

## 20. SUSPENSII

### 20.1. Definitie. Preparare

Suspensiile sînt preparate farmaceutice lichide, constituie din una sau mai multe substanțe active insolubile, suspendate într-un mediu de dispersie lichid și destinate administrării interne sau externe (FR X).

Farmacopeea înscrie suspensiile farmaceutice în monografiile "Preparate lichide pentru uz oral" și "Preparate lichide pentru aplicații cutanate".

În funcție de excipienții utilizați și de metoda de preparare, se pot obține suspensii defloculate sau suspensii floculate. În suspensiile defloculate particulele sedimentează individual, lent, formând un sediment redus ca înălțime a cărui redispersare se face cu oarecare dificultate. Ele sînt însă ușor de preparat (nu necesită o formulare specială); suspensiile magistrale preparate în farmacie sînt în general suspensii defloculate.

Substanțele solide, aduse la un grad de finete corespunzător scopului și modului de administrare, se dispersează în mediu de dispersie lichid printr-o metodă adecvată și se completează la masa prevăzută (m/m) (FR X).

La preparare se pot folosi și substanțe auxiliare (de ex; umectanți, agenți pentru creșterea vascozității, agenți de floculare, coloranți, conservanți antimicrobieni potriviți). Suspensiile destinate administrării interne pot conține agenți pentru corectarea gustului și mirosului (FRX).

Suspensiile care se aplică pe plăgi, pe arsuri și pe pielea sugarilor se prepară prin metode care le asigură sterilitatea și care permit evitarea unei contaminări ulterioare cu microorganisme (FR X).

#### 20.1.1. Substanțe medicamentoase

Conform FR X, pentru substanțele puternic active, cantitatea de substanță medicamentoasă prelucrată sub forma de suspensie nu trebuie să depășească doza maximă pentru 24 de ore. După identificarea substanței sau substanțelor medicamentoase greu solubile în vehicul care necesită suspendarea și verificarea uzuală a dozelor prescrise, se impune verificarea în raport cu doza maximă pe 24 de ore; dacă aceasta este depășită, este necesară reducerea cantității de substanță medicamentoasă care se eliberează și reducerea proporțională a vehiculului și a celorlalte componente ale prescripției. Aceasta constituie prima etapă, foarte importantă, în rezolvarea corectă a prescripției medicale.

Prevederile FRX referitor la controlul care se aplică suspensiilor (v. "Controlul suspensiilor"), indică faptul că substanțele active care se suspendă trebuie să fie foarte fine și pulverizate. Dimensiunile corespunzătoare ale particulelor se pot realiza fie prin dispersare (pulverizare), fie prin condensare (precipitare). Pulverizarea se realizează prin triturare la mojar; în cazul unor cantități mai mari, pulverizarea se face cu ajutorul unor mijloace mecanice. Obținerea unor particule foarte fine prin condensare se realizează prin dizolvare a substanței greu solubile în apă într-un solvent în care este ușor solubilă și precipitarea ei din soluție când aceasta se adaugă treptat mediului de dispersie apos.

Substanța medicamentoasă fin pulverizată se triturează la mojar cu un agent de suspendare și se diluează treptat sub agitare cu restul de vehicul (în care s-au dizolvat, dacă este cazul, celelalte componente ale prescripției) până la masa prescrisă.

#### 20.1.2. Substanțe auxiliare

Agentul de suspendare este reprezentat de un compus macromolecular, sub forma de pulbere (de exemplu, carboximetilceluloză sodică) sau sub forma de mucilag (Tabelul nr. 21). Acesta conferă vascozitate crescută mediului de dispersie și împiedică astfel sedimentarea particulelor de fază dispersată; în același timp formează un film în jurul particulelor de substanță cu rol de barieră mecanică în calea aglomerării și cimentării particulelor individuale.

**Tabelul nr. 21** : Compusi macromoleculari utilizati ca agenti de suspendare

Agent de suspendare	Concentratia (%) de compus macromolecular (pulbere)
Agar-agar	0,15-0,2
Aerosil	1,0-2,0
Alcool polivinilic	1,0-5,0
Alginat de sodiu	0,5-2,0
Bentonita	3,0-5,0
Carboximetilceluloza sodica	0,5-2,0
Gelatina	0,5-1,0
Guma arabica	2,0-5,0
Meilceluloza	0,5-1,0
Pectine	1,0-2,0
Polivinilpirolidona	1,0-5,0
Tragacanta	0,5-1,0

Alaturi de agentul de suspendare, se pot folosi și alte substanțe auxiliare : umectanti și peptizatori.

Umectantii cresc afinitatea particulelor de substanta medicamentoasa suspendata fata de mediul de dispersie. Unele substante medicamentoase prezinta o tendinta de a flota, datorita aerului adsorbit la suprafata particulelor (barbiturice, sulf, benzocaina, terpin hidrat, sulfamide, carbune, fenacetina, salicilat bazic de bismut, antibiotice insolubile, etc.). Pulberile cu tendinta de flotare se umecteaza in prealabil cu un agent de umectare reprezentat de lichid cu grupari hidrofile (alcool, glicerina, PEG) in proportie de 0,5 - 1,0 g umectant pentru 1 g de substanta de suspendat, sau de un agent tensioactiv (tween 0,5-2%). O alternativa la utilizarea acestor agenti umectanti o constituie triturarea cu o cantitate mica din chiar mucilagul utilizat ca agent de suspendare.

In cazul suspensiilor uleioase, substantele de suspendat hidrofile nu sunt umectate de mediul de dispersie (de exemplu, oxidul de zinc nu este umectat de uleiul de floarea soarelui); in aceste cazuri se utilizeaza ca și agenti umectanti substante cu grupari lipofile : acid oleic, span-uri. Ca agenti de suspendare se pot folosi monostearatul de aluminiu, aerosilul, etc., in proportie de 0,5-2%.

Peptizatorii confera sarcini electrice particulelor in suspensie. Ei sunt electroliti ai caror ioni se adsorb la suprafata particulelor suspendate, imprimandu-le sarcini electrice de acelasi semn; respingerea electrostatica intre particule contribuie la mentinerea omogenitatii suspensiei. Exemple de peptizatori sunt : citratul de sodiu, fosfatul disodic, fosfatul monosodic de potasiu, etc. in concentratii de 0,5-1%.

### Atentie !!!

Verificati intotdeauna daca substanta greu solubila prescrisa nu se gaseste in limita de solubilitate, și deci formularea unei suspensii nu-si gaseste justificare !

Cantitatea de agent de suspendare utilizata (+/- alti excipienti stabilizanti) se noteaza pe reteta și se scade din vehicul.

## 20.2 Proprietati. Controlul suspensiilor

**Descriere.** Suspensiile sint preparate fluide, opace; pot prezenta un sediment, care este usor redispersabil prin agitare, astfel incat sa se obtina o suspensie stabila, care sa permita administrarea dozei corecte. Culoarea, mirosul și gustul sint caracteristice componentelor (FR X).

**Marimea particulelor.** Se determina prin examinarea la microscop a unei mase de preparat care contine cca 10 mg substanta activa suspendata, intinsa intr-un strat subtire pe lama de microscop. 90% din particulele examinate trebuie sa prezinte un diametru de cel mult 50  $\mu\text{m}$  ; pentru 10% din particulele examinate se admite un diametru de cel mult 180  $\mu\text{m}$  (FR X).

Determinarea marimii particulelor se poate face la un microscop echipat cu un micrometru ocular ; se determina diametrul tuturor particulelor din 10 campuri microscopice diferite și se calculeaza un diametru mediu.

**Uniformitatea conținutului (Anexa VII. 2).** Suspensiile condiționate în recipiente unidoză trebuie să corespundă următoarei determinări: după agitare, se golește complet fiecare recipient și se efectuează determinarea pe conținuturile individuale, dacă nu se prevede altfel sau cu excepția cazurilor justificate și autorizate. Aceste preparate trebuie să corespundă determinării B a uniformității conținutului preparatelor unidoză.

**Masa sau volumul eliberat** – suspensiile lichide pentru uz oral, condiționate în recipiente unidoză trebuie să corespundă acestei determinări (Anexa VII. 5)

**Uniformitatea masei dozelor eliberate din recipiente multidoză.** Suspensiile lichide de uz oral, condiționate în recipiente multidoză trebuie să corespundă acestei determinări (Anexa VII- 4)

**Conservare.** In recipiente bine inchise.

Pentru o conservare de mai lunga durata se pot utiliza agenti conservanti : nipagin 0,1%, acid sorbic 0,1-0,2%, borat fenilmercuric 1 : 50 000 (pentru suspensiile de uz extern), etc.

**Etichetare.** Eticheta trebuie sa mentioneze denumirea tuturor conservantilor antimicrobieni adaugati.

**Observatii.** Suspensiile oftalmice trebuie sa corespunda prevederilor de la Ophtalmica.

Suspensiile injectabile trebuie sa corespunda prevederilor de la Preparate injectabile.

Pe etichetele recipientelor care contin suspensii trebuie sa se mentioneze "A se agita inainte de administrare".

### Raspundeti...

- In ce situatii se recurge la suspendarea unei substante medicamentoase in vehicul ?
- De ce se urmareste realizarea cu prioritate a unei dispersii moleculare a unei substante medicamentoase fata de un sistem dispers eterogen (suspensie) ?
- Definiti termenul de "pulbere foarte fina" conform FR X.
- Ce mijloace de pulverizare mecanica cunoasteti ?
- Care este scopul prevederii farmacopeei de a suspenda o cantitate maxima de substanta medicamentoasa corespunzatoare dozei maxime pentru 24 de ore ? In acest sens, ce alta solutie, decat reducerea cantitatilor prescrise, poate fi luata in considerare ?
- De ce se prefera utilizarea compusilor macromoleculari sub forma de mucilagii ? De ce utilizarea carboximetilcelulozei sodice sub forma de pulbere nu reprezinta un inconvenient ? De ce nu se utilizeaza guma arabica ca agent de suspendare pentru prepararea suspensiilor de uz extern ?
- Prin ce metoda simpla puteti determina daca o substanta greu solubila este sau nu umectata de mediul de dispersie ?
- Comparati prevederile farmacopeei referitoare la dimensiunile particulelor din suspensiile de uz oftalmic și parenteral și celelate suspensii.
- Credeti ca este posibila o modificare a dimensiunii particulelor unei suspensii in timp ? In caz afirmativ, care este relevanta acestui fenomen ?