



Cours Master Pharmacotechnie Industrielle & Cosmétologie
Année: 2021-2022

Dissolution

Pr Ag. Alain N'GUESSAN

Pharmacotechnie industrielle

Affaires réglementaires

nguessan.alain@univ-fhb.edu.ci

Département de Pharmacie Galénique, Cosmétologie et Législation Université Félix Houphouët Boigny
Côte d'Ivoire



OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

1. Expliquer les facteurs pouvant influencer la dissolution
2. Décrire les procédés et l'appareillage de la dissolution
3. Enumérer les paramètres à valider lors de la dissolution
4. Réaliser les contrôles après la dissolution

PLAN DU COURS

INTRODUCTION

I. GENERALITES

II. PROCEDES ET APPAREILLAGE

III. VALIDATION ET CONTROLES

IV. APPLICATIONS

CONCLUSION

INTRODUCTION

■ **Industrie pharmaceutique :**

- Faible solubilité aqueuse de nombreux PA
- Entraînant ainsi une mauvaise biodisponibilité
- Problème également de mise en forme

■ **Dissolution :**

- Préparation de nombreuses formes pharmaceutiques
- Utilisée pour plusieurs voies d'administration

- **Développement de nouvelles approches :**

- Complexation : Cyclodextrines, EDTA

 Amélioration de l'hydrosolubilité des PA

- Si dissolution impossible :

- S'orienter vers d'autres formes galéniques :

 Emulsions ou Suspensions

- Mais problème de stabilité de ces formes galéniques

Intérêts

Intérêts technologiques

- Préparation de formes liquides :
 - Solutions injectables, Solutions buvables, Collyres
- Amélioration de la solubilité aqueuse des PA insolubles
- Extraction des substances actives des plantes

Intérêts thérapeutiques

- Amélioration de la biodisponibilité des PA
- Administration de substances solides ou gazeuses s/f liquide

I. GENERALITES

I.1 Définitions

I.1.1 Dissolution simple

- C'est l'action de disperser à l'état moléculaire, une substance gazeuse, liquide ou solide dans un liquide
- Produit obtenu : **Solution**
- Substance dissoute : **Soluté**
- Milieu de dissolution : **Solvant**

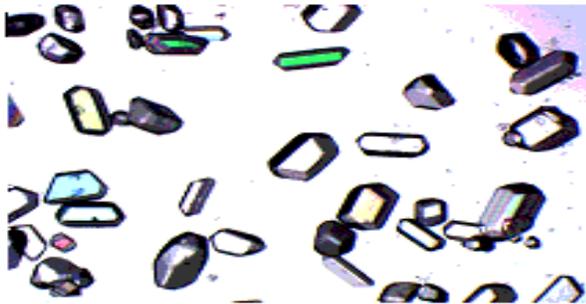


I.1.2 Dissolution extractive

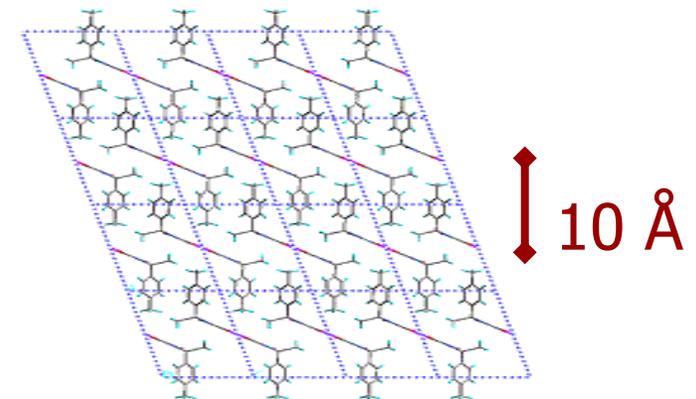
- Action d'un solvant sur un produit complexe d'origine végétale ou animale afin d'en extraire des substances actives
- **Résidu :**
 - Constituants inutiles et insolubles (marc, tourteaux)

I.2 Théorie de la dissolution

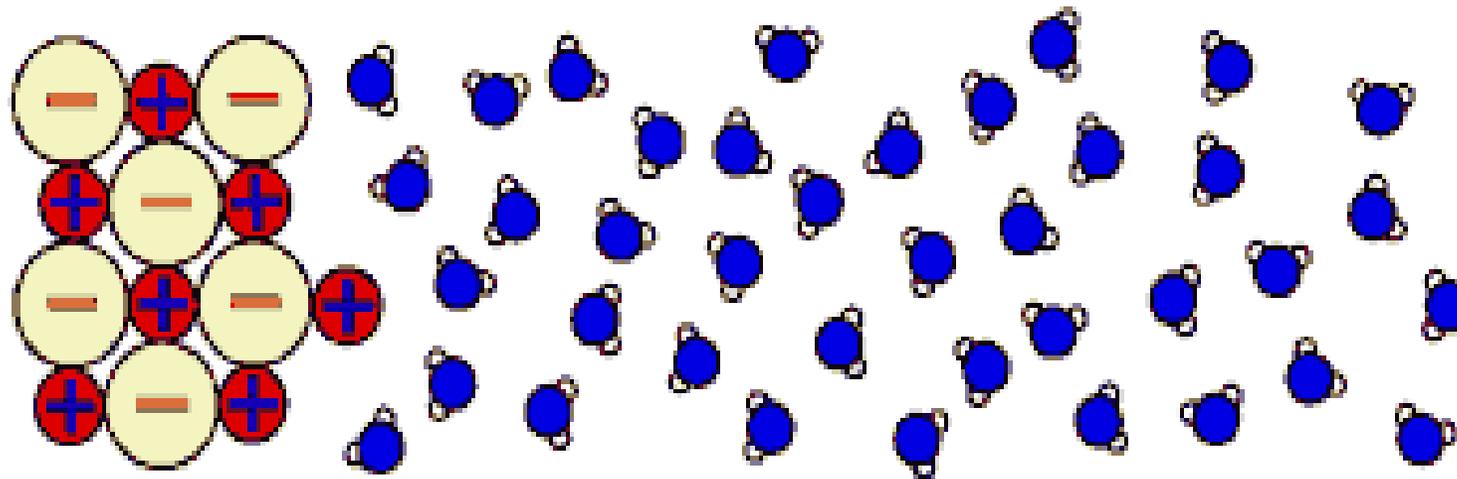
- Une poudre de PA est constituée de cristaux :
 - Cristaux :
 - Constitués par un empilement de molécules
 - Associées entre elles par des forces de cohésion



Cristaux (qq 100 μm)...



- Solvants : Rupture des forces intermoléculaires :
 - Soit par **ionisation** de la molécule
 - Soit par **solvatation** des molécules (interactions solide-solvant)



solide

Mai 2022 **solution**

▪ Règle de la dissolution :

- Les semblables dissolvent les semblables
- Interactions intermoléculaires soluté/soluté dans le soluté sont remplacées par des interactions soluté/solvant
- Si les nouvelles interactions sont de même nature que les anciennes : **Peu d'énergie pour faire la dissolution**

I.3 Facteurs intervenant dans la dissolution

- **2 Principaux facteurs :**
 - Solubilité : Solvant, Soluté
 - Vitesse de dissolution

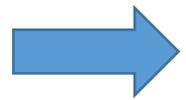
I.3.1 Solubilité

- C'est le volume de liquide nécessaire pour dissoudre une quantité donnée d'un constituant dans des conditions données
- C'est la quantité maximale de soluté qui peut se dissoudre dans une quantité donnée de solvant à une température donnée
- 2 Paramètres influencent la solubilité : **Solvant, Soluté**

- **Si mauvaise solubilité d'une substance dans un solvant :**

- Soit changer le solvant

- Soit modifier les conditions opératoires :



Trouver les conditions pour augmenter la vitesse de dissolution de la substance dans le solvant

- T° , granulométrie, agitation,

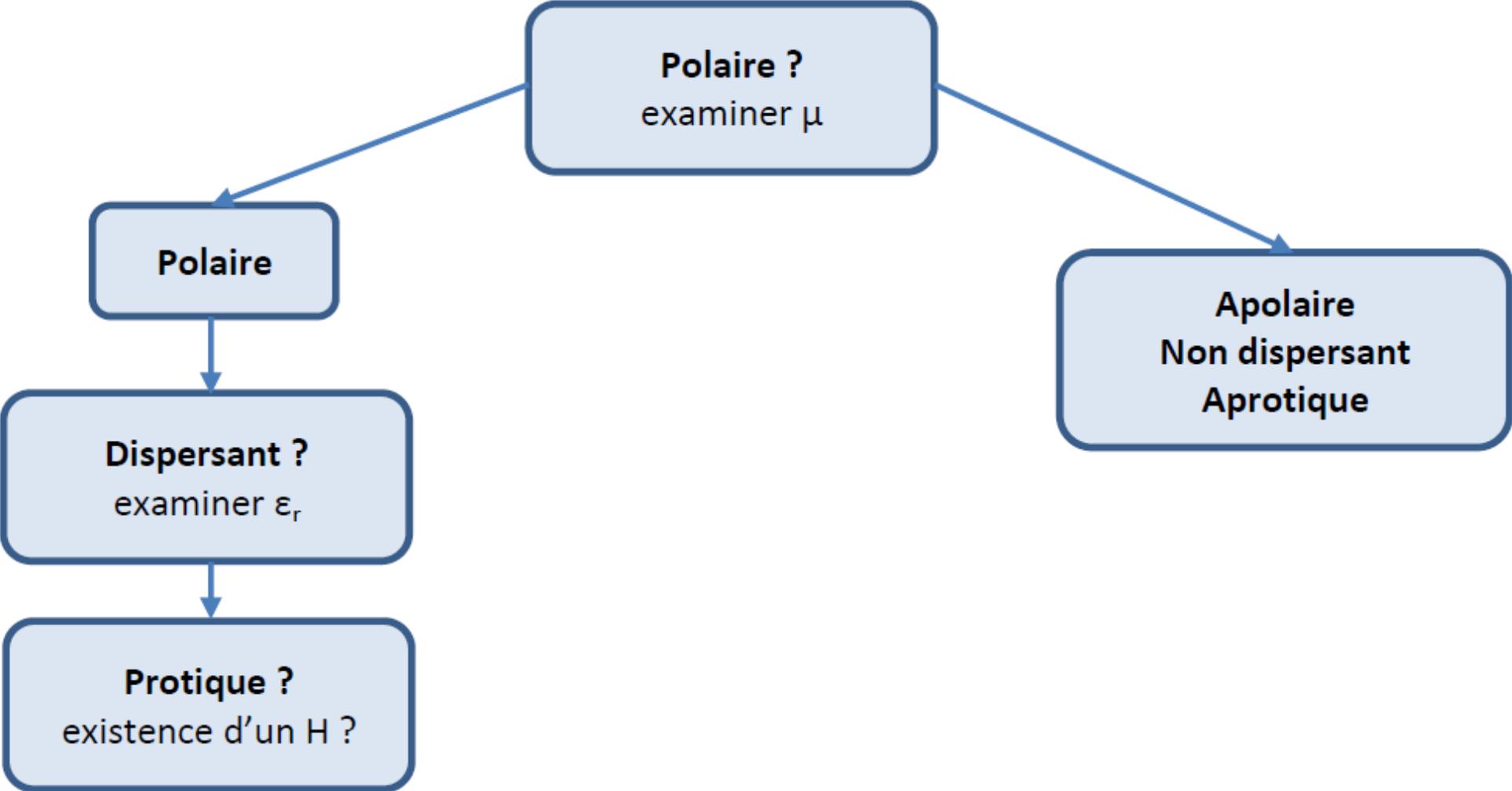
TABLEAU XVIII. — SIGNIFICATION DES TERMES DESCRIPTIFS DE LA SOLUBILITÉ

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

I.3.1.1 Solvant

- Liquide ayant la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances
- 2 Caractéristiques :
 - **Moment dipolaire (μ) :**
 - Dépend de la distance qui sépare deux charges
 - **Constante diélectrique (ϵ) :**
 - Capacité à séparer les charges

Classification des solvants



- **2 Grandes familles de solvants :**

- Solvants protiques polaires

- Solvants aprotiques :

- Solvants aprotiques polaires
- Solvant aprotiques apolaires

Classement des solvants

Catégorie	Exemples
Polaire et Protique	Eau, alcools comme l'éthanol et le méthanol, acides carboxyliques comme l'acide éthanoïque...
Apolaire et Aprotique	Hexane, tétrachlorure de carbone CCl_4 , cyclohexane, le toluène, les étheroxydes...
Polaire et Aprotique	La propanone, le DMSO (DiMéthylSulfoxyde), le DMF (DiMéthylFormamide), le HMPT (HexaMéthylPhosphoramide)

▪ **Solvants protiques polaires :**

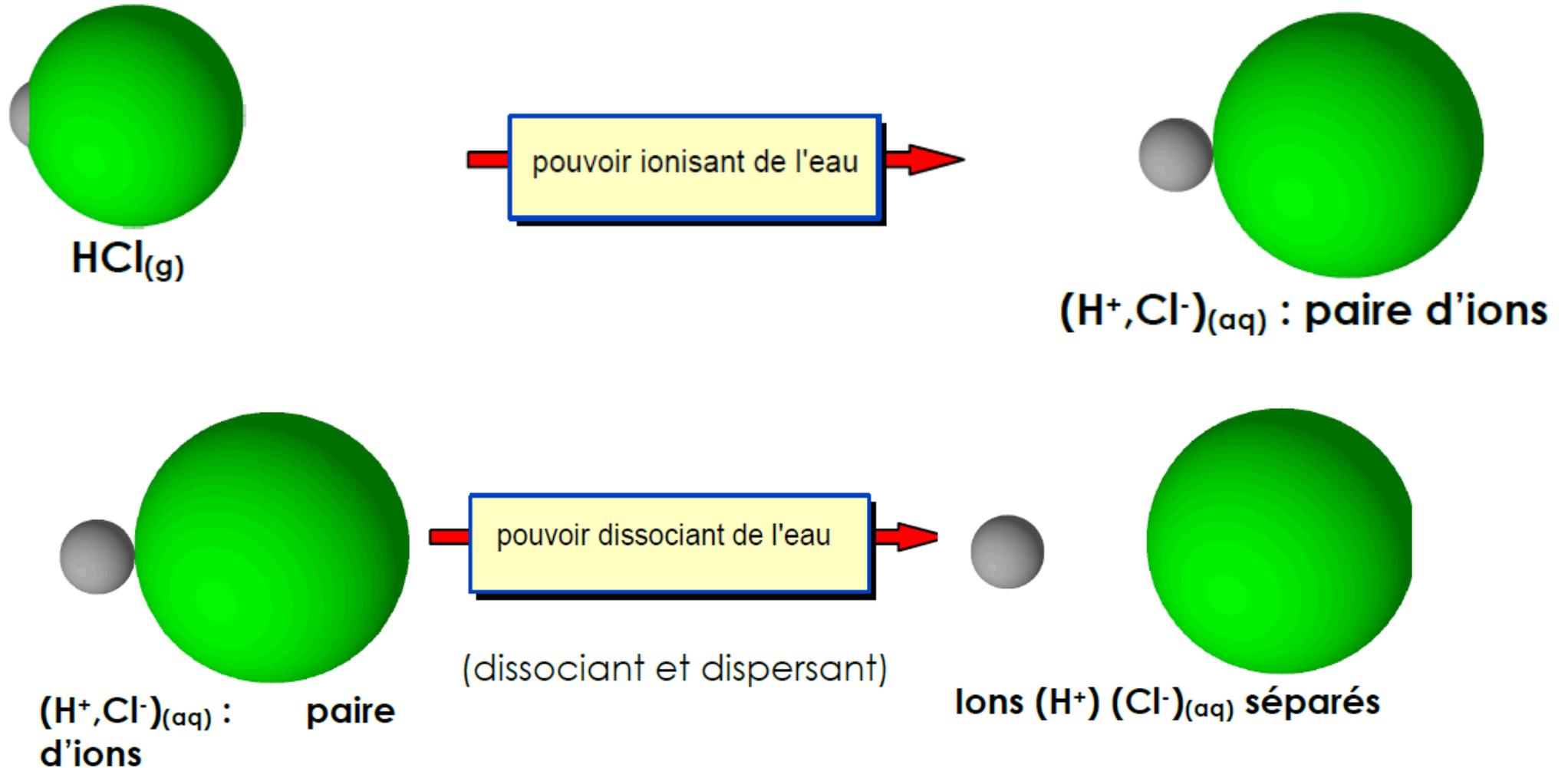
- Possèdent au moins un atome d'hydrogène
- Susceptible d'intervenir dans des liaisons hydrogène
- Solvant donneur ou accepteur de liaison hydrogène
- Augmente la polarité de la liaison C-X (carbone-halogène)
- Donc facilite la rupture de la liaison C-X
- Bonne dissolution des substances polaires



➤ **Exples :**

- Eau : Solvant dissociant, dispersant, ionisant
- Alcools : méthanol, éthanol, isopropanol
- Acides carboxyliques : Acide formique, Acide acétique

Mécanisme de dissolution par l'eau



Solvant	Catégorie	Moment dipolaire μ en Debye	Constante diélectrique ϵ_r à 25°C
Eau H ₂ O Méthanol CH ₃ OH Ethanol CH ₃ CH ₂ OH	Protique Polaire	1.85 1.70 1.69	78.5 32.6 24.3
Acétonitrile CH ₃ CN Diméthylformamide DMF HCON(CH ₃) ₂ Diméthylsulfoxyde DMSO CH ₃ SOCH ₃ Acétone (propanone) CH ₃ COCH ₃ Hexaméthylphosphoriquetriamide HMPT [(CH ₃) ₂ N] ₃ PO	Polaire Aprotique	3.92 3.82 3.96 2.88 4.30	36.2 36.7 49 20.7 30
Cyclohexane C ₆ H ₁₂ Pentane C ₅ H ₁₂ Ether de pétrole (mélange d'alcane)	Apolaire Aprotique		

■ Solvants aprotiques polaires

- Pas d'atome H+ libre : ne peuvent pas céder de proton H+
- Utilisés pour les composés organiques peu polaires devant interagir avec des réactifs polaires
- Solvatent très bien les cations, mais très peu les anions
- Cste diélectrique (ϵ) et moment dipolaire (μ) sont élevés

➤ Exemples :

- DMSO (Diméthylsulfoxyde : $(\text{CH}_3)_2\text{S}=\text{O}$)
- Acétone ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$)
- Acétonitrile (CH_3CN)

Solvant	Catégorie	Moment dipolaire μ en Debye	Constante diélectrique ϵ_r à 25°C
Eau H ₂ O Méthanol CH ₃ OH Ethanol CH ₃ CH ₂ OH	Protique Polaire	1.85 1.70 1.69	78.5 32.6 24.3
Acétonitrile CH ₃ CN Diméthylformamide DMF HCON(CH ₃) ₂ Diméthylsulfoxyde DMSO CH ₃ SOCH ₃ Acétone (propanone) CH ₃ COCH ₃ Hexaméthylphosphoriquetriamide HMPT [(CH ₃) ₂ N] ₃ PO	Polaire Aprotique	3.92 3.82 3.96 2.88 4.30	36.2 36.7 49 20.7 30
Cyclohexane C ₆ H ₁₂ Pentane C ₅ H ₁₂ Ether de pétrole (mélange d'alcane)	Apolaire Aprotique		

Solvants aprotiques

Solvants aprotiques apolaires			Solvants aprotiques polaires		
Solvants	ϵ	μ	Solvants	ϵ	μ
n-héxane	1.88	0.00	pyridine	12.4	2.37
cyclohexane	2.02	0.00	butan-2-one	18.5	5.22
1,4-dioxane	2.21	-	acétone	20.7	2.86
CCl_4	2.24	0.00	Ac_2O	20.7	2.82
benzène	2.28	0.00	PhCN	25.2	4.05
$Cl_2C=CCl_2$	2.30	0.00	CH_3CH_2CN	27.2	3.57
toluène	2.38	0.43	HMPA	29.6	5.55
CS_2	2.64	0.00	PhNO ₂	34.8	4.02
$Cl_2C=CHCl$	3.42	0.81	CH_3-CN	36.6	3.92
Et_2O	4.34	1.30	HCONMe ₂	38.3	3.82
$CHCl_3$	4.81	1.15	CH_3SOCH_3	47.2	3.96
PhBr	5.40	1.55	HCONHMe	182.4	3.87
PhCl	5.62	1.54	$CH_3CONHMe$	191.3	4.38

- **Solvants aprotiques apolaires :**
 - Tous les hydrogènes sont liés à des atomes de carbones :
 **Incapables d'établir des liaisons hydrogène**
 - Ils sont donc peu ionisants
 - Peu solvatants
 - Cste diélectrique (ϵ) et moment dipolaire (μ) sont faibles
 - Bonne dissolution des substances apolaires

Solvant	Catégorie	Moment dipolaire μ en Debye	Constante diélectrique ϵ_r à 25°C
Eau H ₂ O Méthanol CH ₃ OH Ethanol CH ₃ CH ₂ OH	Protique Polaire	1.85 1.70 1.69	78.5 32.6 24.3
Acétonitrile CH ₃ CN Diméthylformamide DMF HCON(CH ₃) ₂ Diméthylsulfoxyde DMSO CH ₃ SOCH ₃ Acétone (propanone) CH ₃ COCH ₃ Hexaméthylphosphoriquetriamide HMPT [(CH ₃) ₂ N] ₃ PO	Polaire Aprotique	3.92 3.82 3.96 2.88 4.30	36.2 36.7 49 20.7 30
Cyclohexane C ₆ H ₁₂ Pentane C ₅ H ₁₂ Ether de pétrole (mélange d'alcane)	Apolaire Aprotique		

Solvants aprotiques

Solvants aprotiques apolaires			Solvants aprotiques polaires		
Solvants	ϵ	μ	Solvants	ϵ	μ
n-héxane	1.88	0.00	pyridine	12.4	2.37
cyclohexane	2.02	0.00	butan-2-one	18.5	5.22
1,4-dioxane	2.21	-	acétone	20.7	2.86
CCl_4	2.24	0.00	Ac_2O	20.7	2.82
benzène	2.28	0.00	PhCN	25.2	4.05
$Cl_2C=CCl_2$	2.30	0.00	CH_3CH_2CN	27.2	3.57
toluène	2.38	0.43	HMPA	29.6	5.55
CS_2	2.64	0.00	PhNO ₂	34.8	4.02
$Cl_2C=CHCl$	3.42	0.81	CH_3-CN	36.6	3.92
Et_2O	4.34	1.30	HCONMe ₂	38.3	3.82
$CHCl_3$	4.81	1.15	CH_3SOCH_3	47.2	3.96
PhBr	5.40	1.55	HCONHMe	182.4	3.87
PhCl	5.62	1.54	$CH_3CONHMe$	191.3	4.38

▪ Possible d'augmenter la solubilité dans l'eau :

➤ Par ajout d'un Cosolvant :

- Doit être miscible à l'eau
- Doit avoir une constante diélectrique plus faible
- Exples : **Ethanol, Propylène glycol**

Caractéristiques de quelques solvants

Solvant	propanone	DMF	DMSO	Eau	Méthanol	Cyclohexane
Formule	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} - \text{C} - \text{N}(\text{CH}_3)_2 \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{S} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array}$	H ₂ O	CH ₃ OH	C ₆ H ₁₂
Moment dipolaire (Debye)	2,8	3,8	4,3	1,8	1,7	0
permittivité électrique relative	20,5	36,7	48,9	78,5	32,6	2,1
protique	non	non	non	oui	oui	non
doublet libre	oui	oui	oui	oui	oui	non

Caractéristiques de quelques solvants

Groupe fonctionnel	Composé (AH)	constante diélectrique ϵ	moment dipolaire μ (Debye)	pK _A des couples AH/A ⁻
acide	éthanoïque	6,2	1,74	4,75
	propanoïque	3,3	1,75	4,87
	butanoïque	3,0		4,81
	pentanoïque	2,6		4,82
alcool	méthanol	32,6	1,70	18 à 19
	éthanol	24,3	1,69	
	propanol	20,1	1,68	
	butanol	17,8	1,66	
	pentanol	13,9		
	hexanol	13,3		
	cyclohexanol	15,0		
alcyne	éthyne			25
aldéhyde	éthanal	21,8	2,69	20 à 21
	propanal	18,5	2,52	
	butanal		2,72	
amide	méthanamide	109		≈ 17 pour R-CONHR'
	N,N-diméthylméthanamide		3,82	
	éthanamide	59		
	N-méthyléthanamide		3,73	
	N,N-diméthyléthanamide		3,81	

Caractéristiques de quelques solvants

Groupe fonctionnel	Composé (AH)	constante diélectrique ϵ	moment dipolaire μ (Debye)	pK _A des couples AH/A ⁻
amine	ammoniac	25	1,30	34
	méthylamine	11,4	1,31	
	diméthylamine	4,3	1,03	
	diéthylamine		0,92	32-33
	triéthylamine	2,4	0,66	
	aniline	6,9	1,53	25 (Ar-NH ₂)
cétone	propanone	20,7	2,88	20-21
	butanone	18,5		
	pentan-2-one	15,4		
	cyclohexanone	18,3		
dérivés soufrés	diméthylsulfoxyde	45	3,96	33
	diméthylsulfone		4,49	≈ 25
eau	eau	78,5	1,87	15,74
ester	éthanoate de méthyle	6,7	1,78	24-25
	éthanoate d'éthyle	6,0	1,72	
	éthanoate de butyle	5,0		
éther	méthoxyméthane	5	1,30	≤ 40
	éthoxyéthane	4,3	1,15	
	propoxypropane	3,3	1,21	
	tétrahydrofuranne		1,63	
	1,4-dioxanne	2,2	0	
hydrocarbure	alcane	1,9	≈ 0	40-44

I.3.1.2 Soluté

Structure chimique

- **Sels minéraux :**

- Organisés en réseaux ioniques

- Eau :

- Constante diélectrique élevée

- Donc annule les forces électrostatiques du réseau ionique

 Dispersion des ions à travers le solvant

▪ Substances organiques :

Paramètres qui déterminent la solubilité sont :

➤ Présence de groupements hydrophiles (OH, COOH)

➔ Exples : **Sucres** (grande solubilité dans l'eau)

➤ Présence de groupements ionisables : Amines (NH₂)

Remarque :

- Les composés organiques oxygénés ou azotés de faible masse moléculaire (< 5 carbones) sont généralement solubles dans l'eau
- Car leurs petites dimensions ne permettent pas la création de forces de liaisons intenses

Structure cristalline

- Dissolution = Dissocier les molécules liées entre elles
- Structure cristalline : Très stable  Dissolution difficile
- Etat amorphe : Moins stable  Dissolution plus facile

■ pH

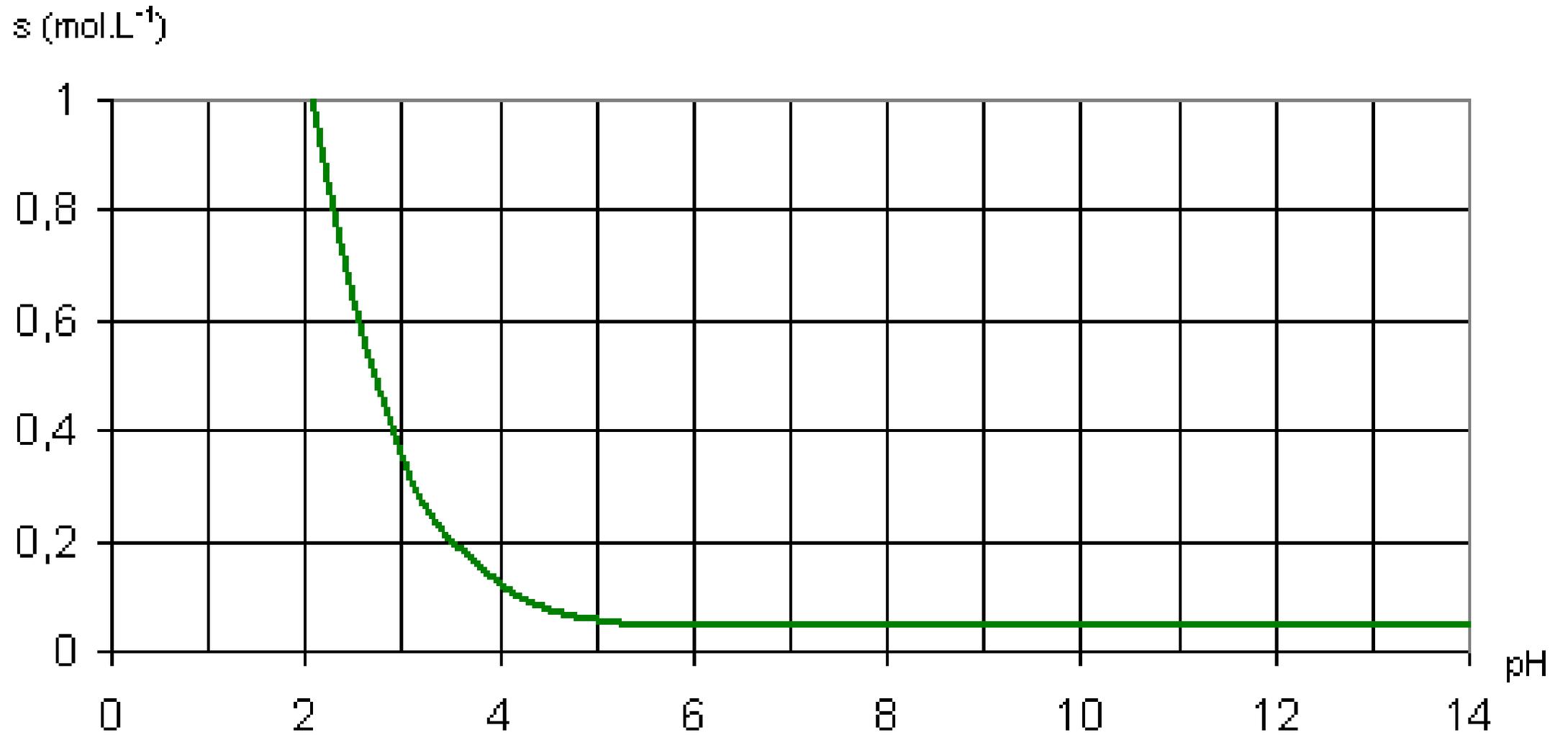
- Influence l'ionisation des substances organiques
- Amines organiques sont plus solubles à pH acide
- Possibilité de dissoudre de certains précipités :
 - Par ajout d'acide ou de base dans le milieu
 - Précipitation de l'hydroxyde d'aluminium et redissolution par complexation

Ajustement de pH

- PA sont généralement des acides faibles ou des bases faibles
- Solubilité et stabilité : influencées par le pH du milieu
- Acide faible : Solubilité améliorée avec l'augmentation du pH
- Base faible : Solubilité améliorée par diminution du pH
- Acides et bases fortes :
 - Substances toujours ionisée en milieu aqueux
 - Donc bonne solubilité aqueuse

- Substances non ionisées :
 - pH n'a souvent aucun effet sur la solubilité
 - Mais leur solubilité peut être améliorée en diminuant la polarité du solvant par ajout d'un Cosolvant
 - Exple : Ethanol

solubilité s de l'éthanoate d'argent en fonction du pH



Différentes approches pour améliorer la solubilité

- Eau : solvant le plus souvent utilisé en Pharmacie
- Mais il n'est pas toujours possible d'obtenir des solutions aqueuses directement à partir de tous les composants
- Solubilité de ces composants peu ou pas solubles dans l'eau peut être améliorée par différentes approches

- Différentes méthodes :
 - Co-solvants
 - Hydrographie
 - Solubilisation micellaire
 - Cyclodextrines
 - Modification chimique

Hydrotropie

- Ajout de grandes quantités d'additifs :
 - Augmentation de la solubilité dans l'eau
- Exple : Caféine + Benzoate de sodium
- Mais peu utilisé en Pharmacie :
 - Car nécessite de fortes concentrations en additif (20 à 50%)

■ Complexes solubles

- Formation de complexes riches en groupements hydrophiles
- Modifient la structure de la substance à dissoudre
- Augmentent l'hydrophilie de la substance
- Exemples : **Cyclodextrines, EDTA**

▪ **Cyclodextrines**

- Technique de plus en plus utilisée en Pharmacie
- Dérivées de l'amidon : riches en groupements hydroxyles
- On distingue 3 Cyclodextrines : α , β , γ
- Améliorent la solubilité des PA hydrophobes
- Formation de complexes d'inclusion avec les Cyclodextrines

- Structure tridimensionnelle :

- Forme de cône

- Partie centrale : Hydrophobe

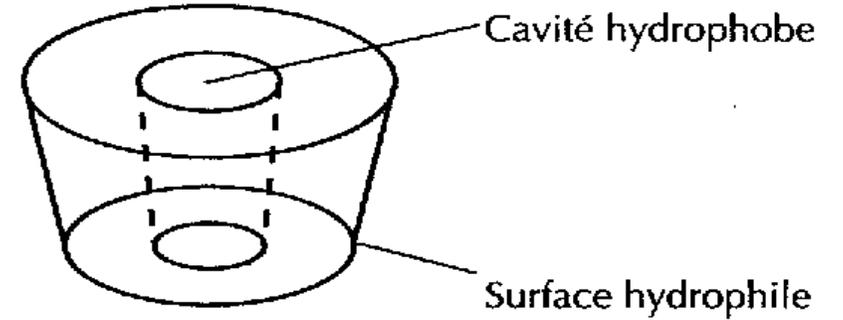


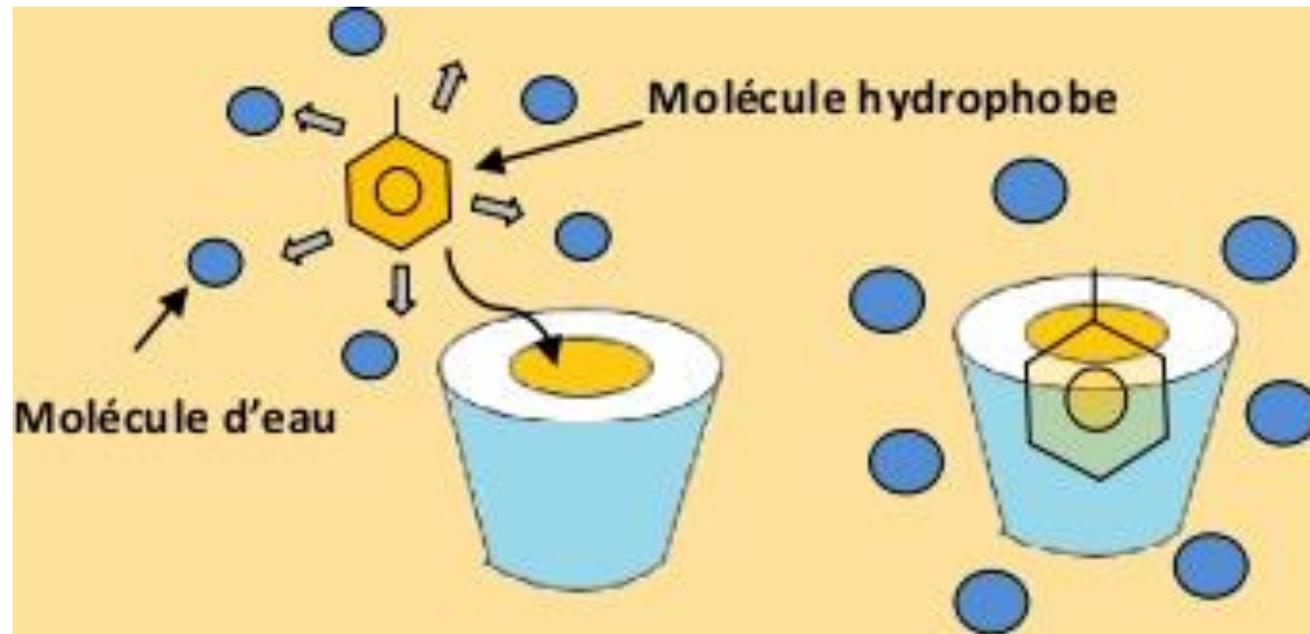
Schéma : structure spatiale des cyclodextrines

➔ Insertion de la substance hydrophobe

- Partie externe : Hydrophile

➔ Facilite la mise en solution du complexe

- Phénomène d'inclusion :
 - Soit en solution
 - Soit en milieu solide

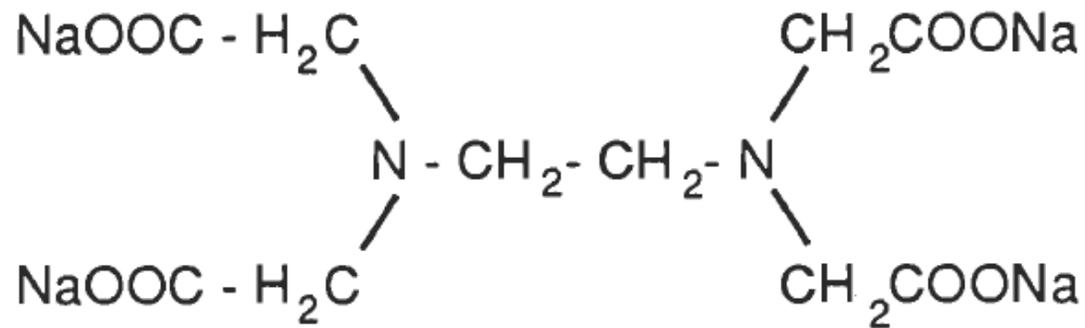


- **Complexe PA-Cyclodextrine :**

- Assemblage ou dissociation dépend d'une réaction d'équilibre qui s'effectue selon les concentrations de PA et de Cyclodextrine
- Dans l'organisme le PA doit se dissocier de la Cyclodextrine pour pouvoir agir

▪ Acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) :

- Fort pouvoir complexant
- Très soluble dans l'eau
- Améliore la solubilité des substances par complexation
- Utilisé comme ttt en cas d'intoxication aux métaux lourds

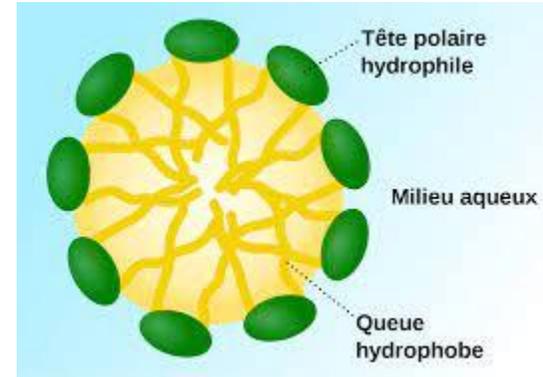


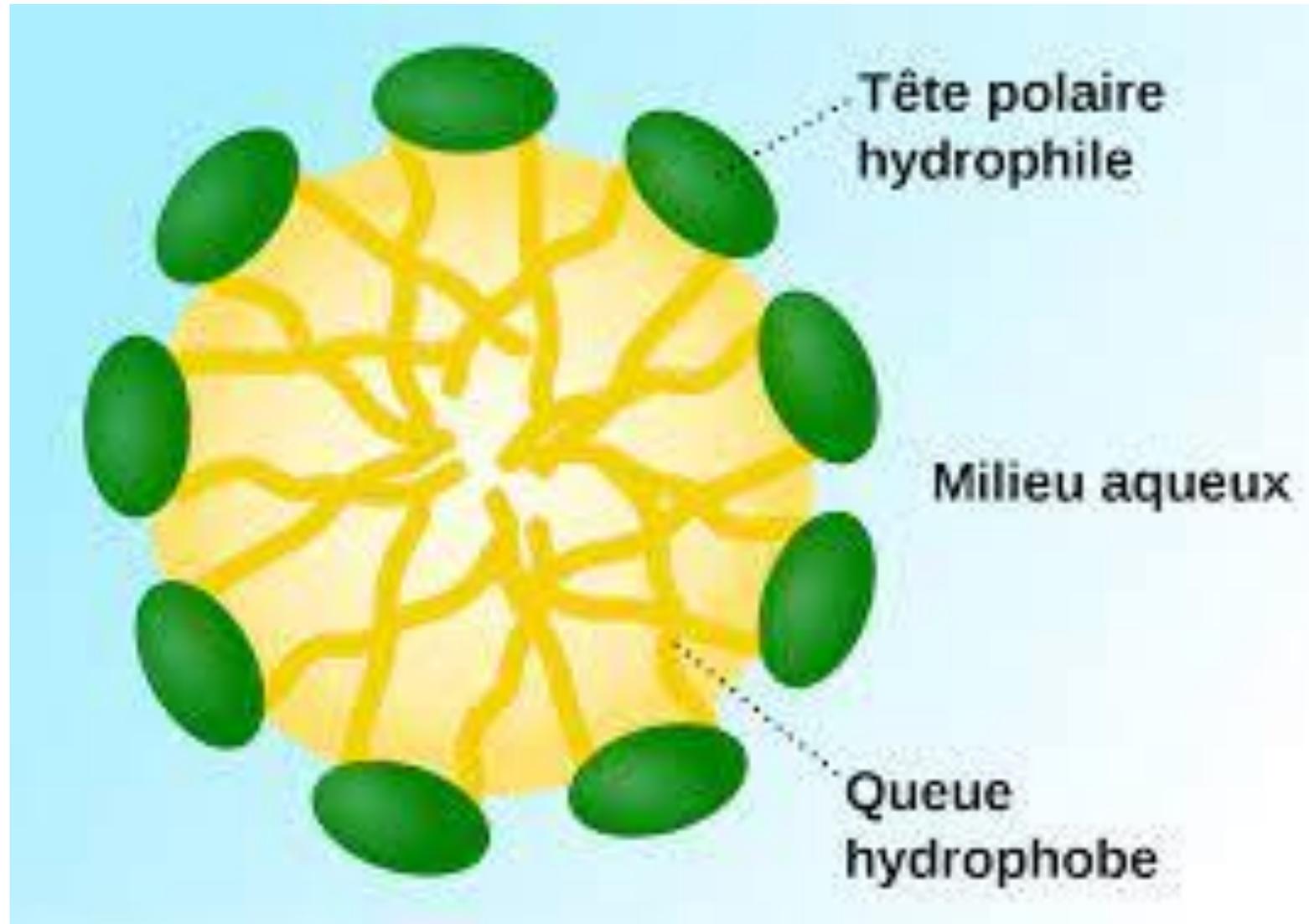
Modification chimique du PA

- Possible de modifier la structure chimique des PA peu solubles
- Obtention de dérivés hydrosolubles
- Exple : Corticostéroïdes

Solubilisation micellaire

- Tensio-actifs peuvent être utilisés comme agents solubilisant
- Adsorption des TA à l'interface air/eau :
 - Partie hydrophile reste immergée dans l'eau
 - Partie hydrophobe est exposée à l'air
- Usage :
 - Solubilisation de substances faiblement solubles dans l'eau





- Substance non polaire :
 - Soit insertion au cœur (hydrophobe) de la micelle
 - Soit adsorption à la surface de la micelle
 - Soit insertion entre le cœur et la surf externe de la micelle
- TA utilisés :
 - TA non ioniques : Polysorbate
 - TA anioniques : Sels biliaires, Déoxycholate de sodium

- Inc : Risque d'hémolyse par voie parentérale

Favorise le relargage dans les matériaux de condit

I.3.2 Vitesse de dissolution

- **En industrie pharmaceutique :**
 - Dissolution doit être la plus rapide possible
- **Principaux facteurs de la vitesse de dissolution :**
 - Température
 - Surface de contact du solide
 - Concentration du soluté dans le solvant

Equation de NOYES ET WHITNEY (1897)

$$dw = \frac{dQ}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

dw: Quantité de PA dissout par intervalle de temps

K: Cste liée au pH, T° et vitesse d'agitation

S: Surface de PA mis en contact avec le solvant

C_s : Concentration de la solution saturée en PA

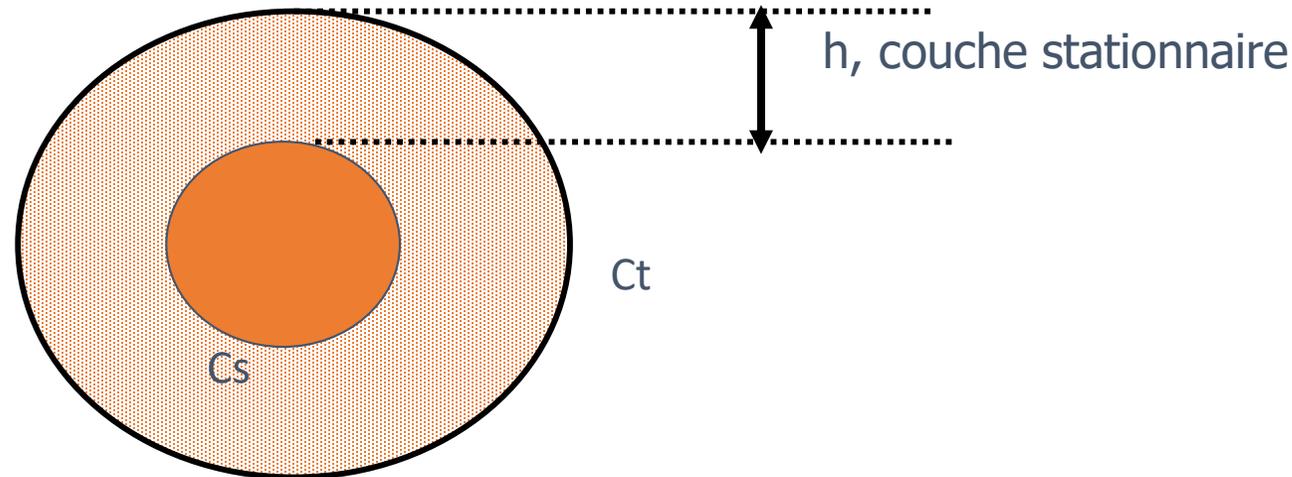
C_t : Concentration de PA au temps t

Facteurs de la dissolution

- **Surface de contact solide-liquide**
 - Surface spécifique (rapport Surface/Masse)
- **Cs (solubilité)**
 - Polarité du solide et du solvant
 - Ionisation : Influence du pH
 - Température, Etat cristallin : polymorphisme
 - Substances additives
- **Ct (milieu de dissolution) : Volume de solvant**

Facteurs de la dissolution

- Constante K

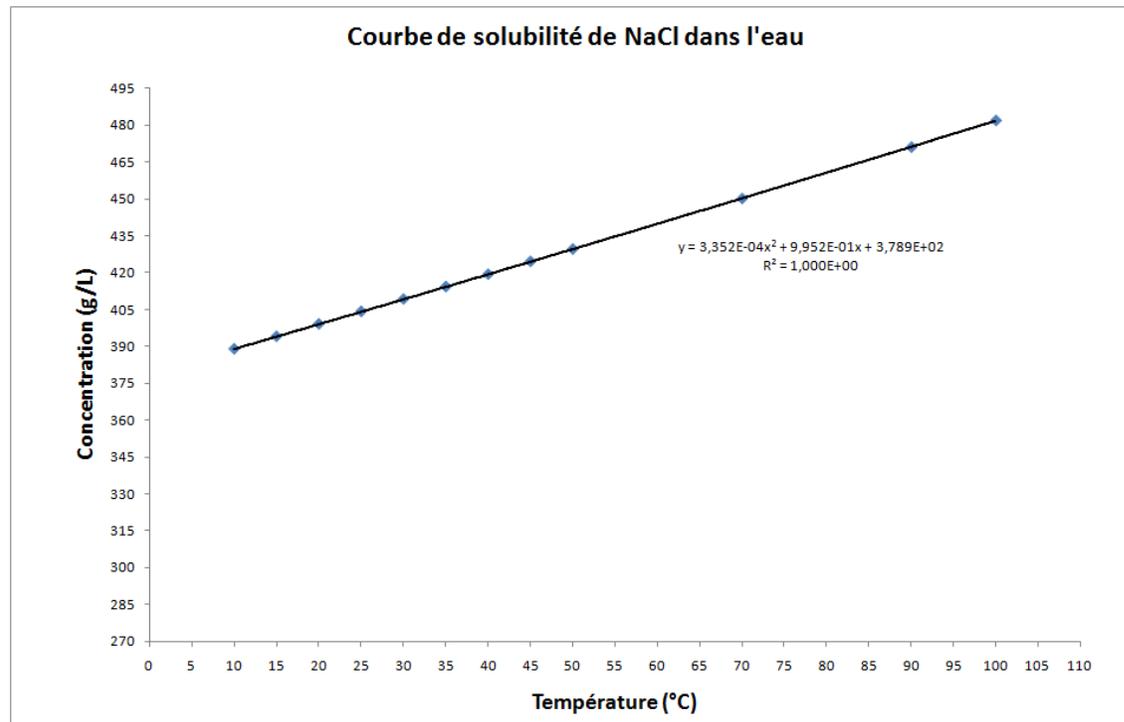


Facteurs de K :

- Epaisseur h de la couche stationnaire
- Coefficient de diffusion D dans la couche stationnaire
- Viscosité de la couche de diffusion (fonction de T°)

Température

- Solubilité augmente avec la T°
- Mais risque de détériorer les molécules thermosensibles



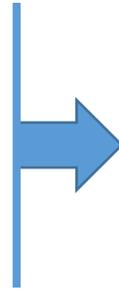
Surface de contact

- Vitesse de dissolution augmente si la surface de contact solide-liquide est élevée (S)
- Nécessité donc de fragmenter la substance à dissoudre

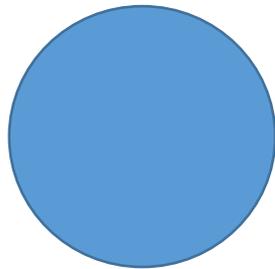
$$dw = \frac{dQ}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

Exemple

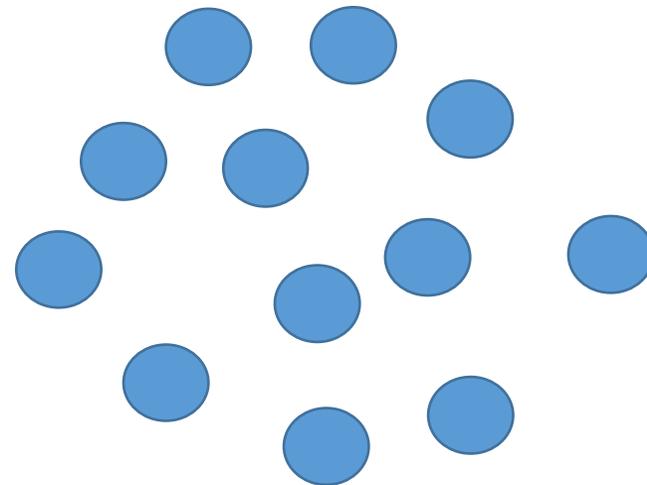
1 Kg de poudre
Particules sphériques
 $d = 1 \mu\text{m}$



$$S = 6.000 \text{ m}^2$$



Broyage



Concentration de saturation

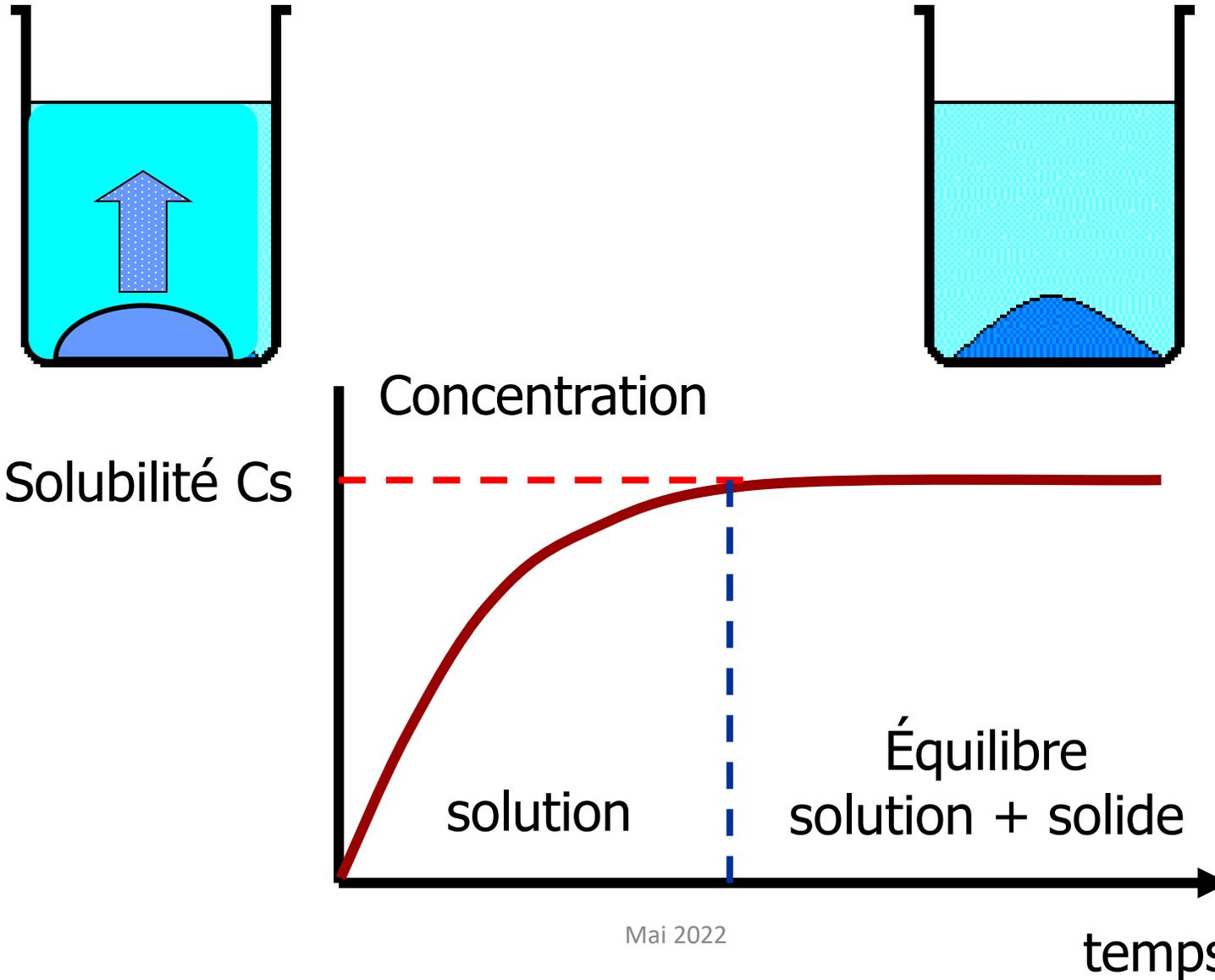
- **Concentration :**

- C'est la quantité d'une substance dans un volume donné

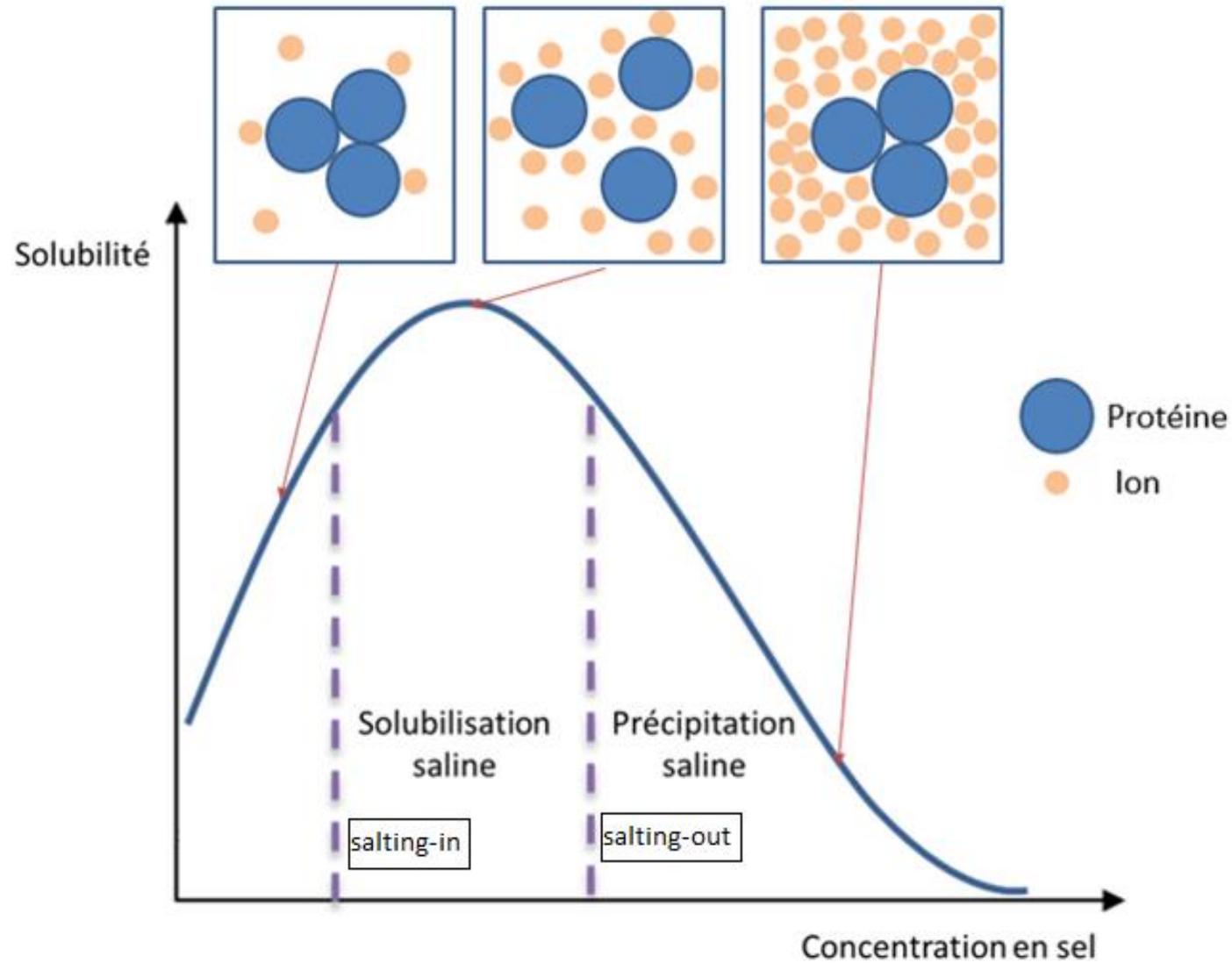
- **Concentration de saturation :**

- C'est la concentration maximale d'un composant dans une quantité donnée de solvant dans les conditions opératoires

Concentration de saturation



Concentration de saturation



- Vitesse de dissolution réduite si $C_s \approx C_t$
- Agitation : Permet de réduire C_t donc $(C_s - C_t) \uparrow$

$$dw = \frac{dQ}{dt} = KS (C_s - C_t)$$

II. PROCÉDES ET APPAREILLAGE

II.1 Dissolution simple

Mise en œuvre de la dissolution

- Utiliser des particules de faible granulométrie : $S \nearrow$
- Utiliser un volume de solvant important : $Ct \searrow$
- Assurer une agitation importante : $h \searrow$
- Ajuster le pH et la température : $Cs \nearrow$
- Utiliser un solvant de faible viscosité : $K \searrow$

- **Solvant et PA sont imposés :**
 - Granulométrie du PA doit être contrôlée
 - PA est ajouté sous agitation dans le solvant :
 - Agitateurs à hélice, Turbines
 - Agitateurs : électromagnétiques, ultrasons
 - Cuves : Parfois clos ou thermostatées
 - Filtration clarifiante après la dissolution
- Contrôle de la concentration du PA (dosage)

Appareillage Laboratoire

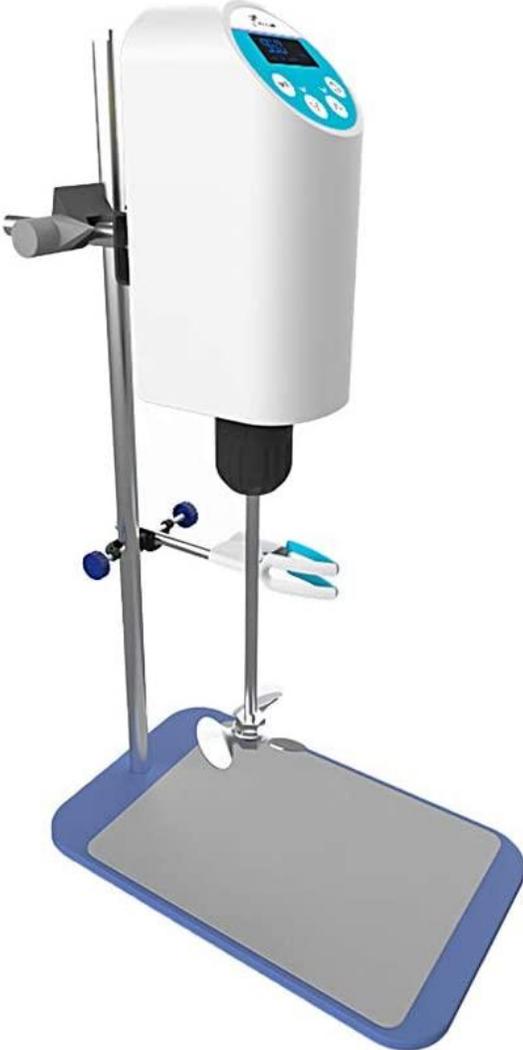


Mortier et pilon

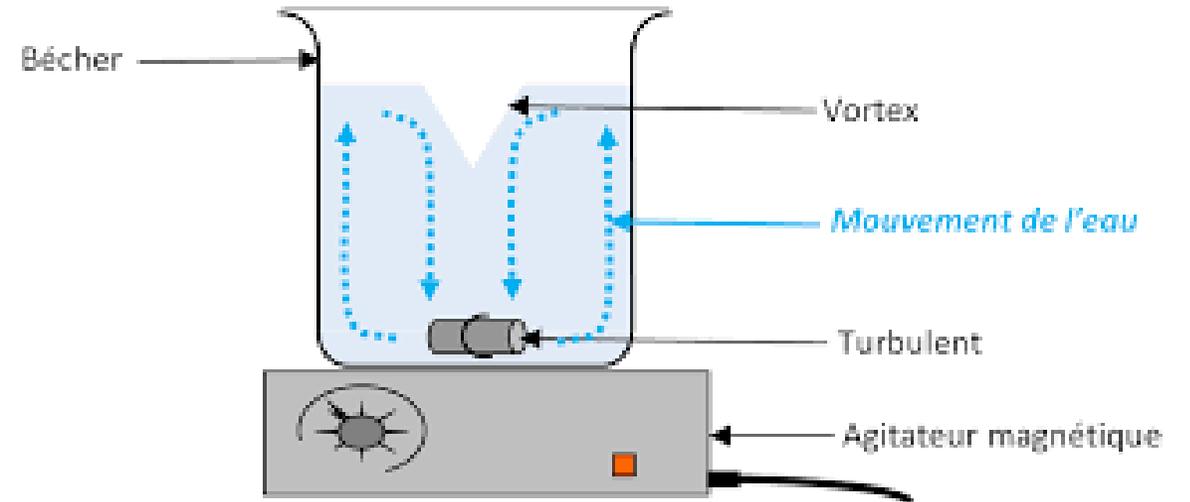
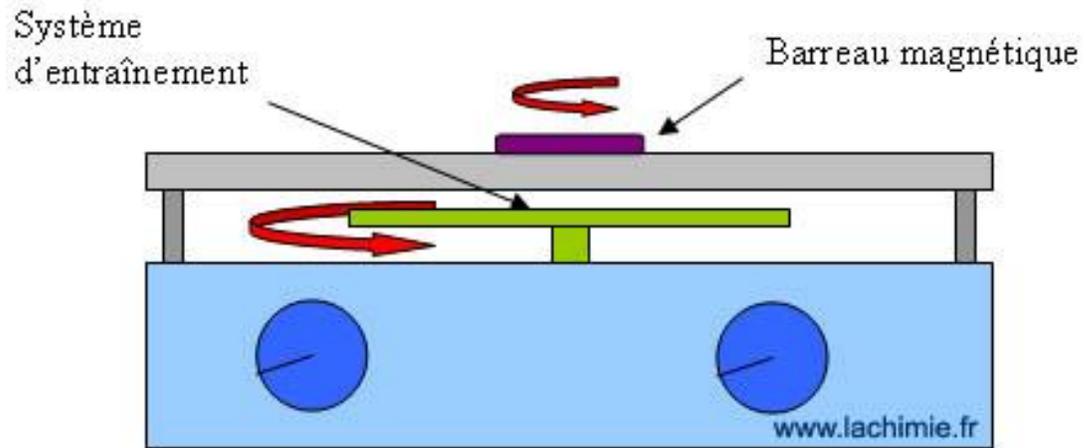


Vortex

Agitateurs électriques



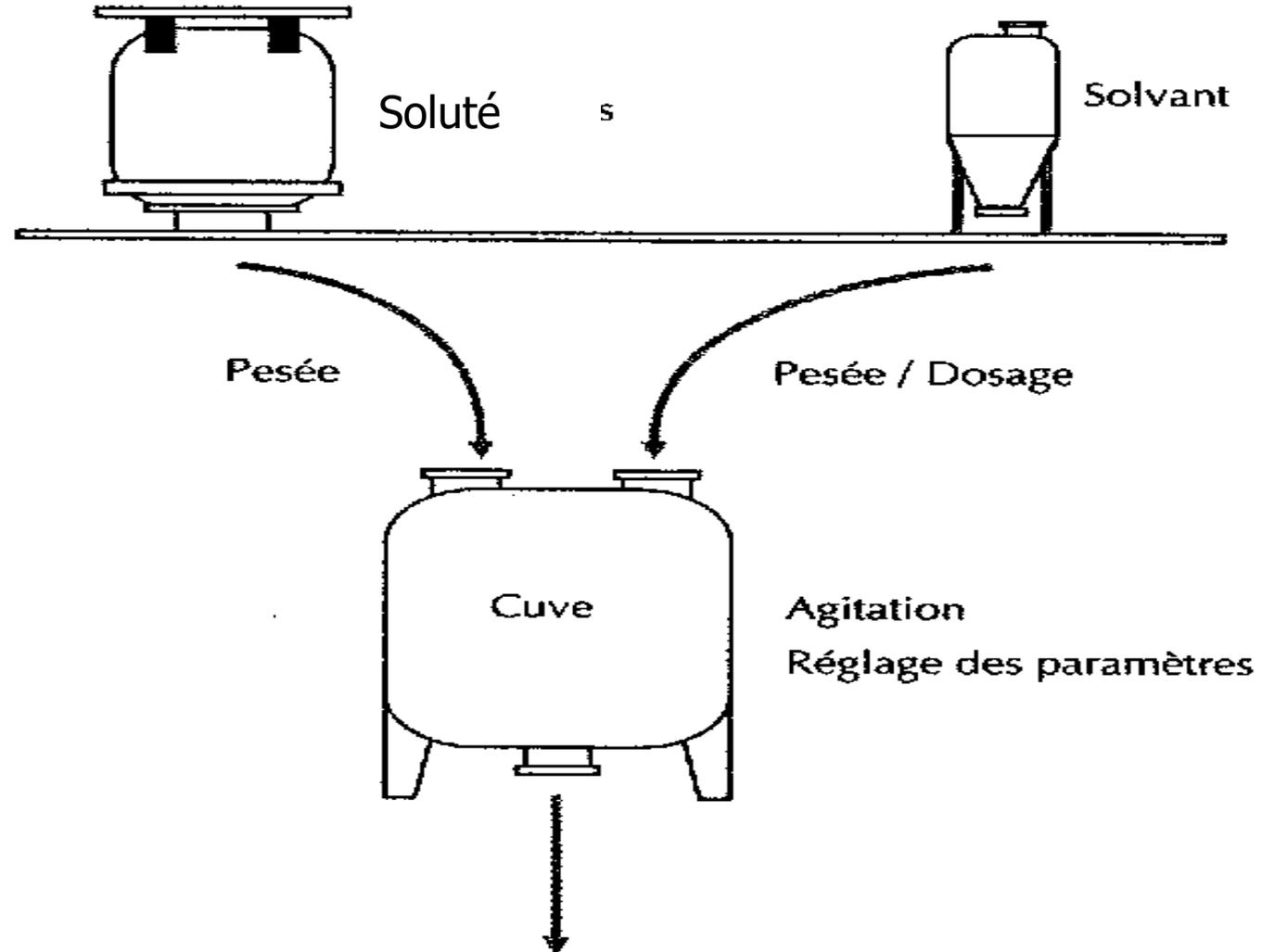
Agitateurs magnétiques



Agitateurs pneumatiques

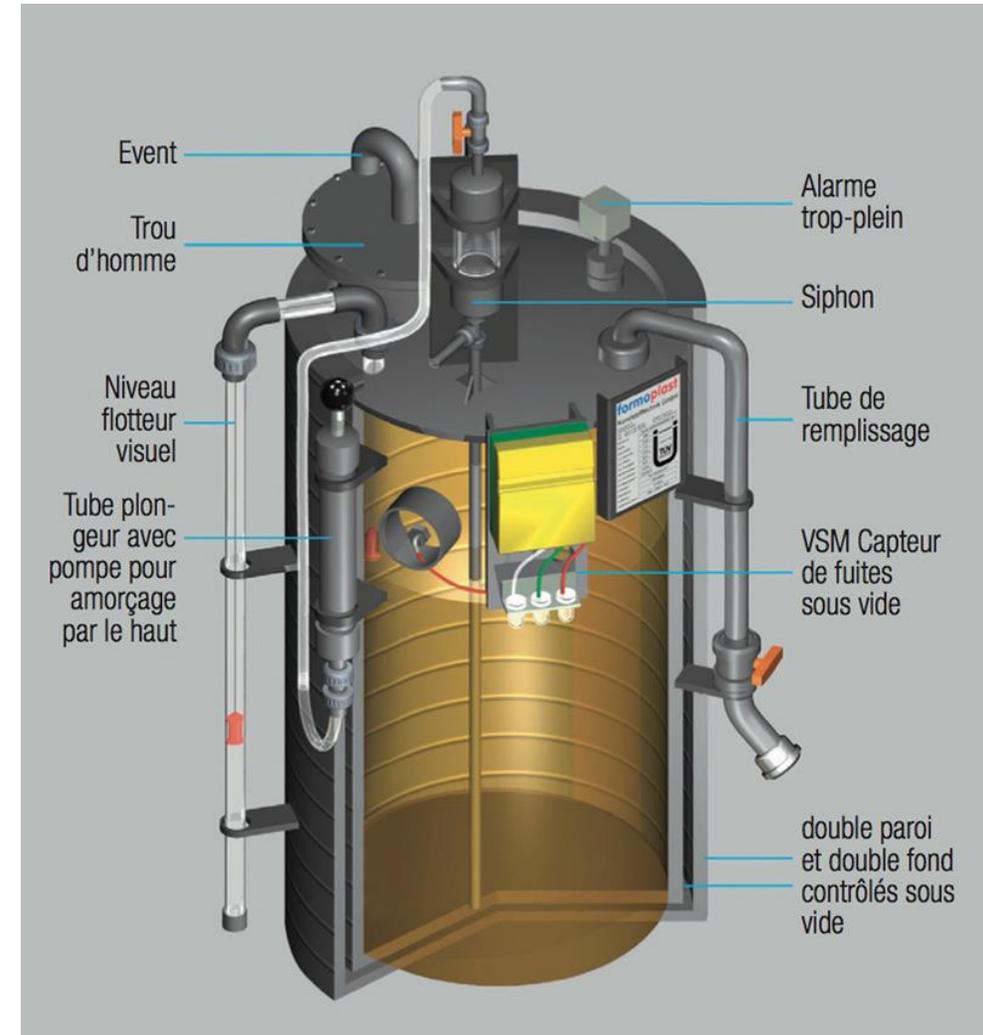


Industrie



■ Cuve :

- Souvent en acier inoxydable
- Tailles et formes différentes
- Double paroi pour permettre de réguler la T° des solutions grâce à la circulation d'un fluide chaud



Cuve à double paroi

- Si le soluté est plus soluble à température élevée :
 - Nécessité de chauffer la cuve
 - Bien maîtriser le chauffage si les composants sont thermolabiles ou volatils

Cuve :

- Doit être adaptée à son emploi : Avoir une dimension correcte
- Contenu : 20 à 80% du volume de la cuve
- Matériau :
 - Acier inox avec un degré de polissage plus ou moins fin
 - Plastique ou Verre

- **Eviter l'acier inox :**

- Si le produit est très agressif : **iode, dérivés halogénés**

- Si le produit est oxydable : **aminophylline, adrénaline**

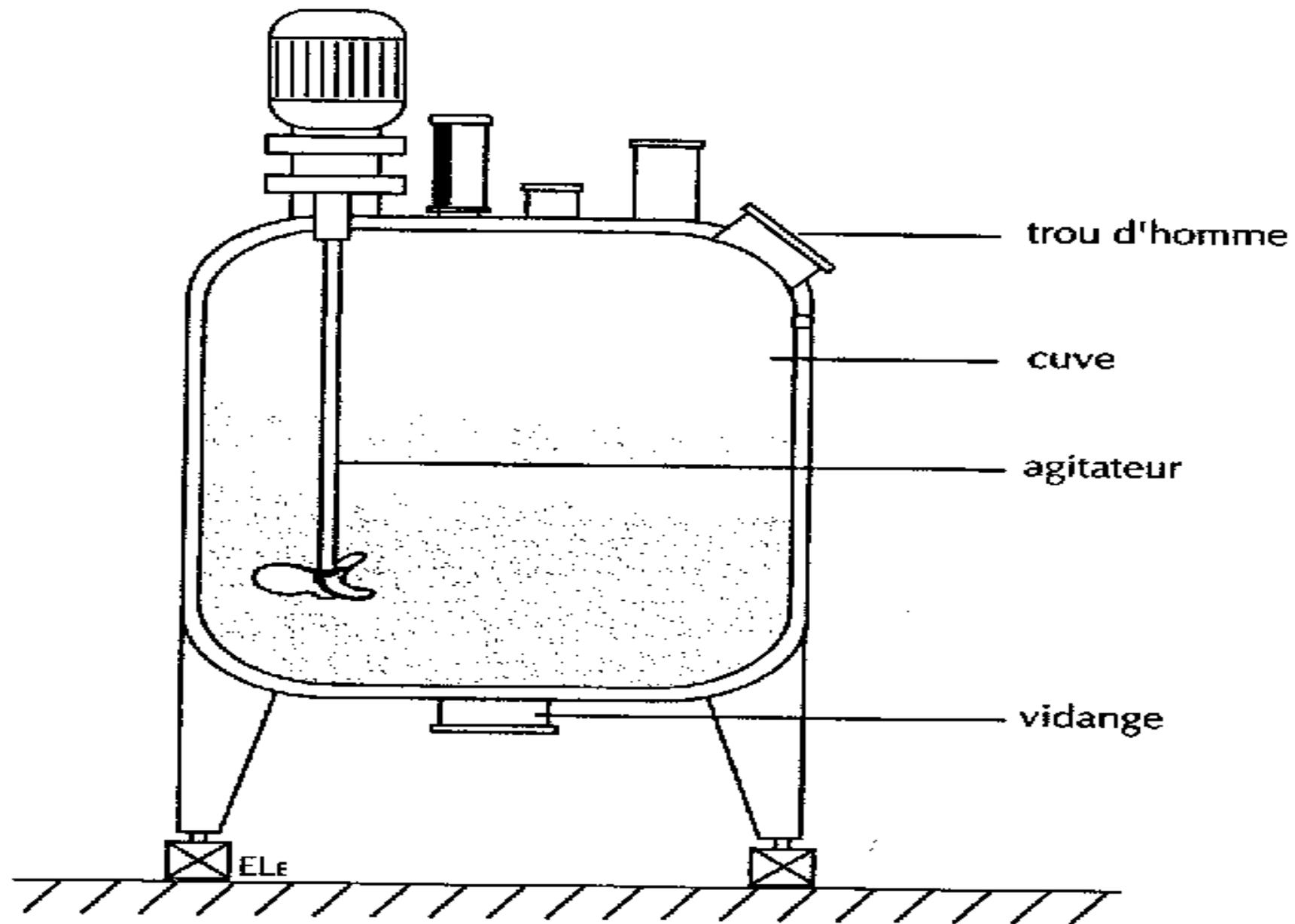


Schéma de principe d'une cuve

- Cuve doit être facilement nettoyable : minimum de recoins
- De gros progrès dans la conception des cuves :
 - Vannes sont rasantes
 - Agitateurs ultra propres sans garniture



Vanne rasante

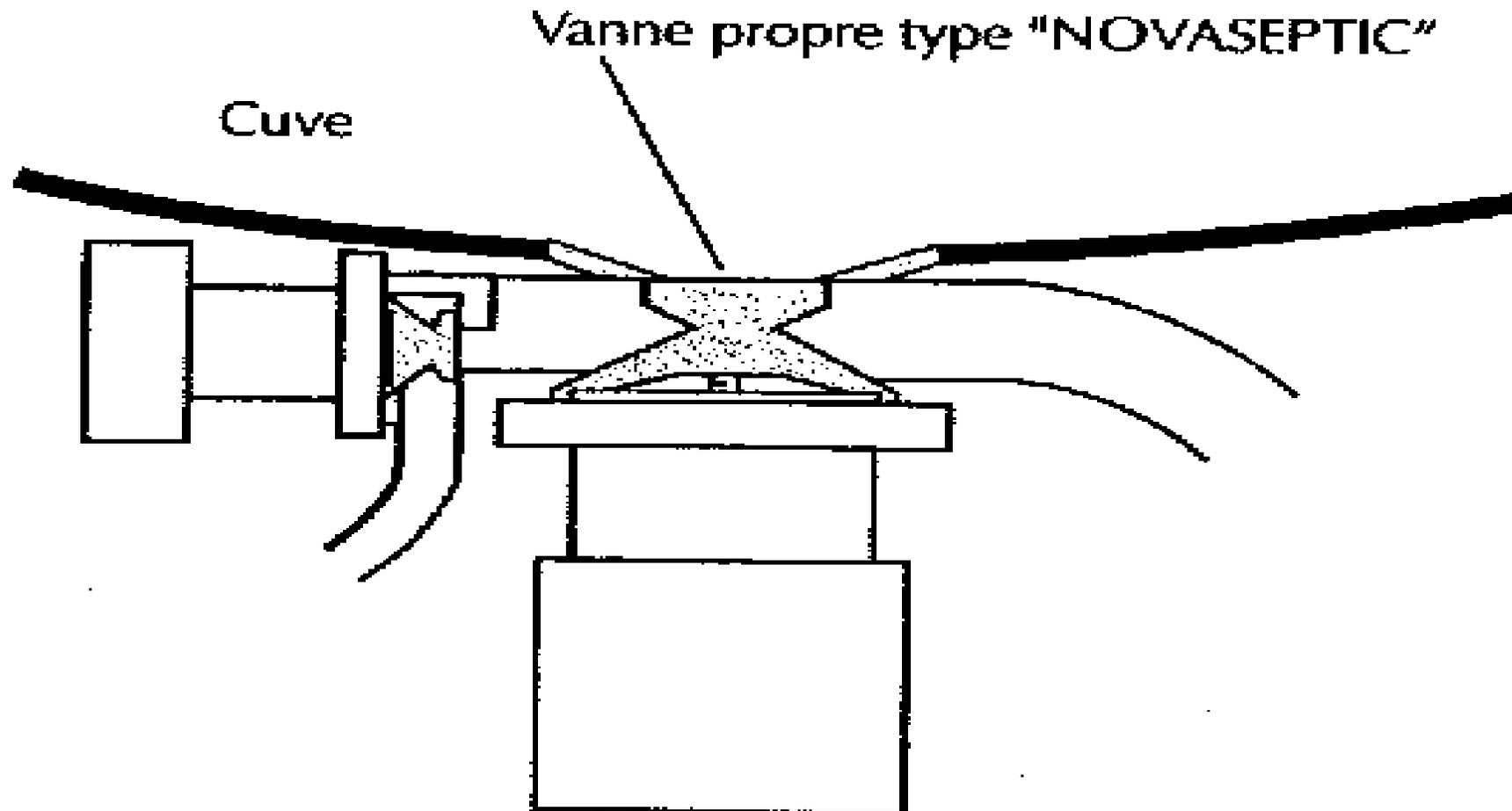
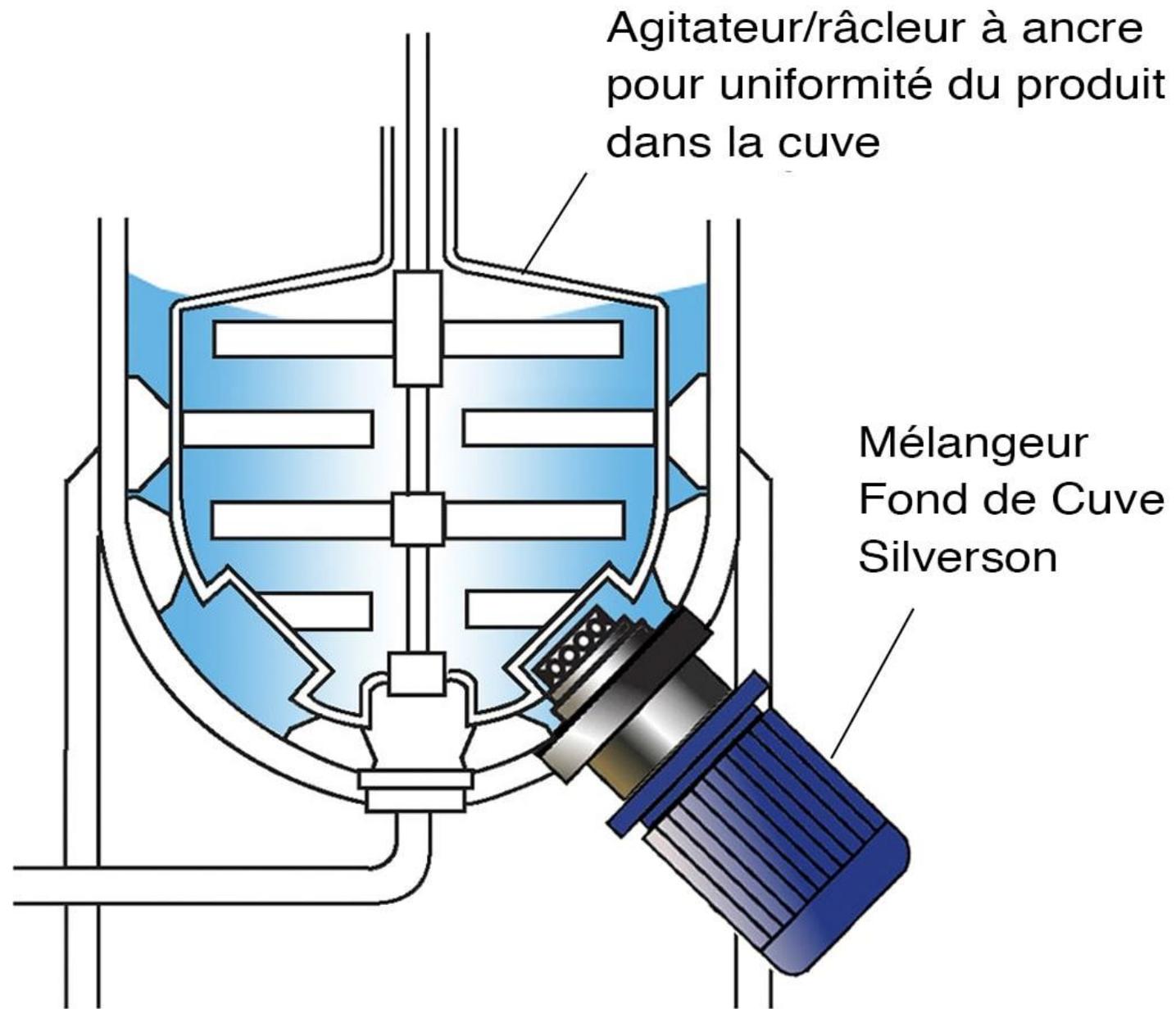
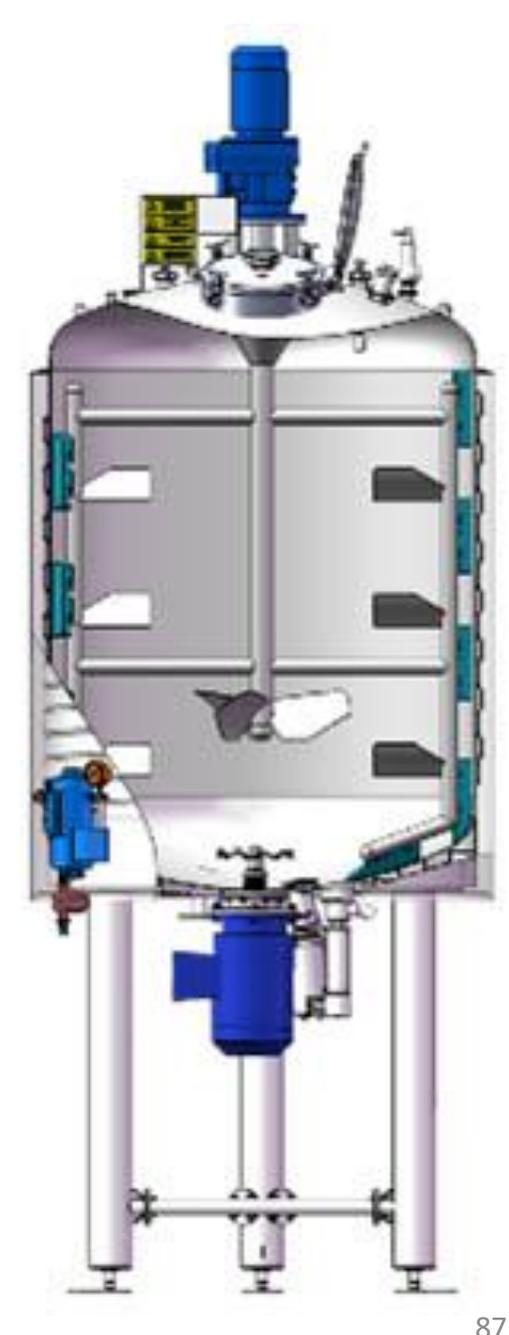
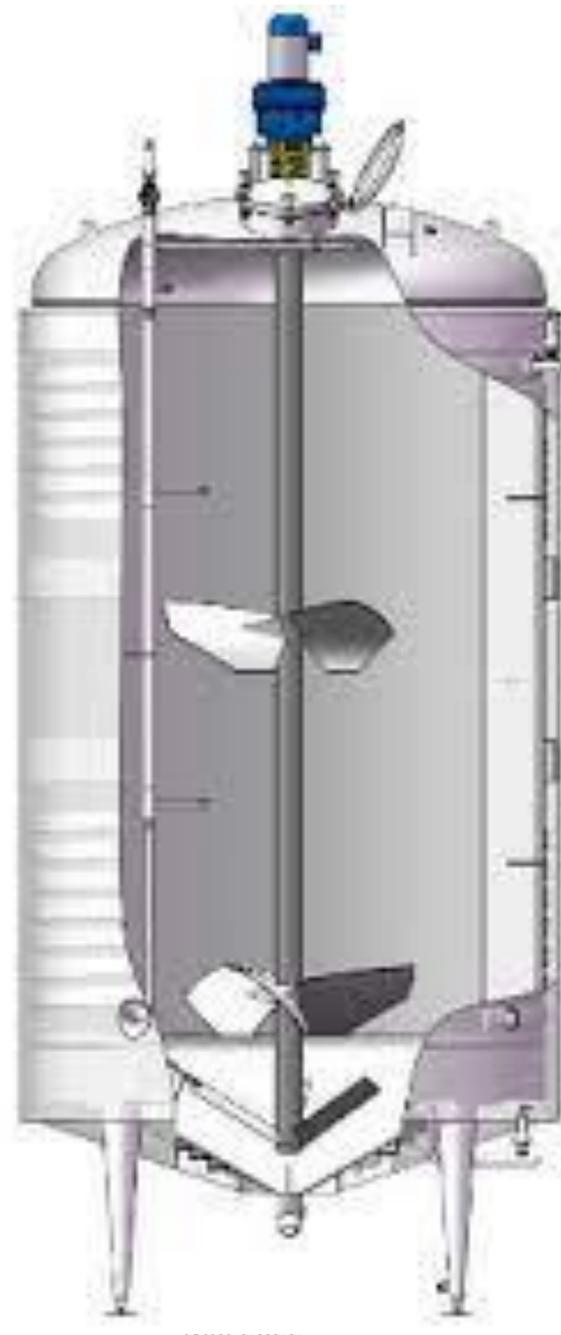


Schéma d'une vanne de fond de cuve arasante

Cuves industrielles







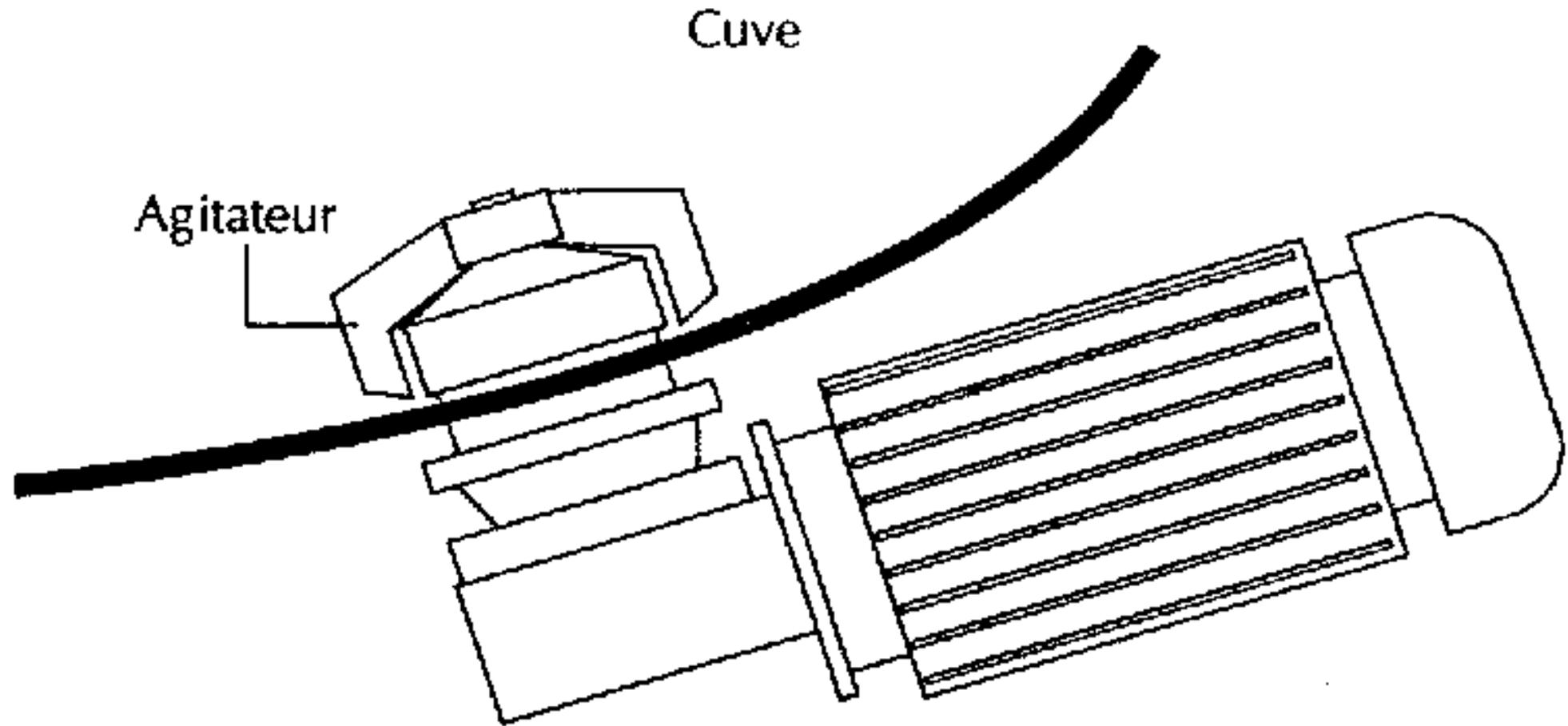
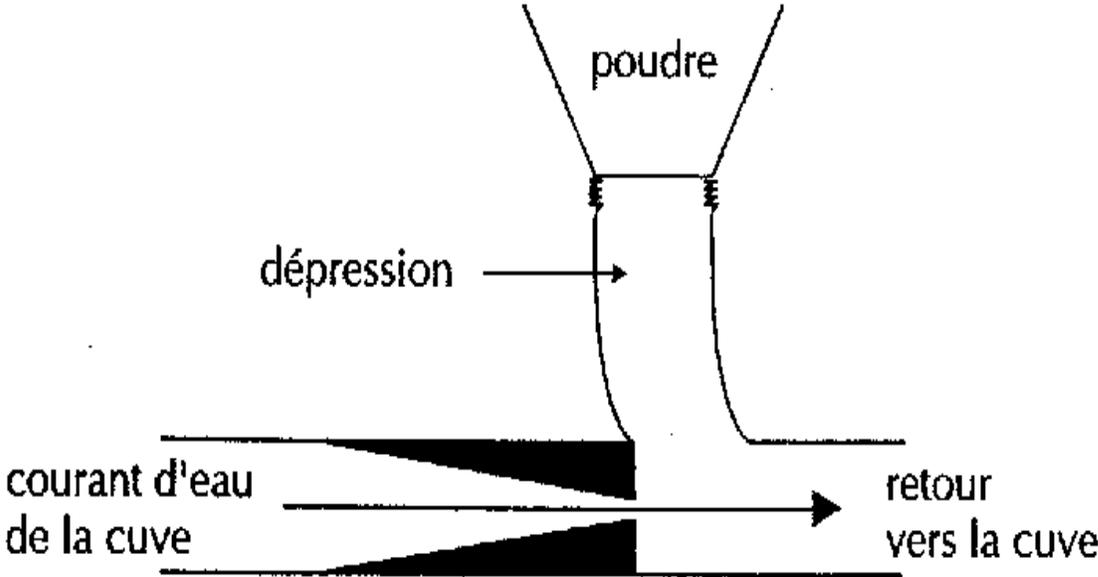


Schéma d'un agitateur sans garniture (type NOVASEPTIC)

- **Opter pour des systèmes fiables et reproductibles :**
 - Nettoyage en place (NEP)
 - Stérilisation en place (SEP)

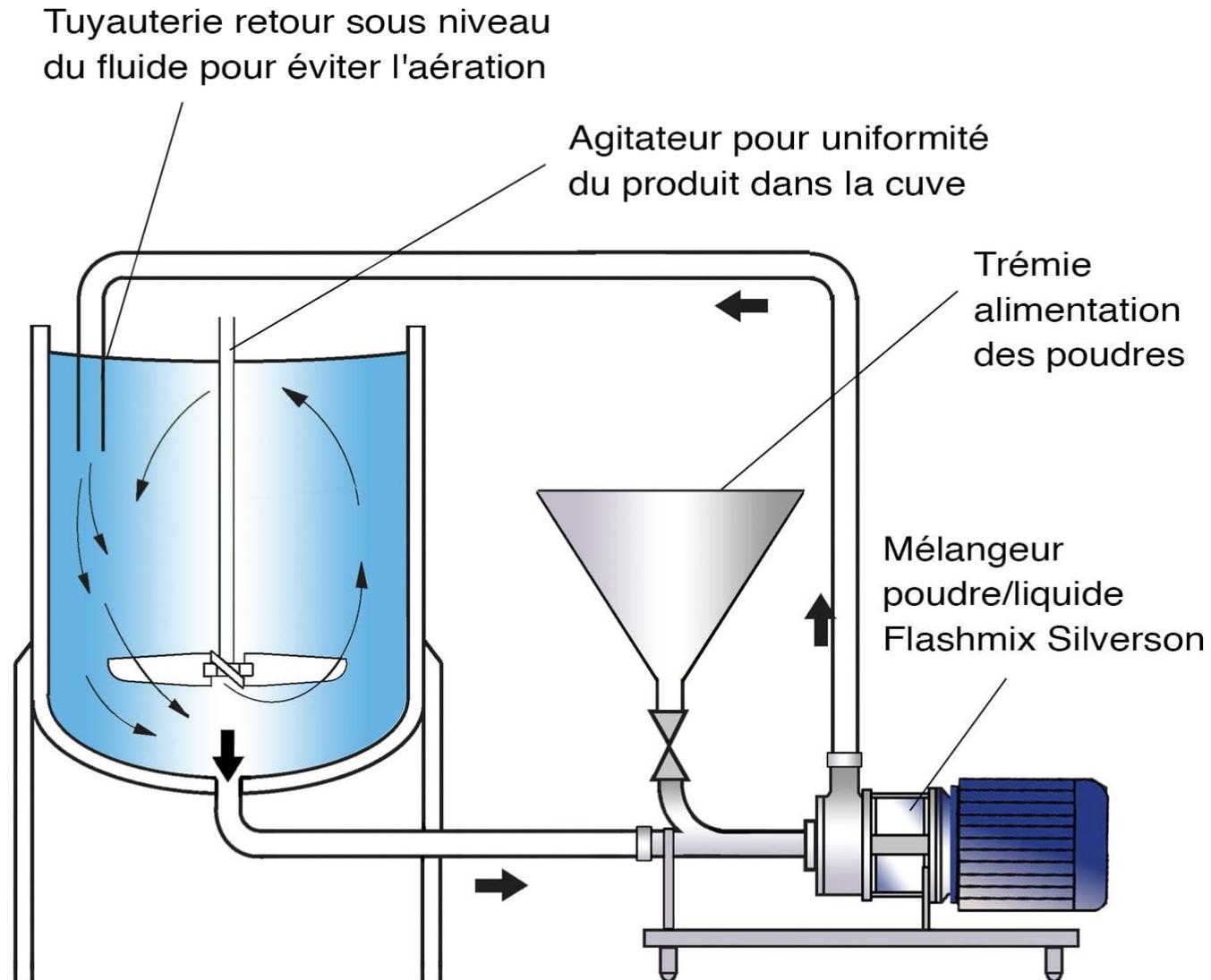
- **Grande cuve (> 500 L):**
 - Doit être munie d'un système d'incorporation des poudres
 - Afin d'éviter les manipulations trop importantes au-dessus de la cuve ouverte
 - Remplissage doit être automatisé par un logiciel

Systeme d'incorporation des poudres



Hydrojecteur SCAMI™

Appareil à dissolution



Agitateur

- Composé de 3 parties :
 - Moteur
 - Arbre : relié au moteur par une garniture
 - Mobile : Hélice ou turbine fixée à l'arbre
- Doit être correctement dimensionné
- Doit avoir une partie active adaptée aux solutions

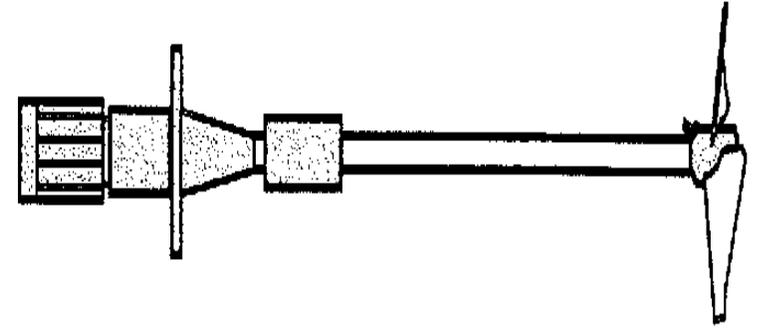


Schéma d'un agitateur

▪ Agitateurs :

- Forme d'ancre ou d'hélice
- Facilitent la dissolution des composants de la solution
- Permettent également homogénéiser la température



Forme d'ancre



Forme d'hélice

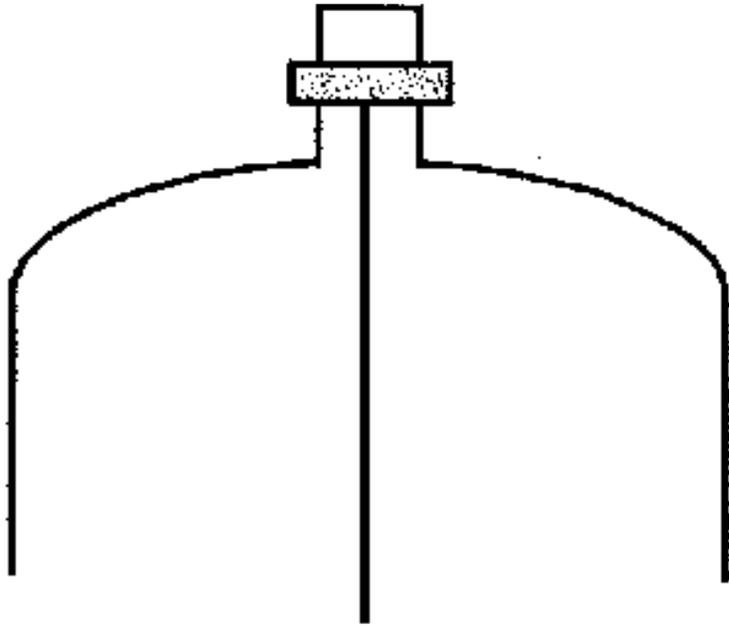
Moteur

- Puissance doit être adaptée au volume, à la viscosité de la solution et aux caractéristiques de la partie active
- Pour l'eau : 0,5 kW par m³

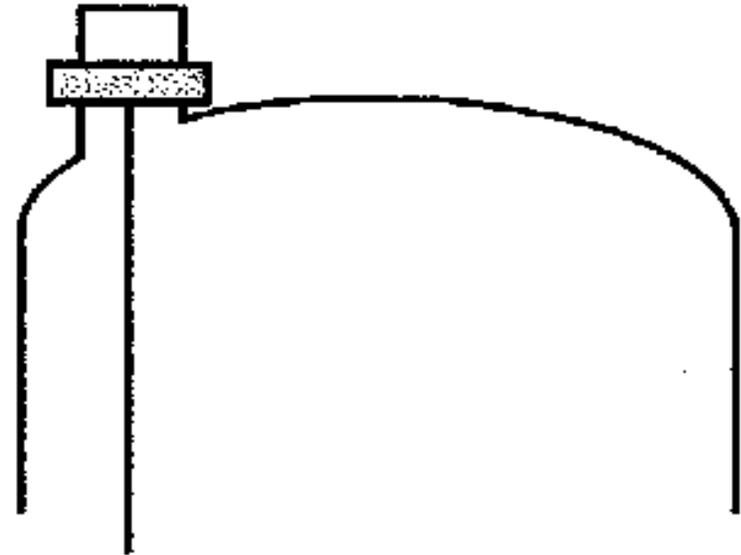


Arbre

- Longueur doit être suffisante pour plonger environ au $1/5^e$ de la hauteur de la cuve
- Peut être placé :
 - Soit au centre : évite l'inconvénient d'un piquage latéral
 - Soit sur le coté : Arbre déporté



arbre centré



arbre déporté

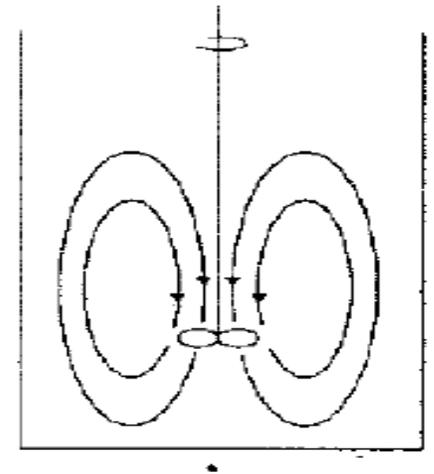
Exemple de positionnement de l'arbre de l'agitateur

Mobile

- Partie active de l'agitateur
- 2 Principales catégories de mobiles
- En fonction du mouvement du liquide qu'ils engendrent :
 - Mobile à débit axial
 - Mobile à débit radial

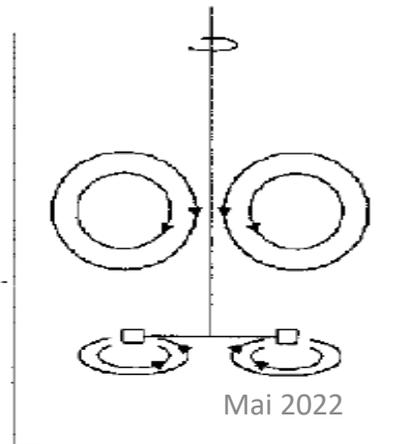
■ **Mobile à débit axial :**

- Crée un mouvement du liquide dans l'axe de la cuve
- Certains mobiles créent en plus une composante radiale
- Ces mobiles seront préférés quand on voudra éviter les vortex qui entraînent l'incorporation d'air
- Exples : **Produits sensibles à l'oxygène**
Produits visqueux



■ **Mobile à débit radial :**

- Mouvement perpendiculaire à l'axe de rotation de l'arbre
- Crée des effets de cisaillements importants
- Peut aussi avoir une composante axiale
- Adapté aux poudres à demotter avant la dissolution



▪ **Autres facteurs intervenant sur la rhéologie des flux**

- Géométrie et dimensions de la cuve
- Présence ou non de chicanes
- Excentration de l'arbre
- Inclinaison de l'arbre

- **Les mobiles ont trois actions distinctes :**
 - Une action de pompage et de projection
 - Une action de turbulence
 - Une action de cisaillement

- **Leurs proportions dépendent de la forme du mobile :**
 - Agitateur à encre : Débit de pompage et faible turbulence
 - Agitateur à hélice :
 - 60% d'action de pompage ou projection
 - 40% d'action de turbulence
 - Agitateur à turbine à pale droite :
 - 30% d'action de pompage ou projection
 - 70% d'action de turbulence

▪ Matériaux de filtration :

- Plaques de cellulose, tissus de polyamide
- Filtres de polypropylène



Polypropylène



Cellulose



Polyamide

Choix du matériel d'agitation

- 2 Critères de choix :
 - Fonction des produits mis en présence
 - Fonction des conditions opératoires

▪ **Produits mis en présence**

➤ Produits liquides :

- Concentration, masse volumique, viscosité

➤ Produits solides :

- Concentration, masse volumique, granulométrie
- Vitesse de décantation, mouillabilité, solubilité

■ **Conditions opératoires**

- Type de cuve : Formes, dimensions, ouvert ou fermé...
- Type d'agitation : Fixe ou amovible
- Mode opératoire : Vitesse et temps de mélange

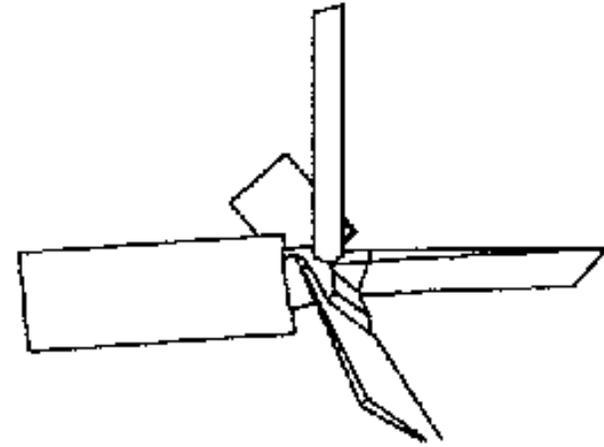
Critères de choix d'un Agitateur pour des solides

Caractéristiques du solide à étudier	Caractéristiques de l'agitateur	Type de mobile (voir schéma)
<ul style="list-style-type: none">- concentration- granulométrie- masse volumique- vitesse de décantation des solides- mouillabilité- solubilité	<ul style="list-style-type: none">- cisaillement moyen- turbulence moyenne - bon pompage ou bonne projection	<ul style="list-style-type: none">- hélice 3 pales- turbines à pales inclinées- hélice à pales à profil mince - turbines fermées à aspiration axiale et refoulement radial

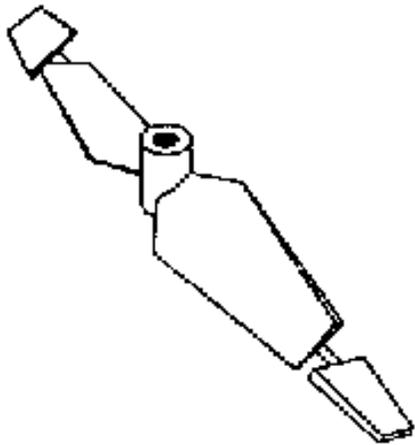
Hélice 3 pales



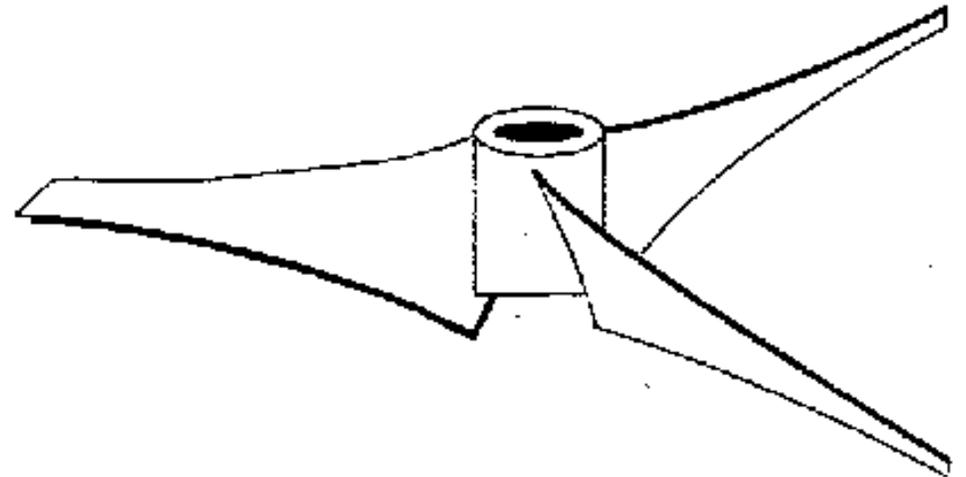
Turbine à pales inclinées



Hélice à double flux



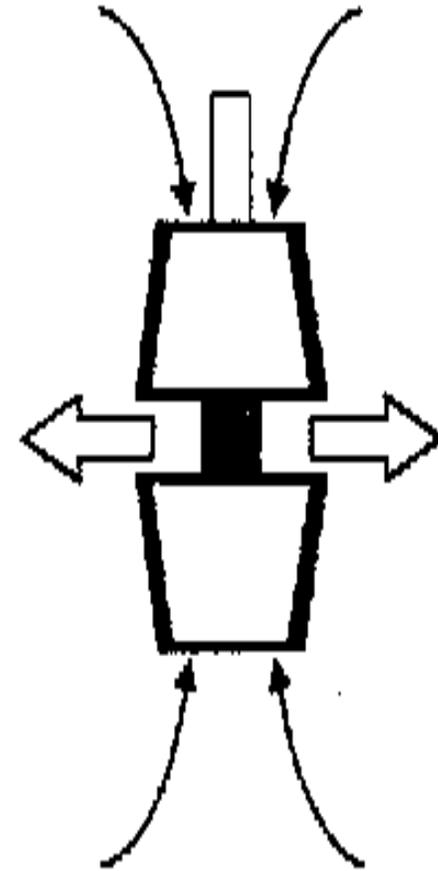
Hélice à pales à profil mince



Disque à 3 pales inclinées (fond de cuve)



Turbine à aspiration axiale et refoulement radial



Remarque

- Il existe un assez grand nombre de modèle d'agitateurs
- Bien connaitre les substances à dissoudre, leur comportement en solution et les caractéristiques des solutions pour choisir le bon agitateur
- Prendre conseil auprès des fabricants

2. Dissolution extractive

▪ Réalisation :

- Choix d'un solvant sélectif
- Dessiccation et broyage préalables de la drogue
- Dissolution extractive
- Filtration ou centrifugation
- Concentration de la solution extractive par évaporation du solvant

Différentes techniques

- **Choix du solvant :**

- Eau, Ethanol, Glycérine, Acétone, Méthanol ...

- **Méthodes d'extraction :**

- Macération, Décoction, Infusion, Digestion

- Lixiviation ou percolation

➤ **Macération :**

- ✓ Extraction à l'aide d'un solvant à froid
- ✓ Adaptée aux substances thermolabiles +++
- ✓ Produit obtenu est un macéré ou macérât

➤ **Décoction :**

- ✓ Extraction à l'aide d'un solvant en ébullition
- ✓ Produit est un décocté
- ✓ Adaptée aux substances thermorésistantes

➤ **Digestion :**

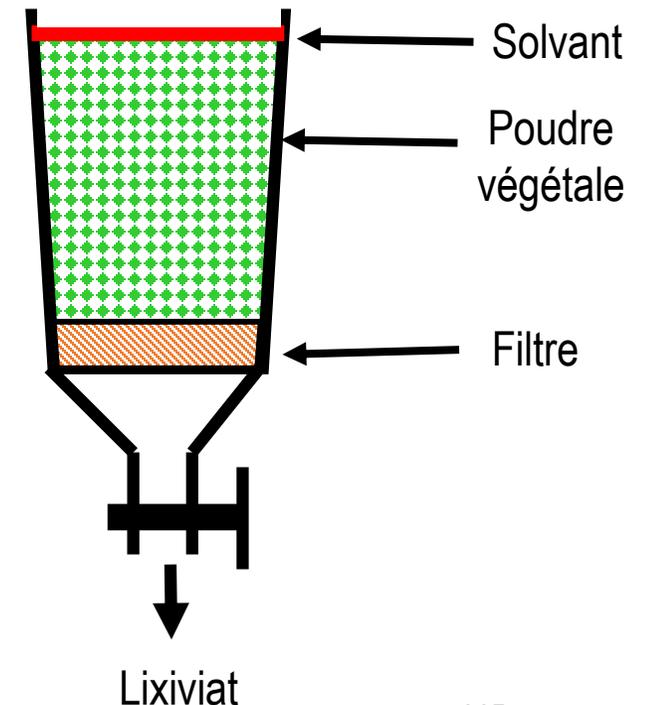
- ✓ Extraction à l'aide d'un solvant chaud
- ✓ T° du solvant est inférieure à la température d'ébullition
- ✓ Produit obtenu est un Digesté

➤ **Infusion :**

- ✓ Extraction par un solvant en ébullition puis on laisse refroidir
- ✓ Produit obtenu est un Infusé

➤ Lixiviation ou percolation :

- ✓ Consiste à épuiser une matière première en la faisant traverser par un solvant à froid ou à chaud
- ✓ Meilleur rendement d'extraction
- ✓ Produit obtenu est un lixiviat ou percolât



III. VALIDATION ET CONTROLES

I.1 Validation

- **Qualification de l'équipement**

- Qualification de la conception
- Qualification de l'installation
- Qualification opérationnelle
- Qualification des performances
- Qualification périodique

▪ **Validation du processus de dissolution :**

- Permet de déterminer le temps total de dissolution et d'homogénéisation
- Limpidité réalisée :
 - Soit par filtration
 - Soit par recirculation sur la cuve
 - Soit en ligne lors du conditionnement de la solution

- **Validation des paramètres liés aux équipements**
 - Vitesse d'agitation
 - Temps d'agitation
 - Taille de la cuve
 - Caractéristiques de l'agitateur

- **Validation des paramètres liés aux substances**
 - Granulométrie des particules
 - Quantité
 - Thermosensibilité, volatilité

III.2 Contrôles

III.2.1 Contrôles pharmacotechniques

Limpidité

- Particules visibles
- Particules non visibles
- Mesure de la densité optique

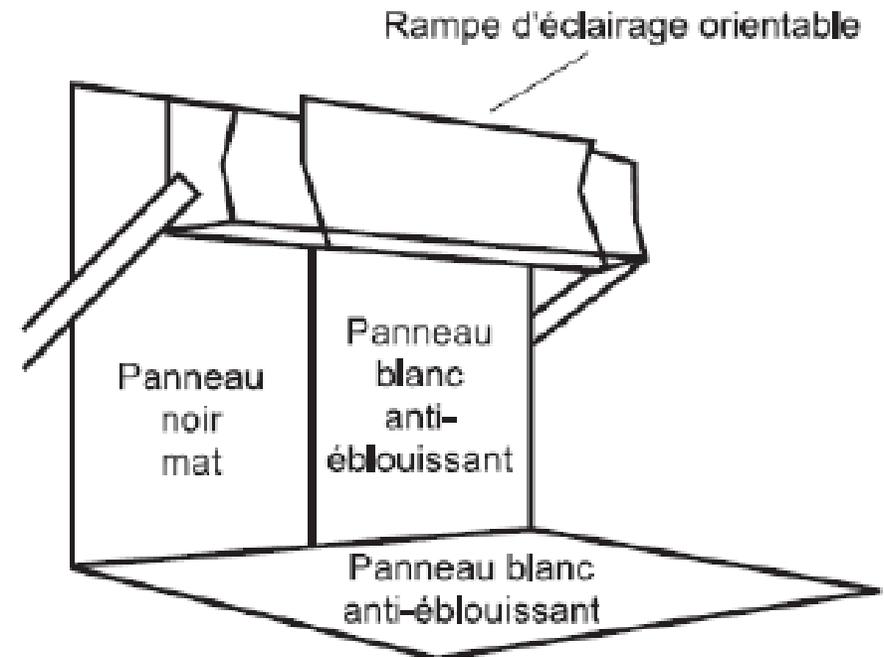


Figure 2.9.20.-1. – *Appareillage pour les particules visibles*

Test de solubilité OCDE

- Ajout progressif de volumes d'eau croissants à 0,1 g d'éch
- Température ambiante
- Dans un flacon de 10 ml fermé par un bouchon en verre
- Agiter le mélange pdt 10 min après chaque ajout d'eau
- Vérifier ensuite visuellement si l'éch est complètement dissous
- Si des parties non dissoutes de l'éch subsistent après l'addition de 10 ml d'eau, l'essai se poursuit dans un flacon de 100 ml

Interprétation du test de solubilité OCDE

ml d'eau dissolvant 0,1 g	0,1	0,5	1	2	10	100	>100
solubilité approximative en g/l	>1000	1000 à 200	200 à 100	100 à 50	50 à 10	10 à 1	<1

Stabilité

- Stabilité physique : couleur, odeur, viscosité, goût
- Stabilité chimique : dégradation
- Bonne conservation des propriétés initiales pendant la durée de leur conservation

III.2.2 Contrôles physicochimiques

Détermination du pH

- Mettre le contenu d'une unité dans un bécher
- Mesurer le pH à l'aide d'un pH-mètre
- Faire 3 mesures et déterminer la moyenne



pH-mètre

Uniformité des préparations unidoses

Deux méthodes : fonction de la dose et de la forme pharmaceutique

- **Uniformité de teneur:**

- Si Dose < 25 mg **OU** Si Dose < 25 %

- **Variation de masse:**

- Si Dose > 25 mg **ET** Si Dose > 25 %
- Si Dose < 25 mg **OU** Si Dose < 25 % **ET** ETR < 2%
- $ETR = 100 s / X$ Ecart type relatif

III.2.1 Contrôles microbiologiques

III.2.1.1 Recherche de substances pyrogènes

Test des endotoxines bactériennes (BET)

- Permet de détecter ou de quantifier les endotoxines provenant de bactéries Gram-négatives en utilisant des lysats amibocytes du limule (*Limulus polyphemus* ou *Tachypleus tridentatus*)

- 3 méthodes :
 - **Méthode A :**
 - Technique du gel-caillot, basée sur la formation de gel
 - **Méthode B :**
 - Technique turbidimétrie
 - Basée sur le développement de la turbidité après clivage d'un substrat endogène

▪ **Méthode C :**

- Technique chromogénique
- Basée sur le développement de la couleur après clivage d'un peptidéchromogène synthétique complexe

▪ Sauf indication contraire dans la monographie individuelle, procéder par la méthode A

▪ Le test est réalisé de manière à éviter la contamination par des endotoxines

▪ **APPAREIL**

- Dépyrogéner toute la verrerie et autres matériaux thermostables dans un four à air chaud
- Durée et T° minimales sont de 30 mn à 250 °C
- Si vous utilisez des appareils en plastique :
 - microplaques et des embouts de pipette
 - utiliser un appareil dont l'endotoxine est décelable et qui n'interfère pas avec le test

Test pyrogène

- Permet de limiter le risque de réaction fébrile après l'administration par voie parentérale des médicaments
- Injecté en IV à un lapin : Bonne tolérance par le lapin

Test de stérilité

- Recherche de contamination microbienne
- Culture de la solution sur des milieux nutritif

IV. APPLICATIONS

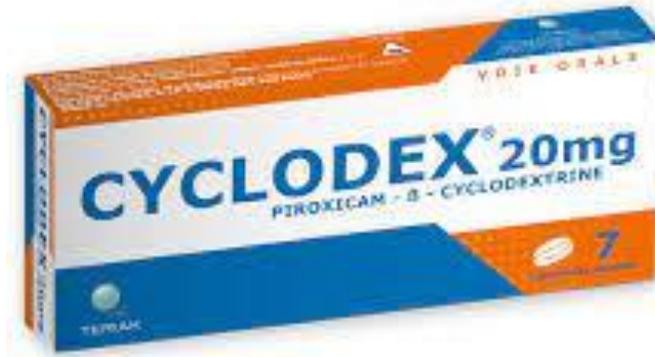
Applications pharmaceutiques

- Préparation des formes galéniques
 - Solutions injectables, Collyres, Sirops
 - Solutions buvables, Solutions antiseptiques
 - Produits lyophilisés
 - Liquides de mouillages (forme comprimé)
 - Emulsions, Lotions, shampooings...

▪ Complexe PA-Cyclodextrine :

- Solution buvable : Sporanox

augmente la solubilité d'un facteur supérieur 5



Applications agroalimentaires

- Préparation des formes liquides
 - Boissons : Limonades, Bières, Liqueurs
 - Produits phytosanitaires : Pesticides, Herbicides
 - Traitement des eaux

Conclusion

- Dissolution : Opération très importante en Pharmacie
- Mise au point de techniques de pointe pour améliorer l'efficacité de la dissolution en industrie pharmaceutique
- Amélioration de la biodisponibilité de certains PA
- Choix du solvant doit tenir compte de ses éventuels effets sur l'environnement
- Mais dans l'absolu, il n'y a pas de solvant « vert »



Cours Master Pharmacotechnie Industrielle & Cosmétologie
Année: 2021-2022

Questions ???

Pr Ag. Alain N'GUESSAN

Pharmacotechnie industrielle

Affaires réglementaires

nguessan.alain@univ-fhb.edu.ci

Département de Pharmacie Galénique, Cosmétologie et Législation Université Félix Houphouët Boigny
Côte d'Ivoire

