

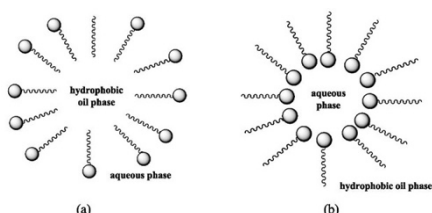
LA STRATÉGIE DE SOLUBILISATION D'UN PA

I. L'OPERATION DE DISSOLUTION

La **dissolution** 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 μ m)



Les micelles sont des associations de molécules de **tensioactifs** (TA) qui s'organisent de façon sphérique.

On peut les retrouver avec un centre hydrophobe et une périphérie

hydrophile car les têtes sont polaires et les queues sont apolaires : cas des **micelles directes**.

DÉFINITION : La **solubilité** dépend de la **nature** 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**. +++++ (à retenir tel quel)

Donc en fonction de la **polarité** du solvant, de la nature **hydrophile** ou **hydrophobe** du solvant on aura une solubilité plus ou moins optimisée.

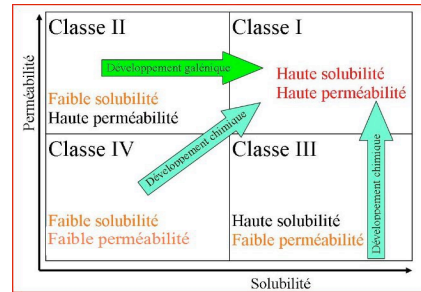
Le **système de classification biopharmaceutique** est un système qui permet de différencier les médicaments en fonction de leur **solubilité** et de leur **perméabilité** pour estimer la **disponibilité**.

On va donc classer ces médicaments en différentes classes :

- ✘ BCS 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 : faible solubilité et faible perméabilité. Ces composés posent le plus de problèmes.

Pour obtenir des propriétés de haute solubilité et haute perméabilité, lorsque l'on a à faire à 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 nécessairement 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
Eau	78,4
Formamide	109
Méthanol	33,6
Éthanol	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 +++

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 :

- + Les **gaz**, la **méthylcellulose**, le **citrate de calcium** et le **glycérophosphate de calcium** qui sont plus solubles à froid qu'à chaud ++

c. pH

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

Le pH dépend :

- + Du **degré d'ionisation**, ça dépend de la valeur du pK_a du PA
- + De **l'interaction** avec les groupements du solvant
- + Des **propriétés microcristallines**

Exemple (à retenir !) : cas des **PA acides** : il y a une relation entre la **solubilité**, le **pH** et le **pka** et 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 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 **crystalline** (très organisée)
- ☞ Soit une structure **amorphe** (pas organisée)

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

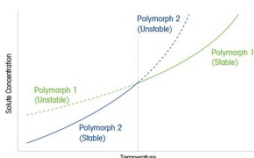
- La **température**
- La **pression**
- La **conservation**
- Les **conditions de fabrication**

Quand on regarde deux polymorphes, d'un point de vue chimique ce seront les mêmes molécules mais 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) et 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 et en deçà, la stabilité du polymorphe est inversé.



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

Traitement mécanique	Broyage, trituration Compression, compactage
Intervention de l'eau ou d'un solvant	Formulation 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'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 cela permet 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 d'une **forme anhydre** qu'à partir de la forme hydratée du même PA
- Il existe des exceptions pour les **corticoïdes** et la **tétracycline**.

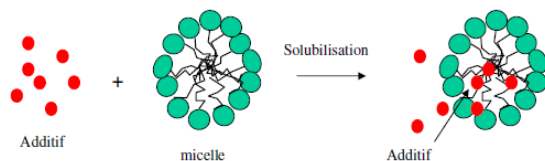
Par exemple, pour la **fluorocortisone** les solvates préparés à partir de **solvants organiques** se dissolvent **plus rapidement** que pour la forme non solvatée.

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 :
ex **Salicylate de sodium**
ex **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.

Exemple d'agents complexants riches en groupements hydrophiles :

→ **L'EDTA**

→ **Les cyclodextrines** (*partie importante et nouvelle ++*) 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 hydroxyyles (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 **hydroxyyles** 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)

📖 **2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine** a été utilisée comme agent de solubilisation pour augmenter la solubilité de la **progestérone**.

2. Optimisation 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. +++

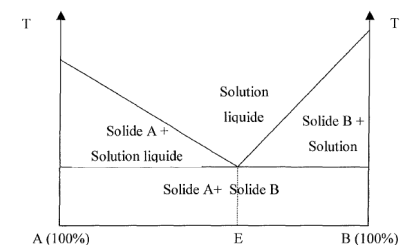
b. Eutectiques et solutions solides

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 cristallisent 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. 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 :

$$V_d = KS (C_s - C_t)$$

S = surface de contact solide/liquide

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

C_t = 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)
- **Codeïne** (antitussif)
- **Papavérine** (vasodilatateur)