas – 70, 80 e 90°GL; glóbulo n.º. 7.

A técnica D (concentração de impregnação de 10% v/p) impregnada com solução de minoxidil com graduação alcoólica de 70°GL obteve menor dispersão dos resultados de uniformidade de dose por conteúdo. Este resultado é também observado na tabela 23, onde se encontra as variâncias para cada grupo.

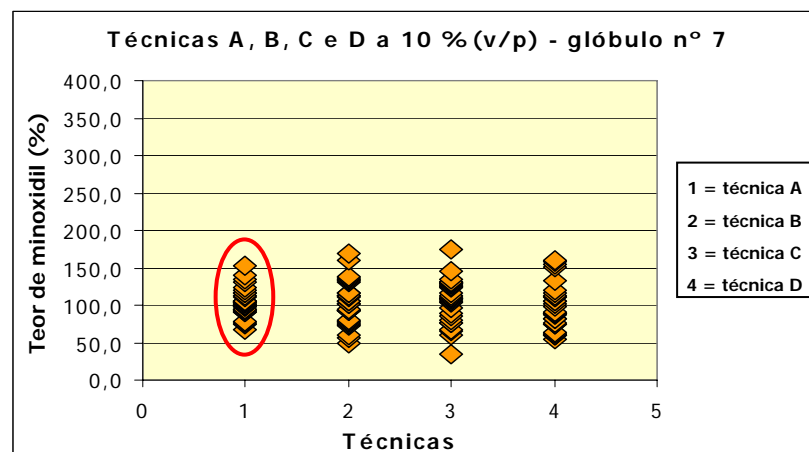


Figura 20: gráfico de dispersão das técnicas A, B, C e D com concentração de impregnação de 10% (v/p) – glóbulo n.º 7.

A técnica A impregnada a 10% (v/p) obteve menor dispersão dos resultados de uniformidade. Este resultado pode ser mais bem observado comparando-se a variância calculada para cada grupo (tabela 23).

c) Histogramas:

A seguir estão demonstrados os histogramas das quatro técnicas nas cinco concentrações de impregnação, testadas.

Os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo para a técnica A nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p) não apresentaram uma distribuição normal (figura 21).

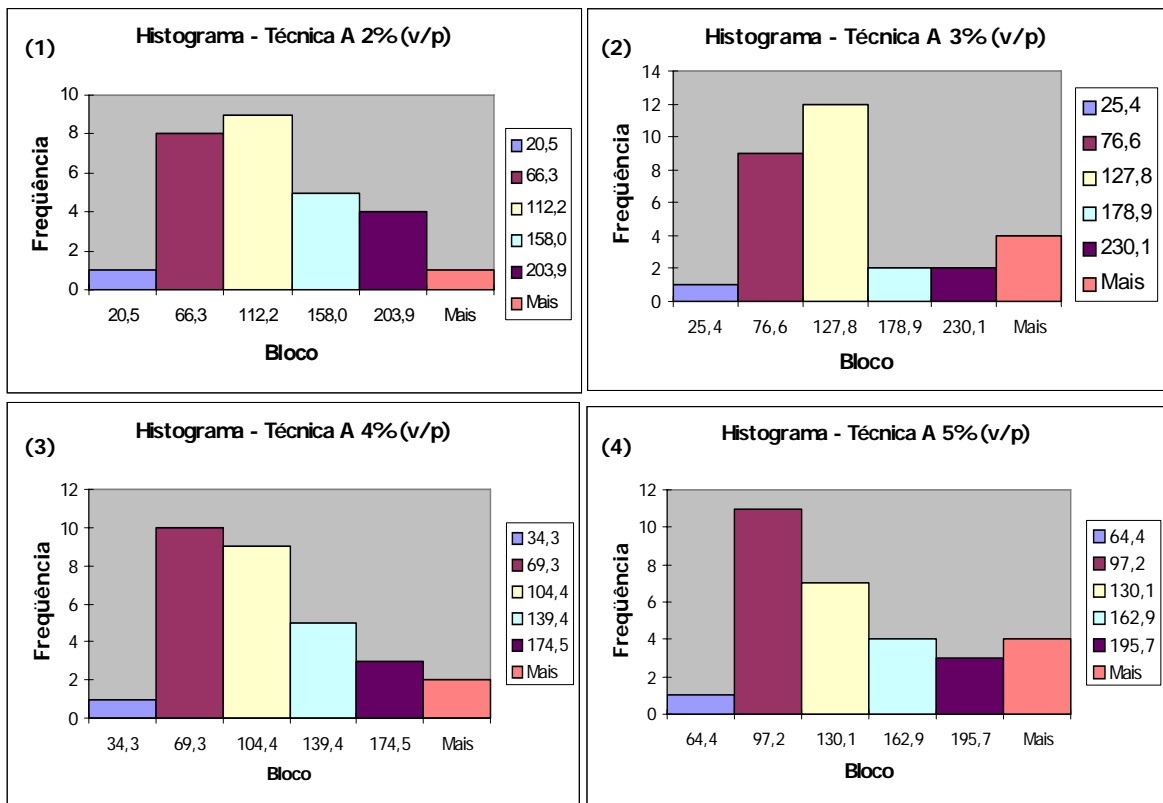


Figura 21: Histograma (1) - técnica A 2% (v/p); histograma (2) - técnica A 3% (v/p); histograma (3) - técnica A 4% (v/p) e histograma (4) – técnica A 5% (v/p); glóbulo n.º7.

A seguir, encontram-se os histogramas com os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo da técnica B nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p).

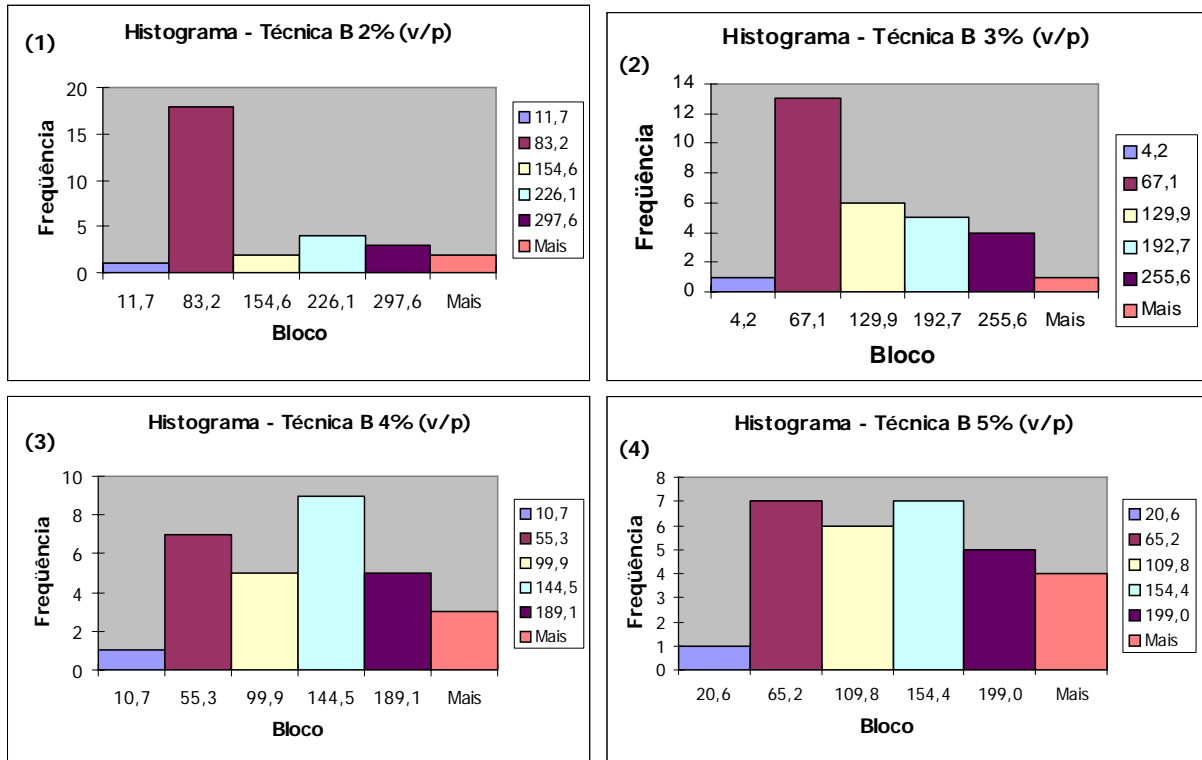


Figura 22: Histograma (1) - técnica B 2% (v/p); histograma (2) - técnica B 3% (v/p); histograma (3) - técnica B 4% (v/p) e histograma (4) – técnica B 5% (v/p); glóbulo n.º 7.

A técnica B não possui uma distribuição normal dos resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo.

Na figura 23, encontram-se os histogramas dos resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo, da técnica C, nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p)

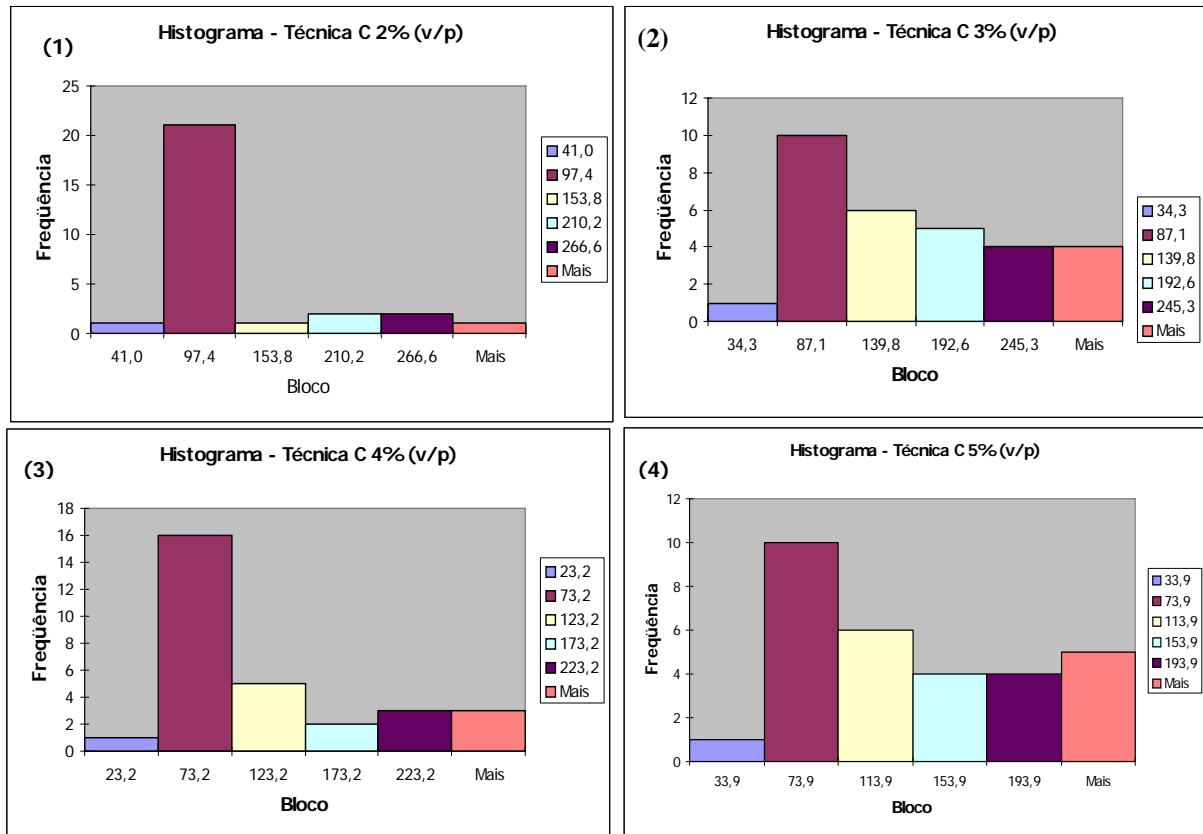


Figura 23: Histograma (1) - técnica C 2% (v/p); histograma (2) - técnica C 3% (v/p); histograma (3) - técnica C 4% (v/p) e histograma (4) – técnica C 5% (v/p); glóbulo nº 7.

A técnica C não apresentou distribuição normal para nenhuma das concentrações de impregnação representadas nos histogramas acima.

Os histogramas a seguir representam a técnica D impregnada com soluções de minoxidil com diferentes graduações alcoólicas. A técnica D é a técnica descrita na FHB 2ª edição. Esta utiliza a concentração de impregnação de 10% (v/p).

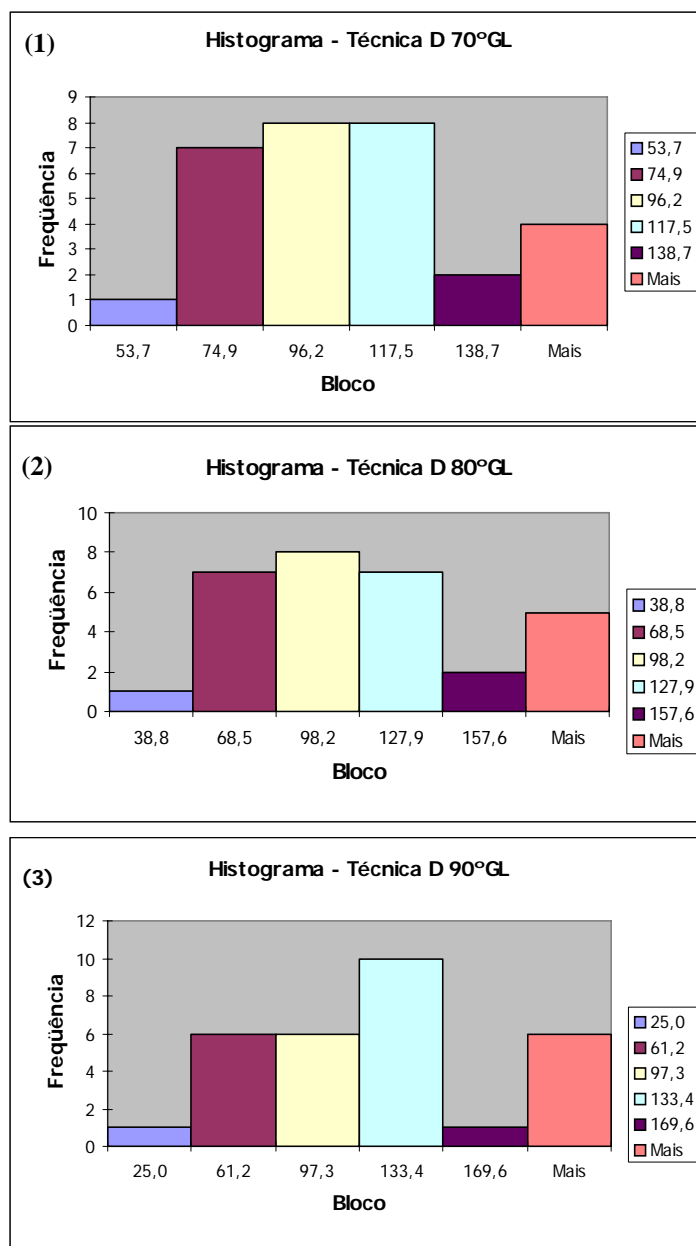


Figura 24: Histogramas da técnica D impregnada com solução de minoxidil de diferentes graduações alcoólicas. Histograma (1) – 70°GL, histograma (2) - 80°GL e histograma (3) 90°GL; glóbulo n.º. 7.

Os resultados obtidos para a técnica D, impregnadas a 10% (v/p) e com soluções de minoxidil de diferentes concentrações alcoólica, não possuem distribuição normal.

A seguir, estão demonstrados os histogramas para as técnicas A, B e C, impregnadas com concentração de 10% (v/p).

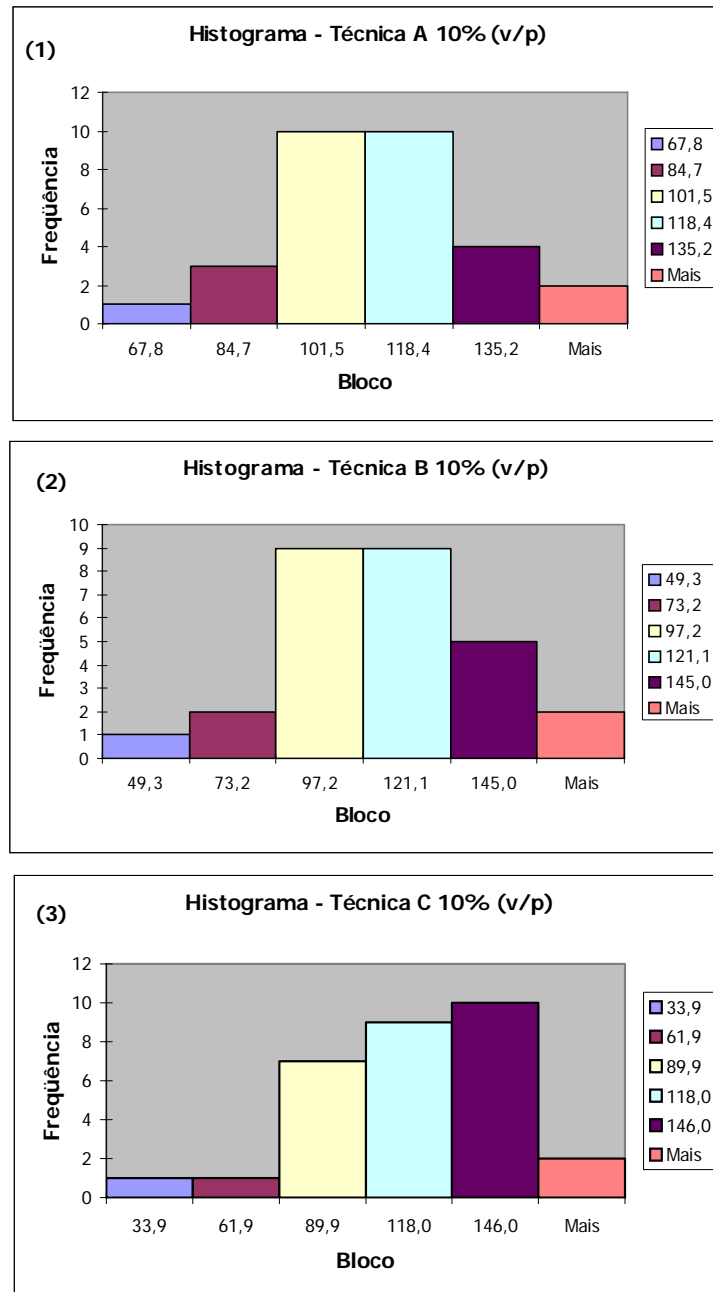


Figura 25: Histograma (1) - técnica A 10% (v/p); histograma (2) - técnica B 10% (v/p) e histograma (3) - técnica C 10% (v/p).

Dentre as técnicas impregnadas a 10% (v/p), a técnica A apresentou uma distribuição dos dados que mais se aproxima da normalidade.

d) Resíduo:

Foi determinada a quantidade de material deixada por cada técnica, com o intuito de saber o quanto de ativo que permanece e que não entrou em contato com os glóbulos (tabela 25).

Tabela 25: Resultados obtidos pela solução de rinsagem após impregnação dos glóbulos n.º 7.

Técnicas		RESÍDUO (%) *				
		2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
A	Média ± DP	2,8 ± 0,1	2,6 ± 0,4	1,8 ± 0,4	3,1 ± 0,3	4,2 ± 1,8
	DPR	3,521	15,632	20,854	8,233	42,180
B	Média ± DP	3,9 ± 1,0	2,4 ± 1,3	2,0 ± 0,4	2,4 ± 0,5	3,8 ± 1,9
	DPR	27,026	52,311	19,922	19,474	50,474
C	Média ± DP	3,1 ± 0,5	2,4 ± 0,2	2,7 ± 1,5	2,8 ± 0,4	4,2 ± 0,3
	DPR	14,522	7,707	54,876	13,664	6,505
D (70°GL)	Média ± DP	-	-	-	-	1,7 ± 0,4
	DPR	-	-	-	-	24,622
D (80°GL)	Média ± DP	-	-	-	-	2,9 ± 0,3
	DPR	-	-	-	-	8,860
D (90°GL)	Média ± DP	-	-	-	-	2,9 ± 0,7
	DPR	-	-	-	-	25,210

*Resultado médio das amostras em triplicata.

Para o glóbulo n.º 7 observa-se, no geral, uma menor quantidade de resíduo deixado nos materiais utilizados para a impregnação.

5.3.2 Resultados qualitativos:

a) Tempo de secagem:

Na tabela 26 encontram-se os tempos médios para cada técnica e suas concentrações de impregnação. O resultado obtido é a média dos tempos obtidos para cada triplicata.

A utilização da concentração de impregnação de 10% (v/p) e fonte de calor artificial foram seguidas não só pela técnica preconizada pela FHB (técnica D), mas

também pelas demais técnicas de modo que fosse possível realizar comparações entre as mesmas.

Tabela 26: tempo de secagem das amostras a temperatura ambiente (2 a 5% v/p) e com fonte de calor (10% v/p) – glóbulo n.º. 7.

TÉCNICA	Tempo (minutos)				
	2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)*
A	105	120	135	185	80
B	122	135	165	172	110
C	112	168	195	198	110
D (70°GL)	-	-	-	-	110
D (80°GL)	-	-	-	-	100
D (90°GL)	-	-	-	-	100

*Uso de fonte de calor artificial inferior a 45°C.

O tempo de secagem dos glóbulos impregnados a 10% (v/p) é inferior aos dos glóbulos impregnados nas concentrações de 2 a 5% (v/p). O uso de uma fonte de calor com os glóbulos impregnados com as concentrações de 2 a 5% (v/p) favoreceria a diminuição do tempo de secagem para estas concentrações.

b) Aparência do glóbulo n.º. 7 impregnado:

O glóbulo n.º. 7 possui um tamanho maior, conseqüentemente maior capacidade de absorção, não apresentou formação de grumos e nem deformação dos glóbulos impregnados pelas quatro técnicas e nas cinco concentrações testadas.

5.4 Análise dos gráficos de PCA para os três tamanhos de glóbulos:

Comparando-se todas as técnicas, em todas as concentrações de impregnação testadas, observa-se que o PCA para o glóbulo n.º 5 possui resultados com menor

variância. Os resultados encontram-se menos afastados da origem (0,0) como demonstrado na figura 26 A, B e C.

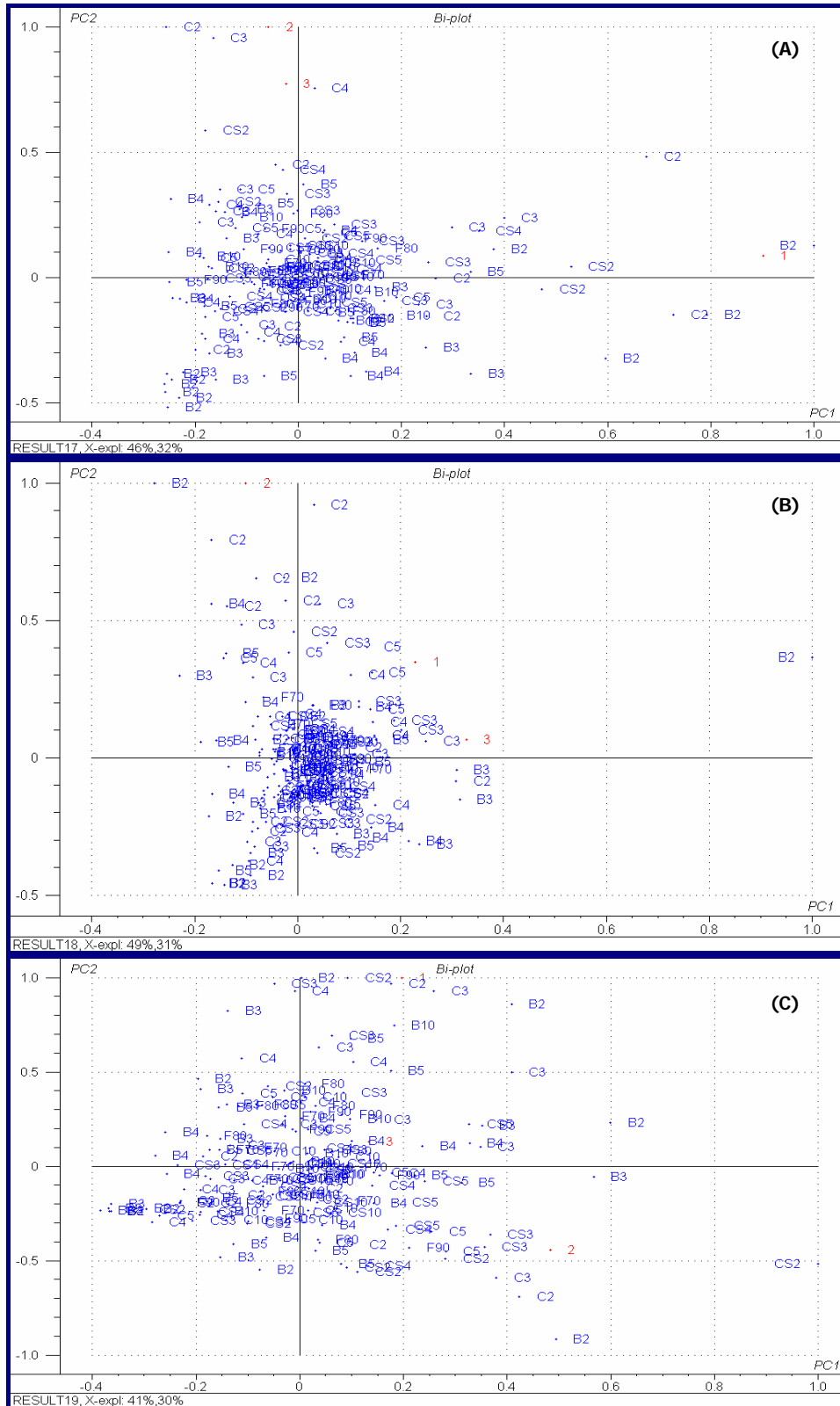


Figura 26: PCA das quatro técnicas e das cinco concentrações testadas. Glóbulo n.º 3 (A); glóbulo n.º 5 (B); glóbulo n.º 7 (C).

Na figura acima se pode observar que os resultados mais afastados da origem estão impregnados por uma concentração mais baixa. Geralmente de 2 e 3% (v/p).

Para compreender melhor os gráficos de PCA seguir, entende-se por: CS = técnica A; B = técnica B; C = técnica C e F = técnica D. O número que aparece corresponde à concentração de impregnação (CS2 = técnica A na concentração de 2% v/p), ou então, da concentração alcoólica da solução impregnante (F70 ou F7 = técnica D impregnada com solução de minoxidil a 70°GL).

A técnica C é heterogênea, mas para o tamanho de glóbulo n.º 3, tem-se uma menor variância dos resultados para a concentração de impregnação 5% (v/p), quando comparado com os demais tamanhos de glóbulos. As três repetições marcadas com círculo verde (1, 2 e 3) encontram-se em quadrantes diferentes, significando que não existe reprodutibilidade nas repetições para a mesma técnica e concentração (Figuras 27 A, B e C).

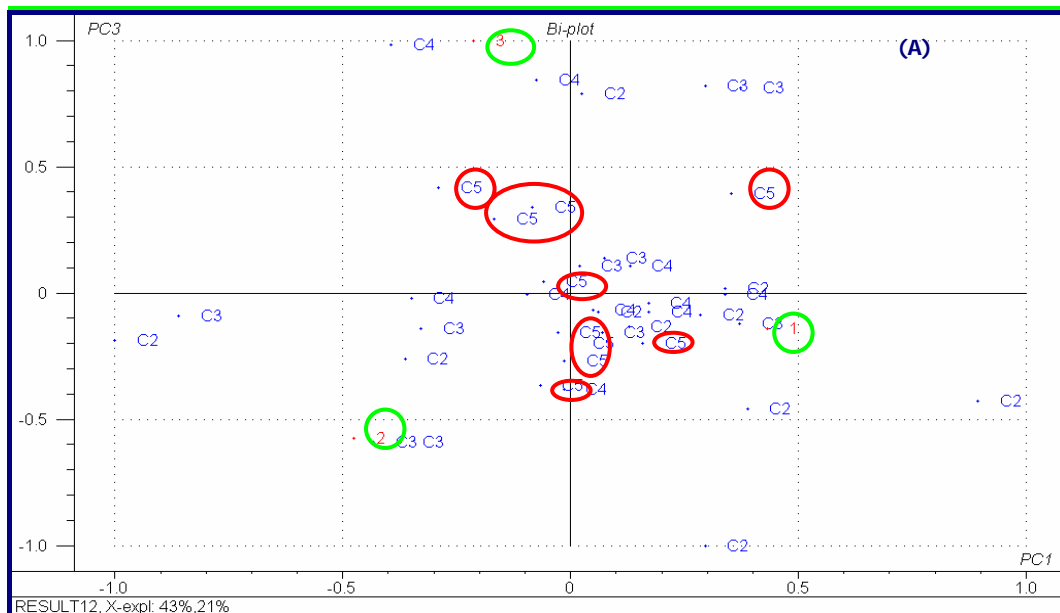


Figura 27(A): PCA da técnica C nas concentrações de 2 a 5% (v/p) – glóbulo n.º 3

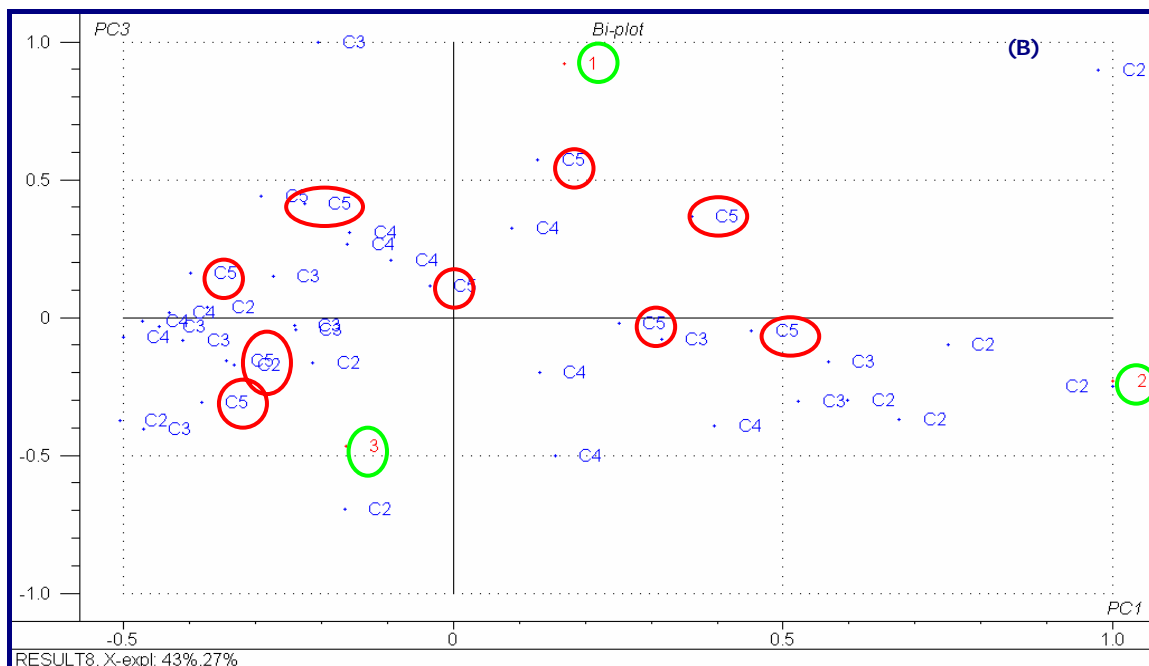


Figura 27(B): PCA da técnica C nas concentrações de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º5.

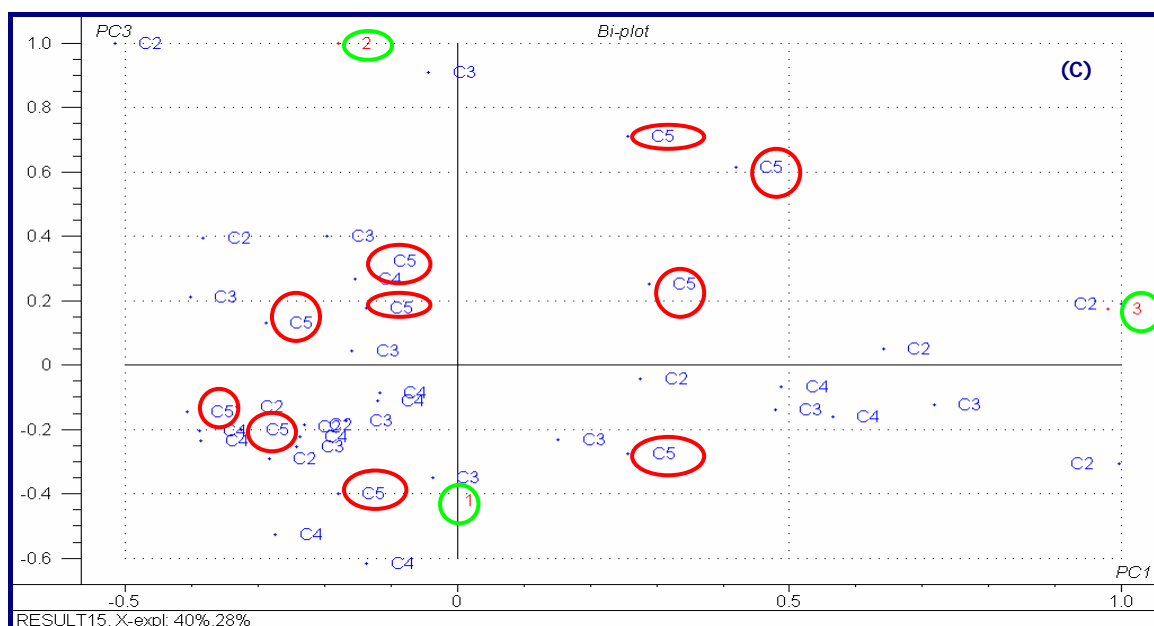


Figura 27(C): PCA da técnica C nas concentrações de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º7.

A técnica B também é heterogênea, porém para o glóbulo n.º 5 (B) na concentração de 5% (v/p) essa diferença é menor quando comparada com os glóbulos n.º 3 e 7 (Figuras 28 A, B e C).

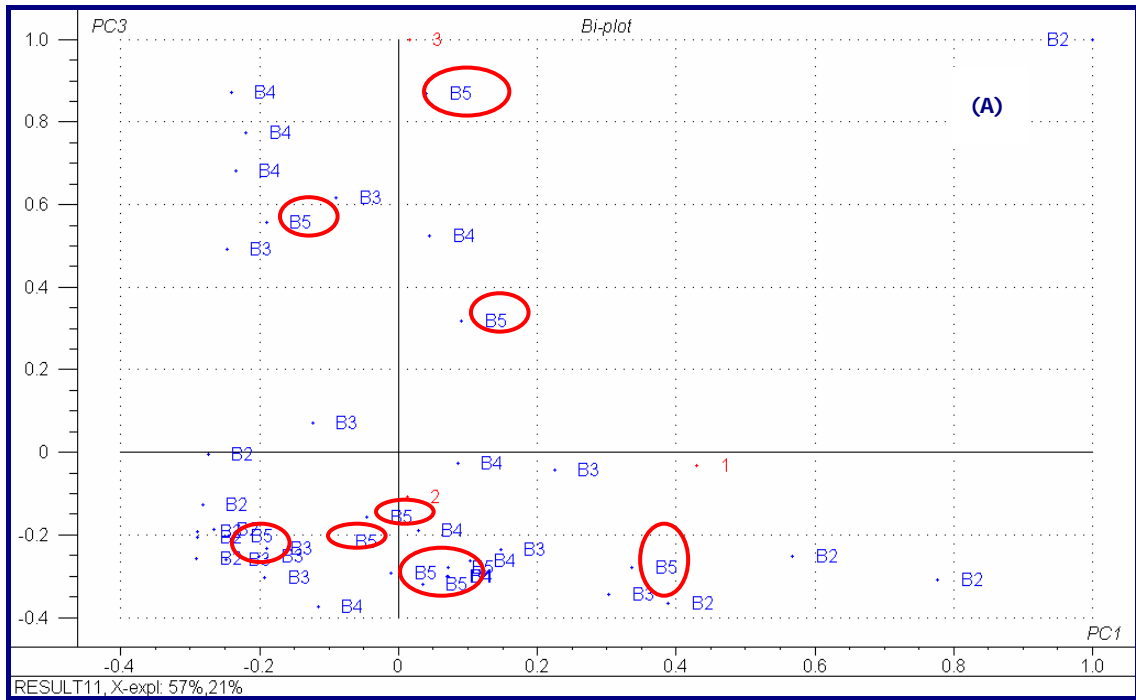


Figura 28(A): PCA da técnica B nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º3.

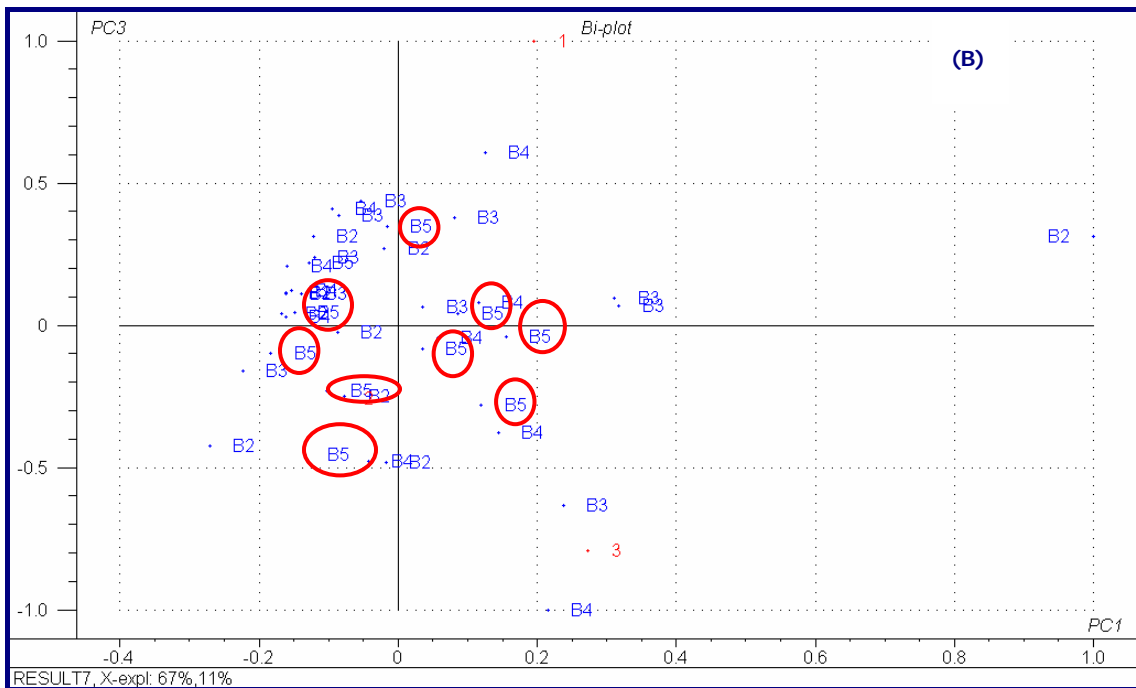


Figura 28(B): PCA da técnica B nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º5.

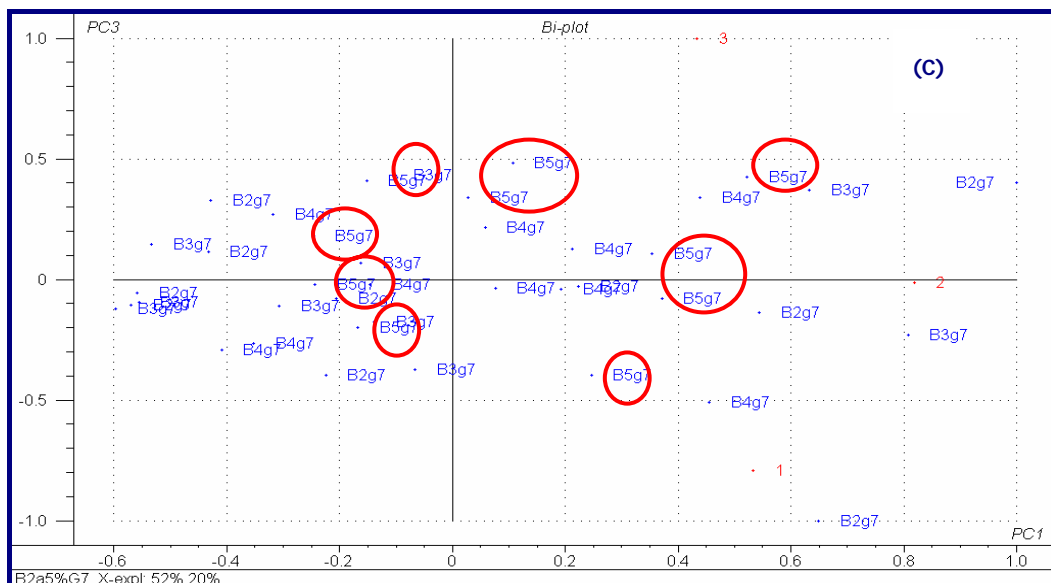


Figura 28(C): PCA da técnica B nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º7.

A técnica A proporciona uma menor variância para o glóbulo n.º 5 (B) na concentração de 5% (v/p); essa diferença é menor comparando-se com os glóbulos n.º 3 e 7. Para este tamanho de glóbulo, os resultados na concentração de 5% (v/p) encontram-se mais próximos à origem (0,0) (Figura 29 B).

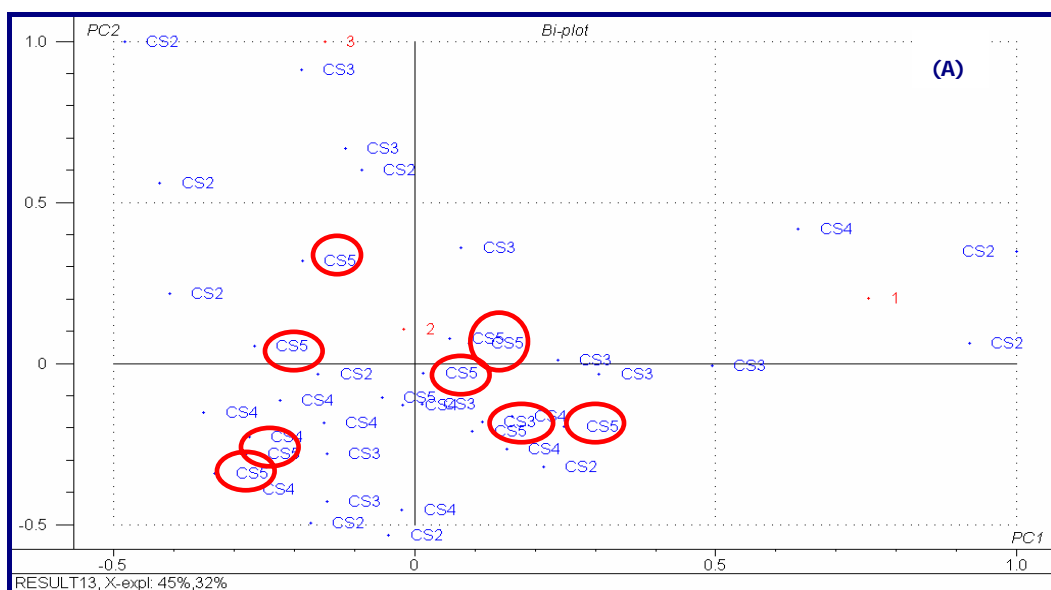


Figura 29(A): PCA da técnica A nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º 3.

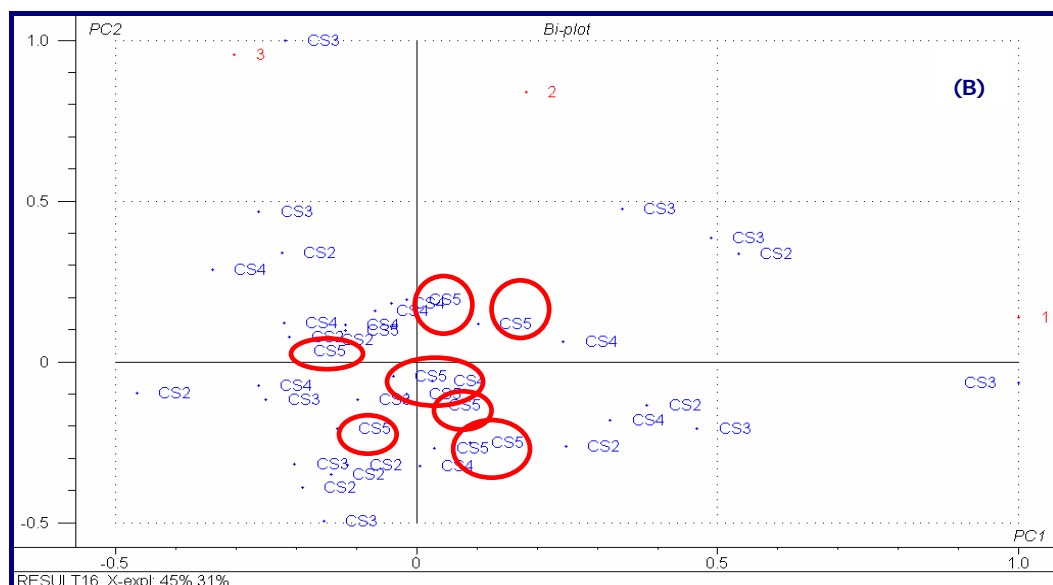


Figura 29(B): PCA da técnica A nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º 5.

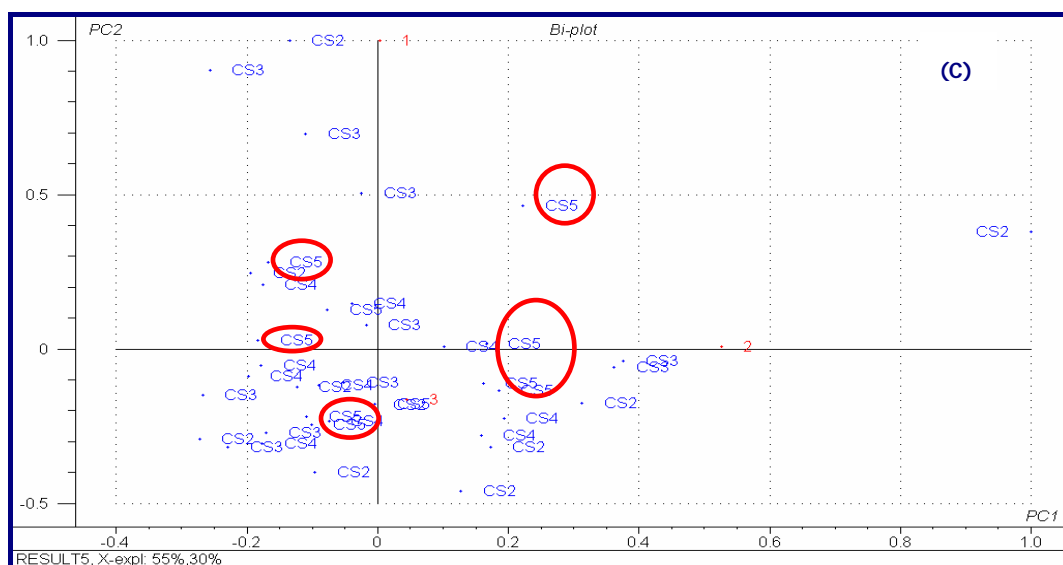


Figura 29(C): PCA da técnica A nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) - glóbulo n.º 7.

Na Figura 30 encontram-se todas as técnicas (A, B, C, D - 70°GL, D-80°GL e D-90°GL) impregnadas com a concentração de 10 %(v/p) – glóbulo n.º 5. Observa-se a formação de três grupos interpretando-se que estas três técnicas se destacam das demais por produzirem resultados com menor variância.

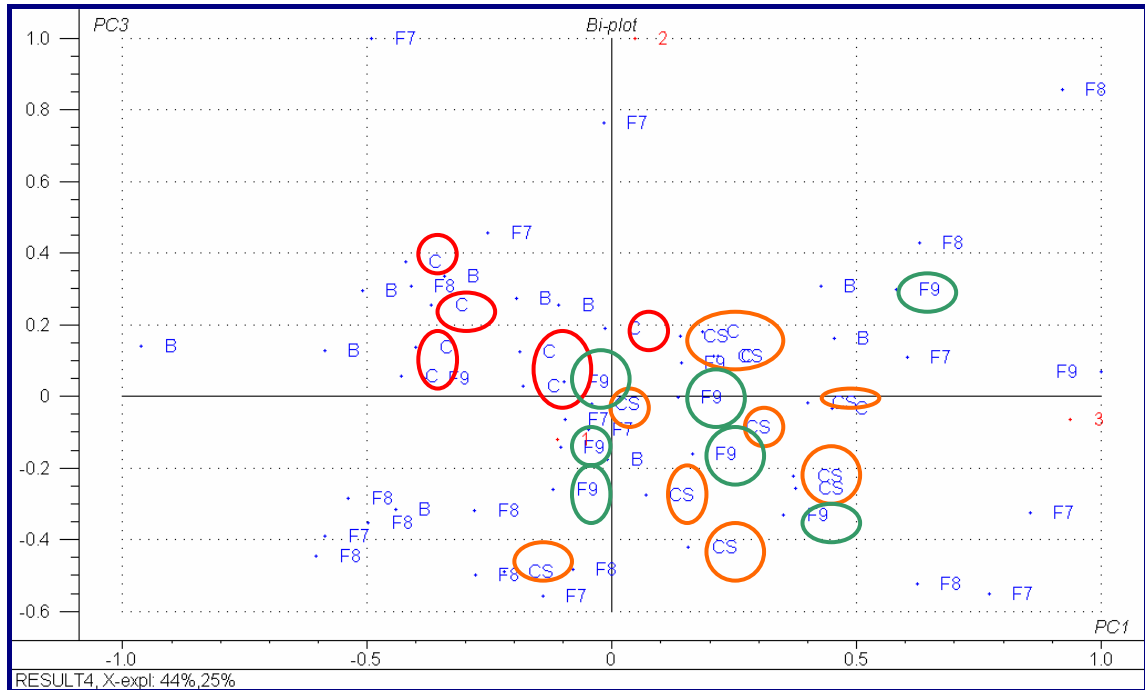


Figura 30: PCA do glóbulo n.º 5 com as técnicas (A, B, C, D-70°GL, D-80°GL e D-90°GL) impregnadas com concentração de 10% (v/p).

Os dados marcados com um círculo vermelho representam a técnica C 10% (v/p); marcados com o círculo laranja representam a técnica A 10% (v/p) e marcados com círculo verde a técnica D 10% (v/p) solução de minoxidil de 90°GL. Este resultado corrobora com o obtido no cálculo da variância. As três técnicas que se destacam no gráfico de PCA possuem os menores valores de variância (vide tabela 14, página 52).

5.5 Tabelas resumidas com a média e o desvio padrão para os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo:

As tabelas a seguir, apresentam de forma resumida, os valores médios dos resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo e seus respectivos desvios padrões. Nessas tabelas observou-se que a técnica A obteve, dentre as técnicas

avaliadas, menores desvios padrões dos resultados para uniformidade de dose por conteúdo. Quando consideramos concentração de impregnação, 5% e 10% (v/p), estas foram as que obtiveram menores médias e desvios padrões.

Tabela 27: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do **glóbulo n.º 3** impregnado com solução de Minoxidil 2% (p/v) em álcool a 70°GL, em todas as concentrações de impregnação testadas.

TÉCNICAS	CONCENTRAÇÕES DE IMPREGNAÇÃO				
	2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
	Média (%)				
A	112,0 ± 62,0 n = 28 *	127,6 ± 49,7 n = 30	97,5 ± 29,8 n = 27 *	114,5 ± 32,9 n = 30	118,7 ± 19,2 n = 30
B	48,1 ± 73,6 n = 27 *	82,0 ± 67,0 n = 30	100,4 ± 76,7 n = 30	105,1 ± 70,4 n = 30	108,3 ± 113,0 n = 30
C	140,9 ± 113,7 n = 30	140,6 ± 86,8 n = 30	92,5 ± 45,1 n = 28 *	111,4 ± 45,0 n = 30	113,0 ± 19,0 n = 30
D (70°GL)	-	-	-	-	110,0 ± 22,3 n = 30
D (80°GL)	-	-	-	-	110,7 ± 31,0 n = 30
D (90°GL)	-	-	-	-	108,9 ± 29,6 n = 30

*Valores aberrantes excluídos pelo teste de Grubbs (LEITE, 2002; MASSART *et al*, 1997).

Tabela 28: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do **glóbulo n.º 5** impregnado com solução de Minoxidil 2% (p/v) em álcool 70°GL, em todas as concentrações de impregnação testadas.

TÉCNICAS	CONCENTRAÇÕES DE IMPREGNAÇÃO				
	2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
	Média (%)				
A	105,1 ± 56,9 n = 30	131,6 ± 79,2 n = 30	112,7 ± 41,0 n = 30	106,4 ± 26,6 n = 30	109,6 ± 16,5 n = 30
B	71,9 ± 106,5 n = 28 *	103,3 ± 104,3 n = 30	108,4 ± 96,7 n = 30	87,2 ± 79,8 n = 30	106,9 ± 33,6 n = 30
C	146,7 ± 120,1 n = 30	117,8 ± 86,9 n = 30	123,6 ± 72,0 n = 30	133,7 ± 70,8 n = 30	108,6 ± 20,9 n = 30
D (70°GL)	-	-	-	-	113,6 ± 34,4 n = 30
D (80°GL)	-	-	-	-	103,6 ± 35,1 n = 30
D (90°GL)	-	-	-	-	114,1 ± 28,6 n = 30

*Valores aberrantes excluídos pelo teste de Grubbs (LEITE, 2002; MASSART *et al*, 1997).

Tabela 29: Resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo do **glóbulo n.º 7** impregnado com solução de Minoxidil 2% (p/v) em álcool 70°GL, em todas as concentrações de impregnação testadas.

TÉCNICAS	CONCENTRAÇÕES DE IMPREGNAÇÃO				
	2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
	Média (%)				
A	96,9 ± 59,0 n = 28 *	114,6 ± 76,4 n = 30	94,2 ± 44,3 n = 30	120,9 ± 50,1 n = 30	104,6 ± 19,2 n = 30
B	103,0 ± 113,7 n = 30	93,4 ± 88,0 n = 30	107,2 ± 61,1 n = 30	119,2 ± 64,5 n = 30	103,7 ± 29,9 n = 28 *
C	91,4 ± 75,3 n = 28 *	139,0 ± 81,1 n = 30	98,4 ± 71,6 n = 30	113,0 ± 62,0 n = 30	107,1 ± 29,6 n = 30
D (70°GL)	-	-	-	-	97,8 ± 30,8 n = 30
D (80°GL)	-	-	-	-	103,2 ± 41,5 n = 30
D (90°GL)	-	-	-	-	107,5 ± 49,3 n = 30

*Valores aberrantes excluídos pelo teste de Grubbs (LEITE, 2002; MASSART *et al*, 1997).

5.6 Resultado da pesquisa sobre técnica de impregnação de glóbulos:

Foram respondidos 40 questionários por estabelecimentos de manipulação homeopática, sendo 30 questionários de estabelecimentos do estado do Rio de Janeiro e 10 questionários do Espírito Santo. Os resultados foram tabelados e separados por estados para a obtenção de uma melhor compreensão.

5.6.1 Resultados obtidos pelas farmácias do estado do Rio de Janeiro:

1) Os glóbulos utilizados no estabelecimento são compostos por:

- Sacarose: 93,3%
- Sacarose e lactose: 3,4%
- Desconhece a composição: 3,3%

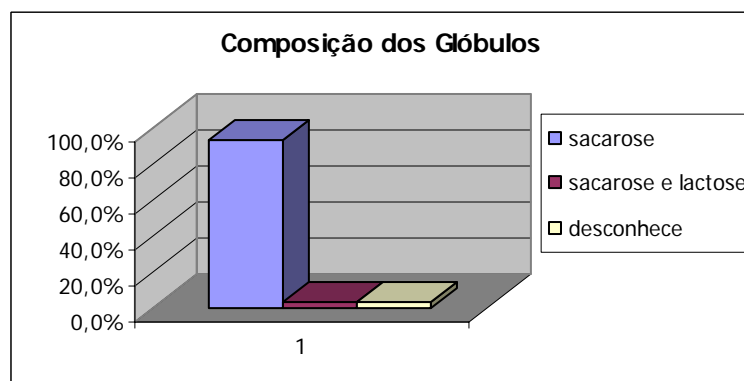


Figura 31: percentual de conhecimento quanto a composição dos glóbulos – RJ.

2) Qual o tamanho dos glóbulos que você rotineiramente utiliza?

- Glóbulo n.º 3: 3,3%
- Glóbulo n.º 5: 33,3%
- Glóbulo n.º 7: 63,3%

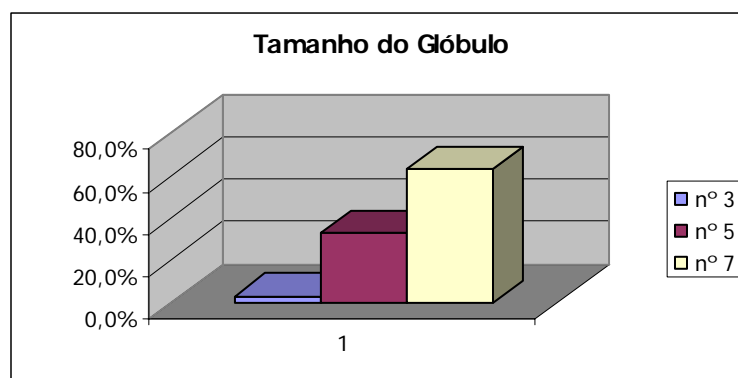


Figura 32: percentual dos tamanhos de glóbulos utilizados nas farmácias – RJ.

3) Como você prepara medicamentos em glóbulos?

- Simples impregnação na faixa de 2 a 5% (v/p): 80,0%
- Simples impregnação à 10% (v/p): 10,0%
- Outra forma que não consta no questionário: 6,7%
- Tríplice impregnação à 10% (v/p): 3,3%
- Simples impregnação a 1% (v/p): 0%
- Tríplice impregnação na faixa de 2 a 5% (v/p): 0%

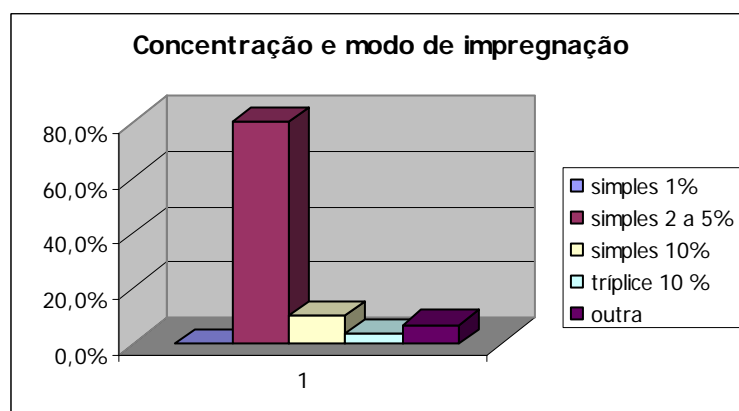


Figura 33: percentuais da concentração e modo de impregnação – RJ.

4) Você utiliza alguma fonte de calor para acelerar a secagem?

- Não: 60,0%
- Sim: 40%

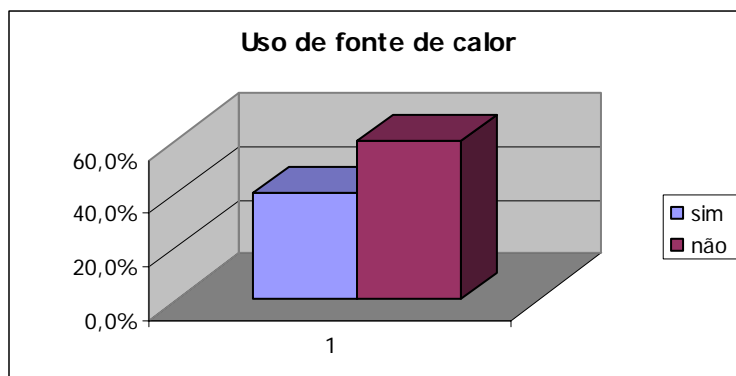


Figura 34: percentual do uso de uma fonte de calor para acelerar o processo de secagem – RJ.

5) Qual o álcool que você utiliza na matriz de impregnação?

- Álcool 70% (v/v): 72,4%
- Álcool na faixa entre 70-90% (v/v): 13,8%
- Álcool a 90% (v/v): 6,9%
- Álcool a 95-96% (v/v): 6,9%
- Álcool 90% (p/p): 0%

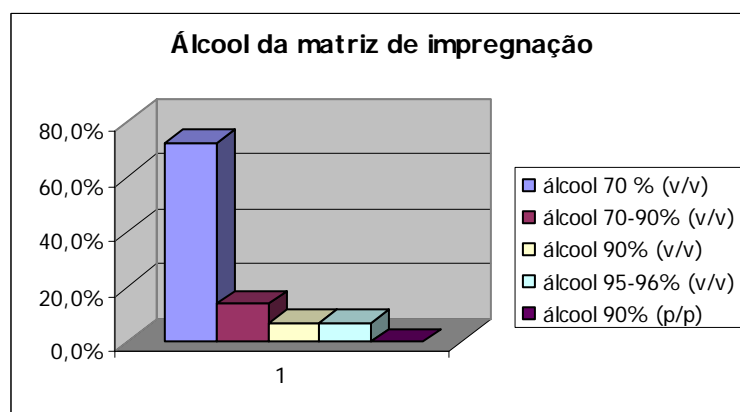


Figura 35: concentração de álcool utilizada na matriz de impregnação – RJ.

6) Três técnicas estão descritas abaixo. Qual a técnica que melhor se encaixa naquela que você utiliza?

- Técnica 1 (impregnação dos glóbulos no mesmo frasco destinado à dispensação): 10,3%

- Técnica 2 (impregnação dos glóbulos é realizada em recipientes com capacidade maior que o volume por eles ocupados): 65,5%
- Técnica 3 (os glóbulos são colocados sobre papel impermeável em forma de “barca” e impregnados): 24,1%

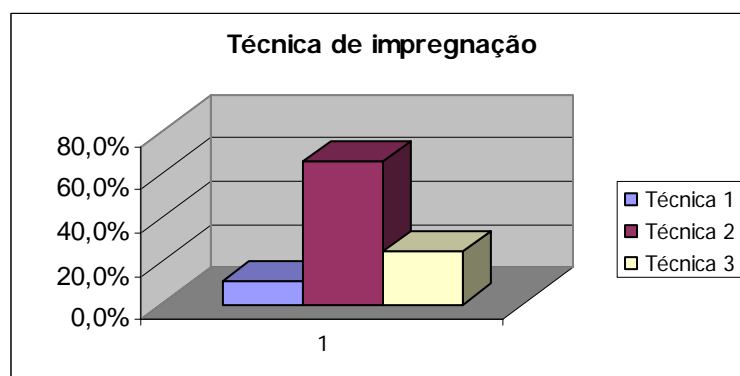


Figura 36: percentual das técnicas de impregnação utilizadas – RJ.

7) Você validou a sua técnica de impregnação de glóbulos?

- Sim: 65,5%
- Não: 34,5%

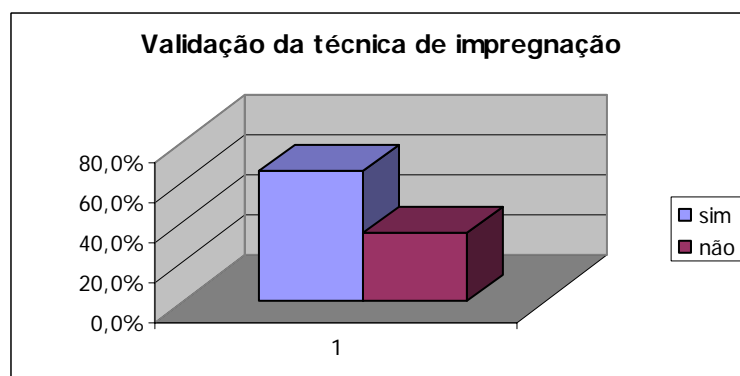


Figura 37: percentual de estabelecimentos que validaram a técnica de impregnação – RJ.

8) Em caso positivo, qual foi a forma de validação empregada?

Entre os 30 estabelecimentos, 19 validaram a sua técnica de impregnação de glóbulo. A forma de validação empregada foi:

- Visual com corante: 84,2%
- Visual sem corante: 15,8%

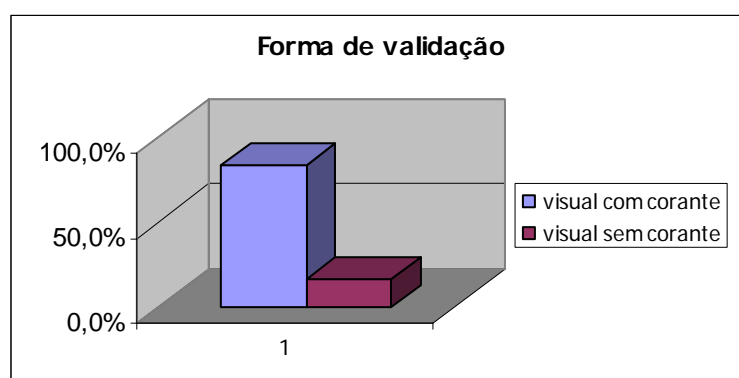


Figura 38: percentual da forma de validação utilizada – RJ.

A combinação possível das variáveis tamanho de glóbulo, quantidade de insumo, uso de calor para a secagem, álcool base e técnica, são inúmeras e encontram-se no quadro abaixo (quadro 2).

Observa-se que alguns estabelecimentos seguem as normas preconizadas pela FHB para a impregnação de glóbulos, outras segue o que o MNT estabelece e outros estabelecimentos fazem uma mistura do que os dois compêndios trazem escritos no capítulo referente a impregnação de glóbulos.

Tabela 30: análise em conjunto dos 30 questionários do estado do Rio de Janeiro.

	Tamanho do glóbulo	Quantidade de insumo	Calor	Álcool base	Técnica	Validação
1	3	simples 2 a 5 %	não	70 % (v/v)	2	não
2	7	simples 10 %	sim	95-96% (v/v)	2	sim
3	7	simples 2 a 5 %	não	70-90% (v/v)	2	sim
4	7	6,5 % *	não	70 % (v/v)	3	sim
5	7	simples 10 %	sim	95-96% (v/v)	1	sim
6	7	simples 2 a 5 %	sim	70 % (v/v)	2	sim
7	7	simples 2 a 5 %	não	não respondeu	não respondeu	não respondeu
8	7	simples 2 a 5 %	sim	70 % (v/v)	3	sim
9	7	simples 2 a 5 %	não	70 % (v/v)	2	sim
10	7	simples 2 a 5 %	sim	70 % (v/v)	2	sim
11	7	simples 2 a 5 %	não	70 % (v/v)	2	sim
12	7	simples 10 %	sim	90% (v/v)	2	não
13	7	simples 2 a 5 %	sim	70 % (v/v)	3	não
14	7	simples 2 a 5 %	não	70% (v/v)	2	não
15	7	simples 2 a 5 %	sim	70% (v/v)	2	não
16	7	tríplice 10%	não	70% (v/v)	2	sim
17	7	simples 2 a 5 %	sim	70% (v/v)	2	sim
18	7	simples 2 a 5 %	não	70% (v/v)	2	não
19	7	simples 2 a 5 %	não	70% (v/v)	2	sim
20	5	simples 2 a 5 %	sim	70-90% (v/v)	3	sim
21	5	simples 2 a 5 %	não	70% (v/v)	2	sim
22	5	simples 2 a 5 %	não	70-90% (v/v)	2	sim
23	5	simples 2 a 5 %	não	70% (v/v)	2	sim
24	5	simples 2 a 5 %	não	70% (v/v)	2	não
25	5	simples 2 a 5 %	não	70% (v/v)	3	não
26	5	simples 2 a 5 %	sim	70% (v/v)	3	sim
27	5	simples 2 a 5 %	não	70% (v/v)	3	sim
28	5	simples 2 a 5%	sim	70-90% (v/v)	2	não
29	5	simples 2 a 5%	não	90% (v/v)	1	não
30	3	outra	não	70% (v/v)	1	sim

* Esta farmácia não especificou se era simples ou tríplice impregnação. Informou apenas o percentual de ativo que utilizava.

5.6.2 Resultados obtidos pelas farmácias do estado do Espírito Santo:

1) Os glóbulos utilizados no estabelecimento são compostos por:

- Sacarose: 80,0%
- Sacarose e lactose: 20,0%
- Desconhece a composição: 0%

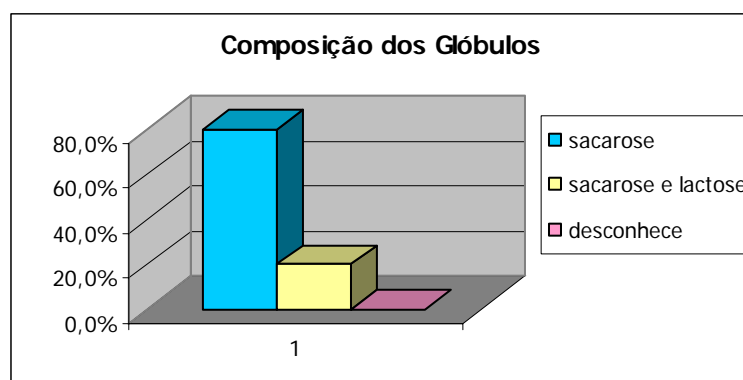


Figura 39: percentual de conhecimento quanto a composição dos glóbulos – ES.

2) Qual o tamanho dos glóbulos que você rotineiramente utiliza?

- Glóbulo n°. 3: 0%
- Glóbulo n°. 5: 90,0%
- Glóbulo n°. 7: 10,0%

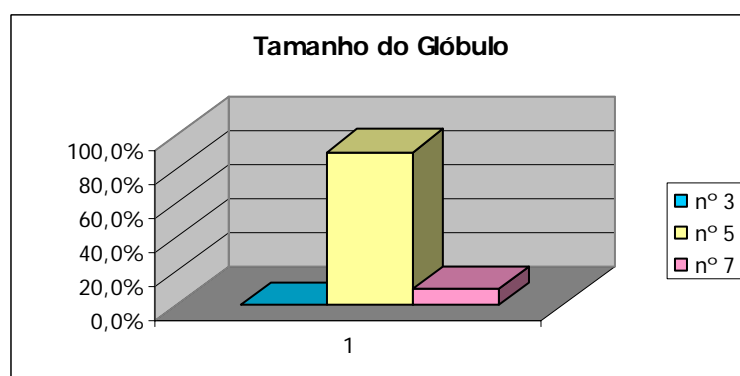


Figura 40: percentual dos tamanhos de glóbulos utilizados nas farmácias – ES.

3) Como você prepara medicamentos em glóbulos?

- Simples impregnação a 1% (v/p): 10,0%
- Simples impregnação na faixa de 2 a 5% (v/p): 20,0%
- Simples impregnação a 10% (v/p): 30,0%
- Tríplice impregnação na faixa de 2 a 5% (v/p): 10,0%
- Tríplice impregnação a 10% (v/p): 20,0%
- Outra: 10,0%

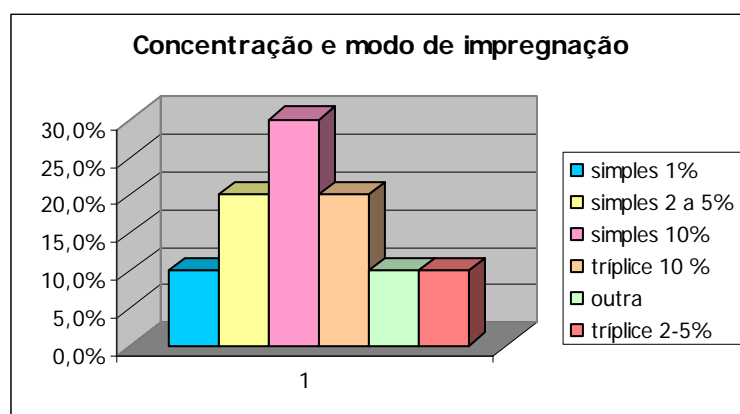


Figura 41: percentuais da concentração e modo de impregnação – ES.

4) Você utiliza alguma fonte de calor para acelerar a secagem dos glóbulos?

- Não: 80,0%
- Sim: 20,0%

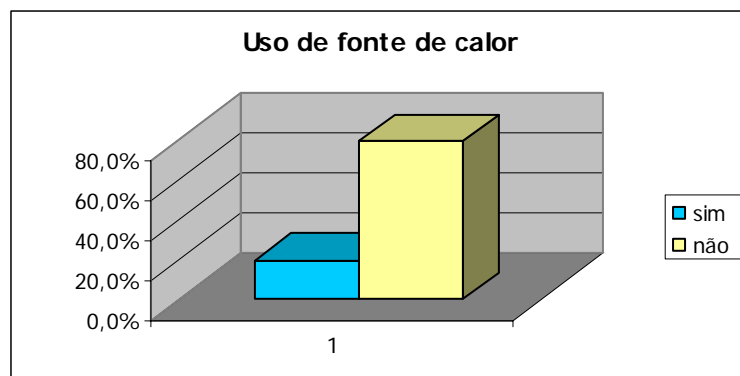


Figura 42: percentual do uso de uma fonte de calor para acelerar o processo de secagem – ES.

5) Qual o álcool que você utiliza na matriz de impregnação?

- Álcool 70% v/v: 50,0%
- Álcool na faixa entre 70-90% v/v: 10,0%
- Álcool a 90% v/v: 20,0%
- Álcool a 95-96% v/v: 10,0%
- Álcool 90% p/p: 10,0%

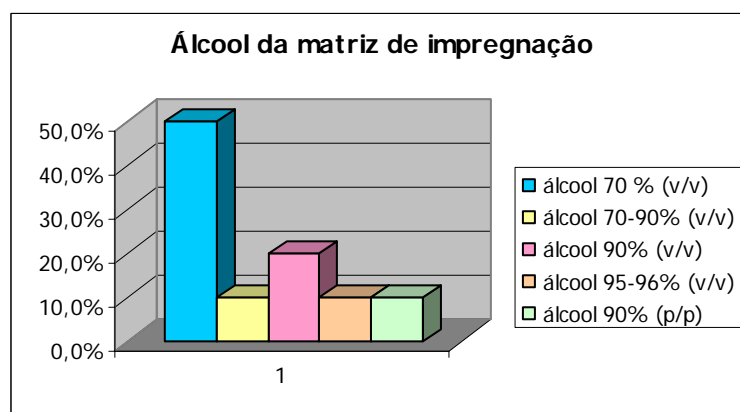


Figura 43: percentual da concentração alcoólica utilizada na matriz de impregnação – ES.

6) Qual a técnica que melhor se encaixa naquela que você utiliza?

- Técnica 1 (impregnação dos glóbulos no mesmo frasco destinado à dispensação): 0%

- Técnica 2 (impregnação dos glóbulos é realizada em recipientes com capacidade maior que o volume por eles ocupados): 90,0%
- Técnica 3 (os glóbulos são colocados sobre papel impermeável em forma de “barca” e impregnados): 10,0%

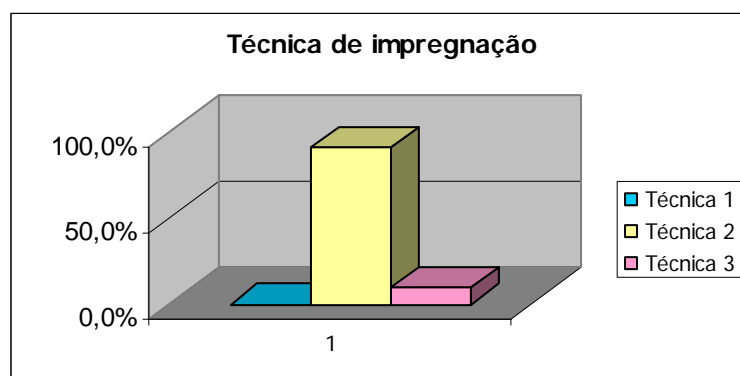


Figura 44: percentual do tipo de técnica utilizada para a impregnação de glóbulos – ES.

7) Você validou a sua técnica de impregnação de glóbulos?

- Sim: 60,0%
- Não: 40,0%

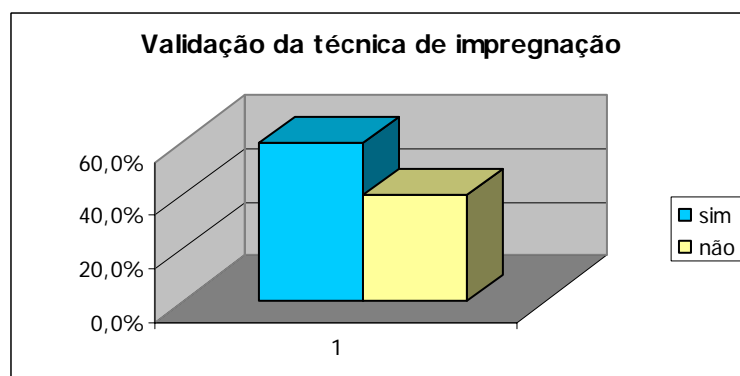


Figura 45: percentual de estabelecimentos que validaram sua técnica de impregnação – ES.

8) Em caso positivo, qual foi a forma de validação empregada?

Entre os 10 estabelecimentos, 6 validaram a sua técnica de impregnação de glóbulo. A forma de validação empregada foi:

- Visual com corante: 83,3%
- Visual sem corante: 16,7%

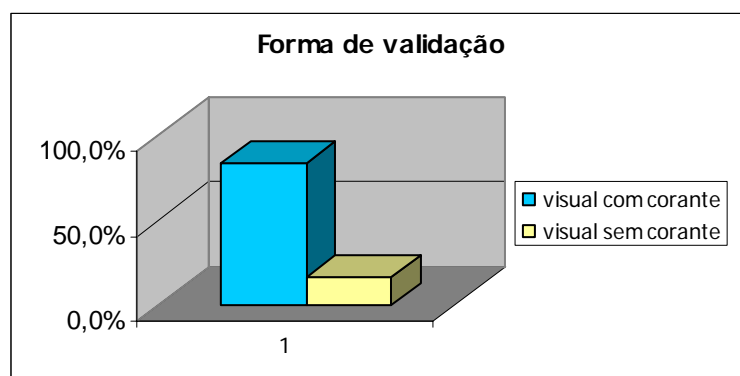


Figura 46: percentual da forma de validação utilizada – ES.

A combinação possível das variáveis: tamanho de glóbulo, quantidade de insumo, uso de calor para a secagem, álcool base e técnica, são inúmeras e encontram-se no quadro abaixo.

Tabela 31: análise em conjunto dos 10 questionários do estado do Espírito Santo.

	Tamanho do glóbulo	Quantidade de insumo	Calor	Álcool base	Técnica	Validação
1	5	tríplice 10%	sim	90% (v/v)	2	não
2	5	dupla 2 a 5%	não	70% (v/v)	2	não
3	5	simples 10 %	não	70% (v/v)	3	sim
4	5	tríplice 10%	não	95-96% (v/v)	2	não
5	5	simples 1%	não	70% (v/v)	2	sim
6	7	simples 10 %	não	70% (v/v)	2	não
7	5	simples 2 a 5%	sim	90% (v/v)	2	sim
8	5	simples 2 a 5%	não	70-90% (v/v)	2	sim
9	5	simples 10 %	não	70% (v/v)	2	sim
10	5	tríplice 2ª 5%	não	90% (p/p)	2	sim

Tabela 32: resumo das respostas dos questionários respondidos por estabelecimentos dos estados de SP (ABFH, 2001), RJ e ES.

PERGUNTAS	RESPOSTAS		
	São Paulo*	Rio de Janeiro	Espírito Santo
1) Os glóbulos utilizados no estabelecimento são compostos por:	-	93,3% sacarose	80,0% sacarose
2) Qual o tamanho dos glóbulos que você rotineiramente utiliza?*	55,6% glóbulo n.º 3	63,3% glóbulo n.º 7	90,0% glóbulo n.º 5
3) Como você prepara medicamentos em glóbulos?*	62,2% simples impregnação 2 a 5% (v/p)	80,0% simples impregnação 2 a 5% (v/p);	30,0% simples impregnação a 10% (v/p)
4) Você utiliza alguma fonte de calor para acelerar a secagem dos glóbulos?	-	60,0% não	80,0% não
5) Qual o álcool que você utiliza na matriz de impregnação?*	37,8% álcool 95-96% (v/v); 35,6% álcool 70% (v/v)	72,4% álcool 70% (v/v)	50,0% álcool 70% v/v; 20,0% álcool a 90% v/v
6) Três técnicas estão descritas a baixo. Qual a técnica que melhor se encaixa naquela que você utiliza?*	60% Técnica 2	65,5% Técnica 2	90,0% Técnica 2
7) Você validou a sua técnica de impregnação de glóbulos?	62,2% validam com corante	65,5% sim	60,0% sim
8) Em caso positivo, qual foi a forma de validação empregada?	-	84,2% visual com corante	83,3% visual com corante
Nº de questionários respondidos	45	30	10

* (GUTIERREZ *et al*, 2001)

6 DISCUSSÃO

São de fundamental importância a escolha adequada do tamanho do glóbulo, a concentração e a técnica de impregnação. Este trabalho teve o propósito de demonstrar através de uma metodologia científica, utilizando ferramentas estatísticas, compêndios oficiais, materiais e equipamentos calibrados, a existência ou não de diferença entre as técnicas de impregnação de glóbulos, concentrações de impregnação e tamanho dos mesmos.

O teste de uniformidade de peso dos glóbulos inertes constatou que existe falta de uniformidade no peso, para o glóbulo nº 7 (Tabela 2). Como não existe especificação na FHB 2ª edição, buscou-se usar a especificação de uma forma farmacêutica que tivesse maior problema de uniformidade, como as drágeas, segundo a especificação descrita na FB 4ª edição para drágeas e comprimidos revestidos. A falta de uma especificação própria para este tipo de suporte bem como o processo de fabricação artesanal leva a resultados diferentes daqueles presentes nos rótulos: glóbulo nº 3 – 30 mg; glóbulo n.º 5 – 50 mg; e glóbulo n.º 7 – 70 mg. O controle de qualidade dos insumos homeopáticos é exigido por lei – RDC 33 (BRASIL, 2001; ABFH, 2003), o tamanho e a qualidade dos glóbulos de sacarose influenciam diretamente no medicamento que o usuário terá acesso.

Dentre os três tamanhos de glóbulos avaliados, os números 3 e 5 obtiveram um resultado de uniformidade de peso dentro da especificação para drágeas e comprimidos revestidos.

A avaliação quanto à homogeneidade de impregnação dos glóbulos foi realizada utilizando-se o teste de uniformidade de dose por conteúdo dos mesmos

impregnados com uma solução de minoxidil cuja concentração do fármaco era conhecida.

A princípio, utilizaríamos como especificação para o teste de uniformidade de dose por conteúdo o que consta na FB 4^a edição. Porém, devido a grande dispersão encontrada, foi necessário utilizar ferramentas estatísticas mais robustas para melhor compreensão dos resultados.

Apesar do desvio padrão encontrado para as amostras referentes ao glóbulo n^o 3 serem elevados, podemos notar que a técnica A resultou em glóbulos com uma melhor uniformidade de dose por conteúdo, para todas as cinco concentrações de impregnação testadas. No geral, esta técnica apresentou resultados mais próximos de 100% e com desvios padrões mais baixos (tabela 27).

Os resultados para o glóbulo n^o. 5, a técnica A também se destacou com menores desvios padrões para todas as concentrações de impregnação. Em alguns resultados, o valor encontrado para uniformidade extrapola 100%, porém com um DP menor (tabela 28).

Os resultados para o glóbulo n^o 7 repetem o que já foi observado para os outros tamanhos de glóbulos – a técnica A obteve valores mais próximos a 100% para o teste de uniformidade com desvios padrões menores (tabela 29).

Os resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo demonstram que a técnica A e concentração de impregnação de 5% (v/p), para os três tamanhos de glóbulos, obtiveram melhor homogeneidade de impregnação. Mas comparando-se os resultados da impregnação a 5% (v/p) com os obtidos pela técnica A à 10% (v/p), este último possui médias mais próximas de 100% e menores desvios padrões.

Uma outra ferramenta estatística utilizada foi o cálculo da variância de cada técnica em suas respectivas concentrações de impregnação. Segundo Callegari-Jacques, quanto maior a variância de uma série, maior a dispersão dos valores que a compõem (CALLEGARI-JACQUES, 2004).

Foi feito o cálculo da variância para cada grupo estudado e os resultados para os tamanhos de glóbulos nº. 3, 5 e 7 se encontram nas tabelas 7, 15 e 23, respectivamente.

Os resultados para a variância de cada grupo indicam que para as concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p), a técnica A se destacou com os menores resultados, nas quatro concentrações, em comparação com as demais técnicas.

Analisando-se os resultados obtidos com a concentração de impregnação de 10% (v/p), observa-se que em uma mesma técnica, a concentração de 10% (v/p) resultou em menor variância quando comparada com as demais concentrações de impregnação (2, 3, 4 e 5% v/p). E dentre as técnicas impregnadas a 10 % (v/p), a técnica A obteve menor variância, ocorrendo uma exceção apenas para o glóbulo nº. 3 o qual para esta concentração a técnica C obteve menor variância.

Os resultados do cálculo da variância de cada grupo pode ser também observado pelos gráficos de dispersão representados pelas figuras 2, 3 e 4 para o glóbulo nº. 3; figuras 10, 11 e 12 para o glóbulo nº. 5 e figuras 18, 19 e 20 para o glóbulo nº. 7.

Uma outra ferramenta estatística utilizada foi a análise de variância ou ANOVA. Este teste compara grupos de dados e visa a identificar a existência de ao menos uma diferença entre grupos. Esta diferença é observada quando o $F_{\text{calculado}}$ é

superior ao $F_{\text{crítico}}$ (valor tabelado). Porém, quando o $F_{\text{calculado}}$ é superior a 1, indica que a variância *entre* os grupos é maior do que a variância *dentro* de cada grupo. O valor de $F_{\text{calculado}}$ inferior a 1 indica que a variância *dentro* de cada grupo é muito superior a variância *entre* os grupos, sendo desta maneira impossível a identificação de diferenças entre os grupos.

A comparação dos valores de um conjunto de resultados com o valor verdadeiro ou com os valores de outros conjuntos de resultados permite verificar a equivalência ou não das diferentes técnicas e concentrações de impregnação (MENDHAM *et al*, 2002). Desta maneira, os resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo, das diferentes técnicas de impregnação em análise foram comparados pelo teste da razão de variâncias (teste F - ANOVA), obtendo-se uma avaliação estatística dos dados obtidos.

Para o glóbulo nº 3 as técnicas A, B, C e D a 10% (v/p) não possuem diferença estatisticamente significativa. Já as técnicas A e C, nas concentrações de impregnação de 2 a 5% (v/p) apresentaram valor de $F_{\text{calculado}}$ superior a 1, porém inferior ao $F_{\text{crítico}}$, ou seja, a variância entre os grupos de concentrações é superior a variância individual de cada grupo, mas nada que leve a uma diferença estatisticamente significativa. A técnica B, nas concentrações de 2 a 5% (v/p) apresentou um $F_{\text{calculado}}$ superior ao $F_{\text{crítico}}$, concluindo-se que existe uma concentração dentre estas avaliadas que produz glóbulos mais uniformemente impregnados, ou seja, a concentração de impregnação para esta técnica gera resultados diferentes (tabela 8).

Para o glóbulo nº 5, observa-se também, que não existe uma diferença estatisticamente significativa para as técnicas empregadas, dentro das concentrações

de impregnação estudadas, mas a técnica A possui valor de $F_{\text{calculado}}$ maior do que 1, porém inferior ao $F_{\text{crítico}}$. Isto significa dizer que para este tamanho de glóbulo e técnica as concentrações de impregnação na faixa de 2 a 5% (v/p) produzem glóbulos com uma variância menor, ou seja, mais homoganeamente impregnados (tabela 16).

Porém, ao realizarmos a ANOVA, comparando-se o $F_{\text{calculado}}$ com o $F_{\text{crítico}}$, notou-se que para o glóbulo nº 7, as técnicas são estatisticamente equivalentes e que não existe diferença entre as concentrações de impregnação para cada técnica. Para as técnicas A e C obteve-se valor de $F_{\text{calculado}}$ maior do que 1, porém menor que o $F_{\text{crítico}}$ (tabela 24).

Foi avaliada qual a melhor graduação alcoólica das soluções de impregnação a ser utilizada, técnica D. Foram feitas impregnações com soluções hidroalcoólicas de minoxidil com 70°GL, 80°GL e 90°GL. Segundo os resultados de ANOVA, observa-se que quando alteramos o teor alcóolico da solução de impregnação, para os glóbulos nº 3, 5 e 7 não existe diferença estatisticamente significativa, ou seja, o $F_{\text{calculado}}$ é inferior a 1 e ao $F_{\text{crítico}}$ (tabelas 8, 16 e 24). Mas analisando-se a variância individual para cada amostra (tabelas 7, 15 e 23) juntamente com os gráficos de dispersão (figuras 3, 11 e 19), nota-se que para os glóbulos nº. 3 e 7, a graduação alcóolica com melhores resultados foi a de 70° GL, e para o glóbulo nº. 5, foi a de 80° GL.

A realização de histogramas com os resultados obtidos do teste de uniformidade de dose por conteúdo, possibilita identificar se os mesmos possuem uma distribuição normal. A necessidade de uma distribuição normal é fundamental para que algumas ferramentas estatísticas (testes paramétricos) possam ser aplicáveis. No caso de ANOVA, a não existência de uma distribuição normal não

prejudica a confiabilidade dos resultados obtidos uma vez que este teste é bastante robusto e fornece resultados confiáveis.

Analisando-se os histogramas observa-se que os resultados obtidos no teste de uniformidade de dose por conteúdo não possuem, no geral, uma distribuição normal dos resultados. O histograma que mais se aproximou de uma distribuição normal foi o da técnica A na concentração de impregnação de 10% (v/p) glóbulos nº 3 (figura 9-1) e 7 (figura 25-1).

A exposição dos histogramas obtidos, apesar de não possuírem uma distribuição normal, faz parte de uma análise estatística mais abrangente dos resultados obtidos.

Analisando-se a quantidade de resíduo obtido nos materiais de impregnação obteve-se o máximo de 12,6 % para o glóbulo nº. 3 (tabela 9); de 6,6 % para glóbulo nº. 5 (tabela 17) e de 4,2 % para o glóbulo nº. 7 (tabela 25). O aumento do percentual de resíduo acompanha a diminuição do tamanho do glóbulo visto que o glóbulo nº. 7 possui uma maior capacidade de absorver a solução impregnante.

Quanto ao tempo de secagem (tabelas 10, 18 e 26) nota-se que com o aumento da concentração de impregnação e do tamanho do glóbulo há um aumento do tempo de secagem. Porém, a secagem a temperatura ambiente é inviável na rotina de uma farmácia com manipulação homeopática. A dispensação do medicamento não seco pode vir a favorecer o crescimento de microrganismos dentro do frasco, visto que os glóbulos são constituídos de sacarose. Recomenda-se o uso de uma fonte de calor artificial inferior a 45° C para acelerar a secagem, tornando assim, o tempo de secagem mais rápido.

A formação de grumos e deformação dos glóbulos foi observada para os tamanhos de glóbulos 3 e 5. O glóbulo nº. 3 apresentou formação de grumos e deformação ao utilizar a concentração de impregnação de 10% (v/p), tanto para a simples quanto para a tríplice impregnação. O glóbulo nº. 5 apresentou formação de grumos e deformação para a simples impregnação a 10% (v/p).

Glóbulos menores impregnados com concentrações maiores de solução, dependendo se forem simples impregnação ou tríplice impregnação, podem vir a deformar-se bem como grudarem uns aos outros, comprometendo a qualidade final do medicamento e podendo vir a interferir no tratamento, uma vez que glóbulos grudados dificultam a sua saída do frasco de dispensação.

A análise de componentes principais (PCA) vem corroborar com os resultados até este momento discutidos. A PCA possibilitou, identificar diferenças existentes entre as técnicas, as concentrações de impregnação e os tamanhos dos glóbulos.

Foi possível identificar um tamanho de glóbulo que produziu resultados, na análise geral, com menores variâncias. Comparando-se o glóbulo nº. 5 (figura 26 A) com os demais (figuras 26 B e C), pode-se notar que existe uma diferença entre os tamanhos de glóbulos. Os resultados para o glóbulo nº. 5 encontram-se mais próximos uns dos outros e estão menos dispersos, ou seja, concentram-se mais próximos à origem.

Foi possível identificar, dentre as técnicas testadas, aquela que realiza uma impregnação mais uniforme com um tamanho de glóbulo específico. A figura 27 A demonstra que para o tamanho de glóbulo nº 3 a técnica C proporcionou menor variância. Já para a técnica B, o tamanho de glóbulo com menor variância foi o nº 5 (figura 28 B).

Porém, ambas as técnicas citadas acima (B e C) são consideradas heterogêneas, como pode ser visto na análise das figuras 27-A e 28-B, cada triplicata localizou-se num quadrante (números 1, 2 e 3 circundados de verde), sendo indício de que cada repetição realizada foi o mesmo que realizar três amostras totalmente diferentes. Não existe reprodutibilidade para estas técnicas.

Para a técnica A, o tamanho de glóbulo que apresentou melhores resultados foi o nº 5, na concentração de impregnação de 5 % (v/p) foi a que produziu resultados com menor variância (figura 29 B). Os resultados impregnados a 5% (v/p) encontram-se mais próximos da origem (0,0).

Mas, como está sendo realizada a impregnação de glóbulos nas farmácias que realizam manipulação de medicamentos homeopáticos? Um trabalho realizado pela ABFH em 2001 realizou um levantamento de algumas técnicas de farmacotécnica homeopática, dentre elas a impregnação de glóbulos, nas farmácias situadas no estado de São Paulo. Nessa época, as referências bibliográficas eram a FHB 2ª edição e o MNT 2ª edição.

Esta pesquisa serviu de referência para a realização de uma pesquisa semelhante, porém apenas para a técnica de impregnação de glóbulos, em estabelecimentos dos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo.

A pesquisa realizada com farmácias com manipulação homeopática dos estados do RJ e ES traçou o perfil de como está sendo realizada a impregnação de glóbulos por estes estabelecimentos. Observa-se que existem etapas do preparo do medicamento que se assemelham ao preconizado pela FHB 2ª e outras pelo MNT 3ª edição, e existem algumas que são adequadas pelo estabelecimento de uma forma a agilizar, melhorar a sua dispensação.

Para ambos os estados, a técnica de preparo que predomina é aquela que utiliza um recipiente com capacidade maior, frasco de vidro, que o volume de glóbulos ocupados (técnica 2 do questionário – anexo 1). 65,5% para as farmácias do estado do RJ e 90% para as farmácias do estado do ES (figuras 36 e 44).

Mais de 60% das farmácias, em ambos os estados, validaram a sua técnica de impregnação, como é sugerido pelo MNT 3ª edição (figuras 37 e 45). E a forma como foi validada prevaleceu a visual com corante – mais de 80% dos estabelecimentos em ambos os estados (figuras 38 e 46).

A validação da técnica é sugerida pelo MNT 3ª edição, demonstrando desta forma preocupação dos farmacêuticos responsáveis pela manipulação de medicamentos homeopáticos com a qualidade dos mesmos.

Algumas diferenças também foram observadas entre os estados. A primeira foi quanto ao tamanho do glóbulo utilizado. Para o estado do RJ o tamanho de glóbulo mais frequentemente utilizado foi o nº. 7 (63,3%), em segundo o nº. 5 (33,3%) e em terceiro o nº. 3 (3,3%) – figura 32. Para os estabelecimentos do ES, o tamanho de glóbulo mais utilizado é o nº. 5 (90%) e em segundo o nº. 7 (10%) – figura 40.

A maneira como a impregnação é realizada e a concentração de ativo utilizada também difere de um estado para outro. No estado do RJ a forma predominante é a simples impregnação utilizando-se uma faixa de ativo de 2 a 5 % (v/p) (80% dos estabelecimentos), em segundo lugar é a simples impregnação a 10% (v/p), em terceiro, outras formas (6,7%) e em quarto a tríplice impregnação a 10% (v/p) (3,3%) – figura 35. Para os estabelecimentos do estado do ES, a forma de preparo é mais distribuída entre os estabelecimentos. 30% utilizam a simples impregnação a 10% (v/p); 20% utilizam a simples impregnação na faixa de 2 a 5% (v/p); 20%

utilizam a tríplice impregnação a 10% (v/p); 10% utilizam a simples impregnação a 1% (v/p); 10% utilizam a tríplice impregnação na faixa de 2 a 5% (v/p) e 10% utilizam outra forma (figura 41).

Quanto ao uso de uma fonte de calor para acelerar o processo de secagem, 60% dos estabelecimentos do estado do RJ utilizam, e quanto ao ES, 80% das farmácias utilizam uma fonte de calor para acelerar o processo de secagem dos glóbulos (figuras 34 e 42).

Quanto à graduação alcoólica da solução impregnante, para ambos os estados, a maioria dos estabelecimentos utilizam o álcool na concentração de 70% (v/v) – 72,4% para as farmácias do RJ e 50% para as farmácias do ES. Mas outras graduações também são utilizadas. Para o estado do RJ encontramos: 13,8% utilizam álcool na faixa de 70 a 90% (v/v); 6,9% utilizam álcool a 90% (v/v) e 6,9% utilizam álcool na faixa de 95-96% (v/v) – figura 35. Para as farmácias do estado do ES, 20% utilizam álcool a 90% (v/v); 10% álcool na faixa de 70-90% (v/v); 10% utilizam álcool na faixa de 95-96% (v/v) e 10% utilizam álcool a 90% (p/p) - figura 43.

Na pesquisa realizada por este trabalho foi incluída a pergunta quanto a composição dos glóbulos: nas farmácias cariocas 93,3% responderam que os mesmos são de sacarose e nas farmácias capixabas 80,0% são constituídos por sacarose. Mas existem alguns estabelecimentos que responderam que os glóbulos são uma mistura de sacarose e lactose (20,0% no ES e 3,4% nas do RJ) e uma minoria desconhece a composição (3,3% em farmácias do RJ) - figuras 31 e 39.

Observando os Quadros 2 e 3, nota-se que não existe um padrão de concentração para utilização da fonte de calor para secagem dos glóbulos. Como já

mencionado, o uso de uma fonte de calor é necessário para uma secagem total dos glóbulos impregnados, estejam eles impregnados com 2, 3, 4, 5 ou 10% (v/p) de ativo.

Comparando-se os resultados obtidos na pesquisa realizada pela ABFH, em 2001, com a atual, observa-se que o tamanho de glóbulo utilizado é diferente para os estabelecimentos de cada estado avaliado. A técnica 2 é a principal técnica para os três estados, assim como a simples impregnação (faixa de 2 a 5% v/p para SP e RJ e a 10% v/p para ES). Existe uma preocupação quanto a validação da técnica de impregnação com mais de 60% dos estabelecimentos entrevistados (tabela 32).

Este trabalho realizou algo inovador na área de validação para técnicas de preparação do medicamento homeopático. Tentou-se testar o máximo de variáveis possíveis para a impregnação de glóbulos: tamanhos de glóbulos existentes no mercado; técnicas sugeridas pela FHB; MNT e variações dessas realizadas por estabelecimentos farmacêuticos; concentração de impregnação e graduação alcóolica das soluções impregnantes.

O perfil encontrado nas farmácias homeopáticas dos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo corrobora com alguns resultados obtidos por este trabalho, como a preferência pela simples impregnação utilizando a faixa de concentração de impregnação de 2 a 5% (v/p), a necessidade de validação da técnica de impregnação, a utilização de um frasco de vidro âmbar com capacidade maior que o volume ocupado pelos glóbulos e o uso do álcool a 70% (v/v).

7 CONCLUSÕES

- Resultado da uniformidade de peso para o glóbulo n.º 3 e 5 encontra-se dentro da especificação descrita na FB 4ª edição;
- O método de impregnação que utiliza o vidro âmbar e simples impregnação (Técnica A) apresentou média mais adequada, menor DP, menor variância dos resultados;
- O glóbulo n.º 5 produziu impregnação mais uniforme quando se comparou as quatro técnicas e as cinco concentrações de impregnação, segundo gráficos de PCA; sendo a técnica A na concentração de 5% (v/p) a melhor.
- Não existe diferença estatisticamente significativa para as concentrações de 2 a 5% (v/p), nos glóbulos n.º 5 e 7, segundo ANOVA;
- Existe diferença estatisticamente significativa para o glóbulo n.º 3, na técnica B (F calculado $>$ F crítico);
- Não é recomendado o uso do glóbulo n.º 3 na concentração de 10% (v/p), para qualquer que seja a técnica, pois ocorreram deformações e formações de grumos, comprometendo a qualidade final;
- Para a concentração de 10% (v/p) no glóbulo n.º 5, as três técnicas (A, C e D) são estatisticamente diferentes, segundo gráficos de PCA;
- A técnica A impregnada na concentração de 10% (v/p), para os glóbulos n.º 3 e 7, foram os que tiveram os resultados mais próximos de uma distribuição normal;
- Quanto maior o volume de impregnação utilizado na impregnação, maior o tempo de secagem a temperatura ambiente;

- É indispensável o uso de uma fonte de calor para a secagem completa dos glóbulos;
- Quanto maior o tamanho do glóbulo impregnado menor o resíduo;
- Para as técnicas A, B e C, quanto maior a concentração de impregnação, menor a variância dos resultados;
- A maioria das farmácias com manipulação homeopática dos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo utiliza a simples impregnação em frasco de vidro com capacidade superior ao volume de glóbulos (frasco de vidro) numa faixa de concentração de impregnação de 2 a 5% (v/p), e a solução impregnante possui graduação alcoólica de 70°GL.

As técnicas de impregnação de glóbulos são muito heterogêneas, ou seja, são técnicas com baixa reprodutibilidade. Com este trabalho observamos que existem algumas variáveis que quando utilizadas em conjunto proporcionam uma impregnação mais homogênea dos glóbulos: glóbulo n.º 5, simples impregnação a 5% (v/p) e uso de um frasco de vidro com tampa.

8 SUGESTÕES

- A inclusão do teste de uniformidade de peso na monografia de glóbulos inertes na FHB, sendo especificado que até 5 (cinco) unidades podem estar fora o limite de $\pm 15\%$ em relação ao PM, e nenhuma for a da faixa de $\pm 30\%$ do p.m.;
- Que seja recomendado o uso da técnica A, com glóbulo n.º 5 e concentração de impregnação de 5%, mantendo-se o frasco fechado por 2 minutos e secagem a temperatura controlada;
- Microscopia eletrônica de varredura (MEV) dos glóbulos inertes e destes após impregnação.

9 PERSPECTIVAS

Realizar a microscopia eletrônica de varredura (MEV) dos glóbulos inertes e dos glóbulos impregnados

Incluir os resultados obtidos no texto da Farmacopéia Homeopática Brasileira.

Um trabalho complementar a este seria a avaliação *in vivo* ou *in vitro* destas diferentes técnicas, tamanhos de glóbulos e concentrações de impregnação em indivíduos, animais de laboratório ou mesmo culturas de células mantidas *in vitro*, na tentativa de correlacionar estas variáveis que poderiam interferir no tratamento homeopático.

10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

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

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS HOMEOPATAS. **Manual de normas técnicas para farmácia homeopática**. 3. ed. São Paulo, 2003.

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

BRASIL. Conselho Federal de Medicina. Resolução n.º 1000/80, do ano de 1980 – revogada pela Resolução n.º 1634 no ano de 2002. Dispõe sobre convênio de reconhecimento de especialidades médicas firmado entre o Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e a Comissão Nacional de Residência Médica – CNRM. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 29 abr. 2002

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC n.º 33, 19 de abril de 2000. Aprova o Regulamento Técnico sobre boas práticas de manipulação de medicamentos e farmácias e seus anexos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**. Brasília, DF, 24 abr. 2000. Versão atualizada em 08.01.2001.

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

CALLEGARI-JACQUES, S. M. **Bioestatística: princípios e aplicações**. Porto Alegre: Artmed, 2004.

CORRÊA, A. D.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; QUINTAS, L. E. M. Similia similibus curentur: notação histórica da medicina. **Rev. Ass. Med. Brasil**, v. 43, n. 4, p. 347-351, 1997.

FARIA, F. A. **Querelas brasileiras: homeopatia e política imperial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Notrya, 1994. 94 p.

FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1988. Parte 1.

FARMACOPÉIA brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. Parte 1, Fascículo 1.

FARMACOPÉIA homeopática brasileira. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1997.

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

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION – FDA. **Guideline on general principles of process.** Disponível em: <www.fda.gov/cder/guidance/pv/htm>. Acesso em : 15 dez. 2005.

FONTES, O. L. **Farmácia homeopática: teoria e prática.** 2. ed. São Paulo: Ed. Manole, 2005. 353 p.

FONTES, O. L. et al. **Escolha de um corante para validação de métodos e técnicas de impregnação de glóbulos homeopáticos.** In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE PESQUISA EM HOMEOPATIA, 1., 2002, Rio de Janeiro; SIMPÓSIO NACIONAL DE PESQUISA EM HOMEOPATIA, 7., 2002, Rio de Janeiro.

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

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

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

HAHNEMANN, S. Ensaio sobre um novo princípio das drogas. **Revista de Homeopatia,** São Paulo, v. 59, n. 3-4, p. 32-64, 1994.

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

HOMEOPATHIC pharmacopoeia of India (HPI). 2. ed., New Delhi: Govt. of Indian Press, 1984.

KAYNE, S. B. **Homeopathic pharmacy an introduction and handbook**. New York: Churchill Livingstone, 1997.

LEITE, F. **Validação em análise química**. 4. ed. Campinas, SP: Ed. Átomo, 2002.

MASSART, D. L. et al. **Data handling in science and technology 20a**: handbook of chemometrics and qualimetrics. Amsterdam: Elsevier, 1997.

MENDHAM, J. et al. **Vogel**: análise química quantitativa. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC Ed., 2002, 462 p.

POZETTI, G.L.; SILVA, R.F.P.; PIZZOLITTO, E. L. Técnicas de impregnação de glóbulos homeopáticos: análise laboratorial. **Revista Racine**, v. 66, jan./fev., 2002.

PUSTIGLIONE, M. **O moderno organon da arte de curar**. São Paulo: Typus, 2001. 320 p.

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

SANDOVAL, L. G. *Farmacopea homeopatica mexicana*. 2. ed. México: Farmacopéia Mexicana, 1943.

SYNDICAT des pharmacies et laboratoires homeopathiques – homeopathie – pharmacotechnie et monographies des médicaments courants. Lyon, 1979. 2. v.

TEIXEIRA, M. Z. **Semelhante cura semelhante**: o princípio de cura homeopático fundamentado pela racionalidade médica e científica. São Paulo: Editorial Petrus, 1998.

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

THE HOMEOPATHIC pharmacopoeia of the United States (HPUS) 9. ed. Falls Church: American Institute of Homeopathy, 1999.

THE UNITED States pharmacopoeia. 27. ed. Rockville, MD: Ed: United States Pharmacopeial Convention, 2004.

Prezados Farmacêuticos,

Meu nome é Mariana Pinheiro, sou farmacêutica formada pela Universidade Federal do Espírito Santo e atualmente aluna de mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

O tema da minha dissertação é o desenvolvimento de um método para validação da técnica de impregnação de glóbulos. O trabalho realiza uma comparação das técnicas descritas na Farmacopéia Homeopática 2ª edição, Manual de Normas Técnicas para farmácias homeopáticas (3ª edição – ABFH) e de algumas variações encontradas em alguns estabelecimentos de manipulação homeopática.

Devido a adaptações feitas por algumas farmácias quanto à forma de impregnação dos glóbulos, gostaria de obter um perfil do que se está sendo feito em farmácias do estado do Rio de Janeiro quanto à preparação do medicamento homeopático sob a forma de glóbulos.

Estes resultados serão colocados em gráficos e as conclusões adquiridas irão ajudar a definir o perfil da técnica utilizada pela maioria das farmácias entrevistadas. Para isto, basta o preenchimento no questionário que se encontra logo abaixo.

Cabe ressaltar que as informações adquiridas terão os nomes dos estabelecimentos preservados e sendo divulgado apenas o percentual do total de questionários respondidos e devolvidos.

Conto com a ajuda de vocês para minha dissertação de mestrado.

Agradeço desde já pela atenção.

Mariana Santos Pinheiro

CIDADE:

ESTADO:

E-MAIL:

HOME PAGE:

QUESTIONÁRIO: as perguntas a seguir são referentes a técnica de impregnação de glóbulos homeopáticos.

1) Os glóbulos utilizados no estabelecimento são compostos por:

- () sacarose
- () sacarose e lactose
- () desconhece a composição

2) Qual o tamanho dos glóbulos que você rotineiramente utiliza?

- () glóbulo nº. 3
- () glóbulo nº. 5
- () glóbulo nº. 7

3) Como você prepara medicamentos em glóbulos?

- () Simples impregnação à 1% (v/p)
- () Simples impregnação na faixa de 2 a 5 % (v/p)
- () Simples impregnação à 10% (v/p)
- () Tríplice impregnação na faixa de 2 a 5% (v/p)
- () Tríplice impregnação à 10% (v/p)
- () Outra. Especifique: _____

4) Você utiliza alguma fonte de calor para acelerar a secagem dos glóbulos?

- () Não () Sim

5) Qual o álcool que você utiliza na matriz de impregnação?

- () Álcool a 70% (v/v)
- () Álcool na faixa entre 70-90% v/v
- () Álcool a 90% v/v
- () Álcool a 95-96% v/v
- () Álcool absoluto

6) Três técnicas estão descritas abaixo. Qual a técnica que melhor se encaixa naquela que você utiliza?

() **Técnica 1:** glóbulos são impregnados no mesmo frasco destinado à dispensação.

() **Técnica 2:** glóbulos são impregnados em recipientes com capacidade maior que o volume por eles ocupados. Especifique o recipiente:

() **Técnica 3:** glóbulos são colocados sobre papel impermeável em forma de "barca" e impregnados

7) Você validou a sua técnica de impregnação de glóbulos?

- () Sim () Não

8) Em caso positivo, qual foi a forma de validação empregada?

- () visual com corante
- () visual sem corante
- () outra forma. Especifique: _____

Referência: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS HOMEOPATAS. O comportamento da farmácia homeopática em relação às técnicas apresentadas pelo anual de Normas Técnicas, 2ª ed., e Farmacopéia Homeopática Brasileira, 2ª ed. (uma visão do Estado de São Paulo). 58º Congresso Pan-americano de Medicina Homeopática. Ribeirão Preto. Novembro de 2001.

ESTUDO DA UNIFORMIDADE DE DOSE POR CONTEÚDO NA IMPREGNAÇÃO DE GLÓBULOS N^{OS} 05 E 07

Mariana Santos Pinheiro - pinheiroms@terra.com.br, Laboratório de Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos, UFRJ

Paula F. de Aguiar - adipfda@uol.com.br, Instituto de Química, Departamento de Química Analítica, UFRJ

Valéria P. de Sousa - valeria@pharma.ufrj.br, Laboratório de Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos, UFRJ

Sheila Garcia - sheila@pharma.ufrj.br, Laboratório de Controle de Qualidade de Fármacos e Medicamentos, UFRJ

Resumo: Este trabalho comparou as técnicas de impregnação de glóbulos homeopáticos segundo MNTF (ABFH, 3ª edição), FHB (2ª edição) e variações destas técnicas. A impregnação de glóbulos foi validada através da uniformidade de dose por conteúdo, utilizando soluções hidroalcoólicas de minoxidil. As concentrações de 2 a 5% (v/p) foram utilizadas para as técnicas de impregnação: A-vidro, B-papel, C-copo plástico. A impregnação a 10% (v/p) foi feita com as técnicas anteriores mais a técnica D (FHB, 2ª edição). Foram avaliados o tempo de secagem e o percentual de resíduo decorrente de cada impregnação. Segundo a análise de variância as quatro técnicas foram equivalentes entre si não existindo diferença estatística significativa entre as mesmas. Porém, analisando-se a média, o desvio padrão, a variância individual de cada grupo e os gráficos de dispersão, observou-se que a técnica A gerou glóbulos com maior uniformidade. A secagem dos glóbulos quando feita à temperatura ambiente variou entre 95-198,3 minutos; em contrapartida, a utilização de uma fonte de calor (< 45°C), permitiu a secagem em menor tempo (45 a 110 minutos). O resíduo de minoxidil encontrado variou de 1,7-6,6% (p/v). Nossos resultados comprovaram que a técnica A é a que garante melhor impregnação e menor tempo de preparo.

Palavras-chave: Glóbulos n^{OS} 05 e 07, Uniformidade de dose, Farmacotécnica homeopática e Validação de processo.

1. INTRODUÇÃO

A dispensação de medicamentos homeopáticos sob a forma de glóbulos, no Brasil, é a principal forma de apresentação medicamentosa nas farmácias Homeopáticas. Embora a Farmacopéia Homeopática Brasileira 2ª edição 1ª parte (FHB) apresente como técnica oficial a tríplex impregnação a 10% (v/p), houve a necessidade de acelerar o tempo de aviamento destes medicamentos, devido ao grande número de atendimentos realizados pelas farmácias. Sendo assim, observou-se a necessidade de desenvolver um trabalho de validação destas metodologias a fim de garantir uma uniformidade de dose, assegurando a qualidade do medicamento homeopático produzido no país.

A validação de processos é definida como: “o estabelecimento de evidências documentadas que provam que um processo específico irá produzir consistentemente um produto com alto grau de segurança e que obedeça a suas especificações pré-determinadas e características de qualidade” (FDA / USA, 1987). A validação de processo garante que o processo de fabricação é seguro, atende ao objetivo proposto e é reprodutível. Para se considerar um processo validado é indispensável que os métodos de análise estejam validados também.

É de conhecimento geral que os medicamentos homeopáticos não possuem quantidade de substância ativa em suas doses suficiente para ser detectado pela mais avançada técnica de identificação e quantificação. Desta maneira, como validar técnicas de impregnação sem ter uma substância a ser quantificada? Este trabalho utilizou uma solução hidroalcoólica de minoxidil, que é incolor e solúvel, no mesmo solvente das diluições homeopáticas. Os glóbulos foram impregnados com esta solução, conforme a técnica oficial e demais técnicas, foi realizado um ensaio de uniformidade de dose por conteúdo dos suportes sólidos já que o minoxidil é capaz de ser quantificado por espectrofotometria.

Existem alguns trabalhos que realizam a validação de técnicas de impregnação de glóbulos homeopáticos (ROCHA *et al.*, 2000; GUTIERREZ, 2001; FONTES *et. al.*, 2002 POZETTI *et al.*, 2002; ARAÚJO *et al.*, 2003) utilizando corantes, como por exemplo o azul de metileno, a safranina e violeta genciana, como forma de avaliar a uniformidade de impregnação de glóbulos homeopáticos.

A comparação dos valores de um conjunto de resultados com o valor verdadeiro ou com os valores de outros conjuntos de resultados permite verificar a equivalência ou não das diferentes técnicas e concentrações de impregnação (MENDHAM, et al, 2002). Desta maneira, os resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo, das diferentes técnicas de impregnação em análise foram comparados pelo teste da razão de variâncias (teste F - ANOVA), obtendo-se uma avaliação estatística dos dados obtidos.

2. OBJETIVOS:

Este trabalho tem como objetivos:

- Avaliar as variações existentes entre as técnicas de impregnação de glóbulos utilizadas por diferentes estabelecimentos homeopáticos, as técnicas descritas no MNT e a técnica da FHB 2ª edição;
- Garantia da produção de medicamentos homeopáticos com qualidade uniforme, levando-se em consideração os diferentes tamanhos utilizados e rápido preparo;
- Padronização da forma de preparo;
- Validar um método de impregnação de glóbulos com resultados analíticos precisos, avaliados estatisticamente;

3. MÉTODO:

As variáveis presentes neste trabalho são: tamanho do glóbulo (n^{os} 05 – 50 mg; e 07 – 70 mg), quatro diferentes técnicas de impregnação e cinco diferentes concentrações de impregnação (2, 3, 4, 5 e 10 % v/p).

Foi avaliado o peso médio dos glóbulos n^{os} 05 e 07 adquiridos, seguindo a técnica preconizada pela Farmacopéia Brasileira (FB) 4ª edição para comprimidos e cápsulas (FARMACOPÉIA, 1998).

O minoxidil foi selecionado como fármaco modelo por ser solúvel em álcool a 70°GL, formar uma solução incolor (simulando um medicamento homeopático) e por absorver a radiação ultravioleta linearmente.

Os glóbulos foram impregnados com solução hidroalcoólica de minoxidil a 2% (p/v), nas concentrações de impregnação de 2, 3, 4 e 5% (v/p), conforme o MNT, e a 10% (v/p) segundo a FHB, utilizando os seguintes métodos:

- Técnica A: vidro âmbar com simples impregnação e secagem a temperatura ambiente.
- Técnica B: papel cristal com tríplex impregnação, sem secagens intermediárias e a temperatura ambiente.

- Técnica C: copinho de polietileno com tríplice impregnação, sem secagens intermediárias e a temperatura ambiente.
- Técnica D: preconizada pela FHB 2ª edição consiste de tríplice impregnação a 10% (v/p), com secagens intermediárias a uma temperatura inferior a 50°C. Foi utilizado o vidro âmbar para realizar a impregnação e foram testadas as graduações alcoólicas a 70, 80 e 90 °GL. A concentração de 10% (v/p) também foi empregada para os métodos anteriores, para que pudessem ser comparadas à da FHB.

Posteriormente, os glóbulos foram analisados quanto à uniformidade de dose por conteúdo, conforme descrito na FB 4ª edição para comprimidos e cápsulas utilizando-se a metodologia analítica descrita pela USP 23 (USP 23, 1995).

Foi avaliado também, o tempo de secagem em condições ambientes, realizado através da pesagem em balança analítica das amostras até peso constante e o percentual de resíduo deixado nos materiais para a impregnação, através da quantificação do resíduo de minoxidil contido na solução de rinsagem dos recipientes utilizados. As análises foram feitas em triplicata, determinando-se a média e o desvio padrão (DP). Foi realizada também, uma análise estatística, dos resultados obtidos.

Os glóbulos impregnados segundo a técnica D e demais técnicas utilizando concentração de 10% (v/p) foram secos em estufa com temperatura inferior a 45°C, sendo pesados em balança analítica até peso constante. Desta maneira, avaliou-se a necessidade de uma fonte de calor para acelerar a secagem dos mesmos.

As técnicas mencionadas acima (A, B, C e D) foram reproduzidas de acordo com a técnica de estabelecimentos de manipulação de medicamentos homeopáticos, manual de normas técnicas para farmácias de manipulação e a FHB 2ª edição. Estas técnicas estão descritas detalhadamente, a seguir.

3.1.Primeira técnica utilizada (Técnica A) para a impregnação dos glóbulos:

Pesar uma quantidade de glóbulo a ser dispensada (n^{os} 05 e 07);

- Transferir os glóbulos para um frasco de vidro âmbar com capacidade para que os mesmos não ocupem mais do que dois terços do volume total do frasco;
- Gotejar a solução pelas paredes do frasco com o auxílio de um conta-gotas padronizado. O frasco deve estar inclinado, ângulo de aproximadamente 45°, para que as gotas encontrem a parede do frasco e não caiam diretamente sobre os glóbulos. À medida que se faz o gotejamento, o frasco deve ser girado para uma melhor distribuição da solução. É feita uma calibração do conta-gotas para certificar-se do volume que está aspirando;
- Fecha-se o frasco e segurando o mesmo pelo bocal, fazem-se movimentos circulares por cerca de 30 segundos;
- Após a homogeneização, transferem-se os glóbulos impregnados para uma barquinha papel para a secagem a temperatura ambiente;
- Secos os glóbulos, estes são transferidos para o frasco de dispensação e rotulados.

3.2.Segunda técnica utilizada (Técnica B) para a impregnação dos glóbulos:

- Pesar uma quantidade de glóbulo a ser dispensada (n^{os} 05 e 07);
- Transferir para o papel “Glacini” (5,0 x 8,5 x 1,5 cm);
- Acrescentar a solução medicamentosa com o auxílio de um conta-gotas padronizado sobre os glóbulos; o volume total é dividido em três,
- Após a impregnação de cada um terço da solução a ser impregnada, realiza-se movimentos verticais e horizontais com o papel para a homogeneização;

- Deixa-se secar a temperatura ambiente no próprio papel por cerca de 40 minutos;
- Após a secagem, transferir para frasco de vidro âmbar de 15mL.

3.3.Técnica do Manual de Normas Técnicas 3ª edição (Técnica C):

Segundo o Manual de Normas Técnicas (ASSOCIAÇÃO, 2003):

“O método consiste em impregnar os glóbulos inertes com o insumo ativo na potência prescrita em quantidade suficiente para impregnar homogeneamente todos os glóbulos. A proporção entre insumo ativo e insumo inerte deverá estar na faixa de 2 a 5% (v/p). A quantidade de insumo ativo será definida de acordo com a capacidade de absorção dos glóbulos e determinada pelo controle de qualidade [...] A quantidade de insumo ativo empregado não deverá solubilizar, deformar ou grudar os glóbulos [...] Quando houver necessidade de secagem em estufa: secar em temperatura inferior a 40°C; secar os medicamentos individualmente [...]”.

O Manual descreve a *simples impregnação*, que consiste na impregnação dos glóbulos em uma única etapa, e *tríplice impregnação*, semelhante à descrita na FHB 2ª edição.

São sugeridas duas técnicas de impregnação:

a)Técnica 1:

- Pesar a quantidade de glóbulos a ser dispensada em um frasco previamente lavado e inativado, e com capacidade de no mínimo 1/3 maior que o volume ocupado pelos glóbulos;
- Colocar o insumo ativo pelas paredes internas do frasco;
- Tampar;
- Segurando o frasco na sua parte superior entre o dedo indicador e o polegar, assim como em sua parte inferior, é feito um movimento contínuo de rotação e agitação lateral, simultaneamente. Validar a técnica;
- Verter os glóbulos impregnados sobre papel impermeável ou placa de vidro;
- Aguardar a secagem antes de envasar.

b)Técnica 2:

- Pesar a quantidade de glóbulos a ser dispensada em um frasco previamente lavado e inativado, e com capacidade de no mínimo 1/3 maior que o volume ocupado pelos glóbulos;
- Colocar em um recipiente tipo copo de polietileno virgem, descartável, higienizado e seco;
- Pelas paredes do copo colocar a quantidade de insumo ativo a ser utilizado e agitar o conteúdo com movimentos circulares rápidos;
- Aguardar a secagem antes de envasar.

3.4.Técnica Oficial – FHB II edição (Técnica D):

Segundo a FHB 2ª edição (FARMACOPÉIA, 1997), a técnica de impregnação de glóbulos consiste em:

a)Impregnação:

- 1- Preparar o insumo ativo líquido, na dinamização desejada, em solução hidroalcolica com graduação igual ou superior a 70 % (p/p);
- 2- Impregnar, pelo método da tríplice impregnação com o insumo ativo, os glóbulos inertes, na proporção de 10% (v/p);

b) Método da Tríplice Impregnação:

- 1- Dividir em três partes iguais a quantidade de insumo ativo;
- 2- Impregnar os glóbulos inertes com uma parte deste insumo ativo, homogeneizar com agitação e secar;
- 3- Adicionar a segunda parte do insumo ativo, homogeneizar com agitação e secar;
- 4- Adicionar a última parte do insumo ativo, homogeneizar com agitação e secar.

c) Secagem:

A secagem será executada separadamente, medicamento a medicamento, em temperatura inferior a 50°C.

Observa-se que a FHB 2ª edição não estabelece onde será realizada a impregnação, desta maneira, estabeleceu-se que será realizada em frasco de vidro âmbar de 30 mL, mediante pré-avaliação experimental.

3.5. Preparo das diluições para análise espectrofotométrica:

O ensaio analítico escolhido para a quantificação de minoxidil nos glóbulos impregnados foi a técnica espectrofotométrica a qual utiliza tampão fosfato (pH = 7,2) para diluição dos glóbulos e conseqüentemente do fármaco neles impregnados. (USP 23, 1995)

Padronizou-se a dose homeopática como sendo dois glóbulos por tomada, sendo assim, para cada balão de 25 mL serão colocados dois glóbulos. Acrescentou-se cerca de 20 mL de tampão fosfato e colocou em banho de ultra-som para a completa diluição dos glóbulos e do minoxidil. Aferiu-se o volume do balão com o auxílio de uma pipeta de Pasteur descartável. Fazer a leitura das soluções e realizar o cálculo da massa de ativo utilizando-se a curva de calibração.

3.6. Construção da curva de calibração para o minoxidil:

A curva de calibração foi construída para cinco concentrações de minoxidil padrão em solução de tampão fosfato (1, 5, 10, 30 e 50 µg/mL). Cada ponto feito em triplicata. A leitura foi realizada no comprimento de onda de 285nm.

Tabela 1: Características das curvas de calibração do método espectrofotométrico (Ensaio de linearidade). $y = a + bx$, onde x é a concentração em µg/mL⁻¹, y é a absorvância para ordem zero; a é o intercepto e b é a inclinação.

Equação da regressão linear de ordem zero	$y = -0,006958 + 0,0577.x$
Erro padrão da inclinação	$6,383 \times 10^{-4}$
Erro padrão do intercepto	$8,268 \times 10^{-4}$
Coefficiente de correlação (r)	0,9999
Coefficiente de correlação múltiplo (r ²)	0,9999
Faixa linear (µg/mL)	1 – 50

3.7. Critérios a serem analisados:

a) Quantitativos:

Considerações para aprovação da uniformidade de dose por conteúdo (FARMACOPÉIA, 1998): no máximo uma (01) unidade excede os limites de 85-115% em relação ao valor declarado e nenhuma excede os limites de 75-125%. O desvio padrão relativo é menor que 6%.

Caso duas (02) ou três (03) unidades exceda os limites de 85-115% e/ou o valor do desvio padrão relativo (DPR) seja maior que 6%, analisar mais 20 unidades. A uniformidade considerando as 30 unidades analisadas é assegurada por: no máximo 3 unidades excedentes aos limites de 85-115% e nenhuma excede 75-125%. O DPR tem que ser menor do que 7,8 %

Resíduo de ativo nos recipientes de impregnação: não existe uma especificação descrita na literatura. O resíduo foi realizado pela leitura da solução de rinsagem de cada vidro âmbar, papel e copo de polietileno utilizado para realizar a impregnação dos glóbulos.

b)Qualitativos:

- Tempo de preparo;
- Custo de cada técnica
- Aparência do medicamento: deformidades dos glóbulos, formação de grumos.

4. RESULTADOS:

4.1.Glóbulo n.º 5

O peso médio encontrado para o lote n.º G5270704 de glóbulo n.º 5 foi de 48,7850 mg (\pm 4,8785 mg).

a)Uniformidade de dose por conteúdo:

Tabela 2: resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo dos glóbulos nº5 impregnados com solução de Minoxidil 2% (p/v) em álcool 70ºGL.*Valores aberrantes excluídos pelo teste de Grubbs (LEITE, 2002; MASSART *et al*, 1997).

	2% (v/p)		3% (v/p)		4% (v/p)		5% (v/p)		10% (v/p)	
	Média (%)	DP	Média (%)	DP	Média (%)	DP	Média (%)	DP	Média (%)	DP
Técnica A	105,1	56,9	131,6	79,2	112,7	41,0	106,4	26,6	109,6	16,5
	n = 30		n = 30		n = 30		n = 30		n = 30	
Técnica B	71,9	106,5	103,3	104,3	108,4	96,7	87,2	79,8	106,9	33,6
	n = 28 *		n = 30		n = 30		n = 30		n = 30	
Técnica C	146,7	120,1	117,8	86,9	123,6	72,0	133,7	70,8	108,6	20,9
	n = 30		n = 30		n = 30		n = 30		n = 30	
Técnica D (70ºGL)	-	-	-	-	-	-	-	-	113,6	34,4
									n = 30	
Técnica D (80ºGL)	-	-	-	-	-	-	-	-	103,6	35,1
									n = 30	
Técnica D (90ºGL)	-	-	-	-	-	-	-	-	114,1	28,6
									n = 30	

Tabela 3: resultados do teste de variâncias dos resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo com o glóbulo n.º 5.

	Técnica A	Técnica B	Técnica C	Técnica D (70ºGL)	Técnica D (80ºGL)	Técnica D (90ºGL)
2 % (v/p)	3239,7	11.334,7	14.424,7	-	-	-
3 % (v/p)	6274,3	10.868,7	7550,2	-	-	-
4 % (v/p)	1681,9	9357,7	5185,6	-	-	-
5 % (v/p)	705,0	6364,2	5017,6	-	-	-
10 % (v/p)	271,6	1.131,1	437,0	1.186,6	1.233,0	820,7

Tabela 4: Teste de ANOVA para as quatro técnicas nas concentrações de 2, 3, 4,5 e 10% (v/p). F calculado < 1 = a variância Dentro de cada concentração é superior a variância Entre as concentrações; F calculado $> F$ crítico = existe diferença entre as concentrações. F crítico estipula o limite para uma diferença aleatória entre as variâncias Entre e Dentro (CALLEGARI-JACQUES, 2004)

Técnica / concentrações de impregnação	F calculado	F crítico
A (2,3,4 e 5% v/p)	1,508	2,683
B (2,3,4 e 5% v/p)	0,841	2,684
C (2,3,4 e 5% v/p)	0,598	2,683
A, B, C e D 10% (v/p)	0,318	2,683
D 10% (v/p) – 70, 80 e 90° GL	0,963	3,101

b) Gráficos de dispersão dos resultados da uniformidade de dose por conteúdo:

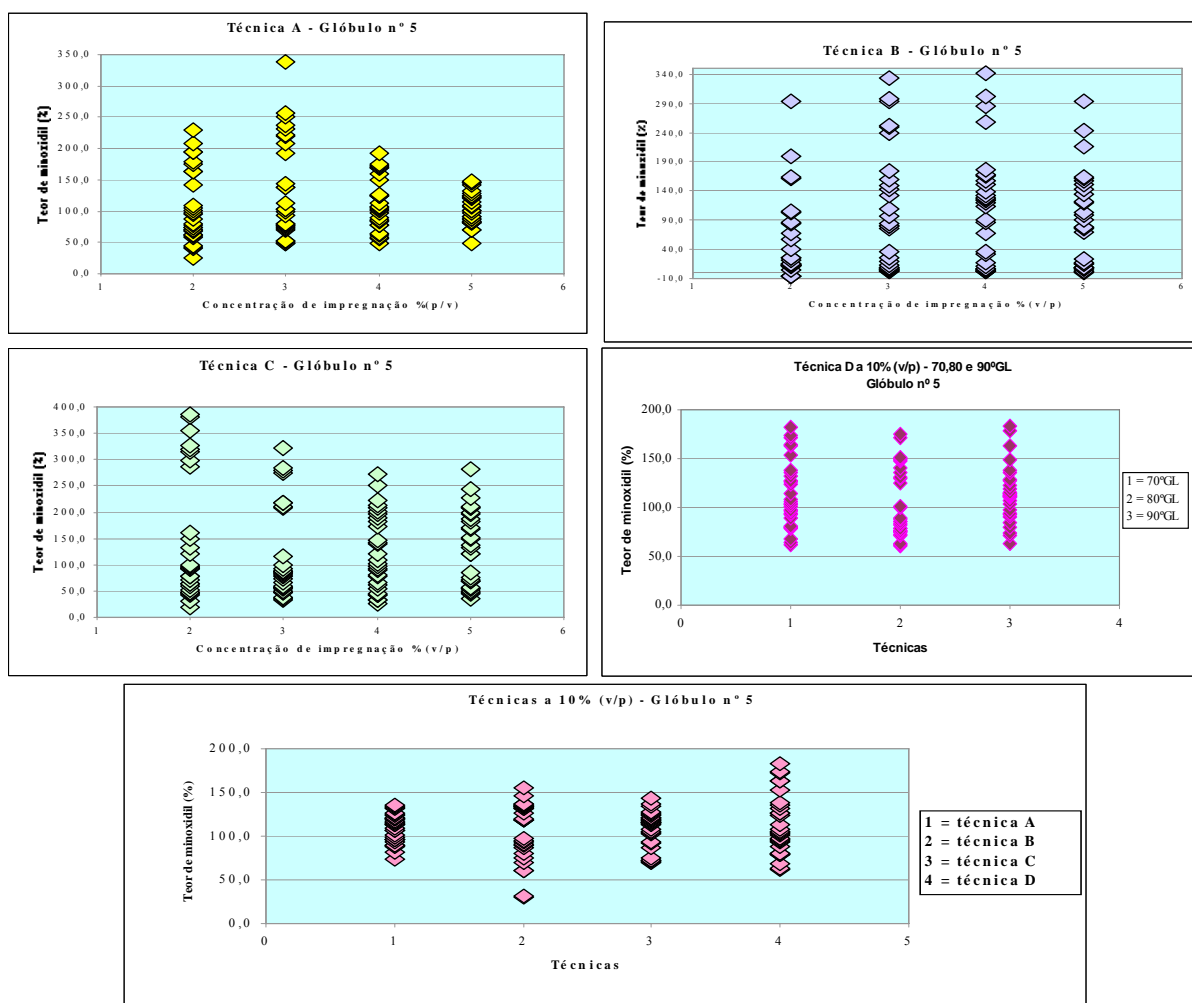


Figura 1: gráficos de dispersão das 4 técnicas aplicadas e as 5 concentrações de impregnação utilizadas.

c) Tempo de secagem:

Tabela 5: tempo de secagem das amostras a temperatura ambiente. *Uso de fonte de calor artificial inferior a 45°C.

	Tempo (minutos)				
	2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
Técnica A	98,3	135,0	95,0	171,7	45*
Técnica B	110,0	130,0	141,7	135,0	55*
Técnica C	101,7	115,0	165,0	165,0	45*
Técnica D (70°GL)	-	-	-	-	78,3*
Técnica D (80°GL)	-	-	-	-	90,0*
Técnica D (90°GL)	-	-	-	-	90,0*

d) Resíduo deixado no material de impregnação:

Tabela 6: Resultados obtidos pela solução de rinsagem após impregnação dos glóbulos n.º 5. DP= desvio padrão; DPR= desvio padrão relativo. * Resultado médio das amostras em triplicata.

Técnicas		2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
A	Resíduo (%)*	3,7	3,9	3,2	3,4	6,1
	DP	0,245	1,550	0,311	1,036	0,855
	DPR	6,675	39,954	9,708	30,385	13,999
B	Resíduo (%)*	2,4	1,9	1,7	3,1	4,2
	DP	0,359	0,933	0,040	0,316	0,196
	DPR	14,6,75	48,731	2,302	10,225	4,708
C	Resíduo (%)*	5,4	6,6	4,4	4,7	4,9
	DP	1,357	0,975	1,446	0,458	0,827
	DPR	25,230	14,873	32,572	9,728	16,712
D (70°GL)	Resíduo (%)*	-	-	-	-	2,1
	DP	-	-	-	-	0,328
	DPR	-	-	-	-	15,742
D (80°GL)	Resíduo (%)*	-	-	-	-	2,1
	DP	-	-	-	-	0,208
	DPR	-	-	-	-	9,764
D (90°GL)	Resíduo (%)*	-	-	-	-	2,3
	DP	-	-	-	-	0,046
	DPR	-	-	-	-	2,019

4.2. Glóbulo n.º 7

O peso médio encontrado para o lote n.º G7270704 de glóbulo n.º 7 foi de 65,5500 mg (\pm 6,5550 mg).

a) Uniformidade de dose por conteúdo:

Tabela 7: resultados do teste de uniformidade de dose por conteúdo dos glóbulos n.º 7 impregnados com solução de Minoxidil 2% (p/v) em álcool 70°GL.*Valores aberrantes excluídos pelo teste de Grubbs (LEITE, 2002; MASSART *et al*, 1997).

	2% (v/p)		3% (v/p)		4% (v/p)		5% (v/p)		10% (v/p)	
	Média (%)	DP	Média (%)	DP	Média (%)	DP	Média (%)	DP	Média (%)	DP
Técnica A	96,9	59,0	114,6	76,4	94,2	44,3	120,9	50,1	104,6	19,2
	n = 28 *		n = 30		n = 30		n = 30		n = 30	
Técnica B	103,0	113,7	93,4	88,0	107,2	61,1	119,2	64,5	103,7	29,9
	n = 30		n = 30		n = 30		n = 30		n = 28 *	
Técnica C	91,4	75,3	139,0	81,1	98,4	71,6	113,0	62,0	107,1	29,6
	n = 28 *		n = 30		n = 30		n = 30		n = 30	
Técnica D (70°GL)	-	-	-	-	-	-	-	-	97,8	30,8
Técnica D (80°GL)	-	-	-	-	-	-	-	-	103,2	41,5
									n = 30	
Técnica D (90°GL)	-	-	-	-	-	-	-	-	107,5	49,3
										n = 30

Tabela 8: resultados do teste de variâncias dos resultados obtidos pela uniformidade de dose por conteúdo com o glóbulo n.º 7.

	Técnica A	Técnica B	Técnica C	Técnica D (70°GL)	Técnica D (80°GL)	Técnica D (90°GL)
2 % (v/p)	3477,4	12929,2	5663,5	-	-	-
3 % (v/p)	5837,3	7740,2	6580,1	-	-	-
4 % (v/p)	1963,9	3737,4	5127,1	-	-	-
5 % (v/p)	2505,5	4154,9	3849,2	-	-	-
10 % (v/p)	369,8	895,5	874,7	950,8	1720,6	2431,5

Tabela 9: teste de ANOVA para as quatro técnicas nas concentrações de 2, 3, 4,5 e 10% (v/p). F calculado < 1 = a variância Dentro de cada concentração é superior a variância Entre as concentrações; F calculado > F crítico = existe diferença entre as concentrações. F crítico estipula o limite para uma diferença aleatória entre as variâncias Entre e Dentro (CALLEGARI-JACQUES, 2004).

Técnica / concentrações de impregnação	F calculado	F crítico
A (2,3,4 e 5% v/p)	1,481	2,684
B (2,3,4 e 5% v/p)	0,479	2,683
C (2,3,4 e 5% v/p)	2,459	2,684
A, B, C e D 10% (v/p)	0,606	2,684
D 10% (v/p) – 70, 80 e 90° GL	0,417	3,101

b) Gráficos de dispersão dos resultados da uniformidade de dose por conteúdo:

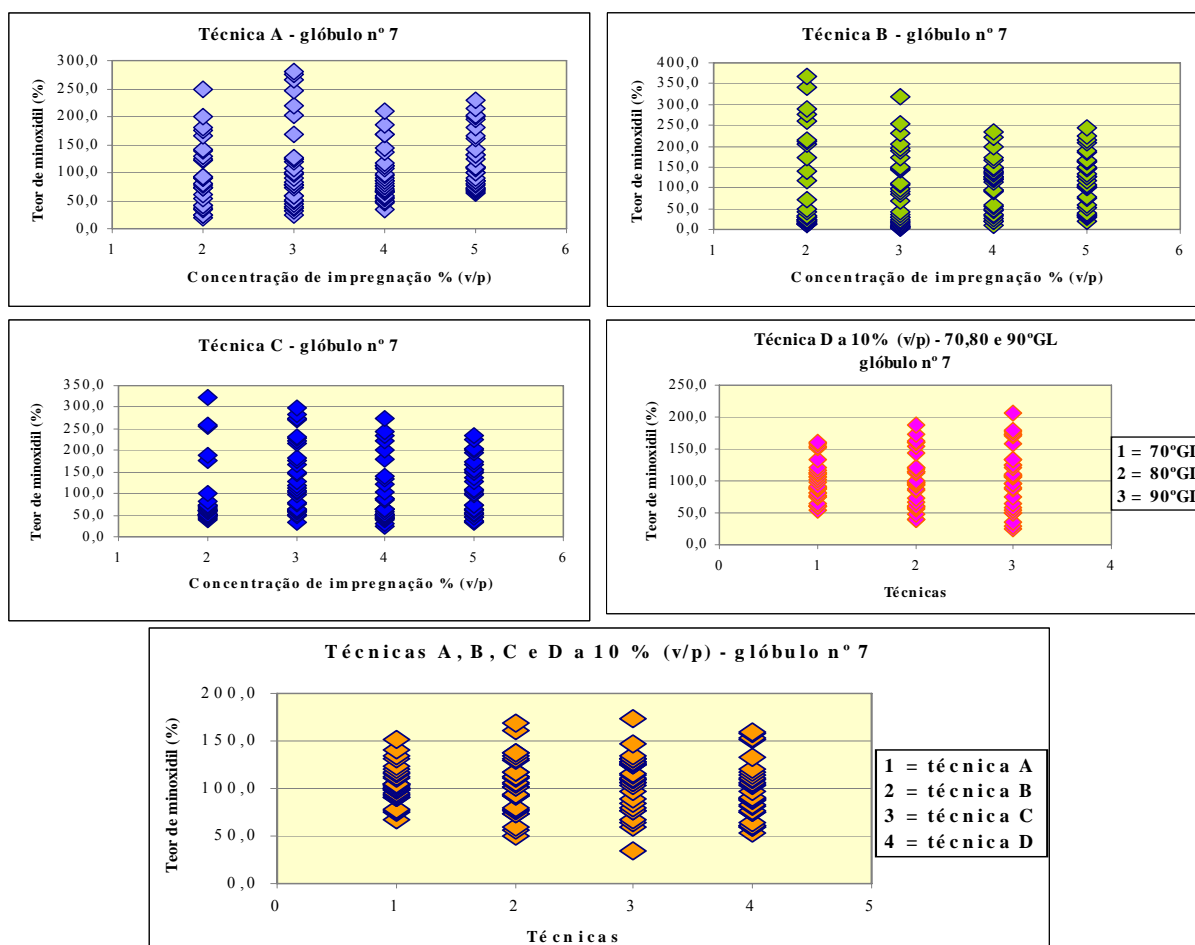


Figura 2: gráficos de dispersão das quatro técnicas aplicadas e as cinco concentrações de impregnação utilizadas

c)Tempo de secagem:

Tabela 10:tempo de secagem das amostras a temperatura ambiente. *Uso de fonte de calor artificial inferior a 45°C.

	Tempo (minutos)				
	2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
Técnica A	105,0	120,0	135,0	185,0	80,0*
Técnica B	121,7	135,0	165,0	171,7	110,0*
Técnica C	111,7	168,3	195,0	198,3	110,0*
Técnica D (70°GL)	-	-	-	-	110,0*
Técnica D (80°GL)	-	-	-	-	100*
Técnica D (90°GL)	-	-	-	-	100*

d)Resíduo deixado no material de impregnação:

Tabela 11: Resultados obtidos pela solução de rinsagem após impregnação dos glóbulos n.º 7 DP= desvio padrão; DPR= desvio padrão relativo. *Resultado médio das amostras em triplicata

Técnicas		2% (v/p)	3% (v/p)	4% (v/p)	5% (v/p)	10% (v/p)
A	Resíduo (%)*	2,8	2,6	1,8	3,1	4,2
	DP	0,097	0,405	0,366	0,258	1,791
	DPR	3,521	15,632	20,854	8,233	42,180
B	Resíduo (%)*	3,9	2,4	2,0	2,4	3,8
	DP	1,043	1,274	0,389	0,458	1,914
	DPR	27,026	52,311	19,922	19,474	50,474
C	Resíduo (%)*	3,1	2,4	2,7	2,8	4,2
	DP	0,450	0,187	1,489	0,383	0,274
	DPR	14,522	7,707	54,876	13,664	6,505
D (70°GL)	Resíduo (%)*	-	-	-	-	1,7
	DP	-	-	-	-	0,411
	DPR	-	-	-	-	24,622
D (80°GL)	Resíduo (%)*	-	-	-	-	2,9
	DP	-	-	-	-	0,253
	DPR	-	-	-	-	8,860
D (90°GL)	Resíduo (%)*	-	-	-	-	2,9
	DP	-	-	-	-	0,729
	DPR	-	-	-	-	25,210

5. DISCUSSÃO:

A princípio, utilizaríamos como especificação para a o teste de uniformidade de dose por conteúdo que se encontra na FB 4ª edição. Porém, devido aos altos valores encontrados tanto para a média dos teores de minoxidil como o desvio padrão (**Tabelas 2 e 7**), foi necessário utilizar ferramentas estatísticas mais robustas para melhor compreensão dos resultados.

A Análise de Variância compara todas as médias em um único teste e visa a identificar a existência de ao menos uma diferença entre grupos, se alguma existir. ANOVA (do inglês, “Analysis of Variance”) é uma poderosa técnica estatística desenvolvida por R. A. Fisher. Ela consiste em um procedimento que decompõe, em vários componentes identificáveis, a variação total entre os valores obtidos no experimento. Cada componente atribui a variação a uma causa ou fonte de variação diferente; o número de causas de variação ou “fatores” depende do delineamento da investigação. Existem vários modelos de ANOVA, mas o utilizado foi o ANOVA a um critério de classificação(CALLEGARI-JACQUES, 2004).

Foi feito o cálculo da variância para cada grupo estudado e os resultados, que se encontram nas **Tabelas 3 e 8**, indicam que a técnica A é a que possui menor variância, ou

seja, é a técnica que apresentou menor variação dos resultados obtidos no teste de uniformidade de dose por conteúdo. Essa mesma conclusão pode ser observada analisando-se as **Figuras 1 e 2**,

as quais possuem os gráficos de dispersão dos resultados obtidos. Observa-se que a técnica A possuiu menor dispersão para as concentrações de impregnação de 5 e 10% (v/p), para ambos os tamanhos de glóbulos.

Porém, ao realizarmos a ANOVA, comparando-se o F calculado com o F crítico, notamos que para o glóbulo n.º 7 (**Tabela 9**), as técnicas são estatisticamente equivalentes e que não existe diferença entre as concentrações de impregnação para cada técnica. Para as técnicas A e C obteve-se um F calculado maior do que 1 mas menor que o F crítico. Para o glóbulo n.º 5 (**Tabela 4**), observa-se também, que não existe uma diferença estatística significativa para as técnicas, dentro das concentrações de impregnação estudadas, mas a técnica A possui um F calculado maior do que 1, porém, inferior ao F crítico.

O F calculado maior do que 1 indica que a variância dentro de cada grupo não é maior do que a variância Entre os grupos, mas para concluir-se que existe diferença estatística significativa entre os grupos comparados, é necessário que o F calculado seja maior do que o F crítico.

Foi feito uma análise modificando-se o teor alcóolico das soluções de impregnação para a técnica D. Foram feitas impregnações com soluções hidroalcólicas de minoxidil com 70°GL, 80°GL e 90°GL. Nas **Tabelas 4 e 9**, observa-se que quando alteramos o teor alcóolico da solução de impregnação, para o glóbulo n.º 7 e 5 não existe diferença estatística, ou seja, o F calculado é inferior a 1 e ao F crítico. Mas diferenças sutis de dispersão dos teores encontrados podem ser observadas nas figuras 1 e 2, através dos gráficos de dispersão. Observando-se as variâncias encontradas nas **Tabelas 3 e 7**, para o glóbulo n.º 5 o menor valor encontrado foi para 90°GL e para o glóbulo n.º 7 foi de 70° GL. Porém para ambos os tamanhos de glóbulos, o teor alcóolico de 70°GL obteve menor teor e desvio padrão, bem como menor tempo de secagem.

Quanto ao tempo de secagem (**Tabelas 5 e 10**) nota-se que com o aumento da concentração de impregnação e do tamanho do glóbulo existe um aumento do tempo de secagem. Porém, a secagem a temperatura ambiente é inviável numa rotina de uma farmácia com manipulação homeopática. A dispensação do medicamento não seco pode vir a favorecer o crescimento de microrganismos dentro do frasco, visto que os glóbulos são constituídos de sacarose. Recomenda-se o uso de uma fonte de calor artificial inferior a 45° C para acelerar a secagem, tornando assim, o tempo de preparo mais rápido.

A quantidade de resíduo obtido nos materiais de impregnação não compromete a qualidade final do medicamento, visto que o percentual encontrado é relativamente baixo (**Tabelas 6 e 11**).

6. CONCLUSÃO:

Para os glóbulos n.º 05 e 07 avaliados pode-se considerar:

- 1) Uma maior uniformidade de dose está relacionada com o aumento do volume de impregnação e com o método utilizado;
- 2) O método de impregnação que utiliza o vidro âmbar e monoimpregnação, apresentou média mais adequada, menor DP e menor variância dos resultados, pois possibilitou que houvesse maior contato do medicamento com os glóbulos.
- 3) Quanto maior o volume utilizado na impregnação, maior o tempo de secagem, tornando-se inviável a secagem as temperaturas ambientes, sendo necessário utilizar uma fonte de calor inferior a 45 °C;
- 4) Quanto maior a concentração de impregnação maior o resíduo, e os resultados obtidos não comprometeram nenhum dos métodos avaliados;

- 5) Para as técnicas A, B e C, quanto maior a concentração de impregnação, menor a variância dos resultados.
- 6) De acordo com a Análise de Variância (ANOVA), as técnicas e concentrações utilizadas para o glóbulo n.º 7 e 5 são estatisticamente equivalentes, ou seja, não existe uma diferença estatística para estes tamanho de glóbulo;
- 7) Podemos considerar, pela análise da variância individual de cada grupo, que para as técnicas impregnadas com as concentrações de 2 a 5% (v/p) a técnica A se destacou como a que obteve menores valores de variância, tanto para o glóbulo n.º 5 e 7. O mesmo pode ser considerado para as técnicas impregnadas com a concentração de 10% (v/p); variância inferior, inclusive à técnica D.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ARAÚJO, T.L. de, *et al.* **Validação de técnicas e métodos de impregnação de glóbulos homeopáticos.** Revista Cultura Homeopática, 9. ed. out. 2004
- Associação Brasileira de Farmacêuticos Homeopatas. **Manual de Normas Técnicas para farmácia Homeopática.** 3. ed. São Paulo, 2003.
- CALLEGARI-JACQUES, S.M. **Bioestatística: princípios e aplicações.** Porto Alegre: Artmed, 2004.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 4ª ed. 1998
- FARMACOPÉIA HOMEOPÁTICA BRASILEIRA. 2. ed. São Paulo: Atheneu editora, 1997.
- FDA – Food and Drug Administration, USA, 1987.
- FONTES, O. L. **Farmácia Homeopática – teoria e prática.** São Paulo: Editora Manole, 2001. 353 p.
- FONTES, O. L., GUTIERREZ, M. A.; KAZAMA, Y.; MAZZI, J. L.. **Escolha de um corante para validação de métodos e técnicas de impregnação de glóbulos homeopáticos.** In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE PESQUISA EM HOMEOPATIA, 1; SIMPÓSIO NACIONAL DE PESQUISA EM HOMEOPATIA, 7., 2002, Rio de Janeiro.
- GUTIERREZ, M. A. **Validação da técnica de impregnação de glóbulos Homeopáticos.** Revista de Homeopatia. São Paulo, v.66, n. 2, p. 27-35, 2001
- LEITE, F. **Validação em análise química.** Editora Átomo 4.ed.2002
- MASSART, D. L. *et al.* **Data handling in science and technology 20A: handbook of chemometrics and qualimetrics.** Amserdam: Elsevier, 1997.
- MENDHAM, J., DENNEY, R.C., BARNES, J.D., THOMAS M.J.K. **Vogel: análise química quantitativa.** 6. ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2002, 462 p.
- POZETTI, G.L., SILVA, R.F.P., PIZZOLITTO, E. L. **Técnicas de impregnação de glóbulos homeopáticos: análise laboratorial.** Revista Racine, v.66, jan/fev, 2002.
- PUSTIGLIONE, M. **O moderno Organon da arte de curar.** São Paulo: Typus, 2001. 320 p.
- ROCHA, L. *et al.* **Otimização da metodologia para impregnação de glóbulos aplicada a farmácias homeopáticas.** Homeopat. Bras. v. 6, n. 2, p. 77-81, 2000
- TÉTAU, M. **Hahnemann, muito além da genialidade (vida e obra).** São Paulo: Editora Organon; Lisboa: Biopress, 2001.
- USP 23, NF 18. **The United States Pharmacopeia,** 1995.p. 1032

AGRADECIMENTOS: CAPES, Farmácia Quintessência, Farmácia Cósmica, LabCQ/FF/UFRJ, Laboratório Schraiber Ltda, Spectrum.