



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

# MEMOIRE

Présenté à

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

## MASTER

Filière : **Chimie**

Option : Chimie Théorique et Computationnelle

Par :

**Melle MEDIOUN Hanane**

Sur le thème

---

**Etude théorique des effets de solvant sur la  
solubilité des composés d'intérêt pharmaceutique**

---

Soutenu publiquement le 13 Octobre 2020 devant le jury composé de :

Mme BELABBACI Aouicha	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Président
Mme BENCHOUK Wafaa	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Examineur
Mme BELLIFA Khadidja	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Examineur
Mr CHARIF Imad Eddine	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Encadrant

*Laboratoire de Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire (LATA2M), N° 53  
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

# Dédicaces

*Je dédie cet évènement marquant de ma vie*

*A mes parents qui par leur éducation et leur rigueur ont fait de moi ce que je suis.*

*A mes frères et sœurs pour leurs encouragements.*

*A mes enseignants et mes collègues*

## Remerciement

*Je tiens à remercier Dieu pour m'avoir donné le courage et la volonté d'achever le travail de ce mémoire.*

*Le travail présenté dans ce mémoire a été dirigé par Monsieur Imad Edine. CHARIF Maitre de Conférences A au Département de Chimie Faculté des Sciences, Université A. Belkaïd de Tlemcen et il a été réalisé au Laboratoire de Recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire LATA2M » domicilié à l'Université A. Belkaïd de Tlemcen*

*Je tiens à remercier très sincèrement monsieur Imad Eddine CHARIF pour l'encadrement de ce mémoire et de m'avoir guidée, ainsi pour ces précieux conseils, ses orientations et son aide à la réalisation de ce modeste travail.*

*Je tiens également à remercier tous les membres du jury pour leur participation à la présentation de ce travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements à madame BELABBACI Aouicha Maitre de Conférences B à l'université A. Belkaïd de Tlemcen, m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Je remercie particulièrement madame BENCHOUK Wafaa. Maitre de Conférences A à l'université A. Belkaïd de Tlemcen pour ses conseils et remarques, son soutien et d'avoir accepté d'examiner et évaluer ce travail.*

*Je remercie particulièrement madame BELLIFA Kadidja. Maitre de Conférences B à l'université A. Belkaïd de Tlemcen pour ses conseils et remarques, son soutien et d'avoir accepté d'examiner et évaluer ce travail.*

*Je tiens également à remercier Pr. Sidi Mohamed MEKELLECHE notre responsable de la spécialité de master CTC à l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen pour tout ses efforts, son soutien et ses orientations durant mes études.*

*Enfin, un vif remerciement à tous mes enseignants qui ont contribué à cette formation et à mes collègues au laboratoire de recherche « Thermodynamique Appliquée et Modélisation Moléculaire », à tous mes ami(e)s.*

# SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	01
Bibliographie.....	05
CHAPITRE I : LA SOLUBILITE ET LE COEFFICIENT DE PARTAGE.	08
I.1. Le coefficient de partage.....	08
I.2. Modèle de solvation SMD .....	11
I.3. Méthodes de détermination de la solubilité.....	13
I.3.1. Détermination thermodynamique de la solubilité : la méthode analytique...	13
I.3.2. Détermination cinétique de la solubilité.....	14
I.4. Méthode de prédiction de la solubilité aqueuse.....	14
I.5. Prédiction de la solubilité dans les solvants organiques.....	15
I.6. Solubilité des médicaments par cosolvabilité .....	16
I.7. Relation solubilité-constante diélectrique dans les mélanges de solvants.....	17
Bibliographie du chapitre I.....	18
CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS	22
II.1. Etude théorique de la solvation du Déférasirox dans les mélanges de solvants binaires.....	22
II.2. Etude théorique de la solvation du Kétoprofène dans les mélanges de solvants binaires.....	26
II.3. Détermination du coefficient de partage .....	30
Bibliographie du chapitre II.....	36
CONCLUSION GENERALE .....	40

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>B3LYP :</b>	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
<b>DFT:</b>	DensityFunctionalTheory
<b>HF:</b>	Hartree-Fock
<b>PCM:</b>	Polarizable Continuum Model
<b>IEF-PCM:</b>	Integral Equation Formalism Polarizable Continuum Model
<b>SMD:</b>	Solvation Model based on Density
<b>SCRF:</b>	Self-Consistent Reaction Field
<b>UAHF:</b>	United Atom Topological Model applied on radii optimized for the HF/6-31G(d)
<b>UAKS:</b>	United Atom Topological Model applied on radii optimized for the PBE1PBE/6-31G(d)
<b>UFF:</b>	Universal Force Field
<b>BCS:</b>	Biopharmaceutical Classification System
<b>UV:</b>	Ultrat Violet
<b>DMSO:</b>	Dimethyl sulfoxide
<b>GSE:</b>	General solubility Equation
<b>FDA:</b>	Food and Drug Admistration
<b>DFX :</b>	Déférasirox
<b>KTP :</b>	Kétoprofène
<b>AINS :</b>	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
<b>MP:</b>	Melting Point

## ***INTRODUCTION GENERALE***

La solubilité joue un rôle essentiel dans la fabrication des médicaments [1-3]. La principale voie d'absorption des médicaments est le produit de perméabilité et de solubilité. Une mauvaise solubilité a été identifiée comme la cause de nombreux échecs de développement de médicaments et cela peut conduire à une interprétation erronée des résultats dans un certain nombre d'essais in vitro.

Une mauvaise solubilité d'un médicament dans l'eau est due à deux facteurs principaux: sa lipophilie élevée et les fortes interactions intermoléculaires ce qui rend la solubilité du solide énergétiquement coûteuse. Ce que l'on entend par peu ou moyennement soluble dépend en partie de la dose thérapeutique et la puissance attendues. Une mauvaise solubilité aqueuse peut souvent être améliorée par les changements adéquats dans la molécule elle-même. Même si des analyses à plus haut niveau ont récemment devenu disponibles, la génération de haute qualité les données de solubilité restent relativement coûteuses.

La lipophilie est définie comme l'affinité chimique d'une molécule ou d'un fragment à un environnement lipophile. La lipophilie est une action complexe des interactions moléculaires entre soluté et solvant ainsi que les interactions entre les molécules de solvant dans chaque phase. L'orsqu'une substance est dissoute dans un solvant, sa structure est perturbée, ce qui provoque la rupture des liaisons intramoléculaires. La substance doit créer un espace libre dans un volume donné de solvant qui nécessite une certaine quantité d'énergie et entraîne une corrélation claire de la lipophilicité avec le volume ou la surface de la molécule dissoute [4].

Divers systèmes binaires peuvent être utilisés pour déterminer la lipophilie qui représente un paramètre important décrit par le coefficient de partage ( $\log P$ ). Ce coefficient est le partage du composé entre solvant polaire et non polaire. Le système n-octanol/eau est souvent utilisé pour déterminer le coefficient de partage  $\log P_{o/w}$ . [5]. La détermination du  $\log P$  dans le système n-octanol / eau est largement utilisé en chimie, en médecine, en pharmacologie et en toxicologie pour décrire le transport à travers les membranes biologiques, la solubilité et absorption de substances [6].

Le coefficient de partage octanol-eau d'un composé ( $P_{o/w}$ ) est une mesure de son hydrophilicité/lipophilie. Initialement, il a été pris en compte dans la découverte et la conception de médicaments et de pesticides, mais maintenant c'est une caractéristique importante de tout produit chimique car il détermine le destin d'un produit chimique à l'intérieur d'un organisme vivant [7] et dans l'environnement [8,9].  $P_{o/w}$  est défini comme le rapport des concentrations du composé dans un système diphasique de l'octanol et de l'eau. Plus exactement, à l'équilibre de partage, la phase d'octanol est une solution saturée d'eau dans l'octanol, et la solution aqueuse est une solution saturée d'octanol dans l'eau.

Les valeurs de  $P_{o/w}$  des composés organiques s'étendent sur plusieurs ordres de grandeur, et c'est l'une des raisons pour lesquelles le logarithme de base 10 de  $P_{o/w}$  est souvent répertorié plutôt que  $\text{Log } P_{o/w}$ . Les valeurs sont généralement comprises entre -3 (très hydrophile) et +10 (extrêmement hydrophobe). Bien qu'il soit possible de mesurer  $P_{o/w}$  d'un composé indirectement en observant son temps de rétention en chromatographie liquide à haute performance, l'équation 1 est considérée comme la mesure de  $P_{o/w}$  la plus directe et plus précise.

$$P_{o/w} = \frac{[\text{soluté}]_o}{[\text{soluté}]_w} \quad (1)$$

Dans la littérature, plusieurs façons d'estimer les valeurs de  $P_{o/w}$  et la solubilité [10-12] des composés organiques ont été rapportées avec des degrés de précision variables. La diversité des structures chimiques des molécules médicamenteuses et la complexité des interactions médicament-solvant présentent de grands défis. Les méthodes les plus prédictives pour  $P_{o/w}$  reposent sur les modèles QSAR en utilisant un ensemble d'apprentissage d'environ 1000 composés pour lesquels il existe des données expérimentales du coefficient  $P_{o/w}$  fiables [13]. Bien que de telles méthodes basées sur la structure puissent être très précises, leur précision se détériore, dans quelques cas, pour les composés qui sont en dehors de l'ensemble d'apprentissage. Cela est particulièrement vrai pour les composés ayant des structures complexes, tels que les produits pharmaceutiques, pour lesquels il peut également être difficile de diviser

systématiquement la molécule en fragments ou groupes qui ont été définis dans l'ensemble d'apprentissage.

Par conséquent, le développement de modèles pour prédire la solubilité aqueuse des médicaments candidats à partir de leur structure chimique a attiré une attention considérable. Des modèles prédictif basés sur des descripteurs moléculaires aident également à comprendre quelle (s) caractéristique (s) limite la solubilité et peut ainsi fournir des informations utiles aux chimistes médicaux.

L'objectif de la première partie de ce travail est d'étudier la solubilité de deux médicaments Déférasirox (DFX) et le kétoprofène (KTP) dans divers mélanges de solvants binaires à 298,15 K. Les descripteurs moléculaires tels que les forces électrostatiques intermoléculaires, la polarité et les constantes diélectriques ( $\epsilon$ ) ont une grande influence sur la solubilité. Ces paramètres peuvent être utilisés comme règle prédictive dans les études de la solubilité des médicaments [14,15]. Les propriétés thermodynamiques des solutions dépendent directement des forces intermoléculaires [15,16]. La méthode DFT-B3LYP combinée au modèle de solvation SMD [17] a été utilisée pour explorer et tenter d'élucider le profil de la solubilité et les interactions soluté-solvant.

Dans la seconde partie de ce travail, nous examinons la précision des modèles de solvation PCM [18] et SMD dans la prédiction des solubilités, lipophilie et des coefficients de partage octanol-eau des médicaments choisis.

Ce manuscrit est présenté en deux chapitres :

- Dans le chapitre 1, nous présentons les méthodes de détermination de la solubilité et des coefficients de partage octanol-eau.

- Le deuxième chapitre est consacré à l'interprétation des propriétés thermodynamiques pour prédire la solubilité médicaments Déférasirox (DFX) et le kétoprofène KTP dans les mélanges binaires de solvants et la détermination des coefficients de partage en utilisant les méthodes les quantochimiques.

## **Bibliographie**

- (1) Modarresi, H.; Conte, E.; Abildskov, J.; Gani, R.; Crafts, P., Model-based calculation of solid solubility for solvent selection – A review. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2008, 47, 5234–5242.
- (2) Constable, D.J.C.; Jimenez-Gonzalez, C.; Henderson, R.K., Perspective on solvent use in the pharmaceutical industry. *Org. Process Res. Dev.* 2007, 11, 133–137.
- (3) Sangster, J., *Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry*; Wiley and Sons: New York, 1997.
- 4- Margabandu R.; Subramani K. Experimental and theoretical study on lipophilicity and antibacterial activity of biphenylamine derivatives. *Inter. J. ChemTech Res.* 2010, 2, 1501–1506.
- 5- Kostecka M., *Comparison of Methods Used for Estimation of Lipophilicity of Biologically Active Phenylthioamides*, UMCS Lublin, Poland, 2009.
- 6- Andreeva E.P.; Raevsky O.A. Lipophilicity of organic compounds calculated using structural similarity and molecular physicochemical descriptors. *Pharm. Chem. J.* 2009, 43, 5, 258–262.
- 7- Harris, M.F.; Logan, J.L. Determination of log K values for four drugs. *J. Chem. Educ.* 2014, 91, 915-918.
- 8- Hermens, J.L. M.; de Bruijn, J.H. M.; Brooke, D.N. The octanol-water partition coefficient: Strengths and limitations. *Environ.Toxicol. Chem.* 2013, 32, 732-733.
- 9- Schwarzenbach, R.P.; Gschwend, P.M.; Imboden, D.M. *Environmental Organic Chemistry*, 3rd ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2017.
- 10- Ghose, A.K.; Crippen, G.M. *Atomic Physicochemical Parameters for 3-Dimensional Structure-Directed Quantitative Structure-Activity-Relationships* 0.1.

Partition-Coefficients as a Measure of Hydrophobicity. *J. Comput. Chem.* 1986, 7, 565–577.

11- Chen, C.C.; Song, Y.H. Solubility modeling with a nonrandom two-liquid segment activity coefficient model. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2004, 43, 8354–8362.

12- Chen, C. C.; Simoni, L.D.; Brennecke, J.F.; Stadtherr, M.A. Correlation and prediction of phase behavior of organic compounds in ionic liquids using the nonrandom two-liquid segment activity coefficient model. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2008, 47, 7081–7093.

13- Rekker, R.E. *The Hydrophobic Fragment Constant*; Elsevier:Amsterdam, 1976.

14- Fakhree, M.A.A.; Delgado, D.R.; Martínez, F.; Jouyban, A. The importance of dielectric constant for drug solubility prediction in binary solvent mixtures: Electrolytes and zwitterions in water +ethanol. *AAPS PharmSciTech* 2010, 11, 1726-1729.

15- Jouyban, A.; Soltanpour, S.; Chan, H.K. A simple relationship between dielectric constant of mixed solvents with solvent composition and temperature. *Int. J. Pharm.* 2004, 269, 353-360.

16- Wang, P.; Anderko, A. Computation of dielectric constants of solvent mixtures and electrolyte solutions. *Fluid. Phase Equilib.* 2001, 186, 103-122.

17- Marenich, A.V.; Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* 2009, 113(18), 6378–6396.

18- Tomasi, J.; Persico, M. Molecular Interactions in Solution: An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. *Chem. Rev.* 1994, 94, 2027-2094.

***CHAPITRE I :***

***SOLUBILITE ET COEFFICIENT DE PARTAGE***

La solubilité est un sujet important en sciences pharmaceutiques. Pour qu'un médicament soit disponible pour ses récepteurs, il doit être dissous dans les liquides biologiques qui entourent les récepteurs. Il existe un problème de solubilité avec près de 40% des candidats médicaments et toute tentative de prédiction de la solubilité est assez importante dans les investigations de découverte de médicaments. L'équation de Hildebrand, est une équation de solubilité bien connue, dans laquelle la solubilité d'un soluté atteint la valeur maximale lorsque les paramètres de solubilité de Hildebrand du soluté et du solvant sont égaux. Cependant, il a été démontré que l'équation de Hildebrand n'est valable que pour les solutions avec des interactions non spécifiques.

$$\begin{aligned}\Delta H^M &= \varphi_1 \varphi_2 V_M (\delta_1 - \delta_2)^2 \\ &\Rightarrow (0 \leq \Delta H^M)\end{aligned}\tag{1}$$

$\varphi_1, \varphi_2$ : fractions volumiques des composants,  $V_M$ : volume du mélange ( $\text{cm}^3$ ),  $\delta_1, \delta_2$ : paramètres de la solubilité de Hildebrand.

L'eau est le solvant biologique unique et la solubilité aqueuse est l'une des propriétés physicochimiques les plus importantes des médicaments; il est donc évident que des équations simples comme l'équation de Hildebrand ne peuvent pas représenter la solubilité aqueuse de solutés constitués de divers groupes fonctionnels, tels que les produits pharmaceutiques. Des équations plus précises sont nécessaires pour prédire la solubilité aqueuse des médicaments. La solubilité aqueuse est un facteur clé dans la conception de formulations orales, parentérales et ophtalmiques de médicaments peu solubles dans l'eau. Une base de données complète de la solubilité aqueuse des produits chimiques et pharmaceutiques a été recueillie par Yalkowsky [1].

La solubilité est définie comme la quantité maximale d'un médicament dissous dans un volume donné d'un solvant /solution. Pour les médicaments ionisables, la solubilité peut être affectée par le pH de la solution. La solubilité intrinsèque (S) est définie comme la concentration d'une solution saturée de la forme neutre du médicament en équilibre avec son solide. *The United States Pharmacopeia* [2] a classé

les solubilités des médicaments en sept classes, comme il est indiqué dans le tableau suivante :

**Descriptive Classification of Drug Solubility**

	<b>Parts of Solvent Required for Dissolving One Part of the Solute</b>
Very soluble	<1
Freely soluble	1–10
Soluble	10–30
Sparingly soluble	30–100
Slightly soluble	100–1,000
Very slightly soluble	1,000–10,000
Practically insoluble	>10,000

---

**Tableau 1** : classification de la solubilité des médicaments

La solubilité aqueuse a un rôle essentiel dans la biodisponibilité des formulations médicamenteuses orales. Il existe une classification établie, à savoir le système de classification biopharmaceutique (BCS), qui divise les médicaments en quatre classes en termes de solubilité et de perméabilité [3,4]. La classification BCS met en corrélation la solubilité et la perméabilité in vitro à la biodisponibilité in vivo. Par exemple les médicaments de classe I sont solubles et perméables dont la biodisponibilité orale est limitée par leur capacité à atteindre les sites d'absorption.

### **I.1. LE COEFFICIENT DE PARTAGE**

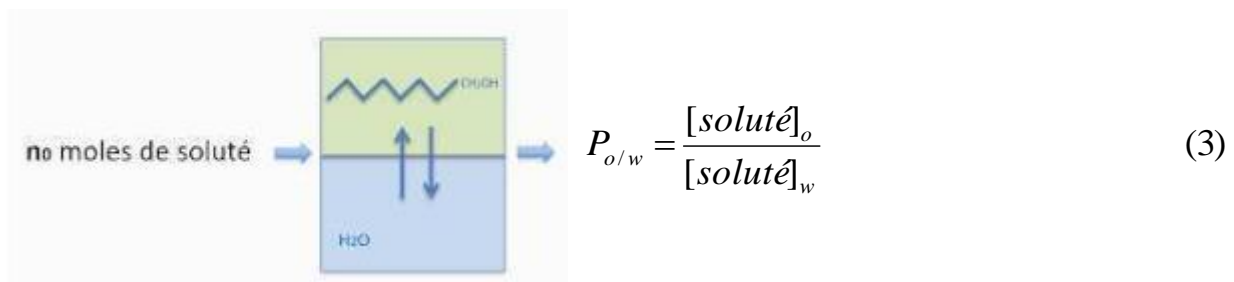
En utilisant le modèle de solvation SMD [5] sur plusieurs composés dans différents solvants, il a été démontré que les énergies libres de transfert sont déterminées directement à partir de coefficients de partage suivant :

$$\Delta G_{o/w}^{\circ} = -2.303 RT \log P_{o/w} \quad (2)$$

$\Delta G^{\circ}_{o/w}$  est l'énergie libre à l'état standard associée au transfert du soluté de la phase aqueuse (w) à la phase organique phase (o), et  $P_{o/w}$  est le coefficient de partage correspondant.

Le coefficient de partage octanol-eau d'un composé est une mesure de son hydrophilicité / lipophilie. Initialement, il a été pris en compte dans la découverte et la fabrication de médicaments et de pesticides. C'est une caractéristique importante de tout produit chimique car il détermine le sort de ce dernier à l'intérieur d'un être vivant [6] et dans la nature [7,8].  $P_{o/w}$  est défini comme le rapport des concentrations du soluté dans l'octanol et dans l'eau. (schéma 1).

**Schéma 1.**



où  $[soluté]_o$  est la concentration d'équilibre du soluté dans la phase organique et  $[soluté]_w$  est la concentration d'équilibre du soluté dans la phase aqueuse.

À l'équilibre:

$C_{oct} > C_{eau} \Rightarrow P > 1 \Rightarrow \log P > 0$  : le soluté est dit lipophile (hydrophobe)


$C_{oct} < C_{eau} \Rightarrow P < 1 \Rightarrow \log P < 0$  : le soluté est dit hydrophile.

Il existe plusieurs moyens pour obtenir les propriétés physico-chimiques des composés en particulier les médicaments. On peut citer les bases de données chemspider et ADMET (Absorption Distribution Métabolisme, excrétion...) et le programme KOWWIN.



**ADMET**  
..... stands for .....

**Absorption Distribution  
Metabolism Excretion and  
Toxicity**

  
Abbreviations.com

**Example KOWWIN Output**

**Kowwin Results**  
Print Save Results Copy Remove Window Help

Log Kow(version 1.65 estimate): 0.8642

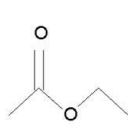
Experimental Database Structure Match:  
Name : Ethyl acetate  
CAS Num : 000141-78-6  
Exp Log P: 0.73  
Exp Ref : Hansch,C et al. (1995)

SMILES : CC(=O)OCC  
CHEM : Ethyl acetate  
MOL FOR: C4 H8 O2  
MOL WT : 88.11

TYPE	NUM	LOGKOW	FRAGMENT DESCRIPTION	COEFF	VALUE
Frag	2		-CH3 [aliphatic carbon]	0.5473	1.0946
Frag	1		-CH2- [aliphatic carbon]	0.4911	0.4911
Frag	1		-C(=O)O [ester, aliphatic attach]	-0.9505	-0.9505
Const			Equation Constant		0.2290

Log Kow = 0.8642

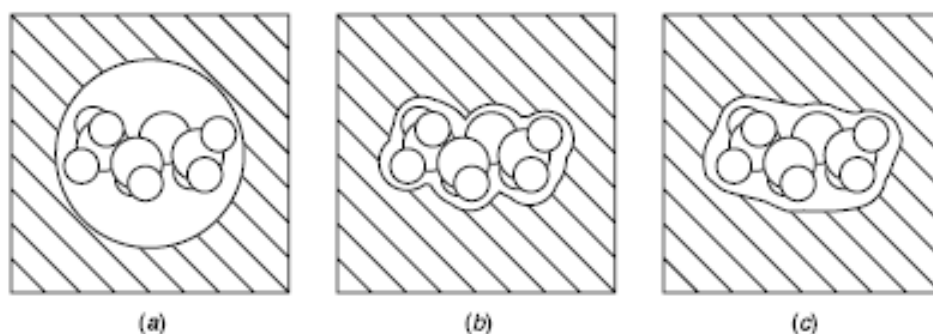
**Structure**  
File Edit Structure Help



Log Kow (estimated): 0.86  
Ethyl Acetate

## I.2. LE MODELE DE SOLVATATION SMD

La plupart des phénomènes physiques et chimiques dans la chimie et la biologie ont lieu en phase liquide ; les effets des solvants jouent un rôle crucial dans ces processus [9]. Les modèles de solvation peuvent être grossièrement divisés en deux classes principales: implicite et explicite. La différence fondamentale entre les deux schémas est que le modèle explicite décrit les molécules de solvant de manière atomique tandis que le modèle implicite représente le solvant comme un milieu homogène dit continuum diélectrique [10].



**Figure 1.** (a) Schématisation d'un soluté intégré dans un milieu diélectrique avec une cavité sphérique, (b) une cavité formée en unissant des sphères atomiques de rayon égal au rayon de van der Waals, et (c) une surface accessible au solvant.

Le modèle de solvation SMD (modèle de solvation universel) basé sur la densité de charge d'un soluté interagissant avec un milieu continuum du solvant. Le modèle est appelé SMD, où le «D» signifie "densité" pour indiquer que la densité électronique totale du soluté est utilisée sans définir les charges atomiques partielles. «Continuum» signifie que le solvant n'est pas représenté explicitement mais plutôt comme un milieu diélectrique avec tension superficielle à la frontière soluté-solvant.

Le modèle SMD est un modèle de solvation universel, où «universel» indique son applicabilité à tout soluté chargé ou non chargé dans tout solvant ou milieu liquide pour lequel quelques descripteurs clés sont connus (en particulier, la constante diélectrique, l'indice de réfraction, la tension superficielle apparente et l'acidité et paramètres de basicité). Le modèle sépare l'énergie libre de solvation observable en deux composantes principales.

$$\Delta G^{\circ}_{\text{solv}} = \Delta G_{\text{ENP}} + \Delta G_{\text{CDS}} + \Delta G^{\circ}_{\text{CONC}} \quad (4)$$

L'indice ENP dans l'équation désigne les composants électroniques (E), nucléaires (N) et de polarisation (P, électrostatique) de l'énergie libre. La composante de relaxation nucléaire du terme ENP est égale à la différence entre l'énergie totale en phase gazeuse et l'énergie totale en solution. Si la géométrie est supposée être la même en phase gazeuse et en phase liquide, alors le terme ENP devient simplement un terme de polarisation électronique (EP). Étant donné que tous les calculs rapportés sont basés sur des géométries en phase gazeuse. L'indice CDS de l'équation souligne que le terme correspondant est associé au changement d'énergie libre associé à la cavitation du solvant (C), aux changements de l'énergie de dispersion (D) et aux changements possibles de la structure locale du solvant (S). Le dernier terme de l'équation représente le changement de concentration entre l'état standard en phase gazeuse et l'état standard en solution. Si la concentration (1 mol/l) est utilisée à la fois en phase gazeuse et en solution,  $\Delta G^{\circ}_{\text{CONC}}$  est égal à zéro. Si on utilise l'état standard en phase gazeuse (1 atm),  $\Delta G_{\text{CONC}}$  serait de 1,89 kcal/mol [5].

Le modèle SMD utilise un seul ensemble de paramètres (rayons atomiques intrinsèques de Coulomb) optimisés sur plusieurs méthodes quantiques telle que M05-2X/6-31+G\*\*, B3LYP/6-31G\* et HF/6-31G\*.

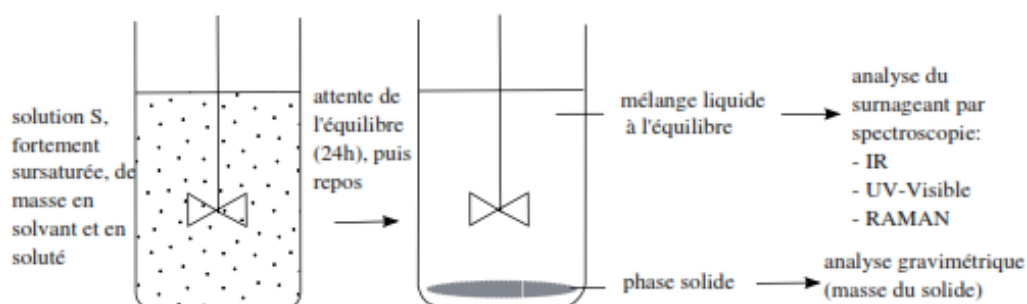
### **I.3. METHODES DE DETERMINATION DE LA SOLUBILITE**

La solubilité d'un médicament / médicament candidat pourrait être déterminée par des procédures expérimentales principalement classées en deux groupes, à savoir les méthodes de détermination de la solubilité thermodynamique et cinétique.

Les techniques combinatoires dans l'industrie pharmaceutique ont considérablement augmenté la demande de méthodes de détermination de la solubilité rapides et efficaces. La plupart des médicaments sont destinés à une administration orale, et la solubilité aqueuse est essentielle pour la biodisponibilité du médicament. Les méthodes de détermination de la solubilité thermodynamique sont impossibles au stade de la découverte précoce en raison de la grande quantité et la préparation laborieuse des échantillons. La détermination de la solubilité cinétique pourrait être utilisée comme alternative à ce stade.

#### **I.3.1. Détermination thermodynamique de la solubilité : la méthode analytique.**

La méthode shake-flask (flacon à agiter) proposée par Higuchi et Connors [11] est la plus fiable et la plus utilisée parmi les méthodes de mesure de la solubilité (figure 2). Cette méthode détermine la solubilité thermodynamique et pourrait être réalisée en plusieurs étapes. La première étape consiste à ajoutée une quantité excessive de médicament au solvant. Le montant ajouté devrait être suffisant pour faire une solution saturée en équilibre avec la phase solide. En fonction de la vitesse de dissolution et du type d'agitation utilisé, le temps d'équilibrage entre le médicament dissous et le solide en excès peut varier. L'équilibration est souvent réalisée en 24 h. L'étape suivante est celle de la séparation des phases : deux méthodes courantes utilisées pour les séparations de phases des solutions saturées sont la filtration et la centrifugation. La mesure de la solubilité se fait par une analyse du surnageant de la solution. L'analyse spectrophotométrique UV est la méthode analytique la plus courante et la plus simple dans les expériences de détermination de la solubilité. Les données collectées ont pu être comparées aux données précédemment rapportées pour garantir l'exactitude de la procédure expérimentale utilisée.



**Figure 2** : la méthode du flacon agité (shake-flask)

### **I.3.2. Détermination cinétique de la solubilité**

Pour déterminer la solubilité d'un médicament / médicament candidat à l'aide de méthodes cinétiques, une concentration donnée du soluté, préalablement dissous dans le DMSO, est ajouté au milieu de dissolution avec une vitesse fixe et la précipitation du soluté est détectée par la méthode de turbidimétrie [12]. Les précipitations sont détectées par une augmentation dans l'absorbance UV de la diffusion de la lumière à 660–820 nm.

### **I.4. MÉTHODES DE PRÉDICTION DE LA SOLUBILITÉ AQUEUSE**

L'équation générale de la solubilité (GSE) développée par Yalkowsky et ses collègues [13] est la technique la plus utilisée pour prédire la solubilité donnée par l'expression suivante :

$$\log S_w = 0.8 - 0.01 (mp - 25) - \log P \quad (5)$$

Dans lequel  $S_w$  est la solubilité aqueuse du médicament exprimée en mol /l,  $mp$  est le point de fusion (° C)  $\log P$  est le logarithme du coefficient de partage

eau-octanol [13,14]. Cette équation prédit les solubilités aqueuses des solutés avec une erreur moyenne (RMSE) de 0.7-0.8 unité log. L'équation 4 est une combinaison des relations proposées par Irmann [15] et Hansch et al. [16]. Yalkowsky et ses collègues ont combiné et appliqué ces relations pour prédire les solubilités aqueuses des solutés liquides et solides [13,17]. Le terme (mp - 25) de l'équation 4 est réglé à zéro pour les solutés liquides (mp <25°C) [14]. Jain et al. [18] ont testé l'applicabilité de l'équation 4 pour prédire la solubilité des électrolytes faibles (acides et bases, N = 367) et ils ont conclu que le GSE pouvait être étendu pour prédire la solubilité aqueuse de ces électrolytes. Part contre l'équation GSE ne peut pas être utilisée pour prédire les solubilités des acides et bases polyprotiques [18].

Bien que l'équation GSE soit un modèle en or pour prédire la solubilité aqueuse, il souffre d'un manque de précision et fournissent une estimation approximative de la solubilité aqueuse de quelques composés. L'équation GSE ne peut pas être utilisée pour prédire les solubilités des ampholytes [18]. Les efforts visant à fournir de meilleurs modèles sont toujours en cours. Par exemple l'erreur absolue de l'équation 4 était de 0,408 unité log pour calculer la solubilité de 659 solutés, dont la plupart étaient des composés non pharmaceutiques [18b].

## **I.5. PRÉDICTION DE LA SOLUBILITÉ DANS LES SOLVANTS ORGANIQUES**

Par rapport à l'eau, très peu d'articles ont été publiés sur le calcul de la solubilité des médicaments dans les monosolvants non aqueux. Yalkowsky et al. [19] ont calculé la solubilité de la fraction molaire de différents solutés dans l'octanol ( $X_{\text{oct}}$ ) à 30 ° C en utilisant :

$$\text{Log } X_{\text{oct}} = -0.012\text{MP} + 0.26 \quad (6)$$

L'équation 5 a été transformée ensuite pour prédire la solubilité molaire des médicaments dans l'octanol à 30 ° C [19] :

$$\log S_{\text{oct}} = 0.8 - 0.01 (\text{mp} - 25) \quad (7)$$

Dearden et O'Sullivan [20] ont proposé l'équation suivante pour calculer la solubilité (mol/l) des médicaments dans le cyclohexane ( $S_{cyc}$ ):

$$\log S_{cyc} = -0.0423 \text{ mp} + 1.45 \quad (8)$$

Sepassi et Yalkowsky [21] ont proposé une autre version de l'équation pour calculer la solubilité (mol/l) des médicaments dans l'octanol :

$$\log S_{oct} = -0.01 (\text{mp}-25) + 0.5 \quad (9)$$

## **I.6. SOLUBILITE DES MÉDICAMENTS PAR COSOLVABILITÉ**

Il existe plusieurs méthodes pour améliorer la solubilité aqueuse des médicaments, notamment la cosolvabilité, la complexation, l'ionisation et l'utilisation d'agents tensioactifs [22]. En cosolvabilité, le mélange d'un solvant organique non toxique autorisé avec de l'eau est la technique la plus courante pour améliorer la solubilité aqueuse des médicaments. Les cosolvants courants qui sont utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont l'éthanol, le propylène glycol, glycérine, glycofural, polyéthylène glycols (PEG), N, N-diméthylacétamide, DMSO, 2-propanol, diméthylisosorbide, N-méthyl 2-pyrrolidone. Leurs applications et les effets secondaires possibles ont été largement discutés dans la littérature [23, 24]. Le phénomène de cosolvabilité a une large gamme d'applications dans différents domaines. En plus de leur application dans la formulation des médicaments, les agents solubilisants comme l'éther tert-butylique sont utilisés pour dissoudre les calculs biliaires de cholestérol [25].

La cosolvabilité est un sujet important, car les solvants organiques peuvent modifier la distribution et le mouvement des contaminants hydrophobes dans l'environnement [26]. Le comportement de la solubilité d'un soluté dans les mélanges de solvants fournit une base théorique au chimiste. À partir de là, il est possible d'avoir une idée du soluté-solvant et les interactions solvant-solvant dans la solution.

L'addition d'un cosolvant à la phase aqueuse peut également modifier la stabilité chimique du soluté [27], ce qui est important d'un point de vue pharmaceutique. Ce phénomène est également applicable aux techniques analytiques dans différents types de chromatographies telles que la chromatographie sur couche mince (TLC), chromatographie liquide (LC), HPLC ou capillaire électrophorèse (CE) où le cosolvant est utilisé pour modifier les paramètres de séparation.

### **I.7. RELATION SOLUBILITÉ–CONSTANTE DIÉLECTRIQUE DANS LES MELANGES DE SOLVANTS**

Paruta et al. [28] ont tenté de corréler la solubilité de l'acide salicylique en fonction de la constante diélectrique ( $\epsilon$ ) du mélange de solvant. Le modèle prédit la solubilité maximale d'un soluté dans des solvants binaires; cependant, différentes solubilités sont observées pour une valeur  $\epsilon$  donnée. Selon Paruta et al. la constante diélectrique ne peut pas représenter correctement les effets des solvants sur la solubilité des solutés. Cette approche a été utilisée plus tard comme polynôme de valeurs  $\epsilon$  pour corréler le logarithme des solubilités dans les solvants mixtes [29]. Les calculs de la constante du mélange  $\epsilon_m$  en utilisant  $\epsilon_m = f_1 \epsilon_1 + f_2 \epsilon_2$  [30], qui ne sont pas des calculs corrects car il existe une relation non linéaire entre les valeurs expérimentales  $\epsilon_m$  et les proportions  $f_1$  et  $f_2$  des solvants [31,32].

## **Bibliographie**

1. Yalkowsky, S.H.; He, Y., Handbook of Aqueous Solubility Data., Boca Raton, FL: CRC Press 2003.
2. US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, USP. 23rd Revision, 1998, pp. 220–221, 469, 480, 515, 659, 683, 1189, 1202, 1261, 1369, 1402, 1528, 1604, 2215, 2218.
3. Amidon, G.L.; Lennernas, H.; Shah, V.P.; Crison, J.R., A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 1995, 12, 413–420.
4. Lindenberg, M.; Kopp, S.; Dressman, J.B., Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 2004, 58, 265–278.
- 5- Marenich, A.V.; Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* 2009 113(18), 6378–6396.
- 6- Harris, M.F.; Logan, J.L. Determination of log K values for four drugs. *J. Chem. Educ.* 2014, 91, 915-918.
- 7-Hermens, J.L.M.; de Bruijn, J. H. M.; Brooke, D. N. The octanol-water partition coefficient: Strengths and limitations. *Environ. Toxicol. Chem.* 2013, 32, 732-733.
- 8- Schwarzenbach, R. P.; Gschwend, P. M.; Imboden, D. M. *Environmental Organic Chemistry*, 3rd ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2017.
- 9- Cancès, E.; Maday, Y.; Stamm, B. Domain decomposition for implicit solvation models. *J. Chem. Phys.* 2013 139(5), 054111.

- 10- Chen, Z. Role of Dispersion Attraction in Differential Geometry Based Nonpolar Solvation Models. *Comput. Math. Biophys.* 2015 3(1),197-211.
11. Higuchi, T.; Connors, K.A., Phase-solubility techniques. *Adv. Anal. Chem. and Instr.* 1965, 4, 117–212.
12. Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeny, P.J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2001, 46, 3–26.
13. Yalkowsky, S.H.; Valvani, S.C., Solubility and partitioning I: Solubility of nonelectrolytes in water. *J. Pharm. Sci.* 1980, 69, 912–922.
14. Jain, P.; Sepassi, K.; Yalkowsky, S.H., Comparison of aqueous solubility estimation from AQUAFAC and the GSE. *Inter. J. Pharm.* 2008, 360, 122–147.
15. Irmann, F.; Eine einfache korrelation zwischen wasserloslichkeit und strukture von kohlenwasserstoffen und halogenkohlenwasserstoffen. *Chem. Eng. Technol.* 1965, 37, 789–798.
16. Hansch, C.; Quinlan, J.E.; Lawrence, G.L., The linear free energy relationship between partition coefficients and the aqueous solubility of organic liquids. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 347–350.
17. Yang, G.; Ran, Y.; Yalkowsky, S.H.; Prediction of the aqueous solubility: Comparison of the general solubility equation and the method using an amended solvation Energy relationship. *J. Pharm. Sci.* 2002, 91, 517–533.
18. (a) Jain, N.; Yang, G.; Machatha, S.G.; Yalkowsky, S.H., Estimation of the aqueous solubility of weak electrolytes. *Inter. J. Pharm.* 2006, 319, 169–171.  
(b) Abraham, M.H., Le, J., The correlation and prediction of the solubility in water using an amended solvation energy relationship. *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 868–880.

19. Yalkowsky, S.H.; Valvani, S.C.; Roseman, T.J., Solubility and partitioning. VI: Octanol solubility and octanol–water partition coefficients. *J. Pharm. Sci.* 1983, 72, 866–870.
20. Dearden, J.C.; O’Sullivan, J.G., Solubility of pharmaceuticals in cyclohexane. *J. Pharm. Pharmacol.* 1988, 40, 77P.
21. Sepassi, K., Yalkowsky, S.H., Solubility prediction in octanol: A technical note. *AAPS Pharm.Sci.Tech.* 2006, 7, E1–E8.
22. Myrdal, P.B., Yalkowsky, S.H., Solubilization of drugs, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 1998. pp. 161–217, Dekker, New York.
23. Rubino, J.T., Cosolvents and cosolvency, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 1990, pp. 375–398, Dekker, New York.
24. Patel, D.M., Bernardo, P., Cooper, J., and Forrester, R.B., Glycerine, in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 1986. America and Great Britain Pharmaceutical Societies, London, pp. 203–213.
25. Allen, M.J., Borody, T.J., Bugliosi, T.F., May, G.R., LaRusso, N.F., and Thistle, J.L., Rapid dissolution of gallstones by methyl tert-butyl ether—preliminary observations. *New England J. Med.*, 1985, 312, 217–220.
26. Li, A., Andren, A.W., Solubility of polychlorinated biphenyls in water/alcohol mixtures. 1. Experimental Data. *Environmental Science and Technology*, 1994, 28, 47–52.
27. Sunderland, V.B., Watts, D.W., Alkaline ethanolysis of methyl 4-hydroxybenzoate and hydrolysis of methyl and ethyl 4-hydroxybenzoates in ethanol–water systems. *Inter. J. Pharm.*, 1985, 27, 1–15.
28. Paruta, A.N.; Sciarrone, B.J.; Lordi, N.G., Solubility of salicylic acid as a function of dielectric constant. *J. Pharm. Sci.* 1964, 53, 1349–1353.

29. Martin, A.; Wu, P.L.; Adjei, A.; Lindstrom, R.E.; Elworthy, P.H., Extended Hildebrand solubility approach and the log linear solubility equation. *J. Pharm Sci.* 1982, 71, 849–856.

30. Yalkowsky, S.H.; Amidon, G.L.; Zogra, G.; Flynn, G.L., Solubility of nonelectrolytes in polar solvents III: Alkyl p-aminobenzoates in polar and mixed solvents. *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 48–52.

31. Jouyban, A.; Soltanpour, Sh.; Chan, H.K., A simple relationship between dielectric constant of mixed solvents with solvent composition and temperature. *Inter. J. Pharm.* 2004, 269, 353–360.

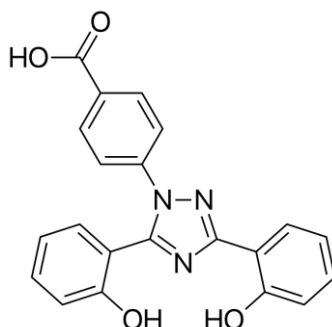
32. Martin, A.; Paruta, A.N.; Adjei, A., Extended-Hildebrand solubility approach: Methylxanthines in mixed solvents. *J. Pharm. Sci.* 1981, 70, 1115–1120.

***CHAPITRE II :***  
***RESULTATS ET DISCUSSIONS***

## II.1. Etude théorique de la solvation du Déférasirox dans les mélanges de solvants binaires:

Le déférasirox (DFX) (schéma 1), est un médicament nouvellement développé, appartient aux agents chélateurs du fer à action orale, et il est largement utilisé pour le traitement de la surcharge en fer. Ce médicament est faiblement acide et de nature lipophile. Dans la classification biopharmaceutique le DFX est un médicament de type II, qui a la perméabilité intestinale élevée et est faiblement soluble dans l'eau. Il est disponible dans le commerce depuis son approbation par la FDA (Food and Drug Administration) en 2005 [1,2].

**Schéma 1.**



Dans cette partie de travail tous les calculs ont été réalisés à l'aide du programme Gaussian G09W [3]. Les structures ont été optimisées avec la méthode B3LYP (Becke-3-parameter-Lee-Yang-Parr) [4-14] en utilisant la base 6-31G(d). Les géométries optimisées ont été solvatées en utilisant le modèle SMD [15]. L'énergie d'interaction entre les molécules de soluté et de solvant peut être exprimée comme l'énergie de solvation  $\Delta G_{\text{solv}}$ . Cette énergie représente la variation de l'énergie de solvation de Gibbs lorsqu'un soluté est déplacé d'une phase gazeuse vers une solution à température constante  $\Delta G_{\text{solv}}$  est définie comme :

$$\Delta G_{\text{solv}} = G_{\text{cav}} + G_{\text{es}} + G_{\text{disp}} + G_{\text{rép}} \quad (1)$$

Ces composants représentent la contribution de l'énergie électrostatique ( $\epsilon_s$ ), de la dispersion-répulsion et de l'énergie de cavitation ( $\text{cav}$ ) à l'énergie libre de solvation  $\Delta G_{\text{solv}}$ .

Nous nous sommes intéressés à étudier la solubilité du DFX dans divers mélanges de solvants binaires par le modèle de continuum SMD. L'énergie de solvation de Gibbs ( $\Delta G_{\text{solv}}$ ), l'énergie électrostatique totale  $G_{\text{es}}$  (kcal./mol), le moment dipolaire  $\mu$ (Debye), l'énergie totale de solvation libre de Gibbs (kcal./mol) et l'énergie d'interaction soluté polarisé-solvant (kcal./mol) dans les quatre systèmes de solvants binaires ont été obtenues au niveau de calculs B3LYP/6-31G\*(Tableau1). Les résultats ont été utilisés pour élucider le comportement de la solubilité des médicaments dans les mélanges de solvants étudiés à 298,15 K. La constante diélectrique du mélange binaire est calculée par la relation suivante :

$$\epsilon_m = \omega_1 \epsilon_1 + \omega_2 \epsilon_2 \quad (2)$$

$\epsilon_1$ ,  $\epsilon_2$ ,  $\omega_1$  et  $\omega_2$  sont les constantes diélectriques et les fractions massiques du solvant 1 et 2 respectivement.

Nous avons également utilisé un autre paramètre dans nos calculs en solution est celui de la constante diélectrique dynamique du solvant  $\epsilon_s(\text{Infini})$  notée  $\epsilon_s(\text{inf})$  ou  $\epsilon(\text{inf})$ . Cette constante est simplement le carré de l'indice de réfraction  $n$  ( $\epsilon_s(\text{inf}) = n^2$ ). La constante diélectrique dynamique des mélanges de solvants binaires est calculée par l'expression :

$$\epsilon_m(\text{inf}) = \omega_1 \epsilon_1(\text{inf}) + \omega_2 \epsilon_2(\text{inf}) \quad (3)$$

$\epsilon_1(\text{inf})$ ,  $\epsilon_2(\text{inf})$ ,  $\omega_1$  et  $\omega_2$  sont les constants diélectriques dynamiques et les fractions massiques du solvant 1 et 2 respectivement.

Anahita et al. [16] ont étudié expérimentalement la solubilité du médicament DFX dans sept différents solvants binaires. Ils ont montré qu'il existe une tendance similaire dans les sept systèmes de solvants et la solubilité maximale a été observée dans le mélange binaire {0.3 acetonitrile +0,7 éthanol}. Les auteurs de ce travail ont expliqué que la formation des liaisons l'hydrogène intermoléculaires peuvent augmenter la solubilité du médicament. La solubilité la plus élevée du DFX dans le solvant pur est observée dans le 1,2-propanediol.

Anahita et al. ont mené également un étude théorique sur la solubilité du médicament DFX dans les mêmes solvants binaires étudiés expérimentalement en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G\*\* combinée au modèle PCM [16]. Les calculs ont montré que la solubilité du médicament est proportionnelle à la constante diélectrique du solvant et au moment dipolaire. Les résultats ont montré également que la solubilité du DFX est bien estimée dans les solvants purs. Par contre, la prédiction de la solubilité est modérée dans les mélanges de solvants binaires et qui nécessite des ajustements supplémentaires.

D'autre part, la solubilité du DFX est proportionnelle à l'énergie libre de solvation  $\Delta G_{\text{solv}}$  et la constante diélectrique  $\epsilon$  du solvant. La valeur négative de  $\Delta G_{\text{solv}}$  indique la possibilité thermodynamique pour dissoudre le médicament dans le solvant étudié. L'énergie électrostatique ( $G_{\text{es}}$ ) est une mesure de l'interaction du soluté-solvant (dipôle-dipôle) et qui dépend de la constante diélectrique  $\epsilon$  du solvant. Une valeur négative de cette énergie indique l'existence des forces électrostatique attractives. Les résultats trouvés (Tableau 1) ont montré que la plus grande valeur négative de l'énergie électrostatique (-17.68 kcal/mol) et l'énergie d'interaction soluté polarisé-solvant qui est de l'ordre (-20.54 kcal/mol) dans le mélange binaire {0.1éthanol+0.9water}. Ce mélange binaire présente également le moment dipolaire  $\mu = 2.11$  Debye et la constante diélectrique les plus importants  $\epsilon = 73.004$ . Il est à noter que les même résultats ont été obtenus avec le mélange de solvant {0.1octanol+0.9water} de constante  $\epsilon = 71.506$ .

**Tableau 1.** Quelques paramètres calculés par la méthode B3LYP/6-31G(d)/SMD du Déférasirox dans différents solvants binaires.

mélange de solvants	$\epsilon$	Soluté polarisé -solvant (kcal/mol)	$\Delta G_{\text{solv}}$ (kcal/mol)	G (kcal/mol)	$\mu$ (Debye)	$G_{\text{es}}$ (kcal/mol)
<b>Octanol+éthanol</b>						
0/1	24.852	-31.79	-21.03	-799733.9181	3.428	-27.11
0.1/0.9	23.353	-19.24	-31.94	-799745.2231	2.083	-16.72
0.3/0.7	20.355	-18.98	-31.9	-799745.1831	2.077	-16.52
0.5/0.5	17.357	-18.62	-31.78	-799745.0631	2.070	-16.25
0.7/0.3	14.359	-18.13	-31.56	-799744.8431	2.059	-15.88
0.9/0.1	11.361	-17.41	-31.16	-799744.4431	2.044	-15.32
1/0	9.862	-27.85	-2.04	-799714.9241	3.317	-24.19
<b>Octanol+water</b>						
0/1	78.355	-35.39	-15.94	-799728.8203	3.525	-29.74
0.1/0.9	71.506	-20.53	-32.62	-799745.9031	2.110	-17.67
0.3/0.7	57.807	-20.38	-32.73	-799746.0131	2.107	-17.56
0.5/0.5	44.10	-20.13	-32.76	-799746.0431	2.101	-17.38
0.7/0.3	30.410	-19.68	-32.1	-799745.3831	2.092	-17.04
0.9/0.1	16.712	-18.53	-31.99	-799745.2731	2.068	-16.18
1/0	9.862	-27.85	-2.04	-799714.9241	3.317	-24.19
<b>Octanol+acetonitrile</b>						
0/1	35.688	-22.47	-1.29	-799714.1792	3.337	-19.37
0.1/0.9	33.105	-19.79	-32.19	-799745.4731	2.094	-17.13
0.3/0.7	27.940	-19.55	-32.2	-799745.4831	2.089	-16.95
0.5/0.5	22.775	-19.20	-32.13	-799745.4131	2.082	-16.68
0.7/0.3	17.610	-18.65	-31.91	-799745.1931	2.070	-16.27
0.9/0.1	12.445	-17.71	-30.68	-799743.9631	2.050	-15.55
1/0	9.862	-27.85	-2.04	-799714.9241	3.317	-24.19
<b>Ethanol+water</b>						
0/1	78.355	-35.39	-15.94	-799728.8203	3.525	-29.74
0.1/0.9	73.004	-20.54	-32.55	-799745.8331	2.110	-17.68
0.3/0.7	62.304	-20.43	-32.54	-799745.8231	2.108	-17.6
0.5/0.5	51.603	-20.28	-32.49	-799745.7731	2.104	-17.49
0.7/0.3	40.902	-20.05	-32.38	-799745.6631	2.100	-17.32
0.9/0.1	30.202	-19.67	-32.15	-799745.4331	2.092	-17.03
1/0	24.852	-31.79	-21.03	-799733.9181	3.428	-27.11

Par contre le mélange de solvant binaire {0.9octanol+0.1éthanol} présente les valeurs moins négatives de l'énergie  $G_{es} = -15.32$  kcal / mol et l'énergie d'interaction soluté-solvant (-17.41 kcal/mol). Ce mélange présente également le moment dipolaire  $\mu=2.04$  Debye et la constante  $\epsilon=11.36181$  les plus faibles. A l'issue de ces résultats la force électrostatique totale avec une solubilité maximale du médicament DFX est observée dans les mélanges de solvants binaires formés d'alcool {0.1éthanol+0.9water} et {0.1octanol+0.9water}.

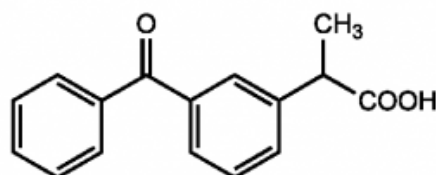
La solubilité du DFX est bien estimée dans les solvants purs où la force électrostatique totale est de l'ordre -29.74 dans l'eau et -27.11 kcal/mol dans l'éthanol et l'interaction soluté-solvant polarisé est de -35.39 dans l'eau pur et -31.79 kcal/mol dans l'éthanol. Ces valeurs sont les importantes en les comparants avec les autres solvants purs à savoir l'acétonitrile et l'octanol. Finalement, on peut noter que la méthode DFT-B3LYP/SMD fournit une bonne approximation pour la solubilité dans les solvants purs; cependant, en raison de la contribution des interactions intermoléculaires solvant-solvant, et ou le rôle des forces non électrostatiques, il peut être plus complexe à prédire la solubilité du médicament DFX dans les systèmes binaires de solvants.

### **II.2. Etude théorique de la solvation du Kétoprofène dans les mélanges de solvants binaires:**

Le kétoprofène (KTP, schéma 2) est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) dérivé de l'acide propénoïque largement utilisé comme analgésique et antipyrétique. Comme les autres AINS, son mécanisme d'action est probablement lié à l'inhibition des synthèses des prostaglandines [17]. Commercialement il est disponible sous forme de comprimés enrobés pour administration orale, gel à usage thématique et injectable solution pour administration intramusculaire [18]. Bien que KTP soit utilisé largement de nos jours en thérapeutique, les informations sur les propriétés physico-chimiques telles que la solubilité de ce médicament n'est pas abondante. Il est bien connu que les liquides homogènes injectables fournissent des doses relativement élevées de médicament en petites volumes. Pour cette raison, certaines propriétés

physico-chimiques, comme la solubilité des médicaments, sont très importantes car elles facilitent le processus de conception dans l'industrie pharmaceutique [19].

**Schéma 2.**



Dans cette partie de ce travail, la solubilité du KTP a été étudiée dans divers mélanges de solvants binaires par les modèles de continuum polarisable SMD. L'énergie de solvation de Gibbs ( $\Delta G_{\text{solv}}$ ), l'énergie électrostatique totale  $G_{\text{es}}$  (kcal./mol), le moment dipolaire  $\mu$ , l'énergie totale de solvation libre de Gibbs (kcal./mol) et l'énergie d'interaction soluté-solvant dans les quatre systèmes de solvants binaires ont été obtenues au niveau de calculs B3LYP/6-31G\* (Tableau 2). Dans les quatre systèmes de solvants binaires ont été obtenues au niveau de calcul B3LYP/ 6-31 G\*. Les résultats ont été utilisés pour élucider le comportement de la solubilité du médicament KTP dans les mélanges des solvants étudiés à 298,15 K.

La solubilité du Kétoprofène a été déterminée expérimentalement dans le mélange de solvants éthanol-eau. La solubilité élevée du KTP a été observée à des fractions élevées d'éthanol du mélange binaire. Le mélange de solvant binaire éthanol-eau est l'un des plus utilisés dans la solubilité des médicaments, les études physicochimiques; notamment en ce qui concerne les volumes molaires partielles [20,21] et quelques propriétés rhéologiques [22]. Des études antérieures ont évalué les aspects thermodynamiques du processus de la dissolution d'autres médicaments, tels que cétaminophène [23,24], ibuprofène [25] et naproxène [26] dans le même système binaire de solvant éthanol-eau.

**Tableau 2.** . Quelques paramètres calculés par la méthode B3LYP/6-31G(d)/SMD du Kétoprofène dans différents solvants binaires.

mélange de solvants	$\epsilon$	Soluté polarisé -solvant (kcal/mol)	$\Delta G_{\text{solv}}$ (kcal/mol)	G (kcal/mol)	$\mu$ (Debye)	$G_{\text{es}}$ (kcal/mol)
<b>Octanol+éthanol</b>						
0/1	24.852	-17.88	-10.29	-529520.6894	3.532	-15.44
0.1/0.9	23.353	-10.16	-20.23	-529530.6289	3.135	-9.16
0.3/0.7	20.355	-10.03	-20.24	-529530.6389	3.126	-9.06
0.5/0.5	17.357	-9.87	-20.22	-529530.6189	3.114	-8.93
0.7/0.3	14.359	-9.64	-20.14	-529530.5389	3.098	-8.74
0.9/0.1	11.361	-9.30	-19.97	-529530.3689	3.073	-8.46
1/0	9.862	-15.84	3.75	-529506.6445	3.388	-13.9
<b>Octanol+water</b>						
0/1	78.355	-20.37	-6.13	-529516.5296	3.693	-17.2
0.1/0.9	71.506	-10.75	-20.51	-529530.9089	3.178	-9.64
0.3/0.7	57.807	-10.68	-20.61	-529531.0089	3.173	-9.58
0.5/0.5	44.109	-10.57	-20.68	-529531.0789	3.165	-9.49
0.7/0.3	30.410	-10.36	-20.66	-529531.0589	3.150	-9.32
0.9/0.1	16.712	-9.83	-20.38	-529530.7789	3.111	-8.89
1/0	9.862	-15.84	3.75	-529506.6445	3.388	-13.9
<b>Octanol+acetonitrile</b>						
0/1	35.688	-11.62	3.88	-529506.5221	3.214	-10.42
0.1/0.9	33.105	-10.41	-20.31	-529530.7089	3.154	-9.37
0.3/0.7	27.940	-10.30	-20.36	-529530.7589	3.146	-9.28
0.5/0.5	22.775	-10.14	-20.37	-529530.7689	3.133	-9.14
0.7/0.3	17.610	-9.88	-20.3	-529530.6989	3.115	-8.94
0.9/0.1	12.445	-9.44	-20.07	-529530.4689	3.083	-8.57
1/0	9.862	-15.84	3.75	-529506.6445	3.388	-13.9
<b>Ethanol+water</b>						
0/1	78.3553	-20.37	-6.13	-529516.5296	3.693	-17.2
0.1/0.9	73.004	-10.75	-20.45	-529530.8489	3.178	-9.64
0.3/0.7	62.304	-10.71	-20.46	-529530.8589	3.175	-9.6
0.5/0.5	51.603	-10.64	-20.45	-529530.8489	3.170	-9.55
0.7/0.3	40.902	-10.53	-20.41	-529530.8089	3.162	9.46
0.9/0.1	30.202	-10.35	-20.31	-529530.7089	3.149	-9.32
1/0	24.852	-17.88	-10.29	-529520.6894	3.532	-15.44

La solubilité du KTP est proportionnelle à l'énergie libre de solvation  $\Delta G_{\text{solv}}$  et la constante diélectrique  $\epsilon$  du solvant. La valeur négative de  $\Delta G_{\text{solv}}$  indique (la faisabilité) la possibilité thermodynamique pour dissoudre ce médicament dans le mélange de solvant binaire étudié. L'énergie électrostatique ( $G_{\text{es}}$ ) est une mesure de l'interaction du soluté-solvant (dipôle-dipôle) et qui dépend de la constante diélectrique  $\epsilon$  du solvant. Les résultats trouvés ont montré que (tableau 2) l'existence des forces électrostatique attractives traduites par la plus grande valeur négative de l'énergie électrostatique (-9.64 kcal/mol) et l'énergie d'interaction soluté –solvant qui est de l'ordre (-10.75 kcal/mol) dans le mélange binaire {0.1éthanol+0.9water}. Ce mélange binaire présente également le moment dipolaire  $\mu = 2.178$  Debye et la constante diélectrique les plus importants  $\epsilon = 73.004$ . Les même résultats ont été obtenus avec le mélange de solvant {0.1octanol+0.9water} de constante  $\epsilon = 71.506$ .

Par contre le mélange de solvant binaire {0.9octanol+0.1éthanol} présente les valeurs moins importantes de l'énergie  $G_{\text{es}} = -08.46$  kcal/mol et l'énergie d'interaction soluté –solvant (-9.30 kcal/mol). Ce mélange présente également le moment dipolaire  $\mu = 3.073$  Debye et la constante  $\epsilon = 11.361$  les plus faibles.

A l'issue de ces résultats nous pouvons dire la force électrostatique totale avec une solubilité maximale du médicament kétoprofène est observée dans les mélanges de solvants binaires {0.1éthanol+0.9water} et {0.1octanol+0.9water}. Ce résultat est très bon accord avec la solubilité observée expérimentalement.

La solubilité du KTP est bien estimée dans les solvants purs où la force électrostatique totale est de l'ordre -17.20 dans l'eau et -15.47 kcal/mol dans l'éthanol et l'interaction soluté-solvant polarisé est de -20.37 dans l'eau pur et -17.88 kcal/mol. Ces valeurs sont les importantes en les comparants avec les autres solvants purs à savoir l'acétonitrile et l'octanol.

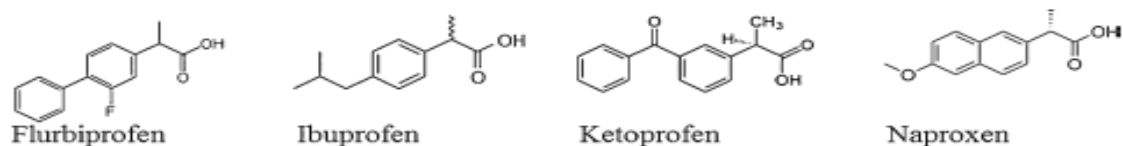
### II.3. Détermination du coefficient de partage

La lipophilie est un paramètre précieux du médicament qui influe son activité dans le corps humain. Tous les composés étudiés dans ce travail sont lipophiles car le  $\log P > 0$  (ou  $P > 1$ ) (Tableau 3). Il implique qu'ils préfèrent la phase organique, et cela se reflète dans leurs propriétés physiques - ils sont peu solubles dans l'eau. Selon la base de données PubChem [27], la plus grande solubilité dans l'eau est rapportée pour le kétoprofène (51 mg/l) avec une valeur élevée de  $\log P$  (Tableau 3). Les analogues du KTP L'ibuprofène et le naproxène (schéma 3) ont des valeurs de solubilité moins importantes de l'ordre 21,5 mg/l et 15,9 mg/l respectivement. Toutes les valeurs de solubilité sont rapportées pour la température ambiante [27]. D'après la base de données PubChem le flurbiprofène et l'ibuprofène sont les plus lipophiles. La faible lipophilie du kétoprofène et du naproxène par rapport à celle de l'ibuprofène et de flurbiprofène résultent de la présence d'un atome d'oxygène supplémentaire, qui est un accepteur de liaisons hydrogène. L'ibuprofène est le plus lipophile en raison de la présence d'un groupement 2-méthylpropyle et le flurbiprofène à la valeur de  $\log P$  la plus élevée en raison de la présence d'un atome de fluor [28].

**Tableau 3 :** coefficient de partage ( $\log P$ ), solubilité et point de fusion de quelques médicaments.

	$\log P_{ow}^{[28]}$	$\log P_{ow}$	MP (°C)	$\log S$
<b>Kétoprofène</b>	2.86	$3.12^{[27]}$ ( $1.651$ ) <sup>[29]</sup>	$94^{[27]}$	$-3.70^{[27]}$
<b>Naproxène</b>	2.79	$3.18^{[27]}$ ( $1.794$ ) <sup>[29]</sup>	$152^{[27]}$	$-4.16^{[27]}$
<b>Ibuprofène</b>	3.48	$3.97^{[27]}$ ( $3.40$ ) <sup>[29]</sup>	$75-77^{[27]}$	$-3.99^{[27]}$
<b>Flurbiprofène</b>	3.77	$4.16^{[27]}$ ( $2.364$ ) <sup>[29]</sup>	$110-111^{[27]}$	$4.49^{[27]}$
<b>Déférasirox</b>	-	$3.52^{[27]}$ ( $1.859$ ) <sup>[29]</sup>	$116-117^{[27]}$	-

**Schéma 3.**



Dans le but de déterminer le coefficient de partage des molécules DFX et KTP nous avons choisi deux modèles de solvation PCM ET SMD avec différents rayons de la cavité de solvant en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p) sur la molécule DFX (Tableau 4). Le coefficient de partage log P a été calculé par la formule :

$$\Delta G^{\circ}_{o/w} = -2.303 RT \log P_{o/w} \quad (4)$$

$\Delta G^{\circ}_{o/w}$  est l'énergie libre à l'état standard associée au transfert du soluté de la phase aqueuse (w) à la phase organique phase (o), R est la constante des gaz parfaits et T est la température standard (25 °C).

Comme proposé par Yalkowsky, la solubilité est calculée dans ce travail en utilisant l'équation suivante [15,30,31]

$$\log S = 0.8 - \log P_{o/w} - 0.01 (MP - 25) \quad (5)$$

MP représente le point de fusion expérimental en degrés Celsius.

Les Géométrie B3LYP/6-311++G(d,p)/SMD des médicaments DFX et KTP dans la phase aqueuse et dans l'octanol sont représentées dans les figures 1-4.

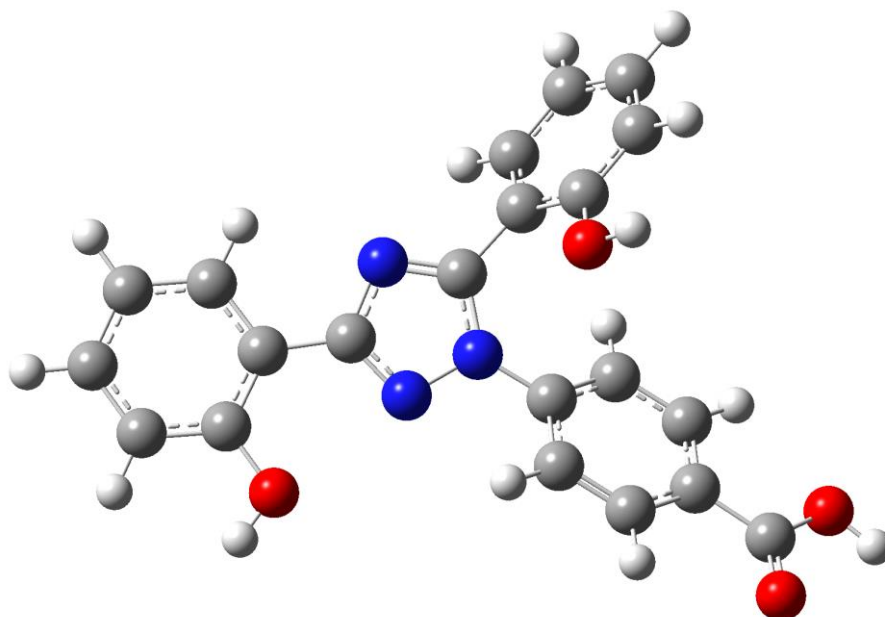
Nous avons utilisé deux modèles de solvation IEF-PCM et SMD avec différents rayons de la cavité :

UAHF: rayon calculer par la méthode HF/6-31G(d).

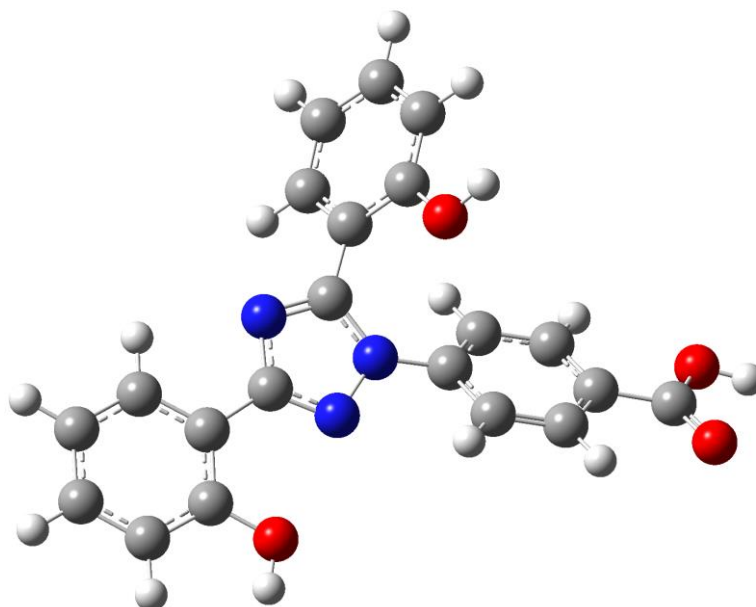
UAKS : rayon calculer par la fonctionnelle PBE1PBE/6-31G(d).

UFF: rayon calculé par un champs de force.

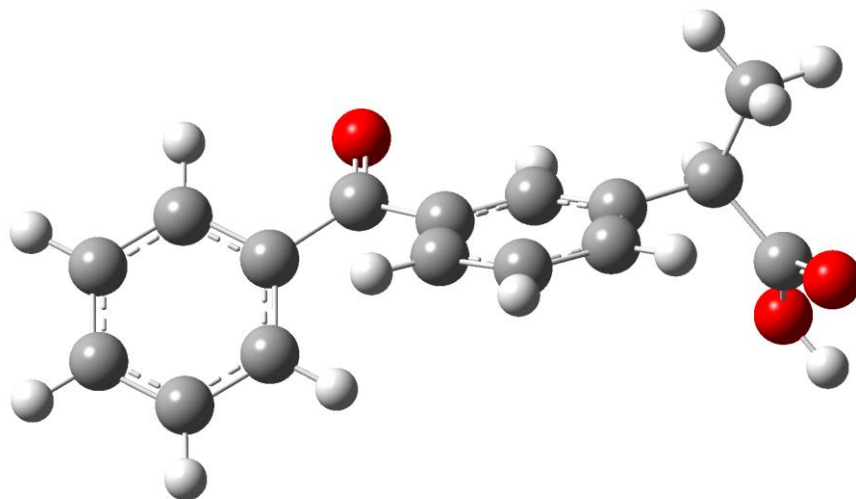
Coulomb : rayon de coulomb optimisé



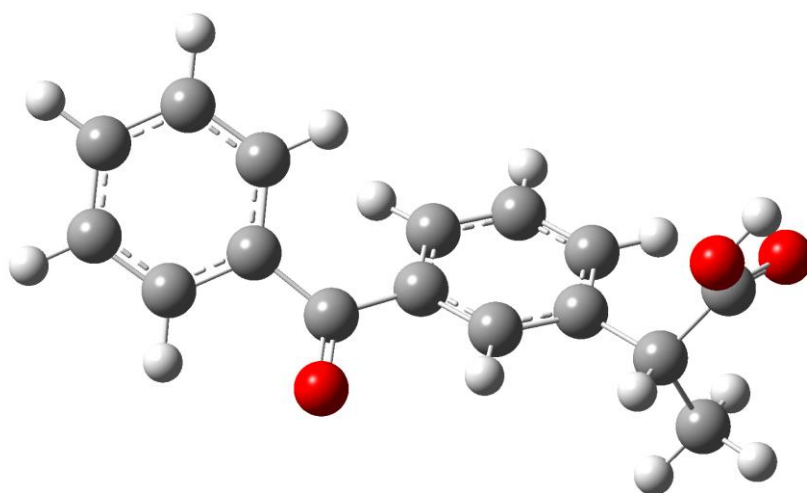
**Figure 1 :** Géométrie B3LYP/6-311++G(d,p)/SMD du DFX dans la phase aqueuse.



**Figure 2 :** Géométrie B3LYP/6-311++G(d,p)/SMD du DFX dans n-octanol.



**Figure 3 :** Géométrie B3LYP/6-311++G(d,p)/SMD du KTP dans la phase aqueuse.



**Figure 4 :** Géométrie B3LYP/6-311++G(d,p)/SMD du KTP dans n-octanol.

**Tableau 4.** Calcul de la solubilité et le coefficient de partage du DFX avec différents modèles de solvation au niveau B3LYP/6-311++G(d,p).

	<b>G°(n-octanol) (u.a)</b>	<b>G°(water) (u.a)</b>	<b>logP<sub>o/w</sub></b>	<b>logS</b>
<b>PCM-UAHF</b>	-1274,814719	-1274,83543	-9,53	9,42
<b>SMD-coulomb</b>	-1274,81958	-1274,8171	<b>1,14</b>	-1,25
<b>SMD-UAHF</b>	-1274,837063	-1274,83719	-0,06	-0,05
<b>SMD-UAKS</b>	-1274,838237	-1274,838635	-0,18	0,07
<b>IEF-PCM-UFF</b>	-1274,75591	-1274,77068	-6,79	6,68
<b>IEF-PCM-UAHF</b>	-1274,814719	-1274,83543	-9,53	9,42

En comparant avec les résultats expérimentaux, les résultats obtenus montrent bien que le modèle IEF-PCM-UAHF et IEF-PCM/UFF présente de mauvaise prédiction de log P (valeurs négatives). Les valeurs de log P obtenues par les modèles SMD-UAHF et SMD/UAKS sont presque nulles (-0.06 et -0.18 respectivement). Le modèle SMD/coulomb représente le meilleur modèle de solvation pour prédire et calculer le coefficient de partage (valeur positive).

A l'issue de ces résultats nous avons calculé le coefficient de partage du KTP par le modèle SMD/coulomb (Tableau 5).

**Tableau 5:** la solubilité et la coefficient de partage du KTP au niveau B3LYP/6-311++G(d,p).

	<b>G°(n-octanol) (u.a)</b>	<b>G°(water) (u.a)</b>	<b>logP<sub>o/w</sub></b>	<b>logS</b>
<b>SMD-coulomb</b>	-844,086407	-844,081198	<b>2.40</b>	-2.29

Le coefficient de partage pour les molécule DFX et KTP est de l'ordre de 1.14 et 2.40 respectivement aux niveaux B3LYP/6-311++G(d,p). Selon la règle de Lipinski [32], les médicaments délivrés par voie orale doivent avoir une valeur log P comprise entre -2 et 5. Par conséquent le DFX et KTP sont considérés en tant que des molécules lipophiles peuvent être délivrées par voie orale car le coefficient de partage pour chaque composé est positif et inférieur à 5. A partir des valeurs trouvées du log P, nous pouvons conclure que le DFX et KTP sont plus solubles dans phase organique que dans l'eau (hydrophobe).

Pour la solubilité, Yalkowsky a noté que le log S était bien corrélé avec le log P avec un terme supplémentaire impliquant le point de fusion (MP) [31]. Le point de fusion MP expérimental pour DFX est de l'ordre 116 °C et pour KTP 94°C. L'équation GSE (équation 5) a été utilisée pour le calcul du log S aux niveaux B3LYP/6-311++G(d,p). Selon Jorgensen [33], pour passer à travers les membranes biologiques, les médicaments doivent être solubles dans l'eau et les valeurs de log S se trouvent dans l'intervalle de -1 à -5. Le résultat obtenu montre que le log S de DFX est -1.25 et la solubilité (log S) du KTP est -2.29. On peut conclure que le médicament DFX et KTP reflètent un compromis entre la polarité nécessaire pour une solubilité aqueuse raisonnable et l'hydrophobicité nécessaire pour un passage de membrane acceptable [33].

## **Bibliographie**

1- Al Durdunji, A.; AlKhatib, H. S.; Al-Ghazawi, M. Development of a biphasic dissolution test for Deferasirox dispersible tablets and its application in establishing an in vitro-in vivo correlation. *Eur. J.Pharm. Biopharm* 2016, 102,9-18.

2- Yalkowsky, S. H.; Dannenfelser, R. M. *Aquasol Database of Aqueous Solubility*, v5, College of Pharmacy,. Univ. of Ariz, 1992.

3- Gaussian 09, Revision A.1; Frisch M. J.; Trucks G. W.; Schlegel H. B.; Scuseria G. E.; Robb M. A.; Cheeseman J. R.; Scalmani G.; Barone V.; Mennucci B.; Petersson G. A.; Nakatsuji H.; Caricato M.; Li X.; Hratchian H. P.; Izmaylov A. F.; Bloino J.; Zheng G.; Sonnenberg J. L.; Hada M.; Ehara M.; Toyota K.; Fukuda R.; Hasegawa J.; Ishida M.; Nakajima T.; Honda Y.; Kitao O.; Nakai H.; Vreven T.; Montgomery, Jr.; J. A. Peralta J. E.; Ogliaro F.; Bearpark M.; Heyd J. J.; Brothers E.; Kudin K. N.; Staroverov V. N.; R. Kobayashi; Normand J.; Raghavachari K.; Rendell A.; Burant J. C.; Iyengar S. S.; Tomasi J.; Cossi M.; Rega N.; Millam J. M.; Klene M.; Knox J. E.; Cross J. B.; Bakken V. C.; Adamo; Jaramillo J.; Gomperts R.; Stratmann R. E.; Yazyev O.; Austin A. J.; Cammi R.; Pomelli C.; Ochterski V.; Martin R. L.; Morokuma K.; Zakrzewski V. G.; Voth G. A.; Salvador P.; Dannenberg J. J.; Dapprich S.; Daniels A. D.; Farkas Ö.; Foresman J. B.; Ortiz J. V.; Cioslowski J. and Fox D. J.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

4- (a) Parr R. G., Yang W. "Density Functional Theory" Oxford University Press, 1989. (b) Bartolotti L. J., Flurchick K. An Introduction to Density Functional Theory. *Rev. Comput. Chem.* 1996, 7, 187-216. (c) St-Amant A., [Density Functional Methods in Biomolecular Modeling](#) *Rev. Comput. Chem.* 1996, 7, 217-259. (d) Ziegler T., Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics *Chem. Rev.* 1991,91, 651-667. (e) Baerends E. J. et Gritsenko O. V. A Quantum Chemical View of Density Functional Theory. *J. Phys. Chem.* 1997,101, 5383-5403.

- 5- Hohenberg P., Kohn W., [Inhomogeneous Electron Gas](#) Phys. Rev. 1964, 136, 864-871.
- 6- Kohn W., Sham L. J., Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. Phys. Rev. 1965,140, A1133.
- 7- Vosko S. J., Wilk L., Nusair M., Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. Can. J. Phys. 1980, 58,1200-1211.
- 8- Jensen F. “Introduction to Computational Chemistry” John Wiley & Sons, 1999.
- 9- Becke A. D., Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. Phys. Rev. B 1988, 38, 3098-3100.
- 10- Perdew J.P. “Electronic Structure of Solids” P. Ziesche and H. Eschrig, Akademie Verlag, Berlin, 1991.(b) Perdew, J.P. Phys. Rev. B 1986, 33, 8822.
- 11- Lee C., Yang W., Parr R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Phys. Rev. B 1988, 37, 785-789.
- 12- Becke A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. J. Chem. Phys. 1993, 98, 5648-5652.
- 13- Slater J. C., Atomic Shielding Constants. J. Chem. Phys. 1930, 36, 57-64.
- 14- Boys S. F., Electronic wave functions - I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. Proc. Roy. Soc. 1950, A200 542-554.
- 15- Marenich A.V., Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. J. Phys. Chem. B 2009 113(18), 6378–6396.

- 16- Anahita F. A., Rahimpour E., Aliasgharlou N., Barzegar-Jalali M, Khoshbakht S., Ghanbarpour P., Jouyban A. Experimental Solubility and Density Functional Theory Studies of Deferasirox in Binary Solvent Mixtures: Performance of Polarizable Continuum Model and Jouyban-Acree Model . J. Chem. Eng. Data. (Accepted) 2019 doi: 10.1021/acs.jced.8b01001.
- 17- Hanson G. R., *Remington, The Science and Practice of Pharmacy*, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia, 2000.
- 18- Reyes M. A., *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*, 37th ed.;Thompson, P. L. M., Ed.; S. A.: Bogota', 2009.
- 19- Jimenez J. A., Martinez F., Temperature dependence of solubility of acetaminophen in propylene glycol + ethanol mixtures. *J. Solution Chem.* 2006, 35, 335–352
20. Jiménez J, Manrique J, Martínez F. Effect of temperature on some volumetric properties for ethanol + water mixtures. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* 2004, 33(2), 145-155.
- 21- Resa J.M., González C, Goenaga J.M., Iglesias M. Temperature dependence of excess molar volumes of ethanol + water + ethyl acetate. *J. Solution. Chem.* 2004, 33 (2), 169-198.
- 22- Belda R, Herraes J.V., Díez O. Rheological study and thermodynamic analysis of the binary system (water/ethanol): Influence of concentration. *Phys. Chem. Liquids.* 2004, 42(5): 467-476.
- 23- Bustamante P, Romero S, Reillo A. Thermodynamics of paracetamol in amphiprotic and amphiprotic-aprotic solvent mixtures. *Pharm. Sci.*1995, 1 (1), 505-507.

- 24- Jiménez J.A., Martínez F. Thermodynamic magnitudes of mixing and solvation of acetaminophen in ethanol + water cosolvent mixtures. *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* 2006, 30 (114), 87-99.
- 25- Manrique J, Martínez F. Solubility of ibuprofen in some ethanol + water cosolvent mixtures at several temperatures. *Lat. Am. J. Pharm.* 2007, 26 (3), 344-354.
26. Pacheco DP, Martínez F. Thermodynamic analysis of the solubility of naproxen in ethanol + water cosolvent mixtures. *Phys Chem Liquids.* 2007; 45 (5): 581-595.
- 27- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- 28- Czyski A. Determination of the Lipophilicity of Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, and Flurbiprofen with Thin-Layer Chromatography. *J. Chem.* 2019, Article ID 3407091, 6 pages
- 29- [www.chemspider.com](http://www.chemspider.com)
- 30- Yalkowsky S.H., Valvani, S.C., Solubility and partitioning I: Solubility of nonelectrolytes in water. *J. Pharm. Sci.* 1980, 69, 912–922.
- 31- Jorgensen W.L., Duffy E.M., Prediction of drug solubility from Monte Carlo simulations, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010,10,1155–1158.
- 32- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Freeney P.J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1997, 23, 3–25.
- 33- Jorgensen W.L., Duffy E.M., Prediction of drug solubility from structure, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2002, 54, 355–366.

## ***CONCLUSION GENERALE***

Dans ce travail nous avons présenté l'application des méthodes quantiques pour estimer de solubilité du Déférasirox DFX et du Kétoprofène KTP dans divers mélanges de solvants binaires et pour évaluer l'interaction soluté-solvant. L'effet solvant sur la solubilité du médicament est proportionnel à l'enthalpie libre électrostatique, moment dipolaire et la constante diélectrique du solvant  $\epsilon$ . Les calculs DFT/SMD estime bien la solubilité du DFX et KTP dans les solvants purs, où la force électrostatique totale et l'interaction soluté-solvant polarisé dans l'eau et dans l'éthanol sont les plus importantes en les comparants avec l'acétonitrile et l'octanol. Les résultats B3LYP/631G\*/SMD ont montré que les médicaments DFX et KTP présente une faible solubilité dans les solvants binaires et la force électrostatique totale avec une solubilité maximale du médicament est observée dans les mélanges de solvant binaires {0.1éthanol+0.9water} et {0.1octanol+0.9water}.

La prédiction la solubilité des médicaments étudiés DFX et KTP par la méthode B3LYP/6-31G\*/SMD dans les mélanges de solvants binaires est modérée. Ce ci peut être est du aux forces d'interaction intermoléculaire solvant-solvant. Ces résultats peuvent suggérer l'influence d'autres facteurs qui n'ont pas été pris en compte dans le modèle SMD. Certains chercheurs explique que l'écart entre la solubilité prédite et expérimentale dans les mélanges de solvants est du aux paramètres des modèles de solvation PCM et SMD et en particulier le calcul de la constante diélectrique du mélange binaire  $\epsilon_m$  par la formule générale utilisée par le programme Gaussian en  $\epsilon_m = \omega_1 \epsilon_1 + \omega_2 \epsilon_2$ .

Finalement, on peut dire que la méthode DFT-B3LYP/SMD/Coulomb fournit une bonne estimation de la solubilité dans les solvants purs; cependant, en raison de la contribution des interactions intermoléculaires solvant-solvant, et ou le rôle des forces non électrostatiques, il peut être plus complexe à prédire la solubilité du médicament DFX et KTP dans les systèmes binaires de solvants.

Dans le but de déterminer le coefficient de partage des médicaments DFX et KTP nous avons choisi plusieurs modèles de solvation avec différents rayons de la cavité de solvant en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p) sur la molécule DFX.

En comparant avec les résultats expérimentaux, le modèle SMD/coulomb représente le meilleur modèle de solvation pour prédire le coefficient de partage.

Selon la règle de Lipinski, les médicaments délivrés par voie orale doivent avoir une valeur log P comprise entre -2 et 5. Les médicaments DFX (log P=1.14) et KTP (log P=2.40) sont considérés en tant que des molécules lipophiles peuvent être délivrées par voie orale car le coefficient de partage pour chaque composé est positif et inférieur à 5. A partir des valeurs trouvées du log P, nous pouvons conclure que le DFX et KTP sont plus solubles dans la phase organique (n-octanol) que dans la phase aqueuse (eau).

Pour la solubilité, Yalkowsky a noté que le log S était bien corrélé avec  $\log P_{o/w}$  avec un terme supplémentaire impliquant le point de fusion (MP). Selon Jorgensen, pour passer à travers les membranes biologiques, les médicaments doivent être solubles dans l'eau. Le résultat obtenu montre que le log S de DFX est -1.25 et la solubilité (log S) du KTP est -2.29. Les valeurs de log S calculées par l'équation GSE de Yalkowsky se trouvent dans l'intervalle de -1 à -5. On peut conclure que les médicaments DFX et KTP reflètent un compromis entre la polarité nécessaire pour une solubilité aqueuse raisonnable et l'hydrophobicité nécessaire pour un passage de membrane acceptable.

## ملخص

في هذا العمل ، قدمنا تطبيق الأساليب الكمية لتقدير قابلية ذوبان DFX و KTP في مزيج من المذيبات الثنائية ولتقييم تفاعل المذيب و المذاب. يتناسب تأثير المذيب على قابلية ذوبان الدواء مع العزم ثنائي القطب أو ثابت العزل للمذيب  $\epsilon$ . تقدر حسابات DFT / SMD جيدًا قابلية ذوبان DFX و KTP في المذيبات النقية ، حيث تكون القوة الكهروستاتيكية الكلية وتفاعل المذيب و المذاب المستقطب في الماء والإيثانول أكثر أهمية. إن التنبؤ بقابلية الذوبان للأدوية المدروسة DFX و KTP بواسطة طريقة B3LYP / 6-31G \* / SMD في مزيج المذيبات الثنائية معتدل. قد يكون هذا بسبب قوى تفاعل بين الجزيئات المذيب. من أجل تحديد معامل التقسيم للأدوية DFX و KTP ، اخترنا عدة نماذج ذوبان ذات أنصاف أقطار مختلفة لتجويد المذيب باستخدام طريقة B3LYP / 6-311++G(d,p) على جزيء DFX . من خلال المقارنة مع النتائج التجريبية ، أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها بوضوح أن نموذج SMD مع نصف قطر كولوم هو أفضل نموذج لحساب معامل التقسيم.

قمنا بالحسابات باستخدام البرنامج Gaussian 09.

الكلمات المفتاحية: ذوبان معامل التقسيم الادوية SMD DFT

## Résumé

Dans ce travail nous avons présenté l'application des méthodes quantiques pour estimer de solubilité du DFX et KTP dans divers mélanges binaires de solvants et pour évaluer l'interaction soluté-solvant. L'effet solvant sur la solubilité du médicament est proportionnel au moment dipolaire ou la constante diélectrique du solvant  $\epsilon$ . Les calculs DFT/SMD estime bien la solubilité du DFX et KTP dans les solvants purs, où la force électrostatique totale et l'interaction soluté-solvant polarisé dans l'eau et dans l'éthanol sont les plus importantes. La prédiction la solubilité des médicaments étudiés DFX et KTP par la méthode B3LYP/6-31G\*/SMD dans les mélanges binaires de solvants est modérée. Ce ci peut être est du aux forces d'interaction intermoléculaire solvant-solvant. Dans le but de déterminer le coefficient de partition des médicament DFX te KTP nous avons choisi plusieurs modèles de solvation avec différents rayons de la cavité de solvant en utilisant la méthode B3LYP/6-311++G(d,p) sur la molécule DFX. En comparant avec les résultats expérimentaux, les résultats obtenus montrent bien le modèle SMD avec le rayon coulomb est le meilleur modèle de solvation pour calculer le coefficient de partage.

Les calculs ont été effectués avec le programme Gaussian 09.

**Mots-Clés :** solubilité, coefficient de partage, médicaments; DFT, SMD.

## Abstract

In this work we have presented the application of quantum methods to estimate the solubility of DFX and KTP in various mixtures of binary solvents and to evaluate the solute-solvent interaction. The solvent effect on drug solubility is proportional to the dipole moment or the dielectric constant of the solvent  $\epsilon$ . DFT / SMD calculations well estimate the solubility of DFX and KTP in pure solvents, where the total electrostatic force and the polarized solute-solvent interaction in water and ethanol are most important. The prediction of the solubility of the studied drugs DFX and KTP by the B3LYP / 6-31G \* / SMD method in binary solvent mixtures is moderate. This may be due to the forces of intermolecular solvent-solvent interaction. In order to determine the partition coefficient of the drug DFX and KTP we have chosen several solvation models with different radii of the solvent cavity using the B3LYP / 6-311 ++ G (d, p) method on the DFX molecule . By comparing with the experimental results, the results obtained clearly show that the SMD model with the coulomb radius is the best solvation model to calculate the partition coefficient. The calculations were carried out with Gaussian w09 and NBO 6 programs.

The calculations were carried out with Gaussian w09

**Keywords:** solubility ; partition coefficient, drugs, DFT, SMD