

Les suspensions

DEFINITION

Les suspensions pharmaceutiques sont des **dispersions hétérogènes d'un solide dispersé dans un milieu liquide sous forme de particules insolubles** :

- Phase liquide : continue, dispersante ou externe
- Phase solide : discontinue, dispersée ou interne

Classification

Les suspensions sont classées selon:

1. La Voie d'administration

- Suspensions orales
- Suspensions nasales
- Suspensions parentérales
- Les lotions

2. La proportion de la phase solide

- Suspension diluée (le solide dispersé représente 2 à 10 % en masse / Volume du liquide)
- Suspension concentrée (le solide dispersé représente 50% et plus en masse / Volume du liquide)

3. La nature électrocinétique des particules solides

- Suspension floculée
- Suspension défloculée

4. La taille des particules solides

Suspension brute (**grossière**) (>1 micron)

Suspension colloïdale (< 1 micron)

Suspension de dimension nanométrique (**10–100** nanomètre)

AVANTAGES ET INCONVENIENTS

Avantages	Inconvenient
<ul style="list-style-type: none">• La suspension peut améliorer la stabilité chimique de certains médicaments qui sont susceptibles de se dégrader une fois solubilisés (par exemple : la pénicilline)• Le médicament en suspension a un taux plus élevé de la biodisponibilité que d'autres formes galéniques. La biodisponibilité est dans l'ordre suivant, Solution > Suspension > Capsule > comprimé > comprimé enrobé• La durée et le début de l'action peuvent être contrôlés, contrairement aux solutions ou sirops.• La suspension peut masquer le goût amer de certain principe actif (par exemple : Chloramphénicol ou l'ibuprofène).	<ul style="list-style-type: none">• La stabilité physique, la sédimentation et le compactage peuvent causer des problèmes.• L'inconfort de la prise de la dose thérapeutique.• Difficulté lors de la formulation des suspensions.• Une dose uniforme et précise ne peut pas être atteinte à moins que la suspension soit conditionnée sous la forme de doses unitaires.

Stabilité des suspensions

La suspension peut être perdue suite à deux phénomènes: la floculation et la sédimentation

- ❖ L'assemblage des particules et leur flottaison conduit à la floculation
- ❖ Le déplacement des particules vers le bas de la préparation conduit au phénomène de sédimentation

Ces phénomènes sont dus à plusieurs paramètres:

Caractéristiques des suspensions

- **Caractères organoleptiques agréables**
- **Stabilité physique et chimique**

Applications

- les suspensions sont généralement **appliquées pour les PA insoluble ou presque insoluble**
- Pour **éviter la dégradation des PA** ou **améliorer leur stabilité**
- Pour **usage parentérale ou topique**
- **Préparation de produits de contraste** تحضير وسائط التباين

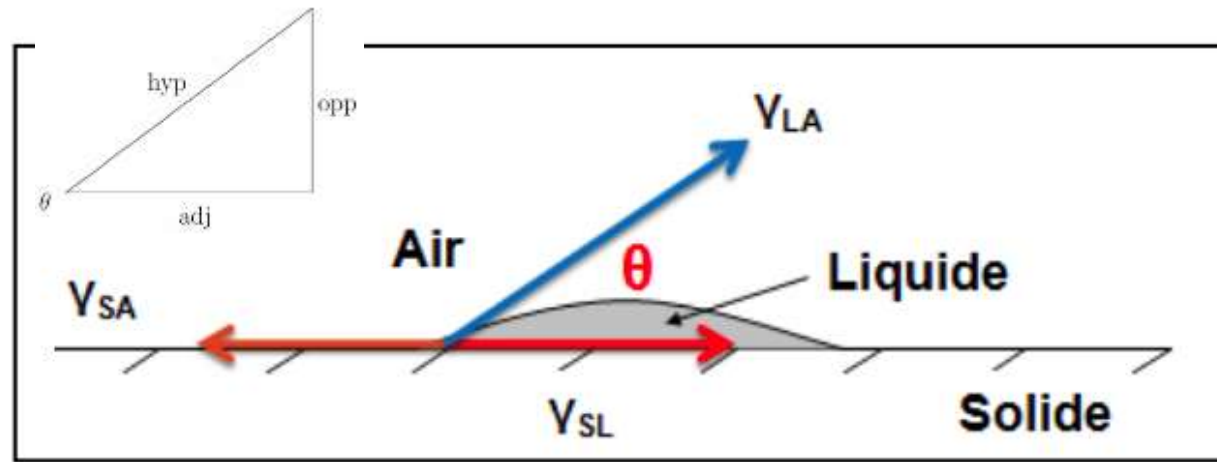
Mouillabilité

Un premier signe d'hétérogénéité peut apparaître dès l'introduction de la phase solide dans la phase liquide par suite d'un mauvais mouillage des particules par le véhicule dispersant.

Ce mouillage peut aller jusqu'à la flottaison des particules solides à la surface du liquide (floculation) lorsque la tension interfaciale توتر سطحي (solide – liquide) est supérieure à la tension interfaciale (solide – air).

Lorsque la poudre est très hydrophobe, les particules sont recouvertes d'une mince couche d'air. Elles ne sont pas mouillées par le véhicule et elles tendent à s'agglomérer et à la flotter à la surface.

Phénomène de mouillage



- γ_{SA} : tension interfaciale solide – air.
- γ_{SL} : tension interfaciale solide – liquide.
- γ_{LA} : tension interfaciale liquide – air.

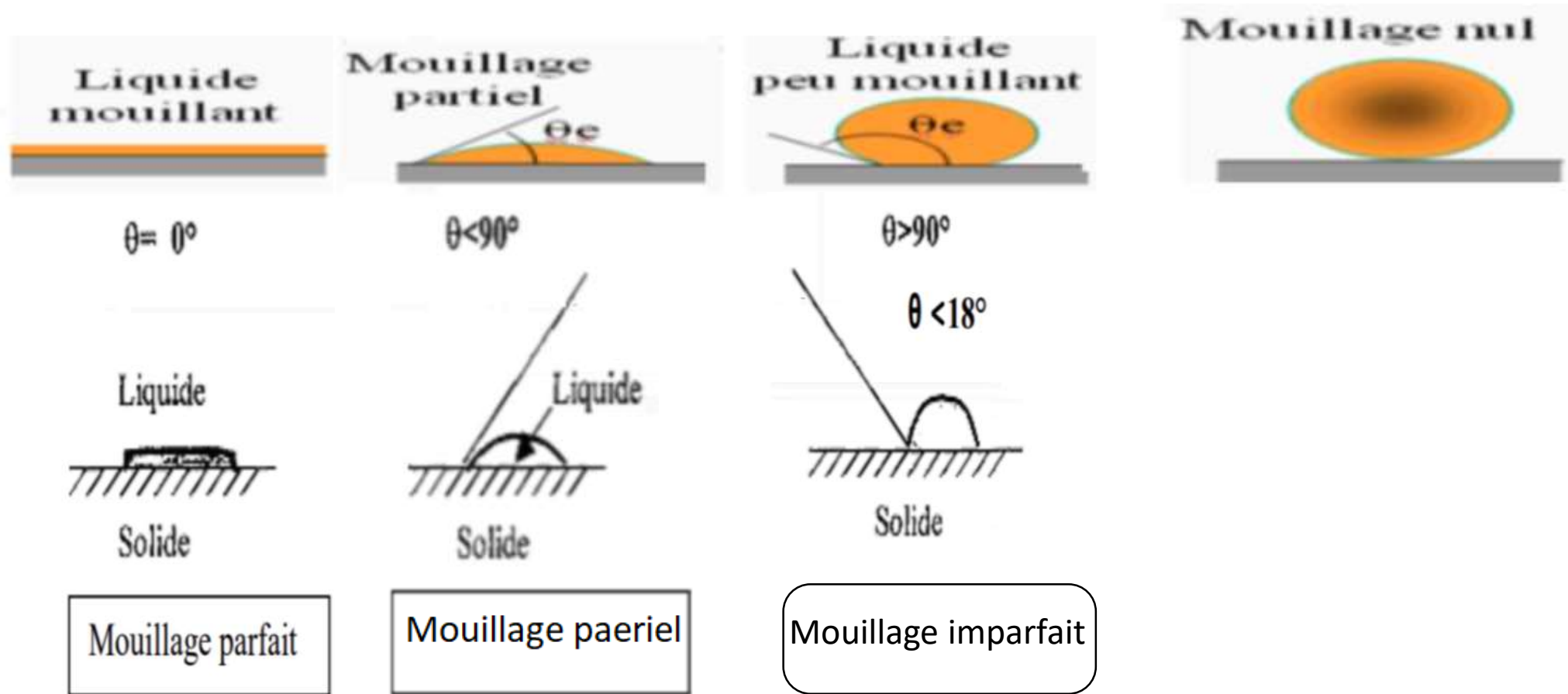
$$\omega_{SL} = \gamma_{SA} + \gamma_{LA} - \gamma_{SL}$$

ω_{SL} : le travail d'adhésion entre le solide et le liquide.

$$\omega_{SL} = (1 + \cos\theta) * \gamma_{LA} \quad \text{Cos } \theta = \text{Adjacent} / \text{Hypotenuse}$$

Cos θ =
المجاور / الوتر

C'est un phénomène de surface qui peut être représenté par la figure suivante :



L'addition de mouillants (surfactifs) favorise un bon mouillage.

- **Choix du TA:** Selon les interactions possibles avec le PA (ioniques ou non ioniques).
- **Quantité du TA:** Selon la surface spécifique de la poudre.

Les mouillants utilisés

Toute substance capable de diminuer la tension superficielle favorise le mouillage.

- **surfactifs**
- **certains polymères hydrophiles**

Croissance des cristaux (Cas particulier des suspensions cristallines) :

Une légère solubilité des cristaux favorise la croissance des gros aux dépens des plus petits qui disparaissent progressivement. Le phénomène est d'autant plus lent que la solubilité est faible. La viscosité de la phase continue ralentit aussi la transformation.

➤ Les principales causes de la croissance des cristaux :

- ✓ La température
- ✓ Le polymorphisme
- ✓ La taille des particules.
- ✓ La concentration en particules solides de la suspension

➤ Principales causes :

- Les changements de T° et de pH pendant le stockage.
- Changement de la forme cristalline (polymorphisme).

➤ **Conséquences:**

✓ Modification de **la granulométrie**

• Modification de la **vitesse de dissolution et de la biodisponibilité.**

✓ Changement des **formes cristallines**

• Changement des **propriétés thérapeutiques et physiques** des suspensions.

➤ **Solution:** Préparer des suspensions au moment de l'emploi.

SEDIMENTATION

Dans les suspensions, les particules dispersées finissent toujours par **sédimenter**.

Deux notions sont considérées:

la vitesse avec laquelle les particules sédimentent et la nature du sédiment formé.

Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation d'une particule au sein d'un **liquide visqueux newtonien** est régie par la loi de STOKES :

$$V = \frac{2 r^2 (d_1 - d_2) g}{9 \eta}$$

r : rayon de la particule

d1 – d2 : différence des densités de la phase solide et de la phase liquide

g : attraction de la pesanteur (constante)

η : viscosité de la phase dispersante (êta)

Cette équation n'est en fait valable que pour des particules parfaitement sphériques, de même taille et se trouvant dans un système dilué.

Les principaux facteurs influençant la vitesse de sédimentation sont :

***Taille des particules:** La réduction de la taille des particules par broyage permet l'obtention d'une répartition homogène. Cependant, un broyage trop poussé provoquera l'apparition de charge de surface favorisant ainsi l'agrégation de particules. De plus, une modification de l'état cristallin peut avoir lieu (effet sur la biodisponibilité et l'activité du PA).

NB: Tailles moyennes admises :suspension buvable:0,1 à 50 μm , suspension injectable :3 à 5 μm .

***Différence de densité:** La densité de la phase dispersante peut être diminuée par addition de l'alcool éthylique (emploi limité), ou augmentée à l'aide de glycérine, de sirop, ou de PEG. Mais pour le second cas, on augmente également la viscosité du milieu.

***Viscosité de la phase dispersante:** L'un des moyens les plus utilisés pour augmenter la stabilité des suspensions est d'augmenter la viscosité de la phase dispersante, sans dépasser une certaine limite permettant la prise du médicament. Les adjuvants les plus utilisés sont des polymères dont les solutions présentent un comportement rhéologique particulier.

Exp: gommes (xanthane..), gélatine, dérivés de la cellulose (CMC Carboxy Methyl Cellulose, MC, CMC Na), bentonite, cellulose microcristalline, silicate de Mg.

Structure du sédiment:

Pour les suspensions pharmaceutiques, on peut admettre *يمكن الافتراض* qu'une certaine sédimentation se produise à la longue. Le point important est que le précipité ne se prenne pas en masse *لا يترسب كتلة* et qu'une rapide agitation, au moment de l'emploi, rétablisse facilement l'homogénéité de la suspension. Ceci dépend de la structure du sédiment.

❖ Sédiment défloculé:

Les particules précipitent séparément du fait des forces de répulsion qui les éloignent les unes des autres. Elles se déposent au fond du récipient. Le sédiment est peu volumineux et compact *صغيرة ومضغوطة* et il est très difficile de le remettre en suspension. *Le liquide surnageant reste longtemps opalescent* *السائل الطاف براقاً* du fait de la sédimentation très lente des plus fines particules.

❖ Sédiment floculé:

Les particules se lient entre elles sous forme de flocons dans lesquels est emprisonnée une certaine quantité de liquide. Chaque flocon précipite à 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 disperser. De plus le liquide surnageant est limpide *صافى* car les plus fines particules sont intégrées dans les flocons.

Contrôle de la nature du sédiment: Potentiel Zêta

Différents phénomènes interviennent : la mouillabilité des particules, la viscosité de la suspension, l'énergie de surface et surtout les forces d'interactions particulières (forces d'attraction/répulsion du type Van der Waals) qui dépendent de la charge des particules

✓ Si le **potentiel zêta** est élevé, les **particules se repoussent**, les forces de **répulsion prédominent** تسود et il n'y a **pas de flocculat**.

✓ Mais l'**addition de flocculant** (ions de charge opposée à celle des particules) **neutralise le potentiel zêta**. Il se produit une **inversion des forces** et les **particules peuvent donner des flocculats**.

✓ Si une **trop grande quantité d'ions de charge opposée** est ajoutée, les **particules vont acquérir une charge opposée à celle qu'elles avaient au départ** et le précipité redevient **déflocculé**.

✓ On a intérêt à connaître le potentiel zêta pour déterminer la **quantité optimale d'ions à ajouter** pour avoir un sédiment flocculé.

METHODE DE FORMULATION des suspensions :

➤ Formulation par floculation contrôlée des particules

La formulation des suspensions repose sur la recherche d'un état floculé, caractérisé par la formation d'agrégats à structure lacunaire, favorisant la formation de sédiments volumineux, faciles à redisperser.

Les agents de floculation utilisés sont les électrolytes, les surfactifs et les polymères.

❖ L'addition d'électrolytes (ou de surfactifs ioniques) de signe contraire à la charge des particules (Exp: sels de phosphates, sels de citrate, NaCl , KCl). provoque une diminution du potentiel zêta de ces dernières et abaisse l'énergie de répulsion inter-particulaire.

❖ Floculation par les tensioactifs:

- TA ioniques: par neutralisation partielle du potentiel zêta (comme les électrolytes).

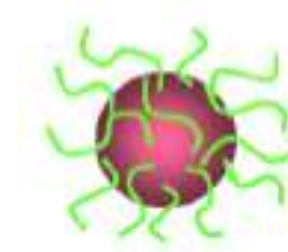
- TA non ioniques: par modification dans l'établissement de la double couche d'ions adsorbés sur la particule. (Les tensioactifs non ioniques : La tête polaire n'est pas chargée mais elle possède des groupements polaires susceptibles de créer des liaisons hydrogènes. Par exemple, les esters de glycol ou encore des éthers d'alcool gras.)

❖ **L'addition de polymères hydrophiles** permet la protection contre la floculation trop poussée التلبد المفرط grâce à l'encombrement stérique créé autour des particules solides par les macromolécules et permet de **former des points d'ancrage solide** نقاط تثبيت صلبة et donc **la liaison de plusieurs molécules par le même polymère**.

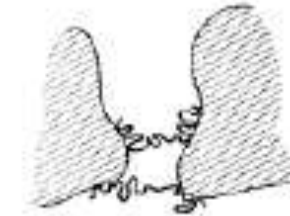
❖ **Floculation par les polymères:**

-Des pontages entre les particules : *Exp: Argile*

-Des interactions stériques : *Exp: PEG*



Pontage



Interaction stérique

V. CONTRÔLE DES SUSPENSIONS :

V.1. Etude de la remise en suspension :

Réaliser quelque retournement du flacon à la main, ou soumettre la préparation à une rotation lente qui simule les faibles sollicitations المتطلبات auxquelles elle sera soumise (**stockage et transport**).

V.2. Analyse granulométrique

- Microscopie: apprécier la taille et la forme, comptage (courbe de distribution).
- Comptage électronique des particules par un Coulter : Apprécier le nombre et la taille (0.1 μ m à 1mm).
- Comptage optique des particules.

V.3. Etude du comportement rhéologique :

Par un viscosimètre. L'objectif est d'avoir des données sur la nature, les propriétés et la structure de la suspension.

V.4. Tests de stabilité physique :

A. Volume de sédimentation:

Mesurer périodiquement de la hauteur de sédimentation dans des éprouvettes graduées :

$$F = H_u / H_o = V_u / V_o$$

$F = 1$ □ cas idéal pour un sédiment flocculé, $F < 1$ □ valeur usuelle القيمة المعتادة

B. Technique des cycles de congélation – décongélation:

Etude du vieillissement accéléré de la suspension. ((permettent de valider la durée de vie microbiologique d'un produit en vue de déterminer sa date limite d'utilistion.))

C. Détermination du potentiel Zêta:

Permet de caractériser des suspensions dispersées et flocculées et de suivre les changements de stabilité.

V.5. Détermination du pH :

Par pH-mètre, sur la suspension après agitation ou sur la surnageant.

V.6. Contrôle microbiologique :

-Pureté microbiologique □ suspension orale.

-Stérilité □ suspension injectable ou ophtalmique.