

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE



**MEMOIRE DE MASTER**

**SPECIALITE : CHIMIE**

**OPTION : CHIMIE PHARMACEUTIQUE**

Présenté par :

***OULEFKI Sabrina et SI LEKHEL Djamila***

Thème

***ETUDE DE LA STABILITE PHYSIQUE  
D'UNE SUSPENSION AQUEUSE  
DE SULFAMETHAZINE***

Devant le jury d'examen composé de :

Mr MEZIANE Smail	(MCA)	UMMTO	President
Mr AHMED ZAID Toudert	(Pr)	ENP-ALGER	Rapporteur
Melle CHABNI Malika	(MCB)	UMMTO	Co-Rapporteur
Mme FERNANE Farida	(MCA)	UMMTO	Examinatrice
Melle TOUZOUIRT Saida	(MAA)	UMMTO	Examinatrice

Soutenu publiquement : Juillet 2012

## **Remerciements**

*Toute la gratitude et le merci à Dieu qui nous a aidés jusqu'à ce que ce travail arrive à son terme.*

*Au terme de ce travail, nous saisissons cette occasion pour exprimer nos vifs remerciements à toute personne ayant contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.*

*Nous vaudrions tout d'abord remercier notre promoteur le professeur Ahmed Zaïd Toudert, qui nous a accompagnés et guidés avec patience tout au long de la réalisation de ce travail. Ses conseils nous ont été bien utiles, notamment pour la rédaction de ce mémoire.*

*L'expression de notre haute reconnaissance à notre co-promotrice Melle Chabni Malika qui n'a épargné aucun effort pour mettre à notre disposition la documentation et les explications nécessaires.*

*Nous exprimons également notre gratitude aux membres du jury, qui nous ont honorés en acceptant de juger ce modeste travail :*

*Mr Méziane Smail (MCA)                      Président de jury*

*Mme Fernane Farida (MCA)              Examinatrice*

*Melle Touzouirt Saida (MAA)              Examinatrice*

*Enfin nous tenons à remercier l'ensemble du corps enseignant du département Chimie.*

*Merci* 

## *Dédicaces*

*A nos parents*

*A nos frères et sœur*

*A nos amis*

*Et a tous ceux qui nous sont chers*

## **SOMMAIRE**

Introduction générale .....	1
-----------------------------	---

### **Partie bibliographique**

#### **Chapitre I : Les médicaments**

I.1. Définition du médicament .....	3
I.1.1. Principe actif .....	3
I.1.2. Excipients .....	3
I.1.3. Conditionnement .....	3
I.2. Autorisation de mise sur le marché.....	4
I.3. Suspensions orales ; considérations générales .....	4
I.4. Biodisponibilités des suspensions.....	5
I.5. Formulation au sens du génie chimique.....	5
I.6. Activité de la sulfaméthazine .....	6
I.6.1. Effet thérapeutique .....	6
I.6.2. Micro-organismes sensibles et bactéries résistantes aux Sulfamides .....	8
I.6.3. Propriétés physicochimiques de sulfaméthazine .....	8

#### **Chapitre II : Les systèmes dispersés**

II.1. Définition des dispersions.....	9
II.2. Les dispersions solide/liquide.....	10
II.2.1. Dispersions colloïdales .....	10
II.2.2. Suspension .....	11
II.3. Propriétés électriques des dispersions .....	13
II.3.1. Double couche électrique.....	13
II.3.1. Le potentiel zêta.....	15
II.3.1. Electrophorèse .....	16

#### **Chapitre III : Stabilité des dispersions**

III.1. Définition de la stabilité : .....	17
III.2. Pourquoi lancer une étude de stabilité ? .....	17
III.3. Phénomènes de déstabilisation des dispersions .....	17

III.3.1. Coagulation.....	17
III.3.2. Flocculation .....	18
III.3.3. Sédimentation .....	19
III.4. Causes d'instabilité.....	21
III.4.1. Energie gravitationnelle.....	21
III.4.2. Energie des interfaces.....	21
III.4.3. Energie de réseau .....	22
III.5. Comment stabiliser une dispersion ? .....	22
III.5.1. Blocage des mouvements .....	23
III.5.2. Blocage des rencontres par répulsions ioniques « Atmosphère répulsive » .....	23
III.5.3. Blocage des rencontres par répulsions dues à des espèces adsorbées .....	24
III.5.4. Blocage de l'adhésion entre particules .....	25
III.5.5. Blocage du transfert .....	25
III.6. Conditions de métastabilité.....	26

## **Chapitre IV : Formulation des suspensions pharmaceutiques**

IV.1. Définition de la formulation.....	27
IV.2. Stratégie de formulation.....	27
IV.2.1. Comprendre les propriétés d'application.....	27
IV.2.2. Maitrise de la métastabilité.....	28
IV.3. Formulation des suspensions pharmaceutiques.....	29
IV.3.1. Une approche systématique à la formulation de suspension.....	29
IV.3.2. Préparation des suspensions.....	30
IV.3.2.1. <i>Dispersion du médicament</i> .....	31
IV.3.2.2. <i>Préparation du véhicule structuré</i> .....	31
IV.3.2.3. <i>Addition d'autres excipients de formulation (adjuvants)</i> .....	32
IV.3.2.4. <i>Désaération puis formation du volume final</i> .....	32
IV.3.2.5. <i>Homogénéisation</i> .....	32
IV.4. Mécanisme de dispersion.....	33
IV.4.1. Le mouillage.....	33

IV.4.2. La pénétration.....	33
IV.4.3. La dispersion .....	34
IV.4.4. La dissolution .....	34
IV.5. Problèmes liés à la formulation des suspensions.....	34
IV.5.1. Réduction de la taille des particules .....	35
IV.5.2. Augmentation de la viscosité de la phase liquide .....	35
IV.5.3. Influence de la concentration.....	36
IV.5.4. Addition d'agents tensio-actifs. Etat défloculé-floculé.....	37

### **Partie expérimentale**

I. Introduction .....	38
II. Formulation des suspensions/ Démarche et méthodologie.....	38
III. Techniques d'évaluation de la stabilité physique des suspensions.....	40
III.1. Mesures de pH.....	41
III.2. Mesures de viscosité.....	41
III.3. Paramètres de sédimentation .....	42
III.4. Test de sédimentation forcée par centrifugation .....	42
III.5. Test de redispersion.....	42
IV. Evaluation de la stabilité physique des suspensions : Résultats et interprétations.....	43
IV.1. Mesures de pH.....	43
IV.2. Mesures de viscosité.....	45
IV.3. Mesures du taux de sédimentation.....	49
IV.4. Résultats du test de sédimentation forcée par centrifugation.....	52
IV.5. Etude de la remise en suspension du sédiment .....	54
V. Modélisation des propriétés des suspensions après deux mois de repos.....	55
V.1. Modélisation de la viscosité .....	55
V.1. Modélisation du Taux de sédimentation.....	58

Conclusion.....	61
Bibliographie.....	63
Annexes	

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Structures de l'acide para-amino-benzoïque et de l'acide folique.....7 (acide tétrahydrofolique).	7
<b>Figure 2</b> : Structure de sulfadinilamide .....	7
<b>Figure 3</b> : Structure générale des Sulfamides antibactériens.....7	7
<b>Figure 4</b> : Les principaux types de dispersions.....9	9
<b>Figure 5</b> : Apparence des suspensions.....12	12
<b>Figure 6</b> : Représentation schématique de la double couche électrique et de l'évolution du potentiel électrique en fonction de la distance à la particule.....14	14
<b>Figure 7</b> : Double couche superficielle et potentiel zêta.....14	14
<b>Figure 8</b> : Variation du potentiel zêta en fonction de la distance à la surface.....15	15
<b>Figure 9</b> : Représentation schématique des différents états de dispersion.....18	18
<b>Figure 10</b> : Phénomène de Sédimentation .....	19
<b>Figure 11</b> : sédiment défloculé.....20	20
<b>Figure 12</b> : Mesure du taux de sédimentation.....20	20
<b>Figure 13</b> : Sédiment floculé.....21	21
<b>Figure 14</b> : Variations de l'énergie libre d'un système au voisinage d'un état stable, d'un état métastable et d'un état instable.....22	22
<b>Figure 15</b> : Interaction entre deux particules ionisées dans une solution aqueuse.....23	23
<b>Figure 16</b> : Différents types de protection utilisés pour empêcher l'agrégation des particules...24	24
<b>Figure 17</b> : Mécanisme de dispersion d'une poudre dans un liquide.....33	33
<b>Figure 18</b> : Molécule d'un polymère Carbopol : (a) non neutralisé (état enroulé), (b) neutralisé (effet épaississant) .....	36
<b>Figure 19</b> : viscosimètre rotatif de type BROOKFIELDLV-I+ .....	41
<b>Figure 20</b> : Appareil de centrifugatio.....43	43
<b>Figure 21</b> : Evolution du pH des différentes formules au cours du temps.....45	45
<b>Figure 22</b> : (a) Evolution de la viscosité des différentes formules au cours du temps, (b) effet de la teneur en polymère sur la viscosité des formules, (c) effet de la teneur en tensioactif sur la viscosité des formules.....48	48

<b>Figure 23</b> : Image montrant l'aspect physique des différentes suspensions après 2 mois de repos.....	51
<b>Figure 24</b> : Evolution du taux de sédimentation des différentes formules au cours du temps....	52
<b>Figure 25</b> : Aspect des suspensions après centrifugation à 2000 tours/min.....	54
<b>Figure 26</b> : Aspect des suspensions après test de redispersion.....	55
<b>Figure 27</b> : Diagramme de Pareto pour la viscosité après 2 mois de repos des échantillons détermination multiple $R^2 = 0.786$ .....	57
<b>Figure 28</b> : Surface de réponse pour la viscosité.....	58
<b>Figure 29</b> : Valeurs observées en fonctions des valeurs prédites.....	59
<b>Figure 30</b> : Diagramme de Pareto pour le taux de sédimentation.....	60
<b>Figure 31</b> : Surface de réponse pour le taux de sédimentation.....	61
<b>Figure 32</b> : Valeurs prédites en fonction des valeurs observées.....	61

### Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Micro-organismes sensibles et bactéries résistantes aux Sulfamides.....	8
<b>Tableau 2</b> : Propriétés physicochimiques de sulfaméthazine .....	8
<b>Tableau 3</b> : Aspect des suspensions en fonction de la taille des particules.....	12
<b>Tableau 4</b> : Composition de la suspension.....	39
<b>Tableau 5</b> : Etablissement du plan d'expériences en fonction des deux excipients variables (matrice d'expérimentation ou de formulation).....	40
<b>Tableau 7</b> : types de sédiment floclés .....	42
<b>Tableau 8</b> : Variation du pH au cours du temps.....	44
<b>Tableau 9</b> : Variations de la viscosité avec le temps.....	47
<b>Tableau 10</b> : Variations du taux de sédimentation au cours du temps.....	51
<b>Tableau 11</b> : Aspect des suspensions par centrifugation.....	53
<b>Tableau 12</b> : Aptitude à la remise en suspension.....	55

AMM : autorisation de mise sur le marché.

CEE : communauté économique européenne.

P.A : principe actif.

CSP : code de la santé publique.

T.A : tensioactif.

Vitamine B9 : acide folique.

A.P.A.B : acide para-amino-benzoïque

DSS : Le dodécylsulfate de sodium

APA : L'acide polyacrylique

$\zeta$ : Potentiel zêta.

$\eta$ : viscosité de la phase dispersante.

R : rayon des particules.

g : accélération due a la pesanteur.

V : vitesse de sédimentation selon stooocks.

F : taux de sédimentation.

$\Delta F$  : énergie libre de surface.

Niveau (-) : niveau inférieur.

Niveau(+) : niveau supérieur.

q.s.p : quantité suffisante pour.

tr/min : tours par minute.

S: spindle.

Cp: centipoises.

P : seuil de signification.

L : terme linéaire.

Q : terme quadratique.

R<sup>2</sup>: coefficient de détermination multiple.

**Bactériostatique** : ce sont des agents qui inhibent la croissance et la reproduction.

**Bactéricide** : ce sont des agents qui entraînent la destruction des micro-organismes

**Dihydrofolate synthétase** : est une enzyme qui catalyse la réaction chimique. Cette enzyme appartient à la famille des ligases, en particulier ceux qui forment liaisons carbone-azote, elle participe à la biosynthèse de l'acide folique.

**Produit diététique** : est un produit destiné pour alimentation particulière et qui se distingue du produit alimentaire classique, par sa composition différente et particulière : ça sous entend tous les produits qui vont être « riche en » « pauvre en » ...

**Force de Van Der Waals** : est une interaction de faible intensité entre atomes, molécules, ou une molécule.

**Hydrophilisation** : c'est toute technique ou tout procédé permettant de transformer une substance hydrophobe (insoluble ou peu soluble dans l'eau) en substance hydrophile (soluble dans l'eau).

**La métastabilité** : est la propriété pour un état d'être stable cinétiquement mais pas thermodynamiquement.

**Interface** : la limite entre deux phases condensées.

**Mouvement brownien appelé aussi « agitation thermique »** : mouvement incessant des particules microscopiques en suspension dans un liquide ou dans un gaz, dû à l'agitation moléculaire.

**Tension superficielle** : ou énergie d'interface ou énergie de surface, est la tension qui existe à la surface de séparation de deux milieux.

**Lyophilisation appelée également « sublimation »** : C'est une technique de dessiccation à froid qui consiste à enlever l'eau ou le solvant d'une substance liquide ou pâteuse par un passage de l'état solide (congélation au préalable) à un état gazeux (évaporation) sans passer par l'état liquide. Le résultat de l'opération est appelé « lyophilisat ».

**Thixotrope** : Un fluide ou matériau est dit thixotrope si sous contrainte (ou gradient de vitesse) constante, sa viscosité apparente diminue au cours du temps. On dit que le fluide se déstructure lorsqu'il devient liquide par cisaillement et inversement, qu'il se restructure lorsqu'une phase viscoélastique apparaît.

**Fluide Newtonien** : Un fluide est dit newtonien lorsque le tenseur des contraintes visqueuses est une fonction linéaire du tenseur des déformations. Le facteur de proportionnalité se nomme viscosité, il est constant et indépendant du taux de cisaillement. Pour la plupart des fluides usuels [eau, lait, jus de fruits naturels (non concentrés), huiles minérales, solvants organiques, etc.] dans des conditions standards, ce modèle est très satisfaisant.

**Fluide Non newtonien** : Un fluide est dit non newtonien lorsque le tenseur des contraintes visqueuses n'est pas une fonction linéaire du tenseur des déformations. Autrement dit, Leurs viscosités dites « *apparentes* » dépendent de la contrainte ou de la vitesse de cisaillement. Un tel comportement est lié aux propriétés physico-chimiques du fluide étudié, à la taille des particules ainsi qu'à leur concentration dans la phase continue. Le meilleur exemple est celui du sable mouillé en bord de mer : quand on frappe le sable, il a la viscosité élevée d'un solide, alors que lorsqu'on appuie doucement dessus, il se comporte comme une pâte.

**Fluide rhéofluidifiant ou fluide pseudo-plastique** : la viscosité apparente diminue avec la vitesse de cisaillement.

**Agent séquestrant** : est une substance qui réagit avec un ion dissous et qui le fait en quelque sorte disparaître.

**Lyophobe** : une substance qui ne peut pas se lyophiliser, qui ne présente pas d'affinité avec un solvant donné.

**Hydrocolloïdes** : sont des macromolécules hydrosolubles qui, en solution aqueuse, gênent la mobilité de l'eau et déterminent ainsi le comportement rhéologique du produit.

**Co-solvant** : substance ayant un rôle de solvant en association avec une autre substance.

## Introduction générale

La dispersion de poudres fines en milieu liquide est un procédé mis en œuvre quotidiennement. Les exemples de dispersions sont nombreux, qu'elles soient naturelles ou synthétiques : les sols (suspensions de particules plaquettaires d'argile dans l'eau), le sang (suspension aqueuse de cellules), l'eau des rivières, les peintures (suspensions dans l'eau ou dans un solvant organique de pigments-particules d'oxydes métalliques - et d'opacifiants - particules de carbonate de calcium ou de silicates de magnésium (talc)) [1].

Pour les industriels, elle est souvent une étape de fabrication d'un produit, notamment dans l'industrie pharmaceutique car avant d'intégrer leur forme galénique définitive, de nombreuses préparations subissent une étape de dispersion en milieu liquide (c'est le cas pour la majorité des antibiotiques).

Pour le particulier, la possibilité de redisperser rapidement et de façon homogène un produit pulvérulent dans un liquide, est un critère important de qualité.

Cette propriété de produits à haute valeur ajoutée, est une demande des consommateurs pour les produits issus de l'industrie agroalimentaire, de l'industrie pharmaceutique, et de l'industrie des fertilisants et des pesticides qui, eux aussi, sont dans la plupart des cas sous forme de poudre dispersée dans un liquide.

La maîtrise et le contrôle de ce procédé, l'amélioration de la qualité des produits instantanés ainsi que l'obtention la plus rapide possible d'une dispersion de qualité optimale, est donc une requête tant pour les industriels que pour les consommateurs. Une aptitude à la dispersion sera gage de la qualité finale du produit [2].

Aucune dispersion n'est réellement stable ; les affirmations qui décrivent certaines dispersions comme « stables » ou « très stables » sont fallacieuses. En fait, les dispersions sont soit instables, soit métastables. Le contrôle de la stabilité à long terme d'une dispersion est un problème particulièrement difficile : *comment savoir maintenant si, dans un an, l'état de la dispersion ne sera pas partiellement dégradé ?*

En fait, les dispersions contiennent de grandes quantités d'interfaces, ce qui les rend instables. Mais on peut lutter contre la rencontre des particules en ajoutant des répulsions à distance ou au contact. Cette stratégie permet de rendre les suspensions métastables [1].

On ne peut espérer contrôler la stabilité d'une dispersion que si l'on comprend quels facteurs font que cette dispersion n'est pas un système stable, et quels chemins elle risque de suivre pour retourner à un état plus favorable, du point de vue de son énergie libre. L'identification de ces chemins de dégradation n'est, en général, pas très difficile ; on peut ensuite mesurer les vitesses de dégradation ou les seuils qui s'opposent à la dégradation spontanée et, enfin

manipuler les coefficients cinétiques ou les seuils de manière à obtenir une stabilité compatible avec l'application envisagée.

Les suspensions pharmaceutiques, objet du présent travail, sont le plus souvent des suspensions macrodispersées plutôt que des suspensions colloïdales. Lorsqu'un principe actif solide est dispersé dans un liquide, les problèmes qui se posent sont liés à l'agglomération et sédimentation des particules (caking rendant difficile la resuspension), et à la floculation et l'accroissement de la taille des particules par des phénomènes de dissolution-recristallisation. L'adhérence de particules en suspension aux parois des récipients fait également partie de ces problèmes.

Dans le présent travail, nous nous proposons de formuler une suspension orale de sulfaméthazine (à 2,5%) qui est un antibiotique de la famille des sulfamides à brève durée d'action (3 à 6 heures).

Nous nous intéresserons particulièrement à l'évaluation des facteurs qui influent sur la stabilité physique de cette suspension. La sulfaméthazine, insoluble dans l'eau, est à cet effet mise en suspension et il est souhaitable que cette mixture soit physiquement stable ou, tout du moins, présente de bonnes aptitudes à la réhomogénéisation par agitation du flacon. Du point de vue pratique, il est important, lors de l'utilisation, de délivrer des doses reproductibles de principe actif.

Une approche basée sur la méthodologie des surfaces de réponse a été retenue et les méthodes d'évaluation de la stabilité reposent essentiellement sur des mesures de viscosité, pH, et taux de sédimentation échelonnés dans le temps. La méthode a permis de cerner le domaine de concentration des excipients où la stabilité physique est optimale.

## ***PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE***

## **I.1. Définition du médicament**

Le code de la santé publique (CSP) nous donne la définition réglementaire du médicament (Article L. 511-1) : on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être utilisé chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administré, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Sont notamment considérés comme des médicaments : les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits des propriétés recherchées en thérapeutique diététique [3].

Cette définition est assez générale, basée sur la notion de présentation, les autres termes utilisés ont des définitions plus précises.

### **I.1.1. Principe actif**

Le principe actif est la substance responsable de l'action pharmacologique, il peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates,...Le choix se fera en fonction du mode d'administration, de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité.

### **I.1.2. Excipients**

Pour les excipients, ce que le galéniste recherche avant tout c'est l'inertie chimique et l'innocuité.

Pour avoir le maximum de garanties, il cherchera à n'utiliser que des produits de compositions chimiques connues et fixera avec rigueur les taux d'impuretés admissibles. Le choix s'oriente donc en priorité vers les substances auxiliaires qui font l'objet d'une monographie à la pharmacopée.

Le galéniste s'intéresse particulièrement à l'influence des excipients sur la biodisponibilité. Le choix judicieux d'excipients aux caractères bien définis permet de régler la vitesse de libération du principe actif. Cela est vrai pour les médicaments suivant les différentes voies d'administration.

### **I.1.3. Conditionnement**

Les articles de conditionnement jouent plusieurs rôles (de protection, d'identification et d'information) dont il y'a à tenir compte dans la mise au point d'un médicament. Le facteur le plus important pour la formulation est évidemment la nature du matériau qui sera au contact

direct du médicament; c'est-à-dire celle de l'article de conditionnement primaire. Le choix s'orientera, ici encore, de préférence vers les matériaux dont une monographie existe à la pharmacopée [4].

## **I.2. Autorisation de mise sur le marché**

La directive 65/65 /CEE précise dans son article 3 qu'aucun médicament ne peut être mis sur le marché s'il n'a pas été autorisé conformément à la dite directive (autorisations délivrées par les autorités compétentes des Etats membres) ou conformément au règlement du Conseil (CEE) N° 2309/93.

L'autorisation de mise sur le marché est soumise à trois critères principaux : qualité, sécurité, efficacité (article L.5121-9 du code de la santé publique).

Le dossier complet de demande d'AMM comprend quatre parties :

- Ø Pharmaceutique (galénique et analytique).
- Ø Toxicologique.
- Ø Pharmacologique.
- Ø Clinique [3].

## **I.3. Suspensions orales ; considérations générales**

Ce type de suspension est particulièrement intéressant, étant donné le grand nombre de drogues oralement administrées au patient. Les suspensions orales sont employées pour un certain nombre de raisons :

- ü Basse solubilité du PA.
- ü De meilleures caractéristiques organoleptiques.
- ü Les suspensions peuvent diminuer le goût désagréable d'un PA.
- ü Stabilité chimique de la drogue.
- ü Les suspensions permettent une meilleure biodisponibilité du PA médicamenteux qu'à partir d'autres formes solides.

Les suspensions orales peuvent également avoir des inconvénients :

- ü Le phénomène de sédimentation.
- ü Changement de la dose réellement donnée au patient dû à la sédimentation de particules, à la formation des polymorphes de la drogue dans le milieu, ou à la croissance en cristal [5].

#### I.4. Biodisponibilités des suspensions

Les suspensions orales sont utilisées soit parce que le principe actif ne peut être dissous dans l'eau, soit parce qu'un dérivé insoluble est préféré pour sa saveur moins désagréable.

La suspension orale doit être suffisamment stable pour que toutes les cuillérées prélevées contiennent la même quantité de principe actif (inconvenient des émulsions et suspensions par rapport aux solutions). Une agitation au moment de l'emploi est nécessaire pour homogénéiser le contenu du flacon avant le prélèvement.

Il ne suffit pas d'administrer un certain nombre de prises unitaires parfaitement dosées en principe actif pour avoir l'effet thérapeutique désiré. Il faut de plus que la forme pharmaceutique envisagée libère le principe actif pour le mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans des limites de vitesse déterminées [4].

En d'autres termes la biodisponibilité est la mesure de la vitesse et taux de libération d'un principe actif d'une préparation pharmaceutique, déterminés par sa courbe de concentration dans la circulation générale en fonction du temps ou par excrétion dans les urines [6].

L'évolution du principe actif pour les formes pharmaceutiques orales se traduit généralement comme suit :

- Ø *La dissolution* dans le tube digestif.
- Ø *Absorption* : les molécules traversent la paroi du tube digestif et passent dans la circulation entéro-hépatique.
- Ø *Distribution* dans l'organisme par la circulation générale.
- Ø *Elimination* : celle-ci peut se faire par *excrétion* en particulier urinaire biliaire et par dégradation ou *biotransformation* [4].

#### I.5. Formulation au sens du génie chimique

En général, la formulation peut être définie comme l'ensemble des connaissances et des opérations mises en œuvre lors du *mélange, de l'association ou de la mise en forme d'ingrédients* d'origine naturelle ou synthétique, souvent incompatibles entre eux, de façon à obtenir un produit commercial caractérisé par sa fonction d'usage et son aptitude à satisfaire un *cahier des charges* préétabli. Parmi les constituants d'une formule, il faut distinguer les *matières actives* remplissant la fonction principale recherchée et les *auxiliaires de formulation* qui jouent des rôles accessoires [7].

Le passage de la molécule au médicament implique donc, nécessairement, la maîtrise de ces contraintes, souvent identifiées sous trois registres :

- Ø Chimie : stabilité, compatibilité de la formule, goût, définition de la composition.
- Ø Procédé : dosage, mise en forme, conditionnement, reproductibilité.
- Ø Applications : biodisponibilité, solubilité, libération contrôlée, observance [8].

Par ailleurs, la formulation des différentes formes médicamenteuses ne requiert pas de la même façon l'implication du génie chimique. En effet, la préparation d'une suspension exige d'autant plus de connaissances dans le domaine des systèmes dispersés et nécessite une étude de stabilité préalable.

## **I.6. Activité de la sulfaméthazine**

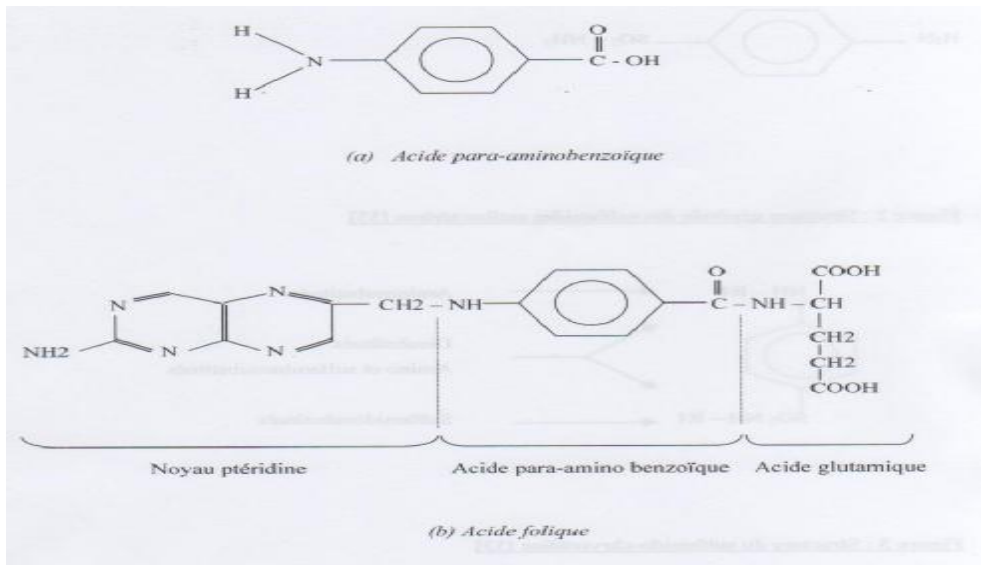
### **I.6.1. Effet thérapeutique**

La sulfaméthazine est un antibiotique de la famille des sulfamides à brève durée d'action (3 à 6 heures). Également appelée sulfadimidine ou sulfadimérazine, elle agit en inhibant la synthèse d'un facteur de croissance bactérien, l'acide folique encore appelé vitamine B9 (figure 1), en empêchant l'incorporation de l'acide para-amino-benzoïque dans la synthèse de ce dernier par antagonisme compétitif. Son spectre d'action est large sur les germes Gram positif et négatif.

Son absorption par voie orale est excellente. Sa distribution est extracellulaire.

Souvent associé à d'autres antibiotiques tels que les tétracyclines, la colistine, la néomycine, d'autres sulfamides et la triméthoprime [9].

En générale les sulfamides inhibent la dihydrofolate synthétase par analogie de structure avec l'acide para-amino-benzoïque(A.P.A.B) ; ils n'ont d'activités que sur les bactéries obligées de synthétiser leur acide folique ; les bactéries et les parasites qui peuvent puiser l'acide folique dans le milieu extérieur résistent aux sulfamides [10].

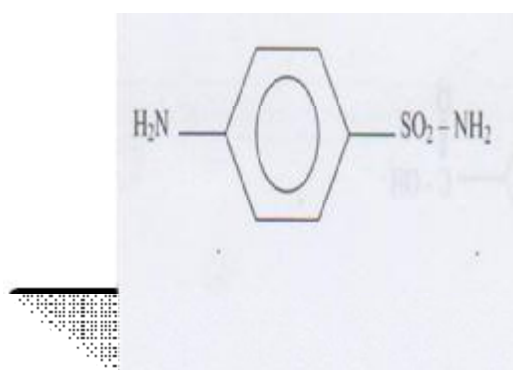


**Figure 1 :** Structures de l'acide para-amino-benzoïque et de l'acide folique (acide tétrahydrofolique) [11].

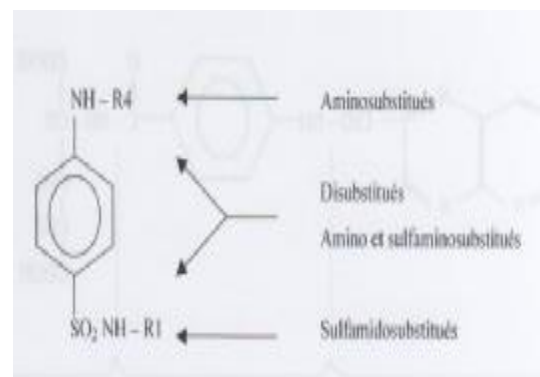
Les sulfamides sont alors bactériostatiques puisqu'ils inhibent le développement des germes.

- **Remarques**

- Un antibiotique se définit comme une substance élaborée par des organismes vivants (bactéries, mycètes, animaux, plantes ou une substance analogue obtenue par voie hémisynthétique, capable même à très faible dose, d'inhiber la multiplication des micro-organismes (activité bactériostatique) ou d'entraîner leur destruction (activité bactéricide) [10].
- Les sulfamides antibactériens dérivent de la sulfanilamide (figure 2). Ce sont des médicaments de synthèse caractérisés par la présence, dans leur structure, d'un noyau benzénique porteur de deux fonctions situées en para l'une de l'autre : une fonction sulfonamide en position 1 et une fonction amine en position 4. Ces deux fonctions sont diversement substituées (figure 3) [11].



**Figure 2 :** Structure de sulfadilamide.



**Figure 3 :** Structure générale des sulfamides antibactériens.

c. Les sulfamides peuvent être considérés comme des médicaments à un usage vétérinaire [11].

### I.6.2. Micro-organismes sensibles et bactéries résistantes aux sulfamides (Tableau 1) [11]

Micro-organismes sensibles	Bactéries résistantes
<b><i>Bactéries :</i></b> Pneumocoques Streptocoques Staphylocoques Méningocoques Gonocoques Salmonella Escherichia coli Klebsiella Shigella Pasteurella Proteus Bordetella Nocardia	<b><i>Résistance naturelle :</i></b> Streptocoques D Enterocoques Pseudomonas Campylobacter Bactéries anaérobies Mycobactéries Mycoplasmes Acinetobacter
<b><i>Protozoaires :</i></b> Coccidies Toxoplasma Plasmodium	<b><i>Résistance acquise :</i></b> Escherichia coli Klebsiella Enterobacter Salmonella

### I.6.3. Propriétés physicochimiques de la sulfaméthazine (Tableau 2) [11] :

Caractères organoleptiques	Poudre cristalline blanche ou blanc jaunâtre, inodore et de saveur légèrement amère
Point de fusion	197 à 200 °C
Solubilité	Soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'alcool à 90 °C, très légèrement soluble dans l'eau à 15 °C et dans l'éther éthylique.
PKa	7,4

## II.1. Définition des dispersions

Une dispersion résulte de la fragmentation d'une substance en particules, de petite taille, distribuées de façon homogène au sein d'une autre substance, ces deux substances ne peuvent pas se mélanger et peuvent se trouver sous différents états physiques : solide, liquide, ou gazeux.

Les formes dispersés sont constituées d'une base simple ou composée dans laquelle sont dissous ou dispersés habituellement un ou plusieurs principes actifs. La composition de cette base peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du (ou des) principe (s) actif (s).

Plusieurs catégories de préparation semi-solide peuvent être distinguées : gel, pommade, crème, pate, émulsion...

Ces formes répondent presque au même schéma de fabrication, cependant la différence entre ces formes réside dans leur consistance et leur formulation. Ces formes présentent généralement un aspect homogène.

La figure 4 indique l'essentiel sur les principaux types de dispersions.

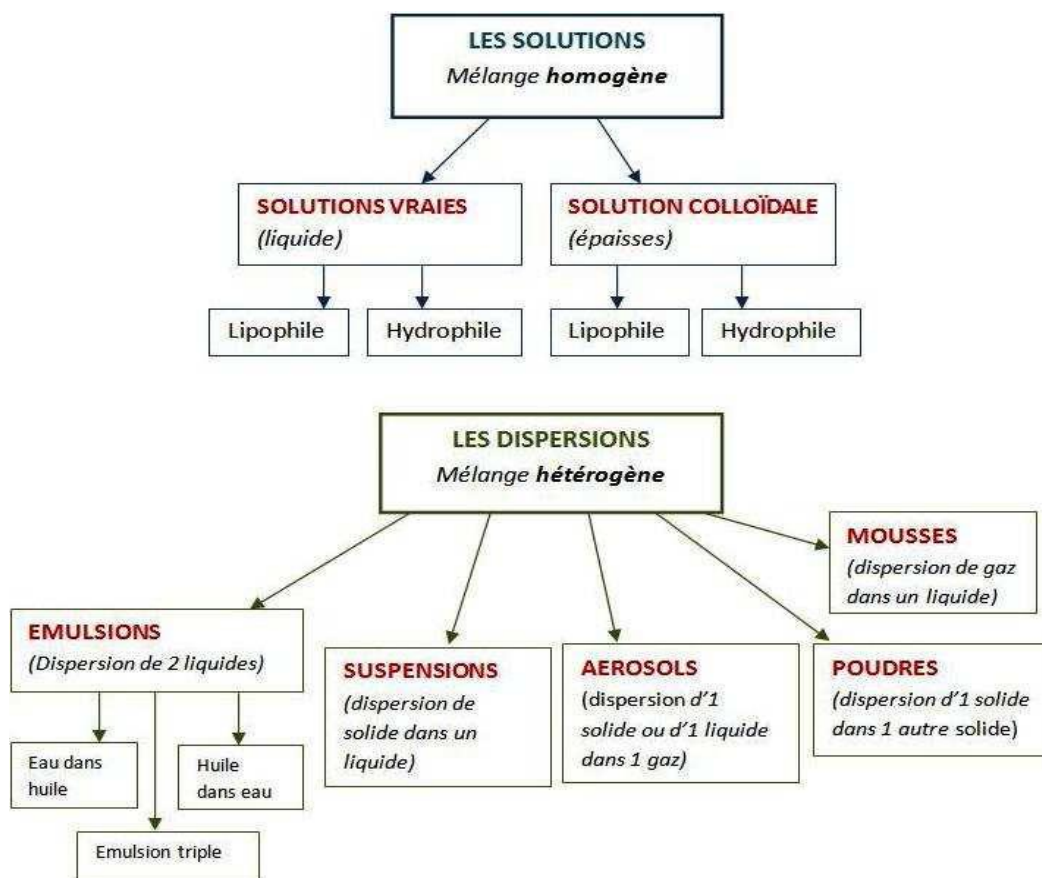


Figure 4 : Les différents types de dispersions.

## II.2. Les dispersions solide/liquide

Les dispersions solide/liquide, objet de notre étude, sont des systèmes formés d'un liquide dans lequel sont immergées de petites particules solide. Typiquement, la phase continue liquide est une phase aqueuse ou une huile, les particules solides sont constituées d'oxydes métalliques ou de polymères organiques. Des exemples typiques sont les peintures et toutes les pâtes colorées pour faire des revêtements, certains matériaux de structure (ciment, élastomères renforcés) et un bon nombre de produits pharmaceutique ou cosmétiques.

La plupart des dispersions sont utilisées comme intermédiaires de fabrication. D'autres sont utilisées telles quelles, comme vecteurs de molécules actives (dans la pharmacie ou dans les produits soins corporels) ou comme agents de molécules cibles (dans les tests de diagnostic médical) [12].

Suivant les dimensions des particules dispersées, on distingue deux catégories de dispersions:

### II.2.1. Dispersions colloïdales

Si les particules dispersées sont de taille inférieure à 1  $\mu\text{m}$ , on parle de « dispersions colloïdales », ce nom vient de ce qu'on avait initialement rassemblé dans une même catégorie les solutions de grandes molécules et de protéines, qui donnaient des colles et les dispersions de petites particules. Dans ces dispersions, les mouvements browniens dus à l'agitation thermique ont un effet plus important que la sédimentation provoquée par la gravité : ces dispersions ne sédimentent pas spontanément. Pour séparer particules et liquide, il faut appliquer une accélération très forte, de l'ordre de 10000 g. Ces dispersions très fines sont également peu sensibles aux effets des traitements mécaniques car l'énergie nécessaire pour désagréger les particules (de l'ordre  $10^4$  J/Kg) serait trop coûteuse [13].

Les dispersions colloïdales existent dans nos corps, notre nourriture, notre environnement. Beaucoup de processus industriels traitent ce genre de dispersions.

Elles sont également introduites dans des applications agricoles, pharmaceutiques et médicales. Un système colloïdal a un état fortement dispersé dans lequel les particules simples se composent d'agrégats de molécules. Contrairement aux solutions homogènes pures, chaque système colloïdal est un système hétérogène se composant au moins de deux phases différentes. Une propriété caractéristique des systèmes colloïdaux est l'instabilité de leurs agrégats. Selon des principes thermodynamiques, cette instabilité serait provoquée par une énergie de Gibbs suffisamment élevée et toujours positive agissant à l'interface. Pendant la coagulation, les particules adhèrent entre elles et leur superficie est diminuée.

Pour une classification selon les interactions interparticulaires, les dispersions sont divisées en systèmes librement dispersés et dispersés avec cohérence. Les systèmes sans structure appartiennent au premier groupe, les systèmes de dispersion dans lesquels les particules ne sont pas liées dans une structure de réseau mais se déplacent dans le milieu de dispersion sous l'effet du mouvement brownien ou des forces de la gravité. Exemples des lyosols, des dispersions stables, des émulsions, et des aérosols. Dans les systèmes avec cohérence, les particules simples s'attirent (les forces intermoléculaires) et forment des structures de réseau.

### **II.2.2. Suspensions**

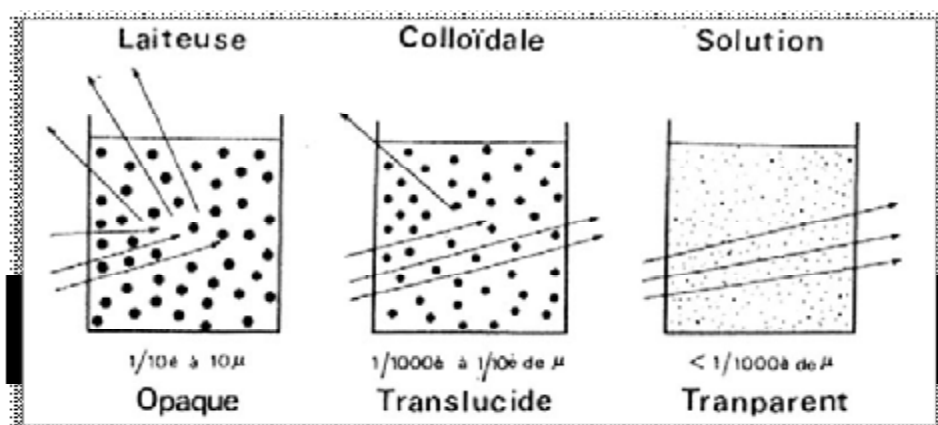
Si les particules dispersées sont de taille supérieure à 1  $\mu\text{m}$ , on parle de « suspensions », ce nom vient du fait que les particules de grandes tailles dispersées dans un liquide sédimentent sous l'effet de la gravité. Pour conserver l'état de dispersion, il faut les *suspendre* par agitation mécanique ou par blocage des mouvements dans le liquide (utilisation d'un gélifiant). Comme les particules sont grandes, elles peuvent aisément être séparées du liquide par filtration. Inversement, si les particules se sont agrégées, on peut les redisperser dans le liquide par broyage.

Selon la grosseur des particules, l'aspect d'une suspension est très variable, passant de l'opaque au transparent (tableau 3). Les dispersions de grosses particules, mises en suspension par un moyen mécanique, permettent d'observer à l'œil nu dans le milieu trouble les particules, de telles dispersions ne possèdent généralement pas une grande stabilité et les particules solides dispersées se séparent par sédimentation ou flottation suivant les densités respectives des phases en présence. Lorsque la taille des particules diminue, la séparation des milieux se fait plus lentement et peut être encore ralentie soit par des effets de solvation (qui diminuent la différence de densité) ou par la présence d'agents de surface appropriés qui ont d'ailleurs un effet similaire. La transition des dispersions colloïdales aux suspensions est progressive.

Ainsi, les concepts théoriques qui régissent les dispersions colloïdales peuvent également être appliqués aux particules plus grandes trouvées dans les suspensions [14] :

**Tableau 3 :** Aspect des dispersions en fonction de la taille des particules [15].

Dispersions	Grosueur des particules	Aspect
Laitieuse	0,1 à 10 $\mu\text{m}$	Opaque
Colloïdale	0,001 à 0,1 $\mu\text{m}$	Translucide
Limpide	< 0,001 $\mu\text{m}$	Transparente

**Figure 5 :** Apparence des suspensions.

Selon les modes de formation, de stabilisation et la grosseur des particules présentes dans les dispersions, l'aspect de celles-ci varie d'une façon notable par rapport à celui des solutions ; leurs propriétés sont également différentes en fonction des types de particules dispersées.

Les dispersions fines, dont les grosseurs de particules sont inférieures à 0,1  $\mu\text{m}$ , apparaissent par transparence comme des liquides limpides mais leur observation par réflexion leur donne des aspects plus ou moins troubles dus à la diffusion partielle des rayons lumineux incidents.

*Le phénomène de Tyndall :* ce phénomène est dû à la diffraction de la lumière à la surface des particules qui donne un effet d'opalescence significatif de l'hétérogénéité du milieu.

*Modification des couleurs :* abstraction faite de l'effet de Tyndall, dans la grande majorité des cas, la couleur des matières dispersées varie selon leur propre absorbabilité à un rayon lumineux défini mais également selon l'épaisseur de la dispersion. La couleur des dispersions est généralement différente de la couleur de la matière en suspension. Par exemple, les dispersions d'or varient du rose au bleu selon l'augmentation de la grosseur des particules.

### II.3. Propriétés électriques des dispersions

L'étude, il y a 150 ans, de l'électro-osmose, a permis de faire circuler un liquide conducteur au travers d'une paroi poreuse, le débit du liquide étant proportionnel à la différence de potentiel appliqué. Ces études ont mené de nombreux chercheurs à déterminer la charge des particules solides dispersées.

Wiedemann a constaté que dans l'eau, la plupart des matières se déplaçaient vers l'anode et étaient chargées négativement, de même que les fines bulles de gaz, tels que l'hydrogène, l'oxygène, le gaz carbonique, l'éthane. Le sens des déplacements peut être inversé en remplaçant la phase continue par une autre (l'eau par l'essence de térébentine ou le sulfure de carbone par exemple). Une même substance peut donc se charger positivement ou négativement aux interfaces, la substance présentant la constante diélectrique la plus élevée prenant la charge positive.

Les caractéristiques diélectriques que présentent les interfaces sont primordiales dans les phénomènes superficiels, les particules dispersées en présence (solide, liquide ou gaz) pouvant former condensateur et se charger par effet volta [15].

#### II.3.1. Double couche électrique

La plupart des particules acquièrent des charges électriques extérieures, celles-ci peuvent également être dues à des phénomènes d'ionisation, ou d'adsorption d'ions. Les particules dispersées dans la phase mobile peuvent se trouver en présence d'ions de même signe ou de charge inverse, les premiers seront repoussés et les seconds attirés.

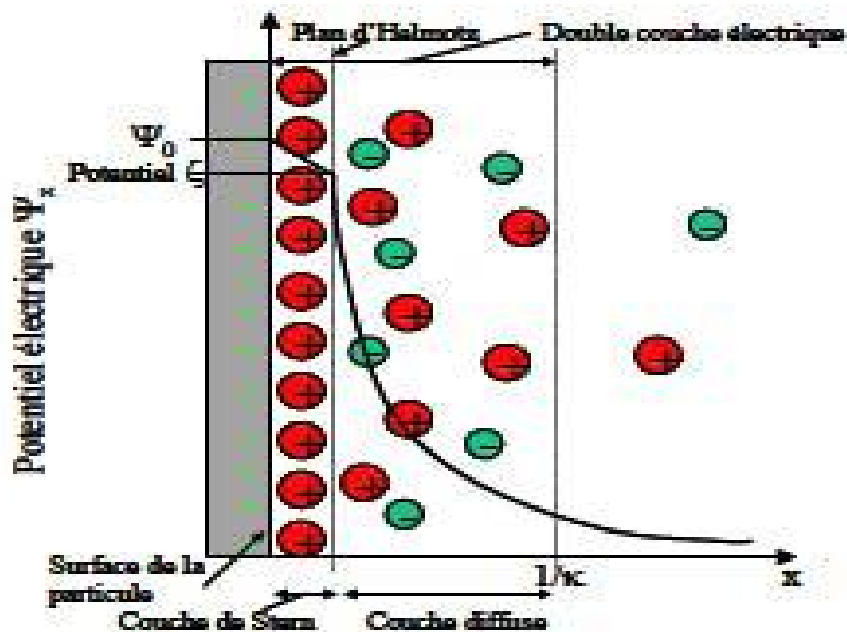
Au voisinage d'une surface chargée négativement, les ions de signe opposés (souvent appelés *les contre-ions*) se concentrent pour neutraliser la charge à la surface de la particule et former une mince couche connue comme *couche sévère* (théorie de Helmholtz) ; dont la densité est assez importante au près de la surface, elle s'affaiblira avec la distance.

Des ions positifs additionnels sont encore attirés par le colloïde négatif et d'autres ions négatifs inégalement répartis, cependant ils sont repoussés par la couche sévère aussi bien que par d'autres ions positifs qui essaient également d'approcher le colloïde. Cet équilibre dynamique a comme conséquence la formation d'une *couche diffuse* (théorie de Gouy-Chapman).

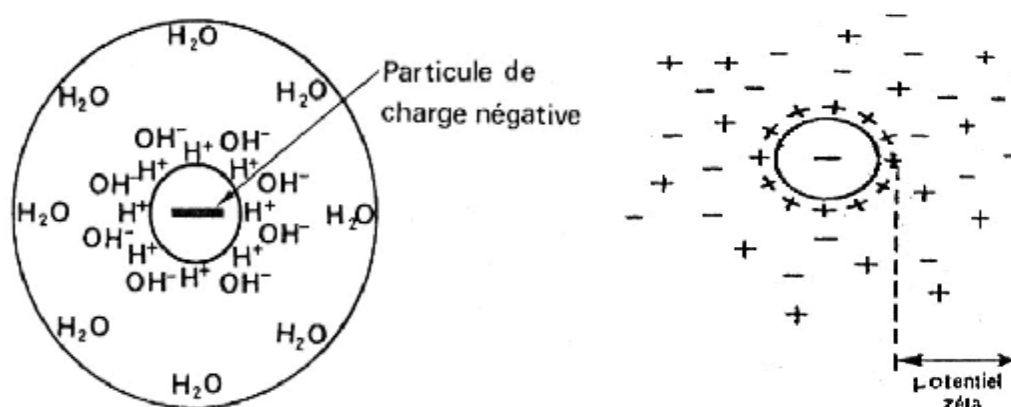
Cette couche diffuse dépend de la surface jusqu'à une distance de quelques Angströms qui peut être d'ailleurs définie par l'étude de potentiel électrique du milieu. L'épaisseur de cette couche (appelée longueur de Debye) apparaît comme un paramètre essentiel, permettant de caractériser la décroissance du potentiel. Les ions présents dans cette couche n'accompagnent

pas la particule dans ses déplacements d'où l'inégalité dans la densité et la répartition des ions la composant.

Les deux théories communément rassemblées constituent la théorie de double couche. Cette dernière faisant partie intégrante de la particule dispersée ; la différence de potentiel entre le liquide et la double couche est appelée potentiel électrocinétique « potentiel zêta » ; il est important puisqu'il définit le comportement électrocinétique des particules et par voie de conséquence leur stabilité dans la solution [14].



**Figure 6 :** Représentation schématique de la double couche électrique et de l'évolution du potentiel électrique en fonction de la distance à la particule [16].



**Figure 7 :** Double couche superficielle et potentiel zêta [15, 17].

### II.3.2. Le potentiel zêta

Le potentiel zêta mesure l'importance de la répulsion ou de l'attraction entre les particules. Il donne une description détaillée du mécanisme de dispersion et constitue un élément essentiel dans le contrôle de la dispersion électrostatique.

Lorsqu'une dispersion de particules colloïdales est placée dans un champ électrique, les particules solidaires de leurs doubles couches constituent un ensemble électronégatif qui se déplace vers l'anode, tandis que les ions présents dans le liquide et de charge opposée vont vers la cathode, ce qui conduit à un mouvement des particules à une vitesse donnée, dépendant de l'importance de ces différentes charges et proportionnel au champ électrique appliqué. Les ions présents dans la couche diffuse subissent également ce mouvement. On peut par électrophorèse, dans des cellules adéquates, mesurer le déplacement des particules dispersées.

La mesure de la vitesse de déplacement, appelée aussi vitesse électrophorétique, permet de calculer le potentiel zêta ( $\zeta$ ) donné par la formule de Von Smoluchowski :

$$\zeta = \frac{4\pi\mu\eta}{\varepsilon}$$

où  $\mu$  est la mobilité électrophorétique,  $\eta$  la viscosité de la phase dispersante et  $\varepsilon$  la constante diélectrique de la phase dispersante.

Le calcul du potentiel zêta prend une importance lorsqu'on est amené à choisir un moyen pour rompre les dispersions colloïdales par l'emploi des coagulants.

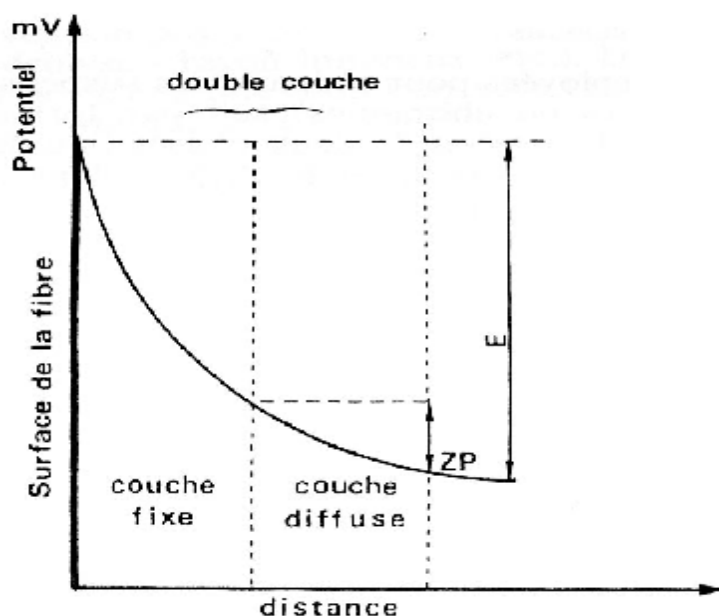


Figure 8 : Variation du potentiel zêta en fonction de la distance à la surface.

Le potentiel zêta a également une importance considérable dans certaines industries où l'on utilise couramment des suspensions aqueuses : papeterie, fabriques de non tissés, etc. Dans ces domaines, on utilise des composés chimiques capables de modifier ce potentiel (résines, etc.) ce qui favorise certains processus (rétention de charges, collage, égouttage, etc.) après que les suspensions aient été rompues par essorage ou filtration [15].

### **II.3.3. Electrophorèse**

L'électrophorèse est basée sur l'observation du déplacement des particules d'une dispersion lorsqu'on lui applique un champ électrique ; elle permet, quand une des phases de la dispersion est ionisée (électrique), de transporter un courant électrique et par là même de déplacer les particules comme le feraient des ions. Elle est d'ailleurs du même ordre de grandeur que la vitesse des ions.

### **III.1. Définition de la stabilité**

L'étude de stabilité est définie comme une série d'analyses permettant d'établir la date de péremption d'un médicament selon des conditions de stockage [18].

La stabilité est la propriété d'une forme pharmaceutique, dans des conditions données de formulation, de fabrication, de conditionnement et de conservation pendant une durée déterminée. Au cours de cette durée, la forme pharmaceutique devra conserver toutes les caractéristiques dont elle a été pourvue au moment de la fabrication [19].

### **III.2. Pourquoi lancer une étude de stabilité ?**

Une étude de stabilité peut être lancée pour différentes raisons :

- réaliser des études de pré-formulation.
- apporter des informations sur la durée de vie moyenne et les conditions de stockage des produits finis.
- lancer l'étude pour élargir le temps de validité du produit.
- lancer l'étude lors d'un changement du process, système ou matériel de production [19].

### **III.3. Phénomènes de déstabilisation des dispersions**

#### **III.3.1. Coagulation**

Le but de la coagulation est de déstabiliser les particules solides. Cela permet aux particules de s'agglomérer et de décanter plus rapidement. Quatre mécanismes sont proposés pour expliquer la déstabilisation des particules et leur agglomération :

- compression de la double couche
- adsorption et neutralisation des charges
- emprisonnement des particules dans un précipité
- adsorption et pontage entre les particules [20].

#### **III.3.2. Flocculation**

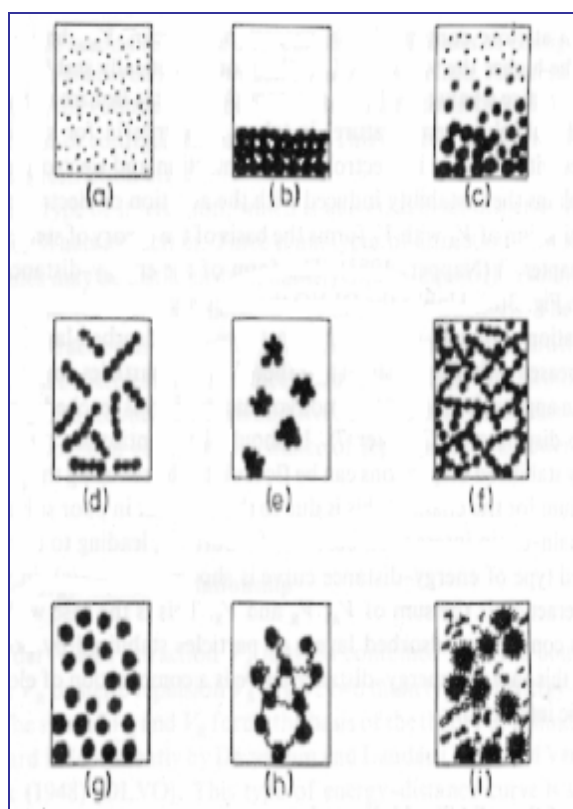
Les dispersions solide-liquide, peuvent évoluer parfois très rapidement.

La stabilité de la majorité des dispersions préparées par voie chimique est souvent très faible et il est possible par simple dilution de provoquer leur rupture. L'évolution spontanée n'est souvent qu'apparente ; il est nécessaire d'en rechercher la cause, généralement due à une intervention physico-chimique (évaporation-nature des parois du récipient-hydrolyse-rayon lumineux, etc.).

Le vieillissement conduit dans la plupart des cas à une évolution vers l'instabilité, rarement où cette évolution s'oriente vers la stabilité.

Dans les dispersions colloïdales en équilibre, les interactions solide-liquide sont nulles ou négative mais dans bien des cas, elles ne sont pas négligeables. Au moment de la rupture, les interactions entre les particules provoquent des agrégats ; Il y'a coalescence. Ces agrégats sont plus ou moins organisés et peuvent retenir en partie le milieu dispersant.

La floculation avec formation de « flocons » d'apparence diverse tend vers la sédimentation ou la séparation partielle et progressive du milieu dispersant « synérèse ». La floculation mène à la formation du « floculat » ou par compression néologique « flocs » (expressions surtout employées en bactériologie) qui représentent un ensemble de particules solides rassemblées par sédimentation ou flottation des flocons ou agrégats résultant de la floculation [15].



- Répulsion importante :**
- (a) Suspension colloïdale stable.
  - (b) Suspension colloïdale sédimentée.
  - (c) Suspension colloïdale polydisperse

- Attraction importante :**
- (d) Coagulation en chaînes.
  - (e) Coagulation en particules Compactes.
  - (f) Coagulation en milieu concentré.

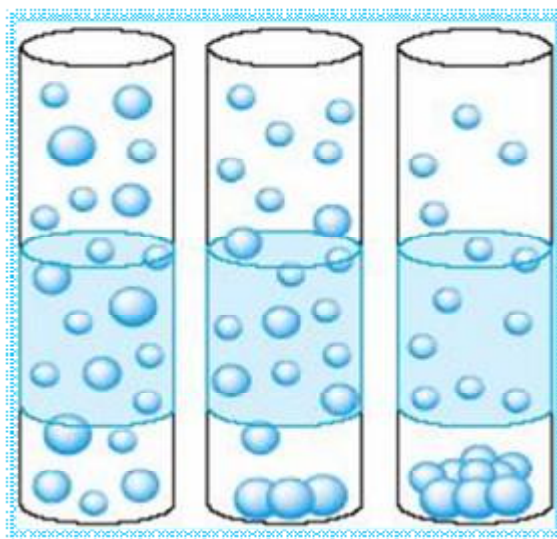
- Attraction faible :**
- (g) Suspension faiblement floculée.
  - (h) Floculation polymères pontant.
  - (i) Floculation par déplétion.

**Figure 9 :** Représentation schématique des différents états de dispersion.

### III.3.3. Sédimentation

Dans les suspensions pharmaceutiques, les particules dispersées finissent toujours par sédimenter (figure 10).

Leurs utilisation est tributaire d'une agitation préalable capable de rendre son homogénéité au système.



**Figure 10** : Phénomène de sédimentation [21].

Deux notions sont alors importantes : la vitesse avec laquelle les particules sédimentent et la nature du sédiment formé.

### **Vitesse de sédimentation**

Sous l'effet de la gravité, des particules dispersées, dans un fluide visqueux, sédimentent à vitesse constante. La vitesse de sédimentation est déterminée par la compétition entre la force gravitationnelle et la force hydrodynamique, elle est donnée par la formule dérivée de la loi de Stokes [22].

$$V = \frac{2}{9} \cdot \frac{\Delta\rho g R^2}{\eta}$$

Où  $\Delta\rho$  est la différence de densité entre les particules et le fluide,  $R$  le rayon des particules et  $g$  l'accélération due à la pesanteur (constante) et  $\eta$  la viscosité du fluide.

Notons tout de même que la loi de Stokes est valable seulement pour les suspensions diluées- ce qui est rarement le cas des suspensions pharmaceutiques.

### **Structure du sédiment**

Le dépôt des particules dans une suspension peut conduire à deux types de sédiment :

#### **Sédiment défloculé :**

Sous l'effet de la pesanteur, les particules sédimentent, individuellement, lentement et finissent par former, 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 grâce à la création de

liaisons interparticulaires. Dans ces conditions le sédiment est très *compact* et très *difficile* à redisperser. Ce phénomène rend la suspension particulièrement inutilisable.

On peut les reconnaître aussi par l'aspect opalescent du liquide surnageant. Cet aspect est dû à la présence, à la partie supérieure, de fines particules qui sédimentent beaucoup plus lentement.

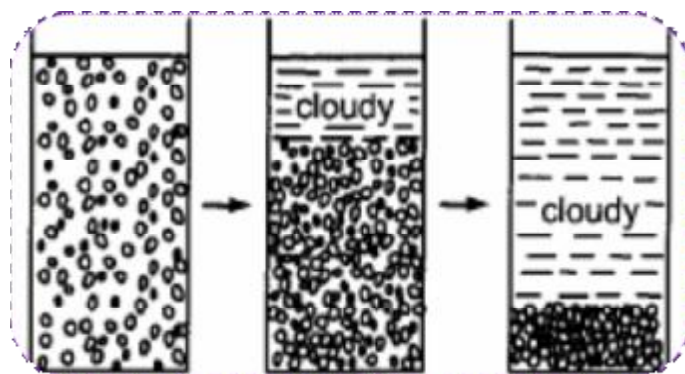


Figure 11 : Sédiment défloculé [14].

Les suspensions donnant naissance à un sédiment défloculé sont caractérisées par un rapport :

$$F = \frac{H_u}{H_0} \text{ de faible hauteur.}$$

Où  $H_u$  est la hauteur du sédiment et  $H_0$  la hauteur totale de la préparation.

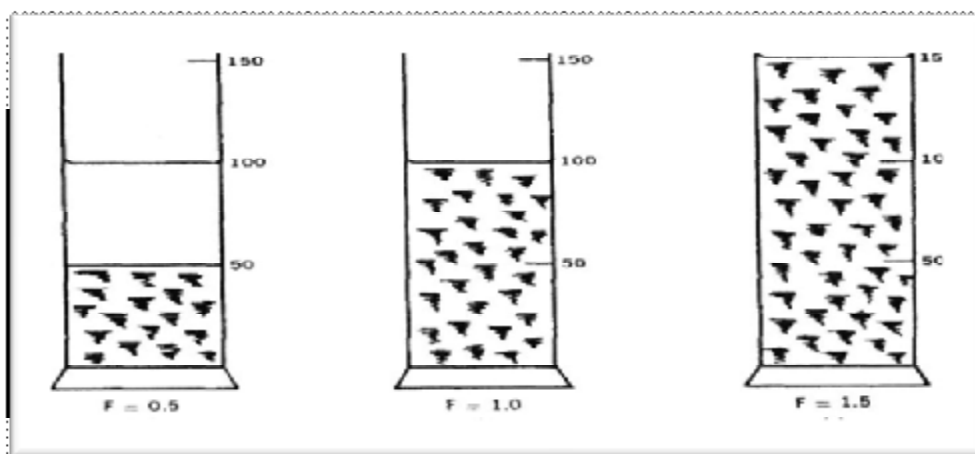


Figure 12 : Mesure du taux de sédimentation [23].

### Sédiment floculé :

Les particules se lient entre elle sous forme de flocons dans lesquels est emprisonnée une certaine quantité de liquide .Chaque flocon précipite a une vitesse qui dépend de sa taille et de sa porosité.

Le sédiment formé par l'accumulation de flocons est très *volumineux*, *poreux* et *facile* à redisperser. De plus le liquide surnageant est *limpide* car les plus fines particules sont intégrées dans les flocons [4].

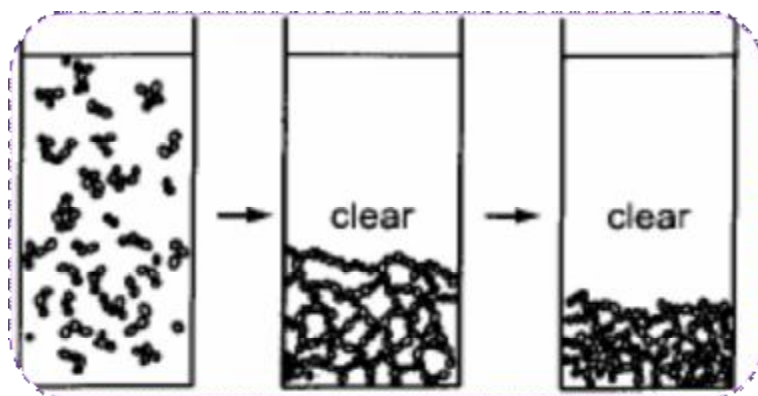


Figure 13 : Sédiment flocculé

### III.4. Causes d'instabilité

#### III.4.1. Energie gravitationnelle

Dans la mesure où les particules sont très petites, les dispersions colloïdales sont peu sensibles à l'action de la gravité, et l'agitation thermique suffit généralement à disperser les particules. Cependant, lorsque les particules ont une densité élevée (oxydes minéraux) et des tailles supérieures à  $0,1 \mu\text{m}$ , et lorsque le liquide dispersant a une viscosité faible, elles sédimentent de manière visible. On arrive ainsi à une séparation nette entre un sédiment dense et un liquide surnageant ne contenant plus de particules.

Cette sédimentation peut aussi être provoquée délibérément par l'utilisation d'une accélération plus forte que la gravité, par exemple par centrifugation.

#### III.4.2. Energie des interfaces

Comme les particules dispersées sont très petites, elles ont une énorme quantité d'interfaces, ces interfaces ont une énergie élevée.

En effet, les atomes, ions ou molécules qui sont aux interfaces ont une coordination moins favorable que ceux qui sont en volume. S'il n'en était pas ainsi, l'état d'équilibre du système serait une solution, et les particules solides se dissoudraient spontanément.

A cause de cet excès d'énergie libre, les dispersions évoluent spontanément. Elles peuvent en effet réduire cette énergie de deux manières : soit en abaissant l'énergie libre par unité d'aire d'interface, soit en réduisant l'aire totale d'interface. La première évolution se fait par adsorption d'espèces dissoutes dans la phase continue : par exemple, si des ions, des tensioactifs ou des macromolécules se trouvent dans la phase continue, ils peuvent s'adsorber sur les particules et réduire ainsi l'énergie de leurs interfaces. L'autre évolution se fait par rencontre des particules et collage de leurs surfaces (agrégation) ou par transfert de matière entre particules (mûrissement ou recristallisation).

### III.4.3. Energie de réseau

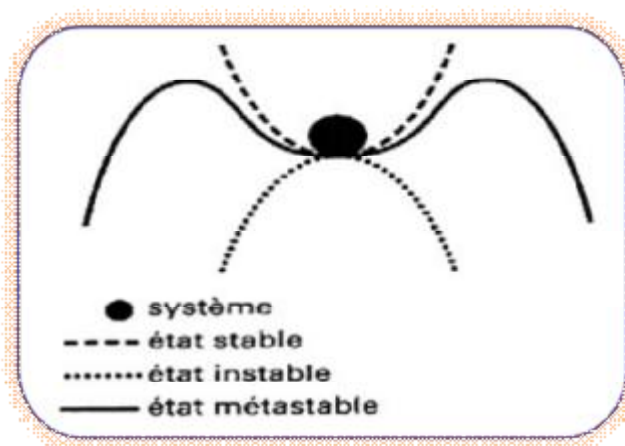
Il arrive souvent que les particules dispersées aient une structure amorphe. C'est le cas pour la plupart des particules obtenues par précipitation ou par polymérisation d'espèces initialement dissoutes dans la phase continue, dès lors que les conditions de précipitation conduisent à une croissance rapide (sursaturation élevée). La dispersion est alors instable vis-à-vis de toute transformation qui ferait passer la phase dispersée à un état cristallin ; elle va alors évoluer par germination de cristaux [24].

### III.5. Comment stabiliser une dispersion ?

On peut facilement ralentir ou bloquer ces processus de dégradation et stabiliser les dispersions sur des durées compatibles avec les contraintes de leur utilisation. Si l'on ne fait que les ralentir, la dispersion reste dans un état instable, mais sa cinétique de dégradation est lente par rapport aux temps de conservation du produit. Si l'on arrive à les bloquer, la dispersion devient métastable et peut rester dans cet état tant qu'aucun processus ne lui permet de surmonter les barrières qui s'opposent à son évolution (figure 14).

Les milieux dispersés correspondent fréquemment à des états métastables (symbolisés par la courbe continue) ; ces systèmes peuvent être conservés dans un état métastable parce que des petites fluctuations spontanées augmentent l'énergie libre.

La perte de l'état métastable peut être provoquée par des processus qui font passer le système à travers les « barrières » de l'énergie libre.



**Figure 14 :** Variations de l'énergie libre d'un système au voisinage d'un état stable, d'un état métastable et d'un état instable [12].

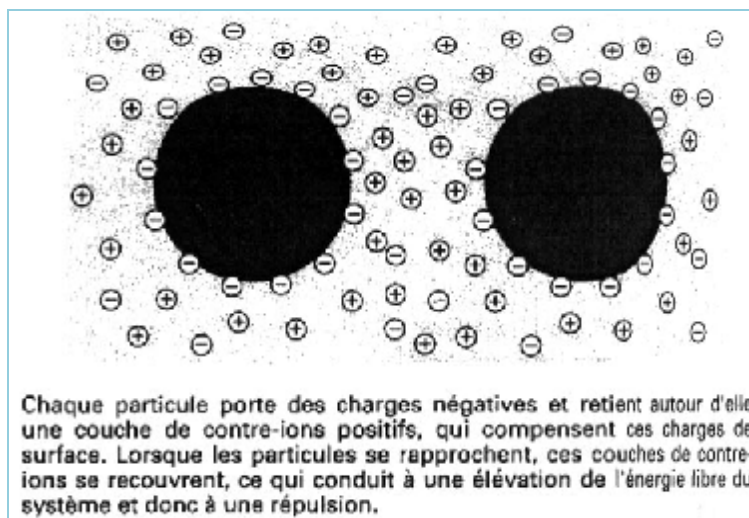
### III.5.1. Blocage des mouvements

On peut ralentir de manière spectaculaire les processus d'agrégation et de sédimentation en bloquant tous les mouvements de particules. Pour cela, on ajoute dans la phase continue des macromolécules ou des micro-gels qui occupent tout le volume disponible et bloquent tous les mouvements spontanés.

### III.5.2. Blocage des rencontres par répulsions ioniques « Atmosphère répulsive »

On peut laisser les particules libres de leurs mouvements à travers le liquide, mais les empêcher de se rencontrer. Pour cela, on entoure chaque particule d'une atmosphère répulsive (Couronne gonflée par le solvant), qui joue le rôle de pare-chocs.

Dans les dispersions aqueuses, cette atmosphère est souvent constituée par les contre-ions issus de l'ionisation des groupes de surface des particules (figure 15).



*Figure 15* : Interaction entre deux particules ionisées dans une solution aqueuse [12].

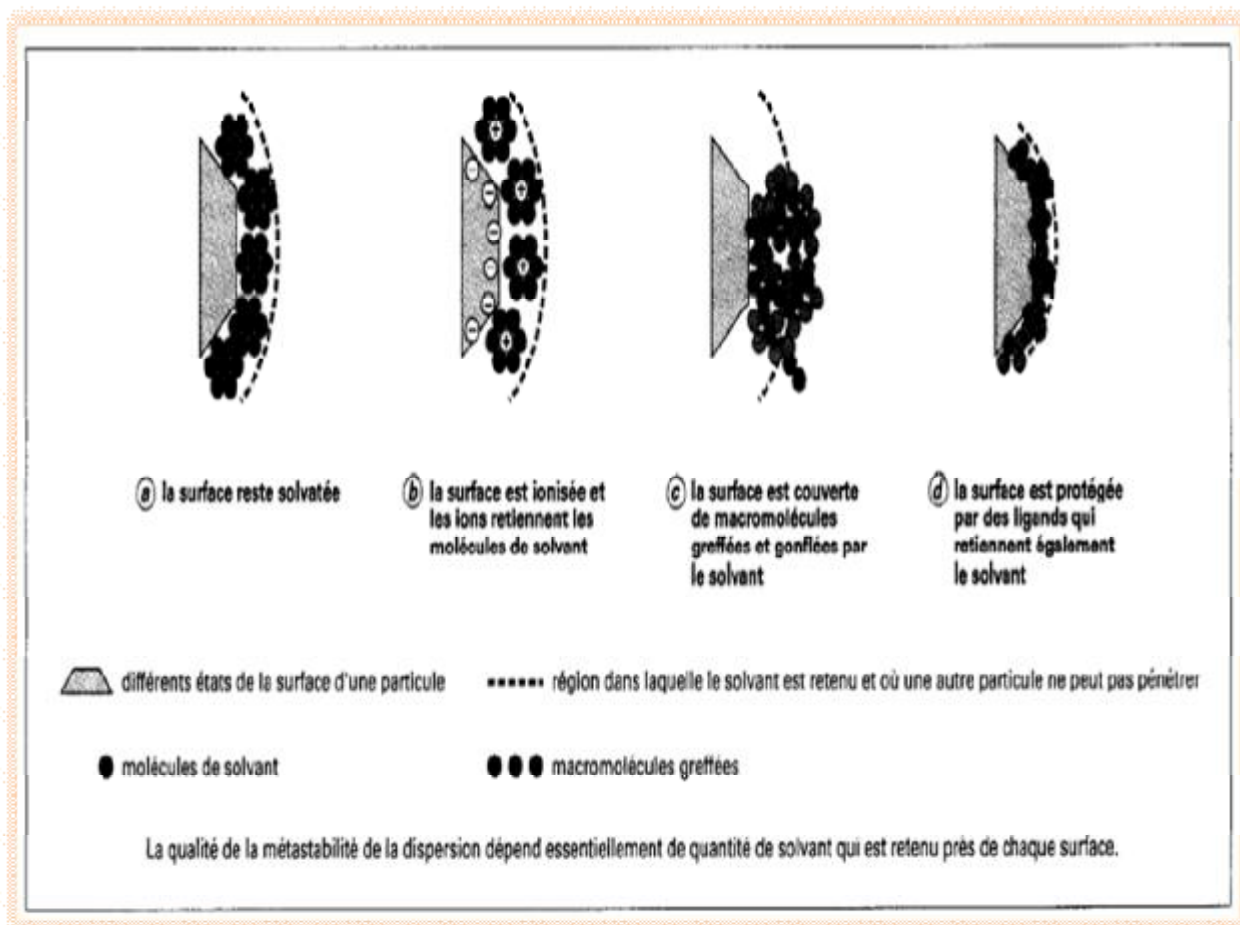
### III.5.3. Blocage des rencontres par répulsions dues à des espèces adsorbées

Dans les dispersions aqueuses contenant des sels dissous, l'extension de ces atmosphères ioniques est réduite, et la portée des répulsions entre particules qu'elles engendrent peut ne plus être suffisante pour bloquer les processus d'agrégation.

On utilise alors des atmosphères non ioniques formées par l'adsorption de macromolécules qui sont fortement gonflées par l'eau. Les couches formées au voisinage des surfaces par ces macromolécules et les molécules de solvant qui leur sont liées forment alors des « pare-chocs » qui s'opposent aux contacts directs entre surfaces (figure 16).

Les répulsions créées par ces macromolécules adsorbées sont souvent dénommées répulsions stériques ; parce que l'efficacité de la protection semble être liée à l'encombrement des macromolécules. Cette expression est trompeuse, car des macromolécules très encombrantes mais non solvatées ne donneraient aucune protection : en fait, c'est la rétention de molécules

du solvant au voisinage des surfaces, c'est-à-dire la pression osmotique des macromolécules solvatées, qui est à l'origine de la protection.



**Figure 16 :** Différents types de protection utilisés pour empêcher l'agrégation des particules [12].

#### III.5.4. Blocage de l'adhésion entre particules

On peut laisser les particules libres de bouger et de se rencontrer, mais néanmoins bloquer leur agrégation en les empêchant de réagir chimiquement ou de se coller physiquement. Pour cela, on passive chimiquement les groupes de surface et on assure la rétention d'une couche de solvant au contact des surfaces.

Pour les particules, dispersées dans l'eau, la réactivité des surfaces est minimale au pH tel que la charge de surface est nulle, appelé *point isoélectrique*. Si l'on peut atteindre ces conditions, on évite que les particules ne se lient par des réactions chimiques entre leurs surfaces.

La dispersion reste soumise à l'action des attractions de Van der Waals. Cependant, dans les cas les plus fréquents, la réactivité des groupes de surface reste trop importante dans les conditions de pH imposées à la dispersion. Une protection contre les réactions entre surfaces peut alors être obtenue en bloquant les groupes de surface, qui assure aussi la rétention de

molécule de solvant au voisinage des surfaces. Cette méthode de protection est très utilisée pour la stabilisation de dispersion minérale, en particulier pour la stabilisation des pâtes crues destinées à la fabrication des pièces céramiques [25], pour la fluidisation des pâtes cimentaires et pour la dispersion des pigments.

### III.5.5. Blocage du transfert

Le blocage des mouvements ou des rencontres ne suffit pas forcément à assurer la métastabilité d'une dispersion. Dans le cas où la phase dispersée est très légèrement soluble dans la phase continue, la dispersion peut très bien évoluer par transfert de molécules, soit depuis les plus petites particules vers les plus grosses, soit depuis des particules amorphes vers des cristaux.

Une méthode radicale pour bloquer tous ces processus consiste à remplacer la phase continue liquide par une phase solide.

C'est ce que l'on fait par les procédés de lyophilisation et d'atomisation. Dans un premier temps, on disperse les particules dans une phase aqueuse contenant du sucre ou un polymère hydrosoluble. Ensuite, on extrait l'eau par congélation-sublimation ou par chauffage-évaporation, et les particules se retrouvent piégées dans une phase solide formée par les additifs de formulation (sucre et/polymère). Si les additifs sont bien choisis et si l'opération est correctement conduite, on obtient une poudre sèche qui peut être redispersées dans l'eau lors de l'application.

### III.6. Conditions de métastabilité

En pratique, quelles sont les situations que le formulateur va rencontrer fréquemment ?

► *Si les particules sont relativement grandes ( $10\text{nm} < R < 1000\text{nm}$ )*, les attractions à distance dues aux forces de Van der Waals sont importantes et tendent à coller les particules à chaque rencontre. Les rencontres sont donc fatales. L'état dispersé ne peut être stabilisé que par l'utilisation de répulsions à longue portée (quelques nanomètres). Dans l'eau, à faible force ionique, les répulsions dues aux couches ioniques qui entourent les particules sont efficaces. On obtient donc une bonne métastabilité dès que ces couches ioniques contiennent suffisamment d'ions, par exemple dans les conditions de pH où la charge de surface est élevée [25, 26].

► *Si les particules sont très petites ( $R < 10\text{nm}$ )*, les attractions de Van der Waals sont négligeables, mais les répulsions à distance sont également faibles ou difficiles à gérer : d'une part, dans l'eau, les couches ioniques qui entourent ces nanoparticules contiennent trop peu

d'ion ; d'autre part, l'adsorption de macromolécules nécessiterait une quantité d'additifs exagérée, parce que la surface spécifique de ces nanoparticules est énorme. On n'a donc rien pour empêcher les rencontres. Dans ces conditions, il est plus efficace de bloquer les surfaces, par sélection du pH correspondant à la réactivité minimale des sites de surface, ou par addition de molécules qui complexent ces sites. On peut alors faire confiance à l'agitation thermique pour disperser les particules.

## II.1. Définition des dispersions

Une dispersion résulte de la fragmentation d'une substance en particules, de petite taille, distribuées de façon homogène au sein d'une autre substance, ces deux substances ne peuvent pas se mélanger et peuvent se trouver sous différents états physiques : solide, liquide, ou gazeux.

Les formes dispersés sont constituées d'une base simple ou composée dans laquelle sont dissous ou dispersés habituellement un ou plusieurs principes actifs. La composition de cette base peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du (ou des) principe (s) actif (s).

Plusieurs catégories de préparation semi-solide peuvent être distinguées : gel, pommade, crème, pate, émulsion...

Ces formes répondent presque au même schéma de fabrication, cependant la différence entre ces formes réside dans leur consistance et leur formulation. Ces formes présentent généralement un aspect homogène.

La figure 4 indique l'essentiel sur les principaux types de dispersions.

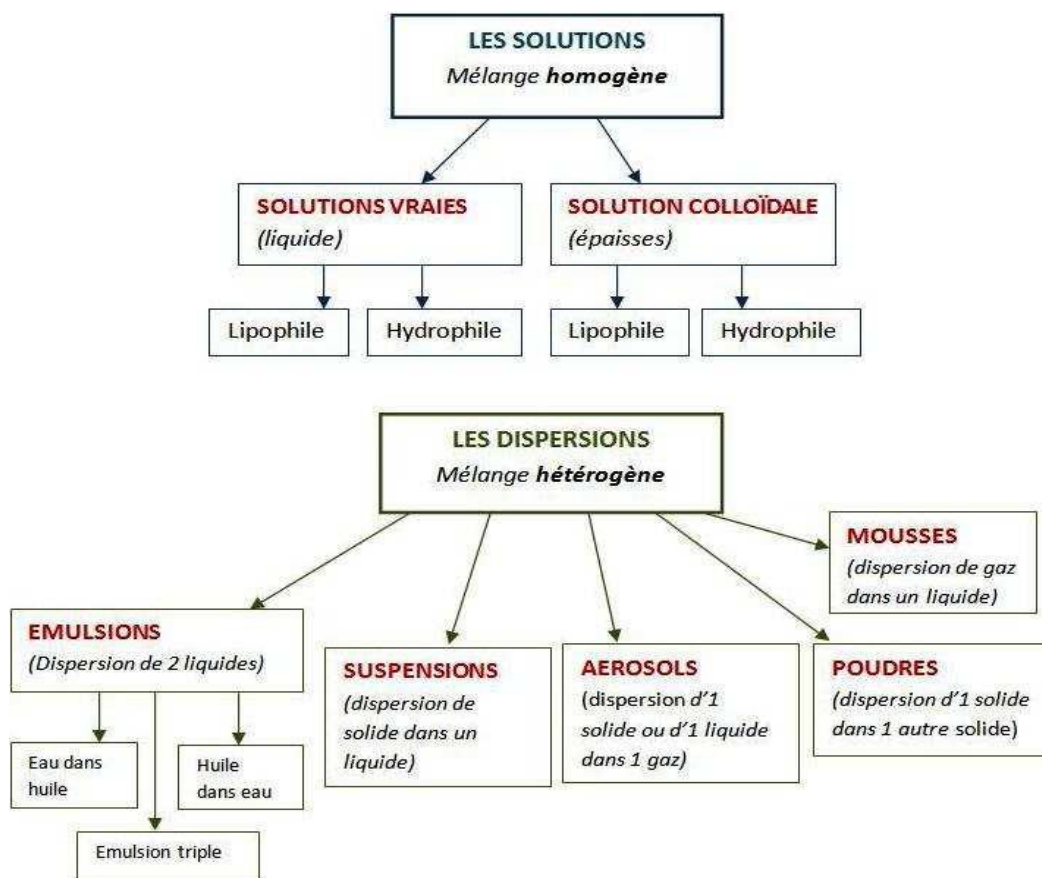


Figure 4 : Les différents types de dispersions.

## II.2. Les dispersions solide/liquide

Les dispersions solide/liquide, objet de notre étude, sont des systèmes formés d'un liquide dans lequel sont immergées de petites particules solide. Typiquement, la phase continue liquide est une phase aqueuse ou une huile, les particules solides sont constituées d'oxydes métalliques ou de polymères organiques. Des exemples typiques sont les peintures et toutes les pâtes colorées pour faire des revêtements, certains matériaux de structure (ciment, élastomères renforcés) et un bon nombre de produits pharmaceutique ou cosmétiques.

La plupart des dispersions sont utilisées comme intermédiaires de fabrication. D'autres sont utilisées telles quelles, comme vecteurs de molécules actives (dans la pharmacie ou dans les produits soins corporels) ou comme agents de molécules cibles (dans les tests de diagnostic médical) [12].

Suivant les dimensions des particules dispersées, on distingue deux catégories de dispersions:

### II.2.1. Dispersions colloïdales

Si les particules dispersées sont de taille inférieure à 1  $\mu\text{m}$ , on parle de « dispersions colloïdales », ce nom vient de ce qu'on avait initialement rassemblé dans une même catégorie les solutions de grandes molécules et de protéines, qui donnaient des colles et les dispersions de petites particules. Dans ces dispersions, les mouvements browniens dus à l'agitation thermique ont un effet plus important que la sédimentation provoquée par la gravité : ces dispersions ne sédimentent pas spontanément. Pour séparer particules et liquide, il faut appliquer une accélération très forte, de l'ordre de 10000 g. Ces dispersions très fines sont également peu sensibles aux effets des traitements mécaniques car l'énergie nécessaire pour désagréger les particules (de l'ordre  $10^4$  J/Kg) serait trop coûteuse [13].

Les dispersions colloïdales existent dans nos corps, notre nourriture, notre environnement. Beaucoup de processus industriels traitent ce genre de dispersions.

Elles sont également introduites dans des applications agricoles, pharmaceutiques et médicales. Un système colloïdal a un état fortement dispersé dans lequel les particules simples se composent d'agrégats de molécules. Contrairement aux solutions homogènes pures, chaque système colloïdal est un système hétérogène se composant au moins de deux phases différentes. Une propriété caractéristique des systèmes colloïdaux est l'instabilité de leurs agrégats. Selon des principes thermodynamiques, cette instabilité serait provoquée par une énergie de Gibbs suffisamment élevée et toujours positive agissant à l'interface. Pendant la coagulation, les particules adhèrent entre elles et leur superficie est diminuée.

Pour une classification selon les interactions interparticulaires, les dispersions sont divisées en systèmes librement dispersés et dispersés avec cohérence. Les systèmes sans structure appartiennent au premier groupe, les systèmes de dispersion dans lesquels les particules ne sont pas liées dans une structure de réseau mais se déplacent dans le milieu de dispersion sous l'effet du mouvement brownien ou des forces de la gravité. Exemples des lyosols, des dispersions stables, des émulsions, et des aérosols. Dans les systèmes avec cohérence, les particules simples s'attirent (les forces intermoléculaires) et forment des structures de réseau.

### **II.2.2. Suspensions**

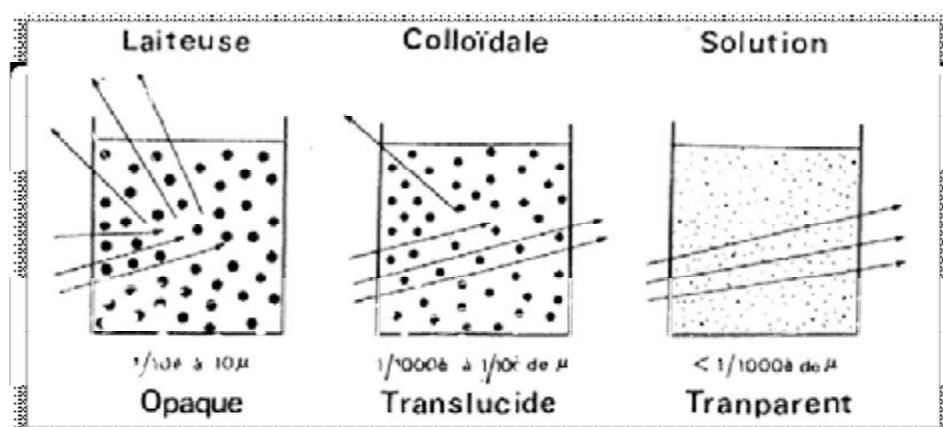
Si les particules dispersées sont de taille supérieure à 1  $\mu\text{m}$ , on parle de « suspensions », ce nom vient du fait que les particules de grandes tailles dispersées dans un liquide sédimentent sous l'effet de la gravité. Pour conserver l'état de dispersion, il faut les *suspendre* par agitation mécanique ou par blocage des mouvements dans le liquide (utilisation d'un gélifiant). Comme les particules sont grandes, elles peuvent aisément être séparées du liquide par filtration. Inversement, si les particules se sont agrégées, on peut les redisperser dans le liquide par broyage.

Selon la grosseur des particules, l'aspect d'une suspension est très variable, passant de l'opaque au transparent (tableau 3). Les dispersions de grosses particules, mises en suspension par un moyen mécanique, permettent d'observer à l'œil nu dans le milieu trouble les particules, de telles dispersions ne possèdent généralement pas une grande stabilité et les particules solides dispersées se séparent par sédimentation ou flottation suivant les densités respectives des phases en présence. Lorsque la taille des particules diminue, la séparation des milieux se fait plus lentement et peut être encore ralentie soit par des effets de solvation (qui diminuent la différence de densité) ou par la présence d'agents de surface appropriés qui ont d'ailleurs un effet similaire. La transition des dispersions colloïdales aux suspensions est progressive.

Ainsi, les concepts théoriques qui régissent les dispersions colloïdales peuvent également être appliqués aux particules plus grandes trouvées dans les suspensions [14] :

**Tableau 3 :** Aspect des dispersions en fonction de la taille des particules [15].

Dispersions	Grosueur des particules	Aspect
Laitieuse	0,1 à 10 $\mu\text{m}$	Opaque
Colloïdale	0,001 à 0,1 $\mu\text{m}$	Translucide
Limpide	< 0,001 $\mu\text{m}$	Transparente

**Figure 5 :** Apparence des suspensions.

Selon les modes de formation, de stabilisation et la grosseur des particules présentes dans les dispersions, l'aspect de celles-ci varie d'une façon notable par rapport à celui des solutions ; leurs propriétés sont également différentes en fonction des types de particules dispersées.

Les dispersions fines, dont les grosseurs de particules sont inférieures à 0,1  $\mu\text{m}$ , apparaissent par transparence comme des liquides limpides mais leur observation par réflexion leur donne des aspects plus ou moins troubles dus à la diffusion partielle des rayons lumineux incidents.

*Le phénomène de Tyndall :* ce phénomène est dû à la diffraction de la lumière à la surface des particules qui donne un effet d'opalescence significatif de l'hétérogénéité du milieu.

*Modification des couleurs :* abstraction faite de l'effet de Tyndall, dans la grande majorité des cas, la couleur des matières dispersées varie selon leur propre absorbabilité à un rayon lumineux défini mais également selon l'épaisseur de la dispersion. La couleur des dispersions est généralement différente de la couleur de la matière en suspension. Par exemple, les dispersions d'or varient du rose au bleu selon l'augmentation de la grosseur des particules.

### II.3. Propriétés électriques des dispersions

L'étude, il y a 150 ans, de l'électro-osmose, a permis de faire circuler un liquide conducteur au travers d'une paroi poreuse, le débit du liquide étant proportionnel à la différence de potentiel appliqué. Ces études ont mené de nombreux chercheurs à déterminer la charge des particules solides dispersées.

Wiedemann a constaté que dans l'eau, la plupart des matières se déplaçaient vers l'anode et étaient chargées négativement, de même que les fines bulles de gaz, tels que l'hydrogène, l'oxygène, le gaz carbonique, l'éthane. Le sens des déplacements peut être inversé en remplaçant la phase continue par une autre (l'eau par l'essence de térébentine ou le sulfure de carbone par exemple). Une même substance peut donc se charger positivement ou négativement aux interfaces, la substance présentant la constante diélectrique la plus élevée prenant la charge positive.

Les caractéristiques diélectriques que présentent les interfaces sont primordiales dans les phénomènes superficiels, les particules dispersées en présence (solide, liquide ou gaz) pouvant former condensateur et se charger par effet volta [15].

#### II.3.1. Double couche électrique

La plupart des particules acquièrent des charges électriques extérieures, celles-ci peuvent également être dues à des phénomènes d'ionisation, ou d'adsorption d'ions. Les particules dispersées dans la phase mobile peuvent se trouver en présence d'ions de même signe ou de charge inverse, les premiers seront repoussés et les seconds attirés.

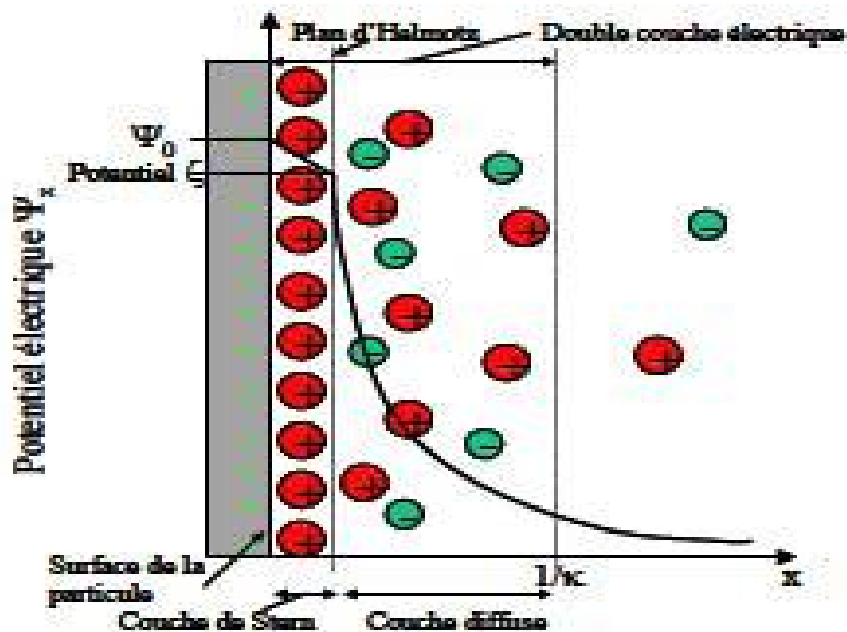
Au voisinage d'une surface chargée négativement, les ions de signe opposés (souvent appelés *les contre-ions*) se concentrent pour neutraliser la charge à la surface de la particule et former une mince couche connue comme *couche sévère* (théorie de Helmholtz) ; dont la densité est assez importante au près de la surface, elle s'affaiblira avec la distance.

Des ions positifs additionnels sont encore attirés par le colloïde négatif et d'autres ions négatifs inégalement répartis, cependant ils sont repoussés par la couche sévère aussi bien que par d'autres ions positifs qui essaient également d'approcher le colloïde. Cet équilibre dynamique a comme conséquence la formation d'une *couche diffuse* (théorie de Gouy-Chapman).

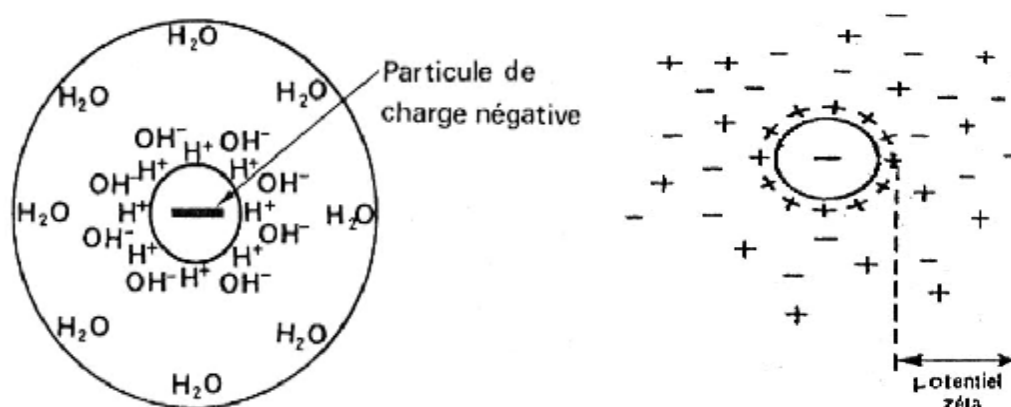
Cette couche diffuse dépend de la surface jusqu'à une distance de quelques Angströms qui peut être d'ailleurs définie par l'étude de potentiel électrique du milieu. L'épaisseur de cette couche (appelée longueur de Debye) apparaît comme un paramètre essentiel, permettant de caractériser la décroissance du potentiel. Les ions présents dans cette couche n'accompagnent

pas la particule dans ses déplacements d'où l'inégalité dans la densité et la répartition des ions la composant.

Les deux théories communément rassemblées constituent la théorie de double couche. Cette dernière faisant partie intégrante de la particule dispersée ; la différence de potentiel entre le liquide et la double couche est appelée potentiel électrocinétique « potentiel zêta » ; il est important puisqu'il définit le comportement électrocinétique des particules et par voie de conséquence leur stabilité dans la solution [14].



**Figure 6 :** Représentation schématique de la double couche électrique et de l'évolution du potentiel électrique en fonction de la distance à la particule [16].



**Figure 7 :** Double couche superficielle et potentiel zêta [15, 17].

### II.3.2. Le potentiel zêta

Le potentiel zêta mesure l'importance de la répulsion ou de l'attraction entre les particules. Il donne une description détaillée du mécanisme de dispersion et constitue un élément essentiel dans le contrôle de la dispersion électrostatique.

Lorsqu'une dispersion de particules colloïdales est placée dans un champ électrique, les particules solidaires de leurs doubles couches constituent un ensemble électronégatif qui se déplace vers l'anode, tandis que les ions présents dans le liquide et de charge opposée vont vers la cathode, ce qui conduit à un mouvement des particules à une vitesse donnée, dépendant de l'importance de ces différentes charges et proportionnel au champ électrique appliqué. Les ions présents dans la couche diffuse subissent également ce mouvement. On peut par électrophorèse, dans des cellules adéquates, mesurer le déplacement des particules dispersées.

La mesure de la vitesse de déplacement, appelée aussi vitesse électrophorétique, permet de calculer le potentiel zêta ( $\zeta$ ) donné par la formule de Von Smoluchowski :

$$\zeta = \frac{4\pi\mu\eta}{\varepsilon}$$

où  $\mu$  est la mobilité électrophorétique,  $\eta$  la viscosité de la phase dispersante et  $\varepsilon$  la constante diélectrique de la phase dispersante.

Le calcul du potentiel zêta prend une importance lorsqu'on est amené à choisir un moyen pour rompre les dispersions colloïdales par l'emploi des coagulants.

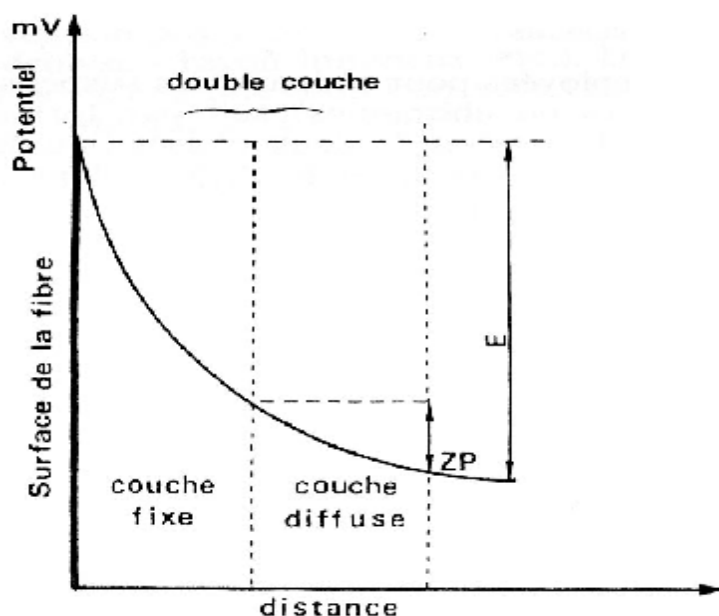


Figure 8 : Variation du potentiel zêta en fonction de la distance à la surface.

Le potentiel zêta a également une importance considérable dans certaines industries où l'on utilise couramment des suspensions aqueuses : papeterie, fabriques de non tissés, etc. Dans ces domaines, on utilise des composés chimiques capables de modifier ce potentiel (résines, etc.) ce qui favorise certains processus (rétention de charges, collage, égouttage, etc.) après que les suspensions aient été rompues par essorage ou filtration [15].

### **II.3.3. Electrophorèse**

L'électrophorèse est basée sur l'observation du déplacement des particules d'une dispersion lorsqu'on lui applique un champ électrique ; elle permet, quand une des phases de la dispersion est ionisée (électrique), de transporter un courant électrique et par là même de déplacer les particules comme le feraient des ions. Elle est d'ailleurs du même ordre de grandeur que la vitesse des ions.

### **III.1. Définition de la stabilité**

L'étude de stabilité est définie comme une série d'analyses permettant d'établir la date de péremption d'un médicament selon des conditions de stockage [18].

La stabilité est la propriété d'une forme pharmaceutique, dans des conditions données de formulation, de fabrication, de conditionnement et de conservation pendant une durée déterminée. Au cours de cette durée, la forme pharmaceutique devra conserver toutes les caractéristiques dont elle a été pourvue au moment de la fabrication [19].

### **III.2. Pourquoi lancer une étude de stabilité ?**

Une étude de stabilité peut être lancée pour différentes raisons :

- réaliser des études de pré-formulation.
- apporter des informations sur la durée de vie moyenne et les conditions de stockage des produits finis.
- lancer l'étude pour élargir le temps de validité du produit.
- lancer l'étude lors d'un changement du process, système ou matériel de production [19].

### **III.3. Phénomènes de déstabilisation des dispersions**

#### **III.3.1. Coagulation**

Le but de la coagulation est de déstabiliser les particules solides. Cela permet aux particules de s'agglomérer et de décanter plus rapidement. Quatre mécanismes sont proposés pour expliquer la déstabilisation des particules et leur agglomération :

- compression de la double couche
- adsorption et neutralisation des charges
- emprisonnement des particules dans un précipité
- adsorption et pontage entre les particules [20].

#### **III.3.2. Flocculation**

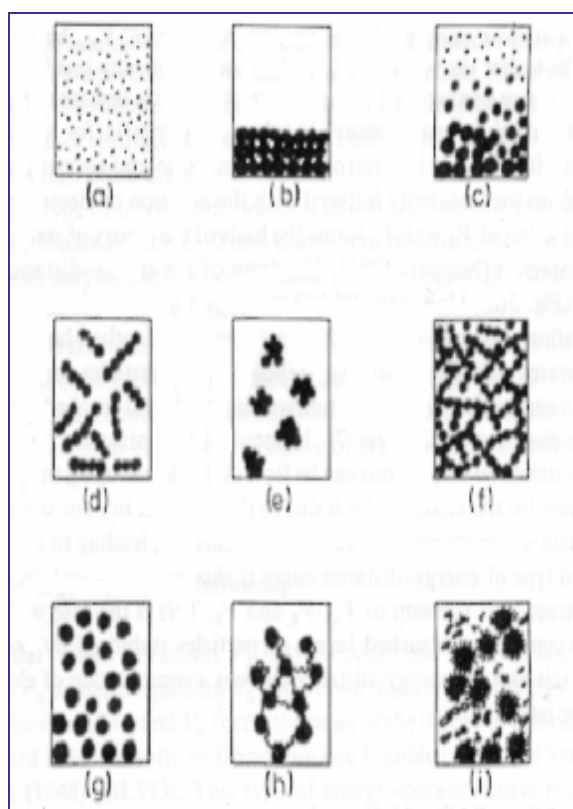
Les dispersions solide-liquide, peuvent évoluer parfois très rapidement.

La stabilité de la majorité des dispersions préparées par voie chimique est souvent très faible et il est possible par simple dilution de provoquer leur rupture. L'évolution spontanée n'est souvent qu'apparente ; il est nécessaire d'en rechercher la cause, généralement due à une intervention physico-chimique (évaporation-nature des parois du récipient-hydrolyse-rayon lumineux, etc.).

Le vieillissement conduit dans la plupart des cas à une évolution vers l'instabilité, rarement où cette évolution s'oriente vers la stabilité.

Dans les dispersions colloïdales en équilibre, les interactions solide-liquide sont nulles ou négative mais dans bien des cas, elles ne sont pas négligeables. Au moment de la rupture, les interactions entre les particules provoquent des agrégats ; Il y'a coalescence. Ces agrégats sont plus ou moins organisés et peuvent retenir en partie le milieu dispersant.

La floculation avec formation de « flocons » d'apparence diverse tend vers la sédimentation ou la séparation partielle et progressive du milieu dispersant « synérèse ». La floculation mène à la formation du « floculat » ou par compression néologique « flocs » (expressions surtout employées en bactériologie) qui représentent un ensemble de particules solides rassemblées par sédimentation ou flottation des flocons ou agrégats résultant de la floculation [15].



- Répulsion importante :**
- (a) Suspension colloïdale stable.
  - (b) Suspension colloïdale sédimentée.
  - (c) Suspension colloïdale polydisperse

- Attraction importante :**
- (d) Coagulation en chaînes.
  - (e) Coagulation en particules Compactes.
  - (f) Coagulation en milieu concentré.

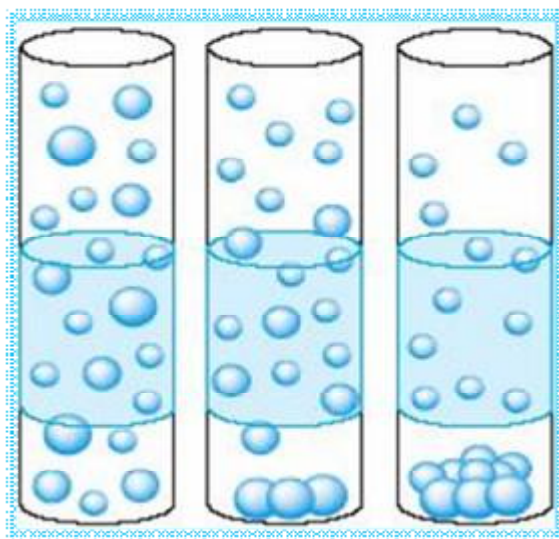
- Attraction faible :**
- (g) Suspension faiblement floculée.
  - (h) Floculation polymères pontant.
  - (i) Floculation par déplétion.

**Figure 9 :** Représentation schématique des différents états de dispersion.

### III.3.3. Sédimentation

Dans les suspensions pharmaceutiques, les particules dispersées finissent toujours par sédimenter (figure 10).

Leurs utilisation est tributaire d'une agitation préalable capable de rendre son homogénéité au système.



**Figure 10** : Phénomène de sédimentation [21].

Deux notions sont alors importantes : la vitesse avec laquelle les particules sédimentent et la nature du sédiment formé.

### **Vitesse de sédimentation**

Sous l'effet de la gravité, des particules dispersées, dans un fluide visqueux, sédimentent à vitesse constante. La vitesse de sédimentation est déterminée par la compétition entre la force gravitationnelle et la force hydrodynamique, elle est donnée par la formule dérivée de la loi de Stokes [22].

$$V = \frac{2}{9} \cdot \frac{\Delta\rho g R^2}{\eta}$$

Où  $\Delta\rho$  est la différence de densité entre les particules et le fluide,  $R$  le rayon des particules et  $g$  l'accélération due à la pesanteur (constante) et  $\eta$  la viscosité du fluide.

Notons tout de même que la loi de Stokes est valable seulement pour les suspensions diluées- ce qui est rarement le cas des suspensions pharmaceutiques.

### **Structure du sédiment**

Le dépôt des particules dans une suspension peut conduire à deux types de sédiment :

#### **Sédiment défloculé :**

Sous l'effet de la pesanteur, les particules sédimentent, individuellement, lentement et finissent par former, 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 grâce à la création de

liaisons interparticulaires. Dans ces conditions le sédiment est très *compact* et très *difficile* à redisperser. Ce phénomène rend la suspension particulièrement inutilisable.

On peut les reconnaître aussi par l'aspect opalescent du liquide surnageant. Cet aspect est dû à la présence, à la partie supérieure, de fines particules qui sédimentent beaucoup plus lentement.

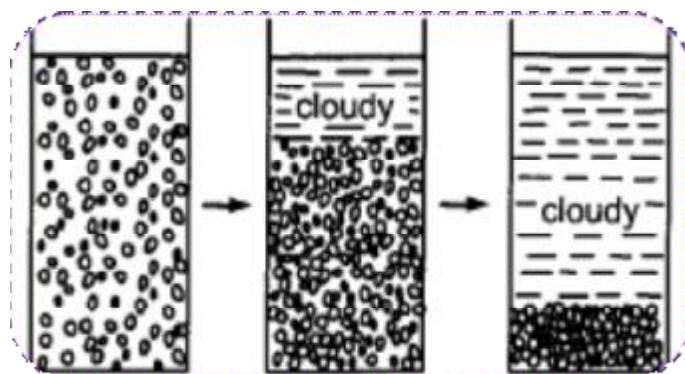


Figure 11 : Sédiment défloculé [14].

Les suspensions donnant naissance à un sédiment défloculé sont caractérisées par un rapport :

$$F = \frac{H_u}{H_0} \text{ de faible hauteur.}$$

Où  $H_u$  est la hauteur du sédiment et  $H_0$  la hauteur totale de la préparation.

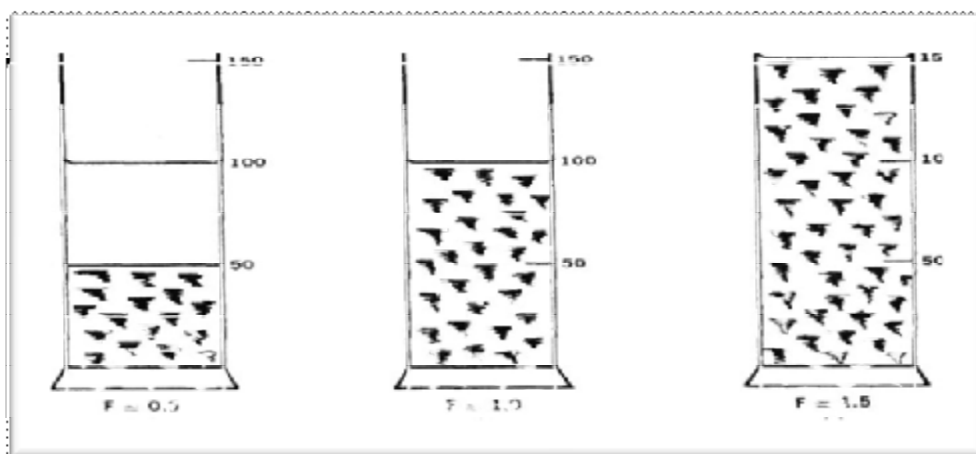
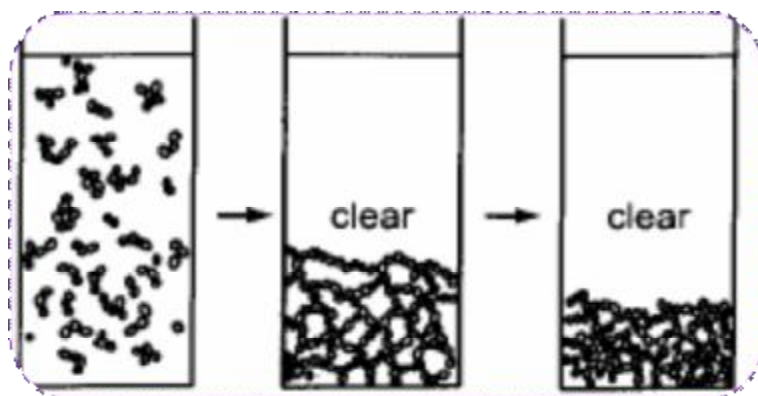


Figure 12 : Mesure du taux de sédimentation [23].

### **Sédiment floclé :**

Les particules se lient entre elle sous forme de flocons dans lesquels est emprisonnée une certaine quantité de liquide .Chaque flocon précipite a une vitesse qui dépend de sa taille et de sa porosité.

Le sédiment formé par l'accumulation de flocons est très *volumineux*, *poreux* et *facile* à redisperser. De plus le liquide surnageant est *limpide* car les plus fines particules sont intégrées dans les flocons [4].



*Figure 13 : Sédiment floclé*

### III.4. Causes d'instabilité

#### III.4.1. Energie gravitationnelle

Dans la mesure où les particules sont très petites, les dispersions colloïdales sont peu sensibles à l'action de la gravité, et l'agitation thermique suffit généralement à disperser les particules. Cependant, lorsque les particules ont une densité élevée (oxydes minéraux) et des tailles supérieures à  $0,1 \mu\text{m}$ , et lorsque le liquide dispersant a une viscosité faible, elles sédimentent de manière visible. On arrive ainsi à une séparation nette entre un sédiment dense et un liquide surnageant ne contenant plus de particules.

Cette sédimentation peut aussi être provoquée délibérément par l'utilisation d'une accélération plus forte que la gravité, par exemple par centrifugation.

#### III.4.2. Energie des interfaces

Comme les particules dispersées sont très petites, elles ont une énorme quantité d'interfaces, ces interfaces ont une énergie élevée.

En effet, les atomes, ions ou molécules qui sont aux interfaces ont une coordination moins favorable que ceux qui sont en volume. S'il n'en était pas ainsi, l'état d'équilibre du système serait une solution, et les particules solides se dissoudraient spontanément.

A cause de cet excès d'énergie libre, les dispersions évoluent spontanément. Elles peuvent en effet réduire cette énergie de deux manières : soit en abaissant l'énergie libre par unité d'aire d'interface, soit en réduisant l'aire totale d'interface. La première évolution se fait par adsorption d'espèces dissoutes dans la phase continue : par exemple, si des ions, des tensioactifs ou des macromolécules se trouvent dans la phase continue, ils peuvent s'adsorber sur les particules et réduire ainsi l'énergie de leurs interfaces. L'autre évolution se fait par rencontre des particules et collage de leurs surfaces (agrégation) ou par transfert de matière entre particules (mûrissement ou recristallisation).

### III.4.3. Energie de réseau

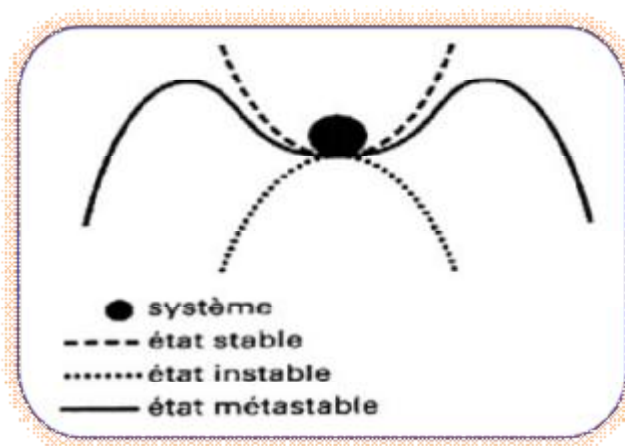
Il arrive souvent que les particules dispersées aient une structure amorphe. C'est le cas pour la plupart des particules obtenues par précipitation ou par polymérisation d'espèces initialement dissoutes dans la phase continue, dès lors que les conditions de précipitation conduisent à une croissance rapide (sursaturation élevée). La dispersion est alors instable vis-à-vis de toute transformation qui ferait passer la phase dispersée à un état cristallin ; elle va alors évoluer par germination de cristaux [24].

### III.5. Comment stabiliser une dispersion ?

On peut facilement ralentir ou bloquer ces processus de dégradation et stabiliser les dispersions sur des durées compatibles avec les contraintes de leur utilisation. Si l'on ne fait que les ralentir, la dispersion reste dans un état instable, mais sa cinétique de dégradation est lente par rapport aux temps de conservation du produit. Si l'on arrive à les bloquer, la dispersion devient métastable et peut rester dans cet état tant qu'aucun processus ne lui permet de surmonter les barrières qui s'opposent à son évolution (figure 14).

Les milieux dispersés correspondent fréquemment à des états métastables (symbolisés par la courbe continue) ; ces systèmes peuvent être conservés dans un état métastable parce que des petites fluctuations spontanées augmentent l'énergie libre.

La perte de l'état métastable peut être provoquée par des processus qui font passer le système à travers les « barrières » de l'énergie libre.



**Figure 14 :** Variations de l'énergie libre d'un système au voisinage d'un état stable, d'un état métastable et d'un état instable [12].

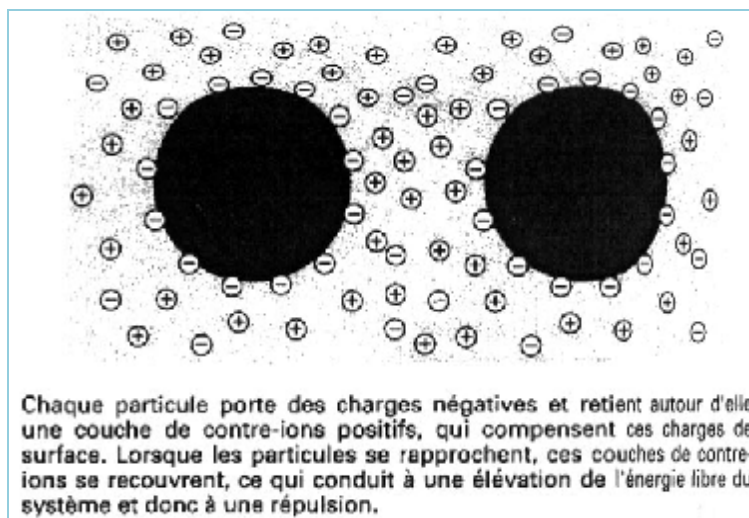
### III.5.1. Blocage des mouvements

On peut ralentir de manière spectaculaire les processus d'agrégation et de sédimentation en bloquant tous les mouvements de particules. Pour cela, on ajoute dans la phase continue des macromolécules ou des micro-gels qui occupent tout le volume disponible et bloquent tous les mouvements spontanés.

### III.5.2. Blocage des rencontres par répulsions ioniques « Atmosphère répulsive »

On peut laisser les particules libres de leurs mouvements à travers le liquide, mais les empêcher de se rencontrer. Pour cela, on entoure chaque particule d'une atmosphère répulsive (Couronne gonflée par le solvant), qui joue le rôle de pare-chocs.

Dans les dispersions aqueuses, cette atmosphère est souvent constituée par les contre-ions issus de l'ionisation des groupes de surface des particules (figure 15).



*Figure 15* : Interaction entre deux particules ionisées dans une solution aqueuse [12].

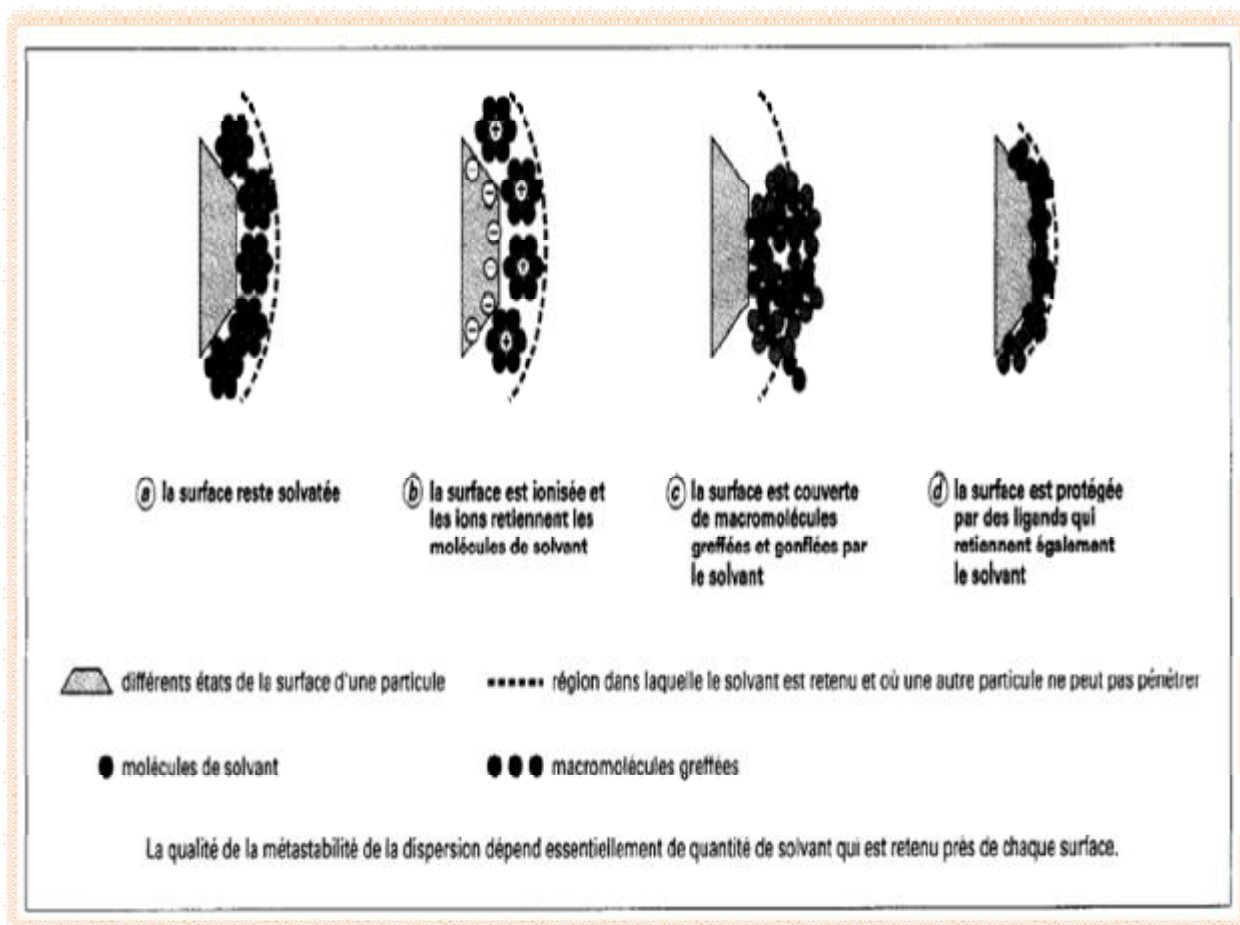
### III.5.3. Blocage des rencontres par répulsions dues à des espèces adsorbées

Dans les dispersions aqueuses contenant des sels dissous, l'extension de ces atmosphères ioniques est réduite, et la portée des répulsions entre particules qu'elles engendrent peut ne plus être suffisante pour bloquer les processus d'agrégation.

On utilise alors des atmosphères non ioniques formées par l'adsorption de macromolécules qui sont fortement gonflées par l'eau. Les couches formées au voisinage des surfaces par ces macromolécules et les molécules de solvant qui leur sont liées forment alors des « pare-chocs » qui s'opposent aux contacts directs entre surfaces (figure 16).

Les répulsions créées par ces macromolécules adsorbées sont souvent dénommées répulsions stériques ; parce que l'efficacité de la protection semble être liée à l'encombrement des macromolécules. Cette expression est trompeuse, car des macromolécules très encombrantes mais non solvatées ne donneraient aucune protection : en fait, c'est la rétention de molécules

du solvant au voisinage des surfaces, c'est-à-dire la pression osmotique des macromolécules solvatées, qui est à l'origine de la protection.



**Figure 16 :** Différents types de protection utilisés pour empêcher l'agrégation des particules [12].

#### III.5.4. Blocage de l'adhésion entre particules

On peut laisser les particules libres de bouger et de se rencontrer, mais néanmoins bloquer leur agrégation en les empêchant de réagir chimiquement ou de se coller physiquement. Pour cela, on passive chimiquement les groupes de surface et on assure la rétention d'une couche de solvant au contact des surfaces.

Pour les particules, dispersées dans l'eau, la réactivité des surfaces est minimale au pH tel que la charge de surface est nulle, appelé *point isoélectrique*. Si l'on peut atteindre ces conditions, on évite que les particules ne se lient par des réactions chimiques entre leurs surfaces.

La dispersion reste soumise à l'action des attractions de Van der Waals. Cependant, dans les cas les plus fréquents, la réactivité des groupes de surface reste trop importante dans les conditions de pH imposées à la dispersion. Une protection contre les réactions entre surfaces peut alors être obtenue en bloquant les groupes de surface, qui assure aussi la rétention de

molécule de solvant au voisinage des surfaces. Cette méthode de protection est très utilisée pour la stabilisation de dispersion minérale, en particulier pour la stabilisation des pâtes crues destinées à la fabrication des pièces céramiques [25], pour la fluidisation des pâtes cimentaires et pour la dispersion des pigments.

### III.5.5. Blocage du transfert

Le blocage des mouvements ou des rencontres ne suffit pas forcément à assurer la métastabilité d'une dispersion. Dans le cas où la phase dispersée est très légèrement soluble dans la phase continue, la dispersion peut très bien évoluer par transfert de molécules, soit depuis les plus petites particules vers les plus grosses, soit depuis des particules amorphes vers des cristaux.

Une méthode radicale pour bloquer tous ces processus consiste à remplacer la phase continue liquide par une phase solide.

C'est ce que l'on fait par les procédés de lyophilisation et d'atomisation. Dans un premier temps, on disperse les particules dans une phase aqueuse contenant du sucre ou un polymère hydrosoluble. Ensuite, on extrait l'eau par congélation-sublimation ou par chauffage-évaporation, et les particules se retrouvent piégées dans une phase solide formée par les additifs de formulation (sucre et/polymère). Si les additifs sont bien choisis et si l'opération est correctement conduite, on obtient une poudre sèche qui peut être redispersées dans l'eau lors de l'application.

### III.6. Conditions de métastabilité

En pratique, quelles sont les situations que le formulateur va rencontrer fréquemment ?

► *Si les particules sont relativement grandes ( $10\text{nm} < R < 1000\text{nm}$ )*, les attractions à distance dues aux forces de Van der Waals sont importantes et tendent à coller les particules à chaque rencontre. Les rencontres sont donc fatales. L'état dispersé ne peut être stabilisé que par l'utilisation de répulsions à longue portée (quelques nanomètres). Dans l'eau, à faible force ionique, les répulsions dues aux couches ioniques qui entourent les particules sont efficaces. On obtient donc une bonne métastabilité dès que ces couches ioniques contiennent suffisamment d'ions, par exemple dans les conditions de pH où la charge de surface est élevée [25, 26].

► *Si les particules sont très petites ( $R < 10\text{nm}$ )*, les attractions de Van der Waals sont négligeables, mais les répulsions à distance sont également faibles ou difficiles à gérer : d'une part, dans l'eau, les couches ioniques qui entourent ces nanoparticules contiennent trop peu

d'ion ; d'autre part, l'adsorption de macromolécules nécessiterait une quantité d'additifs exagérée, parce que la surface spécifique de ces nanoparticules est énorme. On n'a donc rien pour empêcher les rencontres. Dans ces conditions, il est plus efficace de bloquer les surfaces, par sélection du pH correspondant à la réactivité minimale des sites de surface, ou par addition de molécules qui complexent ces sites. On peut alors faire confiance à l'agitation thermique pour disperser les particules.

## **IV.1. Définition de la formulation**

La formulation recouvre l'ensemble des opérations nécessaires à la préparation d'un produit à « valeur d'usage » (aliment, médicament, cosmétique, détergent, peinture...) par mélange de matières premières synthétiques ou naturelles. On considère aujourd'hui que la formulation concerne près de 40 % des produits manufacturés. Si la formulation a longtemps été perçue comme un art, il n'est plus exagéré aujourd'hui de parler de science de la formulation. Cette science fortement pluridisciplinaire doit gérer de manière optimale la complexité provenant de l'association de plusieurs constituants (ingrédients), éventuellement incompatibles, en vue d'élaborer ou synthétiser une ou plusieurs propriétés ou fonctions d'usage alimentaire, thérapeutique, cosmétique. Le résultat recherché résulte d'un compromis entre les aspects techniques, économiques et organoleptiques ou thérapeutiques.

Certains mélanges se font spontanément, à l'échelle moléculaire : par exemple, les molécules de certains liquides se mélangent spontanément avec celles d'autres liquides (eau éthanol, huiles lourdes et légères). D'autres mélanges ne se font pas spontanément (il faut appliquer une énergie mécanique ou chimique), et pas à l'échelle moléculaire : en examinant la structure du mélange, on trouve des particules ou des gouttes d'une phase (B) dispersées dans une autre phase (A).

Les considérations à prendre en compte lors d'une formulation sont :

- Milieu de dispersion
- Nature et taille des particules
- Espèces dissoutes
- Interactions inter particules

## **IV.2. Stratégie de formulation**

On peut réfléchir sur les cheminements qui permettent de construire une formule dans le cas des dispersions solide/liquide. Ces cheminements ont pour objectif l'obtention de certaines propriétés d'application et la maîtrise de la stabilité des dispersions.

### **IV.2.1. Comprendre les propriétés d'application**

Une méthode souvent utilisée en formulation consiste à essayer d'améliorer les propriétés d'application des formules par une optimisation empirique des compositions. Lorsqu'on essaye d'optimiser plusieurs propriétés, en faisant varier plusieurs paramètres de compositions, on utilise parfois des méthodes statistiques (plans d'expériences pour limiter le nombre d'expériences à faire et faciliter l'analyse des résultats).

Ces méthodes supposent généralement que les propriétés des formules varient de manière régulière avec les paramètres de composition. En effet, une optimisation itérative des formules permet d'arriver à l'optimum global. Lorsque l'on utilise ces méthodes pour formuler des dispersions, on atteint systématiquement des optimums secondaires. En effet, les propriétés des dispersions ne varient absolument pas de manière régulière avec les paramètres de composition.

**Exemple** : une très faible variation de pH ou de force ionique, ou la libération de quelques ions multivalents, peut faire passer brutalement une dispersion d'un état fluide à un état solide. Le sens de variation d'une propriété peut aussi s'inverser de manière inattendue. Ainsi, l'addition d'une faible quantité de dispersants peut rendre une dispersion plus fluide et favoriser sa sédimentation, mais un excès peut provoquer sa gélification sous l'effet des interactions de déplétion. Enfin, l'addition d'un composant supplémentaire, sa suppression ou son remplacement par un autre peut avoir des effets importants.

Pour arriver à des gains significatifs en termes de propriétés d'application, il est nécessaire de se faire un modèle physique de ces propriétés. Ce modèle doit être validé dans des cas très simples (formules contenant un très petit nombre de composants) qui apportent la preuve de la pertinence du concept. On obtient ainsi une loi de comportement du système. Ensuite, on peut mettre au point une méthode physique de mesure qui facilite la mesure des propriétés recherchées. Ces mesures sont enfin utilisées pour transposer le concept à des formules réellement utilisables. La connaissance des lois de comportement des systèmes dans une application donnée permet soit d'arriver à des formules réellement innovantes, soit de répondre facilement à des demandes de modification des formules ou de leurs propriétés [12].

#### **IV.2.2. Maîtrise de la métastabilité**

L'instabilité ou la métastabilité des dispersions posent des problèmes semblables à ceux mentionnés ci-dessus, mais avec quelques difficultés supplémentaires.

La principale difficulté est l'existence de processus lents qui sont imperceptibles à l'échelle de l'expérimentation quotidienne, mais peuvent dégrader l'état des dispersions sur des échelles de temps de quelques mois ou quelques années. Pour étudier ces processus, on doit développer des essais accélérés au cours desquels on soumet les dispersions à des contraintes physiques ou chimiques qui reproduisent, en les exagérant, les contraintes que les dispersions subissent au cours de leur vie « normale ». On peut ainsi exagérer la gravité, les variations de température, de force ionique, de pH, ou les effets d'additifs dissous dans la phase continue.

Ensuite, il faut utiliser les résultats de ces essais pour identifier les mécanismes par lesquels les dispersions se dégradent.

Enfin, il faut mettre en place des « contre-mesures » qui permettent de bloquer le mécanisme. A ce stade, la difficulté principale est le risque de déclencher un autre mécanisme de dégradation par des « contre-mesures » employées sans discernement. Ainsi, l'addition de tensioactifs destinés à combattre une agrégation sous l'effet des forces de Van der Waals peut aussi provoquer une floculation par déplétion. Ou bien, une réduction de la taille des particules, destinée à éviter leur sédimentation, peut s'accompagner d'une modification de leur état de surface qui permet leur agrégation. Ou encore, l'addition d'un liant peut amener des ions qui s'adsorbent spécifiquement sur des particules minérales déjà présentes dans la dispersion et provoquer leur floculation [14].

### **IV.3. Formulation des suspensions pharmaceutiques**

La production des suspensions pharmaceutiques sur une échelle industrielle exige la considération soigneuse de toutes les conditions menant à la stabilité thérapeutique et physique désirée du système, de la disponibilité biologique recommandée, et de la présentation appropriée pour rendre la suspension attrayante pour le patient. Ceci signifie considérer non seulement les caractéristiques physico-chimiques des particules thérapeutiquement utiles mais également celles des autres composants, y compris le dissolvant, les agents mouillants, les amortisseurs de pH, les agents antioxydants ou antimicrobiens.

#### **IV.3.1. Approche systématique à la formulation de suspension**

Les directives suivantes ont été recommandées dans le cas de la formulation de suspensions à usage pharmaceutique :

- 1- disperser le médicament en l'additionnant lentement à la solution requise préalablement préparée.
- 2- ajouter tous les autres excipients qui nécessitent une dissolution dans un système le plus dilué possible, les solutions concentrées peuvent générer des réactions ou causer la précipitation des excipients.
- 3- s'assurer que le système solvant maintient les ingrédients en solution. Il peut y avoir une précipitation si le solvant ne peut pas dissoudre le soluté.
- 4- ajouter suffisamment d'eau pour faciliter la dispersion et l'hydratation de l'agent de suspension et les colloïdes protecteurs.
- 5- si la solution doit contenir plus d'un médicament, s'assurer de leurs compatibilités mutuelles.

- 6- utiliser le médicament en excès afin de compenser les pertes durant la fabrication.
- 7- les arômes tels que les huiles peuvent être ajoutés à la suspension si le lot final est traité par un broyeur (moulin colloïdal).
- 8- faire passer le lot à travers un broyeur de colloïdes afin d'assurer la dispersion du médicament. Le broyeur cassera les agglomérations.
- 9- traiter le lot à l'aide d'un équipement de désaération. Les suspensions peuvent contenir de grandes quantités d'air venant de la surface des particules de médicament ou introduit durant le broyage et le mélange.
- 10- éviter la perte excessive d'eau, notamment lorsqu'un chauffage prolongé est requis. Dans ce cas, utiliser l'eau en excès afin de compenser une perte importante
- 11- éviter le cisaillement excessif et les températures élevés qui peuvent dégrader les colloïdes.
- 12- prendre en considération le pourcentage des conservateurs non ionisés à différentes valeurs du pH.
- 13- respecter les bonnes pratiques de fabrication [24].

#### **IV.3.2. Préparation des suspensions**

Pour fabriquer des dispersions de particules, à une taille donnée, on peut procéder par fragmentation ou par condensation.

- Les *méthodes de fragmentations* (broyage, microionisation) sont classiques et efficaces jusqu'à des tailles de l'ordre du micromètre pour le broyage à sec, ou de 100 nm pour le broyage humide en présence d'agents de surface. L'inconvénient principal de ces méthodes est la pollution de la dispersion par les additifs de broyage (tensioactifs) ou par les produits d'érosion des pièces mécaniques utilisées [27].
- Les méthodes de condensations (précipitation, polymérisation) sont efficaces pour obtenir des particules de très petites tailles (1 nm à 1 $\mu$ m) , pour synthétiser des particules de matériaux difficile a broyer, ou pour synthétiser des particules de compositions et de structures complexes (formes sphériques ou plaquettaires). On trouve dans la littérature des descriptions complètes de modes de synthèse de particules minérales et de particules de polymères organiques [28].

La formule d'une suspension est développée empiriquement, plusieurs formules sont expérimentées pour déterminer la quantité optimale d'excipients nécessaire pour atteindre les propriétés physiques désirées.

Les étapes nécessaires pour préparer de telles formules à l'échelle laboratoire ou pilote sont :

- 1- dispersion du médicament.
- 2- préparation du véhicule structuré, auquel la dispersion du médicament est ajoutée.
- 3- addition des adjuvants.
- 4- désaération puis formation du volume final.
- 5- homogénéisation.
- 6- transfert et remplissage (conditionnement).

#### ***IV.3.2.1. Dispersion du médicament***

L'introduction des particules dans un véhicule est l'étape critique dans la préparation d'une suspension pharmaceutique qui exige un mouillage proportionné des particules pour assurer sa stabilité.

Le mouillage des particules, implique le remplacement d'air sur une surface par le liquide. Habituellement, les poudres légèrement lyophobes ne présentent aucun problème principal et peuvent être mouillées facilement. Par ailleurs, les poudres fortement lyophobes peuvent flotter dans un milieu aqueux en raison de l'énergie élevée entre le véhicule et la poudre.

Dans la préparation des suspensions, les forces d'attraction interparticulaires dans les poudres sont vaincues par l'action de cisaillement d'un broyeur ou par l'utilisation d'une quantité minimale d'agents mouillants, de préférence des tensio-actifs anioniques, les non ioniques peuvent aussi être utilisés.

La connaissance de la tension superficielle critique peut nous renseigner sur le choix de l'agent mouillant. L'eau a une tension superficielle plutôt élevée et généralement, elle ne répond pas spontanément aux substrats qui ont une basse énergie libre extérieure.

L'addition d'un agent tensioactif réduit sa tension superficielle et parfois peut réduire la tension entre l'eau et les substrats, ayant pour résultat la pénétration facile du véhicule dans la poudre [24].

#### ***IV.3.2.2. Préparation du véhicule structuré***

L'approche finale à la préparation d'une suspension stable est basée sur le concept du « véhicule structuré » qui permet d'avoir, au repos du cisaillement, une viscosité très basse qui peut approcher l'infini à l'entreposage. On dit que le véhicule se comporte comme un "faux corps" qui peut maintenir les particules suspendues dans un état de suspension plus ou moins permanente. Les véhicules structurés sont des solutions aqueuses des agents de suspension : des hydrocolloïdes, des polysaccharides, des argiles ou un mélange de ces derniers. Pour la suspension, le véhicule utilisé peut être soit de l'eau, de la glycérine ou bien un mélange de plusieurs solvants. En général, un milieu chaud est préférable à un milieu froid du fait que le premier hydrate plus facilement les hydrocolloïdes et les argiles bien qu'il ne

soit pas le milieu requis pour tous les hydrocolloïdes. Une solution d'hydrocolloïdes ou de médicament peut être préparée en peu de temps si l'hydrocolloïde sec est bien dispersé. Cependant, les argiles prennent plus de temps pour s'hydrater.

#### ***IV.3.2.3. Addition d'autres excipients de formulation (adjuvants)***

Pendant la préparation des suspensions pharmaceutiques physiquement stables, un certain nombre de composants de formulation sont utilisés pour aider à maintenir les particules dans un état de suspension (agents de suspension), tandis que d'autres composants sont simplement une partie du véhicule liquide lui-même.

Le temps et la température d'addition de certains adjuvants dépendent des propriétés physico-chimiques de ces derniers. Les matières sensibles à la température comme les parfums sont ajoutées à des températures relativement basses et vers la fin du procédé de fabrication. Les composants cités ci-dessus ne sont pas tous exigés dans chacun des trois types de suspensions pharmaceutiques : orale, topique, et parentéral. Selon la manière de l'administration et le comportement physico-chimique exigé de la suspension, la composition finale de la formulation serait différente d'un cas à l'autre, mais d'une manière générale, les composants habituels d'une suspension pharmaceutique incluent, en plus du dissolvant aqueux et du médicament insoluble, un ou plusieurs des additifs suivants :

- agents mouillants.
- composés permettant la commande de la stabilité et de la sédimentation.
- additifs régulant le comportement d'écoulement.
- régulateurs de pH.

D'autres additifs (principalement protecteurs, mais également ceux pour assurer le goût, la couleur, le parfum...etc.).

#### ***IV.3.2.4. Désaération puis formation du volume final***

La charge est traitée par un appareil de désaération juste avant de compléter le volume final. Une suspension qui contient une grande quantité d'air est, du point de vue pharmaceutique inacceptable par ce que l'excès d'air va affecter les propriétés rhéologiques, le dosage du médicament, la couleur, la densité et le volume.

Cette technique est peu utilisée dans le domaine de l'industrie pharmaceutique en raison du coût élevé des équipements qu'elle requiert.

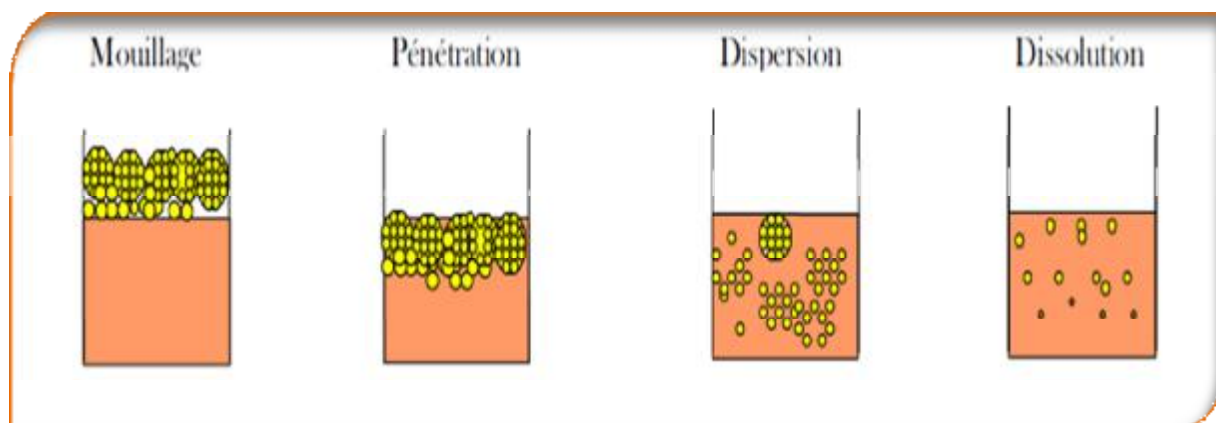
#### ***IV.3.2.5. Homogénéisation***

Enfin, la suspension est passée dans un broyeur ou un homogénéiseur afin de réduire la taille des agglomérats [24].

#### IV.4. Mécanisme de dispersion

La dispersion des poudres est communément décrite [29, 30, 31] comme regroupant « 4 » étapes exposées sur la figure 17.

- Le mouillage
- La pénétration
- La dispersion
- La dissolution



*Figure 17* : Mécanisme de dispersion d'une poudre dans un liquide.

Ces différentes étapes peuvent se produire successivement mais dans la majorité des cas, elles sont simultanées. Il est donc difficile de déterminer quelle est l'étape prédominante du processus pour une matière première donnée.

##### IV.4.1. Le mouillage

Le liquide pénètre dans le lit de poudre par capillarité. La porosité interparticulaire est donc un paramètre déterminant de cette étape. Il existe une différence de pression entre l'extérieur et l'intérieur du lit de poudre qui induira une ascension capillaire. Cette étape pourra être spontanée si les interactions poudre/liquide sont supérieures aux interactions solide/solide. Cette étape est en général assez lente.

##### IV.4.2. La pénétration

Le passage de cette interface peut être spontané si la masse volumique du grain est supérieure à celle du liquide. Cela est fréquemment le cas pour les solides. Mais dans le cas de la poudre, la masse volumique apparente doit être considérée. Elle est fonction de la taille et de la forme des grains. Dans le cas d'une poudre cohésive, de diamètre particulaire faible, la masse volumique apparente du solide peut être très inférieure à celle du liquide.

**IV.4.3. La dispersion :** Deux cas sont à distinguer :

- **Les agrégats :** ils sont présents dans une poudre cohésive et résultent de liaisons mécaniques entre les particules primaires, ils sont créés par les rugosités de surface.
- **Les agglomérats :** ce sont des ponts solides entre les particules, ils peuvent être de nature très différente.

Le liquide doit donc casser (agrégats) ou dissoudre (agglomérats) les ponts existants entre les particules pour aboutir à la répartition uniforme des grains au sein du liquide.

#### **IV.4.4. La dissolution**

Elle intervient dans le cas de particules solubles dans le liquide de dispersion. Ce sont des phénomènes chimiques qui interviennent comme par exemple la solubilité ionique.

### **IV.5. Problèmes liés à la formulation des suspensions**

Un des points les plus importants est le phénomène de séparation des phases. Le formulateur ne doit pas essayer d'éliminer ce phénomène mais de diminuer la vitesse de sédimentation et de permettre la remise en suspension rapide des particules.

Une suspension est satisfaisante dans la mesure où elle reste suffisamment homogène le temps nécessaire à son administration après agitation du flacon qui la contient. Les phénomènes de floculation devraient être évités car ils conduisent à l'apparition de « gâteaux ». Ces difficultés apparaissent quand les particules en suspension sont au contact d'une solution dont la concentration en matières dissoutes est supérieure à la limite de solubilité des cristaux élémentaires. Ceci peut apparaître avec des variations de température, l'existence de polymorphisme, la présence de matière amorphe et cristalline ou de grandes différences dans la taille des cristaux. La tendance à la cristallisation peut être diminuée en utilisant des cristaux de taille uniforme, en choisissant un principe actif sous une forme chimique différente, en utilisant un mélange de liquide pour la phase continue, en augmentant sa viscosité ou en diminuant la tension interfaciale.

La formulation d'une suspension implique des connaissances théoriques liées à la technologie permettant l'obtention d'un produit présentant des propriétés optimales d'un point de vue pharmacologique. Parmi les paramètres les plus importants, on peut citer la taille des particules, la formation de complexes non absorbables, la forme des cristaux, la viscosité, les agents de suspension, l'incorporation d'aromatants et de colorants.

La connaissance de ces paramètres conditionne le choix des ingrédients et celui de l'équipement pour la réalisation de la suspension.

### **IV.5.1. Réduction de la taille des particules**

Le problème de la réduction de la taille des particules est délicat, car il faut que celles-ci soient les plus petites possibles, mais elles ne devront pas dû subir d'altérations sous l'effet d'un broyage par trop traumatisant (avec dégagement de chaleur par exemple). Elles auront intérêt, de plus à être mouillables facilement (d'où l'intérêt de l'addition d'agents tensioactifs).

Les méthodes utilisées pour obtenir de fines particules sont classées en deux grands groupes :

- les méthodes par broyage mécanique, permettant d'obtenir de fines particules à partir de plus grosses
- les méthodes par agrégation moléculaire, permettant d'obtenir des particules à partir d'une solution.

### **IV.5.2. Augmentation de la viscosité de la phase liquide**

C'est parmi les fluides à anomalie d'écoulement dits « non newtoniens » que l'on trouvera les viscosités les plus adaptées à l'élaboration d'un véhicule pour suspensions. En effet, si l'augmentation de la viscosité est un facteur de stabilité, on ne peut dépasser certaines limites permettant la prise d'un médicament (écoulement dans la cuillère, passage dans l'aiguille de la seringue). Les fluides pseudo-plastiques du type « dérivés solubles de la cellulose », qui voient leur viscosité diminuer par agitation, peuvent être intéressants, puisque avec une viscosité relativement forte au repos permettant un bon freinage de la sédimentation, ils vont se fluidifier par agitation. Mais la viscosité initiale réapparaît dès que cesse l'agitation, ce qui peut rendre difficile la prise du médicament.

Ce sont les fluides thixotropes qui semblent les plus favorables : viscosité de repos diminuant par agitation comme pour les pseudo-plastiques, mais ici la viscosité ne reprend que lentement sa valeur de départ. On aura le temps de faire le prélèvement de la cuillerée pour la suspension orale ou le prélèvement à la seringue pour la suspension injectable.

Certains auteurs ont même établi une proportionnalité entre l'aire de la boucle du rhéogramme des substances thixotropes et la stabilité de la suspension : la vitesse de sédimentation serait inversement proportionnelle à cette aire.

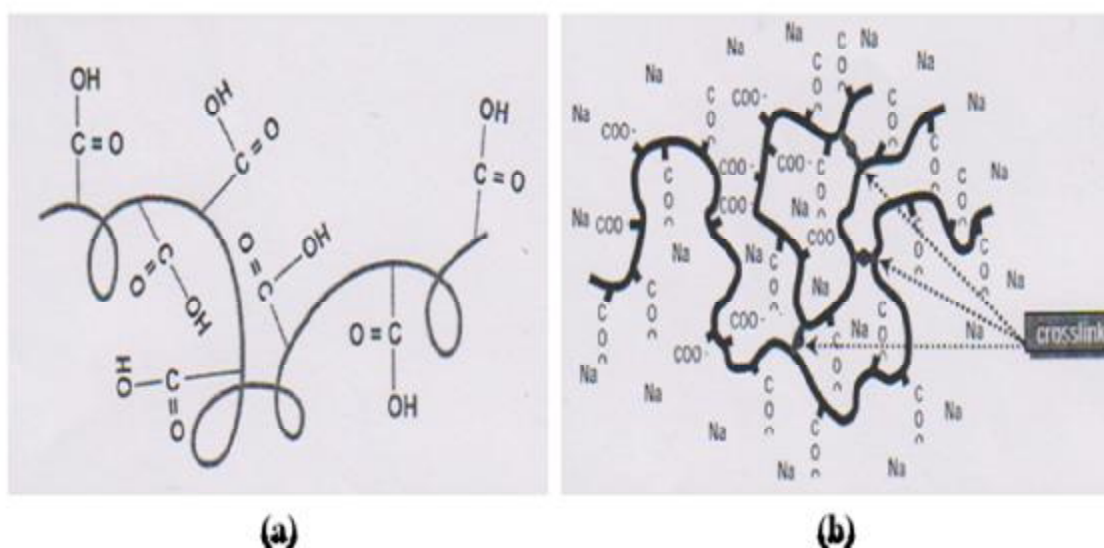
L'association de deux agents de viscosité, conférant des propriétés rhéologiques particulières, est souvent préconisée :

- Pseudoplastique (Gommés, mucilages, alginate de soude et de potassium, dérivés solubles de la cellulose)
- Thixotrope (les montmorillonites : Bentonites, Veegum, Laponite, Attapulgit, les Carbopols : sels de l'acide polyacrylique ; la cellulose microcristalline).

Le premier facilitera l'écoulement en intensifiant la fluidification lors de l'agitation, le deuxième contribue grandement à la viscosité de repos freinant la sédimentation [32].

### Effet viscosifiant et épaississant du polymère

La majorité des produits contiennent des polymères hydrophiles, bien qu'en général, ils ont tendance à former des agrégats une fois qu'ils sont dispersés dans l'eau. Par conséquent, il est nécessaire de les incorporer à la solution lentement et sous agitation constante afin d'obtenir une suspension opalescente et homogène. Lors de la formulation, des agents de neutralisation du polymère (NaOH, KOH, ou encore du  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) doivent impérativement être ajoutés, ces derniers provoquent des ouvertures des chaînes permettant une fixation plus facile des halogènes ce qui va générer des propriétés épaississantes.



**Figure 18** : Molécule d'un polymère Carbopol : (a) non neutralisé (état enroulé), (b) neutralisé (effet épaississant).

#### IV.5.3. Influence de la concentration

La concentration de la phase solide par rapport à la phase liquide influera fortement sur la vitesse de sédimentation. D'une manière générale, une suspension diluée sera moins stable qu'une suspension concentrée. En dessous d'une certaine concentration, les particules sédimentent en plusieurs fronts par classes granulométriques « lois de Stokes ». Par ailleurs, pour les concentrations plus élevées, les fines particules se trouvent bloquées par les plus grosses et la sédimentation en un seul front se constituera (lois de Kozeny).

#### IV.5.4. Addition d'agents tensio-actifs. Etat défloculé-floculé

Lorsque l'on réduit la taille des particules par un broyage, on dépense de l'énergie sous forme de travail. Cette énergie accumulée par les particules est appelée énergie libre de surface :  $\Delta F$ . Cette dernière est proportionnelle à la surface de ces particules et à la tension interfaciale entre celles-ci et le liquide.

$$\Delta F = \frac{\gamma_{sl}}{\Delta A}$$

Où  $\gamma_{sl}$  est la tension interfaciale solide/liquide,  $\Delta A$  la surface totale de la phase dispersée.

Le système ainsi créé est thermodynamiquement instable et aura tendance à retrouver son état énergétique de départ, c'est-à-dire que les particules auront tendance à se réagglomérer pour former des particules plus grosses. L'addition d'un agent tensio-actif qui diminuera la tension interfaciale aura donc pour effet de freiner cette réagglomération et contribuera à la stabilité de la suspension. Les tensioactifs sont également utilisés dans le but de favoriser le mouillage de la poudre, en permettant au liquide de chasser l'air se trouvant au contact de la particule.

- *Suspensions défloculées*

Lorsque l'on ajoute un tensio-actif à une suspension, celui-ci englobe les particules qui sédimentent parfaitement isolées les une des autres, et vont se tasser les unes contre les autres en un contact intime. On obtient des sédiments très compacts, très difficiles à remettre en suspension. Ces suspensions sont, en effet, à rejeter : difficultés importantes de remise en suspension, évolution possible du sédiment (croissance des cristaux). Pour lutter contre le « caking », on essaie de créer une structure à maille ouverte formée par l'agrégation contrôlée des particules en suspension, aboutissant à la formation de « floculats » poreux, gorgés de liquide, de densité peu différente de celle de la phase liquide, se remettant facilement en suspension. La sédimentation est dans ce cas massive, plus rapide que pour les suspensions défloculées, et laisse un surnageant limpide. Les fines particules ayant été captées au sein des flocons. La sédimentation est beaucoup plus volumineuse en raison de sa structure poreuse, et sa remise en suspension sera très aisée. Le seul point délicat sera de freiner la sédimentation par des agents de viscosité appropriés, afin de permettre à la suspension de rester homogène un temps donné, permettant largement la prise d'essai [24].

## ***PARTIE EXPERIMENTALE***

## I. Introduction

Dans le présent travail, nous nous proposons de formuler une suspension aqueuse de sulfaméthazine avec comme objectif principal l'étude de l'influence des principaux ingrédients sur la stabilité de cette suspension.

Le produit formulé comprend trois ingrédients majeurs à savoir :

- Ø La sulfaméthazine.
- Ø L'acide polyacrylique (Carbomer 934P) noté APA.
- Ø Le dodécylsulfate de sodium noté DSS.
- Ø L'eau distillée (une quantité suffisante pour 100 g de suspension).

## II. Formulation des suspensions/ Démarche et méthodologie

La stratégie adoptée dans cette étude repose sur l'utilisation du logiciel « Statistica » avec lequel nous avons procédé à la construction ainsi que l'interprétation de notre plan d'expériences. Ce programme d'expérimentation fixe le nombre et les conditions opératoires des essais à réaliser afin d'établir un modèle qui décrit fidèlement le comportement du système à étudier.

### • Préparation du plan d'expériences

La construction d'un plan d'expériences exige une préparation soignée et s'effectue en plusieurs phases dont les principales sont :

- description du produit et du procédé de formulation.
- définition des objectifs de l'étude.
- choix des réponses pour atteindre l'objectif.
- choix des facteurs qui peuvent modifier la réponse.
- définition du domaine de variation de chaque facteur.

Parmi les précautions à prendre avant de démarrer, il faut relever :

- prise en compte des interactions possibles entre les constituants.
- sélection d'un choix raisonnable du nombre d'expériences à effectuer.

### • Plans d'expériences à deux niveaux et deux paramètres

C'est un plan factoriel complet noté  $2^2$ , permettant d'étudier deux facteurs en quatre essais.

Nous serons amenés à préciser les hypothèses d'interprétation qui sont généralement adoptées par les expérimentateurs. C'est grâce à ces hypothèses bien comprises et appliquées avec discernement que l'on peut maîtriser la pratique des plans.

Pour établir notre plan d'expériences on a ajouté quatre points appelés « points étoiles » ainsi que quatre points de contrôle au centre du domaine d'étude.

En prenant toutes ces considérations, on a pu construire notre matrice d'expérimentation comprenant 12 essais.

Un tel plan est dit composite central et permet d'établir des modèles quadratiques. Chaque réponse étudiée peut être décrite par une fonction :

$$Y = f(x_1, x_2) + \varepsilon$$

où  $x_1$  et  $x_2$  sont les deux facteurs considérés (% Carbomer et dodécylsulfate de sodium dans notre cas).

L'objectif est de chercher sur le plan ( $x_1, x_2$ ) les meilleures réponses pour les propriétés étudiées.

Tous les produits utilisés, dans le présent travail, sont des réactifs de laboratoire qualité pro-analysis et ont été utilisés tels quels.

Le tableau 4 récapitule les différents ingrédients qui constituent la suspension en question, le rôle que peut jouer chacun de ces ingrédients ainsi que leurs niveaux de masses, en % massiques. La matrice d'expérimentation (matrice de formulation) est donnée par le tableau 5.

**Tableau 4 :** Composition de la suspension

Composé	Nature chimique	Rôle joué dans la formule	Concentration (% massique)	
Sulfaméthazine	$C_{12}H_{14}N_4O_2S$ , min 99%	Principe actif	2,5 fixe	
Saccharose	$C_{12}H_{22}O_{11}$	Edulcorant, agent épaississant	10 fixe	
Carbomer 934	$[-CH_2-CH(COOH)-]_n$	Agent viscosifiant	Niv (-)	Niv (+)
Dodécylsulfate de sodium	$C_{12}H_{25}SO_4Na$ : 99% min.	Agent mouillant	0,100	0,400
Hydroxyde de sodium	NaOH	Neutralisation du Carbomer	0,005	0,015
Eau distillée		Phase continue	q.s.p.100 g de suspension	

**Tableau 5 :** Etablissement du plan d'expériences en fonction des deux excipients variables (matrice d'expérimentation ou de formulation).

Essai N°	Polymère	Mouillant	Sucrose	Principe Actif
1	0.250	0.010	10	2,5
2	0.250	0.010	10	2,5
3	0.462	0.010	10	2,5
4	0.400	0.015	10	2,5
5	0.400	0.005	10	2,5
6	0.250	0.017	10	2,5
7	0.250	0.003	10	2,5
8	0.100	0.015	10	2,5
9	0.100	0.005	10	2,5
10	0.038	0.010	10	2,5
11	0.250	0.010	10	2,5
12	0.250	0.010	10	2,5

- **Mode opératoire**

Ajouter l'acide polyacrylique dans la solution aqueuse de dodécylsulfate de sodium, préalablement préparée. La sulfaméthazine est ensuite additionnée tout en agitant modérément, pendant 10 minutes, pour éviter l'incorporation de bulles d'air. Faire dissoudre le saccharose dans le reste d'eau distillée, la solution ainsi obtenue est ajoutée à la suspension de sulfaméthazine. Ajuster ensuite le pH, à l'aide d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium, jusqu'à pH 5,5. Passer enfin le tout à l'Ultra Turax pendant 10 minutes.

### III. Techniques d'évaluation de la stabilité physique des suspensions

La stabilité physique a été évaluée par des mesures échelonnées dans le temps de chacune des variables dépendantes suivantes :

- Ø PH
- Ø Viscosité
- Ø Taux de sédimentation
- Ø Aptitude à la redispersion
- Ø Test accéléré (centrifugation)

### III.1. Mesures de pH

Le pH est un paramètre physique important, étant donné que certains médicaments ont une stabilité maximale à une valeur spécifique du pH et que la fluctuation du pH peut être indésirable ; mesurer la valeur du pH permet un bon contrôle du procédé de fabrication du produit. D'autant plus importante pour les suspensions car toute dérive du pH pourrait engendrer des variations des propriétés rhéologiques de celles-ci et compromettre leurs stabilités.

Pour mesurer le pH des 12 essais que nous avons formulé, nous nous sommes servis d'un PH mètre de type : terrain WTW modèle pH 197

### III.2. Mesures de viscosité

Mesurer la viscosité et suivre son évolution dans le temps, ou mieux, un examen de son comportement rhéologique, montre si la suspension est suffisamment visqueuse.

La viscosité des suspensions peut être d'une importance particulière notamment pour une suspension topique il est important de mesurer la viscosité à un bas gradient de cisaillement afin d'évaluer la structure lors du stockage.

Les viscosimètres sont utilisés pour mesurer la viscosité dans des systèmes ayant un gradient de cisaillement élevé ainsi que dans les systèmes ayant un bas gradient de cisaillement.

Le viscosimètre utilisé dans notre cas est illustré dans la figure 19 :



*Figure 19* : viscosimètre rotatif de type BROOKFIELD LV-I+

### III.3. Paramètres de sédimentation

Lors de la sédimentation des particules dans les suspensions défloculées, on observe la formation progressive du sédiment sur le fond du récipient.

An contraire, dans les suspensions floculées, on obtient la séparation progressive et nette qui s'effectue entre le liquide surnageant clair et la couche supérieure de la phase solide.

On appelle subsidence cette forme de sédimentation particulière qui caractérise les suspensions floculées.

On exprime généralement le phénomène de sédimentation en utilisant la valeur du rapport :

Hauteur ultime du sédiment/hauteur originale de la préparation, à un temps donné soit :

$F=H_u/H_0$  [33]. Dinterfass (1959) distingue trois types de sédiment floculés (tableau 7) :

**Tableau 7** : types de sédiment floculés [33].

Valeur de « F »	Interprétation
1	Si : $H_u=H_0$
<1	valeur usuelle
>1	dans le cas où, par dilution à l'aide de véhicule dispersant, le sédiment formé occupe un volume supérieur au volume original de la préparation avant dilution.

### III.4. Test de sédimentation forcée par centrifugation

La centrifugation a été explorée comme étant une méthode possible pour l'évaluation des suspensions parce que la vitesse de sédimentation est influencée par les forces de gravitation.

Cependant, aucune corrélation fiable n'a été établie pour justifier l'utilisation de la centrifugation pour l'évaluation de la stabilité de la suspension établir au delà de sa durée limite de conservation. Mais, c'est un excellent outil pour contrôler les variations qui peuvent apparaître d'un lot à un autre.

Les essais ont été faits dans des tubes à essai, sur une centrifugeuse HETTICH (Modèle EBAlII), avec une vitesse maximale de 6000 tours/min (figure 20).



*Figure 20* : Appareil de centrifugation.

### **III.5. Test de redispersion**

Stanko et Dekay [24] étaient les premiers à proposer l'utilisation de la redispersibilité pour évaluer une suspension pharmaceutique. Plusieurs modifications de leur principe de base ont été décrites. Stanko et Dekay ont placé une suspension sédimentée dans une éprouvette graduée de 100 ml, qu'ils ont fait tourner de  $360^\circ$  à 20 tr/min jusqu'à ce que le fond de l'éprouvette soit dégagé du sédiment, à ce moment le nombre de tours effectués est compté.

Matthews [34, 35] a évalué cette méthode pour mesurer la redispersibilité des suspensions. Dekay et Lesschaft ont mesuré la redispersibilité en agitant avec un angle de  $90^\circ$  et non pas un tour complet. Le dernier test de redispersibilité est l'uniformité du médicament en suspension.

## IV. Evaluation de la stabilité physique des suspensions : Résultats et interprétations

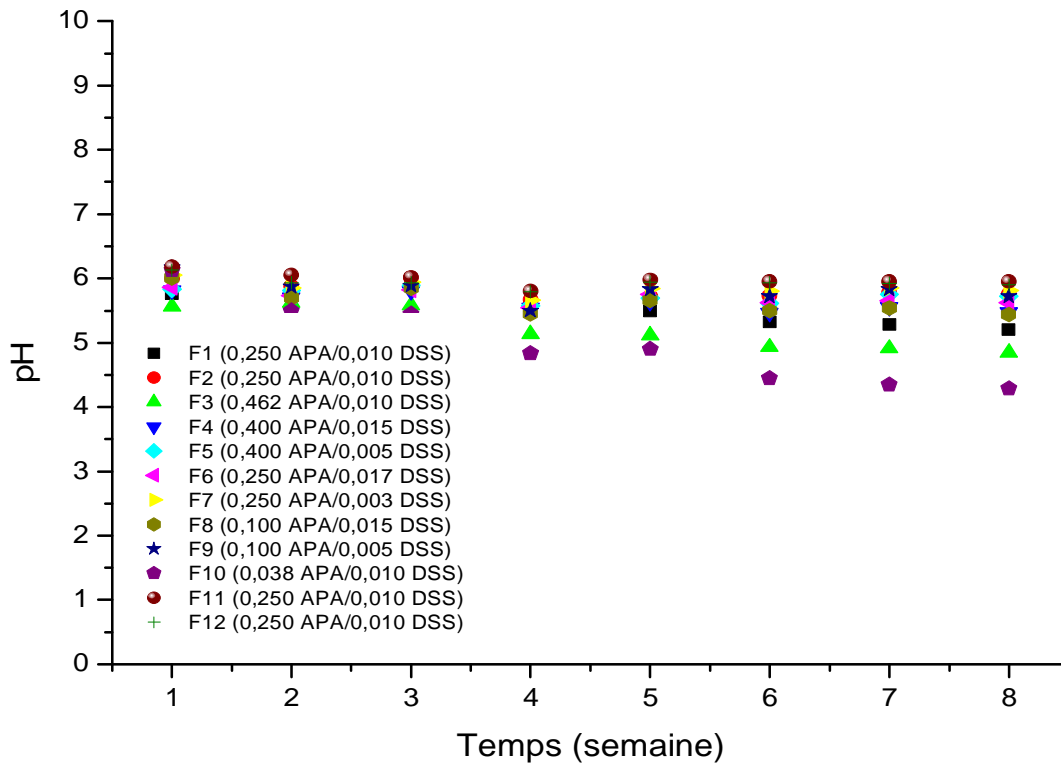
### IV.1. Mesures de pH

Les mesures que nous avons réussi à relever sont données dans le tableau 8 et l'évolution du pH dans le temps est illustrée par la figure 21.

*Tableau 8 : Variation du pH au cours du temps.*

N° essai	Polymère	Mouillant	1 semaine	2 semaines	3 semaines
1	0.250	0.010	5.76	5.83	5.96
2	0.250	0.010	6.00	5.88	6.01
3	0.462	0.010	5.56	5.62	5.58
4	0.400	0.015	5.81	5.71	5.80
5	0.400	0.005	5.83	5.81	5.89
6	0.250	0.017	5.86	5.73	5.82
7	0.250	0.003	6.05	5.85	5.94
8	0.100	0.015	6.01	5.70	5.85
9	0.100	0.005	6.17	5.87	5.89
10	0.038	0.010	6.13	5.50	5.45
11	0.250	0.010	6.18	6.05	6.02
12	0.250	0.010	6.13	5.93	5.93

1 mois	5 semaines	6 semaines	7 semaines	2 mois
5.57	5.49	5.32	5.28	5.20
5.67	5.72	5.73	5.78	5.76
5.13	5.12	4.93	4.91	4.85
5.54	5.64	5.47	5.55	5.48
5.57	5.69	5.61	5.75	5.72
5.54	5.75	5.63	5.65	5.62
5.66	5.84	5.80	5.85	5.81
5.45	5.66	5.50	5.54	5.44
5.50	5.83	5.72	5.83	5.72
4.84	4.90	4.45	4.35	4.29
5.80	5.98	5.95	5.95	5.95
5.79	5.94	5.93	5.92	5.90



**Figure 21** : Evolution du pH des différentes formules au cours du temps.

Le pH du milieu a une grande influence sur la viscosité des solutions des Carbomères, par conséquent sur la stabilité des suspensions pharmaceutiques contenant ces polymères (Les solutions des Carbomères, neutralisées sont plus visqueuses à pH 6-11). Ces suspensions présentent donc une stabilité maximale à une valeur spécifique du pH et une légère fluctuation de ce dernier peut engendrer des variations des propriétés rhéologiques de celles-ci et compromettre leurs stabilités [41, 42].

Le pH des suspensions préparées indique une légère tendance à baisser au cours du temps mais cette baisse est à peine perceptible. Puisqu'il n'y a pas de dérive significative du pH, cela nous permet de dire que l'impact du facteur pH, sur les déstabilisations observées dans certaines formules, est négligeable.

## IV.2. Mesures de viscosité

Pour cette étude nous avons utilisé un viscosimètre (voir figure 19) ayant pour accessoires quatre éléments mobiles de formes différentes. Pour chacun de ces mobiles, l'appareil peut effectuer des mesures de viscosité dans un intervalle déterminé selon la forme du mobile. Dans le cas de notre produit nous avons eut recourt à deux de ces mobiles: le S62 et le S64. L'appareil électronique permet, pour chaque mobile fixé, de procéder directement à son enregistrement, l'écran affiche alors le code de l'élément en cours d'utilisation et s'étalonne pour des mesures de viscosité dans le rang de celui-ci.

Chaque échantillon introduit dans le récipient choisi à cet effet est mis en contact avec l'élément rotatif de l'appareil, le niveau d'immersion de ce dernier étant prédéfini. Nous avons procédé à l'analyse en adoptant les étapes suivantes :

- choix d'une vitesse de rotation de l'élément parmi une série de valeurs, nous avons procédé de la plus petite à la plus grande valeur de vitesse suivant l'échelle : 0.3-0.6-1.5-3-6-12-30-60 RPM (trs/min).

Dans notre cas, on s'est fixé à une vitesse de 60 tr/min.

- pour la vitesse choisie, nous programmons l'appareil pour une durée d'analyse de 3 min.
- au bout de cette durée, l'écran du viscosimètre affiche une valeur de viscosité en centipoises (cp).

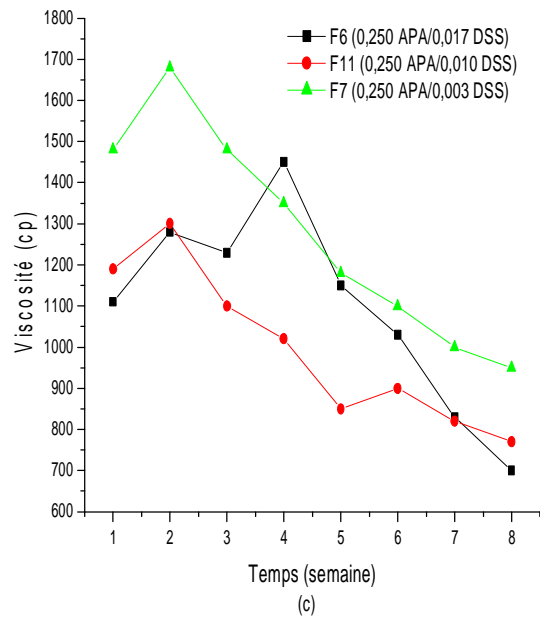
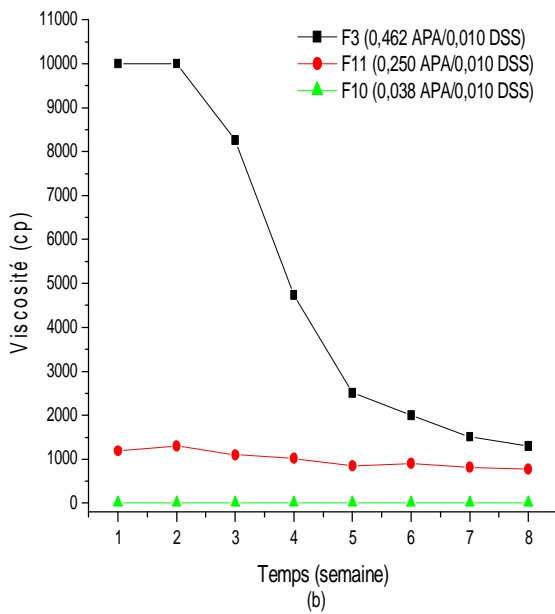
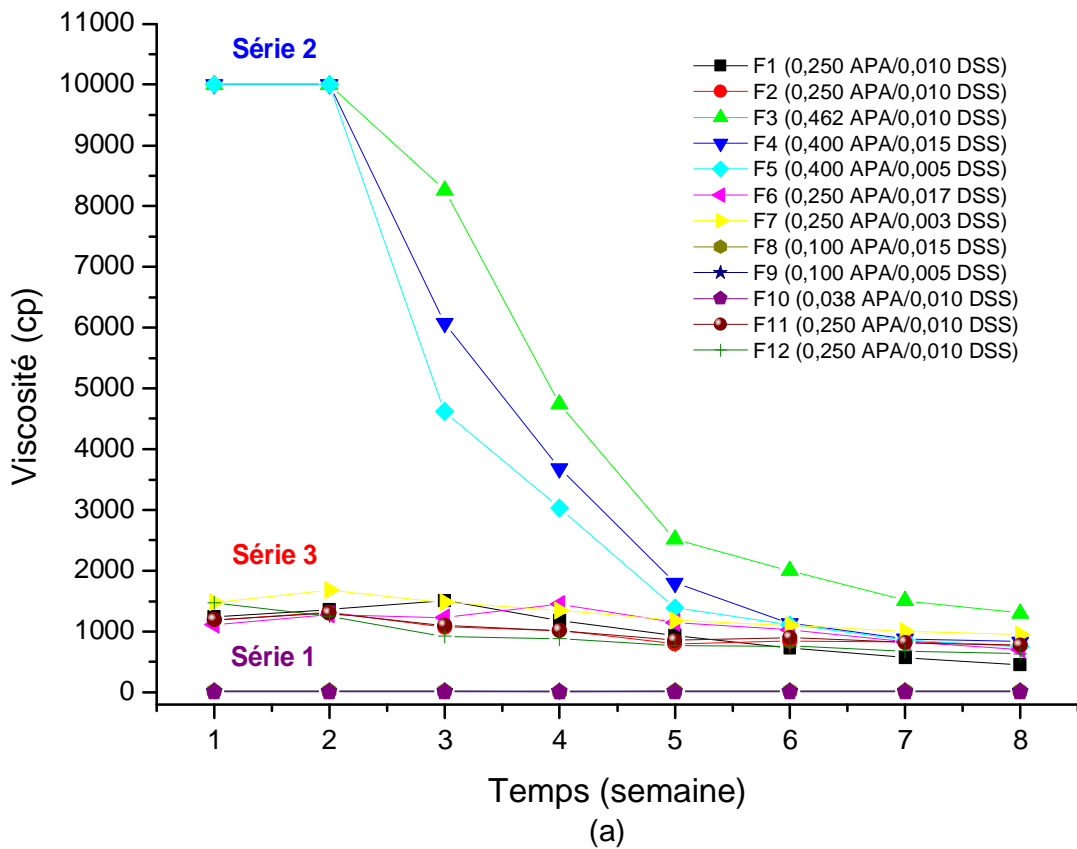
L'élément utilisé lors de cette analyse est le S62 pour les formulations suivantes : F8, F9 et F10. Pour les autres formulations on utilise le S64.

Les résultats obtenus à la suite de cette analyse sont répertoriés dans le tableau suivant.

**Tableau 9** : Variations de la viscosité avec le temps

N° essai	Polymère	mouillant	1 semaine	2 semaines	3 semaines
1	0.250	0.010	1240	1360	1510
2	0.250	0.010	1190	1310	1070
3	0.462	0.010	>10000	>10000	8260
4	0.400	0.015	>10000	>10000	6070
5	0.400	0.005	>10000	>10000	4620
6	0.250	0.017	1110	1280	1230
7	0.250	0.003	1480	1680	1480
8	0.100	0.015	19.5	22	19
9	0.100	0.005	20.5	23	20.5
10	0.038	0.010	6.5	6.0	4.5
11	0.250	0.010	1190	1300	1100
12	0.250	0.010	1470	1250	920

1 mois	5 semaines	6 semaines	7 semaines	2 mois
1180	940	730	570	450
1020	800	840	830	770
4740	2510	2000	1510	1300
3690	1800	1130	880	830
3030	1390	1110	860	750
1450	1150	1030	830	700
1350	1180	1100	1000	950
10.5	23	22.5	22	20.5
21.5	20.5	19.5	21	20
5.5	5.0	5	5	4.90
1020	850	900	820	770
880	770	760	680	630



**Figure 22 :** (a) Evolution de la viscosité des différentes formules au cours du temps, (b) effet de la teneur en polymère sur la viscosité des formules, (c) effet de la teneur en tensioactif sur la viscosité des formules.

La viscosité des mélanges augmente avec la concentration de matière en suspension [43]. La figure 22 montre clairement que le polymère (APA) a un effet prépondérant sur la viscosité des suspensions. Toute augmentation de la concentration du polymère, celle du tensioactif étant maintenue constante, provoque un accroissement de la viscosité donc de sa consistance (figure 22(a)). L'augmentation de la concentration en polymère renforce l'enchevêtrement des chaînes et gêne davantage l'écoulement du fluide.

Les évolutions au cours du temps montrent une décroissance de la viscosité, répartie en 03 séries :

- La première série (figure 22(a)) inclue les formulations ayant les viscosités les plus faibles, donc un comportement proche du comportement newtonien, les formules concernées sont (F8, F9 et F10). Ceci peut être interprété par les quantités insuffisantes en polymère, c'est d'ailleurs la cause de la sédimentation rapide de celles-ci d'où la perte de la stabilité physique recherchée. Il faudra noter que les trois formulations citées précédemment ont des viscosités qui, dans le temps, restent presque invariables.

Ceci indique une limite inférieure acceptable pour la teneur en polymère et qui doit être supérieure à 0,100 % en poids (teneur pour laquelle la suspension n'atteint pas la consistance désirée).

- La deuxième série correspond aux formulations ayant des viscosités très élevées donc aux formulations les plus consistantes ; il s'agit de (F3, F4 et F5), ces formulations contenant les plus fortes proportions en polymère ont un aspect-crème trop visqueux à la fin de leur préparation et durant les deux premières semaines qui ont suivi leur préparation. Cet aspect trop visqueux de ces formules indique une limite acceptable de la teneur en polymère qui doit être inférieure à 0,400% en poids ; une teneur pour laquelle l'utilisation de la suspension devient difficile (la consistance n'est pas adéquate pour usage orale).

La chute de la viscosité, au cours du temps, pour ces formules, indiquant une fluidification dans le temps (donc déstabilisation) de ces trois formulations. Ceci peut être interprété par l'augmentation de la taille des particules, au sein de ces suspensions, engendrée par floculation-coagulation. La mesure de la taille des particules permet de mettre en évidence ces augmentations de taille. Cependant, par manque de techniques adéquates (exemple, le granulomètre-laser), nous n'avons pas pu évaluer leur agrégation, au cours du temps.

- La troisième série correspond au reste des formulations contenant des teneurs identiques en polymère (0.250%) mais différentes en tensioactif, à savoir : les points au centre de la matrice

de formulation c'est-à-dire les formules F1, F2, F11 et F12 et les deux formules F6 et F7. Pour ces six formules, la viscosité tend à évoluer d'une manière légèrement apparente.

Cette teneur en polymère (0,250%) offre à la suspension une viscosité (consistance) donc une stabilité physique compatible avec l'application envisagée.

L'addition d'un agent tensioactif qui diminuera la tension interfaciale entre les particules solides et la phase liquide, a pour effet de freiner la réagglomération de ces particules ; Il favorise bien entendu le mouillage de la poudre, contribuant ainsi à affiner la suspension, autrement dit à stabiliser cette dernière. Notons tout de même que l'effet de la concentration du tensioactif (DSS) sur la viscosité des suspensions est moins important.

### **IV.3. Mesures du taux de sédimentation**

Toute suspension a une tendance plus ou moins nette à sédimenter, suivant la formulation à, l'allure cinétique du phénomène de sédimentation est différente suivant les concentrations [36]. La sédimentation en fonction du temps « taux de sédimentation » est une relation linéaire pour les suspensions diluées (inférieures à 1%), mais elle ne le serait plus pour les suspensions concentrées : dans ce cas la sédimentation tout d'abord rapide, ralentit fortement ensuite. La courbe de sédimentation en fonction du temps a une allure exponentielle.

On pourra observer la sédimentation spontanée de la suspension par divers artifices plus ou moins rigoureux, et l'estimer quantitativement et qualitativement de façon plus ou moins exacte et représentative.

La technique la plus utilisée est l'observation, à l'œil nu, de la sédimentation naturelle, en prenant des photos chaque semaine (figure 23).

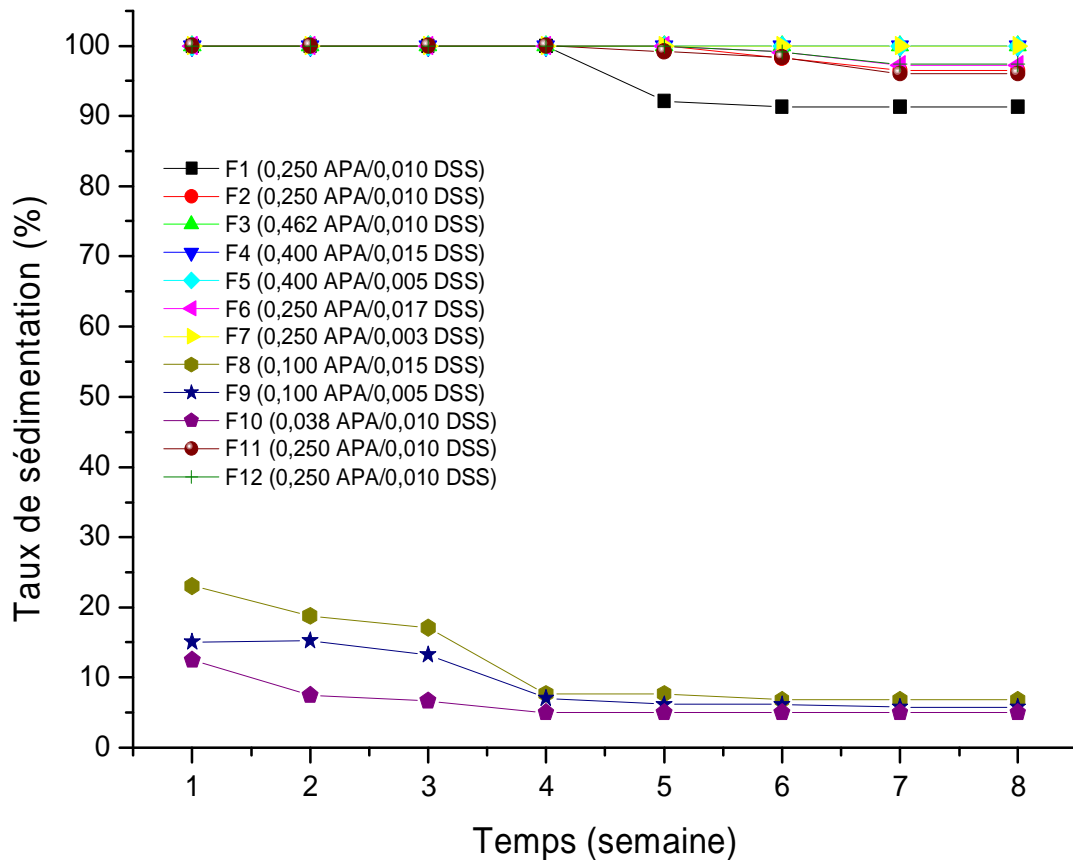


**Figure 23 :** Image montrant l'aspect physique des différentes suspensions après 2 mois de repos.

**Tableau 10 :** Variations du taux de sédimentation au cours du temps

N° essai	polymère	Mouillant	1 semaine	2 semaines	3 semaines
1	0.250	0.010	100	100	100
2	0.250	0.010	100	100	100
3	0.462	0.010	100	100	100
4	0.400	0.015	100	100	100
5	0.400	0.005	100	100	100
6	0.250	0.017	100	100	100
7	0.250	0.003	100	100	100
8	0.100	0.015	23.07	18.80	17.09
9	0.100	0.005	15.04	15.27	13.27
10	0.038	0.010	12.50	7.50	6.66
11	0.250	0.010	100	100	100
12	0.250	0.010	100	100	100

1 mois	5 semaines	6 semaines	7 semaines	2 mois
100	92.17	91.30	91.30	91.30
100	100	98.26	96.52	96.52
100	100	100	100	100
100	100	100	100	100
100	100	100	100	100
100	100	99.10	97.27	97.27
100	100	100	100	100
7.69	7.69	6.83	6.83	6.83
7.07	6.19	6.19	5.75	5.75
5	5	5	5	5
100	99.20	98.4	96.06	96.06
100	100	99.12	97.36	97.36



**Figure 24 :** Evolution du taux de sédimentation des différentes formules au cours du temps.

La figure 24 montre clairement que seules les suspensions contenant de faibles teneurs en polymère ont sédimenté (F9, F8 et F10) et cela d'autant plus vite que les teneurs étaient plus faibles. Ceci indique une limite inférieure acceptable pour la teneur en polymère et qui doit être supérieure à 0,100 % ; teneur pour laquelle la suspension n'atteint pas la consistance et la stabilité physique désirées.

Les résultats du test de sédimentation sont en parfait accord avec ceux de la viscosité : la comparaison des figures 23 et 24, montre bien que les suspensions présentant de faibles teneurs en polymère (teneur inférieure ou égale à 0,100%), donc les suspensions les moins visqueuses, n'ont pas résisté à la sédimentation. Excepté la formule F1 qui marque une séparation de phase, les formules au centre du domaine d'étude (F2, F11 et F12) ainsi que les deux formules F6 et F7 pour les quelles la viscosité n'a pas varié, le phénomène de sédimentation est non apparent.

#### IV.4. Résultats du test de sédimentation forcée par centrifugation

Peu d'auteurs utilisent la centrifugation comme test de stabilité des suspensions.

Krocke [37] utilise la centrifugation, mais dans le but d'étudier la structure du sédiment en présence de différents agents tensio-actifs. Il s'agit, en fait, d'une mesure granulométrique.

Mahler [38] étudie l'action de la centrifugation sur des sphérules « rigides » placées dans un liquide newtonien. Il essaie de calculer à quel temps et à quelle vitesse il faut centrifuger pour obtenir un dépôt correspondant à un certain temps de stockage sans centrifugation. Il arrive à une conclusion pessimiste. La centrifugation tasse le dépôt et la hauteur du sédiment est inférieure à celle atteinte dans le temps sans centrifugation.

- **Méthode**

La centrifugeuse utilisée est illustrée dans la figure 20, ayant une vitesse maximale de 6000 tours/min

- On s'est fixé à une vitesse de 2000 tr/min.
- Le test de centrifugation est appliqué uniquement sur les suspensions ayant un aspect stable, ainsi que sur les suspensions ayant une dégradation légèrement observable.
- Le temps de centrifugation est de 11 minutes réparties comme suit : 3 min, 3 min et 5 min.
- L'aspect des suspensions par la méthode de centrifugation est montré (figure 25) puis mentionné dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 11 :** Aspect des suspensions par centrifugation

N° essai	polymère	Mouillant	Après 3 min	Après 3 min	Après 5 min
2	0.250	0.010	Peu de liquide surnagent, très clair	Peu de liquide surnagent, très clair	Peu de liquide surnagent, très clair
3	0.462	0.010	Homogène (Laitéuse)	Homogène (Laitéuse)	Homogène (Laitéuse)
4	0.400	0.015	Homogène (Laitéuse)	Homogène (Laitéuse)	Homogène (Laitéuse)
5	0.400	0.005	Homogène (Laitéuse)	Homogène (Laitéuse)	Homogène (Laitéuse)
7	0.250	0.003	Homogène (Laitéuse)	Homogène (Laitéuse)	Homogène (Laitéuse)
12	0.250	0.010	Peu de liquide surnagent, très clair	Peu de liquide surnagent, très clair	Peu de liquide surnagent, très clair



**Figure 25 :** Aspect des suspensions après centrifugation à 2000 tours/min

Nous constatons que les formules F3, F4 et F5 contenant les proportions les plus élevées en polymère (les formules les plus visqueuses) ont résisté au test de sédimentation par centrifugation ; ces formules sont restées laiteuses et homogènes après ce test de sédimentation forcée.

#### **IV.5. Etude de la remise en suspension du sédiment**

Le sédiment devra être facilement remis en suspension, donnant par simple agitation modérée une suspension à nouveau homogène et stable, le temps de la prise du médicament.

L'essai de redispersion peut se faire à la main, et l'on peut déjà facilement apprécier, par quelques retournements du flacon, l'aptitude plus ou moins grande d'un sédiment à se redisperser.

Dans divers laboratoires, des appareils testant la remise en suspension ont été élaborés [39, 40], ils opèrent en général, par retournement du flacon, et ont classiquement un cycle d'une seconde. On agite par fractions de temps d'une minute jusqu'à réhomogénéisation.

- **Méthode**

- Dans la présente étude, le test de redispersion se fait manuellement sur des suspensions instables.
- l'aptitude de la remise en suspension est mentionnée chaque minute.
- l'aspect après test de redispersion des suspensions est indiqué dans la figure 26.
- les résultats sont répertoriés dans le tableau suivant.

**Tableau 12** : Aptitude à la remise en suspension

N° essai	polymère	mouillant	Aptitude de la remise en suspension
1	0.250	0.010	Redispersible
2	0.250	0.010	Redispersible
6	0.250	0.017	Redispersible
8	0.100	0.015	Non redispersible (formation d'un sédiment compact)
9	0.100	0.005	Non redispersible (formation d'un sédiment compact)
10	0.038	0.010	Non redispersible (formation d'un sédiment compact)
11	0.250	0.010	Redispersible
12	0.250	0.010	Redispersible

**Figure 26** : Aspect des suspensions après test de redispersion.

Les formules F8, F9 et F10 ayant les plus faibles teneurs en polymère (les moins visqueuses) et qui ont sédimenté avec le temps (figure 24) ne sont pas redispersibles, ce qui indique que ces trois suspensions étaient défloculées. Ceci confirme que ces suspensions ne sont pas compatibles avec l'application pharmaceutique prévue.

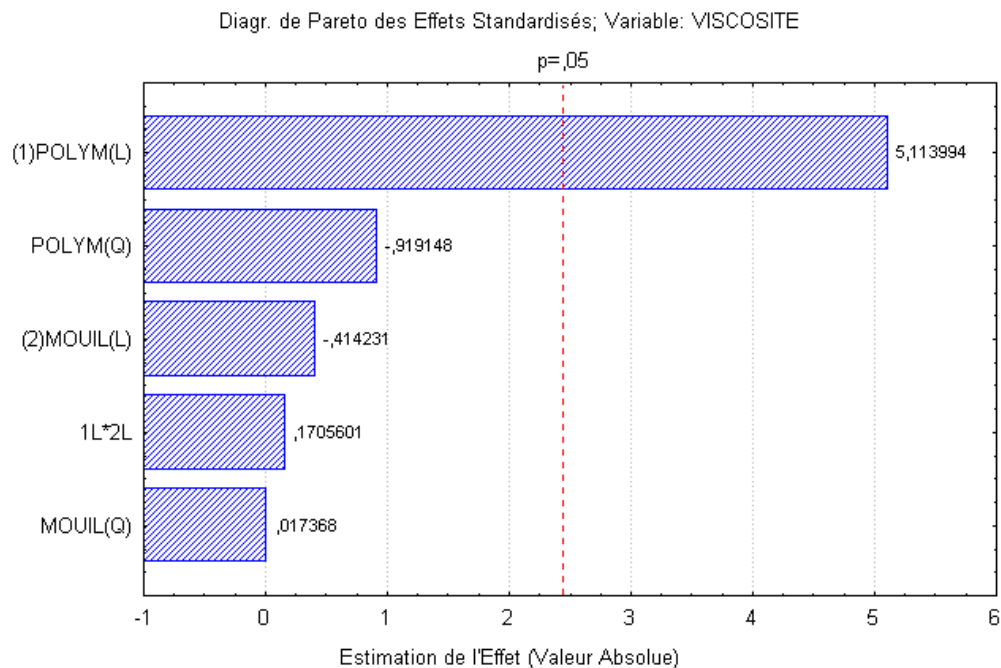
Les formules F2, F6, F11 et F12 qui sont restées stables comme discuté précédemment (mesures de viscosité et du taux de sédimentation), sont parfaitement redispersibles après deux mois de stockage ; d'ailleurs il n'y a pas lieu de parler de redispersibilité le fait que ces formules n'ont pas sédimenté. De même, pour la formule F1 qui a subi une sédimentation, au cours du temps, le test de redispersibilité s'est avéré positif; la suspension est de ce fait « facile à redisperser » ; signifiant que cette formule était dans un état floculé.

## V. Modélisation des propriétés des suspensions après deux mois de repos

### V.1. Modélisation de la viscosité

La viscosité est un paramètre fondamental pour la stabilité des suspensions. Dans le cas de notre étude, la stabilité est assurée essentiellement par l'ajout de l'agent viscosifiant, ici le polyacrylate de sodium (sel de Na).

Comme on peut le voir sur le diagramme de Pareto des effets sur la viscosité (figure 27), le polymère est le seul facteur qui influe d'une manière significative (Seuil de signification = 5%).



**Figure 27** : Diagramme de Pareto pour la viscosité après 2 mois de repos des échantillons

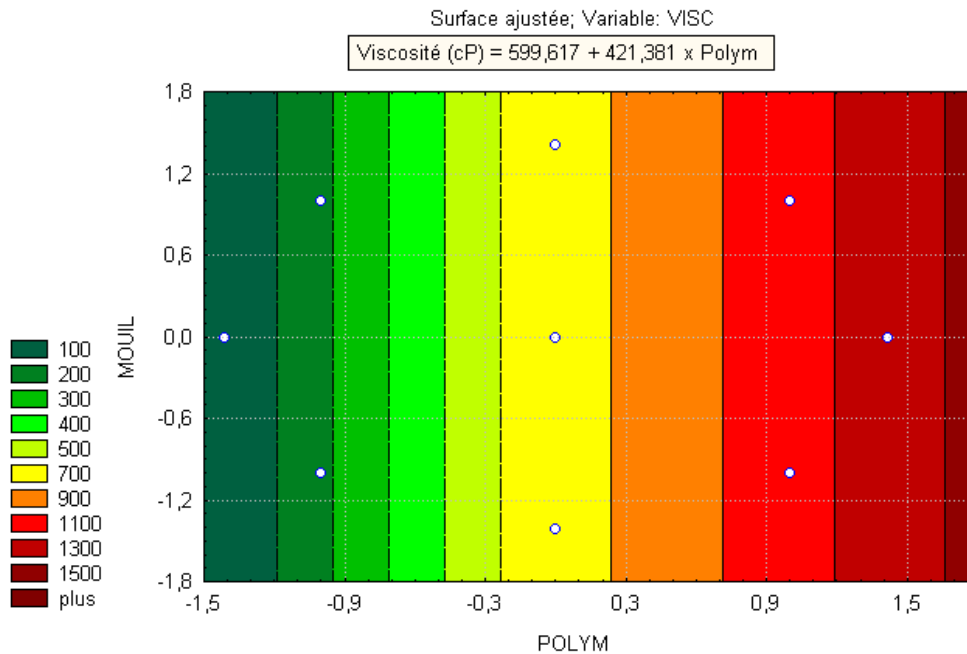
Rappelons que le diagramme de Pareto représente un histogramme des effets classés par ordre décroissant. La ligne verticale en pointillé indique le seuil de signification qui peut être choisi à volonté ( $p = 0,05$  est la valeur par défaut). Ici, seul le terme linéaire (L) du polymère significatif au seuil de signification de 5%, ce qui est indiqué par l'intersection de la barre de l'effet de POLYM (L) avec la ligne verticale en pointillé.

En excluant tous les autres termes du modèle quadratique, nous pouvons obtenir le modèle (linéaire) de la viscosité (en fonction de la concentration en polymère) ainsi que la surface de réponse correspondante (figure 28).

Le modèle pour la viscosité est donné par l'équation suivante :

$$\text{Viscosité (cP)} = 599,617 + 421,381 \times \text{Polymère}$$

Avec un coefficient de détermination multiple  $R^2 = 0.786$



**Figure 28** : Surface de réponse pour la viscosité

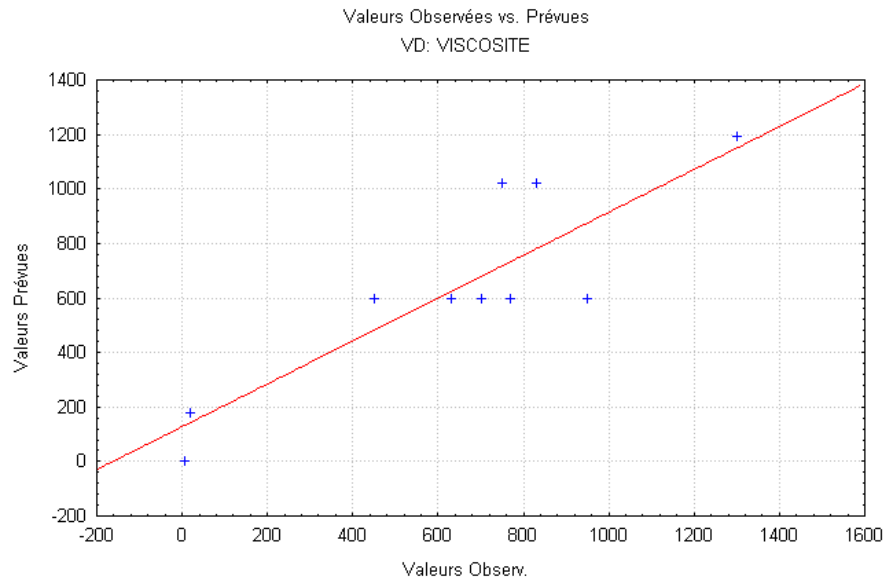
Comme on peut le voir sur cette courbe de réponse, les viscosités les plus élevées sont obtenues pour les concentrations les plus élevées en polymère (région de la surface la plus à droite). L'agent mouillant n'a aucun effet sur la viscosité. Les faibles teneurs utilisées ne permettent pas de voir les possibles interactions polymère-tensioactif qui sont observées aux fortes teneurs en tensioactif.

La viscosité de la suspension doit être évidemment ajustée de manière à la fois à obtenir une stabilité suffisante (blocage des mouvements des particules solides par effet stérique du à la présence de polymère tout en assurant la facilité d'utilisation du produit (la suspension doit s'écouler facilement à travers l'orifice distributeur du flacon tout en permettant la délivrance d'une dose précise (facilité du dosage).

L'action viscosifiante du polymère est expliquée en termes de gonflement à l'issue de l'« ouverture » des chaînes lors de la neutralisation, les atomes  $\text{Na}^+$  venant s'associer avec les fonctions carboxyliques  $\text{COO}^-$  présentes sur ces chaînes (figure 18).

Nous remarquons que les suspensions qui sont restées stables sont celles dont les teneurs en polymère sont appréciables, supérieures à 0,1 %.

La figure 29 permet d'apprécier la précision du modèle précédent en donnant les valeurs observées (mesurées) par rapport à celles qui sont prédites par le modèle.



**Figure 29 :** Valeurs observées en fonctions des valeurs prédites

### V.1. Modélisation du Taux de sédimentation

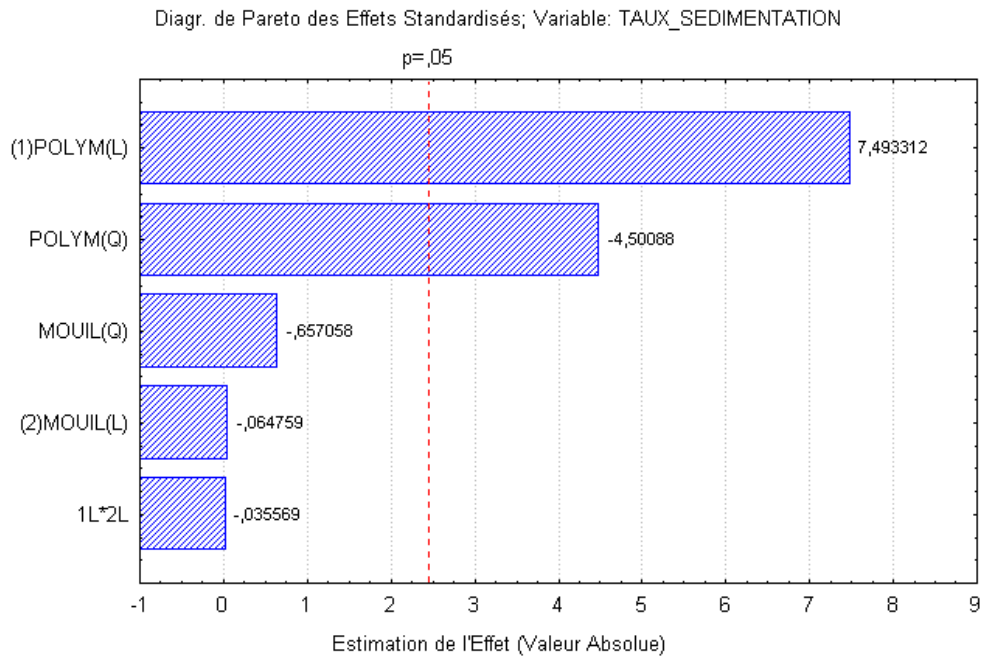
Nous avons mesuré le rapport de sédimentation défini comme suit :

Taux de sédimentation = (hauteur du sédiment/ hauteur totale)\*100%.

La figure 23, donnée précédemment, montre l'aspect des suspensions après 2 mois de vieillissement.

Nous pouvons voir que les échantillons : F8, F9 et F10 ont subi une dégradation.

Ces échantillons correspondent aux suspensions qui ont les plus faibles concentrations en polymère. Au seuil de signification de 5 %, seule la teneur en polymère (termes linéaire L et quadratique Q) ont un effet sur le taux de sédimentation. Comme le montre le diagramme de Pareto (figure 30).



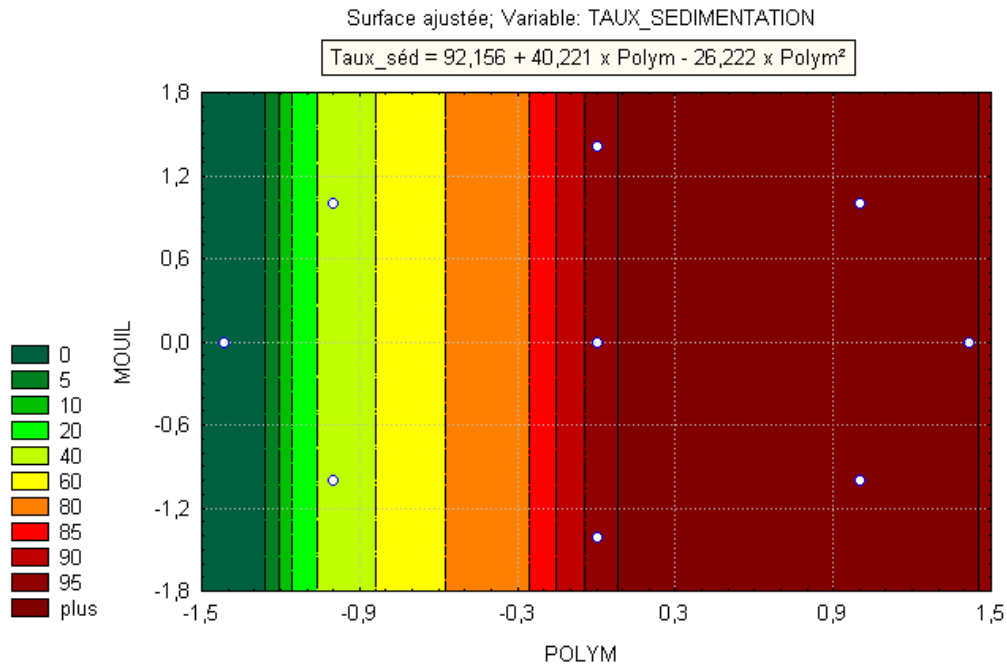
**Figure 30 :** Diagramme de Pareto pour le taux de sédimentation

En excluant les autres termes du modèle, nous obtenons la surface de réponse ci-dessous (figure 31)

Le modèle pour le taux de sédimentation est donné par l'équation suivante :

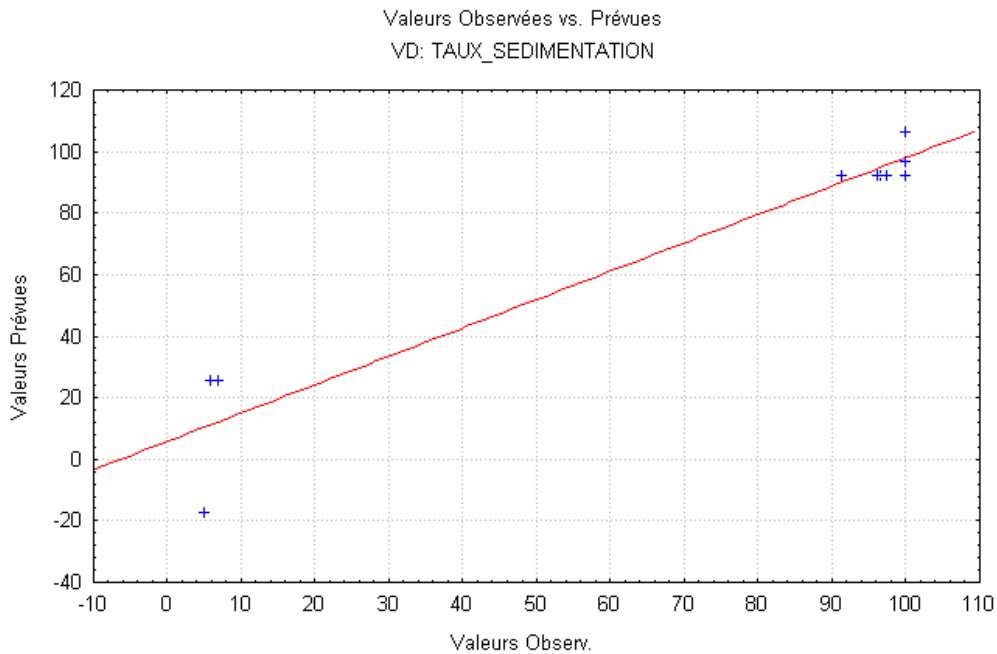
$$\text{Taux-éd} = 92,156 + 40,221 \times \text{Polym} - 26,222 \times \text{Polym}^2$$

Avec un coefficient de détermination multiple de  $R^2 = 0,92$



**Figure 31 :** Surface de réponse pour le taux de sédimentation

La précision de ce modèle peut être appréciée par la courbe valeurs prédites en fonction des valeurs observées (figure 32).



**Figure 32 :** Valeurs prédites en fonction des valeurs observées

---

## Conclusion

Dans le présent travail, nous avons formulé une suspension orale de sulfaméthazine (2,5%) en utilisant l'acide polyacrylique (Carbopol 934P) et un tensioactif, le dodécylsulfate de sodium, comme agent viscosifiant et agent mouillant respectivement.

Nous nous sommes limitées à étudier la stabilité physique de la suspension durant une durée de stockage de 2 mois. Celle-ci a été évaluée par différentes mesures physico-chimiques, en utilisant des méthodes simples d'investigation : mesures de pH, de viscosité et de taux de sédimentation. Des tests de sédimentation forcée, par centrifugation, et d'autres de remise en suspension ont été également réalisés. L'objectif principal était d'essayer de trouver des corrélations possibles entre la composition et les propriétés physico-chimiques de la suspension et surtout de tenter de repérer les domaines de concentrations les plus favorables du point de vue stabilité physique, sans perdre de vue les fonctions d'usage du produit final (application envisagée : suspension orale).

Les résultats ont permis de tirer les conclusions suivantes :

La viscosité est fortement dépendante de la teneur en polymère et conditionne pour l'essentiel la stabilité des suspensions préparées. L'effet de la concentration du tensioactif (DSS), sur la viscosité, est insignifiant dans le cas de nos suspensions.

La viscosité des formules contenant 0.250% de polymère (F1, F2, F11 et F12 et les deux formules F6 et F7) varie très peu, durant la durée d'analyse. Cette teneur en polymère (0,250%) offre à la suspension une viscosité donc une consistance adéquate.

Seules les formulations contenant de faibles teneurs en polymère donc les moins visqueuses (F9, F8 et F10) ont sédimenté. Ceci indique une limite inférieure acceptable pour la teneur en polymère et qui doit être supérieure à 0,100 % ; teneur pour laquelle la suspension n'atteint pas la consistance et la stabilité physique désirées.

Les essais de remise en suspension des formulations ayant sédimenté (F8, F9 et F10), se sont révélés négatifs renforçant l'hypothèse que les suspensions en question étaient dans un état défloculé. Ceci confirme que ces suspensions ne sont pas compatibles avec l'application pharmaceutique prévue.

Des tests de résistance à la centrifugation ont également été effectués. Ces tests ont pour effet de simuler un vieillissement accéléré des suspensions préparées. Les résultats montrent que la

majorité des formulations restées stables, au repos, ont également gardé leur stabilité après le test de centrifugation.

En résumé, les propriétés physico-chimiques, pH, viscosité et taux de sédimentation, et la stabilité physique de nos suspensions sont favorisées par une teneur élevée en polymère à condition que cette dernière n'excède pas 0,250% en poids. Cette teneur en polymère offre à la suspension une stabilité compatible avec l'application orale.

La méthodologie suivie repose sur les plans d'expériences et elle a permis de confirmer les domaines de concentrations des excipients où la stabilité de la suspension était la meilleure.

- [1] **S. H'ennon**, Cours de Master 2 « Concept fondamentaux de la physique, matieres molles et interfaces », ChapitreIV(2011-2012) P1.
- [2] **C. Goalard**, Etude physico-chimique du procédé d dispersion des poudres libres et agglomérées en milieu liquide, (Projet de fin d'études, Ecole doctorale, Décembre 2005).
- [3] **Marie-José Mathien et Jean-Marie Fonteneau**, Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie. 7<sup>ème</sup> édition, (2008).
- [4] **A. Le Hir**, Pharmacie galéniques BPF des médicaments. 8<sup>ème</sup> édition, (2006).
- [5] **V. Gallardo, M. A. Ruiz, et A. V. Delgado**, Les suspension pharmaceutiques et leurs application, Université de Grenade, Espagne.
- [6] « **Médicaments génériques, principaux enjeux** » Actes du séminaire international sur les procédures scientifiques et techniques pour le développement des médicaments génériques. Alger le 18, 19, 20 mai 2000, Groupe SAIDAL, P26.
- [7] **N.Chaki**, Formulation d'une émulsion Pharmaceutique Huile de soja /Eau, Caractérisation et étude de stabilité physique, (Projet de fin d'études, ENP, Fevrier2008).
- [8] « **Du génie chimique à la production pharmaceutique** » Article de l'association Interchimie 99, n°37 avril 1999.
- [9] **Nicolas, Dominique, Bernard Lefebvre**, Vadmecum thérapeutique des affections respiratoires des ruminants domestiques, (Projet de fin d'études, Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, 2005).
- [10] **Brigitte Charpentier et Al.**, Guide du préparateur en pharmacie. 3<sup>ème</sup> édition, (2008).
- [11] **J., M.Delizy**, Les Sulfamides potentialisés, (Projet de fin d'études, E.N Vétérinaire d'Alfort, 2004).
- [12] **Bernard. Cabane**, Formulation des Dispersions, Techniques de l'Ingénieur, Génie de la formulation, J2 185-1 (2003).
- [13] **Bernard Cabane et Sylvie Hénon**, Liquides : solutions, dispersions, émulsions, gels. Belin (2003).
- [14] **K .Mebrouk et F. Benkhoucha**, Formulation et étude de stabilité d'une suspension buvable, (Mémoire de fin d'études, ENP d'Alger, 2006).
- [15] **Jean Poré**, Les dispersions aqueuses, suspensions, émulsions, mousses. Société des publications « le CUIR », (1976).
- [16] **Guillaume Lefebvre**, Modification de surface de particules de Talc par de la Silice nanométrique hydrophobe (par enrobage a sec) : Influence sur leurs propriétés physico-chimiques et leurs dispersibilité dans une phase aqueuse, ( Thèse de doctorat, l'université de Toulouse, Décembre 2010).

- [17] **A. Le Hir**, Pharmacie galéniques bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 7ème édition, (1997).
- [18] **The Arab union of manufacturers of pharmaceutical and medical appliances (AUPAM)**, “Arab guidelines on stability testing of pharmaceutical products”, P11.
- [19] « **Médicaments génériques, principaux enjeux** » Actes du séminaire international sur les procédures scientifiques et techniques pour le développement des médicaments génériques. Alger le 18, 19, 20 mai 2000, Groupe SAIDAL, CRD, P1et 2.
- [20] **C. Desjardins**, Mémoire de fin d'étude, Université de MONTREAL, juin 1999.
- [21] **M.L. Benarbia**, Elaboration de nano structures, (Mémoire de Magister, Université Mentouri de Constantine, 2008).
- [22] **F. Puisieux, M. Seiller**, « Galenica 5, Les systèmes dispersés, Agents de surface et émulsions », Ed Technique & Documentation, Lavoisier, (1983).
- [23] **H.Berradj**, Etude de la stabilité d'une suspension aqueuse D'oxyde de zinc, (Mémoire de Magister, ENP d'Alger, Février 2006).
- [24] **Hridaya N. Bhargava, Daniel W. Nicolai, and Bharat J. Oza**, Topical Suspensions in Pharmaceutical dosage forms, Disperse Systems, vol2, ed. By Herbert A. Lieberman, Martin N. Rieger and Gilbert S. Banker, Marcel Dekker (1996).
- [25] **Evertt.N.Hiestand**, Theory of coarse suspension formulation- J Pharm.Sci, N°1, 53,1964, p.1.
- [26] **Ecanow et coll**, Flocculation theory and polysorbate 80 sulfaguandine suspension J. Pharm. Sc , n° 12, 59,1970, P1848.
- [27] **Blazy (P.) et Jdid (El-Aïd)**.-Fragmentation .Technologie. [A5 060].Traité Génie des procédés (1991).
- [28] **Sugimoto (T.)**.- Preparation of monodispersed colloidal particles .Adv. Colloid interface Sci. 28, (1987).
- [29] **Tadros Th. F.**, Industrial application of dispersions. Advances in Colloid and interface science 46, (1993).
- [30] **Schubert H.**, Instantization of powdered food products. International Chemical (1993)
- [31] **Buckton G**, Interfacial phenomena in drug delivery and targeting. harwood academic publishers. Engineering 33(1), (1995)
- [32] **E.C. Foernzler et coll**, the effect of thixotropy on suspension stability- J. Amet. Pharm. Asso (Sci.ed.) 49, (1960)
- [33] **M. Meddah**, Etude des systèmes dispersés : les différentes méthodes de stabilisation, (Projet de fin d'études, ENP d'Alger, juin 2001).

- [34] **Matthews et coll.**, Aggregation mechanisms in pharmaceutical suspensions- J.Pharm.Sc, n°9, 59, (1970).
- [35] **Matthews et coll.**, The use of comparative analysis of sedimentation and Brownian motion as a guide to suspension formulation- Pharm.Acta Helv., n°1, 45, (1970).
- [36] **Thur et coll.**, sedimentation kinetics of flocculated suspension, J. Pharm. Sci., n°5, 59, (1970).
- [37] **Krocke**, Studies of surfactants in non aqueous Powder suspensions. - Powder Technol., n°5, 4, 1971,p. 264.
- [38] **Mahler**, Les dispersions. Leurs structures, leurs stabilités et l'étude de leurs consistances.-Ed. Camugli, Lyon, 1968.
- [39] **Matthews and Rhodes**, Some studies of flocculation phenomena in pharmaceutical suspensions, J. Pharm. Sci., 57, (1968), p. 569.
- [40] **Lesshaft**, A Study of the Compatibility of Various Suspending Agents, Drug Standards, (1954).
- [41] **Bhargava H. N. et coll.**, Topical Suspensions in Pharmaceutical dosage forms, Disperse Systems, vol. 2, edited by Lieberman H. A., Rieger M. N. et Banker G. S., New York: Marcel Dekker, (1996).
- [42] **Falkiewicz M. J.**, Theory of suspensions, in pharmaceutical dosage forms, disperse systems, vol. 1, edited by Lieberman H. A., Rieger M. N. et Banker G. S., New York: Marcel Dekker (1996).
- [43] **Yeong S. K. et coll.**, Steady flow and viscoelastic properties of lubricating grease containing various thickener concentrations, J. Colloid Interface Sci., (2004).

## Ø Sulfamethazine

✓ Formule moléculaire brute :  $C_{12}H_{14}N_4O_2S$

✓ Principaux synonymes :

*Noms français :*

- Sulfadimerazine.
- Sulfadimesine.
- Sulfadimethyldiazine.

*Noms anglais :*

- Dimerathine.
- Sulfadimesin.

✓ Apparence :

Solide sous forme de cristaux, blanc, poudre.

✓ Propriétés physiques :

- *État physique* : Solide
- *Masse moléculaire* : 278,33g/mole.
- *Point de fusion* : 197 à 200°C

✓ Stabilité :

Ce produit est instable dans les conditions suivantes: Lorsque chauffé jusqu'à sa décomposition, il émet des gaz toxiques d'oxydes de soufre et d'oxydes d'azote.

✓ Incompatibilité :

Ce produit est incompatible avec ces substances: Les agents oxydants forts, les acides forts, les bases fortes.

✓ Conservation :

- Conserver à l'abri des matières oxydantes, des acides et des bases.
- Conserver dans un récipient hermétique placé dans un endroit bien ventilé.
- Conserver dans un endroit sombre.

✓ Effets aigus :

On se réfère à la toxicité des sulfonamides: irritation: peau, yeux, voies digestives; conjonctivite, kératite, troubles visuels (myopie); lésions et éruptions cutanées, érythème; nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, étourdissements, tintements; mictions douloureuses, hématurie; dommages rénaux et hépatiques possibles.

## Ø Carbomère : Carbopol 934P

[9003-01-4] société ALDRICHE : chemical company Inc

✓ Formule chimique :

$[-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-]_n$  avec  $n \approx 17361$  ( $M=1250.000\text{g/mole}$ ,  $T_g=106^\circ\text{C}$ ,  $d = 1.22\text{gr/cm}^3$ )

✓ Type de produit :

Polymère carboxy vinylique de haut poids moléculaire.

✓ Aspect :

Poudre blanche et pelucheuse, ayant une odeur légère et caractéristique, hygroscopique.

✓ Dispersibilité dans l'eau :

Mouillage rapide si l'addition est faite lentement dans un vortex.

✓ Rhéologie :

Ecoulement plastique.

✓ Identification :

- *Réaction chimique* : Il se produit une coloration orange (avec bleu de thymoITS) et il se produit une coloration jaune (avec rouge de crésol).
- *Gélification* : Il se forme un gel visqueux.

✓ Stabilité en pH : 5-11

✓ Incompatibilités :

Sensibles aux phénols, acides forts, certains adjuvants antimicrobiens, les niveaux élevés des électrolytes et aux polymères cationiques.

✓ Solubilité :

Produit soluble dans l'eau, l'éthanol (95%), diméthylformamide et le méthanol.

Non soluble dans l'acétone, diéthyléther, benzène.

✓ Avantage :

- Bon agent de suspension à pH 5
- Non sujet à l'hydrolyse et à l'oxydation

**Ø Dodecyl Sulfate sel de sodium**

- Degré de pureté = 99%.
- Formule chimique :  $C_{12}H_{25}NaO_4S$  avec  $M=288,38\text{g/mole}$ -fonction : agent mouillant.

**Ø Saccharose**

- ✓ Société : FUKA → D(+) Sucrose.
- ✓ Pureté :  $\geq 98\%$
- ✓ Formule chimique :  $C_{12}H_{22}O_{11}$
- ✓ Masse molaire :  $M=342.30\text{ g/mole}$ .
- ✓ Nomenclature : [ $\beta$  - D - Fructofuranosyl]-  $\alpha$ - D- glucopyranoside]
- ✓ Solubilité : 0.1g/ml  $H_2O$ , soluble.

## RESUME

Etude de la stabilité d'une suspension pharmaceutique « sulfaméthazine 2,5% »

Dans cette étude, nous nous proposons de formuler une suspension pharmaceutique qui se compose principalement de trois ingrédients : un principe actif « La sulfaméthazine » à une concentration fixe de 2,5%, un polymère synthétique « Carbopol 934P » comme agent viscosifiant et un agent mouillant « dodécylsulfate de sodium ». L'étude de la stabilité physique de ces suspensions en fonction des deux excipients « Agent viscosifiant et Agent mouillant » a été réalisée pendant une durée de huit semaines en analysant l'évolution de chacun des paramètres : Viscosité, pH et taux de sédimentation. L'étude a été complétée par des tests de résistance à la centrifugation et de redispersibilité.

L'utilisation du logiciel STATISTICA a permis de mettre en évidence les effets des deux ingrédients sur les différentes propriétés étudiées, et de situer les domaines de concentrations des ingrédients où la stabilité physique maximale est atteinte.

*Mots clés* : formulation, suspension, sulfaméthazine, stabilité physique, méthodologie des surfaces de réponse.

## ABSTRACT

Study of stability of a pharmaceutical suspension « sulfaméthazine 2,5% »

The present study aims at formulating a pharmaceutical suspension which consists with three major ingredients: an active ingredient "The sulfamethazine" at a concentration of 2,5%, a synthetic polymer "Carbopol 934P" as a thickening agent, and "sodium dodecylsulfat" as a wetting agent.

The physical stability of this suspension regarding the two key-ingredients "viscosifiant agent and the wetting agent" was studied during eight weeks by analysing the evolution of the following parameters: viscosity, pH, and sedimentation rate. Sedimentation by centrifugal force and redispersibility tests have also been performed.

The use of Statistica software enabled us to evaluate the effects of the two excipients on the studied properties, and to spot the domains of concentrations where maximal stabilities were met.

*Key words*: Formulation, suspension, sulfamethazine, physical stability, response surface methodology.