

Stratégie de solubilisation

I. Opération de dissolution

La dissolution est une opération fondamentale car elle permet de **dissoudre des molécules actives** pour faire des **médicaments**.

C'est une opération qui consiste à diviser une substance à l'**état moléculaire** au sein d'un liquide.

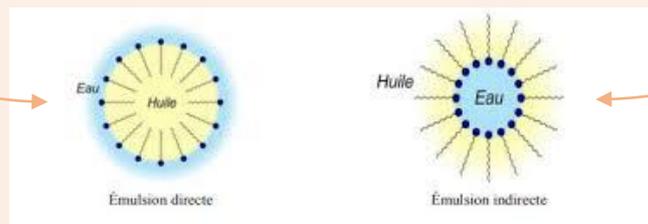
On retrouve :

- une solution moléculaire (solution vraie)
- une solution colloïdale (lorsque les molécules sont très petites, allant de 0,1 à 0,001 μm)

Les micelles sont des associations de molécules de **tensioactifs (TA)**. Une molécule de TA est sous forme de monomères. Ces molécules peuvent s'associer de façon **sphérique** ce qui permet d'obtenir **les micelles**.

Micelle directe : Un centre hydrophobe et une périphérie hydrophile car les têtes sont polaire et les queues sont apolaires

Micelle indirecte : Un centre hydrophile et une périphérie hydrophobe



+++ **La solubilité** dépend de la nature du corps à dissoudre et du solvant.

Le coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance. +++

Très important, cette définition est à connaître par <3

En fonction de la **polarité du solvant** et de la **nature hydrophile ou hydrophobe du solvant** on aura une solubilité plus ou moins optimisée.

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

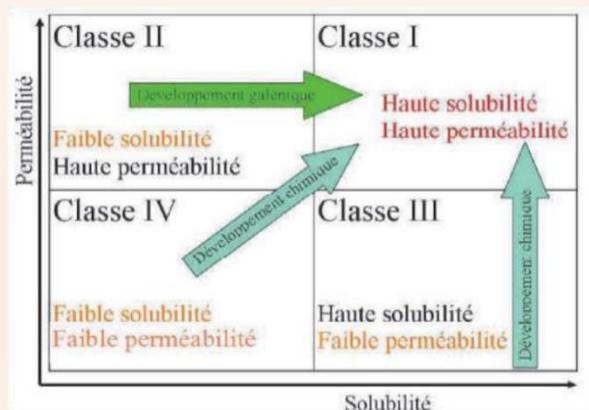
Le **système de classification biopharmaceutique** est un système qui permet de différencier les médicaments en fonction de leur **solubilité** et de leur **perméabilité** pour estimer la **disponibilité**.



On va donc classer ces médicaments en différentes classes : *BCS : Biopharmaceutics classification System*

<u>BCS</u>	<u>Caractéristiques</u>
Classe I	Solubilité élevée & Perméabilité élevée Ces composés sont très bien absorbés
Classe II	Solubilité faible & Perméabilité élevée Ces composés présentent en général une adsorption dépendant du taux de dissolution du médicament dans le tractus gastro-intestinal
Classe III	Solubilité élevée & Perméabilité faible Ces composés présentent en général une adsorption dépendant du taux de perméabilité. Pour ces composés, on essaie de modifier légèrement la structure chimique
Classe IV	Solubilité faible & Perméabilité faible Ces composés posent le plus de problèmes

Ce tableau est important à comprendre +++



Lorsque l'on a à faire des molécules de la **classe II**, un **développement galénique** sera nécessaire pour augmenter la **solubilité** du médicament.

Lorsque l'on a à faire à la **classe III** ou **IV**, il faudra faire un **développement chimique** pour optimiser la **solubilité** et la **perméabilité**.

1. Facteurs de dissolution

a. Notion de constante diélectrique

Le premier facteur à prendre en compte est le **facteur de solvant** qui est relié à la constante diélectrique.

La **constante diélectrique** est une propriété fondamentale des **liquides polaires** et en fonction de sa valeur on aura des produits plutôt polaires, plutôt apolaires.

Solvant	ϵ
Formamide	109
Eau	78,4
Méthanol	33,6
Ethanol	24

La **constante diélectrique** est la force d'attraction entre deux ions de signes contraires qui sera donc réduite d'un facteur 78,4 dans l'eau par rapport au vide : c'est ce qu'on appelle le **pouvoir dissociant**. +++

++ L'eau est un meilleur solvant que le méthanol ++

Pour ce tableau le plus important c'est d'apprendre quel solvant à la constante diélectrique plus faible ou plus élevé de quel autre solvant



b. Température

La solubilité d'une substance va varier avec la température++

D'une façon générale la **solubilité augmente avec la température**, mais il y a quelques exceptions qui sont plus solubles à froid qu'à chaud ++ :

- **Les gaz** → **La méthylcellulose**
- **Le citrate de calcium** → **Le glycérophosphate de calcium**



C'est très important d'apprendre les 4 exceptions dont la solubilité n'augmente pas avec la température, ça tombe souvent++

c. pH

Le potentiel hydrogène est important pour les dissolutions avec **ionisation** du principe actif PA.

Le pH dépend :

- § Du **degré d'ionisation** qui dépend de la valeur du pka du PA
- § De **l'interaction** avec les groupements du solvant
- § Des **propriétés microcristallines**

Exemple cas des PA acides :

Il y a une relation entre la **solubilité**, le **pH** et le **pka**. On peut dire que les PA acides (comme les AINS) sont **moins solubles dans les solutions acides qu'alcalines** car les espèces chimiques non dissociées prédominantes ne peuvent pas avoir les mêmes interactions avec les molécules d'eau que les formes ionisées rapidement hydratées.

d. Polymorphes

Une molécule active peut se présenter sous différentes formes :

- Soit une **structure cristalline** (très organisée)
- Soit une **structure amorphe** (pas organisée)

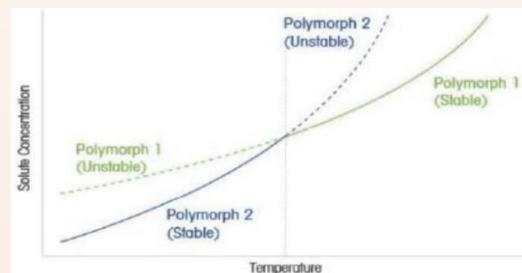
Certains PA peuvent former des **polymorphes** (systèmes cristallins différents) et ces derniers sont dépendants de :

- § La **température**
- § La **pression**
- § La **conservation**
- § Les **conditions de fabrication**

Quand on regarde deux polymorphes, d'un point de vue chimique ce sont les mêmes molécules mais pas d'un point de vue physique, il y aura des variations concernant le **point de fusion**, la **solubilité**, les **propriétés optiques et électriques**.

Une substance est **plus soluble à l'état amorphe que cristallin+++** (puisque l'état amorphe est désorganisé donc plus facile à dissoudre). C'est la **forme cristalline la moins stable** qui est la plus soluble à une température donnée pour des raisons thermodynamiques. ++

Exemple : on voit deux polymorphes qui, en fonction de la température, vont être plus ou moins stable.
C'est la même entité chimique mais avec un polymorphisme avéré et on remarque que l'on a **une température où on a les mêmes caractéristiques**.
Au-delà de ça, la **stabilité du polymorphe est inversé**.



Ce polymorphisme provient du **traitement de la molécule initiale** (les traitements peuvent modifier les molécules choisies) :

Traitement mécanique	Broyage, trituration Compression, compactage
Intervention de l'eau ou d'un solvant	Formation de suspensions Etape de fabrication d'une forme sèche (granulation enrobage) Tests de dissolution ou de libération Essais de stabilité en atmosphère contrôlée, stockage
Déshydratation ou désolvation	Nébulisation Lyophilisation Préparation d'absorbats

e. Hydrates et solvates

Les **solvates** se forment pendant la **synthèse**, la **fabrication** et le **stockage** de la forme pharmaceutique. +++
Pendant la cristallisation, les molécules de solvant se combinent avec le produit pour former des **liaisons** plus ou moins stables qui permettent la formation de solvates.

On va avoir des propriétés différentes par rapport à la forme anhydre de départ :

En général, **la dissolution aqueuse est plus rapide à partir de la forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée d'un même PA.** +++

Il existe des exceptions pour les **corticoïdes** et la **tétracycline.** ++ *Retenez les ça tombe !!!*

Par exemple pour la **fluorocortisone** les solvates préparés à partir de solvant organique se dissolvent plus rapidement que pour la forme non solvatée.

f. Adjuvants

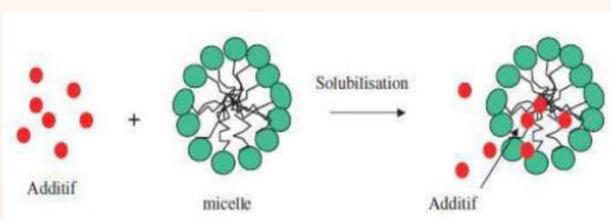
En fonction des substances ajoutées la **solubilité** de la molécule de départ va varier :

→ On peut utiliser des **conservateurs antimicrobiens** pour favoriser la dissolution de la caféine : **Salicylate de sodium & Benzoate de sodium**

→ Ajout d'un **TA** qui va se positionner autour d'une molécule pas très soluble dans l'eau pour former une **pseudosolution.** +++

→ **Complexation** d'une molécule avec une autre peu soluble pour s'adapter à la structure de l'eau.

La formation des micelles : En fonction de la concentration des molécules de **TA**, ces dernières vont **s'associer** pour former une **structure sphérique** : **la micelle.**+++



En fonction de la quantité de TA que l'on va rajouter, on va arriver à un moment donné à un plateau qui est la **concentration micellaire critique** (concentration de TA à une température donnée qui va permettre la formation de micelles).

Une fois formées, ces micelles vont s'associer avec le PA pour le solubiliser. Au centre, la **partie hydrophobe** qui va accueillir le PA peu ou pas soluble dans l'eau et autour les **têtes polaires** qui vont s'insérer dans l'eau.



Je suis désolé, l'exemple que vous allez lire ne devrait pas être autorisé par la loi tellement il est énoooooorme...

Exemple d'agents complexant riches en groupements hydrophiles :

→ L'EDTA

→ Les **cyclodextrines** qui sont des sucres cyclisés dérivés de l'amidon.

Il en existe 3 (β, λ, γ) et c'est la **forme β la plus utilisée** car elle a **peu de toxicité** et est **très riche en groupements hydroxyles** (très polaires). La molécule peut ainsi former des **inclusions** avec une molécule hôte.

Le PA peu soluble va s'insérer à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine en formant des liaisons. Et du coup, ce complexe va complètement s'insérer dans l'eau et va donner une **pseudosolution** avec une **augmentation de la solubilité du PA**.

Les cyclodextrines naturelles sont **très peu solubles** dans l'eau donc on va substituer des fonctions hydroxyles ce qui permet d'augmenter leur solubilité.

L'**encapsulation** au sein des cyclodextrines permet une **protection** des molécules actives fragiles ou une **libération contrôlée** des PA pour une efficacité augmentée.

→ Les cyclodextrines augmentent la **solubilité**, la **dissolution**, la **perméabilité ++**

→ Elles augmentent la **perméabilité** des **molécules insolubles** et **hydrophobes**

→ Elles améliorent aussi la **biodisponibilité** en stabilisant les molécules labiles par augmentation du temps de contact entre celle-ci et le site d'absorption (tube digestif)

Exemple : (Oui, un exemple qui accouche d'un exemple, Inception le bail)

2-hydroxypropyl-b-cyclodextrine a été utilisée comme agent de solubilisation pour augmenter la solubilité de la progestérone

Vous êtes encore là !?!??? Courage, après avoir lu ça... on peut mourir tranquille

2. Optimisation de la solubilité

a. Solvants et salification

Le **choix du solvant** peut être intéressant pour **solubiliser une molécule**, on va utiliser un mélange de solvants avec une **polarité**, une **dissociation électrolytique** différente en tenant compte de la **constante diélectrique** du solvant.

En formant un **sel** de la molécule de départ, on va augmenter la solubilité. La **tétracycline** est très peu soluble dans l'eau, si on la transforme en **chlorhydrate de tétracycline** on augmente la solubilité et enfin, le composé le plus soluble est le **phosphate de tétracycline**. +++

ORDRE CROISSANT (moins soluble au plus soluble) :

Tétracycline < Chlorhydrate de tétracycline < Phosphate de tétracycline

La **salification** permet une **augmentation de la solubilité** mais des sels différents ont une solubilité différente de la molécule de départ. +++



b. Eutectiques et solutions solides

On peut **optimiser la solubilisation** d'un PA peu ou pas soluble par la formation **d'eutectiques** ou de **solutions solides**.

Un eutectique est un **mélange solide de 2 substances** dont le **point de fusion** est généralement **inférieur aux points de fusion des substances isolées**.

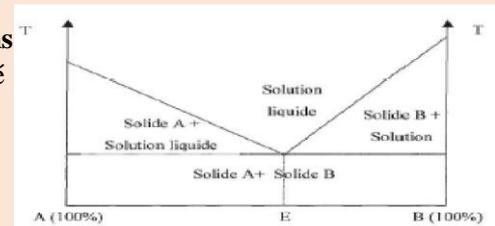
Exemple :

Crème EMLA (analgésique), utilisée pour anesthésier localement lors d'un vaccin d'un nouveau-né. C'est un mélange de **lidocaïne/prilocaine** qui va former cet eutectique.

Le mélange eutectique de la solution A et la solution B qui vont nous donner un point de fusion qui est le plus bas.

Pour obtenir un eutectique, la stratégie est de trouver ces **concentrations précises** par des méthodologies de recherche expérimentale (complexité de l'opération).

Au point eutectique, les 2 composants **crystallisent simultanément** lors du **refroidissement** (on forme des **cristaux très fins, miscibles**).



Les solutions solides sont un **mélange solide à température ambiante**, composé d'une **matrice très hydrosoluble** et d'une **substance peu soluble**.

Au contact de l'eau ou d'un liquide biologique, la matrice se dissout rapidement libérant le PA à l'état moléculaire qui permet une **augmentation de la vitesse de dissolution** donc de la **vitesse d'absorption**.

c. Les esters

Ce sont des cas particuliers car il n'y a **pas une augmentation de la solubilité** mais ils permettent de traiter les patients tout en ne donnant qu'une dose qui va se **prolonger dans le temps : formation d'esters**. +++

On va modifier la **solubilité** et la **vitesse de dissolution** de certains PA en **retardant la dissolution**.

L'estérification n'est pas une **augmentation de la solubilité** mais, au contraire, **une baisse de la solubilité** pour retarder ou prolonger l'action de certains PA dans l'organisme. +++

3. Les opérations de dissolution

a. Notion de vitesse de dissolution

La **vitesse de dissolution** est donnée par la loi de **Noyes et Whitney** :

$$Vd = K \cdot S \cdot (Cs - Ct)$$

S = surface de contact solide/liquide

Cs = Concentration à saturation du produit à dissoudre, c'est la solubilité du PA, en relation avec la température

Ct = Concentration en solution à l'instant t

K = Constante qui dépend de nombreux facteurs dont la température, la viscosité, le degré d'agitation (péristaltisme), la diffusion



b. Dissolution complète

La **mise en solution** est un cas de dissolution complète, le PA est à l'**état moléculaire** en solution et à la fin, nous n'avons **qu'une seule phase**.

c. Dissolution extractive

On parle de l'extraction par le **solvant** de certaines parties de la drogue. C'est le solvant qui réalise une **dissolution extractive** et on va laisser de côté certaines substances qui ne nous intéressent pas.

On va choisir seulement les actifs qui ont des **intérêts thérapeutiques**.

Exemple de dissolution extractive de l'**opium** : à partir d'une plante (le pavot), on va extraire différents PA :

- **Morphine** (analgésique)
- **Codéine** (antitussif)
- **Papavérine** (vasodilatateur)

Dédicace à la pharmacognosie et à Mélanie !!!

OOOOOH la place de batard que j'ai pour les dédis !!!!

- Alors pour commencer, dédicace à Noa, Nicolas, Loan et Cyril, ça fait 7 à 10 ans qu'on se connaît, notre amitié a toujours su résister aux épreuves de la vie et même maintenant qu'on est séparés de beaucoup trop de kilomètres on arrive encore à se rapprocher, je vous aime.

- Dédicace à Max, Elise, Kim et Katell les bebous

- Dédicace à ma mère et mes grands parents (ma mère a déjà commenté les post du tutorat hahahaha)

- Dédicace à l'oral de médecine sans qui je ne serais pas là actuellement donc gardez en tête que les Remontada ça existe réellement, donnez tout, soyez respectueux et le bon karma se chargera du reste !!

- Dédicace aux tuteurs (ouais c'est un peu vague mais vive le Tutorat), nan en vrai le Tutorat c'est vraiment une expérience qui me stimule, il faut le vivre une fois dans sa vie, j'ai hâte de voir ceux qui prendront la relève :)

- Dédicace à Oscar car c'était mon tuteur chouchou, un exemple à suivre

- Dédicace à Anna, Emma et Yoann mon best colloc sans qui le ménage serait plus compliqué <3

- Dédicace à mes fillots les sangs de la veine (Ils se reconnaîtront), je crois en vous, vous êtes des perles <3

- Et bien sûr dédicace à ma co-tut Mélanie (On vous prépare du lourd) et dédicace à vous, ne lâchez rien !!!

DEDICACE A PHARMACINGE CE BG DE LA STREET (allez le suivre sur insta yaura peut être des petites pépites)

- Une dédicace tout particulièrement à un être cher à mes yeux et indispensable dans mon cœur, un pilier fondamental à mon existence.

C'est avec toi que j'ai faits mes premiers kilomètres, que j'ai pris mes premiers virages, que j'ai réalisé mes premiers difts, c'est toi qui m'a sauvé des trajets bien long que je devais me taper pour aller faire mes courses.

Je pense que personne ici ne m'a donné autant de liberté que ce que toi tu m'as offert, tu as toujours su m'accueillir quand je n'allais pas bien, tu m'as sauvé de pleins de situations dont mon déménagement.

Ma vie avec toi était beaucoup plus palpitante, les souvenirs resteront gravés à jamais dans ma mémoire, merci à toi, je suis désolé pour ce que tu as subis, tu ne le méritais pas et j'espère qu'aujourd'hui tu te plais... au paradis des pièces détachées <3

Merci à toi ma Clio 3 (oui oui depuis tout à, l'heure je parle bien de ma voiture, enfin de ce qu'il en reste)

ANECTODE : à quelques jours de l'oral de médecine j'ai eu un accident et ma voiture n'a pas survécu, tout ça pour vous dire qu'il ne faut pas se laisser déstabiliser et rester focus sur ses objectifs pour ne rien regretter et que si on a l'impression que la vie s'acharne sur vous, c'est peut être parce qu'elle vous réserve une très bonne surprise+++

Je vous fais des énormes bisous, merci pour l'engouement sur le récap ronéo,

Patafelix

