UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÁRMACO E MEDICAMENTOS
ÁREA DE PRODUÇÃO E CONTROLE FARMACÊUTICOS

TENSOATIVOS NÃO IÔNICOS
NA ESTABILIDADE DAS SUSPENSÕES DE
ESTEARATO E PALMITATO DE CLORANFENICOL
E ESTEARATO E ESTOLATO DE ERITROMICINA

HELIO JOSÉ BERTUZZI

Tese para obtenção do grau de

DOUTOR

em Fármaco e Medicamentos

Orientador:

Professor Titular JOÃO HAIKAL HELOU

SÃO PAULO
1994

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Bertuzzi, Helio José

B552t Tensoativos não iônicos na estabilidade das suspensões de estearato e palmitato de cloranfenicol e estearato e estolato de eritromicina / Helio José Bertuzzi.--São Paulo, 1994.

112p.

Tese (doutorado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.

Orientador: Helou, João Haikal

1. Suspensão: Farmacotécnica 2. Estabilidade: Suspensão: Farmacotécnica 3. Tensoativos não iônicos: Suspensão: Farmacotécnica 4. Estearato e palmitato de cloranfenicol: Fármacos 5. Estearato e estolato de eritromicina: Fármacos. I. T. II. Helou, João Haikal, orientador

615.42 CDD

HELIO JOSÉ BERTUZZI

***TENSOATIVOS NÃO IÔNICOS NA ESTABILIDADE DAS
SUSPENSÕES DE ESTEARATO E PALMITATO DE
CLORANFENICOL E ESTEARATO E ESTOLATO DE
ERITROMICINA***

**TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR
COMISSÃO JULGADORA**

Prof. Tit. JOÃO HAIKAL HELOU

Presidente e Orientador

Prof. Dr. NEWTON LINDOLFO PEREIRA

Primeiro Examinador

Prof. Dr. RAUL CÉSAR EVANGELISTA

Segundo Examinador

Prof. Tit. MILTON LEÔNCIO BRAZZACH

Terceiro Examinador

Prof. Tit. JOÃO FERNANDES MAGALHÃES

Quarto Examinador

Quinto Examinador

São Paulo, 27 de outubro de .

A meus pais:
Nello e Luiza

A meus filhos:
Alessandra, Carla e Nello

À Vera Lucia

A meus amigos

Ao Professor Titular João Haikal Helou,
pela orientação, estímulo e empenho
durante a realização deste trabalho.
A quem devo o convite para ingresso
e iniciação na carreira universitária.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação do curso de pós graduação em Fármaco e Medicamentos do Departamento de Farmácia da Universidade de São Paulo, pela atenção a nós dedicada durante todo o decorrer do curso.

À Profª Dr.^a Telma Mary Sakuda e à Profª Dr.^a Mitsuko T. Ohara, pelas valiosas sugestões e revisão deste trabalho.

À Profª Maria Valéria R. Velasco pelas sugestões, apoio e amizade.

À pós-graduanda Eliane M. de A. Orsine, pelo constante apoio e incentivo.

Ao Professor Titular João F. Magalhães e Profª Dr.^a Silvia Storpirtis pelo apoio e amizade.

Ao Prof.Dr. Jamil Zamur, pelos ensinamentos de fé e esperança.

À bibliotecária Srª Moema R. dos Santos, pela revisão das referências bibliográficas.

A todos que colaboraram, direta ou indiretamente, na execução deste trabalho.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	página
INTRODUÇÃO.....	1
 CAPÍTULO II	
REVISÃO DA LITERATURA.....	4
 CAPÍTULO III	
OBJETIVOS	15
 CAPÍTULO IV	
MATERIAL E MÉTODOS	17
4.1 Material	18
4.1.1 Matérias-primas	18
4.1.2 Equipamentos	19
4.2 Métodos	20
4.2.1 Fórmula	20
4.2.1.1 Agentes suspensores.....	20
4.2.1.2 Substância dispersa.....	20
4.2.1.3 Edulcorante e espessante.....	20
4.2.1.4 Conservantes	20
4.2.1.5 Agente(s) tesoativo(s)	20
4.2.2 Técnicas de Preparação	21
4.2.2.1 do meio suspensor.....	21
4.2.2.2 da suspensão	22
4.2.3 Suspensão Testada	23
4.2.3.1 Primeira etapa.....	23
4.2.3.2 Segunda etapa.....	23
4.2.3.3 Terceira etapa	23
4.2.4 Parâmetros Analíticos.....	27
4.2.4.1 Tamanho de partículas.....	27
4.2.4.2 Volume e densidade aparentes.....	27
4.2.4.3 pH.....	27
4.2.4.4 Densidade	27
4.2.4.5 Viscosidade.....	28

4.2.4.6 Aspecto das suspensões	28
4.2.4.7 Volume de sedimentação.....	28
4.2.4.8 Facilidade de ressuspensão	29
4.2.4.9 Doseamento da eritromicina, estearato e estolato.....	29
4.2.4.10 Doseamento do cloranfenicol, estearato e palmitato	29

CAPÍTULO V	
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30

CAPÍTULO VI	
CONCLUSÕES	102

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104

RESUMO	111

ABSTRACT	112

CAPÍTULO I

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

As suspensões farmacêuticas para uso oral são preparações de fármacos insolúveis, finamente divididos e dispersos num veículo líquido, podendo apresentar características variáveis em relação à formulação, estabilidade e técnicas de preparação. Como as partículas dispersas apresentam grande área de superfície específica, o sistema resultante é termodinamicamente instável, com alta energia livre de superfície. Tentando estabilizar o sistema, as partículas tendem a sedimentar formando agregados com menor área superficial e menor energia livre (64, 65).

O sedimento formado apresenta partículas primárias e partículas agregadas, as quais podem ser de dois tipos: coaguladas e floculadas. As partículas primárias atuam como entidades independentes e sua velocidade de sedimentação é lenta. Na coagulação, as partículas estão unidas na superfície de contato através de filmes resistentes e tendem a formar um sedimentos compactado de difícil ou mesmo de impossível redispersão. Já na floculação, as partículas estão agregadas por um dos seguintes mecanismos: pontos de adsorção, pontes químicas ou forças mínimas de Van der Waals, sedimentando como um "floco" fracamente agregado, como uma estrutura reticular. Este sedimento não é compactado, redispersando facilmente para dar origem à suspensão inicial (31).

Como a alteração da energia livre de um sólido disperso em um meio líquido é representado pela fórmula: $\Delta G = \gamma \cdot ds$, [ΔG = variação da energia livre de superfície, γ = tensão interfacial; ds = variação da área superficial], pode se concluir que para a suspensão ser estável deve-se ter $\Delta G = 0$. Esta estabilidade pode ser obtida pela diminuição na área da superfície específica (ds), mas tratando-se de suspensões farmacêuticas, isto pode resultar na perda dos valores terapêuticos e farmacêuticos. Portanto, resta o outro recurso, o de reduzir a tensão interfacial entre a fase sólida e a fase líquida, redução obtida com a adição de agentes tensoativos (64, 65).

Dentre estes, os não iônicos têm sido objeto de estudos por parte de vários autores, relacionando as propriedades de sistemas dispersos, coagulados, floculados e comparando-os em termos de compactação ["caking"], velocidade de sedimentação e reologia pois vão propiciar baixa energia de adsorção, não formando nova espécie iônica (5, 77, 84, 94). A estabilidade física das suspensões é importante não somente para manter adequadas as características físicas e organolépticas, mas principalmente as terapêuticas, com o intuito de prover o paciente com dose adequada e uniforme, com o mínimo de esforço de cisalhamento e, portanto, com fácil redispersão e ótima fluidez (72).

O cloranfenicol entrou em uso na terapêutica da década de cinquenta. É um antibiótico de largo espectro, inodoro e de sabor muito amargo. Seus esteres, esteárico e palmítico são inodoros e insípidos.

A eritromicina também entrou em uso na terapêutica na década de cinquenta. Pertence à classe do grupo macrolídico, atua sobre bactérias Gram-positivas e contra algumas Gram-negativas. É inodora e de sabor muito amargo, seus ésteres, estearato e estolato são desprovidos do sabor amargo.

Os ésteres acima são largamente comercializados na forma de suspensão, utilizados por via oral, não possuem atividade terapêutica e são hidrolisados no tracto gastro-intestinal por ação das lipases pancreáticas e entérica, regenerando o cloranfenicol e a eritromicina.

CAPÍTULO II

CAPÍTULO II - REVISÃO DA LITERATURA

Dentre as várias formas farmacêuticas utilizadas na terapêutica, a suspensão é uma das formas mais empregadas para a administração de fármacos insolúveis em água (10, 21, 30, 60, 68).

Alguns autores (2, 73) costumam classificar as suspensões de acordo com a sua reologia, pois são consideradas sistemas não-"newtonianos", ou seja, fluídos complexos.

As suspensões são sistemas heterogêneos constituídos pela fase externa, dispersante ou contínua, que consiste de uma solução ou pseudo-solução viscosa, edulcorada ou não; e pela fase interna, dispersa ou descontínua, formada por partículas sólidas, finamente divididas e distribuídas homoganeamente na primeira. O diâmetro média das partículas pode variar, de cerca de 0,1 micron até algumas centenas de micra. Caso a fase externa apresente baixa viscosidade, observar-se-á que as partículas suspensas apresentam movimento browniano.

Dentre os agentes suspensores amplamente empregados na prática farmacêutica temos a carboximetilcelulose sódica, derivado da celulose, de característica aniônica, menos susceptível à contaminação microbiana que as gomas naturais e apresenta uma viscosidade máxima no intervalo entre pH 6 e 8. O Veegum®, silicato de alumínio e magnésio, de origem mineral natural, de característica anfotérica e possui uma viscosidade que tende a elevar-se com o decorrer do tempo, mas podendo ser minimizada com auxílio de agitação e aquecimento a 70 °C. Habitualmente parte-se de uma dispersão a 5% que se emprega na proporção de 30-50% em relação ao volume total da suspensão.

Para veículos aquosos, pode-se utilizar, ainda, os seguintes agentes suspensores:

- goma arábica - muito usada para suspensões orais, podendo ser empregadas na forma de pó, mucilagem ou em xaropes. Sua concentração na preparação final está no intervalo entre 5 e 15%;
- goma adraganta - empregada em suspensões de uso externo. Na prática, é freqüente usar-se numa concentração até 2%, mas quando se destina à

administração oral, é preferível não ultrapassar 1% em razão do sabor desagradável que confere aos medicamentos;

- argilas - empregam-se devido propriedade de originarem dispersões tixotrópicas muito viscosas. As mais importantes são a bentonita, a atapulgita e a hectorita.

Para veículos oleosos são usados os seguintes agentes suspensores:

- lanolina - normalmente utilizada a 5-6% em óleos de origem vegetal;
- ceras - são empregadas designadamente nas suspensões oleosas de penicilina G procaínica. Sua quantidade é de cerca de 1%;
- óleo de rícino - tem-se utilizado na preparação de fármacos derivados de esteróides na forma de suspensões oleosas injetáveis e em colírios;
- estearato de alumínio - é um agente suspensor tixotrópico empregado a 2%, em diversas suspensões, como o de penicilina G procaínica para uso parenteral.

O estudo das suspensões é de grande interesse pelo fato de esta forma farmacêutica ser utilizada tanto por via oral, parenteral ou tópica (aplicação sobre a pele e mucosas) (18, 66, 70). Várias razões justificam sua utilização como veículo de fármacos: baixa solubilidade do princípio ativo, melhoria na eficácia terapêutica devido ao prolongamento do efeito farmacológico, facilidade no mascaramento do sabor desagradável de alguns fármacos quando se apresentam em solução ou sob a forma de pó.

A fim de que sejam cumpridos os objetivos desta preparação medicamentosa, deve-se atender a certos requisitos. Para a formulação ser considerada adequada, a suspensão deverá ficar homogênea durante o período de validade do produto, devendo fluir facilmente do material de acondicionamento (56, 68, 85). Dentre as características exigidas por essa forma farmacêutica temos: o fármaco disperso que deve sedimentar lentamente; deve-se manter a estabilidade física do sistema com pequena ou nenhuma separação de camadas e, caso ocorra a sedimentação, a ressuspensão deve ser obtida facilmente por leve agitação, sem que tenha ocorrido a compactação (80); deve ser química e microbiologicamente estável durante a vida útil do produto e não apresentar crescimento de cristais durante o período de armazenamento. Além do exposto, REES (72) recomenda

que as suspensões devam permitir a administração de doses uniformes e terapeuticamente ativas, com propriedades organolépticas agradáveis, tais como cor, odor, sabor e aspecto, que melhoram sua aceitação pelo paciente.

Para que todas estas características estejam presentes na formulação, faz-se necessário um estudo farmacotécnico muito elaborado. Pelo fato de a suspensão ser um sistema termodinamicamente instável, muitas variáveis de ordem termodinâmica, eletrocinética, interfacial, de sedimentação e reológica influem na escolha do processo de preparação e na estabilidade do produto final.

Vários estudos foram realizados a respeito das variáveis que influenciam na estabilidade das suspensões. Diversos autores (37, 39, 44, 55) estudaram a influência dos eletrólitos na compactação do sedimento das suspensões, envolvendo a floculação e a coagulação das partículas. ECANOW e TAKURI (29) explicaram três possíveis mecanismos pelos quais os eletrólitos ocasionam a floculação:

- 1- a agregação das partículas teoricamente ocorre quando as forças de atração excedem as forças de repulsão;
- 2- a superfície das partículas é ocupada por extensas macromoléculas que são ligadas por pontes de adsorção;
- 3- devido reação química entre íons adsorvidos na superfície das partículas, temos pontes químicas, que provocam a precipitação da fase dispersa no meio dispersante.

O problema da utilização dos eletrólitos fica limitado pois existem vários adjuvantes presentes na formulação que poderiam ser incompatíveis.

A velocidade de sedimentação é uma variável importante na formulação da suspensão e está relacionada diretamente com as características das fases dispersa e dispersante (16, 17, 68), de acordo com a lei de Stokes (75). Assim, quanto menor o tamanho das partículas e a diferença entre as densidades da fase dispersa e dispersante, e maior a viscosidade do veículo, menor será a velocidade de sedimentação. (75).

A lei de Stokes pede que, para expressar-se a velocidade verdadeira, as partículas deveriam ser perfeitamente esféricas, rígidas, de tamanho uniforme e constituir-se suspensão muito diluída, a fim de que não interfiram umas

nas outras e sedimentem individualmente. Pelo exposto, o efeito elétrico entre as partículas sólidas é desprezível.

Utilizando-se da lei de KOZENY, HIGUCHI (40) obteve uma fórmula para determinar a velocidade de fluxo laminar. Para isso, considerou o fenômeno da sedimentação um movimento da fase dispersante por um leito formado pela fase interna sólida (70). Mas esta relação também está sujeita a limitações como a exigência de:

- porosidade constante, causada por partículas semelhantes entre si;
- elevada diferença de pressão entre as extremidades consideradas;
- não ocorrer fenômenos de superfície.

Destas duas vertentes, temos que a menor velocidade de sedimentação será obtida quando a diferença entre as densidades, da fase contínua e descontínua, aproximar-se de zero; quando o tamanho das partículas for inferior a 5 micra e a viscosidade do sistema for elevada. Estes parâmetros devem ser considerados, para a suspensão farmacêutica, mesmo não sendo totalmente verdadeiros.

A fim de se impedir o problema da sedimentação, o processo mais utilizado é o aumento da viscosidade. Deve-se considerar que os líquidos puros apresentam valor definido para esta variável, mas uma suspensão pode apresentar diversos valores de viscosidade, dependentes da técnica de preparação e avaliação a que foi submetida.

Outras substâncias empregadas em medicamentos de uso oral incluem edulcorantes (sacarose, glicose, sorbitol, manitol e adoçantes sintéticos com a sacarina sódica). Estas substâncias, com exceção dos sintéticos, podem provocar aumento na viscosidade do sistema, acarretando uma diminuição no limite elástico aparente do meio suspensor. Devido a este problema, deve-se fazer uma correção da fórmula a fim de se obter a viscosidade ideal para cada tipo de suspensão (70).

Outro fator de influência na estabilidade física da suspensão é o crescimento de cristais, que ocorre quando a atividade termodinâmica da substância é maior na fase líquida do que na fase sólida (2, 69, 70). De acordo com HIGUCHI (40), essa ocorrência faz com que se formem partículas de dimensões maiores, que se sedimentam mais rapidamente devido força da gravidade e, com isso, dificultam a redispersão (16, 17, 68). O crescimento de cristais pode ocorrer

também, devido ao polimorfismo do composto suspenso e às diferenças de tamanho dos cristais dispersos. Efetivamente, o abaixamento da temperatura de uma suspensão pode diminuir o coeficiente de solubilidade da substância, tornando-a menos solúvel e, também, afetar o polimorfismo. Devemos considerar que o tratamento mecânico a que foi submetida um fármaco, para sua redução a pó, afeta sua solubilidade e, em consequência, a sedimentação e redispersão.

Os aparelhos utilizados nesse tratamento mecânico para redução da droga a pó são: homogeneizador valvular, os liquefatores (pequena escala) e os moinhos coloidais, os moinhos de bolas e até os sistemas produtores de ultrassom. Especificamente os homogeneizadores e os moinhos coloidais proporcionam a divisão adequada do sólido disperso, podendo graduar-se a dimensão das partículas a suspender mediante ajustes simples. Os liquefatores apenas promovem a desagregação dos aglomerados dispersos não permitindo graduar-se a tenuidade das partículas, mas propiciam, em regra, a obtenção de boas suspensões para uso oral ou dermatológico.

A obtenção de suspensão que satisfaça amplamente às necessidades da terapêutica atual pode revestir-se de dificuldades diversas e envolve um conhecimento profundo da física da dispersão. Uma suspensão representa um sistema termodinamicamente instável, isto é, as partículas dispersas, em razão da sua grande área superficial e energia livre, tendem a se agrupar de modo a reduzir a área inicial e, assim, seu nível energético (2). Numa suspensão líquida haverá, pois, tendência para as partículas sólidas se unirem umas às outras, floculando ou originando agregados mais firmes que sedimentam e que são pouco suscetíveis de serem suspensos. Esta tendência pode ser minimizada com a utilização de adjuvantes adequados para que se formem aglomerados frouxos de fácil redispersão (73).

Na incorporação da fase interna à fase externa, as partículas da fase dispersa não se distribuem homogeneamente no meio. Muitas vezes, o líquido não consegue deslocar a camada de ar que envolve o sólido, provocando a formação de aglomerados de partículas e ocorrendo a flutuação das partículas sobre o meio suspensor, devido ao fato de as partículas não estarem suficientemente molhadas. Desta forma, há a necessidade de se diminuir a tensão interfacial e superficial da fase líquida, por meio dos agentes tensoativos.

Os agentes tensoativos para uso farmacêuticos são classificados, de maneira geral, em iônicos e não iônicos (26, 27) por atuar, também, modificando o estado elétrico das partículas (38) e, geralmente, do tipo emulsivo óleo em água ou do tipo água em óleo. Na categoria de agente tensoativo iônico são utilizados o dioctil-sulfossuccinato de sódio, o laurilsulfato de sódio, o cloreto de benzalcônio e o cloreto de cetilpiridínio (14, 61). Os agentes tensoativos não iônicos são representados pelos polisorbatos e ésteres de sorbitan (1, 21, 26, 27) e são os mais utilizados na preparação de suspensões por favorecerem a estabilidade física desempenhando o papel de agente molhante, dispersante e estabilizante.(5)

NASH (61) afirma serem necessários agentes tensoativos específicos para fármacos com potencial zeta negativo e positivo. Porém, a simples determinação do potencial zeta da substância a ser dispersa e a adição do tensoativo não conduzem à formação de um sistema floculado. Para que ocorra esta condição, é necessário que o potencial zeta do sistema seja reduzido (15, 46, 47, 62, 82).

O potencial zeta é o valor calculado por meio da mobilidade eletroforética das partículas num campo elétrico. Ele representa a efetiva carga das partículas, isto é, a densidade de carga resultante da ionização das moléculas da superfície do fármaco ou da adsorção de ions ou de moléculas do meio dispersante (13, 70). Para se obter a redução do potencial zeta, é necessária a adição de ions de cargas opostas à densidade da carga resultante das partículas em suspensão (53).

Ainda segundo NASH (61), os tensoativos não iônicos, tais como o polisorbato 80, o copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (Pluronic F.68 ou o Triton WR-1339) requerem, também, a adição de eletrólito neutro para baixar a tensão interfacial com a finalidade de forçar a formação da dupla camada.

É recomendado por Hiestand (39) o uso de tensoativos não iônicos por que apresentam baixa energia de adsorção em relação aos iônicos. Entretanto, Bertuzzi (5) sugere uma utilização associada de tensoativos, sendo um com características água em óleo, isto é, de baixo valor de E.H.L., como Spans, e outro, com características óleo em água, como Polisorbatos. Para que estes agentes apresentem características tensoativas adequadas às suspensões, o valor E.H.L. deve estar entre 6 e 9 (70, 80).

O Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (E.H.L.) e a viscosidade do meio de dispersão constituem fatores importantes na estabilidade física das suspensões, como demonstrou BAYANOVA (4) ao desenvolver um modelo matemático relacionado à questão.

Os valores de E.H.L., para que o agente tensoativo confira característica eficaz à suspensão, está no intervalo de 6 a 9 (70). Para outros autores (18, 26, 36), esses valores podem variar de 7 a 9.

O fenômeno da flutuação das partículas no meio dispersante é uma consequência do ângulo de contato elevado entre o sólido e o líquido, depende da tensão interfacial e das tensões superficiais do sólido e do líquido. A partir desta informação, podemos dizer que para não ocorrer a flutuação das partículas, o ângulo de contato sólido-líquido deve tender a zero, isto é, obtido elevando-se a ação tensoativa. A ação dos agentes tensoativos consiste em diminuir esse ângulo de contato, pois quando adicionados à água ou a outros líquidos, favorecem a substituição de uma interfase sólido-ar por uma interfase sólido-líquido. Para isso, devem apresentar as seguintes propriedades:

- concentrarem-se na interfase sólido-líquido e reduzirem o ângulo de contato (diminuição da tensão interfacial);
- difundirem-se rapidamente do líquido para a interfase sólido-líquido.

Em função da molhabilidade, as substâncias sólidas são classificadas em hidrófilas e lipófilas. Nos dois casos, o ângulo de contato é agudo. Quando esse ângulo é superior a 90° , trata-se de substâncias hidrófobas para solventes polares e substâncias liófilas para solventes apolares (2, 70).

Embora geralmente difícil, a medição desse ângulo de contato é útil para a compreensão do fenômeno da molhabilidade. Por isso, vários autores (2, 73) comentam essa importância enfatizando a praticidade da pesquisa empírica do uso de tensoativos visando a obtenção de suspensão.

Na prática, para conhecer a capacidade umectante de um tensoativo, com frequência são empregados procedimentos empíricos simples e pouco rigorosos.

Para determinar a molhabilidade de pó em líquido, ZACEK(92) recomenda verter o pó previamente envolvido em gaze hidrófila. Assim, consegue-

se avaliar qual percentagem da substância foi arrastada pelo líquido, através da gaze, em condições padronizadas, pois, em função da maior ou menor capacidade umectante, deverá haver arraste proporcional do sólido.

Outra forma para determinar a característica umectante é baseada na prova de Draves (2), que consiste em medir o tempo necessário para submersão de um peso conhecido de algodão hidrófilo em solução dispersante (2, 70). Há, ainda, a técnica de RIGAMONTI e RUGGINENTI(73), na qual efetua-se a observação visual do processo de penetração do pó no interior do veículo de maneira a obter dados comparativos entre vários agentes tensoativos, e a de CAMELLA e colaboradores (14), na qual usou sulfametoxipiridazina e seu derivado N-acetilado frente a várias concentrações de diferentes agentes tensoativos para determinar o volume de sedimento, turbidez do líquido sobrenadante e a molhabilidade eletroforética das partículas.

Os agentes tensoativos são adsorvidos na superfície das partículas, evitando que a partícula do sólido fique ionizada e, desta forma, criam um obstáculo à aproximação de outras partículas vizinhas, dificultando sua união. Como consequência, deixam de flutuar na superfície do sistema, além de demorar mais tempo para a sedimentação.

Na prática farmacêutica, os tensoativos mais utilizados são os derivados de Sorbitan (66).

Na literatura são relatados vários estudos sobre a influência dos tensoativos na estabilidade das suspensões (14, 26, 29, 44, 46, 47, 48, 49, 57). Alguns autores indicam a utilização de tensoativos não iônicos em concentrações de 0,1 a 5% (18, 24, 66, 70).

No estudo de MOES (58), sobre a influência do teor de polisorbato 80 na energia de ligação das partículas em suspensões de sulfamida e palmitato de cloranfenicol, foi observada uma tendência destas preparações adquirirem estrutura tixotrópica e viscosidade aparente adequada, características do estado de floculação. Este fenômeno foi interpretado como uma influência entre o grau de cobertura das partículas sólidas pelo agente tensoativo e o processo de floculação, induzido pelos polímeros hidrófilos utilizados como agentes suspensores. Dessa forma, a diminuição da tensão interfacial pode ser alcançada, também, pela adição

de colóides hidrófilos, como a carboximetilcelulose, a goma-arábica, e de substâncias não solúveis em água, como a bentonita e o Aerosil® (21, 69, 80).

Também podem ser utilizados como agentes molhantes os polióis, embora sejam menos eficientes que o tensoativos. Os polióis deslocam o ar que envolve as partículas sólidas, permitindo o maior contato do líquido com as partículas sólidas (8). Dá-se preferência ao uso de glicerina, sorbitol, propilenoglicol e polietilenoglicol na preparação de suspensões (21, 74). Segundo SCHEER (80), a associação de tensoativos e glicerina é clássica pois, desta forma, o agente molhante principal pode ser mantido em níveis mínimos.

A escolha do agente tensoativo para uma suspensão oral encontra inconvenientes pelo fato de, comumente, apresentar sabor desagradável, ou pela formação abundante de espuma durante o processo de elaboração, sobretudo se há a presença de um espessante hidrocolóide(38). HELMAN sugere, para solucionar o problema do sabor, que se deva buscar corretivos e, para o problema da espuma, se deva utilizar substâncias antiespumantes, como os silicones.

Com referência às suspensões, devemos nos preocupar com maior relevância com a sua homogeneidade até o momento de sua utilização, tendo-se vários cuidados como o de se retardar a sedimentação no fundo do material de acondicionamento e se evitar a flutuação entre as partículas.

Os conservadores utilizados em suspensões também influenciam na sua estabilidade. A literatura recomenda (43, 81) o uso associado de metilparabeno e propilparabeno. Outros conservadores também recomendados para suspensões são ácido benzóico, benzoato de sódio e ácido sórbico (43, 55, 81).

Na preparação das suspensões são utilizados vários modelos de misturadores para a dispersão de sólidos em líquidos. Os misturadores têm como peça fundamental uma hélice, que pode ser uma turbina de ventoinha, uma turbina de lâminas planas ou uma pá de roda propulsora para fazer movimentar o líquido no qual se encontram. (38)

O movimento dos líquidos impulsionados por estes misturadores é semelhante, desde que não haja choque entre a peça e a dispersão, além das paredes do aparelho onde está contida. Porém, se houver barras próprias para deflexão no trajeto do líquido, observa-se incremento da agitação.

Nos líquidos com baixa viscosidade, a operação sem defletores pode levar a um padrão de fluxo instável, ocasionando resultados errôneos em grande escala e, também, a uma sobrecarga no misturador.

Nas situações em que a entrada de ar é de grande preocupação, a utilização de um tanque equipado com defletores de superfície pode ser de grande ajuda.

Na prática farmacêutica, a escolha do tipo ideal de misturador deve ser feita de acordo com a velocidade de sedimentação que o sólido apresenta na suspensão.

Uma das dificuldades técnicas, que surgem muitas vezes, é a extração de uma parte da suspensão sem que a mistura perca sua homogeneidade. Neste caso, é útil utilizar um reservatório principal que diminui a capacidade junto ao fundo por onde é retirada a suspensão.

Um sistema de agitadores permite manter estável a suspensão.

Os moinhos de bolas são muito empregados para a obtenção de dispersão de sólidos. Seu efeito deve-se mais ao atrito desenvolvido do que ao esmagamento dos sólidos. Este fato opõe-se ao que se passa quando este aparelho é empregado para pulverizar sólidos a seco.

Normalmente, a obtenção de suspensões por esse processo obriga o uso simultâneo de tensoativos cuja presença facilita a operação. Porém, é importante que a quantidade do tensoativo não provoque a formação de espuma estável no decorrer da elaboração.

CAPÍTULO III

CAPÍTULO III - OBJETIVOS

Verificar a influência de agentes tensoativos do tipo não iônico, de forma isolada ou associada, sobre a estabilidade de suspensões farmacêuticas para uso oral contendo cada uma os seguintes fármacos: estearato e palmitato de cloranfenicol, estearato e estolato de eritromicina.

CAPÍTULO IV

CAPÍTULO IV - MATERIAL E MÉTODOS

4.1 MATERIAL

4.1.1 Matérias-primas

As matérias-primas empregadas na preparação das suspensões, especificando inscrição farmacopéica, procedência e fornecedor, foram as seguintes:

- Ácido sórbico, NF XV, 1980, Alemanha, (Merck);
- Carboximetilcelulose sódica 7MF, Farm.Bras.III, E.U.A. (Hercules do Brasil);
- Estearato de cloranfenicol, Itália, (Carlo Erba);
- Estearato de eritromicina, USP XX, 1980, E.U.A. (Abbott);
- Estolato de eritromicina, USP XX, 1980, E.U.A. (Lilly);
- Metilparabeno, Farm.Bras.III, Alemanha, (Merck);
- Palmitato de cloranfenicol, USP XX, 1980, Itália, (Henrifarma);
- Polisorbato 20, "Tween" 20 (monolaurato de sorbitan polioxietileno 20), N.F. XV, 1980, Brasil (Atlas do Brasil);
- Polisorbato 40, "Tween" 40 (monopalmitato de sorbitan polioxietileno 20), N.F. XV, 1980, Brasil, (Atlas do Brasil);
- Polisorbato 60, "Tween" 60 (monoestearato de sorbitan polioxietileno 20), N.F.XV, 1980, Brasil, (Atlas do Brasil);
- Polisorbato 80, "Tween" 80 (monooleato de sorbitan polioxietileno 20), Farm.Bras.III, 1980, Brasil, (Atlas do Brasil);
- Propilparabeno, Farm.Bras.III, Alemanha, (Merck);
- Sacarose, Farm.Bras.III, Brasil (União);
- Silicato de alumínio e magnésio ("Veegum" HV), BP, 1980, E.U.A. (Laboratórios Lorenzini).
- "Span" 20 (monolaurato de sorbitan), N.F. XV, 1980, E.U.A., (Atlas do Brasil);

- "Span" 40 (monopalmitato de sorbitan), N.F.XV, 1980, E.U.A. (Atlas do Brasil);
- "Span" 60 (monoestearato de sorbitan), N.F.XV, 1980, E.U.A. (Atlas do Brasil);
- "Span" 80 (monooleato de sorbitan), N.F.XV, 1980, E.U.A. (Atlas do Brasil);

4.1.2 Equipamentos

Os equipamentos utilizados na preparação das suspensões foram os seguintes:

- agitador mecânico, *Fabbe*, modelo M-17-6, 1725 r.p.m.;
- agitador mecânico *Fisaton*, com velocidade regulável, modelo 710;
- agitador mecânico *Fanen*, modelo 265;
- agitador rotativo *Fanen*, modelo Kline, com velocidade regulável;
- balanças industriais, *Filizola*, capacidade para 3, 15 e 100 kg;
- balança analítica, *E. Metler*, modelo P.1200;
- balança semi-analítica, *E. Metler*;
- banho-maria, *Buchi*, modelo W;
- conjunto de tamises, *Granutest*;
- densímetro, *Emfys*, 25°C;
- espectrofotômetro, *Varian*, modelo 634;
- fogareiro a gás com duas bocas;
- homogeneizador, *Meteor*, modelo REX-1;
- microscópio bi-ocular, *Reichert*;
- picnômetro, *Quimex*, 25 mL/25°C, com termômetro;
- potenciômetro, *Bechman*, modelo Zeromatic;
- recipientes de aço inoxidável, com capacidade para 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50 litros;
- regulador de velocidade, *Fanen*, modelo 256;
- vidrarias e materiais diversos;
- viscosímetro, *Synchro-Letric*, modelo RVT, Brookfield, E.L.I.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Fórmula

As várias suspensões foram obtidas a partir da seguinte fórmula básica:

Agente suspensor	0,66g
Substância dispersa	5,0g
Edulcorante e espessante	48,0g
Agente(s) tensoativo(s)	5,0g
Conservantes	0,8g
Água destilada q.s.p.	100mL

4.2.1.1 AGENTES SUSPENSORES

Como agentes suspensores foram empregados a carboximatilcelulose sódica 7MF e "Veegum" H.V., respectivamente nas concentrações de 0,22 e 0,44% (p/v). Esta associação foi comum a todas as suspensões analisadas, nas diferentes etapas deste trabalho.

4.2.1.2 SUBSTÂNCIA DISPERSA

As substâncias dispersas utilizados na concentração de 5% (p/v) foram: estearato de cloranfenicol, palmitato de cloranfenicol, estearato de eritromicina e estolato de eritromicina.

4.2.1.3 EDULCORANTE E ESPESSANTE

Utilizou-se a sacarose como edulcorante e espessante na concentração de 48% (p/v) nas 3 etapas das preparações.

4.2.1.4 CONSERVANTES

A conservação das suspensões foi efetuada pela associação de metil e propilparabenos e ácido sórbico, nas concentrações 0,4, 0,2, e 0,2% (p/v), respectivamente.

4.2.1.5 AGENTE(S) TENSOATIVO(S)

Foram utilizados oito componentes como agentes tensoativos, mas para cada tipo de suspensão foi adicionado um agente ou um par, sendo o último resultante da combinação entre "Span" 20/polisorbato 20, "Span" 40/polisorbato 40, "Span" 60/polisorbato 60 e "Span" 80/polisorbato 80. Na associação de tensoativos

suas quantidades foram calculadas em função do Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (E.H.L.) mais adequado para cada sistema.(23, 70)

4.2.2 Técnicas de Preparação

4.2.2.1 MEIO SUSPENSOR

Em um recipiente de aço inoxidável, de 20 litros de capacidade, foram colocados 11,5kg de água destilada. Adicionaram-se 122,5g de carboximetilcelulose sódica e efetuou-se a dispersão. A seguir, adicionaram-se 244,0g de "Veegum" H.V. homogeneizando-se com auxílio do agitador mecânico (*Fabbe*). Manteve-se a agitação durante 15 minutos, a 1.000 r.p.m. aproximadamente. Esta mistura foi passada em homogeneizador, com abertura de 1, durante 1 minuto e retornando-a ao mesmo recipiente. A seguir, o homogeneizado foi submetido ao aquecimento de 80-85 °C, em banho-maria, durante 2 horas, acompanhado de agitação mecânica, a 1.700 r.p.m., aproximadamente. Esfriou-se naturalmente, em temperatura ambiente, durante 20 horas. Decorrido este tempo de repouso, o peso da mistura de agentes suspensores foi ajustado para 12,0 kg pela adição de água destilada, acompanhado de agitação mecânica, a 1.700 r.p.m., aproximadamente durante 15 minutos. A seguir, a mistura foi novamente submetida ao aquecimento de 80-85°C, em banho-maria, acompanhado de agitação mecânica, a 1,500 r.p.m., aproximadamente.

A preparação da mistura xaroposa contendo os conservantes foi efetuada de forma que houvesse coincidência com a última etapa de obtenção do homogeneizado de agentes suspensores. Para isto, foram transferidos 10,0 kg de água destilada para um recipiente de aço inoxidável de capacidade de 50 litros.

Esta água foi aquecida a 85-90 °C, adicionaram-se 225g de metilparabeno, 113g de propilparabeno e 112g de ácido sórbico. A dissolução destes foi auxiliada por agitação mecânica, a 1.700 r.p.m., aproximadamente. A seguir, foram colocados nesta solução, sob forma de pequenas porções, 26,7 kg de sacarose à mesma temperatura mencionada. A solubilização foi auxiliada por agitação mecânica, a 1.700 r.p.m., aproximadamente.

A mistura desta solução, com os 12 kg do homogeneizado de agentes suspensores, foi realizada com auxílio de agitação mecânica a

1.700 r.p.m., aproximadamente, mantendo-se a temperatura de 70-80 °C por uma hora. Prosseguiu-se a agitação por mais uma hora na temperatura de 90-95 °C. Após resfriamento em banho de água corrente, o peso final da mistura foi ajustado para 50,0 kg com água destilada, agitando-se novamente na mesma velocidade, por 15 minutos. Esta mistura constituiu o meio suspensor com 53,4% (p/p) de sacarose e serviu para a preparação das suspensões com 48% (p/v) de sacarose, da primeira etapa de nosso trabalho.

Para a obtenção das suspensões da segunda e terceira etapas foram preparados, para cada uma, 50,0 kg de meio suspensor com 53,4% (p/p) de sacarose, utilizando-se a técnica anterior descrita.

4.2.2.2 SUSPENSÃO

Aqueceu-se um béquer de 500mL contendo 120,0g de água destilada a 50-60 °C, em banho-maria. A adição do tensoativo nesta água foi acompanhada de agitação, com agitador mecânico Fanen 265, a 1.200 r.p.m., aproximadamente, por 15 minutos.

A quantidade de tensoativos, individualmente ou do par, em diferentes proporções, foi suficiente para obter a concentração de 5,0% p/v, na suspensão final, conforme cada caso, constante nos quadros da primeira, segunda e terceira etapas, equivalente às três etapas de formulação.

Após o resfriamento à temperatura ambiente desta solução, foram adicionados 50,0g da substância dispersa, gradativamente, sendo acompanhada de agitação mecânica a 1.500 r.p.m., aproximadamente, por mais 5 minutos.

A obtenção da suspensão foi obtida pela adição desta sub-fração dispersa em 900,0g do meio suspensor, contido em um copo graduado de 1.000mL e completando-se o volume para 1.000mL com água destilada. A operação subsequente foi submeter o produto à agitação, com auxílio do agitador mecânico Fisaton 710, a 2.000 r.p.m., aproximadamente, durante 10 minutos. Efetuou-se a homogeneização com homogeneizador na abertura em zero, durante 2 minutos, recolhendo-se a mistura no mesmo recipiente, previamente lavado e seco. Após um período de 24 horas, à temperatura ambiente, a esta mistura foi homogeneizada de forma manual, com auxílio de um bastão de vidro, sendo transferida para um frasco de vidro de capacidade de 1.000mL. A seguir, procedeu-se à distribuição da suspensão.

Para cada duas provetas de rolha esmerilhada de capacidade de 100mL, foram transferidos 100mL de cada tipo de suspensão e igual volume para dois frascos de vidro transparente, com capacidade nominal de 100mL. Estes frascos foram vedados com batoque de plástico e permaneceram em repouso, à temperatura ambiente, durante um período de observação de 15 a 52 semanas. As provetas também foram submetidas ao mesmo período de tempo para observação nas mesmas condições. O restante da suspensão permaneceu no frasco de vidro de 1.000mL, a fim de ser submetido a diversos ensaios analíticos.

O acondicionamento do meio suspensor foi realizado em condições idênticas a que foram submetidas as suspensões e foi efetuado seu acompanhamento analítico.

4.2.3 Suspensão Testada

4.2.3.1 PRIMEIRA ETAPA

Seguindo a fórmula base, bem como a técnica anteriormente descrita, foram preparadas 48 suspensões, conforme as características constantes do quadro da primeira etapa.

4.2.3.2 SEGUNDA ETAPA

Foram preparadas 48 suspensões. Os diferentes valores de E.H.L. foram obtidos pela combinação do par de tensoativos ("Span" e polisorbato), em diferentes proporções, conforme o quadro da segunda etapa.

4.2.3.3 TERCEIRA ETAPA

Outras suspensões, num total de 48 tipos, foram obtidas como na etapa anterior, variando suas proporções, a fim de obter valores de E.H.L.. Tais características constam do quadro da terceira etapa.

PRIMEIRA ETAPA

Teores dos Agentes Tensoativos e Valores de E.H.L. das Suspensões de 01 a 48

Suspensão					Sistema Tensoativo		
PC	EC	EE	ER	E.H.L.	("SPAN" 20 -	polisorbato 20)	% p/v
01	13	25	37	11	(3,52 :	1,48)	5
02	14	26	38	13	(2,28 :	2,72)	5
03	15	27	39	16,7	(0,00 :	5,00)	5
					("SPAN" 40 - polisorbato 40)		
04	16	28	40	11	(2,58	2,42)	5
05	17	29	41	13	(1,46	3,54)	5
06	18	30	42	15,6	(0,00	5,00)	5
					("SPAN" 60 - polisorbato 60)		
07	19	31	43	11	(1,91	3,09)	5
08	20	32	44	13	(0,93	4,07)	5
09	21	33	45	14,9	(0,00	5,00)	5
					("SPAN" 80 - polisorbato 80)		
10	22	34	46	11	(1,88	3,12)	5
11	23	35	47	13	(0,94	4,06)	5
12	24	36	48	15	(0,00	5,00)	5

Suspensões: 01 a 12 - Palmitato de Cloranfenicol (PC)

Suspensões: 13 a 24 - Estearato de Cloranfenicol (EC)

Suspensões: 25 a 36 - Estolato de Eritromicina (EE)

Suspensões: 37 a 48 - Estearato de Eritromicina (ER)

SEGUNDA ETAPA

Teores dos Agentes Tensoativos e Valores de E.H.L. das Suspensões de 49 a 96

Suspensão					Sistema Tensoativo		
PC	EC	EE	ER	E.H.L.	("SPAN" 20 -	polisorbato 20)	% p/v
49	61	73	85	10	(4,14 :	0,86)	5
50	62	74	86	12	(2,90 :	2,10)	5
51	63	75	87	14	(1,66 :	3,34	5
					("SPAN" 40 - polisorbato 40)		
52	64	76	88	10	(3,15	1,85)	5
53	65	77	89	12	(2,92	2,98)	5
54	66	78	90	14	(0,90	4,10)	5
					("SPAN" 60 - polisorbato 60)		
55	67	79	91	10	(2,40	2,60)	5
56	68	80	92	12	(1,42	3,58)	5
57	69	81	93	14	(0,44	4,56)	5
					("SPAN" 80 - polisorbato 80)		
58	70	82	94	10	(2,34	2,66)	5
59	71	83	95	12	(1,40	3,60)	5
60	72	84	96	14	(0,48	4,52)	5

Suspensões: 49 a 60 - Palmitato de Cloranfenicol (PC)

Suspensões: 61 a 72 - Estearato de Cloranfenicol (EC)

Suspensões: 73 a 84 - Estolato de Eritromicina (EE)

Suspensões: 85 a 96 - Estearato de Eritromicina (ER)

TERCEIRA ETAPA

Teores dos Agentes Tensoativos e Valores de E.H.L. das Suspensões de 97 A 144

Suspensão					Sistema Tensoativo		
PC	EC	EE	ER	E.H.L.	("SPAN" 20 -	polisorbato 20)	% p/v
97	109	121	133	13	(2,28 :	2,72)	5
98	110	122	134	14	(1,66 :	3,34)	5
99	111	123	135	16,6	(0,00 :	5,00)	5
					("SPAN" 40 - polisorbato 40)		
100	112	124	136	13	(1,46	3,54)	5
101	113	125	137	14	(0,90	4,10)	5
102	114	126	138	15,6	(0,00	5,00)	5
					("SPAN" 60 - polisorbato 60)		
103	115	127	139	13	(0,93	4,07)	5
104	116	128	140	14	(0,44	4,56)	5
105	117	129	141	14,9	(0,00	5,00)	5
					("SPAN" 80 - polisorbato 80)		
106	118	130	142	13	(0,94	4,06)	5
107	119	131	143	14	(0,48	4,52)	5
108	120	132	144	15,0	(0,00	5,00)	5

Suspensões: 97 a 108 - Palmitato de Cloranfenicol (PC)

Suspensões: 108 a 120 - Estearato de Cloranfenicol (EC)

Suspensões: 121 a 132 - Estolato de Eritromicina (EE)

Suspensões: 133 a 144 - Estearato de Eritromicina (ER)

4.2.4 PARÂMETROS ANALÍTICOS

4.2.4.1 TAMANHO DE PARTÍCULAS

O diâmetro das partículas das substâncias dispersas na suspensão a 3mg/mL foi determinado em microscópio Reichert, biocular, acoplado de ocular micrométrica, com aumento de 1.250 vezes (objetiva de imersão de 100x e ocular de 12,5x). (52, 54, 71)

4.2.4.2 VOLUME E DENSIDADE APARENTES

O valor do volume aparente foi determinado em proveta graduada de 100mL, transferindo-se 20g da substância dispersa. O pó foi previamente tamisado em malha número 20. Cada recipiente foi submetido à uma queda de 2 a 3cm, manualmente, sobre uma base de borracha e repetiu-se a operação por 100 e 200 vezes. O volume do pó foi determinado diretamente nos recipientes, após estas operações. (88).

O valor de densidade aparente (D_A) foi calculado a partir da média do volume aparente (V_A) e do peso da substância dispersa (P), ($D_A = P/V_A$). (52, 54).

4.2.4.3 PH

O valor de pH da suspensão e do meio suspensor foi determinado em potenciômetro, utilizando-se cerca de 50mL da amostra previamente homogeneizada (25). As determinações foram efetuadas no início e no término do período de observação, que foi após 15 semanas de repouso à temperatura ambiente para todos. Entretanto, cerca de 500mL da amostra da suspensão da última etapa foi armazenada durante um ano, em frascos de vidro de 1.000mL, à temperatura ambiente.

No final deste período, a suspensão foi homogeneizada manualmente e realizou-se a determinação de pH, como anteriormente mencionado.

4.2.4.4 DENSIDADE

A densidade das suspensões e do meio suspensor foi determinada em densímetro, a 25 °C, em proveta graduada, contendo 250mL da amostra. (49).

Efetuuou-se, também, a determinação da densidade em picnômetro de 25 mL, a 25 °C. (25).

As determinações, pelos dois métodos, foram efetuadas no início da formulação e após 15 semanas. Apenas as amostras da última amostra foram retestadas após um ano, pelo método de picnômetro. Para isto, foi empregada parte da mesma amostra utilizada para a determinação de pH.

4.2.4.5 VISCOSIDADE

A viscosidade aparente das suspensões foi determinada em viscosímetro rotacional Brookfield. As amostras foram colocadas em um béquer de 500ml, à temperatura de $20 \pm 1^\circ\text{C}$. As amostras foram submetidas a dois graus de cisalhamento (20 e 50 r.p.m.), usando o fuso nº 2 e grade protetora. As determinações para ambas velocidades foram efetuadas no início e término do período de observação. (75, 83).

Da mesma forma como foi para pH, as suspensões da última etapa, com um ano de envelhecimento natural, foram retestadas quanto à viscosidade, frente aos mesmos graus de cisalhamento.

A viscosidade aparente dos meios suspensores com 53,4 p/p de sacarose, também foi determinada, utilizando o mesmo equipamento, nos mesmos graus de cisalhamento.

4.2.4.6 ASPECTO DAS SUSPENSÕES

As suspensões mantidas em provetas de 100mL, bem como aquelas que foram acondicionadas em frascos de 100mL, que permaneceram em repouso à temperatura ambiente durante o período de experimentação, foram submetidas à observação visual. Isto foi efetuado após 15 semanas, a partir da preparação de todas as suspensões, mas particularmente as da última etapa foram retestadas após 53 semanas de armazenagem, em idênticas condições. Nestes casos, foi verificado o aspecto do sedimento, classificando-o por meio de nossa observação em compactado [C] e sem compactação [SC]. (35) Quanto ao sobrenadante, foram padronizadas 3 condições, em função da maior ou menor transparência do líquido, sendo transparente [T], turvo [TU] e opaco [O]. (8).

4.2.4.7 VOLUME DE SEDIMENTAÇÃO

A leitura do sedimento e/ou flutuação em volume foi efetuada diariamente durante a primeira semana e, posteriormente, com intervalos de 7 dias, durante as 15 semanas. Somente as leituras nas 3 semanas finais deste período,

calculou-se o volume de sedimentação, ou de flutuação, também denominado de razão de sedimentação e/ou razão de flutuação, pela relação V_s/V_o ou V_f/V_o . (25) (89).

4.2.4.8 FACILIDADE DE RESSUSPENSÃO

Após 15 semanas de repouso, temperatura ambiente, cada 2 provetas contendo a mesma suspensão foi submetida inversão manual, classificando-se as suspensões de acordo com o número de inversões necessárias para homogeneização. Esta técnica permitiu agrupá-las como sendo de ressuspensão fácil [F], quando o número de inversões era de 1 a 5; regular [R], quando exigia 6 a 10 inversões; e difícil [D], quando o número era maior ou igual a 11 vezes.

O mesmo critério foi adotado para o caso de amostras da última etapa (que permaneceram em repouso por um ano).

A determinação mecânica da ressuspensão foi efetuada em amostras acondicionadas em frascos de vidro de 100 mL, cuja conservação se deu em idênticas condições das amostras em proveta. Estes foram submetidos a um processo de agitação mecânica, num agitador rotativo, em sua velocidade máxima de 250 r.p.m., aproximadamente, anotando-se o tempo necessário para a homogeneização da suspensão. O mesmo procedimento foi aplicado ao material da terceira etapa (que permaneceu armazenada durante um ano).

4.2.4.9 DOSEAMENTO DA ERITROMICINA, ESTEARATO E ESTOLATO

A determinação do teor de eritromicina nas matérias primas e nas suspensões, no decorrer da armazenagem destas, baseou-se na reação colorimétrica com xantridol. (41, 77).

4.2.4.10 DOSEAMENTO DO CLORANFENICOL, ESTEARATO E PALMITATO

A determinação do teor de Cloranfenicol nas matérias-primas e nas suspensões no decorrer da armazenagem destas, baseou-se na extração etanólica e diluição com álcool absoluto para a determinação espectrofotométrica (12).

CAPÍTULO V

CAPÍTULO V - RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estabilidade das suspensões tem sido objeto de estudo de muitos pesquisadores, principalmente relacionados com os aspectos físico e físico-químico (6, 7, 19, 22, 34, 59, 63, 67, 78, 79, 90). Consideram-se como característica de estabilidade de suspensão a dispersão uniforme de partículas no meio líquido ou com sedimento de fácil redispersão, e com reologia adequada, isto é, a suspensão não deve ser muito viscosa, dificultando sua saída do recipiente, além de permitir ao paciente o uso de doses uniformes e terapeuticamente ativas durante o seu prazo de validade.

O aspecto mais facilmente detectado no estudo da estabilidade física das suspensões consiste na sedimentação das partículas, as quais podem sedimentar-se de forma isolada ou aglomerada. Quando as partículas se associam fracamente resultam aglomerados em forma de flocos, dando origem a um sedimento não compactado caracterizando-o do tipo floculado: o volume de sedimento é grande, a velocidade de sedimentação é rápida e a suspensão é facilmente redispersa. O outro tipo de sedimento, onde as partículas mantêm a sua individualidade durante a sedimentação, corresponde a uma suspensão desfloculada. Ocorre, neste último tipo uma sedimentação diferenciada, primeiro das partículas maiores e a seguir as de menor tamanho; o sedimento formado ocupa pequeno volume é compactado e de difícil ressuspensão, resultando no fenómeno de compactação (28, 31, 50, 51, 87, 91, 94)

O controle do movimento das partículas em suspensão pode ser feito reduzindo-se o potencial zeta. Este valor é calculado por meio da mobilidade eletroforética das partículas em um campo elétrico e representa a diferença entre a carga neutralizada pela camada de Stern (45). A redução do potencial zeta pode ser efetuada utilizando-se de adjuvantes com carga oposta ao das "partículas", ou seleccionando-se componentes não iônicos na formulação das suspensões, como os agentes suspensores e tensoativos.

Alguns autores efetuaram em suspensões análise reológica, estudando os agentes suspensores para avaliar a sua estabilidade que está intimamente relacionada com a viscosidade (3, 11, 20, 42, 76, 86). Sabe-se que o

aumento deste parâmetro ocasiona uma diminuição na velocidade de sedimentação das partículas. Mas o aumento excessivo na viscosidade de suspensão resulta na dificuldade da saída do produto do recipiente e na redispersão das partículas em suspensão.

BONDI e colaboradores (8) sugeriram a utilização de tensoativos com a finalidade de alterar a relação energética de interfaces pela diminuição da tensão interfacial permitindo a diminuição da energia interfacial e superficial, diminuindo-se o ângulo de contato, portanto facilitando a molhabilidade do fármaco.

No presente trabalho estudou-se o comportamento de tensoativos não iônicos associados ou não resultando em diversos valores de E.H.L. (equilíbrio hidrófilo-lipófilo). Escolheu-se quatro fármacos e manteve-se constante na formulação básica (4.2.1) o agente suspensor, o edulcorante e os conservantes. A associação dos agentes tensoativos e dos fármacos resultou em 144 fórmulas. Para uma melhor avaliação das suspensões procedeu-se estudo estatístico.(9)

Os fatores ou variáveis considerados no estudo das suspensões (4.2.3) foram:

- O equilíbrio hidrófilo-lipófilo (E.H.L.) em relação ao valor do E.H.L. dos tensoativos, utilizado nos níveis:

Nível	1º	2º	3º	4º	5º	6º
Etapa						
Etapa 1	11	13	16,7	15,6	14,9	15
Etapa 2	10	12	14			
Etapa 3	13	14	16,7	15,6	14,9	15

- O sistema tensoativo em relação ao tipo do tensoativo ou associação, utilizado nos níveis:

1 = "Span"/Polisorbato 20

2 = "Span"/Polisorbato 40

3 = "Span"/Polisorbato 60

4 = "Span"/Polisorbato 80

5 = -/Polisorbato 20

6 = -/Polisorbato 40

7 = -/Polisorbato 60

8 = -/Polisorbato 80

Nas etapas 1 e 3, os níveis 1 a 4 do fator tensoativo foi combinado com os dois primeiros níveis do fator E.H.L. (planejamento equilibrado), porém os níveis 5 a 8 do fator tensoativo foram confundidos com os níveis máximos do fator E.H.L. Em outras palavras, se encontramos diferenças significantes entre os níveis 5 a 8 do fator tensoativo, não foi possível determiná-los, *estatisticamente*, se foi devido ao fator tensoativo ou ao fator E.H.L.

- O fármaco suspenso em relação ao tipo de ésteres, utilizado nos níveis:

1 = Palmitato de cloranfenicol	} Etapas 1 a 3
2 = Estearato de cloranfenicol	
3 = Estolato de eritromicina	
4 = Estearato de eritromicina	

- O tempo em relação ao período de observação, utilizado nos níveis:

- 1 e 15 semanas (Etapa 1 e 2)
- 1, 15 e 52 semanas (Etapa 3)

Para cada formulação estudada, consideramos as seguintes respostas (Tabela I a XXIV):

- pH
- densidade (g/mL)
- viscosidade (cp)
- teor (mg/mL)
- ressuspensão
  - manual difícil (=0), regular (=1), fácil (=2)
  - mecânica (ou ressuspensão)
- aspecto
  - sedimento flutuação (=0), compactado (=1), sem compactação (=2)
  - sobrenadante transparente (=0), turvo (=1), opaco (=2)
- volume de sedimentação (mL)

Tabela I - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Palmitato de Cloranfenicol da primeira etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		pH		Densidade (g/ml)		Viscosidade (cp)		Teor (mg/ml)	
	E.H.L.	TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅
1	11	"Span" 20- Polisorbato 20	6,45	6,40	1,197	1,196	128	128	25,23	25,89
2	13	"Span" 20- Polisorbato 20	6,50	6,45	1,195	1,197	121	120	26,11	25,82
3	16,7	-- - Polisorbato 20	6,40	6,40	1,193	1,195	119	121	25,72	25,55
4	11	"Span" 40- Polisorbato 40	6,50	6,50	1,196	1,194	127	129	24,95	25,02
5	13	"Span" 40- Polisorbato 40	6,55	6,50	1,194	1,195	121	121	25,06	24,98
6	15,6	-- - Polisorbato 40	6,45	6,50	1,190	1,192	119	121	24,83	25,10
7	11	"Span" 60- Polisorbato 60	6,55	6,50	1,198	1,197	124	126	25,25	25,03
8	13	"Span" 60- Polisorbato 60	6,50	6,45	1,197	1,197	126	122	24,98	25,01
9	14,9	-- - Polisorbato 60	6,50	6,50	1,198	1,196	122	120	25,07	24,97
10	11	"Span" 80- Polisorbato 80	6,75	6,75	1,190	1,190	120	122	25,70	25,63
11	13	"Span" 80- Polisorbato 80	6,75	6,70	1,192	1,190	122	120	25,43	25,12
12	15	-- - Polisorbato 80	6,80	6,75	1,195	1,192	120	125	25,28	25,07
M.S.	-	-- - --	6,95	6,98	1,243	1,245	230	232	--	--

T₁ = após a formulação

T₁₅ = após 15 semanas

M.S. = meio suspensor

Tabela II - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Palmitato de Cloranfenicol da primeira etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		Ressuspensão		Aspecto		Volume de sedimentação (ml)
	E.H.L.	TIPO	Manual T ₁₅	Mecânico T ₁₅	Sedimento T ₁₅	Sobren. T ₁₅	T ₁₅
1	11	"Span" 20- Polisorbato 20	R	230"	SC	TU	70
2	13	"Span" 20- Polisorbato 20	F	45"	SC	0	92
3	16,7	-- - Polisorbato 20	D	620"	C	T	50
4	11	"Span" 40- Polisorbato 40	R	250"	SC	TU	75
5	13	"Span" 40- Polisorbato 40	F	48"	SC	0	88
6	15,6	-- - Polisorbato 40	D	660"	C	T	62
7	11	"Span" 60- Polisorbato 60	R	240"	SC	TU	72
8	13	"Span" 60- Polisorbato 60	F	50"	SC	0	85
9	14,9	-- - Polisorbato 60	D	650"	C	T	65
10	11	"Span" 80- Polisorbato 80	R	150"	SC	TU	80
11	13	"Span" 80- Polisorbato 80	F	30"	SC	0	98
12	15	-- - Polisorbato 80	D	600"	C	T	60

T₁₅ = após 15 semanas

Sobren. = Sobrenadante

R = regular

F = fácil (melhor)

D = difícil

SC = sem compactação (melhor)

C = compactado

TU = turvo

0 = opaco (melhor)

T = transparente

TABELA III - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Estearato de Cloranfenicol da primeira etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		pH		Densidade (g/ml)		Viscosidade (cp)		Teor (mg/ml)	
	E.H.L.	TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅
13	11	"Span" 20- Polisorbato 20	6,70	6,71	1,181	1,180	127	128	26,05	25,92
14	13	"Span" 20- Polisorbato 20	6,72	6,70	1,180	1,182	119	120	25,98	26,01
15	16,7	-- - Polisorbato 20	6,70	6,72	1,180	1,179	120	120	25,95	26,00
16	11	"Span" 40- Polisorbato 40	6,73	6,73	1,183	1,182	125	127	26,14	26,03
17	13	"Span" 40- Polisorbato 40	6,76	6,75	1,184	1,185	117	120	26,09	25,98
18	15,6	-- - Polisorbato 40	6,74	6,75	1,186	1,184	120	121	26,24	26,11
19	11	"Span" 60- Polisorbato 60	6,77	6,75	1,182	1,181	126	126	26,18	26,03
20	13	"Span" 60- Polisorbato 60	6,74	6,76	1,182	1,182	120	121	26,15	26,11
21	14,9	-- - Polisorbato 60	6,76	6,78	1,180	1,182	120	122	26,21	26,15
22	11	"Span" 80- Polisorbato 80	6,80	6,75	1,182	1,180	118	120	26,28	26,21
23	13	"Span" 80- Polisorbato 80	6,75	6,75	1,185	1,185	122	125	26,81	25,99
24	15	-- - Polisorbato 80	6,70	6,75	1,189	1,185	120	122	25,98	26,02
M.S.	-	-- - --	6,95	6,98	1,243	1,245	230	232	--	--

T₁ = após a formulação

T₁₅ = após 15 semanas

M.S. = meio suspensor

Tabela IV - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Estearato de Cloranfenicol da primeira etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		Ressuspensão		Aspecto		Volume de sedimentação (ml)
	E.H.L.	TIPO	Manual T ₁₅	Mecânico T ₁₅	Sedimento T ₁₅	Sobren. T ₁₅	T ₁₅
13	11	"Span" 20- Polisorbato 20	R	160"	SC	TU	89
14	13	"Span" 20- Polisorbato 20	F	32"	SC	0	96
15	16,7	-- - Polisorbato 20	F	35"	SC	T	95
16	11	"Span" 40- Polisorbato 40	R	182"	SC	TU	86
17	13	"Span" 40- Polisorbato 40	F	40"	SC	0	95
18	15,6	-- - Polisorbato 40	F	38"	SC	T	93
19	11	"Span" 60- Polisorbato 60	R	175"	SC	TU	88
20	13	"Span" 60- Polisorbato 60	F	43"	SC	0	96
21	14,9	-- - Polisorbato 60	F	40"	SC	T	90
22	11	"Span" 80- Polisorbato 80	R	150"	SC	TU	90
23	13	"Span" 80- Polisorbato 80	F	30"	SC	0	100
24	15	-- - Polisorbato 80	F	38"	SC	0	97

T₁₅ = após 15 semanas

R = regular
F = fácil

SC = sem compactação

TU = turvo

0 = opaco (melhor)

T = transparente

Sobren. = Sobrenadante

Tabela V - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Estolato de Eritromicina da primeira etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		pH		Densidade (g/ml)		Viscosidade (cp)		Teor (mg/ml)	
	E.H.L.	TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅
25	11	"Span" 20- Polisorbato 20	6,15	6,16	1,191	1,190	132	135	31,28	31,17
26	13	"Span" 20- Polisorbato 20	6,17	6,19	1,192	1,190	127	128	31,55	31,28
27	16,7	-- - Polisorbato 20	6,18	6,18	1,190	1,192	128	125	31,44	31,29
28	11	"Span" 40- Polisorbato 40	6,26	6,20	1,193	1,192	141	139	31,09	31,16
28	13	"Span" 40- Polisorbato 40	6,22	6,20	1,193	1,191	130	132	31,38	31,27
30	15,6	-- - Polisorbato 40	6,24	6,25	1,195	1,194	132	135	31,45	31,31
31	11	"Span" 60- Polisorbato 60	6,26	6,25	1,189	1,190	135	135	31,51	31,43
32	13	"Span" 60- Polisorbato 60	6,26	6,30	1,190	1,190	133	132	31,29	31,22
33	14,9	-- - Polisorbato 60	6,28	6,30	1,190	1,192	131	131	31,49	31,43
34	11	"Span" 80- Polisorbato 80	6,30	6,25	1,187	1,188	128	125	31,54	31,34
35	13	"Span" 80- Polisorbato 80	6,35	6,20	1,190	1,189	130	132	31,12	31,20
36	15	-- - Polisorbato 80	6,40	6,30	1,191	1,189	130	135	31,19	31,14
M.S.	-	-- - --	6,95	6,98	1,243	1,245	230	232	--	--

T₁ = após a formulação

T₁₅ = após 15 semanas

M.S. = meio suspensor

Tabela VI - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Estolato de Eritromicina da primeira etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		Ressuspensão		Aspecto		Volume de sedimentação (ml)
	E.H.L.	TIPO	Manual T ₁₅	Mecânico T ₁₅	Sedimento T ₁₅	Sobren. T ₁₅	T ₁₅
25	11	"Span" 20- Polisorbato 20	R	158"	FL	TU	70 FL
26	13	"Span" 20- Polisorbato 20	F	35"	SC	0	98
27	16,7	-- - Polisorbato 20	R	98"	FL	TU	92 FL
28	11	"Span" 40- Polisorbato 40	R	192"	SC	TU	55 FL
29	13	"Span" 40- Polisorbato 40	F	34"	FL	0	96
30	15,6	-- - Polisorbato 40	R	85"	SC	TU	90 FL
31	11	"Span" 60- Polisorbato 60	R	183"	FL	TU	60 FL
32	13	"Span" 60- Polisorbato 60	F	34"	SC	0	95
33	14,9	-- - Polisorbato 60	R	95"	FL	TU	93 FL
34	11	"Span" 80- Polisorbato 80	R	150"	FL	TU	73 FL
35	13	"Span" 80- Polisorbato 80	F	30"	SC	0	100
36	15	-- - Polisorbato 80	R	90"	FL	TU	95 FL

T₁₅ = após 15 semanas

R = regular
F = fácil

FL = flutuação (ruim)
SC = sem compactação

TU = turvo
0 = opaco (melhor)

Sobren. = Sobrenadante

Tabela VII - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Estearato de Eritromicina da primeira etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		pH		Densidade (g/ml)		Viscosidade (cp)		Teor (mg/ml)	
	E.H.L.	TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅
37	11	"Span" 20-Polisorbato 20	6,72	6,75	1,170	1,172	118	119	32,85	33,01
38	13	"Span" 20-Polisorbato 20	6,75	6,75	1,188	1,190	119	117	33,12	33,04
39	16,7	-- - Polisorbato 20	6,70	6,73	1,185	1,190	115	119	33,05	33,00
40	11	"Span" 40-Polisorbato 40	6,82	6,80	1,183	1,183	114	115	32,98	33,01
41	13	"Span" 40-Polisorbato 40	6,82	6,85	1,188	1,185	116	120	33,14	33,09
42	15,6	-- - Polisorbato 40	6,80	6,85	1,179	1,180	119	121	33,07	33,10
43	11	"Span" 60-Polisorbato 60	6,83	6,80	1,182	1,185	116	120	32,95	32,92
44	13	"Span" 60-Polisorbato 60	6,82	6,80	1,184	1,185	119	120	33,02	33,00
45	14,9	-- - Polisorbato 60	6,82	6,82	1,184	1,185	117	118	33,09	33,03
46	11	"Span" 80-Polisorbato 80	6,85	6,85	1,180	1,185	110	115	33,10	33,05
47	13	"Span" 80-Polisorbato 80	6,90	6,85	1,188	1,190	115	118	33,01	32,97
48	15	-- - Polisorbato 80	6,85	6,90	1,190	1,190	113	118	33,04	32,99
M.S.	-	-- - --	6,95	6,98	1,243	1,245	230	232	--	--

T₁ = após a formulação

T₁₅ = após 15 semanas

M.S. = meio suspensor

Tabela VIII - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Estearato de Eritromicina da primeira etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		Ressuspensão		Aspecto		Volume de sedimentação (ml)
	E.H.L.	TIPO	Manual T ₁₅	Mecânico T ₁₅	Sedimento T ₁₅	Sobren. T ₁₅	T ₁₅
37	11	"Span" 20-Polisorbato 20	R	158"	FL	T	85 FL
38	13	"Span" 20-Polisorbato 20	F	60"	FL	TU	91 FL
39	16,7	-- - Polisorbato 20	F	51"	FL	TU	95 FL
40	11	"Span" 40-Polisorbato 40	R	165"	FL	T	83 FL
41	13	"Span" 40-Polisorbato 40	F	62"	FL	TU	90
42	15,6	-- - Polisorbato 40	F	50"	FL	TU	94 FL
43	11	"Span" 60-Polisorbato 60	R	148"	FL	T	88 FL
44	13	"Span" 60-Polisorbato 60	F	52"	FL	TU	94 FL
45	14,9	-- - Polisorbato 60	F	50"	FL	TU	98 FL
46	11	"Span" 80-Polisorbato 80	R	150"	FL	T	88 FL
47	13	"Span" 80-Polisorbato 80	F	45"	FL	TU	93 FL
48	15	-- - Polisorbato 80	F	45"	FL	TU	98 FL

T₁₅ = após 15 semanas

Sobren. = sobrenadante

R = regular

F = fácil

FL = flutuação

T = transparente

TU = turvo

Tabela IX - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Palmitato de Cloranfenicol da segunda etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		pH		Densidade (g/ml)		Viscosidade (cp)		Teor (mg/ml)	
	E.H.L.	TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅
49	10	"Span" 20- Polisorbato 20	6,48	6,52	1,198	1,197	132	134	25,71	25,76
50	12	"Span" 20- Polisorbato 20	6,46	6,46	1,196	1,198	127	128	25,84	25,80
51	14	"Span" 20 - Polisorbato 20	6,45	6,48	1,196	1,196	126	128	25,81	25,84
52	10	"Span" 40- Polisorbato 40	6,52	6,50	1,197	1,198	129	131	25,93	25,83
53	12	"Span" 40- Polisorbato 40	6,55	6,53	1,195	1,194	124	125	25,87	25,84
54	14	"Span" 40 - Polisorbato 40	6,50	6,51	1,195	1,195	122	124	25,89	25,87
55	10	"Span" 60- Polisorbato 60	6,58	6,57	1,198	1,198	128	130	25,78	25,75
56	12	"Span" 60- Polisorbato 60	6,54	6,51	1,196	1,196	129	129	25,93	25,89
57	14	"Span" 60- Polisorbato 60	6,53	6,50	1,196	1,195	125	126	26,01	25,94
58	10	"Span" 80- Polisorbato 80	6,72	6,70	1,192	1,194	124	125	25,81	25,80
59	12	"Span" 80- Polisorbato 80	6,76	6,75	1,194	1,192	123	125	25,83	25,78
60	14	"Span" 80- Polisorbato 80	6,75	6,75	1,195	1,193	125	126	25,5	25,81
M.S.	-	-- -- --	6,98	6,95	1,248	1,249	235	238	--	--

T₁ = após a formulação

M.S. = meio suspensor

T₁₅ = após 15 semanas

Tabela X - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Palmitato de Cloranfenicol da segunda etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		Ressuspensão		Aspecto		Volume de sedimentação (ml)
	E.H.L.	TIPO	Manual T ₁₅	Mecânico T ₁₅	Sedimento T ₁₅	Sobren. T ₁₅	T ₁₅
49	10	"Span" 20- Polisorbato 20	R	225"	SC	TU	75
50	12	"Span" 20- Polisorbato 20	F	45"	SC	TU	90
51	14	"Span" 20- Polisorbato 20	F	35"	SC	0	95
52	10	"Span" 40- Polisorbato 40	R	215"	SC	TU	75
53	12	"Span" 40- Polisorbato 40	F	43"	SC	TU	90
54	14	"Span" 40- Polisorbato 40	F	46"	SC	0	93
55	10	"Span" 60- Polisorbato 60	R	210"	SC	TU	70
56	12	"Span" 60- Polisorbato 60	F	49"	SC	TU	85
57	14	"Span" 60- Polisorbato 60	F	43"	SC	0	90
58	10	"Span" 80- Polisorbato 80	R	195"	SC	TU	80
59	12	"Span" 80- Polisorbato 80	F	33"	SC	TU	97
60	14	"Span" 80- Polisorbato 80	F	32"	SC	0	98

T₁₅ = após 15 semanas

Sobren. = Sobrenadante

R = regular

F = fácil

SC = sem compactação

TU = turvo

0 = opaco (melhor)

TABELA XI - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Estearato de Cloranfenicol da segunda etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		pH		Densidade (g/ml)		Viscosidade (cp)		Teor (mg/ml)	
	E.H.L.	TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅
61	10	"Span" 20-Polisorbato 20	6,78	6,78	1,185	1,186	131	132	26,31	26,23
62	12	"Span" 20-Polisorbato 20	6,75	6,74	1,184	1,184	128	129	26,19	26,21
63	14	"Span" 20-Polisorbato 20	6,75	6,76	1,185	1,182	130	128	26,25	26,18
64	10	"Span" 40-Polisorbato 40	6,77	6,75	1,183	1,185	134	138	26,27	26,23
65	12	"Span" 40-Polisorbato 40	6,77	6,78	1,183	1,186	125	129	26,08	26,01
66	14	"Span" 40-Polisorbato 40	6,79	6,79	1,182	1,184	123	130	26,13	26,10
67	10	"Span" 60-Polisorbato 60	6,81	6,80	1,184	1,184	130	134	26,21	26,21
68	12	"Span" 60-Polisorbato 60	6,80	6,80	1,183	1,182	128	130	26,29	26,24
69	14	"Span" 60-Polisorbato 60	6,82	6,80	1,181	1,180	127	131	26,18	26,15
70	10	"Span" 80-Polisorbato 80	6,83	6,81	1,183	1,185	128	129	26,27	26,22
71	12	"Span" 80-Polisorbato 80	6,85	6,83	1,182	1,182	127	129	26,20	26,13
72	14	"Span" 80-Polisorbato 80	6,83	6,83	1,183	1,182	125	130	26,15	26,09
M.S.	-	-- -- --	6,98	6,95	1,248	1,249	235	238	--	--

T₁ = após a formulação

M.S. = meio suspensor

T₁₅ = após 15 semanas

Tabela XII - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Estearato de Cloranfenicol da segunda etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		Ressuspensão		Aspecto		Volume de sedimentação (ml)
	E.H.L.	TIPO	Manual T ₁₅	Mecânico T ₁₅	Sedimento T ₁₅	Sobren. T ₁₅	T ₁₅
61	10	"Span" 20-Polisorbato 20	R	152"	SC	TU	88
62	12	"Span" 20-Polisorbato 20	F	35"	SC	0	96
63	14	"Span" 20-Polisorbato 20	F	30"	SC	0	98
64	10	"Span" 40-Polisorbato 40	R	40"	SC	TU	90
65	12	"Span" 40-Polisorbato 40	F	35"	SC	0	95
66	14	"Span" 40-Polisorbato 40	F	35"	SC	0	97
67	10	"Span" 60-Polisorbato 60	R	130"	SC	TU	90
68	12	"Span" 60-Polisorbato 60	F	42"	SC	0	94
69	14	"Span" 60-Polisorbato 60	F	30"	SC	0	98
70	10	"Span" 80-Polisorbato 80	R	125"	SC	TU	90
71	12	"Span" 80-Polisorbato 80	F	25"	SC	0	100
72	14	"Span" 80-Polisorbato 80	F	25"	SC	0	100

T₁₅ = após 15 semanas
Sobren.=sobrenadante

R = regular
F = fácil

SC = sem compactação

TU = turvo
0 = opaco

Tabela XIII - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Estolato de Eritromicina da segunda etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		pH		Densidade (g/ml)		Viscosidade (cp)		Teor (mg/ml)	
	E.H.L.	TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅
73	10	"Span" 20-Polisorbato 20	6,21	6,20	1,195	1,194	134	137	31,42	31,41
74	12	"Span" 20-Polisorbato 20	6,20	6,20	1,195	1,196	132	135	31,57	31,52
75	14	"Span" 20-Polisorbato 20	6,22	6,20	1,196	1,193	130	130	31,64	31,58
76	10	"Span" 40-Polisorbato 40	6,25	6,26	1,196	1,195	138	140	31,49	31,52
77	12	"Span" 40-Polisorbato 40	6,25	6,27	1,194	1,196	135	139	31,51	31,50
78	14	"Span" 40-Polisorbato 40	6,24	6,28	1,195	1,192	136	139	31,55	31,47
79	10	"Span" 60-Polisorbato 60	6,28	6,30	1,193	1,192	137	138	31,50	31,46
80	12	"Span" 60-Polisorbato 60	6,29	6,30	1,194	1,191	136	138	31,47	31,49
81	14	"Span" 60-Polisorbato 60	6,29	6,30	1,194	1,195	136	139	31,63	31,52
82	10	"Span" 80-Polisorbato 80	6,32	6,29	1,191	1,193	130	135	31,53	31,49
83	12	"Span" 80-Polisorbato 80	6,32	6,30	1,193	1,194	129	134	31,50	31,47
84	14	"Span" 80-Polisorbato 80	6,34	6,32	1,192	1,192	130	132	31,53	31,50
M.S.	-	-- -- --	6,98	6,95	1,248	1,249	235	238	--	--

T₁ = após a formulação

M.S. = meio suspensor

T₁₅ = após 15 semanas

Tabela XIV - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Estolato de Eritromicina da segunda etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		Ressuspensão		Aspecto		Volume de sedimentação (ml)
	E.H.L.	TIPO	Manual T ₁₅	Mecânico T ₁₅	Sedimento T ₁₅	Sobren. T ₁₅	T ₁₅
73	10	"Span" 20-Polisorbato 20	R	167"	FL	TU	65 FL
74	12	"Span" 20-Polisorbato 20	F	38"	SC	0	96
75	14	"Span" 20-Polisorbato 20	F	36"	SC	0	98
76	10	"Span" 40-Polisorbato 40	R	205"	FL	TU	50 FL
77	12	"Span" 40-Polisorbato 40	F	40"	SC	0	94
78	14	"Span" 40-Polisorbato 40	F	35"	SC	0	96
79	10	"Span" 60-Polisorbato 60	R	195"	FL	TU	50 FL
80	12	"Span" 60-Polisorbato 60	F	36"	SC	0	94
81	14	"Span" 60-Polisorbato 60	F	35"	SC	0	96
82	10	"Span" 80-Polisorbato 80	R	182"	FL	TU	65 FL
83	12	"Span" 80-Polisorbato 80	F	30"	SC	0	98
84	14	"Span" 80-Polisorbato 80	F	30"	SC	0	99

T₁₅ = após 15 semanas
Sobren. = Sobrenadante

R = regular
F = fácil

FL = flutuação
SC = sem compactação

TU = turvo
0 = opaco (melhor)

Tabela XV - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Estearato de Eritromicina da segunda etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		pH		Densidade (g/ml)		Viscosidade (cp)		Teor (mg/ml)	
	E.H.L.	TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅	T ₁	T ₁₅
85	10	"Span" 20-Polisorbato 20	6,81	6,83	1,175	1,182	124	127	32,93	32,89
86	12	"Span" 20-Polisorbato 20	6,79	6,80	1,184	1,183	127	129	32,91	32,93
87	14	"Span" 20-Polisorbato 20	6,77	6,75	1,187	1,185	123	128	32,96	32,90
88	10	"Span" 40-Polisorbato 40	6,84	6,82	1,182	1,182	122	128	33,02	32,97
89	12	"Span" 40-Polisorbato 40	6,85	6,83	1,189	1,187	125	129	33,11	32,98
90	14	"Span" 40-Polisorbato 40	6,82	6,84	1,183	1,185	127	131	32,90	32,93
91	10	"Span" 60-Polisorbato 60	6,87	6,85	1,185	1,184	121	127	32,95	32,91
92	12	"Span" 60-Polisorbato 60	6,80	6,84	1,184	1,186	124	126	33,05	32,90
93	14	"Span" 60-Polisorbato 60	6,88	6,87	1,189	1,189	122	125	32,94	32,91
94	10	"Span" 80-Polisorbato 80	6,91	6,90	1,183	1,185	119	124	33,07	33,01
95	12	"Span" 80-Polisorbato 80	6,92	6,90	1,191	1,189	121	126	33,01	32,97
96	14	"Span" 80-Polisorbato 80	6,87	6,85	1,187	1,184	120	123	32,98	32,95
M.S.	-	-- -- --	6,98	6,95	1,248	1,249	235	238	--	--

T₁ = após a formulação M.S. = meio suspensor

T₁₅ = após 15 semanas

Tabela XVI - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Estearato de Eritromicina da segunda etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo		Ressuspensão		Aspecto		Volume de sedimentação (ml)
	E.H.L.	TIPO	Manual T ₁₅	Mecânico T ₁₅	Sedimento T ₁₅	Sobren. T ₁₅	T ₁₅
85	10	"Span" 20-Polisorbato 20	R	162"	FL	T	85
86	12	"Span" 20-Polisorbato 20	F	58"	FL	TU	91
87	14	"Span" 20-Polisorbato 20	F	48"	FL	TU	93
88	10	"Span" 40-Polisorbato 40	R	165"	FL	T	85
89	12	"Span" 40-Polisorbato 40	F	61"	FL	TU	90
90	14	"Span" 40-Polisorbato 40	F	57"	FL	TU	92
91	10	"Span" 60-Polisorbato 60	R	60"	FL	T	90
92	12	"Span" 60-Polisorbato 60	F	51"	FL	TU	93
93	14	"Span" 60-Polisorbato 60	F	49"	FL	TU	97
94	10	"Span" 80-Polisorbato 80	R	149"	FL	T	86
95	12	"Span" 80-Polisorbato 80	F	47"	FL	TU	92
96	14	"Span" 80-Polisorbato 80	F	43"	FL	TU	98

T₁₅ = após 15 semanas
Sobren. = Sobrenadante

R = regular

FL = flutuação
F = fácil

TU = turvo
T = transparente

Tabela XVII - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Palmitato de Cloranfenicol da terceira etapa.

Sistema tensoativo			pH			Densidade (g/ml)			Viscosidade (cp)			Teor (mg/ml)		
Suspensão	E.H.L.	TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂
97	13	"Span" 20- Polisorbato 20	6,50	6,51	6,60	1,195	1,196	1,196	123	127	131	25,81	25,83	25,72
98	14	"Span" 20- Polisorbato 20	6,43	6,45	6,55	1,196	1,195	1,197	125	130	133	25,87	25,83	25,80
99	16,7	-- - Polisorbato 20	6,48	6,46	6,60	1,195	1,195	1,194	121	127	130	25,79	25,80	25,77
100	13	"Span" 40- Polisorbato 40	6,45	6,47	6,57	1,194	1,195	1,194	121	125	129	25,83	25,79	25,75
101	14	"Span" 40- Polisorbato 40	6,48	6,45	6,58	1,193	1,192	1,194	123	128	131	25,92	25,89	25,82
102	15,6	-- - Polisorbato 40	6,40	6,42	6,52	1,190	1,193	1,192	120	126	129	25,90	25,84	25,79
103	13	"Span" 60- Polisorbato 60	6,47	6,45	6,58	1,197	1,195	1,197	125	129	133	25,88	25,83	25,76
104	14	"Span" 60- Polisorbato 60	6,46	6,46	6,55	1,195	1,194	1,195	127	132	135	25,83	25,76	25,70
105	14,9	-- - Polisorbato 60	6,44	6,45	6,58	1,196	1,197	1,197	124	130	134	25,87	25,81	25,77
106	13	"Span" 80- Polisorbato 80	6,65	6,63	6,70	1,192	1,194	1,193	123	127	130	25,89	25,84	25,88
107	14	"Span" 80- Polisorbato 80	6,70	6,68	6,75	1,194	1,195	1,195	126	132	135	25,86	25,79	25,71
108	15	-- - Polisorbato 80	6,72	6,70	6,75	1,193	1,195	1,194	122	128	132	25,86	25,80	25,75
M.S.	-	-- - --	6,90	6,92	6,98	1,245	1,249	1,247	233	237	240	--	--	--

T₁ = após a formulaçãoT₅₂ = após 52 semanasT₁₅ = após 15 semanas

M.S. = meio suspensor

Sistema tensoativo			Ressuspensão				Aspecto		Volume de sedimentação (ml)			
Suspensão	E.H.L.	TIPO	Manual		Mecânico		Sedimento		Sobrenadante		Volume de sedimentação (ml)	
			T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂
97	13	"Span" 20- Polisorbato 20	F	F	41"	45"	SC	SC	TU	TU	93	98
98	14	"Span" 20- Polisorbato 20	F	F	39"	42"	SC	SC	0	0	95	92
99	16,7	-- - Polisorbato 20	D	D	635"	668"	C	C	T	T	55	51
100	13	"Span" 40- Polisorbato 40	F	F	46"	48"	SC	SC	TU	TU	90	88
101	14	"Span" 40- Polisorbato 40	F	F	41"	43"	SC	SC	0	0	92	92
102	15,6	-- - Polisorbato 40	D	D	612"	634"	C	C	T	T	65	60
103	13	"Span" 60- Polisorbato 60	F	F	51"	55"	SC	SC	TU	TU	88	87
104	14	"Span" 60- Polisorbato 60	F	F	41"	48"	SC	SC	0	0	92	90
105	14,9	-- - Polisorbato 60	D	D	535"	545"	C	C	T	T	70	65
106	13	"Span" 80- Polisorbato 80	F	F	32"	33"	SC	SC	TU	TU	98	98
107	14	"Span" 80- Polisorbato 80	F	F	32"	34"	SC	SC	0	0	97	97
108	15	-- - Polisorbato 80	D	D	542"	620"	C	C	T	T	64	60

T₁₅ = após 15 semanas
T₅₂ = após 52 semanas

R = regular
F = fácil
D = difícil

SC = sem compactação
C = compactado

TU = turvo
0 = opaco (melhor)
T = transparente

Tabela XIX - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Estearato de Cloranfenicol da terceira etapa.

Suspensão	E.H.L.	Sistema tensoativo	pH			Densidade (g/ml)			Viscosidade (cp)			Teor (mg/ml)		
			T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂
109	13	"Span" 20- Polisorbato 20	6,65	6,68	6,72	1,179	1,178	1,180	122	125	129	26,31	26,12	25,97
110	14	"Span" 20- Polisorbato 20	6,69	6,70	6,73	1,182	1,183	1,181	126	130	132	26,27	26,05	25,96
111	16,7	-- - Polisorbato 20	6,67	6,70	6,74	1,181	1,183	1,180	123	127	130	26,24	26,12	26,00
112	13	"Span" 40- Polisorbato 40	6,70	6,72	6,75	1,184	1,184	1,183	119	122	126	26,29	26,07	25,93
113	14	"Span" 40- Polisorbato 40	6,74	6,78	6,81	1,185	1,183	1,184	124	127	130	26,19	26,10	25,98
114	15,6	-- - Polisorbato 40	6,70	6,74	6,77	1,184	1,182	1,182	121	124	126	26,01	25,92	25,95
115	13	"Span" 60- Polisorbato 60	6,75	6,79	6,82	1,183	1,185	1,184	121	125	127	26,09	26,00	25,91
116	14	"Span" 60- Polisorbato 60	6,76	6,78	6,80	1,184	1,185	1,185	125	129	132	25,97	25,97	25,90
117	14,9	-- - Polisorbato 60	6,74	6,76	6,79	1,182	1,184	1,184	120	123	128	26,12	25,98	25,89
118	13	"Span" 80- Polisorbato 80	6,75	6,77	6,81	1,187	1,185	1,186	123	127	130	26,14	26,02	25,92
119	14	"Span" 80- Polisorbato 80	6,78	6,80	6,82	1,184	1,184	1,183	122	125	127	25,99	26,05	25,93
120	15	-- - Polisorbato 80	6,70	6,75	6,79	1,185	1,182	1,184	124	129	131	26,07	26,01	25,97
M.S.	-	-- - --	6,90	6,92	6,98	1,245	1,249	1,247	233	237	240	--	--	--

T₁ = após a formulação T₅₂ = após 52 semanas

T₁₅ = após 15 semanas M.S. = meio suspensor

Tabela XX - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Estearato de Cloranfenicol da terceira etapa.

Sistema tensoativo			Ressuspensão				Aspecto		Volume de sedimentação (ml)			
Suspensão	E.H.L.	TIPO	Manual		Mecânico		Sedimento		Sobrenadante			
			T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂
109	13	"Span" 20- Polisorbato 20	F	F	32"	39"	SC	SC	0	0	97	94
110	14	"Span" 20- Polisorbato 20	F	F	33"	38"	SC	SC	0	0	97	95
111	16,7	-- - Polisorbato 20	F	F	35"	37"	SC	SC	T	T	96	92
112	13	"Span" 40- Polisorbato 40	F	F	34"	38"	SC	SC	0	0	96	93
113	14	"Span" 40- Polisorbato 40	F	F	30"	33"	SC	SC	0	0	98	95
114	15,6	-- - Polisorbato 40	F	F	42"	44"	SC	SC	T	T	94	91
115	13	"Span" 60- Polisorbato 60	F	F	32"	33"	SC	SC	0	0	97	95
116	14	"Span" 60- Polisorbato 60	F	F	31"	32"	SC	SC	0	0	98	97
117	14,9	-- - Polisorbato 60	F	F	45"	48"	SC	SC	T	T	90	87
118	13	"Span" 80- Polisorbato 80	F	F	30"	30"	SC	SC	0	0	100	100
119	14	"Span" 80- Polisorbato 80	F	F	30"	31"	SC	SC	0	0	100	99
120	15	-- - Polisorbato 80	F	F	35"	39"	SC	SC	0	0	96	94

T₁₅ = após 15 semanas

T₅₂ = após 52 semanas

SC = sem compactação

F = fácil

0 = opaco (melhor)

T = transparente

Tabela XXI - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Estolato de Eritromicina da terceira etapa.

Suspensão	Sistema tensoativo			pH			Densidade (g/ml)			Viscosidade (cp)			Teor (mg/ml)		
	E.H.L.	TIPO		T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂
121	13	"Span" 20- Polisorbato 20		6,17	6,18	6,20	1,193	1,192	1,192	128	131	135	31,39	31,25	31,18
122	14	"Span" 20- Polisorbato 20		6,15	6,18	6,20	1,194	1,194	1,193	131	132	137	31,45	31,29	31,25
123	16,7	-- - Polisorbato 20		6,20	6,20	6,23	1,192	1,193	1,194	130	134	138	31,27	31,20	31,22
124	13	"Span" 40- Polisorbato 40		6,23	6,25	6,30	1,195	1,195	1,194	132	135	137	31,54	31,31	31,27
125	14	"Span" 40- Polisorbato 40		6,25	6,25	6,28	1,195	1,196	1,195	135	138	140	31,51	31,40	31,25
126	15,6	-- - Polisorbato 40		6,22	6,25	6,29	1,195	1,197	1,196	133	135	138	31,44	31,31	31,17
127	13	"Span" 60- Polisorbato 60		6,24	6,26	6,30	1,191	1,193	1,193	132	135	139	31,40	31,29	31,20
128	14	"Span" 60- Polisorbato 60		6,28	6,29	6,32	1,192	1,194	1,192	135	138	141	31,53	31,15	31,18
129	14,9	-- - Polisorbato 60		6,26	6,28	6,30	1,191	1,193	1,192	131	134	138	31,57	31,32	31,24
130	13	"Span" 80- Polisorbato 80		6,31	6,30	6,35	1,190	1,191	1,190	133	135	139	31,42	31,27	31,21
131	14	"Span" 80- Polisorbato 80		6,34	6,35	6,38	1,192	1,193	1,193	132	134	137	31,53	31,38	31,14
132	15	-- - Polisorbato 80		6,35	6,35	6,37	1,191	1,193	1,192	135	139	141	31,47	31,41	31,29
M.S.	-	-- - --		6,90	6,92	6,98	1,245	1,249	1,247	233	237	240	--	--	--

T₁ = após a formulação T₅₂ = após 52 semanasT₁₅ = após 15 semanas M.S. = meio suspensor

Tabela XXII - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Estolato de Eritromicina da terceira etapa.

Sistema tensoativo			Ressuspensão				Aspecto				Volume de sedimentação (ml)			
Suspensão	E.H.L.	TIPO	Manual		Mecânico		Sedimento		Sobrenadante					
			T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂	T ₁₅	T ₅₂
121	13	"Span" 20- Polisorbato 20	F	F	36"	40"	SC	SC	0	0	97	94		
122	14	"Span" 20- Polisorbato 20	F	F	35"	38"	SC	SC	0	0	98	95		
123	16,7	-- - Polisorbato 20	R	R	92"	98"	FL	FL	TU	TU	93 FL	89 FL		
124	13	"Span" 40- Polisorbato 40	F	F	35"	42"	SC	SC	0	0	97	98		
125	14	"Span" 40- Polisorbato 40	F	F	36"	40"	SC	SC	0	0	97	94		
126	15,6	-- - Polisorbato 40	R	R	94"	100"	FL	FL	TU	TU	92 FL	88 FL		
127	13	"Span" 60- Polisorbato 60	F	F	38"	65"	SC	SC	0	0	95	92		
128	14	"Span" 60- Polisorbato 60	F	F	36"	41"	SC	SC	0	0	96	92		
129	14,9	-- - Polisorbato 60	R	R	90"	117"	FL	FL	TU	TU	95 FL	90 FL		
130	13	"Span" 80- Polisorbato 80	F	F	25"	30"	SC	SC	0	0	100	99		
131	14	"Span" 80- Polisorbato 80	F	F	30"	34"	SC	SC	0	0	99	97		
132	15	-- - Polisorbato 80	R	R	85"	97"	FL	FL	TU	TU	96 FL	98 FL		

T₁₅ = após 15 semanas

T₅₂ = após 52 semanas

R = regular SC = sem compactação

F = fácil FL = flutuação 0 = opaco (melhor)

T = transparente

Tabela XXIII - Parâmetros analíticos (pH, densidade, viscosidade, teor) das suspensões de Estearato de Eritromicina da terceira etapa.

Suspensão	E.H.L.	Sistema tensoativo		pH		Densidade (g/ml)			Viscosidade (cp)			Teor (mg/ml)		
		TIPO	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂	T ₁	T ₁₅	T ₅₂
133	13	"Span" 20- Polisorbato 20	6,70	6,73	6,75	1,187	1,187	1,184	121	123	125	32,75	32,63	32,54
134	14	"Span" 20- Polisorbato 20	6,72	6,74	6,75	1,186	1,185	1,186	124	126	128	32,80	32,73	32,75
135	16,7	-- - Polisorbato 20	6,74	6,77	6,79	1,188	1,188	1,188	119	122	125	32,84	32,75	32,54
136	13	"Span" 40- Polisorbato 40	6,78	6,80	6,82	1,185	1,187	1,187	120	121	124	32,87	32,15	32,48
137	14	"Span" 40- Polisorbato 40	6,80	6,83	6,85	1,187	1,186	1,185	123	125	127	32,70	32,73	32,65
138	15,6	-- - Polisorbato 40	6,77	6,80	6,84	1,189	1,188	1,188	121	124	126	32,89	32,75	32,58
139	13	"Span" 60- Polisorbato 60	6,85	6,87	6,89	1,187	1,185	1,185	121	123	125	33,04	32,97	32,77
140	14	"Span" 60- Polisorbato 60	6,83	6,85	6,87	1,187	1,189	1,188	125	126	129	32,91	32,75	32,73
141	14,9	-- - Polisorbato 60	6,85	6,87	6,89	1,186	1,185	1,187	120	124	127	32,94	32,81	32,70
142	13	"Span" 80- Polisorbato 80	6,83	6,85	6,87	1,189	1,188	1,186	119	122	125	32,79	32,70	32,61
143	14	"Span" 80- Polisorbato 80	6,85	6,87	6,88	1,190	1,189	1,189	122	125	126	32,83	32,69	32,65
144	15	-- - Polisorbato 80	6,84	6,85	6,88	1,187	1,188	1,189	118	122	127	32,85	32,79	32,71
M.S.	-	-- - --	6,90	6,92	6,98	1,245	1,249	1,247	233	237	240	--	--	--

T₁ = após a formulação   T₅₂ = após 52 semanas
T₁₅ = após 15 semanas   M.S. = meio suspensor

Tabela XXIV - Parâmetros analíticos (ressuspensão, aspecto, volume de sedimentação) das suspensões de Estearato de Eritromicina da terceira etapa.

Sistema tensoativo			Ressuspensão				Aspecto				Volume de sedimentação (ml)			
Suspensão	E.H.L.	TIPO	Manual		Mecânico		Sedimento		Sobrenadante					
			T15	T52	T15	T52	T15	T52	T15	T52	T15	T52	T15	T52
133	13	"Span" 20- Polisorbato 20	F	F	62"	72"	FL	FL	TU	TU	90 FL	87 FL		
134	14	"Span" 20- Polisorbato 20	F	F	54"	59"	FL	FL	TU	TU	94 FL	92 FL		
135	16,7	-- - Polisorbato 20	F	F	53"	56"	FL	FL	TU	TU	95 FL	93 FL		
136	13	"Span" 40- Polisorbato 40	F	F	57"	71"	FL	FL	TU	TU	91 FL	87 FL		
137	14	"Span" 40- Polisorbato 40	F	F	55"	57"	FL	FL	TU	TU	93 FL	92 FL		
138	15,6	-- - Polisorbato 40	F	F	52"	54"	FL	FL	TU	TU	95 FL	93 FL		
139	13	"Span" 60- Polisorbato 60	F	F	51"	53"	FL	FL	TU	TU	95 FL	93 FL		
140	14	"Span" 60- Polisorbato 60	F	F	41"	47"	FL	FL	TU	TU	97 FL	95 FL		
141	14,9	-- - Polisorbato 60	F	F	30"	42"	FL	FL	TU	TU	99 FL	97 FL		
142	13	"Span" 80- Polisorbato 80	F	F	50"	61"	FL	FL	TU	TU	92 FL	90 FL		
143	14	"Span" 80- Polisorbato 80	F	F	32"	39"	FL	FL	TU	TU	98 FL	97 FL		
144	15	-- - Polisorbato 80	F	F	31"	38"	FL	FL	TU	TU	98 FL	97 FL		

T15 = após 15 semanas

T52 = após 52 semanas

F = fácil

FL = flutuação

TU = turvo

Para o estudo estatístico das possíveis interações entre os fatores ou variáveis foram utilizadas as médias das respostas, assim como para a construção de gráficos. Para cada variável (em cada etapa), conduziu-se o estudo por meio de análise de variância e só foram considerados significantes os efeitos com níveis descritos menores a 1% (p menor a 0,01).

A análise foi dividida em duas partes:

- Primeira parte: Analisou-se os ensaios que apresentaram equilíbrio em relação aos fatores E.H.L. (níveis primeiro e segundo para as etapas 1 e 3 e os três níveis para a etapa 2) e os sistemas tensoativos 1 a 4;
- Segunda parte (etapas 1 e 3): Analisou-se os ensaios em que os níveis 5 a 8 do fator sistema tensoativo foram confundidos com os quatro últimos níveis do fator E.H.L.. Nesta segunda parte, os quadrados médios entre e dentro das formulações, necessários para realizar os testes de hipóteses, foram obtidos da primeira parte (devido à falta de graus de liberdade).

Para aquelas variáveis respostas que foram medidas em mais do que um tempo, foi utilizado o Modelo de Análise de Variância por Planejamento Estatístico do tipo "Split-Plot" (adequado para medidas repetidas). As variáveis respostas que foram medidas só em uma oportunidade (um momento), foram analisadas por meio dos modelos de Análise de Variância usuais. Nesta situação, encontram-se as variáveis Ressuspensão e Volume de sedimentação (etapas 1 e 2).

Tabela XXV Primeira parte (tensoativos 1, 2, 3 e 4 - todas as etapas):

	Susp	E.H.L	Tens	Susp-E.H.L	Susp-Tens	E.H.L.-Tens	Tempo	Susp-Tempo	E.H.L.-Tempo	Tens-Tempo
Etapas 1, 2 e 3										
pH	x		x		x		x	x(3)		x(2)
Densidade	x			x(2)				x(1)		
Viscosidade	x	x	x(2)			x(1)	x	x(2,3)		
Teor	x			x(2)	x(3)		x			
Etapas 1										
Ressuspensão	x	x	x	x						
Volume sedim.	x	x		x						
Etapas 2										
Ressuspensão	x	x		x						
Volume sedim.	x	x	x	x						
Etapas 3										
Ressuspensão	x	x	x				x			
volume sedim.	x	x	x				x	x		x

( ) Quando um efeito não foi significantes em todas as etapas (1, 2 e 3), especificamos entre parênteses as etapas nas quais esse efeito foi significante.

Susp. = fármaco suspenso

E.H.L. = equilíbrio hidrófilo-lipófilo

Tens. = sistema tensoativo

Susp-E.H.L. = interação fármaco suspenso e equilíbrio hidrófilo-lipófilo

Susp.-Tens. = interação fármaco suspenso e sistema tensoativo

Susp.-Tempo = interação fármaco suspenso e tempo

E.H.L.-Tempo = interação equilíbrio hidrófilo-lipófilo e tempo

Tens.-Tempo = interação sistema tensoativo e tempo

Na primeira parte da análise, os fatores que foram influentes para cada variável estão apresentados na tabela XXV, que foram obtidos das tabelas XXVI a XLIII.

Tabela XXVI - Análise de variância para o pH (Etapa 1) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	3.21133	1476.12	0.0001
E.H.L.	1	0.00045	0.62	0.4503
Tens	3	0.16447	75.60	0.0001
Susp-E.H.L.	3	0.00068	0.31	0.8161
Susp-Tens	9	0.09845	15.08	0.0002
E.H.L.-Tens	3	0.00312	1.43	0.2964
Erro (entre)	9	0.00653		
Tempo	1	0.00660	12.91	0.0058
Susp-Tempo	3	0.00086	1.68	0.2396
E.H.L.-Tempo	1	0.00008	0.15	0.7078
Tens-Tempo	3	0.00105	2.06	0.1753
Erro (tempo)	9	0.00051		

Obs.: as interações triplas com o fator tempo foram desprezadas ao igual que os graus liberdade destas interações.

Efeitos significantes: Suspensão, Tensoativo, interação Suspensão x Tensoativo e Tempo.

Tabela XXVII - Análise de variância para a densidade (Etapa 1) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	0.0005438	36.02	0.0001
E.H.L.	1	0.0000902	5.98	0.0371
Tens	3	0.0000141	0.93	0.4646
Susp-E.H.L.	3	0.0000446	2.96	0.0904
Susp-Tens	9	0.0000210	1.39	0.3156
E.H.L.-Tens	3	0.0000155	1.03	0.4258
Erro (entre)	9	0.0000151		
Tempo	1	0.00000006	0.18	0.6813
Susp-Tempo	3	0.00000377	10.86	0.0024
E.H.L.-Tempo	1	0.00000000	0.00	1.0000
Tens-Tempo	3	0.00000156	4.50	0.0343
Erro (tempo)	9	0.00000035		

Efeitos significantes: Suspensão e Interação Suspensão x Tempo.

Tabela XXVIII - Análise de variância para a Viscosidade (Etapa 1) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	629.266	82.36	0.0001
E.H.L.	1	83.266	10.90	0.0092
Tens	3	44.057	5.77	0.0176
Susp-E.H.L.	3	35.057	4.59	0.0327
Susp-Tens	9	8.182	1.07	0.4602
E.H.L.-Tens	3	64.682	8.47	0.0055
Erro (entre)	9	7.641		
Tempo	1	15.016	12.27	0.0067
Susp-Tempo	3	4.641	3.79	0.0522
E.H.L.-Tempo	1	1.266	1.03	0.3358
Tens-Tempo	3	1.516	1.24	0.3518
Erro (tempo)	9	1.224		

Efeitos significantes: Suspensão, E.H.L., interação E.H.L. x Tensoativo e Tempo.

Tabela XXIX - Análise de variância para o teor (Etapa 1) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	233.8254	4623.85	0.0001
E.H.L.	1	0.0025	0.05	0.8290
Tens	3	0.0793	1.57	0.2640
Susp-E.H.L.	3	0.0191	0.38	0.7714
Susp-Tens	9	0.0906	1.79	0.1992
E.H.L.-Tens	3	0.2070	4.09	0.0434
Erro (entre)	9	0.0506		
Tempo	1	0.0885	14.22	0.0044
Susp-Tempo	3	0.0093	1.49	0.2809
E.H.L.-Tempo	1	0.0016	0.26	0.6243
Tens-Tempo	3	0.0032	0.52	0.6782
Erro (tempo)	9	0.0062		

Efeitos significantes: Suspensão e Tempo.

Tabela XXX - Análise de variância para a Ressuspensão (Etapa 1) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	1536.20	9.86	0.0033
E.H.L.	1	147288.78	945.65	0.0001
Tens	3	1329.11	8.48	0.0055
Susp-E.H.L.	3	1826.95	11.79	0.0018
Susp-Tens	9	239.45	1.54	0.2659
E.H.L.-Tens	3	441.03	2.83	0.0987
Erro	9	155.75		

Efeitos significantes: Suspensão, E.H.L., Tensoativo, interação Suspensão x E.H.L..

Tabela XXXI - Análise de variância para o Volume de sedimentação (Etapa 1) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	238.86	24.08	0.0001
E.H.L.	1	2032.03	204.84	0.0001
Tens	3	68.86	6.94	0.0102
Susp-E.H.L.	3	291.36	29.37	0.0001
Susp-Tens	9	14.20	1.43	0.3009
E.H.L.-Tens	3	2.36	0.24	0.8674
Erro	9	9.92		

Efeitos significantes: Suspensão, E.H.L., interação Suspensão x E.H.L..

Tabela XXXII - Análise de variância para o pH (Etapa 2) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	1.65821	2965.02	0.0001
E.H.L.	2	0.00028	0.50	0.6152
Tens	3	0.07901	141.27	0.0001
Susp-E.H.L.	6	0.00058	1.03	0.4377
Susp-Tens	9	0.01127	20.15	0.0001
E.H.L.-Tens	6	0.00108	1.93	0.1303
Erro (entre)	18	0.00056		
Tempo	1	0.00070	8.79	0.0083
Susp-Tempo	3	0.00014	1.75	0.1925
E.H.L.-Tempo	2	0.00012	1.46	0.2592
Tens-Tempo	3	0.00054	6.71	0.0031
Erro (tempo)	18	0.00008		

Efeitos significantes: Suspensão, Tensoativo, interação Suspensão x Tensoativo, Tempo e Tensoativo x Tempo.

Tabela XXXIII - Análise da variância para a Densidade (Etapa 2) da primeira parte.

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	0.0009095	214.63	0.0001
E.H.L.	2	0.0000031	0.74	0.4911
Tens	3	0.0000044	1.04	0.3968
Susp-E.H.L.	6	0.0000188	4.44	0.0063
Susp-Tens	9	0.0000139	3.28	0.0153
E.H.L.-Tens	6	0.0000036	0.86	0.5434
Erro (entre)	18	0.0000042		
Tempo	1	0.00000001	0.01	0.9439
Susp-Tempo	3	0.00000068	0.33	0.8027
E.H.L.-Tempo	2	0.00000614	3.00	0.0749
Tens-Tempo	3	0.00000070	0.35	0.7931
Erro (tempo)	18	0.00000204		

Efeitos significantes: Suspensão, interação Suspensão x E.H.L..

Tabela XXXIV - Análise de variância para Viscosidade (Etapa 2) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	454.622	80.64	0.0001
E.H.L.	2	43.531	7.72	0.0038
Tens	3	63.122	11.20	0.0002
Susp-E.H.L.	6	15.517	2.75	0.0445
Susp-Tens	9	17.464	3.10	0.0197
E.H.L.-Tens	6	7.226	1.28	0.3144
Erro (entre)	18	5.638		
Tempo	1	178.760	171.42	0.0001
Susp-Tempo	3	6.677	6.40	0.0038
E.H.L.-Tempo	2	0.510	0.49	0.6209
Tens-Tempo	3	3.733	3.58	0.0345
Erro (tempo)	18	1.043		

Efeitos significantes: Suspensão, E.H.L., Tensoativo, Tempo e interação Suspensão x Tempo.

Tabela XXXV - Análise de variância para o Teor (Etapa 2) da primeira parte.

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	318.5940	100502.84	0.0001
E.H.L.	2	0.0005	0.15	0.8582
Tens	3	0.0020	0.62	0.6093
Susp-E.H.L.	6	0.0161	5.08	0.0033
Susp-Tens	9	0.0093	2.95	0.0244
E.H.L.-Tens	6	0.0096	3.03	0.0136
Erro (entre)	18	0.0032		
Tempo	1	0.0364	32.23	0.0001
Susp-Tempo	3	0.0005	0.41	0.7451
E.H.L.-Tempo	2	0.0003	0.28	0.7609
Tens-Tempo	3	0.0006	0.55	0.6537
Erro (tempo)	18	0.0011		

Efeitos significantes: Suspensão, interação Suspensão x E.H.L. e Tempo.

Tabela XXXVI - Análise de variância para Ressuspensão (Etapa 2) da primeira parte.

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	3190.81	6.30	0.0041
E.H.L.	2	78341.52	154.64	0.0001
Tens	3	225.47	0.44	0.7237
Susp-E.H.L.	6	2952.83	5.83	0.0016
Susp-Tens	9	600.71	1.19	0.3606
E.H.L.-Tens	6	261.58	0.52	0.7884
Erro	18	506.62		
Total	47			

Efeitos significantes: Suspensão, E.H.L. e interação Suspensão x E.H.L..

Tabela XXXVII - Análise de variância para o Volume de sedimentação (Etapa 2) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	293.96	44.02	0.0001
E.H.L.	2	1691.52	253.29	0.0001
Tens	3	58.46	8.76	0.0009
Susp-E.H.L.	6	297.55	44.56	0.0001
Susp-Tens	9	18.87	2.83	0.0290
E.H.L.-Tens	6	1.80	0.27	0.9442
Erro	18	6.68		
Total	47			

Efeitos significantes: Suspensão, E.H.L., Tensoativo e interação Suspensão x E.H.L..

Tabela XXXVIII - Análise de variância para pH (Etapa 3) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	1.48269	1412.09	0.0001
E.H.L.	1	0.00282	2.68	0.1359
Tens	3	0.08000	76.20	0.0001
Susp-E.H.L.	3	0.00076	0.72	0.5622
Susp-Tens	9	0.00991	9.44	0.0013
E.H.L.-Tens	3	0.00215	2.05	0.1777
Erro (entre)	9	0.00105		
Tempo	2	0.02963	262.59	0.0001
Susp-Tempo	6	0.00272	24.09	0.0001
E.H.L.-Tempo	2	0.00017	1.50	0.2487
Tens-Tempo	6	0.00022	2.00	0.1194
Erro (tempo)	18	0.00011		

Efeitos significantes: Suspensão, Tensoativo, interação Suspensão x Tensoativo, Tempo e Suspensão x Tempo.

Tabela XXXIX - Análise de variância para a Densidade (Etapa 3) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	0.0006720	155.58	0.0001
E.H.L.	1	0.0000070	1.63	0.2336
Tens	3	0.0000051	1.19	0.3665
Susp-E.H.L.	3	0.0000022	0.52	0.6805
Susp-Tens	9	0.0000156	3.62	0.0346
E.H.L.-Tens	3	0.0000018	0.41	0.7466
Erro (entre)	9	0.0000043		
Tempo	2	0.0000005	0.46	0.6415
Susp-Tempo	6	0.0000014	1.28	0.3131
E.H.L.-Tempo	2	0.0000001	0.12	0.8870
Tens-Tempo	6	0.0000003	0.31	0.9254
Erro (tempo)	18	0.0000011		

Efeitos significantes: Suspensão.

Tabela XL - Análise de variância para a Variável Viscosidade (Etapa 3) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	555.149	112.46	0.0001
E.H.L.	1	157.594	31.93	0.0003
Tens	3	16.899	3.42	0.0660
Susp-E.H.L.	3	2.677	0.54	0.6653
Susp-Tens	9	11.409	2.31	0.1140
E.H.L.-Tens	3	8.260	1.67	0.2413
Erro (entre)	9	4.936		
Tempo	2	300.219	1142.68	0.0001
Susp-Tempo	6	5.358	20.39	0.0001
E.H.L.-Tempo	2	0.656	2.50	0.1103
Tens-Tempo	6	0.149	0.57	0.7502
Erro (tempo)	18	0.263		

Efeitos significantes: Suspensão, E.H.L., Tempo e interação Suspensão x Tempo.

Tabela XLI - Análise de variância para o Teor (Etapa 3) da primeira parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	304.7865	50200.27	0.0001
E.H.L.	1	0.0036	0.60	0.4594
Tens	3	0.0013	0.22	0.8831
Susp-E.H.L.	3	0.0080	1.32	0.3273
Susp-Tens	9	0.0360	5.93	0.0070
E.H.L.-Tens	3	0.0213	3.51	0.0622
Erro (entre)	9	0.0061		
Tempo	2	0.3064	60.29	0.0001
Susp-Tempo	6	0.0131	2.58	0.0558
E.H.L.-Tempo	2	0.0054	107	0.3651
Tens-Tempo	6	0.0028	0.56	0.7554
Erro (tempo)	18	0.0051		

Efeitos significativos: Suspensão, interação Suspensão x Tensoativo e Tempo.

Tabela XLII - Análise de variância para a Ressuspensão (Etapa 3) da primeira parte.

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	1288.932	41.80	0.0001
E.H.L.	1	375.391	12.17	0.0068
Tens	3	348.432	11.30	0.0021
Susp-E.H.L.	3	86.349	2.80	0.1009
Susp-Tens	9	94.446	3.06	0.0554
E.H.L.-Tens	3	11.432	0.47	0.7118
Erro (entre)	9	30.835		
Tempo	1	415.141	34.91	0.0002
Susp-Tempo	3	24.932	2.10	0.1709
E.H.L.-Tempo	1	28.891	2.43	0.1535
Tens-Tempo	3	5.266	0.44	0.7281
Erro (tempo)	9	11.891		

Efeitos significantes: Suspensão, E.H.L., Tensoativo e Tempo.

Tabela XLIII - Análise de variância para o Volume sedimentação (Etapa 3) da primeira parte.

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	82.917	28.84	0.0001
E.H.L.	1	49.000	17.04	0.0026
Tens	3	68.542	23.84	0.0001
Susp-E.H.L.	3	12.083	4.20	0.0407
Susp-Tens	9	12.458	4.33	0.0199
E.H.L.-Tens	3	1.458	0.51	0.6870
Erro (entre)	9	2.875		
Tempo	1	68.062	363.00	0.0001
Susp-Tempo	3	1.562	8.33	0.0058
E.H.L.-Tempo	1	0.562	3.00	0.1173
Tens-Tempo	3	2.771	14.78	0.0008
Erro (tempo)	9	0.188		

Efeitos significativos: Suspensão, E.H.L., Tensoativo, Tempo, interação Suspensão x Tempo e Tensoativo x Tempo.

Analisando a tabela XXV (página 51), quando se trabalhou com os tensoativos nos níveis 1 a 4, os dados obtidos sugerem:

- O pH sofreu influências do fator fármaco suspenso, do tipo de tensoativo e pelo tempo. O pH de formulações farmacêuticas tem que ser ajustado

de acordo com a via de administração a ser utilizada e com a estabilidade físico-química da preparação. No estudo das formulações, não foi ajustado a um determinado pH, pois, já se esperava que os valores estariam dentro de um intervalo adequado, segundo um estudo prévio. A influência das variáveis fármaco suspenso e o tensoativo no pH foi confirmada, já que se utilizaram diferentes ésteres e tensoativos, mas dentro dos limites estabelecidos. Ocorreram alterações no valor do pH durante o tempo de observação, foi significativo o efeito fármaco suspenso-tensoativo e, principalmente, para o efeito suspensão-tempo quando se considerou o período de 52 semanas, confirmando mais uma vez a necessidade do estudo da estabilidade das formulações farmacêuticas.

- A densidade foi afetada principalmente pelo fármaco suspenso, pois utilizaram-se diferentes ésteres cada qual com determinado diâmetro (tabela LVII, página 62), portanto com volume e densidade distintos (tabela LVIII, página 62). Houve, apenas influências significativas das interações fármaco suspenso-E.H.L. e fármaco suspenso-tempo, respectivamente nas etapas 2 e 1.

- A viscosidade foi influenciada pelo fármaco disperso, pelo diferentes valores de E.H.L. e pelo tempo. Na etapa 1 ocorreu nítida influência do efeito da interação E.H.L.-tensoativo e do tipo de tensoativo, já que se trabalhou com maior número de valores de E.H.L. A associação de tensoativos (etapa 2) sugeriu maior influência na viscosidade. Com maior tempo de observação (etapa 3) e com uso de associações de tensoativos (etapa 2) a influência da interação fármaco suspenso- tempo foi acentuada.

- O teor foi afetado principalmente pelo tempo e pelo fármaco suspenso , o que era esperado, em virtude da estabilidade da formulação ser dependente do primeiro fator e ser utilizado no cálculo, a forma básica de cada fármaco. Verificou-se que na etapa 2 foi significativa a influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e na etapa 3 fármaco suspenso-tensoativo. A análise estatística realizada com os valores médios indica a necessidade de pesquisa de metodologia adequada para extração do fármaco, embora os teores encontrados estivessem dentro dos limites de 90 a 110% (p/v) da forma básica para cada fármaco.

- O tempo necessário para a ressuspensão sofre influência do fármaco suspenso, do nível do E.H.L. e do tipo de tensoativo. Na preparação de

suspensões preocupa-se em obter um menor tempo de ressuspensão do fármaco alterando-se os componentes da formulação como o(s) tensoativo(s), os quais dão diferentes valores de E.H.L. Na análise estatística verificou-se que interação fármaco suspenso-E.H.L. foi também significativa. Essa resposta foi nitidamente influenciada pelo avanço do tempo como se observada na etapa 3.

- O efeito do fármaco suspenso, do nível do E.H.L. e do tipo de tensoativo influem no volume de sedimentação nas etapas 2 e 3. Estranhamente para etapa 1, o efeito tipo de tensoativo é substituído pelo efeito interação fármaco suspenso-E.H.L. Na etapa 3 verificou-se uma diminuição significativa do volume de sedimento com o tempo (52 semanas), o que era esperado pois a força de gravidade influe na sedimentação das partículas suspensas segundo a lei de Stokes.

A segunda da parte da análise estatística onde estudamos as etapas 1 e 3, os fatores influentes para cada variável estão resumidos na tabela XLIV, obtidas das tabela XLV a LVI.

Tabela XLIV - Segunda parte (tensoativos 5, 6, 7 e 8 - etapas 1 e 3)

Variável	Etapa	Susp	Tens	Susp - Tens.	Tempo	Susp - Tempo	Tens-Tempo
pH	1	x	x	x			
	3	x	x	x	x	x	
Densidade	1	x			x		
	3	x			x	x	
Viscosidade	1	x					
	3	x			x		
Ressuspensão	1	x					
	3	x	x	x	x	x	x
Volume sedimentação.	1	x					
	3	x	x	x	x	x	

Super. = fármaco suspenso

Tens. = sistema tensoativo

Susp.-Tens = interação fármaco suspenso e sistema tensoativo

Susp.-Tempo = interação fármaco suspenso e tempo

Tens.-Tempo = interação sistema tensoativo e tempo

Tabela XLV - Análise de variância para o pH (Etapa 1) da segunda parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	0.47241	651.60	0.0001
Tens	3	0.04402	60.72	0.0001
Susp-Tens	9	0.01014	13.99	0.0003
Erro (entre)	9	0.00072		
Tempo	1	0.00080	1.56	NS
Susp-Tempo	3	0.00106	2.07	NS
Tens-Tempo	3	0.00061	1.19	NS
Erro (tempo)	9	0.00051		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão, Tensoativo e interação Suspensão x Tensoativo.

Tabela XLVI - Análise de variância para a densidade (Etapa 1) da segunda parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	0.0002062	13.64	0.0011
Tens	3	0.0000104	0.69	NS
Susp-Tens	9	0.0000248	1.64	NS
Erro (entre)	9	0.0000151		
Tempo	1	0.00000013	0.37	NS
Susp-Tempo	3	0.00000312	8.91	0.0047
Tens-Tempo	3	0.00000637	18.20	0.0004
Erro (tempo)	9	0.00000035		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão, interação Suspensão x Tempo e Tensoativo x Tempo.

Tabela XLVII - Análise de variância para a (Etapa 1) da segunda parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	270.115	35.35	0.0001
Tens	3	10.115	1.32	NS
Susp*Tens	9	6.420	0.84	NS
Erro (entre)	9	7.641		
Tempo	1	26.281	21.47	0.0001
Susp*Tempo	3	1.365	1.11	NS
Tens*Tempo	3	6.365	5.20	NS
Erro (tempo)	9	1.224		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão e Tempo.

Tabela XLVIII - Análise da variância para o Teor (Etapa 1) da segunda parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	119.4494	2362.05	0.0001
Tens	3	0.0358	0.71	NS
Susp*Tens	9	0.0690	1.36	NS
Erro (entre)	9	0.0506		
Tempo	1	0.2205	3.54	NS
Susp*Tempo	3	0.0023	0.37	NS
Tens*Tempo	3	0.0033	0.52	NS
Erro (tempo)	9	0.0062		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão.

Tabela XLIX - Análise de variância para a Ressuspensão (Etapa 1) da segunda parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	331303.90	2127.10	0.0001
Tens	3	267.73	1.72	NS
Susp*Tens	9	183.17	1.18	NS
Erro	9	155.75		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão.

L - Análise de variância para o Volume de sedimentação (Etapa 1) da segunda parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	1228.90	123.88	0.0001
Tens	3	15.73	1.58	NS
Susp*Tens	9	14.67	1.48	NS
Erro	9	9.92		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão.

Tabela LI - Análise de variância para o pH (Etapa 3) da segunda parte.

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	0.71157	677.68	0.0001
Tens	3	0.03675	35.00	0.0001
Susp*Tens	9	0.00965	9.19	0.0014
Erro (entre)	9	0.00105		
Tempo	2	0.01858	164.42	0.0001
Susp*Tempo	6	0.00162	14.34	0.0001
Tens*Tempo	6	0.00028	2.48	NS
Erro (tempo)	18	0.00011		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão, Tensoativo, interação Suspensão x Tensoativo, Tempo e Suspensão x Tempo.

Tabela LII - Análise de variância para a Densidade (Etapa 3) da segunda parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	0.0003434	79.86	0.0001
Tens	3	0.0000004	0.08	NS
Susp*Tens	9	0.0000099	2.30	NS
Erro (entre)	9	0.0000043		
Tempo	2	0.0000020	1.80	NS
Susp*Tempo	6	0.0000014	1.28	NS
Tens*Tempo	6	0.0000005	0.42	NS
Erro (tempo)	18	0.0000011		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão.

Tabela LIII - Análise de variância para a Viscosidade (Etapa 3) da segunda parte.

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	356.694	72.26	0.0001
Tens	3	10.361	2.10	NS
Susp*Tens	9	9.491	1.92	NS
Erro (entre)	9	4.936		
Tempo	2	218.583	832.05	0.0001
Susp*Tempo	6	2.444	9.30	0.0001
Tens*Tempo	6	1.028	3.91	NS
Erro (tempo)	18	0.263		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão, Tempo e interação Suspensão x Tempo.

Tabela LIV - Análise de variância para o Teor do fármaco (Etapa 3) da segunda parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	154.3407	25426.69	0.0001
Tens	3	0.0058	0.95	NS
Susp*Tens	9	0.0110	1.81	NS
Erro (entre)	9	0.0061		
Tempo	2	0.1219	24.00	0.0001
Susp*Tempo	6	0.0055	1.08	NS
Tens*Tempo	6	0.0021	0.42	NS
Erro (tempo)	18	0.0051		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão e Tempo.

Tabela LV - Análise de variância para a Ressuspensão (Etapa 3) da segunda parte

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	584208.365	18946.21	0.0001
Tens	3	1514.448	49.11	0.0001
Susp*Tens	9	1195.865	38.78	0.0001
Erro (entre)	9	30.835		
Tempo	1	1755.281	147.62	0.0001
Susp*Tempo	3	441.031	37.09	0.0001
Tens*Tempo	3	99.948	8.40	0.0056
Erro (tempo)	9	11.891		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão, Tensoativo, interação Suspensão x Tensoativo, Tempo, interação Suspensão x Tempo e Tensoativo x Tempo.

Tabela LVI - Análise de variância para o volume sedimentação (Etapa 3) da segunda parte.

Fonte de Variação	GL	Quadrado Médio	F	Nível descritivo (p-value)
Susp	3	2098.448	729.90	0.0001
Tens	3	29.615	10.30	0.0029
Susp*Tens	9	25.559	8.89	0.0016
Erro (entre)	9	2.875		
Tempo	1	87.781	468.16	0.0001
Susp*Tempo	3	2.948	15.72	0.0006
Tens*Tempo	3	0.614	3.28	NS +
Erro (tempo)	9	0.188		

Obs.: os graus de liberdade e os Quadrados Médios do Erro (entre) e do Erro (dentro) foram obtidos a partir das análises da primeira parte.

Efeitos significantes: Suspensão, Tensoativo, interação Suspensão x Tensoativo, Tempo e interação Suspensão x Tempo.

Tabela LVII - Valores dos diâmetros estatísticos das partículas

Diâmetro	Cloranfenicol estearato	Cloranfenicol palmitato	Eritromicina estolato	Eritromicina estearato
diâmetro aritmético (d_a)	3,816	5,950	6,132	9,242
diâmetro médio de superfície (d_s)	4,209	6,372	6,567	9,550
diâmetro médio de volume (d_v)	4,615	6,859	7,049	9,829
diâmetro médio de volume - superfície (d_{vs})	5,546	7,947	8,122	10,410
diâmetro médio de peso (d_w)	6,420	9,312	9,322	10,935

Tabela LVIII - Valores do volume e densidade aparente das substâncias dispersas.

	Cloranfenicol estearato	Cloranfenicol palmitato	Eritromicina estolato	Eritromicina estearato
massa (g)	15	15	15	15
volume aparente (ml)	39,25	29,50	29,25	26,50
densidade aparente = m/v (g/ml)	0,383	0,510	0,513	0,567

Com a finalidade de avaliarmos a influência de cada tensoativo nas diferentes suspensões, estudamos os tensoativos 5, 6, 7 e 8 (não associados) que foram confundidos com os quatro níveis máximos de E.H.L. .

Analisando a tabela XLIV (página 58) que apresentam os fatores que foram significativos para cada resposta observamos:

- O pH foi também influenciado pelo fármaco suspenso, tipo de tensoativo e da interação fármaco suspenso - tensoativo. O fator tempo e a interação tempo-fármaco suspenso foram significativos.
- A resposta densidade foi afetado basicamente pelo tipo de fármaco suspenso.
- O fármaco suspenso e o tempo influem significativamente na resposta viscosidade como já verificado na primeira parte da análise estatística.
- O teor foi influenciado de forma significativa pelo fármaco suspenso, como também, verificou-se efeito significativo do fator tempo na etapa 3.
- Tanto o tempo necessário para a ressuspensão como o volume de sedimentação foram influenciados de forma significativa pelo fármaco suspenso na etapa 1 e pela interação fármaco suspenso-tensoativo e tempo na etapa 3.

A análise dos tensoativos não associados, nas suspensões em estudo, confirma o comportamento semelhante aos tensoativos estudados de forma associada e não associada (parte 1).

Com as respostas em relação a ressuspensão manual, aspecto do sedimento e do sobrenadante só foi realizada uma análise gráfica, como discutidas a seguir.

As respostas que apresentaram efeitos significativos foram interpretados pela análise de variância por meio de gráficos (figuras 1 a 34 apresentadas no final deste capítulo).

As técnicas de análise gráfica de variância são utilizadas para testar hipóteses do tipo:

- H_{01} : Não há interações entre os fatores A e B (os perfis médios de respostas são paralelos);
- H_{02} : As médias (populacionais) para todos os níveis do fator A são iguais.

Graficamente:

A hipótese H_{02} , permite testar se a resposta média no nível a_1 (para os dois níveis de B) é igual a resposta média no nível a_2 (para os dois níveis de B), enquanto que a hipótese H_{01} permite testar se os espaçamentos indicados com as setas podem ser considerados iguais ou não. Quando há interação entre dois fatores, devemos estudar as respostas médias de, por exemplo, o fator A, dentro de cada nível do fator B.

Para a resposta valores de pH (figuras 1 a 5) os fármaco suspensos 1 a 4 produziram diferenças nos níveis médios do pH, uma vez que se utilizaram ésteres diferentes. Porém, estas diferenças não foram constantes para os todos os tensoativos (presença de interação entre os fatores fármacos suspenso e tensoativo). Para o tensoativo 4, o fármaco palmitato de cloranfenicol produziu um efeito sinérgico, aumentando o valor do pH. Os fármacos suspensos 2 e 4 foram os que

apresentaram maiores valores de pH, seguido do fármaco suspenso 1 e finalmente o fármaco estolato de eritromicina com o menor pH.

Os tensoativos também influenciaram no nível médio de pH, pois foram utilizados espécies químicas diferentes. Houve uma diminuição gradual do pH a medida que se passou do nível 4 para o 1. Nas etapas 1 e 2, embora existisse o efeito do tempo assim como das interações fármaco suspenso-tempo e tensoativo-tempo, as diferenças no valor do pH foram muito pequenas. O efeito do tempo ficou evidenciado na etapa 3 na qual se visualizou um aumento do pH em relação ao tempo. O comportamento do tensoativos 5 a 6 foi semelhante aos do tensoativos 1 a 4, respectivamente na etapa 1 e etapa 3.

Na resposta densidade (figuras 6 a 8), verificou-se influência dos fatores tensoativo e pela interação entre o tensoativo e fármaco suspenso, embora não exista um padrão muito claro para se explicar este último efeito nas três etapas, pois os valores encontravam-se dispersos. Em relação ao efeito médio, os fármacos suspensos 1 e 3 foram os que produziram o maior aumento na densidade, enquanto que os fármacos suspensos 2 e 4 diminuíam. O efeito do tempo foi pequeno e somente observado por meio das interações fármaco suspenso-tempo ou tensoativo-tempo, na etapa 1.

Analisando as figuras 9 a 13, para a resposta viscosidade ocorreu interação entre os fatores fármaco suspenso e E.H.L. na etapa 2. Os fármacos suspensos 1 e 2 apresentaram comportamento semelhante nessa resposta. O fármaco suspenso 3 produziu a maior viscosidade e o produto com o fármaco suspenso 4 apresentou a menor viscosidade. Ao se alterar o nível de E.H.L. nas etapas 1 e 2, os fármacos suspensos 1 a 3 apresentaram diferenças constantes de viscosidade, enquanto que a suspensão com estearato de eritromicina (fármaco suspenso 4) apresentou maior diferença de viscosidade quando o E.H.L. estava em níveis baixos. O efeito do tipo de tensoativo foi pequeno em relação a esta resposta como discutido na análise anterior. Observa-se por meio dos gráficos que a viscosidade aumentou no decorrer do tempo, porém em relação ao fármaco suspenso 1, este apresentou um comportamento diferente dos demais, em virtude da interação fármaco suspenso e tempo.

Por meio das figuras 14 a 16 verificou-se que a resposta teor foi muito pouco influenciada pelo tempo (diminuição do teor com o avanço do tempo

figura 16), mas muito influenciada pelo fármaco suspenso. Nas três etapas, os fármacos suspensos 1 e 2 apresentaram valores baixos de teor, enquanto que o fármaco suspenso 3 valor médio e o fármaco suspenso 4 o maior valor. Este comportamento foi justificado anteriormente. Verificou-se a baixa ocorrência de interação fármaco suspenso e tensoativo pois as curvas apresentam-se quase paralelas.

A resposta tempo ressuspensão (figuras 17 a 20) quase não foi afetada pelo tensoativo, os efeitos significativos só foram manifestados na etapa 1 e 3. Esta resposta foi influenciada principalmente pelo nível de E.H.L. Verificou-se que o tempo de ressuspensão diminuiu quando se utilizaram, de forma gradativa, níveis baixos de E.H.L. para médios, até E.H.L. 13. A partir deste valor a ressuspensão manteve-se quase constante. Ocorreu forte interação entre o fármaco suspenso 1 e os tensoativos 5 a 8, quando na formulação estes componentes encontravam-se juntos, pois o tempo de ressuspensão teve o seu valor aumentado. Lembrando que, quando usamos os tensoativos 5 a 8 o efeito tensoativo foi confundido com o do fator E.H.L.. Isto é, não foi possível conhecer "estatisticamente" se a interação importante foi fármaco suspenso-tensoativo ou fármaco suspenso-E.H.L. Com relação ao tempo observou-se um pequeno aumento desta resposta no período de uma semana.

Nas figuras 21 a 25 a resposta volume de sedimento foi afetado por todos os fatores e por suas interações. A interação mais forte foi devida aos fatores fármaco suspenso e E.H.L.. Os fármacos suspensos 2 e 4 apresentaram-se estáveis e os fármacos suspensos 1 e 3 foram os que mais interagiram. Quando o nível de E.H.L. era baixo (etapas 1 e 3) apenas o fármaco suspenso 3 produziu uma suspensão com baixo volume de sedimento. Em nível de E.H.L. elevado ocorreu diminuição somente para o fármaco suspenso 1. Os vários tensoativos não produziram grandes diferenças no volume de sedimento, sendo possível esta observação somente graficamente, embora fossem significativas suas influências. A suspensão com o tensoativo 4 foi que apresentou os maiores valores de volume de sedimento. Foi possível detectar o efeito do fator tempo somente na etapa 3, pois o volume de sedimento diminuiu aproximadamente em 3 unidades entre a 15ª e 52ª semanas.

As respostas ressuspensão manual, tipos de sedimento e sobrenadante foram determinadas em uma escala nominal (medidas qualitativas). Estas foram transformadas em escalas ordinais o que permitiu uma análise mais criteriosa e de forma exploratória, isto é, graficamente. Em nova escala os valores mais baixos indicaram suspensões inadequadas, com ressuspensão difícil, sedimento compactado e sobrenadante transparente; enquanto que valores altos representam suspensões de melhor qualidade, de ressuspensão fácil, sedimento sem compactação e sobrenadante turvo. Para as três respostas os valores mínimos e máximos foram 0 e 2, respectivamente.

Foi possível observar para ressuspensão manual (figuras 26 a 28) a interação entre os fatores fármaco suspenso e E.H.L.. Os valores máximos para estas variáveis foram observadas quando o nível de E.H.L. era superior a 12; porém quando este era próximo a 15 (ou quando se trabalhou com os tensoativos 5 a 8) os fármacos suspensos 1 e 3 apresentaram valores baixos. O fator tipo de tensoativo não influenciou na ressuspensão manual pois não ocorreu variação no perfil da curva. Os melhores valores obtidos foram apresentados pelos fármaco suspensos 2 e 4 (para qualquer valor de E.H.L.) e também pelos fármacos suspensos 1 e 3 entre os E.H.L. 12 e 14.

Para o tipo de sedimento (figuras 29 a 31) o valor mais alto foi obtido para o fármaco suspenso 2 e o menor para o fármaco suspenso 4. O fármaco suspenso 1 também apresentou valor alto, porém para níveis de E.H.L. entre 10 e 14. Assim como, para o tempo de ressuspensão o fator tipo de tensoativo não influenciou nesta resposta. Por meio dos gráficos observou-se interação entre o fármaco suspenso e E.H.L..

Nas figuras 32 a 34 a resposta tipo de sobrenadante foi muito pouco afetada pelo tipo de tensoativo. Os maiores valores deste parâmetro foram observados quando trabalhou-se com níveis de E.H.L. entre 12 e 14. Neste intervalo os melhores valores foram obtidos para os fármacos suspensos 2 e 3. Os níveis baixos de E.H.L. influenciaram negativamente no fármaco suspenso 4 e níveis altos no fármaco suspenso 1.

FIGURAS (1 a 34)

Para a interpretação das figuras:

onde se lê

SUSPENSÃO

TENSOATIVO

TEMPO

DENSIDADE

VISCOSIDADE

E.H.L.

RESSUSPENSÃO

VOLUME DE SEDIMENTAÇÃO

MANUAL

leia-se

FÁRMACO SUSPENSO

TIPO DE TENSOATIVO

TEMPO (semana)

DENSIDADE (g/mL)

VISCOSIDADE (cps)

VALOR DE E.H.L.

TEMPO DE RESSUSPENSÃO (s)

VOLUME DE SEDIMENTO(mL)

RESSUSPENSÃO MANUAL

Figura 1- A influência da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo (1 a 4) (a); da interação fármaco suspenso-tempo (b) e o tensoativo(1 a 4); da interação tensoativo-tempo com os tensoativos (1 a 4) e o tempo de 1 e 15 semanas (c) no valor do pH.

Figura 2- A influência da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensoativo (5 a 8) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo (5 a 8) e o tempo de 1 a 15 semanas (b); da interação tensoativo(5 a 8)-tempo e o tempo de 1 e 15 semanas (c) no valor do pH.

SUSPENSAO x TENSOATIVO

SUSPENSAO x TEMPO

TENSIVOATIVO x TEMPO

Figura 3- A influência da interação fármaco suspenso- tensoativo e o tensoativo (1 a 4) (a); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1 e 15 semanas (b); tensoativo(1 a 4) e o tempo de 1 e 15 semanas (c) no valor do pH.

SUSPENSÃO x TENSOATIVO

SUSPENSÃO x TEMPO

TENSOATIVO x TEMPO

Figura 4- A influência das interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo (1 a 4) (a); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (b); tensoativo(1 a 4)-tempo e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (c) no valor da densidade.

SUSPENSÃO x TENSOATIVO

SUSPENSÃO x TEMPO
(TENSOATIVOS 5 a 8)

TENSOATIVO x TEMPO

Figura 5- A influência da interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo (5 a 8) (a); da interação fármaco suspenso-tempo com tensioativos 5 a 8 e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (b); da interação tensioativo-tempo com os tensioativos 5 a 8 e o tempo de 1, 15 e 52 semanas.

Figura 6- A influência da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensioativo (1 a 4) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tempo de 1 a 15 semanas (b); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensioativo(5 a 8)(c); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1 e 15 semanas (c) no valor da densidade.

Figura 7- A influência da interação fármaco suspenso- tensoativo e o tensoativo (1 a 4) (a); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1 e 15 semanas (b) no valor da densidade.

Figura 8- A influência das interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo (1 a 4) (a); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (b); da interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo(5 a 8) (c); da interação fármaco suspenso-tempo com os tensioativos 5 a 8 e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (d) no valor da densidade

Figura 9- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e E.H.L. (11 a 13) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensoativo(1 a 4)(b); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1 e 15 semanas (c) no valor da viscosidade.

Figura 10- A influência da interação fármaco suspenso- tensoativo e o tensoativo (5 a 8) (a); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1 e 15 semanas (b) no valor da viscosidade.

Figura 11- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e o E.H.L. (10 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo(1 a 4) (b); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1 e 52 semanas (c) no valor da viscosidade.

Figura 12- A influência da interação fármaco suspenso-tensoativo e E.H.L. (13 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensoativo (1 a 4)(b); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (c) no valor da viscosidade.

Figura 13- A influência da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo (5 a 8) (a); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (b) no valor da viscosidade.

Figura 14- A influência da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensioativo (1 a 4) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tempo de 1 a 15 semanas (b); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensioativo(5 a 8)(c); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1 e 15 semanas (c) no valor do teor.

Figura 15- A influência da interação fármaco suspenso- tensoativo e o tensoativo (1 a 4) (a); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1 e 15 semanas (b) no valor do teor.

Figura 16- A influência das interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo (1 a 4) (a); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (b); da interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo(5 a 8) (c); da interação fármaco suspenso-tempo com os tensioativos 5 a 8 e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (d) no valor do teor.

Figura 17- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e E.H.L. (11 a 13) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensoativo(1 a 4)(b); da interação E.H.L.-tensoativo e tensoativo (1 a 4) (c); fármaco suspenso-tensoativo e tensoativo (5 a 8) (c) no valor do tempo de ressuspensão em segundos.

Figura 18- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e o E.H.L. (10 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensioativo (1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensoativo e tensioativo (1 a 4) no valor do tempo de ressuspensão em segundos.

Figura 19- A influência das interação fármaco suspenso-E.H.L. e o E.H.L. (13 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo(1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensioativo e tensioativo (1 a 4) (c); da interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo (5 a 8)(d) no valor do tempo de ressuspensão em segundos.

Figura 20- A influência da interação fármaco suspenso-tempo com os tensoativos 1 a 4 e o tempo de 15 a 52 semanas (a); da interação fármaco suspenso-tempo o tempo de 15 a 52 semanas (a) no valor do tempo de ressuspensão em segundos.

Figura 21- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e E.H.L. (11 a 13) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensioativo(1 a 4)(b); da interação fármaco suspenso-tempo com os tensioativos de 1 a 4 e o tempo de 1 e 15 semanas (c) no valor do volume de sedimentação.

Figura 22- A influência da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo (5 a 8) (a); do volume de sedimentação com os tensoativos de 5 a 8 e o tempo de 1 e 15 semanas (b) no volume de sedimento.

Figura 23- A influência das interação fármaco suspenso-E.H.L. e o E.H.L. (10 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo (1 a 4) (b); da interação fármaco suspenso-tempo e o tempo de 1 e 15 semanas (c) no valor de volume de sedimento

Figura 24- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e E.H.L. (13 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensoativo(1 a 4) (b); da interação fármaco suspenso-tempo com os tensoativos de 1 a 4 e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (c) no valor de volume de sedimento.

Figura 25- A influência da interação fármaco suspenso- tensoativo e o tensoativo (5 a 8) (a); da interação fármaco suspenso-tempo com os tensoativos de 5 a 8 e o tempo de 1, 15 e 52 semanas (b) no valor de volume de sedimento.

Figura 26- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e E.H.L. (11 a 13) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensioativo (1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensioativo e tensioativo (1 a 4) (c); fármaco suspenso-tensioativo e tensioativo (5 a 8) (c) na ressuspensão manual.

Figura 27- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e o E.H.L. (10 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensoativo (1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensoativo e tensoativo (1 a 4) na ressuspensão manual.

Figura 28- A influência das interações fármaco suspenso-E.H.L. com os tensoativos 1 a 4 e o E.H.L. (13 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo (1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensoativo e tensoativo (1 a 4) (c); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo (5 a 8) (d) na ressuspensão manual.F

Figura 29- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e E.H.L. (11 a 13) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensoativo(1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensoativo e tensoativo (1 a 4) (c); fármaco suspenso-tensoativo e tensoativo (5 a 8) (c) no sedimento.

Figura 30- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e o E.H.L. (10 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo (1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensioativo e tensioativo (1 a 4) no sedimento

Figura 31- A influência das interação fármaco suspenso-E.H.L. e o E.H.L. (13 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo (1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensoativo e tensoativo (1 a 4) (c); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensoativo (5 a 8) (d) no sedimento.

Figura 32- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e E.H.L. (11 a 13) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e tensioativo (1 a 4)(b); da interação E.H.L.-tensioativo e tensioativo (1 a 4) (c); fármaco suspenso-tensoativo e tensioativo (5 a 8) (c) no sobrenadante.

Figura 33- A influência da interação fármaco suspenso-E.H.L. e o E.H.L. (10 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensoativo e o tensioativo (1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensoativo e tensioativo (1 a 4) no sobrenadante.

Figura 34- A influência das interação fármaco suspenso-E.H.L. e o E.H.L. (13 a 14) (a); da interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo (1 a 4) (b); da interação E.H.L.-tensioativo e tensioativo (1 a 4) (c); da interação fármaco suspenso-tensioativo e o tensioativo (5 a 8) (d) no sobrenadante.

CAPÍTULO VI

CAPÍTULO VI - CONCLUSÕES

1- O fator fármaco suspenso (estearato e palmitato de cloranfenicol e estearato e estolato de eritromicina) nas suspensões estudadas influi no valor de pH, densidade, viscosidade, teor do fármaco, ressuspensão e volume de sedimento no período de observação de 52 semanas.

2- O fator tipo de tensoativo associado ("span"/polisorbato 20, "span"/polisorbato 40, "span"/polisorbato 60, "span"/polisorbato 80) e não associados (polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80) influem na resposta do valor de pH.

3- Os tensoativos associados influem na viscosidade, ressuspensão, volume de sedimento e aspecto do sobrenadante.

4- Na comparação de tensoativos a influência dos não associados em relação a ressuspensão e volume de sedimento só é observada após 52 semanas.

5- A interação fármaco suspenso e tensoativo influe no valor de pH.

6- O fator equilíbrio hidrófilo-lipófilo (E.H.L.) influi no tempo de ressuspensão para os valores de 10 a 13.

7- A interação fármaco suspenso e E.H.L. influi no volume de sedimentação.

8- A influência da interação fármaco suspenso e tempo em relação a ressuspensão e ao volume de sedimento só é observada após 52 semanas.

9- A interação tensoativo e tempo influe no volume de sedimento quando se utiliza os tensoativos associados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G. *Pharmaceuticeutical dosage forma and drug delivery systems*. 5.ed., Philapelphia, Lea & Febiger, 1990 p.225-254.
- 2- ARANCIBIA, A. Consideraciones sobre la formulación de suspensiones farmacéuticas. *Farmaco, Ed.Prat.*, Pavia, v.26, p.721-752, 1971.
- 3- ASSMUSS, U. Al-Mg-hydroxystarate. A new rheological additive and stabilizer. *Cosmet. Toiletries*, Oak Park, v.106, n.8, p.53-54, 56, 58-59, 1991.
- 4- BAYANOVA, V., PAPAHOV, S.I., DONCHEVA, I. Stabilization of pharmaceutical suspensions. I - Application of methods of optimum planning of a n experiment and a multifactor regressive analysis for determination of some extreme correlations among the parameters of suspension of triacetyloleandomycin. *Farmatsiya*, Safia, 20(2):35-41, 1970. Apud: *Chem.Abstr.*, Columbus, 73:102021g, 1970.
- 5- BERTUZZI, H.J. *Tensoativo não iônico na estabilização de suspensões*. São Paulo, 1980, 123p. (Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo)
- 6- BISTRAT, M., NYSTRÖM, C. Physicochemical aspects of drug release VIII. The relation between particla size and surface specific dissolution rate in agitated suspensions. *Int.J.Pharm.*, Amsterdam, v.47, n.1-3, p.223-231, 1988.
- 7- BLOCH, D.W., SPEISER, P.P. Solid dispersions-fundamentals and examples. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v.62, n.1, p.23-27, 1987.
- 8- BONDI, J.V., SCHNAARE, R.L., NIEBERGALL, P.J., SUGITA, E.T. Effect of adsorbed surfactant on particle-particle interactions on hydrophobic suspension. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.62, p.11731-1733, 1973.
- 9- BOX, G.E.P., HUNTER, W.G., HUNTER, J.S. *Statistics for experimenters*: New York, John Wiley. 1978, p.653.
- 10- BRAIDOTTI, L. BULGARELLI, D. *Técnica farmacêutica*, Milano: Guadagni, 1974, p.134-149.
- 11- BREGNI, C., IRIBARREN, N., GARCIA, R.R. Reologia de suspensiones acuosas de compuestos magnerianos. *Boll.Chim.FArm.*, Milano, v.124, n.2, p.75-85, 1985.
- 12- BRITISH pharmacopeia. London Her Majesty's Stationery Office, 1988, p.118-9. 725-6.
- 13- CALCINARI, R. Il potenziale zeta e la sua importanza nella tecnologia farmaceutica. *Farmaco Ed. Prat.*, Pavia, v.25, p.24-38, 1970.
- 14- CAMELLA, C., COCCHI, G.A., CASTELLANI, P., CONTE, U., COLOMBO, P., LA MANNA, A. The effect of some wetting agents on the characteristics of suspensions of sulfamethoxypyridazine and its N'acetyl derivative. *Boll.Chim.Farm.*, Milan, v. 155, p.658-666, 1976.

- 15- CARAMELLA, C., CONTE, U., COLOMBO, P., LA MANNA, A. A study on the electrokinetic properties of some chemotheapeutic drug suspensions. *Farmaco Ed.Prat.*, Pavia, v.34, p.295-305, 1979.
- 16- CARSTENSEN, J.T., SU, K.S.E. Sedimentation kinetics of flocculated suspensions I: Initial sedimentation region. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v. 59, p.666-670, 1970.
- 17- CARSTEN, J.T., SU, K.S.E Sedimentation kinetics of flocculated suspensions II. Sedimentation below the critical height. *J.Pharm.Sci.* Washington, v.59, n.5, p.671-676, 1970.
- 18- CASADIO, S., PEREGO, R., SLAVI, E., TREU, I. *Tecnologia farmaceutica*. 2.ed., Milan: Cisalpino-Coliardia, 1972, v.1, p.367-404.
- 19- CHEMTOB, C., CHAUMEILL, J.C. BRADLEY, F. MALLY, F. Dispersions solides: rôle du protocole de fabrication sur leurs caractéristiques physico-chimiques et étude du vieillissement. *Pharm.Acta Helv.*, Zurich, v.62, n.4, p.121-128, 1987.
- 20- CID, E., GAI, M.N., ZURICH, T. Evaluación del avicel RC-591 y del veegum regular como agentes de suspensión en formulaciones. *SAFYBI*. Buenos Aires, v.28, n.77, p.2654-2658, 1988.
- 21- COLLET D. M., AULTON, M.E. *Pharmaceutical Practice*. London: Longman Singapore, 1990, p.99-104.
- 22- COLOMBO, B.M. *Officina di farmacia*. Milano: DEMP, 1990. p.52-53.
- 23- CUNHA, B. C. A., DINI, M.E. Carnol como estabilizante de sistema emulsionado. I. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*. São Paulo, v.13, n.1, p.41-45, 1975.
- 24- DENOËL, A. Aspects theoriques et pratiques de la preparation des emulsions et des suspensions en prescription magistrale. *Farmaco Ed.Prat.*, Pavia, v.17, p.243-279, 1962.
- 25- DINTENFASS, L. A study in thiotropy of concentrated pigment suspensions. *Kollid Z.* Damstadt, v.163, n. , p.48-69, 1959.
- 26- DU BAN, G. Recenti acquisizioni nel campo degli agenti tensioattivi e nella preparazione di sospensioni, emulsioni solubilizzazioni. Part. I. *Boll.Chim.Farm.*, Milan, v.102, p.486-501, 1963.
- 27- DU BAN, G. Recenti acquisizioni nel camp degli agenti tensoattivi e nella preparazione di sospensioni, emulsioni e solubilizzazioni. Parte II. *Boll.Chim.Farm.*, Milano, v.103, n.4, p.287-288, 1964.
- 28- DUBUC, B., PICHÉ, J., DARVEAU, R., TAWASHI, R. Descripteurs de contour de particules solides appliqués à l'étude desystemes pharmaceutiques. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v.62, n.3, p.81-87, 1987.
- 29- ECANOW, B., TAKRURI, H. Flocculation theory and polysorbate 80-sulfaguanidine suspensions. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.59, n.12, p.1848-1849, 1970.
- 30- ECANOW, B., TAKKRURI, H., SCHNAARE, R.L. Liquid medications. In: HOOVER, J.E. *Dispersing of medications*. 8.ed. Easton: Mack, 1976., p.178-227.
- 31- ECANOW, B., WEBSTER, J.M., BLAKE, M.I. Conductivity studies of suspension systems in different states of aggregation. *J.Pharm.Sci.* Washington, v.71, n.4, p.456-457, 1982.

- 32- FARMACOPEIA brasileira. 3.ed. São Paulo: Organização Andrei, 1977. p.933, 989-992.
- 33- FORD, J.L. The current status of solid dispersion. *Pharm. Acta Helv.*, Zurich, v.61, n.3, p.69-88, 1986.
- 34- FREDERICK, K.J. Performance and problems of pharmaceutical suspensions. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.50, n.6, p.531-535, 1961.
- 35- GERDING, P.W., SPERANDIO, G.J. The determination of the relative efficiency of suspending agents. *Drug Stand.*, Washington, v.21, n.11-12, p.215-221, 1953.
- 36- GRIFFIN, W.C. Classification of surface-active agents by EHL. *J.Soc.Cosmet.Chem.*, New York, v.1, p.311-326, 1949.
- 37- HAINES Jr., B.A., MARTIN, A.N. Interfacial properties of powdered material; caking in liquid dispersion I. Caking and flocculation studies. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.50, p.228-232, 1961.
- 38- HELMAN, J. *Farmacotecnia teórica y práctica*. Mexico: Continental, 1981, v.6, p.1845-1846.
- 39- HIESTAND, E.N. Theory of coarse suspension formulation. *J.Pharm. Sci.*, Washington, v.53, p.1-18, 1964.
- 40- HIGUCHI, T. Some physical chemical aspects of suspension formulation. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci.Ed.*, Washington, v.47, n.9, p.657-668, 1958.
- 41- HIGUCHI, T. BROCHMANN-HANSEEN, E. *Pharmaceutical analysis*. New York, Interscience, 1961, p.200.
- 42- HUIKARI, A., KARLSSON, A. Viscosity stability of methylcellulose solutions at different pH and temperature. *Acta Pharm. Fenn.*, Helsinki, v.98, n.4, p.231-238, 1989.
- 43- JONAS, J. Utilisation des antiseptiques dans les formes pharmaceutiques. *Farmaco Ed. Prat.*, Pavia, n.17, n.8, p.429-472, 1962.
- 44- JONES, R.D.C., MATTHEWS, B.A., RHODES, C.T. Physical stability of sulfaguanidine suspensions. *J.Pharm.Sci.* Washington, v.59, n.4, p.518-520, 1970.
- 45- JOVANOVIĆ, M. DJURIC, Z. Effect of agitation and storage conditions on zeta potentials of suspended particles. *Pharmazie*, Berlin, v.40, n.40, p.498-499, 1985.
- 46- KAYES, J.B. The effect of surface active agents on the zeta potential of particles in a model suspension system. *J.Pharm.Pharmacol.*, London, v.25, suppl., p.164, 1973.
- 47- KAYES, J.B. Pharmaceutical suspensions: micro electrophoretic properties. *J.Pharm. Pharmacol.*, London, v.29, n.3, p.163-168, 1977.
- 48- KAYES, J.B. Pharmaceutical suspensions: relation between zeta potential, sedimentation volume and suspension stability. *J.Pharm.Pharmacol.*, London, v.29, p.199-204, 1977.
- 49- LOWENTHAL, W. Metrology and calculation. In: GENNARO, A.R., *Remington's pharmaceutical sciences*. 18.ed., Easton: Mack, 1990, p.69-103.
- 50- LUCKS, J.S., MÜLLER, B.W, MÜLLER, R.H. Polymeric and emulsion carriers-interaction with antiflocculants and ionic surfactants. *Int.J.Pharm.*, Amsterdam, v.63, n.3, p.183-188, 1990.

- 51- LUCKS, J.S., MÜLLER, B.W., STAMPA, B., DAVIS, S.S., MÜLLER, R.H. Effect of anti-flocculants on stability and elimination of aggregates in suspensions. *J.Pharm.Pharmacol.*, London, v.40, suppl., p.4, 1988.
- 52- MARTIN, A., SWARBRICK, J., CAMMARATA, A. *Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*. 3.ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1983, p.544-553.
- 53- MARTIN, A.N. Physical chemical approach to the formulation of pharmaceutical suspension. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.50, p.513-517, 1961.
- 54- MARTIN, A.N. *Principios de físico-química para farmacodinamia y biología*. Madrid: Alhambra, 1976, p.611-638.
- 55- MATHEWS, B.A., RHODES, C.T. Coagulation and flocculation in suspensions of griseofulvin and polysthrene latex. *J.Pharm.Pharmacol.* London, v.20, suppl., p.204s-212s, 1968.
- 56- MOËS, A. Aspects theoriques et pratiques de la formulation des suspensions. *Farmaco Ed. Prat.*, Pavia, v.22, n.3, p.119-151, 1967.
- 57- MOËS, A. Influence de la méthode de mouillage des particules sur les propriétés rhéologiques et la stabilité physique des suspensions de sulfamide. *Pharm.Acta Helv.*, Zurich, v.45, n.2, p.101-110, 1968.
- 58- MOËS, A. Préparation des suspensions stables de sulfamide et de palmitate de chloramphenicol. Étude théorique et pratique. *Pharm.Acta Helv.*, Zurich, v.43, n.5, p.290-320, 1968.
- 59- MOREFIELD, E.M., FELDKAMP, J.R., PECK, G.E., WHITE, J.L., HEM, S.L. Preformulation information for suspensions. *Int.J.Pharm.*, Amsterdam, v.34, n.3, p.263-265, 1987.
- 60- NAIRN, J.G. Solutions, emulsions, suspensions and extractives. In: GENNARO, A.R. *Remington's pharmaceutical sciences*. 18.ed., Easton: Mack, 1990, p.1519-1544.
- 61- NASH, R.A. The pharmaceutical suspension. Part.I. *Drug Cosmet, Ind.*, New York, v.97, n.6, p.843-846, 939, 942-944, 947-948, 950-951, 954, 1965.
- 62- NASH, R.A., HAEGER, B.E. Zeta potential in the development of pharmaceutical suspensions. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.55, n.8, p.829-837, 1966.
- 63- OLDSHUE, J.Y. mixing of solid-liquid suspensions. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.50, n.6, p.523-530, 1961.
- 64- PARROTT, E.L. *Pharmaceutical technology: fundamental pharmaceutics*, Minneapolis: Burgess, 1970. p.330-363.
- 65- PARROTT, E.L., SASKI, W. *Experimental pharmaceutical technology*. 2.ed., Minneapolis: Burgess, 1966. p.170-179.
- 66- PATEL, N.K., KENNON, L., LEVINSON, R.S. Pharmaceutical suspensions. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 2.ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, p.479-501.
- 67- PITA, J.R. A estabilidade física de suspensões aquosas para uso oral. *Bol.Fac.Farm.Coimbra*, Coimbra, v.13, n.2, p.7-56, 1989.

- 68- POELMAN, M.-C., CHAUMEIL, J.-C., PLUSIEX, F. Les interactions entre antiseptiques et surfactes I. Étude de l'interactions parahydroxybenzoate de méthyle-esters de sorbitanne polyoxéthylénés par le méthode des solubilités. *Ann.Pharm. Fr.*, Paris, v.32, n.11, p.595-604, 1972.
- 69- POLDERMAN, J. Suspensions in pharmaceutical practice. *Boll.Chim. Farm.*, Milano, v.101, n.2, p.105-122, 1962.
- 70- PRISTA, L.N., ALVES, A.C., MORGADO, R. *Tecnologia farmacêutica, farmácia galênica*. 3.ed., Lisboa: Fundação Calouste Guldenkian, 1981, p.1197-1261.
- 71- REES, J.E. Characterisation of pharmaceutical particulate materials. *Boll.Chim.Farm.*, Milano, v.116, n.3, p.125-141, 1977.
- 72- REES, J.E. Formulation of medicines for oral administration. *Pharm.J.*, London, v.213, n.5785, p.266-272, 1974.
- 73- RIGAMONTI, S., RUGGINENTI, G.. Le sospensioni farmaceutiche. *Farmaco Ed.prat.*, Pavia, v.24, n.8, p.445-489, 1969.
- 74- ROHDEWALD, P. Quality of suspensions. *Cosmet.Perfum.*, Oak Park, v.90, n.5, p.35-36, 38, 41-42, 44-45, 1975.
- 75- RUNIKIS, J.O., HALL, N.A., RISING, L.W. A note on the Brookfield RVF viscometer with thickening agent dispersions. *J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed.*, Washington, v.47, n.10, p.758-759, 1958.
- 76- SABRA, K., DEASY, P.B., Rheological and sedimentation studies on Instant Clearjel and Primojel suspensions. *J.Pharm.Pharmacol.*, Londond, v.35, n.5, p.275-278, 1982.
- 77- SAKUDA, M.T. Influência de agentes suspensores e edulcorantes na suspensão de estearato de eritromicina. São Paulo, 1985. 99p. (Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo).
- 78- SAMYN, J.C. An industrial approach to suspension formulation. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.50, n.6, p.517-522, 1961.
- 79- SANDELL, E. *Pharmaceutics galenical pharmacy*. Stockholm, [s.c.p], 1968. p.160-164.
- 80- SCHEER, A.J. Practical guidelines for suspensions formulation. *Drug Cosmet. Ind.*, New York, v.128, n.4, p.40-42, 44, 116, 1981.
- 81- SCHIMMEL, J., HUSA, W.J. The effect of various preservatives on microorganism isolated from deteriorated syrups. *J.Amer.pharm.Ass.*, Washington, v.45, n.4, p.204-208, 1956.
- 82- SCHNEIDER, W., STAVCHANSKY, S., MARTIN, A. Pharmaceutical suspensions and the DLVO theory. *Am.J.Pharm.Ed.*, Bethesda, v.42, n.3, p.280-289, 1978.
- 83- SCHOTT, H. Bentonite-cellulose systems: flow behavior of miced dispersions and mechanical properties of composite films. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.59, n.10, p.1492-1496, 1970.
- 84- SCHOTT, H., ROYCE, A.E. Effect of nonionic surfactants on aqueous primidone suspensions. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.74, n.9, p.957-962, 1985.
- 85- SCHUMACHER, G.E. The bulk compounding technology of liquids and semi-solids. *Am.J.Hosp.Pharm.*, Washington, v.26, n.2, p.71-99, 1969.

- 86- SILVESTRI, S., GABRIELSON, G. Degradation of tragacanth by high shear and turbulent forces during microfluidization. *Int.J.Pharm.*, Amsterdam, v.73, n.2, p.163-169, 1991.
- 87- TYLE, P. KUENN, C., GEIER, L., JAROSZ, P. Effect of size, shape and hardness of particles in suspension of oral palatability. *Pharm.Res.*, Stuttgart, v.6, suppl., n.9, p.S-135 (PD 1033), 1989.
- 88- VAN OOTEGHEM, M. La division des poudres en cachets et gélules. *J.Pharm.Belg.*, Bruxelles, v.21, n.1-2, p.73-85, 1966.
- 89- WARD, H.T., KAMMERMEYER, K. Sedimentation in the laboratory. Design data from laboratory experimentation. *Ind. Eng. Chem.*, Washington, v.32, n.5, p.622-626, 1940.
- 90- WALTERSSON, J.-O. Factorial designs in pharmaceutical preformulation studies. I. Evaluation of the application of factorial design to a stability study of drugs in suspension form. *Acta Pharm Suec.*, Stockholm, v.23, n.3, p.129-138, 1986.
- 91- YOUNG, S.A., BUCKTON, G. Particle growth in aqueous suspensions: the influence of surface energy and polariy. *Int.J.Pharm.*, Amsterdam, v.60, n.3, p.235-241, 1990.
- 92- ZACEK, H.J. Relation between dispersibility and adherence of powdered medicinal substances in liquid medium. *J.Pharm.Pharmacol.*, London, v.12, p.191-192, 1960.
- 93- ZATZ, J.L. Physical stability of suspensions. *J.Soc.Cosmet.Chem.*, New York, v.36, n.6, p.393-411, 1985.
- 94- ZATZ, J.L., LUE, R.-Y. Flocculation of suspensions containing nonionic surfactants by sorbitol. *J.Pharm.Sci.*, Washington, v.76, n.2, p.157-160, 1987.

RESUMO

A homogeneidade das suspensões farmacêuticas é de importância fundamental na terapêutica, no aspecto da correta e constante dosagem a cada administração. A influencia dos tensoativos não iônicos foi estudada na estabilidade das suspensões de estearato e palmitato de cloranfenicol e estearato e estolato de eritromicina. Os tensoativos utilizados nas formulações foram na forma não associada ("polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80") e associada ("span"/polisorbato 20, "span"/polisorbato 40, "span"/polisorbato 60, "span"/polisorbato 80) com os níveis de E.H.L. (equilíbrio hidrófilo-lipófilo) de 10, 11, 12, 13, 14, 14,9, 15, 15,6 e 16,7. A estabilidade das preparações foi avaliada por meio dos seguintes parâmetros: valor de pH; densidade; viscosidade; aspectos do sobrenadante e sedimento; tempo de ressuspensão; volume de sedimento; e teor dos fármaco. O periodo de observação foi de 15 semanas para a primeira e segunda etapa e de 52 semanas para a terceira. Na análise dos resultados aplicou-se estudo estatístico que indicou haver interações entre as variáveis. Em relação aos parâmetros analíticos houve influencia dos fármacos suspensos dos tensoativos e dos valores de E.H.L. . As características físicas mais influenciadas foram viscosidade, volume de sedimento e ressuspensão.

ABSTRACT

The homogeneity of pharmaceutical suspensions is a very important factor to maintain the correct drug doses. The influences of nonionic surfactants were studied on the suspensions stability containing chloramphenicol stearate, chloramphenicol palmitate, erythromycin stearate and erythromycin estolate. The studied surfactants were non-combined (polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80) and combined (span/polysorbate 20, span/polysorbate 40, span/polysorbate 60, span/polysorbate 80) in HLB (hydrophilic-lipophilic balance) values 10, 11, 12, 13, 14, 14.9, 15, 15.6 e 16.7. The stability of preparations was evaluated by the physical parameters: pH, density, viscosity, suspension aspect, volume of dispersed drug, redispersion characteristics and determination of the antibiotic content. The suspensions were observed during 15 weeks in the two first stages and 52 weeks in the third one. Statistical studies showed that there were interactions between the variables. It was also observed that physical parameters had been influenced by suspended drug, surfactants and HLB. The physical properties most influenced were: viscosity, volume of dispersed drug and redispersion.