



Association de Tutorat en Pharmacie

Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris

Fiche 4 Galénique

ANNÉE D'ÉTUDES CORRESPONDANTE

DFGSP3

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT CORRESPONDANTE (DFGSP3)

UE2 : Ingénierie du Médicament

Remerciements : équipe enseignante à la faculté ; équipe référente à l'ATP Paris :
UE2 : Ingénierie du Médicament

Ce document correspond à une correction des examens de la faculté rédigée par les tuteurs de l'ATP Paris.
Cette correction peut contenir des erreurs.

Ce document n'a pour objet de remplacer ni les supports de la faculté, ni la présence en cours magistral et en enseignement dirigé.

Il vous est recommandé d'assister aux cours magistraux et aux enseignements dirigés de la faculté.

FORMES ORALES LIQUIDES INSTABILITES DES DISPERSIONS

Introduction

Formulation :
Au moins 3
constituants

- Phase dispersée
- Phase dispersante
- Agent stabilisant

Emulsions

- Crémage / Sédimentation
- Floculation
- Coalescence
- Mûrissement d'Ostwald

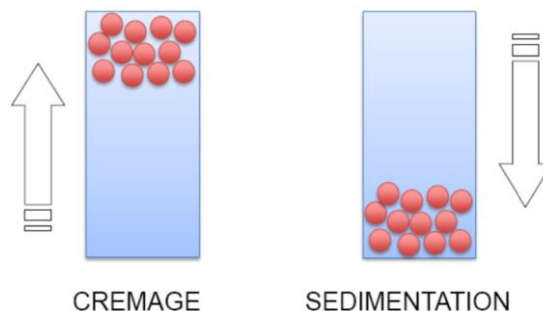
Suspensions

- Crémage / Sédimentation
- Floculation
- Mûrissement d'Ostwald

1. Crémage / Sédimentation

Crémage/Sédimentation

- **Séparation progressive des phases :**



- Concernent **TOUTES** les formes dispersées
 - Sont REVERSIBLES par agitation

- **Facteurs influents - loi de STOKES :**

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

V = vitesse de sédimentation (+)
de crémage (-)

r = rayon des particules dispersées

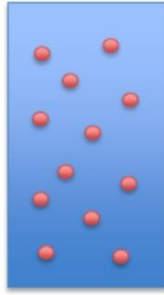
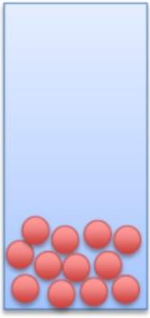
ρ = masse volumique de la phase dispersée

ρ_1 = masse volumique de la phase dispersante

η = viscosité de la phase dispersante

g = accélération de la pesanteur

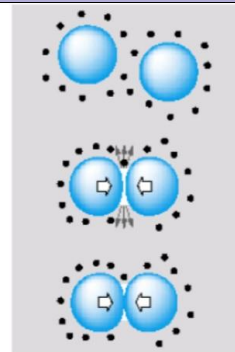
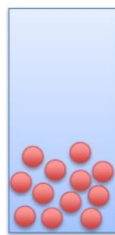
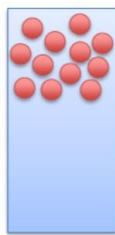
Formulation des émulsions et suspensions



- Diminution de r = taille des éléments dispersés
- diminution de $(\rho - \rho_1)$ = masses volumiques aussi proches que possible
- Augmentation de η , viscosité de la phase dispersante. On ajoute des **d'agents viscosifiants** pour **augmenter la viscosité**.

2. Floculation

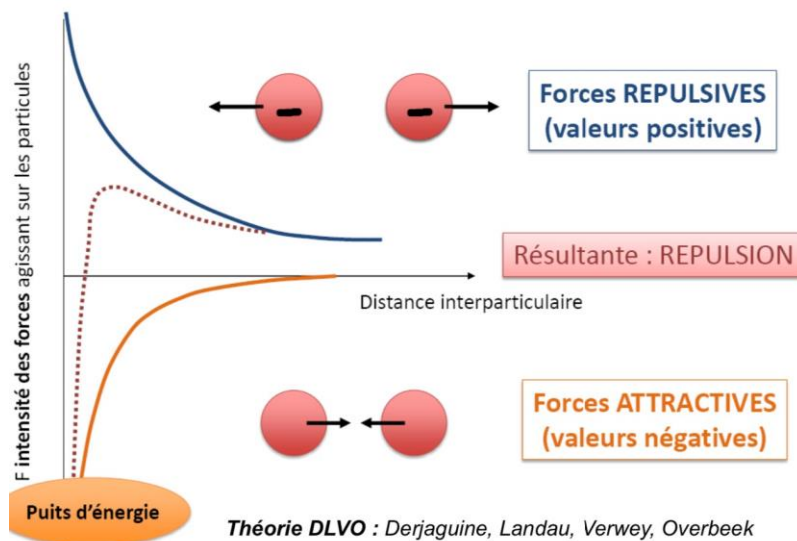
Floculation



Apparition **d'INTERACTIONS** entre les éléments dispersés préalablement rassemblés par la sédimentation

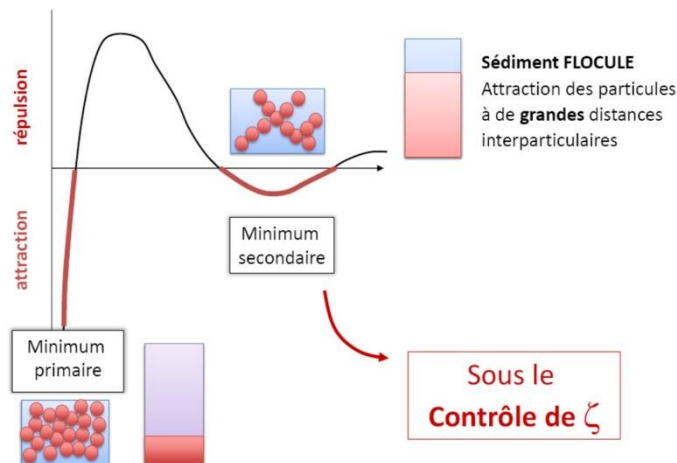
- Concerne **TOUTES** les formes dispersées
- et
- Est **REVERSIBLE** par agitation.

Floculation : quelles sont les forces en jeu ?



Maîtriser la FLOCCULATION.

1. Éviter le rapprochement excessif des particules pour éviter de « tomber » dans le puits d'énergie :
 - Ajouter des **agents épaississants**
 - Ajouter des **agents de surface** (ioniques ou non ioniques (stabilisation stérique)).
2. Maintenir des forces répulsives aussi élevées que possible pour garder un bilan de forces répulsif : - Par un contrôle du potentiel zêta (une augmentation) en agissant sur le pH et la force ionique
3. Dans le cas des suspensions : procéder à une floculation contrôlée :
 - Difficile de supprimer totalement la sédimentation des particules solides
 - Sédimentation individuelle des particules conduit alors à un long terme au CAKING
 - L'alternative est de favoriser une sédimentation collective des particules.



- **Floculation contrôlée :**
 - **Diminuer** (en valeur absolue) la **charge** de surface (potentiel zêta) en augmentant le nombre de contre-ions adsorbés.
 - En pratique :
 - **Augmenter la force ionique** en ajoutant des électrolytes dans la phase dispersante
 - Ou **adsorber** un agent de surface ionisé
 - Ou **adsorber** un polymère ionisé (polyélectrolyte)

Quoi faire, dans quels cas ?

Éviter à tout prix la floculation

= augmenter le potentiel zêta

- Systématiquement pour les émulsions
- Pour toute suspension dont la durée de conservation est courte
 - Suspensions à reconstituer
 - Sachets pour suspension extemporanée

Créer une floculation contrôlée

= créer une attraction à grandes distances

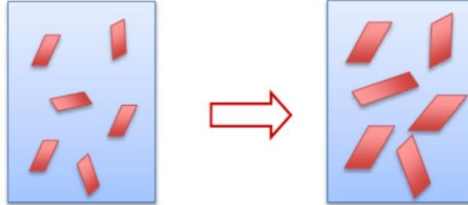
- Pour toute suspension dont la durée de conservation est longue

3. Mûrissement d'Ostwald

SUSPENSIONS

Mûrissement d'Ostwald (suspensions)

- **IRREVERSIBLE**
- Croissance des cristaux en suspension



- **Conséquences :**
 - Risques de sédimentation, de floculation accrus
 - Modification de la cinétique de dissolution des particules (modification de la mise à disposition)
 - Rejet du lot : hors spécifications requises.

Origine et prévention

- Solubilité partielle du PA dans la phase dispersante (dissolution des petits cristaux)
- **Origines :**
 - Amorphisation/activation surfaces lors du broyage
 - Variations de température
 - Polymorphisme

Lutter contre le murissement d'Ostwald (suspension)

- En cas de polymorphisme, sélectionner des particules cristallines **stables**
- **Taille** des particules : 1-10 µm avec distribution particulière étroite
- Préférer l'**obtention** des particules par méthode chimique plutôt que par méthode physique de broyage
- Ajouter des **agents de surface** réduisant l'Energie de surface
- Ajouter un agent **viscosifiant** retardant la dissolution des particules
- Réduire les amplitudes thermiques (stockage, stérilisation...).

EMULSIONS

Mûrissement d'Ostwald (émulsions)

- Est également **IRRÉVERSIBLE**
- **Transfert** du contenu des petits globules dans les grands
- Dû à la **différence de pression** de Laplace **entre petites et grandes gouttelettes**.
Petites gouttes = pression plus élevée => diffusion vers les gouttes de diamètre plus important

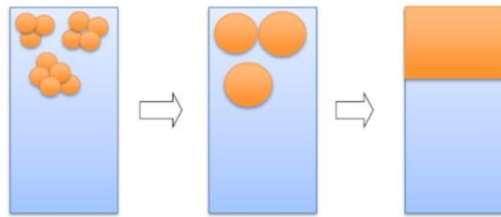
Lutter contre le MURISSEMENT D'OSTWALD (émulsions)

- Réduire et homogénéiser la **taille** des globules
- Ajouter des **agents de surface** réduisant l'Énergie de surface
- Réduire **amplitudes thermiques** (stockage, stérilisation...) car risque de mûrissement pendant la conservation.

4. Coalescence

Coalescence

- **FUSION** des éléments floculés : ne concerne donc que les phases dispersées FLUIDES (émulsions, mousses...)
- Conduit à l'étape ultime → séparation de phase
- Est **IRREVERSIBLE**



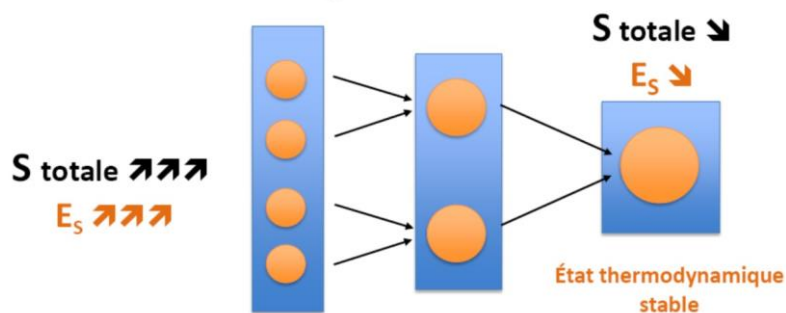
Coalescence : origine du phénomène

existence d'une énergie de surface :

$$E_s = \gamma \cdot S$$

avec γ : tension de surface

et S la surface totale des gouttelettes



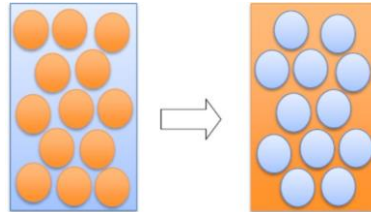
Lutter contre la COALESCENCE

- **D'abord empêcher le rapprochement des globules** : renforcer autant que possible les **forces de répulsion** entre éléments dispersés (électrostatique, stérique)
- **Ensuite, empêcher que les interfaces qui entreraient en contact puissent fusionner** : créer une barrière « solide »
- **Et surtout, diminuer l'énergie du système pour le rendre plus stable** : ↓ la tension interfaciale γ (par agent de surface)

5. Inversion de phase

Inversion de phase

- Ne concerne que les phases dispersées **fluides** (émulsions, mousses...)
- La phase dispersée, très abondante, devient la phase dispersante (>75%, voire 90%)
- Est **IRREVERSIBLE**.



Stratégie de formulation des suspensions

– Lutter contre Sédimentation

↓ Taille particules
↑ Viscosité phase dispersante

Agents épaississants

– Favoriser ou Lutter contre Floculation

↑ Ou ↓ Répulsion entre particules
(électrostatique, stérique)

Agents de surface
Force ionique

– Lutter contre Mûrissement d'Ostwald

Stratégie de formulation des émulsions

–Lutter contre Sédimentation /Crémage

↓ Taille globules
↑ Viscosité phase dispersante

Agents épaississants

–Lutter contre Floculation

↑ Répulsion entre globules
(électrostatique, stérique)

Agents de surface

–Lutter contre Coalescence

... + Rigidification interface
+ ↓ tension surface

Agents épaississants hydrophiles

Utilisés pour épaissir les phases **aqueuses** des émulsions **L/H** et des **suspensions** : dérivés cellulosiques, PEG, protéines, polyosides, carbopols.

Carbopol

- Origine **synthétique**
- **Polymères d'acides acrylique**
- Propriétés :
 - Stérilisables (gels ophtalmiques)
 - Doit être neutralisé (pH 6) pour augmenter la viscosité.

Agents épaississants lipophiles

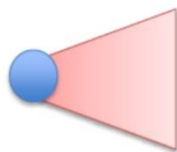
Utilisés pour épaissir les phases **huileuses** des émulsions **H / L** et des suspensions : silicones, cires

Agents de surfaces

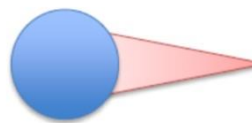
- **Dénominations générales** de même signification : agent de surface, surfactif, tensio-actif
 - **Propriétés particulières** qui les différencient : émulsionnants, détergents, mouillants, solubilisants, antimoussants, ...
- Sont classés en :
- Anioniques
 - Cationiques
 - Amphotères
 - Non ioniques
 - Polymères

Notion de HLB

- HLB : **Hydrophile Lipophile Balance**
- Représente la tendance **hydrophile** ou **lipophile** d'un agent de surface (molécule amphiphile)
- Echelle de 1 à 40 illustrant le « poids » du groupement hydrophile
- Le HLB de l'agent de surface (ou surfactant) **détermine le sens de l'émulsion**.



HLB faible



HLB élevé

Valeurs de HLB : obtention

- Obtenues par le **calcul** : différentes échelles (GRIFFIN)
- Pour un mélange, les valeurs **sont additives** :

Ex : mélange contenant X_A % du surfactif A de HLB_A et X_B % du surfactif B de HLB_B

$$HLB_{\text{final}} = X_A \cdot HLB_A + X_B \cdot HLB_B$$

Notion de HLB critique

- Une huile donne avec l'eau une émulsion stable en présence d'un tensio-actif (ou mélange de tensioactifs) à un HLB bien précis : **le HLB critique**
- Caractéristiques d'une émulsion au HLB critique :
 - **Émulsification facile** (faible énergie requise)
 - **Petite taille des globules** et profil de **répartition monodispersé**
 - Émulsion de **très faible viscosité**
 - **Stabilité optimale.**

AGENT DE SURFACE

Règles générales d'association

- Anioniques n'agissent qu'en milieu alcalin
- Cationiques n'agissent qu'en milieu acide
- Anioniques et cationiques incompatibles
- Non ioniques compatibles avec tous les émulsionnants
- Savons alcalins sensibles aux sels dissous (calcium)

• Propriétés particulières

- Anioniques les plus irritants
- Cationiques antiseptiques
- Non ioniques les plus employés
- Liaison ester biodégradable.