

Suspensões farmacêuticas

Disciplina de Farmacotécnica
FBF 341

Profa. Dra. Vladi Olga Consiglieri

O QUE SÃO SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS ?

- Definição FB 5 ed.:

“ É a forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis. Abrev.: sus.”

FASE INTERNA - fármaco insolúvel ou pouco solúvel finamente dividido

FASE EXTERNA - veículo líquido contendo adjuvantes dissolvidos

SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS

■ CLASSIFICAÇÃO

- Orais
- Tópicas
- Parenterais
- Oftálmicas

SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS

■ **SUSPENSÕES ORAIS**

- Veículos como xarope, sorbitol ou água espessada com polímeros
- Sabor e sensação ao paladar são importantes
- Misturas secas para reconstituição podem ser preparadas quando houver problemas de estabilidade

SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS

■ **SUSPENSÕES TÓPICAS**

- Veículos como emulsões O/A ou A/O, pastas, magmas, suspensões de argilas
- Suspensão de calamina

SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS

■ **SUSPENSÕES INJETÁVEIS E OFTÁLMICAS**

- Veículos estéreis
- Tamanho de partícula controlado (fármaco micronizado)

CRITÉRIOS PARA ESCOLHA DA FORMA SUSPENSÕES

- Veicular fármaco insolúvel na forma líquida
- Aumentar a estabilidade (penicilinas, cefalosporinas)
- Obter formas de ação prolongada (injetáveis) (acetato de dexametasona, penicilina G benzatina, insulina-zinco)
- Aumentar tempo de contato por exemplo, suspensões oftálmicas
- Mascaram sabor desagradável de fármacos (ibuprofeno)
- Possibilitar administração de fármacos insolúveis na forma líquida (preparações pediátricas e geriátricas)

SUSPENSÕES - REQUISITOS

- Estabilidade química
 - Fármaco e adjuvantes devem manter estabilidade química:
 - Estrutural
 - Não interagir entre si
 - Não interagir com recipientes
 - Manter a potência dentro dos limites aceitáveis durante o prazo de validade

SUSPENSÕES - REQUISITOS

- **Estabilidade física**
 - As partículas dispersas devem ser pequenas e uniformes em tamanho.
 - Sedimentação lenta (partículas finamente divididas e viscosidade adequada do meio)
 - Se as partículas sedimentam, devem ser facilmente redispersíveis. Não formar sedimento compacto (caking)
 - Não deve ter viscosidade excessiva de forma a interferir na redispersão ou dificultar a retirada do recipiente

SUSPENSÕES - REQUISITOS

- A redispersão deve produzir sistema homogêneo para garantir uniformidade nas doses administradas
- A formulação final deve ser agradável ao paciente quanto ao odor, cor e sabor no caso das suspensões orais

SUSPENSÕES - REQUISITOS

- Estabilidade microbiológica:
 - Manutenção da carga microbiana em níveis aceitáveis (dentro dos limites) ou
 - Manutenção da esterilidade, se estéril
- Uso de conservantes
 - Não estéril
 - Estéril múltipla dose

Fatores que afetam a estabilidade das suspensões

■ Energia livre do sistema (df):

Na divisão do sólido em partículas cada vez menores, a energia livre aumenta: tendência à agregação e aderência entre as partículas:

$$df = \gamma_{S-L} \cdot A$$

γ_{S-L} = tensão interfacial sólido-líquido

A = superfície total do sólido

IDEAL= df TENDENDO A ZERO (> estabilidade)

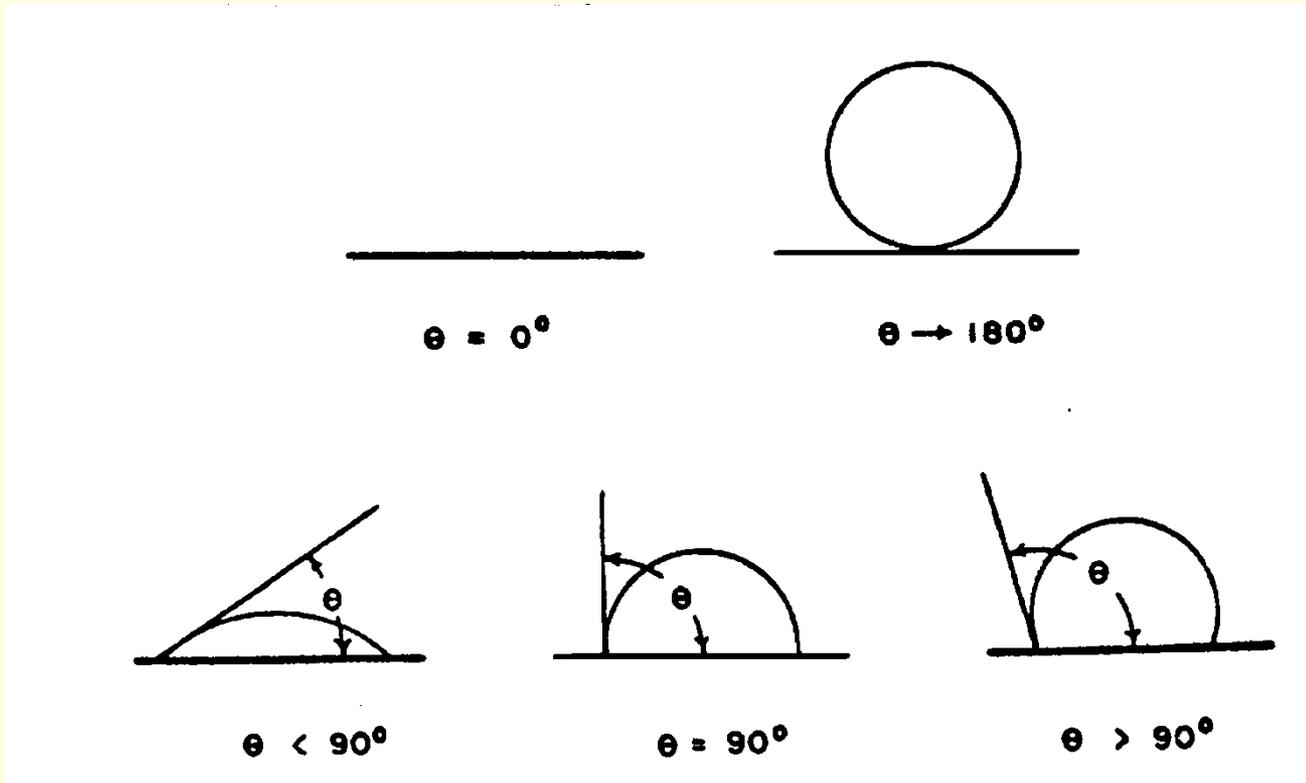
df diminui se a tensão interfacial (γ_{S-L}) diminui

→ **Solução: adicionar tensoativos**

Fatores que afetam a estabilidade das suspensões

- **Molhabilidade das partículas suspensas:**
 - Conforme o **ângulo de contato** da partícula com o veículo:
 - Totalmente molhável (0°)
 - Totalmente não molhável (180°)
 - Molhabilidade intermediária (0 a 180°)
 - As partículas poderão sofrer **flutuação ou cremagem** se o ângulo de contato com o meio dispersor for diferente de 0°
- ➔ Solução: adicionar tensoativos com função molhante

Ângulos de contato das partículas com o veículo



Fatores que afetam a estabilidade das suspensões

■ **Crescimento dos cristais**

O tamanho das partículas pode aumentar quando a atividade termodinâmica na fase sólida é menor que na líquida, ou seja, sua concentração em solução é maior que sua solubilidade:

■ **Essa ocorrência pode ser devida a**

- Variação da temperatura (armazenamento)
- Polimorfismo do sólido em suspensão
- Diferentes tamanhos de cristais
- Presença de material cristalino ou amorfo além do fármaco

→ **Solução: evitar esses fatores**

Fatores que afetam a estabilidade das suspensões

- **Sedimentação:** tendência das partículas suspensas no meio líquido em depositar no fundo do recipiente por ação da gravidade. A **Lei de Stokes** explica o fenômeno:

$$\frac{ds}{dt} = \frac{2gr^2(d_1 - d_2)}{9\eta}$$

onde: $\frac{ds}{dt}$ = velocidade de sedimentação;

r = raio das partículas;

d = densidade (1 = partículas; 2 = meio)

g = aceleração da gravidade;

η = viscosidade do meio.

→ Solução: aumentar a viscosidade do veículo com agentes suspensores

Fatores que afetam a estabilidade das suspensões

- **Reologia** (propriedade de fluxo)
 - O aumento da **viscosidade** do veículo tem sido o recurso mais empregado para melhoria da estabilidade das suspensões.
 - Limitações:
 - Escoamento no enchimento e administração
 - Espalhamento adequado (uso tópico)
 - Passagem por seringas e agulhas (injetáveis)

Fatores que afetam a estabilidade das suspensões

■ **Redispersibilidade**

As partículas da fase interna tendem a sedimentar com a ação da gravidade e esse processo pode ocorrer de duas formas:

Isolada → sedimento compacto caking (não ressuspende)

Aglomerada → sedimento floculado (ressuspende)

- Na sedimentação, há a interação de forças que atuam sobre as partículas:
 - **De atração:** London Van der Waals que tendem a aproximar as partículas em agregados. São forças fracas
 - **De repulsão:** resultantes da carga eletrostática superficial das partículas. Forças iônicas.

Fatores que afetam a estabilidade das suspensões

Cargas eletrostáticas: potencial Zeta

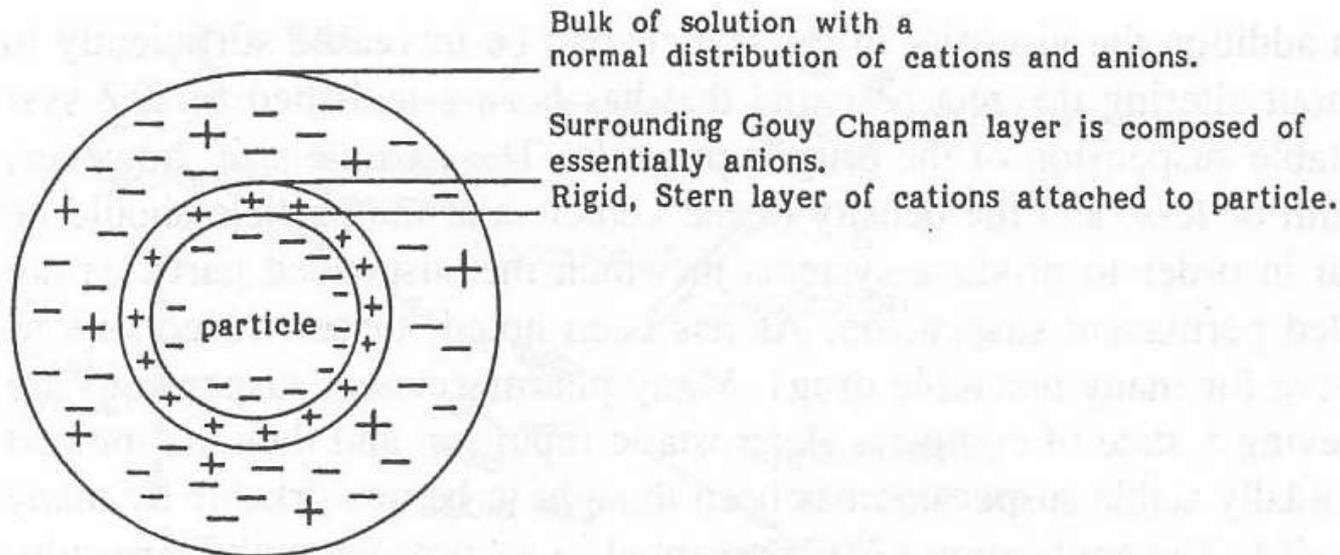


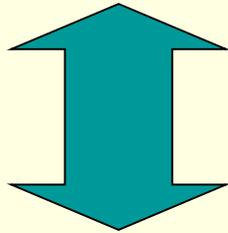
Fig. 2 Zeta potential represents the potential gradient across the diffuse Helmholtz double layer surrounding the particle, that is, the Stern layer plus the Gouy-Chapman layer.

Fatores que afetam a estabilidade das suspensões

- As cargas eletrostáticas (+ ou -) na superfície das partículas são devidas a:
 - Ionização das moléculas na superfície;
 - Adsorção de íons do meio líquido.
- Essas cargas são responsáveis pela formação do potencial Zeta, que pode ser medido em célula eletrostática.
 - Quanto maior o potencial Zeta, maiores as forças de repulsão entre as partículas e maior é a tendência de um sedimento compacto (caking).
- Solução: redução do potencial Zeta: adição de agentes floculantes que são
 - íons de cargas opostas (até certo ponto)
 - polímeros hidrofílicos: formam uma camada protetora

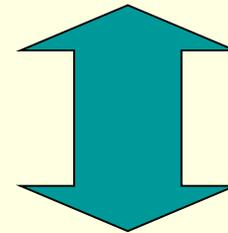
Fatores que afetam a estabilidade das suspensões

- **Forças de atração > forças de repulsão**



- **Ligações fracas predominam**
- **AGLOMERADOS OU FLÓCULOS**

- **Forças de repulsão > forças de atração**

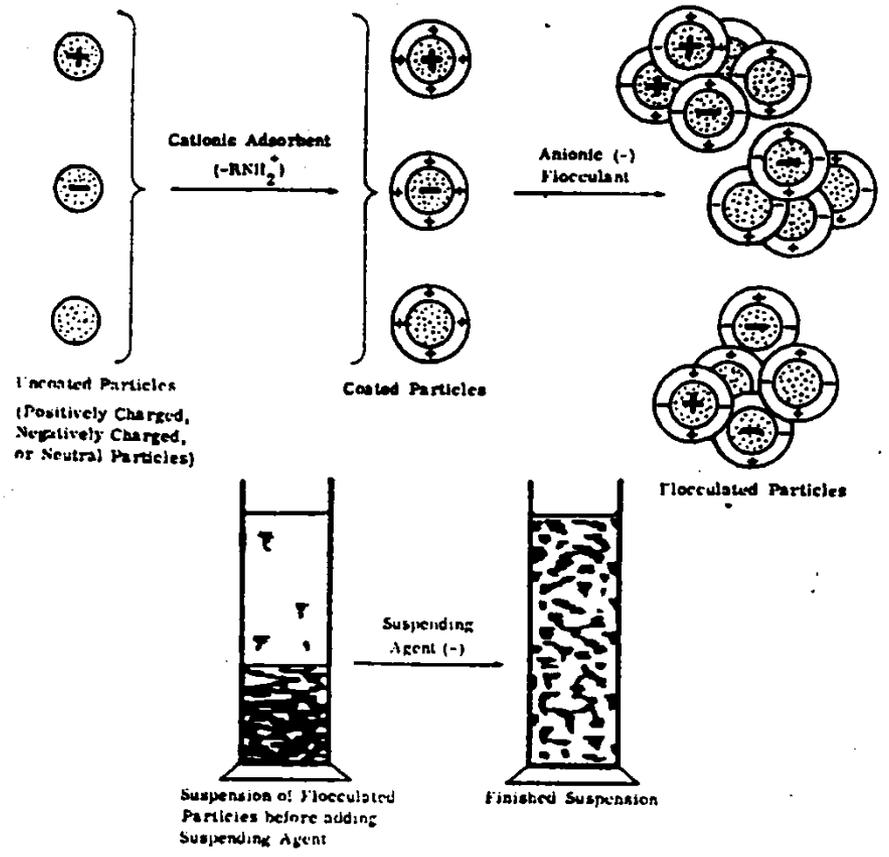
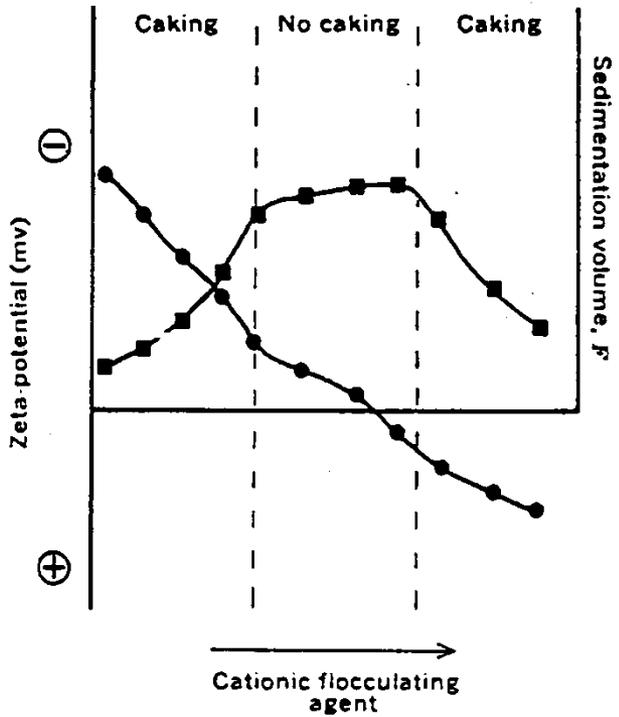


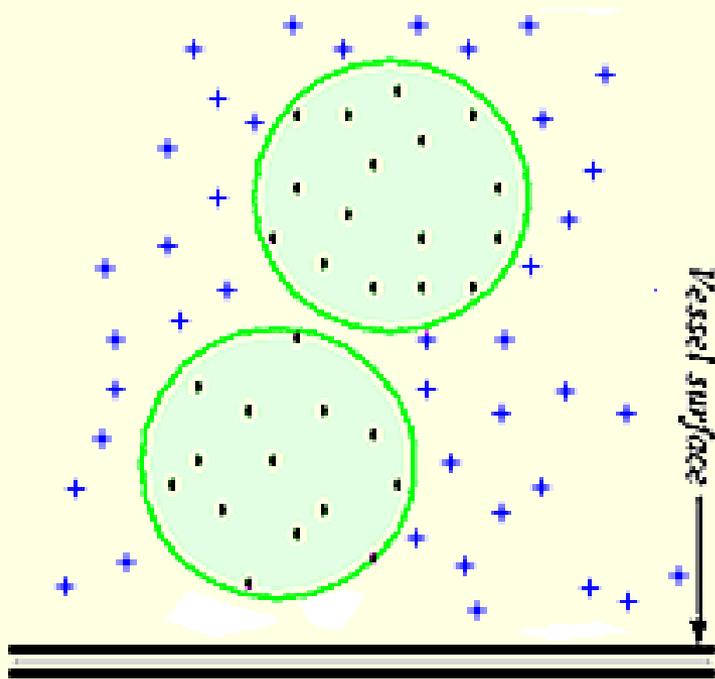
- **Sedimento compacto (caking)**
- **SISTEMA DESFLOCULADO**



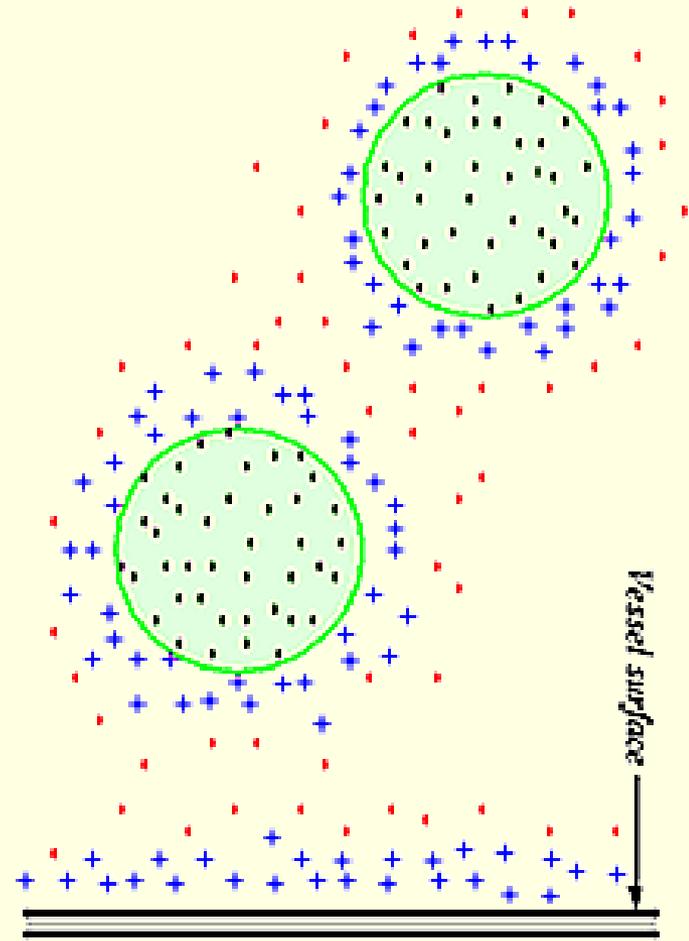
Sistema floculado

Caking





Sistema desfloculado ou caking



Sistema floculado

Composição das suspensões

- **Fármaco insolúvel ou pouco solúvel**
 - Tamanho de partícula: importância na absorção (oral), irritação (tópica e oftálmicas).
 - Submeter à subdivisão ou micronização, se necessário.

Composição das suspensões

■ **Veículos:**

- Água
- Óleos: óleo de milho, óleo de soja, vaselina líquida
- Sorbitol
- Xarope
- Base emulsiva

Composição das suspensões

■ **Agentes molhantes:**

- Tensoativos: diminuem a tensão superficial. São preferíveis os não iônicos: Tweens[®] e Spans[®]
- Substâncias macromoleculares hidrofílicas: glicerina, sorbitol, CMC, gomas
- Substâncias hidrofílicas inorgânicas insolúveis: bentonita (tipo de argila), Veegum[®] (silicato de magnésio e alumínio), hidróxido de alumínio, Aerosil[®] (dióxido de silício coloidal)

Composição das suspensões

- **Agentes suspensores:**
 - usados para aumentar a viscosidade do sistema, mas também evitam a flutuação (têm afinidade pela interface) e favorecem a redispersibilidade (colóides protetores, formando uma película ao redor das partículas)

Agentes suspensores

■ Tipos

- Polissacarídeos: gomas arábica (5 a 15%), adragante (1 a 2%), caraia; alginatos (de sódio); pectina, gelatina;
- Celuloses solúveis em água: metilcelulose (0,5 a 2,0%); etilcelulose; hidroxietil celulose; CMC (2 a 3%), celulose microcristalina;
- Argilas: bentonita (2 a 5%); atapulgita, Veegum[®]
- Polímeros sintéticos: carbomeros (Carbopol de 0,1 a 0,4%); álcool polivinílico (Kollidon[®]); dióxido de silício coloidal (1,5 a 4%)
- **Outros:** Viscosol[®] (amidoglicolato de sódio – 2%), lecitina, povidona

Composição das suspensões

■ **Agentes flocculantes:**

■ **Para cargas negativas**

- Fosfato monopotássico
- Cloreto de cálcio
- Cloreto de alumínio

■ **Para cargas positivas**

- Hexametáfosfato de sódio
- Citrato trissódico

■ **Argilas** (ambas as cargas): bentonita

Composição das suspensões

■ Conservantes

- Uso interno:
 - Metilparabeno/propilparabeno
 - Benzoato de sódio
 - Ácido benzóico (pH < 5)
 - Sorbato de potássio
 - Ácido sórbico (pH < 6)

Composição das suspensões

■ Conservantes

- Uso externo (tópico)
 - álcool benzílico (pH = 7)
 - Parabenos ($4 < \text{pH} < 7$)
 - cloreto de benzalcônio (pH = 7)
 - cloroxilenol
 - formaldeído
 - fenoxietanol
 - fenol
 - clorobutanol
 - ácido bórico
 - gluconato de clorexidina (pH >7)

Composição das suspensões

■ Conservantes

■ *Injetáveis*

- fenol
- álcool benzílico (pH = 7) (menos grande volume)

■ *Uso oftálmico*

- gluconato de clorexidina (pH > 7)
- clorobutanol
- cloreto de benzalcônio
- ácido bórico

Composição das suspensões

- **Estabilizantes:**
 - Antioxidantes
 - Sulfito e metabissulfito de sódio
 - Ácido ascórbico
 - BHT
 - Vitamina E
 - Quelantes de metais
 - EDTA
 - Ácido cítrico

Composição das suspensões

- **Outros componentes:**
 - Edulcorantes e Corretivos de aroma e sabor:
 - Xarope simples
 - Sorbitol
 - Sacarina
 - Ciclamato
 - Glicerina

Fórmulas

■ Suspensão de Caulim-Pectina

Caulim	17,5 g
Pectina	0,5 g
Silicato de alumínio e magnésio coloidal 5%	17,5 g
CMC sódica	0,2 g
Glicerina	5,0 g
Sacarina sódica	0,1 g
Flavorizante	q.s.
Conservante	q.s.
Água	q.s.p.100 mL

Fórmulas

■ Suspensão antiinflamatória, antipirética e analgésica

Piroxicam	0,9 g
Polissorbato [®] 20	3,0 g
Glicerina	20 mL
Sacarose.....	20 g
Celulose microcristalina	1,0 g
Metilparabeno	0,1 g
Propilparabeno	0,03 g
Fosfato de potássio dibásico	0,05 g
Álcool	q.s.
Flavorizante	q.s.
Água	q.s.p. 100 mL

Fórmulas

■ Suspensão de Hidróxido de alumínio

Gel de hidróxido de alumínio	36,3 g
Sorbitol 70%	28,2 g
Xarope simples	9,3 mL
Glicerina	25,0 g
Metilparabeno	0,1 g
Propilparabeno	0,03 g
Flavorizante	q.s.
Água destilada	q.s.p. 100 mL

PERGUNTAS????????????????

