

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



ECOLE NATIONALE POLYTECHNIQUE
Département génie chimique

Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention d'un diplôme d'ingénieur d'état en génie chimique

THEME :

Formulation et étude de stabilité d'une suspension buvable

Travail présenté par :

Melle MEBROUK KAISSA
Melle BENKHOUCHE FAIZA

Dirigé par :

M T. AHMED ZAID, Maître de conférence à l'ENP.
M N.BENHAMADA, Pharmacien directeur technique à SAIDAL.

Examiné par :

Présidente du Jury : Mme S. CHARCHARI, Professeur à l'ENP.
Examineur : M E.H. BENYOUSSEF, Maître de conférence à l'ENP.

Promotion juin 2006

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A mes parents, mon père pour son soutien, ses conseils et sa bienveillance;

Ma mère, pour son affection sa bonté et son aide ;

A ma très chère jeune sœur Amel pour sa générosité et son réconfort ;

A mes adorables petites sœurs Sabrina et Wided et mon petit frère Samy pour les joies et les coquinerries qu'on a vécus ensemble ;

A mes inestimables grands-mères et mon grand père, que Dieu les préserve;

A mon défunt grand père, pensée soit faite pour lui ;

A tout les membres de ma famille, tantes, oncles cousins et cousines ;

A mon amie Amina.

Faiza

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A mes parents, mon père pour ses conseils, ses encouragements et son soutien;

Ma mère, pour son affection et sa générosité ;

A mes très chers frères et sœurs : Baya, Brahim, Taous, Anissa, Mourad et Toufik pour leur gentillesse ;

A mes deux neveux Ferhat et Yacine pour les bons souvenirs partagés ;

A mes grands parents ; que le bon Dieu les protège ;

A mes oncles et mes tantes, en particulier Tata Farida ;

A mon amie Assia.

Kaissa

Remerciements

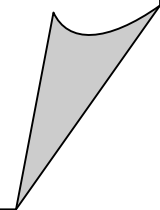
Nous tenons à remercier tous ceux qui nous ont aidé à réaliser ce travail, à leur tête M T.AHMED ZAID pour sa disponibilité, ses conseils et ses apprentissages, M N.BENHAMADA et Mme S.HADJAB pour nous avoir reçu et aidé au niveau de l'unité PHAMAL de groupe SAIDAL.

Nous sommes particulièrement reconnaissant à M M^{ed} NOUAS pour son aide et sa participation qui sont à l'origine de nos travaux.

Que nos professeurs et maîtres : Messieurs E.H. BENYOUSSEF et C.E CHITOUR et Mesdames R..DERRICHE, S.CHARCHARI, F.SOUAHI, F.MEZIANI, A.MEFTI trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude pour leurs enseignements.

Nos plus vifs remerciements à nos parents et nos frères et sœurs en témoignage de notre profonde reconnaissance pour leur soutien et leur disponibilité.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos amis Amel, Assia, Ibtissem, Amina, Mohammed, Sid-ahmed, Lilia, Zinou, Hala et Nadjat ainsi que notre aimable professeur d'anglais Melle L.Bensari.



SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre 1 : Généralités sur les médicaments	
1. Définition du médicament.....	2
2. Qu'est ce que la balance « bénéfice/ risque » ?	
3. Qu'est ce que la biodisponibilité ?	
4. Formulation des médicaments.....	3
Chapitre 2 : Systèmes dispersés	
1. Définition du système dispersé	4
2. Nature des dispersions	
2.1. Dispensions colloïdales	5
2.2. Suspensions	5
3. Caractéristiques générales des dispersions	6
3. 1. Propriétés électriques	
3. 1.1. Double couche superficielle	
3.1.2. Potentiel zê ta	7
3.1.3. Electrophorèse	8
3.2. Coagulation	8
3.3. Floculation et sédimentation	10
4. Etude rhéologique	11
4.1. Introduction	
4.2. Notion de mouvement laminaire de cisaillement.....	11
4.3. Viscosité.....	12
4.4. Classification de fluides selon leur comportement rhéologique.....	14
4.4.1. Fluides non Newtoniens dépendants du temps d'application de la contrainte	
4.4.2. Fluides non newtoniens dépendants du temps.....	15
5. Propriétés granulométriques.....	16
Chapitre 3 : Etude de stabilité	
1. Définition	17
2. pourquoi entreprendre une étude de stabilité ?	
3. Classification des études de stabilité	
4. Paramètres à contrôler dans une étude de stabilité.....	18
5. Définition de la stabilité à l'échelle moléculaire.....	18
6. Causes d'instabilité.....	19
6.1. Energie gravitationnelle	
6.2. Energie des interfaces	
6.3. Energie de réseau	
7. Stabilité de dispersions.....	20
8. Phénomènes de déstabilisation.....	20
▪ Mécanismes.....	21
▪ Cinétique.....	22
▪ Techniques de mesure ou d'évaluation de l'agrégation	
▪ Méthodes expérimentale d'évaluation.....	24
9. Phénomènes de stabilisation des dispersions.....	24
▪ Stabilisation électrostatique.....	25
▪ Stabilisation stérique	

- Stabilisation par polymère.....26
- Potentiel zêta et stabilité colloïdale

Chapitre 4 : Formulation des suspensions

1 . Introduction	27
2 . Comment formuler une suspension ?	
3. Stratégies de formulation.....	27
3.2. Maîtrise de la métastabilité.....	28
4. formulation des suspensions pharmaceutiques.....	29
4.1. Approches systématiques à la formulation des suspensions	
4.2. Préparation des suspensions	
4.2.1. Dispersion du médicament	30
4.2.2. Préparation du véhicule structuré.....	31
4.2.3. Additions des autres excipients	31
4.2.4. Désaération et finalisation du volume final.....	32
4.3. Problèmes liés à la formulation des suspensions.....	32
4.3.1. Réduction de la taille des particules	33
4.3.2. Augmentation de la viscosité de la phase liquide	
4.3.3. Influence de la concentration	
4.3.4. Addition d'agents tensioactifs. Etat défloculé-floculé.....	34
4.3.5. Effet viscosifiant et épaississant du polymère	35

Partie expérimentale

Introduction.....	36
I. Formulation et étude de stabilité	
I.1. Composition de la suspension	
I.2. Procédure et démarche suivie.....	37
I.3. Formulation de la suspension.....	38
I.4. Tests effectués permettant d'évaluer la stabilité de la suspension.....	39
I.4.1. Taux de sédimentation	39
I.4.2. Turbidité.....	40
I.4.3. Viscosité et rhéologie.....	42
I.4.4. Densité.....	47
I.4.5. Mesure du pH.....	49
I.4.6. Taille des particules	51
I.4.7. Sédimentation forcée par centrifugation.....	53
I.6. Modélisation des propriétés étudiées.....	54
I.6.1. Modélisation de la turbidité.....	55
I.6.2. Modélisation de la densité.....	56
I.6.3. Modélisation du pH.....	57
I.6.4. Modélisation de la viscosité.....	58
I.6.5. Modélisation de la taille des particules.....	60
II. Etude du processus de fabrication à l'échelle industrielle.....	61
II.1. Description de la ligne de fabrication actuelle	
II.2. caractéristiques importantes à retenir pour la fabrication des suspensions.....	62
II.3. Proposition d'un nouveau schéma de la ligne.....	63

Conclusion générale.....	64
---------------------------------	-----------

Annexes

Introduction

L'industrie pharmaceutique mérite une particulière attention notamment pour l'importance de la recherche qui lui correspond et qui apparaît tout à fait justifiée puisqu'elle conduit à mettre au point des substances curatives. Un médicament est constitué d'un principe actif, molécule de synthèse, d'hémi synthèse ou naturelle possédant des effets biologiques bénéfiques et des excipients permettant sa mise en forme galénique.

Un médicament doit être stable et susceptible d'être stocké dans des conditions variables. Le contrôle de stabilité d'un médicament à long terme est un problème particulièrement difficile notamment pour les dispersions puisqu'elles représentent la forme médicamenteuse qui engage le plus cette étude. La présence de deux phases (solide dispersé dans un liquide) susceptibles de se séparer par sédimentation ou crémage fait appel à des techniques de mesures telles que la rhéologie, la zêta métrie, ou encore le suivi des propriétés physico-chimiques classiques. La stabilité d'une dispersion peut être affectée par la présence d'électrolytes, pH, température, pression, agitation, cisaillement, dimension particulaire, et concentration de particules.

Parmi les techniques de stabilisation des dispersions, l'ajout d'agents viscosifiants permet de maintenir les particules solides en suspension. Ces excipients confèrent au produit final l'état d'un fluide particulier, dit non newtonien. Cette propriété nous a permis de faire l'approche rhéologique reliant la stabilité du médicament à son comportement fluide. Nous devons donc trouver un compromis entre la stabilité, directement proportionnelle à la teneur en agent viscosifiant, et la nature du fluide qui ne doit pas dépasser une certaine consistance au-delà de laquelle son utilisation devient difficile.

L'élaboration d'une formule se fait à l'échelle du laboratoire, sa transposition à une échelle industrielle exige une considération soignée des processus mis en œuvre et de l'équipement utilisé. Du fait de la différence considérable entre les différentes échelles, de nouveaux phénomènes peuvent apparaître lors du processus industriel que l'on n'avait pas observé lors de la formulation à plus petite échelle. A titre d'exemples, les défauts d'homogénéisation (hélices, broyeurs, filtres) et les phénomènes de cavitation (pompes, tuyauteries) sont les problèmes les plus couramment rencontrés. Ceci peut se manifester, entre autres, par la présence de mousses dans le produit manufacturé, c'est le cas d'ailleurs de la suspension de Nifazide 4%, fabriquée au niveau de la filiale Pharmal du groupe SAIDAL ; à cet effet, nous avons tenté de faire un diagnostic de la ligne de fabrication de la suspension en vue de déceler l'origine de ces mousses.

1. Définition du médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.

Le médicament est un système complexe constitué de trois éléments :

1. Un principe actif avec une action thérapeutique
2. Des excipients qui servent de véhicule au principe actif
3. Un conditionnement qui comprend l'emballage primaire de la forme pharmaceutique (blister, flacon...) et un emballage secondaire (boite...) avec la notice et les précautions d'emplois.

La molécule active doit avoir été étudiée, ses effets connus, son innocuité prouvée et son intervalle thérapeutique délimité par la dose en dessous de laquelle on n'a pas d'activité et la dose au dessus de laquelle une toxicité apparaît. Le médicament doit également répondre à des critères industriels tels que la faisabilité dans la transposition d'échelle, la reproductibilité, la stabilité dans le temps et la rentabilité. Nous pouvons définir la rentabilité d'un médicament comme étant le rapport entre son bénéfice curatif et ces effets secondaires, d'où une particularité d'un médicament est sa balance « bénéfice/risque ».

2. Qu'est ce que la balance « bénéfice/ risque » ?

La balance « bénéfice/ risque » est souvent mal comprise par le grand public, le bénéfice c'est ce qu'apporte la prise du médicament alors que le risque est inhérent au médicament puisqu'il s'agit de principes actifs qui vont entraîner des réactions chez le patient. Le principe d'un bon médicament est simple en théorie, puisqu'il faut apporter un grand bénéfice avec un risque minimum. Cependant ce principe est un à nuancer avec l'appréciation du bénéfice et du risque. C'est là que le concept prend toute sa complexité, examinons par exemple un cas simple : Nous avons trouvé une molécule active qui provoque, dans tout les cas, des vomissements (cela correspond à un risque, un effet indésirable important).

- Peut-on accepter une telle molécule dans un médicament ?
- La réponse est invariable : cela dépend de la balance « bénéfice/ risque »

En effet, si cette molécule permet de soigner un rhume -bénéfice assez faible- on aura plutôt tendance à la refuser et à se tourner vers d'autres solutions. Par contre, si cette molécule permet de soigner un cancer, on pourra considérer le bénéfice suffisamment grand pour accepter les effets indésirables.

3. Qu'est ce que la biodisponibilité ?

C'est la mesure de l'intensité et de la vitesse d'arrivée d'un principe actif (PA) dans la circulation générale. Dans le cas des comprimés par exemple (nous avons choisi cet exemple car il présente des caractéristiques qui permettent de tracer toutes les étapes de la libération du PA). Le processus de « mise à disposition » du PA commence par la prise de la forme galénique :

- Le comprimé se délite dans l'estomac sous l'action des sucs gastriques : c'est la **libération** du PA.
- Le PA se dissout dans les liquides gastriques ; il passe de l'état solide à l'état de solution : c'est la **dissolution**.
- Au niveau intestinal, les différentes molécules en solution sont absorbées par des capillaires et conduites à la circulation générale : c'est l'**absorption**. [1]

4. Formulation des médicaments

Introduit depuis une quinzaine d'années, le mot « formulation » tente de s'imposer dans le jargon technique à côté de mots tels que : matériaux, biotechnologie...etc. Ces mots se veulent génériques mais ils ne le sont qu'en apparence, ils désignent en général des domaines fort complexes par leurs contenus scientifique et technique et toujours mystérieux pour le grand public.

Contrairement aux autres mots, la formulation n'est pas reconnue comme une activité prestigieuse. Elle n'a pas la connotation de haute technologie ou de nouvelle économie. Au mot « formuler », l'édition du Larousse Classique de 1957 donnait deux exemples et introduisait deux notions différentes que nous rapportons intégralement car elles traduisent, fort à propos, les exigences actuelles en matière de formulation :

- Formuler une ordonnance médicale, c'est-à-dire rédiger d'après une formule ;
- Formuler une objection, c'est-à-dire exprimer d'une manière précise.

En intégrant ces deux sens, le mot formuler désigne deux actions complémentaires et concomitantes : la sélection et le dosage des ingrédients qui réclament davantage une connaissance précise du mode d'action que celle de la formule chimique de chacun d'entre eux. Ce double sens relevé dans le dictionnaire permet aussi d'expliquer l'ambiguïté de la connotation du terme « formulation », s'il ne désigne que l'acte pur et simple de mélange, synonyme de cuisine, il mérite bien l'ignorance voire le dédain. Si, au contraire, nous l'acceptons dans sa totalité, comme les industriels doivent la pratiquer, c'est-à-dire avec une parfaite maîtrise des interactions entre les ingrédients, une bonne connaissance du mode d'action des produits et une réponse précise au besoin réel de l'utilisateur, la formulation mérite bien ses lettres de noblesse. [2]

➤ La formulation au sens du génie chimique

C'est le passage de la molécule au médicament. La molécule se caractérise par sa formule chimique et sa pureté. Le médicament quant à lui, se définit comme un matériau, présentant une activité dosée, modulée, et réalisé dans des conditions agréées. Ainsi, entre la molécule et le médicament, doit être validée une succession d'étapes intégrant en particulier l'état de solide divisé et sec, dit "principe actif" ; une appellation qui souligne, à la fois, la qualité d'activité et son inadaptation à être un médicament. Tout au long de cette transformation, des difficultés plus ou moins nombreuses peuvent émerger en fonction de différents paramètres tels que le type de molécules, la forme, le procédé mis en oeuvre...etc. Le passage de la molécule au médicament implique donc, nécessairement, la maîtrise de ces contraintes, souvent identifiées sous trois registres :

- Chimie : stabilité, compatibilité de la formule, goût, définition de la composition.
- Procédé : dosage, mise en forme, conditionnement, reproductibilité.
- Applications : biodisponibilité, solubilité, libération contrôlée, observance. [3]

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

1. Définition du système dispersé

De manière générale, on appelle matériaux dispersés tous les systèmes formés de petits domaines d'une phase, dispersés dans une autre phase. Ces phases peuvent être des liquides homogènes (par exemple, des solutions), des solides ou des gaz. 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.

Typiquement, la phase continue liquide est une phase aqueuse ou une huile ; les particules solides sont constituées d'oxydes métalliques ou de polymères organiques. Des exemples typiques sont les peintures et toutes les pâtes colorées utilisées pour faire des revêtements, certains matériaux de structure (ciments, élastomères renforcés) et un bon nombre de produits pharmaceutiques et cosmétiques. Les dispersions pharmaceutiques sont généralement utilisées comme vecteurs de molécules actives dont la solubilité est relativement faible, ou comme agents 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. Il y a donc plusieurs évolutions possibles, par aggrégation, mûrissement ou coalescence, que le formulateur doit maîtriser. Ensuite, les dispersions ont des propriétés insolites, qui diffèrent des propriétés des phases constituantes. Ces propriétés sont mécaniques (écoulement de la dispersion lorsqu'elle est à l'état fluide, résistance mécanique lorsqu'elle est à l'état solide), optiques (transparence ou opacité, réflectance ou diffusion de lumière), et physico-chimiques (mouillage, adsorption ou adhésion, libération ou capture d'actifs). [4]

2. Nature des dispersions

Une classification générale des systèmes dispersés selon leurs propriétés est très difficile, car ces dernières peuvent changer sur une large gamme. Le degré de dispersion de la phase solide, l'interaction entre la phase dispersée et le milieu de dispersion, et l'interaction entre les particules sont les critères principaux pour la classification des dispersions colloïdales. [5]

La classification selon les dimensions des particules est très appropriée à une caractérisation générale des systèmes dispersés. On distingue deux grandes catégories de dispersions.

➤ Si les particules sont de tailles supérieures à $1\mu\text{m}$, on parle de suspensions, 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).

➤ Si les particules sont de tailles inférieures à $1\mu\text{m}$, on parle de dispersions colloïdales. Ce nom vient du fait que l'on avait initialement rassemblé, dans une même catégorie, les solutions de grandes molécules et de protéines. 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. Pour les séparer, il faut employer des moyens physico-chimiques, qui font aggréger les particules, ou bien appliquer une accélération centrifuge très forte. [4]

2.1. Dispersions colloïdales

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

Pour une classification selon les interactions inter particulaires, les dispersions sont divisées en systèmes librement dispersés et dispersés avec cohérence. Les systèmes sans structure appartiennent au premier groupe, les systèmes de dispersion dans lesquels les particules ne sont pas liées dans une structure de réseau mais se déplacent dans le milieu de dispersion dû au mouvement brownien ou aux forces de la gravité. Les exemples sont des lyosols, des dispersions stables, des émulsions, et des aérosols. Dans les systèmes avec cohérence, les particules simples s'attirent (les forces intermoléculaires) et forment des structures de réseau. [5]

2.2. Suspensions

Une suspension est un système qui se compose généralement de deux phases. Selon l'état de chaque phase, on peut avoir une série de possibilités.

Selon la grosseur des particules, l'aspect d'une suspension est très variable, passant de l'opaque au transparent (tableau 1). Les dispersions de grosses particules mises en suspension par un moyen mécanique permettent d'observer à l'œil nu dans le milieu trouble les particules, de telles dispersions ne possèdent généralement pas une grande stabilité et les particules solides dispersées se séparent par sédimentation ou flottation suivant les densités respectives des phases en présence.

Lorsque la taille des particules diminue, la séparation des milieux se fait plus lentement et peut être encore ralentie soit par des effets de solvation (qui diminuent la différence de densité) ou par la présence d'agents de surface appropriés qui ont d'ailleurs un effet similaire. La transition des dispersions colloïdales aux suspensions est progressive. Ainsi, les concepts théoriques qui régissent les dispersions colloïdales peuvent également être appliqués aux particules plus grandes trouvées dans les suspensions. [4]

Tableau 1 - Aspect des suspensions en fonction de la taille des particules.

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

3. Caractéristiques générales des dispersions

3. 1. Propriétés électriques

3. 1.1. Double couche superficielle

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

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

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

Cette couche diffuse dépend de la surface jusqu'à une distance de quelques Angstroms qui peut être d'ailleurs définie par l'étude de potentiel électrique du milieu. L'épaisseur de cette couche (appelée longueur de Debye) apparaît comme un paramètre essentiel, permettant de caractériser la décroissance du potentiel. Les ions présents dans cette couche n'accompagnent pas la particule dans ses déplacements d'où l'inégalité dans la densité et la répartition des ions la composant.

Les deux théories communément rassemblées constituent la théorie de double couche. Cette dernière faisant partie intégrante de la particule dispersée ; la différence de potentiel entre le liquide et la double couche est appelée potentiel électrocinétique « potentiel zêta » ; il est important puisque il définit le comportement électrocinétique des particules et par voie de conséquence leur stabilité dans la solution. [6]

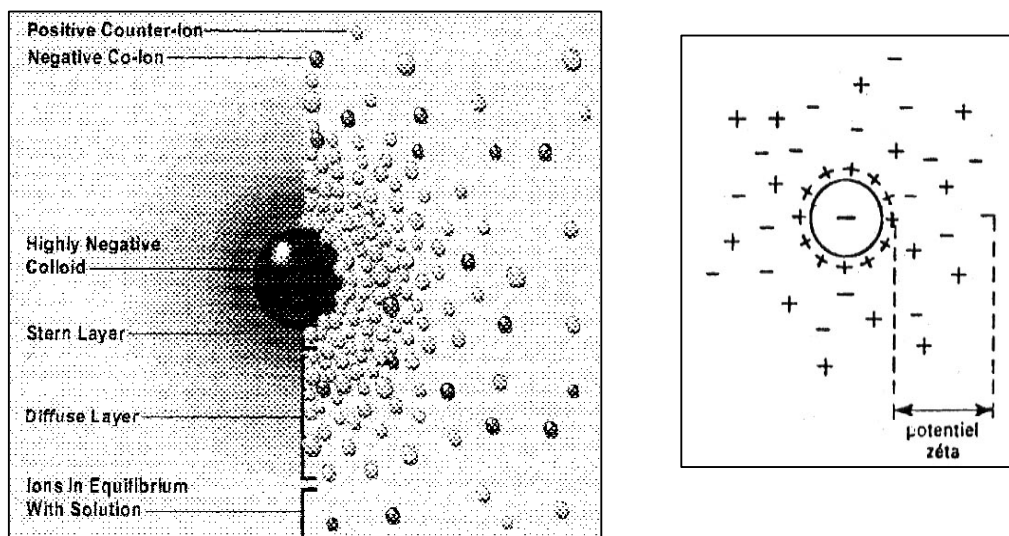


Figure1 : Double couche superficielle et potentiel zêta [6, 7]

3.1.2. Potentiel zêta

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

Toute particule chargée est entourée d'un certain nombre d'ions de charge opposée qui viennent se coller sur sa périphérie. Ces ions ne neutralisent que partiellement la charge de la particule. Tout autour, il y a une couche diffuse d'ions associés, agités de mouvements browniens qui achève de neutraliser la particule. La différence de potentiel entre la surface de la particule, recouverte d'ions solidement fixés, et le point de neutralité est le potentiel électrocinétique zêta.

Lorsqu'on applique un champ électrique dans une dispersion contenant des particules chargées, ces dernières acquièrent une certaine mobilité dépendant de leur charge et de leur cortège ionique. Il existe alors au sein de la double couche un plan délimitant deux comportements d'ions différents. Les ions présentant une affinité spécifique pour la surface accompagnent la particule dans son mouvement, alors que les ions ayant une attirance plus faible se séparent progressivement de la surface. Ainsi l'importance de ces charges peut être déterminée par la mesure de la mobilité électrophorétique.

La mesure de la vitesse de déplacement, appelée aussi vitesse électrophorétique, permet de calculer le potentiel zêta ζ donné par la formule de Von Smoluchowski :

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

Avec :

- μ_E : la mobilité électrophorétique
- η : la viscosité de la phase dispersante
- ε : la constante diélectrique de la phase dispersante .

Le calcul du potentiel zêta prend une importance lorsqu'on est amené à choisir un moyen pour rompre les dispersions colloïdales par l'emploi des coagulants. L'annulation du potentiel zêta est l'objectif de la coagulation. Cela permet de déstabiliser les particules et de favoriser leurs agglomérations.

Si le potentiel zêta est élevé, les forces de répulsion prédominent. Il n'y a pas de floculat mais la situation peut être modifiée par addition d'ions de charge opposée à celle des particules qui vont neutraliser le potentiel zêta. Il se produit une inversion de forces et les particules peuvent donner des floculats (coagulation). Si on ajoute une trop grande quantité d'ions de charge opposée, les particules vont acquérir une charge opposée à celle qu'elles avaient auparavant et le précipité devient défloculé. On a donc intérêt à connaître le potentiel zêta pour déterminer, sans tâtonnement, la quantité optimale d'ions à ajouter pour avoir un sédiment floculé. Dans la formulation d'une suspension, il est à noter que les surfactifs ioniques agissent sur le potentiel zêta dans un sens favorable ou défavorable selon les cas. D'autres agents de suspension peuvent intervenir sur la structure du floculat : les surfactifs non ioniques agissent par encombrement sur la structure de la couche d'ions associés et les agents de viscosité peuvent jouer un rôle défloculant en englobant les particules d'une gangue hydrophile.

L'addition d'électrolytes peut compliquer l'interprétation des résultats. Plus la concentration est élevée, plus l'épaisseur de la couche diffuse est petite et plus la décroissance du potentiel est rapide. Ces électrolytes peuvent, en s'adsorbant sur les particules en suspension, altérer la charge électrique des particules, et ainsi affecter les propriétés en solution des tensioactifs et des polymères.

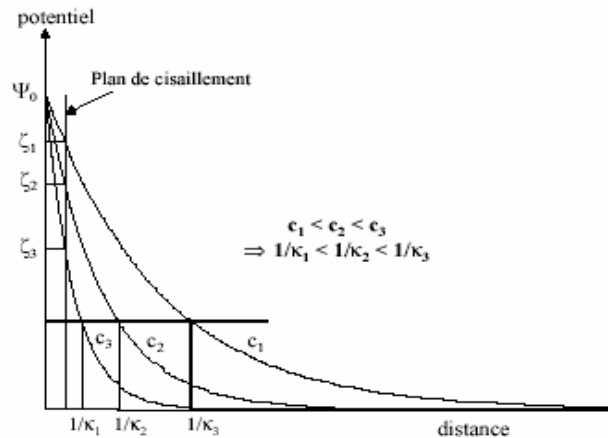


Figure 2 : Influence de la concentration en électrolyte indifférent sur le potentiel zêta.

3.1.3. Electrophorèse

L'électrophorèse est une technique basée sur le principe de la mise en mouvement différentiel et par conséquent confrontée aux problèmes de diffusion et de dispersion. Des particules chargées sont donc placées dans un champ électrique créé par une tension continue et se déplacent vers le pôle de signe opposé à leur charge à une vitesse proportionnelle à cette charge.

La caractéristique fondamentale pour l'électrophorèse est évidemment la charge des particules, puisqu'elle détermine le sens, la vitesse et la distance de migration. Il va donc de soi que le pH du milieu a une influence non négligeable. Par ailleurs, la taille des particules a également une certaine influence surtout lorsque le support est une matrice poreuse (plus les particules sont petites par rapport à la taille des pores plus elles migrent rapidement). Par conséquent, la nature des composants à séparer est directement liée à la migration et donc à la séparation. [5]

3.2. Coagulation

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

- Compression de la double couche
- Adsorption et neutralisation des charges
- Emprisonnement des particules dans un précipité
- Adsorption et pontage entre les particules

Ces quatre mécanismes sont décrits brièvement ci-dessous.

3.2.1 Compression de la double couche

L'augmentation de la force ionique de l'eau réduit le volume et l'épaisseur de la couche diffuse. Les forces de répulsion sont considérablement réduites alors que les forces d'attraction de Van der Waals ne sont pas affectées. La force ionique est représentée par l'équation suivante:

$$\mu = \frac{1}{2} \sum C_n Z_n^2$$

- μ = force ionique
- C_n = concentration de l'ion n (mol/L)
- Z_n = valence de l'ion n

3.2.2. Adsorption et neutralisation des charges

Ce mécanisme repose sur l'ajout suffisant de cations afin de neutraliser la charge négative des particules stables par adsorption des cations sur leur surface. Par contre, la surdose de coagulant, source de cations, peut donner lieu à une adsorption trop importante de cations et inverser la charge des particules qui devient alors positive. Les particules seraient ainsi re-stabilisées.

3.2.3. Emprisonnement des particules dans un précipité

Lorsque des quantités suffisantes de coagulant sont ajoutées, ils forment un précipité possédant généralement une charge positive. Le pH de l'eau doit se situer dans une plage où la solubilité des sels est minimale. Le précipité formé, entre en contact avec les particules de charge négative et les emprisonne. Les particules sont ensuite entraînées lors de la décantation. La figure ci-dessous résume bien le mécanisme décrit :

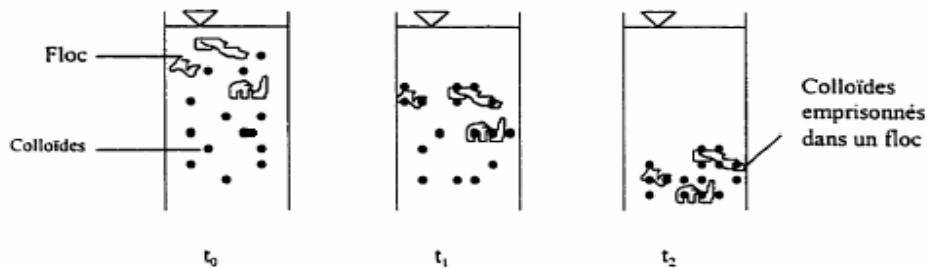


Figure3 : Emprisonnement des particules dans les flocs pendant la décantation [8]

3.2.4. Adsorption et pontage entre les particules

Ce mécanisme implique l'utilisation de polymères cationiques, non anioniques ou anioniques ayant une masse moléculaire élevée et une structure longitudinale. Un polymère en présence d'un colloïde l'adsorbe à une de ses extrémités à l'aide d'un de ses groupes fonctionnels. Les autres extrémités demeurent libres et peuvent adsorber un autre colloïde. Ce mécanisme permet donc l'agglomération des particules par "pontage" des polymères. [8]



Figure 4 : Adsorption et pontage à l'aide de polymères [8]

3.3. Floculation et sédimentation

Dans un système totalement défloculé, les particules précipitent séparément du fait des forces de répulsion qui les éloignent les unes des autres. Elles se déposent au fond du récipient en chassant le liquide interstitiel. Il se crée alors des liaisons inter partielles. Le sédiment est peu volumineux et compact, il est très difficile de le remettre en suspension. C'est la prise en gâteau (caking). Le liquide surnageant reste longtemps opalescent du fait de la sédimentation très lente des plus fines particules.

Par ailleurs, pour les systèmes floculés où les barrières d'énergie répulsives ont été réduites, les particules se lient entre elles sous forme de flocons dans lesquels est emprisonnée une certaine quantité de liquide. Chaque flocon précipite à une vitesse qui dépend de sa taille et de sa porosité. Le sédiment formé par l'accumulation de flocons est très volumineux, poreux et facile à redisperser. De plus le liquide surnageant est limpide car les fines particules sont intégrées dans les flocons.

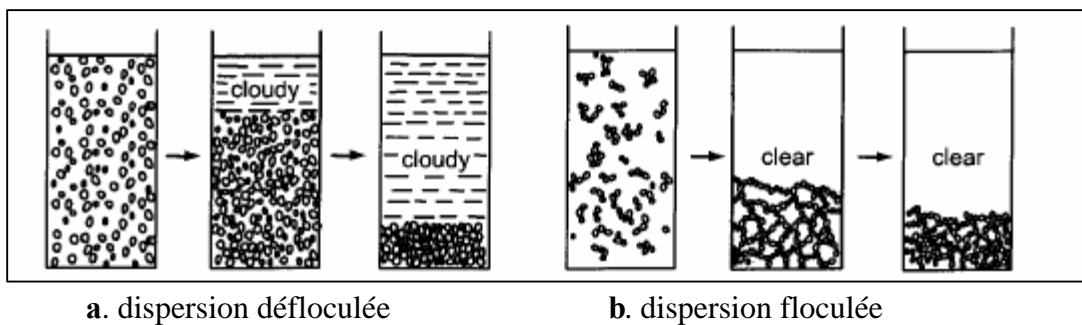


Figure 5 : Sédimentation des dispersions

Dans ces différents phénomènes interviennent la mouillabilité des particules, la viscosité de la dispersion, l'énergie de la surface qui est elle-même diminuée par les surfactifs et surtout les forces d'interaction particulières dans lesquelles on peut distinguer des forces d'attraction du type Van der Waals et des forces de répulsion qui dépendent de la charge des particules.

Toutefois il convient de préciser que dans les suspensions pharmaceutiques on peut admettre qu'une certaine sédimentation se produise à la longue. En revanche, il faut que le précipité ne se prenne pas en masse et qu'une rapide agitation, au moment de l'emploi, rétablisse facilement l'homogénéité de la suspension.

Pour quantifier le phénomène de sédimentation des particules en suspension, il suffit d'exprimer le rapport F du volume (V_u) de la couche sédimentée sur le volume total de suspension (V_0). [9]

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

4. Etude rhéologique

4.1. Introduction

La rhéologie a pour objectif l'étude de la déformation des corps, et de leur écoulement, sous l'influence de contraintes qui leur sont appliquées. Généralement, le formulateur est amené à traiter des problèmes qui concernent des solides pâteux ou des liquides épais. La viscosité n'est pas la seule grandeur à observer, la plupart des matériaux possèdent également des propriétés élastiques d'autant plus marquées qu'ils possèdent une organisation moléculaire complexe.

En sciences pharmaceutiques, les phénomènes rhéologiques et la détermination de leurs propriétés ont une grande importance, notamment dans :

- La consistance et la texture des formulations topiques
- La préparation des formulations et le suivi de la stabilité physique du produit fini
- L'administration d'une formulation
- La biodisponibilité d'un médicament
- Et enfin, dans l'évaluation de certains fluides physiologiques

Pour se faire, cette étude nécessite la connaissance et la maîtrise de certains paramètres physiques sur lesquels se base le calcul des propriétés rhéologiques.

4.2. Mouvement laminaire de cisaillement

4.2.1 Définition

Un matériau soumis à un ensemble de forces est susceptible de se déformer, les mouvements des différents points du matériau dépendent bien entendu de la répartition et de l'intensité des forces appliquées. Un mouvement laminaire de cisaillement est engendré pour certaines distributions de ces forces. Au cours d'un tel mouvement, on considère que le matériau présente une structure en lamelles ou en couches adjacentes. La déformation du matériau s'effectue par glissement relatif des différentes couches, sans qu'il y ait transfert de matière d'une couche à l'autre. Ce mouvement idéal s'apparente à celui de la peinture étalée au rouleau sur un mur, de la crème cosmétique étendue sur la peau, ou encore du beurre étalé sur une tartine de pain.

Deux grandeurs servent à caractériser quantitativement le cisaillement :

4.2.2 Contrainte de cisaillement

La contrainte de cisaillement (notée τ) est une grandeur dynamique fondamentale en rhéologie. Au cours d'un mouvement laminaire de cisaillement, deux couches successives au contact l'une de l'autre se déplacent relativement l'une par rapport à l'autre. Il apparaît à l'interface de ces deux couches des forces de frottement qui s'exercent tangentiellement à la surface de la couche, ce sont les forces de cisaillement. [10].

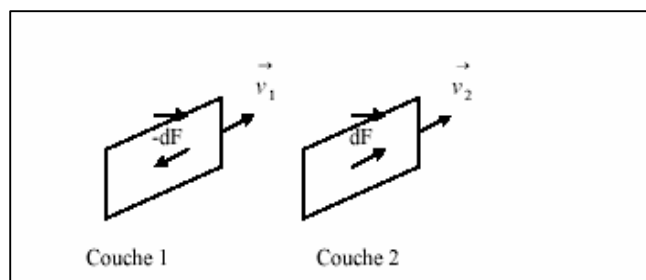


Figure 6: Forces agissant sur deux éléments de couches voisines. [10]

En supposant que la couche (1) est animée d'une vitesse v_1 supérieure à la vitesse v_2 de la couche (2), la couche (1) exerce sur la couche (2) une force de cisaillement dF parallèle au mouvement et tendant à accélérer la couche (2). La couche (2) exerce pour sa part sur la couche (1), une force de cisaillement $-dF$ tendant à la freiner. Ces forces dépendent de la surface considérée. On peut donc définir la contrainte de cisaillement τ par :

$$\tau = \frac{dF}{dS} \dots\dots\dots (3)$$

4.2.3. Déformation et vitesse de cisaillement

Ce sont les deux grandeurs cinématiques fondamentales en rhéologie. La déformation de cisaillement (*shear stress*) correspond au vecteur déplacement u de la particule fluide d'une couche sous l'effet du mouvement de cisaillement pendant une durée t (figure 7).

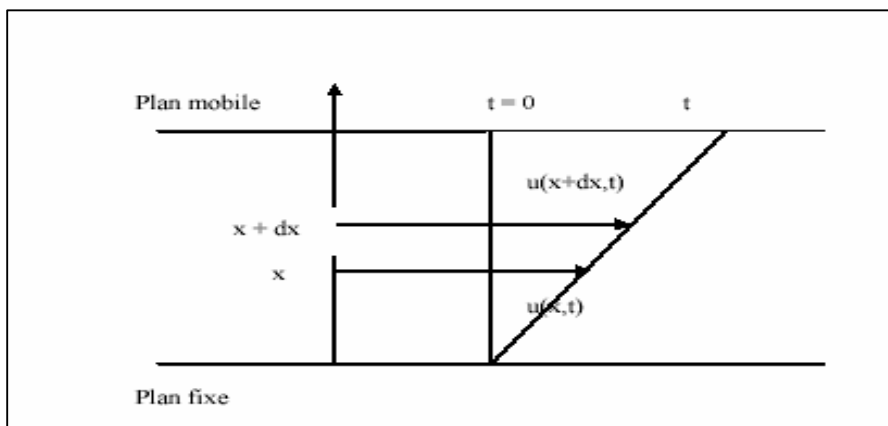


Figure 7 : Mouvement laminaire de cisaillement entre deux plans parallèles.

La déformation de cisaillement est définie par l'équation (4) :

$$\gamma = \frac{du(x,t)}{dx} \dots\dots\dots (4)$$

Il convient de ne pas confondre la vitesse de cisaillement et la déformation de cisaillement, la valeur de la vitesse de cisaillement dépend, non seulement de la vitesse de déplacement de la plaque mobile mais aussi, de l'épaisseur cisailée. Si cette dernière est faible, il est possible d'atteindre des vitesses de cisaillement élevées même avec des vitesses de déplacement faibles. L'expression de la vitesse de cisaillement est donnée par l'équation (5), il s'agit de la dérivée par rapport au temps de la déformation de cisaillement :

$$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt} \dots\dots\dots (5)$$

4.3. Viscosité

La viscosité est par définition la résistance au glissement opposée par deux couches de substance, proches l'une de l'autre, lorsqu'elles sont soumises à une contrainte appliquée dans leur plan. Le fluide se comporte ainsi comme une série de couches parallèles dont les vitesses sont proportionnelles à leurs distances du plan fixe.

La viscosité joue un rôle important dans la rhéologie, sa connaissance sous différentes expressions suffit parfois pour caractériser, d'une façon précise, le comportement rhéologique.

4.3.1. Différents coefficients de viscosité

❖ Viscosité dynamique (apparente)

Le coefficient de viscosité dynamique η est relié à la loi de NEWTON qui exprime la proportionnalité existant entre la contrainte et le gradient de vitesse par la relation :

$$\eta = \frac{\tau}{\gamma} \dots\dots\dots (6)$$

τ : contrainte de cisaillement (N/m²)
 γ : vitesse de cisaillement (s⁻¹)
 η : (Pas*s)

❖ Viscosité cinématique

La viscosité cinématique est une grandeur qui doit son origine à des dispositifs de mesure utilisant un temps d'écoulement sous l'effet de la pesanteur. Elle est égale au rapport de la viscosité dynamique par la masse volumique du fluide considéré :

$$v = \frac{\eta}{\rho} \dots\dots\dots (7)$$

v : viscosité cinématique (m²s⁻¹)

4.3.2. Les paramètres pouvant affecter la viscosité d'un fluide

- La température

Pour les liquides, la viscosité décroît avec l'augmentation de la température. Cette variation peut être exprimée par la loi d'Arrhenius :

$$\eta = A \exp (-E_p/KT) \dots\dots\dots(8)$$

avec :A , E_p, K : constantes .
 T température en (K°).

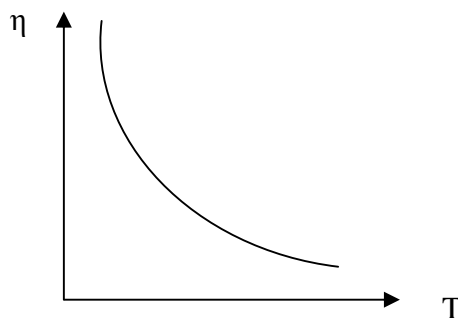


Figure 8 : Evolution de la viscosité en fonction de la température.

- La contrainte de cisaillement

L'étude de la variation de la viscosité avec la contrainte de cisaillement ou encore la variation de la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte fournit des couples de données (qui peuvent être représentées sous formes de rhéogrammes) d'une certaine diversité, ce qui permet un classement des fluides selon leur comportement rhéologique.

- Le temps

L'influence du paramètre temps, associée à celle de la contrainte de cisaillement, peut être complexe et donner lieu à des phénomènes de thixotropie que nous allons définir par la suite.

4.4. Classification de fluides selon leur comportement rhéologique

On distingue deux grandes catégories de fluides, les fluides Newtoniens et les fluides non Newtoniens. Pour un fluide Newtonien, la courbe de viscosité est une droite. C'est à dire que la viscosité n'est pas affectée par la variation du gradient de vitesse. De nombreux autres liquides ne présentent pas ce comportement simple lors de l'écoulement, leurs viscosités, dites "apparentes", dépendent du gradient de vitesse. Ils sont dits "non Newtoniens". Un tel comportement est lié aux propriétés physico-chimiques du fluide étudié, la taille des particules ainsi que leur concentration dans la phase continue.

Les fluides non Newtoniens peuvent être divisés en deux grandes catégories :

4.4.1. Les fluides non Newtoniens indépendants du temps d'application de la contrainte

Ou l'on peut distinguer entre :

1. Les fluides rhéofluidifiants, appelés aussi pseudo plastiques qui sont caractérisés par une diminution de la viscosité lorsque le gradient de vitesse augmente (figure 10, courbe n°2). Les suspensions, les dispersions et les polymères fondus appartiennent à ce groupe. Au repos et pour les faibles forces de cisaillement, les molécules sont plus ou moins entrelacées dans un état désordonné, et emprisonnent une certaine quantité d'eau. Sous agitation, le cisaillement aligne les molécules selon leur axe et libère les molécules d'eau.

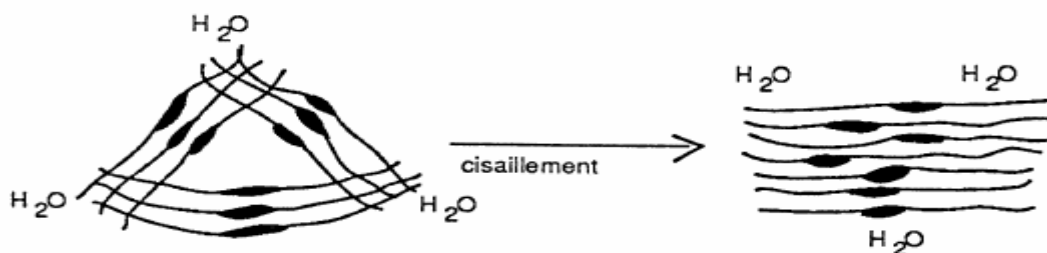
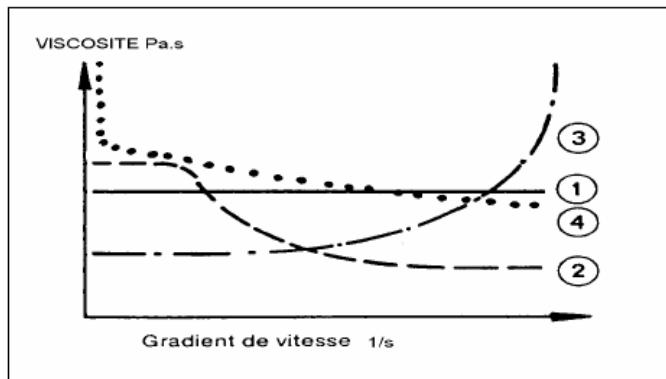


Figure 9 : Cisaillement et écoulement des corps pseudoplastiques

2. Les fluides rhéoépaississants dont la viscosité s'élève lorsque le gradient de vitesse augmente (figure 10, courbe n°3). C'est le cas des suspensions aqueuses contenant une forte concentration (fraction volumique supérieure à 0.5) de petites particules défloculées. Au repos, chaque particule est entourée d'une mince couche de liquide. Lors du cisaillement, des zones "sèches" dues à l'insuffisance de la phase continue apparaissent à la surface des particules et créent des forces de frottement dont l'intensité augmente avec le cisaillement. Il en résulte une augmentation de la viscosité.

3. Enfin, les matériaux plastiques présentant le comportement soit d'un solide, soit d'un liquide selon la contrainte de cisaillement qui leur est appliquée. Ce sont des dispersions qui, au repos, forment un réseau de forces par des liaisons intermoléculaires et inter particulaires (polaires ou Van Der Waals). Ces forces limitent le changement de position des éléments de volume et donnent à la substance un comportement de solide ayant une viscosité infiniment élevée (figure 10, courbe n°4). Lorsque les forces extérieures appliquées surpassent les forces du réseau, le dépassement du seuil de contrainte τ_c , ou seuil d'écoulement, oblige les éléments de volume à changer irréversiblement de position. Il en résulte un effondrement du réseau qui correspond à la transition solide \rightarrow liquide.



Fluides Newtoniens (courbe 1),

Fluides rhéofluidifiants (courbe 2)

Fluides rhéoépaississants (courbe 3)

Fluides plastiques (courbe 4)

Figure 10 : Courbes de viscosité caractérisant les fluides.

4.4.2. Les fluides non newtoniens dépendants du temps

Nous avons pu expliquer jusqu'à présent le comportement des fluides non Newtoniens par des modifications de leur structure interne. Si ces modifications sont trop rapides, le temps n'intervient pas d'une façon apparente, par contre, si elles sont suffisamment lentes, la viscosité apparente mesurée dépendra systématiquement du temps.

Fluides thixotropes

La consistance de ces fluides dépend aussi bien de la vitesse de cisaillement que de sa durée. Dans ces conditions, la viscosité apparente n'est plus fixée pour une valeur donnée de la contrainte ou de la vitesse de cisaillement mais dépend également du paramètre temps, elle a tendance à décroître quand on applique une contrainte constante. Cette diminution de la viscosité est due à la destruction progressive de la structure tridimensionnelle. La thixotropie est un phénomène réversible car après suppression du cisaillement et un temps de repos suffisant, la structure initiale se régénère graduellement.

Fluides rhéopexes ou antithixotropes

Pour une contrainte donnée, la viscosité apparente accroît avec le temps et après suppression du cisaillement, elle diminue jusqu'à atteindre sa valeur initiale. Il s'agit d'un épaissement de la préparation en fonction de la durée de cisaillement. Le gel d'hydroxyde de magnésium présenterait un tel comportement.

Fluides viscoélastiques

Le comportement viscoélastique des fluides peut être décrit conceptuellement comme une coexistence du comportement solide élastique et celui du liquide visqueux. Le matériau sous certaines contraintes se déforme d'une manière, d'abord élastique, puis de façon irréversible, mais avec un certain retard. Le liquide ne récupère qu'une partie de ses déformations après suppression des contraintes. Ce comportement est souvent observé pour les polymères. [11]

5. Propriétés granulométriques :

La dimension des particules de la phase dispersée ou suspendue, qui fait l'objet d'une étude granulométrique, est une partie très précieuse, recommandée pour un discernement complet d'une dispersion. En outre la connaissance de la taille moyenne des particules suspendues peut aider le formulateur à prévoir les tendances et les caractéristiques d'arrangement, donc savoir si les particules vont disperser ou flocculer et par voie de conséquence utiliser d'autres alternatives, telle que l'homogénéisation, pour modifier la distribution des particules et pour améliorer, de ce fait, la qualité du produit, son efficacité, et sa stabilité. La granulométrie est fonction de la texture et de l'humidité des matières premières.

Les techniques d'analyse granulométrique sont multiples. Elles sont basées sur des principes variés : séparation mécanique (tamisage) ou par l'intermédiaire d'un fluide, gaz ou liquide, variation de résistance électrique, imagerie, diffraction ou absorption de rayonnements. Le tamisage est l'une des plus anciennes méthodes d'analyse granulométrique, et aussi l'une des plus largement utilisée notamment dans l'industrie pharmaceutique. Son principe de base consiste à diviser un matériau pulvérulent en le faisant passer à travers un (ou plusieurs) tamis dont les caractéristiques sont connues.

Les facteurs susceptibles d'influer sur les résultats du tamisage se relient :

- Aux tamis : forme et régularité des ouvertures, rugosité et épaisseur des fils, surface ouverte, planéité de la toile, mise à la masse ;
- Au produit : humidité, température, forme des particules, électrostatisme, quantité, friabilité et cohésion de la poudre ;
- A l'atmosphère du laboratoire : hygrométrie, température ;
- Au mouvement : Vibrations, trajectoire, vitesse, amplitude, durée, type de dégommeage lié en partie à l'opérateur. [12]

1. Définition de la stabilité

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

L'étude de stabilité est définie comme une série d'analyses permettant d'établir la date de péremption d'un médicament selon des conditions de stockage. La vie d'un médicament s'étend jusqu'à se que l'une ou plusieurs de ces caractéristiques soit décelées :

- Activité chimique ou biologique inférieure à 90% de celle déclarée
- Concentration des produits de dégradation supérieure au pourcentage permis
- Existence de variations dans les caractéristiques physiques ou organoleptiques du produit étudié
- Existence d'une contamination microbiologique supérieure aux normes
- Diminution ou disparition de l'action pharmacologique pour laquelle on a défini le produit; même si d'autres variations significatives n'ont pas été détectées

2. Pourquoi entreprendre une étude de stabilité ?

Une étude de stabilité peut être lancée pour différentes raisons ; la nature et la durée des analyses dépendront nécessairement de ces dernières.

- Réaliser des études de pré formulation,
- Apporter des informations sur la durée de vie moyenne et les conditions de stockage des produits finis,
- Apporter des informations sur la durée de vie moyenne et les conditions de stockage s'il y a un changement dans la formulation du produit,
- Lancer l'étude pour élargir le temps de validité du produit.,
- Lancer l'étude lors d'un changement du process, système ou matériel de production.

3. Classification des études de stabilité

- *Etude de stabilité accélérée*

Consiste à appliquer des méthodes dans des conditions extrêmes pour l'étude de stabilité chimique d'une forme pharmaceutique, par exemple : température, humidité, lumière, pH, etc., en vue d'accélérer le processus de dégradation du produit pour pronostiquer une date de péremption.

- *Etude de stabilité à temps réel*

Méthodologie pour étudier la stabilité d'une formulation qui établit une date de péremption de manière précise et exacte, dans des conditions déterminées de composition, fabrication, conditionnement et conservation. L'unique difficulté dans ce genre d'étude est le temps nécessaire pour son exécution. La stabilité ne doit pas être étudiée uniquement du point de vue chimique mais aussi du point de vue toxicologique, microbiologique, et pharmacologique. Il existe aussi des études de stabilité physiques, qui sont généralement, développées par l'ingénieur durant le processus de pré formulation du produit fini.

4. Paramètres à contrôler dans une étude de stabilité

Les paramètres fondamentaux à contrôler lors d'une étude de stabilité sont les caractéristiques organoleptiques et le contenu en principe(s) actif(s) du produit à analyser.

Il est recommandé aussi d'établir un contrôle sur les produits de dégradation qui se forment durant l'étude. Ces derniers, dans la majorité des cas, sont difficiles à quantifier, soit que les méthodes à employer sont très coûteuses ou non connues, soit par manque d'étalons des produits de dégradation.

Il existe d'autres paramètres à contrôler durant l'étude de stabilité comme :

- 1 - Matières premières
- 2 - Produits finis : test de dissolution, délitement (pour les comprimés), pH, densité.

Ces paramètres sont analysés en prenant en compte le type de produit, le process expérimental, les recommandations des organismes régulateurs et la compétence de l'investigateur qui doit être apte à définir la durée de vie utile du produit d'intérêt à partir des résultats obtenus.

En réalité, aucune dispersion n'est réellement stable ; En fait, les dispersions sont soit instables, soit métastables. La maîtrise de leur instabilité est le problème principal que doit résoudre le formulateur. En effet, tout le monde peut fabriquer une formule, en appliquant des principes connus ; par contre, il est souvent très difficile de garantir la stabilité de ces formules, sauf dans le cas de systèmes modelés.

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. [1]

5. Définition de la stabilité à l'échelle moléculaire

La stabilité d'une suspension dépend de la somme des forces agissant entre les particules, par exemple, les forces électrostatiques (répulsives) (figure 11 (a)), les forces associées avec un dispersant ou polymère adsorbé (normalement répulsive) (figure 11 (c)) et les forces de Van Der Waals (attractives) (figure 11 (c)). Les forces électrostatiques sont dues à des charges superficielles provoquées par l'adsorption d'espèces ioniques (ions simples ou surfactants ioniques). Les forces dites stériques (répulsives) sont dues à la présence de polymères ou souvent de poly-électrolytes adsorbés à la surface et qui tiennent les particules à distance par encombrement stérique. Les forces de Van Der Waals sont le résultat de l'interaction entre des dipôles instantanés, induits par des fluctuations de la distribution de charge. Elles n'agissent que sur de très courtes distances et sont proportionnelles au rayon de la particule. Plus la taille des particules est grande plus la stabilité augmente, car la force électrostatique est proportionnelle au carré du rayon. Les effets stériques sont souvent modélisés comme une barrière qui limite la distance d'approche entre deux particules et ainsi, stabilise la suspension.

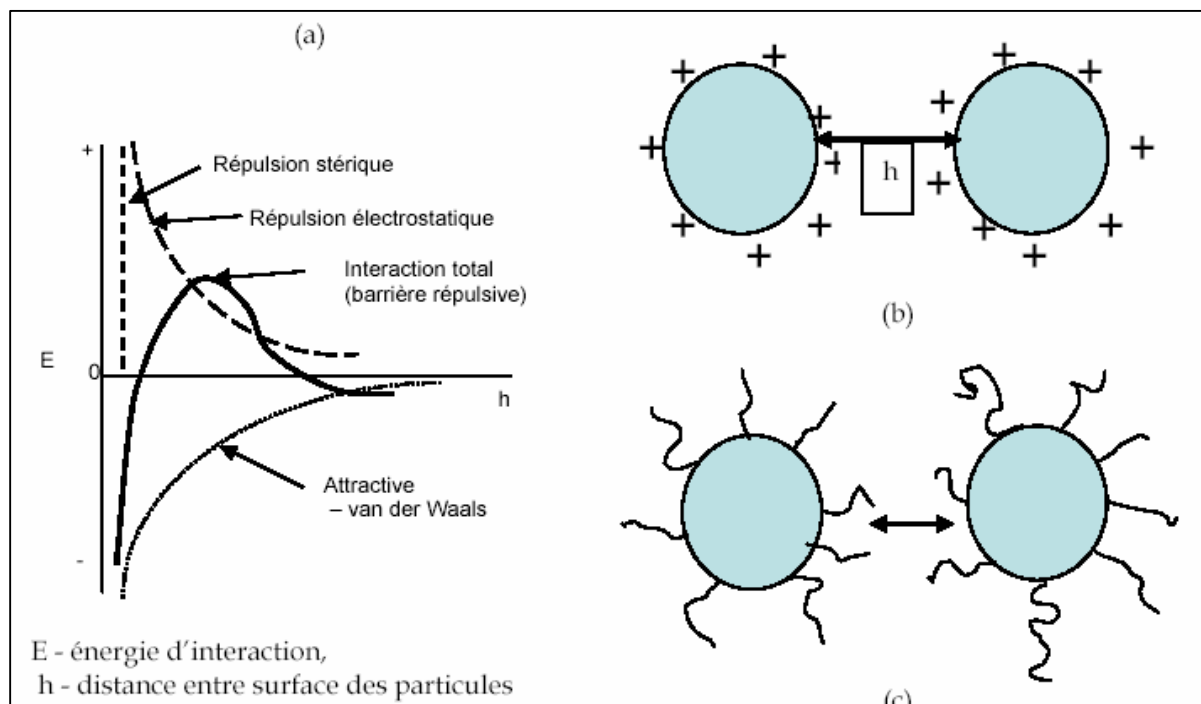


Figure 11 : Représentations schématicques (a) Courbes des énergies d'interaction pour les particules. (b) Particules chargées – répulsion électrostatique (c) particules avec polymères adsorbés – répulsion stérique

6. Causes d'instabilité

6.1. Energie gravitationnelle

Dans la mesure où les particules sont très petites, les dispersions colloïdales sont peu sensibles à l'action de la gravité, et l'agitation thermique suffit généralement à disperser les particules. Cependant, lorsque les particules ont une densité élevée (oxydes minéraux) et des tailles supérieures à $0,1 \mu\text{m}$, et lorsque le liquide dispersant a une viscosité faible, elles sédimentent de manière visible. On arrive ainsi à une séparation nette entre un sédiment dense et un liquide surnageant ne contenant plus de particules. Ainsi, les dispersions de pigments minéraux dans l'eau ou dans des huiles fluides sédimentent spontanément si rien n'est fait pour bloquer les mouvements des particules. Cette sédimentation peut aussi être provoquée délibérément par l'utilisation d'une accélération plus forte que la gravité, par exemple par centrifugation.

6.2. Energie des interfaces

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

A cause de cet excès d'énergie libre, les dispersions évoluent spontanément. Elles peuvent en effet réduire cette énergie de deux manières : soit en abaissant l'énergie libre par unité d'aire d'interface, soit en réduisant l'aire totale d'interface. La première évolution se fait par adsorption d'espèces dissoutes dans la phase continue : par exemple, si des ions, des

tensioactifs ou des macromolécules se trouvent dans la phase continue, ils peuvent s'adsorber sur les particules et réduire ainsi l'énergie de leurs interfaces. L'autre évolution se fait par rencontre des particules et collage de leurs surfaces (agrégation) ou par transfert de matière entre particules (mûrissement ou recristallisation).

6.3. Energie de réseau

Il arrive souvent que les particules dispersées aient une structure amorphe. C'est le cas pour la plupart des particules obtenues par précipitation ou par polymérisation d'espèces initialement dissoutes dans la phase continue, dès lors que les conditions de précipitation conduisent à une croissance rapide (sursaturation élevée). La dispersion est alors instable vis-à-vis de toute transformation qui ferait passer la phase dispersée à un état cristallin ; elle va alors évoluer par germination de cristaux. [4]

7. Stabilité des dispersions

Contrairement aux solutions moléculaires, les dispersions « solide-liquide » sont hétérogènes, elles sont caractérisées par la présence d'interfaces entre les particules et le liquide de dispersion. Ces systèmes ne sont pas à l'équilibre thermodynamique et ne sont donc pas à l'abri de l'agrégation. C'est pourquoi la stabilité des systèmes colloïdaux est le point crucial de la chimie colloïdale, et la coagulation est l'un des mécanismes les plus importants pour la transition à un état plus stable pour la plupart des systèmes colloïdaux.

Cette coagulation qui mène aux agrégats est d'importance majeure pour les systèmes colloïdaux. Ces agrégats peuvent avoir différents degrés de stabilité. Certains d'entre eux ne sont stables que durant quelques secondes seulement, alors que d'autres peuvent être stabilisés pendant des années.

La stabilité des agrégats dans les systèmes dispersés dépend de la composition de la dispersion. L'addition d'un électrolyte peut, de manière significative, changer la stabilité de la dispersion. Selon l'effet de l'électrolyte supplémentaire, on distingue les systèmes lyophobes et lyophiles. Les termes "lyophobes" et "lyophiles" sont employés pour distinguer les systèmes colloïdaux monophasiques et bi-phasiques, respectivement. Quand l'eau est employée comme dissolvant, les termes "hydrophiles" et "hydrophobes" sont employés. Dans les systèmes lyophobes, la coagulation est fortement accélérée par l'addition de l'électrolyte, et au delà d'une concentration critique le taux de coagulation atteint une valeur limite, qui caractérise la prétendue coagulation rapide. Les systèmes colloïdaux lyophiles ne se coagulent pas avant qu'une concentration très élevée en électrolyte soit atteinte. Contrairement aux systèmes lyophiles, la concentration critique en électrolyte chute pour les systèmes lyophobes avec une augmentation de la charge électrique des contre ions. [5]

8. Phénomènes de déstabilisation

La stabilité d'une dispersion peut encore être définie comme la constance du nombre de particules dans un volume unitaire. Le nombre de particules par volume unitaire peut changer en raison de l'agrégation (coagulation ou floculation), de la sédimentation, et/ou des réactions chimiques. La différenciation entre ces phénomènes : floculation, coagulation, et agrégation est difficile en raison de leur utilisation ambivalente.

L'agrégation des particules ou d'un groupe de particules liées de n'importe quelle façon, mène le plus souvent à la déstabilisation de la dispersion. La *coagulation* est un type particulier d'agrégation qui mène à la formation d'agrégats **compacts**, tandis que la *floculation* mène à des agrégats **lâches** et **ouverts**. Habituellement, l'addition d'un sel inorganique, d'un acide ou d'une base mène à la formation de coagulats, alors que l'addition de polymères provoque la formation de floculations. La floculation a été définie comme processus dynamique, c'est une agrégation réversible des particules qui peuvent

être re-dispersées à nouveau. En revanche, l'agglomération ou la coagulation est une association permanente et forte de particules.

- Mécanismes

La floculation et la coagulation peuvent être simplement acquises comme des processus divisés en deux étapes, (figure 12) : d'abord la déstabilisation des particules dispersées ayant pour résultat une faible répulsion entre les particules et ensuite l'agrégation des particules déstabilisées se heurtant. Ces deux étapes peuvent être étudiées séparément en tant que : interactions colloïdales et cinétique d'agrégation. Les forces de répulsion entre les particules empêchent l'agrégation tandis que les forces attractives affectent la force de l'agrégat pour résister aux forces perturbatrices. Les collisions entre les particules se produisent en raison du mouvement désordonné, du mouvement du liquide ou par la sédimentation différentielle.

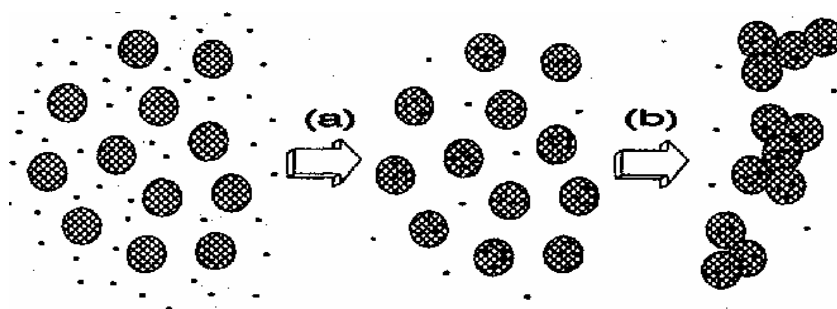


Figure 12: La floculation décrite suivant ses deux étapes :
(a) déstabilisation et (b) agrégation. [13]

Les particules, dans une dispersion, sont munis d'un mouvement aléatoire provoqué par l'énergie thermique du système et se heurtent de temps en temps. Le nombre de collisions et le taux de floculation sont augmentés par l'agitation de la dispersion. Les particules de différentes densités ou tailles se meuvent à différentes vitesses et leurs mouvements relatifs peuvent causer des collisions et donc la floculation. La sédimentation différentielle n'est significative que lorsque les particules sont relativement grandes et denses.

La floculation est induite, généralement, par l'un des quatre mécanismes suivants :

1. Compression de la double-couche ou neutralisation des charges qui réduit ou élimine la répulsion électrostatique entre les particules.
2. Interactions hydrophobes ou électrostatiques entre les parties monocouches sur deux particules. La figure 13 montre, comme exemple, un flocculant poly cationique adsorbé sur la surface dans une conformation plate, et plusieurs de ses groupes anioniques fixés sur les sites anioniques d'une autre particule. L'attachement du polymère cationique neutralise non seulement certains des emplacements négatifs, mais aussi produit avec ses groupes cationiques en excès une charge positive sur la surface. Non seulement la charge négative de la particule est affaiblie mais aussi ces emplacements chargés positivement peuvent attirer d'autres particules négatives et causer l'agrégation.
3. La floculation par pontage est provoquée par un polymère adsorbé sur la surface d'une particule dans une conformation prolongée. L'efficacité d'un tel flocculant dépend fortement de son poids moléculaire et de ses charges poly ioniques. Les polymères à faible poids moléculaire fonctionnent réellement comme dispersants.

4. La floculation d'épuisement par un polymère libre est provoquée par l'exclusion du polymère des régions d'inter particule. [13]

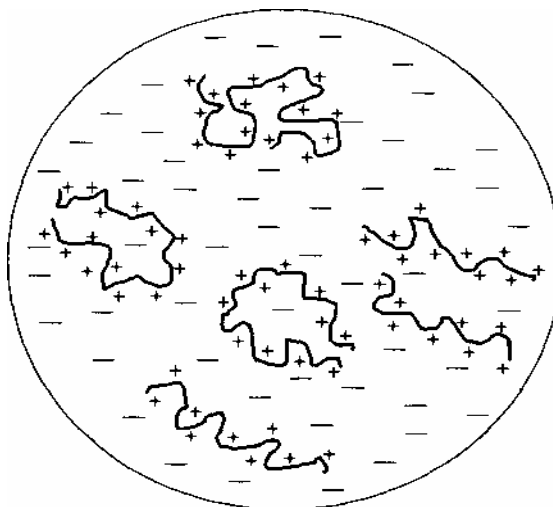


Figure 13: Modèle électrostatique de pièces floculées [5]

Les dispersions sont classifiées en tant que systèmes réversibles ou irréversibles. Si les agrégats formés dans la dispersion peuvent être re-dispersés par agitation mécanique, le système est réversible, exemple des dispersions de polymère. Si, au contraire, les agrégats ne peuvent pas être re-dispersés par des moyens mécaniques, le système est irréversible. La plupart des dispersions lyophobes appartiennent à la deuxième catégorie.

Le degré de floculation a été défini comme le rapport du nombre de particules dans un système après floculation au nombre de particules présentes avant floculation.

- Cinétique

La cinétique de floculation ou de coagulation est affectée par les changements au cours du temps des dispersions ou des suspensions. La cinétique de floculation est étudiée pour des raisons aussi bien pratiques que théoriques, car le taux de floculation nous renseigne sur la stabilité de dispersion et fournit des informations très appréciables sur l'interaction des particules.

La cinétique de floculation est "rapide" si chaque collision est efficace, ou "ralentie" si l'efficacité de collision est moins que l'unité. La dernière situation est provoquée par une barrière d'énergie, définie par l'énergie thermique. Les procédés de floculation sont à l'origine des mouvements aléatoires, induit par un écoulement de liquide rassemblant les particules et augmentant ainsi le taux de collision.

- Techniques de mesure ou d'évaluation de l'agrégation

L'agrégation dans une dispersion peut être évaluée en examinant le système entier ou seulement ses composants : les particules, les agrégats et le liquide. Le système entier peut être surveillé par le rayonnement dispersant ou l'absorbance (turbidité), rhéométrie, conductibilité électrique, ou propriétés diélectriques. L'inspection des particules dans la dispersion implique la mesure de la dimension particulaire, la distribution des dimensions particulaires, ou le nombre de particules dispersées. Les particules peuvent être examinées par des techniques directes, telles que la microscopie, ou par des techniques indirectes, comme la sédimentation gravitationnelle ou centrifugation. Le volume de sédimentation peut être mesuré, d'où la forme et la taille des agrégats peuvent être examinés.

L'agrégation d'une dispersion est déterminée à un temps fixe ou en fonction du temps (le taux d'agrégation). L'objectif des mesures du taux d'agrégation est d'une part l'évaluation de la stabilité intrinsèque de la dispersion et d'autre part l'effet des additifs, par exemple, stabilisateurs, agents de suspension, sur la stabilité de dispersion. La sédimentation d'une dispersion intrinsèquement instable ou d'une suspension peut servir de point de référence pour comparer les efficacités des dispersants. D'autre part, la stabilité des dispersions intrinsèquement stables peut être évaluée en ajoutant un flocculant, tel qu'un électrolyte ou dissolvant et en mesurant le taux de floculation en fonction de la concentration en additif. On identifie : « *la concentration critique de floculation* » ou « *le volume critique de floculation* ». La stabilité de la dispersion au cisaillement mécanique ou à la température nous renseigne également sur « *la température critique de coagulation* » qui est une propriété importante d'une dispersion.

La stabilité physique des dispersions peut être évaluée en mesurant, à des intervalles de temps donnés, la distribution de dimension particulaire, la quantité de solide restant dispersé, et la nature du sédiment. Le nombre de particules dans une dispersion peut changer avec le temps dû à la floculation et/ou à la sédimentation. Les flocculats et les agrégats constitués par floculation s'arrangent plus rapidement que les particules apparentes. Par conséquent la floculation est habituellement accompagnée de la sédimentation. La diminution du nombre de particules par volume unitaire est provoquée par l'agrégation et la sédimentation. Le changement du montant total dispersé, ou la concentration de particules, avec le temps est une mesure du taux de sédimentation. La sédimentation peut affecter la cinétique d'agrégation et même causer une cessation prématurée du processus d'agrégation. La sédimentation ou l'écumage peut être exclue de la mesure de taux de coagulation en remuant la dispersion pour maintenir les agrégats suspendus. Cependant, l'agitation augmente la floculation et est une variable à expliquer dans les mesures de taux. Puisque l'agrégation augmente le taux de sédimentation, l'augmentation de ce dernier peut être mesurée pour surveiller l'agrégation de la dispersion. Le rapport du volume du sédiment au volume initial de la dispersion indique la densité du sédiment.

La stabilité d'une dispersion peut être affectée par la présence d'électrolytes, pH, température, pression, agitation, cisaillement, dimension particulaire, et concentration de particules. Les taux d'agrégation sont donc mesurés avec un de ces facteurs comme variable. Les parcelles de terrain de floculation en fonction du temps sont seulement fiables quand les dispersions sont mélangés extrêmement rapidement et la floculation est surveillée automatiquement.

Le taux de floculation est habituellement déterminé en mesurant la turbidité de la dispersion ou en comptant des particules restantes dans la dispersion en utilisant un analyseur d'image, une sensation optique de simple particule, ou un analyseur de sensation électrique de zone. Pour mesurer le nombre de particules et la distribution des dimensions particulières, à intervalles donnés de temps, un échantillon de la dispersion est réservé à cet effet et introduit dans la cellule de l'instrument pour y subir des observations répétées.

- Méthodes expérimentales d'évaluation

1. Microscopie

La microscopie optique ou électronique peut fournir des informations sur l'agrégation dans une dispersion et permettre d'observer la forme et la taille des agrégats. La microscopie optique peut visualiser des particules dans l'ordre de grandeur égale ou plus étendue qu'à la longueur d'onde de la lumière visible. La microscopie électronique peut, quant à elle, examiner de plus petites particules mais la préparation exigée témoin peut tordre l'état réel des particules dans la dispersion. Cependant, la microscopie est la seule technique pour l'observation directe des particules dans la dispersion.

2. Turbidité

La turbidimétrie est une technique simple et rapide pour surveiller la floculation sans déranger le système. Si la taille des particules est petite, le taux d'agrégation peut être estimé en mesurant la turbidité en fonction du temps.

La floculation est démontrée par une augmentation importante de la turbidité qui peut être aisément observée ou mesurée. Le taux d'agrégation peut être estimé en mesurant la turbidité en fonction du temps pendant la période initiale du processus d'agrégation. Habituellement le taux de changement de turbidité est mesuré aussi bien pour la coagulation rapide que pour la coagulation lente. Le rapport de stabilité est obtenu par le rapport du changement de turbidité en coagulation rapide à celui en coagulation lente. Des tentatives ont été faites afin de déterminer des valeurs absolues pour des taux de coagulation en développant une relation quantitative de la turbidité à la coagulation. La turbidimétrie a été employée pour déterminer la dimension particulaire moyenne ou la distribution des particules. La densité optique (ou absorbance) du liquide surnageant d'une dispersion de floculation peut aussi être mesurée pour évaluer la stabilité de celle ci.

3. Sédimentation

L'état des dispersions peut être évalué par le volume de sédimentation et les mesures de taux de sédimentation. Pour des résultats significatifs, l'agrégation étendue pendant la mesure doit être évitée. Des méthodes de sédimentation gravitationnelle sont pratiquement limitées aux dimensions particulières de l'ordre de 5 μm ou plus grand, en raison de l'arrangement lent des particules plus fines. Le taux de sédimentation peut être augmenté par centrifugation et des méthodes centrifuges peuvent être employées pour mesurer la dimension particulaire moyenne en poids.

9. Phénomènes de stabilisation des dispersions

Le mot "stabilité" est également employé pour décrire le point auquel les petites particules demeurent uniformément distribuées dans tout l'échantillon. Il est tout à fait possible qu'un système soit instable en ce qui concerne la sédimentation mais relativement stable (cinétiquement) en ce qui concerne la floculation ou la coalescence. D'autre part, un choix de particules primaires assez petites peut donner lieu à une dispersion relativement stable par rapport à la sédimentation mais instable en terme de floculation. Les systèmes qui sont "stables" et ceux qui sont "instables" dans n'importe lequel de ces processus ne sont pas également estimés dans tous les domaines d'application. Une dispersion qui est trop fine et qui précipite vite peut être une source de disfonctionnement dans certaines parties du processus de fabrication et peut être également désavantageuse pour ceux qui doivent l'étudier.

Quand deux particules s'approchent, il doit y avoir une barrière d'énergie qui est plus élevée que l'énergie thermique des particules afin de stabiliser la dispersion. Toute l'énergie d'interaction résultante E_o doit avoir un signe positif. En général, deux méthodes de stabilisation des dispersions différentes peuvent être distinguées : **stabilisation électrostatique** et **stabilisation par des polymères**. Pour beaucoup de systèmes, il n'est pas possible de distinguer ces deux effets. Il y a fréquemment une combinaison des deux mécanismes ; ceci s'appelle : « la stabilisation électro-stérique », qui est très souvent observée quand des poly électrolytes sont employés comme dispersants.

A. Stabilisation électrostatique

L'énergie répulsive de deux couches de recouvrement de contre ions dépend fortement de la concentration en électrolyte et du potentiel de celui-ci. Pour de basses concentrations en ions, l'épaisseur de la couche d'ion correspond à la gamme de l'attraction de VAN DER WALLS (5-10 nm).

B. Stabilisation stérique

Deux mécanismes différents forment la base principale pour la stabilisation stérique. Quand deux particules s'approchent jusqu'à ce que leurs couches d'adsorbant se recouvrent ; d'abord, le nombre de configurations possibles des molécules de polymère sur la couche adsorbée est diminué par la présence de la deuxième particule (restriction de volume ou stabilisation entropique). En second lieu, la concentration du polymère augmente dans la gamme de recouvrement, et donc la pression osmotique résultante sépare les particules (stabilisation osmotique) [5].

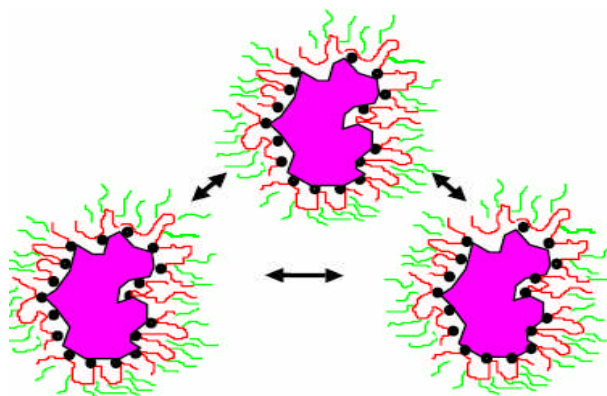


Figure 14: Stabilisation stérique

C. Stabilisation par Polymères

Les polymères peuvent stabiliser des dispersions par des mécanismes stériques, électro-stériques ou d'épuisement. Les dispersants assurant la stabilité par mécanisme stérique ou électro-stérique sont attachés aux particules. Alors que les polymères stabilisant des dispersions par le mécanisme d'épuisement ne sont pas attachés aux particules, ces derniers sont libres dans le milieu de dispersion (phase continue). Les interactions électrostatiques sont importantes même dans les dispersions stabilisées par un polymère adsorbé, parce que la densité de charge des surfaces de particules affecte la configuration de la couche adsorbée de polymère. La stabilisation d'épuisement résulte quand le polymère dispersé dans la phase continue provoque une forte répulsion entre les particules colloïdales tout en les maintenant distantes. Une approche de deux particules devrait forcer le polymère et créer une couche dissolvante pure entre les particules.

D. Potentiel zêta et stabilité colloïdale

Selon la théorie de DLVO, la stabilité d'une suspension colloïdale lyophile est déterminée par l'équilibre entre les forces répulsives et les forces attractives qu'exercent les particules entre elles lorsqu'elles se rapprochent. La stabilité étant régie par la charge des particules (stabilisation électrostatique), la force répulsive dépend du degré de recouvrement de la double couche.

La force attractive est fournie par l'interaction des forces de Van Der Waals, qui dépendent de la distance « d », où $2d$ est la distance entre les particules. Toute l'énergie potentielle d'interaction peut aisément être changée en modifiant l'importance de la répulsion, soit en augmentant la concentration ionique de la solution (en ajoutant un électrolyte) ou en changeant le potentiel extérieur des particules.

On a longtemps identifié que le potentiel zêta est un bon indicateur de l'importance des interactions répulsives entre les particules colloïdales, et des mesures de potentiel zêta sont généralement employées pour évaluer la stabilité d'une suspension colloïdale. Il a été observé qu'à mesure que la concentration en électrolyte augmente, le potentiel zêta diminue et une concentration définissant la coagulation peut être identifiée. C'est le point auquel la barrière d'énergie potentielle empêchant la coagulation disparaît, ce point est appelé « *concentration critique de coagulation* » (CCC). [5]

1. Introduction

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

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

2. Comment formuler une dispersion?

Lors de la formulation d'une dispersion, la nature de la phase continue ou 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).

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

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

3. Stratégie de formulation :

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

3.1. Comprendre les propriétés d'application :

Une méthode souvent utilisée en formulation consiste à essayer d'améliorer les propriétés d'application des formules par une optimisation empirique des compositions. Lorsqu'on essaye d'optimiser plusieurs propriétés, en faisant varier plusieurs paramètres de

compositions, on utilise parfois des méthodes statistiques (plans d'expériences pour limiter le nombre d'expériences à faire et faciliter l'analyse des résultats).

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

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

Pour arriver à des gains significatifs en termes de propriétés d'application, il est nécessaire de se faire un modèle physique de ces propriétés. Ce modèle doit être validé dans des cas très simples (formules contenant un très petit nombre de composants) qui apportent la preuve de la pertinence du concept. On obtient ainsi une loi de comportement du système. Ensuite, on peut mettre au point une méthode physique de mesure qui facilite la mesure des propriétés recherchées. Ces mesures sont enfin utilisées pour transposer le concept à des formules réellement utilisables. La connaissance des lois de comportement des systèmes dans une application donnée permet soit d'arriver à des formules réellement innovantes, soit de répondre facilement à des demandes de modification des formules ou de leurs propriétés. [4]

3.2. Maîtrise de la métastabilité :

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

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

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

4. Formulation des suspensions pharmaceutiques :

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

4.1. Une approche systématique à la formulation de suspension :

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

- 1- Disperser le médicament en l'additionnant lentement à la solution requise préalablement préparée.
- 2- Ajouter tous les autres excipients qui nécessitent une dissolution dans un système le plus dilué possible, les solutions concentrées peuvent générer des réactions ou causer la précipitation des excipients.
- 3- S'assurer que le système solvant maintient les ingrédients en solution. Il peut y avoir une précipitation si le solvant ne peut pas dissoudre le soluté.
- 4- Ajouter suffisamment d'eau pour faciliter la dispersion et l'hydratation de l'agent de suspension et les colloïdes protecteurs.
- 5- Si la solution doit contenir plus d'un médicament, s'assurer de leurs compatibilités mutuelles.
- 6- Utiliser le médicament en excès afin de compenser les pertes durant la fabrication
- 7- Les arômes tels que les huiles peuvent être ajoutés à la suspension si le lot final est traité par un broyeur (moulin colloïdal).
- 8- Faire passer le lot à travers un broyeur de colloïdes afin d'assurer la dispersion du médicament. Le broyeur cassera les agglomérations.
- 9- Traiter le lot à l'aide d'un équipement de désaération. Les suspensions peuvent contenir de grandes quantités d'air venant de la surface des particules de médicament ou introduit durant le broyage et le mélange.
- 10- Eviter 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- Eviter 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.

4.2. Préparation des suspensions :

Les suspensions pharmaceutiques peuvent être préparées par la méthode de précipitation ou de dispersion. La méthode de précipitation est fastidieuse et prend beaucoup de temps. Cette dernière consiste à précipiter le médicament en contrôlant le pH ou en utilisant des solvants appropriés. Cette méthode n'est pas très utilisée pour préparer des suspensions orales ou topiques contrairement à la méthode de dispersion qui consiste à éparpiller les fines particules dans un véhicule approprié.

La formule d'une suspension est développée empiriquement, plusieurs formules sont expérimentées pour déterminer la quantité optimale d'excipients nécessaire pour atteindre les propriétés physiques désirées. Les suspensions peuvent être formulées par l'une de ces méthodes :

- une suspension défloculée dans un milieu structuré
- une suspension floculée
- une suspension floculée dans un milieu structuré

Chacune de 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- transfert et conditionnement.

4.2.1. Dispersion du médicament :

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

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

Trois types de mouillage ont été distingués :

- (a) mouillage de propagation
- (b) mouillage d'adhésion
- (c) mouillage d'immersion.

Tous les types de mouillage dépendent de l'équilibre des forces extérieures.

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

La connaissance de la tension superficielle critique peut nous renseigner sur le choix de l'agent mouillant. L'eau a une tension superficielle plutôt élevée et généralement, elle ne répond pas spontanément aux substrats qui ont une basse énergie libre extérieure. L'addition d'un agent tensioactif réduit sa tension superficielle et parfois peut réduire la tension entre l'eau et les substrats, ayant pour résultat la pénétration facile du véhicule dans la poudre. [14]

4.2.2. Préparation du véhicule structuré :

L'approche finale à la préparation d'une suspension stable est basée sur le concept du « véhicule structuré » qui permet d'avoir, au repos du cisaillement, une viscosité très basse qui peut approcher l'infini à l'entreposage. On dit que le véhicule se comporte comme un "faux corps" qui peut maintenir les particules suspendues dans un état de suspension plus ou moins permanente. Les véhicules structurés sont des solutions aqueuses des agents de suspension : des hydrocolloïdes, des polysaccharides, des argiles ou un mélange de ces derniers.

Pour la suspension, le véhicule utilisé peut être soit de l'eau, de la glycérine ou bien un mélange de plusieurs solvants. En général, un milieu chaud est préférable à un milieu froid du fait que le premier hydrate plus facilement les hydrocolloïdes et les argiles bien qu'il ne soit pas le milieu requis pour tous les hydrocolloïdes. Une solution d'hydrocolloïdes ou de médicament peut être préparée en peu de temps si l'hydrocolloïde sec est bien dispersé. Cependant, les argiles prennent plus de temps pour s'hydrater. 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.

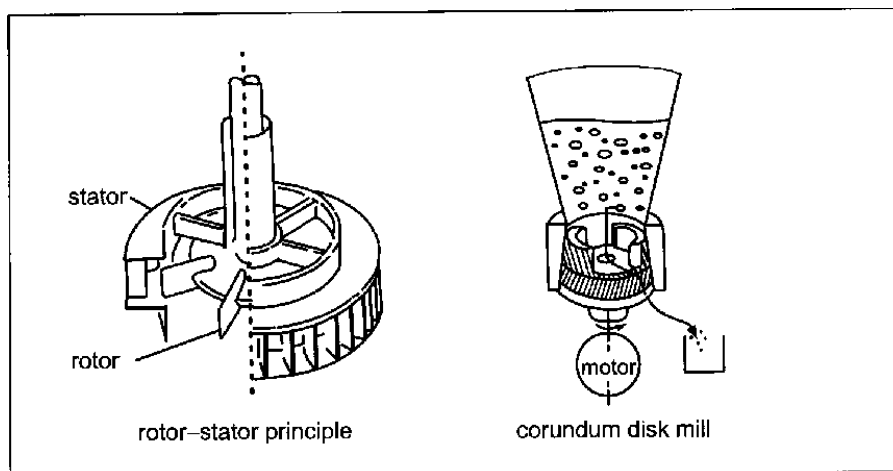


Figure 15 : Schéma d'un mélangeur de type « rotor-stator »

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. 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 la majeure partie de 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 ajoutés à l'eau en utilisant un mélangeur par cisaillement, l'hydrocolloïde est dispersé en peu de temps.

4.2.3. Addition d'autres excipients de formule

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

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

- Agents mouillants
- Composés permettant la commande de la stabilité et de la sédimentation
- Additifs régulant le comportement d'écoulement
- Régulateurs de pH

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

4.2.4. Evacuation de l'air et préparation jusqu'au volume final

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

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

4.2.5. Homogénéisation :

En conclusion, la suspension est passée par un homogénéiseur pour réduire efficacement la taille des agglomérats. [14]

4.3. Les problèmes liés à la formulation des suspensions :

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

Une suspension est satisfaisante dans la mesure où elle reste suffisamment homogène le temps nécessaire à son administration après agitation du flacon qui la contient. Les phénomènes de floculation devraient être évités car ils conduisent à l'apparition de

« gâteaux ». Ces difficultés apparaissent quand les particules en suspension sont au contact d'une solution dont la concentration en matières dissoutes est supérieure à la limite de solubilité des cristaux élémentaires. Ceci peut apparaître avec des variations de température, l'existence de polymorphisme, la présence de matière amorphe et cristalline ou de grandes différences dans la taille des cristaux. La tendance à la cristallisation peut être diminuée en utilisant des cristaux de taille uniforme, en choisissant un principe actif sous une forme chimique différente, en utilisant un mélange de liquide pour la phase continue, en augmentant sa viscosité ou en diminuant la tension interfaciale.

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

4.3.1. Réduction de la taille des particules

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

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

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

4.3.2. Augmentation de la viscosité de la phase liquide

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

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

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

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

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

Le premier facilitera l'écoulement en intensifiant la fluidification lors de l'agitation, le deuxième contribue grandement à la viscosité de repos freinant la sédimentation. [15]

4.3.3. Influence de la concentration

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

4.3.4. Addition d'agents tensio-actifs. Etat défloculé-floculé

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

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

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 à la stabilité de la suspension. Les tensioactifs sont également utilisés dans le but de favoriser le mouillage de la poudre, en permettant au liquide de chasser l'air se trouvant au contact de la particule.

➤ Suspensions défloculées

Lorsque l'on ajoute un tensio-actif à une suspension, celui-ci englobe les particules qui sédimentent parfaitement isolées les unes des autres, et vont se tasser les unes contre les autres en un contact intime. On obtient des sédiments très compacts, très difficiles à remettre en suspension. Ces suspensions sont, en effet, à rejeter : difficultés importantes de remise en suspension, évolution possible du sédiment (croissance des cristaux). Pour lutter contre le « caking », on essaie de créer une structure à maille ouverte formée par l'agrégation contrôlée des particules en suspension, aboutissant à la formation de « floculats » poreux, gorgés de liquide, de densité peu différente de celle de la phase liquide, se remettant facilement en

suspension. La sédimentation est dans ce cas massive, plus rapide que pour les suspensions défloculées, et laisse un surnageant limpide. Les fines particules ayant été captées au sein des flocons. La sédimentation est beaucoup plus volumineuse en raison de sa structure poreuse, et sa remise en suspension sera très aisée. Le seul point délicat sera de freiner la sédimentation par des agents de viscosité appropriés, afin de permettre à la suspension de rester homogène un temps donné, permettant largement la prise d'essai. [14]

4.3.5. Effet viscosifiant et épaississant du polymère :

La majorité des produits contiennent des polymères hydrophiles, bien qu'en général, ils ont tendance à former des agrégats une fois qu'ils sont dispersés dans l'eau. Par conséquent, il est nécessaire de les incorporer à la solution lentement et sous agitation constante afin d'obtenir une suspension opalescente et homogène.

Lors de la formulation, des agents de neutralisation du polymère (NaOH, KOH, ou encore du NH_4OH) doivent impérativement être ajoutés, ces derniers provoquent des ouvertures des chaînes permettant une fixation plus facile des halogènes ce qui va générer des propriétés épaississantes.

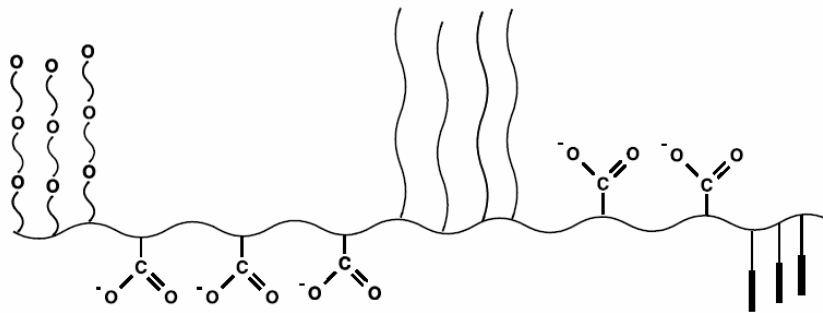


Figure 15' : Effet épaississant du polymère.

Introduction :

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés au domaine de la formulation pharmaceutique à l'échelle du laboratoire tout en nous basant sur les principes et les concepts de l'échelle industrielle. Un des aspects techniques, également un souci majeur pour le formulateur, est représenté par la stabilité du produit. A cet effet, nous nous sommes proposé d'étudier la stabilité d'une suspension pharmaceutique orale que nous avons formulée au niveau de notre laboratoire, notre objectif étant de contribuer à la résolution d'un problème rencontré à l'unité de production Pharmal du groupe SAIDAL. Il s'agit de la présence de mousses dans la suspension buvable. Cette mousse pourrait affecter le dosage (volumétrique) prescrit par les médecins.

Nous avons d'abord élaboré un programme d'expériences qui nous a permis de balayer un domaine de variation de deux constituants clés : « le Carbopol 934P » et « le Saccharose » en vue d'obtenir la formule optimale du point de vue stabilité de la suspension sans compromettre sa réponse aux normes et aux spécifications du produit de référence. Nous avons, ensuite, tenté de revoir la conception de l'unité de fabrication de cette suspension, afin d'en éliminer les origines des « mousses ». Nous avons alors proposer un modèle de ligne de production qui serait, à priori, plus adéquat, tout en répondant aux normes de production des suspensions.

I. Formulation et Etude de stabilité :

Dans cette première partie, nous avons observé la stabilité physique de la suspension « Nifazide 4% » en considérant l'influence des deux principaux ingrédients (saccharose et Carbopol 934P).

Pour ce faire, nous nous sommes intéressés aux principaux paramètres qui nous permettent d'évaluer la stabilité des formulations, c'est-à-dire :

- le pH, la densité,
 - la turbidité ainsi que
 - l'évolution des tailles des particules en suspension par observation au microscope,
- Tout en gardant pour référence le produit en vente en pharmacie.

1. Composition de la suspension :

Le tableau ci-dessous récapitule les différents ingrédients qui constituent la suspension en question, ainsi que le rôle que peut jouer chacun de ces ingrédients.

Tableau 2 : Composition de la suspension (pour une préparation de 250 gr)

Ingrédient	Rôle joué dans la formule	Concentration (% massique)	
		Niveau inf	Niveau sup.
Nifuroxazide	Principe actif	4%	
<u>Excipients :</u>			
Carbopol 934 P	Agent viscosifiant	0.2%	0.6%
Saccharose	Edulcorant, agent épaississant	10%	40%
Nipagine	Conservateur	0.1%	
Acide citrique	Agent tampon (pH)	0.015%	
Arôme banane	Aromatisant	0.2%	
Hydroxyde de sodium	Neutralisation du carbomère	Variable selon le pH	
Alcool éthylique à 95°	Cosolvant	2.5ml	
Eau distillée	Phase continue	q.s.p : 250 ml de suspension	

2. Procédure et démarche suivie :

La stratégie adoptée dans cette étude repose sur l'utilisation du logiciel STATISTICA avec lequel nous avons procédé à la construction ainsi que l'interprétation de notre plan d'expériences. Ce programme d'expérimentation fixe le nombre et les conditions opératoires des essais à réaliser afin d'établir un modèle qui décrit fidèlement le comportement du système à étudier. [16]

Préparation du plan d'expériences :

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

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

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

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

Plans d'expériences à deux niveaux et deux paramètres

C'est un plan factoriel complet noté 2^2 , permettant d'étudier deux facteurs en quatre essais. Nous serons amenés à préciser les hypothèses d'interprétation qui sont généralement adoptées par les expérimentateurs. C'est grâce à ces hypothèses bien comprises et appliquées avec discernement que l'on peut maîtriser la pratique des plans.

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

En prenant toutes ces considérations, on a pu construire notre matrice d'expérimentation comprenant 11 essais.

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

$$Y = f(X_1, X_2) + \varepsilon \dots\dots\dots(10)$$

Où X_1 et X_2 sont les deux facteurs considérés (% Carbomère et saccharose dans notre cas). L'objectif est de chercher sur le plan (X_1, X_2) les meilleures réponses pour les propriétés étudiées.

Tableau 3 : Etablissement du plan d'expériences en fonction des deux excipients variables.

Formule N°	Carbopol 934p	Saccharose	PA et autres excipients
1	-1	-1	Fixes
2	-1	1	Fixes
3	1	-1	Fixes
4	1	1	Fixes
5	-1.414	0	Fixes
6	1.414	0	Fixes
7	0	-1.414	Fixes
8	0	1.414	Fixes
9(C)	0	0	Fixes
10 (C)	0	0	Fixes
11(C)	0	0	Fixes

3. Formulation de la suspension Nifazide 4%

✓ Mode opératoire :

1. Préparation du sirop simple :

Dans un bêcher, on fait chauffer 63 ml d'eau distillée à 70°C, On ajoute le sucre progressivement tout en agitant avec un malaxeur (Ultra-Turax) électrique à une vitesse de 250 tours/min. On laisse refroidir le sirop jusqu'à une température de 30 à 35°C.

2. Solution mère :

Le Carbomère est dispersé dans de l'eau distillée à une agitation de 350 tours/ min pendant 5 min.

3. Solution alcoolique :

Cette solution est préparée par dissolution du Nipagine dans 10ml d'alcool éthylique à 96°.

✓ Préparation de la suspension :

- Dans le bêcher contenant la solution colloïdale de Carbopol 934P, on introduit progressivement le sirop simple déjà préparé et refroidi tout en soumettant le système à une agitation de 350 tours/min pendant 5min.
- Ajouter la solution alcoolique et mélanger pendant 5min.
- Introduire les 10 grammes de PA et mélanger encore pendant 5min.
- Ajouter l'acide citrique dilué dans 5ml d'eau.
- Ajouter l'arôme banane.
- Ajuster le pH (5-6) en ajoutant du NaOH 1N jusqu'à neutralisation du Carbopol.
- Ajuster avec de l'eau distillée jusqu'à 250g.
- Agitation et homogénéisation pendant 30 min à 350 tr/min.

4. Tests effectués permettant d'évaluer la stabilité de la suspension :

Pour évaluer la stabilité des suspensions formulées, on contrôlera au cours du temps la variation de différents paramètres classiques : turbidité, densité, pH, taux de sédimentation et viscosité. Il existe d'autres analyses pour estimer la stabilité des suspensions, comme la mesure du potentiel zêta, ce paramètre n'étant pas aussi important pour les suspensions qu'il l'est pour les émulsions, nous ne l'avons pas abordé. La viscosité a été évaluée à l'aide d'un viscosimètre BROOKFIELD permettant de caractériser le comportement rhéologique des suspensions et d'évaluer leurs viscosités, cette propriété va nous aider, en particulier, pour l'évaluation comparative de nos formules et du produit de référence.

4.1. Taux de sédimentation

Les agrégats formés au cours du temps dans la structure de la suspension, auront tendance à sédimenter par l'action de la force de gravité. Le sédiment formé sera très ou peu volumineux, selon l'état du système (floculé ou défloculé).

L'étude de la sédimentation inclut deux paramètres différents : volume de sédimentation et degré de floculation. Ces derniers dépendent largement de la concentration de la suspension. Pour les suspensions diluées, le taux de sédimentation varie linéairement en fonction du temps, ce qui n'est pas le cas pour les suspensions concentrées.

Pour quantifier le phénomène de sédimentation des particules en suspension, nous avons exprimé le rapport F comme étant le volume (V_u) de la couche sédimentée sur le volume total de suspension (V_0).

La technique la plus utilisée est l'observation, à l'oeil nu, de la sédimentation naturelle, en prenant des photos chaque semaine. La précaution à prendre consiste à cerner le rapport diamètre/ hauteur, ce dernier ne doit pas être trop petit. Si les tubes sont trop étroits, un phénomène de freinage de la sédimentation peut se manifester par effet de bord.

Pour ce qui est de nos formules, nous n'avons pu observer au bout de six semaines aucun signe de sédimentation. Ainsi le rapport F prend constamment la valeur 0.

Les photos prises tous le long de la période d'essai sont reportées dans l'annexe n° 6

4.2. Turbidité :

Définition et mesure :

La turbidité correspond à la réduction de la transparence d'un liquide due à la présence de particules en suspension. Cette propriété optique du liquide fait que la lumière incidente est diffusée et absorbée plutôt que transmise en ligne droite à travers un échantillon. Il s'agit d'un paramètre dont la signification dépend beaucoup de la technique de mesure utilisée. L'intensité totale et la distribution angulaire de la lumière diffusée par l'échantillon trouble sont le résultat des effets cumulés des interactions intra particulaires et inter particules qui sont liées par un ensemble de relations complexes à des facteurs comme la quantité de matières, leur taille, leur forme et leur indice de réfraction ainsi que la longueur d'onde de la lumière incidente. Toutefois, cette complexité n'exclut pas la possibilité de faire un certain nombre de généralisations

Pour effectuer des mesures de turbidité, nous avons utilisé un turbidimètre de marque WTW et modèle : TURB 555IR (**figure 14**) 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).

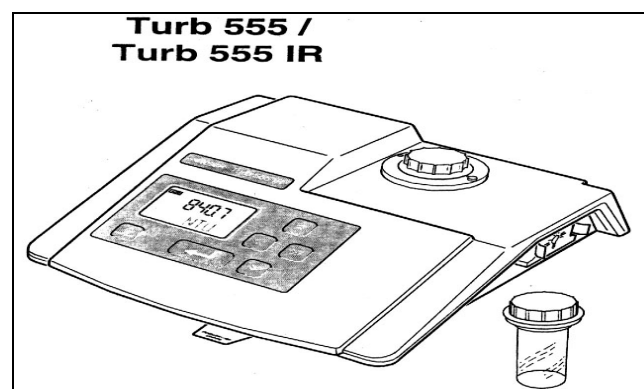


Figure 15: Turbidimètre de type TURB 555IR

Les échantillons ont été évalués au cours du temps pour suivre la cinétique de déstabilisation s'il y a lieu, les résultats que nous avons obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant

Tableau 4 : Variation de la turbidité au cours du temps.

Polymère	Saccharose %	2 Jours	7 Jours	15 Jours	21 Jours	30 Jours	34 Jours	35 Jours	37 Jours	42 Jours
-1	-1	5.05	8.81	9.59	10.17	9.22	10.25	9.84	9.67	9.64
-1	+1	13.07	12.87	10.48	13.01	13.55	13.76	12.80	13.27	13.20
+1	-1	10.05	9.11	8.27	8.28	8.26	8.72	7.63	7.92	7.77
+1	+1	5.50	10.27	9.88	10.57	10.35	10.14	9.71	10.45	10.59
-1.414	0	8.75	8.92	9.23	9.23	8.18	8.63	8.45	9.14	8.28
+1.414	0	9.35	7.27	7.81	7.76	7.72	7.24	7.35	7.10	7.07
0	-1.414	7.45	6.75	6.12	7.38	7.36	7.38	6.97	7.05	7.06
0	+1.141	17.55	13.12	12.93	11.50	11.97	11.78	11.40	12.77	12.70
0	0	7.03	5.98	7.88	9.35	9.34	9.92	9.33	8.69	8.62
0	0	10.05	6.54	6.84	8.36	7.99	9.06	7.90	7.53	7.05
0	0	8.33	11.11	12.11	10.39	10.69	11.96	11.63	12.38	12.38

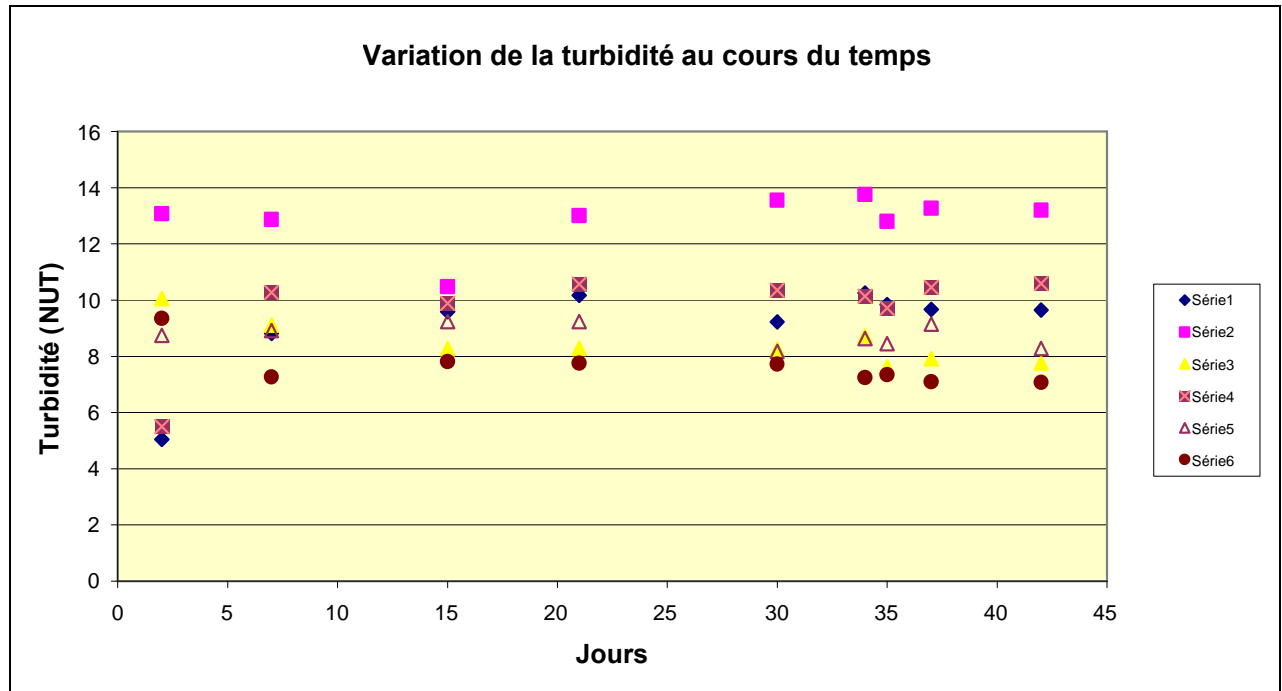


Figure 16 : Evolution de la turbidité des différentes formules en fonction du temps

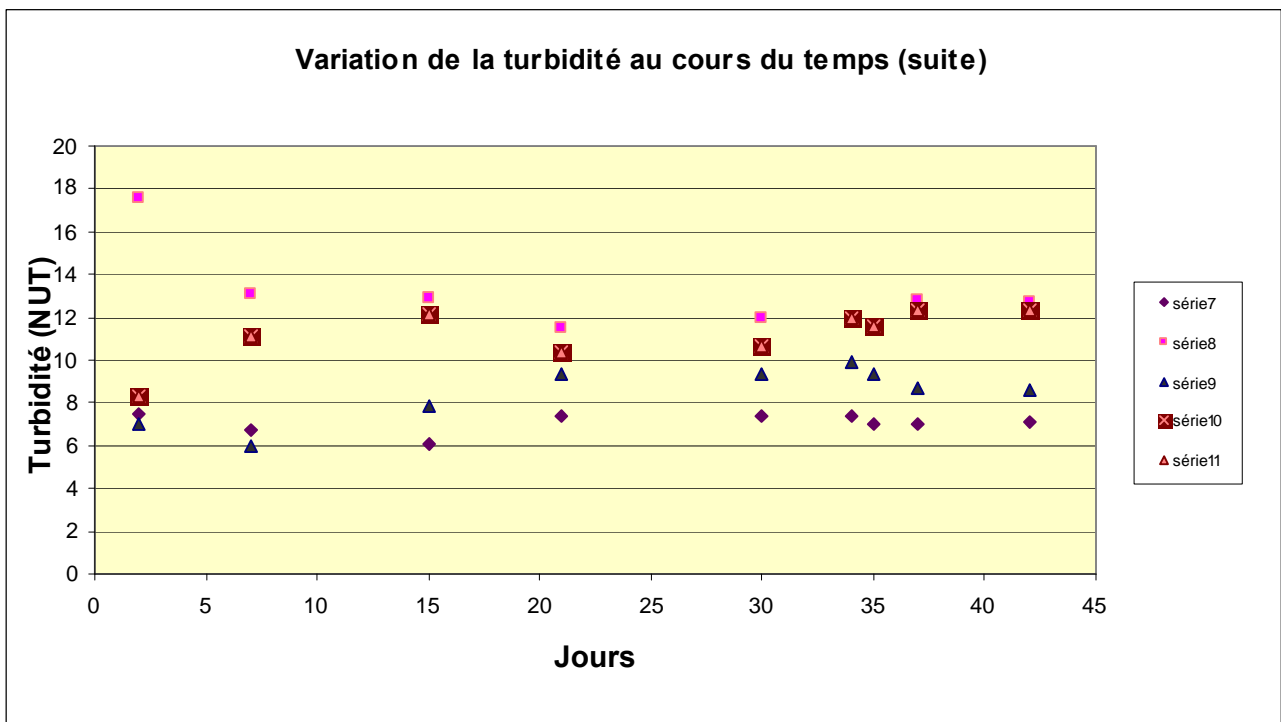


Figure 16 : évolution de la turbidité en fonction de temps (suite)

La turbidité des suspensions préparées, après quelques fluctuations dans les premiers jours, montre une tendance plus ou moins stable au bout des dernières semaines. Pour l'ensemble des suspensions étudiées nous n'avons noté aucune évolution appréciable au cours du temps, cela signifie que les particules n'ont pas connu une très grande évolution et par conséquent les suspensions formulées sont relativement stables.

4.3. Viscosité et rhéologie :

L'étude expérimentale des comportements rhéologiques d'écoulement se fait avec des rhéomètres qui permettent tous d'atteindre la mesure de la contrainte « τ » et de la vitesse de déformation « $\dot{\gamma}$ ». Aussi a-t-on l'habitude de tracer les rhéogrammes ($\tau, \dot{\gamma}$) pour traduire graphiquement le comportement des liquides étudiés. Selon les rhéomètres utilisés, on impose $\dot{\gamma}$ et on mesure τ ou, au contraire, τ étant appliquée, on mesure $\dot{\gamma}$. On rencontre donc, suivant les conditions expérimentales, les deux formes de rhéogrammes, soit ($\tau, \dot{\gamma}$), soit ($\dot{\gamma}, \tau$). Il y a dualité complète entre τ et $\dot{\gamma}$ et on passe d'un rhéogramme du premier genre à son correspondant dans le second type par une symétrie par rapport à la première bissectrice. Nous choisirons toujours dans cette étude la première représentation.

Dans ces conditions, le rhéogramme d'un liquide newtonien est une droite passant par l'origine de pente égale à la viscosité.

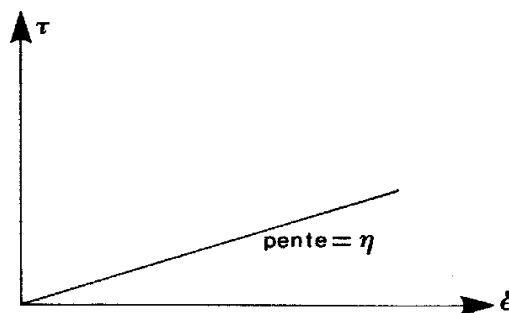


Figure 17 : Rhéogramme d'un fluide newtonien

4.2.1 Principe de fonctionnement et description d'un rhéomètre rotatif

C'est la classe de rhéomètres la plus fréquemment utilisée et cela d'autant plus que le fonctionnement de tels rhéomètres étant le plus souvent automatisé, la substance étudiée est emprisonnée entre deux cylindres de révolution, coaxiaux, de rayons R_1 et R_2 , et de hauteur h (figure 17). Le mouvement laminaire de cisaillement est obtenu en communiquant à l'un des cylindres un mouvement de rotation uniforme de vitesse angulaire ω_0 , l'autre cylindre demeurant immobile. Notons que l'on rencontre des rhéomètres cylindriques dans lesquels le cylindre mobile est intérieur ou au contraire extérieur. Pour ce qui est de notre appareil, c'est un rhéomètre avec cylindre extérieur fixe et cylindre intérieur mobile.

La substance se décompose en couches cylindriques coaxiales, animées de vitesses angulaires différentes, variant continûment de 0 (pour la couche en contact avec le cylindre extérieur fixe) à ω_0 (pour la couche en contact avec le cylindre intérieur mobile). Par suite du mouvement relatif des couches les unes par rapport aux autres, il apparaît en tout point de l'échantillon une vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ et une contrainte de cisaillement τ .

4.2.2. Etude du comportement rhéologique d'une substance :

Pour caractériser le comportement rhéologique d'un matériau, il est nécessaire de déterminer son rhéogramme ($\tau, \dot{\gamma}$) et cela à partir des données et mesures expérimentales fournies par le rhéomètre. Dans la catégorie des rhéomètres rotatifs cylindriques, on rencontre indifféremment les deux procédures expérimentales suivantes :

1. Soit on impose au cylindre intérieur un couple de rotation connu M , tout en maintenant le cylindre extérieur fixe, et l'on mesure sa vitesse angulaire ω_0 .

2. Soit on impose au cylindre intérieur une vitesse angulaire de rotation ω_0 connue, et l'on mesure le couple résistant M qu'il faut appliquer au cylindre intérieur pour qu'il demeure immobile.

Dans les deux cas, les mesures expérimentales dont on dispose sont, par conséquent, la vitesse de rotation du cylindre intérieur ω_0 et le couple de rotation imposé M . Des lors que ces valeurs expérimentales sont connues, on peut aisément caractériser la nature du fluide étudié.

4.2.3 Caractérisation du comportement rhéologique des substances formulées

Pour cette étude nous avons utilisé un rhéomètre de type BROOKFIELD LV-I+ (figure 18) ayant pour accessoires quatre éléments mobiles de formes différentes. Pour chacun de ces mobiles, l'appareil peut effectuer des mesures de viscosité dans un intervalle déterminé selon la forme du mobile. Dans le cas de notre produit nous avons eut recourt à deux de ces mobiles : le S63 et le S64 (voir annexe n°2). L'appareil électronique permet, pour chaque mobile fixé, de procéder directement à son enregistrement, l'écran affiche alors le code de l'élément en cours d'utilisation et s'étalonne pour des mesures de viscosité dans le rang de celui-ci.



Figure 18 : Rhéomètre BROOKFIELD LV-I+

Le seul petit problème que nous avons rencontré lors de la mise en marche de l'appareil était l'inadaptation du récipient contenant le fluide à analyser par rapport aux quantités disponibles. L'appareil étant mis au point pour évaluer la viscosité d'un fluide contenu dans un béccher de 500ml alors que nous n'avons à notre disposition que des quantités de 250 ml de produits. A cet effet, une méthode de « recalibrage » a été mise au point par le fabricant, elle consiste à utiliser un fluide standard fourni avec l'appareil et à mesurer sa viscosité dans les conditions normales (béccher de 500 ml + utilisation de guardleg [annexe 2]) ; puis refaire cette mesure dans les nouvelles conditions (plus petit contenant + sans le guardleg). Le facteur « f » définit par :

$f = \text{viscosité mesurée dans les nouvelles conditions} / \text{viscosité réelle du standard}$

Correspond au facteur correctif qu'on utilisera pour toutes les mesures à faire dans ces conditions. Une fois le calibrage effectué, nous pouvons enchaîner nos mesures de viscosités pour les 11 essais. Chaque échantillon introduit dans le récipient choisi à cet effet est mis en contact avec l'élément rotatif de l'appareil, le niveau d'immersion de ce dernier étant prédéfini. Nous avons procédé à l'analyse en adoptant les étapes suivantes :

- Choix d'une vitesse de rotation de l'élément parmi une série de valeurs, nous avons procédé de la plus petite à la plus grande valeur de vitesse suivant l'échelle : 0.3-0.6-1.5-3-6-12-30-60 RPM (trs/min).
- Pour chaque vitesse, nous programmons l'appareil pour une durée d'analyse de 5 min.
- Au bout de cette durée, l'écran du rhéomètre affiche :
 - Une valeur de viscosité en cp (centipoises)
 - Un pourcentage de torsion que nous pouvons convertir en moment de cisaillement : M par l'expression : $M = \% * 673.7$ en [dyne*cm] [annexe n°2]

Pour chaque vitesse, nous avons un couple de valeurs (η ; %) ; la vitesse en trs/min sera convertie en vitesse de cisaillement en $[s^{-1}]$ représentée par « ϵ » et le pourcentage (%) en contrainte de cisaillement : « τ » en $[dyne/cm^2]$. On peut à présent tracer pour chaque substance un rhéogramme descriptif de son comportement rhéologique donnant $\tau = f(\gamma)$. Par ailleurs, les mesures des viscosités nous permettront de tracer les courbes de viscosités, à partir desquelles nous pourrions analyser la nature des fluides.

Il faut noter que la conversion des valeurs lues sur le rhéomètre en valeurs exploitables en rhéogrammes se fait suivant des expressions mathématiques définies par le fournisseur de l'appareil et dépendantes de l'élément utilisé, chaque mobile ayant des dimensions spéciales. Ces calculs et conversions ainsi que les dimensions du mobile utilisé sont rapportées en annexe 2.

Les résultats obtenus à la suite de cette analyse sont également répertoriés dans l'annexe n°5, seul un des essais a été résumé ci-après :

Tableau 5 : Résultats de l'analyse rhéologique de l'essai n°01 :

N (tr/min)	Viscosité η (cp)	%	ϵ (s^{-1})	τ (dyne/cm ²)
0.3	90800	22.7	0.02022	34451.79
0.6	51400	25.7	0.04044	39004.89
1.5	24880	31.1	0.1011	47200.47
3	14560	36.4	0.2022	55244.28
6	8660	43.3	0.4044	65716.41
12	5260	52.6	0.8088	79831.02
30	2780	69.5	2.022	105480.15
60	1770	88.5	4.044	134316.45

L'élément utilisé lors de cette analyse est le S63 dont les dimensions sont les suivantes :

- $R_b = 0.63$ cm
- $R_c = 1.75$ cm
- $L = 0.178$ cm

Nous prendrons pour toutes les analyses $x = (R_b + R_c) / 2$; c'est-à-dire le rayon auquel on désire calculer la viscosité. Les calculs de ϵ et τ ont été illustrés dans l'annexe n°2.

Suite à ce tableau nous pouvons tracer deux types de graphiques, le premier donnant la variation de la viscosité en fonction du taux de cisaillement : $\eta = f(\gamma)$, le second est obtenu en portant la variation du taux de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement.

Soient les deux graphiques propres à cet essai :

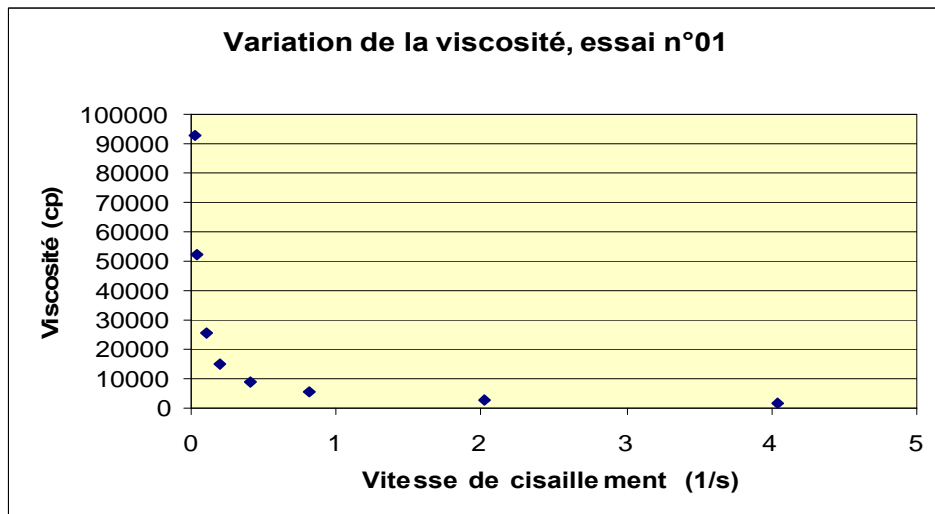


Figure 19 : Variation de la viscosité de l'essai n°01 en fonction du taux de cisaillement.

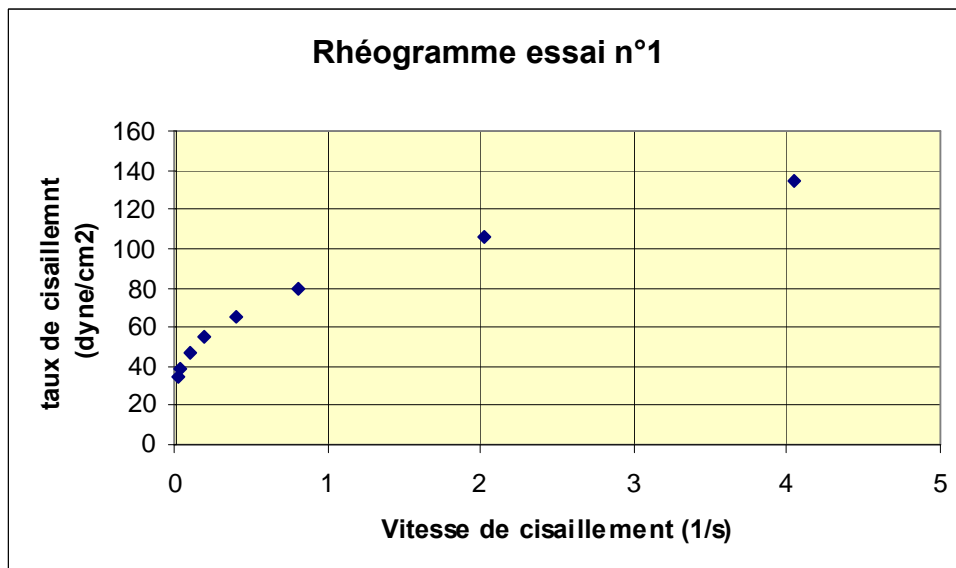


Figure 20 : Rhéogramme correspondant à ce fluide

D'après les deux courbes (figures 19 et 20) on peut identifier le comportement du fluide comme étant proche du comportement plastique ; le rhéogramme nous a permis de déceler un seuil en deçà duquel le fluide n'a pas réagi à une déformation qui lui est appliquée. Celui-ci est appelé « seuil d'écoulement » : τ_C

Ce type de fluide, dit plastique à seuil d'écoulement, peut obéir à une loi de puissance du type :

$$\tau = k * \gamma^n \dots\dots\dots(11)$$

Où k : représente l'indice de consistance

Et n : l'indice d'écoulement.

Il suffira alors de tracer la représentation de $\tau = f(\gamma)$ sur une échelle logarithmique des deux axes pour déterminer ces facteurs :

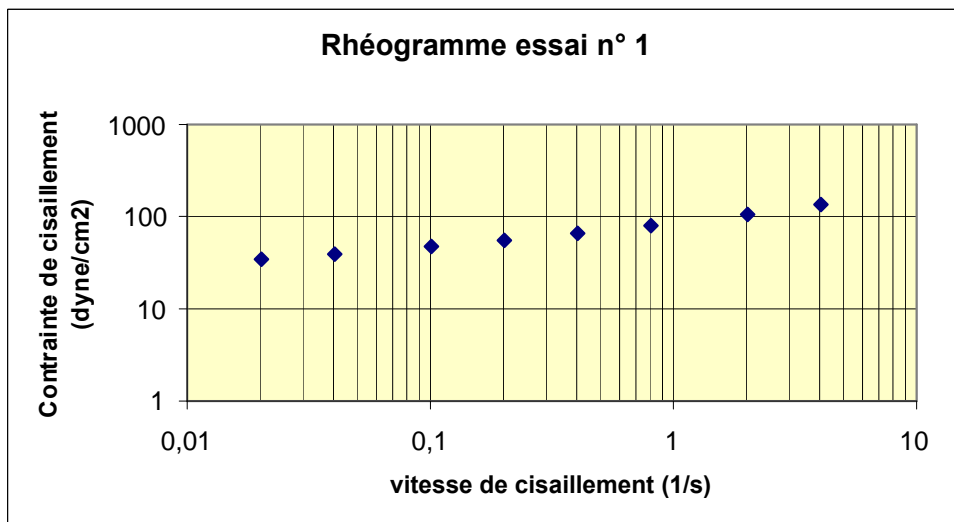


Figure 21: Variation de la contrainte de cisaillement en fonction du taux de cisaillement.

Nous avons tracé tous les diagrammes relatifs à nos 11 préparations (annexe n°5). D'après ceux-ci, on peut identifier le fluide par le calcul des constantes rhéologiques : k et n qui seront retenues comme des propriétés déterminantes de la nature du fluide. Nous avons résumé les résultats obtenus dans le tableau suivant:

Tableau 6 : Variation des facteurs n et k .

Essai n°	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11
k	4.540	5.029	5.181	5.023	4.476	5.101	5.101	4.935	4.808	4.800	4.837
n	0.255	0.334	0.232	0.298	0.324	0.218	0.218	0.323	0.274	0.266	0.273

4.4. Densité

La mesure de la densité va nous fournir des informations sur la quantité d'air enfermé dans la structure de la suspension ainsi que le regroupement des particules dispersées. Cette mesure permet le contrôle de qualité du produit tout en long du processus de fabrication ainsi que pendant l'entreposage.

Il existe plusieurs méthodes permettant de mesurer la densité, la plus utilisée est celle qui emploie un pycnomètre.

Les résultats de nos mesures sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Variation de la densité au cours du temps.

Polymère	Saccharose	t_0	1 semaine	3 semaines	4 semaines	5 semaines	6 semaines
-1	-1	1.05	1.055	1.052	1.054	1.057	1.060
-1	+1	1.13	1.169	1.187	1.172	1.162	1.183
+1	-1	1.059	1.049	1.056	1.061	1.059	1.056
+1	+1	1.18	1.167	1.173	1.157	1.146	1.161
-1.414	0	1.10	1.093	1.093	1.092	1.084	1.095
+1.414	0	1.10	1.118	1.123	1.098	1.096	1.110
0	-1.414	1.03	1.031	1.035	1.016	1.026	1.022
0	+1.414	1.19	1.201	1.201	1.192	1.191	1.190
0	0	1.11	1.112	1.162	1.109	1.113	1.109
0	0	1.11	1.118	1.111	1.107	1.114	1.111
0	0	1.109	1.114	1.126	1.111	1.113	1.111

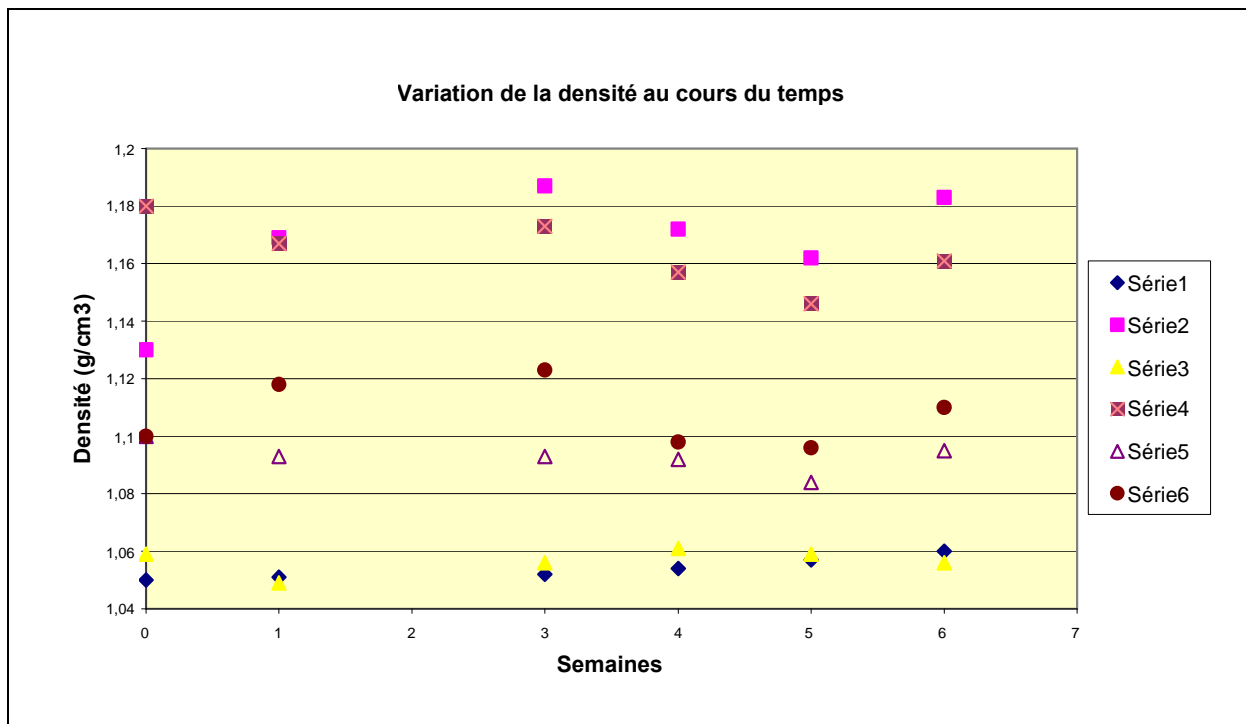


Figure 22 : Evolution de la densité des différentes formules en fonction du temps.

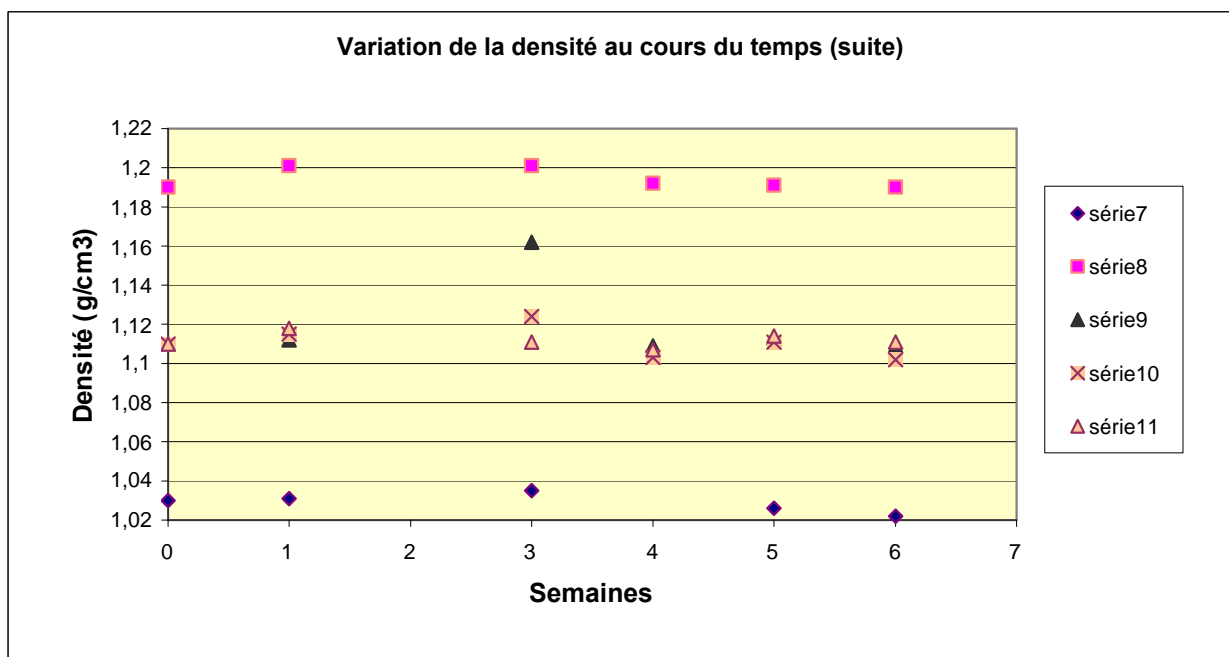


Figure 22 : Evolution de la densité des différentes formules en fonction du temps (suite).

En examinant les résultats établis sur la figure 22, nous remarquons clairement que les préparations ont conservé leurs densité durant la période de l'investigation. Seules les formules contenant de fortes teneurs en saccharose (supérieur à 25%) présentent des densités relativement élevées. Par ailleurs, pour des teneurs identiques en saccharose, les suspensions contenant une plus forte proportion en polymère présentent une densité élevée.

4.5. Mesure du pH :

Etant donné que certains médicaments ont une stabilité maximale à une valeur spécifique du pH, une légère fluctuation de ce dernier peut avoir des effets indésirables. La mesure de ce paramètre physique peut s'avérer très importante pour le suivi et le contrôle du procédé de fabrication. D'autant plus importante pour les suspensions car toute dérive du pH pourrait engendrer des variations des propriétés rhéologiques de celles-ci et compromettre leurs stabilités.

Pour mesurer le pH des 11 essais que nous avons formulé, nous nous sommes servi d'un pH mètre de type : terrain WTW modèle pH 197.

Les mesures que nous avons réussi à relever sont inscrites dans le tableau ci-dessous :

Tableau 8 : Variation du pH au cours du temps.

Polymère	Saccharose	t_0	1 semaine	2 semaines	3 semaines	4 semaines	5 Semaines	6 semaines
-1	-1	5.98	5.98	6.03	6.29	6.14	6.19	6.13
-1	+1	6.18	6.07	6.02	6.32	6.27	6.25	6.18
+1	-1	5.08	5.06	5.15	5.11	5.19	5.23	5.19
+1	+1	5.18	4.92	5.03	5.05	5.11	5.11	4.95
-1.414	0	6.20	6.75	6.88	7.04	7.11	7.05	7.13
+1.414	0	5.10	5.21	4.94	4.97	4.99	4.95	4.86
0	-1.414	5.45	5.08	5.25	5.58	5.33	5.29	5.58
0	+1.414	5.02	4.93	5.23	5.22	5.20	5.22	5.06
0	0	5.32	5.04	5.34	5.18	5.19	5.11	5.18
0	0	5.07	5.00	5.09	5.10	5.08	5.02	5.08
0	0	5.08	5.12	5.04	5.18	5.13	5.08	5.07

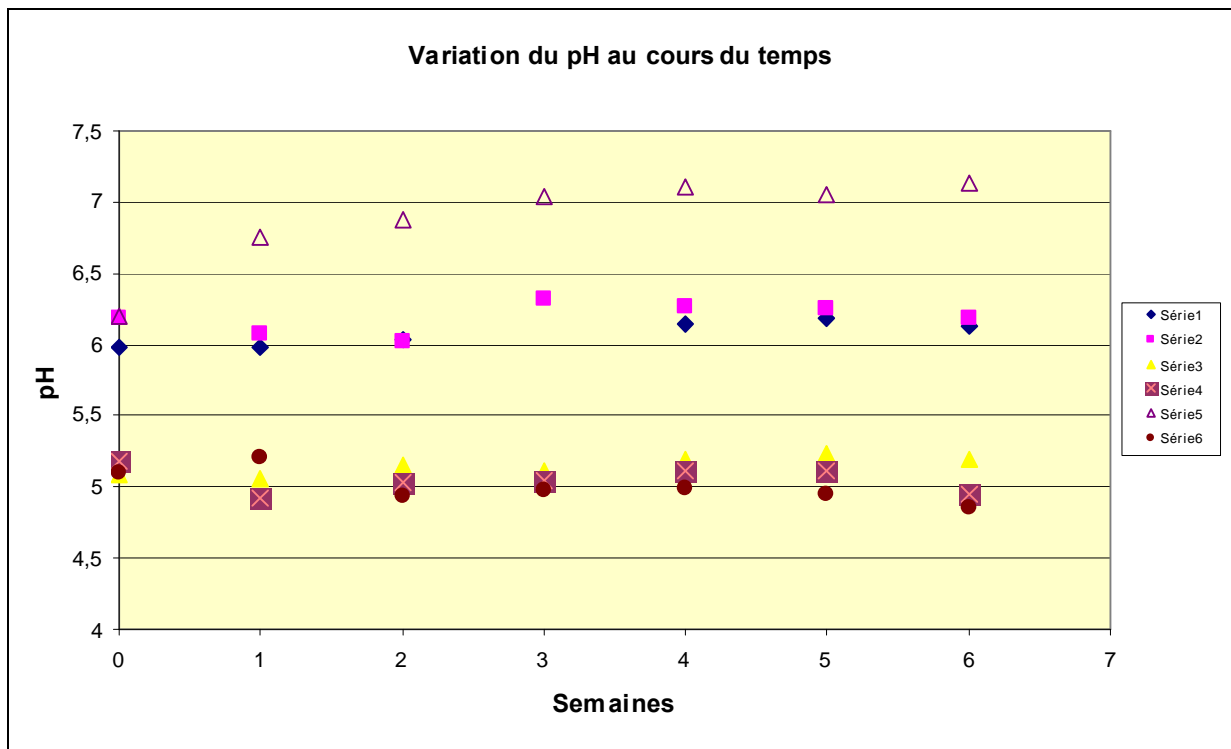


Figure 23 : Evolution du pH des différentes formules au cours du temps.

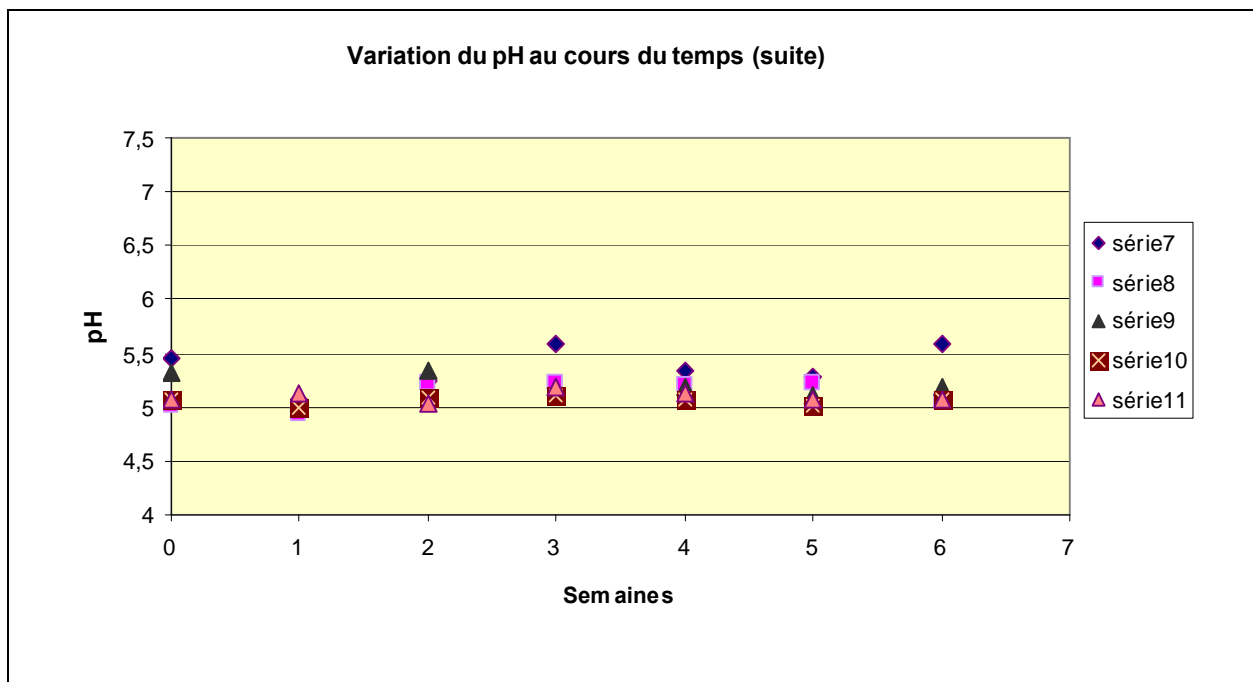


Figure 23 : Evolution du pH des différentes formules au cours du temps (suite).

En analysant les courbes portées sur la figure 18, on peut clairement constater que l'évolution du pH au cours du temps est pratiquement nulle, et qu'elle dépend fortement de la proportion en Carbopol. Les suspensions ont des pH d'autant plus élevés que la teneur en acide polyacrylique est faible. Les résultats ainsi trouvés nous permettent d'avancer que seul le Carbopol pourrait engendrer des dérives de pH.

4.6. Taille des particules

Mesurer la taille des particules permet d'évaluer leur agrégation. Tout changement détecté dans la taille de celles-ci va affecter systématiquement la vitesse de sédimentation, la facilité de redispersion, l'agglomération et par voie de conséquence la stabilité physique du système dispersé. On ce qui nous concerne, nous avons utilisé un microscope optique ainsi qu'un compteur Coulter pour pouvoir détecter le moindre changement de taille des particules.

Les résultats que nous avons relevé au cours du temps sont résumés dans le tableau suivant. Ce dernier récapitule les résultats des essais effectués lors de la deuxième et la sixième semaine uniquement. (les autres résultats sont reportés dans l'annexe 3)

Tableau 9 : Taille et distribution moyenne des particules.

Carb. 934p	Sacch	2 Semaines		6 Semaines	
		Taille moy (μ)	Aspect du prélèvement	Taille moy (μ)	Aspect du prélèvement
-1	-1	2-2.5	Homogène	3 - 5	Homogène avec peu d'agglomérats
-1	+1	125- 1.43	Présence marquée de gros agglomérats + bulles d'air	5 - 6	Peu homogène, présence d'agglomérats de taille différente
+1	-1	1.43.1.66	Aspect cristallin, très condensé et régulier	6 -7	De fines particules condensées, présence d'importants agglomérats
+1	+1	1.4-1.5	Présence de petits agglomérats	6 - 10	De fines particules condensées, présence d'importants agglomérats
-1.414	0	1	Agglomérats très fins	4 - 5	Présence d'importants agglomérats de taille différente
+1.414	0	1.66-2.5	Présence d'agglomérats	6 – 7	Présence d'agglomérats
0	-1.414	1	Présence d'agglomérats	3 – 5	Agglomérats de différente taille
0	+1.414	1.43-2.5	Fines particules +présence importante de petits agglomérats	3 – 5	Fines particules +présence d'agglomérats
0	0	1.43.1.66	Aspect cristallin et présence d'agglomérats	3 – 5	Fines particules + présence d'agglomérats
0	0	1.43-2.5	Aspect cristallin et présence d'agglomérats	3 – 5	S. homogène avec peu d'agglomérats
0	0	1.43-1.66	Aspect cristallin et présence d'agglomérats	3 – 6	Grossissement important des particules+ agglomérats qui peuvent atteindre 6μ

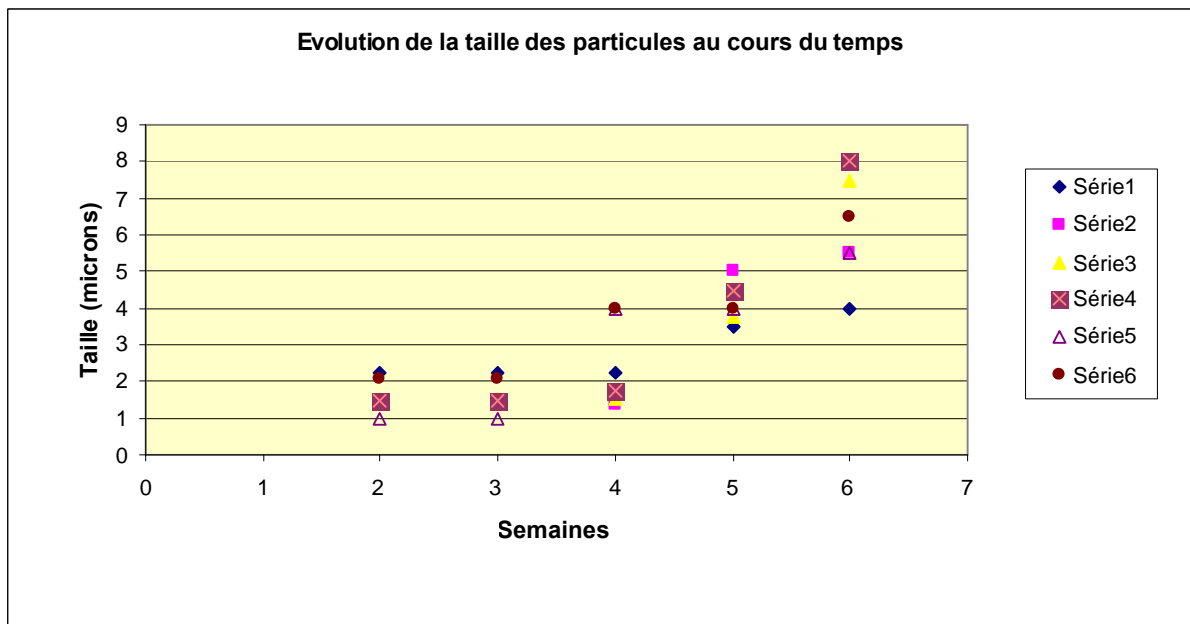


Figure 24 : Evolution de la taille des particules au cours du temps.

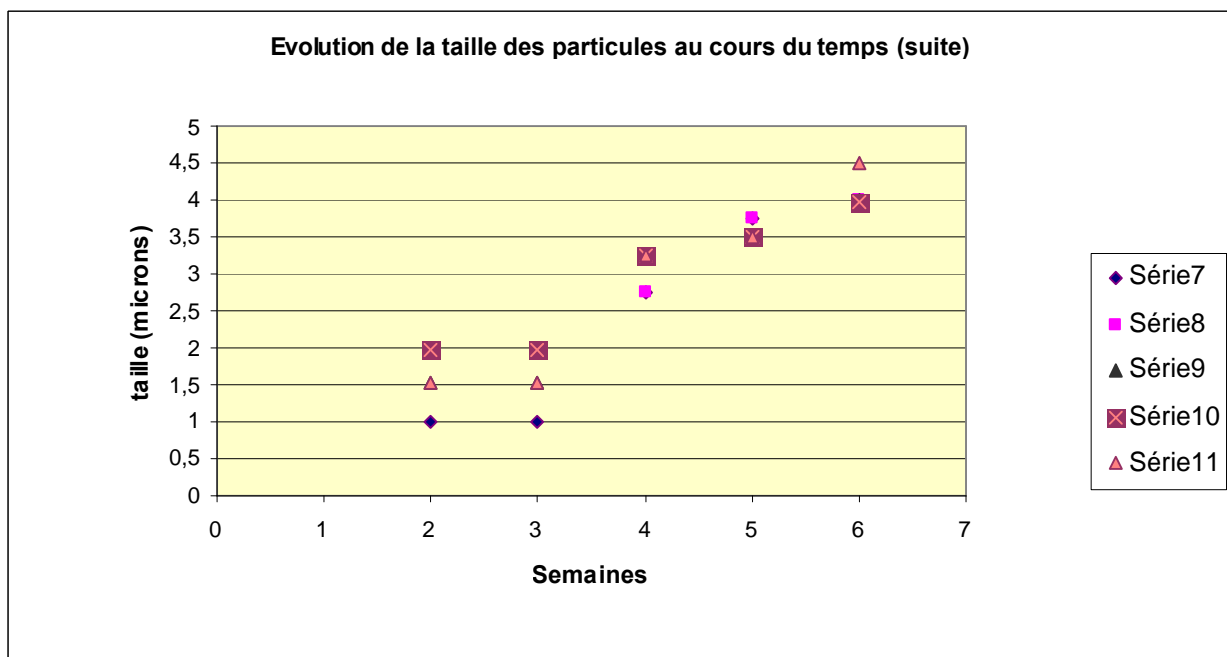


Figure 24 : Evolution de la taille des particules au cours du temps (suite).

La taille des particules varie dans un intervalle très étroit (1-8 μ). Cette propriété dépend particulièrement de la teneur en Carbopol car, au cours du temps, l'observation microscopique nous a montrée qu'il n'y avait point d'agglomération des particules. Cependant, il y a eut croissance des agglomérats de Carbopol.

Il convient par conséquent de continuer l'observation de ces échantillons durant une longue période de temps (durée de conservation du produit).

4.7. Sédimentation forcée par centrifugation

Alors que la vitesse de sédimentation est extrêmement influencée par les forces de gravitation, la centrifugation est la méthode la plus robuste permettant l'évaluation des suspensions.

Le test de résistance à la centrifugation a été réalisé à l'aide d'une centrifugeuse de marque Hettich, modèle : D7200 Tuttlingen. Nous avons soumis les différents échantillons à des vitesses de centrifugation variables pendant des durées de temps croissantes. Les résultats enregistrés sont rassemblés dans le tableau suivant:

Tableau 10: Evaluation du taux de sédimentation forcée par centrifugation.

Essai N°	Polymère	Saccharose	1700 tr/min Aspect après 2min	2500 tr/min Aspect après 2min
1	-1	-1	Homogène	Homogène
2	-1	+1	Homogène	Homogène
3	+1	-1	Homogène	Homogène
4	+1	+1	Homogène	Homogène
5	-1.414	0	Homogène	Homogène
6	+1.414	0	Homogène	Homogène
7	0	-1.414	Homogène	Homogène
8	0	+1.414	Homogène	Homogène
9(C)	0	0	Homogène	Homogène
10(C)	0	0	Homogène	Homogène
11(C)	0	0	Homogène	Homogène
Produit de référence	-1	+0.33	Homogène	Homogène

Tableau 10 : Evaluation du taux de sédimentation forcée par centrifugation (suite).

3400 tr/min Aspect après 2min	4500 tr/min Aspect après 4min	5200 tr/min Aspect après 4min
Homogène	Homogène	Homogène
Homogène	Homogène	Homogène
Homogène	Homogène	Homogène
Homogène	Homogène	Homogène
Homogène	peu trouble	Peu trouble
Homogène	Homogène	Homogène
Homogène	Homogène	Homogène
Homogène	Homogène	Homogène
Homogène	Homogène	Homogène
Homogène	Homogène	Homogène
Homogène	Homogène	Homogène
peu trouble	dépôt et surnageant peu clair	dépôt et surnageant peu clair

Les seuls échantillons qui ont présentés une légère sédimentation correspondent au produit de référence (Formation d'un dépôt et d'un surnageant séparés d'un liquide peu trouble) et à l'échantillon n°5 contenant le moins de polymère (plus grande concentration de particules solides au fond du tube). Une photo a été prise justifiant cela, annexe n°7.

6. Modélisation des propriétés étudiées

Pour évaluer l'impact des deux principaux ingrédients (saccharose et Carbopol 934 p) sur les différentes propriétés étudiées, nous avons mis en oeuvre un plan composite central. Le logiciel STATISTICA nous a permis de modéliser les différentes propriétés étudiées en fonction des deux variables indépendantes choisies et de prévoir les effets des ces dernières sur les propriétés considérées.

Tableau 11 : Plan composite central

Essai n°	Variables indépendantes		Réponses des paramètres étudiées				
	Polymère	saccharose	turbidité	viscosité	densité	pH	Taille des particules
1	-1	-1	9.64	14560	1.060	6.13	4.0
2	-1	1	13.20	16320	1.183	6.18	5.5
3	1	-1	7.77	26760	1.056	5.19	7.5
4	1	1	10.59	44600	1.161	4.95	8.0
5	-1.414	0	8.28	4440	1.095	7.13	5.5
6	1.414	0	7.07	43000	1.110	4.86	6.5
7	0	-1.414	7.06	22840	1.022	5.58	4.0
8	0	1.414	12.70	33000	1.190	5.06	4.0
9 (C)	0	0	8.62	30200	1.109	5.18	4.0
10 (C)	0	0	7.05	30800	1.111	5.08	4.0
11 (C)	0	0	12.38	31800	1.111	5.07	4.5

6.1. Modélisation de la turbidité :

Nous avons analysé, en utilisant le logiciel STATISTICA, la turbidité des différentes suspensions au bout de la sixième semaine. Nous avons par la suite tracé le diagramme de Pareto permettant d'évaluer l'effet de chacun des facteurs étudiés.

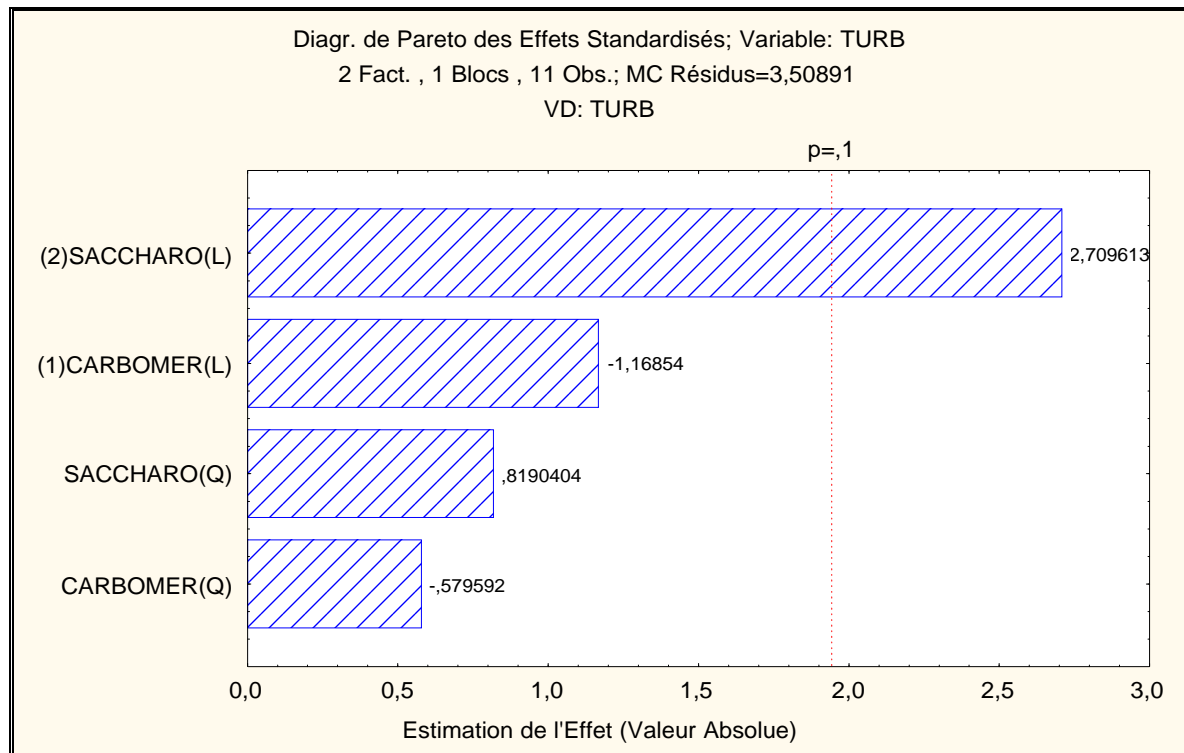


Figure 25 : Diagramme de Pareto représentant l'effet du Carbopol et celui du Saccharose sur la turbidité des suspensions ($\alpha = 0.1$)

A un seuil de signification de 10%, on remarque que seul le terme linéaire du saccharose possède un effet significatif. La turbidité étant une propriété optique, elle dépend de la nature des particules en suspension et de leurs transparence. Selon la teneur en saccharose, l'aspect de la suspension aura une influence sur la quantité de lumière diffusée, et donc sur la valeur de la turbidité correspondante.

Si on ignore les autres effets non significatifs, on peut décrire la variation de la turbidité en fonction de la concentration en saccharose par l'équation suivante :

$$\text{Turbidité} = 9.4872 + 1.7945*y \dots\dots\dots(12)$$

Où y est la proportion en % massique du saccharose.

$R^2 = 0.455$; ceci montre que ce modèle ne peut pas être très fiable

6.2. Modélisation de la densité :

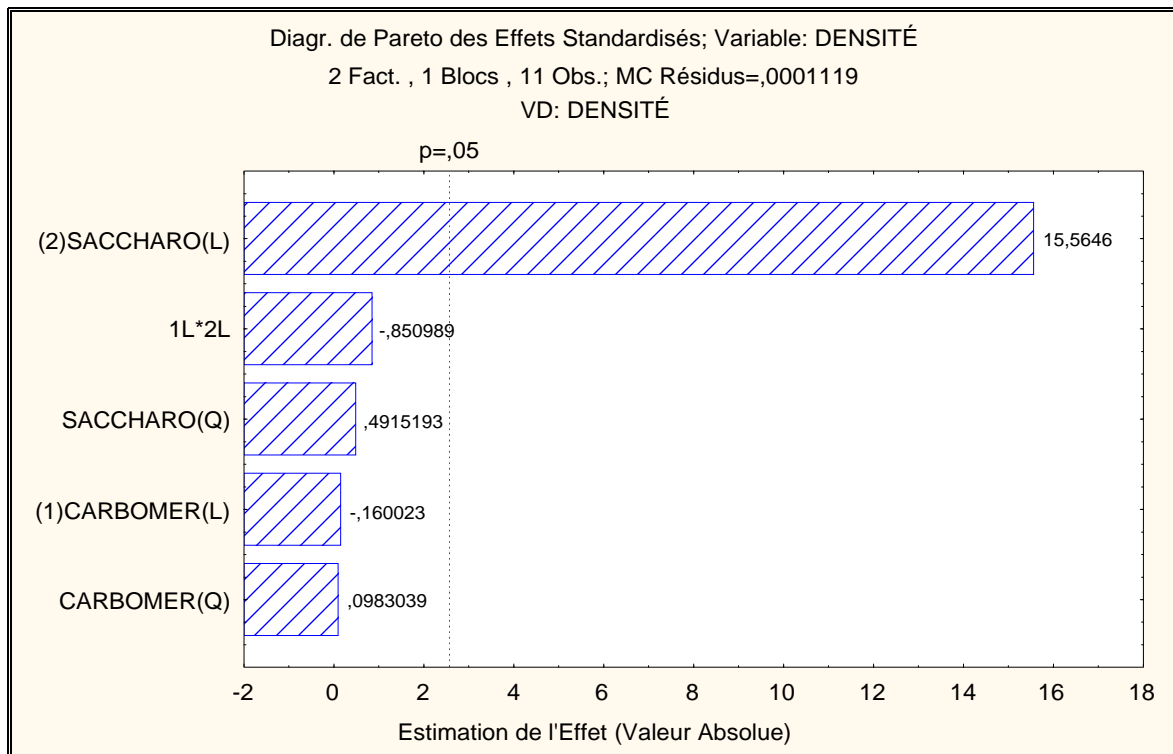


Figure 26 : Diagramme de Pareto représentant l'influence des variables sur la densité des différentes suspensions ($\alpha = 0.05$)

On voit clairement que seul le saccharose a une influence significative sur la variation de la densité, en particulier son terme linéaire de l'équation caractéristique, ceci peut être expliqué par la nature de la solution de saccharose et donc sa capacité à jouer un rôle dans la consistance de la suspension. Un sirop simple (solution de saccharose) contenant plus de saccharose est naturellement plus épais et plus dense qu'un autre contenant moins de ce composé, l'impact sur la consistance de la suspension est direct.

Si on ignore les autres effets non significatifs, on peut décrire la variation de la densité en fonction du saccharose par l'équation suivante :

$$\text{Densité} = 1.1089 + 0.05819 * y \dots \dots \dots (13)$$

Pour un $R^2 = 0.975$.

6.3. Modélisation du pH :

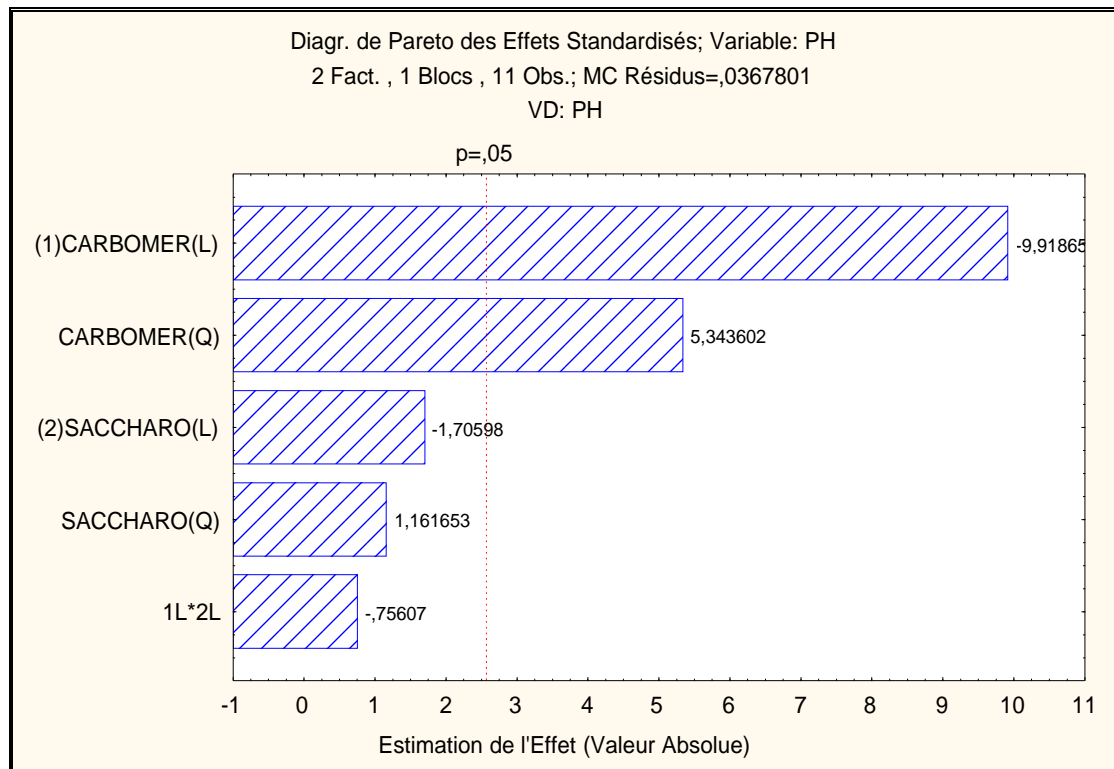


Figure 27 : Diagramme de Pareto donnant la variation du pH en fonction de deux variables (Saccharose et Carbopol)

Pour le pH, seul le Carbopol a une influence significative (termes linéaire et quadratique). Effectivement, le Carbopol étant par nature un multi acide qu'on neutralise à l'aide de la soude pour qu'il remplisse sa fonction, le pH s'en trouve dépendant. Il est important de maintenir le pH dans des limites fixées par la nature des excipients afin d'assurer la stabilité.

Si on ignore les autres effets non significatifs, on peut décrire la variation du pH en fonction du Carbopol par l'équation suivante :

$$\text{pH} = 5.198 - 0.6725 * x + 0.4036 * x^2 \dots\dots\dots(14)$$

Pour un $R^2 = 0.9275$

6.4. Modélisation de la viscosité :

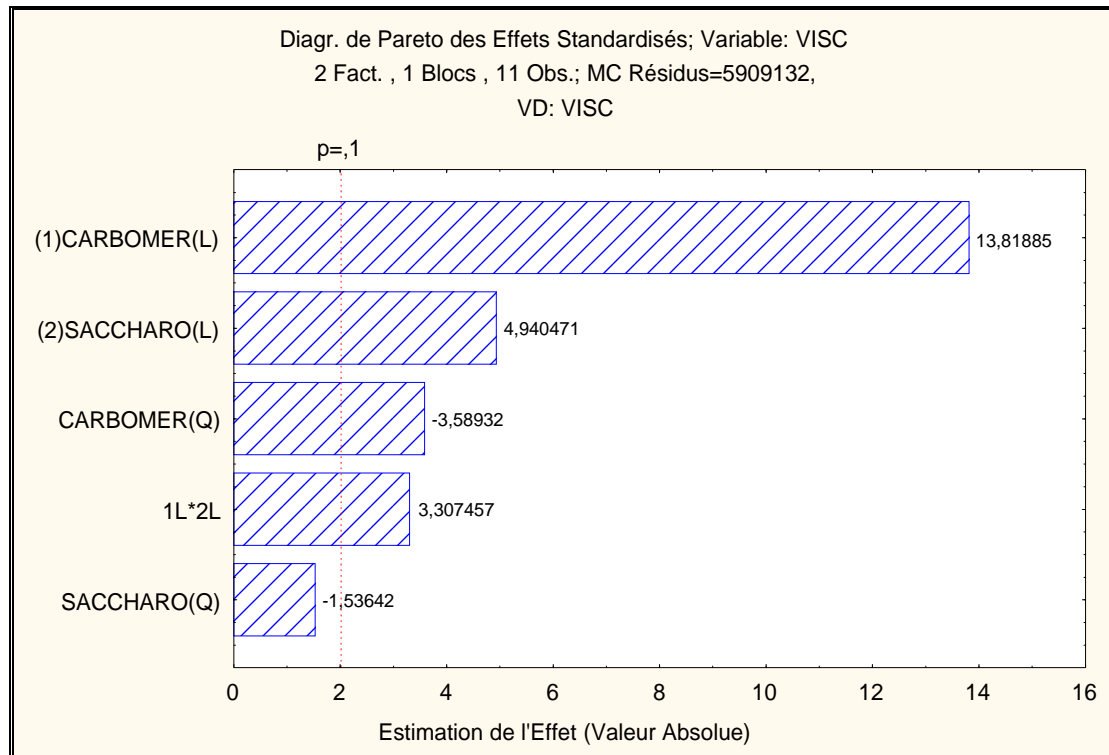


Figure 28: Diagramme de Pareto donnant l'influence des différents paramètres sur la variation de la viscosité.

Ce diagramme illustre une influence combinée des deux variables indépendantes, le saccharose et le Carbopol. Ce dernier étant par définition un « viscosifiant », on ne peut que confirmer sa fonction par la présence marquée des deux termes, linéaire et quadratique.

Si on ignore les autres effets non significatifs, on peut décrire la variation de la viscosité en fonction du saccharose et du Carbopol par l'équation suivante :

$$\text{Viscosité} = 29454.11 + 11876.5*x - 3209.411*x^2 + 4246.051*y + 4020*x*y.....(15)$$

Où x : teneur en Carbopol
et y : teneur en saccharose

Pour un $R^2 = 0.98$.

D'après l'allure des courbes de viscosité (annexe n°4), nous avons déduit que le fluide présentait un comportement pseudoplastique. Parmi les corrélations que nos recherches bibliographiques nous ont permis de connaître et qui peuvent caractériser ces fluides spécifiques nous avons adopté la représentation exponentielle donnée par :

$$\tau = k * \gamma^n$$

Cette expression comprend deux paramètres : k et n, que nous nous proposons d'évaluer en fonction de la variation des deux variables indépendantes :

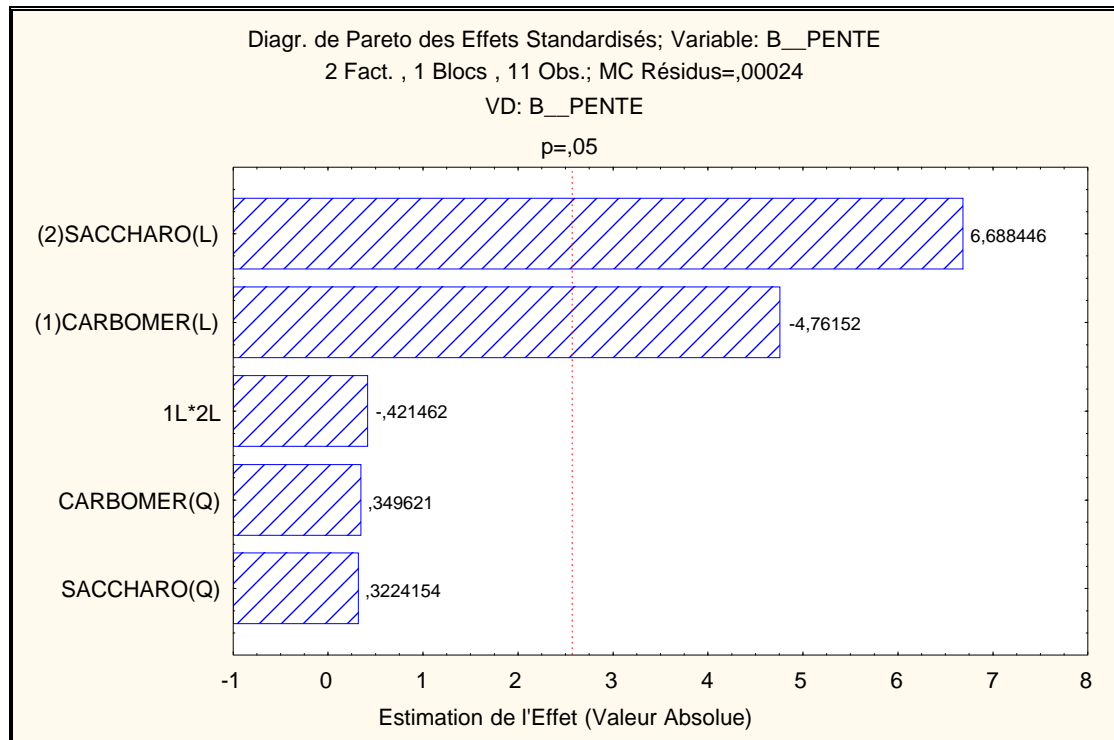


Figure 29 : diagramme de Pareto représentant l'effet de variables indépendantes sur le coefficient n.

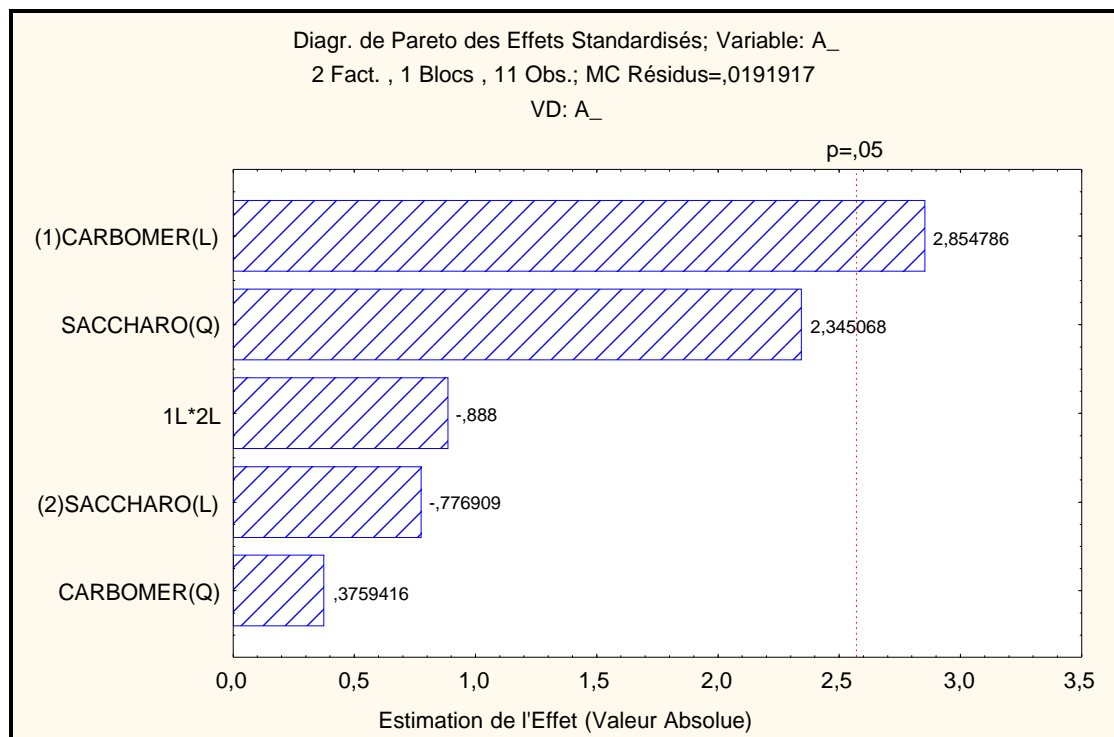


Figure 30: diagramme de Pareto donnant l'effet des variables indépendantes sur le facteur k.

En analysant ces résultats, nous avons constaté que les deux coefficients n et k (respectivement, l'indice d'écoulement et l'indice de consistance) dépendent vigoureusement des deux variables considérées.

6.5. Modélisation de la taille des particules :

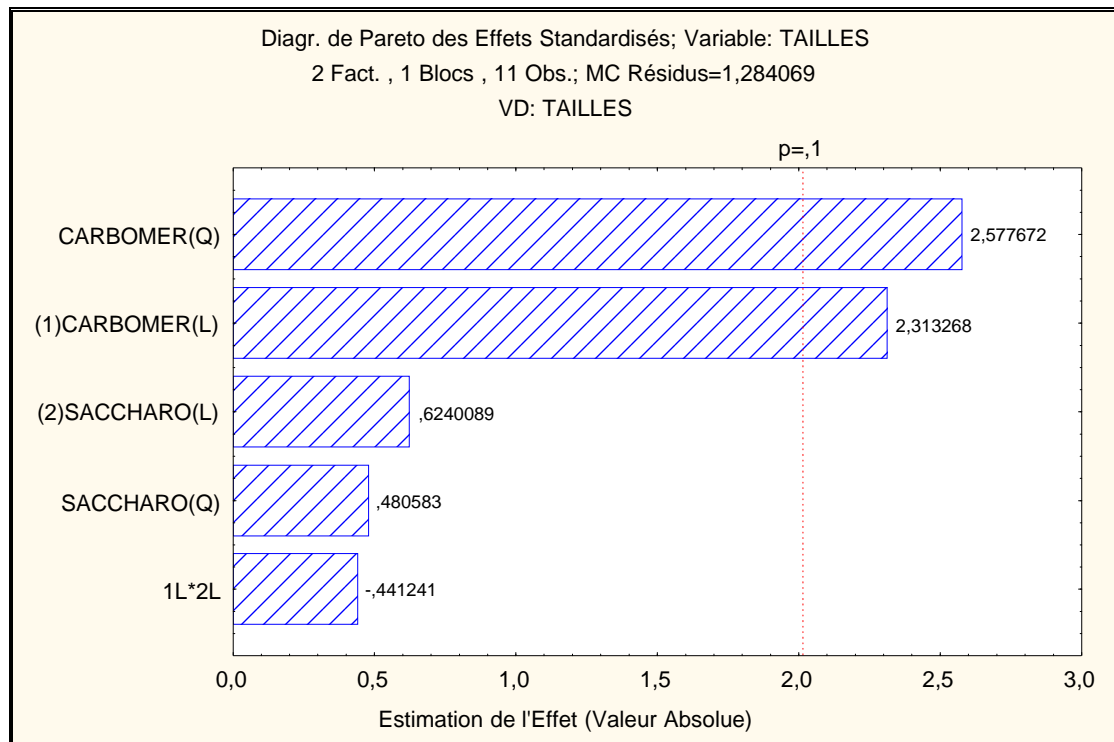


Figure 31 : Diagramme de Pareto donnant l'influence de variables indépendantes sur la variation de la taille des particules.

On voit clairement que la taille des particules ne varie qu'en fonction de la teneur en Carbopol, suivant les deux termes : linéaire et quadratique. Ceci peut s'expliquer par l'agglomération des molécules de Carbopol entre elles.

Si on ignore les autres effets non significatifs, on peut décrire la variation de la taille des particules en fonction du Carbopol par l'équation suivante :

$$\text{Taille} = 4.3823 + 0.9267*x + 1.1617*x^2 \dots\dots(16)$$

Pour un $R^2 = 0.6708$.

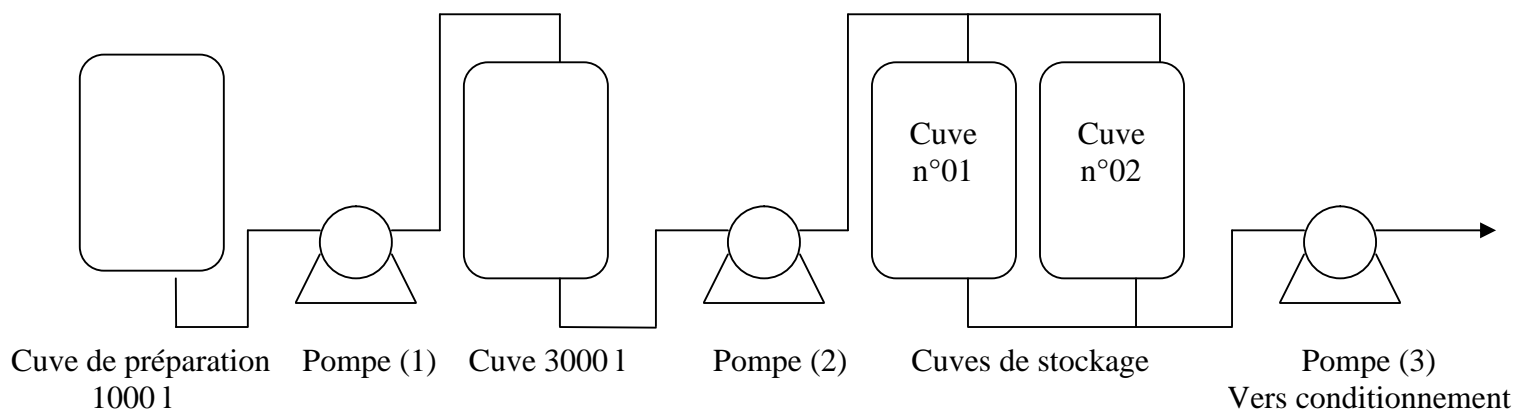
II- Etude du processus de fabrication à l'échelle industrielle

Nous allons tenter dans cette partie de localiser la cause à l'origine de la présence des mousses dans les échantillons prélevés au niveau de l'unité de SAIDAL. La présence de bulles d'air est préjudiciable à la qualité du produit pour de nombreuses raisons. Afin d'identifier la cause de la présence de la mousse, nous avons étudié et observé de près la conception de l'unité actuelle de fabrication du Nifazide 4%. Lors de la production de ce dernier nous avons procédé à des prélèvements à différents points de la ligne de fabrication.

Par ailleurs, nous avons porté notre attention sur les conditions et les caractéristiques que devrait avoir une ligne de fabrication de « suspensions buvables », comparativement à celles d'une ligne de fabrication des sirops ordinaires. Dans ce qui suit nous allons résumer, sur la base de constatations, les faiblesses et les anomalies remarquées au niveau de la ligne de fabrication, puis nous énumérerons quelques caractéristiques et propriétés nécessaires à doter à cette ligne. Ensuite à la lumière de ces éléments, nous tenterons d'élaborer un schéma de la ligne de fabrication plus adéquat qui réponde le mieux aux exigences de qualité pour ce genre de produit.

II-1 Nos observations sur la ligne de fabrication actuelle

Voici un schéma simplifié de la ligne de fabrication utilisée pour la production du Nifazide 4% suivi d'une description des étapes de fabrication :



- Etape (1) : Préparation de sirop simple dans la cuve de préparation de 1000 l, à l'aide d'eau chaude à 70°C, la quantité préparée est de 200 l. L'agitation se fait à l'aide d'une hélice à croix. Le sirop simple est ensuite transféré dans la cuve de 3000 l afin qu'il y refroidisse.
- Etape (2) : Préparation de la solution colloïdale dans la cuve de 1000 l à l'aide de 100 l d'eau et le carbomère.
- Etape (3) : Introduction du sirop simple refroidi à 35°C environ dans la cuve contenant la solution colloïdale et mélange des deux solutions. Ajout de la solution alcoolique préalablement préparée dans un décalitre (8 litres d'alcool à 96° + 0.8 kg de Nipagine). Agitation.
- Etape (4) : Introduction de principe actif, suivi de l'acide citrique, l'arôme banane et enfin l'hydroxyde de sodium NaOH.
- Etape (5) : Ajout d'eau déminéralisée jusqu'à atteindre le poids total de la préparation c'est-à-dire environs 800 kg.

Suite à ces constatations, nous avons relevé quelques insuffisances citées ci-dessous :

- Absence d'un cuiseur, matériel conçu spécialement pour la préparation du sirop simple (Saccharose + eau chaude) et doté d'un système de refroidissement par circulation d'eau froide dans la double paroi qui l'enveloppe.
- Conception des canalisations d'alimentation des cuves de stockage, l'introduction du produit à l'intérieur de la cuve se fait par le biais d'ouvertures situées en haut de la cuve et déversant le produit vers le centre de la cuve, ce qui entraîne fatalement une inclusion d'air dans le flux tombant au fond de la cuve.
- Durée de remplissage des cuves, probablement insuffisante par souci de gain de temps, la vitesse d'aspiration de la pompe pourrait être élevée et engendrer des prises d'air dans la suspension.
- Utilisation d'une cuve intermédiaire sans justification, celle-ci a été conçue pour servir à la fabrication des sirops ayant une taille de lot importante (capacité de la cuve : 3000 litres) or ce n'est pas le cas pour le Nifazide 4% (taille du lot 880 litres environ) mais il n'existe pas de canalisation reliant la première cuve de préparation (de 1000 litres) aux cuves de stockage, le produit doit obligatoirement passer par la cuve de 3000 litres avant d'être transféré dans la cuve de stockage ; ce qui lui fait subir un passage supplémentaire à travers la pompe et possibilité d'inclusion d'air lors du remplissage de la cuve de stockage.
- Absence d'homogénéisation dans la cuve de stockage.
- Lors du transfert de produit vers la ligne de conditionnement, il est stocké dans une petite cuve d'alimentation de la remplisseuse sous agitation dans laquelle nous avons observé une importante quantité de mousses.

II-2 recommandations importantes à retenir pour la fabrication des suspensions

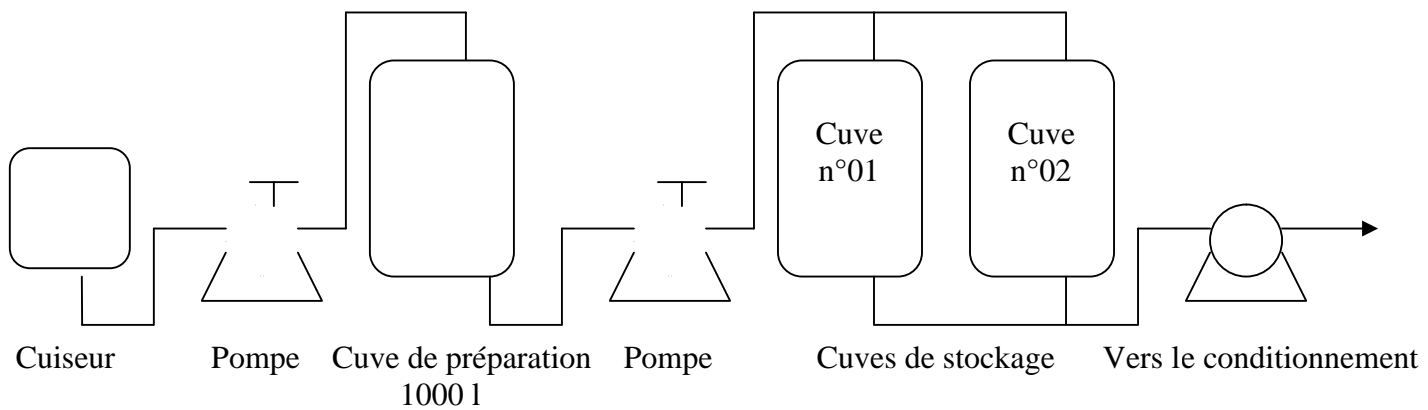
Une suspension est par nature assez fragile et nécessite qu'on procède à sa fabrication en tenant compte de cette fragilité, autrement le produit final risque d'être non conforme et sa validité compromise. C'est pour cette raison que nous avons tenté de regrouper des informations utiles concernant la fabrication des suspensions et les précautions à prendre lors du process. Ci-après énumérées, quelques remarques et suggestions que nous pouvons formuler à l'issue de notre stage au sein de l'unité de fabrication, ayant suivi de près toutes les étapes de fabrication:

- Proportionnellement à la quantité de produit, l'agitation doit être réglée de sorte que le produit ne subisse pas une forte agitation se qui favorise l'inclusion d'air.
- Aussi, la position et la forme de l'hélice d'agitation sont très importantes, celle-ci doit être située au fond de la cuve afin d'agiter en profondeur et d'homogénéiser sans introduire de l'air. Quant à la forme, elle varie selon la nature et la consistance de la suspension.
- Pour éviter l'introduction d'air dans la suspension et la formation de mousses, il faut surveiller le niveau de la suspension dans la cuve de préparation lors du remplissage de la cuve de stockage et ralentir l'agitation au fur et à mesure que le niveau baisse.

- L'agitation dans la cuve de stockage doit être maintenue constante et à faible vitesse tout le long du conditionnement.
- Des pompes munies de réducteurs sont à recommander dans ce genre de processus afin de régler la vitesse de transfert selon la nature du fluide ; dans le cas des suspensions, cette vitesse doit être assez faible pour éviter les phénomènes de cavitation dans les conduites de transfert.
- Dans tous les cas où l'introduction d'air serait inévitable, nous suggérons une opération de désaération qui est très souvent prévue dans les lignes de fabrications des suspensions.

En se basant sur ces recommandations, nous proposons le nouveau schéma de la ligne suivant :

II.3. Proposition d'un schéma de la ligne



Conclusion générale

Dans le but d'améliorer l'aspect du produit Nifazide (Nifuroxazide) suspension 4% qui présente une mousse lors de sa fabrication, notre étude s'est subdivisée en deux grands volets :

- *L'étude physico-chimique* : suite à laquelle nous avons confirmé la stabilité et la validité de la formule ; et ce en n'observant pas de dérive significative ni de formation de mousse lors de la formulation à l'échelle du laboratoire.

- *L'étude de la configuration de la ligne de production* : dans laquelle nous avons relevé les faiblesses suivantes :
 1. L'utilisation non justifiée d'une cuve intermédiaire,
 2. Absence d'homogénéisation dans la cuve de stockage,
 3. Utilisation d'une pompe non adéquate.

A cet effet, nous proposons de:

1. Mettre en place un cuiseur en tête de ligne afin de minimiser les transferts inutiles ;
2. Maintenir une faible agitation tout au long du processus ;
3. Utiliser une pompe adaptable munie d'un régulateur.

L'application de ces recommandations ne nécessite guère un grand investissement et peut lever une bonne partie des préoccupations relatives à la production des suspensions.

Bibliographie

- [1] « **Médicaments génériques, principaux enjeux** » Actes du séminaire international sur les procédures scientifiques et techniques pour le développement des médicaments génériques. Alger le 18, 19, 20 mai 2000, Groupe SAIDAL.
- [2] **Gilbert Schorsh. La formulation : de l'art à la science du compromis**, dans « l'Actualité Chimique », Décembre 2000.
- [3] « **Du génie chimique à la production pharmaceutique** » Article de l'association Interchimie 99, n°37 avril 1999.
- [4] **Bernard. Cabane**, Formulation des Dispersions, Techniques de l'Ingénieur, Génie de la formulation, J2 185 (2003).
- [5] **B. Dobias .W. von Rybinski, X. Qiu**, Solide liquide DISPERSIONS, INC. NEW YORK, Ed 1999.
- [6] **Laurier L. Schramm**. Suspensions fundamentals and applications in the petroleum Industry. Ed 1996.
- [7] **A .Le Hir**, Pharmacie galéniques bonnes pratiques de fabrication des médicaments. 8^{ème} édition, (2001).
- [8] **C. Desjardins**, Mémoire de fin d'étude, Université de MONTREAL, juin 1999
- [9] **M. Daoud et C.Williams**, la juste argile, les éditions de physique (1995).
- [10] **G. Gouarraze, J.L. Grossiord**, Initiation à la Rhéologie, E.D ETC et DOC ,3^{ème} édition, Paris.
- [11] **R. DELOBEL**, Mesure des caractéristiques rhéologiques des polymères thermo-plastiques ; Publication du Centre de Recherche et d'Etude sur les Procédés d'Ignifugation des Matériaux (CREPIM).
- [12] **Revue éditée par l'INRA**, La granulométrie de l'aliment : principe, mesure et obtention. 2000.
- [13] **E. Kissa**, Dispersion caracterisation, testing and measurement. Ed 1999.
- [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. Asso (Sci.ed.) 49, p.249 (1960)
- [16] **Jacques GOUPY**, Pratiquer les plans d'expérience. Ed DUNOD 2005.

Carbomère : Carbopol 934 p

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

▪ **Formule chimique :**

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

▪ **Type de produit :**

Polymère **carboxy vinylique** de haut poids moléculaire.

▪ **Dispersibilité dans l'eau :**

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

▪ **Rhéologie :**

Écoulement plastique.

▪ **Stabilité en pH :** 5-11

▪ **Incompatibilités**

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

▪ **Solubilité**

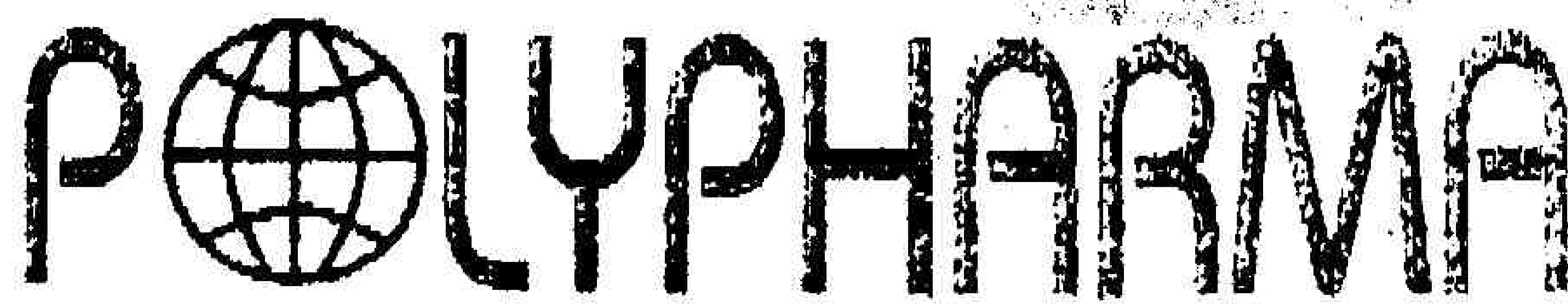
Produit soluble dans l'eau, l'éthanol (95%), diméthylformamide et le méthanol.

Non soluble dans l'acétone, diéthyléther, benzène.

▪ **Avantages :**

Bon agent de suspension à pH 5

Non sujet à l'hydrolyse et à l'oxydation



TECHNOLOGIES & SCIENCES GMBH

Abschafweg 1 Große Reichenstraße 27 20457 Hamburg

Telefon: 040-374803-0 Fax: 040-374803-20 - info@polypharma.de www.polypharma.de

Certificat d'analyse

No.: 50502114

Produit : NIFUROXAZIDE Ph. Eur.

No. de lot : 20051103

Quantité : 1.000 kg

Date de fabrication : 12/2005

Date de re-contrôle : 11/2009

	Résultats	Normes
CARACTERES	poudre cristalline, jaune vif, pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène	
IDENTIFICATION		
Spectrophotométrie I.R. :	conforme	comparable au spectre de référence
ABSORBANCE SPECIFIQUE	968.360	max. 367 nm ($A_{1cm}^{1\%} = 940 - 1000$)
P-HYDROXYBENZOHYDRAZIDE (IMP. A)	< 0.05 %	≤ 0.05 %
SUBSTANCES APPARENTEES - CLHP		
Impuretés individuelles :	conforme	≤ 0.3 %
Nombre d'impuretés individuelles ≥ 0.1 % :	conforme	max. 1
Total des impuretés :	0.01 %	≤ 0.5 %
METAUX LOURDS	< 20 ppm	≤ 20 ppm
PERTE A LA DESSICCATION	0.08 %	≤ 0.5 %
CENDRES SULFURIQUES	0.02 %	≤ 0.1 %
DOSAGE :	100.62 %	98.5 - 101.5 %

Hambourg, 04.03.2006

POLYPHARMA Technologies & Sciences GmbH
Quality Control

Les données ci-dessus sont le résultat de notre contrôle de qualité ou de celui de nos fabricants. Elles ne libèrent pas l'acheteur d'un contrôle à l'arrivée des marchandises et ne sont pas une garantie pour l'usage adéquat de ce produit.



Type du rhéomètre : BROOKFIELD DV-1+

1- Calibrage :

L'opération « Autorange » nous permet d'avoir la valeur maximale de la viscosité en (cp) pour une torsion maximale de 100%. Soit X cette valeur en (cp)

L'erreur de l'appareil est fixée à 1%.

Sur cette échelle l'erreur faite sur la mesure est de $e = 0.01X$

En mesurant la viscosité du standard dans les conditions opératoires voulues, on lit la valeur correspondante notée Y en (cp). L'erreur commise sur cette valeur est de $\epsilon = 0.01Y$

Pour vérifier la fiabilité de l'appareil, on doit calculer la valeur réelle de la viscosité : $V_{réelle}$ du standard dans les conditions normales. Si cette dernière est comprise dans l'intervalle $[Y-(e+\epsilon) ; Y+(e + \epsilon)]$ alors l'appareil n'a pas besoin d'être recalibré.

2. Détermination des facteurs correctifs :

Dans un bêcher de 600ml, on mesure 500ml de standard à 25C°. On mesure la viscosité χ de ce dernier. On met ce même standard dans un autre contenant de diamètre plus petit. On mesure la nouvelle valeur de viscosité η du standard dans le nouveau contenant sans le guardleg (accessoire servant à protéger l'élément en place).

Le facteur correctif **f** est le rapport des deux viscosités :

$$f = \frac{\eta}{\chi}$$

Ainsi, pour mesurer la viscosité réelle d'un fluide dans des conditions données, il suffit de diviser la valeur mesurée dans les nouvelles conditions par le facteur correctif.

3. Mesures de la viscosité du fluide :

Pour un élément donné (Spindle : S61-S64), on fait varier les vitesses de rotation RPM selon l'échelle prédéfinie et pour chaque vitesse on lit sur l'écran deux valeurs. La première correspond à la viscosité du fluide et la seconde définit le taux de cisaillement.

La vitesse de déformation (shear rate) est définie par la formule :

$$\dot{\gamma} = \frac{2 \cdot R_c^2 \cdot R_b^2 \cdot \omega}{\chi^2 (R_c^2 - R_b^2)}$$

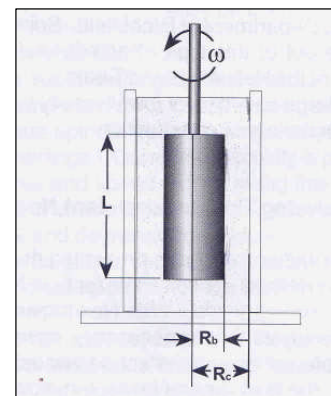
Avec :

$$\omega = 2\pi N / 60$$

R_c : rayon du contenant

R_b : rayon de l'élément choisi

χ : la position à laquelle on désire calculer la viscosité.



Pour plus de détail, se référer au fascicule « More solutions to sticky problems », page 21

4. Mesures du taux de cisaillement :

Le taux de cisaillement (shear stress) est exprimé par la formule :

$$\tau = \frac{M}{2\pi R_b^2 L}$$

M : moment de cisaillement = % * 673.7

L : hauteur de l'élément

Exemple :

Pour le Spindle S62 :

$$L = 0.686 \text{ cm}$$

Les expressions permettant le calcul du taux de cisaillement et de la vitesse de cisaillement sont de données en fonction, respectivement, de la vitesse de rotation et du pourcentage de torsion :

$$\dot{\gamma} = 0.1425 * N$$

$$\tau = 178.406 * \%$$

L'expression des paramètres viscosité ou taux de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement permet de caractériser le comportement rhéologique des fluides.

Les tableaux à partir des quels nous avons extraits les constantes relatives aux mobiles :
 (Réf. Pages 32 et 33 de « More solutions to sticky problems »)

Disc Spindle Dimensions

Spindle	Figure	C-Diameter	D	E	F
#2 LV	1	.7370 (18.72)	.270(6.86)	1.000(25.4)	1.969 (50.0)
#3 LV	1	.4970 (12.6)	.070 (1.78)	1.007 (25.6)	1.969 (50.0)
#1 RV	2	2.2150 (56.26)	.885 (22.48)	1.062 (26.97)	2.406 (61.12)
#1 H	2	2.2150 (56.26)	.908 (23.06)	1.062 (26.97)	2.406 (61.12)
#2 RV	3	1.8477 (46.93)	.063 (1.65)	1.062 (26.97)	1.938 (49.21)
#2 H	3	1.8550 (47.12)	.063 (1.65)	1.062 (26.97)	1.938 (49.21)
#3 RV/H	3	1.3658 (34.69)	.063 (1.65)	1.062 (26.97)	1.938 (49.21)
#4 RV/H	3	1.0748 (27.3)	.063 (1.65)	1.062 (26.97)	1.938 (49.21)
#5 RV/H	3	.8324 (21.14)	.063 (1.65)	1.062 (26.97)	1.938 (49.21)
#6 RV/H	1	.5757 (14.62)	.063 (1.57)	1.188 (30.17)	1.938 (49.21)

Dimensions are in inches (mm). Dimension A is 4.531 (115) on LV spindles;
 5.250 (133) on RV/H spindles. Dimension B is .125 (3.2) on all spindles.

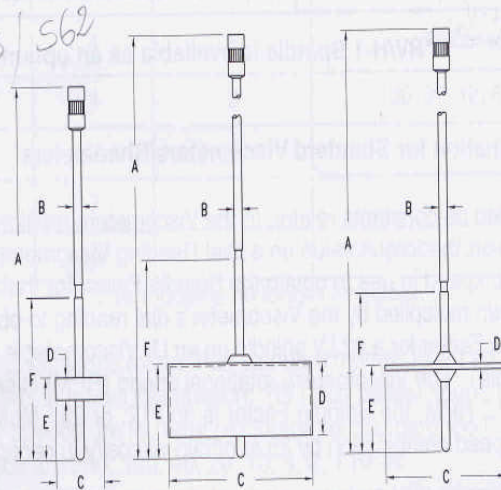


Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Cylindrical Spindle Factors and Shear Rates

Spindle	LV	RV**	HA**	HB**	Shear Rate (sec ⁻¹)
#1 LV	72/N **	780/N	1560/N	6240/N	0.220N
#2LV CYL	330/N ***	3350/N	6700/N	26.8M/N	0.212N
#3 LV CYL	1200/N*	12.9M/N	25.8M/N	103.2M/N	0.210N
#4 LV	6000/N*	64M/N	128M/N	512M/N	0.209N
#5 LV CYL ⁺	12M/N*	128M/N	256M/N	1024M/N	0.209N
#7 RV/H	3750/N*	40M/N	80M/N	320M/N	0.209N

N = RPM M = 1000 + = Optional Item

**Factors are for readings made without using the guardleg.

Cylindrical Spindle Dimensions

Spindle	Figure	C-Diameter	D	F
#1 LV	1	0.7418 (18.84)	2.563 (65.1)	3.188 (80.97)
#2 LV CYL	1	0.4037 (10.25)	2.124 (53.95)	2.624 (66.65)
#3 LV CYL	2	0.2315 (5.88)	1.688 (42.86)	2.094 (53.19)
#4 LV	3	0.1250 (3.2)	1.221 (31.01)	N/A
#5 LV	3	0.1250 (3.2)	0.536 (13.61)	N/A
#7 RV/H	3	0.1250 (3.2)	1.983 (50.37)	N/A

Dimensions are in inches (mm). Dimension A is 4.531 (115) on LV spindles; 5.250 (133) on RV/H spindles.
Dimension B is .125 (3.2) on all spindles.

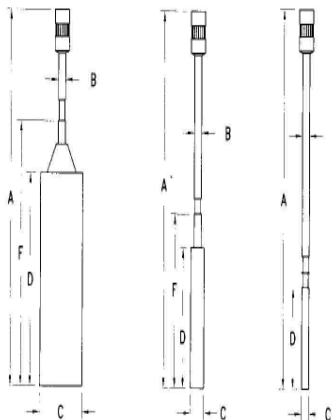


Fig. 1

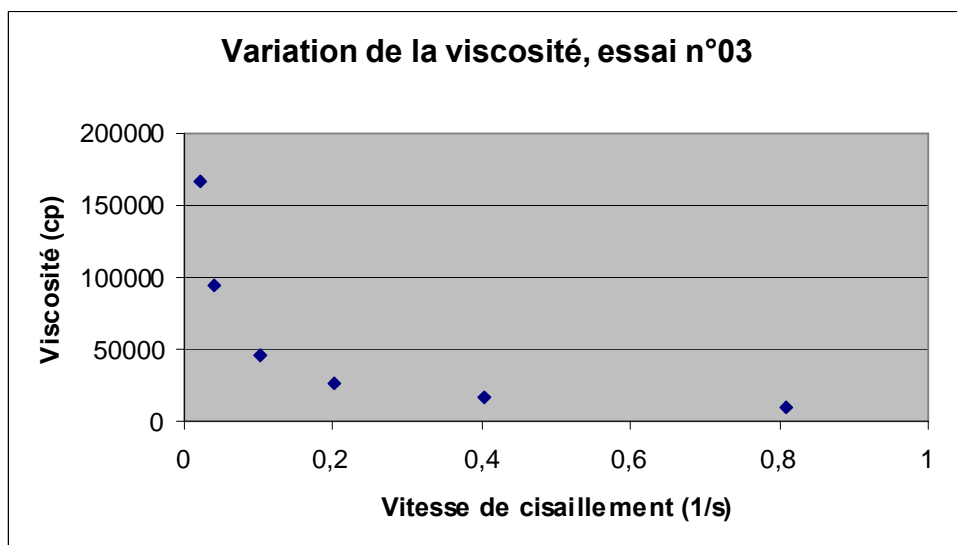
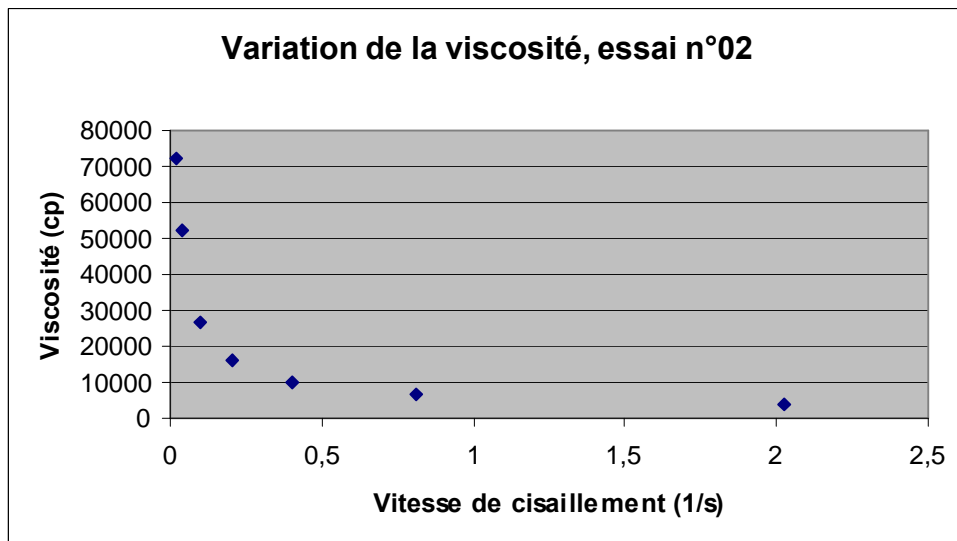
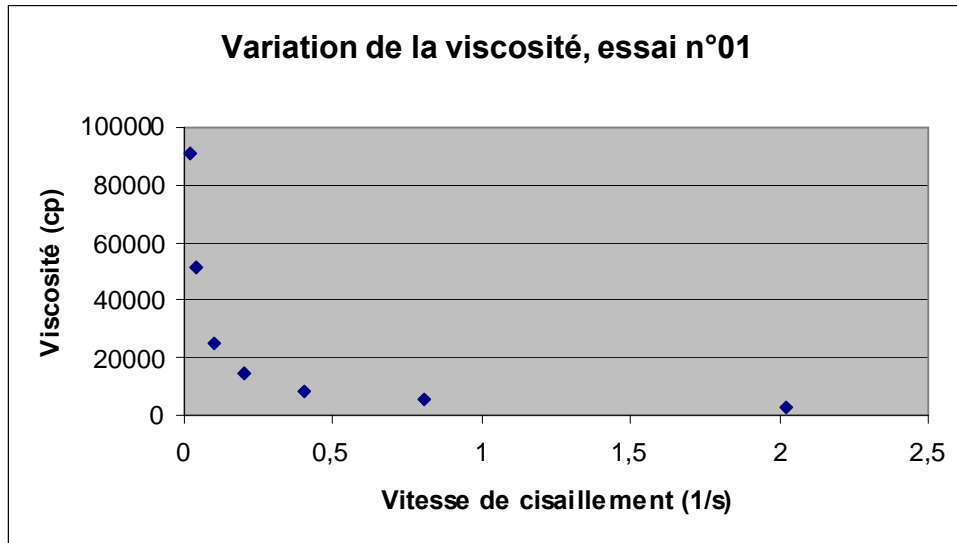
Fig. 2

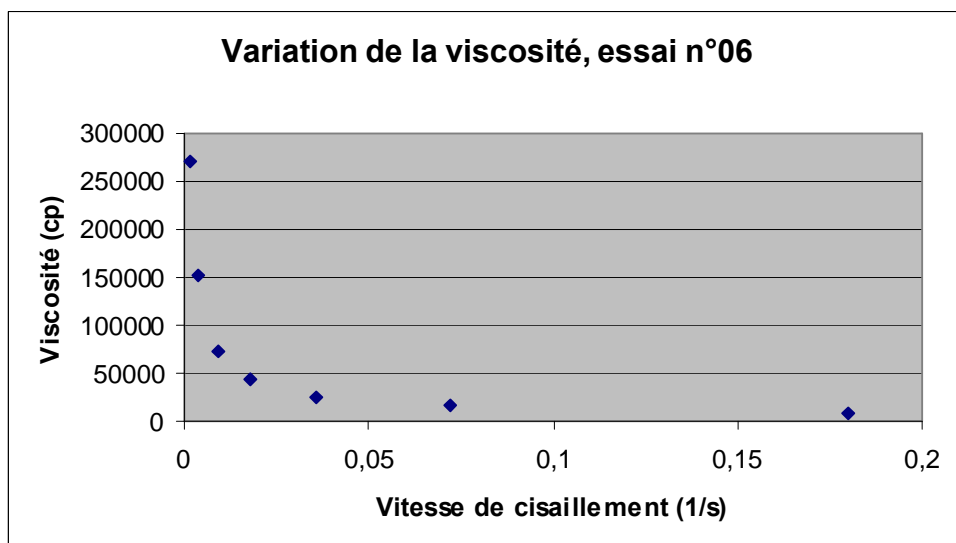
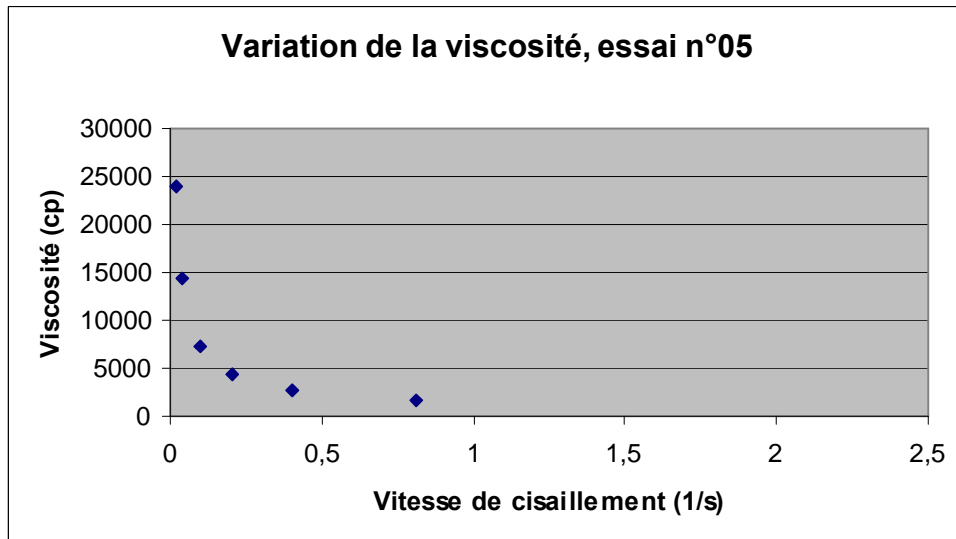
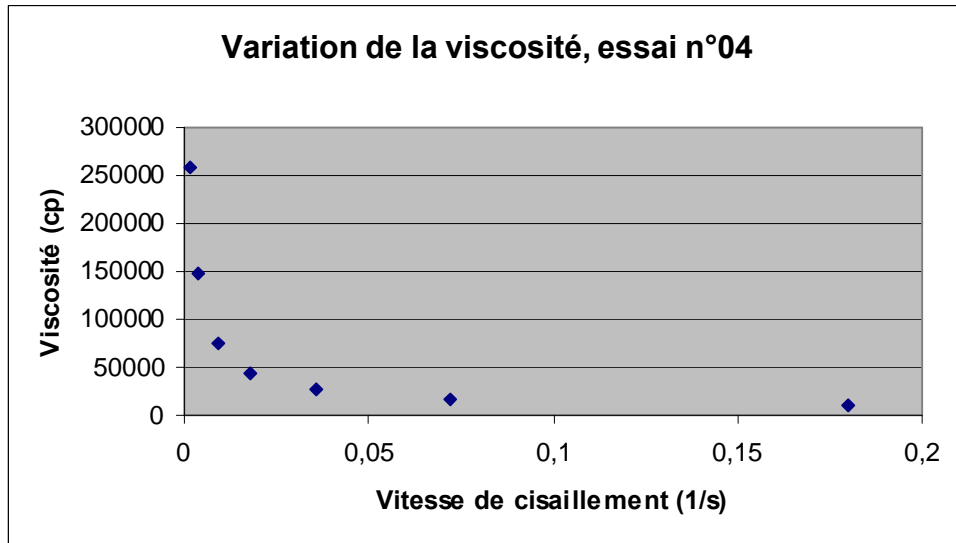
Fig. 3

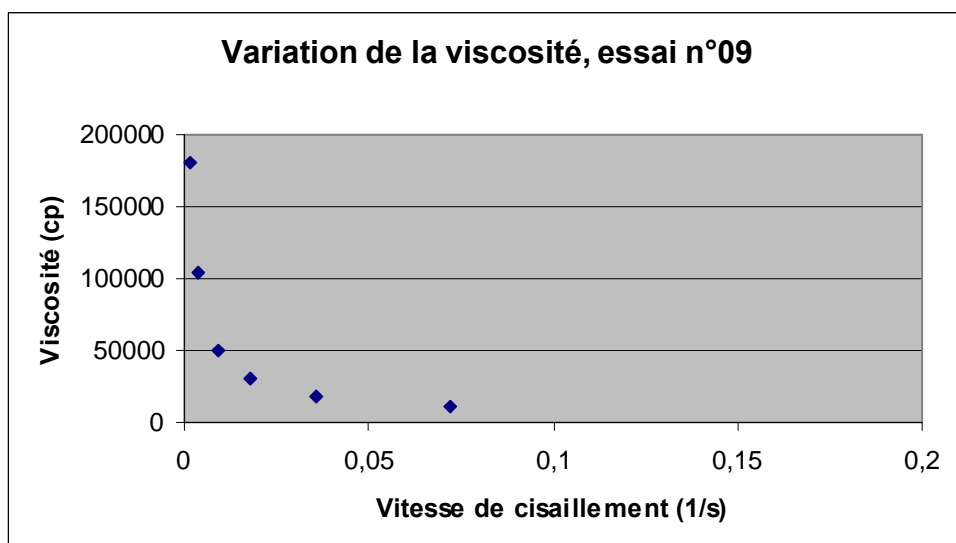
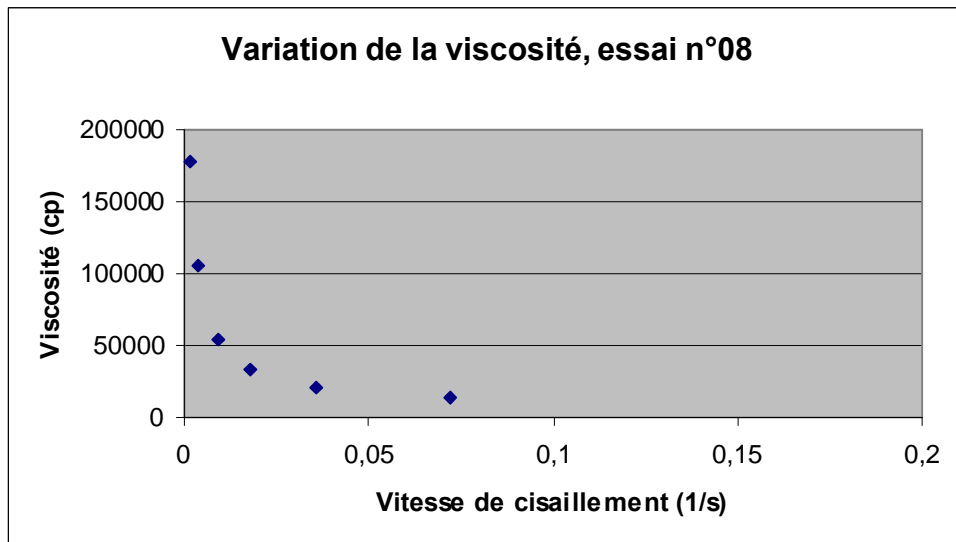
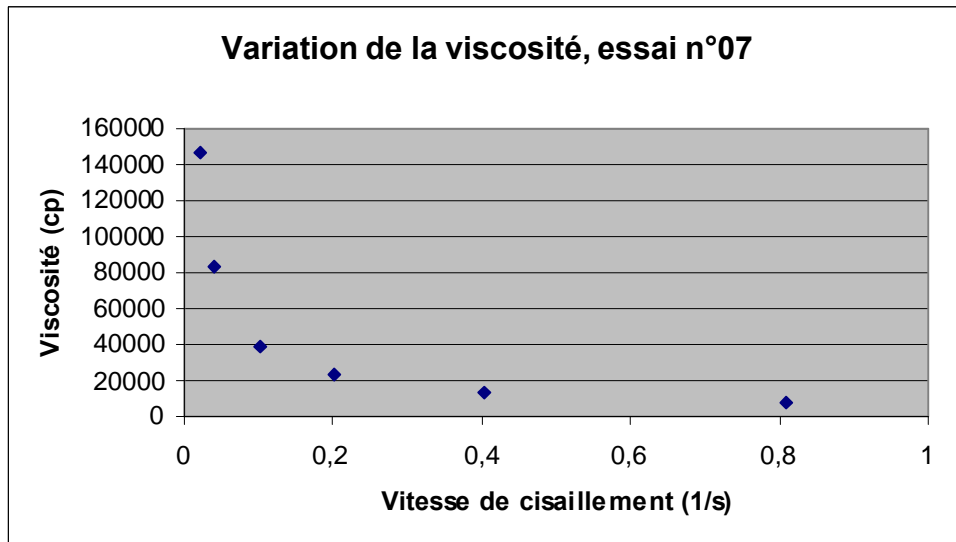
Tableau 9 : Taille et distribution moyenne des particules (suite).

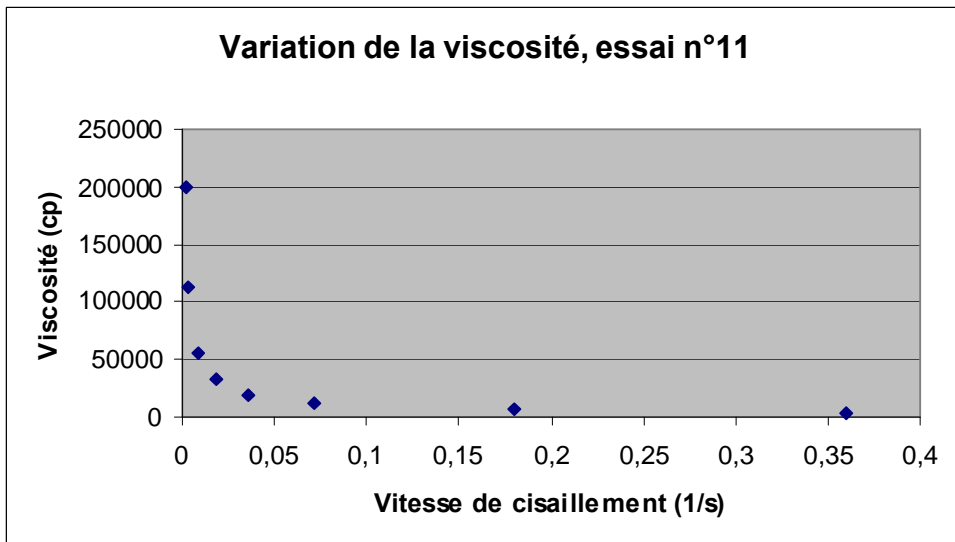
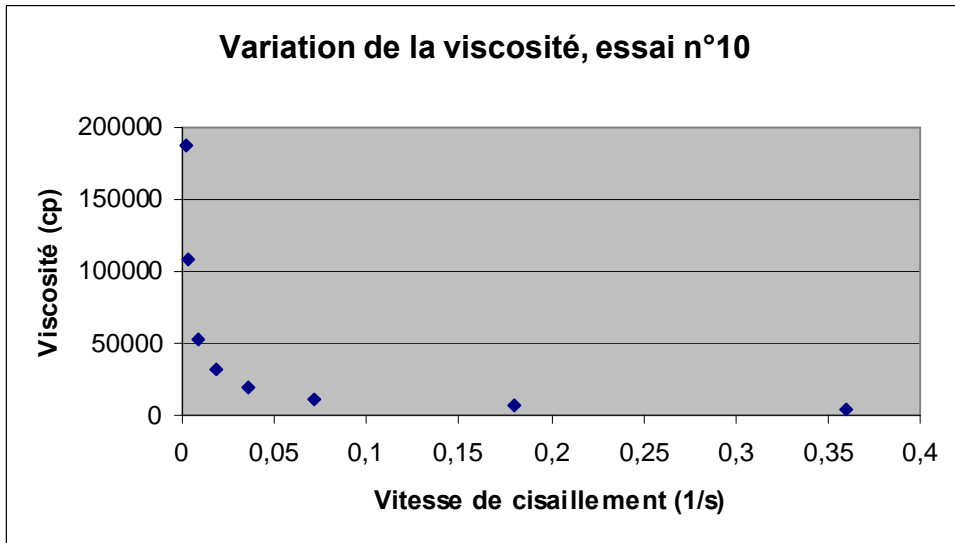
3 Semaines		4 Semaines	
Taille moyenne (micron)	Aspect du prélèvement	Taille moyenne (micron)	Aspect du prélèvement
2-2.5	Homogène	2-2.5	Homogène
1.25- 1.43	Présence marquée de gros agglomérats + bulles d'air	1.25- 1.43	Présence marquée de gros agglomérats + bulles d'air
1.43-1.66	Présence d'importants agglomérats	1.43 - 1.66	Présence d'importants agglomérats
1.4-1.5	Présence d'importants agglomérats	1.5 - 2	Présence d'importants agglomérats
1	Présence d'importants agglomérats	3 - 5	Présence d'importants agglomérats
1.66-2.5	Présence d'agglomérats	3 - 5	Présence d'agglomérats
1	Présence d'agglomérats	2.5 - 3	Importante présence d'agglomérats
1.43-2.5	Fines particules +présence importante de petits agglomérés	2.5 - 3	Grossissement important des particules
1.43-1.66	Aspect cristallin et présence d'agglomérats	2.5 - 4	Grossissement important des particules
1.43-2.5	Aspect cristallin et présence d'agglomérats	2.5 - 4	Grossissement important des particules
1.43-1.66	Aspect cristallin et présence d'agglomérats	2.5 - 4	Grossissement important des particules

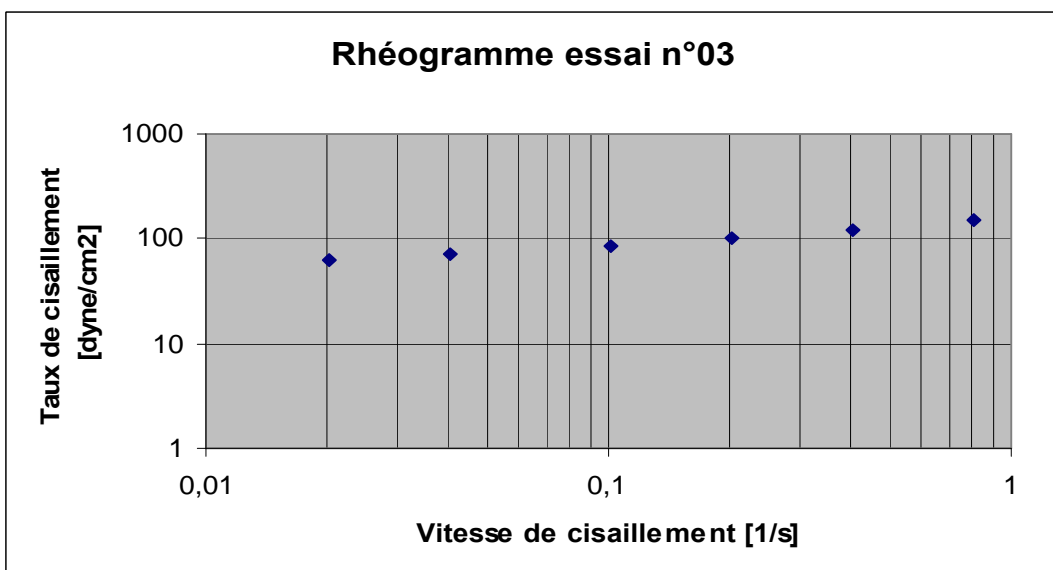
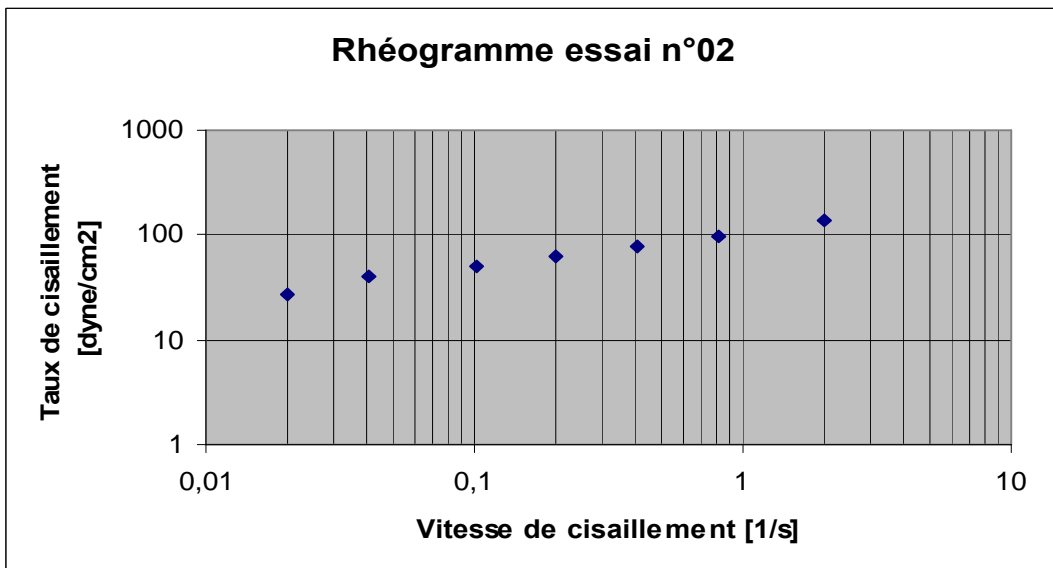
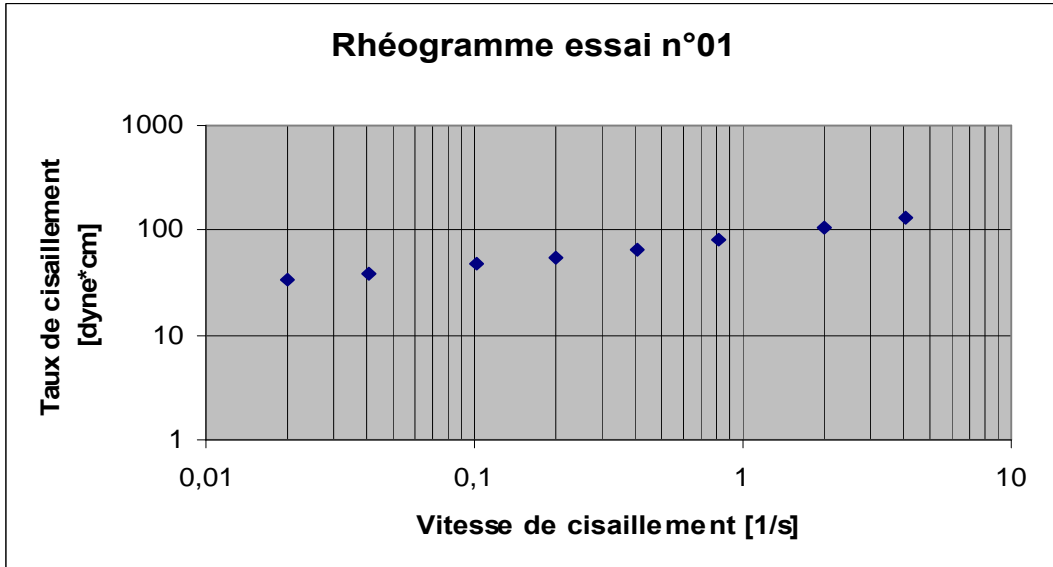
5 semaines	
Taille moyenne (μ)	Aspect du prélèvement
3 - 4	Homogène avec de petits agglomérats
5	Présence marquée d'agglomérats de
2.5 - 5	Présence d'importants agglomérats
4 - 5	Présence d'importants agglomérats
3 - 5	Solution homogène avec d'importants agglomérats
3 - 5	Présence d'agglomérats
2.5 - 3	Présence d'agglomérats
2.5 - 3	Fines particules +présence importante de petits agglomérats
3 - 4	Aspect cristallin et présence d'agglomérats
3 - 4	Aspect cristallin et présence d'agglomérats
3 - 4	Aspect cristallin et présence d'agglomérats

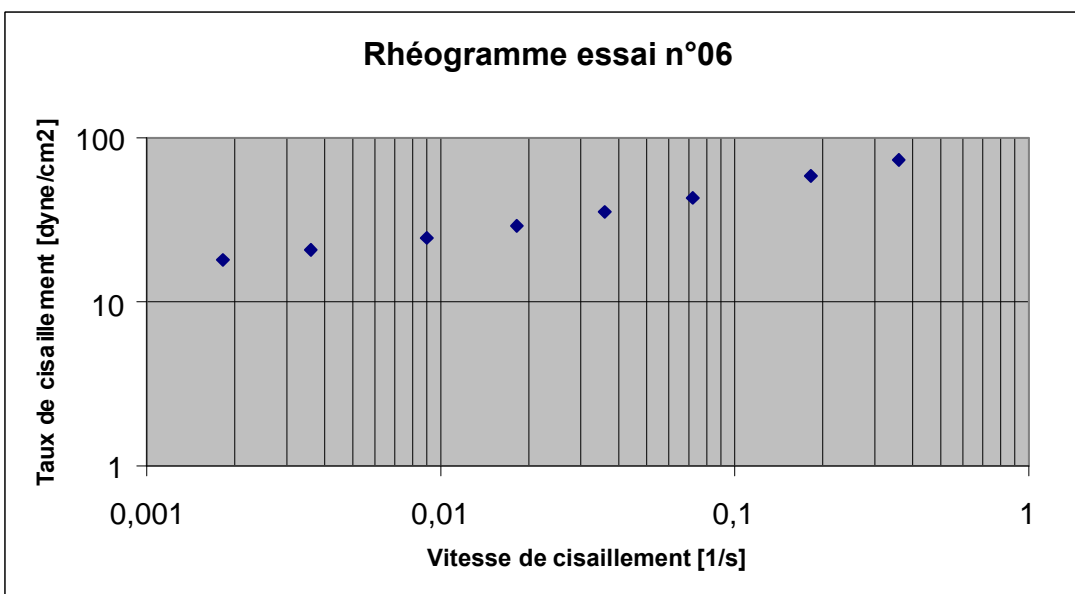
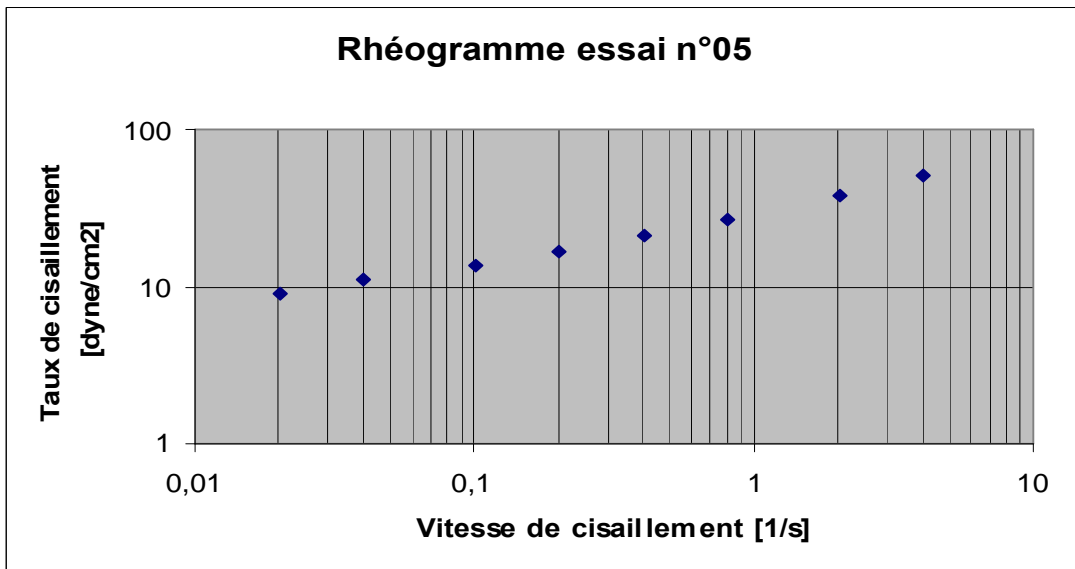
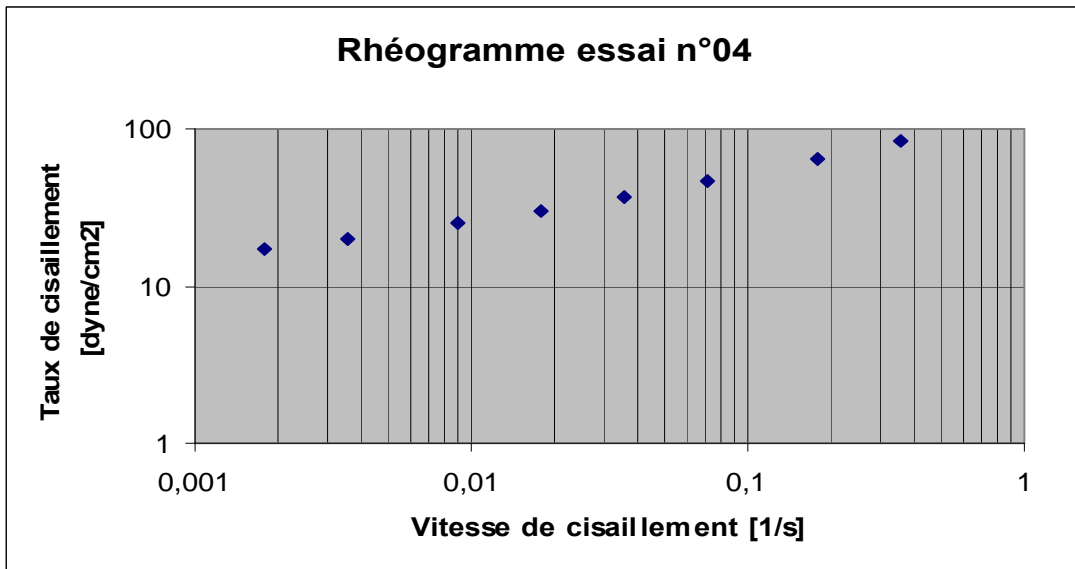


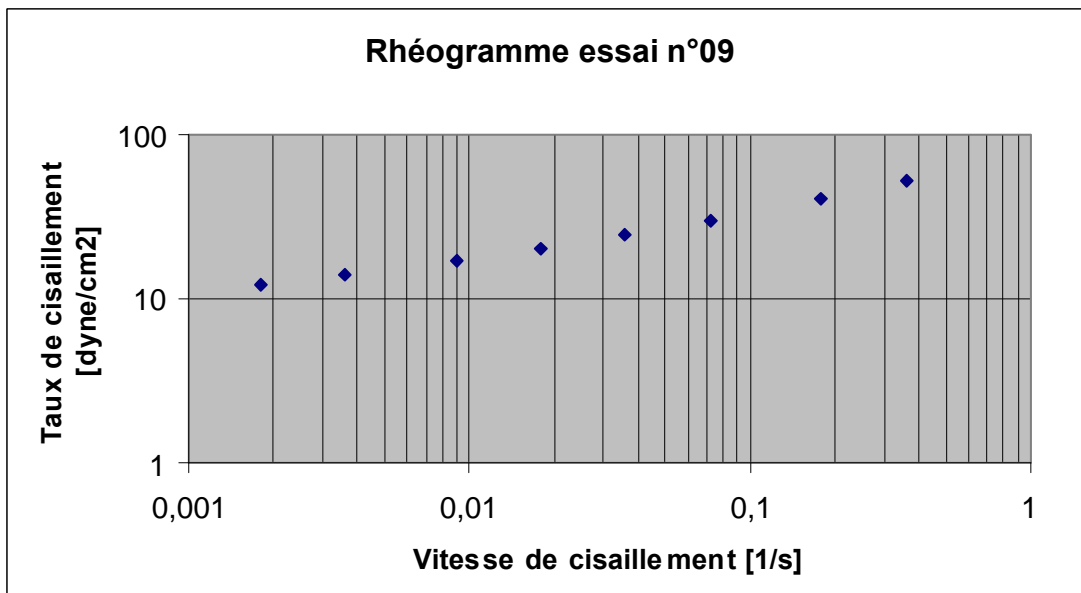
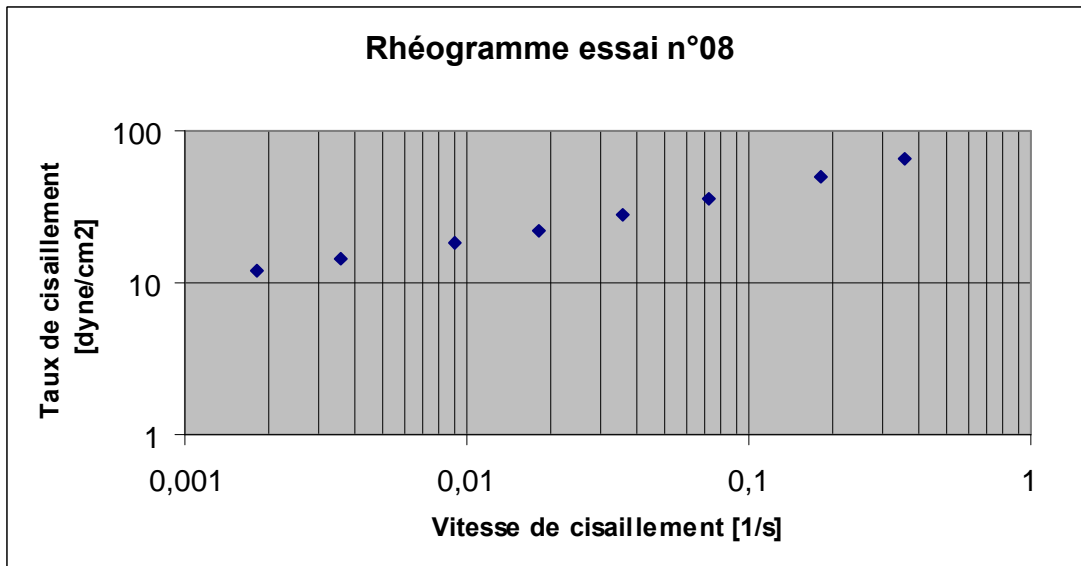
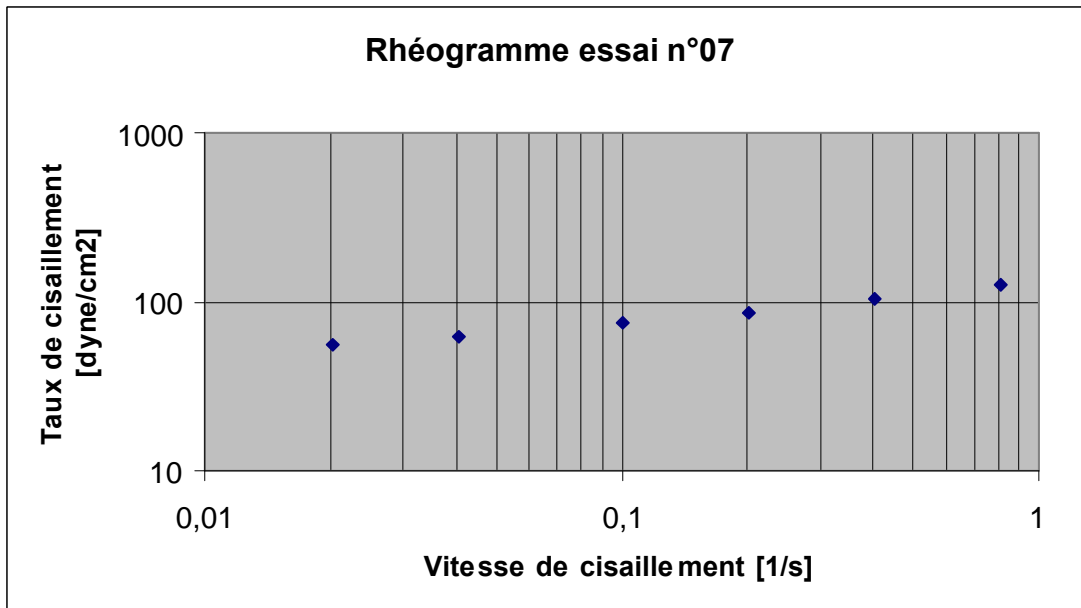


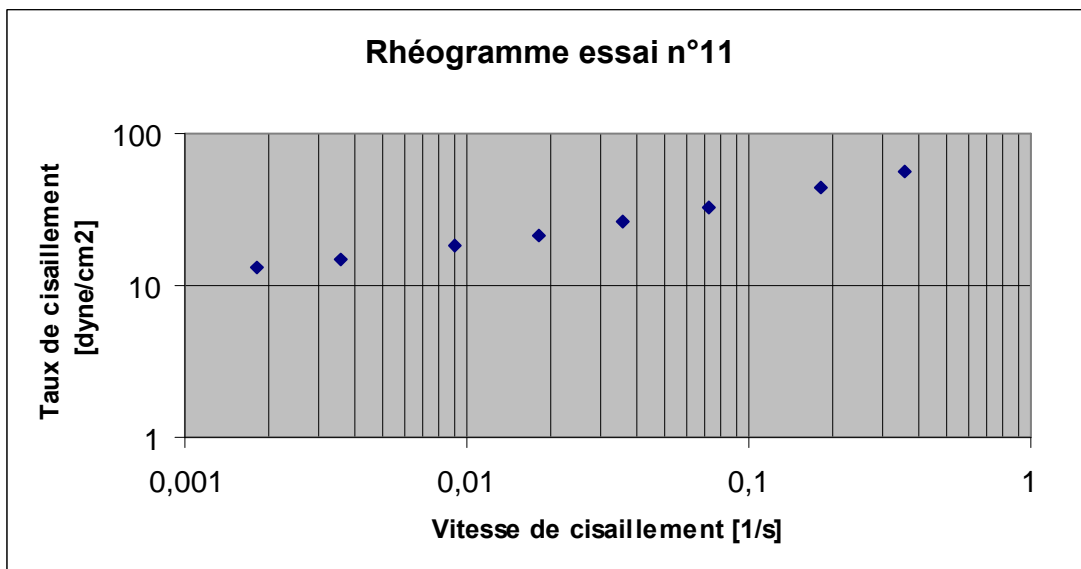
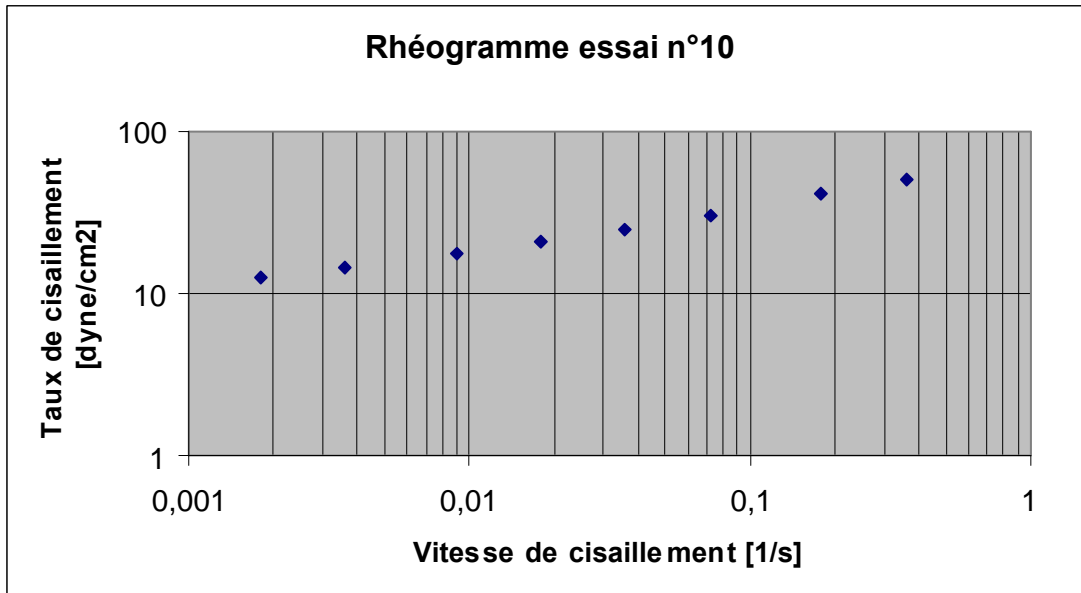












Observation après 1 semaine :



Observation après 3 semaines :



Observation après 6 semaines :



Résumé : Formulation et étude de stabilité d'une suspension pharmaceutique « Nifazide 4% »

Dans cette étude, nous nous proposons de formuler une suspension pharmaceutique qui se compose principalement d'un principe actif à une concentration de 4%, d'un polymère synthétique « Carbopol 934p » comme agent viscosifiant, d'un agent épaississant « saccharose » et d'autres excipients. L'étude de la stabilité physique de ces suspensions en fonction des deux ingrédients clés a été réalisée pendant une durée de six semaines en analysant l'évolution de chacun des paramètres : turbidité, densité, pH et taille des particules.

Une initiation à la rhéologie nous a permis de caractériser le comportement rhéologique des suspensions formulées, ainsi que l'utilisation du logiciel STATISTICA pour mettre en évidence les effets des deux ingrédients sur les différentes propriétés étudiées.

Pour conclure, nous avons établi un diagnostic au niveau de la ligne de production afin de mettre en avant les causes à l'origine d'un écart dans les propriétés organoleptiques du produit final.

Mots clés: formulation d'une suspension, agrégation, stabilité, rhéologie, processus industriel.

Abstract: Formulation and study of stability of a pharmaceutical suspension "Nifazide 4%"

The present study aims at formulating a pharmaceutical suspension which consists of an active ingredient at a concentration on 4%, a synthetic polymer "Carbopol 934p" as a viscosifiant agent, a thickening agent "sucrose" and other excipients.

The physical stability of this suspension regarding thus key-ingredients was studied during six weeks by analysing the evolution of the following parameters: Turbidity, Specific gravity, and size of particles.

An initiation to the rheology helped us with the characterisation of the rheological behaviour of every formulated suspension. The use of Statistica soft ware enabled us to highlight the effects of the two ingredients on the studied properties.

Finally, we have established a diagnosis on the level of the production line to put the reasons forward to the origin of a gap in the properties organoleptics of the final product.

Key words: Formulation, aggregation, stability, rheology, industrial process.

ملخص: تركيب ودراسة ثبات معلق دواء للشرب

نقترح في هذه الأطروحة تركيب معلق دواء مكون أساساً من قاعدة فعالة كملزج، السكروز كمتف و مكونات أخرى.

جرت دراسة الثبات الفيزيائية للمعلق بدلالة عنصرين مستقلين خلال ست أسابيع بالتأمل تطور عدة ميزات: الترسيب، الكثافة، الـpH وأخيراً حجم الجسيمات

سمح لنا مدخل إلى علم السيالان التعرف على سلوك المعلقات، إستعمال الإعلام الآلي برنامج STATISTICA تبيان

مفعول العنصرين على الميزات المدروسة.