

# Amphiphiles et Interfaces

Jean-Philippe Michel  
Institut Galien Paris-Saclay

# Programme M2 PB

---

**UE1**

- **Organisation du travail**
- 6 ECTS

**UE2**

- **Méthodes de caractérisation physico-chimiques, 11 ECTS**
  - a. Formes liquides et semi-solides
  - b. Formes solides

**UE3**

- **Conception et évaluation biopharmaceutique innovants**
- 7 ECTS

**UE4**

- **Technologie et Génie des Procédés**
- 6 ECTS

**UE5**

- **Stage d'application**
- 30 ECTS, (6 mois)

# Programme M2 PB

**UE1**

- **Organisation du travail**
- 6 ECTS

**UE2**

- **Méthodes de caractérisation physico-chimiques**
  - a. Formes liquides et semi-solides
  - b. Formes solides

**UE3**

- **Conception et évaluation biopharmaceutique innovants**
- 7 ECTS

**UE4**

- **Technologie et Génie des Procédés**
- 6 ECTS

**UE5**

- **Stage d'application**
- 30 ECTS, (6 mois)

## Méthodes de caractérisation physico-chimiques pour la conception et l'évaluation des formes pharmaceutiques

- *Formes liquides et semi-solides*
- Thermodynamique des interfaces et colloïdaux
- Chimie et physico-chimie des polymères
- Méthodes de caractérisation appliquées à la formulation des systèmes colloïdaux

# PLAN DES COURS

## 1 – AMPHIPHILES ET INTERACTIONS MISES EN JEU AUX INTERFACES

Classes d'amphiphiles

Electrostatiques, van der Waals

Spécifiques au milieu aqueux: liaisons H, « hydrophobes », hydrophiles

## 2 – THERMODYNAMIQUE DES INTERFACES

Notions d'interface, d'énergie interfaciale et d'adsorption

Equation de Gibbs

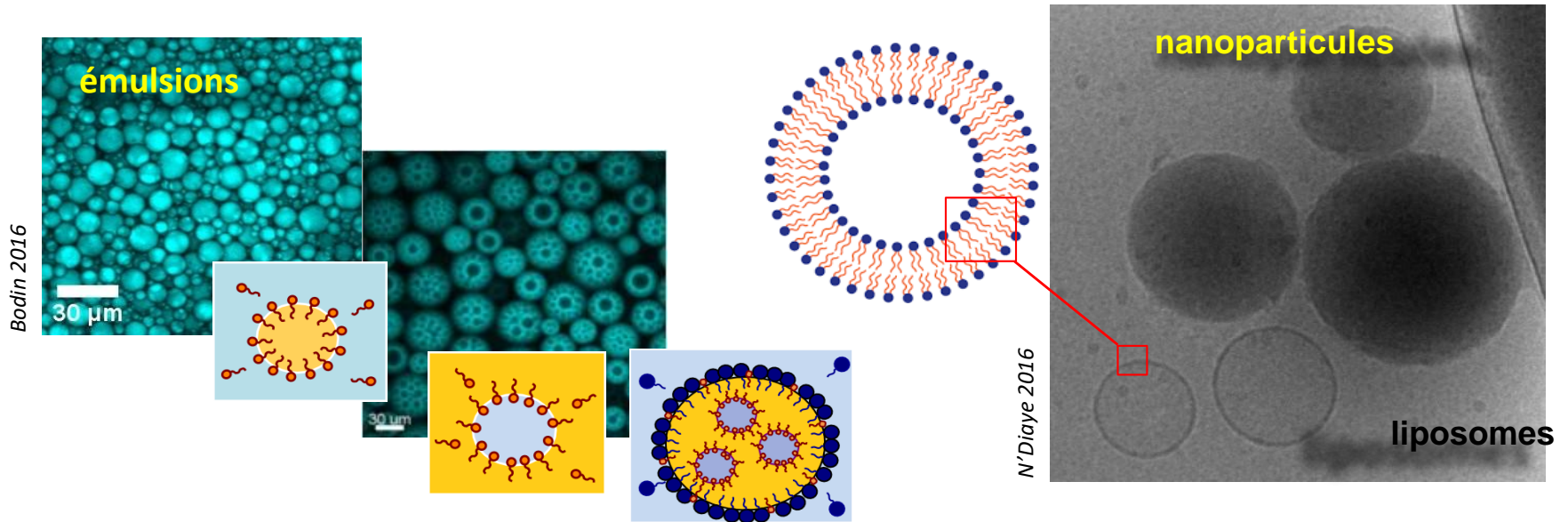
## 3 – MÉTHODES DE CARACTERISATION DES INTERFACES FLUIDES

Films monomoléculaires de Gibbs

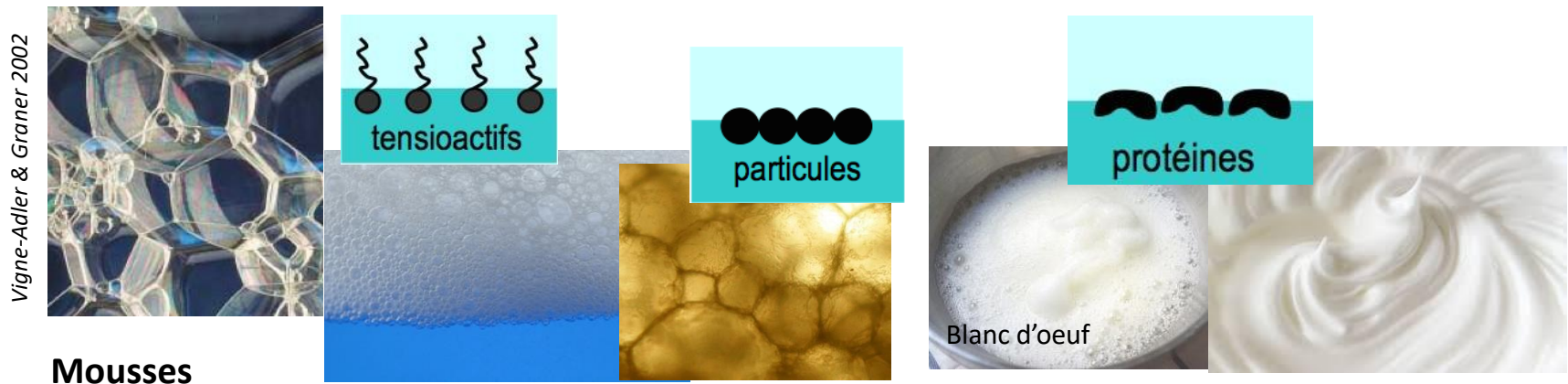
Films monomoléculaires de Langmuir

## 4 – EXERCICES ET DÉMONSTRATIONS DE MESURES INSTRUMENTALES

# Quel est le point commun entre tous ces systèmes?



Leur formation et leur stabilité sont contrôlées par leurs interfaces  $\Rightarrow$  notion d'amphiphile



# Amphiphiles

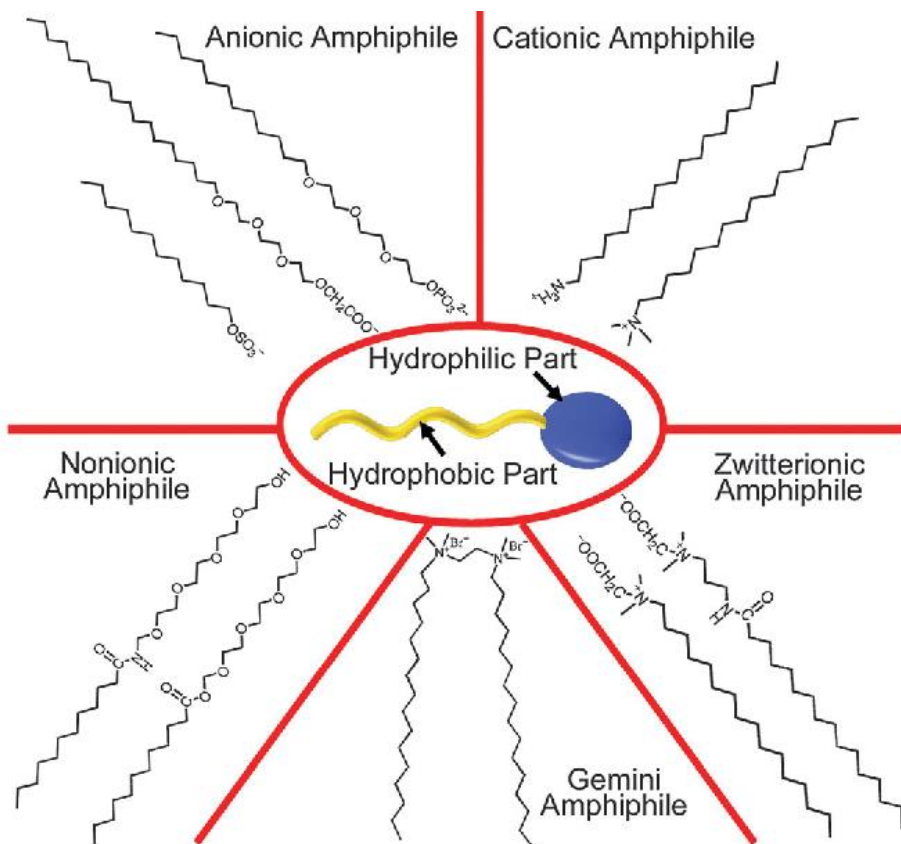
- **Amphiphiles et formulation**

- Tensioactifs
  - Adjuvants
  - Composants principaux
- Substances actives amphiphiles
  - Petites molécules
  - Protéines et autres macromolécules

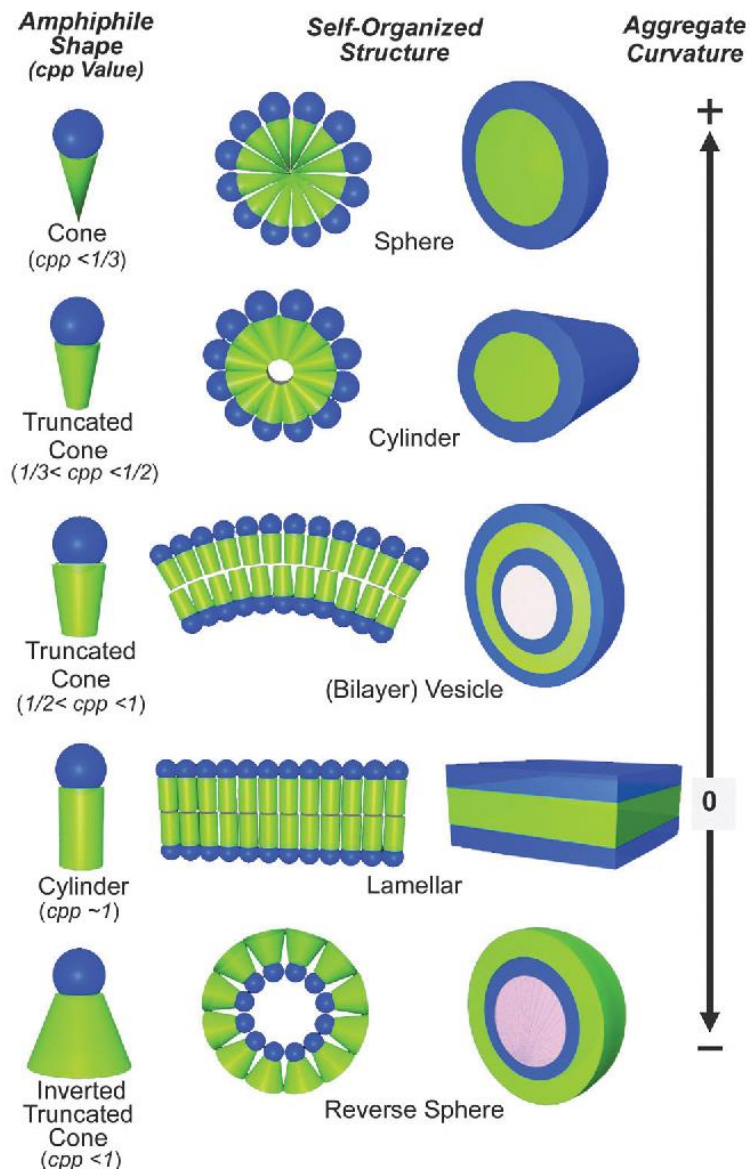
- **Amphiphiles et membranes**

- Lipides
- Architecture membranaire
- Interaction molécule-membrane

# Amphiphiles

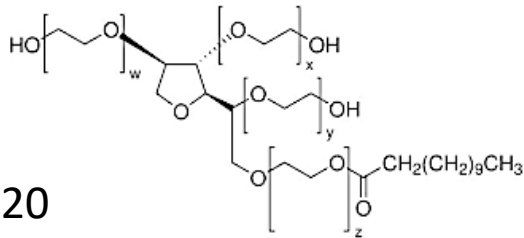


**Fig. 1** Typical examples of conventional amphiphiles.

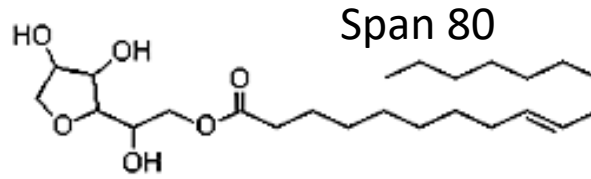


# Amphiphiles et formulation

- Tensioactifs adjuvants**

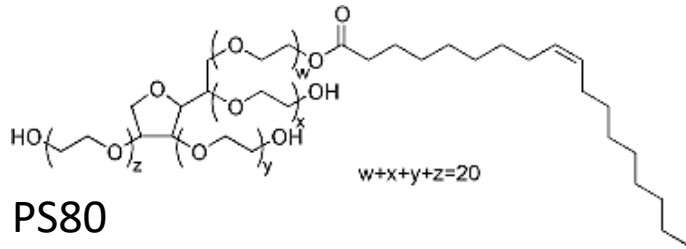
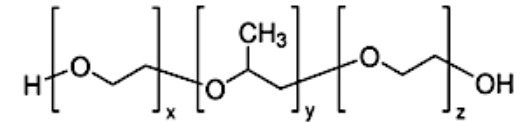


PS20  
Monolaurate de polyoxyéthylène

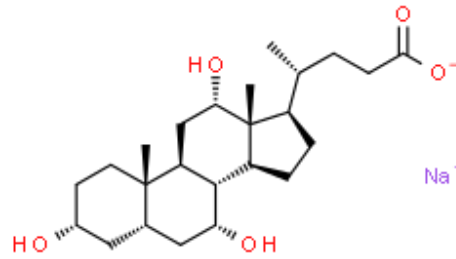


Span 80

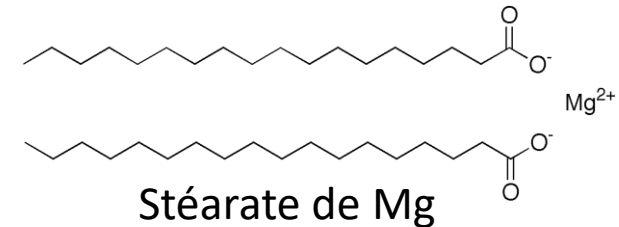
P188 (famille des pluronics)  
blocs de 38 fragments de polyoxyéthylène  
hydrophile, flanquant un bloc de 29  
fragments de polyoxypropylène  
hydrophobe



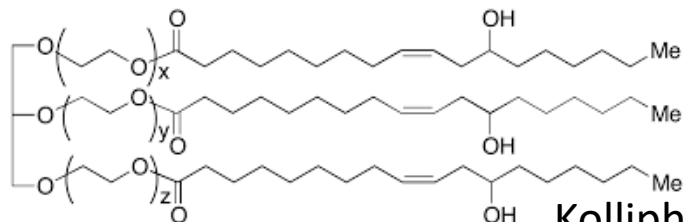
PS80  
Monooleate de polyoxyéthylène



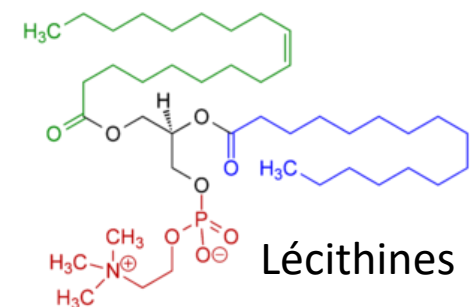
Cholate de sodium



Stéarate de Mg



Kolliphor EL  
Polyoxyl castor oil



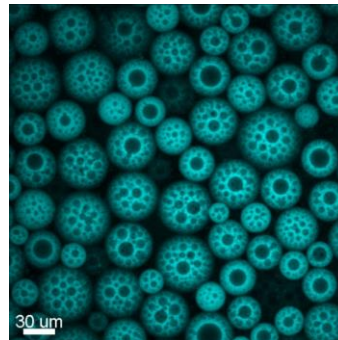
Lécithines



# Amphiphiles et formulation

- **Tensioactifs adjuvants**

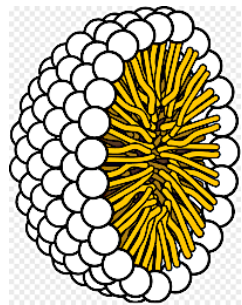
- Rôles (formation et/ou stabilisation d'un système, lubrification, solubilisation)
- Applications (comprimés, solutions, émulsions, suspensions, mousses)



# Amphiphiles et formulation

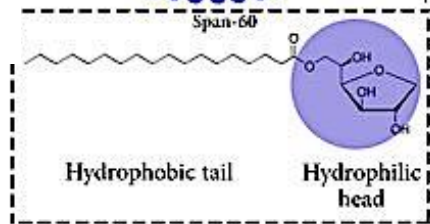
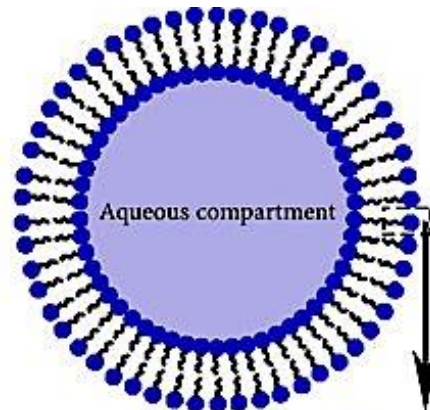
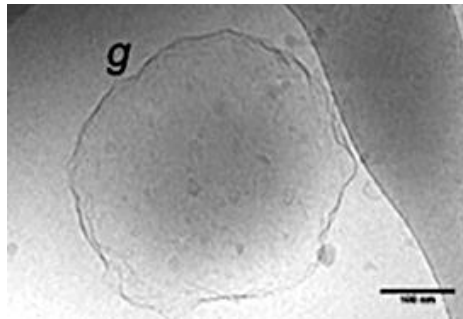
- **Tensioactifs composants principaux**

- Architecture supramoléculaire
- Architecture supramoléculaire complexe

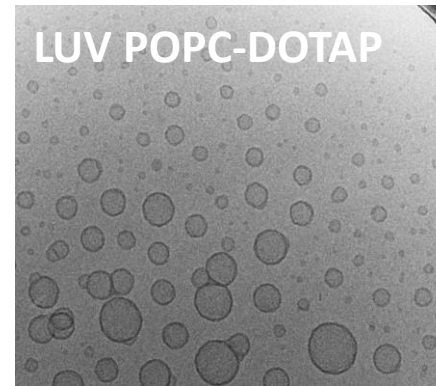


micelle

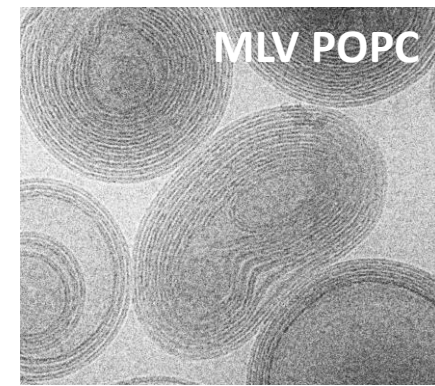
sodium taurocholate-LDP +  
Vit D3



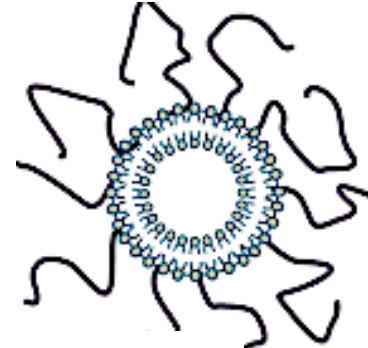
Niosome® (Span 60)



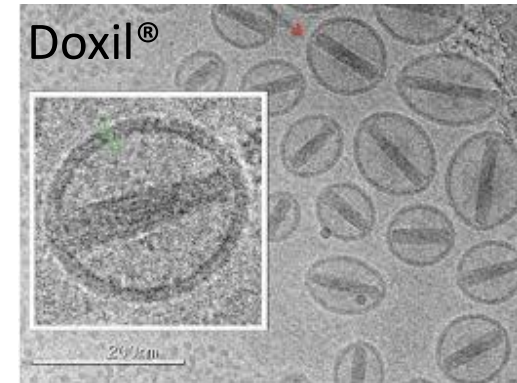
LUV POPC-DOTAP



MLV POPC



LUV Pegylé



Doxil®



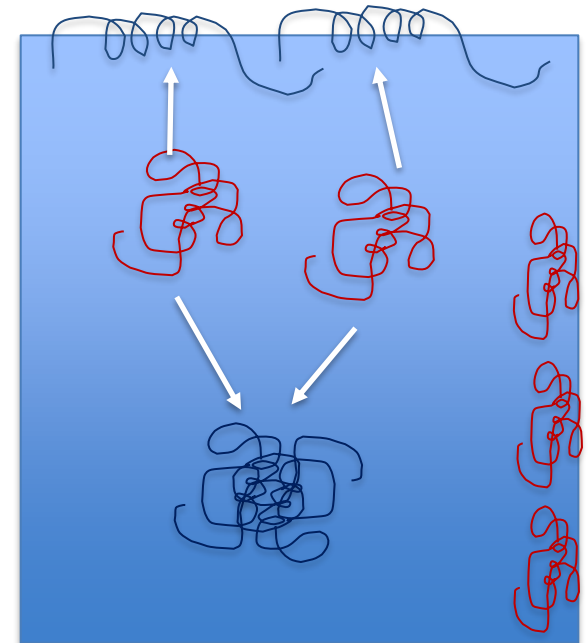
# Amphiphiles et formulation

- **Protéines et autres macromolécules**

- Organisation en solution
- Organisation en présence d'air
- Effets de concentration

- **Interactions**

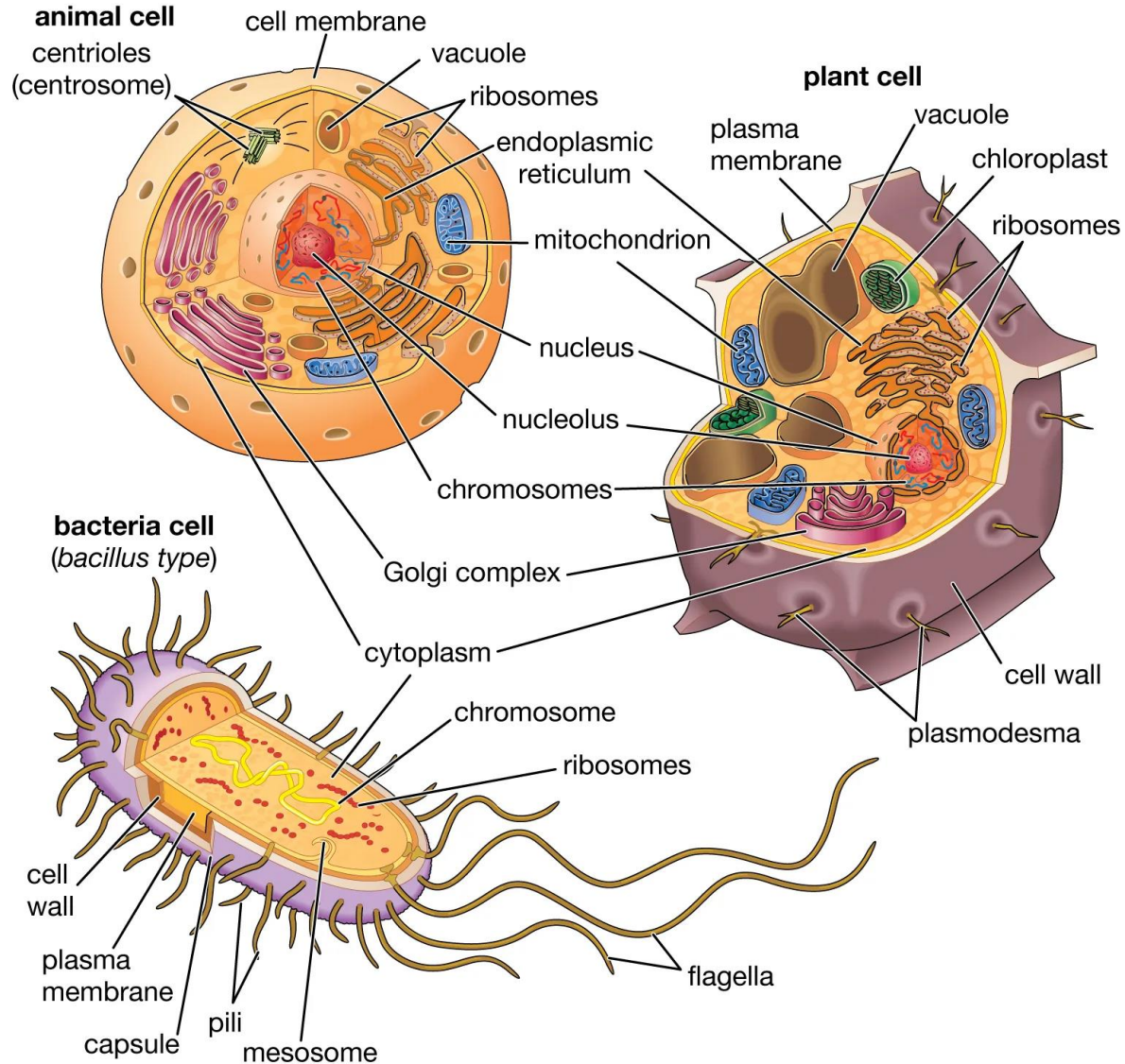
- Interaction avec les autres solutés
- Interaction avec les contenants
- Impact sur la stabilité



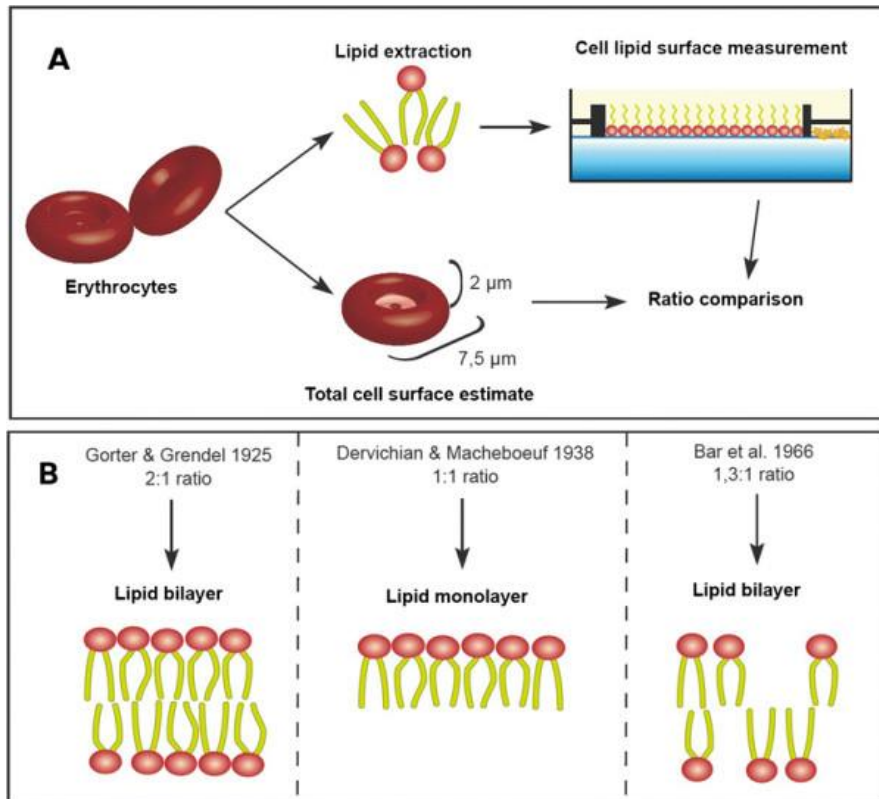


# Cellules et membranes

## Some typical cells



# Membrane et couches d'amphiphiles



En 1925, les biologistes Gorter et Grendel solubilisent les lipides de globules rouges et les déposent à la surface de l'eau dans une cuve de Langmuir. En mesurant les aires de la membrane du globule rouge et de la mono-couche déposée, ils déduisent que la membrane est formée d'une double couche de lipides. Les protéines entrent dans la description quelques années plus tard mais leur localisation et leur distribution restent à élucider. Cette question demeure encore d'actualité. Entre 1940 et 1950 apparaissent deux techniques qui permettent des progrès rapides dans la connaissance de la structure cellulaire et de la membrane plasmique : l'ultracentrifugation différentielle et la microscopie électronique. Les observations de microscopie électronique renforcent l'hypothèse de bicouche, révèlent l'asymétrie de la membrane et suggèrent la présence de structures globulaires, composées de protéines.

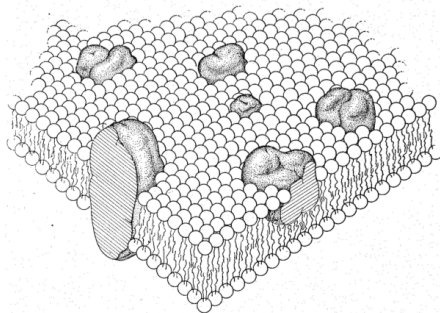
# Amphiphiles et membranes

- **Architecture membranaire**

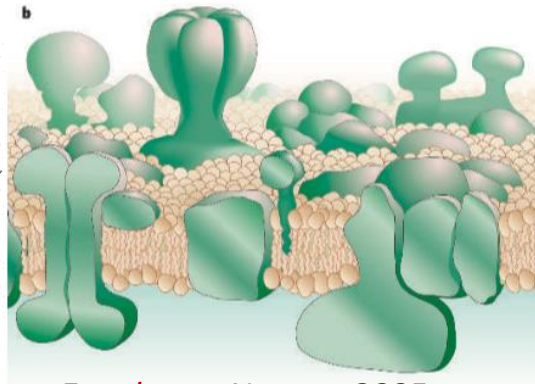
- Propriétés de l'assemblage (structure et dynamique)



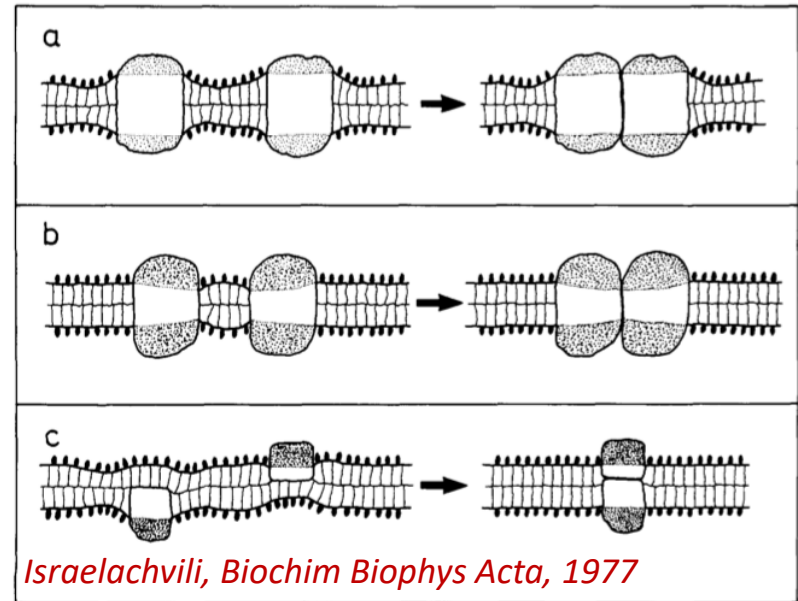
**Fig. 1.3** Two opposing plasma membranes showing the double-layer character of the membranes. Picture taken from Bloom and Fawcett (1994) © Springer. Such images support the view of Gorter and Grendel (1925) and of Danielli and Davson (1935).



*Singer & Nicolson,  
Science 1972*

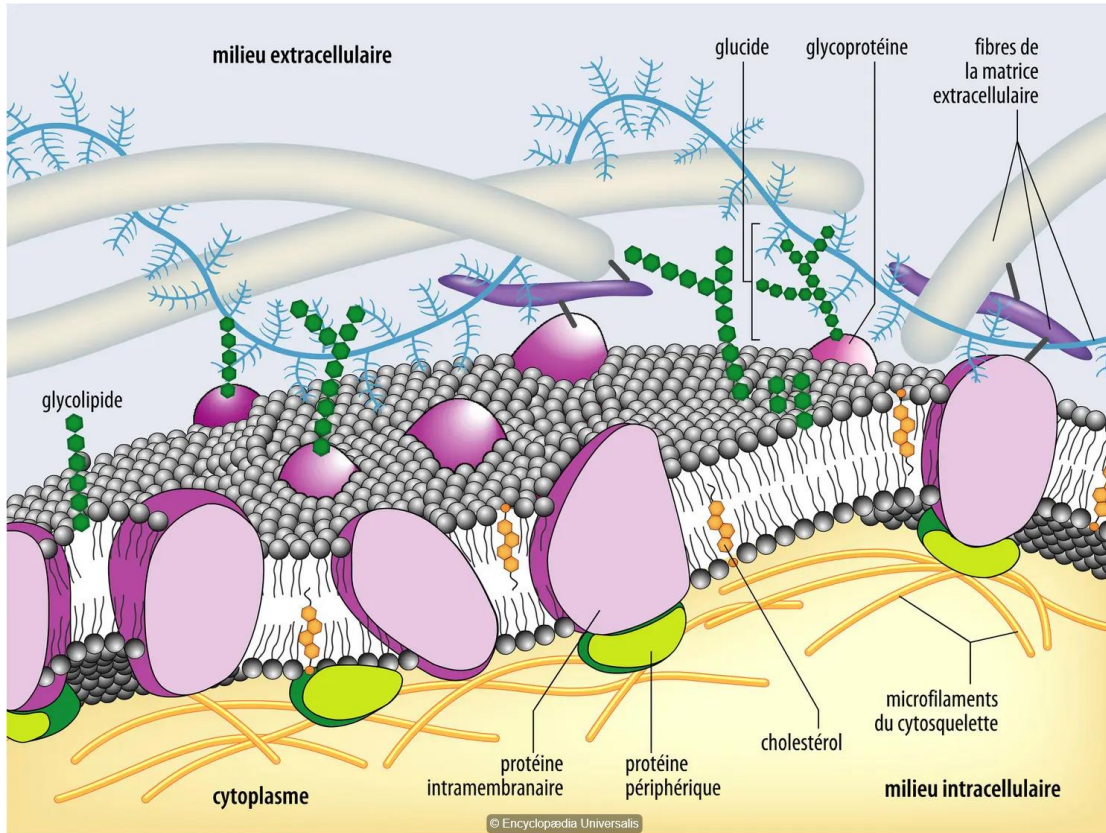


*Engelman, Nature, 2005*





# Modèle de mosaïque fluide de Singer et Nicolson (1972)



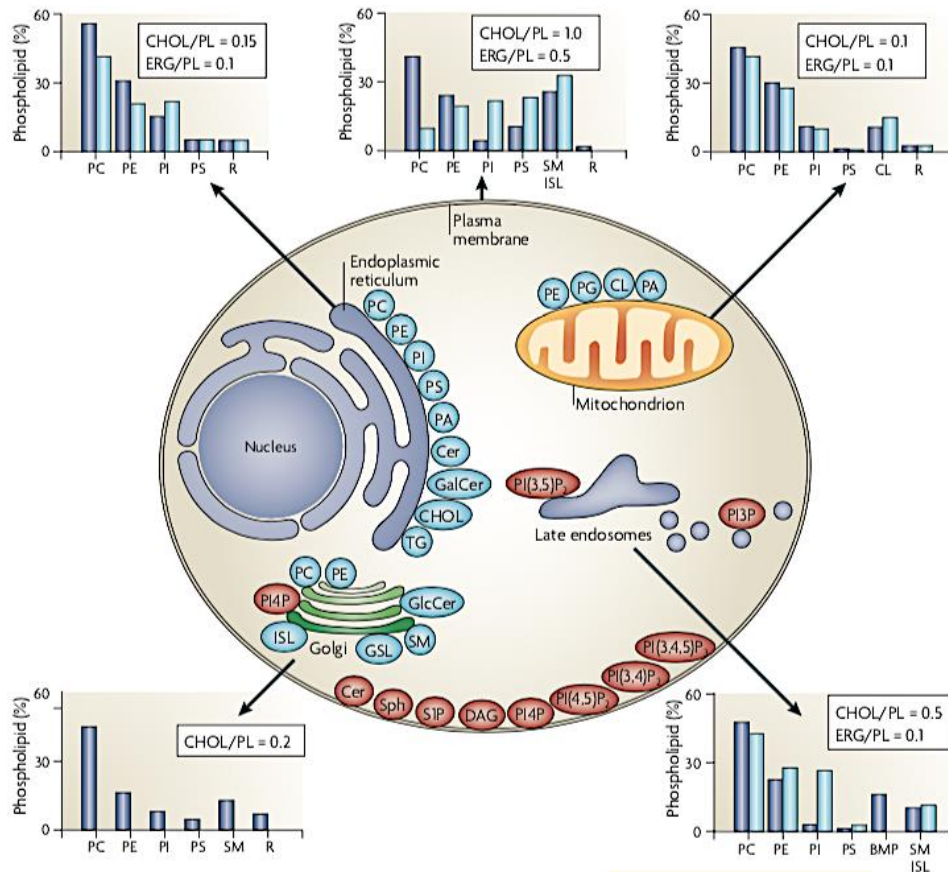
La membrane y est décrite comme une bicouche *fluide* dans laquelle sont insérées des protéines pouvant y diffuser librement

Singer SJ, Nicolson GL. The Fluid Mosaic Model of the structure of cell membranes. Science 1972; 175: 720-731

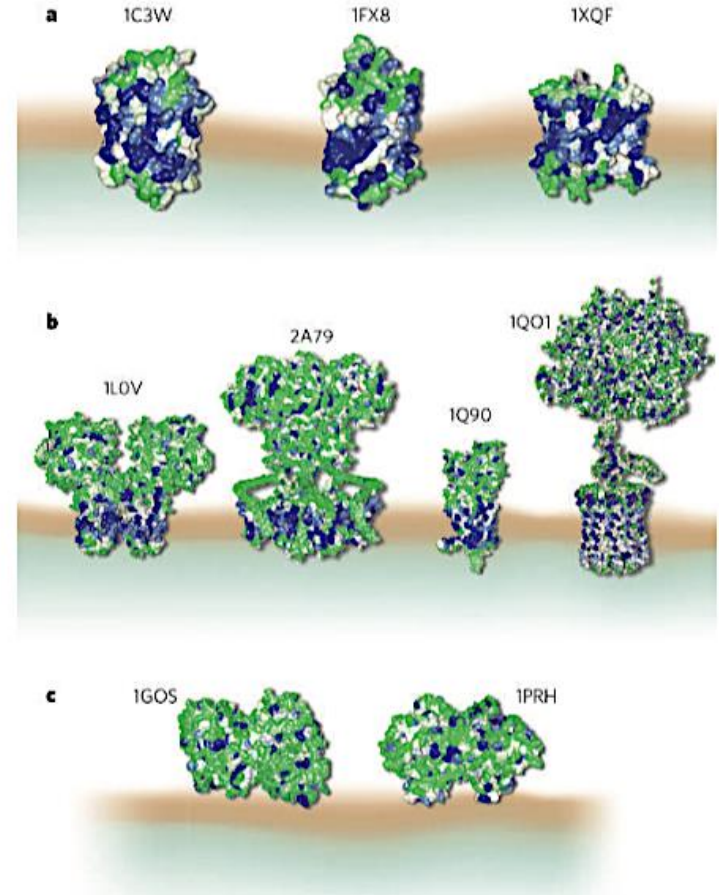


# Amphiphiles et membranes

- Architecture membranaire
  - Composition

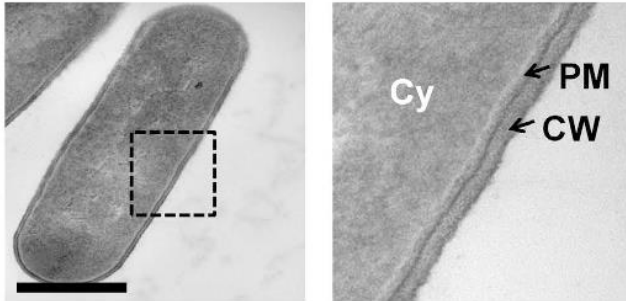
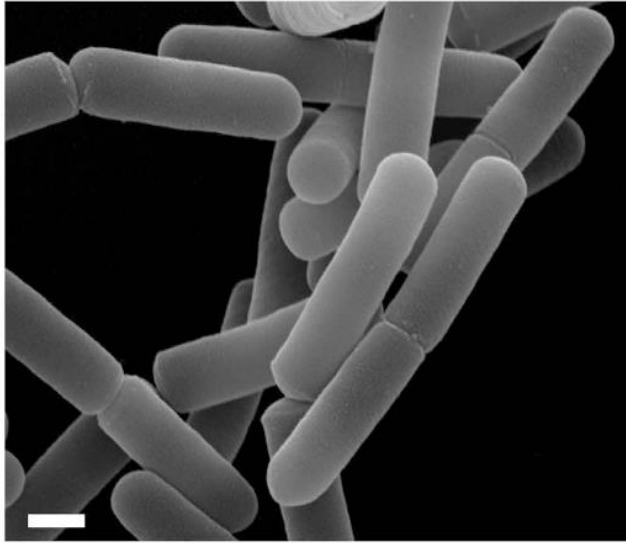


Van Meer Nature Reviews 2008



Engelman, Nature, 2005

# Membranes bactériennes à Gram négatif



SEM of *Bacillus pumilus*.

M. P. Rols, Sci reports 2016, DOI: 10.1038/srep19778

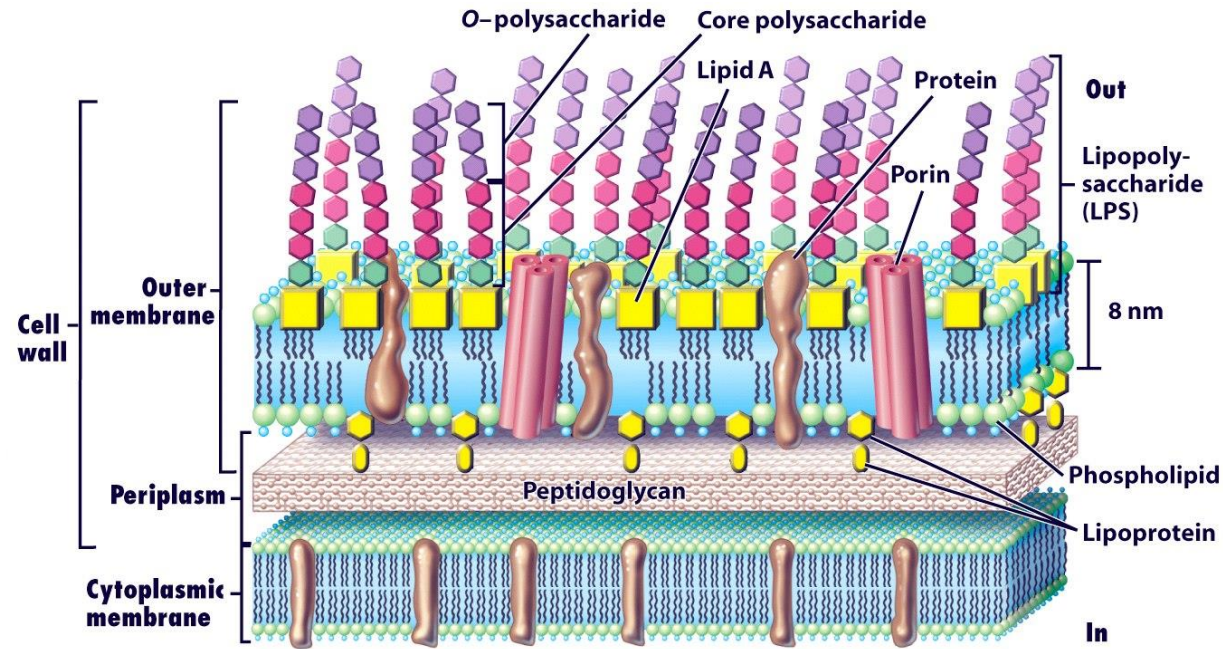
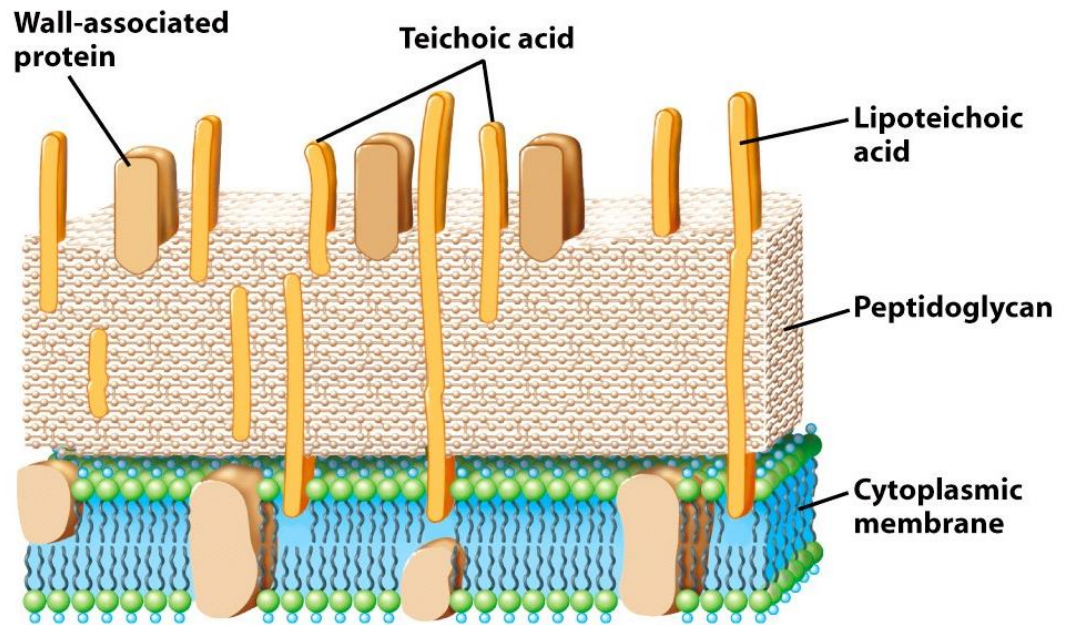
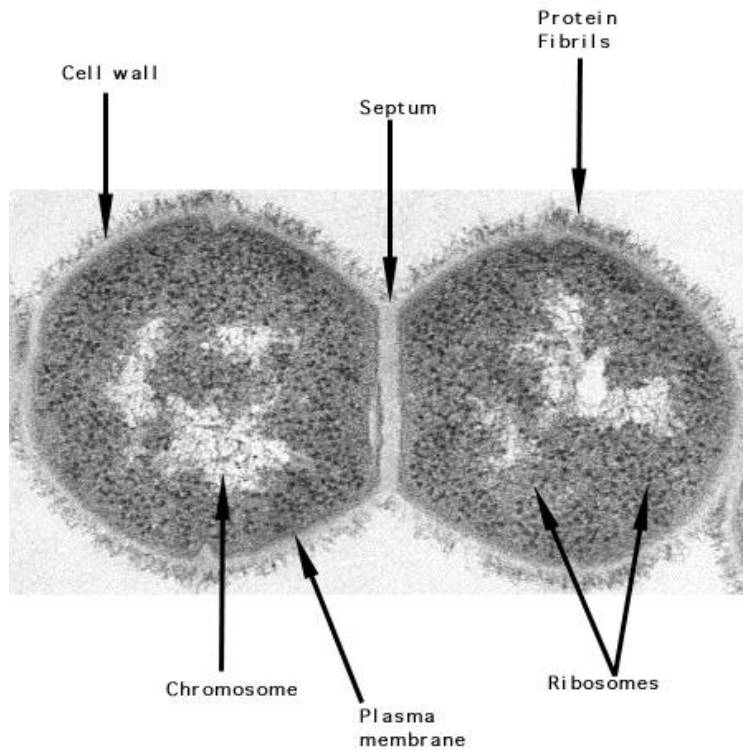


Figure 4-35a Brock Biology of Microorganisms 11/e  
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

# Membranes bactériennes à Gram positif



Electron micrograph of *Streptococcus pyogenes* by Maria Fazio and Vincent A. Fischetti, Rockefeller University.

# Classes de lipides: rappels

Phospholipides  
Dérivés de la sphingosine  
Stérols



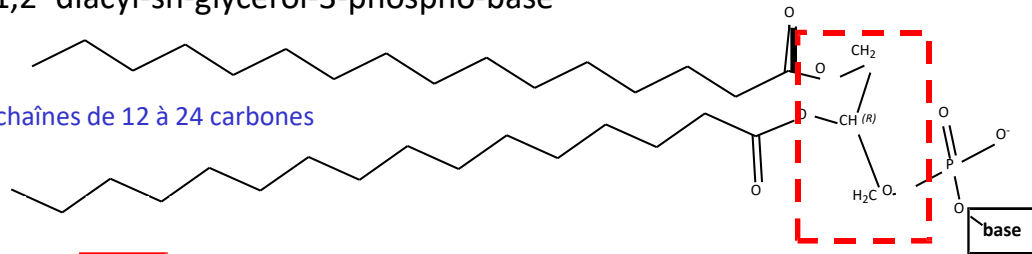
# Phospholipides

## Les glycérolipides (dérivés du glycérol)

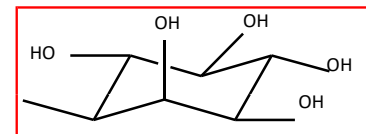
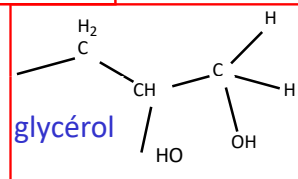
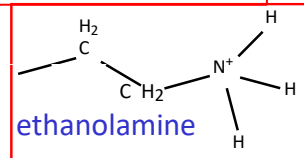
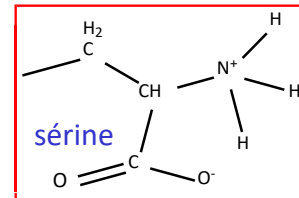
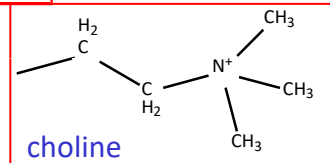
### Glycérophospholipides

1,2-diacyl-sn-glycerol-3-phospho-base

chaînes de 12 à 24 carbones



Base =



# Phospholipides

## Nomenclature IUPAC

1,2-diacyl-sn-glycerol-3-phospho**choline**

ou aussi :

1,2-diacylphosphatidyl**choline**

Phosphatidyl**choline** (PC)

## Différents phospholipides mammifères

PA = acide phosphatique

PC = phosphatidylcholine

PE = phosphatidyléthanolamine

PS = phosphatidylsérine

PG = phosphatidylglycérol

PI = phosphatidylinositol

CL = cardiolipine

# Phospholipides

## Un glycérophospholipide particulier

diphosphatidylglycérol (**cardiolipide**)

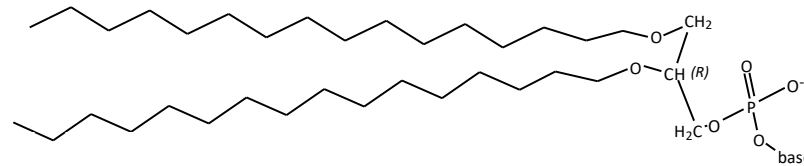


Présent dans les mitochondries

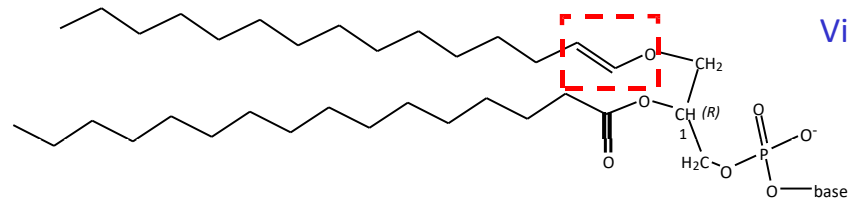
# Phospholipides

## Autres glycérophospholipides

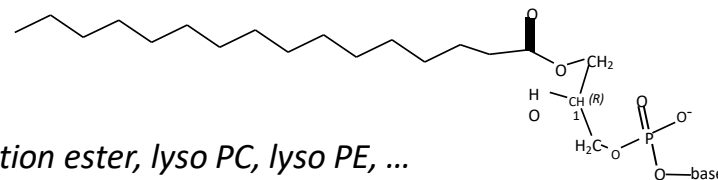
- 1,2-dialkyl-sn-glycerol-3-phospho-base (lipides avec liens éther, archéobactéries)



- 1-alkenyl-2-acyl-sn-glycerol-3-phospho-base (plasmogène, myéline, RS cardiaque)



- 1-acyl-sn-glycerol-3-phospho-base (lysolipides)



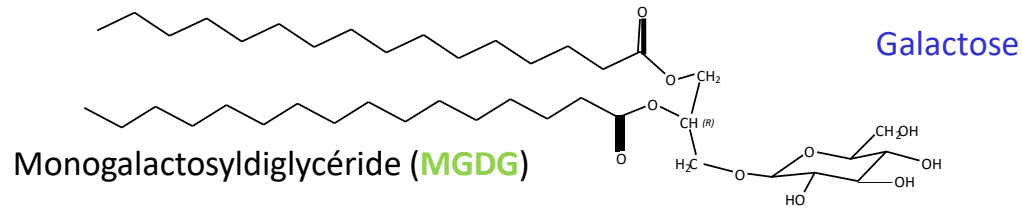
*Hydrolyse de la fonction ester, lyso PC, lyso PE, ...*



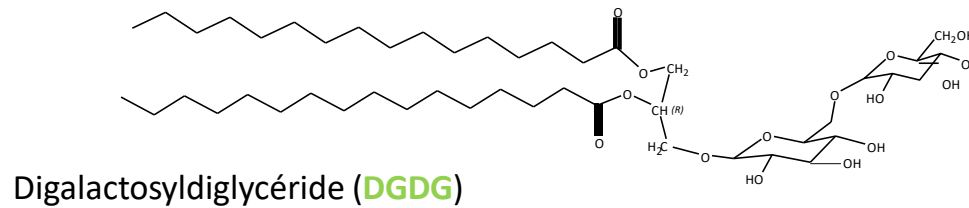
# Glycolipides

## Glycéroglycolipides

1,2-diacyl-sn-glycerol-3 –sucre



1,2-diacyl-sn-glycerol-3 –sucre-sucre



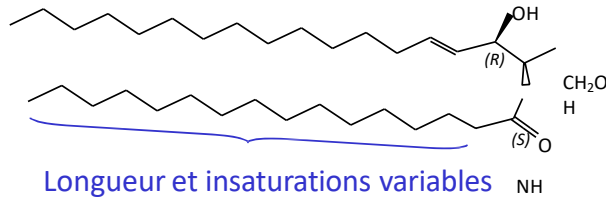
« Galactolipides »  
Pas d'azote

Plantes (chloroplastes)  
Algues, bactéries

# Sphingolipides

## Les sphingolipides (dérivés de sphingosine)

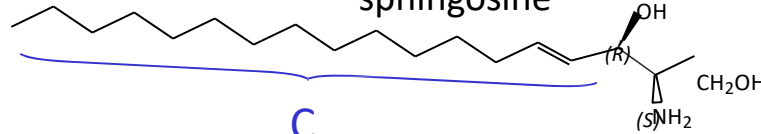
### Céramides (N-acyl sphingosine)



Lipides cutanés

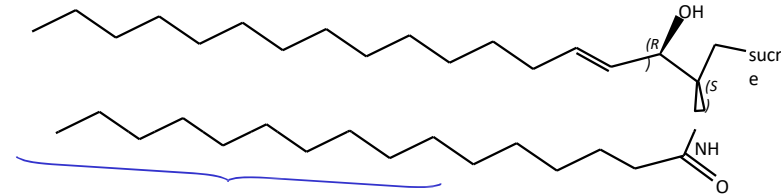
sphingosine

C<sub>15</sub>



### Sphingoglycolipides

céramide-1-sucre

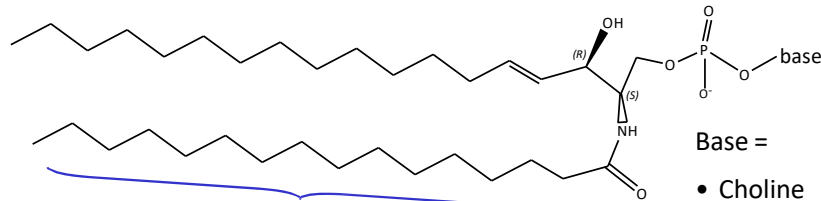


Longueur et insaturations variables

Cérébrosides (retrouvés dans le cerveau)

### Sphingophospholipides (N-acyl sphingosine)

céramide-1-phospho-base



Longueur et insaturations variables

Base =

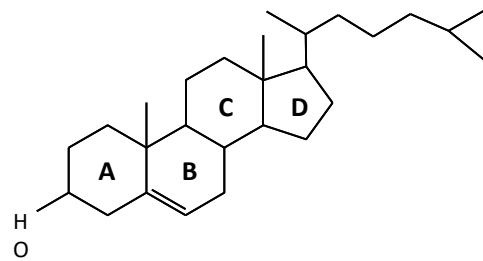
- Choline
- Éthanolamine
- Inositol
- Glycérol

Sphingomyéline (base = choline), retrouvé dans les érythrocytes

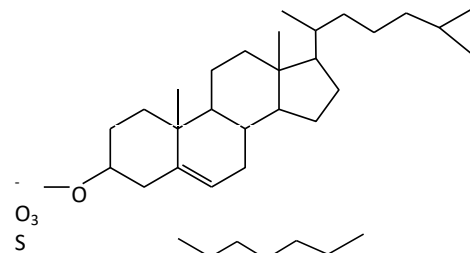
# Stéroïdes

## Dérivés du cholestérol (animaux)

Cholestérol

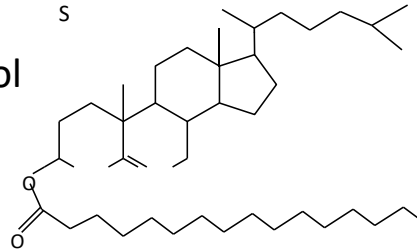


Sulfate de  
cholestérol



Peau

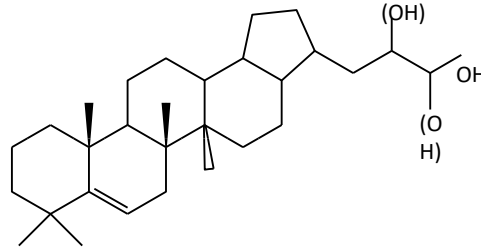
Esters de  
cholestérol



Ex: palmitate de  
cholestérol (transport du  
cholestérol)

# Stéroïdes

## Hopanoïdes (bactéries)



## Acides gras et alcools

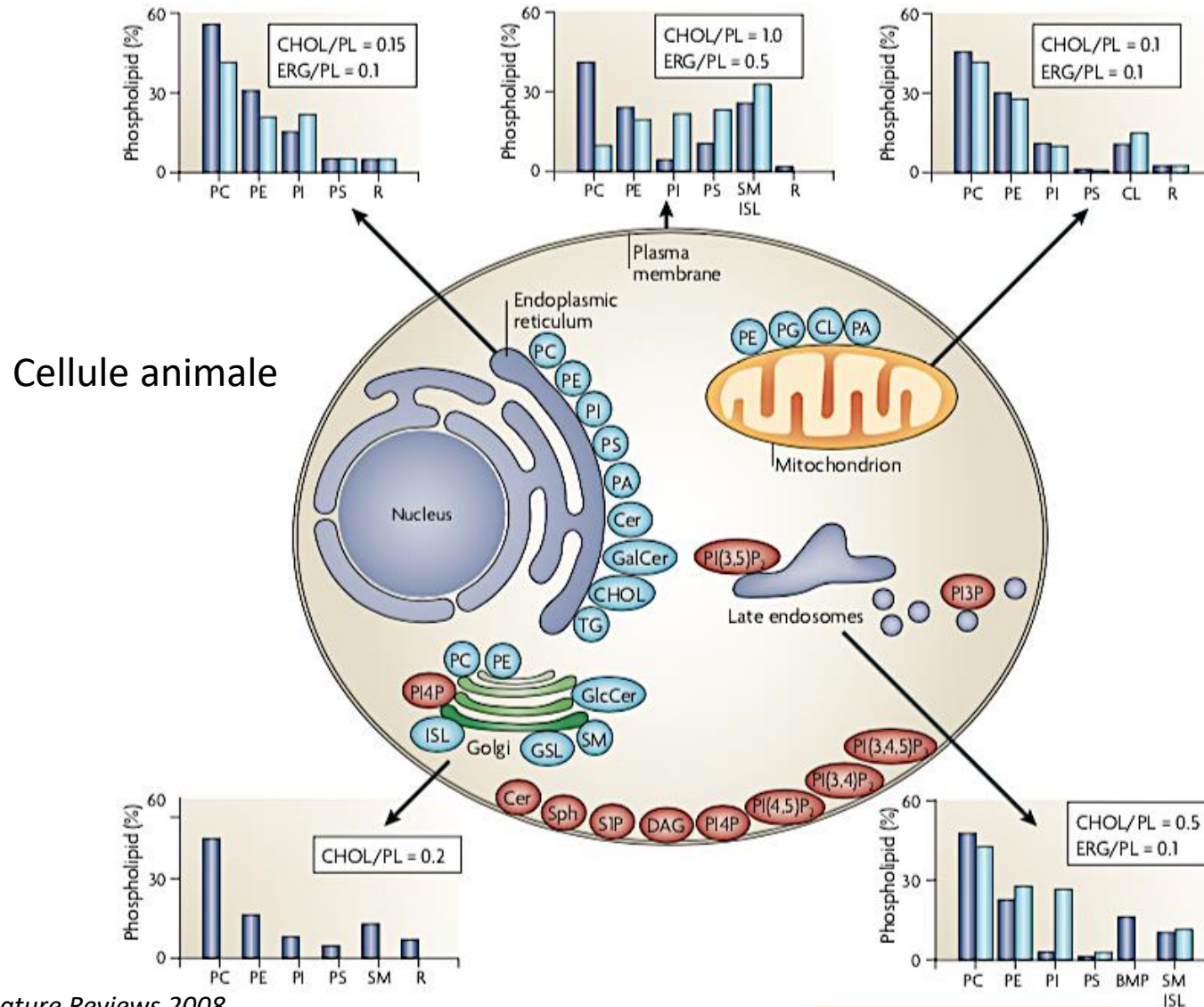
En général de 12 à 24 atomes de carbone

**Table 1** Systematic, Trivial, and Shorthand Designations for Some Common Fatty Acyl Chains of Phospholipids

Systematic name	Common name	Shorthand designations		
		IUPAC-IUB	$\Delta$ -system	n-system
Dodecanoyl	Lauroyl	Lau	12:0	12:0
Tetradecanoyl	Myristoyl	Myr	14:0	14:0
Hexadecanoyl	Palmitoyl	Pam	16:0	16:0
Octadecanoyl	Stearoyl	Ste	18:0	18:0
Icosanoyl	Arachidoyl	Ach	20:0	20:0
<i>cis</i> -9-Octadecenoyl	Oleoyl	Ole	18:1c $\Delta^9$	18:1(n-9)
<i>cis,cis</i> -9,12-Octadecadienoyl	Linoleoyl	Lin	18:2cc $\Delta^{9,12}$	18:2(n-6)
all- <i>cis</i> -9,12,15-Octadecatrienoyl	$\gamma$ -Linolenoyl	Lnn	18:3cccc $\Delta^{9,12,15}$	18:3(n-3)
all- <i>cis</i> -5,8,11,14-Icosatetraenoyl	Arachidonoyl	$\Delta_4$ Ach	20:4cccc $\Delta^{5,8,11,14}$	20:4(n-6)

Handbook of phospholipids,  
Cevc, Dekker, 1993

# Composition des membranes



# Composition des membranes

## La membrane des bactéries à Gram négatif

T. Gutschmann, U. Seydel / *European Journal of Cell Biology* 89 (2010) 11–23

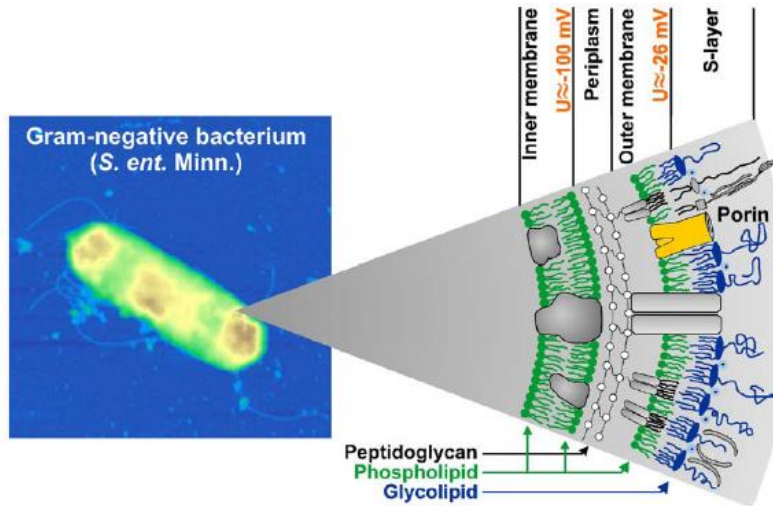
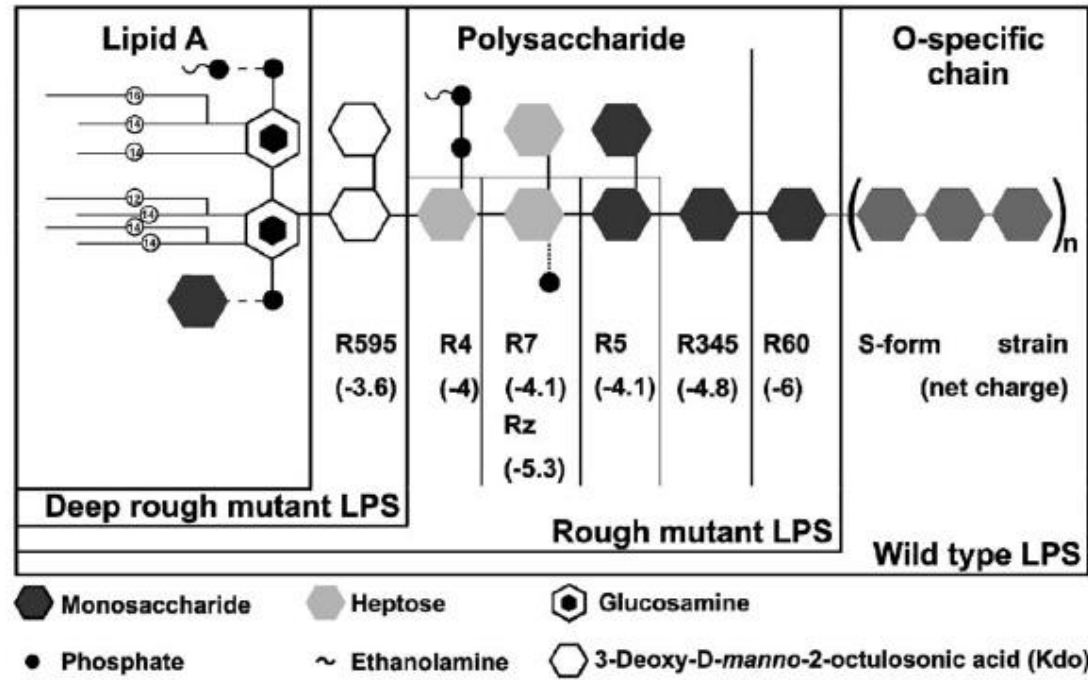


Fig. 1. Cell envelope of Gram-negative bacteria.



### Membrane externe

Feuillet externe: LPS et porines

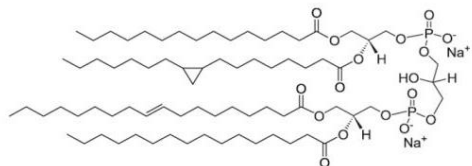
Feuillet interne: mélange ternaire SOPE/SOPG/CL 80/15/5

**Périplasma:** double couche de peptidoglycane

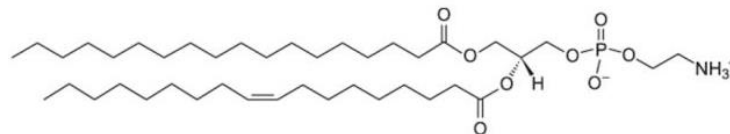
**Membrane interne:** mélange ternaire de PL et protéines

# Composition des membranes

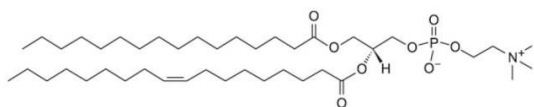
## La membrane des bactéries à Gram négatif



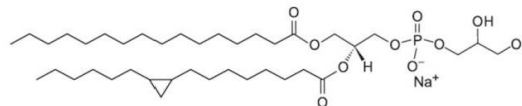
Cardiolipide



Phosphatidylethanolamine (PE)

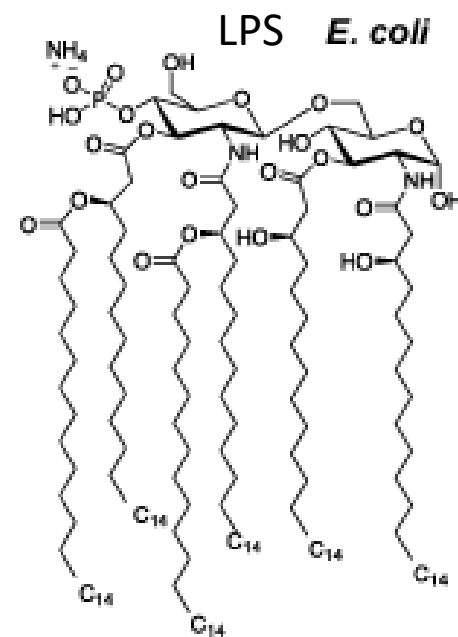


Phosphatidylcholine (PC)



Phosphatidylglycérol (PG)

	CL	PG	PE	PC
<b><u>Gram négative</u></b>				
<i>P. aeruginosa</i>	8	3	<b>60</b>	
<i>E. coli</i>	5	15	<b>80</b>	
<b><u>Gram positive</u></b>				
<i>S. pneumoniae</i>	<b>50</b>	<b>50</b>	0	
<i>S. aureus</i>	<b>42</b>	<b>58</b>	0	
<i>B. subtilis</i>	<b>45</b>	10	10	10

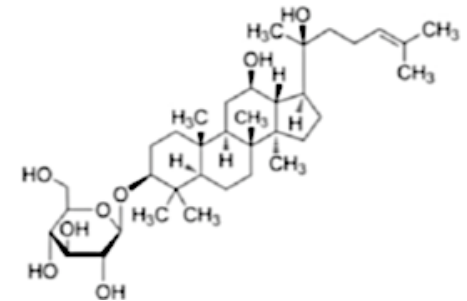
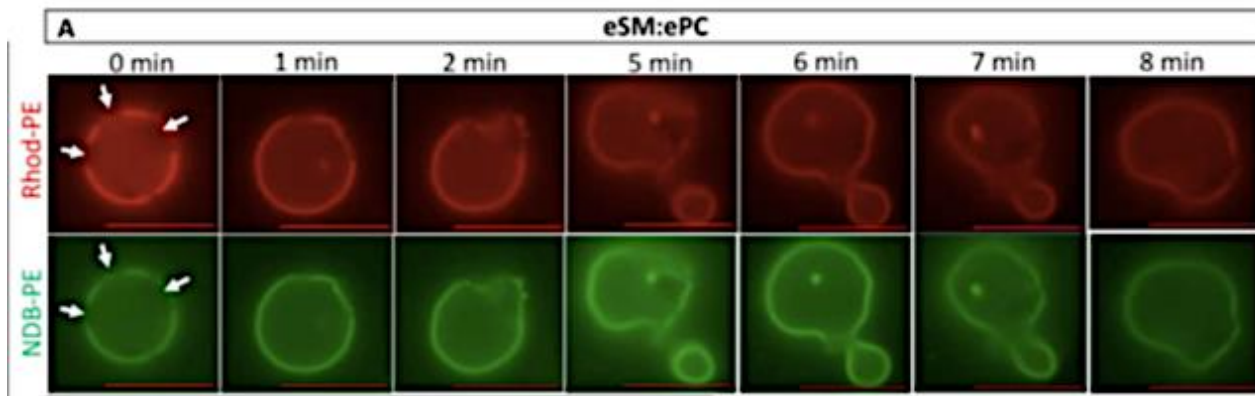




# Amphiphiles et membranes

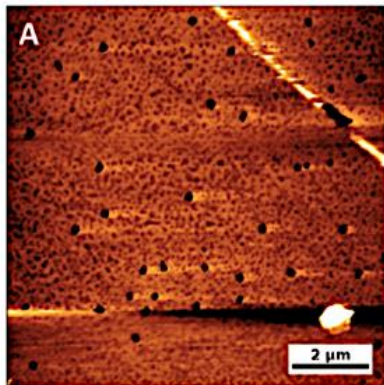
- **Interaction (macro)molécule - membrane**

- Coefficient de partage, transport
- Effet de la molécule sur les propriétés de la membrane (bourgeonnement, déstructuration)



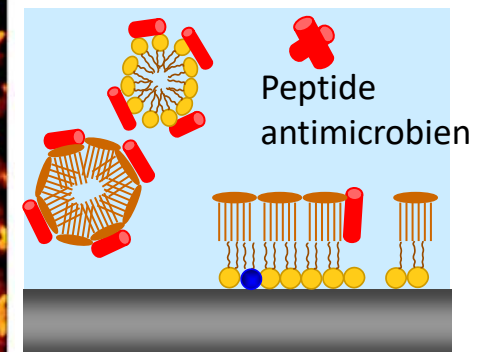
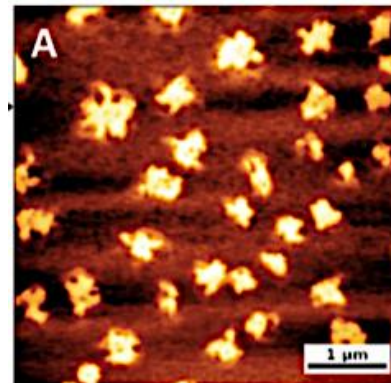
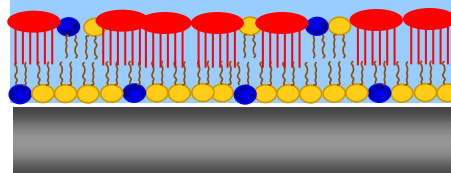
Ginsenoside Rh2 (saponine)

*Verstraeten et al, Sci Rep. 2019*



Bicouche asymétrique

*Michel et al, Langmuir 2017*





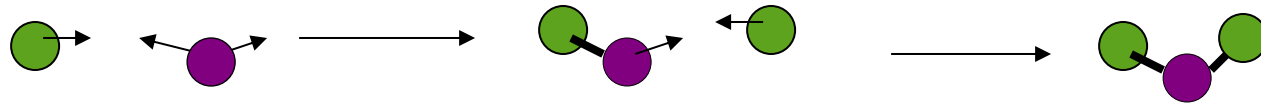
**Interactions mises en jeu aux interfaces**

# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Classification des interactions aboutissant à des liaisons:**
  - Chimiques ou covalentes
  - Physiques

# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Forces impliquées dans les interactions chimiques**

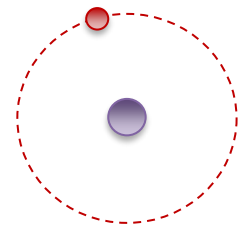
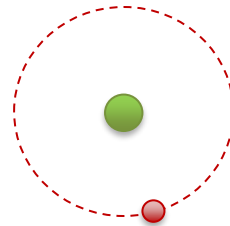


- directionnelles

- spécifiques

- de courte portée: 0,1 - 0,2 nm

- liaisons fortes:  $E = 150 - 900 \text{ kJ/mol}$



- **Forces impliquées dans les interactions physiques**
  - non-directionnelles,
  - non stœchiométriques et
  - non spécifiques:
    - Interactions électrostatiques (Coulomb):
      - liaisons ioniques
      - de portée  $>$  à celle des forces chimiques
    - Interactions de van der Waals
    - Interactions particulières en milieu aqueux

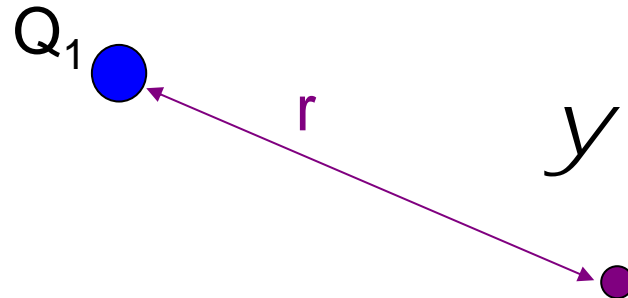
# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Interactions électrostatiques**

- Théorie électrostatique (Coulomb)

- Soit une charge  $Q_1$  isolée dans l'espace en un point  $r$

- Elle produit un **potentiel électrostatique** en ce point:



The diagram illustrates a point charge  $Q_1$  (represented by a blue circle) and a point in space (represented by a purple circle). A purple arrow labeled  $r$  indicates the distance between the charge and the point.

$$y = \frac{Q_1}{4\pi\epsilon_0\epsilon r}$$

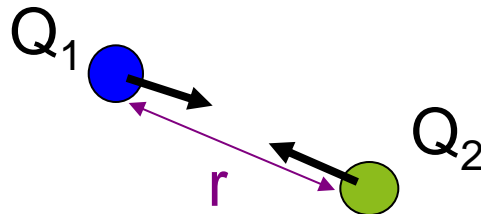
- $\epsilon_0$  = permittivité du vide ( $8,8542 \times 10^{-12}$  F/m)

- $\epsilon$  = permittivité relative (constante diélectrique du milieu)

# Interactions mises en jeu aux interfaces

- Interactions électrostatiques

- S'il y a une 2<sup>e</sup> charge dans le milieu:



$$\Delta G^{el} = \frac{Q_1 Q_2}{4 \pi \epsilon_0 \epsilon r} = \frac{z_1 z_2 e^2}{4 \pi \epsilon_0 \epsilon r}$$

- $\Delta G^{el}$  = enthalpie libre d'interaction,
- $\epsilon_0$  = permittivité du vide,
- $\epsilon$  = constante diélectrique du milieu,
- $r$  est la distance entre les deux charges,
- $z$  est la valence des ions et
- $e$  la valeur de la charge élémentaire ( $1,602 \times 10^{-19}$  C)

# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Théorie électrostatique**

- Loi de distribution de Boltzmann  $c = c_0 e^{\frac{-\Delta G}{kT}}$

- décrit la probabilité d'un atome, molécule, ion ou particule de se trouver à un point précis avec une enthalpie libre donnée  $\Delta G$ .

- Probabilité exprimée en terme de concentration,  $c$ , au point  $r$  par rapport à une concentration  $c_0$ .

- si en un point de la solution d'électrolyte, il existe un potentiel électrostatique

- Au voisinage de ce point, la concentration en ions positifs ou négatifs sera :

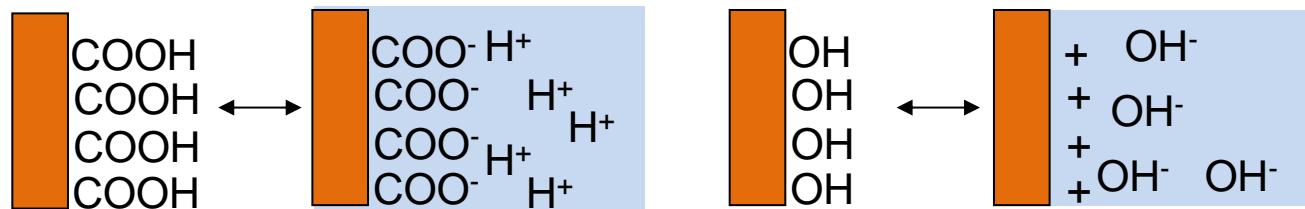
$$c(+)=c_0 e^{\frac{z_+ e y^0}{kT}} \quad c(-)=c_0 e^{\frac{z_- e y^0}{kT}}$$

# Interactions mises en jeu aux interfaces

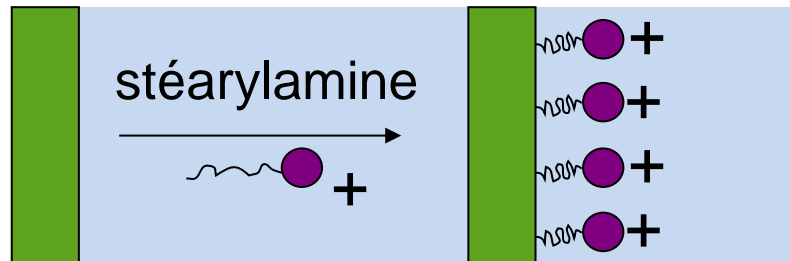
- **Mécanisme de production de charges superficielles**

- Par ionisation de groupements de surface

– Dissociation de groupements acides ou basiques: surface chargée



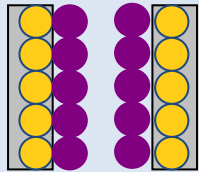
- Par adsorption spécifique de surfactants ioniques



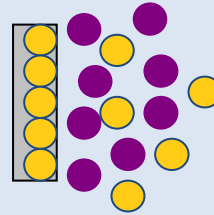


# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Double-couche électrique**

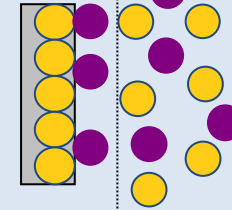


**Modèle du condensateur moléculaire de Helmholtz**



Double-couche électrique diffuse  
**Modèle de Gouy-Chapman**

*Couche de Stern*

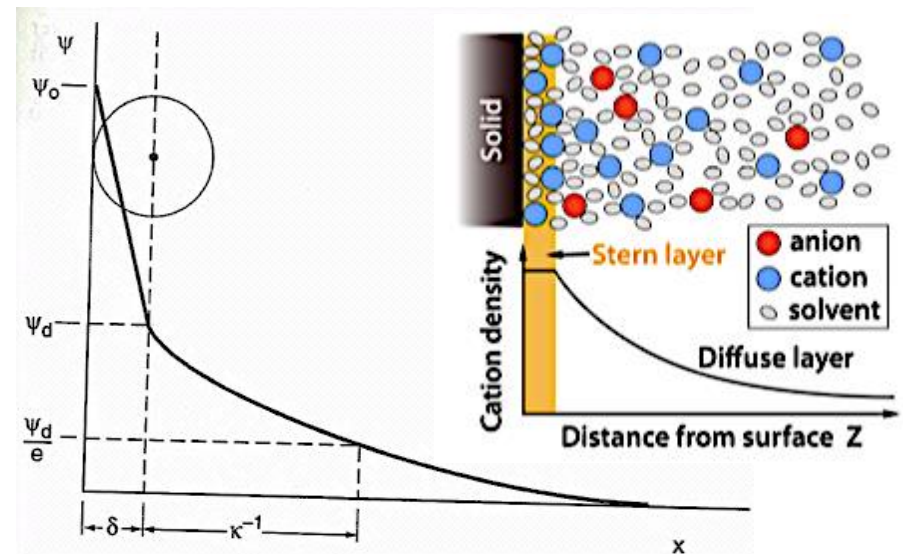


*Couche diffuse*

*Plan de déformation*

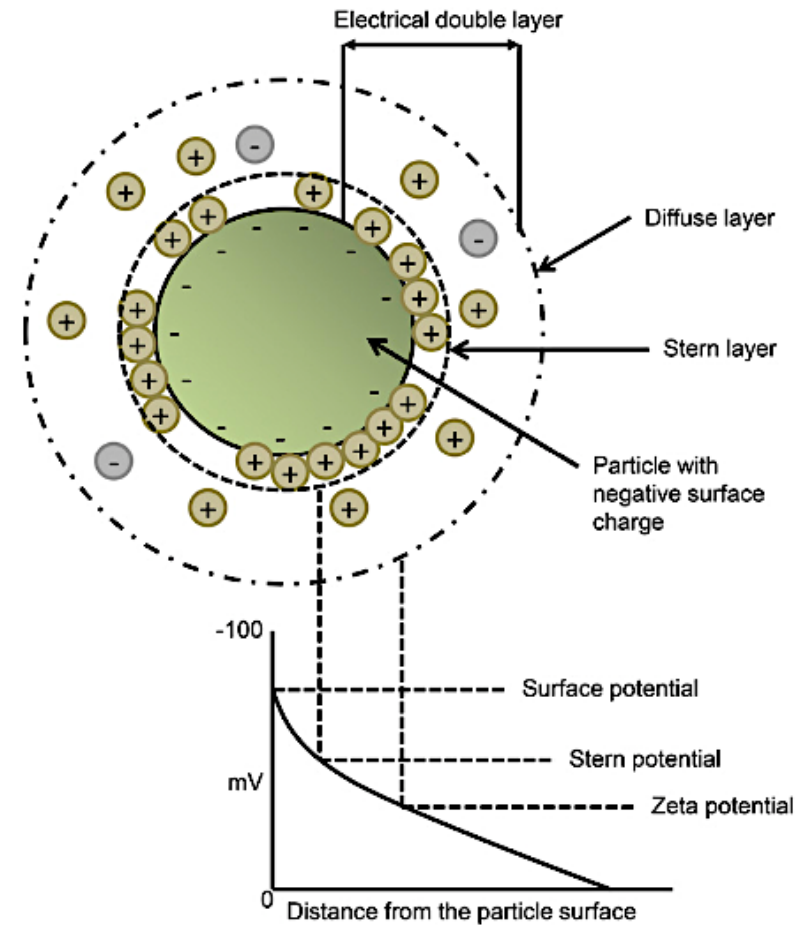
**Modèle de Stern**

JM. Kleijn & HP. Van Leeuwen, in Physical Chemistry of Biological Interfaces, Baszkin & Norde eds, Dekker, NY, 2000



# Interactions mises en jeu aux interfaces

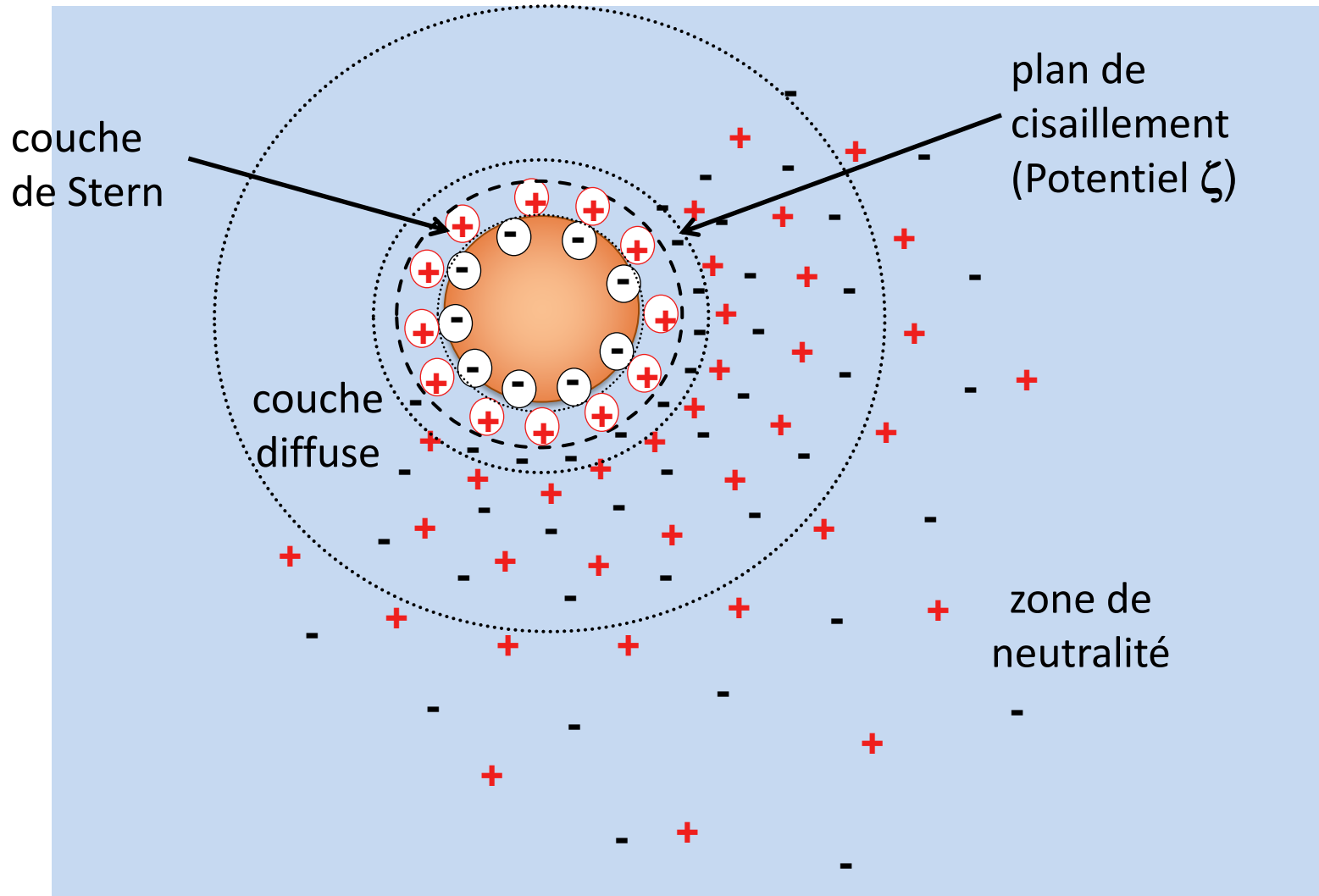
- **Double-couche électrique**



**Fig. 3.** Surface charge and zeta potential of colloidal particles. When a particle develops a net surface charge, oppositely charged ions accumulate around the charged particle surface. This arrangement forms an electrical double layer around the particle consisting of an inner layer called the Stern layer and an outer layer called the diffuse layer. Ions in the Stern layer are strongly bound to the particle, whereas ions in diffuse layer are less strongly associated. A theoretical boundary exists within the diffuse layer in which ions within this boundary form a stable entity with the particle, whereas ions beyond the boundary remain associated with the bulk fluid. Zeta potential is the potential difference between the bulk fluid and the layer of fluid containing oppositely charged ions that is associated with the particle.

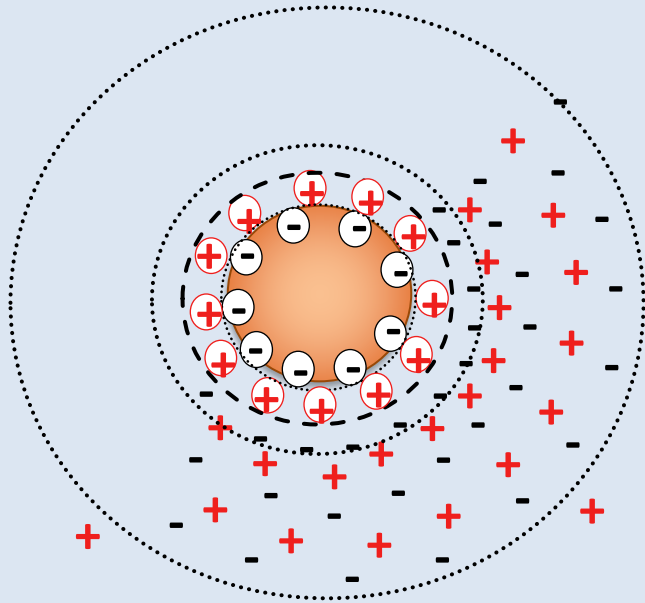
# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Application à une particule solide ou liquide**

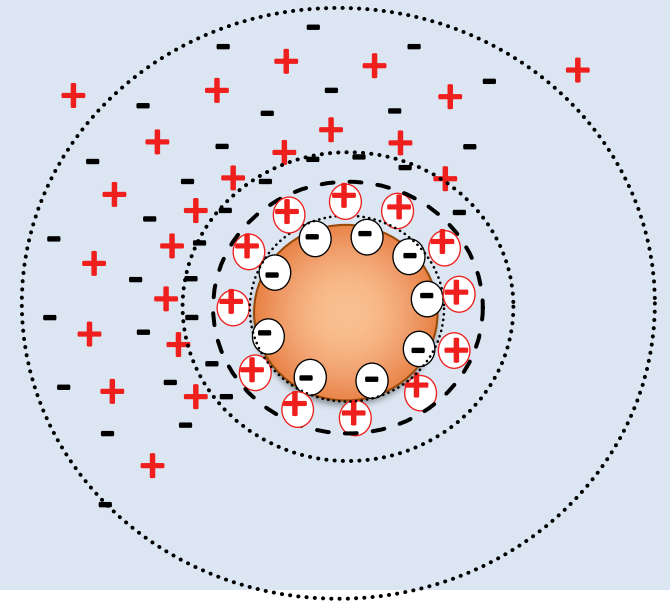


# Interactions mises en jeu aux interfaces

- Interaction entre deux particules chargées

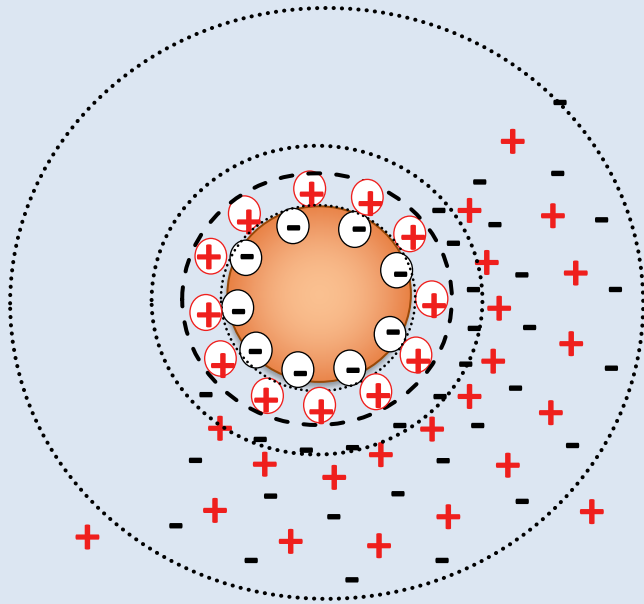


Interaction réduite

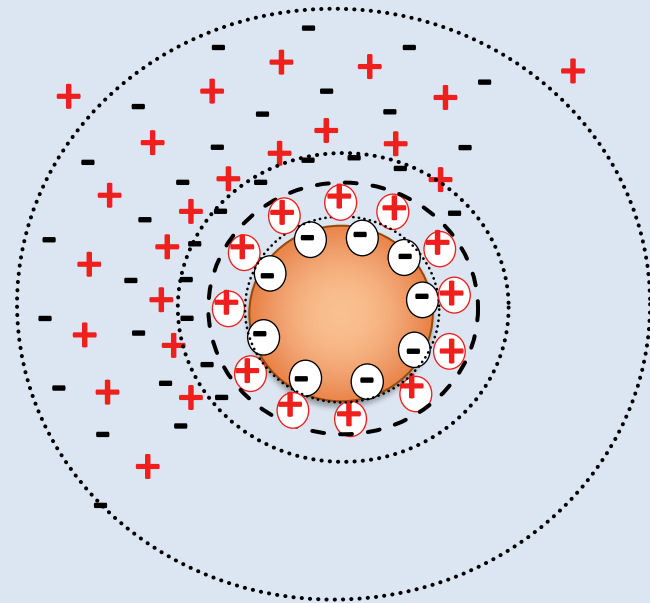


# Interactions mises en jeu aux interfaces

- Interaction entre deux particules chargées



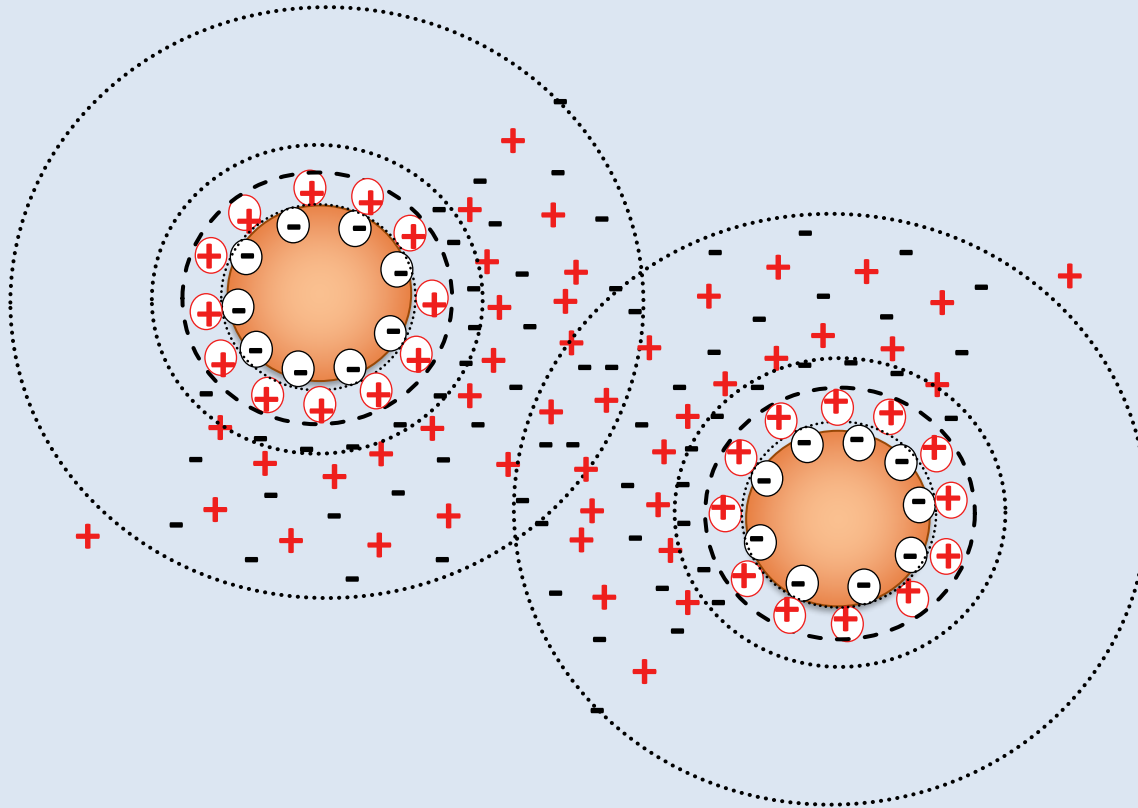
**Recouvrement**



# Interactions mises en jeu aux interfaces

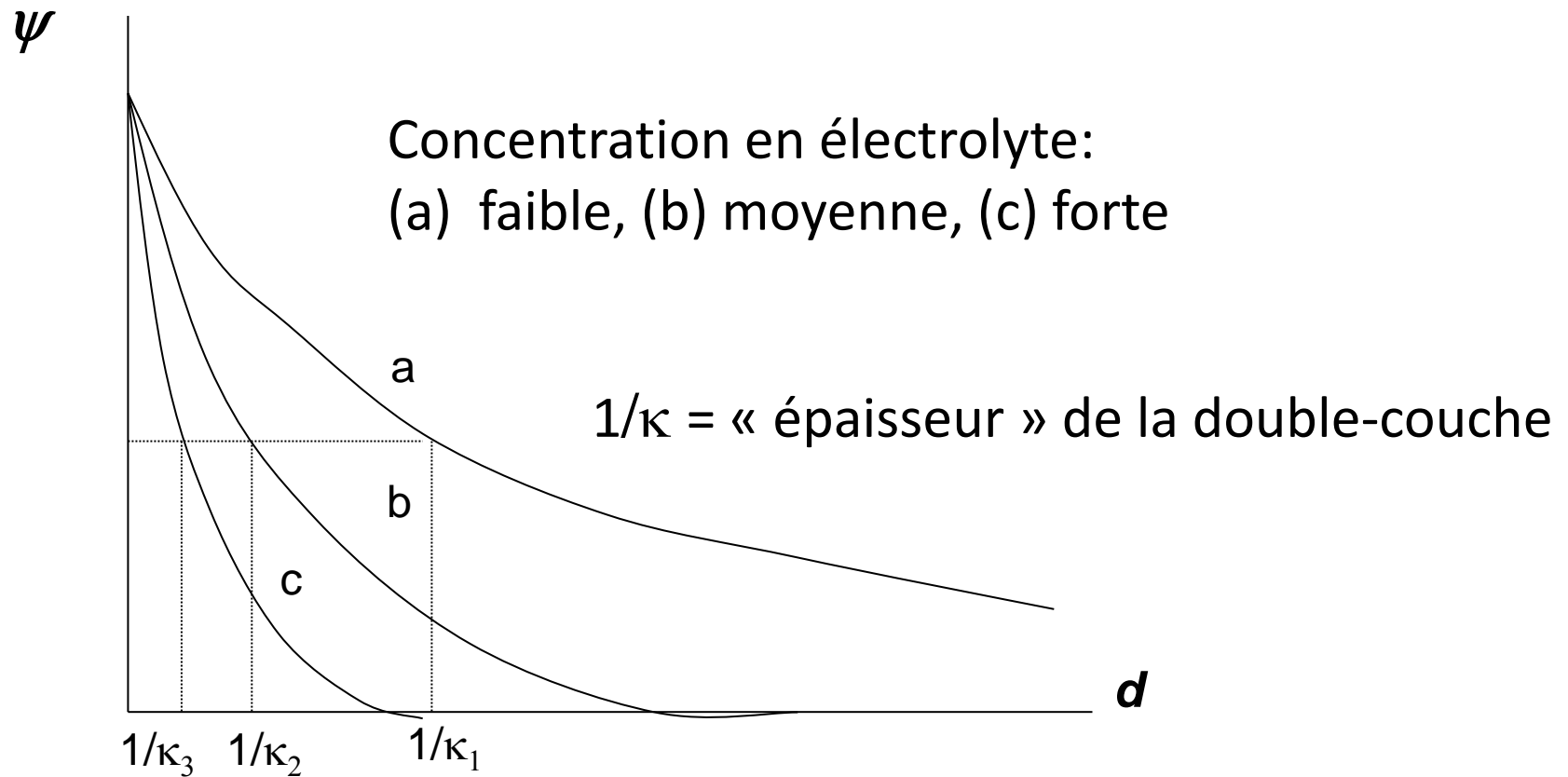
- Interaction entre deux particules chargées

Répulsion



# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Double-couche électrique**





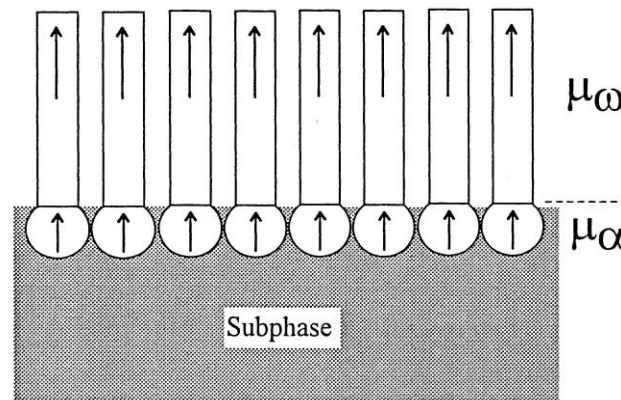
# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Autres interactions mettant en jeu des charges**

- Dipôles et phénomènes de polarisation

- Un dipôle résulte de l'existence d'une distribution asymétrique de la densité électronique au sein d'une molécule

- caractérisé par un moment dipolaire:



$$m = ql$$

avec  $l$ , la distance entre les deux charges et  $q$ , la valeur de la charge

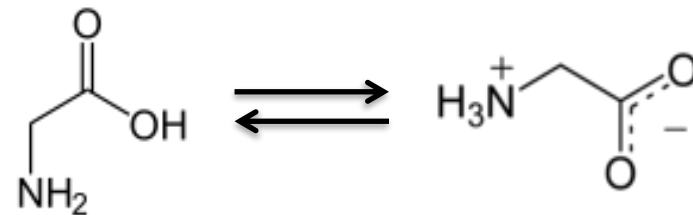
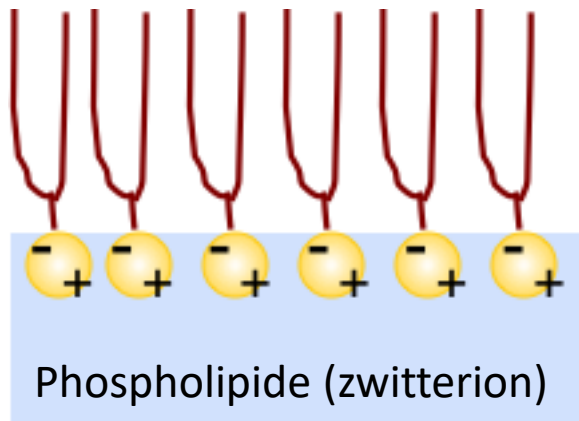
# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Autres interactions mettant en jeu des charges**

- Dipôles et phénomènes de polarisation

- Exemples : cas des zwitterions

- dipôles permanents ou dipôles induits par l'application d'un champ électrique local.



Glycine:  $pH_i = 6$   
 $pK_a(1) = 2,3$   
 $pK_a(2) = 9,6$

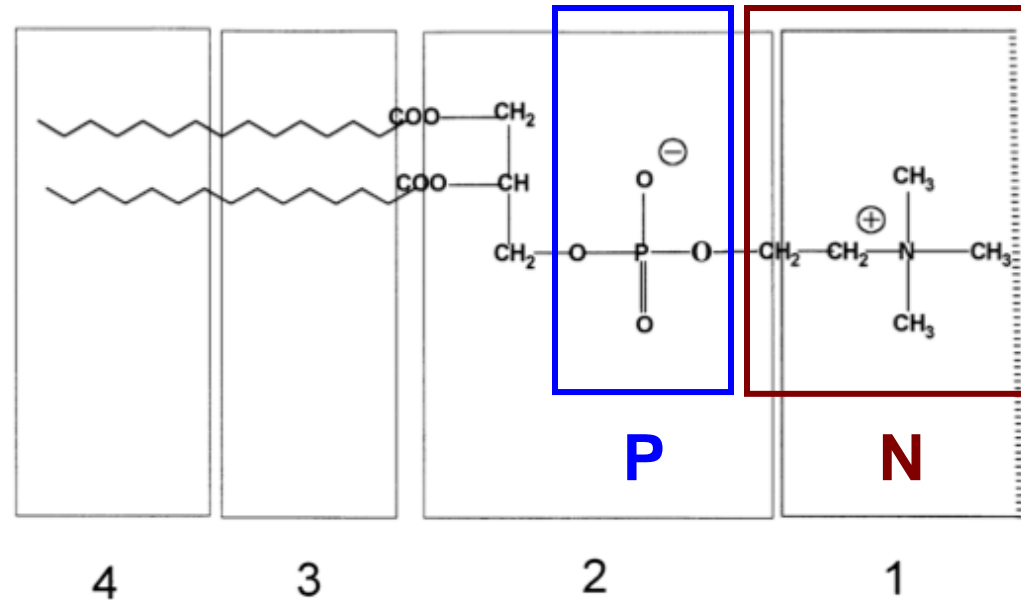
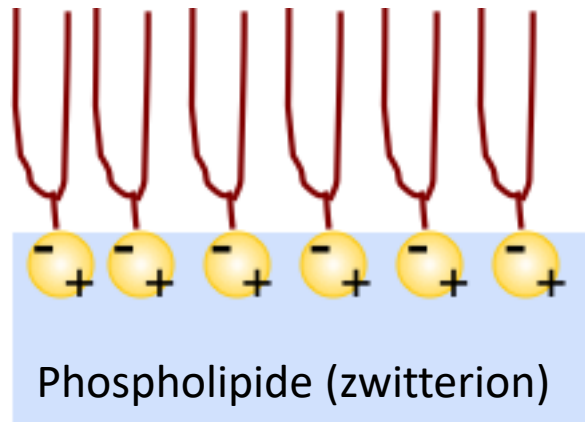
- **Dipôles et phénomènes de polarisation**

- Zwitterion en solution, au point isoélectrique:

- la molécule est électriquement neutre
    - mais les charges opposées du zwitterion produisent un dipôle **qui peut gouverner la nature des interactions que subit la molécule**
    - aux pH supérieurs ou inférieurs au  $pH_i$ , la molécule devient formellement chargée **et subit des interactions de type Coulombien**

# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Phospholipide**

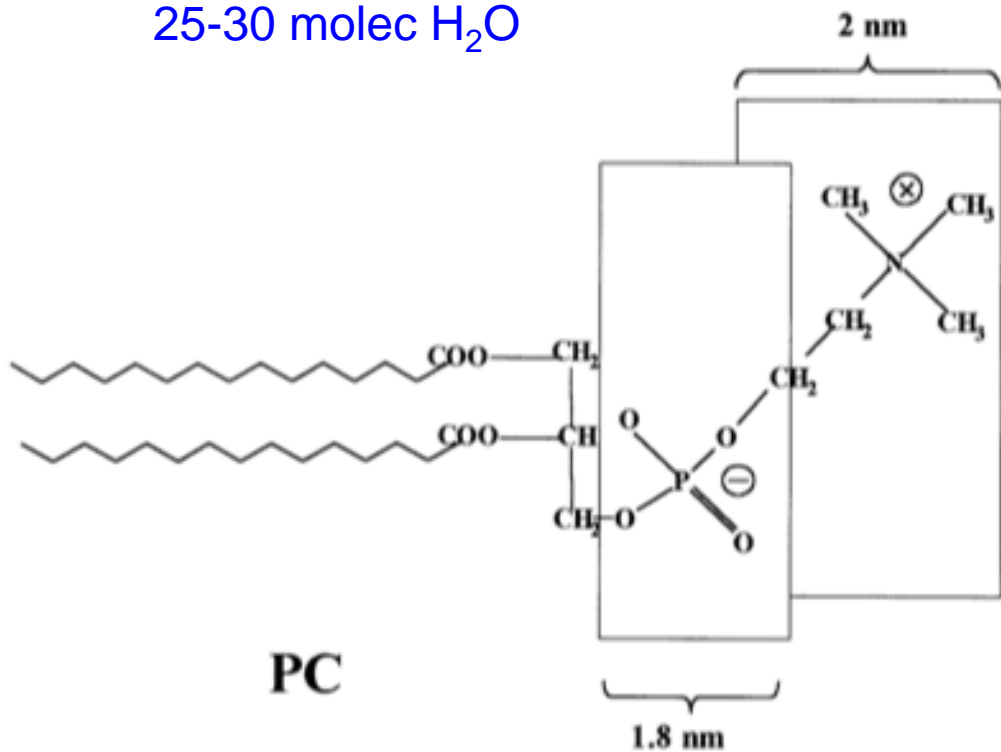


- 1: couche d'eau perturbée par l'interface
- 2: interface
- 3: forte densité de chaînes hydrophobes et faible volume libre
- 4: centre de la bicouche

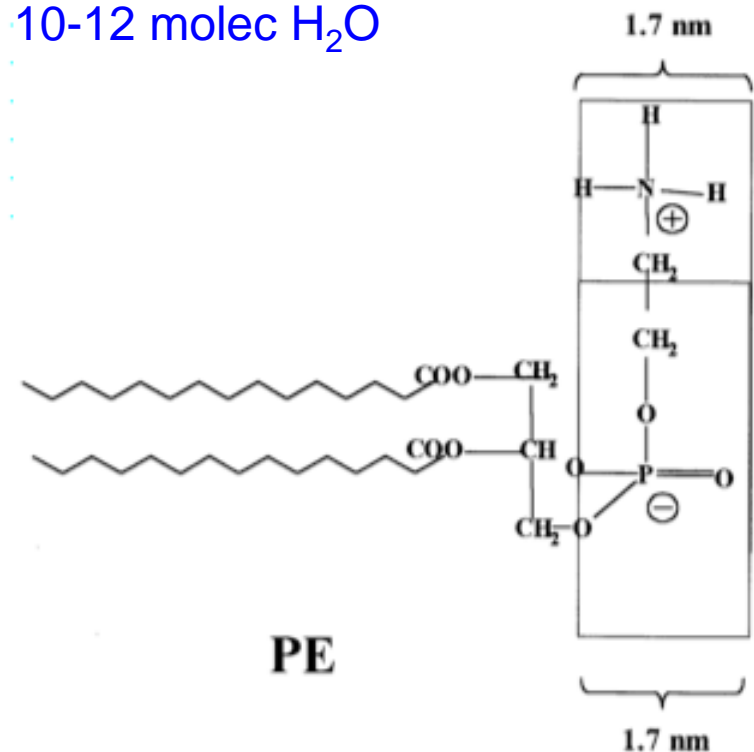
# Interactions mises en jeu aux interfaces

- Hydratation des zwitterions et organisation interfaciale

25-30 molec H<sub>2</sub>O

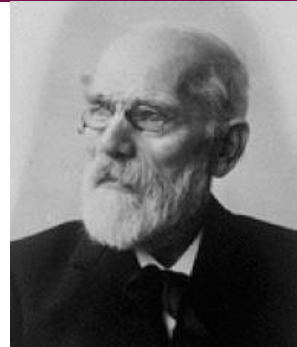


10-12 molec H<sub>2</sub>O



- **Forces de van der Waals**

- Longue portée: 10 nm et plus...
- $E = 1 \text{ à } 4 \text{ kJ/mol}$
- Diminuent rapidement avec la distance
- L'interaction entre deux molécules peut être affectée par la présence des molécules environnantes.
- Interactions complexes



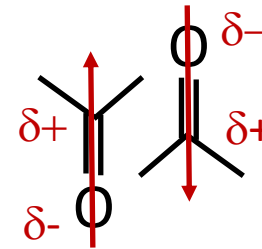
1837-1923

# Interactions mises en jeu aux interfaces

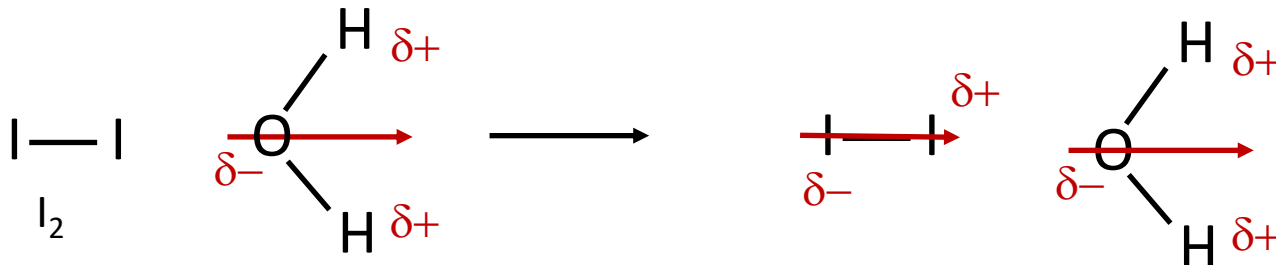
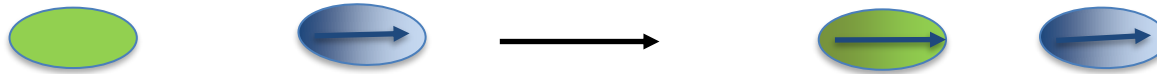
- **Forces de van der Waals**

- Interactions dipôle-dipôle (**Keesom**)

Charges partielles permanentes  
Moment dipolaire  $\mu$



- Interactions dipôle permanent-dipôle induit (**Debye**)



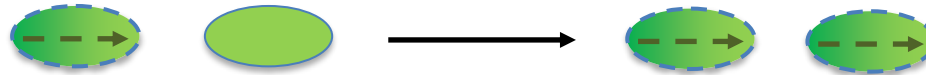


# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Forces de van der Waals**

- Interactions dipole instantané-dipole induit  
(forces de dispersion de **London-van der Waals**)

- S'exercent sur toutes les molécules, même si pas de  $\mu$



- Attractives (cohésives)
  - L'intensité des forces attractives augmente à mesure que les molécules se rapprochent les unes des autres (London, 1930)
- Augmentent avec la taille des objets
  - L'effet est encore plus prononcé lorsqu'on considère des particules.

# Interactions mises en jeu aux interfaces

## Forces de van der Waals: résultante attractive

$$E_{\text{van der Waals}} = -\frac{1}{r^6} \left[ \underbrace{\frac{2 \mu_1^2 \mu_2^2}{3 (4\pi\epsilon_0\epsilon_r)^2 k_B T}}_{E_{\text{Keesom}}} + \underbrace{\frac{\alpha_1 \mu_2^2 + \alpha_2 \mu_1^2}{(4\pi\epsilon_0\epsilon_r)^2}}_{E_{\text{Debye}}} + \underbrace{\frac{3h}{2} \frac{\alpha_1 \alpha_2}{(4\pi\epsilon_0\epsilon_r)^2} \frac{\nu_1 \nu_2}{\nu_1 + \nu_2}}_{E_{\text{London}}} \right]$$

$\mu_i$  sont les moments dipolaires permanents si les molécules sont chargées

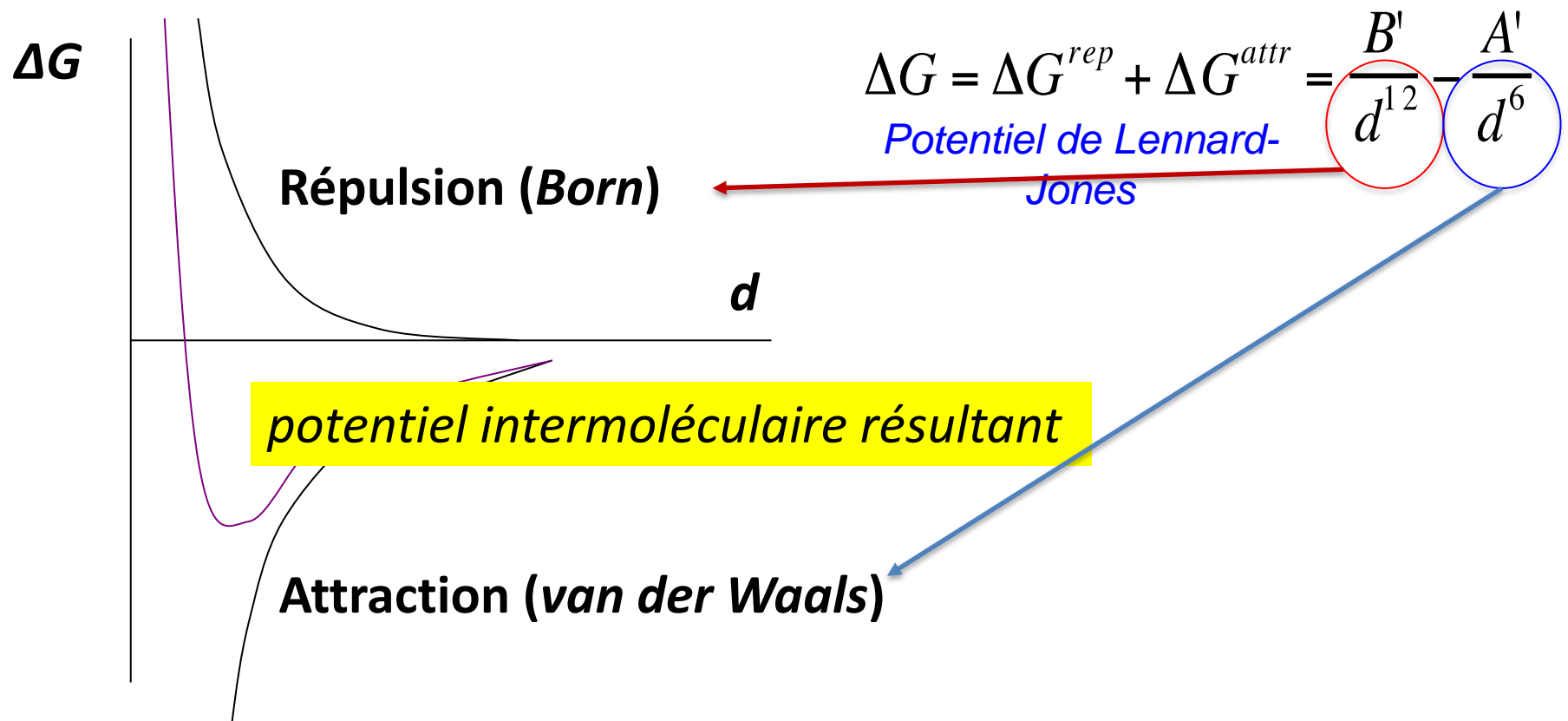
$\alpha_i$  sont les polarisabilités des molécules en interaction et polarisables (induction)

$\nu_i$  sont leurs degrés d'ionisation

# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Energie d'interaction intermoléculaire**

- Résultante de toutes les énergies d'interaction

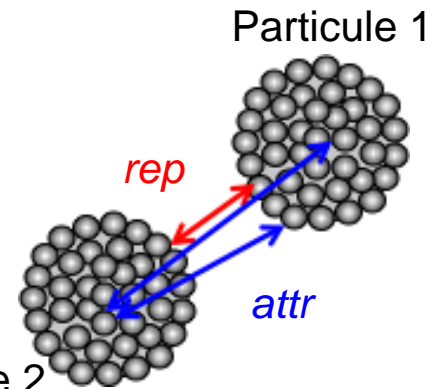
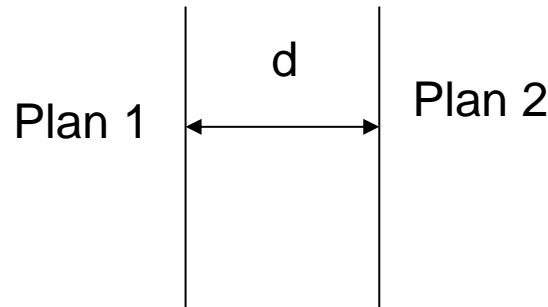


# Interactions mises en jeu aux interfaces

- Energie d'interaction **interparticulaire**

- Contribution des interactions répulsives:

- on ne considère que les répulsions entre les surfaces opposées



- Contribution des interactions attractives:

$$DG^{attr} = -\frac{A_H}{12\rho d^2}$$

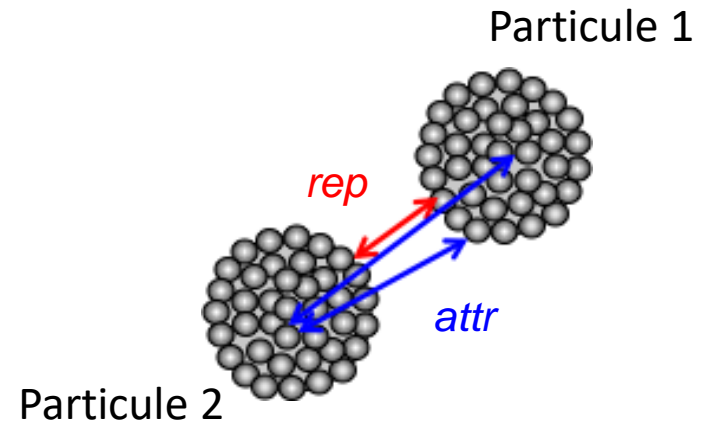
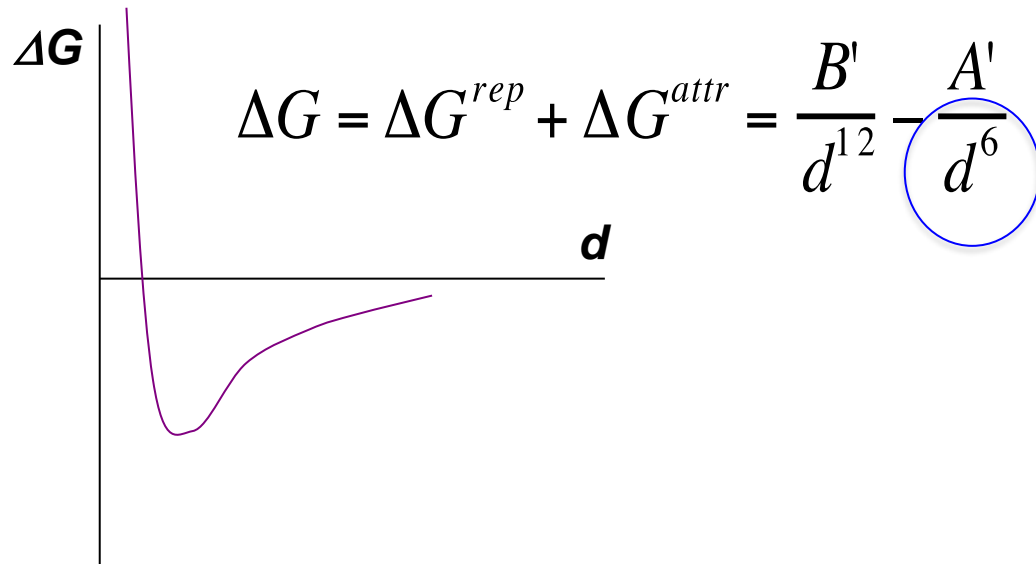
$A_H$  = constante de Hamaker

$$A_{H(12)} = \rho^2 C_{12} r_1 r_2$$

$C_{12}$  = coefficient d'interaction de la paire,  
 $\rho_1, \rho_2$  = nombre d'atomes par unité de volume

# Interactions mises en jeu aux interfaces

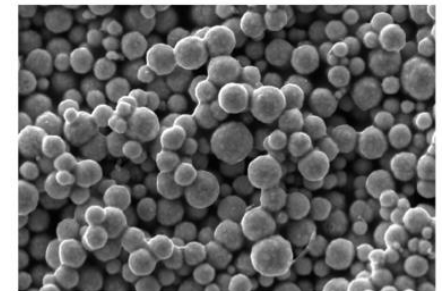
- Comparaison des énergies d'interaction intermoléculaires et interparticulaires



$$\Delta G^{attr} = - \frac{A_H}{12\rho d^2}$$

La longue portée de l'interaction entre particules colloïdales joue un rôle déterminant dans leurs propriétés.

*Agrégation de particules*



# Interactions mises en jeu aux interfaces

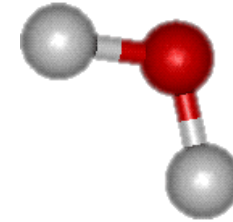
- **Comparaison des énergies d'interaction intermoléculaires et interparticulaires**
  - Dans un liquide:
    - Force attractive plus faible que dans le vide
    - Plus le milieu dispersé et la phase dispersante sont similaires, plus la valeur de  $A_H$  sera faible
      - et donc, l'énergie d'interaction sera faible

- **Interactions particulières en milieu aqueux**
  - Liaisons H
  - Interactions hydrophobes
  - Interactions hydrophiles
    - Désorganisation des molécules d'eau
      - Parfois sévère
    - Effet sur d'autres molécules dissoutes
      - Ex: dénaturation des protéines par l'urée.



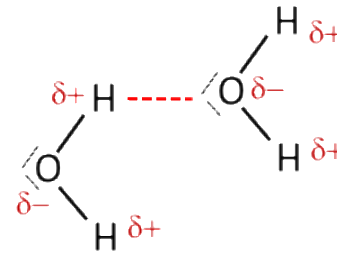
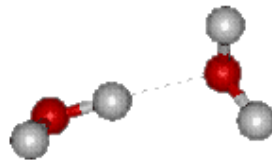
# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Liaisons Hydrogènes**



- Propriétés particulières de l'eau:

- conservation de liaisons intermoléculaires fortes après fusion de la glace
  - dépendance de ces liaisons sur l'orientation des molécules d'eau



- Distance de la liaison covalente O-H = 0,1 nm
- Distance de l'interaction O- -H intermoléculaire = 0,176 nm
  - Nettement inférieure à la distance attendue (0,26 nm)

- **Liaisons Hydrogènes**

- Energie de la liaison = 10-40 kJ/mol

- Plus forte que van der Waals (1kJ/mol)

- Nettement plus faible que la liaison covalente ou ionique (env. 500 kJ/mol)

- Rôle déterminant dans certains assemblages moléculaires:

- Structure fine des molécules et macromolécules

- Polypeptides (protéines)

- Polynucléotides (ADN, ARN)

- Micelles

- Membranes biologiques

# Interactions mises en jeu aux interfaces

- **Effet hydrophobe**

- Eau pure: 3 à 3,5 liaisons H par molécule d'eau

- à 20° C, les molécules d'eau s'assemblent par 6

- Eau + molécule apolaire:

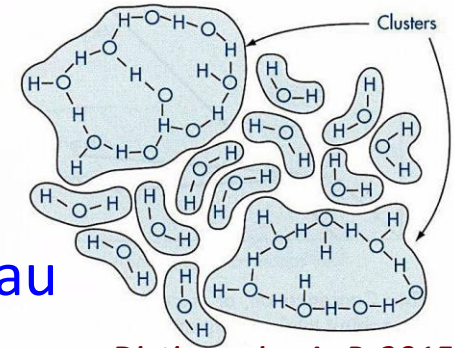
- Réorganisation des molécules d'eau

- Rupture des liaisons H et formation de nouvelles liaisons H

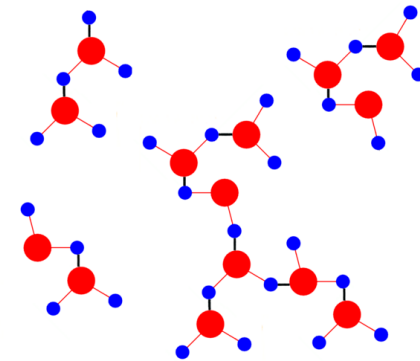
- 4 liaisons H par molécule d'eau

- Molécules d'eau plus ordonnées que dans l'eau pure

- » Diminution de l'entropie : énergétiquement défavorable



*Dictionnaire AnP, 2015*



- **Effet hydrophobe**

- Rôle crucial

- Nombreux phénomènes de surface
- Auto-assemblages moléculaires
- Conformation des protéines

- **Interaction hydrophile**

- Eau + molécule hydrophile

- Compétition pour la formation de liaisons H

- Désorganisation des molécules d'eau

- Parfois sévère

- Effet sur d'autres molécules dissoutes

- Ex: dénaturation de protéines par l'urée

# Conclusion

- **Existence de comportements complexes en solution et aux interfaces**
  - Conséquences en formulation
    - Formation des systèmes
    - Stabilité des systèmes
    - Interactions avec l'environnement (conditionnement primaire)
  - La conception d'une forme pharmaceutique nécessite des connaissances et une bonne compréhension des mécanismes physico-chimiques.

# Ouvrages de référence

- C. TANFORD, *The Hydrophobic effect: formation of micelles and biological membranes*, Wiley Interscience, New York, 1980.
- R.J. HUNTER, *Foundations of Colloid Science*, volume 1, Oxford Science Publications, 1987, 1991
- K.S. BIRDI, *Lipid and Biopolymer Monolayers at Liquid Interfaces*, Plenum Press, New York, 1989
- J. ISRAELACHVILI, *Intermolecular and Surfaces Forces*, 2e ed., Academic Press, London, 1992
- J.C. BERG, *Wettability*, Marcel Dekker, New York, 1993
- G.J. FLEER et al., *Polymers at Interfaces*, Chapman & Hall, 1993
- A. BASZKIN & W. NORDE, *Physical Chemistry of Biological Interfaces*, Marcel Dekker, New York, 2000.