

Cuprins

<i>Prefață</i> (Prof.Dr. Victor Stănescu).....	19
Mulumiri	20
Introducere	21
Abrevieri în limba română	22
Abrevieri pentru denumiri în limbi străine	27

Forme farmaceutice ca sisteme disperse eterogene

1. Definiții și generalități	29
2. Clasificarea sistemelor disperse	30
2.1. În funcție de gradul de dispersie	30
2.2. În funcție de starea de agregare a fazelor sistemului dispers	31
2.3. În funcție de natura mediului de dispersie	32
2.4. În funcție de interacțiunile dintre particulele fazei dispersate	32
3. Formarea și stabilizarea sistemelor disperse eterogene	32
3.1. Gradul de dispersie a fazei interne	32
3.2. Viscositatea	33
3.3. Sarcina electrică a particulelor dispersate	33
3.4. Temperatura	33
3.5. Prezența de tensioactivi	33
4. Metode de preparare a sistemelor disperse eterogene	33

Partea a IV-a

Forme farmaceutice ca dispersii ultramicroeterogene. Dispersii coloidale

<i>Dispersii coloidale</i>	39
----------------------------------	----

CAPITOLUL XVIII

Dispersii liofile. Dispersii hidrofile (Prof.Dr. Iuliana Popovici)	43
1. Definiții și generalități	43
2. Istoric	44
3. Clasificare	44
4. Formularea dispersiilor coloidale hidrofile	44
4.1. Dizolvarea coloidală	44
4.2. Asigurarea stabilității dispersiilor hidrofile	47
4.3. Realizarea caracterelor subiective	59
4.4. Inocuitatea, toleranța și lipsa interacțiunilor	59
5. Materii prime	60
5.1. Substanțe macromoleculare hidrofile	60
5.2. Alte substanțe auxiliare	79
5.3. Materiale și recipiente de condiționare	80
6. Tehnologia de preparare	80
7. Caractererele și controlul calității	80
8. Întrebunțările mucilagilor. Interacțiuni	82

CAPITOLUL XIX	
Dispersii micelare (Prof.Dr. Iuliana Popovici)	90
<i>Dispersii de coloranți (Soluții de coloranți)</i>	91
1. Definiții și generalități	91
2. Istoric	91
3. Clasificare	91
4. Căile de administrare	92
5. Formularea soluțiilor de coloranți	92
6. Materii prime	92
7. Tehnologia de preparare a soluțiilor de coloranți	93
8. Caracterile și controlul calității	93
9. Biodisponibilitate, Utilizări	93
<i>Dispersii solubilizate</i>	93
1. Definiții și generalități	93
2. Istoric	95
3. Clasificare	96
4. Căile de administrare	96
5. Formularea dispersiilor solubilizate	96
5.1. Proprietățile dimensionale și structurale ale surfactanților	96
5.2. Proprietățile superficiale	97
5.3. Proprietățile hidrofile și lipofile ale surfactanților. Valoarea HLB	100
5.4. Formarea asociațiilor și a micelilor	103
5.5. Solubilizarea micelară	110
5.6. Stabilitatea dispersiilor solubilizate	117
5.7. Tranziția de fază a surfactantului de la micelii normale (sferice) la forme lichido-cristaline	118
6. Materii prime	123
7. Tehnologia de fabricare a dispersiilor solubilizate	126
8. Caracterile și controlul calității	126
9. Biofarmacie, Biodisponibilitate	126
CAPITOLUL XX	
Dispersii liofobe (Prof.Dr. Dumitru Lupuleasa)	131
1. Definiții și generalități	131
2. Istoric	131
3. Clasificare	132
4. Căile de administrare	132
5. Formularea dispersiilor liofobe	132
5.1. Dispersarea coloidală și stabilizarea sistemului	132
5.2. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice în timp	147
5.3. Asigurarea caracterelor subiective	148
5.4. Inocuitate, toleranță, eficacitate terapeutică	148
6. Materii prime	148
6.1. Colozii liofobi	148
6.2. Substanțe auxiliare	148
6.3. Materiale și recipiente de condiționare	148
7. Tehnologia de preparare	149
8. Caracterile și controlul calității	149
9. Biofarmacie, Biodisponibilitate	149

Partea a V-a

**Forme farmaceutice ca dispersii microeterogene.
Dispersii microscopice**

CAPITOLUL XXI	
Emulsii (Prof.Dr. Iuliana Popovici)	154
1. Definiții și generalități	154
2. Istoric	156
3. Clasificare	157

4. Căile de administrare	159
5. Formularea emulsiilor	159
5.1. Emulsionarea fazelor lichide și stabilizarea emulsiei	160
5.2. Asigurarea stabilității emulsiilor în timp	184
5.3. Realizarea caracterelor subiective	197
5.4. Inocuitate, toleranță, eficacitate terapeutică	197
6. Materii prime	200
6.1. Substanțe medicamentoase	200
6.2. Substanțe auxiliare	200
6.3. Materiale și recipiente de condiționare și ambalare	221
7. Tehnologia de fabricare a emulsiilor	222
7.1. Prepararea emulsiilor în farmacie	224
7.2. Tehnologia de fabricare și condiționare a emulsiilor în industrie	226
7.3. Depozitare și expediție	252
8. Caracterile și controlul calității	253
9. Biofarmacie, biodisponibilitate	258
CAPITOLUL XXII	
Emulsii multiple. Emulsii structurate și miniemulsii (Prof.Dr. Iuliana Popovici)	266
<i>Emulsii multiple</i>	266
1. Definiții și generalități	266
2. Istoric	268
3. Clasificare	268
4. Căile de administrare	269
5. Formularea emulsiilor multiple	269
6. Materii prime	271
7. Tehnologia de fabricare a emulsiilor multiple	272
8. Caracterile și controlul calității	276
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate	278
<i>Emulsii structurate</i>	281
<i>Miniemulsii</i>	283
CAPITOLUL XXIII	
Microemulsii (Prof.Dr. Iuliana Popovici)	286
1. Definiție și generalități	286
2. Istoric	289
3. Clasificare	289
4. Căile de administrare	291
5. Formularea microemulsiilor	291
6. Materii prime	303
7. Tehnologia de fabricare a microemulsiilor	304
8. Caracterile și controlul calității	305
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate	306
CAPITOLUL XXIV	
Lipozomi (Prof.Dr. Dumăru Lupuleasa)	311
1. Definiție și generalități	311
2. Istoric	314
3. Clasificare	316
4. Căile de administrare	319
5. Formularea lipozomilor	319
6. Materii prime	341
7. Tehnologia de fabricare	354
8. Caracterile și controlul calității	372
9. Biodisponibilitatea lipozomilor	375
CAPITOLUL XXV	
Niozomi (Prof.Dr. Dumăru Lupuleasa)	387
1. Definiție și generalități	387
2. Istoric	388

3. Clasificare	388
4. Căile de administrare	388
5. Formularea niozomilor	388
6. Materii prime	392
7. Tehnologia de fabricare	393
8. Caracterele și controlul calității	394
9. Biodisponibilitatea niozomilor	395
CAPITOLUL XXVI	
Latexuri (Prof.Dr. Iuliana Popovici)	398
1. Definiții și generalități	398
2. Istoric	398
3. Clasificare	399
4. Căile de administrare	399
5. Formularea latexurilor	399
6. Materii prime	400
7. Tehnologia de fabricare a latexurilor	400
8. Caracterele și controlul calității	407
9. Biodisponibilitate	407
CAPITOLUL XXVII	
Suspensii (Conf.Dr. Gabriel Șaranet)	409
1. Definiții și generalități	409
2. Istoric	412
3. Clasificare	412
4. Căile de administrare	413
5. Formularea suspensiilor	413
5.1. Dispersarea : divizarea și suspendarea substanței insolubile în vehiculul lichid și stabilizarea suspensiei ...	414
5.2. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice a suspensiei în timp	447
5.3. Realizarea caracterelor subiective	456
5.4. Inocuitate, toleranță, eficacitate terapeutică	457
6. Materii prime	459
6.1. Substanțe medicamentoase	459
6.2. Substanțe auxiliare	460
6.3. Materiale, recipiente și ambalare	472
7. Tehnologia de fabricare a suspensiilor	474
7.1. Prepararea suspensiilor în farmacie	474
7.2. Tehnologia de fabricare și condiționare a suspensiilor în industrie	477
7.3. Depozitare și expediție	489
8. Caracterele și controlul calității	490
9. Biofarmacie, Biodisponibilitate	496
9.1. Călea perorală	496
9.2. Călea cutanată	498
9.3. Căile parenterale	498
9.4. Călea oftalmică	500
CAPITOLUL XXVIII	
Forme farmaceutice aerodisperse (Conf.Dr. Lăcrămioara Ochiuz)	501
<i>Forme farmaceutice dispersate în aer : inhalanți, aerosoli, sprayuri</i>	501
1. Definiții și generalități	501
1.1. Avantajele aerosolilor pentru căile respiratorii	505
1.2. Avantajele aerosolilor topici : piele și mucoase	505
1.3. Avantajele eliberării intranasale	505
1.4. Avantajele sprayurilor bucofaringiene	506
2. Istoric	506
3. Clasificare	507
4. Căile de administrare	509
5. Formularea poduselor pentru inhalanți, aerosoli, sprayuri	515
5.1. Selectarea sistemului de dispersie a substanței medicamentoase – forma farmaceutică ce va fi transformată în aerosoli	515

5.2. Formarea și stabilizarea aerosolilor	521
5.3. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice	526
5.4. Realizarea caracterelor subiective	527
5.5. Inocuitate, toleranță și eficacitate terapeutică	527
6. Materii prime	531
6.1. Substanțe medicamentoase	531
6.2. Substanțe auxiliare	532
7. Tehnologia de fabricare și condiționare a medicamentelor aerodisperse	543
7.1. Spații de producție	543
7.2. Echipament de producție	543
7.3. Recipiente de repartizare	543
7.4. Fazele procesului tehnologic	546
8. Depozitare și expediție	597
9. Caracterele și controlul calității formelor aerodisperse	601
9.1. Controlul materiilor prime	601
9.2. Controlul în cursul fabricării	601
9.3. Controlul produsului finit	602
10. Biofarmacie. Biodisponibilitate	611
10.1. Sprayuri dermice și transmucozale	611
10.2. Sprayuri orofaringiene	611
10.3. Sprayuri intranasale	612
10.4. Aerosoli pentru căile respiratorii – evoluția biofarmaceutică	614
10.5. Administrarea optimă a aerosolilor de inhalare	627
<i>Forme farmaceutice în care se dispersează aerul. Spume</i>	630
1. Definiție și generalități	630
2. Istoric	631
3. Clasificare	631
4. Căile de administrare	632
5. Formularea spumelor	632
5.1. Selectarea formei farmaceutice care va fi emisă ca spumă	632
5.2. Formarea și stabilizarea spumelor	633
5.3. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice în timp	636
5.4. Realizarea caracterelor subiective	638
5.5. Inocuitate, toleranță și eficacitate terapeutică	638
6. Materii prime	638
6.1. Substanțe medicamentoase	639
6.2. Substanțe auxiliare	639
6.3. Materiale și recipiente de condiționare	640
7. Tehnologia de fabricare	640
8. Caracterele și controlul calității spumelor	644
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate	645
CAPITOLUL XXIX	
<i>Forme farmaceutice bioadezive (Farm. Dr. Emanuela Antoneta Popa, Prof. Dr. Iuliana Popovici, Conf. Dr. Steriana Lucia Braha)</i>	646
<i>Forme farmaceutice semisolide pentru aplicații cutanate. Unguente</i>	651
1. Definiții și generalități	651
2. Istoric	653
3. Clasificare	654
4. Căile de administrare	656
4.1. Pielea – cale de administrare a formelor farmaceutice bioadezive semisolide	656
4.2. Anexele organului cutanat	664
4.3. Mucosalele și semimucosalele	671
5. Formularea unguentelor	672
5.1. Selectarea excipienților și realizarea bazei de unguent de consistență semisolidă, cu structura gelică și proprietăți bioadezive	677
5.2. Dispersarea substanțelor medicamentoase în baza de unguent	706
5.3. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice a unguentelor	706
5.4. Realizarea caracterelor subiective	709
5.5. Inocuitate, toleranță, eficacitate terapeutică	709

6. Materii prime	715
6.1. Substanțe medicamentoase	715
6.2. Substanțe auxiliare	719
7. Tehnologia de fabricare a unguentelor	752
7.1. Prepararea unguentelor în farmacie	753
7.2. Tehnologia de fabricare a unguentelor în industrie	761
8. Caracterile și controlul calității	777
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate. Penetrația și absorbția transcutanată	791
9.1. Pielea – barieră pentru penetrație și absorbție	791
9.2. Pielea – interfață terapeutică	792
9.3. Mecanismul de penetrație și absorbție percutanată	798
9.4. Factori care influențează penetrația și absorbția substanțelor prin piele	799
9.5. Posibilități de mărire a penetrației și absorbției percutanate	805
CAPITOLUL XXX	
Forme farmaceutice bioadezive dermice, presensibile (Prof.Dr. Iuliana Popovici)	815
<i>Forme bioadezive nemedicamentoase</i>	815
I. Forme bioadezive nemedicamentoase destinate fixării materialului de pansament. Colemplastre	815
1. Definiții și generalități	815
2. Istoric	816
3. Clasificare	816
4. Călea de administrare	816
5. Formularea colemplastrelor	816
6. Materii prime	817
6.1. Excipientul colemplastic	817
6.2. Suportul pe care se aplică adezivul	818
7. Tehnologia de fabricare și condiționare	819
7.1. Procedeu de dispersare	819
7.2. Procedeu de caucucare prin fricționare	819
8. Depozitare	821
9. Caracterile și controlul calității	821
II. Forme bioadezive nemedicamentoase pentru izolarea sau protecția pielii	822
1. Pansamente bioadezive nemedicamentoase	822
2. Filme bioadezive nemedicamentoase	822
3. Biofilme adezive „in situ”	823
4. Înlocuitori de piele	823
5. Gelatine	824
6. Sisteme bioadezive conductoare	824
7. Sisteme bioadezive diverse	824
<i>Forme farmaceutice bioadezive medicamentoase</i>	825
I. Forme bioadezive medicamentoase destinate unei acțiuni locale	825
Emplastre plumbice	825
1. Definiție și generalități	825
2. Istoric	826
3. Clasificare	826
4. Călea de administrare	826
5. Formularea emplastrelor plumbice	826
6. Materii prime	828
7. Tehnologia de fabricare	828
8. Depozitare	828
9. Caracterile și controlul emplastrelor plumbice	828
Pansamente bioadezive medicamentoase	829
Timbre	829
Filme bioadezive medicamentoase	830
1. Definiție și generalități	830
2. Istoric	830
3. Căile de administrare	831
4. Formularea biofilmelor medicamentoase	831
5. Materii prime	832
5.1. Substanțe medicamentoase	832
5.2. Substanțe auxiliare filmogene	832

5.3. Solvenți	834
5.4. Plasticizanți	834
5.5. Agenți stabilizanți	834
5.6. Conservanți antimicrobieni	834
6. Tehnologia de fabricare	834
7. Caractererele și controlul calității	834
Bureți bioadезivi medicamentoși	837
II. Forme farmaceutice bioadезive medicamentoase destinate unei acțiuni generale	841
Sisteme terapeutice transdermice	841
1. Definiții și generalități	841
2. Istoric	846
3. Clasificare	847
4. Calea de administrare	854
5. Formularea sistemelor terapeutice transdermice	854
6. Materii prime	860
6.1. Substanțe medicamentoase	860
6.2. Substanțe auxiliare	861
6.3. Materiale de ambalare a produsului finit	869
7. Tehnologia de fabricare a sistemelor terapeutice transdermice	871
8. Caractererele și controlul calității	874
9. Biofarmacie, Biodisponibilitate	878
9.1. Aspecte specifice adeziunii pe piele a STT-urilor	878
9.2. Efectul <i>stripping</i> sau de exfoliere	879
9.3. Caracteristicile de eliberare a STT-urilor	879
9.4. Biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase din sistemele transdermice	882
9.5. Documentele de utilizare a STT-urilor	883
9.6. STT-uri în curs de dezvoltare și cercetare clinică	887
9.7. Considerații generale de utilizare a sistemelor transdermice	888
Sisteme terapeutice și lacuri pentru unghii	890
1. Calea de administrare	890
2. Lacuri de unghii	891
CAPITOLUL XXXI	
Forme farmaceutice solide și semisolide administrate pe mucoase	892
Forme rectale, vaginale, uretrale și oronazale	892
Forme farmaceutice rectale (Prof.Dr. Ileana Cornelia Căjocaru)	893
Supozitoare	893
1. Definiții și generalități	893
2. Istoric	895
3. Clasificare	897
4. Calea de administrare	898
5. Formularea supozitoarelor rectale	900
5.1. Alegerea materiilor prime	900
5.2. Dispersarea substanței medicamentoase în baza de supozitoare și realizarea supozitoarelor	910
5.3. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice a supozitoarelor	912
5.4. Realizarea caracterelor subiective	914
5.5. Inocuitate, toleranță, eficacitate terapeutică	914
6. Materii prime	915
6.1. Substanțe medicamentoase	915
6.2. Substanțe auxiliare	915
7. Tehnologia de fabricare a supozitoarelor rectale	931
7.1. Prepararea supozitoarelor în farmacie	931
7.2. Tehnologia de fabricare a supozitoarelor în industrie	937
7.3. Alte metode de preparare a supozitoarelor	946
8. Caractererele și controlul calității	947
9. Biofarmacie, Biodisponibilitate	962
9.1. Mod de acțiune	962
9.2. Mecanismele și etapele eliberării și absorbției substanțelor medicamentoase din bazele de supozitoare	966
9.3. Cinetica absorbției rectale	970
9.4. Posibilități de mărire a absorbției rectale	971

Capsule rectale	974
Soluții, emulsii și suspensii rectale	974
Pulberi și comprimate pentru soluții și suspensii rectale	975
Preparate rectale semisolide	975
Spume rectale	975
Tampoane rectale	975
<i>Forme farmaceutice vaginale (Prof.Dr. Ileana Cornelia Cojocaru)</i>	<i>976</i>
Supozitoare vaginale, Ovule, Pesarii	976
1. Definiții și generalități	976
2. Istoric	977
3. Clasificare	978
4. Călea de administrare	978
4.1. Organele genitale externe	979
4.2. Organele genitale interne	979
4.3. Structura celulară a epitelului vaginal	980
4.4. Fluide și enzime din vagin	982
4.5. Fiziologie și dinamică	982
4.6. Menopauza	983
5. Formularea supozitoarelor vaginale	984
5.1. Alegerea materiilor prime	984
5.2. Dispersarea substanțelor medicamentoase în excipienți și realizarea ovulelor	986
5.3. Asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice a ovulelor	986
6. Materii prime	987
6.1. Substanțe medicamentoase	987
6.2. Substanțe auxiliare	988
7. Tehnologia de fabricare a supozitoarelor vaginale	993
7.1. Prepararea în farmacie	993
7.2. Tehnologia de fabricare industrială a supozitoarelor vaginale	994
8. Caracterele și controlul calității	994
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate	996
9.1. Absorbția pe calea vaginală	996
9.2. Absorbția pe cale intrauterină	999
9.3. Absorbția pe cale intracervicală	999
9.4. Factori fiziologici care influențează absorbția prin mucoasa vaginală	1000
Comprimatele vaginale	1002
Capsule vaginale	1003
Soluții, emulsii și suspensii vaginale	1004
Comprimate pentru soluții sau suspensii vaginale	1004
Preparate vaginale semisolide	1004
Spume vaginale	1005
Tampoane vaginale medicamentoase	1005
Bureți intravaginali	1005
Geluri dependente de stimuli	1006
Forme bioadезive intravaginale	1006
Lipozomi	1006
Sisteme terapeutice cu eliberare controlată	1007
1. Sisteme vaginale contraceptive	1007
1.1. Inele vaginale	1007
1.2. Sisteme vaginale cu prostaglandine	1008
1.3. Diafragme vaginale	1008
2. Dispozitive intrauterine	1008
3. Dispozitive intracervicale	1009
Reguli generale privind administrarea ovulelor și a altor forme vaginale	1010
<i>Forme farmaceutice uretrale (Prof.Dr. Ileana Cornelia Cojocaru)</i>	<i>1013</i>
Soluții, irigații, spălături uretrale	1013
Preparatele uretrale semisolide	1013
Bujiuri	1013

1. Definiție și generalități	1013
2. Istoric	1014
3. Clasificare	1014
4. Calea de administrare	1014
a. Uretra masculină	1014
b. Uretra feminină	1015
5. Formularea supozitoarelor uretrale	1015
6. Materii prime	1015
7. Tehnologia de preparare	1016
7.1. Prepararea prin modelare manuală și prin presare	1016
7.2. Prepararea prin presare în forme	1016
7.3. Prepararea prin topire și turnare în forme	1016
8. Condiționare și depozitare	1017
9. Caracterile și controlul calității	1017
K). Biofarmacie. Biodisponibilitate	1017
<i>Forme farmaceutice bucofaringiene (oromucozale) (Farm.Dr. Emanuela Antoneta Popa)</i>	<i>1017</i>
Soluții pentru gargarisme	1018
Ape de gură	1018
Soluții gingivale	1018
Soluții și suspensii bucofaringiene	1019
Preparatele bucofaringiene semisolide	1019
Picături, sprayuri oromucozale și sprayuri sublinguale	1019
Pastile și pastile moi	1019
Comprimate de sapt	1019
Comprimate sublinguale și bucale	1020
Capsulele bucofaringiene	1020
Preparate mucoadezive orale	1020
1. Definiții și generalități	1020
2. Istoric	1021
3. Clasificare	1022
4. Calea de administrare	1022
4.1. Caracteristicile structurale ale mucoasei bucale	1022
4.2. Filnul salivar	1024
4.3. Sistemul vascular al mucoasei orale	1025
4.4. Localizarea barierei de permeabilitate a mucoasei bucale	1025
5. Formularea produselor mucoadezive solide orale	1026
5.1. Considerații de care depinde formularea	1026
5.2. Considerații privind designul formelor bioadezive orale	1028
5.3. Forme dozate	1029
5.4. Considerații privind polimerii mucobioadezivi	1032
5.5. Factori fizico-chimici și biologici care influențează mucoadeziunea	1032
5.6. Teoriile bioadeziunii	1035
6. Materii prime	1035
6.1. Substanțe medicamentose	1035
6.2. Substanțe auxiliare	1036
7. Tehnologia de fabricare a formelor oromucoadezive solide	1036
8. Caracterile și controlul calității	1038
9. Biofarmacie. Biodisponibilitate	1043
9.1. Penetrația prin mucoasa orală	1046
9.2. Factori care influențează eliberarea sistemică a substanțelor prin mucoasa orală	1049
9.3. Absorbția	1050
9.4. Posibilități de mărire a permeabilității cu ajutorul promotorilor de absorbție	1050
9.5. Viitorul formelor mucoadezive orale	1051
<i>Alveconuri. Conuri pentru administrare în alveolele dentare</i>	<i>1054</i>
1. Definiție și generalități	1054
2. Istoric	1054
3. Calea de administrare	1054
4. Formularea conurilor alveolare	1057

5. Materii prime	1057
5.1. Substanțe medicamentoase	1057
5.2. Substanțe auxiliare	1057
6. Tehnologia de fabricare	1057
7. Caracterile și controlul calității	1058
Cerate labiale	1059
1. Definiție și generalități	1059
2. Istoric	1059
3. Clasificare	1060
4. Călea de administrare	1060
5. Formularea ceratelor labiale	1061
6. Materii prime	1061
6.1. Substanțe medicamentoase	1061
6.2. Substanțe auxiliare	1061
7. Tehnologia de fabricare a ceratelor labiale	1062
8. Caracterile și controlul calității	1063
<i>Index</i>	1065

Prof. Univ. Dr.
Iuliana POPOVICI
Facultatea de Farmacie
U.M.F. „Gr.T. Popa” Iași

Prof. Univ. Dr.
Dumitru LUPULEASA
Facultatea de Farmacie
U.M.F. „C. Davila” București

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

volumul 2

Prefață de Prof. Dr. Victor Stănescu

Ediția a II-a

POLIROM
2017

Utilizarea parametrilor preformulării măresc șansele de succes în formularea unei suspensii stabile, acceptabile, netoxice, eficiente și în același timp oferă bazele pentru o optimizare a calității acesteia.

Colorarea, mirosul și gustul unei substanțe medicamentoase prezintă o importanță imensă în dezvoltarea unei suspensii acceptabile, mai ales pentru calea orală.

Unii termeni care descriu proprietățile organoleptice ale substanțelor medicamentoase sunt redate în tabelul 2.

În funcție de aceste proprietăți organoleptice se selectează diferiți adjuvanți care se vor asocia: edulcoranți, aromatizanți, coloranți, pentru a atenua problemele de gust neplăcut, aspect inestetic și miros urât.

Alți parametri semnificativi furnizați de studiile de preformulare includ: puritatea substanței medicamentoase, mărimea, forma și aria suprafeței particulelor, sarcina electrostatică, solubilitatea, dizolvarea, coeficientul de repartiție, constanta de ionizare, proprietățile cristalelor și polimorfismul, stabilitatea fizică și chimică, stabilitatea în apă, densitatea, higroscopia, flotarea sau sedimentarea și compatibilitatea cu substanțele auxiliare.

Tabelul 2. Terminologia de descriere a proprietăților organoleptice a substanțelor medicamentoase (BHARGAWA H.N. - 1989)

Culoare	Miros	Gust
albă	puternic	acid
crem-galbui	sulfuros	amar
cafenie	de fructe aromatic	metalic intens
lucioasă	fără miros	dulce fără gust

Dintre acestea: *proprietățile cristalelor, mărimea, forma și aria suprafeței particulelor solide, dizolvarea, caracterele de cădere și compatibilitatea cu substanțele auxiliare* prezintă o importanță primordială pentru formularea suspensiilor și vor fi descrise în continuare.

Ca și la emulsii, pentru formularea unei suspensii sunt necesare două elemente de bază:

- substanța medicamentoasă insolubilă;
- mediul de dispersie lichid
- în care se pot asocia și alte substanțe auxiliare ca: agenți de dispersie, agenți de suspensie, corectori de gust și miros, coloranți etc., în funcție de calea de administrare și scopul urmărit: utilizare terapeutică sau cosmetică.

Fără de alte forme farmaceutice lichide, formularea suspensiilor este destul de dificilă, deoarece, pentru a asigura administrarea medicamentului în doze exacte, produsul va trebui să îndeplinească următoarele *condiții*:

- suspensia trebuie să prezinte un aspect omogen, cu eleganță farmaceutică, care să placă pacientului;

Exemplu: suspensiile de uz intern, să aibă miros și culoare atractive și gust agreabil (îmbunătățirea compliancei);

- particulele de substanță solidă trebuie să fie mici și să prezinte o dimensiune uniformă, în scopul obținerii unui produs omogen, fără textură rugoasă; particulele mari prezintă riscul de a produce o diferență în repartiția pe doza unitară, cât și o senzație neplăcută în timpul administrării, indiferent de cale, cu posibilitatea apariției unor fenomene de iritație mecanică;

- viscozitatea suspensiei trebuie să fie adecvată, pentru ca după agitare, produsul să devină fluid, să curgă ușor din recipient, să aibă o omogenitate suficientă pentru a permite o prelevare și o administrare exactă și corectă întotdeauna;
- readucerea substanței solide în suspensie trebuie să fie ușoară, prin simpla agitare; formularea trebuie să prevină aglomerarea particulelor solide care formează sedimentul, cât și excluderea prezenței sedimentelor compacte, cimentate (engl. *cake* = aglutinat);
- viteza de sedimentare a particulelor solide trebuie să fie lentă și constantă în timp;
- sedimentul format în repaus să fie voluminos, ușor și omogen de redispersat prin agitare; după omogenizare, substanța solidă trebuie să rămână suspendată suficient de mult timp, pentru ca doza de medicament să poată fi măsurată cu exactitate;
- suspensiile de uz extern, aplicate pe piele, trebuie să fie destul de fluide pentru a se etala liber pe zona afectată și să fie mobile, pentru a se întinde pe aria de tratat; de asemenea, să se evapore repede și să confere un film (peliculă) elastic, protector, fiziologic, care să nu se rupă ușor;
- în final, suspensia trebuie să fie stabilă din punct de vedere fizico-chimic și microbiologic (rezistentă la atacul microorganismelor), bine tolerată, netoxică și cu eficacitate terapeutică.

Aceste condiții se asigură printr-o formulare adecvată a suspensiilor, care are următoarele obiective principale:

- dispersarea: divizarea și suspendarea substanței insolubile în vehiculul lichid și stabilizarea suspensiei formate;
- asigurarea stabilității fizice, chimice și microbiologice a suspensiei în timp;
- realizarea caracterelor subiective ale suspensiei;
- inocuitatea, toleranța și eficacitatea terapeutică.

5.1. Dispersarea: divizarea și suspendarea substanței insolubile în vehiculul lichid și stabilizarea suspensiei

Prepararea suspensiilor, sisteme disperse eterogene, ca și emulsii, constă în *dispersarea fazei solide, insolubile, interne în faza lichidă externă, continuă*, proces care are loc în principal în două etape:

- un proces de *divizare, de pulverizare* a substanței solide insolubile prin procedee mecanice sau chimice;
- un proces de *suspendare* prin amestecarea substanței pulverizate cu mediul de dispersie lichid și *stabilizarea* suspensiei prin diferite procedee.

5.1.1. Procesul de divizare a substanței solide

Substanța solidă insolubilă sau puțin solubilă reprezintă faza internă, dispersată a unei suspensii.

Concentrația de substanță solidă insolubilă dintr-o suspensie poate varia, dar nu poate depăși anumite limite, deoarece produsul final trebuie să fie lichid.

Într-o suspensie se pot utiliza una sau mai multe substanțe medicamentoase solide insolubile, care în mod obișnuit sunt supuse inițial unor tratamente mecanice. În principal de micșorare a dimensiunii particulelor, fără schimbarea caracterelor chimice.

În general, particulele solide sunt suspendate ușor, totuși acestea vor sedimenta rapid, când amestecarea este întreruptă.

În cazul suspendării particulelor solide în lichide viscoase agitarea, amestecarea este dificilă, dar particulele suspendate se vor depune mult mai încet, decât în prezența unor lichide cu vâscozitate mică.

De asemenea, particulele solide cu dimensiuni mari sedimentează foarte rapid, față de acelea cu dimensiuni mici.

În plus, dimensiunile relativ mari ale particulelor solide determină:

- posibilitatea observării lor cu microscopul sau cu ochiul liber;
- instabilitatea formei farmaceutice, care are ca urmare sedimentarea substanței solide, dacă densitățile celor două faze nu sunt suficient de apropiate și dacă vâscozitatea mediului nu este mare;
- particulele solide nu difuzează, deci suspensiile nu vor prezenta mișcare browniană și nici presiune osmotică.

Ținând seama de aceste considerente, *procesul de dispersare* a substanței solide va consta inițial din *divizarea avansată a fazei interne*, insolubile, urmat apoi de *amestecarea și suspendarea în mediul de dispersie* lichid.

Divizarea avansată, la gradul de dispersie cerut, a substanței solide, se efectuează prin:

- diferite procedee de pulverizare în media uscat sau umed;
- procedee de precipitare (condensare) a unei soluții apoase a substanței cu un solvent organic miscibil cu apa, în condiții controlate. Procedeele de pulverizare vor fi descrise la tehnologia de preparare a suspensiilor.

5.1.2. Procesul de stabilizare a suspensiilor

Micșorarea particulelor prin pulverizare conduce la creșterea suprafeței totale a particulelor și deci la creșterea energiei libere superficiale (F) a acestora, fenomen întâlnit și în cazul emulsiilor, la dispersarea fazei interne, lichide în picături cât mai mici, în faza externă, tot lichidă:

$$\Delta F = \gamma \cdot \Delta S$$

Prin suspendarea acestor particule solide și amestecarea lor cu mediul de dispersie lichid, sistemul dispers capătă o energie liberă superficială mare și devine instabil, din punct de vedere termodinamic.

Această stare este reversibilă, sistemul manifestând tendința de a trece spontan într-o formă stabilă, prin micșorarea rezervei de energie superficială liberă, respectiv prin tendința de reunire a particulelor solide, încât suprafața de contact cu mediul de dispersie să scadă.

Instabilitatea suspensiei se manifestă pe două planuri:

- tendința particulelor fazei solide de a sedimenta, numită *instabilitate cinetică*;
- modificarea gradului de dispersie, prin creșterea dimensiunii particulelor, numită *instabilitate agregativă*, care se manifestă prin diferite fenomene ca: agregarea, creșterea cristalelor sau întărirea sedimentului (cimentare).

Forțele de atracție interparticulare care se opun dispersării pot fi micșorate sau anihilate temporar prin folosirea de diferite procedee de preparare și stabilizare a suspensiilor.

Astfel, pentru a obține o valoare redusă a lui F , se va realiza un grad de dispersie mare și se va micșora tensiunea interfacială, prin utilizarea unui surfactant și prin fenomenul de umectare a particulelor solide.

Dar în cazul suspensiilor fluide, o stabilitate ideală din punct de vedere fizic, ce presupune absența totală a sedimentării particulelor solide nu este posibilă, deoarece substanța solidă va sedimenta treptat, sub acțiunea forței gravitaționale și cele două faze se vor separa, sistemul dispers devenind neomogen.

În procesul de formulare a unei suspensii stabile în vehiculul prescris, intervin următoarele proprietăți ale celor două faze:

- proprietățile structurale și dimensionale ale substanței solide;
- proprietățile interfaciale solid/lichid;
- proprietățile cinetice și optice;
- proprietățile electrice;
- proprietățile reologice, cât și factori ca:
 - pH-ul;
 - densitatea;
 - gravitația;
 - adăugarea altor substanțe.

5.1.2.1. Proprietăți structurale și dimensionale

Aceste proprietăți se referă atât la structura, aspectul, forma geometrică a particulelor solide, cât și la dimensiunea lor. Particulele de substanță solidă utilizate la prepararea suspensiilor pot fi:

- *amorf* (gr. *a* = fără + *morphe* = formă), forma metastabilă, cu structură regulată; mai puțin stabilă din punct de vedere termodinamic, dar cu o solubilitate mai mare în apă, deci cu o biodisponibilitate mai mare decât forma cristalină;
- *cristaline* (gr. *krysalos* = gheață), cu formă geometrică definită, mărginită de suprafețe plane; cristalele pot fi *izotrope* (care prezintă aceleași proprietăți fizice (optice, electrice, magnetice) în toate direcțiile și *anizotrope*, cu variate proprietăți fizice în diferite direcții ale cristalului.

Aspectul cristalin sau amorf prezintă o deosebit de mare importanță în procesele de pulverizare, sedimentare, redispersare, aspectul suspensiei, stabilitatea fizică.

Substanțele cristaline formulate ca suspensii prezintă proprietăți fizice variate, datorită influenței aspectului cristalin diferit, de la o substanță la alta.

Aspectul cristalin a fost clasificat pe baza formei geometrice în diferite forme: plăcuțe, ace, prisme etc.

Exemplu, zahărul se poate prezenta în mai multe sorturi comerciale, toate cu aspect cristalin: zahăr candel, buclăi, granulat și pulbere, cu forma geometrică identică, dar fiecare se dizolvă în apă cu viteză diferită. La suprafața particulelor solide există forțe de atracție slabe, de tip Van der Waals, care mențin cristalele sub formă aglomerată. Structura cristalină a substanței solide poate fi influențată de diferiți factori; aceștia pot produce sau nu modificări în aspectul cristalin.

Dacă nu există nici o modificare în aspectul cristalin, se va ține seama de următorii factori:

- descompunerea substanței;
- modificarea pH-ului, cu modificarea mărimii particulelor;
- efectul temperaturii.

Dacă există o modificare a aspectului cristalin, foarte importante sunt două fenomene:

- solvatarea și
- polimorfismul (prezența uneia sau a mai multor forme cristaline și/sau amorf).

Substanțele active pot prezenta reacții adverse, deoarece produși de descompunere determină modificări ale pH-ului, care vor influența solubilitatea și stabilitatea acesteia.

De asemenea, temperaturile înalte induc o instabilitate chimică, mai accentuată decât cele scăzute. Efecrul temperaturii depinde de intervalul de timp în care au loc modificările; de exemplu, influența asupra solubilității substanțelor solide suspendate și fenomenul de recristalizare.

O substanță solidă anhidră, în suspensie, poate forma mai rapid sau mai lent un hidrat.

Timpul de păstrare, mediul lichid utilizat pentru cristalizare, viteza de răcire sunt factor importanți ce intervin în procesul de cristalizare și determină *polimorfismul*.

Polimorfismul poate expune diferite proprietăți fizice: solubilitate, dizolvare, stabilitatea în stare solidă sau în mediu lichid, proprietăți de curgere, comportare la compactare și viteză de absorbție.

Polimorfismul substanțelor și influența lui asupra biodisponibilității a fost descris în vol. 1, cap. 4, pct. 4.3.1.3.

Deși o substanță poate exista în mai multe forme polimorfe, numai una din aceste forme este *stabilă* din punct de vedere termodinamic și *formele instabile (metastabile)* trec, în timp, în forma stabilă.

Multe substanțe solide pot fi fabricate în forma polimorfă dorită, prin utilizarea de solvenți adecvați pentru recristalizare și o viteză de răcire potrivită. Pentru majoritatea substanțelor, polimorfii au fost mult studiați.

În general, substanțele organice cristaline se pot afla în mai multe forme polimorfe și suferă transformări polimorfe atunci când vin în contact cu mediul de dispersie lichid; astfel sunt: cortizonul, prednisolonul, sulfatazolul, cloramfenicolul.

De exemplu, acetatul de hidrocortizon se află în patru stări polimorfe; dintre acestea doar o formă este stabilă în mediul apos; în fel și prednisolonul.

Astfel, prin suspendarea în apă a hidrocortizonului are loc transformarea dintr-o formă cristalină în alta, ceea ce se manifestă printr-o creștere rapidă a dimensiunii cristalelor și prin aglomerarea lor.

Viteza de trecere din *forma metastabilă în forma polimorfă stabilă* poate fi mai mare sau mai mică; atunci când viteza de conversie este foarte lentă, este posibilă folosirea formei metastabile.

Dar utilizarea formelor polimorfe metastabile trebuie să fie evitată în mod obligatoriu, deoarece poate produce:

- creșterea cristalelor;
- întărirea (cimentarea) sedimentului;
- reducerea stabilității fizice;
- tranziții ale cristalinului care își poate modifica proprietățile fizico-chimice și terapeutice;
- reducerea biodisponibilității.

Tranziția de la o formă structurală la alta se poate obține prin fluctuații de temperatură; o formă polimorfă poate fi schimbată reversibil cu alta.

Proprietățile particulelor solide care afectează în măsură mai mare formularea suspensiilor sunt:

- dimensiunea (mărimea) medie;
- distribuția mărimii;
- suprafața specifică;

Dintre acestea, *dimensiunea sau mărimea particulelor* este o indicație a *gradului de dispersie* a fazei solide și influențează multe proprietăți fizice, chimice și biologice:

- uniformitatea suspensiei;
- viteza de sedimentare;
- gustul și textura suspensiei;
- stabilitatea chimică;
- eficacitatea terapeutică.

De aceea, primul lucru care se urmărește înainte de formularea unei suspensii este să se verifice dacă substanța solidă care urmează să fie suspendată prezintă gradul de diviziune adecvat.

Controlul mărimii particulelor este direct relatat la proprietățile de curgere, separare și sedimentare.

Relația între mărimea particulei și aria suprafeței acesteia este inversă; reducerea mărimii conduce la creșterea ariei suprafeței.

Deși o micșorare a particulei favorizează suspendarea, energia liberă superficială a pulberii micronizate duce la o arie mare a suprafeței, rezultând o capacitate de umectare slabă și aglomerarea în suspensie.

Cea mai eficientă metodă de a produce particule cu o mărime optimă este pulverizarea, înainte de introducerea în mediul de dispersie.

Importanța acestui factor rezultă din ecuația lui G. STOKES, care exprimă viteza de sedimentare a particulei solide dintr-o suspensie:

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}, \text{ în care:}$$

- v = viteza de sedimentare a particulelor solide (în cm s^{-1});
- r = raza particulei (sferei) (în cm);
- ρ_1 = densitatea particulei solide (g cm^{-3});
- ρ_2 = densitatea fazei lichide (g cm^{-3});
- g = accelerația gravitațională (980 cm s^{-2});
- η = vâcositatea (Pa·s).

Se constată că dimensiunea particulei solide este un factor esențial în asigurarea stabilității suspensiei, viteza de sedimentare fiind direct proporțională cu pătratul razei particulei și inverse: cu cât particulele solide au dimensiuni mai mici, cu atât sedimentarea se va produce într-un timp mai lung.

Astfel, viteza de sedimentare a unor particule suspendate poate fi întârziată prin reducerea dimensiunii lor.

Probleme speciale în tehnologia suspensiilor pot apărea datorită mărimii particulelor și distribuției mărimii acestora în faza internă, precum și *structurii, formei (habitus-ului)* externe a particulelor solide și suprafețelor cristalografice, care participă la construcția particulelor suspendabile; ele pot determina formarea sau nu a unui amestec omogen, care se separă în timp mai lent sau mai rapid.

De asemenea, particulele mici (1 μm) pot fi obținute numai prin intermediul unor tehnologii speciale, care sunt laborioase și costisitoare, ca de exemplu, acelea care se desfășoară în condiții speciale de precipitare sau care utilizează mori coloidale sau cu flux de aer.

Pentru majoritatea suspensiilor lichide, diametrul mediu al fazei solide este cuprins între 1 și 50 μm .

Dimensiunea particulelor poate varia atât în funcție de forma farmaceutică, care conține substanțe medicamentoase solide, de tip suspensie, cât și de calea de administrare (tabelul 3). FR X prevede adăcerea substanței solide la gradul de finețe corespunzător scopului și modalului de administrare.

Tablelul 3. Diametrul particulelor suspendate din diferite forme farmaceutice, în μm

Forma farmaceutică	Diametrul particulelor (μm)	
	90 %	10 %
1. Suspensii administrate pe căile orale, pe piele și mucoase	cel mult 50	cel mult 180
2. Unguente de tip suspensie	50	100
3. Suspensii oftalmice	25	50
4. Unguente oftalmice de tip suspensie	25	50
5. Suspensii injectabile	5-80 μm , frecvent 40 μm	

Pentru formele farmaceutice de la 1-4 sunt prevăzute diametrele respective ale particulelor în FR X; pentru suspensiile injectabile nu se indică mărimea particulelor.

Particulele solide mai mari de 5 μm în diametru vor transmite o textură nisipoasă (rugoasă) produsului și astfel pot produce iritații în caz de injecție sau de utilizare în ochi (colir).

Ușurința la administrare a unei suspensii parenterale poate depinde de mărimea și forma particulelor solide și este foarte posibil să se producă o blocare a acului seringii, mai ales dacă forma cristalelor este aciculară, în loc să fie izodiametrică.

Un domeniu particular al măririi particulelor poate fi ales în mod deliberat de către formulator pentru a controla viteza de cedare a substanței active și deci biodisponibilitatea ei.

Structura cristalină sau amorfă a unei substanțe active administrate sub formă de suspensie influențează mult viteza de absorbție fiziologică. De exemplu, palmitatul de cloramfenicol este activ „in vivo” numai după hidroliza enzimatică; diferitele sorturi de cristale au acțiune variată:

- dacă se prezintă în particule solide, sub formă de plăcuțe cu o mărime de 6 μm , esterul va fi hidrolizat doar parțial; cea 45%;
- când particulele solide au formă aciculară, cu dimensiuni sub 5 μm , hidroliza va fi de 100%;
- iar dacă particulele solide din suspensie au dimensiuni de 10 μm și peste această valoare, esterul nu este hidrolizat.

Chiar dacă inițial, la prepararea suspensiei, mărimea particulelor solide ale unei substanțe active poate fi mică, pe parcurs, în timpul pășirii apare întotdeauna un grad de creștere a cristalelor, mai ales dacă există și fluctuații ale temperaturii.

Acest proces apare ca urmare a faptului că solubilitatea substanței medicamentoase poate crește, cu creșterea temperaturii, dar la răcire substanța va cristaliza; fenomenul este un caz particular, întâlnit la substanțe mai puțin solubile, de exemplu, paracetamol.

În cazul unei suspensii cu substanțe medicamentoase de diferite mărimi (*polydispersie*), cristalele foarte mici, cu diametrul sub 1 μm , vor prezenta o solubilitate mai mare decât cele mari. Ca urmare, cristalele mici vor deveni chiar mai mici, în timp ce diametrul particulelor mari va înregistra o creștere și din această cauză este mult mai avantajos să se utilizeze o substanță sau mai multe substanțe suspendate, având un domeniu îngust de mărime a particulelor solide. Acesta se obține separând fracțiunile de pulbere prin cernere.

Varietatele forme polimorfe ale unei substanțe pot avea solubilități diferite, starea metastabilă fiind cea mai solubilă.

Transformarea formei metastabile dintr-o suspensie, în starea stabilă mai puțin solubilă și precipitarea ei ulterioară, va conduce de asemenea, la modificări ale măririi particulelor.

Reducerea dimensiunii particulelor produce o creștere a suprafeței specifice; aceasta are ca urmare o creștere a capacității substanței solide de a adsorbi lichidele și gazele (tabelul 4).

Tablelul 4. Densitatea, diametrul mediu și suprafața specifică a unor pulberi utilizate pentru suspensii (ISHIKAWA S., - 1992)

Pulbere insolubilă	Densitatea reală g/cm^3	Densitatea aparentă g/cm^3	Supraf. specifică m^2/g	Diametrul mediu μm
Oxid de zinc	5,74	0,46	3,33	1,1
Oxid de titan	3,97	0,52	8,93	0,6
Dioxid de silică hidratat	2,81	0,09	145,40	13
Silicat de aluminiu	2,41	0,17	417,05	11,1

Această proprietate poate fi folosită pentru formularea suspensiilor constituite din pulberi adsorbante, care sunt utilizate pentru acțiunea lor antiinflamatoare și care sunt administrate pe cale topică.

În formularea suspensiilor se va ține seama de densitatea și fluiditatea pulberii de substanță solidă. O pulbere care are un unghi de repaus mic va curge ușor, deci are o fluiditate bună și facilitează amestecul, realizându-se o dispersie omogenă în vehiculul lichid.

Pulberile care au o densitate mică și prezintă sarcini electrice (statice) au un unghi de repaus mare și, ca atare, caracteristici insuficiente de curgere.

De asemenea, forma particulelor afectează proprietățile reologice ale suspensiilor, proprietățile de curgere a pulberii, fluiditatea și facilitatea de redispersare a particulelor sedimentate.

Faza dispersată internă trebuie să conțină particule solide de aceeași formă, însă datorită diferenței de densitate a celor două faze apar fenomenele de flotare sau sedimentare.

Ideală este forma sferică a particulelor solide sau cât mai apropiată de aceasta, pentru ca ele să se mențină în suspensie.

Particulele anizodimensionale au formă de acc, plăcuțe, se aglomerează în flocoane, care duc la formarea unui volum de sedimentare mare sau uneori nu mai sedimentează deloc, prin umplerea spațiului dintre ele.

Neregularitatea formei particulelor solide se poate aprecia cu ajutorul unui indice care variază între 0-1, apropiindu-se cu atât mai mult de unitate, cu cât particula este mai sferică (tabelul 5).

Tabelul 5. Indicele formei și fluiditatea unor pulberi utilizate pentru suspensii
(BUSTAMANTE-MARTINEZ P. - 1993)

Pulbere insolubilă	Densitatea reală g/cm ³	Diametrul mediu μm	Indicele formei	Unghi de repaus θ
Carbonat de calciu	2,67	18,4	0,631	52,5
Fosfat de calciu dibazic	2,09	15,6	0,547	54,3
Coluicots microcristalină	1,57	38,3	0,428	53
Gluamat de sodiu	1,53	35,1	0,379	57,9

O comparație între *dispersiile liofobe coloidale* și *suspensii*, care sunt dispersii grosiere, în ceea ce privește: forma particulelor solide insolubile, mărimea, distribuția

mărimei și concentrația în substanță medicamentoasă este redată în tabelul 6.

Tabelul 6. Diferențe între dispersiile coloidale liofobe și suspensii
(RHODES C.T. - 1980)

Dispersii liofobe	Suspensii
<ul style="list-style-type: none"> • monodisperse: particulele coloidale suspendate au aproape aceleași dimensiuni • diametrul particulelor mai mic de 1 μm • faza continuă simplă: în general apă • forma particulelor este aproape sferică • faza solidă este în concentrație mică (de exemplu, 2 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • heterodisperse: particulele dispersate au diferite mărimi • particulele au un diametru peste 1 μm • faza continuă complexă: multe s.m. și apă • forma particulelor adeseori nu este sferică (de exemplu, aciculară) • faza solidă conținută este foarte mare (de exemplu, 50 %)

5.1.2.2. Proprietăți interfaciale solid/lichid

Proprietățile superfaciale solid/lichid care prezintă interes major pentru tehnologia de preparare a suspensiilor farmaceutice sunt acelea legate de:

- umectarea particulelor solide cât și de
- capacitatea particulelor solide de a adsorbi substanțele dizolvate în faza externă.

5.1.2.1. Umectarea particulelor solide

Ușurința cu care o pulbere poate fi dispersată într-un lichid se numește *dispersibilitate*.

Procesul care are loc atunci când o fază solidă vine în contact cu o fază lichidă, astfel încât suprafața solid-aer este înlocuită cu interfața solid-lichid se numește *umectare*.

Condiția de bază pentru formarea unei suspensii omogene este *capacitatea de umectare* a particulelor solide și repartizarea lor în mediul de dispersie lichid.

Substanțele solide cristalizate au suprafața construită din suprafețe diferite din punct de vedere cristalografic, care se comportă diferit la umectare.

Prin urmare, caracteristicile de umectare ale unei pulberi sunt dominate de raportul mărimii suprafețelor care participă la construirea suprafeței propriu-zise.

Acest raport al mărimilor suprafețelor rezultă din ultimul proces tehnologic utilizat pentru obținerea substanței solide.

Astfel, pentru substanțele cristalizate, cu cât *soluția-mamă* a fost mai *polară*, cu atât mai *polară* va fi suprafața propriu-zisă.

Substanțele străine care se găsesc simultan în soluție, alături de substanța medicamentoasă care urmează să fie cristalizată, pot influența proprietățile acestora - proprietățile interfaciale ale diferitelor suprafețe cristalografice, una în raport cu cealaltă.

Planurile de alunecare și de clivare sunt în mod preferențial planuri *nepolare*, așa încât particulele deformate pe cale mecanică, de exemplu, prin măcinare, posedă suprafețe nepolare. De aceea, se observă că produsele măcinate în mori se umectează mai dificil decât celea obținute prin cristalizare sau precipitare.

Astfel, pulberea inițială care se utilizează pentru prepararea suspensiei va conține particule de mărimi diferite cât și agregate sau conglomerate de particule; în acest caz umectarea este foarte diferită, deoarece lichidul trebuie să umecteze suprafețele externe și totodată să deplaseze aerul din interiorul aglomeratelor, ceea ce impune ca acestea să fie rupte în particule fine; aceasta se realizează printr-o pulverizare prealabilă a substanței, cât și prin triturare cu lichidul de umectare.

Deci umectarea are ca scop înlocuirea aerului aflat în contact cu suprafața substanței solide (de exemplu, aerul adsorbit electrostatic, în procesul de pulverizare mecanică, cu ajutorul unui lichid).

Fenomenul de umectare reprezintă prima fază în care substanța solidă insolubilă trebuie să se disperseze în mod omogen în vehicul, asigurând în modul acesta uniformitatea dozei de suspensie.

Problema umectării este foarte importantă, deoarece multe substanțe medicamentoase sunt suspendate în apă, care este vehiculul cel mai frecvent utilizat pentru prepararea suspensiilor.

În funcție de capacitatea de umectare și dispersare în mediul lichid, substanțele solide insolubile se pot clasifica în trei grupe:

- solide insolubile care se umectează (liofile) și care se dispersează ușor (difuzibile);
- solide insolubile care se umectează greu (liofobe);

• solide insolubile care nu se pot dispersa (nedifuzibile).

1. Substanțele solide liofile

Unele substanțe solide insolubile pot fi ușor umectate de apă și se vor dispersa în toată faza lichidă, prin amestecare ușoară cu apa, iar prin agitare minimă vor forma o suspensie omogenă, particulele rămânând în starea de distribuție pe o perioadă suficient de lungă, pentru ca să poată fi măsurată doza necesară de suspensie.

Aceste substanțe sunt cunoscute sub numele de *solide dispersabile* sau *substanțe liofile*; în cazul apei sau a altor solvenți polari sunt numite *substanțe hidrofile*, de exemplu,

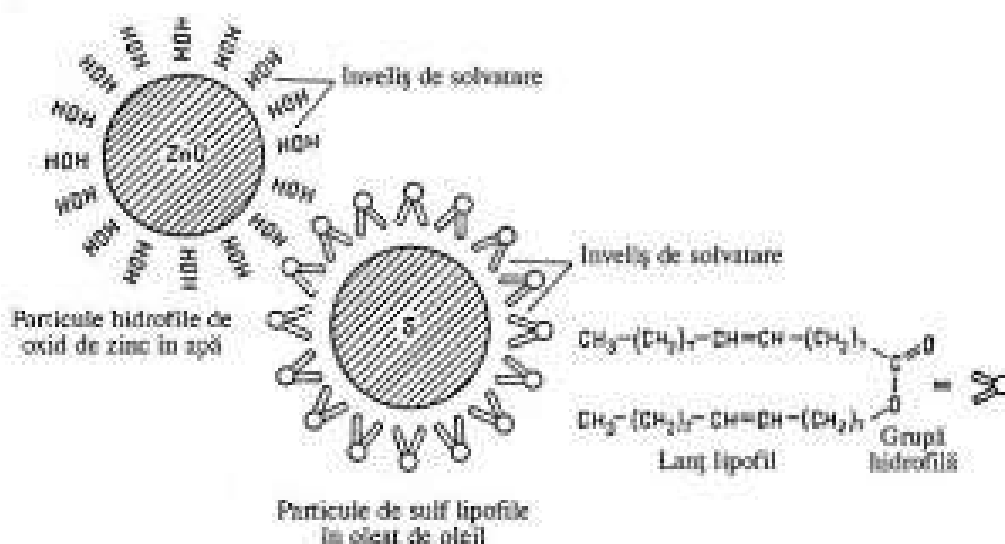


Fig. 1. Formarea straturilor de solvatare în jurul particulelor de oxid de zinc în apă (strat de hidratare) și respectiv în jurul particulei de sulf, în oleat de olei.

apă, care se ordonează în jurul particulei hidrofile (fig. 1); acest strat poate fi mono- sau plurimolecular.

2. Substanțe solide care se umectează greu

Alte substanțe medicamentoase nu sunt numai insolubile în apă, dar în același timp sunt umectate greu de acest vehicul; se formează aglomerate, flocoane, care se vor dispersa dificil și spuma produsă prin agitare puternică are tendința de a persista, deoarece ea este stabilizată de un film de substanță solidă, care nu este umectabilă, la interfața lichid/aer.

Aceste substanțe sunt numite *liofobe*; în cazul apei, *hidrofobe* sau al vehiculelor nepolare, *lipofobe*.

Gradul de hidrofobie al majorității substanțelor insolubile este diferit.

Unele dintre substanțele hidrofobe, prin agitare cu apa, vor forma aglomerate mari și poroase în interiorul lichidului, în timp ce altele se vor ridica și vor rămâne să plutească la suprafața lui, sub forma unui strat sau se pot atașa de partea superioară a recipientului, fenomen cunoscut sub numele de *flotare* (fr. *floter* = a pluti).

Acest fenomen se datorează faptului că faza solidă este hidrofobă și are o densitate mai mică decât a fazei lichide, continue. Densitatea mică a unor substanțe hidrofobe se datorează stratului de aer adsorbit pe suprafața particulelor în urma pulverizării (micronizare).

Prin agitare se produce o spumă, care va descrește lent, datorită efectului stabilizant pe care-l au particulele solide mici la interfața lichid/aer.

Fenomenul de flotare este un indiciu al obținerii unei suspensii neomogene; astfel este cazul unor antibiotice,

caolinul trisilicatul de magneziu, carbonatul de magneziu, oxidul de magneziu, oxidul de alumina, oxidul de titan.

Dacă substanțele sunt umectabile de către ulei sau alte fluide asemănătoare, sunt numite *substanțe lipofile*, de exemplu, sulful.

Prin suspendarea în apă a unei pulberi hidrofile, se produce un fenomen de *flotare*, particulele solide se înconjoară cu molecule de apă, care formează *stratul (vechii) de solvatare*, prin adsorbție, namit și *liosferă*.

Acest strat se realizează prin formarea unor legături de hidrogen, între moleculele de substanță și moleculele de

sulfamide, sulf, corticosteroizi, fenacetină, talc, camfor, salol, barbitarice, cărbune, salipirină etc.

Acest fenomen de flotare se poate produce și în cazul dispersării unei substanțe *solide hidrofile* într-un *mediu nepolar*.

În cazul în care densitatea particulelor solide este mai mare decât densitatea mediului de dispersie fluid, particulele se depun sub acțiunea forței gravitaționale, fenomen numit *sedimentare*.

Prin dispersarea unei *pulberi hidrofobe* într-un *fluid hidrofil*, la limita de separare dintre cele două faze se formează o tensiune interfacială mare, care nu permite realizarea unui strat de solvatare (hidratare), din cauza puternicei coeziuni dintre moleculele apei, astfel încât substanța solidă hidrofobă este eliminată, împiedicându-se contactul între moleculele de apă și solid.

Pentru a se asigura o umectare satisfăcătoare trebuie ca în mod obligatoriu să se reducă energia interfacială dintre particulele solide și lichid.

Aceasta se poate realiza prin adăugarea unui agent de umectare adecvat, care va fi adsorbit la interfața solid/lichid, în așa fel încât afinitatea particulelor pentru mediul de dispersie înconjurător înregistrează o creștere, în timp ce forțele interparticulare se micșorează și se produce deflocularea.

Ca agenți umectanți se pot folosi substanțe tensioactive. Coloizi hidrofili macromoleculari pot acționa ca agenți de umectare, prin acoperirea particulelor hidrofobe solide, cărora le transmite un *caracter hidrofil*.

3. Substanțe solide care nu pot difuza

Aceste pulberi insolubile nu vor rămâne în stare de distribuție uniformă într-un vehicul un timp suficient de lung pentru a asigura prelevarea unei doze corecte, de exemplu, carbonatul de calciu, oxidul de zinc.

În acest caz, pentru a asigura stabilitatea suspensiei, se va mări viscozitatea mediului de dispersie prin adăos de agenți viscozifanți; aceștia întârzie sedimentarea prin întârzierea căderii particulelor sub acțiunea forței gravitaționale, cât și prin împiedicarea coliziunii dintre particulele solide, coliziune care duce la formarea de agregate ce vor sedimenta ușor.

În concluzie, umectarea particulelor solide insolubile va depinde de structura chimică a celor două faze - solidă și lichidă, de interacțiunea dintre ele, de raportul dintre grupele hidrofile și lipofile.

Cu cât forțele de adeziune dintre particulele solide insolubile și moleculele de lichid sunt mai mari decât forțele de coeziune ale moleculelor din interiorul fiecărei faze, cu atât suprafața particulelor solide este mai liofilă, deci mai umectabilă.

Deci, între particulele solide insolubile, cu caracter hidrofili, și fluidele hidrofile (polare), există o tensiune

interfaccială redusă, practic pulberea este umectată prin formarea stratului de hidratare, iar în cazul pulberilor hidrofobe, tensiunea interfaccială este mare și nu permite formarea stratului de solvatare.

Capacitatea de umectare este un fenomen important, care se petrece la interfață, observat la substanțele solide. Umectarea particulelor solide se exprimă prin *gradul de umectare*, care este redat de *unghiul de umectare*, *unghiul de udare* sau *unghiul racord*, notat cu θ .

Acest unghi θ se formează într-un sistem trifazic, care constă dintr-o fază gazoasă, una lichidă și una solidă, în domeniul în care cele trei faze vin în contact una cu alta.

Acest unghi poate fi redat prin observarea aspectului pe care-l ia o picătură de lichid aflată pe o suprafață plană, solidă, când se realizează o interfață solid-lichid.

Unghiul de contact este întotdeauna măsurat în partea în care se găsește lichidul.

Dacă forțele de atracție dintre moleculele lichidului și cele ale solidului (forțele de adeziune) sunt mai intense decât forțele de coeziune din lichid, atunci lichidul se întinde pe solid, îl udă, ceea ce înseamnă că o fază umectează complet cealaltă fază.

La o udare completă, lichidul ocupă întreaga suprafață solidă, ca un strat monomolecular, iar $\theta = 0^\circ$ (Fig. 2).

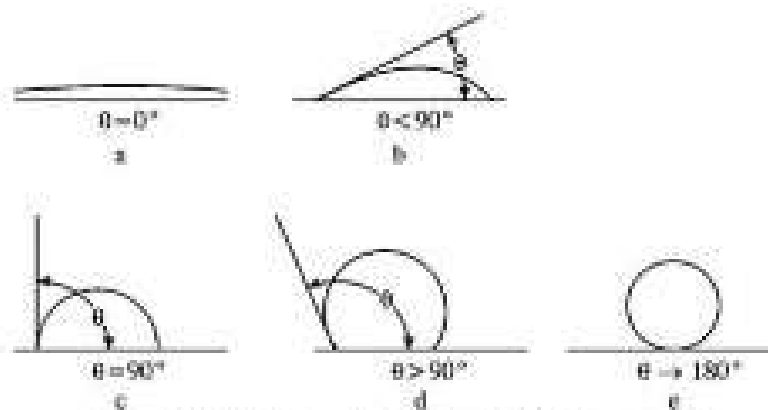


Fig. 2. Unghiul de contact θ al unui lichid cu un solid

a. $\theta = 0^\circ$ umectare totală; b. $\theta \leq 30^\circ$ umectare satisfăcătoare; c. $\theta \leq 45^\circ - 90^\circ$ umectare dificilă; d. $\theta > 90^\circ$ umectare greoaie; e. $\theta > 180^\circ$ umectare imposibilă

Cazul „a” se întâlnește la depunerea unei picături de apă pe o suprafață netedă de cuarț.

Dacă însă forțele de coeziune ale lichidului sunt mai mari decât acelea de adeziune dintre lichid și solid, lichidul nu udă solidul, el se va aduna pe suprafața solidului în picături aproape sferice (fig. 2e), iar $\theta \rightarrow 180^\circ$; este cazul picăturii de mercur depuse pe o suprafață de sticlă.

Între aceste două situații extreme există cazuri intermediare, de udare incompletă, când picătura de lichid formează cu suprafața solidului un unghi de contact θ , cu o valoare determinată de raportul dintre forțele de coeziune ale lichidului și forțele de adeziune solid-lichid. Se pot obține diferite forme ale picăturii care au fost redată în fig. 2:

- cazul „a”: are loc o umectare totală, $\theta = 0^\circ$;
- în cazul „b” se produce o umectare bună, satisfăcătoare, $\theta \leq 30^\circ$;
- cazul „c” reprezintă trecerea la o umectare necorespunzătoare, dificilă, $\theta \leq 45^\circ - 90^\circ$;

- cazul „d” este o umectare necorespunzătoare, greoaie, $\theta > 90^\circ$;
- cazul „e”: umectare imposibilă, unghiul de contact este de peste 180° și umectarea nu mai are loc.

Un unghi de contact situat sub 90° indică o bună umectare și unul care a trecut de 90° înseamnă o umectare necorespunzătoare.

Deci unghiul de contact trebuie să fie $\leq 90^\circ$ pentru ca faza lichidă a unei suspensii să învelească particulele solide repede și complet și să pătrundă în întreg volumul porilor.

Dacă unghiul de contact este $> 90^\circ$, pulberea flotează după dispersare în lichid; în acest caz, fiecărei particule îi este asociată și o bulă de aer. Densitatea rezultată a particulei solide și a bulei de aer este mai mică decât aceea a lichidului înconjurător, astfel încât particulele solide se adună sub forma unei spume, care va flota la partea superioară a mediului de dispersie.

Apa, unul dintre lichidele cele mai frecvent folosite în domeniul farmaceutic, formează pe suprafața diferitelor solide variate unghiuri de contact: