

75. No caso de embalagens dos medicamentos a base de substâncias constantes das listas "C1" (outras substâncias sujeitas a controle especial), "C2" (retinóides de uso tópico) "C4" (anti-retrovirais) e "C5" (anabolizantes), apresenta uma faixa horizontal de cor vermelha abrangendo todos os seus lados, na altura do terço médio e com largura não inferior a um terço da largura do maior lado da face maior?  
 Sim     Não     NSA

76. No caso acima, apresenta, também, em destaque e em letras de corpo maior de que o texto, a expressão: "Venda Sob Prescrição Médica" – "Só Pode ser Vendido com Retenção da Receita"?  
 Sim     Não     NSA

\* NSA = não se aplica à questão

### ANEXO 3

#### Chave auxiliar para avaliação

PRODUTO	QUESTÃO DO ROTEIRO
<b>Genérico</b>	
Geral .....	1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 37, 38, 39, 40, 41, 42
Venda livre .....	33, 34, 44
Sob prescrição médica ..	35, 36, 45
Sob controle especial .....	43, 71, 72, 73, 74, 75, 76
<b>Fitoterápico</b>	
Geral .....	1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 31, 32, 46, 47, 48, 49, 50, 53
Venda livre .....	33, 34
Sob prescrição médica ..	35, 36, 51, 52
<b>Sob prescrição médica</b>	
Geral .....	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 35, 36

Genérico .....	37, 38, 39, 40, 41, 42, 45
Fitoterápico .....	46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53
Casos especiais .....	61, 62, 63, 64, 65, 66
<b>Sob controle especial</b>	
Geral .....	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 71, 72, 73, 74, 75, 76
Genérico .....	37, 38, 39, 40, 41, 42, 43
<b>Isentos</b>	
Geral .....	1, 2, 3, 4, 5, 6, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 68, 69, 70
<b>Venda livre</b>	
Geral .....	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34
Fitoterápico .....	46, 47, 48, 49, 50, 53
Genérico .....	37, 38, 39, 40, 41, 42, 44

# Estabilidade de Antibióticos b-Lactâmicos incorporados em micelas, microemulsões e outros agregados supramoleculares

ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA  
 MARIA VIRGÍNIA SCARPA  
 THALITA PEDRONI FORMARIZ  
 BRUNA JULIANA WANCZINSKI

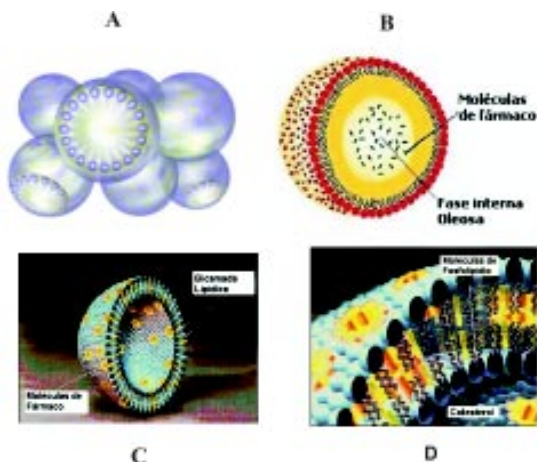
Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP.  
 14801-902 - Araraquara - SP - Brasil. Tel. 55.16.3301.6974.

[e-mail: oliveiag@fctar.unesp.br](mailto:oliveiag@fctar.unesp.br)

A interação de fármacos com agregados supramoleculares é um importante aspecto na área farmacêutica, devido ao uso potencial dessas estruturas como sistemas de liberação. Considerando que a maioria dos agregados supramoleculares envolve algum tipo de composto tensoativo em sua estrutura, a presença dessas substâncias em formulas farmacêu-

ticas pode levar a modificações na biodisponibilidade, 1,3,4,27,40,44,45,46,49,62 e interferir significativamente na estabilidade de vários grupos de fármacos. 1,34,35,39,41 Tensoativos podem associar-se em presença de excesso de água formando vários tipos de agregados supramoleculares 20,31,57, figura 1.

**FIGURA 1** – Agregados supramoleculares formados a partir de compostos tensoativos. (A) Micelas aquosas, (B) Microemulsões O/A (C) Lipossomas unilamelares, (D) Detalhe da bicamada lipídica.



Considerando que a presença de tensoativos em formulas farmacêuticas gera sistemas onde vários compostos interagem diretamente, é desejável o uso dos conhecimentos básicos dessas interações moleculares para resolver os problemas tecnológicos ou para desenvolver produtos farmacêuticos estáveis.<sup>1,3,19,23,24,32,33,61,62</sup>

Existe razoável número de trabalhos na literatura relatando o efeito de micelas, microemulsões e lipossomas e microemulsões em reatividade química.<sup>2,10,11,17</sup> Grande número de considerações qualitativas sobre o efeito de tensoativos na estabilidade de fármacos foram descritas. Entretanto, a aplicabilidade desses estudos é bastante limitada, desde que na maioria dos casos as condições experimentais utilizadas tornam extremamente difícil interpretar os resultados qualitativos através dos modelos existentes ou generalizar para outras condições que não aquelas descritas.

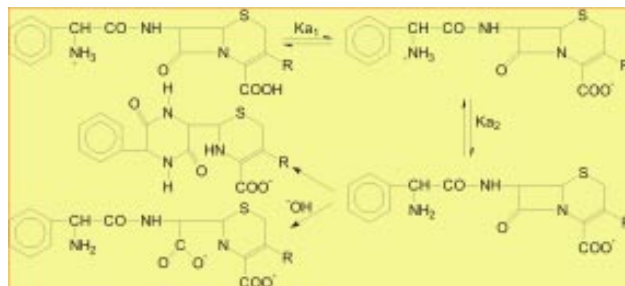
Assim, é de óbvia relevância a associação dos estudos qualitativos e quantitativos visando ao efeito de agregados supramoleculares na estabilidade de fármacos especialmente naqueles onde os experimentos foram realizados evidenciando os parâmetros relacionados com o efeito na velocidade ou no mecanismo da decomposição de fármacos. A existência de modelos para análise quantitativa de dados permite estabelecer as condições experimentais adequadas para o estudo além de proporcionar a análise dos resultados experimentais, acima de tudo, a predição dos efeitos em outras condições além daquelas descritas.

É bem conhecido o fato de que penicilinas e cefalosporinas podem ser decompostas na presença de agregados iônicos.<sup>58,59,60,63,64</sup> Catálise e inibição da hidrólise ácido catalisada da propicilina e cefazolina por dodecilssulfato de sódio (SDS) e brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB) ocorre como esperado para concentração colômbica ou repulsão eletrostática por íons.<sup>58,59</sup> A estabilização por fatores de três ou quatro vezes pelo CTAB e desestabilização por SDS foram obtidas na presença de 0,15 M de sal.<sup>58,60</sup> Entretanto, nessa força iônica o sal adicionado desloca íons H<sup>+</sup> ou OH<sup>-</sup> da superfície micelar sendo obtido apenas um modesto efeito na velocidade de decomposição.<sup>11,20</sup>

O tensoativo neutro polioxietileno-23-lauril éter (Brij 35) inibe a degradação ácida de ambos os antibióticos β-lactâmicos. A velocidade de hidrólise da espécie protonada da propicilina não é influenciada por micelas.<sup>59,60</sup> Provavelmente porque a propicilina, sendo hidrossolúvel, não se liga

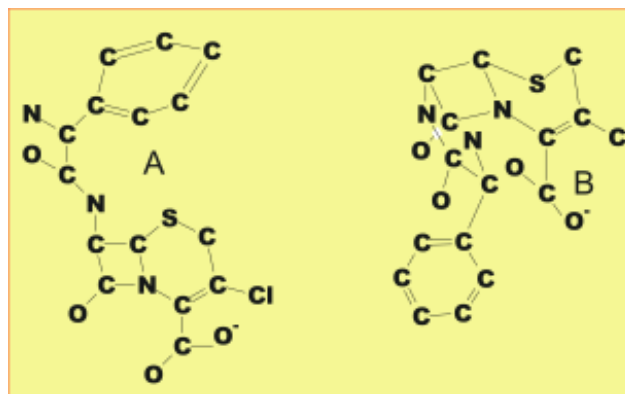
suficientemente à superfície micelar mesmo em altas concentrações. O estudo do efeito de tensoativos na decomposição de α-aminopenicilinas é particularmente interessante desde que esses compostos são anfotéricos e podem existir em solução em várias espécies iônicas.<sup>37,43,44,60</sup> A interação fármaco-agregado é complexa e muito sensível ao pH do meio reacional.<sup>44,58,59,60</sup> Assim sendo sensíveis ao pH esses antibióticos podem sofrer decomposição intra ou intermolecular (esquema I) produzindo produtos derivados de piperazina-2,5-diona ou o produto resultante do ataque de íons OH<sup>-</sup> ao anel β-lactâmico, respectivamente.<sup>7,8,9,16,18,30</sup>

#### ESQUEMA I



A reação intramolecular ocorre através da conformação molecular reativa *Cis* da função amida<sup>45</sup> (esquema II B). Em condições nas quais presumivelmente a decomposição intramolecular é predominante, o CTAB e cloreto de benzalcônio catalisam e o SDS inibe a decomposição da cefazolina.<sup>64</sup> O efeito micelar controlado na decomposição de espécies de cefalosporinas negativamente carregadas mostrou que micelas positivamente carregadas aumentaram a velocidade de ataque de íons OH<sup>-</sup> (esquema I), essencialmente por concentrar íons de ambas as espécies na superfície micelar.<sup>47,50</sup>

#### ESQUEMA II



Seleção criteriosa das condições de reação, tais como a escolha do sistema tampão e concentração de sal permitiram a descrição quantitativa do efeito de tensoativo em ampla faixa de pH e concentração micelar. Este e outros trabalhos constituem exemplos de como a aplicação de modelos conhecidos de análise quantitativa do efeito micelar na velocidade de reação pode ser usado, não somente para analisar, como também para prever o efeito em determinada concentração de tensoativo.<sup>47</sup>

A decomposição intramolecular do cefaclor também é catalisada por Brij 35 e micelas do tensoativo zwitteriônico 3-(*N*-dodecil-*N,N'*-dimetilamôniopropano-1-sulfonato).<sup>50</sup> O efeito de micelas na decomposição intramolecular do cefaclor foi atri-

buído à estabilização da conformação molecular reativa do antibiótico (esquema II, B). Estudos recentes do efeito da temperatura nessa reação está de acordo com o modelo proposto para a estabilização induzida por micelas.<sup>46</sup> Micelas de SDS, negativamente carregadas, não interferem nas reações de decomposição do cefaclor.<sup>47</sup>

Microemulsões (ME), formadas espontaneamente pela mistura de proporções adequadas de água óleo, tensoativo e pequena proporção de álcool pouco solúvel em água são sistemas apropriados para a solubilização de compostos hidrossolúveis e lipossolúveis.<sup>21,22,28,32,36,48</sup> Microemulsões podem representar, portanto, um importante veículo para formulas farmacêuticas onde fármacos com solubilidades diferentes devem ser combinados.<sup>1,19,21,22,23,24</sup> A análise do efeito de microemulsões na estabilidade de fármacos é de interesse porque constituem um importante sistema como veículo de preparações farmacêuticas.<sup>36,55,56</sup> O efeito de microemulsões na estabilidade de cefalosporinas foi determinada e permitiu comparar o efeito de micelas com o de microemulsões para obter informações sobre o mecanismo de incorporação do antibiótico em diferentes sistemas micelares e também descrever o efeito do tensoativo na estabilidade do fármaco. Foi descrito que ambas as reações de decomposição do cefaclor, intra e intermolecular, são aceleradas por microemulsões estabilizadas por CTAB. A comparação da do efeito obtido com microemulsões e resultados previamente publicados<sup>47</sup> mostrou shows que a aceleração com ME foi menor que aquela produzida por micelas do mesmo tensoativo.<sup>48</sup>

Em trabalho recente a velocidade da reação de decomposição intramolecular das a-aminofenil cefalosporinas cefadroxil, cefalexina e cefradina foi estudada na presença e na ausência de micelas e microemulsões de CTAB. A reação de decomposição intramolecular foi catalisada por micelas positivamente carregadas e o perfil da curva das constantes de velocidade de primeira ordem ( $k_y$ ) em função da concentração de CTAB mostrou-se com o perfil previsto para o feito de tensoativos em reações unimoleculares onde a constante de velocidade na superfície das microemulsões ( $k_m$ ) é maior que a constante de velocidade no meio aquoso ( $k_o$ ).<sup>42</sup>

A incorporação desse antibiótico em ME contendo CTAB/1-butanol/hexadecano/tampão aquoso também resultou em catálise da mesma reação, apresentando perfil bifásico diferente daquele obtido com micelas de CTAB. A diferença entre o perfil de  $k_y \times [CTAB]$  com micelas e microemulsões foi explicada em termos das diferenças estruturais entre os dois sistemas. Esse processo pode ser entendido, desde que para as ME's o álcool adicionado, necessário para a estabilização termodinâmica do sistema, aumenta o coeficiente de dissociação ( $\alpha$ ) do tensoativo diminuindo a fração de antibiótico ligado na interface óleo-água.

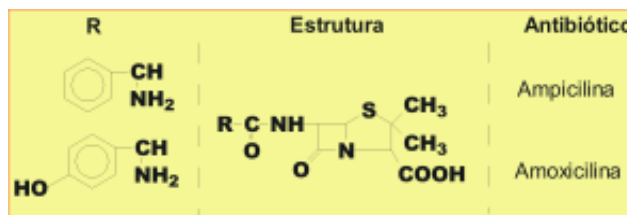
Os dados cinéticos para micelas de CTAB foram analisados quantitativamente pelo modelo de pseudofase troca iônica. Para as ME's essa análise foi possível somente corrigindo-se a variação da constante de dissociação em função da fração de volume da fase oleosa ME. A decomposição da cefalosporina livre não foi sensível à polaridade de solvente ou à concentração de álcool, mas em micelas ou microemulsões ocorreu uma diminuição significativa de  $k_y$  com a concentração de 1-butanol. Em todos os casos a catálise provocada pelas ME's de CTAB na reação de decomposição foi menor que o efeito de micelas do mesmo tensoativo.<sup>42</sup>

Outro importante aspecto no efeito de agregados supramoleculares na reatividade de antibióticos inclui a hidrólise de penicilinas. O efeito de tensoativos na velocidade de hidrólise da benzilpenicilina foi analisado com detalhes.<sup>5,25,26</sup> O aumento de velocidade produzido por CTAB foi atribuído exclusivamente à concentração de reagentes na pseudofase micellar e à reatividade intrínseca foi similar em micelas e na fase aquo-

sa.<sup>15</sup> Além de influenciar a velocidade de reação de muitos compostos terapêuticos<sup>38,39,40,41,43,50</sup>, os agregados supramoleculares também podem modificar mecanismos e caminhos das reações de decomposição.<sup>4,5,6,12,13,15,25,26,51,60</sup>

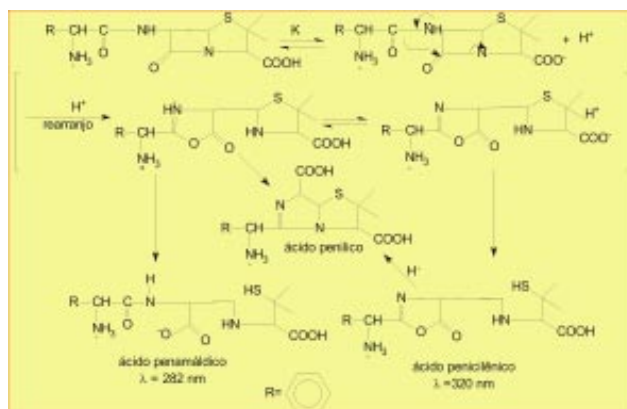
A estrutura química das a-aminofenilpenicilinas mostra que a ampicilina e amoxicilina em solução (esquema III) são anfotéricas e podem existir em diferentes espécies iônicas, sendo que cada uma interage diferentemente com o agregado supramolecular.

Esquema III



Em pH menor que 1,6 esses compostos existem como espécies positivamente carregadas e sua decomposição é atribuída essencialmente à hidrólise por  $H^+$ . O mecanismo de decomposição desses antibióticos envolve um intermediário oxazolona (esquema IV), o qual existe na forma positiva ou zwitteriônica, cada uma levando a diferentes produtos de reação. Em meio aquoso homogêneo a hidrólise ácida produz os ácidos penamáldico e penicilênico, resultantes do equilíbrio entre as duas espécies do intermediário oxazolona.<sup>29</sup>

ESQUEMA IV



Micelas de SDS aumentam a velocidade de hidrólise da ampicilina e como o agregado negativamente carregado estabiliza a espécie positiva do intermediário, o principal produto da reação é o ácido penicilênico.<sup>52</sup> Entretanto, a dependência de  $k_y$  em relação à  $[SDS]$  apresentada nesse trabalho não foi adequada para descrever o efeito de micelas iônicas em reações bimoleculares.<sup>52</sup>

Em estudos posteriores foi analisado quantitativamente como micelas e microemulsões diferentemente carregadas podem influenciar o mecanismo de decomposição da ampicilina e amoxicilina de diferentes e quantitativamente a velocidade de hidrólise da ampicilina.<sup>42</sup> A análise dos efeitos mostrou que micelas e microemulsões negativamente carregadas alteram a seletividade do equilíbrio produzindo como principal produto de decomposição o ácido penamáldico (esquema IV).

Considerando que o agregado aniônico possui habilidade de concentrar íons em sua superfície, o fenômeno pode ser explicado pela ligação preferencial da espécie positivamente



carregada à superfície do agregado com deslocamento do equilíbrio para a espécie protonada da exazolona produzindo ácido penamáldico com principal produto da reação de decomposição. Assim, é provável que o principal fator envolvido no fenômeno é a interação eletrostática dos reagentes (espécie catiônica dos antibióticos e íons H<sup>+</sup>), com a superfície das micelas ou ME's, de carga oposta. Micelas e microemulsões positivamente carregadas (CTAB) e neutras de Brij 35 (polioxi-etileno-23-lauril éter), não interferem na hidrólise da ampicilina e amoxicilina, mas também altera a seletividade do equilíbrio da reação, produzindo ácido penicilênico como o principal produto da hidrólise.

O fenômeno pode ser atribuído a repulsão eletrostática dos íons H<sup>+</sup> do agregado positivamente carregado. Assim o equilíbrio é deslocado em direção à espécie desprotonada da do intermediário oxazolona produzindo ácido penicilênico como principal produto de decomposição. Para tensoativos neutros como o Brij 35, não há interações colônicas entre o fármaco e a superfície do agregado, mas a contribuição hidrofóbica da molécula do antibiótico possibilita associação suficiente de forma que o anel β-lactâmico fica menos exposto aos íons H<sup>+</sup> da fase aquosa, permitindo o deslocamento do equilíbrio no mesmo caminho do agregado catiônico.<sup>42</sup>

Os resultados cinéticos mostram que micelas e microemulsões negativamente carregadas aceleram a velocidade de decomposição da ampicilina e que agregados neutros não interferem na velocidade de reação de amoxicilina e da ampicilina.<sup>39</sup> Como a hidrólise de ambos os antibióticos na presença de SDS é uma reação de decomposição bimolecular entre um substrato iônico e um íon reativo de carga oposta a das micelas, os reagentes (antibióticos e íons H<sup>+</sup>) podem ser considerados como contra íons das micelas e microemulsões de SDS. Assim, os resultados cinéticos podem ser analisados quantitativamente através do formalismo do modelo de pseudofase troca iônica, permitindo a generalização dos resultados para outras condições além daquelas descritas.<sup>14,48,53,54</sup>

Em conclusão, os agregados supramoleculares afetam significativamente a estabilidade de fármacos. Esses sistemas podem ser usados para controlar mecanismos de decomposição dos antibióticos β-lactâmicos como as penicilinas e cefalosporinas. Além disso podem compartimentalizar compostos e serem usados para obter informações sobre a reatividade de fármacos num microambiente similar ao sítio específico onde eles devem exercer seu efeito farmacológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ATTWOOD, D., FLORENCE, A.T. *Surfactants systems: Their chemistry, pharmacy and biology*. London: Chapman & Hall, 1983, p.739-748.
- BARENHOLZ, Y., LASIC, D. *Nonmedical applications of liposomes*, Boca Raton: CRC Press, 1996, p.238-259.
- BEKERS, O. et al.. Chemical stability of N-trifluoroacetyl doxorubicin-14-valerate (AD-32) in aqueous media after liposome encapsulation. *Int.J.Pharm.*, v.56, p.103-9, 1989.
- BROXTON, T.J., MORRISON, S.R. Micellar catalysis of organic reactions. XVII. Hydrolysis of nitrazepam and some N-alkylated derivatives. *Aust.J.Chem.*, v.38, p.1037-43, 1985.
- BROXTON, T.J. & WRIGHT, S. Micellar catalysis of organic reactions. 18. Basic hydrolysis of diazepam and some N-alkyl derivatives of nitrazepam. *J.Org.Chem.*, v.51, p.2965-69, 1986.
- BROXTON, T.J., WRIGHT, S. Micellar catalysis of organic reactions. XXX. A study of the mechanism of hydrolysis of oxazepam and 2'-methyl diazepam in the presence of micelles and in water. *Aust.J.Chem.*, v.44, p.103-11, 1991.
- BUNDGAARD, H. Chemical studies related to cephalosporin allergy II. Competitive amine catalyzed intra- and intermolecular aminolysis of cephalixin and cephaloglycin in aqueous solution. *Acta Pharm.Suec.*, v.13, p.299-312, 1976.
- BUNDGAARD, H. Hydrolysis and intramolecular aminolysis of cephalixin and cephaloglycin in aqueous solution. *Arch.Pharm.Chem. Sci.Ed.*, v.4, p.25-43, 1976.
- BUNDGAARD, H. Isolation and characterization of cephalixin degradation products formed in neutral aqueous solution. *Arch.Pharm.Chem. Sci.Ed.*, v.5, p.49-55, 1977.
- BUNTON, C.A.; BUZZACCARINI, F., HAMED, F.H. Dephosphorylation in cationic micelles and microemulsions. Effects of added alcohols. *J.Org.Chem.*, v.48, p.2457-61, 1986.
- BUNTON, C.A., SAVELLI, G. Organic reactivity in aqueous micelles and similar assemblies. *Adv.Phys.Org.Chem.*, v.22, p.213-309, 1986.
- BUUR, A., BUNDGAARD, H., LEE, V.H.L. Prodrugs of propranolol: hydrolysis and intramolecular aminolysis of various propranolol esters and an oxazolidin-2-one derivative. *Int.J.Pharm.*, v.42, p.51-60, 1988.
- BUUR, A., GRAVSHOLT, S. Solubility and stability of chlordiasepoxide in aqueous detergent solutions. *Arch.Pharm.Chem.Sci.Ed.*, v.10, p.1-16, 1982.
- CHAIMOVICH, H. et al. Ion exchange in micellar solution. 2. Binding of hydroxide ion to positive micelles. *J.Phys.Chem.*, v.83, p.1851-4, 1979.
- CHAIMOVICH, H. et al. A quantitative analysis of the effect of hexadecyltrimethylammonium bromide micelles on the alkaline hydrolysis of benzylpenicillin. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.II.*, n.7, p.925-8, 1985.
- COHEN, A.I., FUNKE, P.T., PUAR, N.M.S. Alkaline degradation product of cephradine. *J.Pharm.Sci.*, v.62, p.1559-61, 1973.
- CUCCOVIA, I.M. New method for estimating the degree of ionization and conformation selectivity of cetyltrimethylammonium halide micelles. *Langmuir*, v.13, p.1451-6, 1997.
- DINNER, A. Cephalosporins degradations. *J.Med.Chem.*, v.20, p.963-5, 1977.
- EL-NOKALY, M., FRIBERG, S.E. Microemulsions. *Cosmet.Toilet.*, v.97, p.55-62, 1982.
- FENDLER, J.H. *Membrane mimetic chemistry*. New York: Wiley-Interscience, 1982, 545p.
- FRIBERG, S.E., BOTOREL, P. *Microemulsions: structure and dynamics*, New York: CRC, 1988, 249p.
- BEKER, P. (Ed.) *Encyclopedia of emulsions technology*. New York: Marcell Dekker, 1983, p. 287-337.
- GASCO, M.R., GALLARATE, M., PATTARINO, F. Behavior of doxorubicin in o/w microemulsions. *Farm.Ed.Prat.*, v.43, p.3-12, 1988.
- GASCO, M.R., PATTARINO, F., VOLTANI, I. On release of prednisone from oil in water microemulsions. *Farm.Ed.Prat.*, v.43, p.325-50, 1988.
- GENSMANTEL, N.P., PAGE, M.I. The effect of increasing the hydrophobicity of penicillin on its micelle-catalyzed hydrolysis. *J.Chem.Soc. Perkin Trans.II*, v.2, p.155-9, 1982.
- GENSMANTEL, N.P., PAGE, M.I. The micelle-catalyzed hydrolysis of benzylpenicillin. *J.Chem.Soc. Perkin Trans.II*, v.2, p.147-54, 1982.
- GIBALDI, M., FELDMAN, S. Mechanism of surfactant effects on drug absorption. *J.Pharm.Sci.*, v.59, p.579-89, 1970.
- HOAR, T.P., SCHULMAN, J.H. Transparent water-in-oil dispersions: The oleopathic hydro-micelle. *Nature*, v.152, p.102-3, 1943.
- HOW, J.P., POOLE, J.W. Kinetics and mechanism of degradation of ampicillin in solution. *J.Pharm.Sci.*, v.58, p.447-54, 1969.
- INDELICATO, J.M. et al. Hydrolysis of 3-chloro-3-cephens. Intramolecular nucleophilic attack in cephaclor. *J.Med.Chem.*, v.20, p.961-3, 1977.
- ISRAELACHVILI, J.N. *Intermolecular and surface forces*. London: Academic Press, 1985, 295p.
- JAYAKHRISHNAN, A., KALAIARASI, K., SHAH, D.O. Microemulsions: evolving technology for cosmetic applications. *J.Soc.Cosmet.Chem.*, v.34, p.335-50, 1983.
- KEIPERT, S. et al. Mikroemulsionen und ihre potentielle pharmazeutische Nutzung. *Pharmazie*, v.44, p.433-44, 1989.
- KNIGHT, C.G. *Liposomes: from physical structure to therapeutic applications*. Amsterdam: Elsevier, 1981, 497p.
- LAW, S.L. Stability of mitoxantrene-containing liposomes. *Int.J.Pharm.*, v.116, p.87-93, 1995.

36. MARTINI, M.C. et al. Role des microemulsions dans l'absorption percutanée de tocopherol. *J.Pharm.Belg.*, v.34, p.348-54, 1984.
37. NAKASHIMA, E. et al. Physicochemical properties of amphoteric beta-lactam antibiotics. IV. First and second-order degradations of cephalorin and cefatrizine in aqueous solution and kinetic interpretation of intestinal absorption and degradation of the controlled antibiotics. *Chem.Pharm.Bull.(Tokyo)*, v.33, p.2098-106, 1985
38. OLIVEIRA, A.G. Desenvolvimento de sistemas organizados e estudo da reatividade de fármacos ligados a interfaces. *Cad. Farm.*, v.13, p.135-8, 1997.
39. OLIVEIRA, A.G. *Efeitos cinéticos e mecânicos de micelas e microemulsões nas reações de decomposição de a-aminopenicilinas e cefalosporinas*. Araraquara, 1997. 160p. Tese (Livro Docência) -Faculdade de Ciências Farmacêuticas; Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".
40. OLIVEIRA, A.G. *Efeito de micelas e microemulsões na estabilidade de compostos de uso terapêutico. Análise da decomposição uni- e bimolecular do antibiótico b-lactâmico cefaclor*. São Paulo, 1990, 139p. Tese (Doutoramento) -Instituto de Química; Universidade de São Paulo.
41. OLIVEIRA, A.G. Efeito de surfactantes na estabilidade de compostos de uso terapêutico. *Rev.Ciênc.Farm.*, v.12, p.183-97, 1990.
42. OLIVEIRA, A.G. Lipossomas: aplicações farmacêuticas e perspectivas futuras. *Cad. Farm.*, v.9, n.2, p.71-6, 1993.
43. OLIVEIRA, A.G., CHAIMOVICH, H. Effect of detergents and other amphiphiles on the stability of pharmaceutical drugs. *J.Pharm.Pharmacol.*, v.45, p.850-61, 1993.
44. OLIVEIRA, A.G.; CUCCOVIA, I.M. & CHAIMOVICH, H. Micellar modification of drug stability: analysis of the effect of hexadecyltrimethylammonium halides on the rate of degradation of cephalorin. *J.Pharm.Sci.*, v.79, p.37-42, 1990.
45. OLIVEIRA, A.G. et al. Micellar catalysis of the intramolecular aminolysis of b-lactam antibiotic cephalorin. *J.Phys.Org.Chem*, v.4, p.19-24, 1991.
46. OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V. Lipossomas: aplicações farmacêuticas e cosméticas, novas perspectivas. *Infarma*, Brasília, v.1, n.3, p.20-23, 1992.
47. OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V. Lipossomas: incompatibilidades farmacotécnicas e limites de manipulação em farmácia. *Racine*, v.23, p.6-8, 1994.
48. OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V. Vetorização intracelular de fármacos em infecções bacterianas através de lipossomas. *Infarma*, v.6, n.1/2, p.21-5, 1997.
49. OLIVEIRA, A.G.; SCARPA, M.V., CHAIMOVICH, H. Effect of hexadecyltrimethyl-ammonium bromide-based microemulsions on the rate of decomposition of the b-lactam antibiotic cephalorin. *J.Pharm.Sci.*, v.86, p.616-20, 1997.
50. OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V., LEITE, C.Q. Lipossomas: estratégia biotecnológica para liberação controlada de fármacos com efeito antimicrobacteriano. *Rev.Ciênc.Farm.*, v.18, n.1, p.109-21, 1997.
51. OPPEIHEIN, R.C. Surfactants and micelles in pharmaceutical formulations. *Aust.J.Pharm.Sci.*, v.NS5, p.11-6, 1976.
52. ORTEGA, F. et al. Effect of sodium lauryl sulfate micelles on the acid hydrolysis of a-aminobenzylpenicillin. *An.Quim., Ser.A*. v.80, p.82-4, 1984.
53. QUINA, F.H., CHAIMOVICH, H. Ion exchange in micellar solutions. 1. Conceptual framework for ion exchange in micellar solutions. *J.Phys.Chem.* v.83, p.1844-50, 1979.
54. QUINA, F.H. et al. Ion exchange in micellar solutions. 4. "Buffered" systems. *J.Phys.Chem.*, v.84, p.361-5, 1980.
55. RAZVI, N., BEG, A.E. Behavior of cationic micelle on the hydrolysis of procaine formulation. *J.Chem.Soc.Pak.*, v.3, p.121-4, 1981.
56. RAZVI, N., BEG, A.E. Interaction of procaine with sodium dodecylsulfate and cetyltrimethylammonium bromide micelles. *J.Pharm.*, v.1, P.43-8, 1982.
57. TADROS, T. F. (Ed.) *Surfactants*. London: Academic Press, 1984, 342p.
58. TSUJI, A. et al. Effects of surfactants on degradation of penicillins and cephalosporins in acid medium. *J.Pharm.Pharmacol.*, v.30, p.442-4, 1978.
59. TSUJI, A.; MIYAMOTO, E.; MATSUDA, M. & NISHIMURA, K., YAMANA, T. Effects of surfactants on the aqueous stability and solubility of beta-lactam antibiotics. *J.Pharm.Sci.*, v.71, p.1313-8, 1982.
60. TSUJI, A. et al. Degradation kinetics and mechanism of aminocephalosporins in aqueous solution: cefadroxil. *J.Pharm.Sci.*, v.70, p.1120-1128, 1981.
61. VOIGTH, R. & BORNSCHNEIN, M. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, Zaragoza: Acribia, 1982, 366p.
62. WEINGARTEN, C. et al. Protection of insulin from enzymatic degradation by its association to liposomes. *Int.J.Pharm.*, v.26, p.251-7, 1985.
63. XENAKIS, A., TONDRE, C. Oil-in-water microemulsion globules as carriers of lipophilic substances across liquid membranes. *J.Phys.Chem.*, v.87, p.4737-43, 1983.
64. YAMANA, T., TSUJI, A. Comparative stability of cephalosporins in aqueous solution: kinetics and mechanisms of degradation. *J.Pharm.Sci.*, v.65, p.1563-74, 1976
65. YASHUARA, M. et al. Catalytic effect of cationic surfactant on the degradation of cephalorin in aqueous solution. *J.Pharm.Pharmacol.*, v.29, p.638-40, 1977.

## Extratos naturais: desenvolvimento de produtos cosméticos e farmacêuticos

PEKY NORIEGA  
MARCIA ARCHONDO  
LUIZA H. A. CARMO  
CLAUDIO MOREIRA LIMA  
IDA CARAMICO-SOARES

Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Lineu Prestes, 580 – Bloco 15, 05508-900, São Paulo – SP.

e-mail [pekynoriega@bol.com.br](mailto:pekynoriega@bol.com.br)

### INTRODUÇÃO

Pesquisas com o intuito de investigar a melhor forma de veiculação dos produtos naturais são ainda insuficientes. O desenvolvimento de produtos farmacêuticos e cosméticos,

adequados ao efeito desejado no local e intensidade pretendida, constitui um avanço na pesquisa sobre utilização de produtos naturais. O conhecimento de características como interação com excipientes, manutenção de estabilidade e capacidade de liberação de princípios ativos pode ampliar as po-