

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

ECOLE NATIONALE POLYTECHNIQUE
Département de Génie Chimique

Mémoire de Magister

Intitulé:

***Etude de la stabilité d'une suspension aqueuse
D'oxyde de zinc***

Présenté par :

Mme BERRADJ née BOUGHERRA Hadda
INGENIEUR d'état en Génie Chimique

Dirigé par :

T. AHMED ZAÏD, Maître de Conférences ENP

Membres du jury :

Président : *Monsieur C.E CHITOUR, professeur à l'ENP*

Examineurs :

Madame S.CHARCHAR, I professeur à l'ENP

Madame A.MEFTI, chargée de cours à l'ENP

Monsieur E-H BENYOUSSEF, maître de conférences à l'ENP

Rapporteurs : *Monsieur T. AHMED ZAÏD, maître de conférences à l'ENP: Rapporteur*

Invitée : *M^{elle} N.ABERBACHE, spécialiste en pharmacie galinéque au CRD/ Saïdal*

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : LES SYSTEMES DISPENSES

I- Généralités sur les dispersions.....	3
A/Dispensions colloïdales.....	3
B/Les suspensions.....	6
II- Caractéristiques générale des dispersions.....	7
A/ Propriétés électriques.....	7
1-Double couches superficielles.....	8
2-Potentiel zéta.....	9
3-Electrophorèse.....	10
B/ Flocculation.....	11
C/ Sédimentation des particules.....	11

CHAPITRE 2 : FORMULATION DES DISPERSIONS

I- Introduction.....	13
II- Comment formuler une dispersion ?.....	13
A/ Milieu de dispersion.....	14
1-Caractéristiques générales.....	14
2-Le milieu de dispersion peut-il dissoudre les ingrédients de la formule?.....	14
3- Le milieu de dispersion peut-il solvater les groupes de surface des particules solides?.....	15
4- Le milieu de dispersion peut-il dissocier les groupes ioniques en surface des particules?.....	15
B/ Particules.....	16
1- Nature du solide.....	16
2- Comment choisir la géométrie des particules?.....	17
3- Comment choisir l'état des interfaces?.....	17
C/ Espèces dissoutes.....	18

D/Bilan des interactions entre particules.....	18
E/ Stratégie de formulation.....	19
1- Comprendre les propriétés d'application.....	19
2- Maîtriser de la métastabilité.....	20

CHAPITRE 3 : STABILITE DES DISPERSIONS

I- Introduction.....	22
II- Ralentissement ou blocage de la dégradation.....	22
A/ Blocage des mouvements.....	23
B/ Blocage des rencontres par répulsions ioniques.....	23
1-Atmosphère répulsive.....	23
C/ Blocage des rencontres par répulsions dues à des espèces adsorbées.....	24
D/ Blocage de l'adhésion entre particule.....	25
E/ Blocage du transfert.....	26
F/ Conditions de métastabilité.....	27

CHAPITRE4 : FORMULATION DES SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES

I- Directives générales.....	28
II- Directives spécifiques.....	29
III- Préparation des suspensions.....	30
A/ La dispersion du médicament.....	31
B/ Préparation du véhicule structuré et l'addition du médicament dispersé.....	32
1- mélangeur par cisaillement.....	32
2- utilisation d'un eductor.....	33
3- dispersion par mélangeur à sec.....	33

C/ Addition des adjuvants.....	33
D/ Désaération et formation du volume final.....	33
E/ Homogénéisation.....	34
IV- Problèmes liés à la formulation des suspensions.....	34
A/ Réduction de la taille des particules.....	35
B/ Augmentation de la viscosité de la phase liquide.....	
C/ Addition d'agents tensio-actifs.....	37

CHAPITRE 5 : EVALUATION DE LA STABILITE DES SUSPENSIONS

I- Introduction.....	40
A/Paramètres de sédimentation.....	41
B/ Facilité de redispersion.....	42
C/ Mesures rhéologiques et viscosité.....	42
D/ Mesure du potentiel zéta.....	43
E/ Mesure de la taille des particules.....	43
F/ Centrifugation.....	43
G/ Mesure du pH.....	44
H/ Mesure de la densité.....	44
I/ La dissolution.....	44
J/ Test d'efficacité de conservation.....	44
K/ Autres tests	45

Partie expérimentale

I- Introduction.....	46
II- Démarche et méthodologie	47

III- Formulation de la suspension d'oxyde de zinc	48
IV- Evaluation de la stabilité physique de la suspension d'oxyde de zinc	49
A/ Mesures de la viscosité cinématique.....	50
B/ Mesures de turbidité.....	53
C/ Mesures de pH.....	55
D/ Mesures du taux de sédimentation.....	55
V- Les tests accélérés	57
A/ Sédimentation forcée par centrifugation.....	57
B/ Etude de la remise en suspension du sédiment.....	62
VI- Interprétation des résultats	63
A/ Cinétiques de déstabilisation.....	64
B/ Modélisation des propriétés étudiées	68
1- Modélisation de taux de sédimentation.....	68
1-1- Après trois mois de repos.....	68
1-2- Après centrifugation à 4000tours /min.....	70
2- Modélisation de la viscosité des échantillons après trois mois de repos	71
C/ Analyse du couple pH-viscosité.....	74
D/ Tests de redispersibilité.....	75
CONCLUSION	76
Bibliographie	78

Liste des figures

Figure 1 : Aspect des dispersions en fonction de la grosseur des particules.....	6
Figure2 : Double couche superficielle et potentiel zéta.....	9
Figure 3 : Variation du potentiel zéta en fonction de la distance à la surface.....	10
Figure 4 : Mesure du taux de sédimentation.....	12
Figure 5: Variations de l'énergie libre d'un système au voisinage d'un état stable, d'un état métastable et d'un état instable.....	23
Figure 6 : Interaction entre deux particules ionisées dans une solution aqueuse.....	24
Figure 7 : Directives générales pour la formulation des suspensions.....	29
Figures 8 : Explication de l'effet viscosifiant du polymère.....	37
Figure 9: Viscosimètre CANNON-FENSKE.....	52
Figure 10 : Turbidimètre de type 555/TURB 555IR.....	54
Figure 11: Aspect des suspensions après trois mois.....	57
Figure 12: L'appareil de centrifugation.....	60
Figure 13 : Aspect des suspensions après centrifugation à 2000tour/min.....	60
Figure 14 : Aspect des suspensions après centrifugation à 4000 tour/min.....	61
Figure 15 : Aspect des suspensions après centrifugation à 6000 tour/min.....	61

Figure 16- Evolution du pH des différentes formules au cours du temps.....	65
Figure 17- Evolution du taux de sédimentation des différentes formules au cours du temps.....	65
Figure 18-A- Evolution de la viscosité des différentes formules au cours du temps..	67
Figure 18-B- Evolution de la viscosité des différentes formules au cours du temps..	67
Figure 19- Diagramme de Pareto pour le taux de sédimentation (seuil $\alpha = 5\%$).....	69
Figure 20- Surface de réponse pour le Taux de sédimentation (après 3 mois de repos).....	69
Figure 21- Diagramme de Pareto pour le taux de sédimentation après centrifugation à 4000 tr/min. (seuil $\alpha = 5\%$).....	70
Figure 22 - Variations de taux de sédimentation avec le polymère (après centrifugation à 4000 tr/min).....	71
Figure 23- Diagramme de Pareto pour la viscosité après 3 mois de repos des échantillons.....	72
Figure 24- Surface de réponse pour la viscosité.....	73
Figure 25- Evolution du pH en fonction de la viscosité des suspensions.....	74

Liste des tableaux

Tableau1 : Quelques exemples de systèmes colloïdaux.....	5
Tableau2 : Aspect des suspensions en fonction de la taille des particules.....	6
Tableau 3 : Ingrédients utilisés et rôle joué dans la formule.....	46
Tableau 4 : Niveaux de masses pour chaque composant.....	49
Tableau5 : Les masses des ingrédients utilisés pour chaque essai.....	49
Tableau 6 : Variations de la viscosité avec le temps.....	52
Tableau 7 : Variations de la turbidité avec le temps.....	54
Tableau 8 : Variations du pH avec le temps.....	55
Tableau 9 : Variations de taux de sédimentation avec le temps.....	56
Tableau 10 : Tests de centrifugation.....	59
Tableau 11 : Tests de redispersibilité.....	63
Tableau 12 – Plan composite central et résultats expérimentaux.....	64

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents pour leurs encouragements

A mes sœurs et mes frères

A mes amis de la promotion, à leur tête mon mari Omar ainsi que mes amis au département et l'école

A tous ceux qui me sont chers en signe de reconnaissance et profonde affection

Remerciements

Ce travail a été réalisé au département de génie chimique de l'Ecole Nationale Polytechnique sous la direction de Monsieur T.AHMED ZAÏD maître de conférence.

Je tiens à exprimer particulièrement ma profonde gratitude à Monsieur AHMED ZAÏD qui m'a guidée et encouragée et pour ses conseils précieux tout au long de ce travail.

J'exprime aussi mes vifs remerciements à M^{elle} ABERBACHE DEA DEMS en pharmacie galinèque au centre de recherche et développement du groupe Saïdal.

J'exprime mes profonds respects aux membres du jury pour l'honneur qu'ils me font de bien vouloir faire partie de mon jury:

Monsieur C.E CHITOUR, professeur à l'ENP: Président de jury

Monsieur T. AHMED ZAÏD, maître de conférence à l'ENP: Rapporteur

Monsieur E-H BENYOUSSEF, maître de conférence à l'ENP: Examineur

Madame S.CHARCHARI, professeur à l'ENP: Examineur

Madame A.MEFTI, chargée de cours à l'ENP: Examineur

M^{elle} N.ABERBACHE, spécialiste en pharmacie galinèque au CRD/ Saïdal : Invitée

J'exprime aussi mes remerciements à M^r A.SAADA, chargé de cours au département de génie minier pour son aide matérielle.

INTRODUCTION

Les dispersions solide-liquide sont des systèmes formés d'un liquide dans lequel sont immergées des petites particules solides [1]. Typiquement, la phase continue liquide est une phase aqueuse ou huileuse et les particules solides des oxydes métalliques ou des polymères organiques. La plupart des dispersions sont utilisées comme intermédiaires de fabrication, d'autres sont utilisées telles quelles, comme vecteur de molécules actives (en pharmacie ou dans les produits de soins corporels) ou comme agent de capture de molécules cibles dans les tests de diagnostic médical.

Pour le formulateur, les dispersions posent deux types de problèmes. Tout d'abord, ce ne sont jamais des systèmes stables, au sens de la thermodynamique. En effet les particules solides sont séparées de la phase continue liquide par des interfaces qui augmentent l'énergie libre de la dispersion par rapport à un système dans lequel tout le solide serait rassemblé en un seul domaine homogène. Ensuite, les dispersions ont des propriétés originales, qui diffèrent des propriétés des phases constituantes.

Le formulateur doit assurer, par son action sur les compositions de la phase dispersée et de la phase continue, que les propriétés d'usage de la dispersion justifient les efforts qu'on a déployé pour la fabriquer.

On distingue deux types de dispersions solide-liquide selon la taille des particules dispersées. Si les particules sont de tailles supérieures à 1 μm , on parle de suspensions. Si les particules sont de tailles inférieures à 1 μm , on parle de dispersions colloïdales. Dans ces dispersions très fines, les mouvements browniens dus à l'agitation thermique ont un effet plus grand que la sédimentation sous l'effet de la gravité, donc ces dispersions ne se séparent pas spontanément.

Les suspensions pharmaceutiques, objet de notre étude, 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.

La formulation de suspensions pharmaceutiques nécessite que le phénomène de sédimentation soit minimisé, ce qui peut être réalisé par production de systèmes floculés. Un floculat ou floc est un ensemble de particules regroupées sous forme d'agrégats plus ou moins organisés et pouvant retenir en partie le milieu dispersant. Les systèmes floculés ont la fâcheuse tendance à s'éclaircir, de sorte qu'une formulation partiellement défloculée est la configuration idéale.

Dans le présent travail, qui entre dans le cadre du projet ANDRS n° 05/03/01/00/004 (Etude de la stabilité des systèmes dispersés), nous nous intéresserons particulièrement à l'évaluation des facteurs qui influent sur la stabilité physique d'une suspension d'oxyde de zinc. 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 échelonnée dans le temps. La méthode a permis de cerner le domaine de concentration des excipients où la stabilité physique est optimale.

I- Généralités sur les dispersions

On distingue deux catégories de dispersions, suivant les dimensions des particules dispersées.

- Si les particules sont de tailles supérieures 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. Si l'on veut conserver l'homogénéité spatiale de la dispersion, il faut les « suspendre » par agitation mécanique ou par blocage des mouvements dans le liquide (utilisation d'un gélifiant). On peut aussi, par des actions mécaniques, modifier l'état des suspensions.

-Si les particules sont de tailles inférieures à $1\mu\text{m}$, on parle de dispersions colloïdales. Ce nom vient de ce que l'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 très fines, les mouvements browniens dus à l'agitation thermique ont un effet plus grand que la sédimentation sous l'effet de la gravité, donc ces dispersions ne se séparent pas spontanément. Il faut, pour les séparer, employer des moyens physico-chimiques, qui font agréger les particules, ou bien appliquer une accélération centrifuge très forte, de l'ordre de $10\,000g$ [1].

A/ Dispersions colloïdales

Le **tableau 1**, simplement inspiré de l'idée qu'un système colloïdal est un milieu diphasique où l'une des phases est très finement dispersée dans l'autre, donne un aperçu évidemment non exhaustif de la diversité des systèmes colloïdaux existants. Nombre d'entre eux peuvent être identifiés à des produits naturels ou artificiels. Cette large diversité résulte de ce que seul le critère de taille est pris en compte, sans aucune exclusive propre à la nature chimique ou à l'état physique des constituants.

Ce tableau rappelle également que des industries très variées sont confrontées au problème du traitement (ou de la production) de systèmes colloïdaux. Elles correspondent souvent à des activités industrielles récentes mais les exemples anciens ne manquent pas. Ainsi au moyen âge on redécouvrit au Moyen-Orient ce qu'avaient observé les Chinois dès l'antiquité : une fine suspension aqueuse de noir de carbone ne décantait plus si on ajoutait au mélange de la gomme arabique (un polymère naturel, soluble dans l'eau, exsudat d'un arbuste) : c'est ce que

l'on appelle encre « de chine » (en anglais « Indian ink »). De même, quand le vigneron s'aperçoit que son vin devient trouble (par suite d'une fermentation indésirée) il procède à un « collage du vin », opération qui consiste à verser dans le fût, sous agitation, du blanc d'œuf délayé dans de l'eau. L'addition de ce polymère naturel provoque l'agrégation des particules organiques en suspension qui se rassemblent alors en agglomérats de taille suffisante pour permettre leur décantation..... et le vin clair est récupéré par soutirage.

Ces deux exemples schématisent les deux principales démarches des utilisateurs : soit améliorer la stabilité de la suspension, soit, au contraire provoquer la séparation des deux phases en présence. Cette dernière opération est d'autant plus délicate à réaliser que les volumes à traiter (souvent des dispersions aqueuses), peuvent être énormes et que les techniques conventionnelles (filtration, distillation, cristallisation...) ne peuvent être utilisées directement.

Nous avons tellement l'habitude que l'eau du robinet soit limpide que nous ne pensons pas aux milliers de mètres cubes d'eau de rivière qu'il a fallu traiter pour la débarrasser des particules en suspension qu'elle contient, première étape pour obtenir de l'eau potable. Le processus est le même que pour le collage du vin... mais le réactif ajouté est généralement un sel d'aluminium moins cher que le blanc d'œuf.

D'une manière générale, cette possibilité de régénérer de l'eau pure à partir d'eau « usée » apparaît comme une solution prometteuse pour rendre plus propre, ou améliorer le rendement, de nombreux procédés industriels : qu'on songe par exemple que de 10^9 à 10^{10} tonnes de minerais [2] sont traités annuellement par un procédé, dit de flottation. Dans cette opération, le minerai brut est broyé, mélangé avec de l'eau, traité et finalement une fraction enrichie en minerai pur est récupérée... Toutefois cette technique génère des milliards de tonnes de boue qui ne peuvent être rejetées telles quelles dans le milieu environnant. De même, le procédé classique d'attaque de la bauxite, minerai de l'aluminium, génère comme sous produit une boue alcaline rouge (riche en oxyde de fer) ; la quantité produite serait de 10^7 tonnes par année pour les USA, d'après une enquête datant de la fin des années 80. Cette enquête estimait que 50% de l'étain bolivien, 30% des phosphates américaines étaient perdus, entraînés dans les eaux de traitement [2].

Bien sûr, il n'y a pas que les procédés industriels qui génèrent des systèmes colloïdaux gênants : ainsi les égouts charrient annuellement des millions tonnes de boues urbaines.

CHAPITRE 1 : LES SYSTEMES DISPERSÉS

Tableau1 : Quelques exemples de systèmes colloïdaux [2]

	Milieu dispersé			
		Solide	Liquide	Gaz
M I L I E U D I S P E R S I O N S	S O L I D E	Dispersions solides -plastiques chargés -verres -photochromes -charges -pigmentaires -transformation des matières plastiques	Emulsions solides -beurre -margarine -opales -agro-alimentaire	Mousses solides -plastiques expansés (mousses polyuréthane) -bâtiment -ameublement
	L I Q U I D E	Suspensions (sols) (hydrosols et organosols) -eau boueuse -encre de chine -encres -fabrication des papiers -fabrication des céramiques -additifs pour ciment -clarification des boissons -minéralurgie	Emulsions colloïdales (huile/eau, eau/huile et microémulsion -lait -mayonnaise -crèmes cosmétiques -agro-alimentaire -peintures -fluides pour industrie pétrolière -extraction liquide/liquide	
	G A Z	Aérosols solides -fumées -dépoussiérage	Aérosols liquides -brouillards -cosmétique -imprimantes à jet d'encre -formulation de médicaments et produits phytosanitaires	

B/ Les suspensions

Les dispersions solides-liquides, dénommées suspensions, sont des systèmes hétérogènes constitués par une phase continue qui est le milieu de dispersion et par des particules de tailles et de formes variables se trouvant immergées dans ce milieu, qui constituent la phase dispersée.

Selon la grosseur des particules, l'aspect d'une suspension est très variable, passant de l'opaque au transparent (**tableau 2**) et (**figure1**). 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 finesse des particules augmente, la séparation des milieux se fait plus lentement et peut être encore accentuée soit par des effets de solvatation (qui diminue la différence de densité) ou par la présence d'agents de surface appropriés qui ont d'ailleurs un effet similaire.

Tableau2 : Aspect des suspensions en fonction de la taille des particules [3].

Dispersions	Grosseur des particules	Aspect
Laitieuse	0,1 à 10 μm	Opaque
Colloïdale	0,001 à 0,1 μm	Translucide
Limpide	< 0,001 μm	Transparente

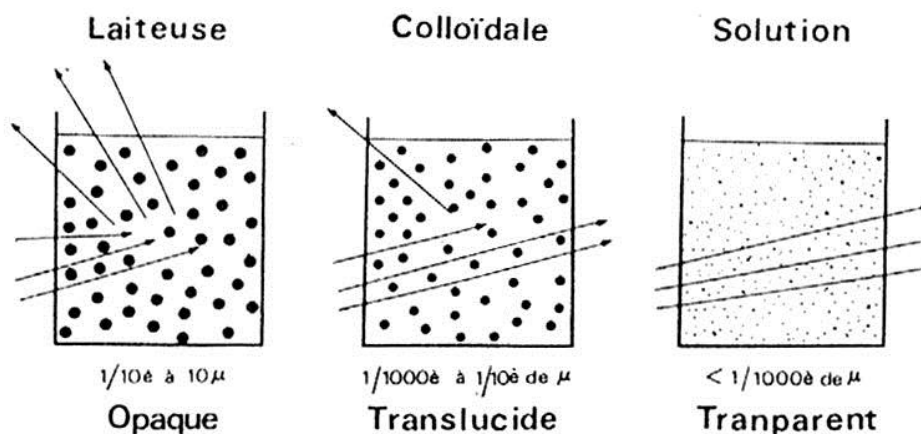


Figure 1 : Aspect des dispersions en fonction de la grosseur des particules [3]

II- Caractéristiques générales des dispersions

Indépendamment de leurs propriétés physiques propres ou optiques particulières, les dispersions possèdent des propriétés communes rappelées plus bas.

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 $1/10^6$ de μ , 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 micelles 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. La biréfringence parfois observée est due à un état de cristallinité marquée où les cristaux sont groupés en micelles ; cet effet se produit également lorsque les particules dispersées possèdent une structure lamellaire. Le benzoate de cholestéryle, qui possède « deux points de fusion » présente ce phénomène à une température comprise entre ses deux points de fusion.

A/ Propriétés électriques

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 menèrent de nombreux chercheurs à déterminer la charge des particules solides dispersées.

Wiedemann [3] constata 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.

1- Double couche superficielle

L'origine de la charge des particules dispersées peut également être due à des phénomènes d'ionisation, ou d'adsorption d'ions. La particule dispersée dans la phase continue (eau) peut se trouver en présence d'ions de même signe ou de charge inverse, les premiers seront repoussés, les seconds attirés.

Au voisinage d'une surface chargée positivement, les ions négatifs se concentrent pour constituer une couche extrêmement mince dont la densité s'amenuisera au fur et à mesure de l'éloignement de la surface. Cette couche est solidaire de la surface jusqu'à une distance de quelques Angstrom qui peut d'ailleurs être définie par l'étude du potentiel électrique du milieu. Selon la distance de la surface, le potentiel varie très rapidement dans cette zone. Les ions présents dans cette couche superficielle accompagnent la particule dans ses déplacements et constituent un tout défini par le terme de double-couche. A l'interface de deux phases, dont l'une est solide et l'autre liquide par exemple, les molécules forment donc une double couche électrique de dipôles orientés, ce qui explique que les molécules d'agents de surface se concentrent aux interfaces en s'orientant perpendiculairement, leur extrémité hydrophile étant plongée dans la phase aqueuse.

Lorsque l'on s'éloigne de la double couche, la concentration en ions positifs augmente et le potentiel électrique atteint rapidement la valeur de celui existant au sein du liquide. La zone comprise entre la couche fixe et le liquide est appelée couche diffuse. La double couche faisant partie intégrante de la particule dispersée, la différence de potentiel entre le liquide et la double couche est appelée potentiel électrocinétique (potentiel zéta) ; il est déterminant du comportement de la particule vis-à-vis de la phase continue, des ions présents ou ajoutés et des autres particules qui s'y trouvent (**figure 2**).

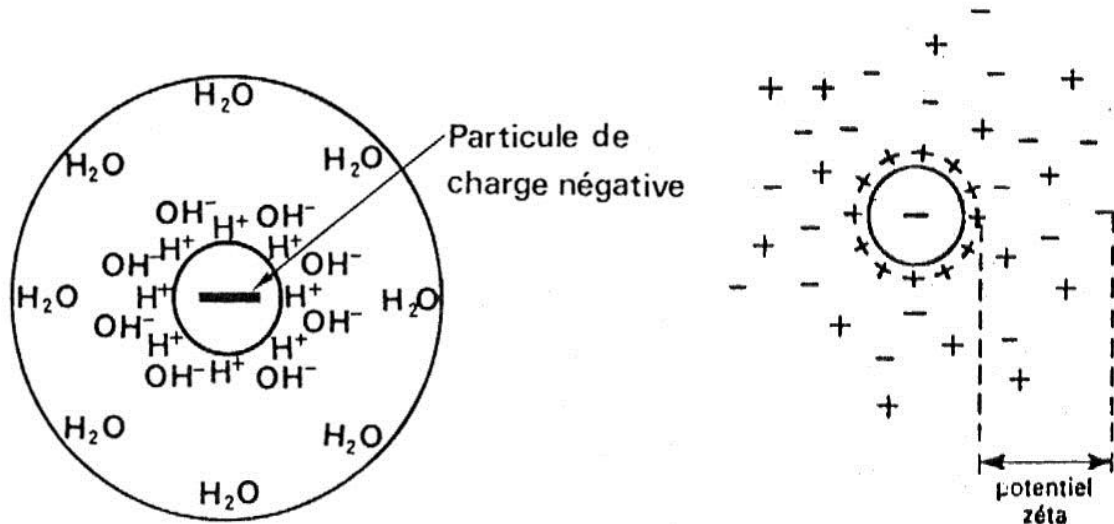


Figure2 : Double couche superficielle et potentiel zéta [3,4]

2- Potentiel zéta

La plupart des particules dispersées dans l'eau sont porteuses de charges électriques provenant de l'adsorption d'ions présents dans la solution ou de l'ionisation de groupes de surfaces. Si la charge provient de l'ionisation, la charge de la particule dépendra du pH du milieu. Les forces répulsives dont il a été question plus haut prennent naissance par suite de l'interpénétration des doubles couches électriques des particules adjacentes. L'importance des charges peut être déterminée par la mesure de la mobilité électrophorétique des particules lorsqu'on applique un champ électrique.

La mesure de la vitesse de déplacement, dite vitesse électrophorétique, permet de calculer le potentiel zéta ζ sous un champ électrique donné par la formule de Von Smoluchowski [5]:

$$\zeta = \frac{4\pi \cdot \mu_E \cdot \eta}{\varepsilon} \quad (1)$$

Où μ_E : est la mobilité électrophorétique

η : la viscosité de la phase dispersante

ε : la constante diélectrique de la phase dispersante

Le calcul du potentiel zéta prend une importance considérable lorsque l'on désire choisir les moyens de rompre les dispersions colloïdales par l'emploi de coagulants, de même que les variations de ζ par addition d'agents floculants, agents de surface ou autres additifs (excipients) peuvent servir à la prédiction de la stabilité d'une suspension.

Les forces attractives entre particules sont considérées comme étant exclusivement des interactions du type London-van der Waals à l'exception où des pontages interparticulaires ont lieu comme c'est le cas dans les longues chaînes polymériques. Les forces répulsives, quant à elles, incluent à la fois les répulsions électrostatiques et les répulsions stériques ou entropiques. Dans les systèmes aqueux, la phase dispersée hydrophobe est entourée de polymère ou de tensio-actif hydrophile. L'adsorption du surfactant ou du polymère (ou des deux à la fois) à l'interface solide-liquide altère la charge négative sur les particules en

suspension et la couche adsorbée peut ne pas conférer nécessairement un effet répulsif. Les agents de surface de type ionique peuvent en outre neutraliser la charge des particules et entraîner leur floculation.

L'addition d'électrolytes tel que le chlorure d'aluminium peut de surcroît venir compliquer l'interprétation des résultats ; les électrolytes peuvent, en s'adsorbant sur les particules en suspension, altérer la charge électrique de ces dernières et affecter les propriétés en solution des tensio-actifs et polymères dans la formulation.

Il n'existe pas encore un traitement thermodynamique complet et définitif des systèmes colloïdaux qui tienne compte de tous les paramètres. En particulier, le problème des interactions entre plusieurs particules de dimensions différentes, celui des interactions entre particule et solvant en présence d'une couche adsorbée, etc. Plusieurs questions demeurent sans réponses, telle que la question de savoir si les potentiels de surface ou les charges de surface sont modifiés ou non lorsque les particules se rapprochent les unes des autres.

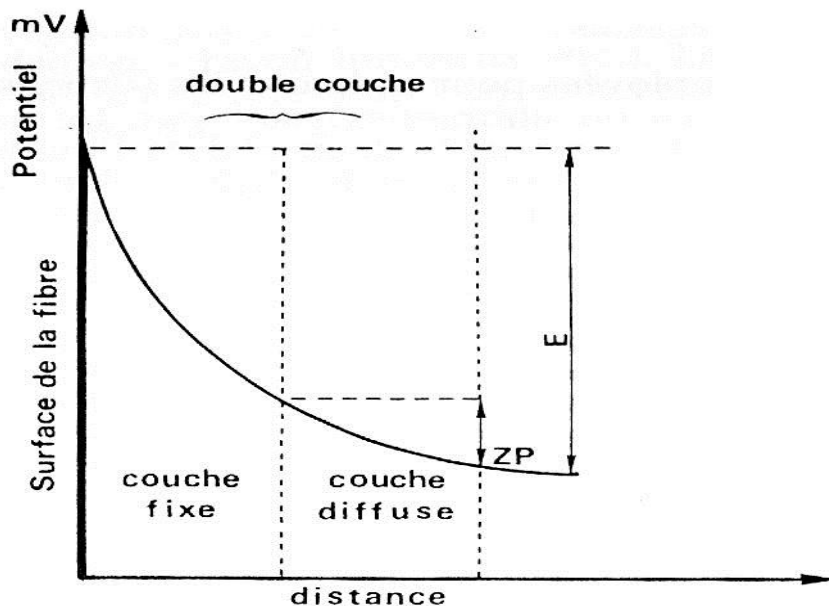


Figure 3 : Variation du potentiel zéta en fonction de la distance à la surface [3]

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.

Le potentiel zéta 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.

B/ Flocculation

Les dispersions solides-liquides, 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 cette évolution ne s'oriente que vers la stabilité.

Dans les dispersions colloïdales en équilibre, les interactions solides-liquides sont nulles ou négatives 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 flocculation avec formation de flocons d'apparence diverse tend vers la sédimentation ou la séparation partielle et progressive du milieu dispersant « synérèse ». La flocculation mène à la formation du « flocculat » 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 flocculation.

C/ SEDIMENTATION DES PARTICULES

Afin de quantifier le phénomène de sédimentation des particules en suspension, il est d'usage de l'exprimer par le rapport F du volume (V_u) de la couche sédimentée sur le volume total de suspension (V_0) :

$$F = \frac{V_u}{V_0} \approx \frac{h_\infty}{h_0} \quad (2)$$

Une mesure de la sédimentation peut également être obtenue à partir des hauteurs de la couche sédimentée (h_∞) et de la hauteur initiale de la suspension (h_0).

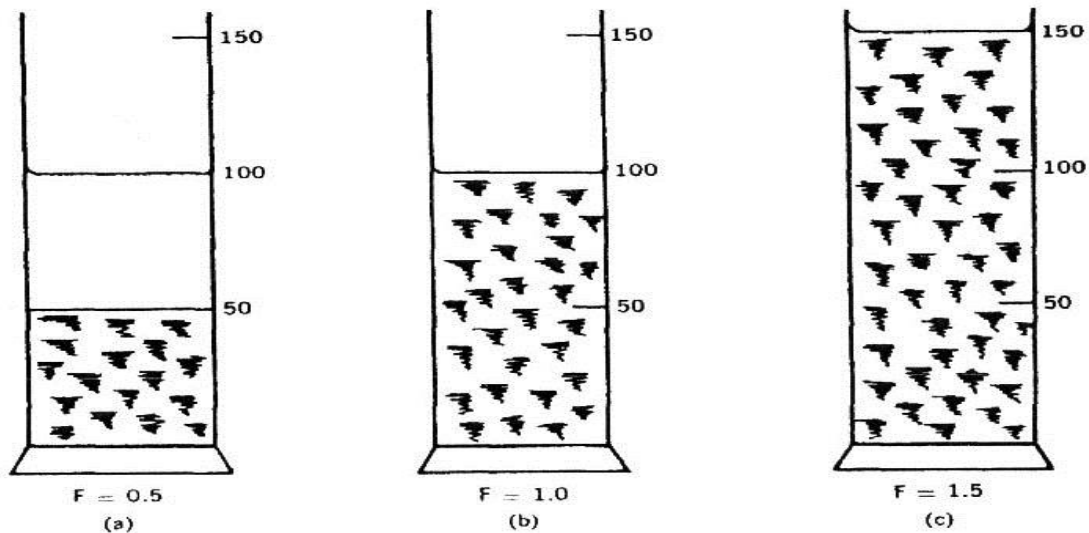


Figure 4 : Mesure du taux de sédimentation

Dans un système totalement défloculé, les particules ne sont plus associées et se déposent alors sous l'effet des forces de gravitation en formant une couche compacte. La pression sur les particules individuelles peut conduire, dans cette couche, à un empilement des particules serré à un tel point que les barrières d'énergie sont vaincues et que les particules deviennent liées entre elles de façon irréversible (remise en suspension impossible).

Dans les systèmes floculés où les barrières répulsives ont été réduites, les particules se déposent en floccs et non plus sous forme de particules individuelles. Il y a éclaircissement du liquide surnageant, mais à cause de la disposition aléatoire des particules dans les floccs, la couche sédimentée n'est pas compacte et la remise en suspension devient possible par simple agitation.

I- Introduction

On appelle formulation l'utilisation de transformations physiques, principalement des opérations de mélange, en vue d'obtenir une ou plusieurs propriétés d'application.

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). De manière générale, on appelle matériaux dispersés tous les systèmes formés de petits domaines d'une phase, dispersés dans une autre phase [6]. Ces phases peuvent être des liquides homogènes (par exemple, des solutions), des solides ou des gaz. Les différents types de dispersions qu'on peut obtenir en mélangeant ces phases sont présentés dans le **tableau 1**

Tous ces systèmes ont des propriétés originales par rapport à celles des phases qui les composent. Par exemple, une pâte formée de particules mouillées par l'eau n'a pas les propriétés de l'eau, ni celles du solide macroscopique correspondant aux particules. De même, une mousse a des propriétés originales par rapport à celles des liquides qui forment les parois des cellules et par rapport à celles des gaz qui les remplissent. Ces propriétés originales viennent des relations obligées entre la phase dispersante et la phase dispersée et, en particulier, des comportements des interfaces.

Un paramètre important qui exprime ces relations est l'énergie libre des interfaces contenues dans la dispersion. Cette énergie est souvent de l'ordre de $0,1 \text{ J/m}^2$ d'interface. La quantité d'interfaces contenue dans la dispersion peut être très grande (10^5 m^2 par kg de matière dispersée pour des particules de rayon 15 nm). Par conséquent, l'énergie libre totale accumulée dans ces interfaces est de l'ordre de 10^4 J/kg de particules. C'est cette énergie localisée dans les interfaces qui fait que les dispersions ne sont pas des états stables de la matière et sont toujours susceptibles de se dégrader.

II- Comment formuler une dispersion?

Lors de la formulation d'une dispersion, la nature de la phase continue (milieu de dispersion) et celle de la phase dispersée sont évidemment imposées par l'application. Il reste cependant

un certain nombre de choix qui permettent de contrôler la métastabilité de la dispersion et d'adapter ses propriétés aux demandes de l'application. Les choix principaux portent sur la géométrie des particules et sur l'état de leurs surfaces, les autres choix portent sur les additifs de formulation, qui sont généralement des molécules dissoutes dans la phase continue (viscosifiants, gélifiants, tensioactifs, filtres UV). En fonction de ces choix, on pourra faire un bilan des interactions entre particules, prédire quelle devrait être la métastabilité de la dispersion et quelles devraient être ses autres propriétés (écoulement, étalement, propriétés optiques).

A/ Milieu de dispersion

1- Caractéristiques générales

Pratiquement tous les liquides courants ont été utilisés comme milieux de dispersion : eau, solution aqueuses, liquides polaires (alcools, glycols), huiles, polymères fondus et même le CO₂ supercritique. Ces liquides ont, bien sûr, des caractéristiques très différentes, qui tiennent aux interactions entre molécules. On peut classer ces interactions en trois types : interactions de dispersion (due à la polarisabilité électronique des molécules), interactions entre dipôles permanents P, et liaisons hydrogènes H. Une caractérisation quantitative du milieu de dispersion peut être faite en utilisant les « paramètres de solubilité » δ_D^i , δ_P^i et δ_H^i qui sont les racines carrées des contributions de ces interactions à la cohésion du liquide dénoté par l'exposant i. l'aptitude d'un milieu i à solvater et à dissoudre une substance j sera en effet d'autant plus grande que les différences du type $(\delta^j - \delta^i)$ seront plus faibles pour les trois types d'interactions.

En pratique cette analyse permet de classer les milieux de dispersion en trois familles : les liquides apolaires (huiles), les liquides polaires (alcools, cétones, acétonitrile) et les phases aqueuses. La démarche de formulation nécessite alors de comparer les caractéristiques du solvant à celles des autres ingrédients de la formule, c'est-à-dire les particules solides et les ingrédients destinés à être dissous dans la phase continue. Cette démarche amène à poser trois questions principales.

2- Le milieu de dispersion peut-il dissoudre les ingrédients de la formule?

D'une part, on doit considérer la dispersion éventuelle des particules dispersées. Une solubilité faible (au moins 10^{-5} g/g) peut suffire à causer des problèmes graves : perte de la localisation des actifs, transfert de molécules depuis les particules vers des cristaux macroscopiques et recristallisation massive de la dispersion. D'autre part, on doit considérer la capacité du milieu de dispersion à dissoudre les autres ingrédients de la formule : actifs, tensioactifs, polymères ajoutés comme filmifiants, gélifiants ou viscosifiants.

3- Le milieu de dispersion peut-il solvater les groupes de surface des particules solides?

Si c'est le cas, les particules vont conserver, lors de leurs collisions ou lors d'une concentration de la dispersion, une couche de liquide solvantant leurs surfaces. Leur adhésion sera faible, et elles pourront facilement être redispersées, sous l'effet de forces entre surfaces ou de forces hydrodynamiques.

Si, au contraire, les interactions du milieu de dispersion avec les surfaces des particules sont peu favorables, ces surfaces peuvent se désolvater, lors de collisions spontanées ou forcées, et arriver en contact direct. Leur adhésion sous l'effet des tensions de surface sera très forte et leur redispersion sera très difficile, à moins d'employer des moyens mécaniques puissants ou de passer dans des milieux chimiquement très agressifs. Pour éviter cette agrégation des particules, il faudra utiliser une protection à distance très efficace. C'est le cas pour les solides hydrophobes dans l'eau et pour les solides minéraux hydratés dans l'huile.

4- Le milieu de dispersion peut-il dissocier les groupes ioniques en surface des particules?

Les liquides dont la constante diélectrique statique est assez élevée dissocient les paires d'ions et, en particulier, les groupes ioniques situés à la surface de certaines particules. Les particules sont alors entourées par une atmosphère ionique qui a des effets déterminants pour leurs interactions, donc pour la métastabilité de la dispersion et pour ses propriétés mécaniques. La dissociation d'un petit nombre de paires d'ions est suffisante pour produire des effets importants. Par conséquent, les liquides qui sont suffisamment « dissociants » sont non seulement l'eau et les solutions aqueuses, mais aussi les alcools, les glycols et des solvants polaires tels que l'acétone ou l'acétonitrile.

Pour garantir la métastabilité de la dispersion, on doit alors s'assurer qu'on respecte certaines contraintes quantitatives. D'une part, il faut que les atmosphères ioniques contiennent un nombre suffisant de contre-ions des surfaces. Ensuite, il faut que ces contre-ions ne soient pas trop fortement condensés sur les surfaces, sous l'effet des autres ions présents dans le milieu de dispersion (sels ajoutés).

Les liquides de constante diélectrique basse (essentiellement les huiles apolaires) ne dissocient pas les paires d'ions. La protection des surfaces ne peut alors être assurée que par des couches de macromolécules adsorbées ou greffées « stabilité stérique ». Pour garantir la métastabilité de la dispersion, on doit encore s'assurer qu'on respecte bien certaines conditions quantitatives ; il faut d'abord que les couches adsorbées ou greffées soient continues (couverture totale) et suffisamment volumineuses (répulsions à distance). Ensuite, il faut que ces couches soient suffisamment gonflées par le liquide dispersant, c'est-à-dire que ce liquide soit un bon solvant des chaînes adsorbées ou greffées.

B/ Particules

1- Nature du solide

Pratiquement tous les solides courants ont été dispersés à l'échelle colloïdale ; solides minéraux et, en particulier, oxydes métalliques, solides moléculaires organiques, polymères organiques et, même, solides métalliques. Les seuls solides qui soient réellement difficiles à disperser sont ceux qui ont une solubilité substantielle dans le milieu de dispersion, parce que rien n'empêche le transfert de molécules ou d'ions depuis les particules vers une phase macroscopique.

Bien sûr, la nature imposée du solide a des conséquences sur la stabilité et sur les propriétés des dispersions. Ces conséquences doivent être prises en compte par le formateur. Par exemple, les particules de dioxyde de titane ou de titanate de baryum ont une polarisabilité très élevée et, par conséquent, les attractions de Van der Waals entre particules sont très fortes. Ces contraintes rendent leur dispersion difficile, parce que l'on doit engendrer, pour empêcher leur agrégation, des répulsions à longue distance d'intensité comparable.

Cependant, même si la nature des particules est imposée, le formateur peut choisir, en fonction de l'application envisagée, leur géométrie (tailles et formes) et l'état de leurs surfaces.

2- Comment choisir la géométrie des particules?

Les particules dispersées peuvent être de tailles micrométriques, submicrométriques ou nanométriques. Le choix de la taille moyenne et de la distribution de tailles est généralement fait en fonction de l'application envisagée.

Le choix des tailles des particules a des conséquences pour les modes de stabilisation des dispersions.

En effet, les particules de tailles micrométriques et submicrométriques s'attirent par des forces de Van der Waals de grande intensité et de portée comparable à leurs tailles ; il faut donc, pour stabiliser ces dispersions, utiliser des répulsions qui soient également à longue portée. Inversement, les particules nanométriques n'interagissent que lorsque elles sont en contact, et leurs dispersions sont stabilisées par le contrôle de ces interactions (hydratation, complexation des sites de surface).

Dans certaines applications, on utilise des particules de formes plaquettaires ou aciculaires (qui cristallisent en fines aiguilles). Les boues de forage utilisées dans l'extraction pétrolière sont des dispersions de particules d'argiles (bentonite), dont les épaisseurs sont de quelques nanomètres, alors que leurs dimensions latérales sont de l'ordre du micromètre. Ces dispersions se comportent comme des gels ou des fluides viscoélastiques et thixotropes lorsque la fraction volumique en particules vaut quelques pour-cent. Certaines dispersions d'argiles synthétiques (laponite) permettent d'obtenir des fluides dont les propriétés rhéofluidifiantes sont exceptionnelles. Ce comportement est dû à des associations temporaires entre faces et arêtes des particules d'argile.

De manière plus générale, les formes des particules ont un effet important sur les propriétés mécaniques de dispersions agrégées. Les agrégats de particules sphériques se déforment facilement sous l'effet de forces faibles et deviennent des objets globulaires et denses. Ces objets n'offrent plus qu'une faible résistance aux contraintes exercées par écoulement ou une compression. Les agrégats de particules anisotropes ou anguleuses résistent mieux aux contraintes et conservent des formes irrégulières et peu denses. Ces agrégats peuvent provoquer un frottement important lors d'un cisaillement (écoulement de pâtes) ou résister efficacement à l'écrasement (filtration de la dispersion).

3-Comment choisir l'état des interfaces?

Alors que la nature, la taille et la forme des particules sont imposées par les applications, l'état de leurs surfaces est plutôt choisi en fonction de la stabilité de la dispersion. En effet, les interactions entre particules dans un milieu liquide sont essentiellement déterminées par l'état de leurs interfaces avec le liquide. Cet état est déterminé par la nature des groupes chimiques de surface et par les réactions de ces sites de surface avec les espèces dissoutes dans le milieu de dispersion. Il y a trois exemples concrets :

- oxydes minéraux dispersés dans l'eau ;
- solides organiques dispersés dans des solutions aqueuses de tensioactifs ;
- particules minérales dispersées dans une huile.

C/ Espèces dissoutes

Les espèces dissoutes dans la phase continue peuvent avoir deux origines : des ions ou des molécules issus des particules solides ou bien des additifs introduits délibérément dans la dispersion pour contrôler ses propriétés. Toutes ces espèces peuvent avoir des effets très importants sur la métastabilité des dispersions. Certaines espèces adsorbées peuvent contribuer aux répulsions entre particules et empêcher leur agrégation. D'autres espèces, également adsorbées, peuvent au contraire former des ponts qui relient deux surfaces, et maintenir les particules dans un état agrégé. D'autres enfin peuvent repousser les surfaces et provoquer une floculation par déplétion de la dispersion. On peut aussi rencontrer une combinaison de ces effets, car les mêmes espèces peuvent être en partie adsorbées (jusqu'à saturation des surfaces) et en partie repoussées (par les surfaces déjà saturées).

Si les espèces dissoutes sont adsorbées sur les surfaces des particules, elles vont modifier

leurs interactions. Il faut donc d'une part mesurer l'adsorption (effet des surfaces sur les espèces dissoutes), et d'autre part mesurer les propriétés des surfaces modifiées par l'adsorption (effet des espèces dissoutes sur les surfaces).

D/ Bilan des interactions entre particules

Le formulateur qui a répondu à toutes les questions précédentes peut sans doute identifier les interactions entre particules dans la dispersion. La liste des interactions possibles est longue. Parmi les interactions attractives, qui peuvent provoquer l'agrégation des particules,

il faut retenir, comme nous l'avons vu, les réactions chimiques entre surfaces, les attractions de Van der Waals, le pontage par des macromolécules, le pontage capillaire, et les interactions de déplétion. Pour lutter contre ces attractions, on dispose de la rétention de solvant par les surfaces, des répulsions des couches ioniques (dans le cas de surfaces chargées) et des répulsions de couche non ioniques formées par des macromolécules ou des petites molécules adsorbées. Il est clair que, si plusieurs de ces interactions sont actives simultanément, le comportement de la dispersion peut très bien être chaotique. Le travail du formulateur consiste alors à limiter le nombre possible d'interactions, en réduisant le nombre ou les concentrations de composants dans la formule. C'est un travail semblable à la déformulation, dans lequel on choisit un composant suspect ; on le supprime ou bien on modifie radicalement sa concentration, et l'on observe les effets sur les propriétés de la dispersion.

Lorsque l'on a réduit à 2 ou 3 le nombre d'interactions qui sont en compétition, on peut essayer de calculer ces interactions et de prédire quel sera le bilan de cette compétition dans les conditions où la dispersion doit être utilisée. Dans les dispersions aqueuses contenant des particules électriquement chargées, on utilise fréquemment la théorie DLVO pour faire ce bilan, mais les conditions de validité de cette théorie sont très restrictives (particules pas trop chargées, pas trop proches, de potentiel de surface connu, dispersées dans un milieu ne contenant que des électrolytes monovalents et pas d'espèces en interaction forte avec les surfaces. Dans les dispersions qui ne satisfont pas à ces conditions, ce bilan doit être fait par deux méthodes :

- bilan des interactions entre particules nanométriques
- bilan des interactions entre particules très proches

E/ Stratégie de formulation

Pour conclure, on peut réfléchir sur les cheminements qui permettent de construire une formule, dans le cas des dispersions de solides dans des liquides. Ces cheminements ont pour objectif l'obtention de certaines propriétés d'application et la maîtrise de la stabilité des dispersions.

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 [7,8] 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.

Dans ces conditions, 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 arrive systématiquement dans des optimums secondaires. En effet, les propriétés des dispersions ne varient pas du tout 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, peuvent 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 peuvent avoir des effets dramatiques.

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 permette de mesurer facilement les propriétés recherchées. Enfin, on utilise ces mesures 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.

2- Maîtriser 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.

Exemple : si la dégradation a lieu par agrégation, il faut identifier le mécanisme d'agrégation (agrégation sous l'effet des attractions de Van der Waals, sous l'effet d'une force de déplétion, sous l'effet d'un pontage, sous l'effet d'une exclusion du solvant, ou par simple réaction chimique entre les surfaces).

Enfin, il faut mettre en place des « contre-mesures » qui permettent de bloquer le mécanisme coupable. 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.

I- Introduction

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. La maîtrise de leur instabilité est le problème principal que doit résoudre le formulateur. 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? Il est illusoire d'espérer déterminer les conditions de stabilité optimales par des variations systématiques des paramètres de formulation. En effet cette approche demanderait la variation d'un nombre beaucoup trop grand de paramètres, et, de plus, ces variations ont des effets non réguliers sur la stabilité, ce qui exclut les représentations linéaires ou polynomiales habituellement utilisées. En fait, 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.

A/ Ralentissement ou blocage de la dégradation

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 (**figure5**).

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.

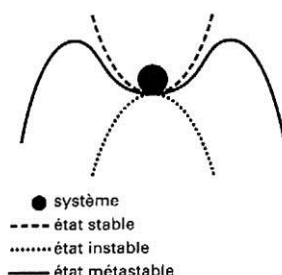


Figure 5: Variations de l'énergie libre d'un système au voisinage d'un état stable, d'un état métastable et d'un état instable [1]

1-Blocage des mouvements

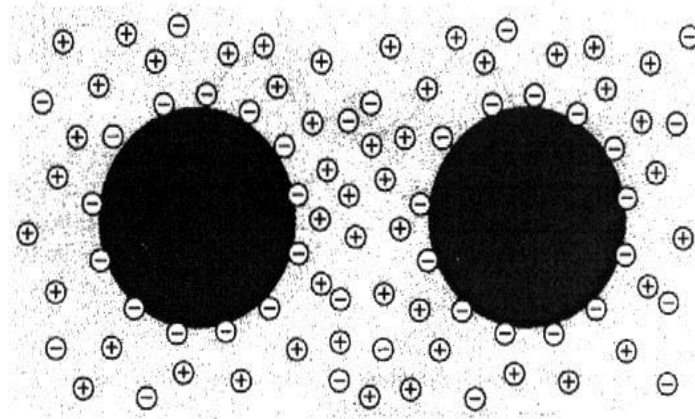
On peut ralentir de manière spectaculaire les processus d'agrégation et de sédimentation en bloquant tous les mouvements de particules. Pour cela, on ajoute dans la phase continue des macromolécules ou des microgels qui occupent tout le volume disponible et bloquent tous les mouvements spontanés.

2- Blocage des rencontres par répulsions ioniques

2-1-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 6**).



Chaque particule porte des charges négatives et retient autour d'elle une couche de contre-ions positifs, qui compensent ces charges de surface. Lorsque les particules se rapprochent, ces couches de contre-ions se recouvrent, ce qui conduit à une élévation de l'énergie libre du système et donc à une répulsion.

Figure 6 : Interaction entre deux particules ionisées dans une solution aqueuse [1]

Ces contre-ions sont retenus près de la surface ionisée par le potentiel électrique, et forment ainsi une atmosphère ionique autour de chaque particule.

L'approche d'une autre particule forcerait le recouvrement de ces atmosphères ioniques, ce qui est défavorable. Des effets semblables se produisent sur les surfaces de solides ioniques, comme le carbonate de calcium, du fait de la dissolution dans l'eau d'ions du solide. Enfin, on peut obtenir une protection de même nature pour les surfaces de particules hydrophobes, par adsorption de tensioactifs ioniques ou de macromolécules ioniques [13,14 ,15].

Les répulsions créées par ces atmosphères ioniques sont souvent dénommées «répulsions électriques », parce que l'efficacité de la protection semble être liée aux charges de surface. Cette expression est trompeuse, car l'énergie électrique d'interaction entre deux surfaces et l'ensemble des contre-ions qui les entourent favorise la condensation des contre-ions et l'adhésion des surfaces. En fait, c'est la pression osmotique des couches ioniques, due à l'agitation thermique des ions, qui s'oppose à leur recouvrement et est l'origine de la protection.

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**).

Dans un solvant non aqueux et non polaire, en particulier dans les huiles, les groupes ioniques ne sont dissociés et ne contribuent pas à la protection des surfaces. Pour bloquer l'agrégation des particules dispersées, on doit fabriquer autour de chaque particule une couronne répulsive, en adsorbant des macromolécules qui sont gonflées par le solvant ou en greffant des chaînes courtes, elles aussi gonflées par le solvant. Ces couronnes stabilisent la dispersion contre deux processus d'agrégation : l'agrégation par adhésion directe entre les surfaces et l'agrégation par pontage capillaire dû à des gouttes d'eau qui s'intercalent entre les surfaces non protégées. Cependant, si la couverture est incomplète ou « mitée », l'agrégation reste possible [20].

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 solvates, qui est à l'origine de la protection.

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 [21], pour la fluidisation des pâtes cimentaires et pour la dispersion des pigments. En principe, la dispersion pourrait abaisser son énergie libre en expulsant simultanément tous les ligands et en faisant réagir les surfaces, mais l'énergie d'activation des processus qui permettent d'arriver à cet état fondamental est élevée, ce qui garantit la métastabilité de l'état dispersé. Enfin, dans le cas de surfaces hydrophobes, immergées dans l'eau, la protection courante revient à adsorber des molécules tensioactives, dont les groupes polaires retiennent l'eau au voisinage des surfaces. Là aussi, il ne fait pas de toute que l'état d'énergie libre le plus bas correspond à l'expulsion des molécules adsorbées avec collage direct des surfaces ; la métastabilité de dispersion est assurée par l'énergie d'activation élevée des processus de désorption des tensioactifs.

5- Blocage du transfert

Le blocage des mouvement 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.

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. Dans l'eau salée ou dans des huiles, on peut utiliser les répulsions dues à des couches de macromolécules adsorbées. On obtient une bonne métastabilité dès que ces couches contiennent suffisamment de macromolécules (saturation de l'adsorption) et qu'elles sont bien gonflées par le solvant [20,21].

-**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.

En résumé, la métastabilité des dispersions colloïdales n'est assurée que si l'on parvient à retenir suffisamment du liquide au voisinage des surfaces des particules. Il faut en retenir assez pour bloquer d'une part les interactions au contact et d'autre part les attractions à distance.

I- Directives générales

Il existe trois générales pour formuler les suspensions , ces trois approches, illustrées dans la figure ont en commun l'étape préliminaire qui consiste en la dispersion des particules mouillées dans le milieu afin de réaliser une dispersion uniforme des particules défloculées.

Dans l'approche A, les particules défloculées sont suspendues dans un véhicule structuré, il en résulte des particules individuelles qui précipitent lentement mais qui sont souvent complètement suspendues.

Dans l'approche B, un agent flocculant est ajouté afin d'avoir comme produit final une suspension flocculée.

En pratique, cette approche n'est pas d'usage courant à cause des floccs qui précipitent rapidement, donnant un surnageant clair.

Les particules flocculées sont ainsi mieux suspendues que les particules défloculées dans un véhicule structuré.

En agitant, le cisaillement fluidifie le véhicule ce qui rend la suspension facile à s'écouler du flacon.

Après utilisation, le véhicule retrouve sa structure, visqueuse initiale pour empêcher sinon retarder la sédimentation des particules flocculées.

Dans l'approche C, les particules flocculées sont combinées au véhicule structuré.

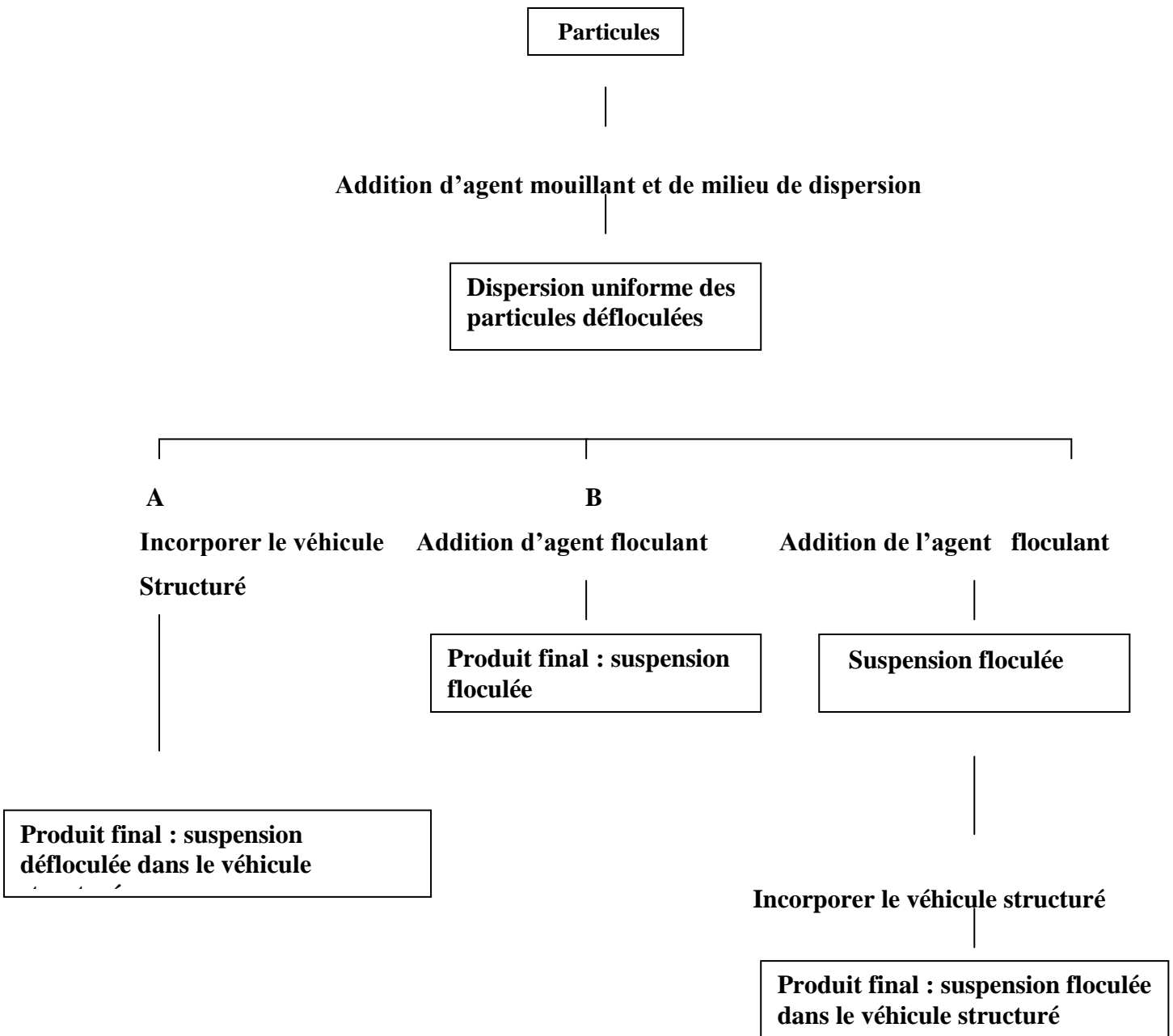


Figure 7 : Directives générales pour la formulation des suspensions [14]

II- Directives spécifiques

Chaque procédure nécessite des essais préalables (méthodes d'essais et erreurs).

Les directives suivantes ont été recommandées dans le cas de la formulation de suspensions à usage pharmaceutique [14] :

1- disperser le médicament en l'additionnant lentement à l'eau, eau-glycol ou glycol en présence d'un agent mouillant. L'addition d'un système mouillant à la poudre demande une lévigation prolongée qui est plus difficile à grande échelle.

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 élevées 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.

III- Préparation des suspensions

Les suspensions sont préparées par la méthode de précipitation ou par la méthode de dispersion. La méthode de précipitation est fastidieuse et prend beaucoup de temps, elle

consiste à précipiter le médicament en contrôlant le pH ou en utilisant des solvants appropriés. Cette méthode n'est pas largement utilisée pour préparer des suspensions orales ou topiques. La méthode de dispersion consiste à disperser les fines particules dans un véhicule adéquat. La formule d'une suspension est développée empiriquement, plusieurs formules sont essayées pour déterminer la quantité optimale d'excipients, nécessaire pour atteindre les propriétés physiques désirées.

Les suspensions peuvent être formulées par l'une des méthodes suivantes :

- 1- une suspension défloculée dans un milieu structuré
- 2- une suspension floculée comme produit final
- 3- une suspension floculée dans un milieu structuré comme produit final.

Ces trois méthodes nécessitent une dispersion uniforme des particules déflocuées et la préparation d'un véhicule adéquat.

Selon les propriétés physico-chimiques du médicament et son application, la suspension à développer sera floculée ou défloculée.

Généralement, on préfère les suspensions développées par floculation contrôlée dans un milieu structuré.

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- conduite des tests « in-process »
- 7- transfert et remplissage.

A/ Dispersion du médicament

Dans la préparation des suspensions, les forces d'attraction particule-particule 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 mais les nonioniques peuvent être aussi utilisés .

Une solution concentrée du tensio-actif dans le véhicule peut être utilisée pour préparer la suspension.

Pour un mouillage optimal, la suspension peut être traitée dans un broyeur (type Gaulin par exemple).

L'utilisation d'alcool ou de glycérine dans les étapes initiales de dispersion des particules facilitera la pénétration du véhicule dans la poudre.

Alternativement, le médicament peut être dispersé en l'ajoutant lentement à l'eau ou à un système eau-glycérol contenant un agent mouillant (tensio-actif).

B/ Préparation du véhicule structuré et addition du médicament dispersé

Les véhicules structurés sont des solutions aqueuses des agents de suspension : des hydrocolloïdes, des polysaccharides, des argiles ou un mélange de ceux-ci.

Pour la suspension, le véhicule peut être soit de l'eau, de la glycérine ou bien un mélange de plusieurs solvants.

La dispersion uniforme des hydrocolloïdes ou des argiles dans l'eau est la clé d'une préparation rapide du véhicule.

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'hydrocolloïde 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. Le médicament dispersé est ajouté au véhicule structuré selon l'une des méthodes suivantes :

1- mélangeur par cisaillement

Une bonne dispersion peut être obtenue par le biais d'un mélangeur par cisaillement qui développe un bon vortex. Un système rotor-stator peut être utilisé pour les mêmes fins.

L'hydrocolloïde en poudre doit être lentement tamisé dans le vortex pour que les granules soient individuellement mouillées.

L'addition de l'hydrocolloïde doit être achevée avant que l'épaississement ne détruise le vortex et commence à introduire de l'air au système.

2- utilisation d'un eductor

Il est possible qu'une meilleure dispersion d'un hydrocolloïde soit obtenue en utilisant un entonnoir et un mélangeur extracteur (eductor).

On ajoute suffisamment d'eau au réservoir muni d'un mélangeur par cisaillement, on met en route le mélangeur. L'hydrocolloïde est versé dans l'entonnoir pendant l'écoulement de l'eau. Dans ce procédé, les particules sont individuellement recouvertes d'eau avant d'atteindre l'eau dans le réservoir, ce qui les empêche de s'agglomérer.

3- dispersion par mélangeur à sec

Une formule contient souvent d'autres ingrédients solubles dans l'eau, tel que l'acide citrique, ces ingrédients sont mélangés avec les hydrocolloïdes afin de faciliter la dispersion puis lentement ajouté à l'eau en utilisant un mélangeur par cisaillement, l'hydrocolloïde est dispersé en peu de temps.

C/ Addition des adjuvants

Les adjuvants tels que les agents séquestrants les anti-oxydants, conservateurs, colorants et arômes sont directement ajoutés au véhicule ou présolubilisés dans un co-solvant adéquat.

Généralement, les conservateurs tels que le propylparaben, les parfums et les anti-oxydants nécessitent une présolubilisation dans un co-solvant comme le propylène glycol ou l'alcool avant d'être ajoutés à un milieu aqueux.

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.

D/ Désaération et formation du volume final

La charge (batch) 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.

E/ Homogénéisation

Enfin, la suspension est passée dans un broyeur ou un homogénéiser afin de réduire la taille des agglomérats.

IV- 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 la contenant.

Les phénomènes de floculation devraient être évités car ils conduisent à l'apparition de « gâteaux » et d'autres problèmes. Ces difficultés apparaissent quand les particules en suspension sont au contact d'une solution dont la concentration en matière dissoute 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.

Le premier objectif lors de la formulation d'une suspension est de produire le plus grand volume possible pour la sédimentation tout en maintenant un écoulement adéquat.

La méthode la plus évidente pour mesurer la vitesse de sédimentation d'une suspension consiste à placer la suspension dans une éprouvette graduée de 100ml et de pratiquer des prélèvements, à un niveau déterminé, à l'aide d'une pipette, après avoir laissé la suspension au repos pendant un temps fixé.

La détermination de la teneur en matière solide de chaque prélèvement permet d'établir une courbe de sédimentation pour le produit considéré.

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 complexe non absorbables, la forme des cristaux, la viscosité, les agents de suspension, l'incorporation d'aromatisants et de colorants.

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

A/ 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 (chaleur). Elles auront intérêt, de plus à être mouillables facilement (d'où l'intérêt de l'addition d'agents tensio-actifs).

Les méthodes utilisées pour obtenir de fines particules, elles peuvent se classer 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.

B/ Augmentation de la viscosité de la phase liquide

Si l'on considère les propriétés d'écoulement des fluides, on peut les classer en :

- Fluides newtoniens, du type « sirop » ou « glycérine » ;
- fluides non newtoniens.

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 pseudoplastiques 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, du type « montmorillonites », qui semblent les plus favorables : viscosité de repos diminuant par agitation comme pour les pseudoplastiques, 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 [15] 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 [16,17] :

- un pseudoplastique, du type « dérivés solubles de la cellulose »
- un thixotrope, du type « veegum » ou « 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.

Principaux agents de viscosité pseudoplastique :

- gommes
- mucilages
- alginate de soude et de potassium
- dérivés solubles de la cellulose (carboxyméthylcellulose, méthylcellulose.....)
- les caractères de viscosité de ces produits ont été étudiés par Shivachandra [12].

Principaux agents de viscosité thixotrope :

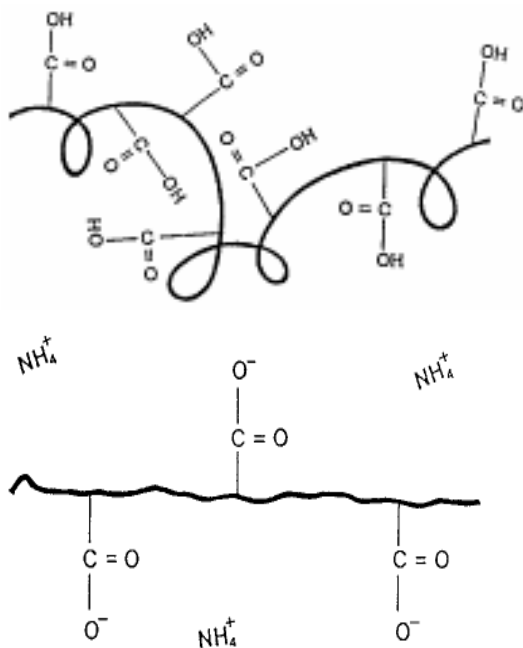
- les montmorillonites (Bentonites, Veegum, Laponite, Attapulgite),
- les carbopols (sels de l'acide polyacrylique),
- la cellulose microcristalline (Avicel RC), L'Avicel RC 581 est un agent de suspension particulièrement intéressant, car il comporte de la cellulose microcristalline thixotrope

et de la carboxyméthylcellulose sodique pseudoplastique : association favorable, comme cela est indiqué plus haut.

Certains de ces produits existent sous plusieurs variétés de viscosités différentes (carboxyméthylcellulose).

Explication de l'effet viscosifiant du polymère utilisé :

Les résines de Carbopol sont réticulées, les polymères d'acide acrylique de hauts poids moléculaires gonflent avec l'eau. Les propriétés épaississantes du polymère peuvent être expliquées selon le mécanisme suivant : l'addition de l'agent de neutralisation provoque une ouverture des chaînes qui facilite la fixation du métal sur la chaîne tout en gélifiant rapidement la structure (**figure 8**).



Figures 8 : explication de l'effet viscosifiant du polymère [18]

C/ Addition d'agents tensio-actifs. Etat défloculé-floculé

Pourquoi ajoute-t-on des tensio-actifs?

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 »

ΔF [19]. cette énergie libre de surface est proportionnelle à la surface de ces particules et à la tension interfaciale entre celles-ci et le liquide :

$$\Delta F = \gamma_{sl} / \Delta A \quad (3)$$

γ_{sl} = tension interfaciale liquide/solide

ΔA = 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 donc à la stabilité de la suspension.

Les tensio-actifs 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.

-Inconvénients d'utiliser les tensioactifs.

-Suspensions défloculées

Lorsque l'on a ajouté un tensio-actif à une suspensions, celui-ci englobe les particules celles-ci sédimentent parfaitement isolées les une des autres, et vont se tasser les unes contre les autres en un contact intime, chassant toute eau interstitielle. On obtient des sédiments très compacts, très difficiles à remettre en suspension. On obtient alors ce que les anglo-saxons appellent le « caking ». Le contact étroit entre les particules favorise, d'autre part, l'établissement de liens physique ou chimiques entre celles-ci. Ces suspensions sont appelées « suspensions floculées ».

Les suspensions défloculées sont, en effet, à rejeter : difficultés importantes de remise en suspension, évolution possible du sédiment (croissance des cristaux). On a essayé, pour lutter contre le « caking », de créer une structure à maille ouverte formée par l'agrégation contrôlée des particules en suspension [20], 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.

Everett, Hiestand [21] et Moës [22] ont fait une large étude bibliographique et pratique des phénomènes de floculation.

D'après Ecanow [20], il y a trois façons de créer cette structure floculée :

- lorsque les forces d'attraction sont supérieures aux forces de répulsion
- par adsorption : lorsque les particules se trouvent plus ou moins enrobées par des macromolécules, dont les prolongements peuvent créer des ponts entre les particules ;
- par des liaisons chimiques, lorsqu'il y a réaction entre des ions adsorbés sur les particules et des ions du milieu.

I- Introduction

L'évaluation des suspensions pharmaceutiques doit être fait :

- ceci doit être fait après fabrication et après stockage à différentes températures mais aussi dans l'emballage final. .
- Préparer au moins trois autres lots pour tester différents principes actifs et excipients (en particulier, l'agent de suspension) et déterminer la conformité avec le premier lot.
- Passage au niveau industriel de la formule choisie pour s'assurer de la possibilité de duplication du lot fait en laboratoire.
- Essais à effectuer pour s'assurer de la stabilité d'une suspension (la stabilité du principe actif étant admise).

L'évaluation porte sur différentes caractérisations :

- Apparence
- Taux de sédimentation
- Volume de sédimentation
- Potentiel zéta
- Redispersibilité
- Dissolution
- Mesure de rhéologie
- Test de chocs
- Test de vibrations
- PH
- Densité
- Odeur
- Goût
- Couleur, transparence
- Examen microbiologique
- Cycles de congélation et réchauffage
- Compatibilité avec l'emballage

- Compatibilité avec le matériau du bouchon
- Couple de Forsian
- Examen au microscope
- Vérification de stabilité cristalline
- Répartition du principe actif
- toxicité
- tests d'utilisation

Donc En particuliers, les paramètres de sédimentation, la facilité de redispersion, la taille de particule, le potentiel zéta, la dissolution.....etc. sont des paramètres importants dans l'évaluation des suspensions pharmaceutiques.

A/ 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 : $F=H_u/H_0$, Dinterfass [23] (1959) utilise le même rapport mais exprimé en volume soit : $F=V_u/V_0$, de la suspension floculée pour cette détermination, on mesure d'abord le rapport $F=V_u/V_0$ de la suspension floculée puis le rapport $F_\infty=V_\infty/V_0$ de la même préparation complètement défloculée où V_∞ représente le volume occupé par le sédiment de la préparation défloculée lorsque la sédimentation est terminée. De ces mesures, on déduit le degré de floculation :

$$\beta = F / F_\infty.$$

Dinterfass distingue trois types de sédiment floculés :

$$F=1(V_u=V_0)$$

$$F<1 \text{ (valeur usuelle)}$$

F>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.

Lorsqu'une interaction particulaire est suffisante pour maintenir deux particules unies pendant un certain temps, on dit qu'il s'est créé un lien entre ces deux particules. On appelle nombre de coordination d'une particule le nombre de particules avec laquelle elle a formé des liens.

Qualitativement, une valeur faible de β traduit un nombre de coordination élevée tandis qu'une valeur intermédiaire de β indique une distribution large des nombres de coordination et qu'une valeur élevée de β s'obtient dans le cas d'un petit nombre de coordination.

C'est cette dernière situation qui doit être recherchée autant que possible lors des essais de formulation.

B/ Facilité de redispersion

Stanko et Dekay [14] 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 100ml, qu'il ont fait tournée de 360° 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 [24,25] a évalué cette méthode pour mesurer la redispersibilité des suspensions. Dekay et Lesschaft ont mesuré la redispersibilité en agitant avec un angle de 90° et non pas un tour complet. Le dernier test de redispersibilité est l'uniformité du médicament en suspension.

C/ Mesures rhéologiques et viscosité

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.

Il y a deux types de viscosimètres :

- 1- ceux qui fonctionnent à un seul gradient de cisaillement
- 2- ceux qui permettent d'examiner plus d'un gradient de cisaillement

Le premier type est un outil utile pour le contrôle de qualité. Cependant, il est d'une valeur limite pour mesurer le comportement rhéologique des matériaux plastiques, pseudoplastiques ou des matériaux thixotropiques, car il fournit un seul point de mesure dans le rhéogramme.

Le second type de viscosimètre est capable de fonctionner à différents gradients de cisaillement, c'est pourquoi il est utilisé pour développer le rhéogramme complet.

D/ Mesure du potentiel zéta

Mesurer le potentiel zéta est d'une grande importance pour la stabilité physique des suspensions, le potentiel zéta peut être mesuré dans une cellule microélectrophorèse.

Un échantillon du système dispersé est montré sur une lame de microscope à travers laquelle un potentiel connu est appliqué, la vitesse de déplacement des particules à travers le champ est fonction du potentiel zéta et est déterminée visuellement.

Le zétamètre est un appareil de micro-électrophorèse très utile pour effectuer des opérations faciles, rapides et reproductibles. Cet appareil doit être étalonné en utilisant des particules dont on connaît le potentiel zéta.

E/ Mesure de la taille des particules

Mesurer la taille des particules permet d'évaluer l'agrégation ou la croissance du cristal. Tout changement de taille des particules affecte la vitesse de sédimentation, la facilité de redispersion, l'agglutination ainsi que les propriétés d'un système dispersée en général. Le microscope et le compteur Coulter sont les appareils utilisés pour estimer et détecter les changements de taille des particules.

Les mesures peuvent être rapides et simple ou bien détaillées et complexes, tout dépend de la nature exacte du produit.

F/ Centrifugation

La centrifugation a été exploré comme étant une méthode possible pour l'évaluation des suspensions parce que la vitesse de sédimentation est influencé 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.

G/Mesure du 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.

H/ Mesure de la densité

La mesure de la densité fournit des informations qualitatives sur la quantité d'air dans un suspension durant la fabrication, le tabocharge des sédiments et le regroupement des particules dispersées, ces mesures fournissent un milieu contrôle du produit pendant la production.

Il existe plusieurs méthodes pour mesurer la densité mais la plus utilisée est celle qui emploie le pycnomètre.

I/ La dissolution

Généralement, la plupart des appareils de dissolution utilisée pour les comprimés et les capsules, peuvent être utilisées pour déterminer le taux de dissolution du médicament dans une suspension.

L'appareil USP II (à palletes) a été fréquemment utilisé à une vitesse de rotation de 25-50 tr/min. Cependant, un appareil à filtre rotatoire (de Shah) est utilisé pour tester les suspensions car il permet une agitation laminaire du liquide et fonctionne comme un filtre anti-colmatage in situ.

J/ Test d'efficacité de conservation

Une suspension est convenablement conservée si elle satisfait aux tests de stabilité et si elle résiste aux microbes pendant toute la durée allant de la fabrication à l'utilisation finale.

Les tests d'efficacité de conservation permettent au formulateur de garantir l'intégrité microbienne du produit.

Eu égard à l'importance des tests d'efficacité de conservation, plusieurs règles, officielles et non-officielles, ont été développées telles que : les règles de l'USP (Pharmacopée US).

K/ Autres tests

Avant de la soumettre à la commercialisation ou aux tests cliniques sur les humains, une suspension topique doit subir un certain nombre de tests de sécurité parmi lesquels : des tests de toxicité, irritation et afin d'assurer leur sécurité. Ces tests comprennent :

- la toxicité orale aiguë
- la toxicité dermique aigu et subaigu
- l'irritation de la peau
- l'irritation des yeux
- allergie de la peau (idem irritation)

Les tests doivent être d'abord effectués sur des cobayes avant de les essayer sur des humains. Animaux comme lapins, les cochons et les chiens puis sur des humains.

Pour avoir des informations sur la toxicité, l'irritation et l'allergie les tests sont effectués d'une manière bien organisée et sur le produit final. Une suspension topique ne doit pas causer d'irritations de la peau ou des yeux ni des réactions allergiques ou d'autres effets secondaires de la toxicité.

Partie expérimentale

I- Introduction

Dans le présent travail, nous nous proposons de formuler une suspension 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 :

- Oxyde de zinc
- Carbomère
- Lauryl sulfate de sodium

Tous les produits utilisés sont des réactifs de laboratoire qualité pro analysis et ont été utilisés tels quels. Les caractéristiques et le rôle joué pour chaque excipient sont donnés sur le **tableau 3** ci-dessous :

Tableau 3- Ingrédients utilisés et rôle joué dans la formule

Composé	Nature chimique,	fabricant	Rôle joué dans la formule
Oxyde de zinc	ZnO, pureté : 99% min.	Prolabo	Principe actif
Laurylsulfate de sodium	C ₁₂ H ₂₅ S O ₄ Na: 99% min.	Merck	Agent mouillant
Acide polyacrylique	[-CH ₂ -CH-] _n (M ≈ =1250000) COOH	Aldrich	Agent viscosifiant
<u>Hydroxyde de sodium</u> (10%)	NaOH		Neutralisation du carbomère
Eau distillée			Phase continuée

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

- Volume de sédimentation
- turbidité
- viscosité
- pH

II- Démarche et méthodologie

La stratégie de mise en œuvre repose sur la méthodologie des surfaces de réponse (plan composite central), dans le but d'étudier l'influence des deux excipients utilisés – un polymère hydrosoluble de la famille des carbomères (polyacrylate de sodium) et un agent mouillant, en l'occurrence le laurylsulfate de sodium- sur les réponses étudiées.

- Les surfaces de réponse :

- Matrice de Dohler :

Les matrices d'expérience de Dohler sont des mailles élémentaires d'un réseau de points distribués uniformément dans l'espace des variables codées.

La matrice permet d'estimer les coefficients d'un modèle mathématique polynomial du second degré dont l'intérêt essentiel est de pouvoir prédire en tout point du domaine expérimental la valeur de la réponse. Les prévisions doivent être aussi proches que possible de l'expérimentation.

Les modèles les plus utilisés sont des polynômes et les matrices correspondantes appartiennent à la démarche connue sous le nom de méthodologie des surfaces de réponses. Les matrices d'expériences les plus utilisées sont les matrices composites et les matrices de Dohler [26].

Les plans composites sont des plans souvent utilisés car ils se prêtent bien au déroulement séquentiel d'une étude. Les plans pour surface de réponse constituent une méthodologie puissante, qui permet d'aller plus loin dans la modélisation des phénomènes que les plans factoriels, en fournissant à l'expérimentateur les lois de variation précises des paramètres de l'étude [27].

La construction des plans d'expériences est facilitée par l'utilisation de logiciels spécifiques. Parmi ces nombreux logiciels, nous avons utilisé STATISTICA aussi bien pour la construction que pour l'interprétation des plans d'expériences grâce à son module spécialisé « Plans d'Expériences ».

Plan d'expérience

C'est un programme d'expérimentation fixant le nombre et les conditions opératoires des essais à réaliser pour établir un modèle de conduite qui décrit correctement le comportement du système étudié. Ce programme prévoit la variation simultanée de l'ensemble des paramètres dans le domaine d'étude de manière à recueillir un maximum d'informations utilisant un nombre réduit d'essais moyennant.

Plans d'expériences à deux niveaux de trois paramètres

Ces plans ont les appellations plans factoriels complets (2^3), ce type de plan prévoit huit essais, le nombre d'essais correspond au nombre total des combinaisons et des niveaux de chacun des trois paramètres.

Géométriquement, le domaine d'étude est représenté par un cube centré à l'origine des variables réduites.

III- Formulation de la suspension d'oxyde de zinc

-Préparation des formules

L'acide polyacrylique est d'abord dispersé dans l'eau. On ajoute la quantité suffisante d'une solution d'hydroxyde de sodium pour neutraliser l'acide polyacrylique, sous faible agitation afin d'éviter la formation de bulles d'air. Toujours sous agitation modérée, on ajoute l'oxyde de zinc et l'agent mouillant et on mélange jusqu'à obtenir une suspension homogène.

Tableau 4: Niveaux de masses des ingrédients (pour 100g de suspension)

Ingrédient	Concentration (en % mass.)	
<u>Oxyde de zinc</u>	5g fixe	
<u>Hydroxyde de sodium (10%)</u>		
<u>Excipients :</u>	niveau (-)	niveau (+)
Carbomère (acide polyacrylique)	0,2	0,6
Lauryl sulfate de sodium	0,5	1,5
Eau pure	q.s.p. 100g de suspension	

Tableau 5 : les masses des ingrédients utilisés pour chaque essai (pour 200g de suspension)

Essai N°	Oxyde de zinc	Polymère	Surfactant
1	10	0,4	1
2	10	0,4	3
3	10	1,2	1
4	10	1,2	3
5	10	0,2343	2
6	10	1,3657	2
7	10	0,8	0,5858
8	10	0,8	3,4142
9	10	0,8	2
10	10	0,8	2
11	10	0,8	2
12	10	0,8	2

IV- Evaluation de la stabilité physique de la suspension d'oxyde de zin

A/ Mesures de la viscosité cinématique

➤ **Objet et définition**

La mesure de la viscosité cinématique peut se faire à toute température à laquelle le liquide est newtonien, dans un large domaine, la valeur de cette grandeur caractéristique du liquide étudié dépend uniquement de la température du liquide et la pression moyenne sous laquelle la mesure a été effectuée.

La viscosité d'un liquide est la propriété de ce liquide, résultant de la résistance qu'opposent ses molécules à une force tendant à les déplacer par glissement dans son sien.

Au sein d'un liquide homogène dont la masse volumique est supposée constante, les déformations auxquelles ce corps peut être soumis sont des glissements ou des cisaillement auxquels il oppose une résistance mesurable.

Les liquides visqueux sont ceux qui manifestent une résistance F , fonction de la vitesse à laquelle se produit les glissements imposés et qui s'annule avec elle.

Si, au sein d'un tel liquide, un élément de surface S glisse sur un plan de même liquide distant de dx , avec une vitesse relative v , le gradient de vitesse est conventionnellement égal dv/dx .

La tension tangentielle F/S est fonction de dv/dx si le gradient est assez faible pour que la relation entre ces deux grandeurs soit linéaire, elle s'exprime alors par l'équation de Newton

$$F/S = \eta dv/dx \quad (4)$$

Où η est par définition le coefficient de viscosité dynamique

Le coefficient η se distingue donc nettement des évaluations « relatives » faites au moyen des appareils empiriques. Lorsque ce coefficient dépend de la valeur du gradient de vitesse, il n'est plus possible de préciser la viscosité d'un liquide dans le sens défini ci-dessus. C'est le cas de certains liquides colloïdaux de certaines huiles au voisinage de leur point de congélation (c'est le cas également dans le cas de la suspension objet de cette étude). Le coefficient de viscosité cinématique d'un liquide est le rapport du coefficient de viscosité dynamique de ce liquide à sa masse volumique, il est généralement désigné par le symbole $\nu = \eta/\rho$ de d'équation de dimensions $L^2.T^{-1}$

Dans le système CGS, l'unité de viscosité cinématique est le stockes (St), dont un sous-multiple très employé le centistokes (cSt) dont : $1^{St} = 10^{-4} m^2/s$, $1cSt = 1mm^2/s$

➤ **Principe**

On mesure le temps mis par un volume déterminé de prise d'essai contenue dans le réservoir d'un viscosimètre en verre pour s'écouler par un capillaire calibré sous une charge de liquide

exactement reproductible et à une température exactement contrôlée. La viscosité cinématique est calculée à partir du temps nécessaire à l'écoulement au moyen de formule [28]:

$$v=Ct-B/t \text{ (cSt)} \quad (5)$$

C= constante du viscosimètre

t= durée d'écoulement observée en secondes

B= coefficient du viscosimètre (ce coefficient n'est pas une constante de viscosimètres capillaires. La supposition que B est une constante conduirait à des erreurs croissantes lorsque la viscosité du liquide décroît. La correction d'énergie cinétique introduite en utilisant le coefficient de viscosimètre B devient négligeable lorsque la viscosité cinématique dépassent $10\text{mm}^2/\text{s}$ (cSt), et lorsque il s'agit de viscosimètre pour lesquels le terme $B/t \leq 0.1\%$ du terme Ct la viscosité cinématique Ct (cSt)

➤ **Mode opératoire**

Le viscosimètre utilisé est le viscosimètre de type CANNON-FENSKE (solutions opaques, **figure 9**).

Le viscosimètre étant tenu à l'envers, immerger le tube A dans l'échantillon. Appliquer la succion au tube L et aspirer le liquide dans le réservoir B jusqu'à la ligne C. retourner le viscosimètre et essuyer le tube A.

Lorsque le ménisque s'est déplacé dans D et que le réservoir E est approximativement à moitié plein, interrompre l'écoulement du liquide en plaçant sur A un tube de caoutchouc que l'on ferme au moyen d'une pince.

Installer le viscosimètre sur un support et l'introduire dans le bain à température constante.

Attendre environ 10mn pour que le viscosimètre atteigne l'équilibre de température 40°C .

La viscosité déduite de la durée d'écoulement du réservoir j doit être en accord avec la viscosité déduite de la durée d'écoulement du réservoir G.

Le viscosimètre CANNON-FENSKE est utilisé pour la détermination de la viscosité cinématique des liquides newtoniens opaques. Il permet d'effectuer des mesures entre 0.4 et 16000(cSt).

La figure montre les détails de conception et de construction de ce viscosimètre.

Les réservoirs E, G et j doivent être de 3,0 à 3,3ml, le réservoir B doit être d'environ 11ml, le diamètre extérieur des tubes A et D doit être approximativement de 8mm.

Les zones de viscosité s'entendent pour une limite inférieure de la durée d'écoulement de 200 secondes.

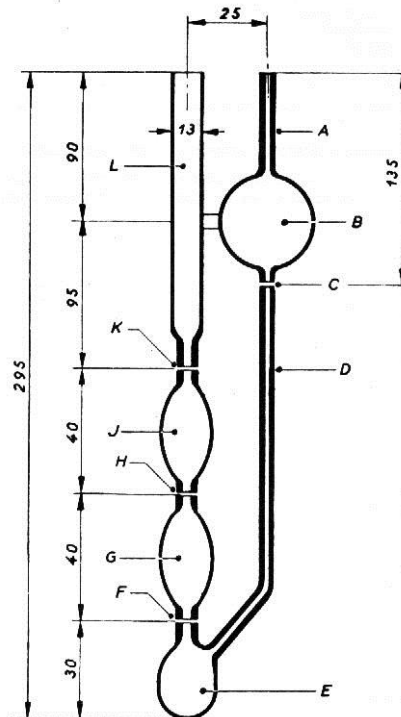


Figure 9: Viscosimètre : CANNON-FENSKE [28]

-Résultats

Tableau 6 : variations de la viscosité avec le temps

Polymère	Surfactant	1semaine	2semaines	3semaines	1 mois	5semaines
0,4000	1,0000	49,36	55,53	148,08	49,36	80,21
0,4000	3,0000	43,19	18,51	49,36	74,04	24,68
1,2000	1,0000	26208	24400	22800	18000	16016
1,2000	3,0000	25334,4	22200	19950	18000	14712,88
0,2343	2,0000	5,49	5,49	3,66	3,66	3,66
1,3657	2,0000	22713,6	21343,8	19524	17534	3144,96
0,8000	0,5858	21213,92	18985,4	1660,8	7498,4	7141,68
0,8000	3,4142	1477,84	2326,09	3363,36	2016,56	1703,52
0,8000	2,0000	4011,28	4207,84	5343,52	3494,4	3458
0,8000	2,0000	6326,32	6988,8	7563,92	10162,88	4528,16
0,8000	2,0000	4219,97	5598,32	6453,72	6122,48	4241,81
0,8000	2,0000	2322,32	18625	16600	4710,16	4739,28

6semaines	7semaines	2 mois	9semaines	10semaines	11semaines	3 mois
67,87	80,21	172,76	29,12	28,98	61,7	67,87
24,68	18,51	18,51	18,51	61,7	12,34	12,34
16016	16016	12534	3312,4	3310,5	596,96	109,2
14115,92	10344,88	11982,88	1811,97	13023,92	487,76	123,76
3,66	3,66	3,66	3,66	3,66	5,49	5,49
1142,96	305,76	131,04	58,24	9034,48	546	145,6
5678,4	6020,56	2220,4	2620,8	2810,08	1375,92	873,6
1470,56	1310,4	960,96	3512,09	1463,28	1113,84	684,32
3348,8	2249,52	1164,8	3130,4	3698,24	4666,48	1856,4
3341,52	3166,8	2489,76	3705,52	3217,76	3702	1747,2
3586,61	2870,74	1625,86	3562,34	3785,6	4000,4	1880,66
4069,52	3195,92	1223,04	3851,12	4440,8	3632,72	2038,4

B/ Mesures de turbidité

➤ Objet et définition

La turbidité correspond à la réduction de la transparence d'un liquide due à la présence de particules en suspension. Elle se mesure en faisant passer un faisceau lumineux à travers l'échantillon à tester. La turbidité est déterminée en mesurant la lumière qui est diffusée par les particules en suspension.

La norme américaine se réfère à la méthode USEPA et recommande l'utilisation d'une source lumineuse visible. La norme européenne préconise l'utilisation d'une diode infrarouge, qui présente l'avantage d'être moins sensible à la couleur des échantillons.

Nous avons utilisé un turbidimètre de type 555/TURB 555IR (**figure 10**) permettant d'effectuer des mesures de turbidité rapides et sûres. La méthode de mesure du TURB 555IR est conforme à ISO 7027/DIN 27027 et satisfait aux recommandations de construction selon la norme US EPA. Ce type de turbidimètre permet de mesurer des turbidités comprises entre 0 et 10000 NTU (Nephelometric Turbidity Units).

**Turb 555 /
Turb 555 IR**

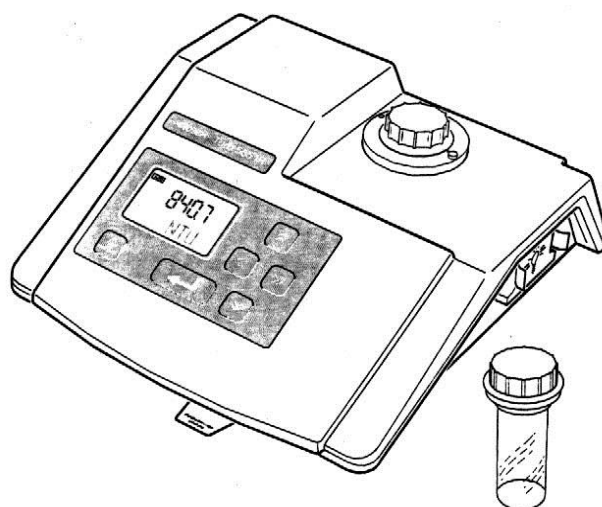


Figure 10 : Turbidimètre de type 555/TURB 555IR

-Résultats

Tableau 7 : variations de la turbidité avec le temps

Polymère	Surfactant	1semaine	2semaines	3semaines	1mois	5semaines	6semaines
0,4000	1,0000	10000	9,5	8	10	9	16
0,4000	3,0000	10000	10,5	11	12,5	14	20
1,2000	1,0000	42	42	44	46	46,5	47
1,2000	3,0000	42	40	36	45	49	32
0,2343	2,0000	10000	10,5	12	12	21	17
1,3657	2,0000	10000	40	40	43	41	51
0,8000	0,5858	15	20	25	22	24	33,5
0,8000	3,4142	12	12	13	13	13	13
0,8000	2,0000	15	15	15	13	10	17
0,8000	2,0000	12	13	13	15	16	36
0,8000	2,0000	15	15,5	13	15	14	27
0,8000	2,0000	19	18,5	11	18	18	27

C/ Mesures de pH :

Les mesures de pH ont été effectuées à l'aide d'un pH mètre de terrain WTW modèle pH 197. Le pH est un paramètre physique important, étant donné que certains médicaments ont une stabilité maximale dans un domaine de pH donné. Mesurer la valeur du pH permet avant tout un bon contrôle du procédé de fabrication du produit. Dans le cas des suspensions, le pH revêt une importance considérable. Toute dérive de ce paramètre provoque en général une variation des propriétés rhéologiques pouvant compromettre la stabilité de la suspension.

-Résultats

Tableau 8 : Variations du pH avec le temps

Polymère	surfactant	15jours	1mois	45jours	2mois	75jours	3mois
0,4000	1,0000	12	12,4	12,22	12,42	12,33	11,95
0,4000	3,0000	12,69	12,5	12,35	12,35	12,16	11,97
1,2000	1,0000	9,42	9,82	9,51	9,34	9,32	9,22
1,2000	3,0000	9,52	9,65	9,54	9,31	9,23	9,13
0,2343	2,0000	12,89	12,64	12,54	12,32	12,29	12,22
1,3657	2,0000	9,23	9,25	9,2	9,18	9,05	8,86
0,8000	0,5858	10,73	12,19	12,01	11,9	11,85	11,72
0,8000	3,4142	12,3	11,91	11,92	11,77	11,72	11,61
0,8000	2,0000	11,58	12,07	12,12	11,96	11,91	11,83
0,8000	2,0000	12,33	12,09	12,2	12,04	11,97	11,9
0,8000	2,0000	12,07	12,06	12,11	11,92	11,72	11,77
0,8000	2,0000	12,3	12,04	12,01	11,76	11,72	11,6

D/ 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 [29]. 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.

On pourra aussi, dans le but de prévoir la stabilité observer la suspension après essai de sédimentation forcée par centrifugation.

➤ **Méthode**

La technique la plus simple et de loin la plus utilisée, consiste en l'observation de la sédimentation naturelle, dont le rapport diamètre/hauteur ne doit pas être trop petit car, si le tube est trop étroit, il se produit un freinage de la sédimentation par effet de bord. On calcule la sédimentation par le rapport « hauteur du sédiment/hauteur totale » plus couramment désigné par :

$F = \text{Hauteur ultime/hauteur originelle} = H_u/H_0 = \text{taux de sédimentation.}$

-Résultats

Tableau 9 : Variations du taux de sédimentation avec le temps

Polymère	Surfactant	1semaine	2semaines	3semaines	1mois	5semaines	6semaines
0,4000	1,0000	94,61	93,84	90	86,92	83,07	80
0,4000	3,0000	85,36	73,98	59,34	54,47	51,21	47,96
1,2000	1,0000	100	100	100	100	100	99,15
1,2000	3,0000	100	100	100	100	100	100
0,2343	2,0000	44,88	33,07	21,25	21,25	20,47	20,47
1,3657	2,0000	100	100	100	100	100	100
0,8000	0,5858	100	100	100	100	100	100
0,8000	3,4142	100	100	100	100	100	100
0,8000	2,0000	100	100	100	100	100	100
0,8000	2,0000	100	100	100	100	100	100
0,8000	2,0000	100	100	100	100	100	100
0,8000	2,0000	100	100	100	100	100	100

7semaines	2mois	9semaines	10semaines	11semaines	3mois	13semaines	14semaines
76,92	74,61	71,53	69,23	67,69	66,92	64,61	61,53
47,15	45,52	43,9	43,08	43,08	42,27	42,27	41,46
99,15	98,3	97,45	97,45	97,45	97,45	97,45	97,45
100	100	100	100	100	100	100	100
19,68	19,68	18,89	18,89	18,89	18,89	18,89	18,11
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100
100	100	100	100	100	100	100	100



Figure 11: Aspect des suspensions après 3 mois

V- Les tests accélérés

A/ Sédimentation forcée par centrifugation

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

Krocke [30] 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 [31] 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**

Les essais ont été faits dans des tubes à centrifuger de hauteur de 7cm à fond rond, sur une centrifugeuse HETTICH (Modèle EBAIII), avec une vitesse maximale de 6000 tours/min.

-Les vitesses utilisées sont les suivantes :

- 2000tours/min
- 4000tours/min
- 6000tours/min

-Le temps de centrifugation est de 3 minutes pour chaque vitesse.

- Le taux de sédimentation est exprimé par: hauteur du sédiment/hauteur totale

-L'aspect de la suspension (surnageant) après centrifugation est coté de la façon suivante :

- Homogène (laiteux)
- Un peu trouble
- Trouble
- Clair
- très clair.

Les résultats du taux de sédimentation ainsi que l'aspect des suspensions par la méthode de centrifugation sont montrés dans le tableau suivant :

-Résultats

Tableau 10 : Tests de centrifugation

ESSAI N°	Polymère	Surfactant	2000tours/min	Aspect
1	0,4000	1,0000	63,63	trouble
2	0,4000	3,0000	61,03	trouble
3	1,2000	1,0000	100	homogène (laiteuse)
4	1,2000	3,0000	100	homogène (laiteuse)
5	0,2343	2,0000	39,39	un peu trouble
6	1,3657	2,0000	100	homogène (laiteuse)
7	0,8000	0,5858	100	homogène (laiteuse)
8	0,8000	3,4142	100	homogène (laiteuse)
9 (C)	0,8000	2,0000	100	homogène (laiteuse)
10 (C)	0,8000	2,0000	100	homogène (laiteuse)
11 (C)	0,8000	2,0000	100	homogène (laiteuse)
12 (C)	0,8000	2,0000	100	homogène (laiteuse)

4000tours/min	Aspect	6000tours/min	Aspect
53,24	claire avec un peu de mousse	45,45 (3minutes)	claire
51,94	claire avec un peu de mousse	43,5 (3minutes)	claire
100	homogène (laiteuse)	100 (8minutes)	Homogène
100	homogène (laiteuse)	100 (8minutes)	Homogène
27,27	Claire	20,21 (8minutes)	très claire
27,27	trouble avec un dépôt	22,72 (8minutes)	un peu trouble
100	opaque avec un dépôt	81,81 (8minutes)	Trouble
100	opaque avec un dépôt	92,42 (8minutes)	Trouble
100	opaque avec un dépôt	78,78 (8minutes)	Trouble
100	opaque avec un dépôt	77,27 (8minutes)	Trouble
100	homogène (laiteuse)	77,77 (8minutes)	Trouble
100	opaque avec un dépôt	77,27 (8minutes)	Trouble



Figure 12: L'appareil de centrifugation utilisé



Figure 13 : Aspect des suspensions après centrifugation à 2000tours/min



Figure 14 : Aspect des suspensions après centrifugation à 4000tours/min



Figure 15 : Aspect des suspensions après centrifugation à 6000tours/min

B/ Etude de la remise en suspension du sédiment

Les suspensions pharmaceutiques sédimentent souvent, ne fut-ce que partiellement : dépôt dans le fond d'un flacon dont le contenu présente l'aspect opaque d'une suspension stable. Le sédiment - si sédiment il y a – devra très facilement être remis en suspension, donnant par simple agitation modérée une suspension à nouveau homogène et stable, le temps de la prise du médicament .

Cette nécessité est soulignée par les auteurs qui se sont intéressés au problème des suspensions.

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.

Certains auteurs utilisent cette technique simple sans donner de détails sur la façon dont ils opèrent.

Il semble néanmoins, pour pouvoir faire des comparaisons valables en formulation et au cours des études de conservation, qu'il faille standardiser le processus opératoire.

Dans divers laboratoires, des appareils testant la remise en suspension ont été élaborés [32,33], ils opèrent en général, par retournement du flacon, et ont classiquement un cycle d'une seconde. On agit par fractions de temps de une minute jusque à réhomogénéisation.

➤ Méthode

Nous avons, dans la présente étude, utilisé un broyeur à boulets sur lequel nous avons placé un flacon cylindrique (en lieu et place de la jarre). Le tube contenant la suspension est fixé perpendiculairement à l'axe horizontal du flacon. Le système ainsi obtenu permet de faire varier la vitesse de rotation du tube en jouant uniquement sur le diamètre du flacon. Nous avons utilisé un flacon permettant d'obtenir la vitesse de rotation fixe de 45 tours/min. Pour des besoins de comparaison des formules, nous avons observé la remise en suspension après des temps croissants de rotation du tube. L'échantillon est déclaré non susceptible d'être remis en suspension, si le sédiment ne s'est pas redispersé après 10 minutes (450 tours du tube). Nous avons également comparé, du point de vue de la redispersibilité, des échantillons qui ont sédimenté naturellement sous l'effet de la gravité avec des échantillons de même composition mais dont nous avons obtenu la sédimentation par centrifugation.

-Résultats

Tableau 11: Tests de redispersibilité

Essai N°	Polymère	Surfactant	Aptitude à la remise en suspension
1	0,40	1,00	non redispersible (présence des particules solides)

2 0,4 3,0

0 0 no
n
red
isp
ersi
ble
(pr
ése
nce
des
par
ticu
les
soli
des
)

3 1,2 1,0

0 0 Sta
ble

4	1,20	3,00	Stable
5	0,23	2,00	non redispersible (présence des particules solides)
6	1,37	2,00	Stable
7	0,80	0,59	Stable
8	0,80	3,41	Stable
9 (C)	0,80	2,00	Stable
10 (C)	0,80	2,00	Stable

11 (C)	0,80	2,00	Stable
12 (C)	0,80	2,00	Stable

VI- Interprétation des résultats

Un plan composite central a été mis en œuvre pour étudier l'influence des deux ingrédients sur les propriétés étudiées. La méthodologie des surfaces de réponse est particulièrement efficace pour les problèmes d'optimisation [34, 35]. Les réponses étudiées donnent toutes, d'une façon ou d'une autre, une indication sur la stabilité physique de la suspension formulée. Les résultats obtenus sont rassemblés sur le **tableau 12** ci-dessous où les facteurs sont exprimés en variables réduites.

Tableau 12– Plan composite central et résultats expérimentaux.

Essai n°	Facteurs		Réponses étudiées						
	POLYMER	SURFACT	VISCOSIT	TAUX_SÉD	PH	REDISPER	CENTRIF2	CENTRIF4	CENTRIF6
1	-1	-1	67,9	66,9	12,0	négligeable	63,6	53,2	45,5
2	-1	1	12,3	42,3	12,0	négligeable	61	52	43,5
3	1	-1	109,2	97,5	9,2	stable	100	100	100
4	1	1	123,8	100,0	9,1	stable	100	100	100
5	-1,414	0	5,5	18,9	12,2	négligeable	39,4	27,3	20,2
6	1,414	0	145,6	100,0	8,9	stable	100	27,3	22,7
7	0	-1,414	873,6	100,0	11,7	stable	100	100	81,8
8	0	1,414	684,3	100,0	11,6	stable	100	100	92,4
9 (C)	0	0	1856,4	100,0	11,8	stable	100	100	78,8
10 (C)	0	0	1747,2	100,0	11,9	stable	100	100	77,3
11 (C)	0	0	1880,7	100,0	11,8	stable	100	100	77,8

12 (C)	0	0	2038,4	100,0	11,6	stable	100	100	77,3
--------	---	---	--------	-------	------	--------	-----	-----	------

Ces résultats sont analysés à l'aide du Logiciel Statistica qui permet de modéliser les propriétés étudiées (variables dépendantes ou réponses) en fonction des facteurs étudiés (variables indépendantes, ici les différents ingrédients de la formule). Des surfaces de réponse pour chaque propriété sont ainsi obtenues afin de repérer les solutions optimales. Les modèles élaborés ne tiennent compte que des facteurs ayant des effets significatifs au seuil de signification spécifié (généralement $\alpha = 5\%$).

A/ Cinétiques de déstabilisation

Les courbes des **figures 16 à 18B** montrent l'évolution des différentes propriétés étudiées au cours du temps.

Le pH des suspensions préparées montre une légère tendance à baisser au cours du temps mais cette baisse est à peine perceptible, l'écart-type des valeurs n'excède pas 0,25 pour l'ensemble des suspensions étudiées. Toute dérive du pH provoque en général une dégradation des propriétés rhéologiques compromettant ainsi la stabilité de la

suspension. Nous n'avons détecté aucune corrélation entre les valeurs du pH et la stabilité des suspensions.

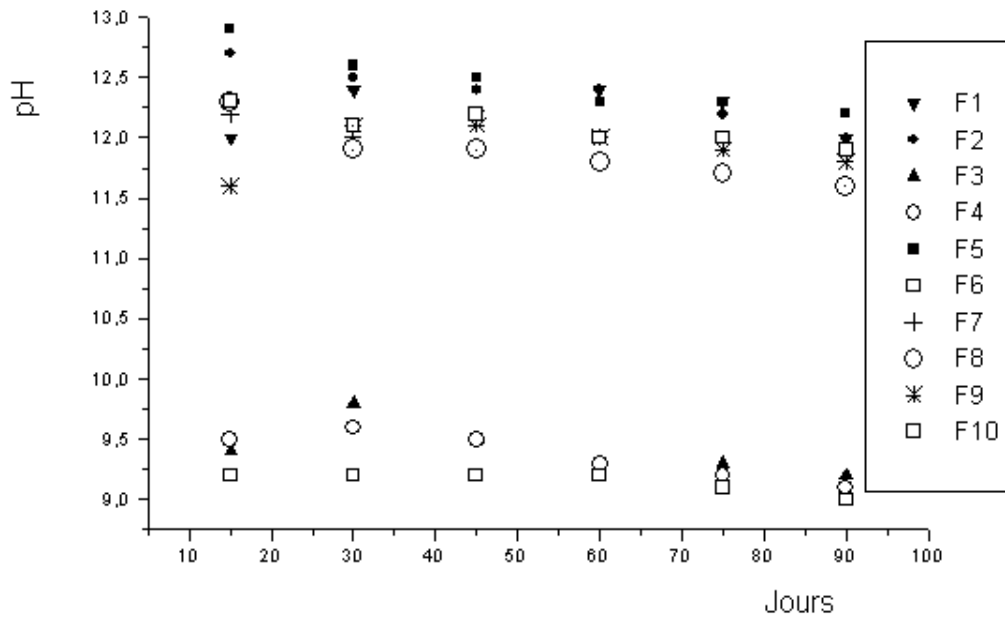


Figure 16- Evolution du pH des différentes formules au cours du temps

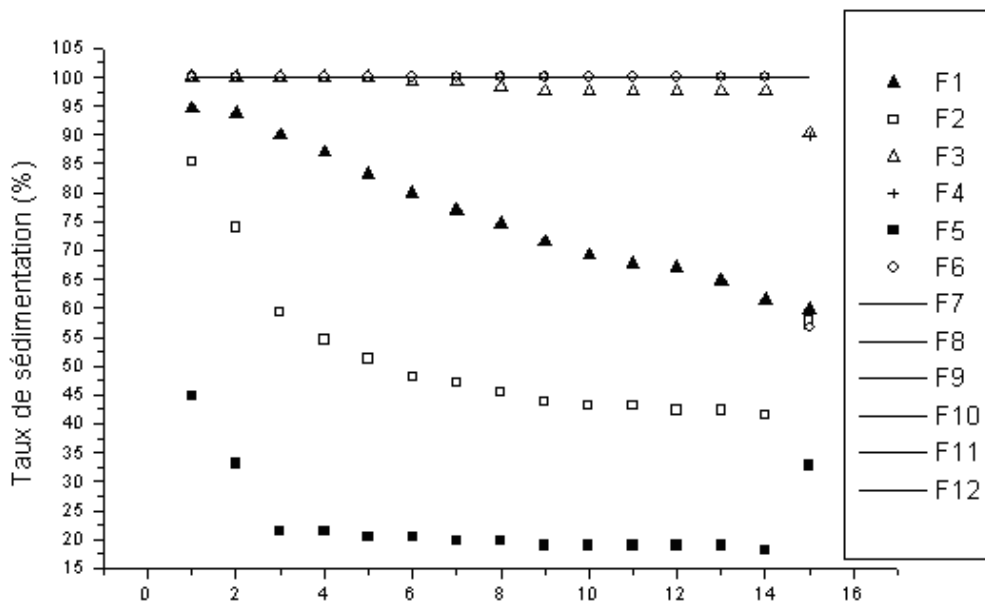


Figure 17- Evolution du taux de sédimentation des différentes formules au cours du temps.

L'examen du **tableau 12** et les courbes de la **figure 17** montrent clairement que seuls les suspensions contenant de faibles teneurs en polymère (inférieures à 0,3%) ont sédimenté et cela d'autant plus vite que les teneurs étaient plus faibles. En outre, à teneur identique en

polymère, les suspensions contenant de plus fortes proportions en tensioactif sont moins stables, traduisant ainsi l'interaction polymère-agent de surface au cours de laquelle la viscosité est fortement diminuée par l'ajout de tensioactif, entraînant une déstabilisation rapide de la stabilité physique. On saisi ici l'attention qu'il faut accorder aux niveaux des concentrations de tous les ingrédients utilisés et de ne point perdre de vue les différents rôles joués par ces derniers. 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, contribuant ainsi à la stabilité de la suspension. Il favorise bien entendu le mouillage de la poudre, en permettant au liquide de chasser l'air se trouvant au contact de la particule. Mais les tensioactifs ont aussi l'inconvénient majeur de conduire à des suspensions défloculées : lorsque l'on ajoute un tensioactif à une suspension, celui-ci englobe les particules ; celles-ci sédimentent, parfaitement isolées les unes des autres et vont se tasser les unes contre les autres en un contact intime conduisant à la longue à des sédiments compacts (caking) très difficiles à remettre en suspension. Dans la présente étude, le tensioactif sensé jouer le rôle d'agent mouillant a été utilisé à des concentrations relativement élevées, les agents mouillants étant habituellement utilisés à des teneurs beaucoup plus faibles, de l'ordre de 0,1 %. Les résultats obtenus concernant la remise en suspension nous permettent d'avancer que les suspensions qui ont effectivement sédimenté étaient à l'état défloculé. Seule une concentration adéquate en agent viscosifiant permettra à ces suspensions de rester stable en freinant la sédimentation.

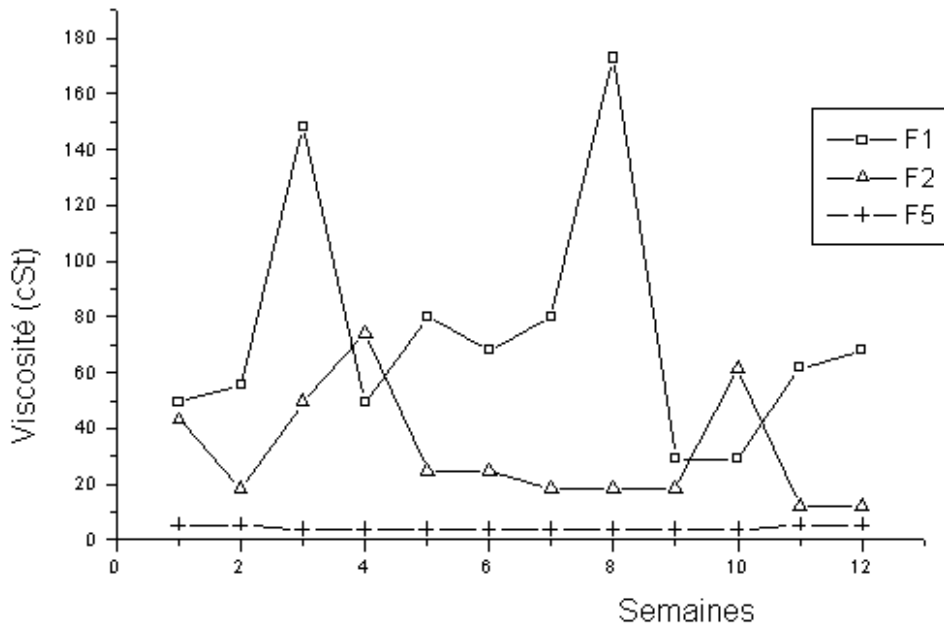


Figure 18-A- Evolution de la viscosité des différentes formules au cours du temps.

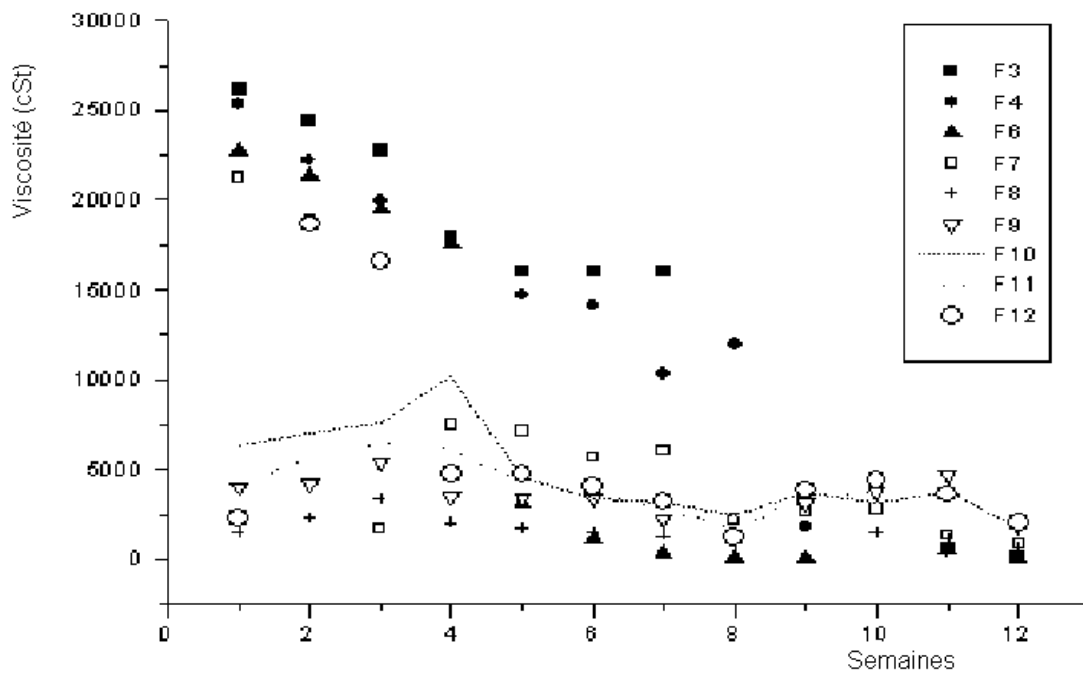


Figure 18-B- Evolution de la viscosité des différentes formules au cours du temps.

L'évolution de la viscosité en fonction du temps est illustrée par les figures 18A et 18B ci-dessus. Nous pouvons conclure que les suspensions contenant de faibles teneurs en polymère

sont celles qui présentent de faibles viscosités et ont rapidement sédimenté. Les évolutions au cours du temps sont plutôt erratiques et ne peuvent pas servir d'indicateurs sur l'évolution de l'état physique du système. Il est connu que les polyacrylates confèrent un comportement thixotropique aux suspensions qui en contiennent, les mesures de viscosité dépendant fortement du taux de cisaillement subi par l'échantillon durant ou avant la mesure, ce qui rend les valeurs enregistrées difficilement interprétables.

B/ Modélisation des propriétés étudiées

1- Modélisation du Taux de sédimentation.

Nous avons considéré les valeurs des taux de sédimentation enregistrées au bout de 3 mois. Nous avons cherché à comparer ces valeurs avec celles obtenues avec des échantillons ayant subi une sédimentation par centrifugation à différentes vitesses et temps de sédimentation afin de voir s'il existe une corrélation entre les deux procédures.

1-1- Après trois mois de repos.

Au seuil de signification de 5%, trois termes (Polymer, Polymer² et Polymer.Surfact) ont un effet significatif sur le taux de sédimentation comme le montre le diagramme de Pareto ci-dessous (**figure 19**). Ce diagramme donne les effets de chacun des facteurs étudiés classés par ordre décroissant.

Le modèle décrivant cette réponse est :

$$\text{Taux de sédimentation} = 99,39 + 25,37 \text{ Polymer} - 20,89 \text{ Polymer}^2 + 6,8 \text{ Polymer.Surfact}$$

Avec un coefficient de détermination multiple de $R^2 = 0,9$

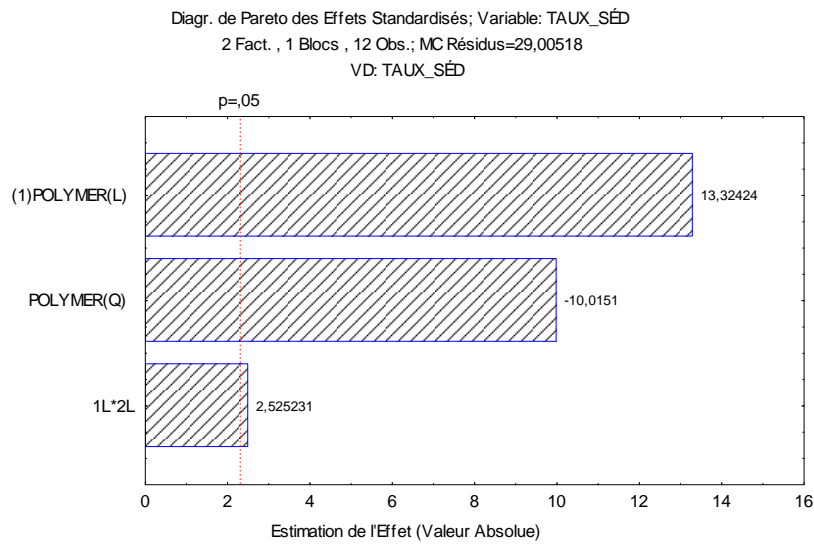


Figure19- Diagramme de Pareto pour le taux de sédimentation (seuil $\alpha = 5\%$)

La surface de réponse est donnée par la **figure 20** ci-dessous :

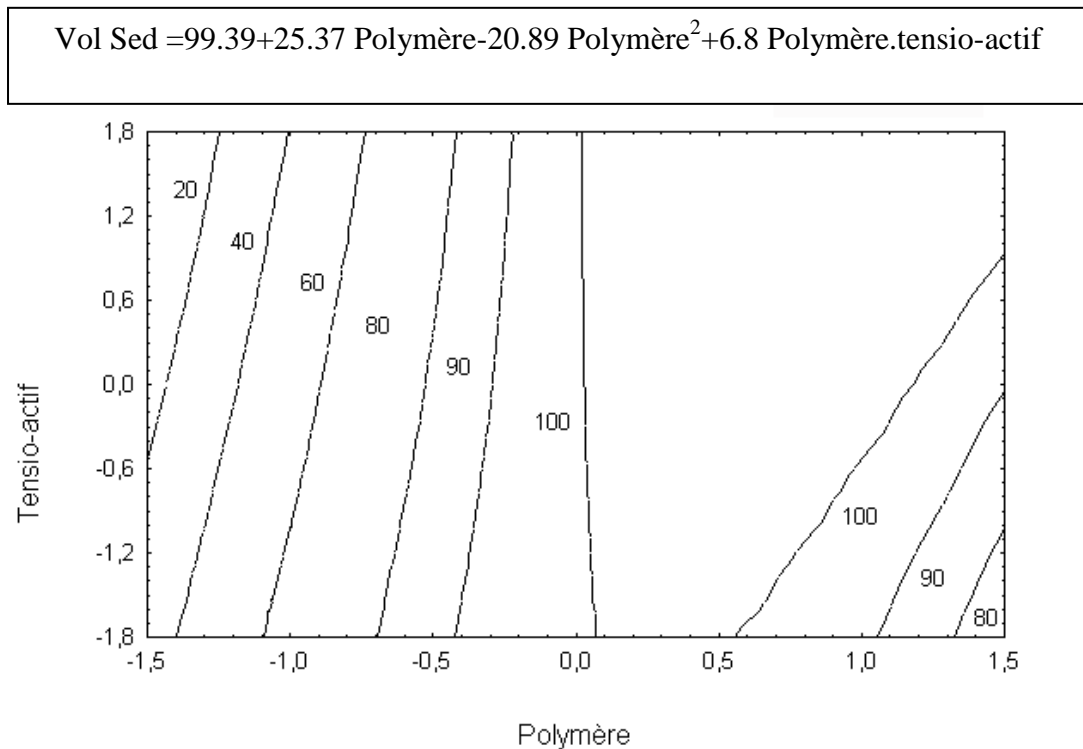


Figure 20- Surface de réponse pour le Taux de sédimentation (après 3 mois de repos)

1-2- Après centrifugation à 4000 tr/min

Au seuil de signification de 10 %, le deuxième terme devient significatif (**figure 21**).

Le modèle décrivant le taux de sédimentation est dans ce cas :

$$\text{Taux de sédimentation} = 102,53 + 11,85 \text{ Polymer} - 33,82 \text{ Polymer}^2$$

Avec un coefficient de détermination multiple de $R^2 = 0,85$

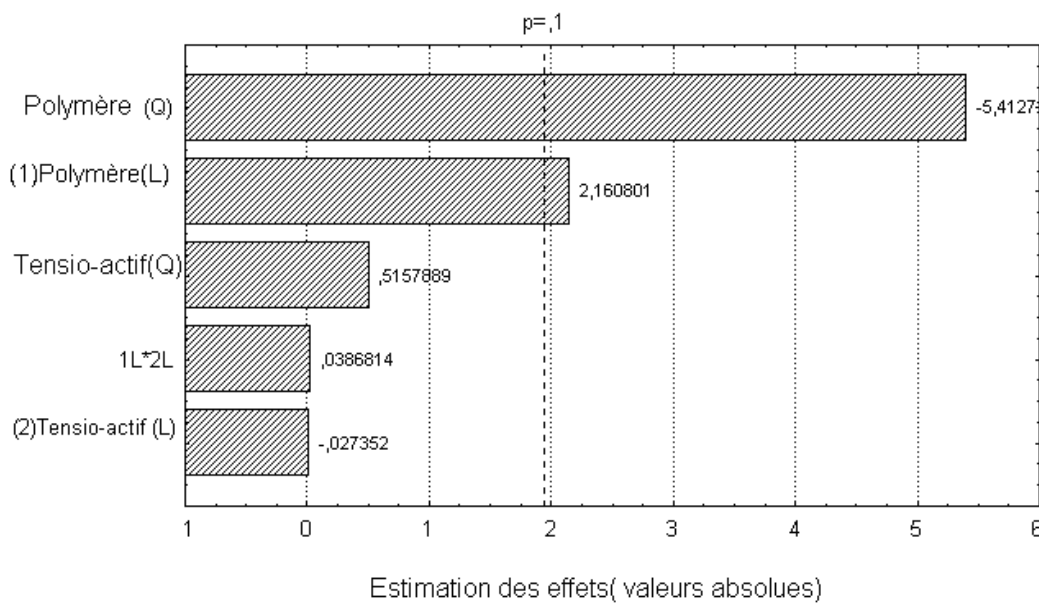


Figure21- Diagramme de Pareto pour le taux de sédimentation après centrifugation à 4000 tr/min. (seuil $\alpha = 5\%$)

La surface de réponse dans ce cas est non significative, donc on tracer plutôt le taux de sédimentation en fonction du polymère.

Le graph est donnée sur la **figure 22** ci-dessous

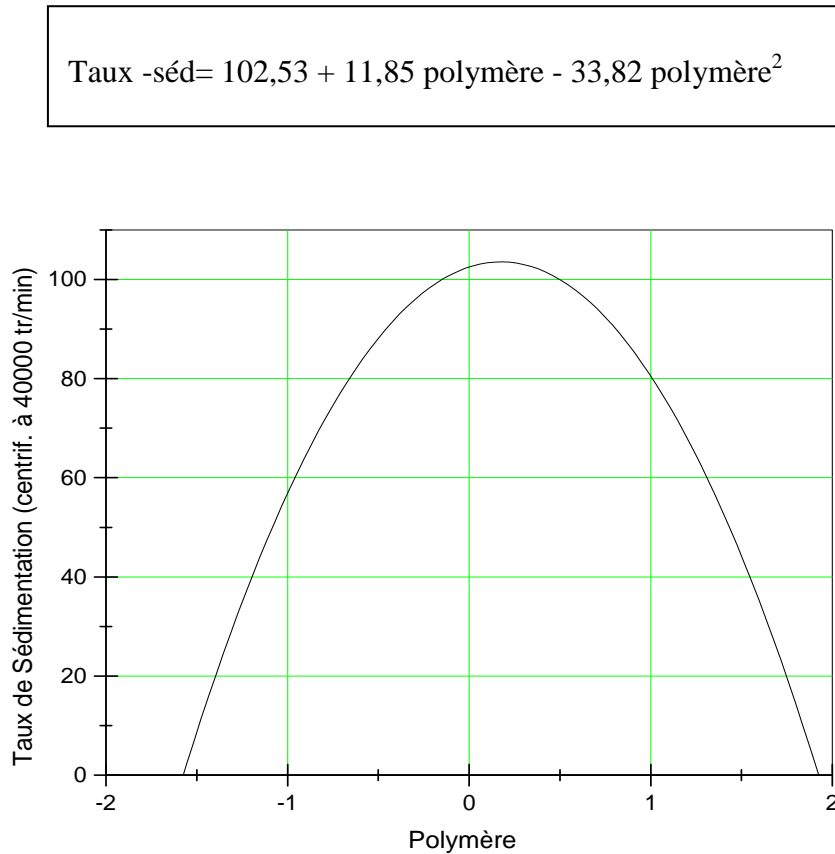


Figure 22 : Variations de taux de sédimentation avec le polymère (après centrifugation à 4000 tr/min)

L'examen de ces réponses relatives au taux de sédimentation ainsi que du **tableau 12** montre qu'il y a une bonne concordance entre les deux résultats. En dépit du fait que de nombreux auteurs n'accordent pas de crédit aux tests accélérés (centrifugation) pour simuler le phénomène de déstabilisation dans le temps, force est de constater que les résultats obtenus avec des échantillons ayant « vieilli » durant trois mois sont analogues avec ceux obtenus en recourant à la centrifugation à 2000 tr/min. Les résultats obtenus à 4000 tr/min. sont également comparables. Au delà de cette vitesse (6000 tr/min), la dégradation de la suspension est plus prononcée, les suspensions les plus stables ayant sédimenté à la suite de ce test.

2- Modélisation de la viscosité des échantillons après trois mois de repos.

Au seuil de signification de 5%, seuls les termes quadratiques du Polymère et du tensioactif ont un effet significatif sur la viscosité comme le montre la **figure 23** suivante :

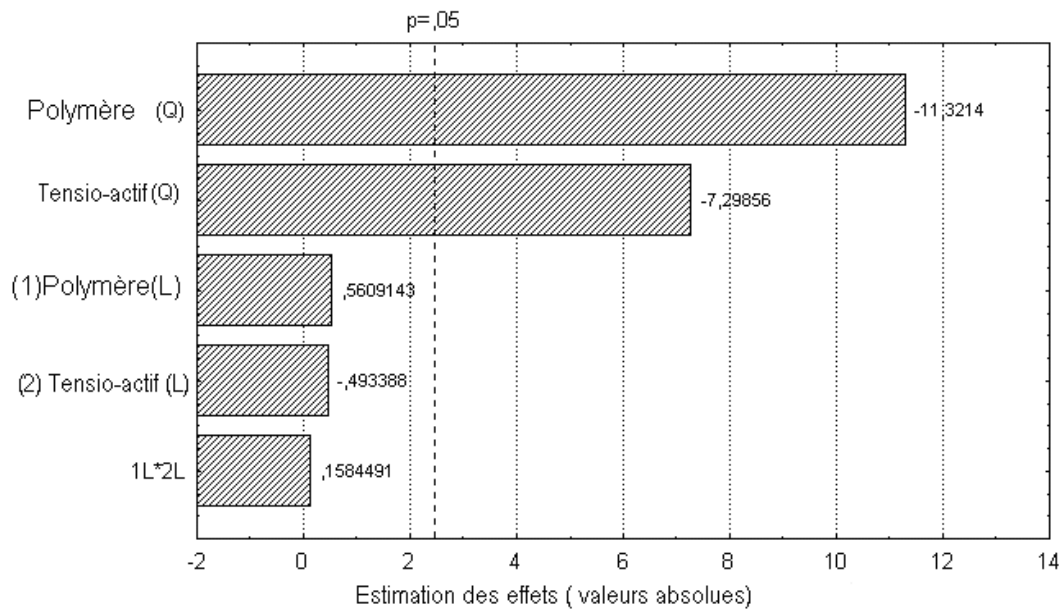


Figure 23- Diagramme de Pareto pour la viscosité après 3 mois de repos des échantillons

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

$$\text{Viscosité} = 1880,66 - 990 \text{ Polymer}^2 - 638,1 \text{ Surfactant}^2$$

Avec un coefficient de détermination multiple de $R^2 = 0,96$

La surface de réponse est donnée sur la **figure 24** ci-dessous

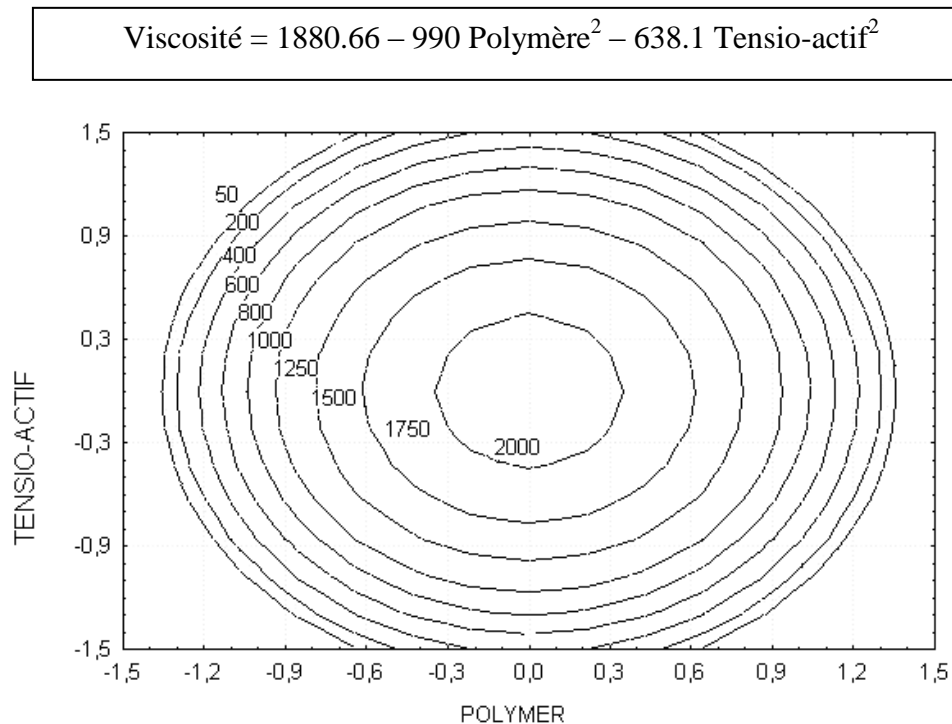


Figure 24- Surface de réponse pour la viscosité.

Le polymère a manifestement un effet prépondérant sur la viscosité du milieu. Il ne faut pas perdre de vue qu'en raison du comportement non newtonien des suspensions étudiées, la viscosité est fonction du taux de cisaillement appliqué et de « l'histoire » de l'échantillon (shear history), de sorte que les valeurs numériques de la viscosité (apparente) dépendent à la fois de la méthode et des conditions de mesure. Ceci rend évidemment les mesures de viscosités et ses possibles variations difficiles à interpréter. Il est toutefois intéressant de noter la forme du contour de réponse de cette propriété qui présente un maximum dans la région centrale du domaine de concentration étudié (environ 0.4% en polymère et presque 0.1% mass en tension actif). Partant du quart inférieur gauche de la surface, toute augmentation de la concentration du polymère, celle du tensioactif étant maintenue constante, provoque d'abord un accroissement, puis un décroissement de la viscosité. Cette tendance est également observée dans l'évolution du taux de sédimentation (**figure20**) et peut être expliquée par le passage d'un état floculé à un état défloculé. Un comportement similaire a été observé dans le cas d'une suspension pharmaceutique contenant des proportions variables de polymère et d'agent tensioactif [36]. Le phénomène est expliqué en termes

d'attractions électrostatiques et de rapport polymère/surface de particule solide. Aux basses concentrations de polymère, les particules de solides chargées se repoussent mutuellement, empêchant ainsi la floculation. A des concentrations en polymère plus élevées, les molécules de ce dernier s'adsorbent à plusieurs particules à la fois, ce qui conduit à un état floculé. A des concentrations encore plus élevées, le rapport polymère/particule est tel que chaque particule se retrouve entourée d'une couche de polymère chargée, ce qui conduit de nouveau à l'état défloculé par répulsion électrostatique.

Le pH, comme cela a été dit plus haut joue aussi un rôle important dans les dérives de la viscosité, ce qui nous a amené à évaluer, sans résultat probant, les variations de ce paramètre en fonction du pH (**figure 25**).

C/ Analyse du couple pH-viscosité

Les évolutions du pH au cours du temps ont été données plus haut. Le pH initial de la suspension dépend beaucoup de la façon dont la neutralisation de l'acide polyacrylique a été menée. Quelques fois le point équivalent a été dépassé, ce qui explique que certaines formules ont un pH relativement élevé comparé à d'autres. Les résultats montrent qu'il n'y a aucune corrélation entre les valeurs du pH et celles de la viscosité des suspensions.

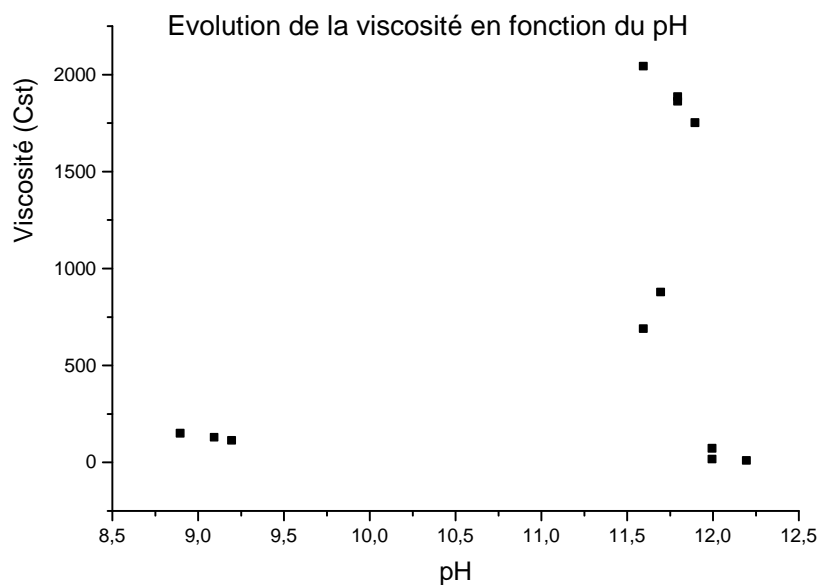


Figure 25- Evolution du pH en fonction de la viscosité des suspensions

D/ Tests de redispersibilité

C'est une analyse qualitative qui a été menée. Nous avons considéré qu'une suspension ayant sédimenté est redispersible si la suspension reprend son aspect initial (absence de grumeaux visibles à l'œil nu). L'observation est facilitée en examinant le tube à travers un éclairage intense (lampe halogène). On procède par séries d'agitation (mise en rotation du tube) de 1 minutes espacées par un temps d'observation, jusqu'à parfaite réhomogénéisation. L'échantillon est déclaré non susceptible d'être remise en suspension, si le sédiment ne s'est pas redispersé après 10 minutes de rotation. Les résultats (**tableau 11**) ont montré que toutes les suspensions ayant subi une sédimentation ne sont pas redispersibles, ce qui indiquerait que ces suspensions étaient défloculées.

CONCLUSION

Le but de ce travail était de formuler une suspension orale d'oxyde de zinc. Du point de vue pratique, il est important, lors de l'utilisation, de délivrer des doses reproductibles de principe actif. L'oxyde de zinc, insoluble dans l'eau, est à cet effet mis en suspension et il est souhaitable que cette mixture soit physiquement stable ou tout du moins présente de bonnes aptitudes à la ré homogénéisation par agitation du flacon.

Des considérations théoriques sur les phénomènes naturels de déstabilisation par sédimentation permettent de prévoir qu'il est possible d'agir sur un certain nombre de paramètres pour ralentir ces phénomènes. Il s'agit, en premier lieu, de la taille des particules que l'on aura intérêt à maintenir aussi faible que possible, de la densité du liquide, qui aura intérêt à être la plus proche possible de celle du solide dispersé, et enfin de la viscosité de la phase liquide que l'on aura intérêt à augmenter au maximum. D'autres facteurs, notamment les conditions opératoires des différentes phases de préparation de la suspension peuvent aussi influencer sur sa stabilité.

Des considérations pratiques montrent qu'il est souvent plus aisé de ralentir la sédimentation des particules en agissant sur la viscosité du milieu par incorporation de polymères qui vont bloquer les rencontres entre les particules, empêchant ainsi leur réagglomération et leur chute sous l'effet des forces de gravité. C'est ainsi que nous avons incorporé un polymère hydrosoluble ainsi qu'un tensioactif (agent mouillant) pour stabiliser une suspension contenant 5% en poids d'oxyde de zinc.

Les effets de ces ingrédients sur quelques propriétés physicochimiques en relation avec la stabilité physique ont été recherchés. La méthodologie suivie repose sur les plans d'expériences afin de situer les domaines de concentrations des excipients où la stabilité de la suspension était la meilleure.

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.

Les suspensions contenant des teneurs supérieures ou égales à 0,4% mass. ont été stables durant toute la durée de l'expérimentation (3 mois et demi) ;

- A teneur identique en polymère, les suspensions contenant plus d'agent mouillant se sont révélées moins stables, suggérant de possibles interactions entre cet ingrédient et les particules solides d'une part (suspensions défloculées), et entre le polymère et l'agent mouillant d'autre part ;
- Les essais de remise en suspension des échantillons ayant sédimenté se sont tous révélés négatifs renforçant l'hypothèse que les suspensions en question étaient dans un état défloculé.

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 les résultats obtenus avec des échantillons ayant « vieilli » durant trois mois sont analogues avec ceux obtenus en recourant à la centrifugation à des vitesses de 2000 et 4000 tr/min.

Des explications générales ont été avancées quant au rôle joué par chacun des ingrédients vis-à-vis de la stabilité de la suspension. En l'absence de méthodes d'investigation plus pointues (zétamétrie, rhéologie), il est difficile de quantifier les interactions complexes entre ces ingrédients et de prévoir d'une manière plus fine les zones de concentrations assurant une stabilité maximale, notamment celles du tensioactif qui peut être déterminante. Le cas du polymère est plus simple puisque ce dernier agit à faibles doses et des quantités voisines de 1% mass. suffisent déjà à gélifier la suspension, ce qui n'est pas le but recherché : il faut en effet permettre à la suspension de s'écouler facilement du flacon pour délivrer le produit.

Ce travail ouvre ainsi de vastes perspectives de recherche dans le domaine des systèmes dispersés et a permis de mettre au point et de tester des méthodes simples d'investigation de ces systèmes.

Bibliographie

- [1] **Bernard. Cabane**, Formulation des Dispersions, Techniques de l'Ingénieur, Génie de la Formulation, J2 185 (2003).
- [2] **M.Daoud et C.Williams**, la juste argile, les éditions de physique (1995).
- [3] **Jean Poré**, Les dispersions aqueuses, suspensions, émulsions, mousses. Société des publications « le CUIR », (1976).
- [4] **A.Le Hir**, Pharmacie galéniques bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 7^{ème} édition, (1997)
- [5] **Smoluchowski von M., Zur kinetischen**, Theorie der Brownschen Molekularbewegung und der Suspensionen, Ann. Physik 4 F 21: 756-780, (1906).
- [6] **Caben.B et Henon.S**, Liquides : solutions, dispersions, émulsions, gels.Belin (2003).
- [7] **Mathier.D et Phan-Tan-Luu.R**, planification d'expériences en formulation: criblage. Technique de l'ingénieur (J 2 240) Traité Génie des procédés (2000).
- [8] **Mathier.D et Phan-Tan-Luu.R**, planification d'expériences en formulation: optimisation. Technique de l'ingénieur (J 2241) Traité Génie des procédés (2001).
- [9] **Chari.K**, Formulating stable nanocolloidal dispersions for photographic films. Chemtech 29, pages 49-55 (1999).
- [10] **Lannibois.H, Hasmy.A, Botet.R, Aguerre Chaiol.O et Cabane .B**, Surfactant limited aggregation of hydrophobic molecules in water.J.phys.II france vol 7, pages 319-342 (1997).
- [11] **Horn.D et Rieger.J**, Organic nanoparticles in the aqueous phase-Theory, experiment and use; Angew, pages 4330-4361(2001).
- [12] **Lissse.I**, Enrobage et rhéologie de suspensions de particules de carbonate de calcium précipité disperses en milieu organique.thèse de doctora, université de Montpellier I (2001).
- [13] **Desset.S, Spalla.O, Lixon.P et Cabane.B**, From powders molecules on the redispersion of alumina particules. Langmuir 17, pages 6408-6418 (2001).
- [14] **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) pp 219-232.
- [15] **E.C. Foernzler et coll**, the effect of thixotropy on suspension stability.- J. Amet.pharm.Assoc(Sci.ed.) 49,p.249. (1960).

- [16] **Schumacher, Bulk**, compoundind technology, Amer. J. Hosp. Pharm., 26 (1969) p. 650.
- [17] **Walking**, Rheology of microcrystalline cellulose carboxymethylcellulose gels, J. Pharm. Sci., 53, (1968), p. 1927.
- [18] **CD Rom: Joseph C. Salamone**, Polymeric Materials Encyclopedia, CRC Press, inc. (1996).
- [19] **Moës**, Aspects théoriques et particules de la formulation des suspensions- Conférences de l'institut Gilkinet, 20 mars 1966, p 69.
- [20] **Ecanow et coll**, Flocculation theory and polysorbate 80 sulfaguanidine suspension J.Pharm.Sc, 1970, 59, n° 12, 1848.
- [21] **Evertt.N.Hiestand**, Theory of coarse suspension formulation- J Pharm.Sci, 1964, 53, n°1, p.1.
- [22] **Moës**, Incidence de la flocculation sur la propriétés rhéologiques et la stabilité physique des suspensions.- Huitième Colloque de pharmacie industrielle de Grand,1969,p.97.
- [23] **M^f M.Meddah**, Etude des systèmes dispersés :les différentes méthodes de stabilisation, (Projet de fin d'études, ENP, juin 2001).
- [24] **Matthews et coll**, Aggregation mechanisms in pharmaceutical suspensions- J.Pharm.Sc, 1970, 59, n°9, 1360.
- [25] **Matthews et coll**,the use of comparative analysis of sedimentation and Brownian motion as a guide to suspension formulation- Pharm.Acta Helv. ,45, n°1,p 52 (1970).
- [26] **Bozetine.I**, Optimisation de la formulation d'une lessive liquide à base d'alkylpolyglucosides, (Mémoire de magister,ENP, (2004).
- [27] **Droesbeke J.J.Saporta G**, Plan d'expériences. Applications à l'entreprise, Ed, technip, 509 pages, 1997.
- [28] **Huiles et graisses industrielles bitumes divers tome 2**(recueil de norms françaises des produits pétroliers, AFNOR (5^e edition 1982).
- [29] **Thur et coll**, sedimentation kinetics of flocculated suspension, J. Pharm. Sci., 59, n°5, (1970).
- [30] **Krocke**, Studies of surfactants in non aqueous Powder suspensions. - Powder Technol.1971,4,n°5, p. 264.

[31] **Mahler**, Les dispersions. Leurs structures, leurs stabilités et l'étude de leurs consistances.-Ed. Camugli, Lyon, 1968.

[32] **Matthews and Rhodes**, Some studies of flocculation phenomena in pharmaceutical suspensions, *J. Pharm. Sci.*, 57, (1968), p. 569.

[33] **Lesshaft**, A Study of the Compatibility of Various Suspending Agents, *Drug Standards*, 22, 155, (1954).

[34] **Douglas C. Montgomery**, Design and Analysis of Experiments, Wiley (1984).

[35] **Jaques Goupy**, Plans d'Expériences pour Surfaces de Réponse, Dunod (1998).

[36] **J.L. Zatz, L. Schnitzer, and P. Sarpotdar**, *J. Pharm. Sci.*, 68:1491 (1979).

ANNEXE

Les produits utilisés

❖ Oxyde de zinc ZnO :

C'est un produit d'analyses (prolabo)

Masse molaire : 81.37g/mole

La pureté de ZnO=99%(minimum)

Impuretés (maximales)

Insoluble dans HCl.....0.0050

Pb.....0.0050

Cu.....0.0020

Fe.....0.0005

Mn.....essai négatif

Ba.....essai négatif

Al.....essai négatif

Non précipitable par le sulfure d'ammonium (en sulfates).....0.2500

Cl.....0.001

SO₄.....0.0100

NO₃.....0.0020

PO₄.....0.0020

CO₃.....essai négatif

Réducteurs en KmnO₄.....1.7ml(0.1N)

Tableau 16 : Répartition granulométrique en fraction**Result: Analysis Table**

ID: ZnO2	Run No: 4	Measured: 1/6/105 04:01
File: ZNO2	Rec. No: 1	Analysed: 1/6/105 04:01
Path: C:\SIZERS2\DATA\		Source: Analy sed

Range: 300RF mm	Beam: 2.40 mm	Sampler: MS17	Obs': 26.1 %
Presentation: 3OHD	Analysis: Poly disperse		Residual: 0.476 %
Modifications: None			

Conc. = 0.0062 %Vol	Density = 1.000 g/cm ³	S.S.A. = 10.0092 m ² /g
Distribution: Volume	D[4, 3] = 2.15 um	D[3, 2] = 0.60 um
D(v, 0.1) = 0.27 um	D(v, 0.5) = 0.83 um	D(v, 0.9) = 4.98 um
Span = 5.646E+00	Unif ormity = 2.118E+00	

Size (um)	Volume In %	Size (um)	Volume In %	Size (um)	Volume In %	Size (um)	Volume In %
0.05	0.00	0.58	2.54	6.63	1.36	76.32	0.00
0.06	0.00	0.67	1.30	7.72	1.03	88.91	0.00
0.07	0.00	0.78	1.15	9.00	0.82	103.58	0.00
0.08	0.00	0.91	1.54	10.48	0.69	120.67	0.00
0.09	0.00	1.06	1.90	12.21	0.60	140.58	0.00
0.11	0.02	1.24	2.61	14.22	0.51	163.77	0.00
0.13	0.08	1.44	3.43	16.57	0.42	190.80	0.00
0.15	0.29	1.68	4.10	19.31	0.32	222.28	0.00
0.17	0.94	1.95	4.67	22.49	0.23	258.95	0.00
0.20	2.50	2.28	4.88	26.20	0.13	301.68	0.00
0.23	5.29	2.65	4.73	30.53	0.00	351.46	0.00
0.27	8.23	3.09	4.31	35.56	0.00	409.45	0.00
0.31	9.20	3.60	3.73	41.43	0.00	477.01	0.00
0.36	8.10	4.19	3.07	48.27	0.00	555.71	0.00
0.42	6.47	4.88	2.41	56.23	0.00	647.41	0.00
0.49	4.57	5.69	1.83	65.51	0.00	754.23	0.00
0.58		6.63		76.32	0.00	878.67	0.00

Tableau 17 : Répartition granulométrique en fraction cumulée**Result: Analysis Table**

ID: ZnO2	Run No: 4	Measured: 1/6/105 04:01
File: ZNO2	Rec. No: 1	Analysed: 1/6/105 04:01
Path: C:\SIZERS2\DATA\		Source: Analy sed

Range: 300RF mm	Beam: 2.40 mm	Sampler: MS17	Obs': 26.1 %
Presentation: 3OHD	Analysis: Poly disperse		Residual: 0.476 %
Modifications: None			

Conc. = 0.0062 %Vol	Density = 1.000 g/cm ³	S.S.A. = 10.0092 m ² /g
Distribution: Volume	D[4, 3] = 2.15 um	D[3, 2] = 0.60 um
D(v, 0.1) = 0.27 um	D(v, 0.5) = 0.83 um	D(v, 0.9) = 4.98 um
Span = 5.646E+00	Unif ormity = 2.118E+00	

Size (um)	Volume Under%	Size (um)	Volume Under%	Size (um)	Volume Under%	Size (um)	Volume Under%
0.05	0.00	0.67	48.24	9.00	96.29	120.67	100.00
0.06	0.00	0.78	49.54	10.48	97.11	140.58	100.00
0.07	0.00	0.91	50.69	12.21	97.80	163.77	100.00
0.08	0.00	1.06	52.23	14.22	98.39	190.80	100.00
0.09	0.00	1.24	54.13	16.57	98.90	222.28	100.00
0.11	0.00	1.44	56.74	19.31	99.32	258.95	100.00
0.13	0.02	1.68	60.17	22.49	99.64	301.68	100.00
0.15	0.10	1.95	64.27	26.20	99.87	351.46	100.00
0.17	0.39	2.28	68.94	30.53	100.00	409.45	100.00
0.20	1.33	2.65	73.82	35.56	100.00	477.01	100.00
0.23	3.84	3.09	78.56	41.43	100.00	555.71	100.00
0.27	9.12	3.60	82.86	48.27	100.00	647.41	100.00
0.31	17.35	4.19	86.59	56.23	100.00	754.23	100.00
0.36	26.55	4.88	89.66	65.51	100.00	878.67	100.00
0.42	34.65	5.69	92.07	76.32	100.00		
0.49	41.13	6.63	93.90	88.91	100.00		
0.58	45.70	7.72	95.26	103.58	100.00		

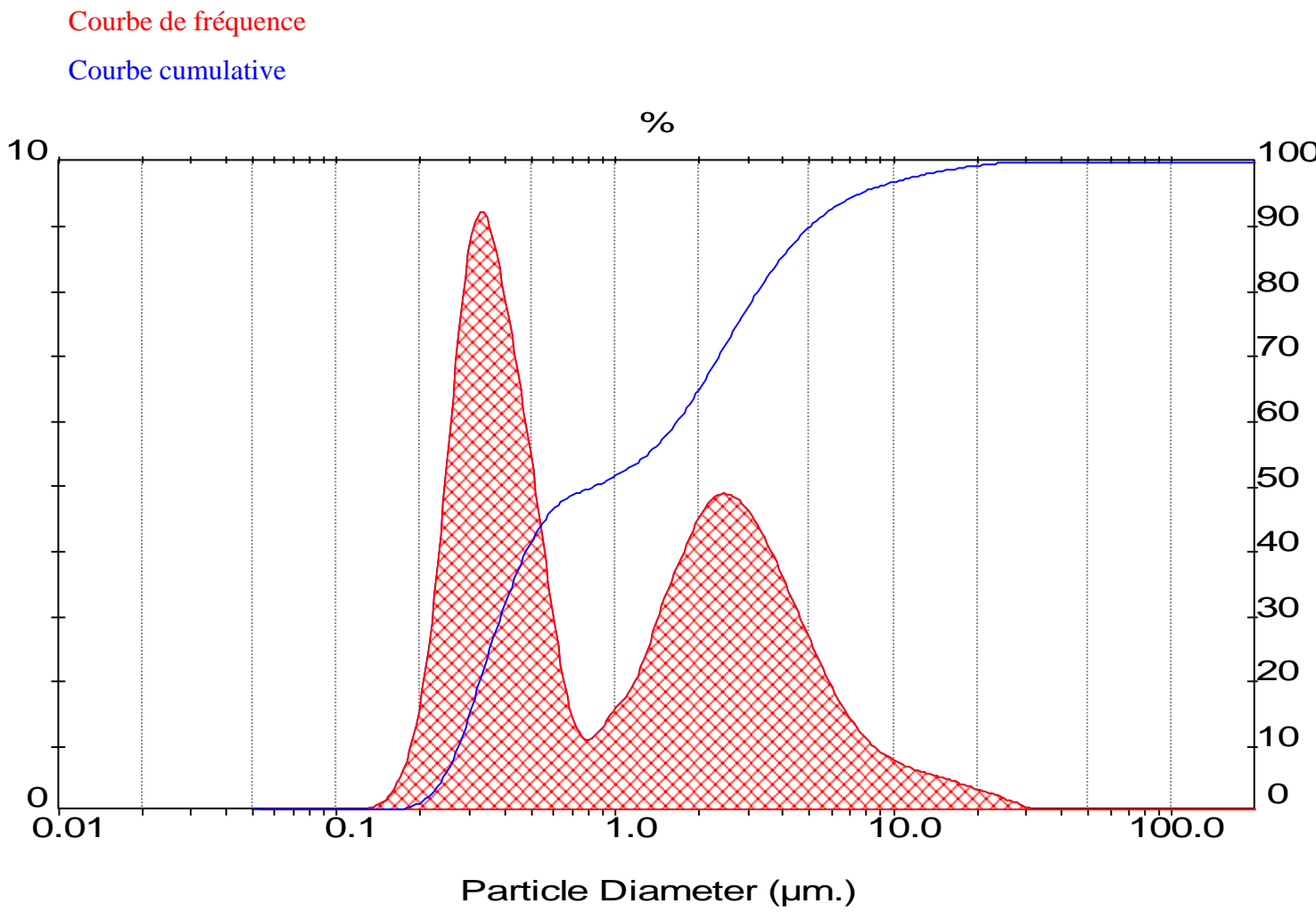


Figure 30 : Répartition granulométrique en fraction cumulée

❖ Carbomère

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

- Formule chimique :

$[-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-]_n$ avec $n \approx 17361$ ($M = 1250.000 \text{g/mole}$)

$T_g = 106^\circ\text{C}$

-Type de produit :

- Polymère **carboxyvinlique** de haut poids moléculaire.

-Dispersibilité dans l'eau :

- mouillage rapide si l'addition est faite lentement dans un vorte

-Rhéologie :

- écoulement plastique avec seuil d'écoulement

-Stabilité en pH 5-11

- Incompatibilités

- sensibles aux sels solubles et aux polymères cationiques

- Avantages

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

❖ Lauryl sulfate de sodium

- degré de pureté=99%

- formule chimique : $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NaO}_4\text{S}$ avec $M = 288,38 \text{g/mole}$

-fonction : agent mouillant

ملخص: دراسة استقرار عالق مائي لأكسيد الزنك

وضعت منهجية مساحات الإجابة للإيجاد الاستقرار الأمثل لعالق مائي لأكسيد الزنك. العالق تم تحضيره من ثلاث مكونات أساسية: أكسيد الزنك، الذي نريد تعليقه بتركيز 5 ٪ و متماكب مصنوع (متعدد اكريلات الصوديوم) كعامل للزوجة و مادة فعالة أيونية (لوريال سولفات الصوديوم) كعامل التبليل. تأثير كل واحد من السوغات على الاستقرار الفيزيائي للعالق قد درس. الاستقرار الفيزيائي تم تقييمه لمدة ثلاثة أشهر بواسطة قياسات اللزوجة، درجة الحموضة، ونسبة الترسب. الدراسة أكملت بعد ذلك بواسطة اختبارات مقاومة كالطرد المركزي وإعادة الانتشار.

طريقة الدراسة كانت فعالة في تحديد مجالات تركيز المركبات أين الاستقرار الفيزيائي قد بلغ أقصاه.

كلمات مفتاحية: التركيب، عالق، أكسيد الزنك، الاستقرار الفيزيائي، منهجية مساحات الإجابة

RESUME : Etude de la stabilité d'une suspension aqueuse d'oxyde de zinc

La méthodologie des surfaces de réponse a été mise en oeuvre pour optimiser la stabilité d'une suspension aqueuse d'oxyde de zinc. La suspension est formulée à l'aide de trois ingrédients de base : l'oxyde de zinc que l'on cherche à disperser à une concentration fixe de 5% massique, un polymère synthétique (polyacrylate de sodium) comme agent viscosifiant, et un tensioactif anionique, le laurylsulfate de sodium, en tant qu'agent mouillant. L'influence de chacun de ces excipients sur la stabilité physique de la suspension a été recherchée. La stabilité physique a été évaluée pendant une durée de trois mois à l'aide de mesures de viscosité, pH, et taux de sédimentation. L'étude a été complétée par de tests de résistance à la centrifugation et de redispersibilité.

L'approche s'est révélée efficace pour situer les domaines de concentrations des ingrédients où la stabilité physique maximale est atteinte.

MOTS CLES : formulation, suspension, oxyde de zinc, stabilité, méthodologie surface de réponse.

ABSTRACT: *Contribution to the study of zinc oxide aqueous suspension stability.*

Surface response methodology has been used to optimize the physical stability of a zinc oxide aqueous suspension. The suspension was formulated with three major ingredients: zinc oxide at a fixed concentration of 5% (w/w), a synthetic polymer (sodium polyacrylate) as the suspending agent, and an anionic surfactant (sodium laurylsulfate) as a wetting agent. The influence of these excipients on the suspension physical stability has been investigated. The physical stability has been evaluated during three months by measure of viscosity, pH, and sedimentation rate. Sedimentation by centrifugal force and redispersibility tests have also been performed.

The method proved to be efficient to spot the domains of concentrations where maximal stabilities were met.

KEY WORDS: Formulation, suspension, zinc oxide, physical stability, response surface methodology.