

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 :

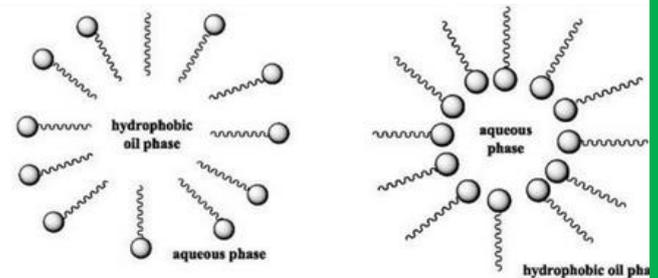
→ une **solution moléculaire** (solution vraie)

→ une solution **colloïdale** (lorsque les molécules sont très petites, allant de 0,1 à 0,001 μm) ex : micelles tailles 4-6-10nm

Les micelles sont des associations de molécules de **tensioactifs** (TA) : une molécule de TA (Têtes polaires et queues apolaires) est sous forme de monomère (unique) → s'associe en sphère pour former une micelle

Micelles directes : centre hydrophobe périphérie hydrophile

Micelle inverse : centre hydrophile, périphérie hydrophobe



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

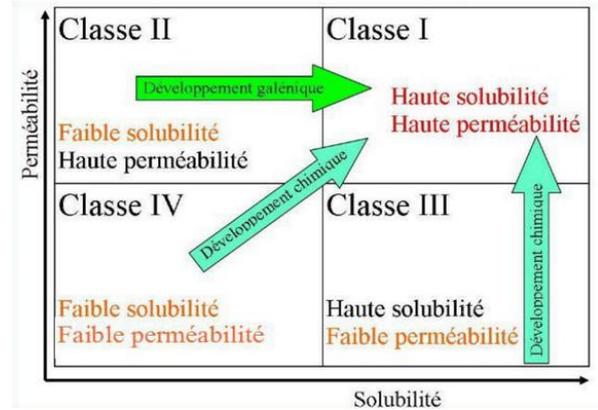
Le coefficient de solubilité est le nombre de parties en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance. +++

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 (BCS : Biopharmaceutics Classification System) est un système qui permet de **différencier** les médicaments en fonction de leur **solubilité** et de leur **perméabilité** pour estimer leur disponibilité, c'est-à-dire le devenir du médicament dans le corps.

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

On fera un **développement galénique** (changement de forme) d'une molécule de la classe II pour augmenter sa solubilité. On fera un **développement chimique** pour optimiser la solubilité et la perméabilité.



1. Facteurs de dissolution

a. Notion de constante diélectrique

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

Il faut prendre en compte le solvant, qui est relié à la **constante diélectrique**. La constante diélectrique est une propriété fondamentale des **liquides polaires** et selon sa valeur, on aura des produits plutôt polaires ou plutôt apolaires.

La constante diélectrique est la **force d'attraction** entre **deux ions de signes contraires** : La force d'attraction entre deux ions sera réduite d'un facteur 78,4 dans l'eau par rapport au vide : **pouvoir dissociant**.

L'eau est un meilleur solvant que le méthanol pour dissocier du NaCl

b. Température

La solubilité varie 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

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

C'est très important d'apprendre ces 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**

Les PA acides : relation entre solubilité du PA, le pH et le pka du PA.

Les PA acides type A.I.N.S (*anti-inflammatoires non stéroïdiens* -> *acide acétylsalicylique, ibuprofène*) sont moins solubles en solutions acides qu'alcalines : ils sont non dissociés en milieu acide et donc moins solubles (interactions différentes avec l'eau si non dissocié, la forme ionisée est rapidement hydratée)

d. Polymorphes

(poly = plusieurs /morphe = formes)

Une molécule peut se présenter sous plusieurs formes :

- Une structure **crystalline** (très organisée)
- Une structure **amorphe** (pas organisée)

Certains PA peuvent former des polymorphes (systèmes cristallins différents) selon :

- 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).

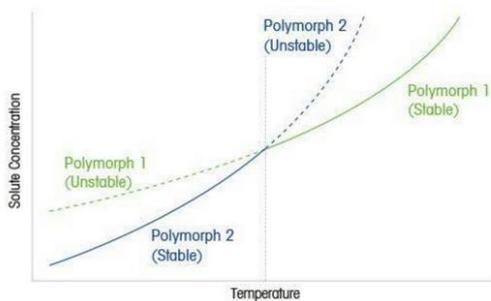
C'est la **forme cristalline la moins stable** qui est la **plus soluble** à une température donnée pour des raisons thermodynamiques. ++

⇒ **Même molécule chimique, différentes propriétés physiques +++**

Culture G, c'est pas à savoir, juste pour illustrer : Une substance cristallise différemment en fonction de la vitesse de refroidissement : c'est pour cette raison qu'un plonge l'acier ou le verre dans l'eau ou huile pour un refroidissement rapide qui rendra l'objet plus solide : acier trempé, verre trempé

On a bien la même molécule mais qui a des propriétés différentes

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 inversée

Les opérations pouvant entraîner un polymorphisme :

Traitement mécanique	Broyage, trituration Compression, compactage
Intervention d'eau ou solvant	Suspensions, fabrication d'une forme sèche, tests de dissolution, essais de stabilité en atmosphère contrôlée
Déshydratation ou désolvation	Nébulisation, lyophilisation Préparation d'adsorbats

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 et forment des solvates. (ex : hydrates quand le solvant est de l'eau, éthanolate quand le solvant est de l'éthanol)

Les **propriétés sont différentes** par rapport à la forme anhydre de départ : en général **la dissolution est plus rapide à partir de la forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée d'un même PA.**

A l'**exception** des corticoïdes et la tétracycline : les solvates de fluorocortisone à partir d'un solvant organique se dissolvent plus rapidement que pour la forme non solvatée.

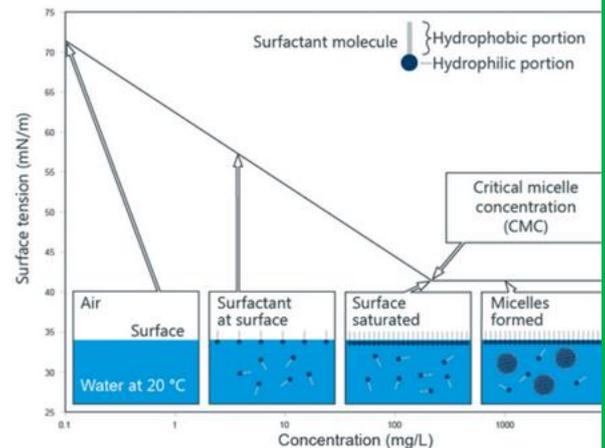
f. Adjuvants

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 et 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

En fonction de la concentration des molécules de TA, elles 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** CMC (à une température donnée, la concentration de TA 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.

Exemples 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)

Sous-exemple : **2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine**, utilisée comme agent de solubilisation pour augmenter (88 fois !) la solubilité de la progestérone

Désolée pour l'exemple bad long, la suite est plus cool promis

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 le phosphate de tétracycline est encore plus soluble +++

Composé	Solubilité (mg/cm ³)
Tétracycline	1,7
Chlorhydrate TTC	10,9
Phosphate TTC	15,9

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

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

Ex : Crème EMLA analgésique, utilisée pour anesthésier localement lors d'un vaccin d'un nouveau-né : lidocaïne/prilocaine qui va former cet eutectique

Le mélange eutectique de la solution A et la solution B est un mélange des deux à **concentrations précises** puis refroidissement rapide : **crystallisation simultanée** au point eutectique en cristaux très fins, miscibles

Les **solutions solides** sont un mélange **solide à température ambiante**, composées d'une **matrice très hydrosoluble** et d'une **substance peu soluble** pulvérisée dedans. Au contact de l'eau ou d'un liquide biologique, la matrice se dissout rapidement en libérant le PA à l'état moléculaire ce qui permet une **augmentation de la vitesse de dissolution** et donc de l'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 en donnant une **dose qui va se prolonger dans le temps** grâce à la 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 :

$$V_d = K \cdot S \cdot (C_s - C_t)$$

- S = surface de contact solide/liquide
- C_s = Concentration à saturation du produit à dissoudre
- C_t = Concentration en solution à l'instant t
- K = Constante qui dépend de nombreux facteurs dont : T°, viscosité, degré agitation, diffusion

On peut augmenter la température pour accélérer la dissolution (C_s augmente avec la T°)

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 il n'y a qu'une seule phase. En général, la drogue est divisée en poudre pour augmenter la surface de contact avec le solvant

c. Dissolution extractive

L'extraction par le solvant de certaines parties de la drogue va laisser de côté certaines parties qui ne nous intéressent pas (sucres, lipides, protéines inutiles pharmacologiquement) et choisir seulement les actifs qui ont des intérêts thérapeutiques.

Ex : Opium (pavot) : selon des conditions de dissolution, on peut extraire 3 molécules différentes :

- Morphine analgésique
- Codéine = antitussif
- Papavérine = vasodilatateur

Ouais les dédis, on est contents !!!

- Dédis à toi qui bosse cette fiche, j'espère que tu vas aimer la pharmacie et que t'accroches avec le S2
- Dédis à tous les tuts du S1 qui ont absolument géré, ils mettent la barre très haute pour nous les tuts du S2
- Dédis aux tuts du S2 qui vont se dépasser pour vous aider au mieux
- Dédis aux chefs tuts qui passent leurs partiels après les vacances, force à eux
- Dédis à la pause des vacances, qui fait vraiment du bien
- Dédis à ce cours en particulier, qui est assez sous-côté franchement
- Dédis à la carte ZOU, si seulement j'en avais une
- Dédis à mon 1^{er} stage infirmier en janvier, j'ai trop hâte
- Dédis aux TP de sage-femme, c'est tellement bien de faire un peu de pratique après tellement de théorie
- Dédis à mes sœurs, qui sont objectivement les meilleures du monde

- PAS dédis aux gens qui disent du mal des autres dans leur dos
- PAS dédis aux gens qui mentent pour rien
- PAS dédis aux gens qui jettent des cartons sans les casser/plier d'abord (ça se sent que j'ai des problèmes avec mes voisins ?)
- PAS dédis à la connexion nulle de chez ma mère
- PAS dédis à la conduite des gens dans le 06, c'est lamentable
- PAS dédis à la circulation dans Antibes
- PAS dédis à l'aéroport d'Orly