



Opérations pharmaceutiques : solubilisation

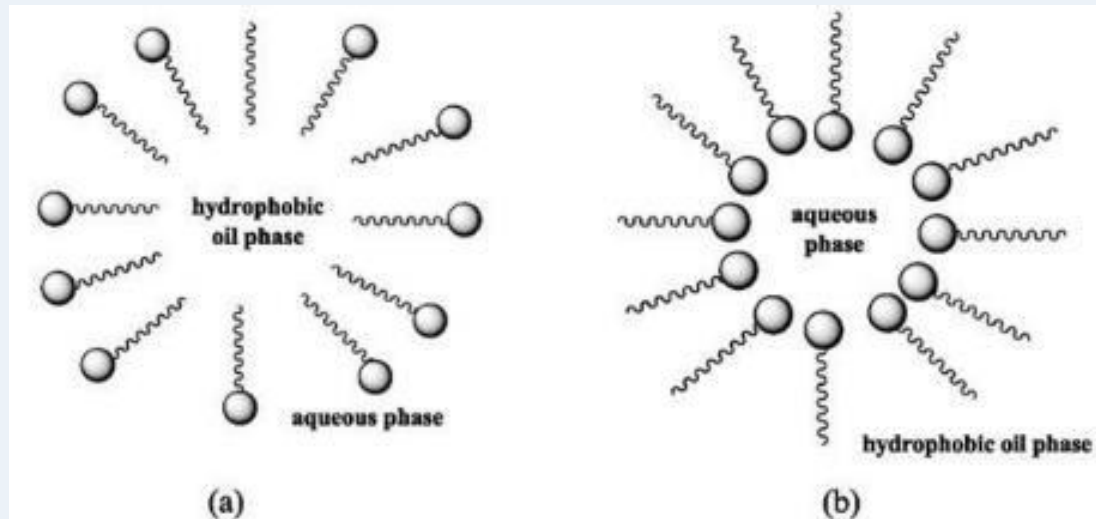
Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Opération de dissolution

Opération fondamentale qui permet de dissoudre des molécules actives pour en faire des médicaments

Solutions **moléculaires** (=vraies) ou solutions **colloïdales**

Micelles = association de molécules de tensioactif



Opération de dissolution

- La **solubilité** dépend de la nature de la substance à dissoudre et du solvant : polarité, nature hydrophobe ou hydrophile
- Le **coefficient de solubilité** est le nombre de parties en volume de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance (+++)
- Système de classification biopharmaceutique BCS : différencier les médicaments selon leur **solubilité** et leur **perméabilité** pour estimer leur biodisponibilité

Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Opération de dissolution

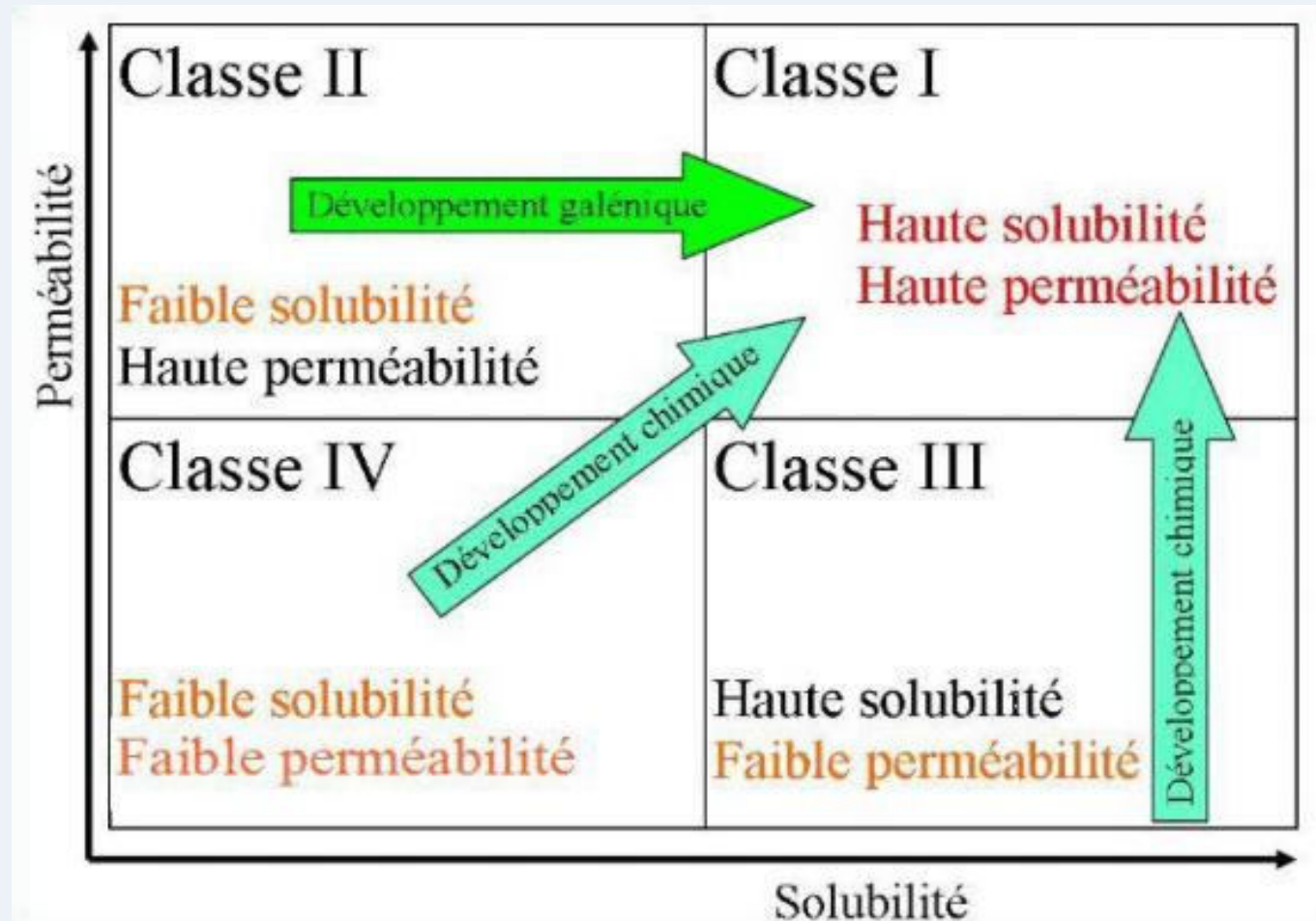
Système de Classification Biopharmaceutique (BCS) :

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

Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Opération de dissolution

Système de Classification Biopharmaceutique (BCS) :



Opérations pharmaceutiques : solubilisation



Facteurs de dissolution

Constante diélectrique

- Propriété fondamentale des **liquides polaires**
- Réduction de la force d'attraction entre deux ions de signes contraires (par rapport au vide)
- ϵ élevé = meilleur solvant

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



Facteurs de dissolution

Température

- La solubilité d'une substance va varier avec la température :
 - Généralement elle augmente avec la température

- SAUF
 - Les gaz
 - La méthylcellulose
 - Le citrate de calcium
 - Le glycérophosphate de calcium

Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Facteurs de dissolution

Le pH

- Le pH intervient en fonction :
 - du degré **d'ionisation** (qui dépend du pKa du PA)
 - des interactions avec les **groupements du solvant**
 - des propriétés **microcristallines**

PA acides +++ : moins solubles en solutions acides qu'alcalines
car les espèces acides en milieu acide sont non dissociées



Polymorphisme

Plusieurs formes pour une molécule :

- Structure cristalline (très organisée)
- Structure amorphe (pas organisée)

Formation des polymorphes en fonction de :

- La température
- La pression
- La conservation
- Les conditions de fabrications



Polymorphisme

Même molécule du point de vue chimique, différentes du point de vue physique :

- Solubilité, propriétés optiques et électriques...

La forme amorphe est plus soluble que la forme cristalline

Le polymorphisme provient du traitement de la molécule initiale

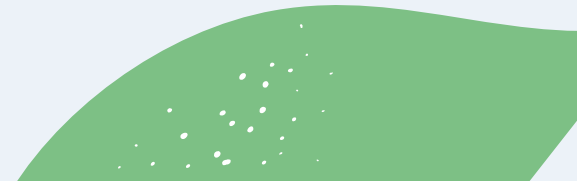
Traitement mécanique	Broyage, trituration Compression, compactage
Intervention d'eau ou solvant	Suspensions, fabrication d'une forme sèche, tests de dissolution, essais de stabilité en atmosphère contrôlée
Déshydratation ou désolvatation	Nébulisation, Lyophilisation Préparation d'adsorbats

Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Hydrates et solvates

- Se forment pendant la **synthèse**, **fabrication** ou **stockage** de la forme pharmaceutique
- Combinaison du **produit +** du **solvant** dans la structure cristalline
- En général, la dissolution est **plus rapide** à partir d'une forme **anhydre** qu'à partir de la forme hydratée du PA
- Sauf :
 - Corticoïdes (antiinflammatoire)
 - Tétracycline

Ex : fluorocortisone

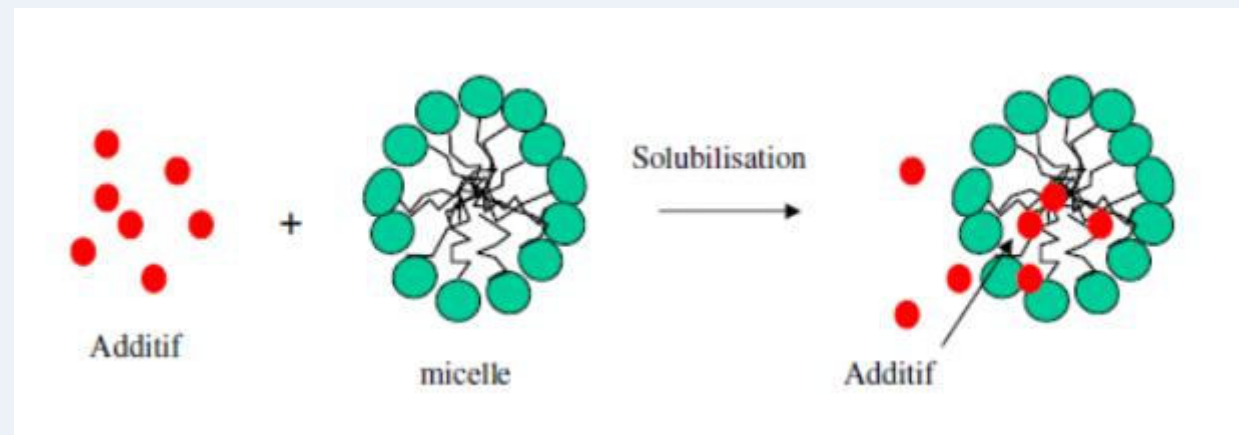


Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Adjuvants

→ Favoriser la dissolution de la caféine avec du salicylate de sodium, benzoate de sodium

→ Ajout d'un tensioactif qui va se positionner autour d'un PA peu soluble : on forme une pseudo-solution (micelles)

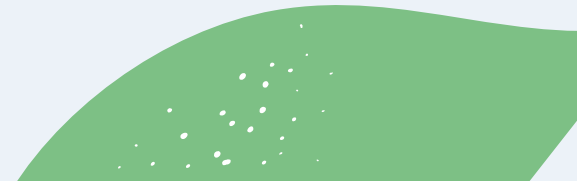


Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Adjuvants

Cyclodextrines :

- La forme β peut former des **inclusions** avec une molécule hôte, car elle est très riche en groupements hydroxyles OH (polaires)
- Formation d'une pseudo-solution
- Augmentation de la **solubilité**, **perméabilité**, **dissolution** du PA
- Dégradées dans le colon : protection des molécules fragiles, libération contrôlée
- Permettent **d'augmenter la disponibilité biologique** des molécules peu solubles (BCS II)
- *Ex : 2-hydroxylpropyl- β -cyclodextrine (progestérone)*



Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Optimisation de la solubilité

Solvants et salification

Le choix du solvant peut être intéressant pour solubiliser la molécule

Former un sel de la molécule de départ

Salification = \uparrow solubilité

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

+++ Tétracycline < Chlorhydrate de tétracycline < phosphate de tétracycline

Optimisation de la solubilité

• Eutectiques et Solutions solides

- **Mélange solide** de deux substances à concentrations précises, dont le point de fusion est généralement inférieur aux points de fusion des substances isolées

Ex : Crème EMLA (analgésique) : lidocaïne/prilocaine

- Au **point eutectique**, les deux substances cristallisent **simultanément** lors du refroidissement
- Mélange solide à température ambiante : **matrice** très hydrosoluble + substance peu soluble (PA)
- Augmente la **vitesse de dissolution**

Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Optimisation de la solubilité

Les esters (cas particulier)

- Baisse de la solubilité
- Pour retarder ou prolonger l'action du PA

Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Opérations de dissolution

Vitesse de dissolution :

- 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

C_t : Concentration à l'instant t

K : constante qui dépend de plusieurs facteurs (T, viscosité, agitation, diffusion)

- On peut augmenter la température pour accélérer la dissolution



Opérations pharmaceutiques : solubilisation

Opérations de dissolution

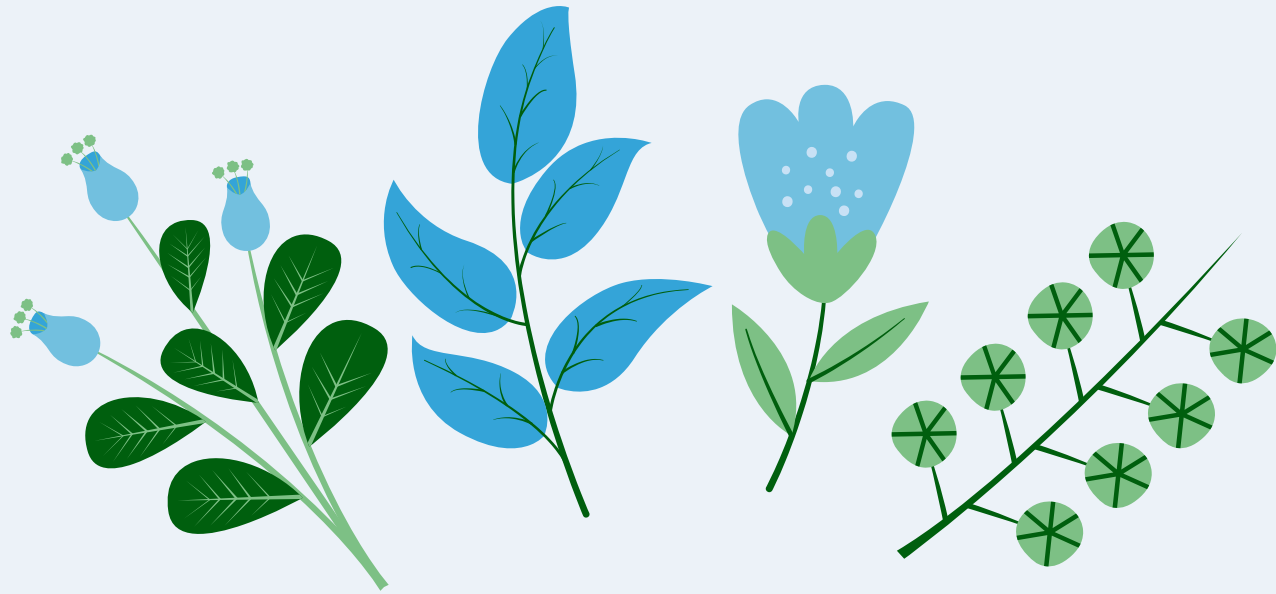
Dissolution complète :

- Mise en solution = dissolution complète
- PA à l'état moléculaire en solution

Dissolution extractive :

- Extraction par le solvant de certaines parties, en laissant de côté certaines substances qui ne nous intéressent pas
- Ex : Opium (pavot) :
 - Morphine
 - Codéine
 - Papavérine





FIN