

Formes à libération conventionnelle liquides destinées à la voie orale

GÉNÉRALITÉS

DÉFINITIONS

Trois types de préparations liquides pour usage oral contenant une ou plusieurs substances actives (ou principes actifs [PA]) :

- ▶ **solutions**;
- ▶ **émulsions**;
- ▶ **suspensions**.

Six catégories de préparations liquides pour usage oral définies à la *Pharmacopée européenne* (Ph. Eur.) :

- ▶ les solutions, émulsions et suspensions buvables;
- ▶ les poudres et granulés pour solutions ou suspensions buvables;
- ▶ les gouttes buvables;
- ▶ les poudres pour gouttes buvables;
- ▶ les sirops (préparation sucrée aqueuse de consistance visqueuse);
- ▶ les poudres et granulés pour sirops.

Les préparations liquides pour usage oral peuvent contenir des conservateurs antimicrobiens appropriés, des antioxydants et d'autres excipients, tels que des agents de dispersion, de suspension, des substances épaississantes, émulsionnantes, des tampons, des mouillants, des solubilisants, des stabilisants, des aromatisants, des édulcorants et des colorants autorisés par l'autorité compétente.

UTILISATIONS DES FORMES LIQUIDES ORALES (tableau 51.2.1)

Tableau 51.2.1 Avantages et inconvénients des formes liquides orales

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • Adaptation de posologie aisée car il est facile de fractionner les doses (beaucoup de formes multidoses) • Facile à administrer chez les patients présentant des difficultés à avaler (pédiatrie, gériatrie, neurologie) • Possibilité de production en officine ou PUI • Absorption plus rapide du PA 	<ul style="list-style-type: none"> • Coût de production élevé • Mauvaise stabilité physico-chimique et microbiologique vs forme solide • Plus difficile de masquer les goûts désagréables des PA vs forme solide • Attention à l'ouverture des flacons et à la précision de la mesure

PA : principe actif; PUI : pharmacie à usage intérieur; vs : versus.

SOLUTIONS

DÉFINITION

Mélange de minimum deux composants formant une **dispersion moléculaire homogène**. Se composent d'un ou plusieurs liquides miscibles entre eux (solvants) et d'un ou plusieurs **substances dissoutes** (solutés).

Elles sont le plus souvent aqueuses mais peuvent être huileuses ou alcooliques.

FABRICATION

Les solutions sont obtenues par dissolution.

La **solubilité** : quantité maximale pouvant être dissoute dans un solvant donné à une température donnée.

Facteurs ayant un impact sur la solubilité :

- ▶ **co-solvant** : diminue la polarité de l'eau (éthanol, propylène glycol, glycérol, polyéthylène glycol [PEG]);
- ▶ **potentiel hydrogène (pH)** : concerne les substances ionisées :
 - augmentation du pH = > augmente la solubilité des acides faibles,
 - diminution du pH = > augmente la solubilité des bases faibles;
- ▶ **agent solubilisant** : tensioactif (TA) et surfactants à faible concentration (sinon problème de mousse et tolérance).

La solubilisation des actifs peut être réalisée dans différents types d'agitateurs (ou mélangeurs) dont la cuve après fermeture peut être mise en mouvement, ou dans une cuve fixe dans laquelle une **hélice**, une **palette** ou une **turbine** vont permettre de créer le mouvement au sein de la cuve.

À noter : les sirops

Les sirops sont des solutions aqueuses qui contiennent minimum 45 % en masse de saccharose.

Le saccharose peut aujourd'hui être remplacé par d'autres sucres ou polyols : xylitol, sorbitol, fructose ou glucose.

Une teneur de 65 % en masse garantit une conservation antimicrobienne.

SUSPENSIONS

DÉFINITION

Dispersion d'un solide divisé insoluble dans une phase liquide.

Le **solide divisé** peut être **hydrophile ou hydrophobe** et la **phase liquide huileuse ou aqueuse**. Les suspensions peuvent présenter un sédiment qu'il est facile de disperser par agitation de façon à obtenir une suspension suffisamment stable pour permettre l'administration de la dose voulue.

FABRICATION

Les suspensions sont obtenues par dispersion.

Les suspensions sont des systèmes non homogènes. Si une substance solide est hydrophile, elle va avoir tendance à sédimenter, si elle est hydrophobe, à flotter (tableau 51.2.2).

La formulation d'une suspension doit permettre d'obtenir une **bonne mouillabilité** de la substance solide et de **ralentir le phénomène de sédimentation** (tableaux 51.2.2 et 51.2.3).

Tableau 51.2.2 Paramètre d'optimisation des suspensions

Paramètre à optimiser	Action à mener
Augmenter la mouillabilité d'une poudre	Ajout de tensioactif
Ralentir le phénomène de sédimentation	Réduction de la taille des particules Augmentation de la viscosité

Tableau 51.2.3 Fonctionnalités et excipients des suspensions

Fonctionnalités	Exemples d'excipients
Agent mouillant ou tensioactif	Glycérol Polysorbate 80 Lauryl sulfate de sodium
Viscosifiants	Gomme arabique Carbomères Dérivés de cellulose (carboxyméthylcellulose)

UTILISATIONS

- ▶ Doivent être **systématiquement agitées** avant emploi.
- ▶ Permettent de fabriquer des formes liquides avec des PA insolubles.
- ▶ Disposent souvent d'une absorption plus rapide du PA vs les comprimés (pas de phase de désagrégation).

ÉMULSIONS

DÉFINITION

Mélange de **deux liquides non miscibles**, le liquide majoritaire est la **phase dispersante, externe ou continue**, le liquide minoritaire est la **phase dispersée, interne ou discontinue**.

La phase dispersante peut être **aqueuse ou hydrophile** et la dispersée **huileuse ou lipophile**, on parle d'émulsion huile dans eau (L/H). À l'inverse, si la phase dispersante est lipophile et la dispersée hydrophile on parle de H/L. Des émulsions multiples peuvent exister, comme le décrit la figure 51.2.1.

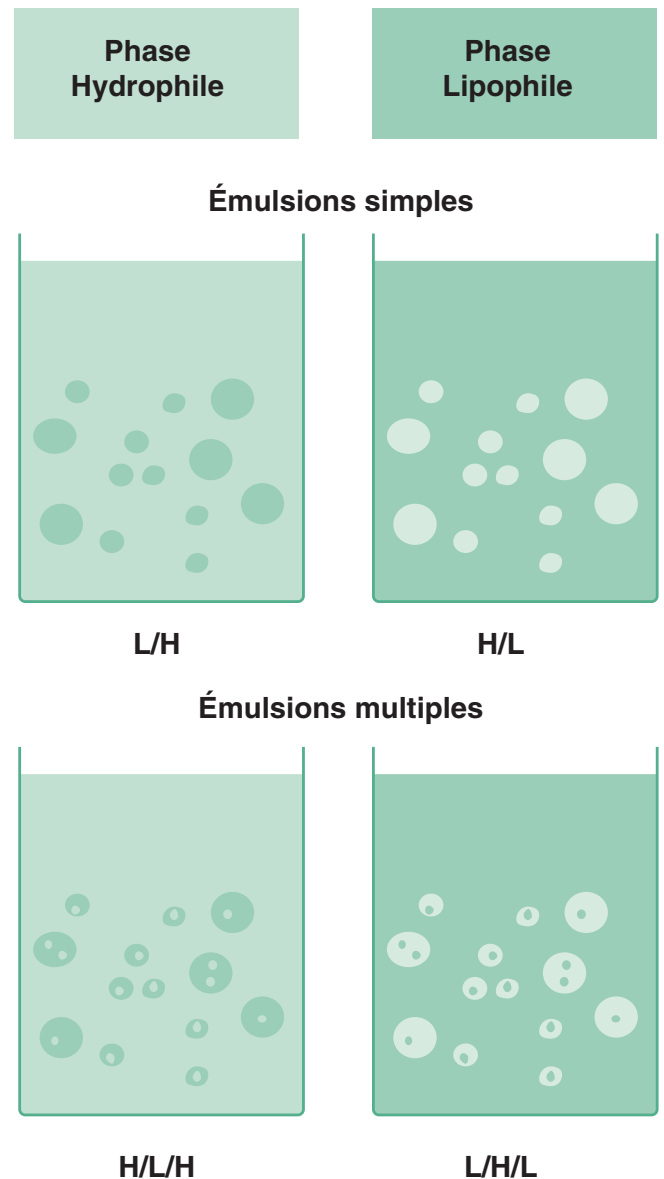


Figure 51.2.1 : Émulsions simples et multiples

FABRICATION

Les émulsions sont obtenues par **dispersion mécanique** d'une phase dans une autre à une température généralement supérieure à 70 °C (tableau 51.2.4).

Les émulsions doivent être stabilisées par des **agents émulsionnants** (tensioactifs ou surfactifs).

Il s'agit de composés amphiphiles qui se placent à l'interface entre les deux phases.

Tableau 51.2.4 Fonctionnalités et excipients des émulsions

Fonctionnalités	Exemples d'excipients
Phase hydrophile	Eau
Phase lipophile	Huile de paraffine Huile de soja
Tensioactifs	Polysorbates Éthylène glycol monostéarate Stéarate de macrogol Lauryl sulfate de sodium Lécithines

STABILITÉ DES ÉMULSIONS

Les émulsions sont des **systèmes instables** (figure 51.2.2).

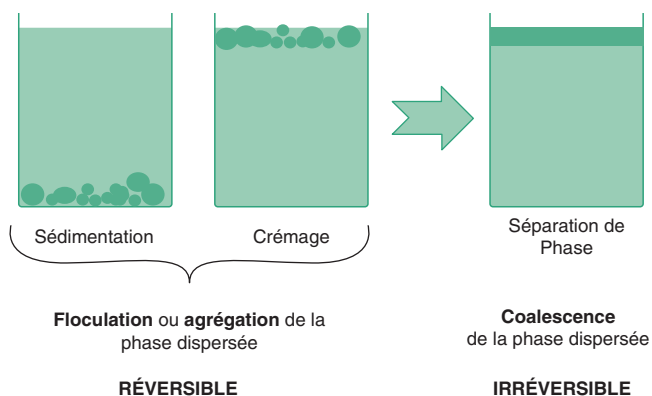


Figure 51.2.2 : Déstabilisation d'une émulsion

À noter

L'aspect visuel d'une émulsion est déterminé par le diamètre des gouttelettes de la phase dispersée (tableau 51.2.5).

Tableau 51.2.5 Relation entre le diamètre des gouttelettes d'une émulsion et son aspect macroscopique

Diamètre des gouttelettes	Aspects
> 1 μm	Émulsion blanc laiteux
Entre 500 nm et 1 μm	Émulsion blanche avec reflets bleutés
Entre 100 et 500 nm	Émulsion gris bleuté
< 100 nm	Transparente à quasi transparente

Attention

Les émulsions sont plutôt retrouvées pour la voie cutanée que pour la voie orale (voir [fiche 55.1. Formes destinées à la voie cutanée](#)).

CONTRÔLES OU ESSAIS PHARMACOTECHNIQUES DES PRÉPARATIONS LIQUIDES POUR USAGE ORAL

Les contrôles suivants sont présents dans la monographie :

► uniformité de masse de la dose délivrée par les récipients multidoses.

Aujourd'hui, la plupart des formes liquides sont délivrées avec des systèmes de mesure calibrés (godet gradué en 5 mL, cuillères mesure, pipettes doseuses, compte-gouttes);

► dose et uniformité de dose des gouttes buvables;

► uniformité des préparations unidoses :

■ uniformité de teneur (pour les suspensions en récipients unidoses);

■ uniformité de masse (pour les solutions et émulsions en récipients unidoses).

À cela s'ajoutent :

► des essais de rhéologie (viscosité + comportement rhéologique);

► des essais d'efficacité du conservateur;

► des essais de stabilité;

► la mesure de la concentration en saccharose;

► des essais propres aux émulsions et suspensions (mesure de taille, stabilités...).

BIODISPONIBILITÉ

La biodisponibilité est simplifiée par rapport aux formes solides pour la voie orale (pas de désagrégation) et la mise à disposition de la substance active est donc plus rapide.

Il existe cependant des différences en fonction des formes (solution / suspension) et de leur polarité (hydrophile ou lipophile).

Exercices

QCM 1

Cocher la (les) réponse(s) vraie(s)

- A** Les formes orales liquides sont plus stables au niveau microbiologique que les formes orales solides
- B** Les formes orales solides sont généralement plus stables au niveau physico-chimique que les formes orales liquides
- C** Les sirops sont des systèmes homogènes dans le temps
- D** Les émulsions sont composées de particules solides dispersées dans un solvant qui est le plus souvent aqueux
- E** Les formes orales liquides permettent généralement une absorption plus rapide du principe actif par rapport à une forme orale solide

QCM 2

Cocher la (les) réponse(s) vraie(s)

- A** Les suspensions sont limpides
- B** Les polysorbates sont des tensioactifs utilisés dans la formulation des suspensions
- C** Les suspensions contiennent des viscosifiants dans leur formulation
- D** Les suspensions sont obtenues par dissolution
- E** Le principal risque d'instabilité d'une suspension est la coalescence

Voir les réponses dans l'encadré **Corrigés des entraînements**, p. 101