

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.

♥ Aujourd'hui, il y a beaucoup de molécules intéressantes que l'on trouve mais qui sont très peu solubles dans l'eau, ce qui pose donc des problèmes d'absorption on doit donc agir pour leur permettre d'être biodisponibles (*il précise qu'il n'y aura pas de piège entre dissolution et solubilisation*)

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** ou solution micellaire (ex : démaquillant) ou pseudo-solution (lorsque les molécules sont très petites, allant de 0,1 à 0,001 μm) ex : micelles tailles 4 à 10nm

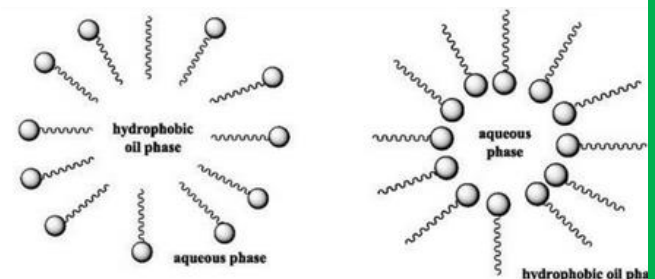
♥ Exemple de la vitamine E (lipophile) => versée dans l'eau on voit deux phases différentes, la vitamine flotte au dessus de l'eau, on peut rajouter des tensioactifs qui s'associeront en micelle. Avec l'ajout progressif de tensioactifs, le liquide va devenir un peu opaque et ensuite devenir totalement transparent. La vitamine n'a pas disparu, elle a été dispersée. Vu que les micelles ont très petites, la lumière passe à travers de la solution et la solution est donc transparente

♥ Exemple contraire : le lait, avec des molécules de 8, 10 ou 12 micromètres c'est pour ça que le lait est opaque, parce que la lumière ne traverse pas

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. +++

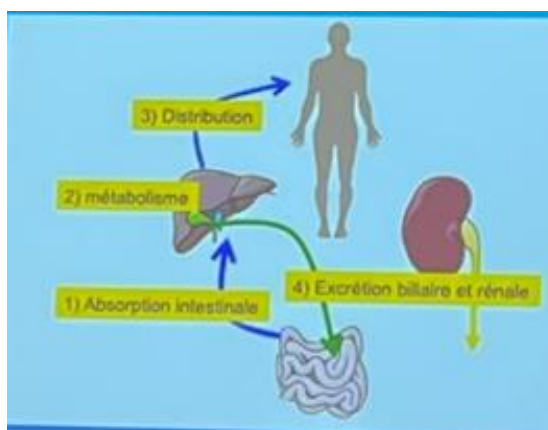
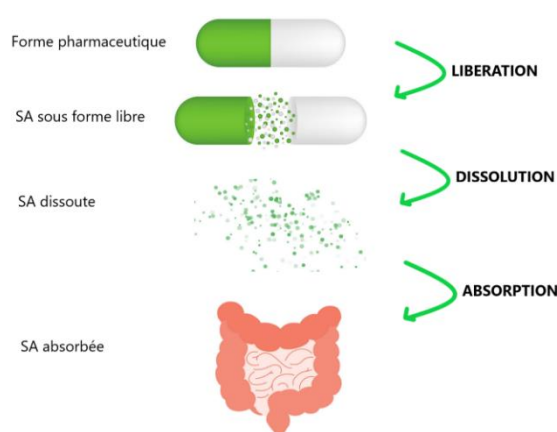
En fonction de la **polarité du solvant** et de la **nature hydrophile ou hydrophobe** du solvant on aura une solubilité plus ou moins optimisée. Les substances riches en groupements hydrophiles et les solides ioniques se dissolvent dans les solvants polaires et les substances riches en groupements hydrophobes se dissolvent dans les solvants apolaires (+++)



♥ La biodisponibilité est la fraction d'une substance ou d'un médicament qui atteint la circulation sanguine (circulation systémique). Pour améliorer cette biodisponibilité, il va falloir agir sur des facteurs, entre autres le phénomène de solubilité du principe actif

♥ Mise à disposition du principe actif à partir de la forme pharmaceutique solide, voie orale : Si c'est bien solubilisé et bien formulé, il y aura une absorption intestinale. En suivant le tube digestif, il y a une succession de différents pH qui vont agir sur le PA et générer ou pas des ionisations, donc des absorptions donc des biodisponibilités qui sont différentes. Après l'absorption on a bien sûr le métabolisme, la distribution et enfin l'élimination

Biodispo : vous avez une forme pharmaceutique, il faut qu'elle soit libérée, dissoute et enfin absorbée. On va essayer d'optimiser la solubilité (la dissolution) dans le liquide gastro-intestinal (milieu aqueux, à une certaine température, un certain pH => On va tester les produits sous différentes conditions pour pouvoir optimiser cette solubilité

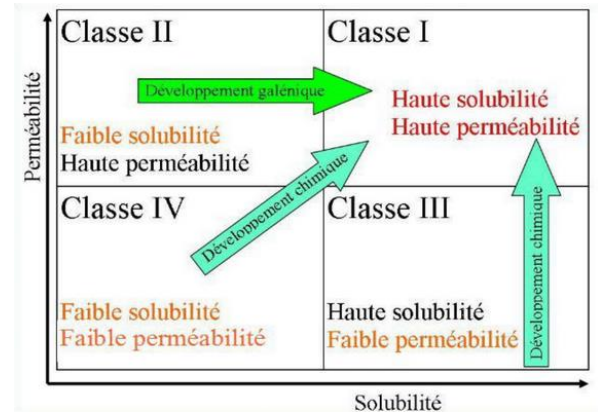


Le système de classification biopharmaceutique (BCS : Biopharmaceutics Classification System) est un système qui permet de **différencier** les médicaments en fonction de leur **solubilité** et de leur **perméabilité** pour estimer leur disponibilité, c'est-à-dire le devenir du médicament dans le corps.

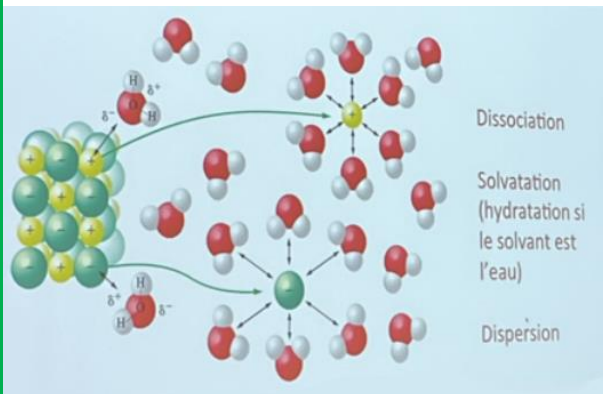
BCS classe I	Solubilité élevée , perméabilité élevée Ces composés sont très bien absorbés
BCS classe II	Solubilité faible , perméabilité élevée Ces composés présentent en général une absorption dépendant du taux de dissolution du médicament dans le tractus gastro-intestinal
BCS classe III	Solubilité 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

A noter que la **perméation dépend de la solubilité** : si un PA est peu soluble, c'est peu perméable vu qu'une faible portion du PA est capable de traverser les membranes

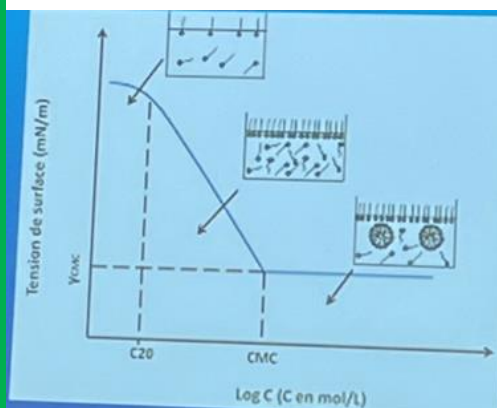
On fera un **développement galénique** (changement de forme) d'une molécule de la classe II pour augmenter sa solubilité. On fera un **développement chimique** pour optimiser la solubilité et la perméabilité.



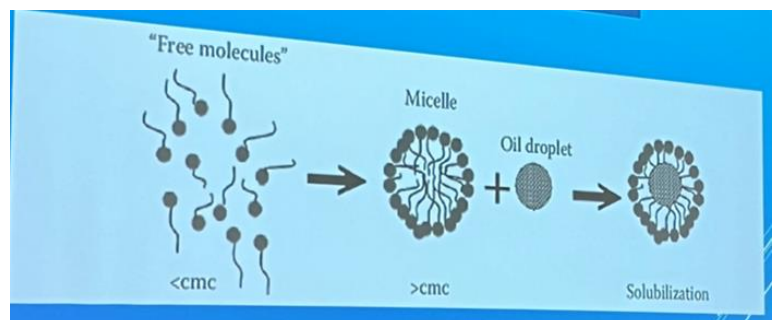
Solution moléculaire ou ionique



Par exemple avec un principe actif ionique que l'on solubilise dans un solvant polaire, il est dissocié, puis solvato (hydraté si le solvant est de l'eau) et enfin dispersé. On note que sur ce schéma, on a un principe actif très soluble, mais pas forcément perméable : généralement tout ce qui est ionique passe difficilement les membranes (pas ionique passe mieux que ionique)



♥ La micelle se replie sur elle-même, un principe actif huileux/hydrophobe viendra se mettre au centre, qui a une propriété lipophile/hydrophobe. Sur ce graphique de la tension de surface en fonction de la concentration en TA : la tension entre l'huile et l'eau est très élevée, l'ajout des TA baisse cette tension entre les deux phases. Notion de CMC : concentration nécessaire pour former des micelles.



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. (*apprenez l'ordre relatif de ces constantes, mais ce n'est pas la peine de retenir les valeurs*)

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. +++

Par exemple une dissolution exothermique, ou des électrolytes selon les formes d'hydratation, mais aussi :

- | | |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| → Les gaz | → La méthylcellulose (<i>gélifie</i>) |
| → Le citrate de calcium | → Le glycérophosphate de calcium (<i>le calcium en général, cf le tartre</i>) |

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. Potentiel hydrogène pH

Le potentiel hydrogène est **important** pour les dissolutions avec ionisation du principe actif PA (ex : groupements fonctionnels acides ou basiques)

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)

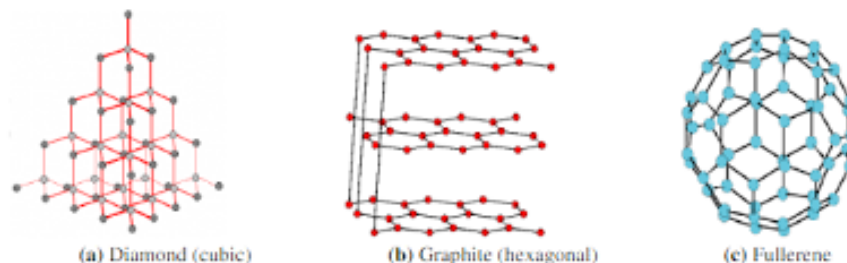
Le pH va donc influencer la solubilité et l'absorption d'un PA. L'alimentation est susceptible de modifier le pH digestif, c'est pour cela que certains médicaments doivent être pris à distance des repas, pour éviter de perturber la solubilité et l'absorption du médicament.

d. Polymorphes

(poly = plusieurs /morphe = formes)

Une molécule peut se présenter sous plusieurs formes :

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



♥ Ex : formes cristallines du carbone (même atome, différentes formes cristallines : le diamant a des propriétés différentes du graphite, et le fullerène peut être utilisé comme vecteur de substances, emprisonnées à l'intérieur)

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. Il est donc important de connaître la forme, le degré de cristallisation que l'on a en face.

Une substance est **plus soluble à l'état amorphe que cristallin+++** (puisque l'état amorphe est désorganisé donc plus facile à dissoudre).

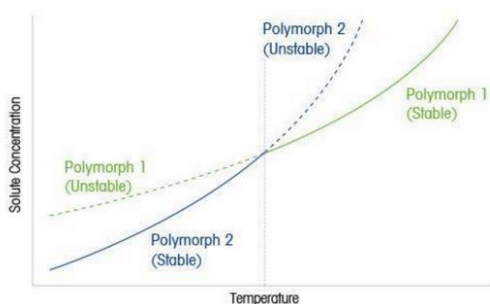
C'est la **forme cristalline la moins stable** qui est la **plus soluble** à une température donnée pour des raisons thermodynamiques. ++

⇒ **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

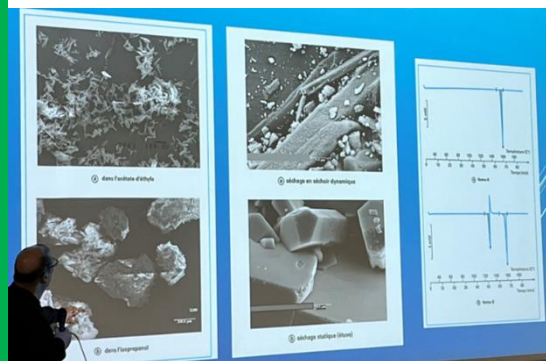
Exemple : on voit deux polymorphes qui, en fonction de la température, vont être plus ou moins stable.



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 désolvatation	Nébulisation, lyophilisation Préparation d'adsorbats



Ex : On voit ici la même molécule séchée dans l'acétate de méthyle, avec des petits cristaux et de plus gros amas dans l'isopropanol. ET à côté des cristaux plus petits et fragmentés en séchoir dynamique et de très gros cristaux réguliers pour le séchage en étuve. On voit bien que les cristaux sont tous différents => ces différences sont donc le témoin d'un polymorphisme

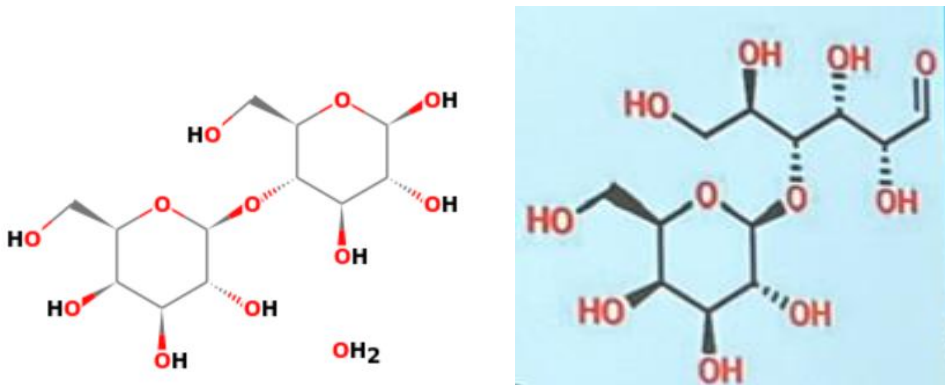
e. Hydrates et solvates

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 former une nouvelle molécule, un solvate. (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 (anti-inflammatoire) préparés à partir d'un solvant organique se dissolvent plus rapidement que pour la forme non solvatée.

Lactose anhydre et monohydrate

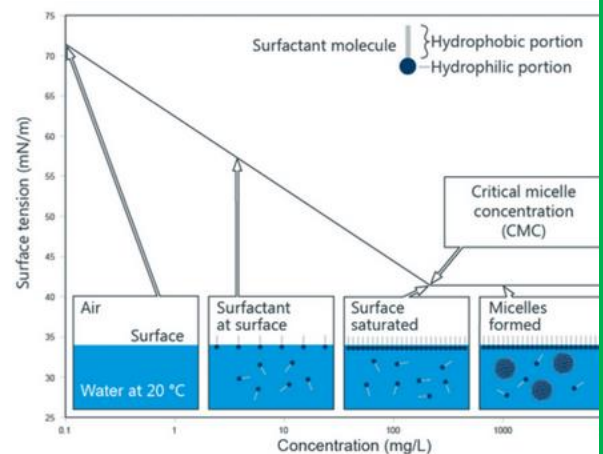
f. Adjuvants

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

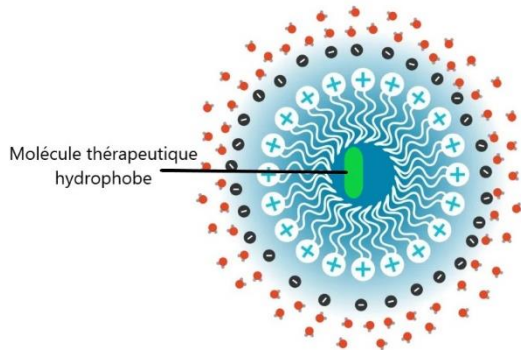
- ➔ On peut utiliser des **conservateurs antimicrobiens** pour favoriser la dissolution de la caféine : salicylate de sodium et benzoate de sodium. *Labo qui fait un gel (à mettre sur le corps, à masser) sauf qu'il y avait des petites traces blanches : en gros elle restait à la surface sans pénétrer la peau => changement de formule parce que la caféine était mal solubilisée*
- ➔ Ajout d'un **TA** qui va se positionner autour d'une molécule pas très soluble dans l'eau pour former une **pseudosolution** (substance hydrophobe + TA)
- ➔ **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** +++

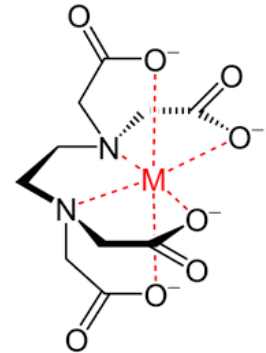
En fonction de la quantité de TA que l'on va rajouter, on va arriver à un moment donné à un plateau qui est la **concentration micellaire critique CMC** (à une température donnée, la concentration de TA qui va permettre la formation de micelles).



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.



MICELLE CATIONIC MONOMER



Exemples d'agents complexant riches en groupements hydrophiles :

→ L'EDTA, un anticoagulant qui va complexer le calcium et donc empêche la coagulation

→ 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.

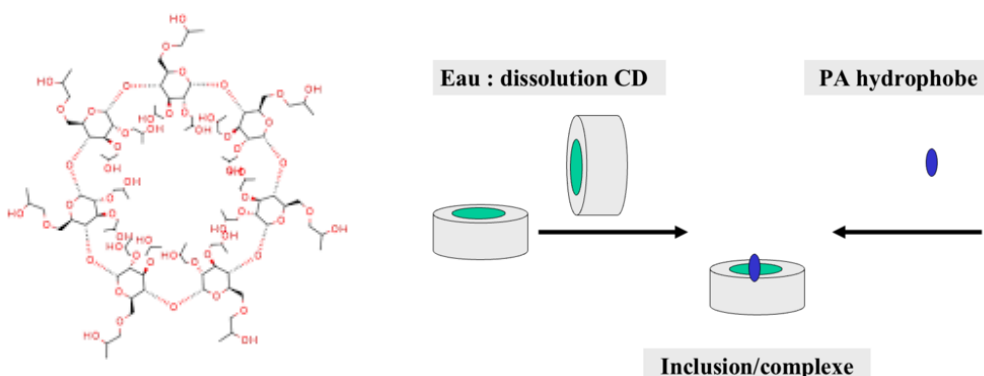
→ Les cyclodextrines **augmentent la solubilité, la dissolution, la perméabilité ++**

→ Elles augmentent la perméabilité des molécules insolubles et hydrophobes (*rendent la molécule disponible sur la surface de la barrière biologique, pénètrent dans la membrane sans perturber ses couches lipidiques*)

→ 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)

→ Dégradées dans le colon

Sous-exemple : **2-hydroxylpropyl-b-cyclodextrine**, utilisée comme agent de solubilisation pour augmenter (88 fois dans une solution à 1,5%) la solubilité de la progestérone



Application des cyclodextrines : agents de solubilisation, stabilisateurs de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène, fabriquer une poudre qui contient un lipide, **protéger de la lumière/oxydation/température/acidité**, réduire les effets astringents ou irritants des drogues, réduire les odeurs désagréables. Les cyclodextrines sont des **protecteurs de principes actifs**.

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)

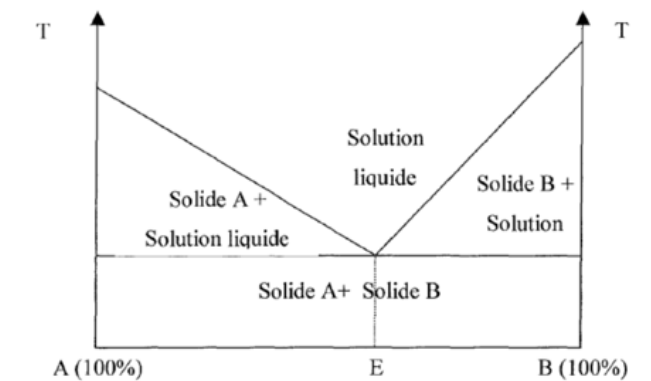
- Tétracycline < Chlorhydrate de tétracycline < Phosphate de tétracycline +

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. La stratégie de mélange eutectique permet d'augmenter la solubilité.

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 : cristallisation 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.

♥ Quand on **pulvérise le PA dans la matrice**, on va rajouter un **inhibiteur de cristallisation pour maintenir l'état amorphe** (+ soluble) => sinon quand la matrice se dissout, les particules de PA auront tendance à s'agréger et donc à revenir insolubles.

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. On évite la dégradation au niveau gastrique, c'est un exemple de pro-drug (le prof parle de fusée à 2 étages, libération en 2 étapes).

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°), on peut rajouter du solvant (augmenter la surface de contact)

♥ Il faut connaître cette formule, le prof ne vous demandera pas de calculer ça, mais il faut savoir quels paramètres influencent la vitesse de dissolution, et qu'est ce qui change quand on change un des paramètres => augmente/diminue

NB : les notions de dissolution complète et dissolution extractive n'ont pas été abordées dans le cours présentiel

♥ : les petits cœurs indiquent les ajouts par rapport aux anciens cours/ mon ancienne fiche

J'ai fait de mon mieux pour rendre ça aussi présentable que possible sans avoir eu le diapo du prof, faites comme si certaines image n'étaient pas des photos prises en amphi...

Dédis :

- Dédis aux limules, qui ne font plus partie du cours vu que le prof zappe l'asepsie, les pauvres
- Dédis au prof qui fait le changement de cours la semaine où je suis en vacances (j'avais plein de trucs de prévus, une galère de m'organiser autour de ça)
- Dédis au système immunitaire, on n'y pense pas mais on lui doit beaucoup
- Dédis à ma super cotut qui est allée exprès au cours et qui m'a pris des notes et des photos pour que je puisse daire cette fiche rapidement <3

