

# Liquides oraux : solutions, sirops et suspensions

Dr. Farshid Sadeghipour  
Ecole de Pharmacie Genève - Lausanne

---

---

---

---

---

---

---

---

## Préparations liquides pour usage oral

### ■ Avantages

- Formes multi-doses *HOMOGÈNES*
- Concentration déterminée
- Divisible avec une précision suffisante
- PA mieux tolérés (en raison de leur dilution), mieux absorbés et actifs plus rapidement

### ■ Inconvénients

- Altération plus rapide car en solution
- Produits de dégradation incompatibles avec les autres composants
- Conditionnement particulier qui peut être encombrant, lourd et fragile
- La précision et l'exactitude de la dose administrée dépendent du patient même

■ Préparer des dose unitaires liquides

---

---

---

---

---

---

---

---

## Solutions

■ Préparations liquides avec ou sans excipients contenant un ou plusieurs PA

■ Peuvent contenir des conservateurs ou des antioxydants appropriés

- L'efficacité du conservateur doit être démontrée

■ Les récipients, dans certains cas, satisfont aux exigences relatives aux *Matériaux utilisés dans la fabrication des récipients*

■ Les solutions par définition sont claires et limpides

---

---

---

---

---

---

---

---

## Solutions

### ■ Formulation

- Véhicule principal ou solvant : EAU
- Le grand avantage de la solution sur la suspension: uniformité de la préparation
- Mélange de plusieurs solvants afin d'obtenir une solution plutôt qu'une suspension
- Solubilisation à l'aide d'un surfactant

---

---

---

---

---

---

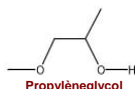
---

---

## Solutions

### ■ Formulation

- Vérifier la solubilité des différents composants dans le solvant ou mélange de solvants choisis. Les cosolvants les plus utilisés :



- Attention à la concentration de l'éthanol, particulièrement dans les formules pédiatriques. Chez les petits enfants cette présence est très limitée voire bannie, de même pour le propylène glycol.
- Dissolution parfois difficile : chauffage (attention à la dégradation, car la chaleur augmente plutôt le taux de solubilisation que la solubilité), réduire la taille des particules du soluté, agitation vigoureuse, ...
- % sans indication = % m/v

---

---

---

---

---

---

---

---

## Solutions

### ■ Formulation

- Une large gamme de pH est tolérée par le système digestif
- Solutions hypertoniques doivent être néanmoins diluées avant l'administration (particulièrement en pédiatrie)
- Antioxydants les plus courants : acide ascorbique (goût acceptable et non-toxique) ou metabisulfite de sodium ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) (problèmes d'incompatibilité avec certains PA)
- Colorants
  - Plutôt comme avertissement ou élément de différenciation
  - Plutôt pour améliorer la compliance pour les enfants par exemple
- Arômes
- Agents conservateurs :
  - Chloroforme (0,25% v/v), acide benzoïque (0,1% m/v), ...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sirops

### ■ Les sirops sont des solutions sucrées avec une consistance visqueuse

- Généralement préparés avec du saccharose à une concentration minimale de 45% m/m. Dès 65% (densité  $\approx 1,32_{20^\circ\text{C}}$ ) assure même une protection antimicrobienne mais souvent présence d'agents conservateurs (parabènes)
- D'autres sucres : Glucose, Léulose, Sucre inverti (fructose)
- Egalement avec des édulcorants tels que les polyols (sorbitol, ...), et les édulcorants synthétiques
- Décomposition possible par hydrolyse avec accentuation (sirop acide)
- Attention : patients diabétiques.

---

---

---

---

---

---

---

---

## Sirops

### ■ Potions

- Préparations de saveur sucrée, obtenues par dissolution ou dispersion dans un véhicule aqueux ou hydro-alcoolique de diverses substances ou compositions médicamenteuses (PA, teintures, sirops, ...)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Suspensions

### ■ Avantages

- Médicaments insolubles en suspensions sont faciles à avaler
- Des dérivés insolubles mis en suspension sont plus acceptables que leurs dérivés solubles
- Poudres volumineuses insolubles telles que le Kaolin sont administrées en suspension comme adsorbants des toxines ou comme antiacide

### ■ Inconvénients

- Obligation de l'agitation avant l'emploi
- Moins exacte qu'avec les solutions
- Le stockage peut modifier le système dispersé particulièrement avec des changements de température

---

---

---

---

---

---

---

---

## Suspensions

- Système à deux phases constitué par de fines particules solides dispersées dans un liquide dans lequel elle sont insolubles :
  - Phase liquide : continue, dispersante
  - Phase solide : discontinue, dispersée
- Formulation
  - Véhicule de choix : l'eau
    - Augmentation de la densité avec Glycérine, saccharose
    - Utilisation de véhicule non aqueux pour des PA instables dans l'eau
  - Autres additifs : tampons, stabilisateurs, agents conservateurs, colorants, aromatisants

---

---

---

---

---

---

---

---

## Suspensions

- Propriétés d'une bonne formulation :
  - Après agitation, le médicament reste assez longtemps en suspension pour permettre un dosage précis
  - La suspension est fluide et peut être facilement prélevée
  - Le sédiment formé ne se compacte pas et se disperse facilement
  - Les particules en suspension sont petites et relativement uniformes : le produit n'a pas un aspect grumeleux

---

---

---

---

---

---

---

---

## Suspensions

- Loi de Stokes 
$$v = \frac{2\alpha^2 g (\sigma - \rho)}{9\eta}$$
  - v: vitesse de la particule sphérique
    - particule sphérique de rayon  $\alpha$  et de densité  $\sigma$ ,
    - liquide de densité  $\rho$  et de viscosité  $\eta$
- Pour baisser la vitesse de sédimentation :
  - Baisse de la taille des particules en suspension
  - Augmenter la densité ou la viscosité du liquide de la phase continue

---

---

---

---

---

---

---

---

## Suspensions

- **Agents floculants :**
  - Electrolytes, surfactants ioniques, quelques polymères (dérivés d'amidon ou de cellulose)
- **Solides difficilement « mouillable »** (ex. : Soufre précipité)
  - Baisser l'énergie interfaciale entre les particules du solide et le liquide : utilisation des surfactants (polysorbates)
- **Solides indiffusables**
  - Carbonate de calcium (craie), oxyde de zinc

---

---

---

---

---

---

---

---

## Suspensions

- **Epaississants**
  - Polysaccharide : Poudre de la gomme de Tragacathe, Alginate de sodium, Gomme d'acacia, Amidon, Gomme de Xanthan (polysaccharide semi-synthétique)
  - Celluloses hydrosolubles : Méthylcellulose, Hydroxyméthylcellulose, Carboxyméthylcellulose de sodium
  - Glaïses (Silicates hydratés colloïdaux) : Bentonite, silicate de Mg et d'Al
  - Epaississants synthétiques :
    - Carbomères (polymère de carboxyviny) : polymère de très haut poids moléculaire d'acide acrylique
    - Dioxyde de silicone colloïdal

---

---

---

---

---

---

---

---

## Préparations liquides pour usage oral

- **Emballage**
  - Il est préférable d'utiliser une bouteille en verre brun avec fermeture sécurisée et procurer une mesure de 5 ml ou une seringue pour des doses plus petites
- **Etiquetage**
  - Préciser le dosage, la composition (agents conservateurs, édulcorants, ...) la posologie, la date de péremption, la date de validité après ouverture, ...

---

---

---

---

---

---

---

---

## Préparations liquides pour usage oral

### Stabilité et date de péremption

- Pour les préparations orales, il est indispensable de faire des études de stabilité ou de se baser sur une formulation identique de la littérature
- Pour une solution, l'absence de la précipitation à la température de conservation doit être vérifiée
- Pour une suspension, vérifier qu'il n'y aura pas d'agglutination de la poudre en suspension au cours de temps

---

---

---

---

---

---

---

---

## Préparations liquides pour usage oral

### Analyses et Essais

- Selon formulation ou quantité fabriquée
  - Essai de l'uniformité de teneur des préparations présentées en unités de prise Essai B
    - Pour les suspensions sous cette forme
  - Essai de l'uniformité de masse (poids); (Ph Eur 2.9.5)
    - Pour les solutions et émulsions conditionnées en récipients unidoses : sur 20 récipients
      - max. 2 unités > [  $\bar{n} \pm 10\%$  ] mais dans [  $\bar{n} \pm 20\%$  ]
  - Masse ou volume à délivrer
    - Si conditionnées en récipients unidoses

---

---

---

---

---

---

---

---

## Préparations liquides pour usage oral

### Taxation

- Gouttes de Codéine phosphate 10 mg/ml (20 ml)
  - Codéine 200 mg = Frs 1,40
  - Simple mélange = Frs 12 pnts = 12,60
  - Flacon = Frs 2,90
    - Total : Frs 16,90

---

---

---

---

---

---

---

---