

La dissolution

la **dissolution** constitue une **opération très importante** dans la **préparation** de nombreuses formes pharmaceutiques.

Définition

La dissolution consiste à **diviser une substance solide à l'état moléculaire** au sein d'un **liquide**. Elle conduit à une **préparation homogène** appelée **solution**.

- Le **liquide solubilisant** est appelé : **Solvant**.
- La **substance dissoute** est appelée : **Soluté**

Les solutions sont des **préparations liquides** obtenues par **dissolutions d'une ou plusieurs substances médicamenteuses** dans un **solvant approprié**

Principe actif + Solvant = solution

Lorsque **plusieurs molécules** restent associées sous forme de micelles **de dimension variant de 0.1 à 0.001 micromètre**, on a **une solution colloïdale** ou **pseudo solution** (ex: **argent colloïdal dans l'eau purifiée**)

Dans la préparation pharmaceutique, on distingue **deux sortes de dissolutions**

- La dissolution **simple ou complète**
- La dissolution **extractive ou partielle** **استخراجية أو جزئية**, qui conduit généralement à **deux phases solide** (marc ou résidu) et liquide (extrait)

Techniques de dissolution simple

La dissolution est plus ou moins longue selon la technique, les substances à dissoudre et les solvants utilisés.

- contact simple à froid
- contact à froid + agitation
- fragmentation préalable du solide + contact à froid
- chauffage du mélange
- Par dissolution par intermède عن طريق الحل عن طريق الوسيط
- Par réaction chimique عن طريق التفاعل الكيميائي

4.4 – La dissolution simple

La dissolution simple ou complète se fait **sans laisser de résidus**. Elle aboutit **une solution monophasique homogène**.

4.4.1 – Notion de solubilité

Les constitutions chimiques du corps à dissoudre et du solvant vont déterminer **une plus ou moins grande aptitude à former des solutions**. ستحدد التركيبة الكيميائية للمادة المراد إذابتها والمذيب قدرة أكبر أو أقل على تكوين المحاليل.

On parlera de **solubilité et de coefficient de solubilité : « Cs »**.

Le coefficient est exprimé dans nos ouvrages de référence en « parties » :

Le $Cs(p)$: c'est le nombre de « parties » (en volumes) de liquide nécessaire pour dissoudre **une partie (1g)** (en masse) de la substance.

Exemple : la caféine $Cs = 80$ parties d'eau à 15°C.

Il faut à moins 80ml d'eau pour dissoudre **1g** de caféine.

Remarque :

La dissolution d'une certaine quantité de substance **va imposer** une quantité minimum de solvant, mais attention, toute adjonction **d'un autre solvant** dans le mélange peut remettre en cause la dissolution. قد يعرض الذوبان للخطر.

La Pharmacopée fournit les précisions suivantes concernant les notions de solubilité et de solvant :

a - Solubilité (Les indications Pharmacopée)

Les indications de solubilité concernant un produit sont exprimées en termes ayant la signification suivante pour la température ambiante :

Tableau 1. Les indications de solubilité

<i>Termes descriptifs</i>	<i>Quantités approximatives de solvants en volume pour une partie de substance en masse</i>
<i>Très soluble</i>	<i>Moins d'une partie</i>
<i>Facilement soluble</i>	<i>de 1 à 10 parties</i>
<i>Soluble</i>	<i>de 10 à 30 parties</i>
<i>Assez soluble</i>	<i>de 30 à 100 parties</i>
<i>Peu soluble</i>	<i>de 100 à 1 000 parties</i>
<i>Très peu soluble</i>	<i>de 1 000 à 10 000 parties</i>
<i>Pratiquement insoluble</i>	<i>plus de 10 000 parties</i>

b – Solvants (Indications Pharmacopée française)

- Lorsque le solvant n'est pas mentionné, le terme « **solution** » implique **une solution dans l'eau** ».
- Un autre solvant est aussi très utilisé en pharmacie : **l'alcool éthylique** (L'éthanol, ou alcool éthylique ou plus simplement alcool).
- le terme « **éthanol** », sans autre précision, désigne **l'éthanol absolu** (est de l'éthanol pur (C₂H₅OH) ne contenant **pas plus de un pour cent d'eau**) ;
- le terme « **alcool** », sans autre précision, désigne **l'éthanol à 95 pour cent V/V**.
- D'autres **dilutions d'éthanol** sont indiquées par le terme « **alcool** » **suivi de l'indication du titre en éthanol en pourcentage V/V**

4.5 – Dissolution par intermédiaire

L'obtention d'une solution est assurée par **une substance tierce qui modifie** مادة ثالثة تعدل (par réaction physico-chimique) **les propriétés de solubilité de la substance** du départ (mais **l'action pharmacologique finale doit bien sûr être identique**) :

Exemple 1 : Modification chimique : l'aspirine

Aspirine + NaOH (sodium hydroxide) « Aspirine – sel de Na »

(insoluble dans H₂O)

(soluble dans H₂O)

Exemple 2 : Modification physique : la caféine

La caféine est assez soluble dans l'eau, mais l'addition de **Benzoate de sodium ou de Salicylate de sodium**, permet d'améliorer les conditions de dissolution (formation d'un **mélange colloïdal ou pseudo-solution "aggregation"**).

4.6 – La dissolution extractive

Appliquée aux drogues végétales ou substances d'origine animale dont on veut **extraire les principes actifs** par **l'intermédiaire d'un solvant approprié**. On obtient **des solutions de principes actifs** que l'on peut ensuite utiliser (telles que ou modifiées) dans **la réalisation des formes pharmaceutiques**.

NOTA : après dissolution, il reste un résidu (marc) généralement important, qu'il faudra séparer de la solution obtenue.

4.6.1 – La macération

- **La drogue est divisée (voire pulvérisée) et mise en contact avec le solvant à température ambiante pendant une durée déterminée.**
- On obtient un « macéré ».
- Elle **permet l'extraction de principes actifs sensibles à la chaleur** (exemple : la teinture de benjoin صبغة البنزوين est obtenue par macération de benjoin البنزوين الجاوي dans l'alcool à 80%)



4.6.2 – La lixiviation (ou percolation)

- Consiste à « **épuiser** استنفاد » la **drogue** en faisant **traverser le solvant** (de haut en bas) à la **température ambiante** dans un dispositif décrit dans la pharmacopée.

Remarque : la drogue sera pulvérisée حتى مدة محددة. رش jusqu'à une ténuité définie.

- On obtient un « **percolat** الترشيح ».

4.6.3 – L'infusion

- Le **solvant porté à ébullition** est **versé sur la drogue** puis laissé à refroidir **pendant un temps déterminé**.

- On obtient un « **infusé** ».

4.6.4 – La décoction

- le **solvant porté à ébullition** est **versé sur la drogue** puis maintenu à **cette température d'ébullition** pendant un « **temps déterminé** ».

- On obtient un « **décocté** ».

4.6.5 – La digestion

- Le **contact solvant-drogue** est réalisé à **une température inférieure à la température d'ébullition**, pendant un **temps déterminé**.

- On obtient un « **digesté** ».

Dissolution extractive

الذوبان الاستخراجي

Cette opération peut être réalisée par différentes techniques:



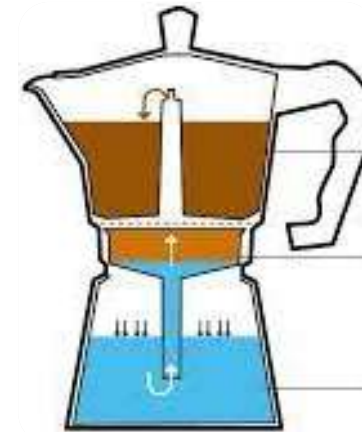
➤ La macération النقع



➤ L'infusion التسريب

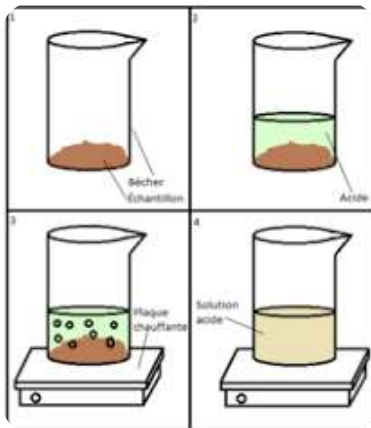


➤ La décoction المغلي



➤ La lixiviation ou percolation

الترشيح



➤ La digestion الهضم

Facteurs influençant la dissolution

On distingue:

- ❖ les facteurs qui **influencent la solubilité**;
- ❖ Et les facteurs qui **influencent la vitesse de dissolution**.



Facteurs intervenant dans la dissolution

1. Composition chimique

- La composition chimique du soluté (substance à dissoudre) et du solvant conditionnent la solubilité.
يحدد التركيب الكيميائي للمذاب (المادة المراد إذابتها) والمذيب قابلية الذوبان.

❖ Solubilité

La solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre et de celle du solvant.

La solubilité ou coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume du liquide nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance considérée.

On distingue la solubilité par ionisation (dissociation en ions) et la solubilité par polarité (affinités entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre).

Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent surtout dans les solvants polaires et les substances hydrophobes dans les solvants apolaires.

Pour de nombreuses substances, la pharmacopée donne la solubilité dans divers solvants et parfois dans un même solvant à différentes températures.

2. Température.

La solubilité d'une substance varie avec la température. En général, la dissolution augmente avec l'augmentation de la température.

Exemple de cas particulier : Methycellulose : c'est un polymère, si on met de l'eau froide et qu'on agite, on a une bonne solubilité. Mais, si on chauffe vers 45°C, le produit prend une masse.

La méthylcellulose est employée comme épaississant, gélifiant, stabilisant ou encore comme agent d'enrobage. Elle épaissit les fluides et forme une gelée lorsqu'elle est chauffée.

3. pH.

- ❖ C'est un paramètre important dans **le cas de dissolution par ionisation**. La solubilité en fonction du pH permet de connaître l'influence sur :
 - . Le Degré d'ionisation
 - . La taille des molécules
 - . L'interaction des groupements avec le solvant
 - . Les propriétés cristallines (La structure **cristalline** (ou structure d'un cristal) donne l'arrangement des atomes dans un cristal.)

4. Polymorphisme.

- Il faut distinguer chez un principe actif : ses structures cristallines (dites organisées) ou amorphes (dites désorganisées).
- Certains PA peuvent cristalliser dans **plusieurs systèmes cristallins différents** en fonction de la température, pression, conditions de fabrication, conservation (cette cristallisation est le polymorphisme).
- Deux polymorphes d'un même composé sont différents d'un point de vue physique : point de fusion, solubilité, propriétés optiques et électriques...

NB : Une substance est plus soluble à l'état amorphe que cristallin

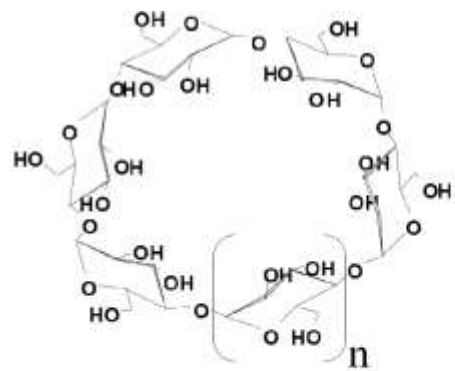
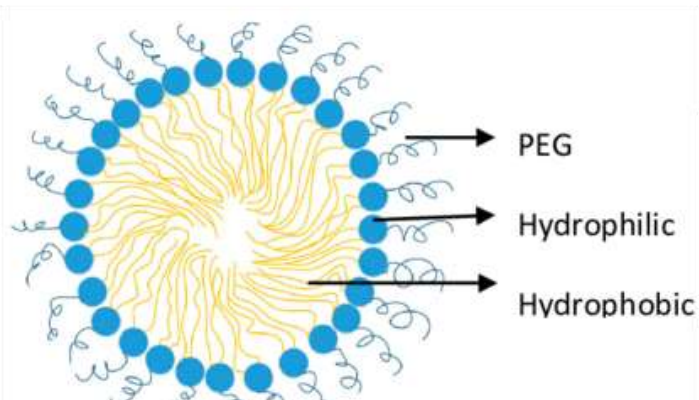
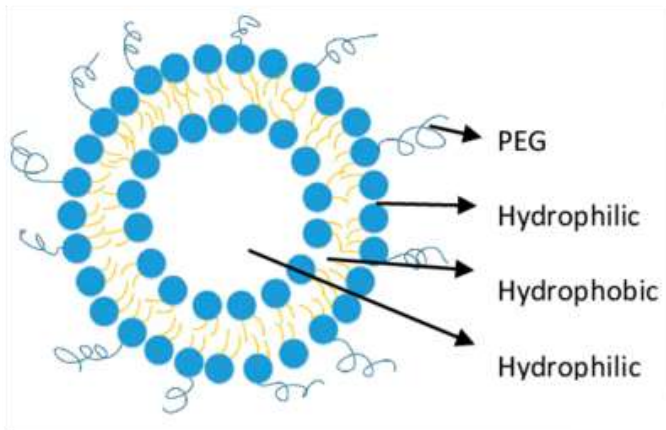
Exemple : Pour une substance sous formes : amorphe, cristalline 1 et cristalline 2.

Le plus facile à solubiliser est : la forme amorphe, puis la forme cristalline la moins stable et en dernier la forme cristalline la plus stable.

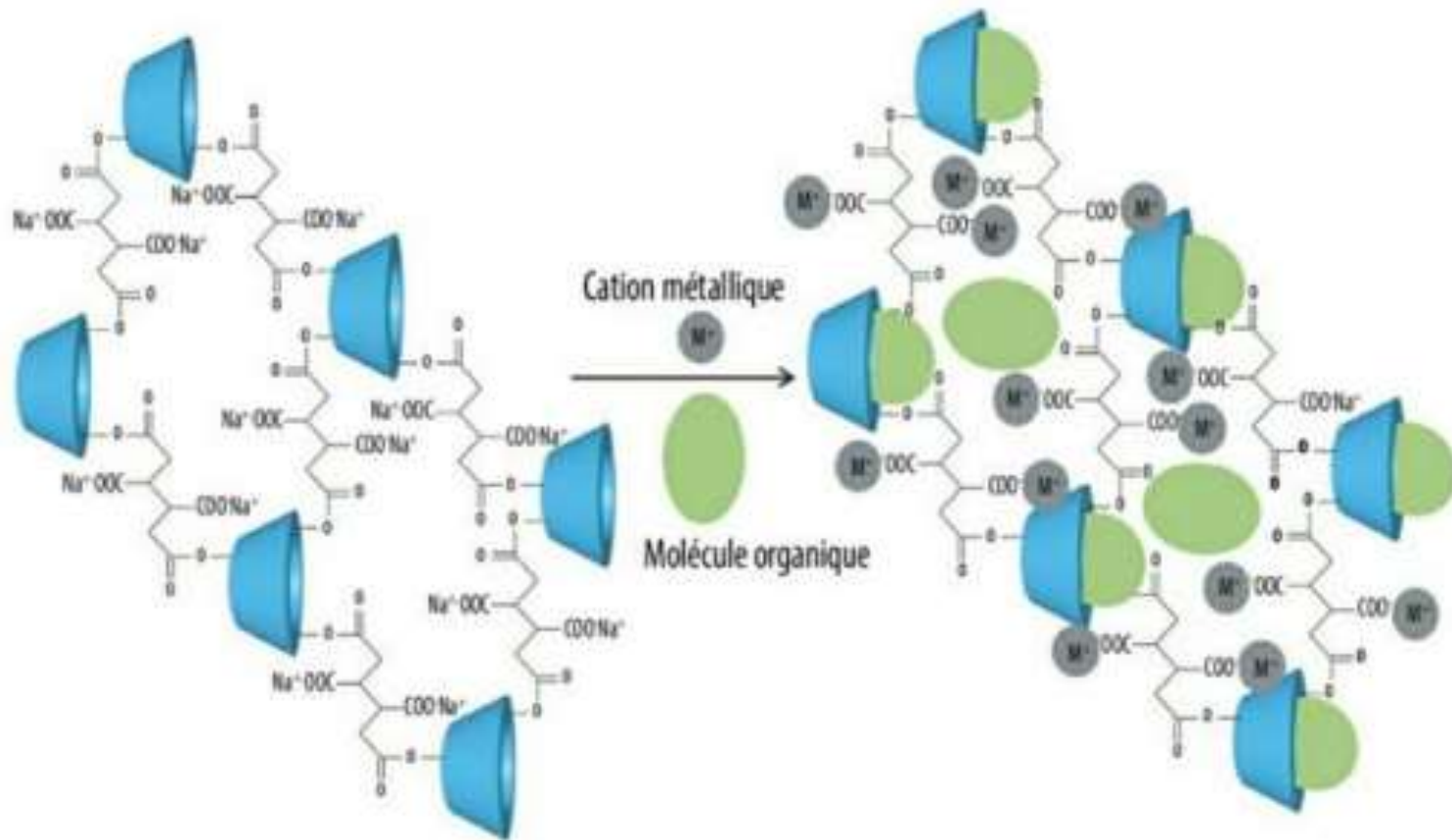
5. Substances additives.

Solubilité produit peut varier en fonction de substances ajoutées.

- Salicylate sodium et benzoate sodium **favorisent dissolution** de la caféine par exemple.
- Modification de solubilité d'une molécule par ajout de **Tensio-Actif** (ex : tween 80). Dans ce cas on n'a pas de véritable dissolution, car obtention de pseudo زائف solutions.
- **Modification structure** apparentée d'une molécule (Pegylation)
- Utilisation de **molécules encapsulantes** (cyclodextrines)



Structure générale



La vitesse de dissolution est donnée par la formule de

Noyes et Whitney:

$$\frac{dc}{dt} = K S (C_s - C_t)$$

S : Surface de contact solide liquide

C_s : Concentration à la saturation du produit à dissoudre

C_t : Concentration de la solution à l'instant t

K : Constante qui dépend de la réaction de surface et de la vitesse de diffusion, Par conséquent, elle dépend de: la température, la viscosité et le degré d'agitation.