

OPÉRATION PHARMACEUTIQUE 1

Coucou les loulous ! j'espère que vous allez bien ! On se retrouve aujourd'hui pour un cours que l'on appelle « opération pharmaceutique » ! ne vous inquiétez pas c'est un cours massif mais il est super, c'était mon cours préféré (c'est la vraie vérité en plus). C'est un cours super important il tombe tous les ans et les points ne sont normalement pas trop difficiles à obtenir ! Je crois fort en vous, vous pouvez le faire, l'année prochaine c'est vous qui serez de l'autre côté de l'amphi ! À la fin je vous mets des petits QCM pour s'entraîner. Je vous mets aussi dans cette police tout ce qui vient de moi, explications bonus, mémos...(si ça vous aide c'est top sinon c'est pas grave !) Si vous avez des questions GOOO sur le forum et si vous avez besoin de discuter Louise Vermeersch sur messenger ! Allllezzzz c'est le moment !! ON COMMENCE, C'EST PARTI !

Coucou les loulous ! Je suis de retour ! Pour l'instant le cours en présentiel n'a pas encore eu lieu mais le prof vous a communiqué des diapos ! Je vous propose de retrouver dans cette couleur les modifications que le prof a pu apporter et la correction de certains erratums !

Comme le présentiel n'a pas eu lieu, je ne peux pas savoir ce que le prof va dire exactement. Certaines diapos sont nouvelles. Je me permet d'écrire en cette couleur des petites explications qui viennent de moi comme ça vous avez l'idée générale en tête et on ajustera quand le cours en présentiel aura eu lieu ! Je ne sais absolument pas ce qu'il va dire car je n'ai pas eu de réponse à mon mail donc ce qui est écrit en cette couleur c'est vraiment du plus.

Courage vous êtes les meilleurs !

1) La stratégie de solubilisation d'un principe actif

a- Opération de dissolution = dissoudre une molécule active pour en faire un médicament.

La **dissolution** est une opération qui consiste à **diviser** une substance à l'**ÉTAT MOLÉCULAIRE** au sein d'un **liquide**. Cette opération va mener à une **préparation HOMOGENE**

(⚠ ≠ hétérogène) = la **SOLUTION**.

En général, on obtient une **solution moléculaire** (= **solution vraie**) mais il peut exister des solutions **colloïdales**.

On parle de solution colloïdale quand les molécules de tensioactifs restent associées sous forme de micelles qui forment une couronne autour du principe actif insoluble.

Solution **moléculaire**

≠

Solution **colloïdale**= solution **vraie**= molécules en solution vraiment **très petites** allant de 0,1 à 0,001 μm

C'est le cas de ce qu'on appelle les **micelles** (= petites molécules qui restent associées entre elles).

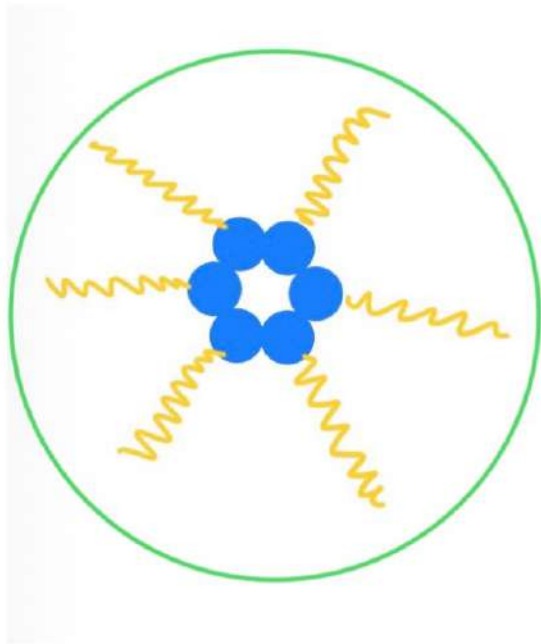
Elles sont très petites avec des tailles allant de 4 à 6/10 nm.

Ces micelles sont des associations de molécules appelées des **tensioactifs** (TA).

⇒ Normalement, une molécule tensioactive est sous forme de monomère (unique), mais elle peut s'associer de façon sphérique, ce qui permet d'obtenir ce que l'on appelle les **micelles**.

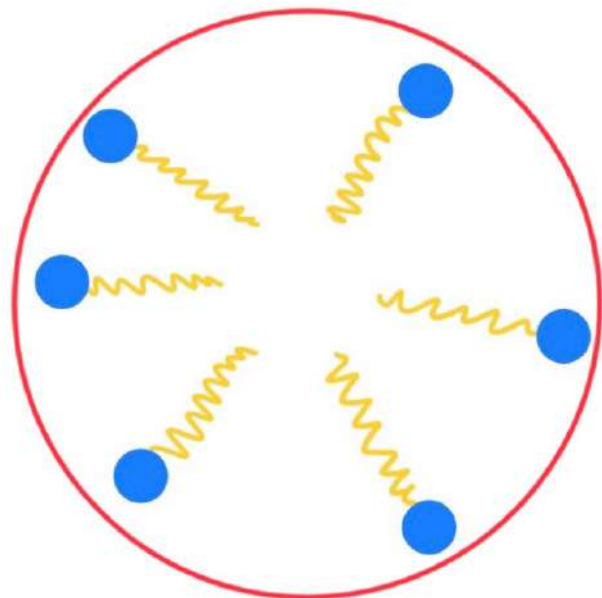
Les micelles possèdent une tête hydrophile et une queue hydrophobe.

On distingue deux types de micelles : les **micelles inverses** et les **micelles directes**



Pour les micelles **INVERSES** :

- **CENTRE** : hydrophile
- **PÉRIPHÉRIE** : hydrophobe



Pour les micelles **DIRECTES** :

- **CENTRE** : hydrophobe
- **PÉRIPHÉRIE** : HYDROPHYLE

⚠ **Définition très importante +++ : LE COEFFICIENT DE SOLUBILITÉ** ⚠

COEFFICIENT DE SOLUBILITÉ = NOMBRE DE PARTIES EN VOLUME DE SOLVANT NECESSAIRE POUR DISSOUDRE UNE PARTIE EN POIDS DE LA SUBSTANCE.

La solubilité dépend du corps à dissoudre.

Ce coefficient dépend de plusieurs facteurs, car la **solubilité dépend notamment de la nature du corps à dissoudre un solvant**. En fonction de la polarité du solvant, de la nature hydrophile ou hydrophobe de la molécule à dissoudre, on aura une solubilité plus ou moins optimisée :

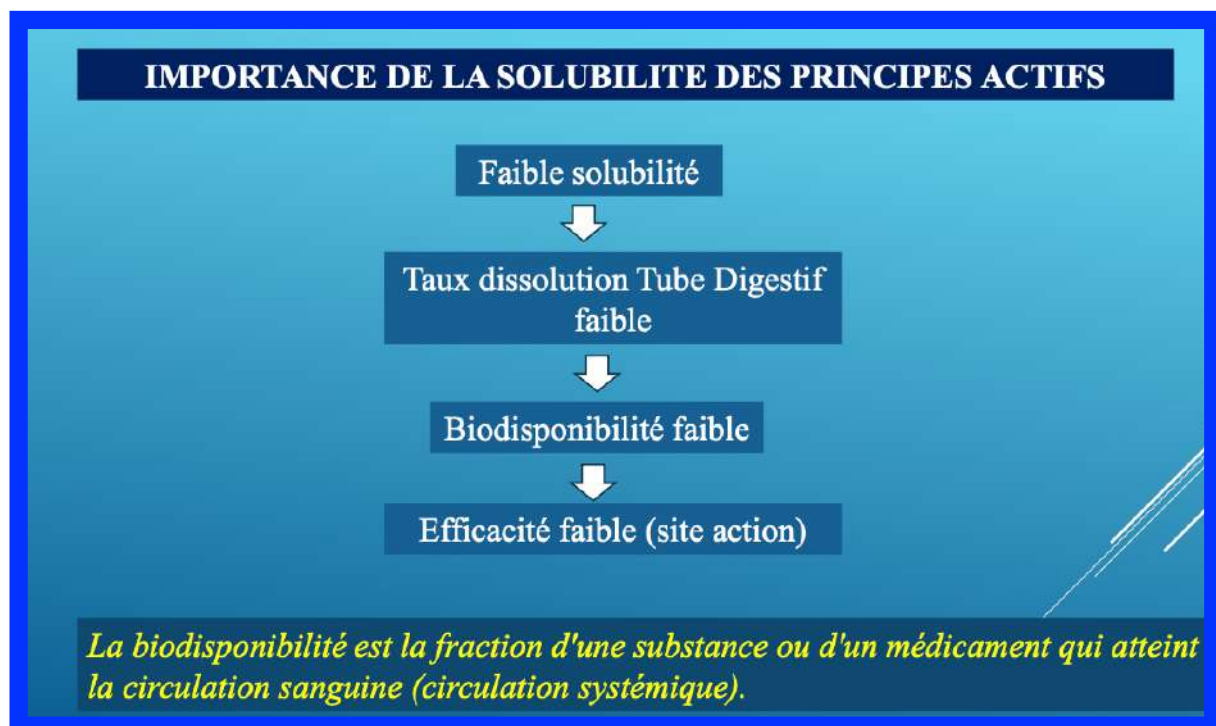
-Les substances riches en groupements **HYDROPHILES** se **dissolvent** dans un solvant **POLAIRE. +++**

-Les substances riches en groupements **HYDROPHOBES** se **dissolvent** dans un solvant **APOLAIRE. +++**

Petit mémo : PHOBE ça fait peur et quand on a peur on crit : AAAAAAAH et apolaire ça commence par un A.

*Donc : les substances riches en groupements hydro**PHOBES** se dissolvent dans un solvant **Apolaire**.*

Si ça vous aide on garde sinon c'est pas grave. Je ne me vexerai pas ne vous en fait pas.



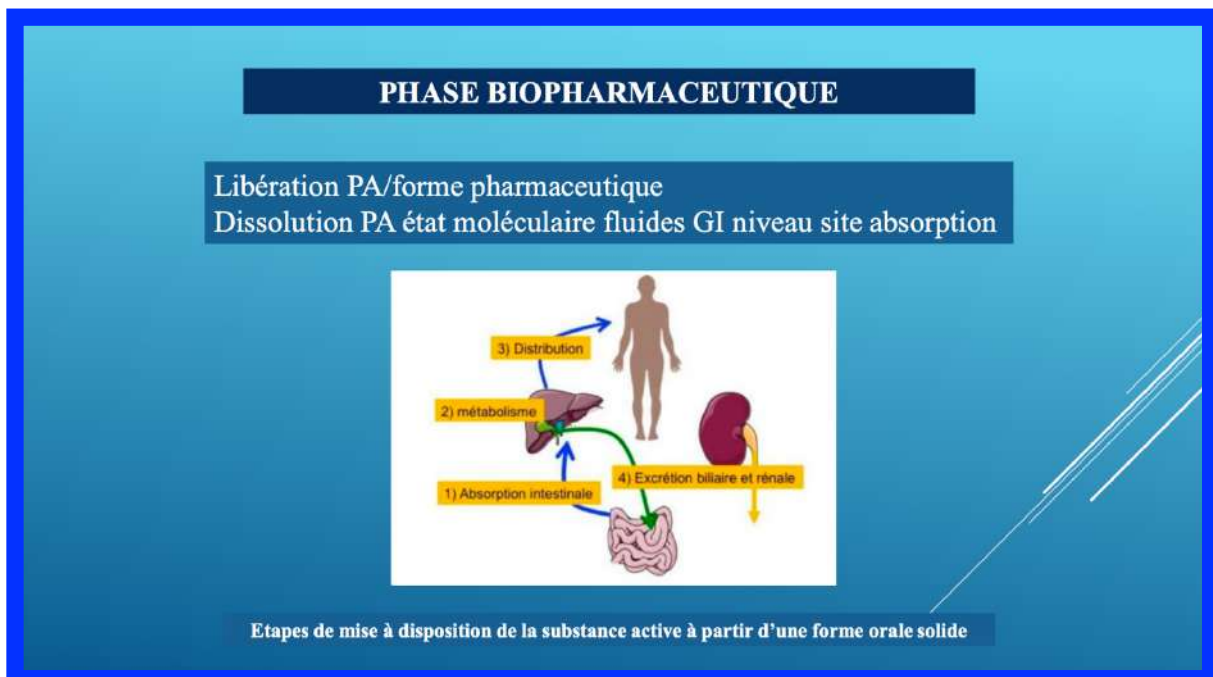
Voici une nouvelle diapo du prof ! Comme le présentiel n'a pas encore eu lieu je me permet de n-vous l'expliquer avec mes mots au moins vous avez l'idée en tête et on apportera les quelques modifs quand le cours aura eu lieu !

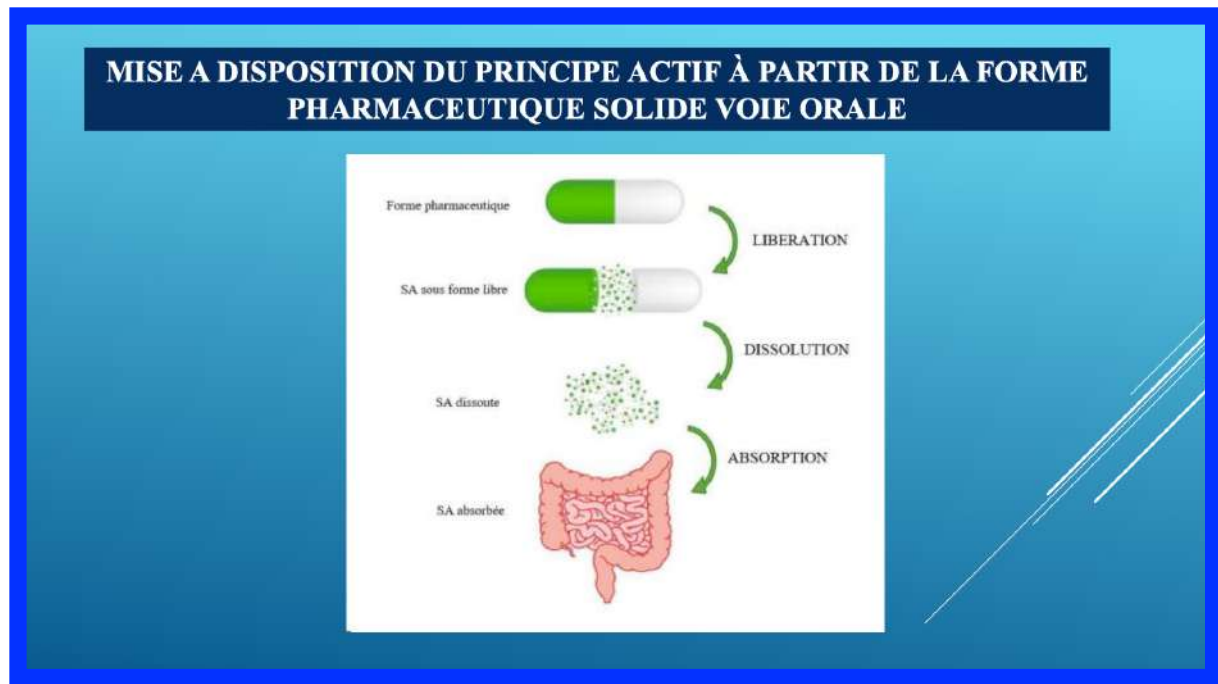
La solubilité des PA est très importante car :

Si faible solubilité or on sait que pour être absorbé un médicament doit être dissout) => taux de dissolution dans le tube digestif faible (donc on aura peut de médicament disponible pour traverser la paroi du tube digestif) => biodisponibilité (= fraction d'une substance ou d'un médicament qui atteint la circulation sanguine) faible (on aura alors peu de médicament qui passera dans le sang) => efficacité faible au niveau du d'action (car la concentration de médicament au niveau du site actif est trop faible.

J'espère que c'est ok sinon ce n'est pas grave envoyé moi un message.

Ensuite le prof décide de vous parler de la phase biopharmaceutique. Pour cela je vais vous reprendre l'explication qu'un autre prof fait pour les terminales santé et on verra ce que monsieur AL MOUAZEN dit en présentiel.





La phase biopharmaceutique correspond à la première phase du voyage du médicament dans le corps humain intervient après l’administration du médicament au patient. On l’appelle aussi LDA pour :

- Libération
- Dissolution
- Absorption

En effet, le PA va être libéré de sa formule galénique au niveau généralement de l’estomac car il y a une acidité gastrique très importante à ce niveau qui permet le délitement de la forme galénique.

Il va ensuite se dissoudre dans les liquides digestifs puis être absorbé pour se retrouver ensuite dans le milieu sanguin.

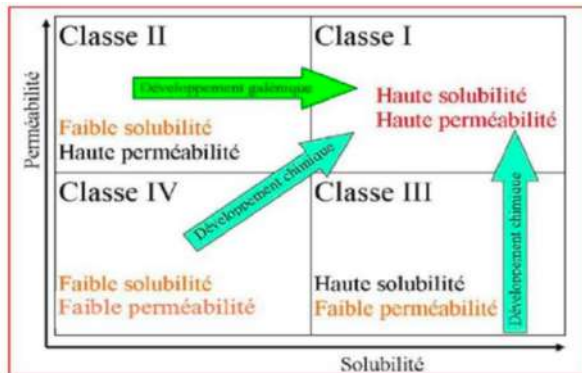
À noter, il ne faut pas confondre administration (= fait de prendre le médicament) et absorption (= passage du médicament dans la circulation sanguine) => (c’est vrai faites attention en QCM c’est facile de mal lire)

On utilise le **SYSTÈME DE CLASSIFICATION BIOPHARMACEUTIQUE**, qui est un système permettant de **différencier les MOLÉCULES MÉDICAMENTEUSES** en fonction de leur **SOLUBILITÉ+++** et de leur **PERMÉABILITÉ INTESTINALE+++**. C’est un système de **prédiction** qui permet donc d’estimer La **biodisponibilité = devenir du médicament dans l’organisme**.

On les trie en différentes classes : **+++**

BCS Classe 1	Perméabilité élevée, solubilité élevée : composés très bien absorbé
BCS Classe 2	Perméabilité élevée, solubilité faible : généralement, l’absorption de ces composés dépend du taux de dissolution du médicament dans le tractus gastro-intestinal.

	- Nécessite un développement GALÉNIQUE
BCS Classe 3	Perméabilité faible, solubilité élevée : généralement, l'absorption dépend du taux de perméabilité. - Nécessite un développement CHIMIQUE
BCS Classe 4	Perméabilité faible, solubilité faible : ces composés posent le plus de problèmes. - Nécessite un développement CHIMIQUE



- 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** (changement de forme) pour augmenter la solubilité.

- Pour la **classe III et IV**, il faudra faire un **développement chimique** (variation des groupements chimiques) pour optimiser la solubilité + la perméabilité.

*Les loulous, ce premier tableau et le diagramme viennent du diapo du prof. Je vous mets juste après un tableau qui regroupe les deux que je m'étais fait et que j'avais affiché sur le miroir de ma salle de bain. C'est exactement la même chose mais mon tableau est avec des couleurs... apprenez ce que vous préférez !
Bon courage les loulous, bientôt on fait une pause !*

BCS Classe 1	PERMÉABILITÉ ↑, SOLUBILITÉ ↑ → TRÈS BONNE ABSORPTION
BCS Classe 2	PERMÉABILITÉ ↑, SOLUBILITÉ ↓ → ABSORPTION DÉPEND DU TAUX DE DISSOLUTION DU MÉDICAMENT DANS LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL } généralement ⇒ BESOIN D'UN DÉVELOPPEMENT GALÉNIQUE
BCS Classe 3	PERMÉABILITÉ ↓, SOLUBILITÉ ↑ → ABSORPTION DÉPEND DU TAUX DE PERMÉABILITÉ } généralement ⇒ BESOIN D'UN DÉVELOPPEMENT CHIMIQUE
BCS Classe 4	PERMÉABILITÉ ↓, SOLUBILITÉ ↓ → PROBLÈMES ⇒ BESOIN D'UN DÉVELOPPEMENT CHIMIQUE

★ Les **FACTEURS DE DISSOLUTION** sont :

- la solubilité
- la constante diélectrique
- la température
- le pH
- le polymorphisme
- les hydrates et solvates
- les adjuvants.

Petit mémo pour les facteurs de dissolution : *Sophie CONSTate A POLYgone que le PH et la TEMPÉRATURE entraine une HYDRATation et une SOLVATation.*

Sophie = Solubilité

CONSTate = CONSTa,te diélectrique

A = Adjuvants

POLYgone = POLYmorphisme

PH et la TEMPÉRATURE

HYDRATation = HYDRATes

SOLVATation = SOLVATes

Pour optimiser la solubilité = **FACTEURS D'OPTIMISATION** on peut utiliser :

- les solvants
- la salification
- les eutectiques
- les solutions solides
- les esters
- les vitesses de dissolution

Autre petit mémo mais cette fois pour les facteurs d'optimisation : ESTERS SALIFIE le SOL à toute VITESSE à cause des EUTECTIQUES et des SOLUTIONS SOLIDES.

ESTERS

SALIFIE = SALIFICATION

SOL = SOLVANT

VITESSE = VITESSE de dissolution

EUTECTIQUES

SOLUTIONS SOLIDES

Les facteurs de dissolution peuvent se confondre avec l'optimisation de la solubilité car pour optimiser une solubilité on agit sur les facteurs de dissolution

Et maintenant... petite pause bien méritée ! Allez prendre un bon bol d'air frais, un bonbon, un café, on écoute une bonne musique qui permet de se défouler et on repart ! tu peux le faire je crois en toi !

b- facteurs de dissolution +++❖ **CONSTANTE DIÉLECTRIQUE**

La constante diélectrique est une notion importante ++++

Le premier facteur à prendre en compte est la constante diélectrique.

La **CONSTANTE DIÉLECTRIQUE** est la force **d'attraction** (\neq répulsion) entre deux ions de signes contraires.

Attention petit mémo : pour me rappeler de la définition de la constante diélectrique, je me disais que dans une relation constante on est deux (=di) personnes et ces deux personnes sont des opposés et comme dit le proverbe : les opposés s'attirent. de plus, attirer me faisait attraction car Attirer commence par A comme Attraction.

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

SOLVANT	ϵ
FORMAMIDE	109
EAU	78,4
MÉTHANOL	33,6
ÉTHANOL	24

POLARITÉ



Ici, les valeurs ce n'est pas la première chose à retenir mais si vous pouvez c'est mieux. Pour m'aider j'avais retenu les solvants du + au - polaire avec le mémo FEME. J'avais pris les initiales de

chaque solvant et je m'étais dit que les femmes étaient attirées par le positif donc le +. de plus, pour ne pas confondre que l'eau ça vient avant l'éthanol, je regardais la deuxième lettre :

- eAu

- éThanol

Le A vient avant le T donc l'eau est plus polaire que l'éthanol.

À prendre ou à laisser !

ATTENTION, ON NE CONFOND PAS LE FORMAMIDE ICI ET LE FORMALDÉHIDE QUE L'ON VERRA PLUS LOIN

On continue !

Ces phrases expliquent les tableaux précédents. Elles ont été données par le professeur l'année dernière. Si vous avez compris comment se lit le tableau, ce n'est pas le peine de les apprendre par cœur. La force d'attraction entre deux ions de signes contraires sera donc réduite d'un facteur 78,4 dans l'eau par rapport au vide (pouvoir dissociant).

La classification de ce tableau montre que l'eau possède une constante diélectrique élevée tout comme le formamide, en revanche le méthanol et l'éthanol auront des constantes beaucoup plus faibles.

exemple : Si l'on prend du chlorure de sodium (NaCl) que l'on met dans de l'eau, la force d'attraction sera réduite d'un facteur 78,4 par rapport au vide et si vous prenez ce même NaCl dans du méthanol, elle sera réduite de 33,6.
Donc l'eau est un meilleur solvant que le méthanol.

❖ TEMPÉRATURE

Ensuite, on s'intéresse à la température, avec laquelle la solubilité d'une solution varie.

En **GÉNÉRAL** (PAS TOUJOURS) , la **SOLUBILITÉ AUGMENTE AVEC LA TEMPÉRATURE**, mais il existe des **exceptions** :

- les **gaz +++**
 - le **méthylcellulose**, le **citrate de calcium**,
et le **glycérophosphate de calcium +++**
 - certains **électrolytes**, selon les
formes d'hydratation
- } sont **plus solubles à froid qu'à chaud**

Pour cette partie le prof écrit qu'en général la solubilité augmente avec la température **sauf** :

- **DISSOLUTION EXOTHERMIQUE** (= dissolution qui libère de la chaleur)
- **Gaz**
- **Électrolytes** selon les formes d'hydratation

Le prof nous fait aussi du fait que le méthylcellulose avec l'augmentation de la température se gélifie.

❖ pH

le **pH** (Potentiel Hydrogène) est important pour les dissolutions avec ionisation du PA. Le pH va intervenir en fonction :

- du **degré d'ionisation** (qui dépend du pKa, et des proportions d'espèces chimiques dissociées ou non)
- des **interactions avec les groupements du solvant**
- des **propriétés cristallines de PA dissout**

Si on a un changement de pH, cela va entraîner un changement de solubilité et donc un changement d'absorption de la molécule (attention nutrition).

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

❖ POLYMORPHISME

Ce facteur est très connu dans le domaine de la **synthèse des PA** et veut dire « **plusieurs formes** ».

En effet, une molécule active peut se présenter sous différentes formes :

- Soit une structure **CRISTALLINE** (**très organisée => très stable**).
- Soit une structure **AMORPHE** (**pas organisée => peu stable**).

Mémo : pour retenir je me disais qu'Amorphe, il y avait la A or quand on met le préfixe A c'est plutôt négatif donc quand on a une structure amorphe, elle est PEU organisée et PEU stable. Si ce premier mémo ne vous aide pas j'en ai un deuxième : quand on me disait structure cristalline, je pensais au cristal, or qu'est ce qui ressemble à du cristal ? : un glaçon. Donc j'imaginai un glaçon bien carré. Comme il est carré, ça veut dire qu'il est organisé et dans la vie si tu es organisé, tu es stable.

Voilà... si ça vous aide on garde sinon next, on continue.

★ 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. **+++**

Certains PA peuvent cristalliser dans plusieurs systèmes cristallins différents et la formation de polymorphes (systèmes cristallins différents) est dépendante de :

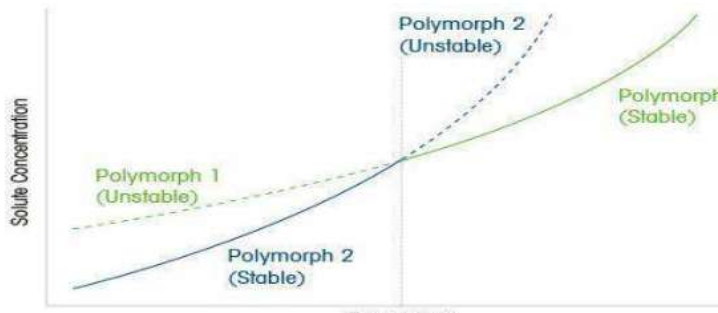
- ★ La température
- ★ La pression
- ★ La conservation
- ★ Les conditions de fabrication

⚠ 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**. ⚠ **+++**

Récap :

- ⇒ Point de vue **CHIMIQUE** => **MÊME** molécule
- ⇒ Point de vue **PHYSIQUE** => **VARIATIONS**

La détermination d'un polymorphe est importante car il est possible de penser manipuler une forme alors qu'on en manipule une autre et cela entraînera des conséquences importantes sur la fabrication.



on voit deux polymorphes qui, en fonction de la température, vont être plus ou moins stables. 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 dessous, la stabilité du polymorphe.

- ⇒ Opérations pouvant entraîner un polymorphisme (les loulous dans ce tableau on essaye de tout retenir bien sur mais ce qui est dans cette **police** c'est ++, c'est déjà tombé en annales)

TRAITEMENT MÉCANIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - BROYAGE - Trituration - Compression - Compactage
INTERVENTION DE L'EAU OU D'UN SOLVANT	<ul style="list-style-type: none"> - FORMULATION DE SUSPENSIONS - Étape de fabrication d'une forme sèche (granulation, enrobage) - Tests de dissolution ou de libération - Essais de stabilité en atmosphère contrôlée - Stockage
DÉSHYDRATATION OU DÉSOLVATATION	<ul style="list-style-type: none"> - NÉBULISATION - LYOPHILISATION - Préparation d'adsorbats

Les loulous ici reprenez bien ce qui est en rouge dans ce tableau le prof les a écrit en plus du tableau dans le diapo c'est important.

Point définitions : les loulous, ces définitions c'est moi qui vous les donne, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas à apprendre. C'est seulement pour votre compréhension si ça peut vous aider.

SUSPENSION = dispersion d'un solide dans un liquide dans lequel il n'y a pas de solubilité

NÉBULISATION = procédé qui transforme un médicament LIQUIDE en AÉROSOL (fine brume de gouttelettes), permettant son inhalation par le patient.

LYOPHILISATION = technique de séchage qui consiste à :

Congeler un produit

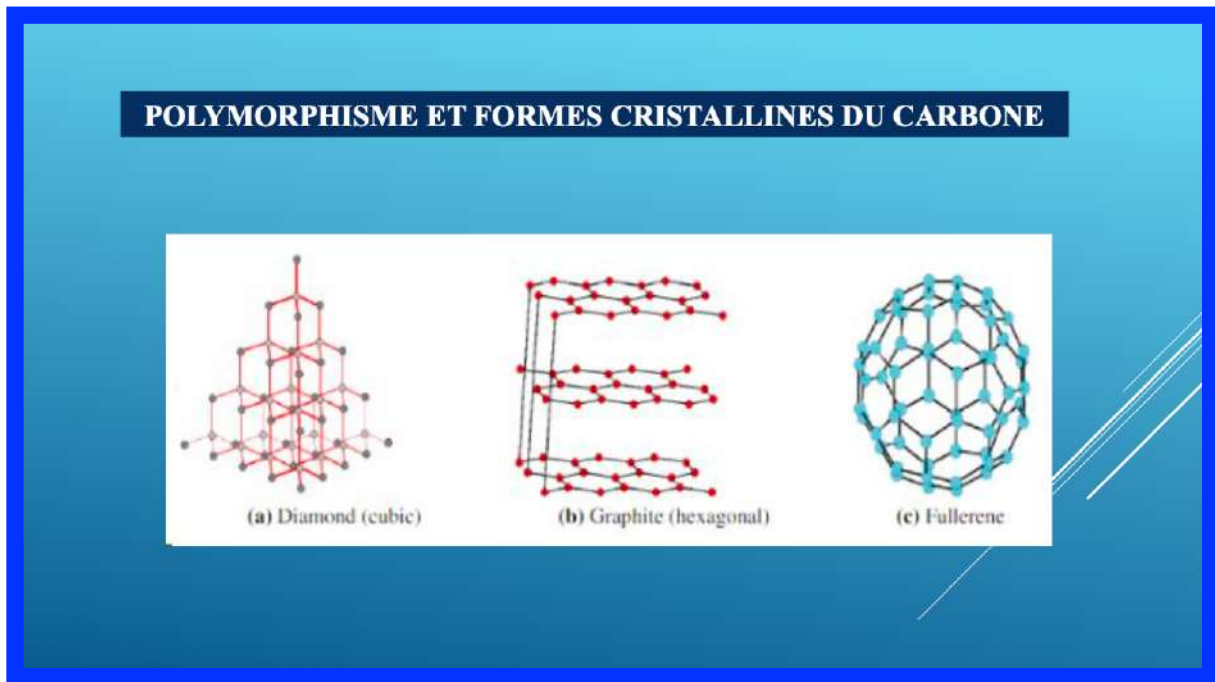
Puis à sublimer la glace (passage de l'état solide à gazeux sans passer par l'état liquide sous vide).

Enfin, à sécher les résidus restants pour obtenir un produit sec très stable.

C'est une méthode très utilisée pour stabiliser des médicaments thermosensibles ou instables en solution.

GOOO les loulous plus que deux facteurs de dissolutions et on fait une petite pause !

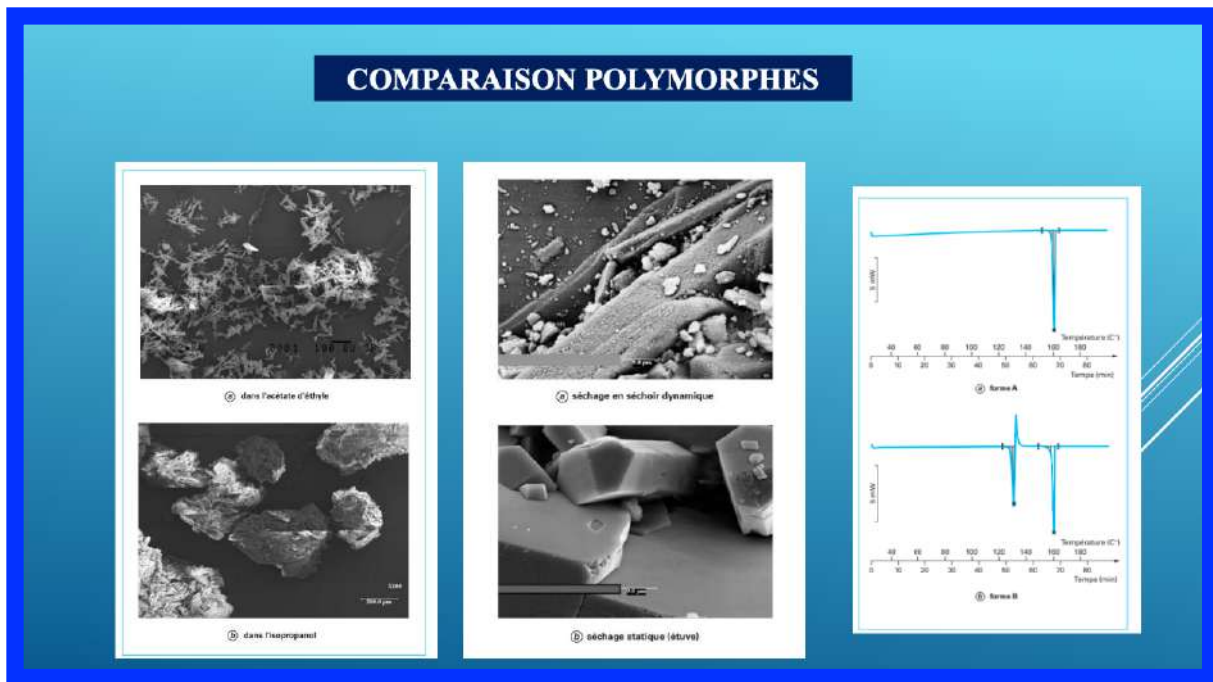
Pour le polymorphisme, le prof nous prend l'exemple du carbone.



Ici, on peut voir que le carbone existe sous forme de 3 polymorphes :

- Diamant
- Graphite
- Fullerène

	DIAMANT	GRAPHITE	FULLERÈNE
structure	-réseau 3D très compact -chaque carbone est relié à 4 carbones => structure très rigide	-atomes organisés en feuillets hexagonaux - chaque carbone est relié à 3 carbones => les couches sont empilées mais faiblement liées entre elles	- sphérique
Conséquence	-excrément dur -isolant électrique -très stable	-matériau mou -les couches glissent facilement	

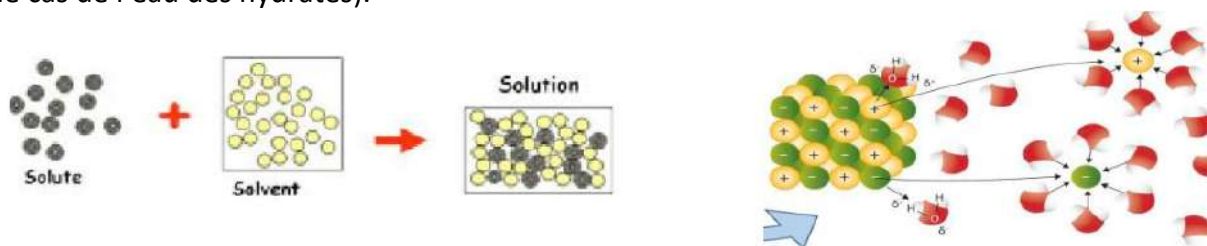


Là je pense que le prof veut juste vous montrer les différentes de polymorphisme pour les comparer. On verra ce qu'il dit en présentiel

❖ FORMATION D'HYDRATES ET DE SOLVATES

Les **solvates**, qui peuvent être des **hydrates** (proviennent de l'eau), des éthanolates (proviennent de l'éthanol), etc..., se forment pendant la **synthèse**, la **fabrication** et le **stockage** de la **forme pharmaceutique**.

Pendant la **crystallisation**, les **molécules de solvant** se **combinaient** avec le **produit** pour **former des liaisons plus ou moins stables** et cela permet la **formation de solvates** (ou dans le cas de l'eau des hydrates).



Si on veut se **débarrasser des molécules d'eau** (solvant) présentes dans les **solvates** il va falloir **augmenter la température** vers des **valeurs très importantes** qui vont **détruire complètement la molécule** (et donc ses liaisons) car les **solvates** sont des **molécules très stables**.

On a finalement affaire à un **nouveau type de molécule** qui contient, dans sa **structure**, des **molécules de solvants**.

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

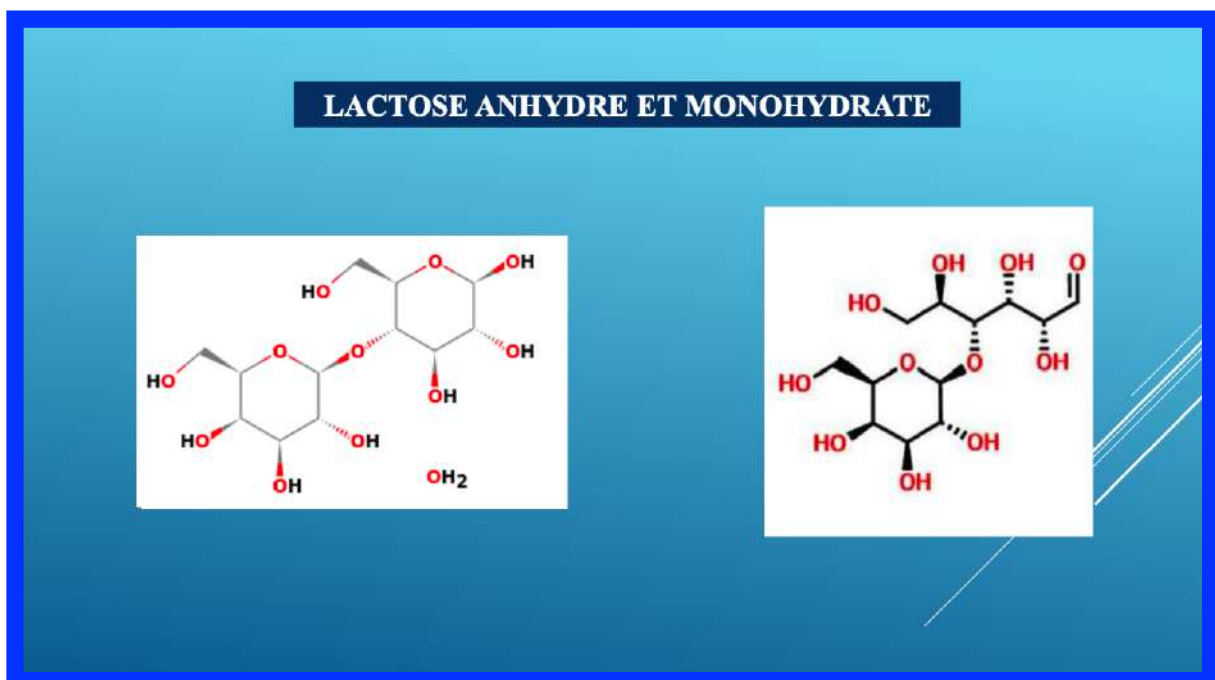
En général, la **dissolution aqueuse** est **plus rapide** à partir d'une **forme anhydre** qu'à partir de la **forme hydratée du même PA**.

Il existe des **exceptions** : phénomène que l'on retrouve pour :

- ★ Les **corticoïdes** (anti-inflammatoire)
- ★ La **tétracycline** (antibiotique)

Exemple : Pour la fluorocortisone (corticoïde) les solvates préparés à partir de solvants organiques se dissolvent plus rapidement que pour la forme non solvatée. Essayer de retenir cet exemple car il est surligné par le prof dans le diapo.

Le **solvate** est une molécule qui contient dans sa **structure des molécules de solvant** et qui vont **la faire différer** par rapport aux **molécules anhydres de départ**.



Alors là pour le coup je suis un peu perplexe je ne sais pas trop quoi vous ... je propose d'attendre le présentiel

❖ ADJUVANTS

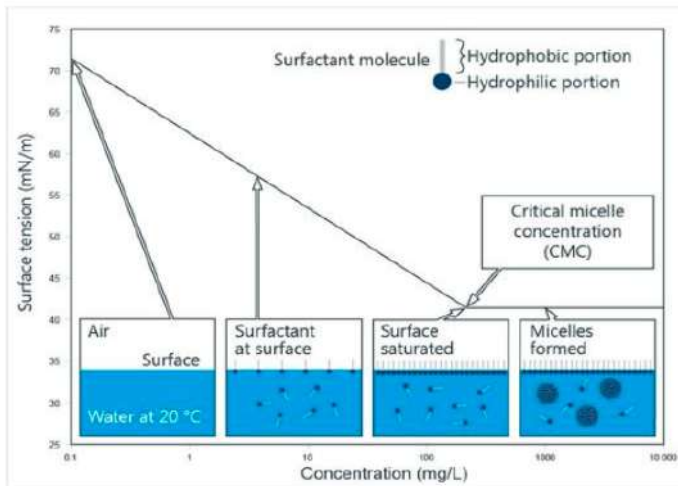
En fonction des **substances ajoutées**, la **solubilité** de la **molécule de départ** va **varier**.

★ On peut utiliser le **SALICYLATE DE SODIUM** et le **BENZOATE DE SODIUM** (des conservateurs antimicrobiens) pour **favoriser la dissolution de la caféine** (qui est un lipolytique en thérapeutique). **+++**

★ On peut **modifier directement la solubilité d'une molécule** → **AJOUT D'UN TENSIOACTIF (TA)** qui va se **positionner autour d'une molécule pas très soluble dans l'eau** pour former une **PSEUDO-SOLUTION** (substances hydrophobes + tensio-actif). **+++**

★ On peut **modifier la structure apparentée d'une molécule** → **Complexation** d'une molécule avec **une autre molécule peu soluble** pour **s'adapter** ou **s'insérer** dans la **structure de l'eau**. **+++**

⇒ **Ajout d'un tensio-actif :**



LA FORMATION DES MICELLES :

En fonction de la **concentration** des molécules de **tensio-actifs (=TA)**, ces dernières vont s'associer pour former une **structure sphérique** : LA **MICELLE**.

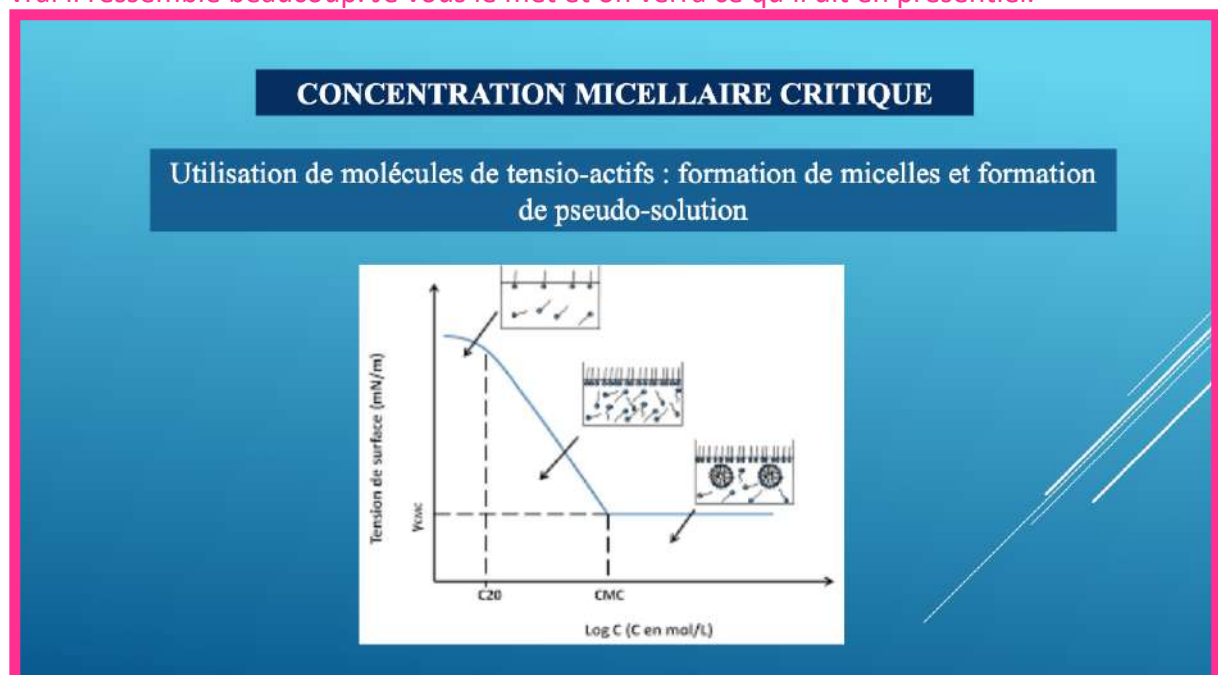
En fonction de la quantité de TA que l'on va rajouter, on va arriver à un moment donné à un **plateau** qui est la **CONCENTRATION MICELLAIRE CRITIQUE**

(= concentration de TA à une température donnée qui va permettre la formation de micelles). **+++**

Une fois formées, les **micelles** vont **s'associer avec le PA** (principe actif) pour le **solubiliser**.

Un **TA** peut permettre la **solubilisation d'un actif** qui est **peu** ou **pas soluble dans un solvant donné**. **+++**

Pour expliquer la concentration micellaire critique, le prof met un nouveau schéma mais en vrai il ressemble beaucoup. Je vous le met et on verra ce qu'il dit en présentiel.



Ensuite, il nous parle de la solubilisation de l'huile dans l'eau : voici la diapo + ma petite explication mais encore une fois on verra vraiment ce qu'il dit en présentiel

SOLUBILISATION HUILE DANS EAU

Identique pour la solubilisation de solides insolubles dans l'eau

ADJUVANT : TENSIOACTIFS

Molécule thérapeutique hydrophobe

Pseudo-solution (micellaire)

+ Hydrophilic Head
- Hydrophobic Tail
- Counter Ion
- Water

En gros on note que :

- Eau = polaire
- Huile = apolaire

En chimie le semblable dissout le semblé.

- ⇒ Eau + Eau = mélange possible
- ⇒ Huile + Huile = mélange possible

⇒ Eau + Huile (comme différent) + mélange impossible => deux phases séparées ce qui est un problème assez important quand on a des médicaments lipophiles (comme l'huile)

Pour remédier à ce problème, on va ajouter un tensioactif avec une tête hydrophile (aime l'eau) et une queue hydrophobe (aime l'huile). Cette même molécule pourra alors agir avec les 2 milieux.

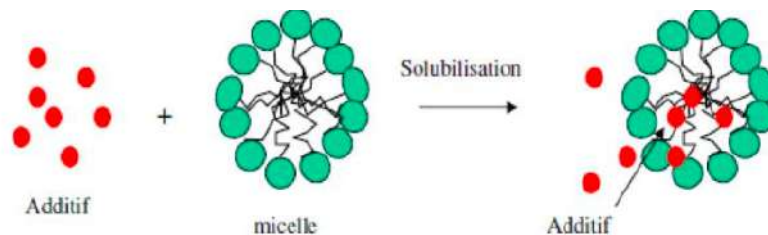
Quand on va ajouter notre molécule dans notre mélange :

- Les têtes hydrophiles vont interagir avec l'eau
- Les queues hydrophobes vont interagir avec l'huile

Lorsque la concentration en tensioactif est faible, les molécules sont dispersées individuellement dans l'eau.

Quand la concentration va augmenter on va atteindre la concentration micellaire critique et c'est à partir de cette concentration que les molécules de tensioactif s'assemblent pour former des micelles.

Les micelles sont des structures sphériques et vont capturer en leur centre lipophile l'huile. Donc une substance qui est insoluble dans l'eau grâce au micelle peut voir sa solubilité augmenter.



⇒ Détails sur l'ajout d'agents complexants :

Les **agents complexants** riches en **groupements hydrophiles** vont **se complexer** avec la **molécule** qui est **peu ou pas soluble dans l'eau**.

★ **L'EDTA**, utilisé dans les laboratoires d'analyses médicales, pour **empêcher le sang de coaguler** en se liant au calcium.

LES LOULOUS DÉJÀ LE PROF DE L'ANNÉE DERNIÈRE AIMÉ BIEN LES CYCLODEXTRINES ET J'ESPÈRE QUE LE NOUVEAU AUSSI ALORS ESSAYER DE BIEN RETENIR CETTE PARTIE.

★ Les **CYCLODEXTRINES** qui sont des sucres cyclisés dérivés de l'amidon **obtenus par hydrolyse enzymatique**. On retrouve 6, 7 ou 8 unités de glucose liées en 1-4.

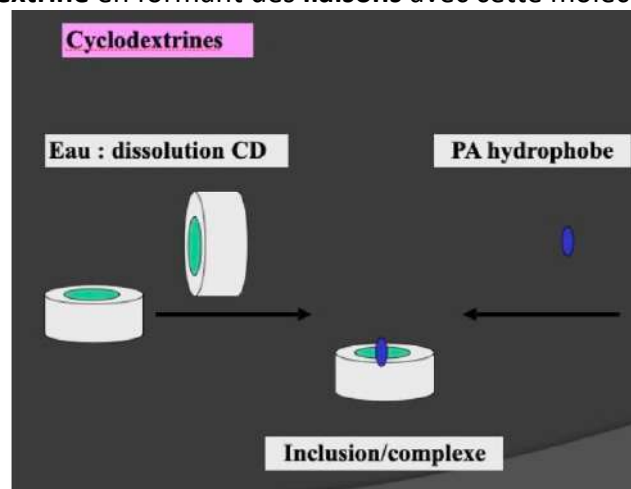
Il en existe **3** (β , λ , γ).

C'est la forme **β** la **plus utilisée** car elle a **peu de toxicité** et est **très riche en groupements hydroxyles** (très polaires).

La **cyclodextrine MODIFIÉE** (à laquelle on a substitué des fonctions hydroxyles) est la **cyclodextrine UTILISÉE** comme **agent complexant** (donc elle qui réalise des inclusions).

La molécule peut ainsi former des **INCLUSIONS** avec une molécule hôte, c'est-à-dire la **molécule qui est peu ou pas soluble dans l'eau**.

La partie **blanche** est la partie de la cyclodextrine qui est **HYDROPHILE** et en son **centre** une **CAVITÉ HYDROPHOBE**. Le **PA peu soluble** ou **pas soluble** va **s'insérer** à l'intérieur de la **cavité de la cyclodextrine** en formant des **liaisons** avec cette molécule.



La molécule de cyclodextrine va complètement s'insérer dans l'eau et va donner une **PSEUDO-SOLUTION** 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**.

**LES CYCLODEXTRINES NE SONT PAS ABSORBÉES DANS LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL
MAIS SONT DÉGRADÉES DANS LE COLON +++**

Les loulous on retient bien cette phrase+++ attention je vous aurais prévenu.

L'**encapsulation** de molécules **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 **disponibilité biologique des molécules peu solubles** (BCS classe II) en augmentant leur solubilité, leur dissolution, et/ou leur perméabilité.
- ⇒ Elles **AUGMENTENT** la **perméabilité des molécules insolubles et hydrophobes** en rendant 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 (molécules fragiles) par augmentation du temps de contact entre celles-ci et le site d'absorption (tube digestif).

*Exemple pharmaceutique : La 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine a été utilisée comme agent de solubilisation pour **augmenter la solubilité** de la progestérone qui est insoluble dans l'eau → une solution à 1,5% de 2-hydroxypropyl- β - cyclodextrine a **augmenté la solubilité** de la progestérone **de 88 fois**.*

Pour les exemples essayez de les retenir le plus possible on ne sait jamais. J'avais beaucoup de mal à les retenir donc ce que je faisais c'est que j'écrivais sur des post-it que je mettais sur le miroir de ma salle de bain ou sur le frigo et j'essayer de les visualiser et quand j'étais devant le qcm j'arrivais à voir dans ma tête si c'était juste ou faux.

Je vous propose une petite pause de 5 minutes pour repartir de plus belle !

Encadré 1 – Applications potentielles des cyclodextrines

- Agents de solubilisation
- Excipients
- Stabilisateurs de substances volatiles
- Stabilisateurs de substances sensibles à la lumière ou à l'oxygène
- Extracteurs de goût ou d'odeurs indésirables, masquage d'effets
- Agents de vectorisation, « véhicules intelligents »
- Promoteurs d'effets : diminution de la toxicité de pesticides
- Principes actifs
- Catalyseurs
- Inducteurs chiraux, complexants chiraux, séparateurs de substances ou d'énantiomères
- Enzymes artificielles
- Agents complexant, adsorbant, floculant

Ici le prof nous donne les applications potentielles des cyclodextrines mais rien de plus. On verra ce qu'il dit au présentiel. Essayer de les lire au moins.

Et essayer de retenir aussi cette diapo mais en vrai ça va si vous avez compris le but des cyclodextrines.

APPLICATIONS ET AVANTAGES CYCLODEXTRINES

- Solubilité substances peu solubles est augmentée
- D'où perméabilité membranaires augmentée
- Augmentation stabilité en général
- Transformer liquides en produits cristallisés (complexes inclusion) : pratique pour obtenir des comprimés
- Complexes CD/molécules : diminuer sensibilité lumière, oxydation, T°, acidité gastrique
- Les CDs réduisent les effets astringents ou irritants des drogues telles que la nicotine qui ne peut être administrée pure
- l'élimination ou la réduction des odeurs désagréables (la complexation rend les molécules odorantes moins volatiles) ; par exemple dans les produits capillaires ou corporels (déodorants) ;

c- Optimisation de la solubilité +++

On peut jouer sur les **facteurs de solubilité** pour **augmenter** ou **optimiser** la **solubilité** d'un PA mais on peut également jouer sur **d'autres facteurs**.

On va maintenant parler de l'optimisation de la solubilité. On se rappelle des facteurs d'optimisation avec le mémo : ESTERS SALIFIE le SOL à toute VITESSE à cause des EUTECTIQUES et des SOLUTIONS SOLIDES

- les esters
- la salification
- les solvants
- les vitesses de dissolution
- les eutectiques
- les solutions solides

❖ 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**.

La deuxième possibilité correspond à la **SALIFICATION** : En formant un **sel** de la molécule de départ, on va **AUGMENTER la solubilité**.

Dans le tableau qui suit, les chiffres ne sont pas forcément à retenir mais il faut connaître la solubilité des uns par rapport aux autres.

Pour retenir du moins soluble au plus soluble j'avais pris les premières lettres et je m'étais dis : Trop Cool Patrick

- Trop = Tétracycline
- Cool = Chlorhydrate
- Patrick = Phosphate

Mémo un peu douteux en effet mais si ça vous aide on garde sinon next ! c'est reparti.

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

La **TÉTACYCLINE** 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**.

⚠ TÉTACYCLINE < CHLORURE DE TÉTACYCLINE < PHOSPHATE DE TÉTACYCLINE ⚠

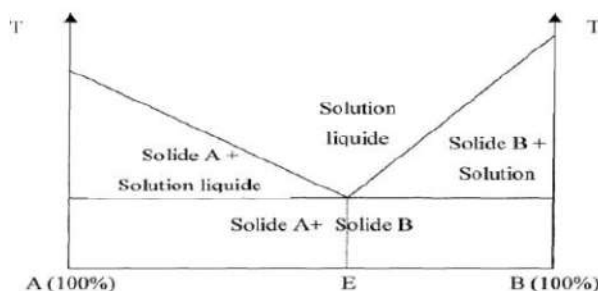
+++++++

LA SALIFICATION PERMET UNE AUGMENTATION DE LA SOLUBILITÉ MAIS LES SELS ONT UNE SOLUBILITÉ DIFFÉRENTE DE LA MOLÉCULE DE DÉPART. +++

❖ FORMATION D'EUTECTIQUES

On peut **optimiser la solubilisation d'un PA peu ou pas soluble** par la **FORMATION D'EUTECTIQUES** ou de **SOLUTION SOLIDE**.

EUTECTIQUE : 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 ou pour des opérations locales/ locorégionales. C'est un mélange de lidocaïne/prilocaine qui va former cet eutectique. Les propriétés sont illustrées sur ce schéma avec les pourcentages des substances A et

B, le point eutectique et les températures de fusion permettant un mélange eutectique de la solution A et la solution B qui vont nous donner un point de fusion qui est le plus bas obtenu.

- ⇒ 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) permettant l'optimisation de la solubilité.
- ⇒ Pour les autres compositions, on retrouve un composé qui cristallise avant l'autre.

Les eutectiques sont obtenus par cristallisation d'un mélange de 2 substances peu ou pas solubles l'une dans l'autre.

❖ SOLUTIONS SOLIDES

Les **solutions solides** sont un **mélange solide à température ambiante**, composé d'une **matrice très hydrosoluble** (excipient, inactive du point de vue pharmacologique) et d'une **substance peu soluble** (PA qui agit sur le patient).

Le produit solide est pulvérisé à l'état moléculaire dans cette matrice hydrosoluble.

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.

Les solutions solides peuvent agir comme inhibiteur de la cristallisation ce qui permet le maintien de l'état amorphe.

Cas particulier : 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.
- ⇒ On évite la dégradation du PA au niveau gastrique (pro-Drug, on estérifie le PA qui devient inactif en milieu gastrique car il y aura une insolubilité et lorsqu'il arrive dans le milieu intestinal, grâce aux estérases, il va y avoir une hydrolyse et une libération du PA).

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. +++

Enfin le prof nous donne ça. Essayer de retenir à quoi correspondent les constante et on lui demandera si c'est possible qui fasse tomber des calculs.

Vitesse de dissolution :

Donnée par la loi de Noyes et Whithney

$$Vd = KS (Cs - Ct)$$

S = surface de contact solide/liquide

Cs = Concentration à saturation du produit à dissoudre

Ct = 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 (Cs augmente avec la température)

BRAVOOOOO LES LOULOUS VOUS ETES LES PLUS FORTS !!! JE SUIS FIÈRE DE VOUS ! VOUS AVEZ FINI CETTE FICHE QUI SEMBLE UN PEU INETERMINABLE JE VOUS L'ACCORDE !

Maintenant, je vous propose des petits QCMs pour tester vos connaissances. Ce n'est pas grave de se tromper ça arrive même aux plus fort ! il vaut mieux se tromper maintenant que le jour J !

Moment QCM

QCM1 : concernant le cours « opérations pharmaceutiques », indiquez la (les) proposition (s) exacte (s) :

- A) La dissolution est une opération qui consiste à diviser une substance à l'état cellulaire au sein d'un solide.*
- B) La dissolution conduit à une préparation hétérogène : la solution.*
- C) Solution vraie est synonyme de solution colloïdale. Les molécules en solution sont vraiment très petites allant de 0,1 à 0,001 micromètres.*

- D) Les micelles sont des associations de molécules appelées des tensioactifs (TA).
 E) Les propositions A,B,C et D sont fausses

QCM1 : D

- A) FAUX : La dissolution est une opération qui consiste à diviser une substance à l'état **MOLECULAIRE** au sein d'un **LIQUIDE**.
 B) FAUX : La dissolution conduit à une préparation **HOMOGENE** : la solution.
 C) FAUX : ATTENTION ON NE CONFOND PAS !
 - Solution vraie = Solution moléculaire
 - Solution colloïdale = Les molécules en solution sont vraiment très petites allant de 0,1 à 0,001 micromètres.
 D) VRAI
 E) FAUX

QCM2 : concernant le cours « opérations pharmaceutiques », indiquez la (les) proposition (s) exacte (s) :

- A) Le coefficient de solubilité correspond au nombre de parties de solvant nécessaire pour dissoudre une partie en poids de la substance.
 B) La solubilité est indépendante de la nature du corps à dissoudre.
 C) Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent dans un solvant apolaire.
 D) Les substances riches en groupements hydrophiles se dissolvent dans un solvant polaire.
 E) Les propositions A,B,C et D sont fausses

QCM2 :AD

- A) VRAI
 B) FAUX : La solubilité est **DÉPENDENTE** de la nature du corps à dissoudre
 C) FAUX : on se remémore le mémo : **PHOBE** ça fait peur et quand on a peur on crie : **AAAAAAAH** et apolaire ça commence par un A.

Donc : les substances riches en groupements hydro**PHOBES** se dissolvent dans un solvant **Apolaire**.

Si ça vous aide on garde sinon c'est pas grave. Je ne me vexerai pas ne vous en fait pas.

On retient alors :

- ⇒ Les substances riches en groupements **HYDROPHILES** se dissolvent dans un solvant **POLAIRE**.
 ⇒ Les substances riches en groupements **HYDROPHOBES** se dissolvent dans un solvant **APOLAIRE**.
 D) VRAI

E) FAUX

QCM3 : concernant le cours « opérations pharmaceutiques », on retrouve parmi les facteurs de dissolution :

- A) La constante diélectrique
- B) Les solutions solides
- C) Les adjuvants
- D) Les esters
- E) Les propositions A,B,C et D sont fausses

QCM3 : AC

- A) VRAI
- B) FAUX : Les solutions solides = **FACTEUR D'OPTIMISATION**
- C) VRAI
- D) FAUX : Les esters = **FACTEUR D'OPTIMISATION**
- E) FAUX

QCM4 : concernant le cours « opérations pharmaceutiques », on retrouve parmi les facteurs d'optimisation :

- A) La vitesse de dissolution
- B) La constante diélectrique
- C) La température
- D) Les eutectiques
- E) Les propositions A,B,C et D sont fausses

QCM4 : AD

- A) VRAI
- B) FAUX : Les solutions solides = **FACTEUR DE DISSOLUTION**
- C) FAUX : La température = **FACTEUR DE DISSOLUTION**
- D) VRAI
- E) FAUX

Les loulous si vous avez du mal je vous remets les mémos pour ne pas confondre les facteurs de dissolution et d'optimisation.

les facteurs de dissolution : Sophie CONSTate A POLYgone que le PH et la TEMPÉRATURE entraine une HYDRATation et une SOLVATation.

les facteurs d'optimisation : ESTERS SALIFIE le SOL à toute VITESSE à cause des EUTECTIQUES et des SOLUTIONS SOLIDES.

QM5 : concernant le cours « opérations pharmaceutiques », indiquez la (les) proposition (s) exacte (s) :

- A) La constante diélectrique est une force de répulsion entre deux ions de signes contraires.
- B) La solubilité augmente toujours avec la température
- C) Quand on regarde deux polymorphes d'un point de physique ce seront les mêmes molécules, mais d'un point de vu chimique, il y aura des variations concernant la solubilité.
- D) La dissolution aqueuse est plus rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée du même PA même pour les corticoïdes et la tétracycline.
- E) Les propositions A,B,C et D sont fausses

QM5 : E

- A) FAUX : La constante diélectrique est une force d'ATTRACTION entre deux ions de signes contraires.

Je vous remets le mémo : dans une relation constante on est deux (=di) personnes et ces deux personnes sont des opposés et comme dit le proverbe : les opposés s'attirent. de plus, attirer me faisait attraction car Attirer commence par A comme Attraction.

- B) FAUX : La solubilité augmente **EN GÉNÉRAL** avec la température. Il existe des exceptions :
 - Les gaz
 - La méthylcellulose, le citrate de calcium, le glycérophosphate de calcium
 - Certains électrolytes

- C) FAUX : Quand on regarde deux polymorphes d'un point de **CHIMIQUE** ce seront les **MÊMES MOLECULES**, mais d'un point de vu **PHYSIQUE**, il y aura des **VARIATIONS** concernant la solubilité.
- D) FAUX : La dissolution aqueuse est plus rapide à partir d'une forme anhydre qu'à partir de la forme hydratée du même PA. **LES CORTICOÏDES ET LA TÉTRACYCLINE SONT UNE EXCEPTIONS.**
- E) VRAI

QCM6 : concernant le cours « opérations pharmaceutiques », indiquez la (les) proposition (s) exacte (s) :

- A) Les cyclodextrines modifiées sont très peu solubles dans l'eau. On va donc les substituer avec des fonctions hydroxyles ce qui va permettre d'augmenter leur solubilité.
- B) Parmi les agents complexants, on retrouve : l'EDTA, les cyclodextrines.
- C) Les cyclodextrines β sont les moins utilisées.
- D) L'encapsulation au sein des cyclodextrines permet une protection des molécules actives fragiles, ou une libération contrôlée des PA pour une efficacité augmentée.
- E) Les propositions A,B,C et D sont fausses

QCM6 : BD

- A) FAUX : Les cyclodextrines **NATURELLES** sont très peu solubles dans l'eau. On va donc les substituer avec des fonctions hydroxyles ce qui va permettre d'augmenter leur solubilité.
- B) VRAI
- C) FAUX : Les cyclodextrines β sont les **PLUS** utilisées.
- D) VRAI
- E) FAUX

BRAVO !!!!! tu as enfin fini la première partie de ce cours ! je suis très fière de toi ! tu as réussi je n'en avais aucun doute. Tu es entrain de devenir une véritable machine très très très performante.

Mon loulou cette année c'est la tienne. Je sais que à certains moments c'est difficile mais garde la cap ! L'année prochaine tu seras dans la filière de ton choix et tellement fière de ce beau parcours riche en émotions. Tu pourras enfin vivre ta meilleure vie, apprendre plein de nouvelles choses, rencontrer de nouvelles personnes... Alors si tu as un coup de mou pense à une chose, pense au fait qu'un jour c'est toi qui portera fièrement cette blouse blanche, ça sera la TIENNE, tu te seras battu pour l'avoir et tu la mériteras totalement. Crois en toi ! Tu peux le faire !

Et maintenant le meilleur moment : LES DÉDIS !!

Dédi à ma maman qui ne sait vraiment plus quoi faire de moi... (je lui ramène une nouvelle maladie tous les 4 matins mais bon ça fait mon charme et un jour on s'y fait !)

Dédis à ceux qui lisent les dédis avant de commencer le cours ! (vous êtes les meilleurs ! je faisais exactement la même chose... on se sait !)

Dédis à ma première garde avec gevorg et l'interne (fun fact c'est mon vieux de 2016)

Dédis à Margaux, qui me suit dans mes plans très régulièrement douteux et qui sautille avec moi de la gare à la plage quand j'ai trop d'énergie

Dédis au parquet car c'est plus confortable que le carrelage et surtout quand on est bien accompagné...

Dédis aux initiés et aussi aux frous du bus (ils se reconnaîtront)

*Dédis à mes copines et mes copains du tut emma, lucas, emna, claudia, sandro, chloé, alice...
je vous adore tous ! on forme une super time*

Dédis aux CT, ils sont géniaux ! Je vous promets, c'est devenu mes parents

*Dédis à Mathys, Elly et Iris qui n'arrivent à quitter le tutorat ! vous êtes un peu comme nos
grands frères, je vous adore !*

*Dédis à Marie-Lou et vivement notre plan boubier pour essayer de faire nos stages en corse
avec Camille*

*Dédis à Camille et nos pics d'énergie... Je vous promets que des fois c'est super technique à
supporter (on nous a déjà dit qu'on ne pouvait pas nous suivre car on était trop in mdr) ! et
surtout dédis à nos TP qu'on gère de fou malade ! (attention, on a eu un ok+). Petite pensée à
nos quêtes secondaires parfois douteuses*

Dédis à Laura, dès que je te vois j'ai toujours le sourire

Dédis à Chloé (kiné) et notre super beau porté dans notre danse brésilienne

*Dédis à mes fiollots / fillottes officieux et officiels Charlotte, Ryme, Louna, Windy, Andy,
Héloïse, Lucie, Mariam, Emeline, Charlotte...vous allez me défoncer cet examen et on se
retrouve en P2 les loulous*

*Dédis à Charlotte que je vois à chaque fois que je vais à la BU et nos pause potins
(J'ADORE !!)*

Dédis à Eugé toujours ma meilleure amie depuis la 4°

*Dédis à Amandine et sa vie pleine de rebondissements (je vous promets que parfois c'est très
technique à suivre, il faut rester très concentré et ne surtout pas louper un épisode car on se
perd très facilement)*

Dédis à mon Papi et ma Mamie (c'est les meilleurs !!)

Dédis à ma tatie, mon oncle et mes deux cousins je vous adore aussi !

Dédis à la méthode Montessori

Dédis aux escape game de pharma (je vous promets que c'est vraiment super fun !)

Dédis aux personnes de bonne humeur et toujours partantes pour faire plein de choses

Dédis à bouge ton tut

*Dédis aux clés de julien qu'on a oubliées sur la table dans l'appartement avant de claquer la
porte (je ne vous raconte pas le boubier dans sa splendeur... entre le fait que c'était pas chez
nous, margaux en panique, plus d'argent sur le compte, moi en fou rire qui n'arrivais pas à
m'arrêter et le fait que le serrurier nous fasse ouvrir nous-même la porte et qu'il nous fasse
quand même payé...)*

Et maintenant je vous propose un petit avant-gout de la P2...

