

## III-DISPERSIONS

- ☐ Coexistence de 2 phases non miscibles

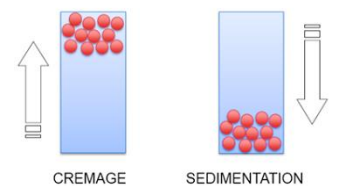
| Phase dispersée | Milieu de dispersion | Nom               | Exemples                                         |
|-----------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------------------|
| liquide         | gaz                  | aérosol liquide   | Bécotide, Ventoline                              |
| solide          | gaz                  | aérosol solide    | Pulmicort                                        |
| gaz             | liquide              | mousse            | Mousses à raser                                  |
| liquide         | liquide              | émulsion          | crèmes : Biafine<br>Em. Parentérales : Nutriflex |
| solide          | liquide              | suspension        | Amoxicilline, Augmentin                          |
| gaz             | solide               | mousse solide     | Polystyrène expansé                              |
| liquide         | solide               | émulsion solide   | Beurre                                           |
| solide          | solide               | suspension solide | Biomatériaux                                     |

3

## A- INSTABILITE

## Le crémage et la sédimentation

- **Migration** des gouttelettes ou des particules en suspension vers le fond du contenant (**sédimentation**) ou vers la surface (**crémage**).
- Cette instabilité concerne toutes les formes liquides et est **réversible** par simple agitation.



Ce qui permet d'expliquer ce phénomène physique est **LA LOI DE STOKES** :

$$V = \frac{2}{9} \frac{r^2 (\rho - \rho_1)}{\eta} g$$

$r$  = rayon des particules dispersées

$\rho$  = masse volumique de la phase dispersée

$\rho_1$  = masse volumique de la phase dispersante

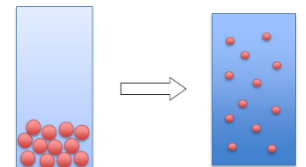
$\eta$  = viscosité de la phase dispersante

$g$  = accélération de la pesanteur

- ⇒ On voit que la **vitesse de migration** des particules en suspension dépend de plusieurs facteurs.
- ⇒ Etant donné que l'on ne peut pas changer la valeur de  $g$  (pesanteur), on va plutôt s'attarder sur les facteurs sur lesquels on pourra agir afin de limiter cette migration.

- ☐ **Le rayon des particules dispersées** : la taille des particules va avoir un impact assez conséquent au niveau de la vitesse de migration ( $r^2$ ).

- ✓ Plus les particules seront grandes et plus elles vont migrer rapidement.
- ✓ Il faudrait donc avoir des petites particules pour qu'elles restent un maximum de temps en suspension sans former d'agglomérat.



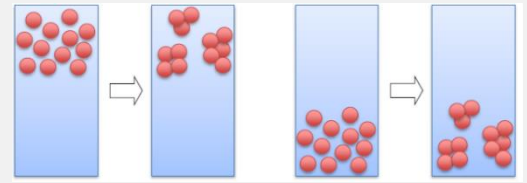
- ☐ **La différence des masses volumiques** : si la masse volumique de la phase dispersée ( $\rho$ ) est inférieure à la masse volumique de la phase dispersante ( $\rho_1$ ), on va se retrouver avec une différence négative et donc avec une vitesse négative.

- ✓ C'est caractéristique du phénomène de **crémage**, la phase dispersée sera ici moins dense que la phase dispersante donc il est logique qu'elle finisse par remonter après un certain temps.
- ✓ Dans le cas inverse, c'est la phase dispersée qui va être plus dense, on aura donc une vitesse positive selon la formule et nos particules vont **sédimenter**.
- ✓ Le plus optimal ici serait d'avoir des particules de même taille ou presque, car plus les masses volumiques vont être proches, plus la différence va tendre vers 0 et plus la vitesse de migration sera elle aussi proche de 0.

- ☐ **La viscosité de la phase dispersante** : plus le milieu est visqueux et plus les particules vont mettre de temps à sédimenter.
- Pour limiter les effets de migration, on va donc souvent ajouter des **agents viscosifiants** (excipients) pour augmenter la viscosité de la phase dispersante.

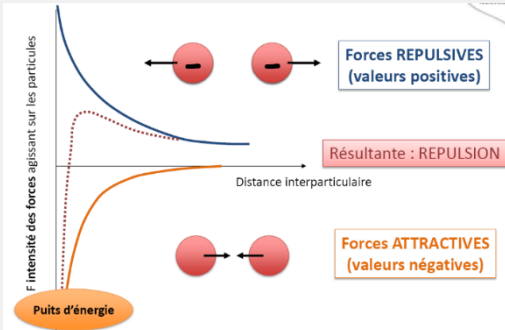
## La floculation

- Une fois que nos particules auront migré au fond ou à la surface, elles vont avoir tendance à se rapprocher : c'est le phénomène de **floculation**.
- Des interactions vont se former entre elles. Ce phénomène concerne également toutes les formes dispersées, et est toujours **réversible** par agitation.



- Pour comprendre ce phénomène, on va regarder quelles sont les forces d'attraction et de répulsion qui entrent en jeu.

- On voit ici en haut les **forces** répulsives exercées par deux particules **en fonction de leur distance**, en bas les forces attractives.
- La courbe en pointillés représente la résultante de ces deux forces.
- Partons du point où nos particules sont vraiment très proches, collées les unes aux autres.
- On va certes observer des forces de répulsion, mais surtout des **forces d'attraction**



(voir courbe résultante qui suit vraiment la courbe des forces attractives). On va avoir un premier puits d'énergie.

- Puis, au fur et à mesure que les particules vont s'éloigner, la résultante va plutôt avoir tendance à aller vers la **répulsion** (maximum de la courbe résultante).
- Pour terminer, on va avoir un second puits d'énergie, où les forces finissent par s'équilibrer, on va avoir un peu plus d'attraction.

On va donc essayer lors de la conception de formes orales liquides de **maîtriser cette floculation** (théorie DLVO) :

- Éviter le rapprochement excessif des particules, sinon on va se retrouver dans le premier puits d'énergie. Pour cela, on a plusieurs choix :

1) Ajouter des **agents épaississants**, qui vont venir s'intercaler entre les particules et limiter leur rapprochement (en augmentant la viscosité).

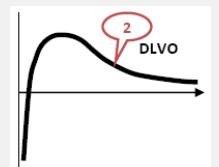
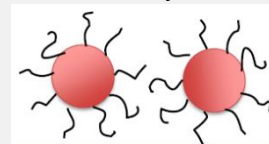
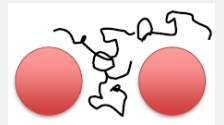
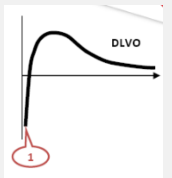
2) Ajouter des **agents de surface (tensioactifs)** : certains présentent des charges à leur surface et on va jouer sur des répulsions électrostatiques. Pour les agents de surface non ioniques, on va plutôt jouer sur l'encombrement stérique créé à la surface de nos particules qui va empêcher l'agglomération de celles-ci.

- Maintenir des forces répulsives élevées afin de garder une résultante répulsive (deuxième puits d'énergie). Le facteur déterminant ici est le **potentiel zêta**, qui est un reflet de la charge de surface de notre particule. Ce n'est pas la valeur de cette charge, mais ça montre comment la particule va se comporter dans un milieu donné, en fonction des ions qui sont présents dans ce milieu.

⇒ On mesure le nombre d'ions qui vont venir s'adsorber à la surface de notre particule en réponse à la charge de cette particule.

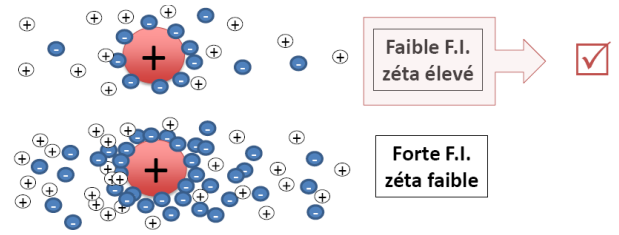
⇒ Pour faire varier le potentiel zêta, on peut jouer sur le **pH**, car si les particules deviennent ionisées à un certain pH, cela va totalement changer leur comportement vis-à-vis des autres charges du milieu.

⇒ On peut aussi agir sur la **force ionique** du milieu : plus elle est élevée, plus cela signifie qu'on a des éléments ionisés dans notre phase dispersante.



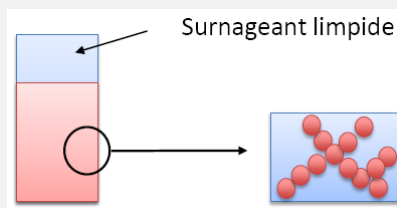
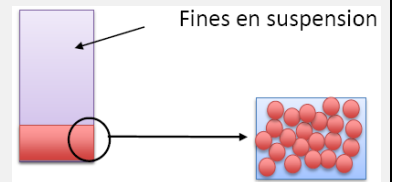
### SCHEMA :

- ✓ En haut, on a une **force ionique faible**, c'est-à-dire que peu d'ions sont présents en solution.
- ✓ Si notre particule porte une charge positive, on va avoir quelques charges négatives qui vont venir à la surface et qui à leur tour vont amener quelques charges positives autour d'elles.
- ✓ Globalement, on aura un **potentiel zêta très élevé** car comme il y a peu d'ions, la charge de notre molécule (+ ici) s'exprime quand même beaucoup.
- ✓ En bas, on a une **grande force ionique**, donc énormément d'ions en solution : ils vont se répartir tout autour de la surface de notre molécule et un équilibre va se créer entre les charges positives et les charges négatives, ce qui va masquer la charge de notre particule, qui aura donc un **faible potentiel zêta**.
- ✓ On va donc chercher à avoir une **faible force ionique** (un potentiel zêta élevé) pour que deux particules se repoussent. En effet, dans le cas inverse où les charges sont masquées par les ions, les forces électrostatiques répulsives qui s'exercent entre deux particules vont être fortement diminuées.



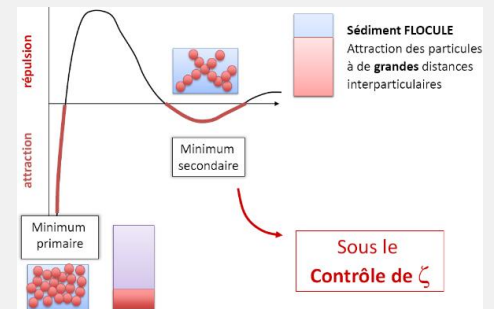
- **Cas des suspensions** : on ne cherche pas forcément à éviter cette floculation, qui est de toute façon inévitable au cours du temps, si la suspension est conservée à long terme.

- ⇒ On va essayer de **maîtriser cette floculation**, pour ne pas arriver à un phénomène de **caking** où on va avoir deux tailles de particules en solution : des fines, qui vont rester en suspension, et des plus grosses, qui vont sédimenter et former un culot.
- ⇒ On se retrouve alors dans le premier puits d'énergie pour ces grosses particules et il va être beaucoup plus complexe de les remettre en suspension.
- ⇒ Cela pose des problèmes d'homogénéité et d'uniformité de dose pour les patients, il est donc impératif de s'assurer que ça n'arrive pas.



- ⇒ Le but ici va donc être que les petites et les grosses particules **ne se séparent pas** au cours du temps.
- ⇒ Il y aura un floculat, mais celui-ci sera beaucoup plus dense et aéré puisque formé de grosses et de petites particules.
- ⇒ Alors que le premier floculat était très dense et occupait un tout petit volume au fond du contenant, on en a désormais un qui prend beaucoup de place et est beaucoup moins dense, ce qui pose beaucoup moins de problèmes pour homogénéiser la solution.

- ⇒ Pour en revenir au diagramme, on passe d'un minimum primaire avec le **caking** à un **minimum secondaire** avec le **sédiment floculé**, et autant on évite autant que possible d'être dans le minimum primaire, autant le minimum secondaire ne pose pas vraiment de problème dans le sens où les forces attractives qui s'exercent seront beaucoup plus faibles.
- ⇒ Il sera alors bien plus simple de remettre les particules en suspension.
- ⇒ Pour contrôler la floculation dans ce cas particulier, on va donc **diminuer le potentiel zêta** afin d'éviter l'agglomération des grosses particules (**caking**).
- ⇒ En pratique, on augmente la force ionique en ajoutant des électrolytes à notre milieu, ou on adsorbe un agent de surface ionisé pour changer la charge de surface de notre molécule, ou encore un polymère ionisé.



### RESUME

- Si on veut à tout prix éviter la floculation : on va **augmenter le potentiel zêta**. C'est ce qu'on fait pour les émulsions et pour les suspensions dont la durée de conservation est courte (par exemple les suspensions à reconstituer par le patient au moment de la prise).
- Si on veut créer une floculation contrôlée : on va **diminuer le potentiel zêta**. C'est donc utilisé pour les suspensions avec une longue durée de conservation.

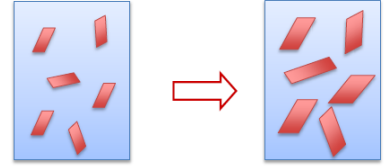
## Le mûrissement d'Ostwald

### Cas des suspensions

- Cette instabilité est **irréversible** contrairement aux précédentes.
- Le mûrissement d'Ostwald correspond à une **croissance des cristaux en suspension**.

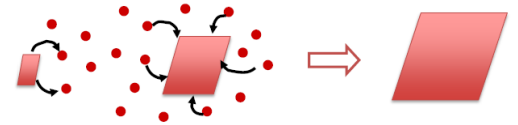
#### Conséquences du mûrissement d'Ostwald :

- Selon la loi de Stokes, la vitesse de sédimentation est directement proportionnelle au carré du rayon des particules dispersées ; on se rend alors compte que si celles-ci deviennent plus volumineuses, elles vont avoir un **risque de sédimentation (et donc de floculation) accru**.
- La **vitesse de dissolution** va également être **réduite**, ce qui aura une influence sur la biodisponibilité du médicament une fois ingéré.
- La formulation risque de ne plus être conforme à l'autorisation de mise sur le marché, le lot va alors être **rejeté**.



#### Principe du mûrissement d'Ostwald :

- Dans une suspension, la phase dispersée ne sera jamais totalement insoluble dans le milieu. On a cette impression car la quantité mise en solution sera plus élevée que la quantité saturante. Cela signifie que **quelques particules vont quand même se dissoudre** dans le milieu, et le reste sera en suspension.
- Au niveau des petits cristaux, qui ont une plus grande surface d'interaction avec le milieu, on aura progressivement une partie des molécules à la surface de ces cristaux qui vont se solubiliser.
- Cependant, comme la solution est déjà saturée, ces molécules vont reprécipiter rapidement à la surface des plus gros cristaux.
- En bilan, on a donc un **transfert de matière des petits cristaux vers les plus grands**, qui vont devenir de plus en plus grands alors que les petits cristaux vont éventuellement finir par disparaître.
- Les molécules peuvent subir ce phénomène uniquement si leur solubilité augmente légèrement à un moment donné :
  - Si les particules deviennent **amorphes** au cours de la fabrication, elles vont davantage se solubiliser que sous leur forme cristalline. Elles peuvent s'amorphiser notamment au cours d'un processus de **broyage**, qui est une étape fréquente car on cherche souvent à diminuer la taille des particules.
  - On sait que la solubilité est fonction de la **température** : plus elle va augmenter et plus les particules seront solubles. Si les conditions de stockage ne sont pas bien maîtrisées, on a un risque d'avoir des variations de solubilité. Si la température augmente, une partie des molécules à la surface des cristaux vont se dissoudre, puis, une fois que la température sera revenue à la normale, elles vont recristalliser à la surface des gros cristaux.
  - Si les formes cristallines ne sont pas suffisamment stables, il y aura un phénomène de **polymorphisme** (coexistence de plusieurs formes pour nos particules), et chaque structure aura des propriétés de solubilisation différentes. Cela signifie encore une fois que le transfert de matière peut avoir lieu entre les cristaux.
- Pour lutter contre ce mûrissement d'Ostwald, on va avoir recours à différentes techniques. On va sélectionner des **particules cristallines stables** (pas de polymorphisme), de **petite taille** (1-10 µm pour limiter la sédimentation) et de **même taille** (distribution particulaire étroite), un procédé avec une **faible amplitude thermique**, et on va travailler avec des **méthodes chimiques** plutôt qu'avec des méthodes physiques de broyage qui déforment beaucoup les cristaux. Enfin, on va ajouter des **agents de surface** pour diminuer l'énergie de surface, ainsi que des **agents viscosifiants** qui vont retarder la dissolution des particules.



### Cas des émulsions

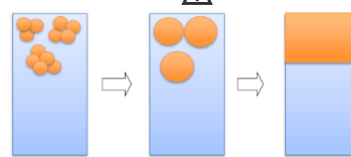
- Le principe reste le même : c'est un phénomène **irréversible** qui est basé sur le **transfert** des molécules des petites gouttelettes vers les plus grosses gouttelettes.
- Cette fois-ci, c'est dû à la **différence de pression de Laplace entre petites et grandes gouttelettes**. Les petites gouttes vont avoir une pression plus élevée car elles ont un rayon de courbure plus important que les grandes, ce qui va induire une diffusion vers les gouttes de diamètre plus important.
- Pour lutter contre cela, on va encore une fois chercher à **réduire et homogénéiser la tailles des gouttelettes**, **réduire l'amplitude thermique** au cours du processus, et ajouter des **agents de surface**.

## La coalescence

⚠ Ce phénomène **irréversible** ne concerne que **les phases dispersées fluides**, comme les émulsions ou les mousses. ⚠

❑ Ce phénomène intervient après la sédimentation (crémage) et la floculation : c'est la **fusion** des éléments floculés.

❑ Les particules vont se rapprocher jusqu'à ce qu'il y ait une séparation totale des phases.

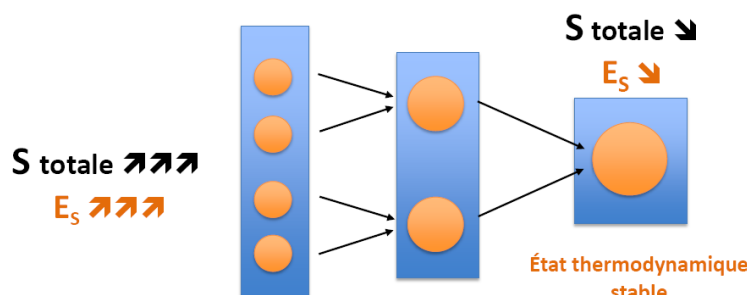


❑ Chaque gouttelette possède une **énergie de surface** ( $E_s$ ), qui est fonction de la tension de surface ( $\gamma$ ) et de la surface des gouttelettes ( $S$ ). Plus la surface et la tension de surface sont grandes, plus l'énergie de surface va être grande aussi :

$$E_s = \gamma \cdot S$$

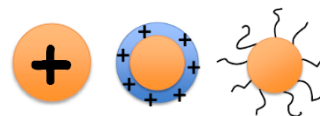
❑ En diminuant la taille des particules pour diminuer d'autres instabilités, la surface totale des particules va beaucoup augmenter et donc la **somme des énergies de surface** de nos gouttelettes va finalement être **très élevée**.

❑ Cet état ne sera pas stable, les gouttelettes vont donc avoir tendance à minimiser cette énergie en fusionnant les unes avec les autres, car une seule grosse gouttelette aura une surface bien moins importante, et on arrive alors à un état thermodynamiquement stable.



⇒ Pour lutter contre la coalescence, on va en premier lieu chercher à **empêcher le rapprochement des globules**, en renforçant les forces répulsives (électrostatiques ou stériques).

⇒ Pour cela, on prend des molécules très chargées, ou on peut faire en sorte que les molécules soient entourées d'ions, ou encore jouer sur l'encombrement stérique avec des molécules encombrantes à la surface.



⇒ On va ensuite **empêcher que les interfaces qui entreraient en contact puisse fusionner** en créant une barrière entre les globules.

▪ Enfin, on va **diminuer l'énergie** du système pour le rendre plus stable, grâce à des tensioactifs (agents de surface).

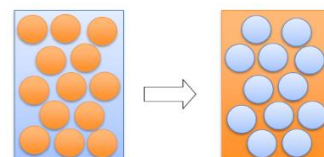
## L'inversion de phase

⚠ Ce phénomène **irréversible** ne concerne que **les phases dispersées fluides**, comme les émulsions ou les mousses. ⚠

❑ L'**inversion de phase** intervient lorsque la phase dispersée est en proportion très importante par rapport à la phase dispersante.

❑ Dans certaines émulsions, 80-90% du volume représente la phase dispersée.

❑ Il peut donc y avoir une inversion de phase, où la phase dispersée devient la phase dispersante.



*On se retrouve par exemple avec une phase hydrophile dans une phase lipophile, au lieu d'avoir la phase lipophile dans la phase hydrophile.*

→ Cela pose problème car les caractéristiques de notre préparation vont totalement changer.

## RESUME

• Stratégies de formulation des suspensions :

✓ Pour lutter contre la **sédimentation** : diminuer la taille des particules et augmenter la viscosité de la phase dispersante (agents épaississants).

✓ Pour maîtriser ou lutter contre la **floculation** : augmenter ou diminuer la répulsion entre les particules (agents de surface, jouer sur la force ionique).

✓ Pour lutter contre le **mûrissement d'Ostwald** : utilisation d'agents épaississants, d'agents de surface, jouer sur la force ionique.

• Stratégies de formulation des émulsions :

✓ Pour lutter contre la **sédimentation** ou le **crémage** : diminuer la taille des globules et augmenter la viscosité de la phase dispersante (agents épaississants).

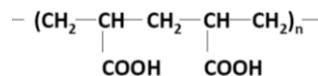
✓ Pour lutter contre la **floculation** : augmenter la répulsion entre les particules (agents de surface, encombrement stérique).

✓ Pour lutter contre la **coalescence** : rigidifier les interfaces entre les gouttelettes, diminuer la tension de surface (agents de surface).

## B-EXCIPIENTS SPECIFIQUES UTILISES

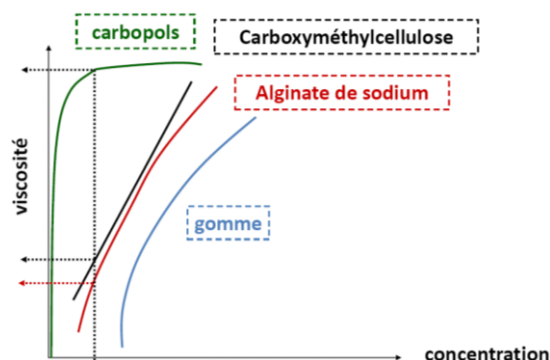
### Les agents épaississants hydrophiles

- On les utilise pour **épaissir les phases aqueuses** des émulsions L/H (lipophile dans hydrophile) et des suspensions.
- On peut prendre des **dérivés cellulosiques** (carboxyméthylcellulose), des **PEG** (polyéthylène glycols), des **protéines**, des **polyosides** ou des **carbopols**.
- Les **carbopols** sont des polymères d'acide acrylique (voir ci-contre) d'origine synthétique ; ils sont stérilisables, ce qui peut être important dans la formulation des gels ophtalmiques notamment.
- Pour former le gel, il faut d'abord faire apparaître les groupements  $\text{COO}^-$  en se plaçant à un pH moins acide (pH 6). Cela a pour conséquence de déployer les chaînes et donc de former un réseau tridimensionnel visqueux.



#### SCHEMA

- ✓ On peut voir ici que tous les agents épaississants n'ont pas le même comportement, il va donc falloir choisir judicieusement quel agent on prendra.
- ✓ Pour les **carbopols**, ils vont être très visqueux même à faible concentration : ils vont être utilisés pour des applications topiques (comme les gels ophtalmiques).
- ✓ Pour les **autres**, l'augmentation de la viscosité est plus progressive en fonction de la concentration : on a donc un bon équilibre et on peut mieux choisir la viscosité de notre solution.



### Agents épaississants lipophiles

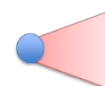
- On s'en sert pour **épaissir les phases huileuses** des émulsions H/L (hydrophile dans lipophile) et des suspensions avec phase dispersante huileuse.
- On utilise notamment les **silicones** et les **cires**. *Il y a moins d'excipients car les préparations en milieu huileux sont plus rares.*

### Agents de surface

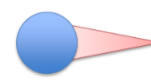
- Ils sont indifféremment appelés agents de surface, surfactifs ou tensioactifs.
- Ils servent à **stabiliser les émulsions** (systématiquement retrouvés dans celles-ci) et les suspensions.
- Les tensioactifs peuvent avoir différentes **propriétés** : émulsionnants, détergents, mouillants, solubilisants, antimoussants...
- On les classe notamment selon leur charge : il y a des tensioactifs anioniques, cationiques, amphotères, non ioniques ou polymériques.
- Les agents de surface sont toujours définis par leur **HLB (Hydrophile Lipophile Balance)**.
- Ce sont forcément des molécules **amphiphiles**, c'est-à-dire qui possèdent une partie hydrophile et une partie lipophile, donc on va pouvoir mesurer leur tendance hydrophile / lipophile.

- ♣ Une échelle de 1 à 20 avait été créée, qui augmente selon le poids du groupement hydrophile. De nos jours, on a réussi à créer des tensioactifs qui vont bien au-delà de 20, ce qui signifie qu'ils ont une partie hydrophile très importante.
- Il y a souvent des mélanges de tensioactifs dans une émulsion par exemple.
- Pour trouver la valeur du HLB global, on peut simplement additionner des HLB de chaque agent de surface que l'on multiplie par sa proportion :

$$\text{HLB}_{\text{final}} = X_A \cdot \text{HLB}_A + X_B \cdot \text{HLB}_B$$



HLB faible



HLB élevé

- Cependant**, on ne peut pas mettre n'importe quel agent de surface avec un autre : il faut qu'ils soient compatibles entre eux avec le milieu.
  - ✓ **Anioniques** : en milieu alcalin uniquement (ce sont les plus irritants)
  - ✓ **Cationiques** : en milieu acide (propriétés antiseptiques), incompatibles avec des tensioactifs anioniques
  - ✓ **Non ioniques** : compatibles avec tous les émulsionnants (les plus utilisés)
  - ✓ **Savons alcalins** : sensibles aux sels dissous ( $\text{Ca}^{2+}$  dans l'eau qui peut interagir)
- Certains tensioactifs ont des liaisons ester biodégradables, ce qui peut être intéressant. Il faut juste faire attention à ce que cette liaison ne se dégrade pas au cours du temps de conservation du mélange.

| C-FABRICATION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fabrication des suspensions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <input type="checkbox"/> Pour fabriquer des suspensions il va falloir faire 2 opérations en simultanée : <ul style="list-style-type: none"> <li>• La <u>préparation de la poudre</u></li> <li>• La <u>préparation du liquide dispersant</u></li> </ul> <input type="checkbox"/> Tout d'abord on va broyer de la SA pour faire une poudre. Plus la taille de la poudre est petite plus la suspension sera stable, <b>mais attention si c'est trop petit on va avoir du mal à mouiller les poudres</b> <input type="checkbox"/> Il va falloir aussi caractériser les propriétés de la poudre afin de choisir les bons excipients pour formuler correctement notre suspension <input type="checkbox"/> De l'autre côté, on va préparer la phase dispersante avec les excipients et adjuvants <input type="checkbox"/> Puis, on va mélanger la poudre dans la phase dispersante et former notre suspension |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Fabrication des émulsions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| GENERALITES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ⇒ Tout comme la suspension il va falloir préparer simultanément les éléments <b>aqueux</b> et les éléments <b>huileux</b> en n'oubliant pas <b>les tensioactifs</b><br>⇒ On obtient nos deux phases : aqueuse et huileuse<br>⇒ On va ensuite chauffer les 2 préparations avant d'ajouter l'énergie nécessaire pour faire le mélange.<br>⚠ <b>Températures de chauffe : il faut faire attention aux molécules thermolabiles</b><br>⚠ <b>Il faut aussi que les 2 températures soient proches (pas plus de 5°C de différence) ensuite on les ajoute et on mélange</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| OPERATION DE DISPERSION                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ⇒ Lors de l'opération de dispersion, l'objectif sera de réduire la taille des gouttelettes<br>⇒ Pour cela on a plusieurs paramètres à prendre en compte, autant sur l'appareillage que pendant l'étape de formulation : <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <u>Type de cisaillement</u> et <u>gradient de vitesse</u></li> <li>✓ <u>Tension de surface</u> du fluide, <u>viscosité</u> des fluides</li> </ul> <b>ETAPE 1 : réduction</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✳ <b>Cas des émulsions fluides :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agitateurs électromagnétiques</li> <li>- Agitateurs à hélice, palette, à turbine</li> </ul> </li> <li>✳ <b>Cas des émulsions épaisses :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mélangeurs malaxeurs : machine qui entraîne un flux très turbulent, afin de réduire au maximum les gouttelettes</li> </ul> </li> </ul> <b>ETAPE 2 : homogénéisation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✳ <u>Homogénéisation finale avec 2 types d'appareillage :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Broyeurs/moulins colloïdaux</b> : gouttelettes projetées sur les parois avec forces de cisaillements fortes</li> <li>- <b>Homogénéisateurs à filière ou haute pression</b> : mise sous pression de l'émulsion puis passage de celles-ci dans des micro-canaux, vitesse très importante avec forces de cisaillement très fortes qui réduisent la taille des gouttelettes, passages successifs pour bien homogénéiser le tout</li> </ul> </li> </ul> <b>CAS PARTICULIERS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <u>Émulsions multiples</u> : H/L/H <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ On a une émulsion primaire (hydrophile dans lipophile) puis on va disperser cette émulsion dans une autre phase dispersante : <b>émulsion secondaire</b></li> </ul> </li> <li>▪ <u>Microémulsions</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Système <b>stable thermodynamiquement</b> (contrairement aux émulsions)</li> <li>➤ Il n'y a donc pas besoin d'apport d'énergie (juste un mélange à la main) : auto-émulsionnable</li> <li>➤ Ce ne sont pas des gouttelettes mais des réseaux qui s'entrelacent entre phase hydrophile et phase lipophile, on dit qu'elles sont <b>bicontinues</b></li> <li>➤ En général l'émulsion est translucide, composée d'eau, d'huile, et de beaucoup de surfactifs/cosurfactifs et les phases sont de l'ordre du micromètre.</li> </ul> </li> </ul> |

## D-CONTROLE DES FORMES ORALES LIQUIDES

- Pour les essais galéniques on va regarder la forme galénique dans son ensemble : son aspect visuel, sa qualité microbiologique, mais aussi si l'uniformité de masse est respectée dans les monodoses ou bien le titre alcoolique dans les solutions hydroalcooliques
- Pour le contrôle de la fabrication, il y a systématiquement **2 types de contrôles** pour n'importe quelle forme liquide :
- ⇒ **En cours de fabrication** : pour vérifier le bon déroulement de la production, ajuster les réglages, voire arrêter la production s'il y a un problème majeur
- ⇒ **Produit fini** : vérifier que le lot correspond aux spécifications de l'AMM, et pour libérer le lot, l'envoyer vers le conditionnement puis le patient

### ESSAIS GALENIQUES

| Essais généraux                                                                            | Essais spécifiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Aspect visuel<br><input type="checkbox"/> Qualité microbiologique | <input type="checkbox"/> Formes monodoses <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uniformité de masse</li> <li>• Volume délivrable</li> </ul> <input type="checkbox"/> Formes multidoses : efficacité de la conservation antimicrobienne<br><input type="checkbox"/> Gouttes buvables : uniformité de dose<br><input type="checkbox"/> Solutions hydroalcooliques : titre alcoolique |

### CONTROLES DES SOLUTIONS

| Contrôles en cours de fabrication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Contrôles du produit fini                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Contrôle visuel de dissolution<br><input type="checkbox"/> Contrôle physico-chimique <ul style="list-style-type: none"> <li>• pH</li> <li>• viscosité</li> <li>• densité</li> <li>• indice de réfraction</li> <li>• osmolarité</li> </ul> <input type="checkbox"/> Contrôle des machines <ul style="list-style-type: none"> <li>• vitesse d'agitation /température/pression</li> </ul> | <input type="checkbox"/> pH<br><input type="checkbox"/> Dosage substances actives<br><input type="checkbox"/> Contrôle microbiologique<br><input type="checkbox"/> Contrôle d'étanchéité des ampoules |

### CONTROLE DES SUSPENSIONS

| Contrôles en cours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Contrôles du produit fini                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Stabilité accélérée (vieillesse accélérée) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centrifugation</li> <li>• Maintien à l'étuve</li> <li>• Cycle de température (-10 °C à +25 °C)</li> </ul> <input type="checkbox"/> Redispersibilité après sédimentation<br><input type="checkbox"/> Taille particule<br><input type="checkbox"/> Etudes rhéologiques<br><input type="checkbox"/> Dosage SA<br><input type="checkbox"/> pH | <input type="checkbox"/> pH<br><input type="checkbox"/> Dosage SA<br><input type="checkbox"/> Contrôle microbiologique<br><input type="checkbox"/> Taille des particules<br><input type="checkbox"/> Viscosité<br><input type="checkbox"/> Mise en stabilité |

### CONTROLE DES EMULSIONS

| Contrôles en cours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Contrôles du produit fini                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Stabilité accélérée ⇒ Centrifugation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maintien à l'étuve</li> <li>• Cycle de température (-10°C à +25°C)</li> </ul> <input type="checkbox"/> Sens de l'émulsion<br><input type="checkbox"/> Taille des globules<br><input type="checkbox"/> Stabilité à la dilution<br><input type="checkbox"/> Études rhéologiques<br><input type="checkbox"/> Dosage SA<br><input type="checkbox"/> pH | <input type="checkbox"/> Taille des particules<br><input type="checkbox"/> pH<br><input type="checkbox"/> Dosage SA<br><input type="checkbox"/> Mise en stabilité (échantillothèque)<br><input type="checkbox"/> Contrôle microbiologique<br><input type="checkbox"/> Viscosité |

## Evaluation des propriétés rhéologiques

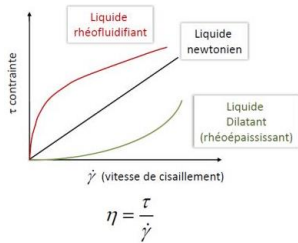
⇒ **Rhéologie** : science étudiant la **déformation et l'écoulement** de la matière **sous la contrainte**

⇒ Pour cela on utilise différents types de méthodes :

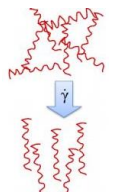
① On utilise des **capillaires** : on remplit un capillaire et on regarde le temps que prend le liquide pour aller d'un point A à un point B, permet de connaître la viscosité d'une solution newtonienne c'est-à-dire la proportionnalité entre cisaillement et viscosité



② On utilise un **viscosimètre** (cylindre coaxiaux) : cylindre mobile dans une chambre avec notre liquide. Cela permet de mesurer la déformation suite aux forces de cisaillement rotationnels (existe aussi des viscosimètres cône plateau), et donc de construire des graphes qui nous renseignent sur les propriétés rhéologiques de notre liquide



- **Liquide Rhéofluidifiant** : fluide qui devient plus liquide sous la contrainte (*ketchup*)
- **Liquide Rhéopaisissant** : fluide qui devient solide sous la contrainte (*maïzena*)



⚠ La viscosité augmente ou diminue sous la pression mais le liquide ne retrouve pas immédiatement ses propriétés d'antan à l'arrêt de la contrainte : c'est la **thixotropie**

## E-CONDITIONNEMENT

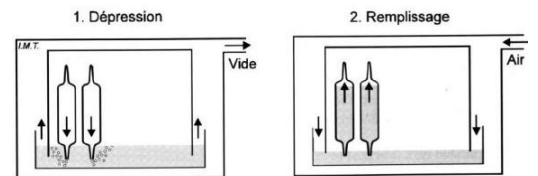
- ❑ **Formes multidoses** : flacons avec dispositif de mesure
- ❑ **Formes unidoses** : ampoules, sachets liquides, sticks (très utilisés en pédiatrie)
- ❑ **Remplissage des ampoules** : on ne remplit pas les ampoules individuellement, il existe des systèmes qui le font collectivement.

⇒ Une pointe est déjà scellée, l'autre bout est plongé dans le liquide

⇒ On fait le vide dans l'enceinte, puis on remet de l'air

⇒ Par pression le liquide va remonter dans les ampoules

⇒ Ensuite, après contrôle de la quantité on les retourne, on lave l'extérieur de la pointe et on la scelle



Pour les formes multidoses, on peut utiliser un contenant en verre (type III) ou en plastique (polyéthylène basse densité (transparent et souple), haute densité (rigide et opaque), polypropylène (surtout pour bouchons) ou PVC)

### Ligne de conditionnement :

- ♣ Alimentation après dépoussiérage (en rouge)
- ♣ Poste de remplissage linéaire ou continue (en violet)
- ♣ Bouchage (en jaune) mise en étui avec cuir ou seringue si besoin puis tri pondéral pour le contrôle



❑ **Dispositifs de mesure** pour l'administration des formes multidoses :

- Cuillère à café (5mL), à dessert (10mL), à soupe (15mL), ou cuillère mesure
- Seringue (*ex : doliprane*)
- Compte-gouttes (*ex : ZymaD*)

## Liquides pour usage oral – Conclusion

❑ **Points essentiels** :

- On va toujours chercher à faire une solution plutôt qu'une dispersion car c'est plus homogène et plus stable
- Il faut se poser la question d'une éventuelle aromatisation
- Il faut contrôler si la solution est stable, notamment avec les excipients, et dans le temps
- Attention tout particulièrement à la stabilité des formes dispersées (dispersions)
- Ne pas oublier de vérifier la qualité microbiologique
- Adaptation posologique facilitée des liquides par rapport aux comprimés