UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-graduação em
Fármaco e Medicamentos
Área de Elaboração do Medicamento

INFLUÊNCIA DE AGENTES SUSPENSORES E EDULCORANTES NA SUSPENSÃO DE ESTEARATO DE ERITROMICINA

TELMA MARY SAKUDA

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. JOÃO HAIKAL HELOU

São Paulo
1985

AOS MEUS PAIS

TOSHIAKI E TERESA,

que, com compreensão e amor,

me ensinaram a escolher meus

próprios caminhos.

AO MEU MARIDO

TARO,

pela dedicação e amizade,

possibilitando transpor

os obstáculos mais difíceis.

ÀS MINHAS FILHAS

pelo carinho e compreensão.

AO PROF. DR. JOÃO HAIKAL HELOU

pela orientação, incansável apoio, constante incentivo e empenho durante a realização deste trabalho, apesar de todo o complexo de suas atividades.

A G R A D E C I M E N T O S

Ao Farmacêutico Toshiaki Sakuda e técnico Rikio Sakuda, pela orientação na escolha da profissão farmacêutica.

À Profa Ass. Dra Takako Saito, pela amizade sincera, apoio constante, valiosas sugestões e revisão deste trabalho.

Ao Prof. Assistente Hélio José Bertuzzi, pelo inestimável auxílio prestado na parte experimental.

Aos Profs. Ass. Drs. Jamil Zamur e Reynaldo Nacco e Profas Assistentes Ida Caramico Soares e Mitsuko Taba Ohara, pela amizade e colaboração.

À Sra Margarida de Oliveira, pelo empenho na datilografia dos originais.

Ao técnico de laboratório Jamil Anéas Gomes, pela ajuda na parte experimental.

À Srta Aparecida Porto, pelo auxílio na datilografia.

Às Farmacêuticas e Funcionários do CONFAR, pela permissão na utilização do Laboratório.

À bibliotecária Moema R. dos Santos, da Biblioteca do Conjunto das Químicas, pela revisão e normalização das referências bibliográficas.

À PREDIMAR, Companhia de Produtos Químicos BONOMIA, TRINCA Indústria e Comércio S.A., pelas amostras.

A todos que colaboraram na execução do presente trabalho.

S U M Á R I O

1 Introdução 1

2 Revisão da literatura 4

2.1 Generalidades 4

2.2 Fatores físico-químicos 5

2.2.1 Energia livre 5

2.2.2 Molhabilidade 6

2.2.3 Crescimento de cristais 10

2.2.4 Sedimentação 12

2.2.5 Reologia 15

2.2.6 Estabilidade física das suspensões . . . 18

2.3 Formulação 21

3 Objetivo 27

4 Materiais e métodos 28

4.1 Materiais 28

4.1.1 Matérias-primas 28

4.1.2 Equipamentos 29

4.2 Métodos 30

4.2.1 Estudo de alguns adjuvantes farmacotécnicos utilizados na formulação de suspensões 30

4.2.1.1 Influência dos tensoativos. . . 30

4.2.1.2 Influência dos edulcorantes . . 30

4.2.1.3 Influência dos agentes suspensores 32

4.2.2 Estudo de estabilidade das suspensões de estearato de eritromicina 33

4.2.2.1 Estudo prévio 33

4.2.2.1.1 Fórmula das suspensões . . . 33

4.2.2.1.2 Técnica de preparação 34
4.2.2.1.2.1 Preparação do meio suspensor 34
4.2.2.1.2.2 Dispersão de estearato de eritromicina 35
4.2.2.1.2.3 Preparação da suspensão. . 35
4.2.2.2 Estudo definitivo das suspensões 36
4.2.2.2.1 Fórmulas das suspensões . . . 36
4.2.2.2.2 Técnica de preparação 37
4.3 Determinação de parâmetros analíticos 43
4.3.1 Tamanho de partículas 43
4.3.2 Volume e densidade aparentes 43
4.3.3 pH 43
4.3.4 Densidade 44
4.3.5 Viscosidade 44
4.3.6 Aspecto da suspensão 44
4.3.7 Volume do fármaco disperso 44
4.3.8 Característica de ressuspensão 45
4.3.9 Doseamento do antibiótico 45
5 Resultados 48
6 Discussão 70
7 Conclusões 85
8 Referências bibliográficas 86
9 Resumo 98
10 Summary 99

1 INTRODUÇÃO

De acordo com o Catálogo Brasileiro de Produtos Farmacêuticos da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, cerca de 38.000 apresentações farmacêuticas estavam registradas no Brasil em agosto de 1984. Entre estas, aproximadamente 3.700 continham em sua formulação antibióticos com atividade sistêmica classificada como "sem associações".

Segundo Korolkovas, (61), "Antibióticos são substâncias químicas específicas, derivadas de organismos vivos ou produzidas por eles, bem como seua análogos estruturais obtidos por síntese, capazes de inibir processos vitais de outros organismos, mesmo em concentrações diminutas". Conforme o mesmo autor, entre as receitas aviadas, o maior índice está entre os antibióticos, chegando a ser de 12% nos Estados Unidos. KENNEDY e colaboradores (58), pelas pesquisas efetuadas em 1982, observaram ser os grupos mais frequentes utilizados em hospitais Norte-americanos aqueles representados por cefalosporina, penicilina, eritromicina e tetraciclina.

A eritromicina pertence à classe do grupo macrolídico, sendo comercializada sob a forma de estearа

to, estolato, gluceptato, lactobionato, etilcarbonato e etilsuccinato. O espectro de ação deste fármaco abrange a maioria das bactérias gram-positivas e alguns organismos gram-negativos.

No mercado brasileiro, conforme o Catálogo anteriormente mencionado, estavam registradas 373 especialidades contendo a eritromicina. Deste total, 71 são comercializados sob a forma de suspensão.

A forma farmacêutica como suspensão tem grande importância na terapêutica, uma vez que se presta para administração de fármacos hidro-insolúveis sob forma líquida. Esta pode ser utilizada por via oral e parenteral ou aplicação tópica. A técnica de preparação envolvida na obtenção desta apresenta particularidades, não podendo obedecer ao procedimento único, fato comum na farmacotécnica, em geral. Neste caso, as variações inerentes ao fármaco hidro-insolúvel dizem respeito ao tamanho e forma de partículas, bem como à sua densidade.

Consequentemente, a formulação deverá compatibilizar estas propriedades com a estabilidade físico-química deste princípio ativo durante a vida útil do produto.

Consideram-se como características de estabilidade de suspensão a dispersão uniforme de partículas no

meio dispersante, que seja estável ao longo do tempo de vida útil, ou sistema heterogêneo, com separação de fases, mas que seja de fácil redispersão, além das propriedades reológicas. Para atender a tais requisitos recorrem-se ao emprego de adjuvantes que propiciem determinadas características relacionadas com a viscosidade e densidade do meio dispersante, assim como a molhabilidade das partículas pela fase externa.

Todo empenho no desenvolvimento farmacotécnico deve visar todas as características de estabilidade, procurando associar ao requisito relacionado com a eficácia e segurança ao paciente, a beleza farmacêutica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Generalidades

As suspensões são sistemas heterogêneos constituídos por duas fases: a fase externa, dispersante ou contínua, que consiste de líquidos; e a fase interna, dispersa ou descontínua, formada de partículas sólidas com características de mínima ou nula solubilidade na primeira.

As suspensões, bem como as emulsões e aerosóis, são consideradas dispersões grosseiras e o tamanho das partículas varia entre 0,1 a algumas centenas de micron (12, 22).

As suspensões farmacêuticas classificam-se em três grupos, segundo as vias de administração: oral, parenteral e dermatológica (80).

Em suspensões orais a quantidade da fase sólida dispersa pode variar muito. Em geral, quando dosificadas, a concentração é da ordem de 125 a 500 mg por dose de 5 a 15 ml.

São diversas as razões que justificam o emprego de medicamentos sob a forma da suspensão. Pode ser decorrência da insolubilidade do princípio ativo no veículo utilizado, ou por necessidades impostas em função de sabor desagradável do fármaco na preparação oral, ou por questões de eficiência terapêutica, prolongando-se o efeito farmacológico (62, 87).

É por isto que este tipo de preparação medicamentosa deve atender a certos requisitos. Segundo SCHEER (97), as suspensões devem ter as seguintes características: o fármaco suspenso não deve sedimentar-se rapidamente, mantendo estabilidade do sistema com pequena ou nula separação de camadas. Entretanto, pode ocorrer sedimentação rápida, mas com fácil

ressuspensão quando submetido à agitação. Portanto, não ocorre compactação.

Ao lado disto, a suspensão não deve ser muito viscosa, dificultando sua saída do recipiente. Como característica outra a suspensão deve ser química, biológica e fisicamente estável durante a vida útil da mesma.

Considera-se também, como requisito importante a "elegância ou beleza farmacêutica", conceito que envolve a cor, odor, sabor e aspecto, cujas características propiciam a aceitabilidade pelo paciente (1). Portanto, a suspensão deve permitir ao consumidor o uso de doses uniformes, iguais e terapeuticamente ativas, com propriedades organolépticas agradáveis (89).

A fim de atender a todas estas características, exige-se estudo farmacotécnico pormenorizado. Sendo suspensão sistema termodinamicamente instável, este possui grande número de variáveis, as quais podem influir na escolha do processo da preparação, com vistas à estabilidade do produto.

2.2 Fatores físico-químicos

2.2.1 Energia livre

Entre fatores físico-químicos deve-se dar ênfase à energia livre.

Ao se dividir um sólido em partículas cada vez menores, aumenta-se a área da superfície, o que conduz a aumento de energia livre das partículas.

A energia livre da superfície pode ser representada pela equação (102):

$$\Delta F = \gamma SL \, \Delta A \quad \text{(Eq. 1)}$$

ΔF = energia livre de superfície

γSL = tensão interfacial entre o sólido e o líquido

ΔA = superfície total do sistema disperso

A fim de diminuir a energia livre, as partículas tendem a se reagrupar, reduzindo, portanto, a sua área. Este fenômeno está presente tanto nos sólidos como nos líquidos subdivididos no meio gasoso ou líquido e, por esta razão, suspensões são sistemas termodinâmicamente instáveis, em que as partículas têm a tendência de se aderir para reduzir sua energia livre (100).

Há maior estabilidade quando ΔF tende a zero. Para isso pode-se diminuir a tensão interfacial ou área interfacial (91). O emprego de agentes tensoativos visa redução da tensão interfacial, embora seja muito difícil essa redução até zero (1).

2.2.2 Molhabilidade

Durante a formulação de suspensão considera-se como fase crítica o momento da incorporação das partículas sólidas no veículo. Neste momento, pode ocorrer o fenômeno denominado: flutuação ou cremagem. Isto se deve a características de baixa molhabilidade do sólido, ou pouca afinidade pela fase líquida. O que ocorre é que a camada de ar que envolve o sólido não consegue ser deslocada pelo líquido, provocando a formação de aglomerados de partículas, que flutuam

na superfície do líquido, sendo, portanto, de difícil dispersão no veículo.

A molhabilidade de um sólido por um líquido é expressa em termos de ângulo de contato, no ponto em que se juntam as fases sólida e líquida com a do ar (1) (7). Por isto, as tensões interfaciais envolvidas na interface correspondem a sólido-líquido (γ SL), líquido-ar (γ SA) e sólido-ar (γ SA). (114).

$$\gamma SA = \gamma SL + \gamma LA \cos \theta \quad \text{(Eq. 2)}$$

Relacionando-se a Eq. 2 com a da Duprê (Eq. 3) onde ω SL é o trabalho de adesão entre o sólido e o líquido (trabalho requerido para separar 1 cm^2 interfaces sólido-ar e líquido-ar). Obtém-se a Eq. 4. Esta, por sua vez, é a equação de Young.

$$\omega SL = \gamma SA + \gamma LA - \gamma SL \quad \text{(eq. 3)}$$

$$\omega SL = \gamma SL + \gamma LA - \cos\theta + \gamma SA - \gamma SL \quad \text{(Eq. 4)}$$

$$\omega SL = \gamma LA (1 + \cos\theta) \quad \text{(Eq. 5)}$$

Neste caso, três possibilidades existem:

ω SL = γ LA, cos θ = 0 ou θ = 90

ω SL $\leq$ γ LA, θ > 90

ω SL $\geq$ 2 γLA, cos $\theta \geq$ 1 ou θ = 0 ou negativo.

Pode-se deduzir, portanto, que a molhabilidade de um sólido por um líquido será tanto maior quanto menor o ângulo de contato. Daí a possibilidade de expressar a molhabilidade através da seguinte equação:

$$\cos \Theta = \frac{\gamma S - \gamma SL}{\gamma L} \quad \text{(Eq. 6)}$$

Esta fórmula é somente válida para substâncias uniformes quanto ao tamanho e forma, devendo esta ser esférica. Porém, como na maioria dos casos estas características inexistem na fase interna, dever-se-ia adicionar à equação-modelo o fator relacionado com a irregularidade da superfície da partícula. O ângulo de contato da parafina, por exemplo, é de 105º; entretanto, o eficaz para impregnação textil pode ser acima de 145º (86).

Em função da molhabilidade, as substâncias sólidas são classificadas em hidrófilas e lipófilas. Nestes dois casos o ângulo de contato é agudo. Quando superior a 90º, trata-se de substâncias hidrófobas para solventes polares e substâncias liófobas para solventes apolares (1, 87).

Quando se prepara suspensão de substância hidrófoba em meio aquoso. as partículas flutuam na superfície devido à presença do ar aderido às partículas secas ou molhadas insuficientemente.

De acordo com as equações anteriormente comentadas, diminuindo-se as tensões interfacial e superficial, pode-se diminuir o ângulo de contato. Portanto, a adição de agentes tensoativos molhantes pode evitar a flutuação. Também, em algumas ocasiões, é recomendada a adição de macromoléculas fortemente hidrófilas como a carboximetilcelulose sódica e goma arábica, ou substâncias hidrófilas insolúveis, tais como a bentonita, Veegum^R, Aerosil^R e hidróxido de alumínio (1, 86, 87).

Em geral, é de difícil execução a medida do ângulo de contato. Entretanto, tal dado é útil na compreensão do fenômeno da molhabilidade. É por isto que ARANCIBIA (1) e RIGAMONTI e RUGGINENTI (91) comentam sobre tal importância, mas enfatizam a praticidade de pesquisa empírica do uso de tensoativos visando obtenção de suspensão.

Na prática, em geral, empregam-se procedimentos empíricos muito simples e pouco rigorosos quando se deseja conhecer a molhabilidade de substância sólida ou a capacidade umectante de determinado tensoativo. ZACEK (112) para determinar a molhabilidade de pó em líquido recomenda verter este sobre o pó previamente envolvido em gase hidrófila. Desta forma, consegue-se avaliar a porcentagem da substância que foi arrastada pelo líquido, através da gaze, em condições padronizadas, pois, em função de maior ou menor capacidade umectante, haverá arraste proporcional do sólido. Outra forma para determinar esta característica baseia-se na prova de DRAVES (1), que consiste em medir o tempo necessário para submersão de um peso conhecido de algodão hidrófilo em solução dispersante (1, 87). Pela técnica de RIGAMONTI e RUGGINENTI (91), efetua-se observação visual do processo de penetração do pó no interior do veículo de maneira a obter dados comparativos entre vários tensoativos.

Entre métodos menos empíricos, existe a técnica de CARAMELLA e colaboradores (11). Estes, usando sulfametaxipiridazina e seu derivado N-acetilado frente a várias concentrações de diferentes tensoativos, determinaram o volume de sedimento, turbidez do líquido sobrenadante e a molhabilidade eletroforética das partículas.

2.2.3 Crescimento de cristais

Outro fenômeno que influencia na estabilidade física de suspensões é o crescimento de cristais. Este é devido ao aumento do tamanho das partículas. Segundo HIGUCHI (48), este fenômeno tem importância pelo fato de grandes partículas serem menos uniformemente dispersas, além de apresentarem sedimentação com maior velocidade e dificultarem a redispersão. Por outro lado, podem dar textura arenosa à suspensão, tornando-a imprópria para aplicação tópica, especialmente oftálmica. Finalmente, a mudança no tamanho de partícula conduz a alterações de viscosidade e propriedades reológicas da suspensão.

O crescimento de cristais em suspensão ocorre somente nos casos em que a atividade termodinâmica desta substância, na fase líquida, é maior que a das partículas sólidas. Em outras palavras, é preciso que a concentração na solução seja maior que a solubilidade da substância. Este estado de supersaturação pode ser alcançado pela dissolução de substância, cuja forma, termodinamicamente, seja mais energética, ou pelo resfriamento da solução saturada (1, 48, 87).

As causas que influenciam o crescimento de cristais são variações de temperatura, polimorfismo, presença de materiais cristalinos ou amorfos e diferentes tamanhos de cristais dispersos (86). O abaixamento térmico de suspensão pode diminuir o coeficiente de solubilidade da substância (87).

Os cristais polimorfos de uma substância apresentam diferenças estruturais, sendo que cada forma desta pode ter característica de solubilidade específica. Há polimorfismo

em muitos fármacos. O barbital apresenta três formas; o acetato de cortisona, três; nicotinamida, quatro. Os sólidos, no estado amorfo, apresentam maior solubilidade do que as correspondentes formas cristalinas. E, ainda, a diferença de tamanho de cristais suspensos influencia a solubilidade, pois será tanto maior, quanto menor o tamanho dos mesmos.

A diferença de solubilidade entre dois cristais de diferentes tamanhos pode ser considerada e calculada com base na equação de Ostwald-Freundlich (87).

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2\,\gamma\,V}{2.303RT}\left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r_0}\right) \qquad \text{Eq. 6.}$$

onde

S e S_0 = solubilidade das partículas com diâmetros r e r respectivamente onde $r < r_0$.

V = volume molar (cm^2 por molécula grama)

R = constante dos gases

T = temperatura absoluta

γ = tensão interfacial

E substituindo volume molar pela relação molécula-grama, M/ρ temos:

$$\log \frac{S}{S_0} = \frac{2\,\gamma}{2.303RT}\,\frac{M}{\rho}\cdot\left(\frac{1}{r} - \frac{1}{r_0}\right)$$

De acordo com as equações 6 e 7, pode-se diminuir o crescimento de cristais pelo abaixamento da tensão interfacial, o que se consegue pelo emprego de tensoativo adequado. Também é importante escolher para formulação a forma crista-

lina mais estável e partículas com pouca variação de tamanho.

2.2.4 Sedimentação

Um outro fator que influencia a estabilidade de suspensão é a sedimentação. O processo de sedimentação é a tendência das partículas suspensas num meio líquido, de se dirigirem para o fundo do recipiente em função da ação da força de gravidade atuando sobre as mesmas. A velocidade de sedimentação está diretamente relacionada com as características das fases dispersa e dispersante. Quanto menor for o tamanho e densidade das partículas e maior a viscosidade do veículo, a velocidade de sedimentação será menor. Este fenômeno é expresso em termos da lei de Stokes (102):

$$V = \frac{ds}{dt} = \frac{2g\, r^2 (d_1 - d_2)}{9\, \eta} \qquad \text{(Eq. 8)}$$

r = raio de partículas

d_1 = densidade de partículas

d_2 = densidade da fase dispersante

g = aceleração da gravidade

η = viscosidade da fase contínua

A lei de Stokes é somente válida para partículas perfeitamente esféricas, rígidas e de tamanho uniforme, constituindo suspensão muito diluída, em que a sedimentação ocorra com velocidade tal que não provoque turbulência. As partículas não devem interferir uma com as outras, devendo sedimentar-se individualmente. Além disto, deve ser desprezível o efeito elétrico entre as partículas sólidas e a fase disper-

sante. Nas suspensões farmacêuticas não são encontradas tais condições, pois, em geral, são mais concentradas e as partículas não são uniformes quanto ao tamanho e forma, além de haver interação entre as fases. A lei de Stokes não expressa a verdadeira velocidade de sedimentação das suspensões farmacêuticas, porém permite conhecer fatores envolvidos na instabilidade das mesmas. HIGUCHI (48) aplicou a lei Kozeny às suspensões mais concentradas e obteve a fórmula para determinar a velocidade de fluxo linear. Para isto imaginou ser o fenômeno da sedimentação movimento da fase líquida externa, através de um leito formado pela fase interna sólida.

$$\mu = \frac{(d_1 - d_2)\, g\varepsilon^3}{(K\eta Sv^2)\,(1-\varepsilon)} \qquad \text{(Eq. 9)}$$

μ = velocidade de fluxo linear

ε = fator de porosidade do leito sólido

$1-\varepsilon$ = volume da fase interna

Sv = área superficial específica em cm^2 por cm^3.

K = constante de Kozeny que é aproximadamente igual a 5.

E os termos d_1, d_2, g, η têm o mesmo significado da Equação 8.

Esta relação é sujeita também a várias limitações, pois, entre outros fatores, exige que a porosidade se mantenha constante, que as partículas tenham dimensão muito semelhante entre si, que a diferença de pressão nas duas extremidades da camada seja elevada e que os fenômenos de superfície sejam desprezíveis (87).

A equação de Stokes e Higuchi são fundamentalmente diferentes quanto à interpretação física, mas ambas têm vários termos em comum. Devem ser consideradas pelo formulador com o objetivo de obter suspensão que tenha menor velocidade de sedimentação. Este estado de estabilidade será possível, quando a diferença entre as densidades da fase contínua e descontínua tender a zero e o tamanho das partículas for inferior a 5μm e a viscosidade do sistema for elevada.

Nas suspensões farmacêuticas, o tamanho de partícula está entre 1 a 50 μm (80). HIESTAND (46), no seu trabalho de revisão sobre suspensão, admite haver partículas de diâmetro menor que 0,1 μ. ARANCIBIA (1), por outro lado, menciona dimensões maiores, de até centena de micrômetro. A indústria farmacêutica, com vistas ao enquadramento do tamanho de partículas às especificações ideais, emprega diversos procedimentos para reduzir a dimensão das mesmas. Para isto, utilizam-se a micropulverização, a atomização e a precipitação controlada com ultra-som (1, 80).

A equação de Stokes e a de Kozeny Higuchi indicam ser a viscosidade do meio fator interferente na velocidade de sedimentação.

A viscosidade é expressa através da equação de Einstein (Eq. 11), podendo ser diferente nos casos de suspensão moderadamente concentrada (35) (Eq. 12).

$$\eta = \eta_0 (1 + K \Theta) \qquad \text{(Eq. 11)}$$

$$\eta = \eta_0 (1 + a\Theta + b\Theta + c\Theta \ldots)$$

onde:

η_0 = viscosidade da fase contínua

a = K = constante, cujo valor é 2,5

Θ = fração do volume da fase dispersa

b e c = são constantes que dependem da forma e da interação entre elas e com o meio.

Ambas as equações têm aplicação, quando o sistema apresenta viscosidade newtoniana, o que não ocorre com suspensões medicamentosas. Por esta razão, é importante desenvolver alguns conceitos fundamentais sobre viscosidade e características de fluxo dos sistemas não newtonianos.

2.2.5 Reologia

A fim de compreender a importância que representa o agente suspensor na formulação de suspensão, diversos estudos foram efetuados no tocante à reologia dos líquidos. A propriedade de fluxo de um líquido é expressa segundo a equação de Newton, como produto do coeficiente de viscosidade (1) pela velocidade de fluxo:

$$\frac{F}{A} = \eta \frac{dv}{dr} \qquad \text{(Eq. 13)}$$

Os líquidos que apresentam relação linear entre a força aplicada e velocidade são conhecidos como líquidos newtonianos. A lei de Newton só é válida para líquidos de composição simples e viscosidade relativamente baixa. Enquadram-se entre estes a água, glicerina, clorofórmio e soluções verdadeiras (1, 75). Em líquidos de composição múltipla interferem outros fatores, além dos expressos pela lei de atrito (87).

A maioria das dispersões farmacêuticas, tipo suspensão, não segue a lei de Newton [100]. É por isto que são empregados viscosímetros rotacionais na determinação desta característica em suspensões farmacêuticas [75].

Ao se estudar as propriedades das suspensões, em viscosímetros rotacionais, obtém-se reogramas de características correspondentes aos do tipo plástico, pseudo-plástico e dilatante [24,96]. Entretanto, para líquidos newtonianos o reograma é uma linha reta que passa pela origem. Sendo assim, a inclinação da reta indicará a viscosidade do sistema, pois, quanto maior aquele valor, menor será a viscosidade. Para suspensões que são sistemas heterogêneos, as propriedades reológicas dependem da velocidade, do tempo a que o material foi submetido à deformação e, também, em função do tratamento prévio a que tenha sido submetido [1].

Líquidos ou sistemas que apresentam o fluxo tipo plástico denominam-se corpos de Binghan. Caracterizam-se por apresentar certa resistência inicial para fluir, mas apresentando escoamento a partir de uma determinada força mínima, denominada valor de cedência e a substância comportar-se-á como matéria elástica (87). Este fenômeno ocorre devido à existência de macromoléculas distribuídas em forma de malha, que não sendo muito rígidas, romperiam a trama, quando o sistema começasse a fluir. No sistema plástico o reograma não passa pela origem, embora o mesmo seja uma reta na sua maior parte. O ponto de intersecção da projeção desta porção retilínea sobre a abcissa corresponde ao valor de cedência. No caso de suspensão com sistema floculado, as partículas mantêm-se juntas por forças de London Van der Walls, também de-

nominadas forças de floculação, sendo de valor menor que o de cedência (1).

Para os sistemas pseudo-plásticos, o reograma passa pela origem ou muito próximo dela e a velocidade de fluxo não aumenta linearmente com a força F. Conseqüentemente, a viscosidade não permanece constante. Este fenômeno deve-se às moléculas de cadeias longas ou estruturas complexas, que se encontram desordenadas e em forma de rede, mas que, quando submetidas a uma força, vão se alinhando em direção a esta, por apresentarem menor resistência do fluxo. Portanto, há diminuição de viscosidade à medida que aumenta a velocidade (75).

No tipo dilatante há aumento de viscosidade quando o sistema é submetido à força e é mais fluído no estado de repouso. É o fenômeno inverso em relação aos sistemas com características pseudo-plásticas. O fluxo dilatante é propriedade presente nas suspensões desfloculadas com elevado conteúdo sólido (1).

Certos sistemas não newtonianos possuem a propriedade de passar do estado de gel, em repouso, ao de sol, após agitação. Isto se deve à ruptura da sua estrutura, pela agitação, com característica de reversibilidade. Este fenômeno é conhecido por tixotropia. O reograma dos sistemas tixotrópicos apresenta gráfico onde a curva do estado de gel para o sol não coincide com o estado de sol para o gel (75).

DONDI e colaboradores (24) e PRISTA e ALVES (87), consideram a tixotropia um outro tipo de fluxo. ARANCIBIA (1) e MOËS (75) consideram, ainda, outra característica adi-

cional nos sistemas plásticos, pseudo-plásticos ou dilatantes.

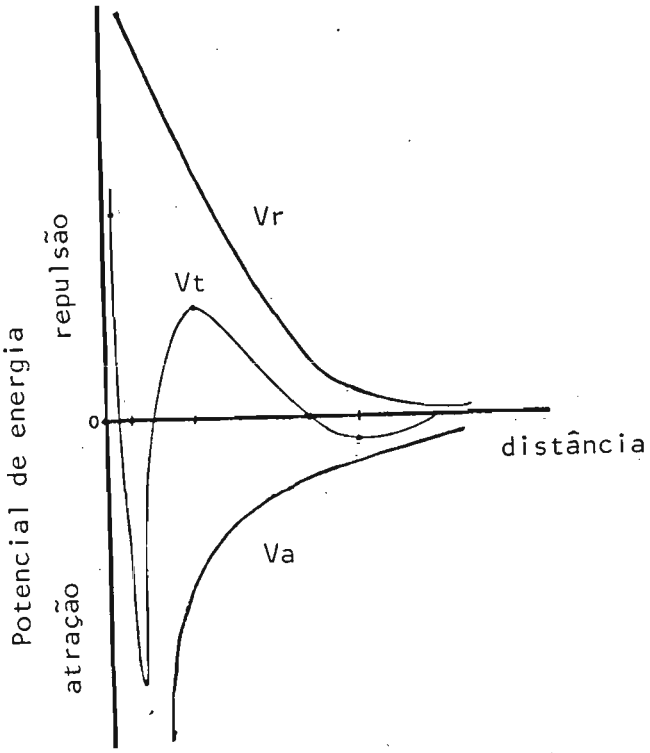
Através dos estudos reológicos, CARAMELLA e colaboradores [12, 13] previram e avaliaram a estabilidade física de algumas sulfas e antibióticos e seus correspondentes meios suspensores. FÖERNZLER e colaboradores (36) estudaram as características tixotrópicas das suspensões de bentonita e atalpugita ativada, a fim de minimizar ou eliminar a sedimentação e coagulação da fase dispersa.

2.2.6 Estabilidade física das suspensões

Diversos aspectos físicos relacionados com a estabilidade física de suspensões foram estudadas por muitos pesquisadores (14, 15, 16, 27, 29, 45, 46, 47, 53, 70, 71,110). O aspecto mais facilmente detectado consiste na sedimentação das partículas. Estas, quando em suspensão, podem sedimentar-se isoladamente ou de forma aglomerada. Quando as partículas se associam fracamente, resultando aglomerados em forma de flocos, dão origem a sedimento não compactado, o que caracteriza a suspensão do tipo floculado. Neste caso, a velocidade de sedimentação é grande, deixando sobrenadante límpido e com volume grande de sedimento. Este tipo de suspensão é facilmente redisperso. Outro tipo, com partículas separadas, mantendo sua individualidade durante o processo de sedimentação, corresponde à suspensão desfloculada. Neste caso, ocorre sedimentação diferencial em função do tamanho de partículas, sendo inicialmente das maiores. A velocidade de sedimentação é mais baixa que no outro tipo, por tratar-se de partículas individualizadas. É por isto que apresenta camada límpida do sobrenadante. O sedimento que

ocupa pequeno volume é compacto e é de difícil redispersão. Este fenômeno é denominado compactação (97). Em suspensão farmacêutica deve-se evitar tal característica, pelo fato de o sedimento ser o fármaco ou conter o princípio ativo adsorvido nas partículas e isto prejudica a uniformidade de dose, mesmo com agitação vigorosa do conteúdo do frasco, antes do uso. Tal fato acaba por comprometer a eficácia terapêutica.

Independente do tipo de sedimento formado no processo de instabilização das suspensões, devem ser consideradas as forças de repulsão e atração das partículas (72, 88, 98). Segundo NASH (80), as forças de repulsão localizam-se na superfície, podendo ser de carga negativa ou positiva. Estas podem surgir devido a ionização das moléculas da superfície, ou por adsorção de ions do meio líquido (87). Os ions da solução, ou as moléculas do líquido dispersante, formam ao redor das partículas uma dupla camada eletrostática (10). Quando a carga da superfície de maioria das partículas for negativa, atrairá da solução ions positivos, formando uma camada ao redor, chamada fixa, estacionária, ou de Stern. Outros ions de carga oposta, ou não, localizados nas imediações das partículas, formam uma outra camada chamada difusa ou de GOY. As forças de atração a que são submetidas as partículas são do tipo London-Van der Walls. Estas forças conduzem a um potencial de energia de repulsão (Vr) e atração (Va) entre as partículas, que resultará no potencial de energia total (Vt), como mostra o gráfico seguinte:



Portanto, quanto menor for o potencial de repulsão, maior será a probabilidade de floculação das partículas (98). Evidentemente, quando isto ocorre, há predominância do potencial de energia de atração. Assim, as partículas tendem a atrair-se através das forças de London-Van der Walls, mantendo distância de separação suficiente, permitindo a formação de estruturas abertas ou floculadas (91).

O controle da floculação das partículas em suspensão pode ser feito reduzindo-se o potencial zeta (14, 54, 56, 82). Este valor é calculado através da mobilidade eletroforética das partículas em campo elétrico e representa a diferença entre a carga neutralizada pela camada de Stern. Logo, o potencial zeta representa a carga efetiva das partí

culas ou potencial da camada difusa ou de GOY. Quando um líquido contendo partículas com carga é colocado em campo elétrico, as partículas carregadas positivamente são atraídas para catodo (+) e as partículas negativas para o anodo (-). A atração é aumentada conforme a intensidade da carga das partículas. A velocidade da mobilidade das partículas em um dado campo elétrico aumenta com o potencial zeta da partícula. O valor do potencial zeta será elevado, quando a densidade de carga for alta e quando for grande a força eletrostática de repulsão, a qual mantém as partículas separadas (80). Segundo Martin (68), a adição de ions da carga oposta à das partículas em suspensão reduz a intensidade de carga e o potencial zeta diminui e, conseqüentemente, a suspensão apresenta o máximo de floculação. Porém, um excesso de ions poderá inverter a carga das partículas, aumentando o potencial zeta e diminuindo a floculação. Uma outra maneira de controlar a floculação é através do uso de polímeros hidrófilos, que formam uma camada protetora ao redor das partículas. Estes polímeros se associam fracamente em flocos soltos, evitando-se o fenômeno da compactação (97).

2.3 Formulação

As suspensões farmacêuticas são sistemas complexos, não permitindo estabelecer regra universal no tocante ao desenvolvimento farmacotécnico. Na formulação de tais sistemas devem ser considerados fatores físico-químicos, que influenciam na estabilidade do produto, visando a eficácia terapêutica durante o prazo de validade do mesmo.

A fórmula básica de suspensão consiste do fármaco, agente molhante, agente suspensor, edulcorante e conservante.

Pode haver inclusão de outros componentes como flavorizante, corante e sistema-tampão (97, 98).

Os tensoativos são agentes molhantes principais e diversos estudos foram desenvolvidos com este tipo de adjuvante farmacotécnico com vistas à estabilidade de suspensão (7, 28, 109). Classificam-se em iônicos e não iônicos. Dentre os primeiros, os aniônicos e os catiônicos são mais eficientes para fármacos com potencial zeta negativo e o positivo, respectivamente (91). Entretanto, os não iônicos são mais utilizados em função da baixa energia de adsorção e com isto não propiciam a formação de espécie iônica (46). Os derivados do sorbitan são mais amplamente utilizados (62). Para que os tensoativos apresentem características molhantes adequadas, os valores de EHL sugeridos devem estar entre 6 e 9 (87, 97).

Consideram-se, também, como agentes molhantes, algumas substâncias hidrófilas, constituídas por macromoléculas hidrófilas e compostos hidrófilos insolúveis em água. Enquadram-se entre estes, a glicerina, sorbitol, carboximetilcelulose sódica, bentonita, Veegum^{R}, hidróxido de alumínio e outros (26, 58, 86).

Os agentes suspensores são utilizados para aumentar a viscosidade da fase contínua das suspensões farmacêuticas. Isto se deve ao alto grau de hidratação dos mesmos, pois apresentam a capacidade de ligação hídrica dentro das cadeias macromoleculares entrelaçadas. Há, como resultado, o encobrimento das partículas diminuindo ou impedindo a interação entre as partículas e a fase contínua (99). Segundo SCHEER (97), o agente suspensor ideal deve produzir a estrutura do veículo,

ter alta viscosidade para manter as partículas em suspensão durante o armazenamento e ter baixa viscosidade durante a agitação e uso do produto.

Encontram-se na literatura várias maneiras de classificar os agentes suspensores (26, 31, 50, 87, 97, 99). Segundo IDSON e BACHYNSK (50), estes compostos podem ser subdivididos em gomas e argilas, que podem ter origem natural, semi-sintética e sintética.

Entre os agentes suspensores bastante empregados, encontra-se a carboximetilcelulose sódica. Devido às suas propriedades, é também usada como estabilizante, emulsificante e desagregante em outras formas farmacêuticas (22). Apresenta emprego terapêutico como laxativo, no tratamento da hiperacidez gástrica e na obesidade (26). Além disto, é utilizada em fórmulas cosméticas (39, 44) e em alimentos (20). É atóxica e não irritante em soluções orais a 2%. Trata-se de excipiente adequado para suspender substâncias insolúveis por longo tempo (37). Este composto foi largamente estudado como agente suspensor por diversos pesquisadores (23, 44, 51, 53, 58, 63, 108). As suspensões de carboximetilcelulose sódica são estáveis em pH entre 4 e 11. Por isso, são compatíveis com grande número de fármacos (23), 64, 99). Entretanto, a carboximetilcelulose sódica, por ser de natureza aniônica, apresenta incompatibilidades com sais de ferro, alumínio e chumbo (50, 86). É também compatível com propilenoglicol, glicerina, sorbitol e com polissorbatos 20 e 80. É rapidamente hidratada com água quente, sob suave agitação. Esta propriedade é, ainda, favorecida quando na presença de álcool, glicerina ou polissorbato (40). A característica reológica deste

agente suspensor é do tipo pseudo-plástica (43, 100). Quando sob agitação vigorosa por um prolongado período de tempo, apresenta característica tixotrópica, propriedade esta desejável, fato que não é facilmente alcançado pela metilcelulose (99). Associações com outros agentes suspensores têm sido propostas com a finalidade de investigar o sinergismo reológico (19, 107). Quando em mistura com Veegum^R HV em partes iguais, apresenta características pseudo-plástica e tixotrópica (100).

O Veegum^R é um silicato de alumínio e magnésio, produto de origem natural, pertencente ao grupo de montmorrilonita (78). Apresenta muitas propriedades comuns à bentonita, porém, oferece vantagens sobre ela (2).

Existem vários tipos de Veegum^R comercializados com siglas R, K e HV. Os dois primeiros são estáveis em pH ácido e o tipo HV apresenta alta viscosidade em relação aos outros. Todos são atóxicos e podem ser utilizados por via interna ou externa. As suspensões coloidais de Veegum^R são insípidas, inodoras e possuem pH alcalino de aproximadamente 9,6; entretanto, são eficazes como agente suspensor em produtos com valores de pH variando de 5 a 11 (50). O Veegum é compatível com altos teores de solventes orgânicos, miscíveis em água. Para se preparar dispersão de Veegum^{R}HV a 1%, o álcool deverá ser, no máximo, 60%, enquanto que, a 2% o teor alcoólico da mistura não deverá ultrapassar a 40%. Da mesma maneira, pode-se juntar a glicerina, propilenoglicol, polietilenoglicol (69, 75) e sorbitol. A mistura de Veegum HV e sorbitol em proporção igual pode ser empregada como adjuvante farmacotécnico alternativo de goma adragante (32).

Estes agentes são hidratados à semelhança da carboximetilcelulose sódica, adicionando-se pequenas quantidades, sob agitação, em água fria ou quente. A incorporação de Veegum^R em água quente acelera a dispersão e, assim, resulta solução coloidal de alta viscosidade (17, 50, 78). Outros componentes não devem ser adicionados até que este agente seja totalmente disperso; caso contrário, há diminuição da viscosidade (99). As suspensões contendo Veegum^R são tixotrópicas (38, 50, 64, 87).

Além da associação do Veegum^R com carboximetilcelulose sódica, outros agentes suspensores têm sido propostos na formulação de suspensão (19, 31, 75, 101, 106).

O glicolato de amido sódico é um sal sódico de éter carboxílico de amido. É obtido através de eterificação parcial dos três grupos hidroxílicos presentes em cada anel glucopiranósido da molécula polimétrica de amido natural.

No mercado brasileiro é conhecido com o nome de Viscosol^R. Dois tipos de Viscosol^R são usados como agentes suspensores: o tipo IV, para suspensões farmacêuticas extemporâneas; e o tipo RV para suspensões clássicas (31, 101). Além deste uso, encontra aplicação como agente aglutinante e desagregante em comprimido (6, 60, 73).

O glicolato de amido sódico é facilmente disperso em água aquecida, quando auxiliada com agitação. Na concentração de 2% apresenta o pH entre 5,5 e 7,5 (101). Sua característica reológica é do tipo pseudo-plástico e levemente tixotrópica (94).

A maioria das suspensões requer edulcorantes para

mascarar o sabor desagradável dos fármacos. Os edulcorantes são classificados em naturais, semi-sintéticos e sintéticos (50, 99). A sacarose, entre os naturais, é mais utilizada, pois, o xarope simples contendo 85% de p/v de sacarose serve como veículo de numerosos fármacos (22). O mel e a glicose são também usados, mas nenhum dos edulcorantes naturais pode ser utilizado por diabéticos. Os semi-sintéticos, representados pelos álcoois poli-hídricos, são edulcorantes razoáveis e também servem como solventes e estabilizantes no sistema de suspensão. Como exemplo tem-se a glicerina, que também pode apresentar características molhantes; o manitol e o sorbitol (52, 87). Quando o produto apresenta pH acima de 5, prefere-se o sorbitol à sacarose. A sacarina sódica e o ciclamato de sódio podem apresentar concentrações de 0,05 a 0,5% com intuito de conseguir dulçor desejável (99).

A conservação de suspensões apresenta algumas dificuldades. Os conservantes mais comuns são os parabenos, ácido benzóico e seu sal sódico, clorobutanol e compostos de amônio quaternário. Estes compostos interagem com as macromoléculas, naturais ou sintéticas presentes na formulação. Esta interação pode levar à diminuição ou eliminação da concentração livre dos conservantes, conduzindo à ineficácia antimicrobiana. A interação com alguns agentes suspensores tem sido objeto de estudo de vários pesquisadores (21, 66, 74, 111). Quanto aos tensoativos, existem muitos trabalhos procurando esclarecer os mecanismos envolvidos e o cálculo das concentrações de conservantes necessários (3, 4, 30, 57, 83, 85). Porém, suspensões são sistemas heterogêneos, que necessitam de comprovação experimental da eficácia antimicrobiana dos conservantes (42, 95, 103).

3 OBJETIVO

A formulação de medicamento, de modo geral, implica em estudos de compatibilização entre os insumos, com vistas à obtenção de formas farmacêuticas estáveis. Apesar disto, pode-se encontrar especialidades com problemas, não só comprometendo a sua apresentação, mas envolvendo a eficácia e segurança terapêuticas.

Pode ser verificada nas suspensões contendo eritromicina, na forma de estearato, de procedência nacional, a inconveniência que reside na elevada viscosidade ou na flutuação do fármaco. No primeiro caso nota-se dificuldade em verter o líquido para colher-medida, apesar da aparente homogeneidade do sistema. No outro caso, pode ocorrer redispersão demorada ou incompleta, comprometendo a uniformidade da dose a ser administrada, o esquema posológico e a eficácia terapêutica.

O objetivo do presente trabalho consistiu em estudar diferentes adjuvantes farmacotécnicos, a fim de verificar fatores interferentes que podem melhorar a estabilidade da suspensão de estearato de eritromicina.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

4.1.1 Matérias-primas

As matérias-primas utilizadas na preparação das suspensões estão relacionadas, a seguir, conforme a especificação e fornecedor.

- ácido benzóico, Farm.Bras.III, Henrifarma Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda;
- álcool etílico, Farm.Bras.II, Álcool Ferreira S/A;
- carboximetilcelulose sódica (Boniasol^{R} 2.600), Farm.Bras. III, Companhia Brasileira de Produtos Químicos Bonomia;
- estearato de eritromicina, B.P.C. 1980, Abbot Laboratórios do Brasil;
- glicerina, Farm.Bras.III, Polyfarma S/A Com. Ind. de Produtos Químicos e Farmacêuticos;
- glicolato de amido sódico (Viscosol^{R} R.V), USP.XX - N.F.XV, Trinca Indústria e Comércio Ltda;
- metilparabeno, Farm.Bras.III, Merck;
- monoestearato de sorbitan (Span 60) B.P.C. 1980, Atlas Indústrias Químicas S/A;
- monoestearato de sorbitan etoxilado (Polissorbato 60) B.P.C. 1980, EUA, Atlas Indústrias Químicas S/A;
- molooleato de sorbitan (Span 80), B.P.C. 1980, EUA, Atlas Indústrias Químicas S/A;
- monooleato de sorbitan etoxilado (Polissorbato 80), Farm. Bras. III, Brasil, Atlas Indústrias Químicas S/A;
- propilparabeno, Farm. Bras. II, Alemanha, Merck;

- sacarina sódica, Farm.Bras.KK, Henrifarma Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda;
- sacarose, Farm.Bras.II, Companhia União dos Refinadores de Açúcar e Café;
- silicato de alumínio e magnésio (Veegum^R HV), Vanderbeeld;
- sorbitol, U.S.P. XX - N.F. XV, Avon Cosméticos Ltda.

5.1.2 Equipamentos

- agitador mecânico Fanem, Contrac Modelo 100, com velocidade regulável;
- agitador mecânico Fisaton, Modelo 710, com velocidade regulável;
- agitador c-rotativa, Fanem, Modelo Kline, com velocidade regulável;
- balança industrial, Filizola, com capacidade para 5 quilos;
- balança analítica, E. Metler;
- balança semi-analítica, E. Metler;
- banho-maria BÜCHI, Modelo W
- densímetro, INCONTERM, 20 ºC;
- conjunto de tamises, Granutest;
- espectrofotômetro Varian, modelo 634;
- fogareiro a gás com duas bocas;
- homogeneizador, Meteor, modelo Rex-1;
- microscópio bi-ocular, Reichert;
- potenciômetro, Beckman, modelo Zeromatic;
- recipiente de aço inoxidável com capacidade para 1,0; 1,7; 5,0 e 10 litros;
- viscosímetro rotacional Brookfield, modelo RVT.

4.2 Métodos

4.2.1 Estudo de alguns adjuvantes farmacotécnicos utilizados na formulação de suspensões.

4.2.1.1 Influência dos tensoativos.

Foram preparadas, em provetas de 25 mL, diversas associações de Polissorbato 60 e Span 60, de modo a obter os seguintes valores de EHL: 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 e 14. Para isto, baseou-se na proporção constante da Tabela I (página 31).

A partir de cada par de tensoativos foram preparados 25 mL da solução aquosa a 3% (p/v) com água destilada. A seguir foi vertido, cuidadosamente, 1,0 g de estearato de eritromicina na superfície do líquido e a observação visual da molhabilidade do pó foi efetuada com 1 e 3 horas após a adição do pó à solução de tensoativos. Após segunda observação, o conteúdo de cada proveta foi agitado manualmente, por inversão, até perfeita homogeneização e foi deixado em repouso durante uma semana à temperatura ambiente, quando foi efetuada nova observação macroscópica do aspecto da mistura. Foi verificada, também, a redispersabilidade das suspensões, mediante agitação manual das provetas, por inversão.

O mesmo procedimento foi efetuado com o par de Polissorbato 80 e Span 80, ajustando-se os valores de EHL para 10, 11, 12, 13 e 14, segundo a relação constante da Tabela I.

4.2.1.2 Influência dos edulcorantes

Os edulcorantes estudados foram a sacarose, glicerina e sorbitol a 70%. As concentrações testadas, para cada

TABELA I - VALORES DE EHL E PROPORÇÕES DE TENSOATIVOS

EHL	Span 60 - Polissorbato 60 (g) (g)	Span 80 - Polissorbato 80 (g) (g)
6	87,2 : 12,8	-
7	77,4 : 22,6	-
8	67,6 : 32,4	-
9	57,8 : 42,2	-
10	48,0 : 52,0	46,7 : 53,3
11	38,2 : 61,8	37,6 : 62,4
12	28,4 : 71,6	28,0 : 72,0
13	18,6 : 81,4	18,7 : 81,3
14	8,8 : 91,2	9,6 : 90,4

edulcorante, foram 10, 20, 30, 40 e 50% (p/v) em água destilada.

Foram preparados 500 mL de cada solução, as quais foram analisadas quanto ao pH, à densidade e viscosidade.

Para cada copo graduado de 250 mL foram transferidos 200 mL dos veículos anteriormente preparados. A dispersão de 10,0 g de estearato de eritromicina em cada veículo foi mediante adição gradativa do mesmo, auxiliando-se a homogeneização com agitador mecânico Fanem, Contrac modelo 100, com 300 rpm. Após a adição total do fármaco, continuou-se a agitação por mais 5 minutos. Completou-se o volume para 250mL, com o veículo correspondente e homogeneizou-se, manualmente, com bastão de vidro.

Cada suspensão foi transferida para 2 provetas graduadas de 100 mL, com rolha esmerilhada. Após inversão manual das provetas por 4 vezes, de 180º, as mesmas foram mantidas em repouso. No decorrer do tempo foram efetuadas leituras do volume ocupado pelo fármaco. Estas observações foram de 15 em 15 minutos, nas duas primeiras horas, de hora em hora durante as 12 horas e, diariamente, até completar uma semana.

4.2.1.3 Influência dos agentes suspensores.

Os agentes suspensores testados foram a carboximetilcelulose sódica (Boniasol^R 2.600), silicato de alumínio e magnésio (Veegum^R HV) e glicolato e amido sódico (Viscosol^R RV). Para cada agente suspensor as concentrações foram de 0,3; 0,6; 0,9; 1,2 e 1,5% (p/v) em água destilada. Prepararam-se 500mL de cada uma, utilizando-se o seguinte procedimento: em recipi

ente de aço inoxidável de 1000 mL foram transferidos 200 g de água destilada, a qual foi aquecida a 80-85 ºC, em banho-maria, dispersando-se o pó, aos poucos, com auxílio de agitador Fanem e aproximadamente 200 rpm. Continuou-se a agitação por 15 minutos e a suspensão foi resfriada naturalmente até a temperatura ambiente. O peso foi ajustado pela adição de água destilada, para 200 g, e a dispersão permaneceu em repouso durante 20 horas. A seguir, verteu-se o conteúdo para copo de vidro graduado e completou-se o volume para 500 mL, com água destilada, seguindo-se de agitação durante 5 minutos, nas mesmas condições anteriormente descritas. Em cada dispersão foram determinados pH, densidade e viscosidade.

As suspensões de estearato de eritromicina, a 4% (p/v), foram preparadas empregando-se cada dispersão dos 3 agentes suspensores separadamente, segundo a técnica descrita no item 4.2.1.2. O acompanhamento do comportamento destas suspensões, com determinação do volume do sólido e do veículo, seguiram o mesmo esquema descrito no item 4.2.1.2.

4.2.2 Estudo de estabilidade das suspensões de estearato de eritromicina.

4.2.2.1 Estudo prévio.

4.2.2.1.1 Fórmula das suspensões.

As suspensões foram preparadas segundo as fórmulas constantes da Tabela II (1 a 6) (página 39), no volume de 100 mL cada. As 6 preparações iniciais variaram na concentração do par de tensoativos, mantendo-se o valor de EHL em 13.

Outras suspensões foram preparadas mantendo-se o par de tensoativos a 1%, porém, houve variação no teor de agentes suspensores, além de adição de conservantes. Foram preparados 500 mL de cada uma das suspensões, conforme a Tabela II e Tabela III (suspensões de números 7 a 15), (páginas 39 e 40). As suspensões de números 16 a 24, conforme a Tabela III (página 40), foram obtidas utilizando-se o par de tensoativos Polissorbato 80 - Span 80, na concentração de 3% (p/v), em EHL 13.

Cada suspensão, diferindo entre si em, pelo menos, uma característica qualitativa ou quantitativa, foi mantida em proveta graduada de 100 mL, à temperatura ambiente. A observação do comportamento das mesmas foi conforme o item 4.2.1.2.

4.2.2.1.2 Técnica de preparação

4.2.2.1.2.1 Preparação do meio suspensor

Foi aquecido em banho-maria, a 80-85 ºC, o recipiente de aço inoxidável de 1000 mL contendo 100 g de água destilada. Foram adicionados 15 g de carboximetilcelulose sódica e a homogeneização da dispersão foi obtida pela agitação, durante 15 minutos, com agitador Fisaton, com 250 rpm. A dispersão foi resfriada, naturalmente, até a temperatura ambiente e foi mantida em repouso durante 20 horas. Decorrido este tempo, o peso do material foi ajustado para 100 g com água destilada e submetido à agitação por 5 minutos, em condições idênticas às do dia anterior. A seguir, adicionaram-se 390 g (300 mL) de xarope recém-preparado, contendo 3 conservantes. Esta mistura foi fervida durante 10 minutos, mantendo-

se a agitação mecânica. Após esfriamento em banho de água fria, o peso foi ajustado para 500 g, com água destilada. Este procedimento foi adotado na obtenção dos 18 meios suspensores, correspondentes às fórmulas 7 a 24 das Tabelas II e III.

4.2.2.1.2.2 Dispersão de estearato de eritromicina.

Foram pesados, em bequer de 250 mL, 15 g do par Polissorbato 80 - Span 80, em EHL 13, segundo a Tabela I. Foram adicionados 50 g de água destilada e a mistura foi aquecida em banho-maria a 50-60 ºC, acompanhada de homogeneização com agitador Fanem, a aproximadamente 250 rpm, durante 10 minutos. O produto foi resfriado naturalmente, até temperatura ambiente. Foram dispersos, aos poucos, 20 g de estearato de eritromicina na mistura anterior, com agitação mecânica durante 5 minutos, em condição idêntica à anterior.

4.2.2.1.2.3 Preparação da suspensão.

Foram transferidos para copo graduado de 500 mL, a dispersão do fármaco e 500 g do meio suspensor, preparados conforme a técnica descrita nos itens 4.2.2.1.2.1 e 4.2.2.1.2.2. Após completar o volume para 500 mL, com água destilada, a mistura foi homogeneizada com agitador Fanem, a 300 rpm, durante 5 minutos. Finalmente, a preparação foi passada pelo homogeneizador durante 30 segundos, seguida de recolhimento da suspensão em copo graduado de 500 mL. O produto permane-

ceu em repouso durante 48 horas, à temperatura ambiente, quando foi novamente agitado com auxílio de bastão de vidro. O mesmo foi submetido à determinação de pH, densidade e viscosidade.

O acompanhamento da estabilidade física desta suspensão foi após transferência da mesma para 2 provetas de 100 mL e 3 frascos de vidro âmbar, com capacidade de 100 mL. Estes foram mantidos à temperatura ambiente, em posição estática, anotando-se o volume do fármaco disperso e a característica quanto à flutuação ou sedimentação do pó. Estas observações foram efetuadas diariamente, durante 15 dias.

As suspensões de nº 1 a 6 foram preparadas com a mesma técnica, exceto a agitação que foi manual, com bastão de vidro, eliminando-se a fase de tratamento em homogeneizador.

4.2.2.2 Estudo definitivo das suspensões.

4.2.2.2.1 Fórmulas das suspensões.

Foram preparadas 24 suspensões, de nº 25 a 48, da Tabela IV, (página 41), utilizando-se como edulcorante a glicerina e o sorbitol a 70% na proporção de 10, 20, 25, 30 e 35% (p/v), conforme o agente suspensor. As concentrações de Boniasol 2.600 foram de 1,0, 1,1 e 1,2% (p/v); as de Veegum HV foram 1,2, 1,2 e 1,5% (p/v) e 1,2% (p/v) de Viscosol RV.

A inclusão de sacarina sódica foi constante em todas as preparações, na concentração de 0,4% (p/v).

Utilizou-se o par de tensoativo Polissorbato 80 -

Span 80, na concentração de 3% (p/v) em EHL 13, conforme a Tabela I (página 31).

Os 3 conservantes foram incluídos em todas as fórmulas, tendo sido previamente solubilizados em quantidade suficiente de etanol.

As suspensões de nºs 25 a 30, conforme as fórmulas da Tabela IV (página 41), foram obtidas fixando-se em 35% (p/v) o teor de edulcorante e 1,2% (p/v) o de agente suspensor.

As suspensões de nºs 31 a 36, da Tabela IV (página 41), apresentaram diferenças no teor de edulcorante, fixado em 30% (p/v).

Outras preparações contendo Boniasol 2.600 ou Veegum HV também continham 30% (p/v) de edulcorante, enquanto que naqueles casos contendo Viscosol RV foi de 25, 20, 10% (p/v). Estas suspensões, de números 37 a 42 continham 1,1% (p/v) de Boniasol 2.600, 1,4% e 1,5% (p/v) de Veegum HV e 1,2% (p/v) de Viscosol RV.

Após a avaliação visual e física destas preparações, durante 45 dias, procedeu-se à preparação de outras 6 suspensões, de número 43 a 48, conforme as fórmulas da Tabela V - (página 42).

4.2.2.2.2 Técnica de preparação.

Para a preparação das suspensões de nºs 25 a 48, a técnica utilizada foi semelhante à descrita no item 4.2.2.1.2.

Nas suspensões que continham a carboximetilcelulose sódica e o glicolato de amido sódico, como agentes suspensores, a dispersão foi efetuada sobre o agente edulcorante. Adicionou-se, posteriormente, a água destilada e submeteu-se a mistura ao aquecimento. O volume utilizado de água destilada foi de 200 mL para todos os meios suspensores.

As determinações de pH, densidade e viscosidade e doseamento do fármaco foram efetuadas no início da formulação, bem como após 30 semanas de observação das suspensões. O acompanhamento da leitura do volume do fármaco disperso foi feito diariamente, durante a primeira semana e, posteriormente, com intervalo de 7 dias, durante 30 semanas. O aspecto da suspensão e a característica de ressuspensão foram determinados após 30 semanas de observação.

TABELA II - FÓRMULAS DAS SUSPENSÕES DE ESTEARATO DE ERITROMICINA DO ESTUDO PRÉVIO.

	SUSPENSÕES											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Estearato de eritromicina (g)	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Polissorbato 60 - Span 60 (g)	3,0	3,0	3,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Boniasol^R 2.600 (g)	1,0	-	-	1,0	-	-	0,3	0,6	1,2	-	-	-
Veegum^R HV (g)	-	1,0	-	-	1,0	-	-	-	-	0,3	0,6	1,2
Viscosol^R RV	-	-	1,0	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-
Xarope simples (mL)	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
Ácido benzóico (g)	-	-	-	-	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Metilparabeno (g)	-	-	-	-	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno (g)	-	-	-	-	-	-	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Água destilada q.w.p. (g)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

TABELA III - FÓRMULAS DAS SUSPENSÕES DE ESTEARATO DE ERITROMICINA DO ESTUDO PRÉVIO

	SUSPENSÕES											
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Estearato de eritromicina (g)	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Polissorbato 60 - Span 60 (g)	1,0	1,0	1,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polissorbato 80 - Span 80 (g)	-	-	-	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Boniasol^R 2.600 (g)	-	-	-	0,3	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-
Veegum^R HV (g)	-	-	-	-	-	-	0,3	0,6	1,2	-	-	-
Viscosol^R RV (g)	0,3	0,6	1,2	-	-	-	-	-	-	0,3	0,6	1,2
Xarope simples (mL)	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0	60,0
Ácido benzóico (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Metilparabeno (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno (g)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Água destilada q.s.p. (g)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

TABELA IV - FÓRMULAS DAS SUSPENSÕES DE ESTEARATO DE ERITROMICINA DO ESTUDO DEFINITIVO

	SUSPENSÕES											
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Estearato de eritromicina (g)	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Polissorbato 80 - Span 80 (g)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Boniasol^R 2.600 (g)	1,2	1,2	-	-	-	-	1,2	1,2	-	-	-	-
Veegum^R HV (g)	-	-	1,2	1,2	-	-	-	-	1,2	1,2	-	-
Viscosol^R HV (g)	-	-	-	-	1,2	1,2	-	-	-	-	1,2	1,2
Glicerina (g)	35,0	-	35,0	-	35,0	-	30,0	-	30,0	-	30,0	-
Sorbitol 70% (g)	-	35,0	-	35,0	-	35,0	-	30,0	-	30,0	-	30,0
Ácido benzóico (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Metilparabeno (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno (g)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Sacarina sódica (g)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Água destilada q.s.p. (mL)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

TABELA V - FÓRMULAS DAS SUSPENSÕES DE ESTEARATO DE ERITROMICINA DO ESTUDO DEFINITIVO

	SUSPENSÕES											
	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
Estearato de eritromicina (g)	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Polissorbato 80 - Span 80 (g)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Boniasol^R 2.600 (g)	1,0	1,0	-	-	-	-	1,1	1,1	-	-	-	-
Veegum^R HV (g)	-	-	1,4	1,4	-	-	-	-	1,5	1,5	-	-
Viscosol^R RV (g)	-	-	-	-	1,2	1,2	-	-	-	-	1,2	1,2
Glicerina (g)	30,0	-	30,0	-	20,0	-	30,0	-	30,0	-	25,0	-
Sorbitol a 70% (g)	-	30,0	-	30,0	-	20,0	-	30,0	-	30,0	-	10,0
Ácido benzóico (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Metilparabeno (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Propilparabeno (g)	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Sacarina sódica (g)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Água destilada q.s.p. (mL)	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

4.3 Determinação de Parâmetros Analíticos

4.3.1 Tamanho de partículas

A determinação do tamanho de partículas de estearato de eritromicina foi efetuada com auxílio do microscópio, acoplando-se ocular micrométrica, com aumento de 1250 vezes.

Analisou-se o pó em forma de suspensão aquosa, na concentração de 0,2% (67, 87, 90). Foram efetuadas contagens em campos microscópicos e o resultado foi a média aritmética destes valores.

4.3.2 Volume e densidade aparentes

O volume aparente foi determinado em copo graduado, de 125 mL, em forma de sino. Foram transferidos 50 g de estearato de eritromicina. O recipiente foi submetido à queda livre, de altura de 2 a 3 cm, sobre a superfície coberta de borracha. Esta operação foi manual, repetindo-se a queda por 200 vezes, com intervalo de 2 a 3 segundos entre as operações. O volume do pó foi determinado pela leitura após a compactação (87, 105). O valor de volume aparente do antibiótico foi obtido pela média das 10 determinações.

A densidade aparente foi calculada dividindo-se o peso da substância pelo respectivo valor de volume obtido.

4.3.3 pH

A determinação dos valores de pH foi efetuada em potenciômetro, à temperatura de 25 ºC. Para isto, utilizaram-

se cerca de 10 mL de amostra previamente homogeneizada (33).

4.3.4 Densidade

A densidade das dispersões foi determinada em proveta graduada de 250 mL, contendo cerca de 250 mL da amostra, a 20 ± 1 ºC, empregando-se o densímetro (65).

4.3.5 Viscosidade

A viscosidade aparente foi determinada em viscosímetro rotacional. A amostra foi colocada em bequer de 500 mL, controlando-se a temperatura para 20 ºC, sendo submetidos aos graus de cisalhamento 20, 50 e 100 rpm (93, 107).

4.3.6 Aspecto da suspensão

As amostras de suspensão foram submetidas à observação macroscópica, verificando-se o tipo de comportamento da dispersão. Foram classificadas em tipo "com flutuação" (F) e "com sedimentação" (S). O primeiro tipo foi subdividido em compactado (FC) e sem compactação (FS); o segundo tipo foi, por sua vez, subdividido em compactado (SC) e sem compactação (SS). A fração líquida separada foi classificada em função do grau de turbidez: em turvo (Tu) e límpido (Li).

4.3.7 Volume do fármaco disperso

As suspensões acondicionadas em proveta de 100 mL, mantidas em repouso à temperatura ambiente, serviram para de

terminação do volume ocupado pelo fármaco disperso (Vs). Em função da posição das partículas do fármaco em suspensão, adotou-se classificação como volume de partículas sedimentadas, (Vs) e volume de partículas flutuantes (Vf). Calculou-se o volume de sedimento pela relação Vs/Vo, sendo Vo o volume total da suspensão (104). Da mesma forma, pela relação Vf/Vo, determinou-se o valor de volume do flutuado.

4.3.8 Característica de ressuspensão

Para determinar a propriedade de re-homogeneização das suspensões, foram utilizadas amostras acondicionadas em frascos de vidro de 100 mL. Os mesmos foram submetidos à homogeneização no agitador rotativo. Foram aplicados cerca de 250 rpm, anotando-se o tempo necessário, em segundos ou minutos, para a homogeneização do conteúdo.

Com amostras acondicionadas em provetas de 100 mL, a característica de ressuspensão foi determinada mediante inversão manual da mesma de 180 º. A classificação da mesma foi de acordo com o número de inversões necessárias para a completa homogeneização da suspensão, considerando-se fácil (Fa), quando exigia de 1 a 5 vezes; regular (Re), de 6 a 10 vezes e difícil (Di), quando exigia inversão maior que 11 vezes.

4.3.9 Doseamento do antibiótico

A determinação de teor de eritromicina na matéria-prima e nas suspensões, no decorrer do armazenamento destas, baseou-se na reação colorimétrica com xantidrol (49).

A preparação da solução-padrão foi realizada mediante a pesagem de, exatamente, 125 mg de padrão de eritromicina base, com teor de 95,5%. Esta tomada foi transferida quantitativamente para balão volumétrico de 100 mL, com auxílio da solução etanólica de ácido acético a 50% (v/v), completando-se o volume com o mesmo solvente. Desta solução foi transferida a alíquota de 10 mL para balão volumétrico de 100 mL e o mesmo solvente foi empregado para completar volume.

A solução teste foi obtida mediante tomada de ensaio de 5 mL da suspensão, empregando-se o mesmo solvente e igual esquema de diluição.

Entretanto, a solubilização inicial foi auxiliada com agitação magnética, durante 10 minutos e esta amostra diluída foi filtrada por papel de filtro Whatman nº 1.

A reação com solução de xantidrol seguiu o esquema seguinte:

Reagente	Branco	Padrão	Branco Padrão	Problema	Branco Problema
Solução padrão	-	1 mL	1 mL	-	-
Solução problema	-	-	-	1 mL	1 mL
Solução acética-etanólica	1 mL	-	1 mL	-	1 mL
Solução xantidrol BP-AS (8)	1 mL	1 mL	-	1 mL	-
Ácido acético glacial	8 mL	8 mL	8 mL	8 mL	8 mL

Após a mistura de cada um dos componentes de reação, em balão volumétrico de 10 mL, estes foram aquecidos em banho de água fervente, durante 5 minutos. Após resfriamento dos balões em banho de gelo, completou-se o volume com ácido glacial, a fim de efetuar leitura fotométrica. Foi lido no espectrofotômetro, usando cubetas de 1 cm a 540 nm.

O cálculo do teor de eritromicina foi segundo a fórmula:

$$\frac{A \times c}{P} = K \frac{K \times D \times VM}{TE \times 1000} = \text{mg de estearato de eritromicina/dose terapêutica}$$

tendo sido o resultado de cada amostra, média aritmética de determinações em duplicata.

Onde:

A = absorbância lida da amostra

P = absorbância lida do padrão

c = concentração de leitura em mcg/mL

D = diluição

VM = volume da dose terapêutica em mL.

TE = tomada de ensaio.

5 RESULTADOS

As Tabelas VI e VII apresentam o comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes EHL estudados das associações de Polissorbato 60 - Span 60 e Polissorbato 80 - Span 80. Os valores de EHL estudados e suas respectivas proporções das associações acima citadas estão na Tabela I, (página 31).

Os parâmetros analíticos (pH, densidade e viscosidade) das soluções de edulcorantes e das dispersões dos agentes suspensores efetuados, estão presentes nas Tabelas IX e X respectivamente (páginas 52 e 53). As Figuras 7 a 12 representam graficamente o comportamento do estearato de eritromicina em relação a diferentes concentrações de glicerina, sorbitol a 70% e sacarose, assim como as Figuras 13 a 18 representam graficamente o comportamento deste fármaco frente a diferentes concentrações de Boniasol^{R} 2600, carboximetilcelulose sódica; Veegum^{R} HV, silicato de alumínio e magnésio; Viscosol^{R} RV, glicolato de amido sódico.

As fórmulas das suspensões de estearato de eritromicina do estudo prévio e definitivo estão discriminadas nas Tabelas II a V, páginas 39 a 42.

Na Tabela XI (página 54) constam valores de pH, densidade e viscosidade das suspensões de 7 a 24 do estudo prévio. Estas amostras foram analisadas logo após a formulação e com repouso de 15 dias. As Figuras 1 a 6 representam o comportamento destas suspensões no decorrer deste período.

Resultados dos parâmetros analíticos das suspensões

25 a 48 do estudo definitivo estão nas Tabelas XII e XIII, páginas 55 e 56. Estas determinações foram efetuadas no início da observação, no caso, após 30 semanas. A representação gráfica da estabilidade das suspensões definitivas teatadas estão ilustradas nas Figuras 19 a 26.

Na Tabela VIII (página 51) contém valores de diâmetro médio, densidade aparente e teor de eritromicina, empregada como substância dispersa em todas as preparações.

TABELA VI - COMPORTAMENTO DO ESTEARATO DE ERITROMICINA FRENTE A ASSOCIAÇÃO DE POLISSORBATO 60 E SPAN 60 A 3,0%.

EHL	Molhabilidade		Aspecto	Redispersibilidade
	1 hora	3 horas	1 semana	
6	MP	MP	SC Tu	Di
7	MP	MP	SC Tu	Di
8	MP	MP	SC Tu	Di
9	MP	MP	SC Tu	Di
10	MT	MT	SS Tu	Di
11	MT	MT	SS Tu	Re
12	MT	MT	SS Tu	Re
13	MT	MT	SS Tu	Fa
14	MT	MT	SS Li	Fa

MT = Molhabilidade total Tu = Turvo Di = Difícil

MP = Molhabilidade parcial Li = Límpido Re = Regular

Fa = Fácil

SC = Sedimentação com compactação

SS = Sedimentação sem compactação

TABELA VII - COMPORTAMENTO DO ESTEARATO DE ERITROMICINA FRENTE A ASSOCIAÇÃO DE POLISSORBATO 80 E SPAN 80 A 3,0%.

EHL	Molhabilidade		Aspecto	Redispersibilidade
	1 hora	3 horas	1 semana	
10	MP	MP	SC Tu	Di
11	MT	MT	SC Tu	Di
12	MT	MT	SS Tu	Re
13	MT	MT	SS Tu	Fa
14	MT	MT	SS Li	Re

MT = Molhabilidade total Tu = Turvo Di = Difícil
MP = Molhabilidade parcial Li = Límpido Re = Regular
SC = Sedimentação com compactação Fa = Fácil
SS = Sedimentação sem compactação

TABELA VIII - VALOR DO DIÂMETRO MÉDIO, DENSIDADE APARENTE E TEOR DE ERITROMICINA BÁSICA DO ESTEARATO DE ERITROMICINA

diâmetro médio (μ)	densidade aparente (g/mL)	teor de eritromicina (%)
13.5	0,576	65,0

TABELA IX - PARÂMETROS ANALÍTICOS DAS SOLUÇÕES DE EDULCORANTES

Solução dos edulcorantes	pH	Densidade(g/mL)	Viscosidade (cP)
Glicerina 10%	5,10	1,030	12,5
Glicerina 20%	4,50	1,050	14,0
Glicerina 30%	4,45	1,100	16,0
Glicerina 40%	4,30	1,120	20,0
Glicerina 50%	4,30	1,120	25,0
Sorbitol 10%	5,30	1,030	10,0
Sorbitol 20%	5,40	1,050	12,0
Sorbitol 30%	5,60	1,080	14,0
Sorbitol 40%	5,60	1,110	16,0
Sorbitol 50%	5,70	1,130	18,0
Sacarose 10%	6,30	1,050	11,0
Sacarose 20%	6,40	1,080	12,5
Sacarose 30%	6,45	1,125	18,0
Sacarose 40%	6,50	1,160	19,0
Sacarose 50%	6,50	1,200	35,5

TABELA X - PARÂMETROS ANALÍTICOS DAS DISPERSÕES DOS AGENTES SUSPENSORES

		pH	Densidade(g/mL)	Viscosidade (cP)
Boniasol[R] 2.600	0,3%	6,10	1,001	29,0
Boniasol[R] 2.600	0,6%	6,30	1,005	51,0
Boniasol[R] 2.600	0,9%	6,35	1,006	80,0
Boniasol[R] 2.600	1,2%	6,39	1,008	124,0
Boniasol[R] 2.600	1,5%	6,40	1,009	211,0
Veegum[R] HV	0,3%	8,5	1,001	9,0
Veegum[R] HV	0,6%	8,8	1,005	12,0
Veegum[R] HV	0,9%	9,00	1,009	15,0
Veegum[R] HV	1,2%	9,10	1,010	16,0
Veegum[R] HV	1,5%	9,10	1,011	19,0
Viscosol[R] RV	0,3%	6,40	1,001	15,0
Viscosol[R] RV	0,6%	6,45	1,002	20,0
Viscosol[R] RV	0,9%	6,39	1,005	36,0
Viscosol[R] RV	1,2%	6,49	1,008	46,0
Viscosol[R] RV	1,5%	6,40	1,011	86,5

TABELA XI - PARÂMETROS ANALÍTICOS DAS SUSPENSÕES DE ESTEARATO DE ERITROMICINA DO ESTUDO PRÉVIO.

Suspensão	pH		Densidade(g/mL)		Viscosidade(cP)	
	To	T_2	To	T_2	To	T_2
7	5,80	5,85	1,200	1,200	47,5	60,0
8	5,70	5,63	1,210	1,212	320,0	380,0
9	5,88	5,50	1,240	1,240	1.210,0	1.280,0
10	5,40	5,50	1,190	1,195	38,0	40,0
11	5,40	5,30	1,201	1,210	126,0	120,0
12	5,90	5,90	1,230	1,235	425	470,0
13	5,60	5,70	1,210	1,215	55,0	65,0
14	5,50	5,50	1,220	1,220	560	700
15	5,60	5,50	1,240	1,235	810	918
16	5,75	6,00	1,210	1,210	44,0	55,0
17	5,85	5,90	1,220	1,225	340,0	450,0
18	6,50	6,30	1,250	1,260	1.460,0	1.630,0
19	5,25	6,00	1,200	1,210	32,0	38,0
20	5,30	5,80	1,210	1,215	150,0	170 0
21	5,60	6,00	1,242	1,246	450,0	480,0
22	5,75	6,10	1,220	1,221	65,0	72,0
23	5,90	6,20	1,235	1,235	610,0	680,0
24	6,0	6,20	1,250	1,260	880,0	890,0

To = após a formulação

T_2 = após duas semanas

TABELA XII - PARÂMETROS ANALÍTICOS DAS SUSPENSÕES DE ESTEARATO DE ERITROMICINA DO ESTUDO DEFINITIVO

Suspensão	pH		Densidade (g/mL)		Viscosidade (cP)		Ressuspensão		Aspecto		Teor de Eritromicina (mg/5mL)	
							Manual	Mecânica (minutos)				
	T_0	T_{30}	T_0	T_{30}	T_0	T_{30}	T_{30}		T_{30}		T_0	T_{30}
25	6,40	6,60	1,095	1,095	1225,0	2110,0	Di	-	SS	Tu	119,0	112,5
26	6,45	6,50	1,090	1,095	1226,0	2200,0	Di	-	SS	Tu	119,1	110,80
27	6,50	6,80	1,090	1,090	490,0	525,0	Fa	1	FS	Li	115,9	115,06
28	6,50	7,00	1,080	1,095	480,0	515,0	Fa	4	FS	Li	119,1	113,64
29	6,45	6,70	1,095	1,090	900,0	1300,0	Di	40	FC	Li	114,7	105,83
30	6,45	6,80	1,095	1,095	850,0	1280,0	Di	50	FC	Li	117,9	90,20
31	6,50	6,70	1,090	1,085	1100,0	1960,0	Di	-	SS	Tu	118,2	122,76
32	6,70	6,60	1,080	1,085	1190,0	1840,0	Di	-	SS	Tu	119,1	125,6
33	6,35	6,7	1,085	1,090	450,0	500,0	Fa	2	SS	Li	117,7	130,6
34	6,45	7,0	1,080	1,085	460,0	610,0	Fa	5	SS	Li	116,4	119,04
35	6,40	6,7	1,085	1,080	890,0	1270,0	Di	40	FC	Li	113,75	115,73
36	6,50	6,6	1,085	1,085	880,0	1500,0	Di	55	FC	Li	115,12	103,3

T_0 = após a formulação
T_{30} = após 30 semanas

Di = difícil
Re = regular
Fa = fácil

SC = sedimentação com compactação
SS = sedimentação sem compactação
FC = flutuação com compactação
FS = flutuação sem compactação

Tu = turvo
Li = límpido

TABELA XIII - PARÂMETROS ANALÍTICOS DAS SUSPENSÕES DE ESTEARATO DE ERITROMICINA DO ESTUDO DEFINITIVO

Suspensão	pH		Densidade (g/mL)		Viscosidade (cP)		Ressuspensão		Aspecto		Teor de eritromicina (mg/5mL)	
							Manual	Mecânica (minutos)				
	T_0	T_{30}	T_0	T_{30}	T_0	T_{30}	T_{30}		T_{30}		T_0	T_{30}
37	6,50	6,60	1,080	1,085	850,0	1410,0	Di	-	SS	Tu	118,6	108,35
38	6,50	6,70	1,080	1,085	875,0	1650,0	Di	-	SS	Tu	118,7	112,0
39	6,65	6,80	1,075	1,075	590,0	600,0	Fa	5	SS	Li	115,2	113,67
40	6,40	6,90	1,080	1,080	610,0	615,0	Fa	3	SS	Li	115,9	118,30
41	6,50	6,80	1,070	1,075	950,0	1210,0	Di	50,0	FC	Li	114,5	147,33
42	6,45	6,70	1,070	1,075	860,0	1250,0	Di	60,0	FC	Li	115,3	108,18
43	6,40	6,60	1,085	1,085	1090,0	1830,0	Di	-	SS	Tu	116,6	110,0
44	6,40	6,70	1,080	1,085	1075,0	1780,0	Di	-	SS	Tu	117,8	113,80
45	6,55	6,80	1,080	1,085	620,0	650,0	Fa	1,0	SS	Li	117,9	122,36
46	6,50	6,70	1,080	1,080	650,0	670,0	Fa	1,0	SS	Li	114,0	119,79
47	6,55	6,85	1,030	1,035	980,0	1250,0	Di	30,0	FC	Li	112,6	108,67
48	6,70	6,9	1,055	1,045	870,0	1010,0	Di	45,0	FC	Li	111,0	111,24

T_0 = após a formulação
T_{30} = após 30 semanas

Di = difícil
Re = regular
Fa = fácil

SC = sedimentação com compactação
SS = sedimentação sem compactação
FC = flutuação com compactação
FS = flutuação sem compactação

Tu = turvo
Li = límpido

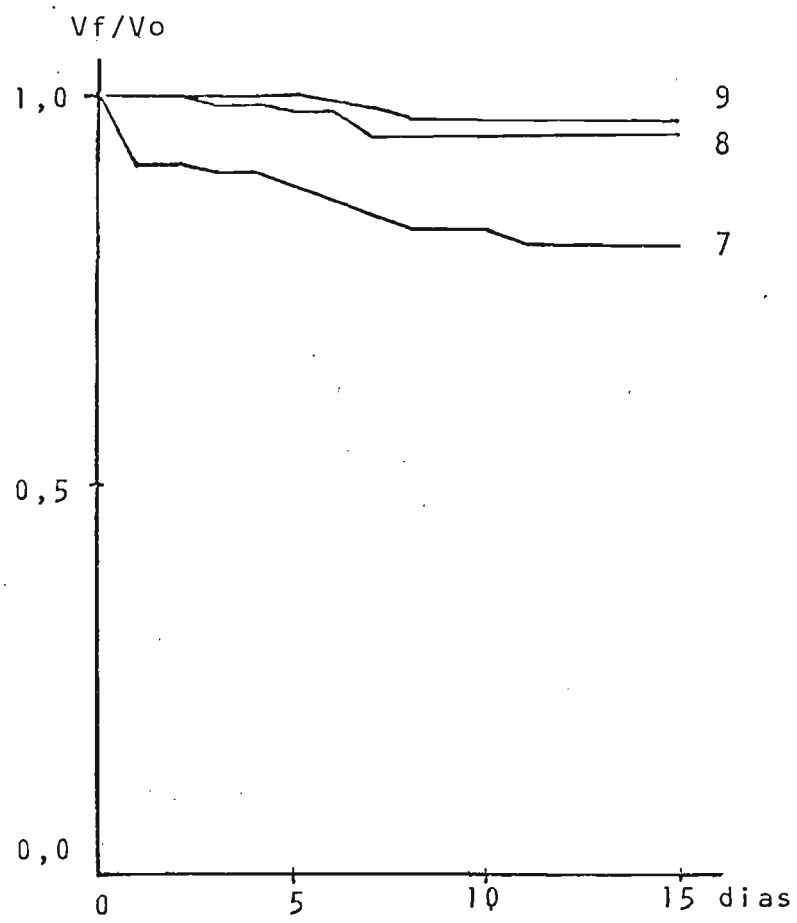


FIGURA 1 - Comportamento das suspensões 7 a 9 em relação a flutuação

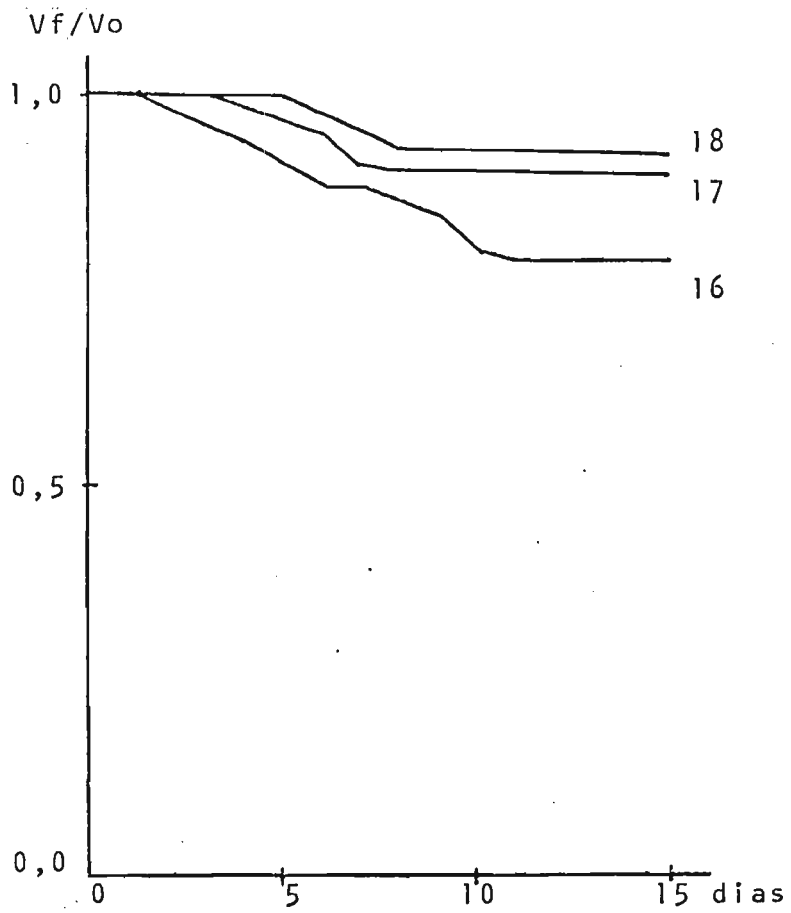


FIGURA 2 - Comportamento das suspensões 16 a 18 em relação à flutuação

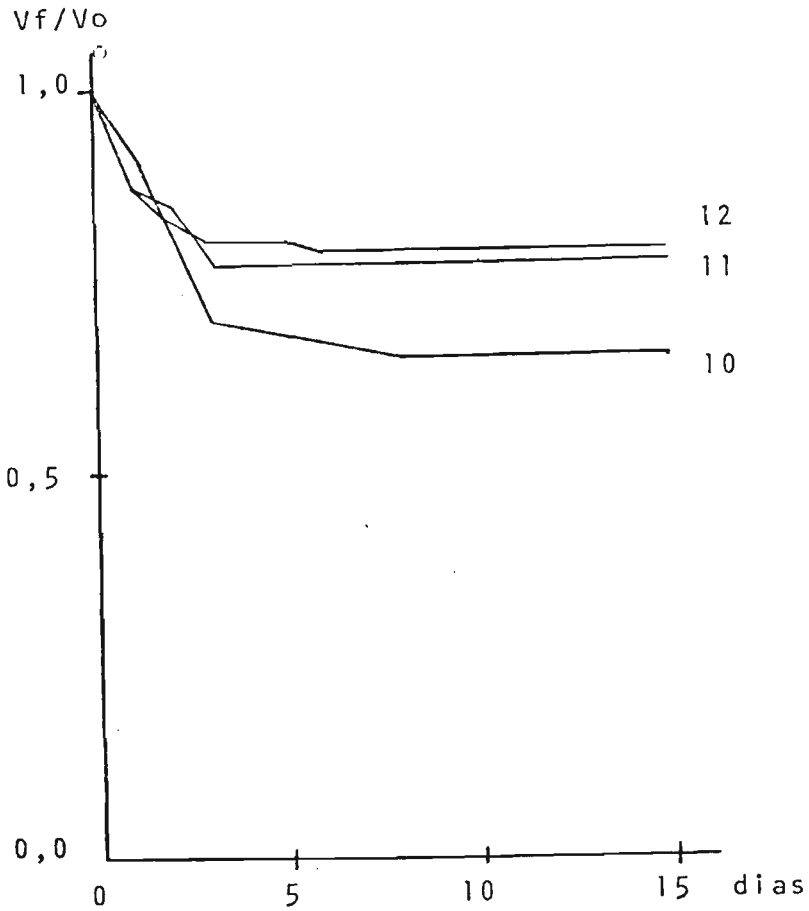


FIGURA 3 - Comportamento das suspensões 10 a 12 em relação à flutuação

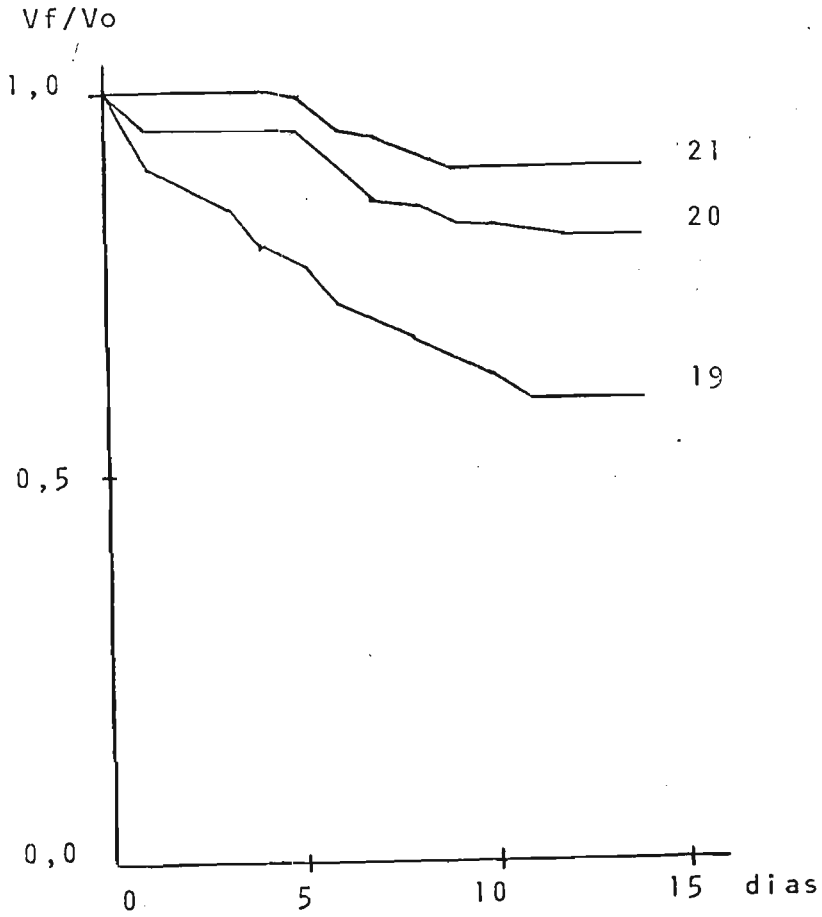


FIGURA 4 - Comportamento das suspensões 19 a 21 em relação à flutuação

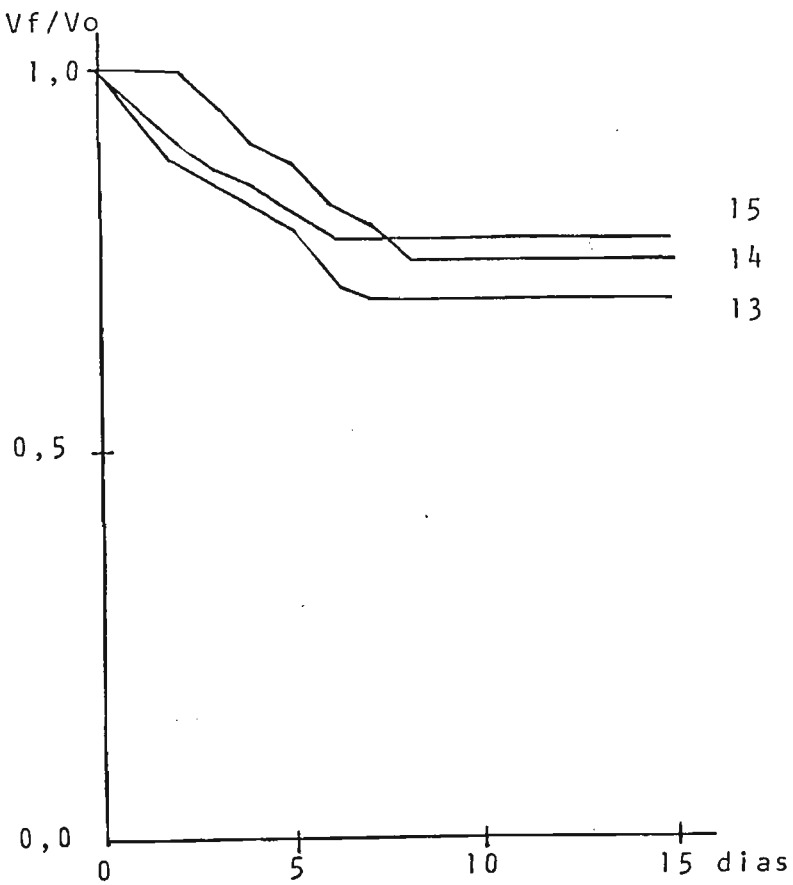


FIGURA 5 - Comportamento das suspensões 13 a 15 em relação à flutuação

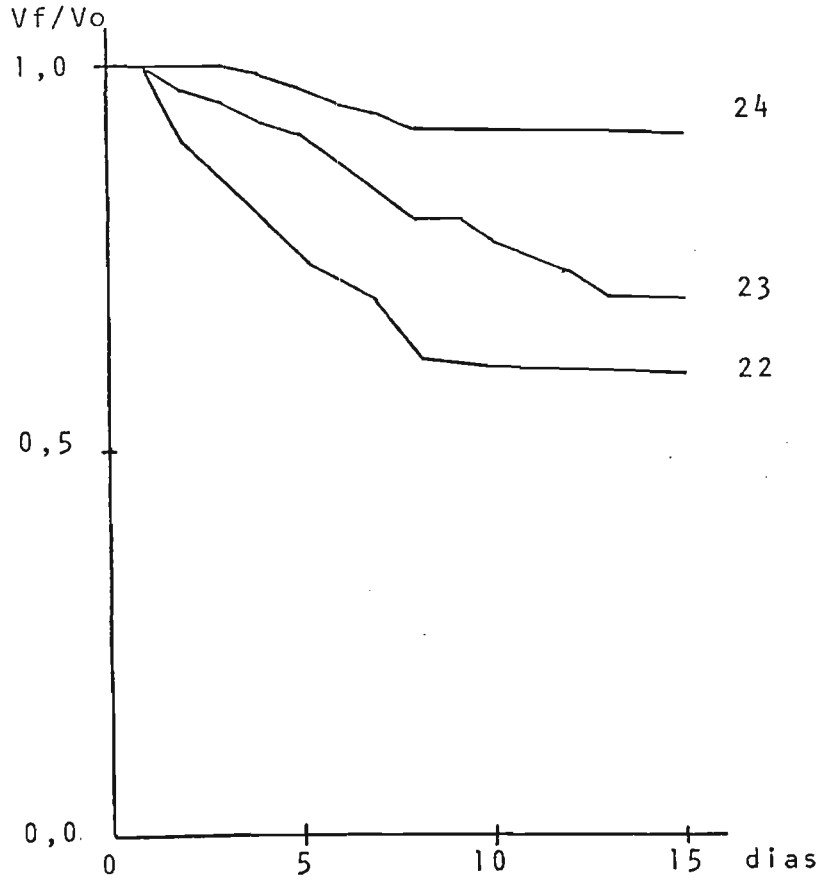


FIGURA 6 - Comportamento das suspensões 22 a 24 em relação à flutuação

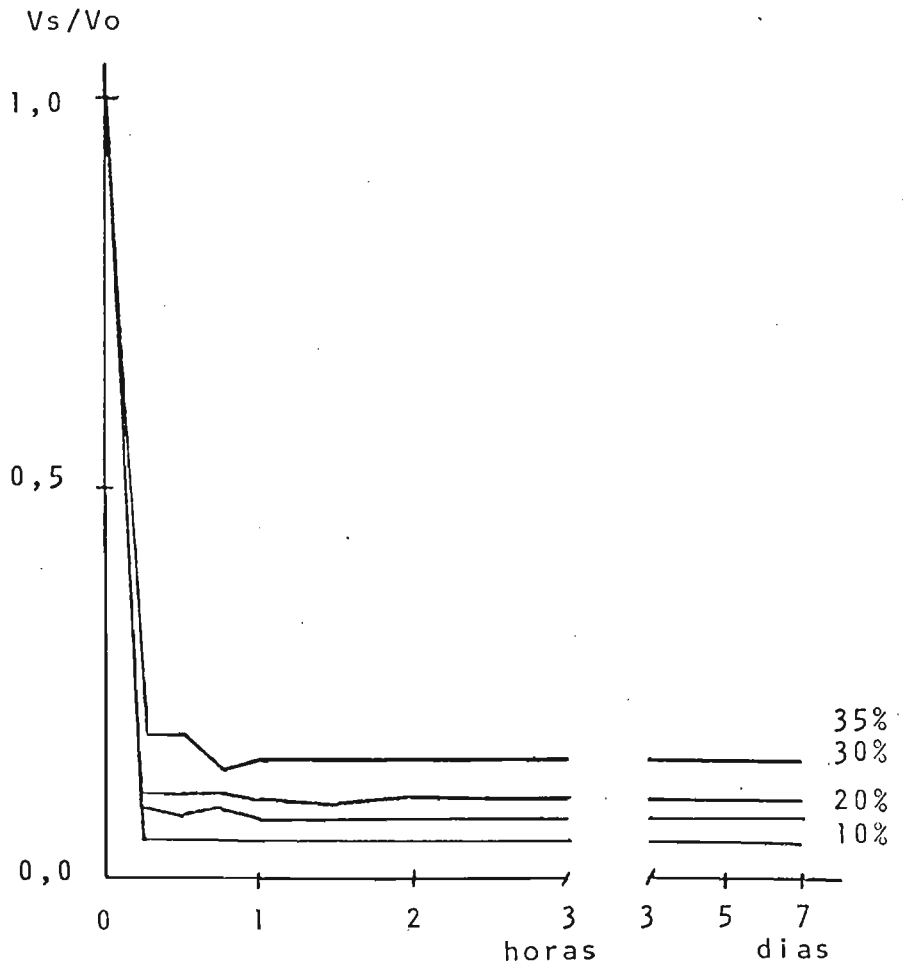


FIGURA 7 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de glicerina em relação à sedimentação.

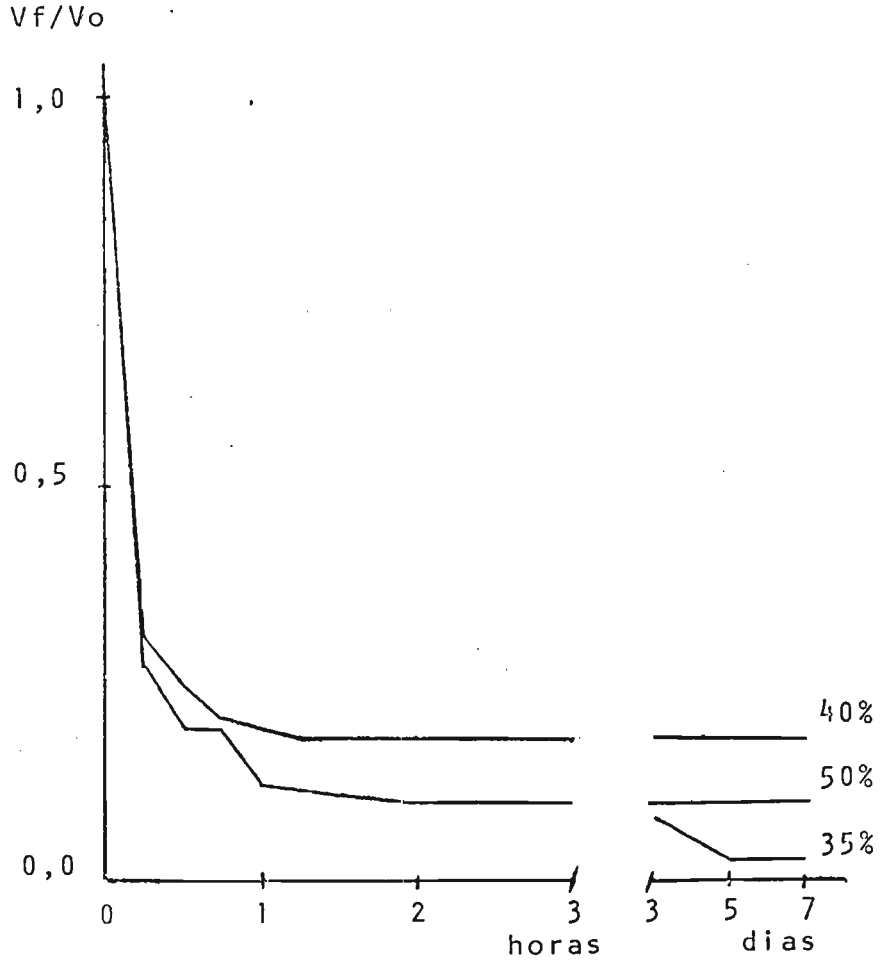


FIGURA 8 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de glicerina em relação à flutuação.

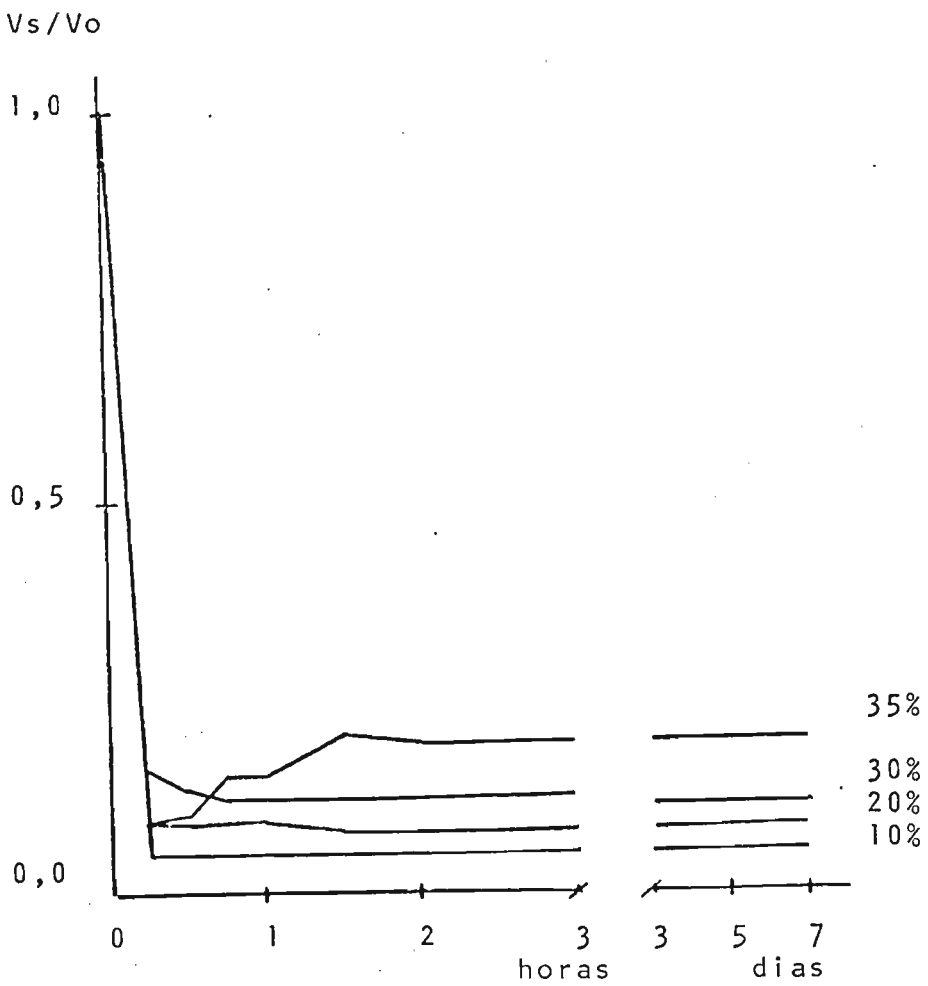


FIGURA 9 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de sorbitol em relação à sedimentação.

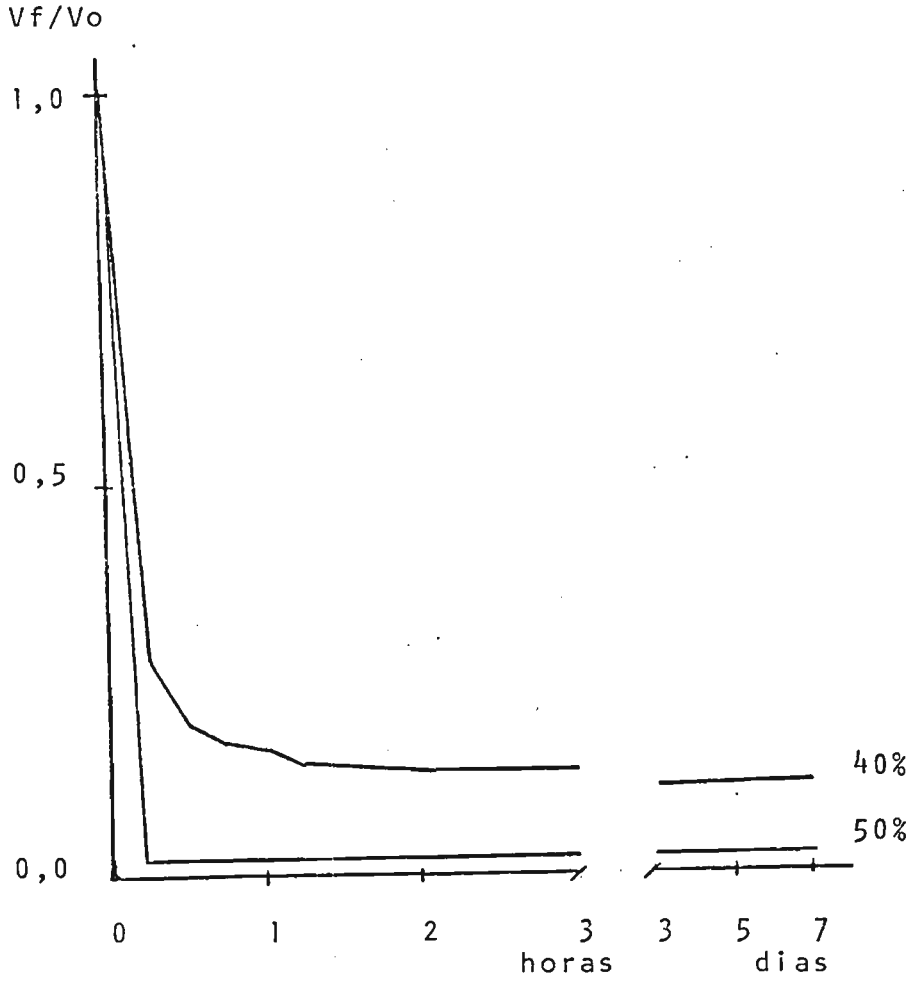


FIGURA 10 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de sorbitol em relação à flutuação.

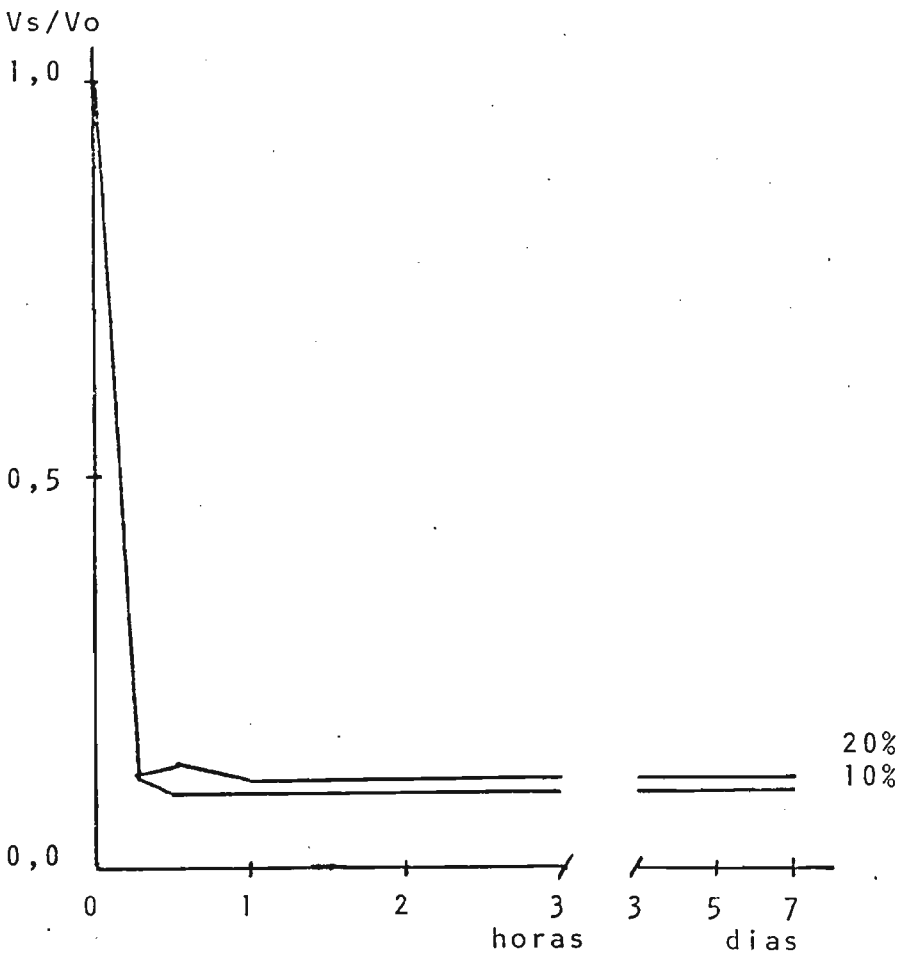


FIGURA 11 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de sacarose em relação à sedimentação.

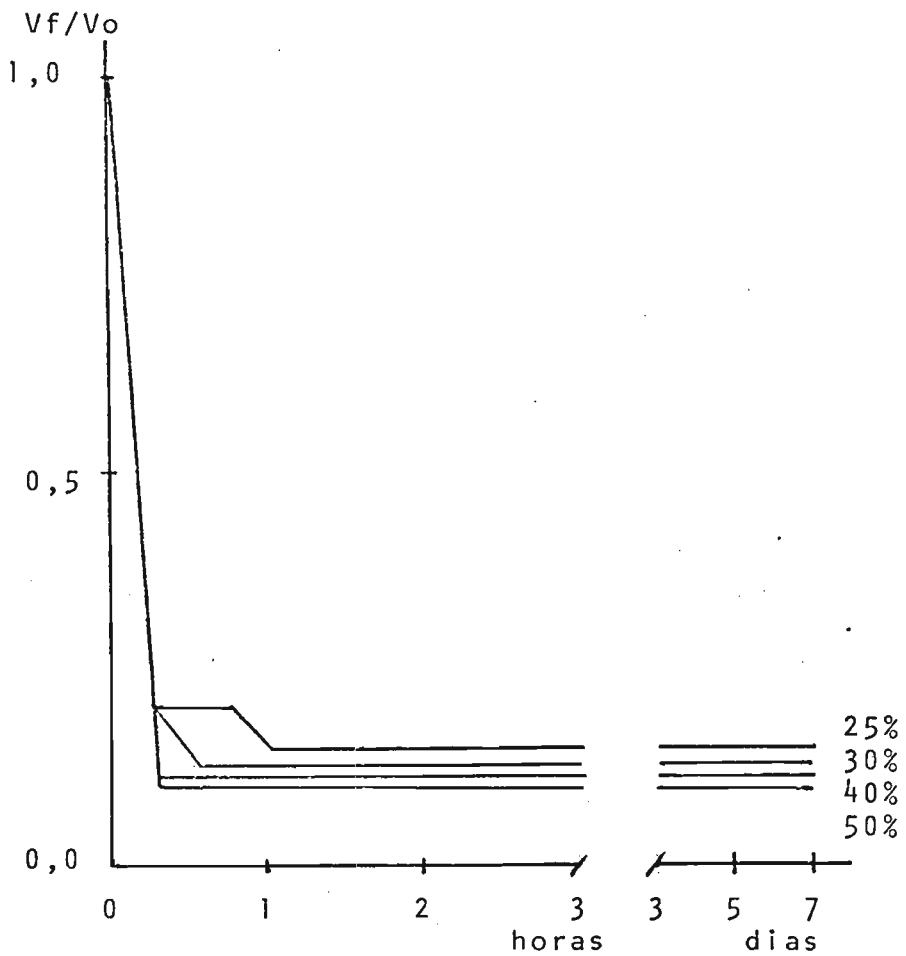


FIGURA 12 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de sacarose em relação à flutuação.

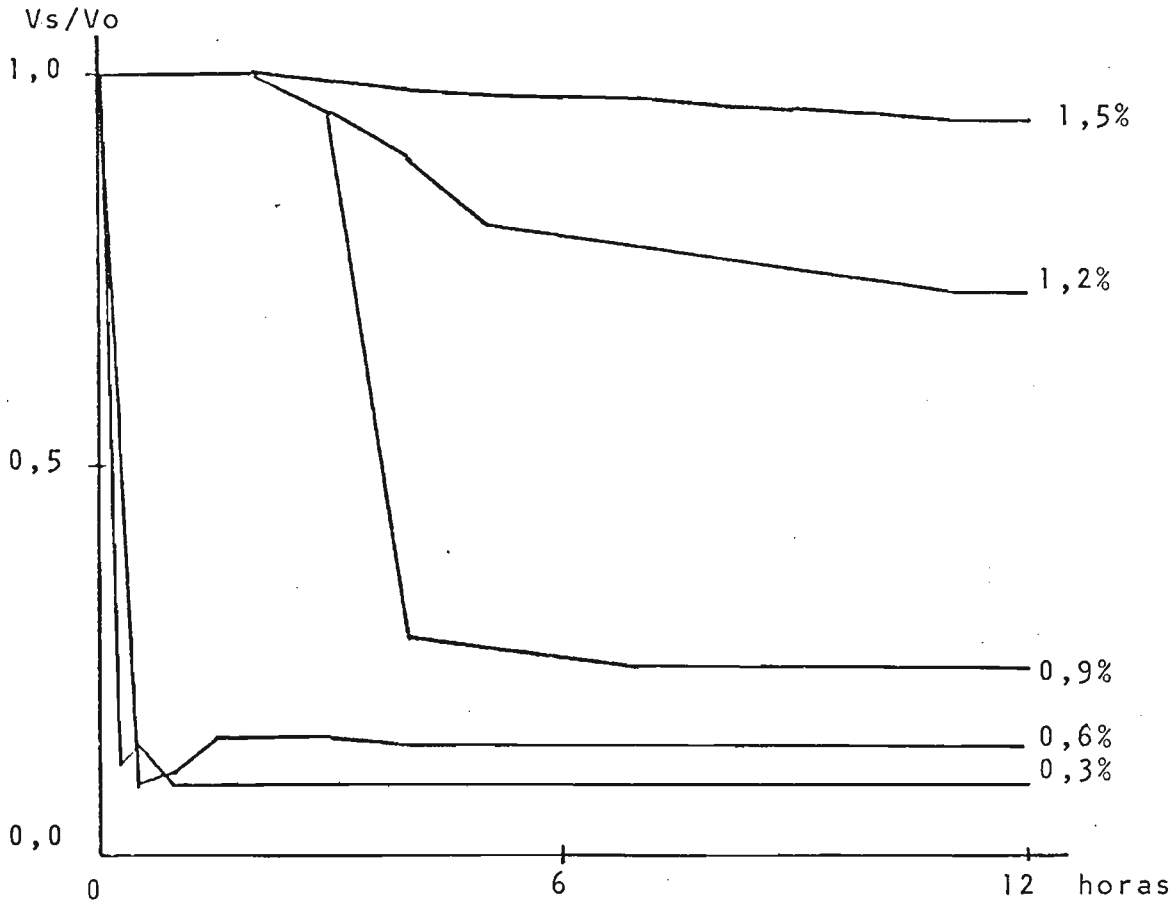


FIGURA 13 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de Boniasol[R] 2600 em relação à sedimentação no decorrer de 12 horas.

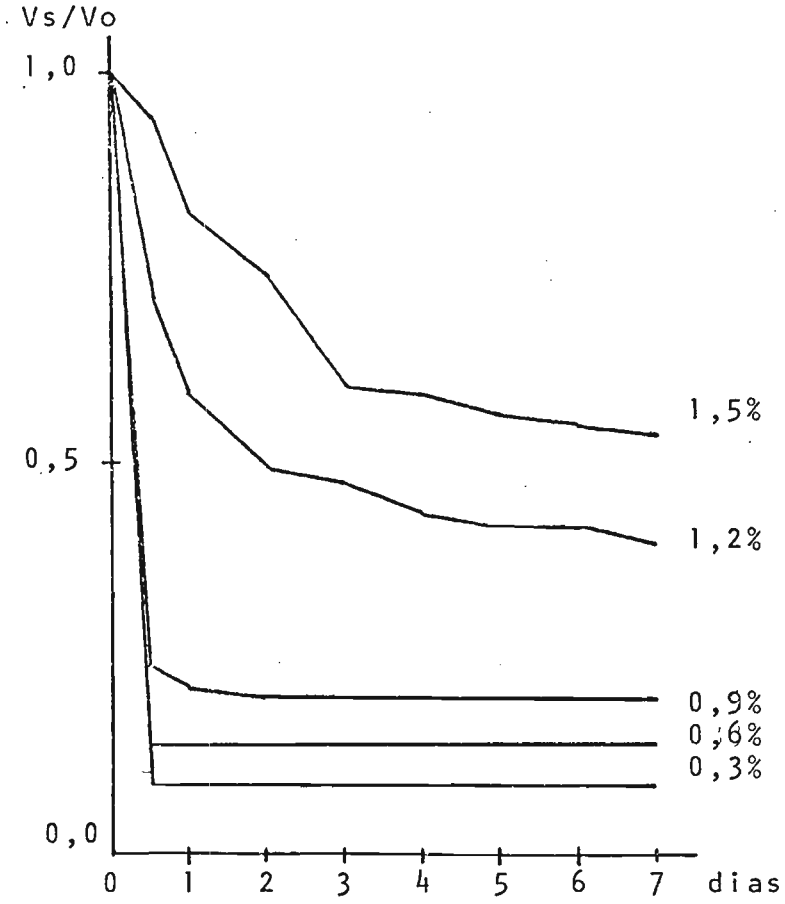


FIGURA 14 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de Boniasol[R] 2600 em relação à sedimentação no decorrer de 7 dias.

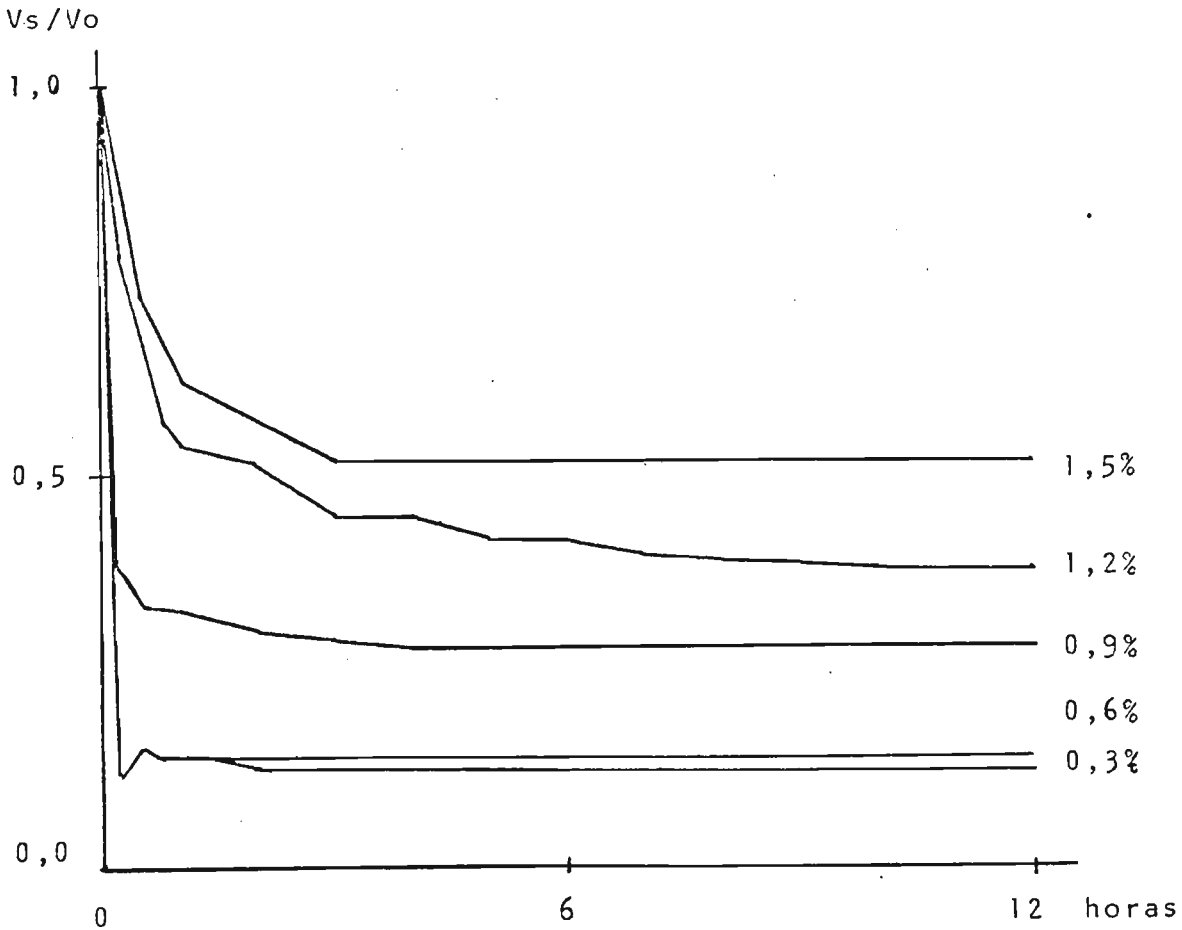


FIGURA 15 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de Veegum^{R} HV em relação à sedimentação no decorrer de 12 horas.

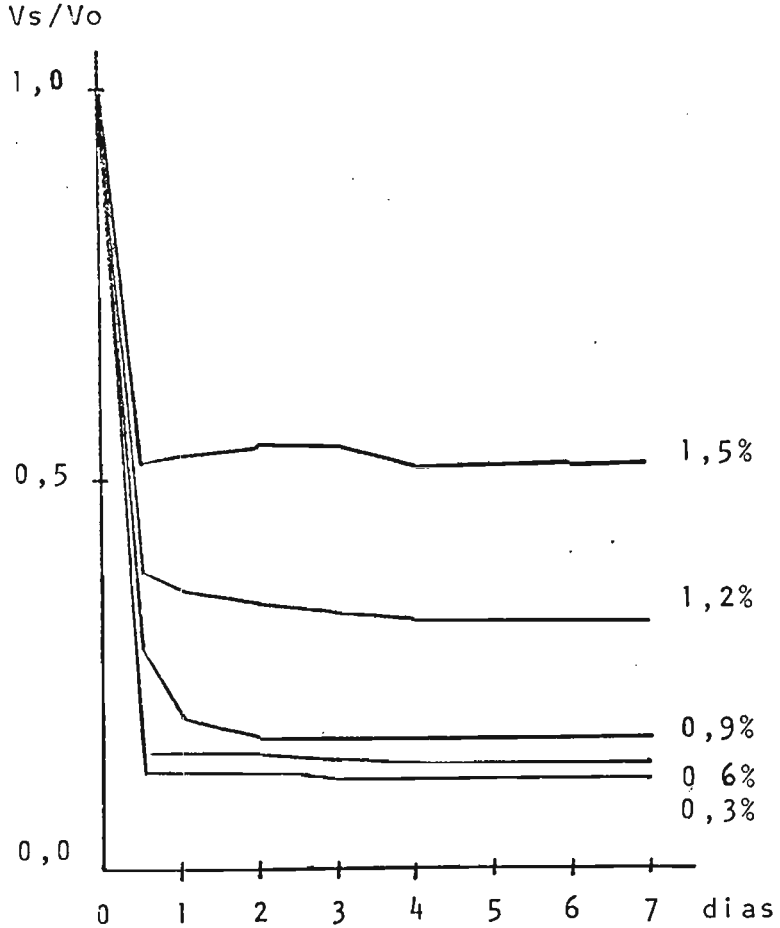


FIGURA 16 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de Veegum^{R} HV em relação à sedimentação no decorrer de 7 dias.

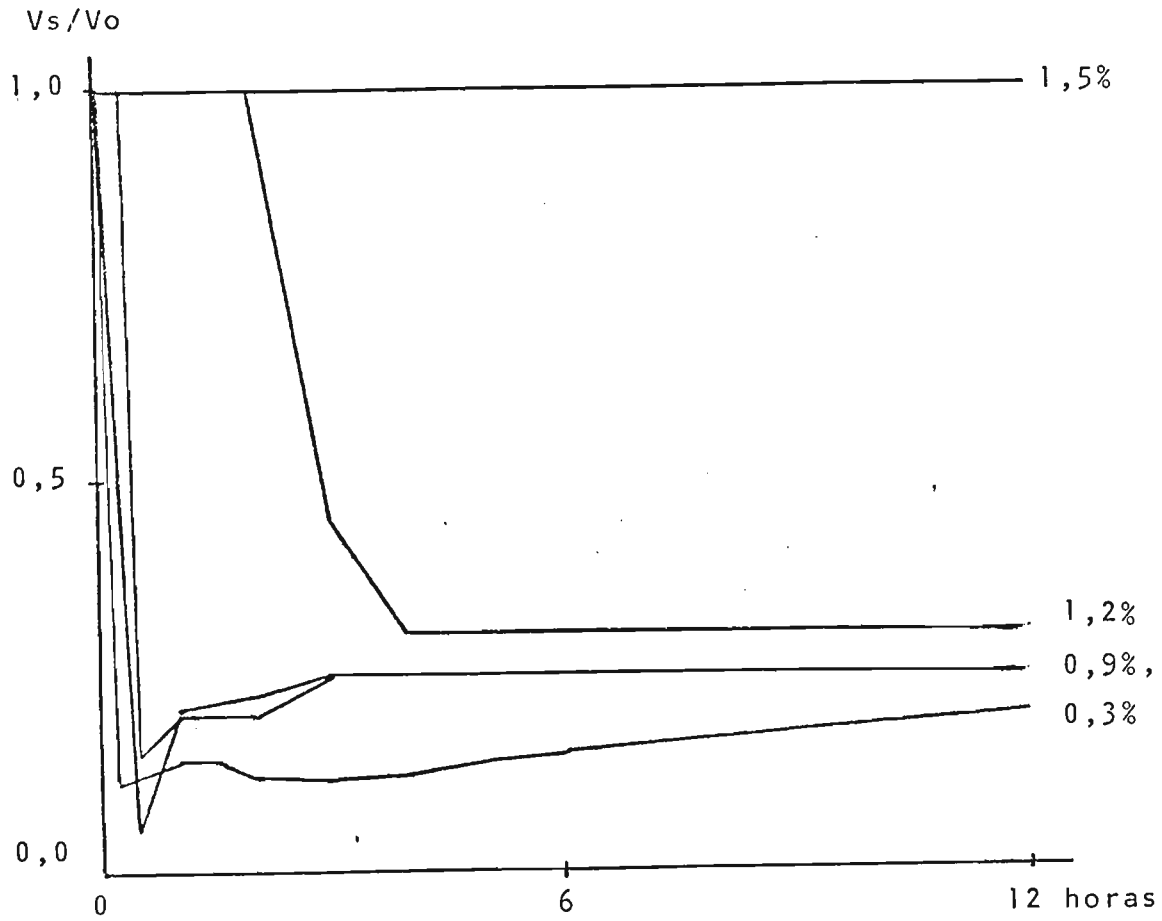


FIGURA 17 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de Viscosol^{R} RV em relação à sedimentação no decorrer de 12 horas.

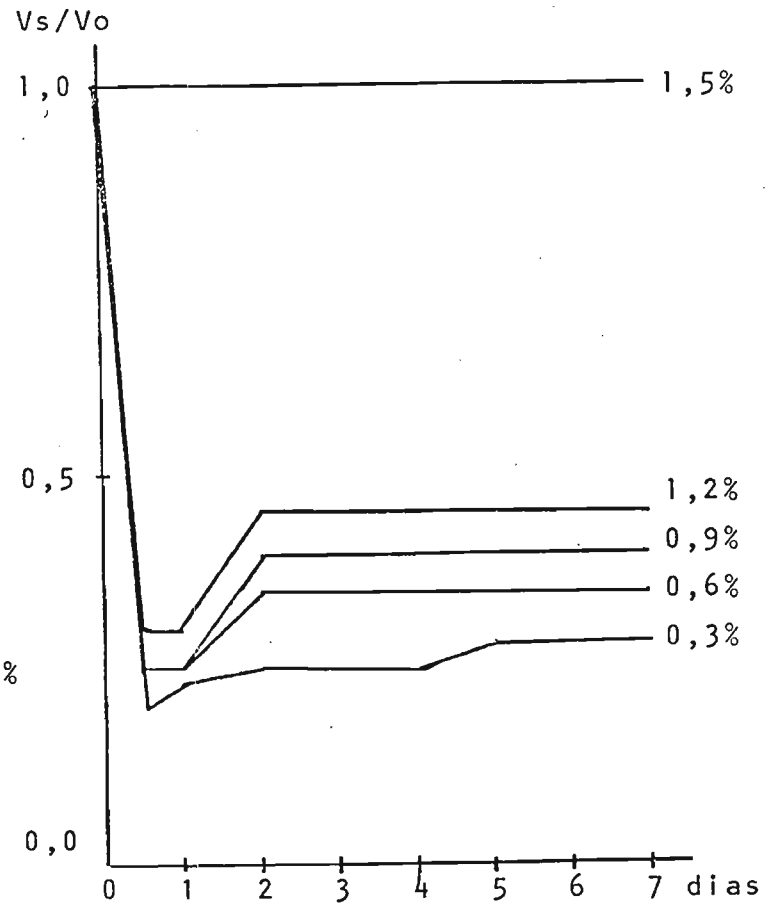


FIGURA 18 - Comportamento do estearato de eritromicina frente a diferentes concentrações de Viscosol^{R} RV em relação à sedimentação no decorrer de 7 dias.

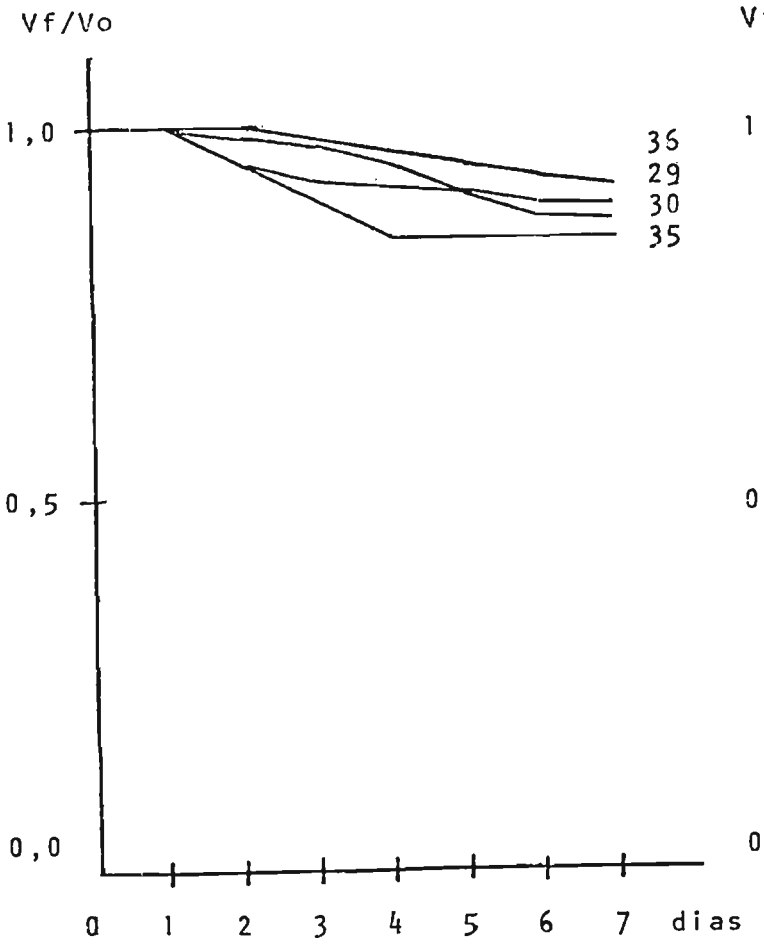


FIGURA 19 - Comportamento das suspensões 29, 30, 35 e 36 em relação à flutuação.

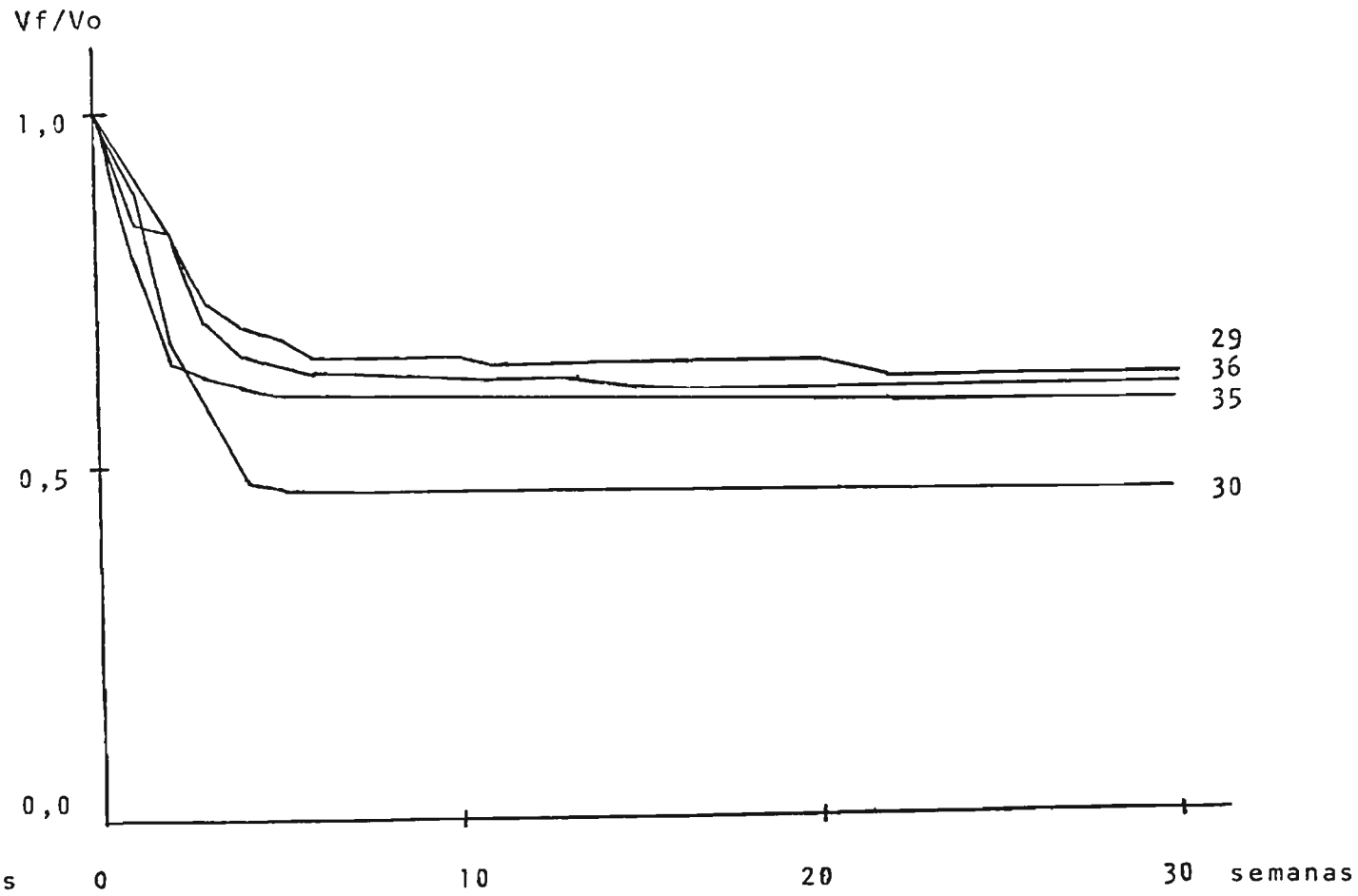


FIGURA 20 - Comportamento das suspensões 29, 30, 35 e 36 em relação à flutuação no decorrer de 30 semanas.

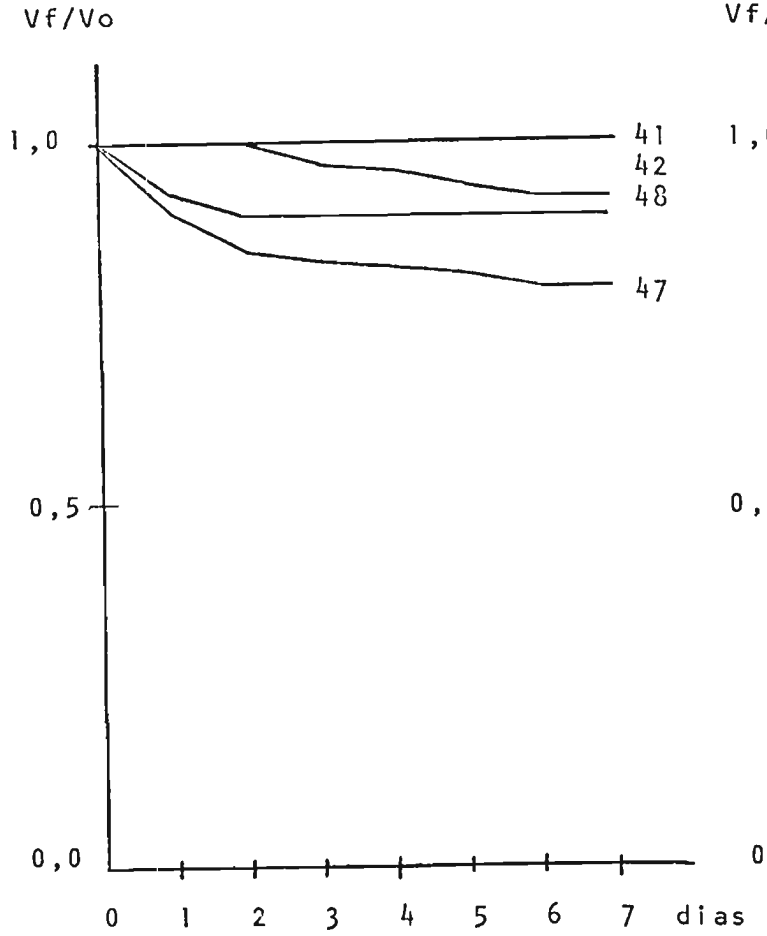


FIGURA 21 - Comportamento das suspensões 41, 42, 47 e 48 em relação à flutuação.

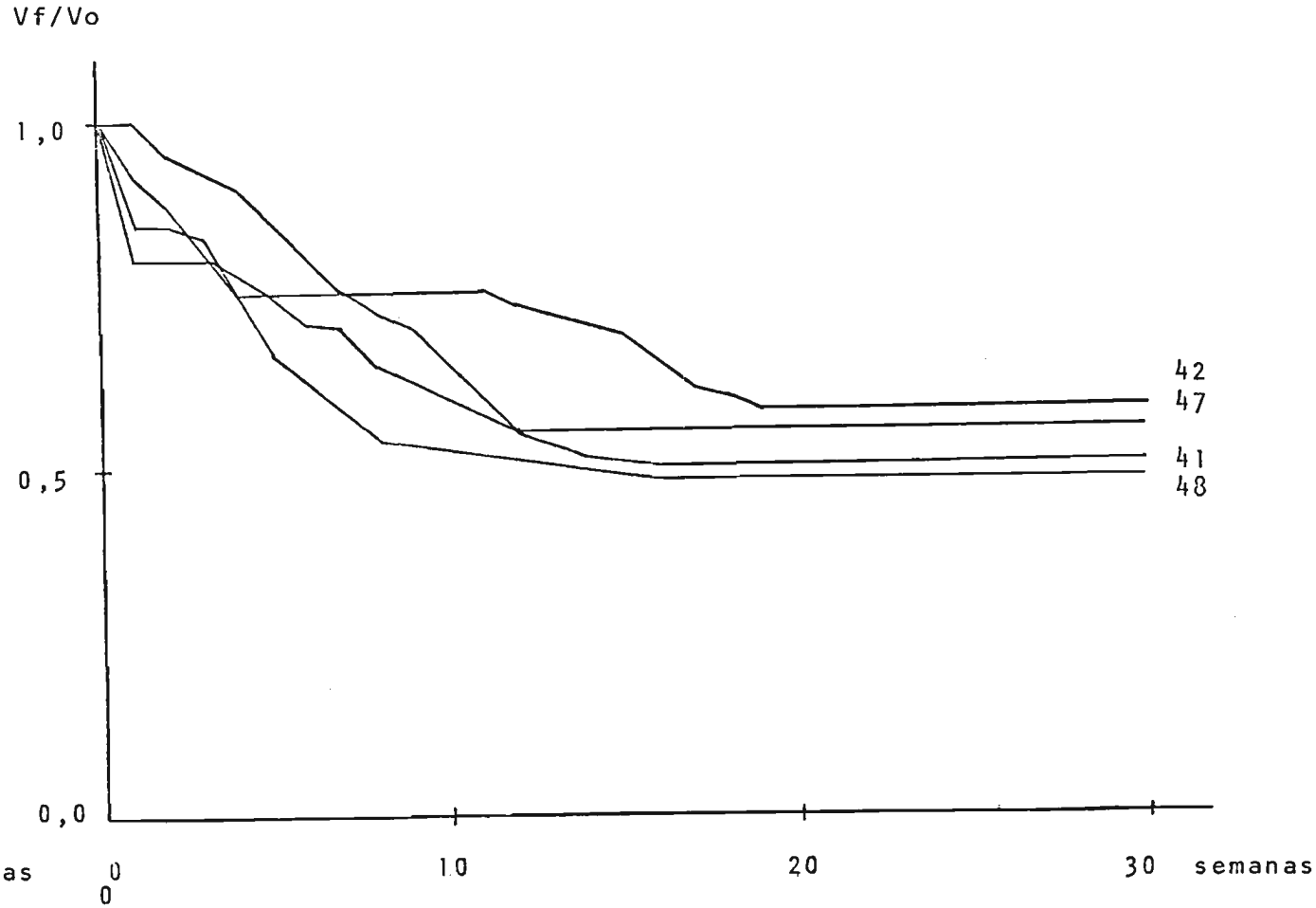


FIGURA 22 - Comportamento das suspensões 41, 42, 47 e 48 em relação à flutuação no decorrer de 30 semanas.

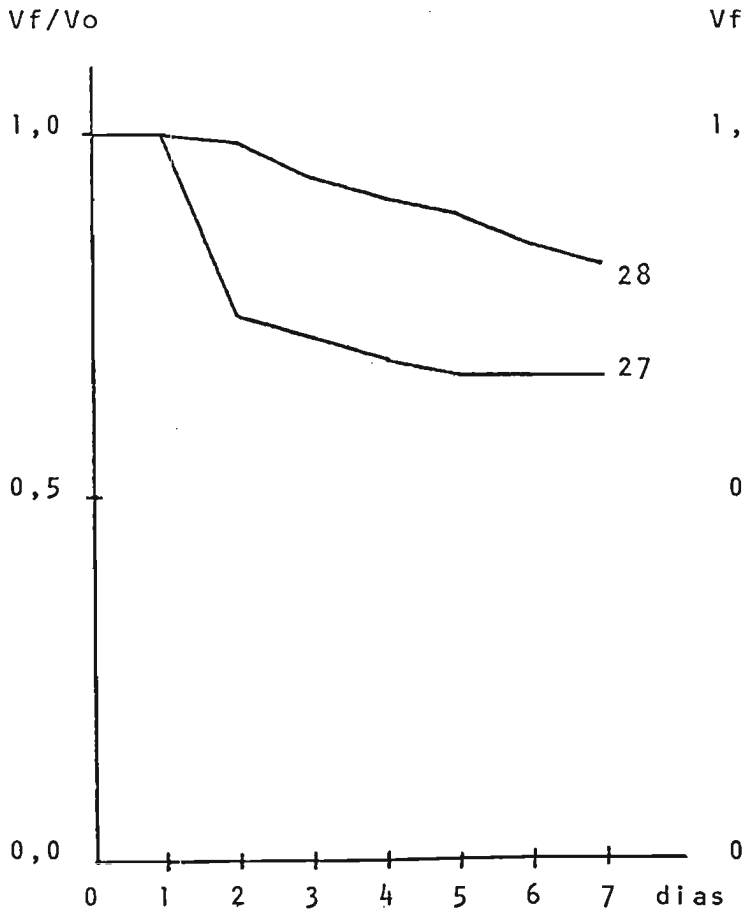


FIGURA 23 - Comportamento das suspensões 27 e 28 em relação à flutuação.

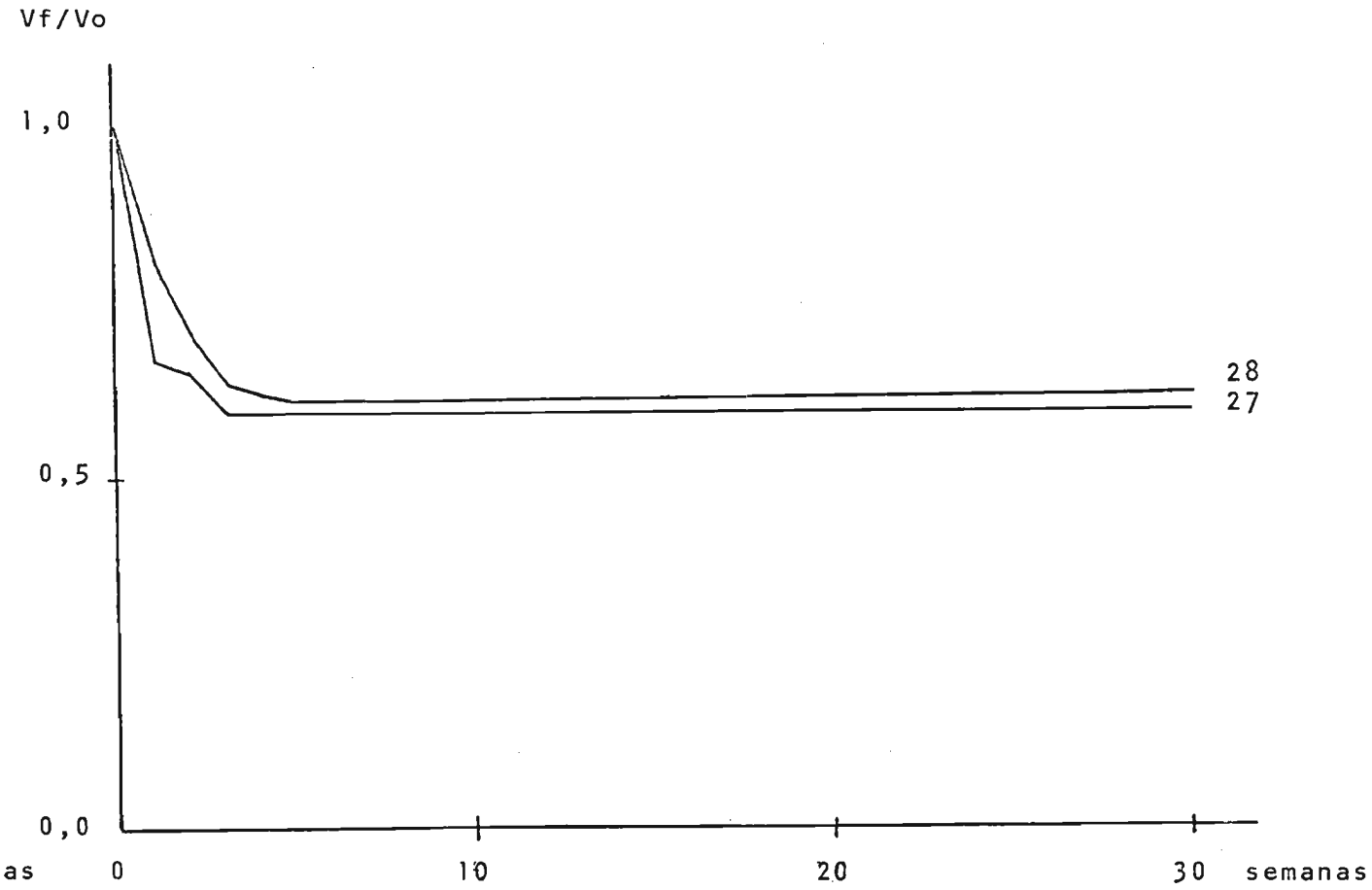


FIGURA 24 - Comportamento das suspensões 27 e 28 em relação à flutuação no decorrer de 30 semanas.

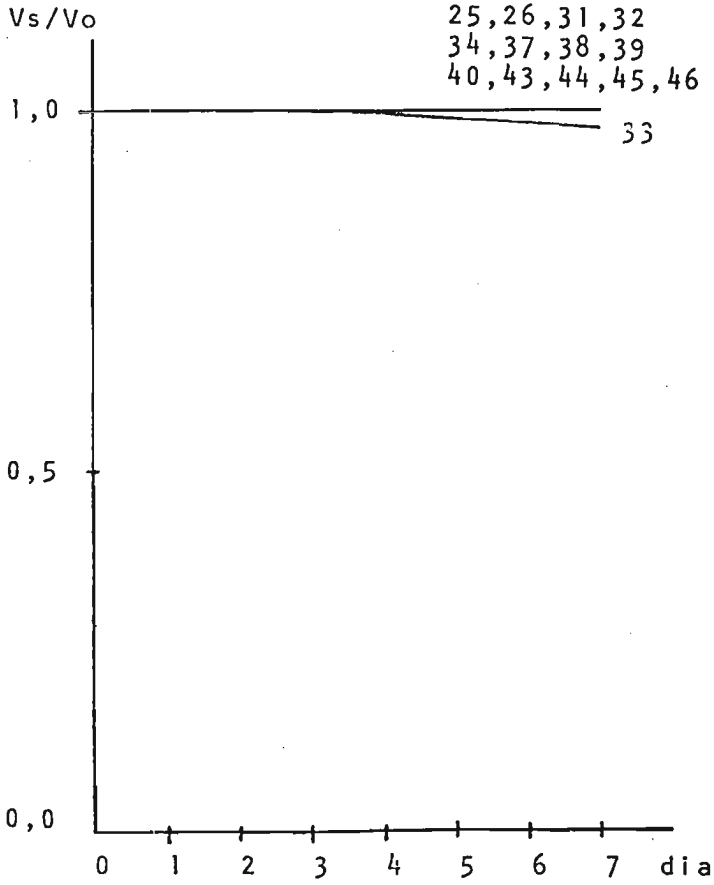


FIGURA 25 - Comportamento das suspensões 25, 26, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 45 e 46, em relação à sedimentação.

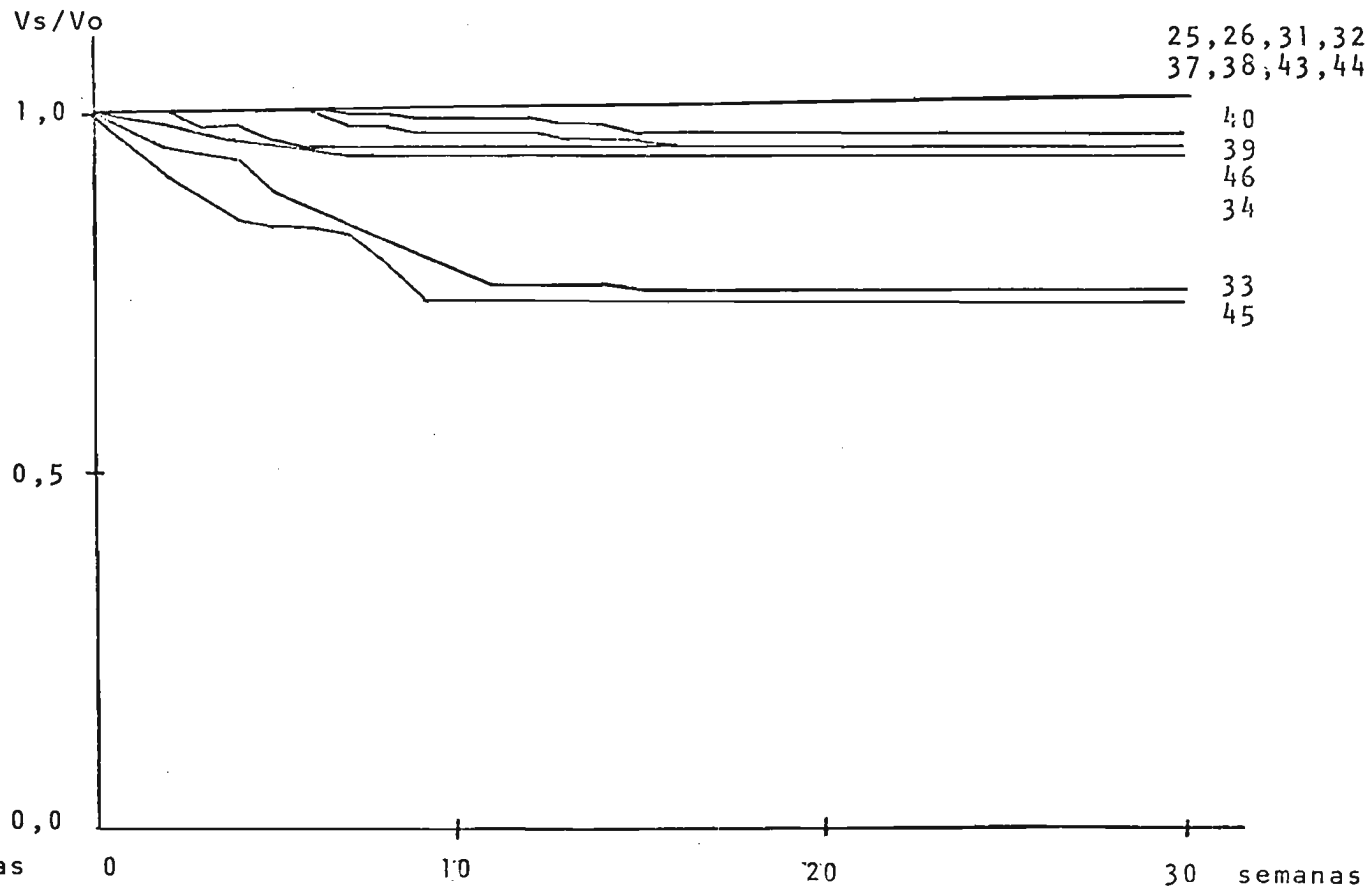


FIGURA 26 - Comportamento das suspensões 25, 26, 31, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 45 e 46, em relação à sedimentação no decorrer de 30 semanas.

6 DISCUSSÃO

Como as suspensões constituem um sistema complexo e termodinamicamente instável, cuja instabilidade é influenciada por vários fatores físico-químicos, a formulação das mesmas requer estudos criteriosos. Portanto, não se trata apenas de simples incorporação do fármaco no veículo, sob agitação. O que se espera deste tipo de forma farmacêutica é que haja homogeneidade de dispersão das partículas até o momento de sua utilização pelo paciente.

Com vistas ao estudo farmacotécnico de suspensões, SAMYN (96) apresenta proposta metodológica subdividida em três etapas, a saber: conhecimento sobre as características da partícula a ser suspensa, formulação para obtenção de resultados prévios e, finalmente, o estudo das fórmulas definitivas, com acompanhamento da estabilidade ao longo do tempo.

Sabe-se que variações do tamanho, forma e densidade das partículas modificam a estabilidade das suspensões, devendo, para cada caso, efetuar adequação dos coadjuvantes farmacotécnicos. Neste trabalho, considerou-se como característica física do estearato de eritromicina aquela encontrada no mercado nacional, com variações no tamanho e forma de partículas, não tendo sido o mesmo submetido ao processo de moagem.

As preparações do estudo prévio continham alguns componentes básicos, mantidos constantes, variando-se apenas os agentes suspensores quanto à natureza e concentração.

Considerou-se o período de duas semanas como o tempo necessário para avaliar o comportamento destas dispersões,

apesar de haver opiniões controvertidas a respeito. Segundo SCHUMACHER (99), uma semana é suficiente para conhecer o comportamento do sistema suspensor.

Ao lado do tempo de manutenção estática das preparações em estudo, outro aspecto a ser considerado reside no controle analítico dos parâmetros indicativos da estabilidade destas formulações. Segundo diversos autores (1, 56, 79, 81, 82, 86, 91, 92, 93, 97, 104), são considerados aspectos importantes a determinação do tamanho das partículas, análises do aspecto e volume do fármaco disperso, medida eletrocinética ou potencial zeta, além das características reológicas.

Conforme os dados da Tabela XI e Figuras 1, 3 e 5, os valores de densidade, viscosidade e pH das suspensões 7 a 15 não se alteraram, ou as alterações foram diminutas neste espaço de 2 semanas. Entretanto, a homogeneidade da dispersão foi sendo alterada, com a tendência de flutuação das partículas a partir de 24 horas após a manipulação. O volume do material flutuado estabilizou-se a partir do terceiro dia para a suspensão nº 11 e a partir do décimo dia para o de nº 7. Por outro lado, quando se considera a relação Vf/Vo no final de duas semanas, pode-se afirmar que as três preparações (nºs 7 a 9) contendo Boniasol^{R} 2600 e carboximetilcelulose sódica foram mais estáveis. Além disto, as concentrações de 0,6 e 1,2% (p/v) proporcionaram melhor estabilidade do que a de 0,3%. Os outros agentes suspensores acusaram semelhança no volume do material flutuado e, dentro de cada grupo, houve relação direta entre a concentração e o volume flutuado.

A resolução de problemas decorrentes da flutuação de partículas no meio líquido está intimamente relacionada com

a adição de tensoativos. Estas, ao diminuirem a tensão superficial do líquido em questão, favorecem a molhabilidade do fármaco disperso (1, 86, 87), além de diminuir a energia livre das partículas (91) e evitando o crescimento ou aglomeração de cristais (48).

Diversos autores estudaram a influência de tensoativos na estabilidade de suspensões (5, 11, 28, 76, 77). Trata-se de estudo complexo que requer tempo longo de acompanhamento. Entretanto, métodos mais rápidos são aqueles desenvolvidos por DRAVES (1, 87), ZACEK (112) e RIGAMONTI e RUGGINENTI (91), os quais foram ligeiramente modificados e empregados no presente trabalho.

A escolha de tensoativos do tipo não iônico residiu no fato de estes serem mais compatíveis com muitos fármacos. Além disto, segundo BERTUZZI (5), a associação Polissorbato-Span, por ser mistura de componentes com características lipófila e hidrófila, favorece sobremaneira a formação de sistema floculado.

Apesar de Span 60 e Polissorbato 60 apresentarem radical estearato, que é o mesmo que se encontra na eritromicina empregada, os valores de EHL 6 a 9, resultantes desta associação, a 3%, não permitiram perfeita molhabilidade do pó. Conforme a Tabela VI (página 50), a molhabilidade foi total a partir do valor 10, mas a redispersibilidade das suspensões após uma semana de repouso, foi de regular a fácil naquelas de 11 a 14. Além disto, estas 4 preparações apresentavam vantagem de não terem o sedimento compactado, característica indesejável para as suspensões. O aspecto do líquido sobrenadante, se turvo ou límpido, pouca relação apresenta no tocan

te à facilidade de redispersão, propriedade esta importante na homogeneização do fármaco pelo paciente, no momento da subdivisão de dose posológica.

Com relação aos valores de EHL obtidos pela associação do par 60, diversos autores indicam a faixa de 6 a 9 (26, 41, 87). Entretanto, analisando os resultados do presente trabalho, a preparação com EHL de valor 13 pode ser considerada a melhor. Apesar desta conclusão, a transposição deste resultado para a formulação de suspensões foi modificada, pois, no lugar de 3% (p/v) adotou-se 1% (p/v) deste par de tensoativos. Isto foi decorrência da preparação e análise das características reológicas das suspensões 1 a 3, da Tabela II (página 39). Estas, por serem altamente viscosas, não apresentaram fluidez suficiente para serem vertidas do frasco.

Com relação ao par 80, apesar da molhabilidade ter sido perfeita com valores de EHL de 11 a 14, devido ao tipo de sedimento formado e a dificuldade na redispersão do sistema, foram escolhidos aqueles de 12 e 13 como sendo de características desejáveis, sendo ideal o de EHL 13.

Baseado nesta conclusão e transpondo o uso de 3% (p/v) deste par, foram preparadas as suspensões de nºs 16 a 24, conforme as fórmulas da Tabela III (página 40). Analisando os dados inerentes a estas preparações, nas figuras 2, 4 e 6 e Tabela XI (página 54), apesar da incorporação de tensoativos, havia flutuação do estearato de eritromicina no veículo em questão. Pelo estudo comparativo das Figuras 1 e 2, em que as suspensões 7 a 9 e 16 a 18 diferem quali- e quantitativamente quanto ao par de tensoativos, pode-se afirmar que

não existe diferença no comportamento físico da dispersão. Entretanto, quando o agente suspensor foi constituído de Veegum HV (Figuras 3 e 4), as preparações contendo 3% do par 80 demoraram mais para atingir o ponto de estabilidade, além de terem acusado valores de Vf/Vo menores que com o par 60, a 1% (p/v). Quando se efetua confronto semelhante entre as preparações contendo Viscosol^R RV, houve, no caso do par 80, acentuada diferença nos valores de Vf/Vo (Figuras 5 e 6), mantendo a relação direta entre a concentração do agente suspensor e maior volume do material flutuado. Portanto, estes dados comparativos não permitem afirmar qual fórmula seja melhor, tendo em vista a persistência da característica de flutuação das partículas de estearato de eritrominica, devendo modificar outros parâmetros físicos.

Pode-se recorrer às modificações de outros constituintes da fórmula, como os edulcorantes. Neste sentido, ZATZ e LUE (113) estudaram a influência de propilenoglicol e sorbitol na estabilidade física de suspensões contendo sulfamerazina e salicilamida; JONES e colaboradores (52), glicerina em relação a sulfaguanidina e ROHDWALD (92), glicerina e sorbitol frente ao óxido de zinco e talco.

No presente trabalho, os edulcorantes adicionados às suspensões foram glicerina, sorbitol a 70% e sacarose. A introdução destes componentes, sempre isoladamente, visou alterar as características de viscosidade e densidade das preparações. No caso da glicerina, conforme as Figuras 7 e 8, a característica de flutuação passava a inverter, com sedimentação rápida em tempo de 24 horas, quando a concentração desta era abaixo de 35% (p/v). A flutuação estabilizava, também,

no mesmo intervalo de tempo após a manipulação, acusava valores de Vf/Vo muito inferiores aos já encontrados em preparações anteriores, de nº 7 a 24.

Em relação ao sorbitol 70%, houve comportamento semelhante, com aparecimento de flutuação das partículas de estearato de eritromicina a partir de 40% (p/v). Fato análogo foi constatado com sacarose, a partir de 30% (p/v).

Observando os dados analíticos da Tabela IX (página 52), referentes às soluções de edulcorantes, quando a densidade é maior que 1,110 g/mL ocorre o fenômeno da flutuação. Este fato é confirmado, também pelos valores de densidade verificados nas suspensões de 7 a 24, da Tabela XI. Logo, há necessidade em compatibilizar a densidade aparente das partículas com a da fase dispersante. Segundo a equação de STOKES (87) e de HIGUCHI-KOSENY (48), a estabilidade será tanto maior, quanto menor a diferença entre os valores de densidade. Apesar disto, NASH (80) e SCHUMACHER (100) comentam sobre a dificuldade técnica na introdução de modificações na densidade da fase dispersante com a finalidade de igualar com a do fármaco. Assim, o sorbitol 70% pode aumentar a densidade até 1,3 g/mL, mas eleva demasiadamente a viscosidade do sistema (87). Para o caso específico de estearato de eritromicina, a solução seria a diminuição da densidade da fase contínua, para evitar o fenômeno da flutuação.

Segundo PRISTA e ALVES (87), a densidade dos fármacos é, em geral, mais elevada que a fase dispersante, variando de 1,2 a 1,3 g/mL. Entretanto, BERTUZZI (15), empregou no seu estudo caulim com 0,50 g/mL; e o valor de densidade de estearato de eritromicina é de 0,576 g/mL.

Associado a este parâmetro, existe o problema da viscosidade. Com vistas à obtenção de dados experimentais relacionados com os 3 agentes suspensores, diferentes concentrações dos mesmos foram preparadas em água destilada. Conforme os resultados da Tabela X (página 53), a densidade de todos os casos foi bem inferior a 1,110 g/mL, em geral, com pouca variação entre as mesmas, embora haja diferença nos valores de viscosidade. Analisando as causas de sedimentação das partículas de estearato de eritromicina no decorrer de sete dias, pelas Figuras 13 a 18, observa-se que, quanto maior a viscosidade, menor é a instabilidade. Com relação à variação entre os três tipos de agente suspensor, o Viscosol^{R} RV, glicolato de amido sódico, a 1,5% (p/v) não acusou separação de camada límpida da fase dispersante. Demais concentrações acusaram estabilidade entre 4 a 12 horas, com posterior aumento no volume de sedimento, estabilizando-se a partir do segundo dia. Este fato pode sugerir que o estearato de eritromicina apresente sedimentação do tipo compactado, pois, no caso de sistema desfloculado, há sedimentação de partículas individuais, de maneira gradual, em função de seu tamanho (97). Entretanto, o período de observação foi muito curto para tal afirmação, uma vez que seria necessário o período mínimo de 3 meses de acompanhamento das preparações.

A influência de Veegum^{R} HV , silicato de alumínio e magnésio, e Boniasol^{R} 2600, carboximetilcelulose sódica, detectadas nas curvas das Figuras 14 a 16, indica haver diminuição no volume de sobrenadante a partir da concentração de 1,2%. Entretanto, estes dados obtidos em sistemas isolados não reproduzem o mesmo comportamento quando incorporados na

fórmula básica de suspensão, pelo fato de haver outras variáveis físicas interferindo no resultado final. Basta verificar nas Figuras 1 a 6, cujas preparações sempre acusaram a flutuação das partículas. Porém, informações importantes foram conseguidas neste estudo prévio, as quais foram devidamente analisadas, a fim de modificar a formulação, com vistas à preparação de novas amostras para acompanhamento mais pormenorizado e demorado.

Fundamentado em parâmetros encontrados, anteriormente discutidos, recorreu-se à escolha de edulcorantes que apresentassem densidade menor que a sacarose, a 51,0%, quando utilizadas na mesma preparação. Pela Tabela VII (página 51), percebe-se que soluções de glicerina e sorbitol podem preencher este requisito. Além disto, segundo ROHDEWALD (92), estes edulcorantes apresentam a vantagem dupla pelo fato de propiciar molhabilidade de partículas.

Com relação aos agentes suspensores, preferiu-se a concentração de 1,2% (p/v), embora a de 1,5% (p/v) tivesse acusado maior volume de sedimento. Neste sentido SAMYN (96) afirma sobre a importância da concentração dos agentes suspensores, que deve ser a menor possível, a fim de compatibilizar-se com densidades inferiores a 1,1 g/mL, nos casos de partículas menores que 10 µm.

Como já foi comentado anteriormente, já que a densidade interfere na estabilidade de suspensões, tal característica pode estar na dependência da natureza e concentração dos edulcorantes. As preparações de nº 25 a 30 foram formuladas com 35% (p/v) de edulcorante representado por glicerina ou

sorbitol, contendo como dispersante 1,2% de um dos 3 agentes suspensores. Estas preparações acusaram densidade com valor inferior a 1,110 g/mL. Porém, ao se analisar o comportamento das curvas das Figuras 19, 20 e 23 a 26, observa-se resultado diferente em relação ao Boniasol^R 2600, nas quais não ocorreu separação de fases. Em outros casos persistia flutuação de partículas de estearato de eritromicina.

Nas preparações contendo Boniasol^R 2600 não houve indício de flutuação das partículas e nem mesmo separação da camada sobrenadante límpida. Entretanto, no estudo prévio, quando a concentração de glicerina foi de 35%, havia flutuação das partículas de fármaco, conforme pode ser visto pela Figura 8.

Com o intúito de diminuir a densidade da fase dispersante, a concentração de edulcorante foi ainda mais reduzida. Foram preparadas suspensões de nº 31 a 36, presentes na Tabela IV (página 41), contendo 30% (p/v) de edulcorante. As preparações de nº 31 e 32 acusaram comportamento semelhante às de 35% (p/v), como pode ser observado nas Figuras 25 e 26, não havendo diferenças no comportamento, em função da diminuição de 5% (p/v) no teor de edulcorante. No caso 33 e 34, contendo Veegum^R HV, o processo de sedimentação estacionou a partir de 15 e 7 semanas, respectivamente, segundo as Figuras acima citadas. Para as suspensões com Viscosol^R RV, preparações 35 e 36, persistiu-se o problema da flutuação. Analisando-se as curvas da Figura 20, estas preparações apresentaram valores de Vf/Vo constantes a partir de 20 semanas de armazenamento.

Prosseguindo na experimentação, a fim de comprovar a relação entre redução de viscosidade e desaparecimento do problema da flutuação das partículas em questão, as concentrações de glicerina foram ainda mais reduzidas, empregando-se 25 e 20% (p/v). Foram, respectivamente, as preparações de nºs 47 e 41 (página 56), cujas curvas de estabilidade das mesmas constam das Figuras 21 e 22.

No caso de nº 41, houve dispersão perfeita de partículas até 8 dias; a partir disto ocorreu instabilização, havendo diminuição no valor de Vf/Vo até 0,5, em 16 semanas. O comportamento da preparação nº 47 foi semelhante, mas com quebra de homogeneidade logo após a manipulação. Os valores de densidade e viscosidade não diferiram entre si. As que continham sorbitol na razão de 20 e 10% (p/v), quando na presença de Viscosol^{R}RV como agente suspensor (preparação nº 42 e 48 (página 56), não apresentaram muita diferença nos valores de densidade, bem como de viscosidade. Porém, nas de nº 43 e 46, apesar da densidade estar na faixa de 1,030 e 1,070, houve sedimentação de partículas. Dentre amostras que acusaram formação de sedimento de partículas, aquelas contendo Boniasol 2600 apresentaram estabilidade superior à quelas com Veegum^{R} RV. Percebeu-se que, mesmo naquelas suspensões com teor de edulcorante de 30%, o valor de Vs/Vo não foi abaixo de 0,73, pois, as de nº 45 e 46 apresentaram, respectivamente, valor de 0,73 e 0,84, com 30 semanas de observação.

Em relação aos parâmetros analíticos das suspensões com Viscosol^{R} RV (Tabelas XII e XIII, páginas 55 e 56), verificou-se variação considerável no tocante à viscosidade, após

30 semanas de observação; este fato acarretou problemas no tocante à saída do material pelo bocal do frasco. Esta alteração na viscosidade poderia ser associada à variação de pH, pois, segundo SABRA e DEASY (94), quando o valor de pH tende para alcalino, há maior dissociação de grupos carboxílicos e hidroxílicos, propiciando a solubilidade das macromoléculas de glicolato de amido sódico e, com isto, aumenta a viscosidade do sistema. Entretanto, estas suspensões não acusaram variação nos valores de pH. Devido à modificação na viscosidade, a redispersão do sistema por recurso manual exigiu maior frequência de agitação, classificando-as na categoria difícil. Mesmo sob agitação mecânica, houve necessidade de tempo superior a 40 minutos.

As suspensões à base de Viscosol^{R}RV, quando submetidas à determinação de teor de eritromicina, apresentaram variação, pois, a de nº 41 continha 147,33 mg/5mL, enquanto que a de 30, 90,20mg/5mL. Estes dados confirmam a não homogeneidade da suspensão, pois, quando da tomada de ensaio, verificou-se presença de aglomerados particulados, de difícil dispersão. Este asnecto já havia sido observado durante a fase do estudo prévio, cujas curvas de instabilidade das Figuras 17 e 18 davam indícios sobre tipo da suspensão ser desfloculado.

Em relação às suspensões 25, 26, 31 e 32, contendo 1,2% de Boniasol^{R} 2600 e 35 e 30% de edulcorante, não houve separação de fase com flutuação das partículas. Estas fórmulas, mesmo logo após a manipulação, apresentavam viscosidade acima de 1.100 cP, como pode ser visto pela Tabela XII. Com o intúito de diminuir o valor deste parâmetro, recorreu-

se ao emprego de 1,1 e 1,0% (p/v) do mesmo agente suspensor, mantendo-se 30% de glicerina ou sorbitol. Considerou-se 1,0% como sendo concentração adequada, uma vez que a viscosidade inicial não foi elevada. Correspondem às preparações de nº 37 e 38 (página 56), enquanto que 43 e 44, com 1,1% não apresentaram viscosidade satisfatória, como pode ser visto pelos dados da Tabela XIII (pag. 56).

Todas as preparações contendo Boniasol^R 2600 não apresentaram separação de fases, mesmo com 30 semanas de observação. Este fato pode ser justificado pela explicação de HIESTAND (46), pois, a carboximetilcelulose sódica, de conformação molecular linear, quando em meio aquoso, mantém-se adsorvida na interface, propiciando a floculação do fármaco disperso. Esta afirmação é corroborada por KELLAWAY e NAJIB (58), fato demonstrado em comparação ao polivinilpirrolidona (PVP), com conformação espiralada. Influem, por sua vez, o pH do sistema, sendo recomendáveis valores acima de 5,5. Valores de pH mais ácidos são considerados, também, compatíveis por SCHUMACHER (99), pois, estes afirmam como ideal desde 4 a 11. Nesta faixa, os grupos carboxílicos encontram-se totalmente ionizados, resultando a conformação linear da molécula. As preparações contendo carboximetilcelulose sódica, arroladas neste trabalho, acusaram pH acima do valor 6,4, sem muita alteração no decorrer do tempo. Apesar deste fato, houve acentuada diferença entre a viscosidade inicial e a de 30 semanas de envelhecimento. Este aumento chegou a acusar valores ao dobro do inicial, como ocorreu com as suspensões 25, 36 e 38. Comportamento deste tipo foi relatado por VAN OUDTSHOORN e POTGIETER (106) em suspensão de sulfadimidina

contendo associação de CMC e Veegum. A viscosidade de 1.600 cp, após 16 semanas, passava a ser 3.550 cp. Este fenômeno foi explicado por SCHUMACHER (99), como sendo decorrência do rearranjo molecular de carboximetilcelulose sódica, gelificando-se com o passar do tempo. Esta característica é reversível, devendo haver interferência física de agitação vigorosa do sistema.

Apesar do aspecto homogêneo, à semelhança do tratamento de outras amostras, foi efetuada a agitação manual dos frascos contendo estas suspensões. Como envolveu, durante este processo de agitação, mais de 11 inversões, atribuiu-se a classificação como sendo de difícil redispersão. Apesar disto, como este agente suspensor possui característica reológica do tipo pseudoplástico, quando submetido à agitação vigorosa, ocorre alinhamento molecular, diminuindo a resistência em fluir (1, 75). Estranhamente, no estudo de JAMES e GODDARD (51) a concentração de carboximetilcelulose sódica havia sido 2,5% na suspensão de sulfato de bário, concluindo apresentar, mesmo assim, maior facilidade de fluidez, que aquela contendo 1,83% de alginato sódico.

Analisando os dados da Tabela XII, no tocante à densidade das dispersões, aquelas contendo Veegum^{R} HV (suspensões 27, 28, 33 e 34) não foram discrepantes entre si, mas houve diferença na estabilidade ao longo do tempo. As de nº 33 e 34, com 30% de edulcorante, não mais apresentaram flutuação das partículas, quando comparadas às de nº 27 e 28. Como a única diferença que estaria influenciando a inversão do posicionamento das partículas era devida à viscosidade, outras preparações foram obtidas, introduzindo outras concen-

trações de Veegum^R HV. Estas, contendo 1,4 e 1,5% correspondem às suspensões de nº 39, 40, 45 e 46, conforme as fórmulas da Tabela V (página 42) Os valores de Vs/Vo, ilustradas nas Figuras 25 e 26, indicam haver estabilidade a partir de aproximadamente 2 semanas após a formulação.

As suspensões que continham Veegum^R HV em vez de Boniasol 2600, mantiveram-se constantes quanto ao valor de viscosidade, mesmo após 30 semanas, pois, a montmorrilonita propicia a não compactação das partículas sedimentadas. Este agente suspensor, cujas lamelas cristalinas foram estrutura reticular volumosa, favorece a formação de gel com característica tixotrópica bastante acentuada (19, 75). Segundo estes pesquisadores, a estrutura reticular volumosa assemelha-se a "castelo de cartas".

As dispersões à base de montmorrilonita são eficazes na faixa de pH de 6 a 9, embora a viscosidade máxima esteja na outra faixa, de 9 a 11 (2). Como as fórmulas testadas apresentavam pH dentro da primeira faixa (Tabelas XII e XIII), pode-se acreditar na eficiência máxima deste agente suspensor, como modificador da viscosidade do sistema. Pode-se dizer, então, que características desejáveis de estabilidade de suspensões foram incorporadas nestas preparações à base de Veegum^R HV, seja na presença de sorbitol ou de glicerina. Este fato foi comprovado pela análise química do teor de eritromicina, como se observa pelos dados da mesma Tabela.

Evidentemente que, no estudo de estabilidade física de suspensões, o tampo máximo para estabilização da curva é importante, além do volume de sedimento. Para TINGSTAD (104)

a suspensão apresentará estabilidade satisfatória, quando o volume de sedimento não for inferior a 90% em relação ao inicial. Entretanto, NASH (81) verificou fato diferente, pois, suspensões parenterais com 30 a 60% de volume do sedimento indicaram ser perfeitamente estáveis. Logo, no conceito de estabilidade de suspensões engloba-se a facilidade de redispersão ou rehomogeneização das partículas, embora o volume ocupado pelo material particulado fosse pequeno.

7 CONCLUSÕES

7.1 - A inconveniência na flutuação do estearato de eritromicina depende da molhabilidade do fármaco e da densidade da fase dispersante.

7.2 - O EHL que apresentou melhores características de molhabilidade e redispersão do estearato de eritromicina foi de 13, usando as associações de Polissorbato 60-Span 60 e Polissorbato 80-Span 80.

7.3 - O fenômeno da flutuação ocorre nas soluções de edulcorantes e dispersões de agentes suspensores, quando estas apresentam densidades superiores a 1,110 g/mL.

7.4 - Suspensões contendo Viscosol^{R}RV, como agente suspensor, parecem sugerir a não relação do fenômeno da flutuação com a densidade da fase dispersante.

7.5 - Há dispersão homogênea do estearato de eritromicina nas suspensões contendo Boniasol^{R}2600 e como edulcorante glicerina ou sorbitol no decorrer de 30 semanas; entretanto, as características reológicas não foram adequadas no final do experimento.

7.6 - Suspensões contendo como agente suspensor Veegum^{R} HV e como edulcorantes glicerina ou sorbitol a 30% (p/v) apresentaram estabilidade adequada no tocante à facilidade de redispersão, viscosidade e teor do fármaco disperso.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ARANCIBIA, A. Consideraciones sobre la formulacion de suspensiones farmaceuticas. Farmaco, Ed. Prat., Pavia, 26: 721-52, 1971.

2. BARR, M. Clays as dispersion stabilizer. J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., Washington, 4: 180-3, 1964.

3. BARR, M. & TICE, L.F. The preservation of aqueous preparations containing nonionic surfactants I. J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., Washington, 46: 442-5, 1957.

4. BARR, M. & TICE, L. F. The preservation of aqueous preparations containing nonionic surfactants II. J. Am.Pharm. Assoc., Sci. Ed., Washington, 46: 445-51, 1957.

5. BERTUZZI, H. J. Tensoativo não iônico na estabilização de suspensões. São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, 1980. (Dissertação-Mestrado).

6. BHATIA, R. P.; DESAI, K. T.; SHETH, B. B. Disintegration compressibility of tablets using CLD and other excipients. Drug. Cosmet. Ind., New York, 122(4): 38-52, 171-5, 1978.

7. BONDI, J. V.; SCHNAARE, R. L.; NIEBERGALL, P. J.; SUJITA, E. T. Effect of adsorbed surfactant on particle-particle interactions in hydrophobic suspensions. J. Pharm. Sci. 62: 1731-3, 1973.

8. BRITISH pharmacopoeia. London, Her Majesty's Stationary Office, 1973.

---

* De acordo com as normas preconizadas pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos de periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE INDEX (CASSI), Columbus. 1979.

9. BRITISH pharmacopoeia. London, Her Majesty's Stationary Office, 1980.

10. CALCINARI, R. IL potenziale zeta e la sua importanza nella tacnologia farmaceutica. Farmaco, Ed. Prat., Pavia, 25: 24-8, 1970.

11. CARAMELLA, C.; COCHI, 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, 115: 658-66, 1976.

12. CARAMELLA, C.; COLOMBO, P.; CONTE, U.; LA MANNA, A. Rheological analysis in the evaluation and prediction of the stability of suspensions. Farmaco, Ed. Prat., Pavia, 29: 318-32, 1974.

13. CARAMELLA, C.; CONTE, U.; COLOMBO, P.; COCCHI, G. A. - Applicazione dell'analisi reologica allo studio della stabilità fisica di sospensioni di antibiotic. Boll. Chim. Farm.; Milan, 115: 702-13, 1976.

14. CARAMELLA, C.; CONTE, U.; COLOMBO, P.; LA MANNA, A. A study on the electrokinetic properties of some chimotherapeutic drug suspensions. Farmaco, Ed. Prat. Pavia, 34: 295-305, 1979.

15. CARSTENSEN, J. T. & SU, K. S. E. Sedimentation kinetics of flocculated suspensions I: Initial sedimentation region. J. Pharm. Sci., Washington, 59: 666-70, 1970.

16. CARSTENSEN, J. T. & SU, K. S. E. Sedimentation kinetics of flocculated suspension II: Sedimentation below the critical height. J. Pharm. Sci., Washington, 59: 671-6, 1970.

17. CARSTENSEN, J. T. & SU, S. E. Solvation of montmorillonite. J. Pharm. Sci., Washington, 61: 139-41, 1972.

18. CASADIO, S.; PEREGO, R.; SLAVI, E.; TREU, I. Tecnologia farmaceutica. 2a ed., Milan, Cisalpino Goliardia, 1972 v. 1 p. 367-404.

19. CIULLO, P. A. Rheological properties of magnesium aluminum silicate/xanthan gum dispersions. J. Soc. Cosmet. Chem., New York, 32: 275-85, 1981.

20. CLARA ESKENASI, U. Obtención de la carboximetilcelulosa sódica y sus aplicaciones. An. Fac. Bioquím. Univ.Fac. Mayor San Marcos, Lima, 5: 549-57, 1954.

21. COATES, D. Preservative/colloid interaction. Manuf.Chem. Aerosol News., London, 44: 34-7, 1973.

22. DAFFRE, C. Suspensões.IN: HELOU, J. H.; CIMINO, J. S. ; DAFFRE, C. Farmacotécnica. São Paulo, Artpress, 1975, p. 229-45.

23. DENOEL, A. Aspects theoriques et pratiques de la preparation des emulsions et des suspensions en prescriptions magistrale. Farmaco, Ed. Prat., Pavia, 17: 243-79,1962.

24. DONDI, G. & ZANOTTI GENEROSA, A. Influenza dell'a aggiunta di sostanze stabillizzanti colloidali sulle proprietá reologiche di una suspensione. Boll. Chim. Farm., Milan, 120: 606-17, 1981.

25. DU BAN, G. Recenti acquisizioni nell campo degli agenti tensoattivi e nella preparazione di sospensioni, emulsioni e solubilizzazioni. Part. I Boll. Chim. Farm., Milan, 102: 486-501, 1963.

26. DU BAN, G. Recenti acquisizioni nel campo degli agenti tensioattivi e nella preparazione di sospensioni, emulsioni e solubilizzazioni. Part. II. Boll. Chem. Farm., Milan, 103: 287-98, 1964.

27. ECANOW, B.; GRUNDMAN, R.; WILSON, R. Floculation and coagulation. Am. J. Hosp. Pharm., Washington, 23: 404, 1966.

28. ECANOW, B. & TAKARURI, H. Flocculation theory and polysorbate 80-sulfaguanidine suspensions. J. Pharm. Sci., Washington, 59: 1848-9, 1970.

29. ECANOW, B. & WILSON, R. G. Powdered particle interactions: suspensions flocculation and caking II. J. Pharm. Sci., Washington, 52: 1031-8, 1963.

30. EVANS, W.P. The solubilisation and inactivation of preservative by nonionic detergents. J. Pharm. Pharmacol., London, 16: 323-31, 1964.

31. FAIBROTHER, J. E. Analytical examination of hydrocolloids. Pharm. J., London, 223: 331-4, 1979.

32. FARLEY, C. A. & LUND, W. Suspending agents for extemporaneous dispersing: Evaluation of alternatives to tragacanth. Phar. J., London, 216: 562-6, 1976.

33. FARMACOPÉIA brasileira. 3. ed. São Paulo, Organização Andrei, 1977.

34. FARMACOPÉIA dos Estados Unidos do Brasil. 2. ed. São Paulo, Indústrias Gráficas Siqueira, 1959.

35. FEDORS, F. R. Relationships between viscosity and concentrations for newtonian suspensions. J. Colloid Interface Sci., New York, 46: 545-7, 1974.

36. FOERNZLER, E. C.; MARTIN, A. N.; BANKER, G. S. The effect of thixtropy on suspension stability. J. Pharm. Assoc. Sci. Ed., Washington, 49: 249-52, 1960.

37. FRITZ, H. & BECKER, H. The suitability of carboximethylcellulose as a vehicle in reproductive studies. Arzneim Forsch., Aulendorf, 31(5): 813-5, 1981.

38. GERDING, P. W. & SPERANDIO, G. J. The determination of the relative efficienty of suspending agents. Drug Stand, Washington, 21: 215-21, 1953.

39. GOLDSTEIN, S. W. A hydrophilic suspension vehicle. J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Pharm. Ed., Washington, 13: 550-2, 1952.

40. GOLDSTEIN, S. W. Cellulose derivates as aids in extemporaneous compounding. J. Am. Pharm. Assoc., Pract.Pharm. Ed., Washington, 14: 111-4, 116. 118, 1953.

41. GRIFFIN, W. C. Classification of surface-active agents by EHL. J. Soc. Cosmet. Chem., New York, 1: 311-326 , 1949.

42. GUIMARÃES, E. M. P.; SANTOS, M. M.; BARDUK, O.; PINTO, T. J. A.; BERTUZZI, H. J.; SAITO, T. Eficácia de conservantes em suspensão de caulim. Rev. Farm. Bioquím.Univ. São Paulo, 18(1): 28-38, 1982.

43. GYSELINCK, P.; REMON, J. P.; van SEVEREN, R.; BRAECKMAN, P. Metil-en carboxymethylcelulose in de receptur verband concentratie - type - viscositeit. Farm. Tijschr. Belg., Brussels, 58: 37-46, 1981.

44. HABERLE, J. E. Calamine lotion prepared with microcrystalline cellulose. Am. J. Hosp. Pharm., Washington, 25: 180-2, 1968.

45. HAINES, B. A. Jr. & MARTIN, A. N. Interfacial properties of powdered material; caking in liquid dispersion I. Caking and flocculation studies. J. Pharm. Sci., Washington, 50: 228-32, 1961.

46. HIESTAND, E. N. Theory of coarse suspension formulation. J. Pharm. Sci., Washington, 53: 1-18, 1964.

47. HIESTAND, E. N. Physical properties of coarse suspensions. J. Pharm. Sci., Washington, 61: 268-72, 1972.

48. HIGUCHI, T. Some physical chemical aspects of suspension formulation. J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., Washington, 47: 657-60, 1958.

49. HIGUCHI, T. & BROCHMANN-HANSEEN, E. Pharmaceutical analysis. New York, Interscience, 1961, p. 200.

50. IDSON, B. & BACHYNSKY, M. O. Natural raw materials in semi - solid dosage forms. Drug Cosmet. Ind. New York, 122: 38, 44, 153-4, 1978.

51. JAMES, A. M. & GODDARD, G. H. Barium meals: A physical chemical study of the adsorption of hydrocolloids by barium sulphate. Pharm. Acta Helv., Zurich, 47: 244-56, 1972.

52. JONES, R. D. C.; MATTHEWS, B. A.; RHODES, C. T. Physical stability of sulfaguanidine suspensions. J. Pharm. Sci. Washington, 58: 518-20, 1970.

53. KABBRE, S. P.; DEKAY, H. G.; BANKER, G. S. Rheology and suspension activity of pseudoplastic polymers II. Comparison of suspension activity of pseudoplastic polymers at fixed viscosities. J. Pharm. Sci., Washington, 53: 495-9, 1964.

54. KAYES, J. B. The effect of surface active agents on the zeta potential of particles in a model suspension system. J. Pharm. Pharmacol., London, 25(suppl): 164 p, 1973.

55. KAYES, J. B. Pharmaceutical suspension:micro electrophoretic properties. J. Pharm. Pharmacol., London, 29:163-8, 1977.

56. KAYES, J. B. Pharmaceutical suspensions: relation between zeta potencial, sedimentation volume and suspension stability. J. Pharm. Pharmacol., London, 29: 199-204, 1977.

57. KAZMI, S. J. A. & MICHELL, A. S. Preservatives of solubilized and emulsified systems I. Correlation of mathematically predict preservative availability with antimicrobial activity. J. Pharm. Sci., Washington, 67: 1260-6, 1978.

58. KELLAWAY, I. W. & NAJIB, N. M. Hydrophilic polymers as stabilizers and flocculants of sulphadimidine suspension. Int. J. Pharm., London, 9: 59-66, 1981.

59. KENNEDY, D. L.; FORBES, B. F.; BAUM, C.; JONES, J. K. - Antibiotic use in U.S. Hospitals in 1981. Am J. Hosp. Pharm., Washington, 40: 797-801, 1983.

60. KHAN, K. A. & RHODES, C. T. Water-sorption of tablets desintegrants. J. Pharm. Sci., Washington, 64: 447-51, 1975.

61. KOROLKOVAS, A. & BURCKHALTER, J. H. Química Farmacêutica Rio de Janeiro, Guanabara Dois, 1982, p. 575.

62. LACHMAN, N. L.; LIBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. The theory and practice of industrial pharmacy 2. ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1976, p. 162-83,

63. LESSHAFFT, C. T. Jr. & DEKAY, H. G. Comparison of the suspending agents. J. Am. Pharm. Assoc., Pract. Pharm. Ed., Washington, 15: 410-3, 1954.

64. LESSHAFFT, C. T., Jr. & DEKAY, H. G. A study of the compatibility of various suspending agents. Drug Stand., Washington, 22: 155-64, 1954.

65. LOWENTHAL, W. Metrology and Calculation IN: OSOL, A. & HOOVER, J. E. Remington's Pharmaceutical Sciences, - 15a ed., Easton, Mack Publishing Company, 1975, p. 75-116.

66. MANSOUR, Z & GUTH, E. P. Complexing behavior of starches with certain pharmaceutical. J. Pharm. Sci., Washington, 57: 404-11, 1957.

67. MARTIN, A. N. Principios de fisico-química para farmacodinamica y biologia. Madri, Editorial Alhambra, 1976, p. 611-38.

68. MARTIN, A. N. Physical chemical approach to the formulation of pharmaceutical suspensions. J. Pharm. Sci., Washington, 50: 513-7, 1961.

69. MARTINDALE, W. H. The extra pharmacopeia. 28. ed., London, Pharmaceutical Press, 1982, p. 961.

70. MATTHEWS, B. A. Orthokinetic coagulation in pharmaceutical suspensions. J. Pharm. Sci., Washington, 62: 172-4, 1973.

71. MATHEWS; B. A. & RHODES, C. T. Some studies of flocculations phenomena in pharmaceutical suspensions. J. Pharm. Sci., Washington, 57: 569-73, 1968.

72. MATHEWS, B. A. & RHODES, C. T. Use on the Derjaguin, Landau, Verwey and Overbeek theory in interpret pharmaceutical suspension stability. J. Pharm. Sci., Washington, 59: 521-5, 1970.

73. MENDELL, E. An evaluation of carboxymethyl starch as disintegration. Pharm. Acta Helv., Zurich, 49: 248-50, - 1974.

74. MIYAWAKI, G. M.; PATEL, N. K.; KOSTENBAUDER, H. B. - Interaction of preservatives with macromolecules III: Parahydrobenzoic acid esters in presence of some hydrophilic polymers. J. Am. Pharm. Assoc., Washington, 48: 315-8, 1959.

75. MOËS, A. Aspects theoriques et pratiques de la formulation des suspensions. Farmaco, Ed. Prat., Pavia, 22: 119-51, 1967.

76. MOËS, A. Preparation de suspensions stables de sulfamidine et de palmitate de chloramphenicol. Étude théorique et pratique. Pharm. Acta Helv., Zurich, 43: 290-320, 1968.

77. MOËS, A. Influence de la méthode de movillage des particules sur les proprietés rhéologiques et la stabilité

physique des suspensions de sulfamide. Pharm. Acta Helv., Zurich, 45: 101-10, 1970.

78. MOËS, A. Nouveaux agents epaississant dans la formulation des suspensions, des emulsions et des gelees. Farmaco, Ed. Prat., Pavia, 27: 119-46, 1972.

79. MURANYL, A. A pelyhesítés (flokkulálatatás) mint a gyógyszeres szuszpenziók elöállitásának új módszere. - Gyogyszereszet, Budapest, 23: 132-5, 1979.

80. NASH, R. A. The pharmaceutical suspensions Part. I. Drug Cosmet. Ind., New York, 97: 843-6, 939, 942-4, 947-8, 950-1, 1965.

81. NASH, R. A. The pharmaceutical suspensions Part.II. Drug Cosmet. Ind., New York, 98: 39-40, 43, 128-33, 1966.

82. NASH, R. A. & HAEGER, B. E. Zeta potencial in the development of pharmaceutical suspensions. J. Pharm.Sci., Washington, 55: 829-37, 1966.

83. PATEL, M. K. & KOSTENBAUDER, H. B. Interaction of preservatives with macromolecules I. Binding of parahydroxybenzoic acid esters by polyoxythylene 20 sorbitan monoleate (Tween 80). J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., - Washington, 47: 289-93, 1958.

84. PHARMACOPEIA of the United States of America. XX ed. - National Formulary XV Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 1980.

85. POELMAN, M. C.; CHAUMEIL, J. C.; PLUSIEUX, F. Les interactions entre antisseptiques esters de sortitanne polyoxéthylenes par le méthode des solubilités. Ann. Pharm. Fr., Paris, 32: 594-604, 1972.

86. POLDERMAN, J. Suspensions in pharmaceutical pratice. - Boll. Chim. Farm., Milan, 101: 105-20, 1962.

87. PRISTA, L. N. & ALVES, A. C. Tecnologia farmacêutica, Farmácia galênica. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 1967, v. 1, p. 1073-131.

88. REBER, L. A. Colloidal dispersions IN: OSOL, A. & HOOVER, J. E. Remington's Pharmaceutical Sciences, 15a ed., Easton, Mack Publishing Company, 1975, p. 299-321.

89. REES, J. E. Formulations of medicines for oral administration. Pharm. J., London, 213: 266-71, 1974.

90. REES, J. E. Characterisation of pharmaceutical particulate materials. Boll. Chim. Farm., Milan, 116: 125-41, 1977.

91. RIGAMONTI, S. & RUGGINENTI, G. Le sospensioni farmaceti che. Farmaco, Ed. Prat., Pavia, 24: 445-89, 1969.

92. ROHDEWALD, P. Quality of suspensions. Cosmet. Perfum., Oak Park, 90: 35-45, 1975.

93. RUNIKIS, J. O.; HALL, N. A.; RISING, L. W. A note on the use of the Brookfield RVF vicometer with thickening agent dispersions. J. Am. Pharm., Assoc. Sci. Ed., - Washington, 47: 758-9, 1958.

94. SABRA, K.; DEASY, P. B. Rheological and sedimentation studies on Instant Clearjel and Primogel suspensions. J. Pharm. Pharmacol., London, 35: 275-8, 1983.

95. SAKUDA, T. M.; OHARA, M. T.; BERTUZZI, H. J.; SAITO, T. Eficiência de conservantes em duspensão de caulim II. Ácido benzóico, benzoato de sódio e Nipaset[R]. Rev. Bras. Farm., São Paulo, 8: 63-67, 1983.

96. SAMYN, J. C. An industrial approach to suspensions formulation. J. Pharm. Sci., Washington, 50: 517-22, 1961.

97. SCHEER, A. J. Practical guidelines for suspensions formulation. Drug Cosmet. Ind. New York, 128: 40-4, 116, 1981.

98. SCHNEIDER, W.; STAVCHANSKY, S.; MARTIN, A. Pharmaceutical suspensions and the DLVO theory. Am. J. Pharm. Ed. Bethesda, 42: 280-9, 1978.

99. SHUMACHER, G. E. The bulk compounding technology of liquids and semi-solids. Am. J. Hosp. Pharm., Washington, 26: 7.-99, 1969.

100. SHUMACHER, G. E. Theorical aspects of bulk compounding technology II. Suspensions. Am. J. Hosp. Pharm., Washington, 26: 548-50, 1969.

101. SU, K. S. E. & CARSTENSEN, J. T. Nature of bonding in montmorillonite adsorbates II. Bonding as a ion dipole interaction. J. Pharm. Sci., Washington, 61: 420-4, 1972.

102. SWABRICK, J. Coarse Dispersion IN: OSOL, A. & HOOVER, J. E. Remington's Pharmaceutical Sciences 15a ed. Easton, Mack Publishing Company, 1975, p. 299-321.

103. TAGLIAPIETRA, L. Studio sul potere antimicrobico delle preparazione farmaceutiche liquide e semisolide. Boll. Chim. Farm., Milan, 116: 24-33, 1977.

104. TINGSTAD, J. E. Physical stability testing of pharmaceuticals. J. Pharm. Sci., Washington, 53: 955-62, 1964.

105. VAN OOTEGHEM, M. La division des poudres en cachets et gelules. J. Pharm. Belg., Bruxels, 21: 73-85, 1966.

106. VAN OUDTSHOORN, M. C. B. & POTGIETER, F. J. The formulation and evaluation of two sulphadimidine suspensions. Pharm. Weekbl., Amsterdan, 105: 909-15, 1971.

107. VON ASCHE, H. Beitrag zur Viskositätsmessung pseudoplastischer substanzen. Erfahrungen bei Erfassung und Vergleich von Messwerten mit verschiedenen Viskosimetern. Pharma. Acta., Zurich, 49: 277-84, 1974.

108. WALKER, C. W. & WELL, J. I. Rheological synergism between ionic and non-ionic cellulose gums. Int. J. Pharm., London, 11: 309-22, 1982.

109. WILSON, R. Physical stability of sulphaguanidine suspensions. J. Pharm. Pharmacol., London, 28(Suppl.):29 p, 1976.

110. WILSON, R. G. & ECANOW, B. Powdered particle interactions: suspensions flocculation and caking IV. J. Pharm. Sci., Washington, 53: 913-6, 1964.

111. YABLONSKI, J. I. Strategies for cosmetic preservation. Cosmet. Toiletries, Oak Par, 92: 22-31, 1977.

112. ZACEK, H. J. Relation between dispersibility and adherence of powdered medicinal substances in liquid medium. J. Pharm. Pharmacol., London, 12: 191-2, 1960.

113. ZATZ, J. L. & LUE, R. Y. Effect of polyols on physical stability of suspensions containing nonionic surfactant. J. Soc. Cosmet. Chem., New York, 33: 149-55, 1982.

114. ZOGRAFI, G. Interfacial phenomena IN: OSOL, A. & HOOVER, J. E. Remington's Pharmaceutical Sciences, 15a ed., Easton, Mack Publishing Company, 1975, p 285-98.

9 RESUMO

As suspensões de estearato de eritromicina, de procedência nacional, apresentam a inconveniência que reside na elevada viscosidade ou flutuação do fármaco disperso. Foram estudados diferentes adjuvantes farmacotécnicos, a fim de verificar fatores interferentes que poderiam melhora a estabilidade da suspensão de estearato de eritromicina. Como agentes suspensores foram utilizados Boniasol^{R}2600 (carboximetilcelulose sódica), Veegum^{R} HV (silicato de alumínio e magnésio) e Viscosol^{R}RV (glicolato de amido sódico) e como edulcorantes a glicerina, sorbitol a 70% e sacarose. As determinações analíticas para avaliar a estabilidade das suspensões foram: pH, densidade, viscosidade, aspecto da suspensão, volume do fármaco disperso, características de ressuspensão e doseamento do antibiótico. As suspensões contendo Boniasol^{R} 260 e glicerina ou sorbitol não apresentaram o fenômeno da flutuação. As preparações contendo Veegum^{R}RV e glicerina ou sorbitol na concentração de 30% (p/v) apresentaram estabilidade adequada.

10 *Summary*

Suspensions of erithromycin stearate of national origin present the inconvenience of the high viscosity or of the flotation of the dispersed drug. Different pharmaceutical helpers were studied in order to verify of the erythromycin stearate suspension. Boniasol^{R}2600 (sodium carboxymethyl cellulose), Veegum^R HV (aluminum magnesium silicate) and Viscosol^R RV (sodium starch glycollate) were used as suspending agents and glycerin, sorbitol at 70% and sucrose were used as sweeteners. Analytic determination to evaluate the suspensions stability were: pH, density, viscosity, aspecto of suspension, volume of the dispersed drug, resuspension characteristics and determination of the antibiotic dose. Suspensions containing Boniasol^R 2600 and glycerin or sorbitol didn't present floatation. Preparation with Veegum^R HV and glycerin or sorbitol in a concentration of 30% (p/v) presented adequate stability.