

1. Nature

Solutions, émulsions ou suspensions contenant un ou plusieurs PA dans un véhicule approprié.

2. Avantages

- Formes simples et plus faciles à avaler que les comprimés ou les gélules.
- Fragmentation possible des doses permet une adaptation plus facile de la posologie.
- Action rapide : le problème du délitement ne se pose pas.

3. Inconvénients

- Conservation limitée.
- Formulations délicates : maîtriser la **stabilité du P.A.** en solution, **contamination microbienne.**
- Choix des **solvants limités** : **dénués de toxicité, bien tolérés**: *Eau purifiée – Ethanol – Glycérol - Propylène glycol.*

4. Différentes formes

4.1. Forme sirop

1. Définition

Préparations aqueuses, de consistance visqueuse, contenant une forte proportion en sucre (2/3 en poids). Celui-ci est généralement du saccharose, plus rarement du glucose, le fructose pour les diabétiques, on utilise de l'aspartam.

Leur concentration élevée en sucre (45% au minimum) en facilite la conservation et leur goût sucré en facilite l'administration chez les enfants.

2. La préparation

2.1. Produits

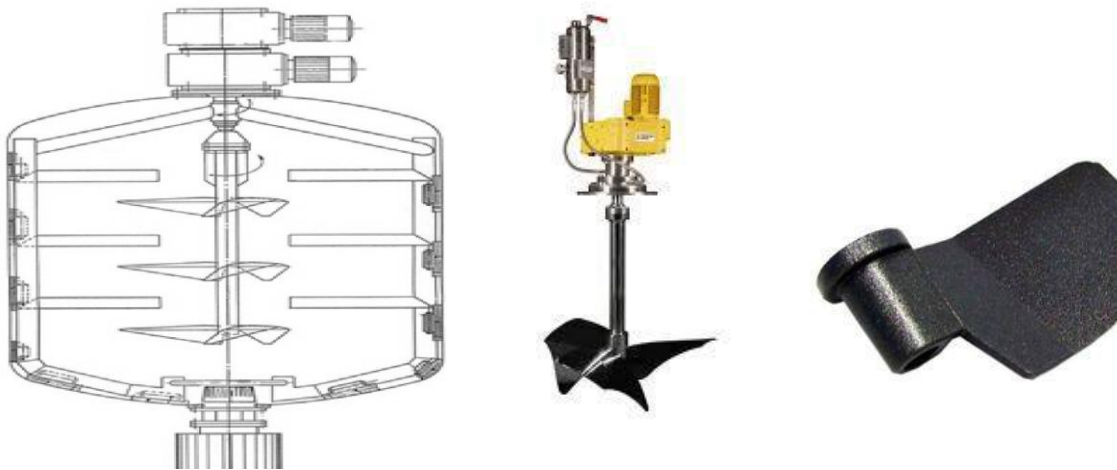
▪ Le véhicule

On emploie des véhicules variés : eau distillée, sucres végétaux.

▪ Sucre

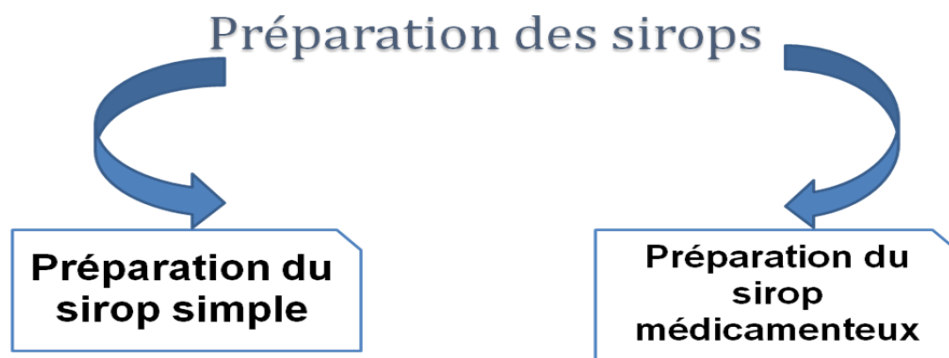
2.2. Les matériels

Les sirops sont fabriqués dans des récipients en acier inoxydable, en générale à double parois pour le chauffage à la vapeur d'eau sous pression, un système d'agitation à palette ou à hélice facilite la dissolution.



2.3. Mode

Classiquement, la préparation des sirops se fait en deux étapes : préparation des sirops simple et incorporation des principes actifs médicamenteux.



2.3.1. Préparation du sucre simple

✓ À chaud :

Sucre blanc.....1650 g

Eau purifiée.....1000 g

Chapitre II Les formes pharmaceutiques liquides pour la voie orale

Le mélange est chauffé à douce chaleur et quand le sirop affiche une densité de 1,26, on arrête de chauffer, on laisse refroidir et on filtre. À froid, le sirop aura une densité à 1,32.

✓ À froid :

Sucre blanc.....1800 g

Eau purifiée.....1000 g

Le sucre est dissous à froid puis on filtre. Le sucre est dissous à froid ou à chaud, le sirop obtenu doit être incolore et avoir une densité de 1,32 à 20 C° et 1,26 à 105 C°. Ce mode de préparation est préférable afin d'éviter les risques d'altération du saccharose mais il est long.

2.3.2. Préparation du sirop médicamenteux

-Sirops obtenus par addition du PA : certains PA doivent être dissous au préalable dans un peu d'eau ou dans de l'alcool.

- Sirops préparés par dissolution du sucre dans une solution de PA.

-Extraits concentrés pour sirop : extraits sont préparés par dissolution extractive par l'eau ou par l'alcool puis concentration par évaporation. Ils sont mélangés au sirop simple dans la proportion de 1 partie pour 9 parties.

3. Remplissage

Sous le réservoir de liquide à répartir est placé un robinet en relation avec une aiguille qui est introduit dans le récipient à remplir.

Le volume versé est déterminé par le temps d'ouverture du robinet.

4. Essais des sirops

- Densité : 1,30 à 1,33 à 15°C.
- Teneur en saccharose : 58 à 64 %.
- pH.
- Identification et dosage des principes actifs.

4.2. Suspension

1. Définition

Ce sont des préparations biphasiques constituées par une fine particule solide dispersée dans un liquide.

- La phase liquide est dite : continue ou dispersante
- La phase solide est dite: discontinue, dispersée

2. Avantages et inconvénient

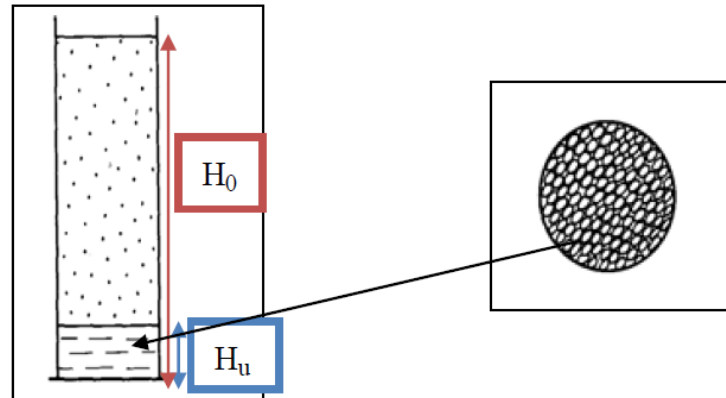
- Forme intéressante pour les P.A insolubles
- Peut diminuer le goût désagréable d'un P.A dans les solvants courants destinés aux formes liquides de la voie orale
- La stabilité chimique du PA peut être améliorée.
- En ce qui concerne la biodisponibilité, les suspensions se situent bien avant d'autres formes solides.
- Problèmes d'instabilités physiques.
- Formulation délicate.

3. Phénomènes d'instabilité des suspensions

3.1. Sédimentation et floculation

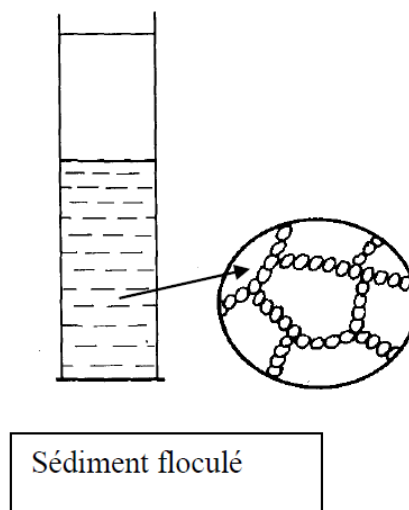
a. Sédimentation

Les particules sédimentent individuellement sous l'effet de la pesanteur et la différence entre la viscosité de deux phases avec une vitesse relativement faible. Elles forment au fond du récipient un sédiment de faible volume dans lequel les particules les plus petites remplissent les interstices existant entre les particules les plus grosses. Les particules sont fortement serrées les unes contre les autres. Le sédiment est donc très compact et très difficile à redisperser.



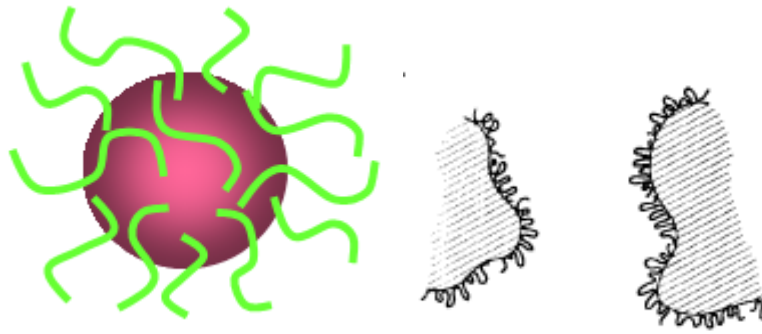
b. Flocculation

Les particules liées entre elles sous l'effet de la des forces d'interactions particulières, il y a formation des sédiment sous forme de flocons poreux, se remettant facilement en suspension par simple agitation.



c. Comment limiter ce problème ?

- Augmenter la viscosité de la phase continue par addition d'agent viscosant afin de freiner, ralentir et contrôler la sédimentation
- Diminuer la taille des particules du P.A. (par broyage)
- Ajouter des stabilisants (tensioactifs) pour éviter que les particules en solution ne s'agglomèrent, grossissent et sédimentent rapidement.



3.2. Croissance des cristaux

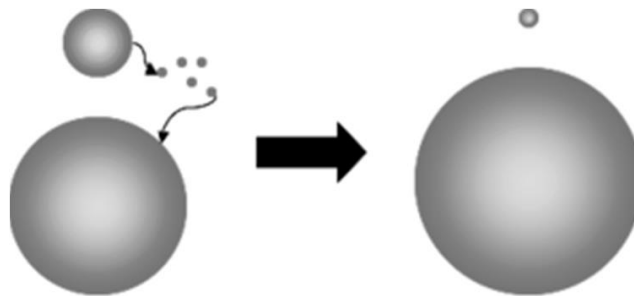
Croissance des plus grosses particules aux dépend des plus petites

Principales causes

- Les changements de température et de pH pendant le stockage.
- Distribution granulométrique hétérogène.

Conséquences

- Modification des propriétés d'écoulement (diminution de la facilité d'injection des préparations parentérales).
- Modification de la granulométrie =>modification de la vitesse de dissolution => modification la biodisponibilité.



Comment limiter ce problème ?

- Eviter les températures extrêmes pendant le stockage,
- Utiliser une poudre d'une granulométrie la plus serrée possible,
- Utiliser des tensioactifs, qui adsorbés à la surface des particules, empêchent le dépôt progressif,

-Augmenter la viscosité du milieu

4. Préparation des suspensions

4. 1. Produits

La préparation des suspensions nécessite un broyage du PA

- 1 – 50 μm suspensions buvables
- 3 - 5 μm suspensions injectables

Et l'ajout de plusieurs excipients tels que:

- **Agent viscosant:** gommes, cellulose ...
- **Tensioactif:** Polysorbate 80
- **Conservateur antimicrobien:** éthanol
- **Edulcorant et ou aromatisant**
- **Solvant:** Eau purifiée, propylène glycol, glycérine

4.2. Méthode de préparation

4.1. a .Le broyage en milieu liquide

À l'aide des broyeurs à boulets en verre dans lesquels on met le solide à disperser le liquide de suspension et les billes.

4.2.b. Le broyage à sec

Préparations réservées aux PA s rapidement dégradés en présence d'eau (ex : les antibiotiques).

La fabrication des suspensions sèches consiste : à réaliser les mélanges à sec des différents ingrédients de la formulation à l'exception du liquide de dispersion. en utilisant des broyeurs tels que : Les microniseurs à air comprimé

5. Essais

- **Contrôle de l'homogénéité**

Il peut se faire par examen au microscope.

- **Mesure de la viscosité**

Les appareils les plus utilisés sont : les viscosimètres à écoulement par un capillaire

- **Stabilité**

La stabilité d'une suspension peut être appréciée dans une éprouvette graduée par l'observation à intervalles réguliers de la sédimentation. Ceci est complété par des essais de conservation à l'étuve à différentes températures. On a des cycles de température de -10°C à $+23^{\circ}\text{C}$.

- **Mesure du pH**

La valeur du pH est souvent importante pour la conservation et pour les incompatibilités.

Cette détermination se fait avec des réactifs colorés ou des pH mètres.

4.3. Les émulsions

1. Définition

Les émulsions sont des préparations généralement liquides, destinées à être administrées telles quelles ou à être utilisées comme excipient.

Ils sont des systèmes formés par deux liquides non miscibles dont l'un est dispersé dans l'autre sous forme des particules de l'ordre de micro

Les émulsions peuvent être de type :

-H/L : formé par une phase hydrophile dispersée dans une autre lipophile.

-L/H : formé par une phase lipophile dispersée dans une autre hydrophile

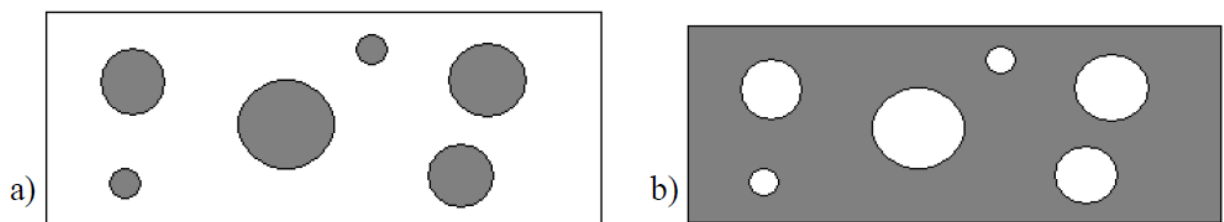


Figure I-1 : Schéma d'émulsions de type a) eau-dans-huile et b) huile-dans-eau

2. Avantages

-Les émulsions sont préconisées soit pour faciliter l'absorption de principes actifs faiblement absorbés (utilisées comme vecteurs) la possibilité d'augmenter la biodisponibilité orale

-Soit pour ralentir la libération

Chapitre II Les formes pharmaceutiques liquides pour la voie orale

-Elles sont également utilisées pour protéger un principe actif labile

-L'huile peut avoir un effet sur l'appareil gastrointestinal (traitement de la constipation par exemple)

3. Instabilité des émulsions

L'huile et l'eau sont non miscibles sauf sous agitation violente

Quand l'agitation cesse, Les deux liquides finissent par se séparer → rupture

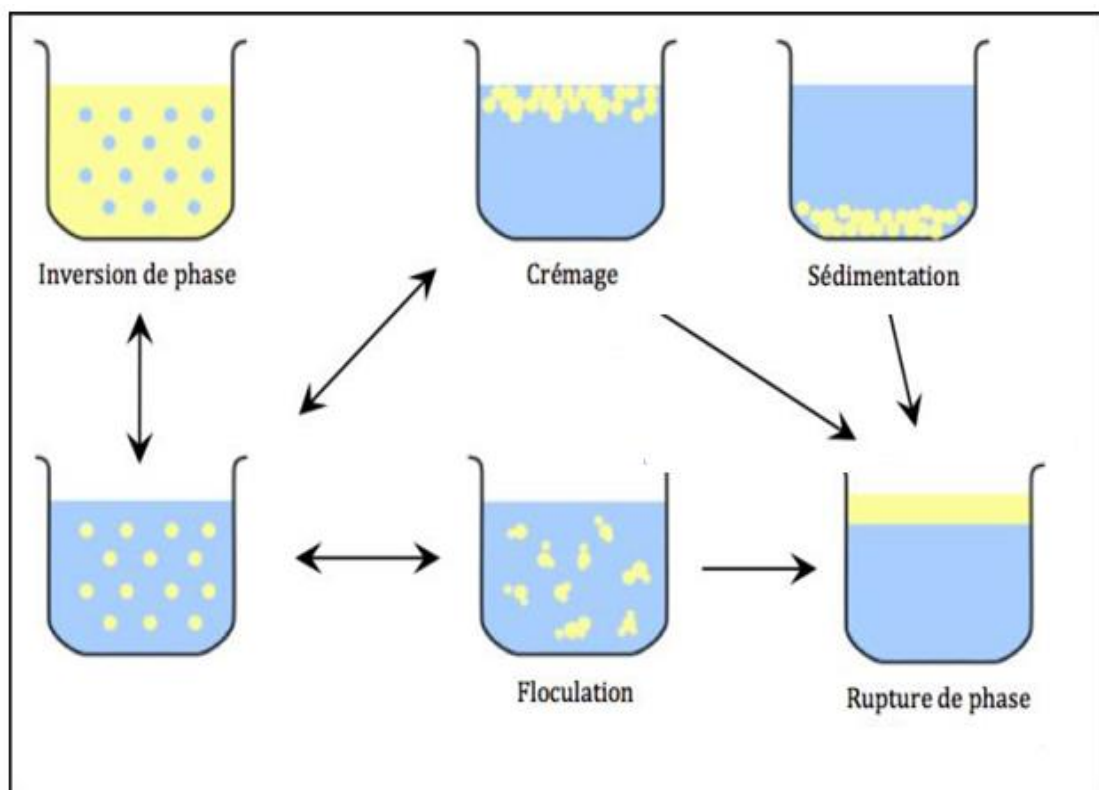
L'instabilité des émulsions est due à la pesanteur qui provoque le déplacement des particules dispersées en fonction de leur densité soit :

-vers le haut = *crémage*

-vers le bas = *sédimentation*

Et lorsque la quantité de la phase dispersée devient plus grande par rapport à la phase dispersant avec l'augmentation de la température. On aura

- Inversion de phase



4. Stabilisation des émulsions

Pour que l'émulsion soit persistante, il est nécessaire d'introduire dans le mélange deux types d'excipients:

-Tension actifs

-Epaississant

4.1. Les épaississants

L'épaississant est introduit dans la phase continue, il supprime ou ralentit le déplacement vers le haut ou vers le bas des gouttelettes dispersées sous l'effet de l'apesanteur.

Il empêche donc la sédimentation ou le crémage

Épaississant de phase continue aqueuse

-extraits d'algues : alginate

-La gomme : la gomme arabique

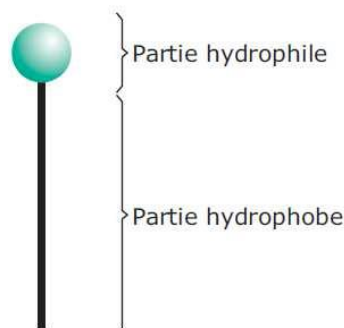
-synthétique : carbopol

Épaississant de phase continue huileuse

-minéraux: silice et dérivés

4.2.Tensio-actif

Un tensioactif est une molécule qui possède à la fois une partie polaire hydrophile (ayant une affinité pour l'eau) et une partie apolaire hydrophobe (n'ayant pas d'affinité pour l'eau, mais pour les phases grasses)



Cette structure amphiphile permet aux molécules tensioactives de se positionner aux interfaces eau/huile des gouttes en émulsion, ce diminue la tension interfaciale

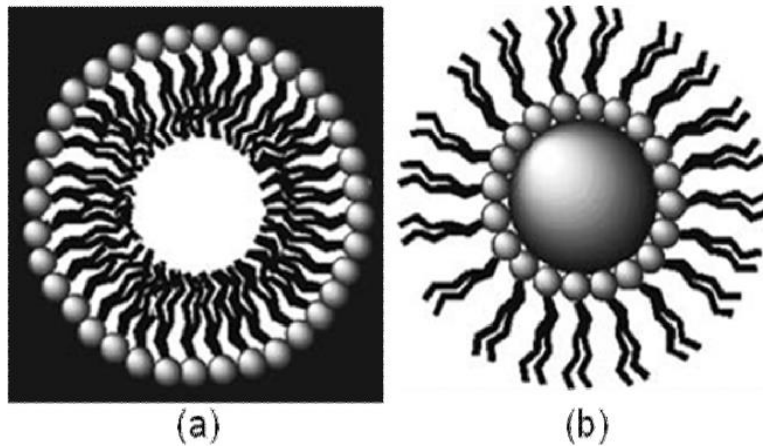


Figure II.18 : (a) émulsion huile dans eau (H/E), (b) émulsion eau dans huile (E/H).

5. Formulation des émulsions

Phase lipophile

La phase huileuse ou lipophile contient des proportions variables de substances grasses : huiles, beurres, cires, émulsionnants lipophiles, antioxydants. La phase est chauffée entre 60 et 80° pour obtenir la fusion complète de tous les corps gras.

Phase hydrophile

La phase hydrophile ou aqueuse contient de l'eau purifiée ou stérilisée dans laquelle sont dissous : gélifiants, actifs hydrophiles, conservateurs. Elle est chauffée à la même température que la phase lipophile.

Mélange

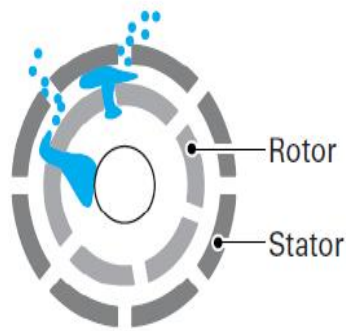
nécessiter deux étapes

-L'étape de dispersion-mélange, permet la mise en suspension grossière de gouttes de la phase dispersée dans la phase continue. La taille des gouttes est alors comprise entre 10 μm et 100 μm .

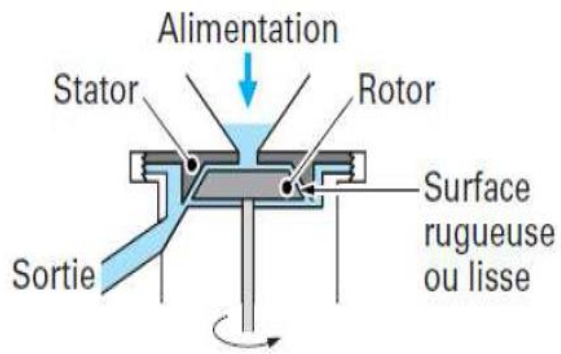
Obtenu à l'aide de mélangeurs à hélices

-L'étape d'homogénéisation permet de réduire la taille des gouttes

Obtenu à l'aide d'**homogénéiseurs**



homogénéiseur rotor-stator



d'un moulin colloïdal

6. Essais des émulsions

- Détermination du type de l'émulsion :

Par dilution : l'émulsion L/H est diluée par l'eau vis versa

Par coloration : on ajoute un colorant par ex : bleu de méthylène, après la coloration si l'émulsion de type H/L la coloration se propage dans l'émulsion, si l'émulsion de type L/H, elle ne propage pas.

- Contrôle de l'homogénéité
- Détermination de la viscosité
- Stabilité
- pH