

Solubilité, coefficient de partage

Solubilité = concentration en solution à saturation à une température et pression donnée.

Dans cette équation, K_s le produit de solubilité = $[A]^x [B]^y$
et la solubilité $s = [A]/x = [B]/y$



Ce sont à la base des activités !!
Donc les solides ne sont pas
dans le calcul

La solubilité s est diminuée si il y a un ion commun
du solide ionique dans la solution.

Au contraire, la solubilité est augmentée par la
formation de complexe.

Pour les médicaments :

- Les fonctions acides faibles sont moléculaires en dessous du pK_a
et ionisée au dessus.
- Les fonctions bases faibles sont ionisées en dessous du pK_a
et moléculaires au dessus.



La biodisponibilité est répartie en 4 classes :



<p>Classe II</p> <p>faible solubilité</p> <p>forte perméabilité</p>	<p>Classe I</p> <p>forte solubilité</p> <p>forte perméabilité</p>
<p>Classe IV</p> <p>faible solubilité</p> <p>faible perméabilité</p>	<p>Classe III</p> <p>forte solubilité</p> <p>faible perméabilité</p>



Facteurs influençant la solubilité

Facteurs liés à leur structure

- Hydrophobie
- Coefficient de partage
- Ionisation
- Forme, surface de la molécule

Facteurs liés aux additifs

- Le pH fixé de la solution
- Force ionique
- Co-solvants
- Huiles, émulsion

Formule solubilité :

$$\ln S = -K \cdot A + B$$

Avec A l'aire de la molécule



Pour les médicaments acides : $pH = pKa + \log(S-SO)/SO$

Pour les médicaments basiques : $pH = pKa + \log SO/(S-SO)$

Ces deux formules sont hyper importantes !!!



Zwitterion = médicaments amphotères = A la fois une charge + et -.

Au pI, la molécule est neutre, point où S est le plus faible dans l'eau

Le partage, c'est l'étude de la distribution des médicaments entre 2 phases non miscibles

Le log de P va comparer les médicaments :

- Une molécule hydrophile a une affinité pour la phase aqueuse
- Une molécule hydrophobe a une affinité pour la phase organique

Le coefficient de partage apparent à une correction liée à l'ionisation de la molécule :

- Pour un acide faible, A^- ne passe pas dans la phase organique : $\log P = P_{app} - \log 1/(1+10^{pH-pKa})$
- Pour une base faible : $\log P = \log P_{app} - \log 1/(1+10^{pKa-pH})$



Pour les molécules amphotères, p_{app} est le plus grand au pI. plus on se rapproche du pI, plus $\log P_{app}$ devient positif.

Règles de Lipinski pour un principe actif par voie orale :

- Masse molaire < 500g/mol
- Log P compris entre -2 et 5
- Nbr total de liaison O-H et N-H = pas > 5
- Pas + de 10 atomes d'O et d'N

2 types de liaisons de coordination :

- Covalente = A donne 1e⁻ et B donne 1 e⁻
- Coordinence = A donne 2 e⁻

On a donc deux constantes liées, la constante de dissociation et de complexation

Constante de dissociation = $K_d = \frac{[Accepteur] \cdot [ligand]}{[Complexe]}$

Constante de complexation = $K_c = \frac{[Complexe]}{[Accepteur] \cdot [ligand]}$

