Revista Científica Brazilian Journal of HEALTH AND PHARMACY

CRFMG

Formulação semissólida contendo diclofenaco de sódio: desenvolvimento, caracterização e validação preliminar de método espectrofotométrico UV para controle de qualidade

Semi-solid formulation containing diclofenac sodium: development, characterization and preliminary validation of a UV spectrophotometric method for quality control

Fernanda de Souza Cerqueira; Tamires Guedes Caldeira; Andréa Alves Simiqueli; Andreia Peraro do Nascimento*

Departamento de Farmácia, Instituto de Ciências da Vida, Universidade Federal de Juiz de Fora – Campus Governador Valadares, Governador Valadares, Minas Gerais, Brasil.

***Autor correspondente:** Andreia Peraro do Nascimento (ORCID: 0000-0002-5232-4694)
E-mail: andreia.peraro@ufjf.br

Data de Submissão: 24/04/2026; Data do Aceite: 19/10/2026.

Citar: CERQUEIRA, F.S.; CALDEIRA, T.G.; SIMIQUELI, A.A; NASCIMENTO, A.P. Formulação semissólida contendo diclofenaco de sódio: desenvolvimento, caracterização e validação preliminar de método espectrofotométrico UV para controle de qualidade. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 8, e334, 2026. DOI: https://doi.org/10.68548/bjhp.v8i2026.334

RESUMO

O diclofenaco de sódio é um anti-inflamatório não esteroidal amplamente utilizado no tratamento de processos inflamatórios e dolorosos, sendo a via tópica uma alternativa eficaz e segura, por reduzir os efeitos adversos sistêmicos. Este estudo teve como objetivo desenvolver e caracterizar uma formulação semissólida (gel) contendo diclofenaco de sódio a 1% (m/m), bem como validar preliminarmente um método espectrofotométrico UV para seu controle de qualidade. Durante a caracterização da formulação, verificou-se que o gel apresentou pH compatível com a pele (6,17), densidade de 1,03 g/cm^3, estabilidade física adequada e comportamento de fluido Herschel-Bulkley (perfil pseudoplástico com limite de escoamento) e tixotrópico, ambos favoráveis à aplicação tópica. Com relação à validação preliminar, o método analítico espectrofotométrico UV mostrou-se seletivo, com indicativo de linearidade, precisão e exatidão na faixa de 5,0 a 25,0 µg/mL. Os limites de detecção e quantificação foram de 1,09 µg/mL e 3,31 µg/mL, respectivamente, e o teor de diclofenaco de sódio no gel foi de 98,5%, dentro da faixa de aceitabilidade proposta (95,0-105,0%). Diante dos testes realizados, a formulação desenvolvida apresentou qualidade satisfatória e o método analítico desenvolvido para a quantificação do diclofenaco de sódio em gel mostrou-se simples, de baixo custo e promissor para análises de rotina.

Palavras-chave: Géis; preparações farmacêuticas; estudos de validação como assunto; reologia.

ABSTRACT

Sodium diclofenac is a non-steroidal anti-inflammatory drug widely used in the treatment of inflammatory and painful processes, with topical application being an effective and safe alternative, since it reduces systemic adverse effects. This study aimed to develop and characterize a semi-solid formulation (gel) containing 1% (w/w) sodium diclofenac, as well as to preliminarily validate a UV spectrophotometric method for its quality control. During the characterization of the formulation, the gel presented a pH compatible with the skin (6.17), a density of 1.03 g/cm^3, adequate physical stability, and Herschel-Bulkley fluid behavior (pseudoplastic profile with flow limit) and thixotropic behavior, both favorable for topical application. Regarding preliminary validation, the UV spectrophotometric method proved to be selective, indicating linearity, precision and accuracy in the range of 5.0 to 25.0 µg/mL. The limits of detection and quantification were 1.09 µg/mL and 3.31 µg/mL, respectively, and the diclofenac sodium content in the gel was 98.5%, within the acceptable range (95,0-105,0%). Based on the tests, the

developed formulation presented satisfactory quality, and the analytical method developed for the quantification of diclofenac sodium in gel proved to be simple, low-cost and promising for routine analyses.

Keywords: Gels; pharmaceutical preparations; validation studies as topic; rheology.

INTRODUÇÃO

O diclofenaco de sódio é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) amplamente utilizado no tratamento de inflamações e dores musculoesqueléticas. Na administração oral, o diclofenaco de sódio é absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído pelo organismo a fim de atingir os tecidos inflamados. Porém, essa via pode causar efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais, devido à inibição das prostaglandinas que protegem a mucosa gástrica (Altman et al., 2015). Na aplicação tópica, o fármaco concentra-se nos tecidos subjacentes à área de aplicação, gerando alívio local da dor e da inflamação, com menor exposição sistêmica e, consequentemente, menor probabilidade de riscos associados à inibição sistêmica das prostaglandinas (Revel et al., 2020).

O diclofenaco de sódio sob a forma de gel, solução e adesivo apresentou eficácia e segurança no tratamento de condições musculoesqueléticas, promovendo melhora da dor, sem aumento de eventos adversos cutâneos, gastrointestinais ou que suspendessem o tratamento. Em especial, o gel e a solução apresentaram benefícios a médio e longo prazo. Isso sugere que o gel contendo diclofenaco de sódio é uma opção segura para pacientes que precisam do controle da dor a longo prazo, embora reações cutâneas devam ser monitoradas (Chen et al., 2025).

Enquanto nos EUA, há maior disponibilidade de géis contendo diclofenaco de sódio (FDA, 2026), no Brasil, apenas um medicamento apresenta registro ativo com essa substância sob essa forma farmacêutica, na concentração de 10 mg/g. Também estão disponíveis produtos contendo diclofenaco de dieltiamônio 11,6 mg/g, equivalente a 10 mg/g de diclofenaco de sódio (Anvisa, 2026), além de opções de géis contendo diclofenaco de sódio em farmácias de manipulação.

Novas formulações de hidrogéis contendo diclofenaco de sódio tem sido descritas. Kovács et al. (2024) desenvolveram um hidrogel com maior teor do fármaco, visando potencializar a liberação e a permeação do princípio ativo, frente aos produtos comerciais. Ademais, os autores fixaram o teor máximo de 30% para solventes orgânicos na formulação, já que esses podem comprometer a função de barreira da pele em caso de uso prolongado (Kovács et al., 2024).

Preparações contendo apenas o polímero para promover a formação de gel (como carbopol e derivados da carboximetilcelulose) e agentes promotores de absorção, como propilenoglicol, álcool isopropílico e tensoativos também são descritos. Os estudos demonstraram a viabilidade de produção dessas formulações por apresentarem características físico-químicas adequadas (Mohammed, 2021; Zinjad et al., 2022).

Entretanto, em nenhuma das preparações analisadas, foi verificada a presença de mentol e cânfora, ativos que podem atuar com efeitos complementares ao diclofenaco de sódio durante o tratamento tópico. O mentol confere sensação de frescor e possui leve ação analgésica (Pergolizzi Jr, 2018), enquanto a cânfora auxilia com efeitos anti-inflamatórios e rubefacientes (Shabbir, 2026). Portanto, neste trabalho foi proposto a formulação de um hidrogel, sem a presença de solventes orgânicos, porém contendo propilenoglicol para facilitar a solubilização do princípio ativo e sua permeação. Além da adição de mentol e cânfora à formulação.

Diante da utilização do diclofenaco de sódio em formulações tópicas, torna-se essencial garantir que esses produtos atendam aos requisitos de qualidade estabelecidos pelas regulamentações farmacêuticas. Dentre as metodologias analíticas empregadas para este fim, destaca-se a espectrofotometria na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) pelo baixo custo, facilidade de operação e confiabilidade na determinação do princípio ativo presente no medicamento (Bassi; Silva, 2012; Sawant; Ige, 2016; Badhan et al., 2023). Tal confiabilidade somente é possível após a validação do método analítico a ser empregado, com avaliação de parâmetros como seletividade, linearidade, precisão, exatidão, limites de detecção e quantificação e robustez (Anvisa, 2017). Assim, o presente estudo teve como objetivo desenvolver e validar, preliminarmente, um método analítico para a determinação do diclofenaco de sódio presente no gel, bem como avaliar a qualidade do produto por meio de ensaios físico-químicos e espectrofotométricos.

MÉTODOS

Formulação do gel contendo diclofenaco de sódio

No presente trabalho, foi desenvolvida uma formulação de gel hidrofílico contendo diclofenaco de sódio na concentração de 10 mg/g (1%; m/m). Os componentes da formulação foram descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Funções, porcentagem e quantidades dos componentes na formulação gel contendo diclofenaco de sódio.

Componente	Função na formulação	% (m/m)
Carbopol 940	Agente gelificante e espessante	1,0
Metilparabeno	Conservante antimicrobiano	0,2
Propilenoglicol	Solvente, umectante, veículo do fármaco	5,0
Trietanolamina	Agente neutralizante (ajuste de pH)	q.s
Água destilada	Veículo, meio de dispersão	q.s.p
Diclofenaco de sódio	Princípio ativo	1,0
Cânfora	Adjuvante terapêutico (anti-inflamatório, rubefaciente)	0,25
Mentol	Adjuvante terapêutico (analgésico local, refrescante)	0,25

Para a formulação do gel de diclofenaco de sódio, inicialmente foram pesados todos os componentes da fórmula. A quantidade total de propilenoglicol foi dividida em duas partes iguais: uma destinada à solubilização do metilparabeno e a outra à solubilização do diclofenaco de sódio. Em seguida, em um gral de porcelana (Gral 1), o carbopol foi disperso em água destilada e deixado em repouso por 10 minutos para promover sua hidratação completa. Paralelamente, o metilparabeno foi dissolvido em uma das porções de propilenoglicol mediante aquecimento suave até completa solubilização.

Após o período de hidratação do carbopol, a solução de metilparabeno foi incorporada ao Gral 1 sob agitação constante. Em um segundo gral de porcelana (Gral 2), a cânfora e o mentol foram misturados até a obtenção de uma fase líquida homogênea. O conteúdo do Gral 1 foi então vertido sobre o Gral 2, com posterior homogeneização completa do sistema.

A seguir, foi adicionada trietanolamina gradualmente até ajuste do pH para aproximadamente 6,0, promovendo a formação do gel. Por fim, a solução de diclofenaco de sódio previamente preparada por meio da solubilização do princípio ativo na segunda porção de propilenoglicol, com aquecimento suave até completa dissolução, foi incorporada à formulação, com agitação manual contínua até obtenção de um gel uniforme, esbranquiçado e estável.

Controle de qualidade da matéria-prima (diclofenaco de sódio): identificação por espectroscopia no infravermelho e determinação do ponto de fusão, solubilidade e pH

A identificação da matéria-prima diclofenaco de sódio foi realizada por meio da espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR). Os espectros vibracionais foram obtidos na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} utilizando um espectrofotômetro Perkin Elmer Spectrum Two™, com resolução de 2 cm^{-1} e média de três varreduras consecutivas. A amostra foi preparada na forma de pastilha prensada, a partir da homogeneização de aproximadamente 1 mg da substância com 100 mg de brometo de potássio (KBr), em gral de ágata. A leitura espectral foi realizada por meio do software Spectrum ES (versão 10.03.08.0133), e os dados obtidos foram posteriormente tratados graficamente no programa Microcal Origin 9.0.

Para a determinação do ponto de fusão, utilizou-se o equipamento digital modelo MQAPF-302, da marca Microquímica Equipamentos. A amostra de diclofenaco de sódio foi inserida entre duas lâminas de vidro (formato sanduíche) e posicionada no centro do prato de aquecimento, sendo fixada com suporte metálico próprio do aparelho. Ajustou-se no equipamento o intervalo de temperatura 0 a 300 °C, de forma a cobrir o valor esperado para a fusão da substância ativa, aproximadamente 280 °C. No início do processo, estipulou-se uma taxa de aquecimento de 5 °C, ajustando-se posteriormente para uma variação de 2 °C quando a temperatura estava próxima de 250 °C. Durante todo o processo foi feita observação visual da amostra através do microscópio acoplado ao equipamento. O início e o final do processo de fusão foram registrados.

Os testes de solubilidade do diclofenaco de sódio foram conduzidos considerando a descrição presente na monografia para a matéria-prima "Diclofenaco sódico" contida na Farmacopeia Brasileira, 7ª edição (Anvisa, 2024): facilmente solúvel em álcool metílico, solúvel em álcool etílico e moderadamente solúvel em água. Considerando os termos descritivos farmacopeicos (indica o volume de solvente por grama de sólido a ser dissolvido) (Anvisa, 2024) e com o intuito de confirmá-los, procedeu-se com a verificação da solubilidade de 1 g do princípio ativo em 10 mL de metanol, 30 mL de álcool etílico e 100 mL de água.

A determinação de pH, utilizando pHmetro eletrônico potenciométrico (SevenCompact®, Mettler Toledo), foi realizada em triplicata empregando solução contendo

1 g de diclofenaco de sódio em 100 mL de água destilada.

Controle de qualidade do produto (gel contendo diclofenaco de sódio)

pH e densidade

O pH do gel contendo diclofenaco de sódio foi determinado, utilizando pHmetro eletrônico potenciométrico (SevenCompact®, Mettler Toledo), empregando solução preparada com 1 g do gel de diclofenaco de sódio em 100 mL de água destilada, em triplicata. O procedimento apresentado foi o mesmo adotado para a matéria-prima, uma vez não há monografia farmacopeica para o produto sob a forma de gel e em caso de preparações semissólidas recomenda-se o preparo de uma solução aquosa da amostra em uma concentração preestabelecida para determinação do pH (Anvisa, 2008).

A densidade aparente, por sua vez, foi determinada utilizando picnômetro de alumínio com tampa, capacidade de 25 mL. A densidade aparente, à temperatura ambiente (25 ± 2 °C), foi obtida por meio da Eq. (1)

$$Densidade = \frac{m' - m}{m'' - m} \qquad (1)$$

Sendo m a massa do picnômetro vazio, m' a massa do picnômetro com a amostra e m'' a massa do picnômetro com água.

Teste de estabilidade física por centrifugação

Em triplicata, 5 g do gel de diclofenaco de sódio foram transferidos para tubos de centrífuga e submetidos a rotação de 3500 rpm durante 30 minutos, em temperatura ambiente (25 ± 2 °C), utilizando centrífuga Donner Comércio e Indústria LTDA, modelo CD 100. Após a centrifugação, foi realizada avaliação visual macroscópica das amostras, com o objetivo de identificar sinais de instabilidade, como separação de fases, formação de grumos, alterações de cor ou homogeneidade do sistema (Anvisa, 2024; Borella et al, 2018).

Ensaio reológico: curva de escoamento e viscoelasticidade

O comportamento reológico do gel de diclofenaco de sódio foi mensurado utilizando um Reômetro Híbrido Dinâmico (DHR1; T.A. Instruments®), com geometria de placas paralelas (aço inoxidável padrão DIN, diâmetro 40,0 mm), acoplado a uma placa peltier para controle de temperatura (25 °C ± 0,1 °C). Os experimentos deste estudo foram obtidos com valor de gap de 550 µm. Para isso, a amostra foi submetida a ensaios reológicos estacionários, em função da taxa de cisalhamento ($\dot{\gamma}/s^{-1}$), variando de 10 a 500 s^{-1} em três ciclos (ciclo ascendente, ciclo descendente e segundo ciclo ascendente) (Alves et al., 2021; Jurca et al., 2021).

O modelo Hershel-Bulkley (Eq. (2)) foi ajustado aos dados experimentais do terceiro ciclo da curva de fluxo. A área de histerese obtida pela diferença de área entre as curvas do primeiro e do segundo ciclo forneceu uma estimativa da tixotropia. A viscosidade aparente (µ) foi avaliada a uma taxa de cisalhamento de 50 s^{-1}.

$$\tau = \tau_0 + Ky^n \qquad (2)$$

Em que τ e τ_0 são a tensão de cisalhamento (Pa) e a tensão de escoamento (Pa), respectivamente. K ($Pa.s^n$) é o índice de consistência, y é a taxa de cisalhamento (s^{-1}), e n é o índice de comportamento do fluxo (adimensional).

O caráter viscoelástico do gel foi mensurado por meio do teste dinâmico oscilatório. Primeiramente, determinou-se a região de viscoelasticidade linear, aplicando sob a amostra o teste de varredura de tensão (1 a 1000 mPa, 1 Hz). Em seguida, o gel foi submetido ao teste de varredura de frequência (0,1 a 100,0 Hz) a uma tensão dentro da região de viscoelasticidade linear (10 mPa). Os resultados a 1 Hz

foram apresentados como módulo de armazenamento (G'), módulo de perda (G") e fator de perda (tan (δ)).

Validação preliminar de método analítico para quantificação do diclofenaco de sódio no gel

As condições analíticas do método foram estabelecidas com base em estudos preliminares e dados da literatura (Anvisa, 2024; Matsutani; Mitraud, 2017), considerando a solubilidade do diclofenaco de sódio em metanol e sua absorção máxima na região do ultravioleta.

Espectrofotômetros Bel Photonics UV-M51 UV-VISÍVEL foram utilizados durante o desenvolvimento e validação do método analítico.

O processo de validação preliminar foi realizado conforme RDC 166/2017 (Anvisa, 2017), que define os parâmetros mínimos a serem avaliados para assegurar a confiabilidade dos resultados analíticos.

Solução estoque

Para o preparo da solução estoque foram pesados 25 mg de diclofenaco de sódio e transferidos para balão volumétrico de 50 mL. O volume foi completado com metanol e a solução obtida apresentou concentração final de 0,5 mg/mL.

Seletividade

Para a determinação da seletividade, preparou-se uma formulação de gel placebo, contendo os mesmos excipientes e nas mesmas concentrações do produto analisado, sem a adição de diclofenaco de sódio. Para isso, 2,5 g de gel placebo foram transferidos para balão volumétrico de 50 mL, completando-se o volume com metanol. Entretanto, devido aos excipientes utilizados na formulação do gel, obteve-se uma solução turva, o que poderia influenciar a leitura da absorbância no espectrofotômetro, então, utilizando-se papel de filtro, realizou-se a filtragem dessa solução. Em seguida, alíquotas de 250 µL da solução filtrada foram retiradas e transferidas para balão volumétrico de 10 mL (separadamente), posteriormente, adicionou-se metanol até completar o volume. Por fim, mediu-se a absorbância das três soluções em 285 nm (comprimento de onda escolhido por corresponder ao ponto de absorção máxima - λmáx do diclofenaco de sódio em metanol - teste preliminar realizado).

Embora a filtração possa, em princípio, promover a retenção de algum componente da matriz, essa possibilidade não poderia resultar em uma redução artificial da resposta do diclofenaco de sódio neste ensaio, uma vez que o placebo não continha o fármaco. Assim, a filtração foi empregada exclusivamente para reduzir a turbidez da solução placebo e permitir a adequada avaliação de possíveis interferências dos excipientes na determinação espectrofotométrica.

Linearidade

A linearidade foi determinada por meio da construção de três curvas de calibração na faixa de 5,0 - 25,0 µg/mL. Para a construção de cada curva de calibração foram preparadas seis concentrações diluídas (5,0; 10,0; 12,5; 15,0; 20,0 e 25,0 µg/mL), a partir da solução estoque (0,5 mg/mL). Estas foram analisadas a 285 nm e a linearidade foi estimada por regressão linear.

Precisão

A precisão foi avaliada por meio da repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade. Para cada conjunto de dados, foram calculados os valores de concentração média determinada (CMD), desvio padrão (DP) e desvio padrão relativo (DPR), este último obtido pela Eq. (3) (Anvisa, 2017).

$$DPR = \frac{DP}{CMD} x\ 100 \qquad (3)$$

Exatidão

A exatidão do método foi avaliada com base na análise de três níveis de concentração do diclofenaco de sódio, representando os extremos inferior e superior, bem como o ponto médio da faixa de linearidade avaliada (5,0; 12,5 e 25,0 µg/mL). Para cada nível,

foram realizadas três determinações independentes. A exatidão foi expressa em termos percentuais, a partir da razão entre a concentração média obtida experimentalmente e o valor teórico correspondente, conforme Eq. (4) (Anvisa, 2017):

$$Exatidão = \frac{\text{Concentração média experimental}}{\text{Concentração teórica}} x\ 100 \qquad (4)$$

Limite de Detecção (LD) e Limite de Quantificação (LQ)

O limite de detecção (Eq. (5)) e o limite de quantificação (Eq. (6)) foram calculados a partir dos parâmetros obtidos da curva de calibração (Anvisa, 2017).

$$LD = \frac{3{,}3\ \sigma}{IC} \qquad (5) \qquad LQ = \frac{10\sigma}{IC} \qquad (6)$$

Em que σ corresponde ao desvio-padrão do intercepto da curva de calibração com o eixo y, e IC refere-se à inclinação da curva de calibração.

DOSEAMENTO

Preparo da solução padrão

25 mg de diclofenaco de sódio foram transferidos para balão volumétrico de 50 mL, sendo o volume completado com metanol, resultando em uma concentração final de 0,5 mg/mL. Alíquotas de 250 µL dessa solução foram retiradas e transferidas para balões volumétricos de 10 mL, completando-se o volume com metanol e obtendo-se uma solução com concentração de 12,5 µg/mL. As soluções padrão foram preparadas em triplicata e submetidas à análise por espectrofotometria UV a 285 nm.

Preparo da solução amostra

2,5 g do gel de diclofenaco de sódio foram transferidos para balão volumétrico de 50 mL, sendo o volume completado com metanol, resultando em uma concentração de 0,5 mg/mL. A solução turva obtida foi então filtrada com auxílio de papel de filtro. Em seguida, 250 µL do filtrado foram transferidos para balão volumétrico de 10 mL, completando-se o volume com metanol (concentração final de 12,5 µg/mL). As soluções amostra foram preparadas em triplicata e analisadas a 285 nm. Os resultados de doseamento foram obtidos comparando-se os valores de absorbância da solução amostra com os valores de absorbância encontrados para a solução padrão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Formulação do gel contendo diclofenaco de sódio

Essa escolha teve como objetivo replicar os atributos farmacotécnicos e terapêuticos já validados em produtos disponíveis no mercado, respeitando os limites técnicos estabelecidos pela literatura científica e as diretrizes da Farmacopeia Brasileira 7ª edição (Anvisa, 2021; Anvisa, 2024).

A concentração de 1% do princípio ativo foi adotada por ser a mais comumente empregada em produtos tópicos anti-inflamatórios, garantindo eficácia clínica associada a um bom perfil de segurança (Zinjad et al., 2022). Como agente gelificante, optou-se pela utilização do carbopol 940 a 1%, um polímero amplamente utilizado em formulações tópicas que, após neutralização com trietanolamina, confere ao sistema viscosidade, estabilidade e, em geral, comportamento de fluido pseudoplástico, características desejáveis para aplicações tópicas, uma vez que proporciona facilidade de espalhamento e adesão cutânea (Souza et al, 2020).

Além disso, foi incorporado o propilenoglicol a 5%, que atua como umectante, solvente e agente de penetração, promovendo melhor solubilização do princípio ativo e maior hidratação da pele, o que pode potencializar a absorção percutânea. Como conservante antimicrobiano, o metilparabeno a 0,2% foi adicionado à formulação, visando garantir sua estabilidade microbiológica e prolongar sua vida útil (Rasche, 2014).

Os adjuvantes mentol (0,25%) e cânfora (0,25%) foram incluídos por seus efeitos complementares ao diclofenaco de sódio, de forma a potencializar o alívio sintomático da dor e desconforto, e melhorar a experiência sensorial do usuário (Pergolizzi Jr, 2018; Shabbir, 2026). Por fim, utilizou-se água destilada como veículo, constituindo a fase contínua do sistema e permitindo a adequada dispersão dos componentes na formulação.

Controle de qualidade da matéria-prima (diclofenaco de sódio): identificação por espectroscopia no infravermelho e determinação do ponto de fusão, solubilidade e pH

A análise do diclofenaco de sódio por espectroscopia no infravermelho, realizada em triplicata, resultou em espectros sobrepostos e reprodutíveis (Figura 1). As bandas observadas no intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} foram compatíveis com os grupos funcionais característicos do fármaco, confirmando sua identidade estrutural e reforçando a adequação do método empregado. Entre as principais absorções identificadas, destacam-se: aproximadamente 3380 cm^{-1}, atribuída ao estiramento N-H da amina secundária; 1575-1550 cm^{-1}, correspondente ao estiramento assimétrico do grupo carboxilato (C=O); aproximadamente 1500 cm^{-1}, relacionada às ligações C=C do anel aromático e, aproximadamente, 747 cm^{-1} associada ao estiramento da ligação C-Cl. A presença dessas bandas confirma a identidade do diclofenaco de sódio, em conformidade com os dados descritos por Stoeff et al. (2011) e Malathi et al. (2021), que também reportaram esses grupos funcionais como confirmatórios da identidade química.

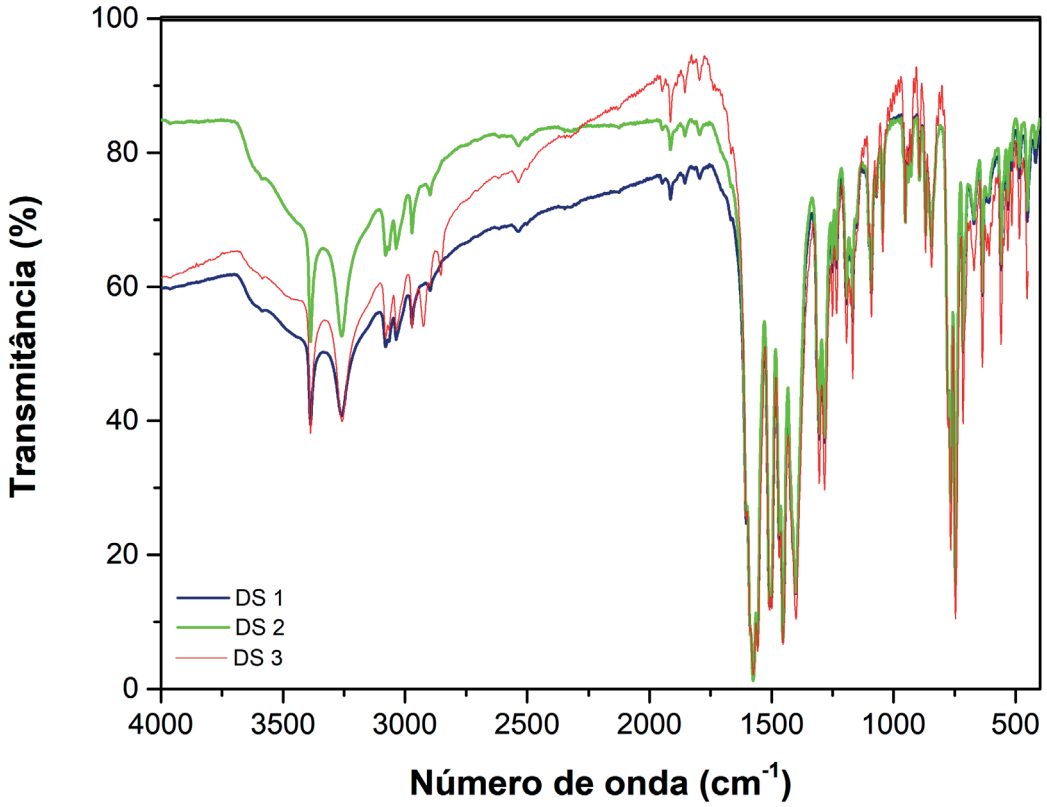


Figura 1: Espectros FT-IR obtidos em triplicata da matéria-prima diclofenaco de sódio.

Com relação ao ponto de fusão, verificou-se que o diclofenaco de sódio iniciou sua fusão a 273 ºC, estendendo-se até 283 ºC, com decomposição. Esses resultados estão em concordância com a Farmacopeia Brasileira, 4ª edição (Anvisa, 1996), que descreve para o diclofenaco de sódio um ponto de fusão em aproximadamente 280 ºC, com decomposição. Assim, os valores obtidos neste trabalho mostram-se compatíveis com os dados oficiais, confirmando a identidade da matéria-prima.

A Farmacopeia Brasileira 7ª edição (Anvisa, 2024), descreve o diclofenaco de sódio como facilmente solúvel em metanol e etanol e moderadamente solúvel em água, informações que foram confirmadas experimentalmente neste estudo. De fato, em metanol e etanol, observou-se solubilização rápida e completa da substância. Já em água, verificou-se solubilidade moderada, em plena concordância com a descrição oficial.

Os valores de pH obtidos para a solução aquosa de diclofenaco de sódio foram 7,17; 7,02 e 7,10, com média de 7,10, desvio padrão (DP) de 0,075 e desvio padrão relativo (DPR) de 1,1%. Esses resultados indicam boa reprodutibilidade entre as medidas, com variação mínima entre as réplicas. O valor médio de pH encontra-se dentro da faixa esperada para soluções de diclofenaco de sódio, que normalmente apresentam caráter levemente alcalino (7,0 a 8,5), justificado pela presença da base conjugada do ácido diclofenaco. A estabilidade do pH nesse intervalo é desejável, pois assegura a integridade da matéria-prima e sua compatibilidade com formulações tópicas, sem risco de degradação precoce ou irritação associada a desvios extremos de acidez ou alcalinidade. A conformidade com os parâmetros descritos na Farmacopeia Brasileira 7ª edição, reforça a adequação da matéria-prima utilizada.

Controle de qualidade do produto (gel contendo diclofenaco de sódio)

Diante da falta de testes de controle de qualidade específicos para o gel de diclofenaco de sódio na literatura, foram adotados os testes descritos na monografia da matéria-prima "Diclofenaco de Sódio", presente na 7ª edição da Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2024), como referência para avaliar a qualidade do produto. Complementarmente, foram considerados protocolos e métodos descritos na literatura científica voltados à caracterização de formulações semissólidas, especialmente géis de uso tópico (Brooks et al., 2025; Pradal et al., 2019; Zinjad et al. 2022; Murthy, 2017; Phani, 2020).

A determinação do pH em formulações dermatológicas é um parâmetro fundamental para garantir a estabilidade do diclofenaco sódico, sua liberação controlada e a compatibilidade com a pele humana, cuja faixa fisiológica situa-se entre pH 4,5 e 6,0, condição que favorece a integridade da barreira epidérmica (Brooks et al., 2025; Pradal et al., 2019). Sendo assim, os valores medidos foram: 6,13, 6,18 e 6,20, com média de 6,17; desvio padrão (DP) de 0,036 e desvio padrão relativo (DPR) de 0,6%.

Apesar do diclofenaco sódico apresentar maior estabilidade em pH neutro a alcalino (7,0–8,5), formulações demonstram que valores em torno de pH 6,2–6,3 são eficazes e bem tolerados. Zinjad et al. (2022) relataram que géis com pH em torno de 6,3, utilizando Carbopol 934P, possuem baixo potencial irritante e boa permeação cutânea. De acordo com Kovács et al. (2024), a faixa de pH variando entre 4 e 8 seria a ideal visando a segurança do produto e da pele, sendo típica para produtos tópicos. A pele possui uma capacidade de tamponamento bastante elevada, portanto, preparações tópicas com pH elevado (como alguns sabões - pH em torno de 9) são bem toleradas e apenas a aplicação repetida em alta concentração pode levar a doenças cutâneas em indivíduos suscetíveis (Proksch, 2018). Diante disso, o pH médio de 6,17, embora esteja ligeiramente acima da faixa de pH fisiológico da pele, representa um equilíbrio

técnico-científico favorável entre a faixa tolerada pela pele, a estabilidade do ativo e a liberação terapêutica adequada.

Em relação ao parâmetro densidade, a formulação em estudo apresentou valor médio de 1,03 g/cm³, este valor encontra-se em conformidade com densidades típicas de géis tópicos, que normalmente variam entre 1,01 e 1,03 g/cm³, conforme demonstra Murthy (2017) em um relatório da *Food and Drug Administration*. Além disso, estudos com géis à base de carbopol, indicam densidade de 1,03 g/cm³ como apropriada para representar formulações semissólidas; apresenta uma boa homogeneidade de fases, contribuindo para um perfil sensorial adequado, garantindo a consistência, aplicação e retenção do produto (Phani, 2020).

A estabilidade física do gel foi avaliada por centrifugação, procedimento que permite detectar precocemente fenômenos indesejados, como separação de fases, sedimentação ou coalescência, simulando os efeitos do envelhecimento sob estresse acelerado (Rocco et al., 2023). A análise visual subsequente não revelou indicativos de instabilidade, tais como formação de grumos, alteração de cor ou estratificação, evidenciando a consistência física da formulação.

Estudos comparativos envolvendo gel de borneol (com base de carbopol) reforçam a utilidade da centrifugação para avaliar a estabilidade física em semissólidos. Dantas et al. (2016) relataram que seus géis permaneceram estáveis após centrifugação a 3500 rpm por 30 min, sem apresentar coalescência, sedimentação ou mudança de viscosidade, validando essa técnica como ferramenta eficaz na fase de desenvolvimento inicial das formulações.

Com base nesses dados, o ensaio de centrifugação realizado confirmou a viabilidade física da formulação, mostrando que os componentes permanecem estáveis sob aceleração, sem necessidade de ajustes na composição ou no processo. Cabe ressaltar que tal confirmação será possível apenas após a execução de testes de estabilidade acelerada e de longa duração que visam estabelecer o comportamento do princípio ativo na formulação ao longo do tempo e sob condições específicas, além de permitir a determinação do seu prazo de validade.

A partir da curva de fluxo (Figura 2A) da amostra de gel de diclofenaco de sódio, foram determinados os parâmetros reológicos médios associados ao teste estacionário (Tabela 2).

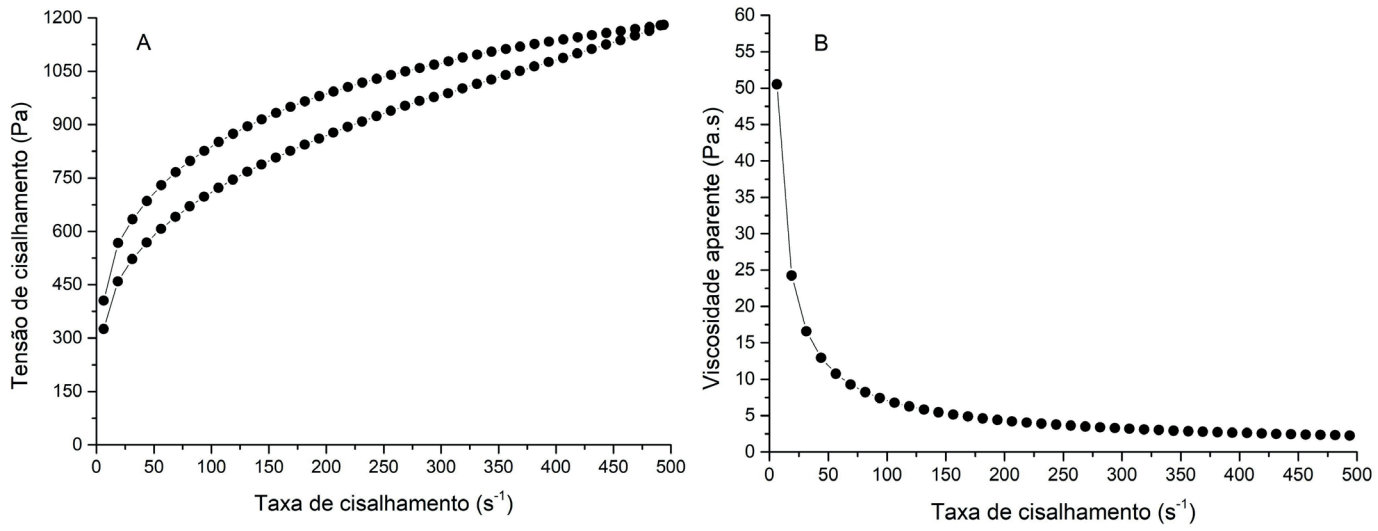


Figura 2: Comportamento reológico do gel de diclofenaco de sódio. Relação entre A) Taxa de cisalhamento e tensão de cisalhamento; B) Taxa de cisalhamento e viscosidade aparente.

Tabela 2: Parâmetros reológicos médios do gel de diclofenaco de sódio

Parâmetro	Gel de diclofenaco de sódio
Tensão de escoamento, τ_0 (Pa)	19,26 ± 5,04
Índice de consistência, K (Pa.s^n)	177,87 ± 2,05
Índice de comportamento de fluxo, n	0,29 ± 0,00
Viscosidade a 50 s^{-1}, μ (Pa.s)	10,53 ± 0,30
ΔA (Pa . s^{-1}) [1]	46,32 ± 1,00
Módulo de elasticidade, G', a 1 Hz (Pa)	1025,11 ± 8,02
Módulo de perda, G", a 1 Hz (Pa)	48,52 ± 5,30
Fator de perda, tan (δ), a 1 Hz[2]	0,05 ± 0,01

(Média ± desvio padrão).
[1] Área sob a curva ascendente e a curva descendente correspondente.
[2] Tangente do ângulo de fase (δ), determinado por tan (δ) = (G"/G').

O gel de diclofenaco de sódio apresentou comportamento de fluido não-newtoniano, sendo o modelo de Herschel-Bulkley o mais adequado para caracterizar o fluxo da amostra em estudo, conforme indicado pelo valor médio do coeficiente de determinação (R^2), sendo este superior a 0,9995.

O valor da tensão de escoamento (19,26 Pa) indicou que uma força mínima é necessária para iniciar o fluxo, mantendo o gel estável em repouso e evitando escoamento espontâneo. Nesta condição, o material se comporta como um sólido, ou seja, não flui. Segundo Qian et al (2024), a tensão de escoamento é um parâmetro que pode ser aplicado para prever o quão estruturado o material é, em termos de dureza, e está diretamente associado a uma maior estabilidade física do produto, ajudando a retardar ou reduzir a ocorrência de fenômenos como separação de fases, sedimentação e agregação de partículas.

O índice de consistência (K = 177,87 Pa·s^n) evidenciou elevada resistência ao escoamento, enquanto o índice de comportamento de fluxo (n = 0,29) confirmou o comportamento de fluido do tipo Herschel-Bulkley (com perfil pseudoplástico), caracterizado pela redução da viscosidade aparente com o aumento da taxa de cisalhamento, além de apresentar um limite de escoamento (Figura 2B) (Chiarentin et al., 2023).

Esse comportamento provavelmente se deve ao alinhamento progressivo e ao afinamento das partículas ou cadeias poliméricas, à medida que a taxa de cisalhamento aumenta, favorecendo o espalhamento e a formação de filme fino. Em géis dermatológicos, tais manifestações de comportamento são desejáveis, porque se relacionam diretamente ao desempenho da formulação durante a aplicação tópica. A presença de um limite de escoamento implica que o gel não fluirá espontaneamente em repouso, contribuindo para a estabilidade física do produto na embalagem e para a adesão ao local de aplicação, evitando escorrimento ou deslocamento indesejado, especialmente em regiões inclinadas ou móveis, como braços, pernas ou

articulações (Tudoroiu et al., 2023).

Adicionalmente, o perfil pseudoplástico observado garante que, sob a ação do cisalhamento aplicado durante o espalhamento manual do gel, ocorra redução da viscosidade aparente, facilitando a distribuição uniforme do produto sobre a superfície da pele (Tudoroiu et al., 2023; Ghica et al., 2016). Essa propriedade melhora a experiência sensorial do paciente, promovendo facilidade de aplicação, maior cobertura da área afetada e, consequentemente, favorece a biodisponibilidade local do fármaco (Costa, 2021).

Ainda na Figura 2A, foi possível observar a presença de área de histerese entre as curvas ascendente e descendente (△A = 46,32 Pa.s-1), o que demonstrou o caráter tixotrópico da formulação, associado à ruptura e reorganização lenta da rede tridimensional do gel (Chiarentin et al., 2023), sendo um indício de comportamento tixotrópico, ou seja, dependente do tempo, em que a estrutura se desfaz com cisalhamento e se recompõe com repouso. A viscosidade aparente a uma taxa de cisalhamento específica (como 50 s^{-1}) representa a resistência ao fluxo sob uma condição de deformação moderada, próxima à ação de espalhar o produto na pele. Resultados semelhantes foram relatados por Costa et al. (2021), que verificaram perfil pseudoplástico e tixotrópico em formulação tópica, e por Ghica et al. (2016), que também demonstraram o ajuste adequado de hidrogéis farmacêuticos ao modelo Herschel-Bulkley, com histerese significativa entre os ciclos ascendente e descendente, indicativa de comportamento tixotrópico. Na caracterização viscoelástica, por meio do ensaio dinâmico oscilatório, o gel apresentou predominância do caráter elástico, uma vez que o módulo de armazenamento (G′ = 1025,11 Pa) superou o módulo de perda G″ = 48,52 Pa), resultando em baixo fator de perda (tan δ = 0,05) (Steffe, 1996). Essa predominância do caráter elástico tende a reduzir os riscos de separação de fases, sedimentação ou agregação de partículas, contribuindo positivamente a estabilidade do produto (Gavinet et al., 2024), o que é desejável em géis farmacêuticos.

Validação preliminar de método analítico para quantificação do diclofenaco de sódio no gel

A seletividade é um dos principais parâmetros avaliados na validação de métodos analíticos, sendo definida como a capacidade do método em identificar e quantificar o analito de interesse na presença de outros componentes que possam coexistir na amostra (Anvisa, 2017). Para que um método seja considerado seletivo, ele deve demonstrar que os constituintes da matriz não interferem significativamente na resposta analítica do composto a ser determinado. Neste estudo, a seletividade foi avaliada por meio da análise de um gel placebo contendo os mesmos excipientes e nas mesmas proporções da formulação final, preparado e analisado nas mesmas condições da amostra com o fármaco. A absorbância média obtida foi de 0,010, valor não significativo frente aos valores de absorbância observados para o diclofenaco de sódio, demonstrando ausência de interferência significativa dos excipientes na faixa de 285 nm.

A linearidade é definida como a capacidade do método analítico em demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito em uma determinada faixa de trabalho, sendo um dos principais critérios de aceitação em validações analíticas quantitativas (Anvisa, 2017).

A avaliação da linearidade foi realizada por regressão linear simples entre as concentrações analisadas (5,0; 10,0; 12,5; 15,0; 20,0 e 25,0 µg/mL) e as respectivas absorbâncias obtidas, em triplicata. O coeficiente de determinação (R^2) e de correlação (R) da curva média foi de 0,9937 e 0,9968, respectivamente, com inclinação de 0,0518 e intercepto de -0,1282, indicando adequada correlação linear. A curva de calibração da média das replicatas está demonstrada na Figura 3A.

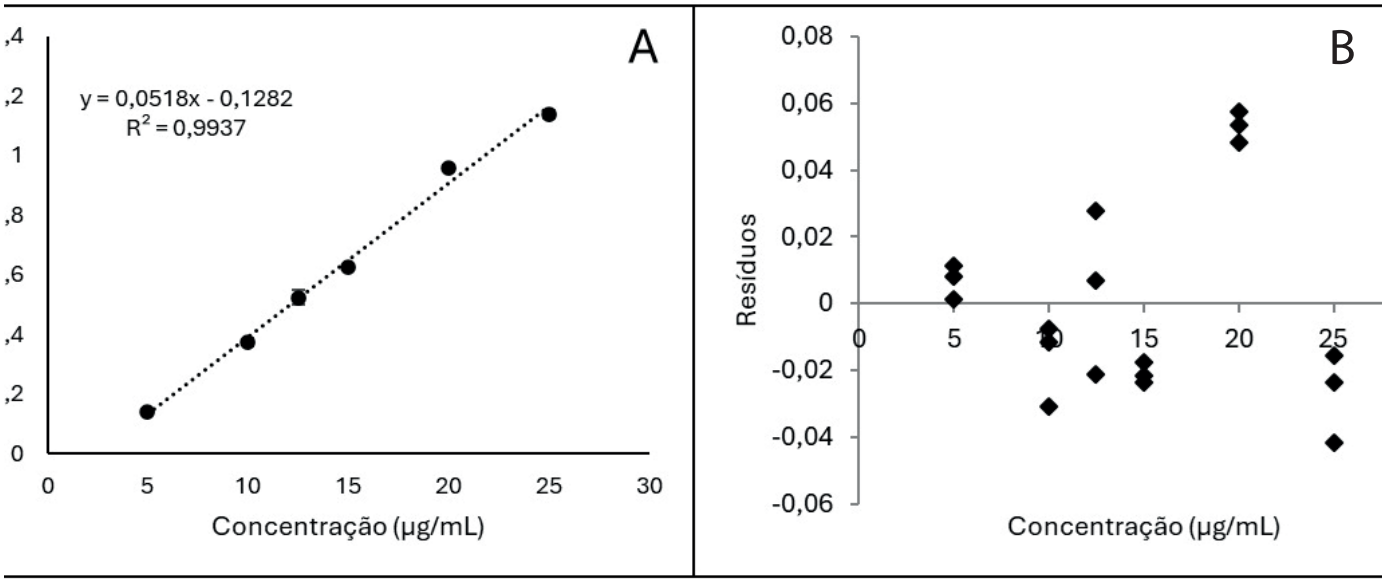


Figura 3: Representações gráficas obtidas a partir da avaliação da linearidade do método analítico de quantificação do diclofenaco de sódio em gel: A) Curva de calibração média B) Gráfico de resíduos da regressão linear.

Segundo a RDC 166/2017 (Anvisa, 2017), além destes parâmetros, a linearidade deve ser avaliada por meio da análise do gráfico de resíduos gerado pela regressão linear e testes estatísticos relacionados. A avaliação visual do gráfico de resíduos (Figura 3B) permite uma inspeção direta da variância dos erros, relacionada com a homoscedasticidade dos dados (variância constante dos erros ao longo dos diferentes níveis de concentração) (Marson et al., 2020).

Idealmente, os resíduos devem apresentar distribuição constante em torno de zero. No caso de heterocedasticidade, observa-se uma tendência clara no gráfico. Entretanto, cabe ressaltar que, embora útil, a análise gráfica do gráfico de resíduos não pode ser considerada uma ferramenta robusta para identificar desvios do modelo de regressão linear, uma vez que não envolve testes estatísticos (Marson et al., 2020). Diante disso, apesar do gráfico visualmente apresentar resíduos menores nos níveis mais baixos e resíduos maiores nos níveis mais altos, a homoscedasticidade foi comprovada pelo teste de Cochran com valor de $C_{calculado}$ (0,611) inferior ao valor de $C_{crítico}$ (0,616), empregando um nível de significância de 5%. É por meio da avaliação da homoscedasticidade que é possível definir o modelo de ajuste linear a ser empregado: método dos mínimos quadrados ordinários (dados homocedásticos) ou método dos mínimos quadrados ponderados (dados heterocedásticos). A partir disso, deve-se realizar os demais testes estatísticos requeridos, tais como normalidade e independência dos resíduos, com o intuito de comprovar efetivamente a linearidade do intervalo proposto. Esses demais testes, juntamente com a avaliação do parâmetro robustez, constituem etapa futura deste trabalho e são fundamentais para a validação completa do método analítico de forma a garantir a reprodutibilidade e a confiabilidade do método proposto.

A precisão deve ser expressa por meio da repetibilidade, da precisão intermediária ou da reprodutibilidade, e corresponde à proximidade entre os resultados obtidos para as amostras (Anvisa, 2017). Os resultados mostraram que o método analítico apresentou adequada precisão, uma vez que para a repetibilidade (intra-dia), obteve-se CMD de 12,50 µg/mL, com DP de 0,466 µg/mL e DPR de 3,7%. Na

precisão intermediária (inter-dia) a CMD foi de 12,66 µg/mL, com DP 0,506 µg/mL e DPR de 3,9%. Já na reprodutibilidade, os valores encontrados foram CMD de 12,876 µg/mL, DP de 0,378 µg/mL e DPR de 2,9%. Todos os valores de DPR foram inferiores a 5%, indicando consistência do método em diferentes condições de análise. Esse limite foi adotado para interpretação dos resultados considerando o estudo de Ferraz et al. (2015), que validaram um método espectrofotométrico UV e observaram valores de precisão com DPR abaixo desse limite, considerado aceitável para métodos baseados nessa técnica. Essa escolha também está em conformidade com a RDC nº 166/2017, que estabelece: "os critérios de aceitação devem ser definidos e justificados de acordo com os seguintes aspectos: I - objetivo do método; II - variabilidade do método; III - concentração de trabalho; e IV - concentração do analito na amostra" (Anvisa, 2017).

A exatidão, que corresponde à concordância entre os resultados individuais do método analítico em relação a um valor aceito como verdadeiro (Anvisa, 2017), foi expressa como recuperação percentual, resultando nos valores de 103%, 101% e 98%, para as concentrações baixa, média e alta, respectivamente.

Segundo Marson et al. (2020), a faixa aceitável de recuperação para analitos em torno de 1% é de 97 a 103%. Dessa forma, observa-se que os níveis médio e superior se enquadram nesse intervalo, enquanto o nível inferior encontra-se no limite superior da faixa de aceitação, ainda em conformidade com o critério reportado. Esses resultados indicam que o método é capaz de promover a recuperação do analito de interesse de forma adequada, mostrando-se promissor para aplicação em formulações em gel contendo diclofenaco de sódio.

Por fim, os LD e LQ foram estimados a partir dos dados da curva de calibração, considerando o desvio padrão do intercepto e a inclinação média das curvas de calibração. Os valores obtidos foram de 1,09 µg/mL para o LD e 3,31 µg/mL para o LQ, representando, respectivamente, a menor concentração de diclofenaco de sódio que pode ser detectada pelo método e a menor concentração que pode ser quantificada com precisão e a exatidão aceitáveis. Esses resultados demonstram que o método analítico, na faixa de linearidade proposta, apresenta sensibilidade adequada para a quantificação do diclofenaco de sódio em análises de controle de qualidade da formulação semissólida desenvolvida.

Doseamento

O doseamento do diclofenaco de sódio no gel foi determinado por espectrofotometria UV a 285 nm, comparando-se a absorbância média das amostras (0,535) com a solução padrão previamente preparada na mesma concentração (12,5 µg/mL), cuja absorbância foi de 0,543 e considerada como 100%. O resultado indicou um teor de 98,5% para o fármaco na formulação, o qual encontra-se dentro da faixa de aceitabilidade de 95,0 a 105,0%, estabelecida com base na monografia do gel de diclofenaco de dietilamônio ("*Diclofenac Diethylamine Gel*") presente na Farmacopeia Britânica (2026). Dessa forma, o método espectrofotométrico UV desenvolvido mostrou-se adequado para o controle de qualidade da formulação tópica, assegurando conformidade quanto ao teor de diclofenaco de sódio presente no produto.

CONCLUSÃO

O gel contendo diclofenaco de sódio a 1% apresentou perfil físico-químico e reológico adequado para aplicação tópica, além de estabilidade física inicial satisfatória. O método espectrofotométrico por UV, segundo validação preliminar, mostrou-se seletivo, linear, preciso e exato, sendo promissor na aplicação em rotina de controle de qualidade de formulações semissólidas contendo diclofenaco de sódio. Apesar disso, cabe ressaltar que parâmetros fundamentais para a conclusão adequada do processo de validação

do método analítico como a avaliação estatística dos resíduos e a robustez não foram avaliados. Dessa forma, estudos complementares são necessários para a validação completa do método de forma a garantir a reprodutibilidade e a confiabilidade do método proposto.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe conflito de interesse.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Os autores declaram que não utilizaram ferramentas de inteligência artificial generativa na elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS

ALTMAN, R. et al. Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. **Drugs**, v. 75, p. 859-877, 2015. DOI: https://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z.

ALVES, T. et al. Complying with the Guideline for Quality and Equivalence for Topical Semisolid Products: The Case of Clotrimazole Cream. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 4, art. 555, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040555

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **4ª Farmacopeia Brasileira.** Brasília: Ministério da Saúde, 1996. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/edicoes-anteriores Acesso em 17 set. 2025.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos.** 1ª ed. Brasília, 2004. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view. Acesso em 02 jul. 2023.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2ª edição. Brasília, 2008. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf/@@display-file/file. Acesso em 02 out. 2026.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 166, de 24 de julho de 2017**. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf. Acesso em: 3 dez. 2025.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº 530, de 4 de agosto de 2021**. Dispõe sobre a lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições, e com as restrições estabelecidas, a lista de componentes de fragrâncias e aromas que devem ser indicados na rotulagem desses produtos em condições específicas e internaliza a Resolução GMC MERCOSUL nº 24/11, alterada pela Resolução GMC MERCOSUL nº 37/20. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5284308/rdc_530_2021_.pdf/9af17f17-eb62-425d-b04f-bb6acf429400 Acesso em 3 mai. 2025.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira.** 7. ed. Vol 2. Diclofenaco sódico. Brasília, 2024. Disponível em: http://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/11974 Acesso em 23 jun. 2025.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira.** 7. ed. Vol. 1. Brasília, 2024. Disponível em: http://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/11937. Acesso em 23 de jun. 2025.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta/Medicamentos/Diclofenaco**. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=diclofenaco. Acesso em: 01 out. 2026.

BADHAN, P. et al. Development and validation of UV spectrophotometric method of diclofenac sodium and famotidine by Q-absorption method. **International Journal of Biology Pharmacy and Allied Sciences**, v. 12, n. 11, p. 5211-5219, 2023. DOI: https://doi.org/10.31032/IJBPAS/2023/12.11.7571.

BASSI, C.A.; SILVA, S.A.M. Doseamento do diclofenaco de sódio em comprimidos em mistura binária de solventes anfipróticos e neutros. **Revista Eletrônica Científica da Faculdade de Medicina de Itajubá**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 1-10, 2012.

BERMAR, K.C.O. **Farmacotécnica: técnicas de manipulação de medicamentos**. 1ª ed., São Paulo: Saraiva, 2014.

BORELLA, J.C. et al. Formas Farmacêuticas Semissólidas a Base de Papaína - Avaliação preliminar da estabilidade, contaminação microbiológica e atividade enzimática. **Visão Acadêmica**, v. 19, n. 2, p. 24-43, 2018. DOI: https://doi.org/10.5380/acd.v19i2.58223

BRITISH PHARMACOPOEIA COMMISSION. **Diclofenac Diethylamine Gel**. In: British Pharmacopoeia 2026. London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 2026.

BROOKS, S.G. et al. The Skin Acid Mantle: An Update on Skin pH. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 145, n. 3, p. 509-521, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.07.009

CHEN, Z.R. et al. Efficacy and safety of different topical diclofenac formulations for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of short-term and long-term treatment comparisons. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 26, n. 230, 2025. DOI: https://doi.org/10.1186/s12891-025-08465-7

CHIARENTIN, L. et al. Rheology of Complex Topical Formulations: An Analytical Quality by Design Approach to Method Optimization and Validation. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, p. 1810, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071810

COSTA, R.S.; RIBEIRO-COSTA, R.M., SILVA JÚNIOR, J.O.C. Comportamento reológico e atividade antimicrobiana de uma formulação tópica contendo extrato de Heliotropium indicum L. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, e32310515068, 2021. DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i5.15068

DANTAS, M. G. B. et al. Development and Evaluation of Stability of a Gel Formulation Containing the Monoterpene Borneol. **The Scientific World Journal**, v. 2016, n. 1, 2016. DOI: https://doi.org/10.1155/2016/7394685

FERRAZ, R.S. et al. Validation of a UV-spectrophotometric analytical method for determination of LPSF/AC04 from inclusion complex and liposomes. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 183-191, 2015. DOI: https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000100018

FDA. Food and Drug Administration. **Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs**. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process. Acesso em: 01 out. 2026.

GAVINET, B. et al. Alternatives to conventional topical dosage forms for targeted skin penetration of diclofenac sodium. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 13, p. 7432, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25137432

GHICA, M.V. et al. Flow and thixotropic parameters for rheological characterization of hydrogels. **Molecules**, v. 21, n. 6, p. 786, 2016. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules21060786.

GOMES, T.S. **Desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade de um gel-creme antiacne à base de tintura de própolis. 2020.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande.

JURCA, T. et al. Formulation of topical dosage forms containing synthetic and natural anti-inflammatory agents for the treatment of rheumatoid arthritis. **Molecules**, v. 26, n. 1, p. 24, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules26010024

KOVÁCS, A. et al. Formulation and investigation of hydrogels containing an increased level of diclofenac sodium using risk assessment tools. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 193, p. 106666, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106666

MALATHI, K. et al. Physico-Chemical Characterization of Diclofenac and Rasagiline Salts and its Relationship for Development of Sublingual Drug Delivery Systems. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 13, n. 1, p. 60-66, 2021. DOI: https://doi.org/10.25004/IJPSDR.2021.130109

MARSON, B.M.; CONCENTINO, A.J.; FACHI, M.M. et al. Validation of analytical methods in a pharmaceutical quality system: an overview focused on HPLC methods. **Quím. Nova**, v. 43, n. 8, p. 1190-1203, 2020. DOI: https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170589

MATSUTANI, G.C; MITRAUD, C.S. Avaliação da qualidade e teste de dissolução de comprimidos de diclofenaco de sódio. **Revista Científica UMC**, v. 2, n. 2, 2017.

MOHAMMED, F.A. Topical Permeation Characteristics of Diclofenac Sodium from NaCMC Gels in Comparison with Conventional Gel Formulations. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 27, n. 10, p. 1083-1097, 2001. DOI: https://doi.org/10.1081/DDC-100108371

MURTHY, S. N. **Characterizing the Critical Quality Attributes and In Vitro Bioavailability of Aciclovir and Metronidazole Topical Products**. University of Mississippi. US Food and Drug Administration. Disponível em: https://www.fda.gov/files/drugs/published/Characterizing-the-Critical-Quality-Attributes-Presentation.pdf. Acesso em 08 de jul. 2025.

QIAN, X. et al. Refining the rheological characteristics of high drug loading ointment via SDS and machine learning. **PLOS ONE**, v. 19, n. 5, e0303199, 2024. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0303199

PERGOLIZZI JR, J.V. et al. The role and mechanism of action of menthol in topical analgesic products. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 43, p. 313-319, 2018. DOI: https://doi.org/10.1111/jcpt.12679

PHANI, D. et al. Acoustic and Ultrasonographic Characterization of Neoprene, Beeswax, and Carbomer-Gel to Mimic Soft-tissue for Ultrasound. **Cornell University**, 2020. DOI: https://doi.org/10.48550/arXiv.2004.05355

PRADAL, J. et al. Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: not all diclofenac formulations are the same. **Journal of Pain Research**, v. 2019, n. 12, p. 1149-1154, 2019. DOI: https://doi.org/10.2147/JPR.S191300

PROKSCH, E. Buffering Capacity. **Current Problems in Dermatology**, v. 54, p. 11-18, 2018. DOI: https://doi.org/10.1159/000489513

RASCHE, W.D. **Formulação e Análise de Gel-Creme Hidratante Facial. 2014.** Curso Técnico em Química, Centro Universitário UNIVATES, Lajeado.

REVEL, F.B.; FAYET, M.; HAGEN, M. Topical Diclofenac, an Efficacious Treatment dor Osteoarthritis: A Narrative Review. **Rheumatology and Therapy**, v. 7, p. 217-236, 2020. DOI: https://doi.org/10.1007/s40744-020-00196-6

ROCCO, C.L. et al Avaliação dos parâmetros de qualidade físico-químicos de creme-géis à base de

ácido hialurônico adquiridos em farmácias magistrais do município de Campo Grande-MS. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, [S. l.], v. 51, n. 3, 2023. DOI: https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v51n3.100051

SAWANT, D. K.; IGE, P.P. Development and validation of simple UV-spectrophotometric method for estimation diclofenac sodium in bulk and tablet dosage form. **Inventi Rapid: Pharm Analysis & Quality Assurance**, Mumbai, v. 2016, n. 4, p. 1-4, 2016.

SHABBIR, A.; GASHTI, M.P. Camphor's Therapeutic Uses and Potential Hazards: An In-Depth Review of Its Medicinal Applications. **Molecules**, v. 31, n. 4, p. 648, 2026. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules31040648

SOUZA, R. P. et al. Pharmacotechnical development and quality control of a cryotherapy gel based on ginger extract, menthol and caffeine. Universidade Federal do Piauí. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 6, p. e110963513, 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i6.3513

STEFFE, J. F. **Rheological Methods in Food Process Engineering**. 2.ª ed. East Lansing (MI): Freeman Press, 1996.

STOEF, P.R., et al. Caracterização e qualificação de diclofenaco de sódio como padrão secundário. **Acta Scientiarum Tecnology**, v. 31, n.1, p. 89-95, 2011. DOI: https://doi.org/10.4025/actascitechnol.v34i1.11654

TUDOROIU, E.E., et al. Rheological and diffusion evaluation of topical gels with naproxen. **Macedonian pharmaceutical bulletin**, v. 69, Suppl 1, p. 161-162, 2023. DOI: 10.33320/maced.pharm.bull.2023.69.03.079

ZINJAD, S.J.; CHAUGULE, A.M.; LOKHANDE, R. Formulation and evaluation of diclofenac sodium gel by using Carbopol 934. **International Journal of Scientific Research in Science and Technology (IJSRST)**, v. 9, n. 3, p. 449-454, 2022. DOI: https://doi.org/10.32628/IIJSRST229390