

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.

Culoarea, 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 redată în tabelul 2.

În funcție de aceste proprietăți organoleptice se selectează diferiții 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-gălbuie	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, caracterile de curgere 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
- la 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.

Față 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 complianței);

- 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 doză 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 emulsiile, 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 agitărea, amestecarea este dificilă, dar particulele suspendate se vor depune mult mai încet, decât în prezența unor lichide cu viscozitate 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 viscozitatea 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 mediu 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 suspensiei

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 separă, 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 :

- *amorfe* (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. *krystalos* = 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, zaharoza se poate prezenta în mai multe sorturi comerciale, toate cu aspect cristalin : zahăr candel, bucăți, 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 amorfe).

Substanțele active pot prezenta reacții adverse, deoarece producția 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. Efectul 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, sulfatazazolul, cloramfenicolul.

De exemplu, acetatul de hidrocortizon se află în patru stări polimorfe; dintre acestea doar o formă este stabilă în mediul apos; la 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 cristalului 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:

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

- 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 = viscozitatea (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 anume: 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 aducerea substanței solide la gradul de finețe corespunzător scopului și modului de administrare.

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

Forma farmaceutică	Diametrul particulelor (μm)	
	90 %	10 %
1. Suspensii administrate pe căile : orală, 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 injectare 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 mărimii 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; cca 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 păstrării 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 (*polidispersie*), 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 mărimii 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).

Tabelul 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 siliconă 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 ace, 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 bibazic	2,09	15,6	0,547	54,3
Celuloza microcristalină	1,57	38,3	0,428	53
Glutamat 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

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

Tabelul 6. Diferențe între dispersiile coloidale liofobe și suspensii
(RHODES C.T. – 1990)

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 apoasă • 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 apa • 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 *dispersabilitate*.

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 acesteia – 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 hidrofiele*, de exemplu,

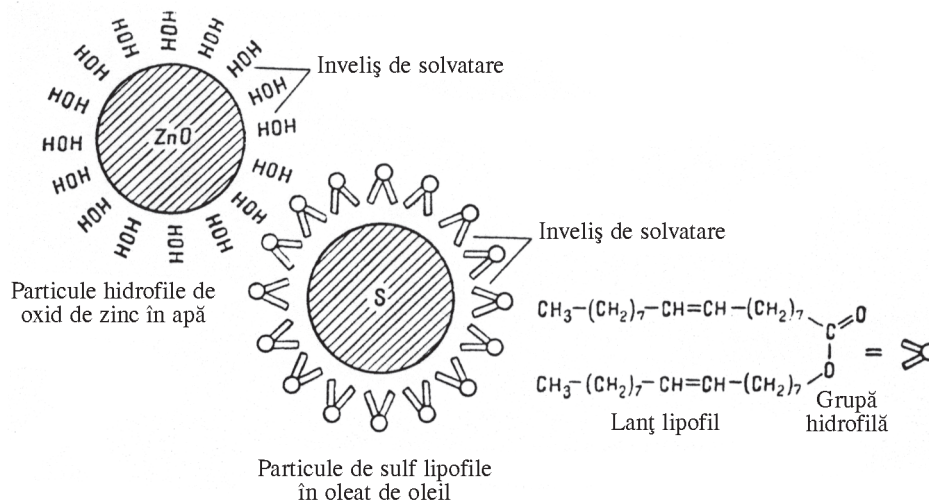


Fig. 1. Formarea straturilor de solvatare în jurul particulelor de oxid de zinc în apă (strat de hidratare) și respectiv în jurul particulei de sulf, în olei de oleil.

apă, care se ordonează în jurul particulei hidrofiele (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 aluminiu, oxidul de titan.

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

Prin suspendarea în apă a unei pulberi hidrofiele, se produce un fenomen de *liosorbție*, particulele solide se înconjoară cu molecule de apă, care formează *stratul (învelișul) de solvatare*, prin adsorbție, numit 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, barbiturice, cărbune, salipirină etc.

Acest fenomen de flotare se poate produce și în cazul dispersării unei substanțe *solide hidrofiele* 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 hidrofili*, 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. Coloizii hidrofili macromoleculari pot acționa ca agenți de umectare, prin acoperirea particulelor hidrofobe solide, cărora le transmite un *caracter hidrofili*.

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 viscozifianți; 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 hidrofил, și fluidele hidrofile (polare), există o tensiune

interfacială redusă, practic pulberea este umectată prin formarea stratului de hidratare, iar în cazul pulberilor hidrofobe, tensiunea interfacială 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).

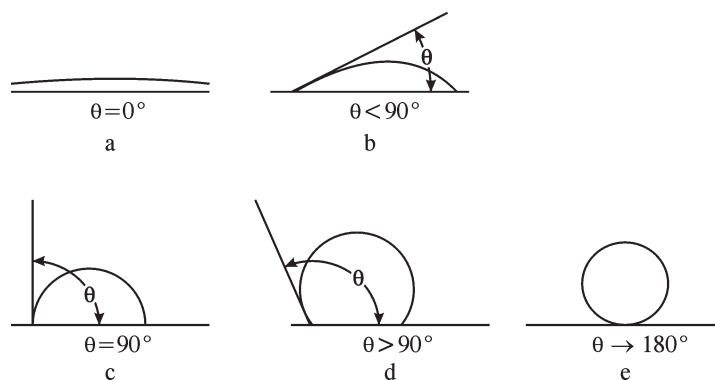


Fig. 2. Unghiul de contact θ al unui lichid cu un solid

- 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, $\theta \leq 45-90^\circ$;

- 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:

- cuarț $\theta = 0^\circ$;
- talc $\theta = 69^\circ$;
- sulf $\theta = 78^\circ$;
- parafină solidă $\theta = 106^\circ$.

Zona de contact a lichidului cu faza solidă este prezentată în fig. 3.

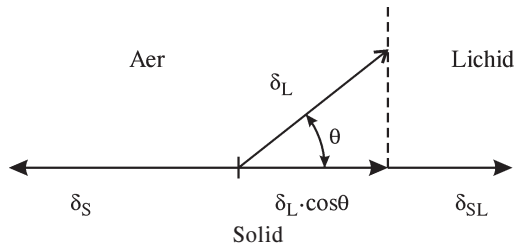


Fig. 3. Echilibrul la interfața dintre cele trei faze : aer-lichid-solid și unghiul de contact θ , unde cele trei tensiuni δ_S , δ_L și γ_{SL} acționează tangențial la suprafață

În punctul de contact al celor trei faze există un echilibru între tensiunea δ_S , tensiunea superficială a substanței solide, δ_L tensiunea superficială a lichidului și γ_{SL} , tensiunea interfacială între solid și lichid. Acest echilibru este caracterizat prin faptul că forțele tangențiale (la diferite interfețe), care urmează să fie interpretate vectorial, se compensează reciproc, în punctul de contact al celor trei faze.

Condiția de echilibru a tensiunilor paralele la suprafața solidului și la punctul de contact al celor trei faze este exprimată prin ecuația YOUNG-LAPLACE, denumită și relația celor trei tensiuni :

$$\delta_{SA} = \gamma_{SL} + \delta_{LA} \cdot \cos \theta \text{ în care :}$$

- δ_{SA} = tensiunea superficială solid-aer ;
- γ_{SL} = tensiunea interfacială solid-lichid ;
- δ_{LA} = tensiunea superficială lichid-aer ;
- θ = unghiul de contact format de suprafața solidă și tangenta dusă la suprafața lichidă (numai o latură atinge suprafața solidă).

Dacă se consideră tensiunile superficiale δ_{SA} și δ_{LA} egale cu tensiunile absolute față de vid, atunci $\delta_{SA} = \delta_S$ și $\delta_{LA} = \delta_L$, iar relația devine :

$$\delta_S = \gamma_{SL} + \delta_L \cdot \cos \theta, \text{ în care :}$$

- δ_S = tensiunea superficială a solidului și, respectiv ;
- δ_L = tensiunea superficială a lichidului.

În cazul în care γ_{SL} este mai mic decât δ_S , atunci, pentru ca starea să fie în echilibru, trebuie ca $\delta_L \cdot \cos \theta$ să aibă o valoare pozitivă, deoarece δ_L este întotdeauna pozitiv, rezultă că θ trebuie să fie situat sub 90° ; în acest caz va fi o umectare pozitivă.

În cazul invers, când γ_{SL} este mai mare ca δ_S , se presupune că θ este mai mare de 90° și atunci umectarea este negativă.

Prin urmare, o umectare completă poate fi posibilă atunci când $\delta_S = \delta_L + \gamma_{SL}$; deci $\cos \theta = 1$, respectiv $\theta = 0^\circ$; în cazul acesta lichidul se întinde, sub influența masei proprii, complet pe suprafața substanței solide.

Există, totuși, și posibilitatea ca δ_S să fie mai mare decât $\delta_L + \gamma_{SL}$; acest fapt înseamnă că nu s-a instalat o stare de echilibru și că lichidul s-a împrăștiat pe solid.

Diferența între δ_S și $\delta_L + \gamma_{SL}$ este notată cu δ_{SP} și numită *presiune de întindere*. Ea este acea energie mecanică pe care o dobândește fiecare unitate de suprafață aparținând suprafeței substanței solide atunci când un lichid se întinde pe ea.

Presiunea de întindere nu este o constantă, care să fie caracteristică unei substanțe. Ea depinde mai mult de influențele reunite exercitate de toate fazele participante.

Din ecuația anterioară se poate calcula θ :

$$\cos \theta = \frac{\delta_S - \delta_L - \gamma_{SL}}{\delta_L}$$

Se constată că unghiul de udare θ depinde de diferența dintre tensiunea superficială a solidului și tensiunea interfacială solid-lichid și anume, umectarea este favorizată dacă tensiunea superficială a solidului este mare sau dacă γ_{SL} și δ_L au valori cât mai mici.

De aceea, factorii care tind să reducă δ_L și γ_{SL} pot favoriza umectarea, în timp ce mărirea valorii lui δ_S mărește șansa ca umectarea să aibă loc.

Deci unghiul de contact poate fi redus, micșorând tensiunea interfacială solid/lichid sau tensiunea superficială.

Atunci când particulele solide insolubile (S) sunt puse în contact cu mediul de dispersie lichid (L) se pot produce *trei tipuri de umectare : adeziune, imersie (scufundare) și extensie (împrăștiere)* (fig. 4).

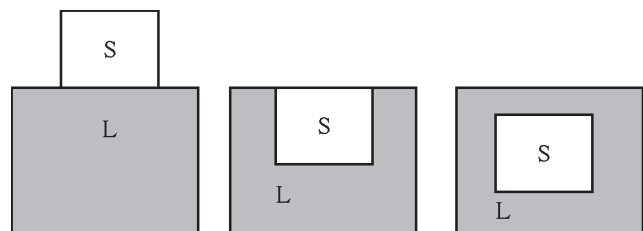


Fig. 4. Fenomenele de adeziune, imersie și extensie produse în timpul umectării unui solid (S) de un lichid (L)

Toate tipurile de umectare depind de echilibrul forțelor existente la suprafața particulelor solide.

În cazul *umectării prin împrăștiere*, lichidul în contact cu solidul se plasează peste acesta și elimină aerul de la suprafața particulelor.

Dacă lichidul deplasează complet aerul de la suprafața solidului, atunci se spune că el udă complet particulele.

Dacă lichidul se împrășteie din C în B (fig. 5), acoperind aria A, atunci scăderea energiei libere de suprafață a sistemului care apare duce la scăderea ariei interfeței solid/aer.

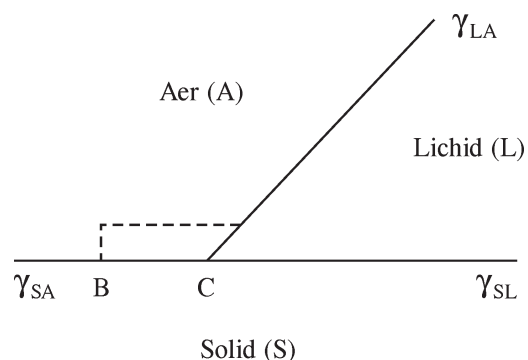


Fig. 5. Umectarea prin împrăștiere