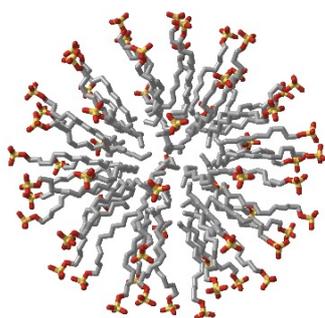


La solubilisation micellaire



François-Xavier LEGRAND
Maître de Conférences des Universités
Université Paris-Saclay
francois-xavier.legrand@universite-paris-saclay.fr

Définition d'un tensioactif

- Tout composé chimique qui, mis en solution ou dispersé dans un liquide, est capable de **s'adsorber à l'interface entre cette phase liquide et une autre phase non miscible (gazeuse, liquide ou solide)**

et ainsi de modifier l'énergie de surface des deux phases en présence est qualifié de

Tensioactif / Agent de surface / Surfactif
Surfactant / Surface Active Agent

Définition d'un tensioactif

- Les tensioactifs sont des composés **amphiphiles**, c'est-à-dire que leur structure moléculaire comporte des groupements d'atomes ayant des affinités distinctes pour un type de milieu/environnement donné.
- Cas général : Groupements polaire(s)/apolaire(s) = composés amphipolaires
- Cas particulier dans le cas de l'affinité comparée par rapport à l'eau :
Groupements hydrophile(s)/hydrophobe(s)

3

Propriétés tensioactives

- **Un tensioactif présente certaines propriétés ou « pouvoirs » qui dépendent étroitement de la nature et de la structure de ses groupements constitutifs**
 - **Pouvoir mouillant :**
 - Favorise l'étalement d'un liquide sur une surface.
 - Une diminution de l'angle de contact entre le liquide et la surface correspond à une augmentation de la mouillabilité.
 - Un angle nul indique l'étalement parfait du liquide.
 - **Pouvoir émulsionnant :**
 - Favorise la formation d'une émulsion, c'est-à-dire la dispersion d'une phase liquide au sein d'une autre phase liquide miscible continue.
 - Exemple : gouttelettes d'huile dans de l'eau ou gouttelettes d'eau dans de l'huile.

4

Propriétés tensioactives

- **Un tensioactif présente certaines propriétés ou « pouvoirs » qui dépendent étroitement de la nature et de la structure de ses groupements constitutifs**
 - **Pouvoir moussant :**
 - Favorise la formation d'une mousse, c'est-à-dire d'un ensemble de cellules gazeuses séparées par des lames minces de liquide résultant de la juxtaposition de bulles produites par un gaz dispersé dans un liquide.
 - **Pouvoir dispersant :**
 - Favorise la formation d'une dispersion, c'est-à-dire la répartition finement divisée d'une ou de plusieurs phases ou sein d'une autre phase non miscible continue.
 - **Pouvoir suspensif :**
 - Maintien en suspension de particules solides dans un liquide.

5

Propriétés tensioactives

- **Un tensioactif présente certaines propriétés ou « pouvoirs » qui dépendent étroitement de la nature et de la structure de ses groupements constitutifs**
 - **Pouvoir solubilisant :**
 - L'aptitude qu'a un agent de surface à donner à une molécule insoluble (le plus souvent dans l'eau) une solubilité apparente par association micellaire.
 - **Pouvoir détergent :**
 - La détergence désigne le processus par lequel un agent de surface est capable par adsorption à la surface d'un matériau (textile, minéral, métallique) d'enlever des molécules insolubles ou des petites particules et de les mettre en solution ou en dispersion.

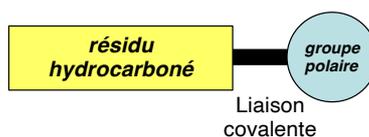
6

Propriétés tensioactives

- **Un tensioactif présente certaines propriétés ou « pouvoirs » qui dépendent étroitement de la nature et de la structure de ses groupements constitutifs**
 - **Pouvoir bactériostatique / bactéricide :**
 - Limite la prolifération des bactéries / détruit les bactéries.
 - Cet effet serait dû à l'action destructrice de certains agents de surface sur la membrane cytoplasmique.
 - **Autres propriétés :**
 - Pouvoir anti-déposition : empêche la floculation de particules.
 - Pouvoir complexant, chélateur ou séquestrant : association forte avec certains cations.

7

1/ Les composés amphiphiles de structure lipidique



8

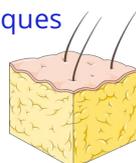
Des lipides naturels ...

- **Les lipides de métabolisme**

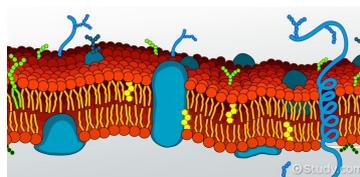
- Acides gras essentiels – Vitamines
Hormones – Terpènes – Sels biliaires

- **Les lipides de structures**

- Cohésion-propriétés mécaniques
- Protection
- Compartimentation
- Fonctions cellulaires

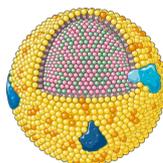


Céramides

Phospholipides
Cholestérol
Glycolipides

- **Les lipides de réserve**

- Triglycérides



9

... aux lipides synthétiques

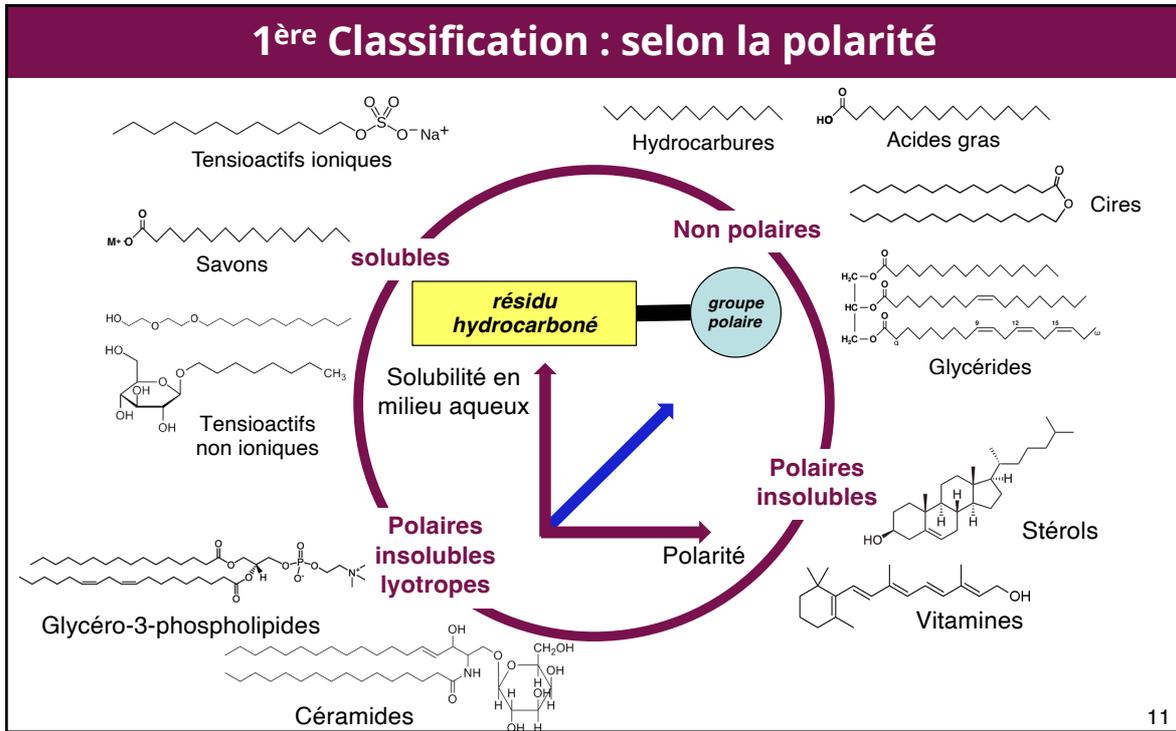
- **Dérivés des lipides naturels**

- Hydrolyse - Saponification
- Hydrogénation

- **Dérivés issus de la synthèse totale**

- Chimie du glycérol et des hydrocarbures

10



Classification plus récente

Basée sur les interactions en surface et en volume avec l'eau (D.M. Small, 1986)

Lipides Non polaires	Lipides polaires
<ul style="list-style-type: none"> - Pas de monocouche à l'interface air-eau - Non miscible à l'eau 	<ul style="list-style-type: none"> - Monocouches stables à l'interface air-eau et non solubles dans l'eau - Monocouches instables à l'interface air-eau et solubles dans l'eau - Solutions micellaires à faible concentration
<p style="text-align: center;">Classe I</p> <p>Hydrocarbures Paraffines Cires</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Peuvent s'hydrater - Lyotropes à forte concentration - Insolubles à forte concentration <p style="text-align: center;">Classe II</p> <p style="text-align: center;">Classe IIIA</p> <p style="text-align: center;">Classe IIIB</p> <p>Savons Détergents Lysolécithines</p> <p>Sels biliaires Saponines</p>
<p style="text-align: center;">Matériaux lipidiques solides ou liquides</p> <p style="text-align: center;">Dispersions/Suspensions biphasiques en milieu aqueux</p>	<p style="text-align: center;">Structures hydratées de type cristal liquide = COMPORTEMENT LYOTROPE</p> <p style="text-align: center;">MESOPHASES</p> <p style="text-align: center;">Cristallisation</p>

12

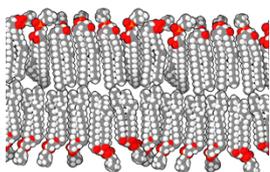
Propriétés d'auto-assemblage

Propriétés thermotropes

Hydrocarbures
aliphatiques/aromatiques

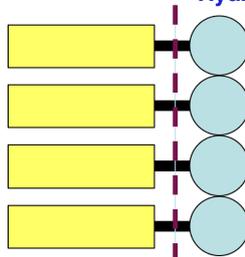
Cohésion

Interactions Attractives de Van
der Waals (forces de London)



Transition solide-liquide
Cristallisation des chaînes hydrocarbonées
Transitions solide-solide $f(T)$
Polymorphisme

Hydrophile



Propriétés lyotropes

Groupes non-ioniques,
anioniques/cationiques
ou zwitterioniques

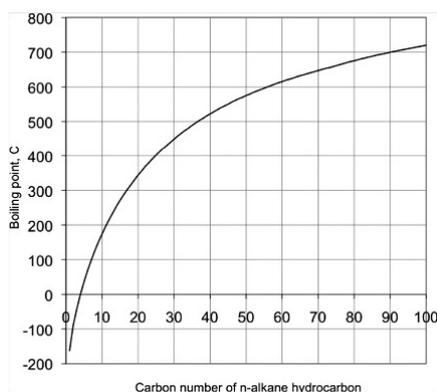
Interface

Ether -O-
Ester -CO-O-
Amine -NH- ou -NR-
Amide -CO-NH-
Thioéther -S-

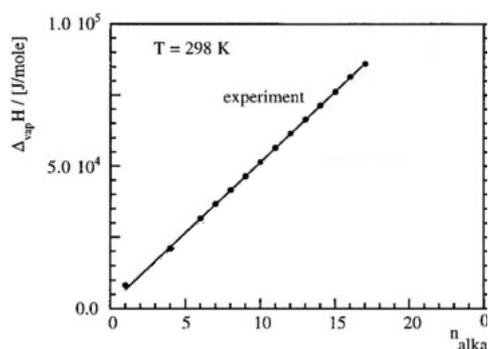
13

Cohésion des alcanes à l'état liquide

Température d'ébullition



Enthalpie de vaporisation à 298K

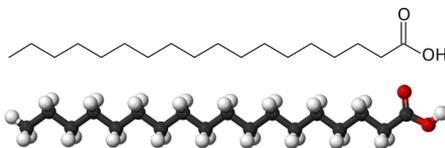


La cohésion de l'état liquide des composés apolaires comme les alcanes repose sur les forces attractives de dispersion de London de type dipôle induit-dipôle induit. Ce phénomène est lié aux hétérogénéités statistiques de la répartition du nuage électronique le long des molécules d'alcane. Plus la molécule contient d'atomes, plus sa polarité temporellement induite est importante et donc plus les forces attractives entre molécules sont grandes.

14

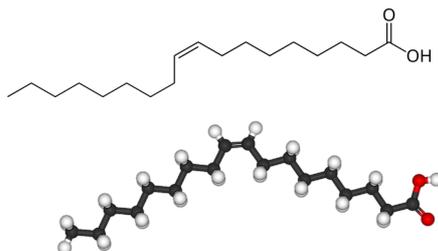
Transition solide-liquide des acides gras

Acide stéarique
18:0



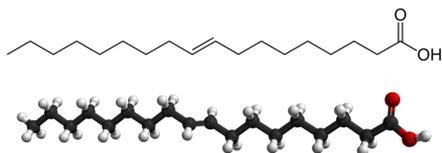
$T_{\text{fusion}} = 69,6^{\circ} \text{ C}$

Acide oléique
18:1 cis-9



$T_{\text{fusion}} = 16,3^{\circ} \text{ C}$

Acide élaïdique
18:1 trans-9

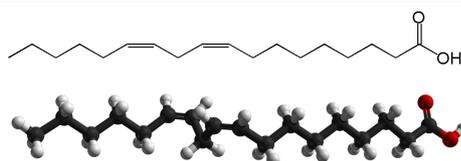


$T_{\text{fusion}} = 43,7^{\circ} \text{ C}$

15

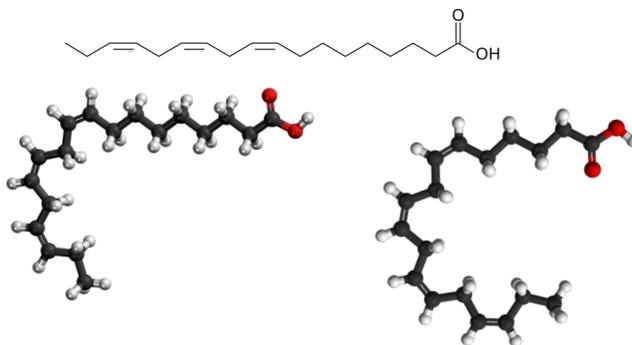
Transition solide-liquide des acides gras

Acide linoléique
18:2 cis-9,12



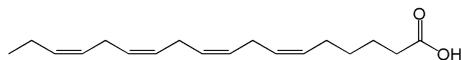
$T_{\text{fusion}} = -5^{\circ} \text{ C}$

Acide linoléique
18:3 cis-9,12,15



$T_{\text{fusion}} = -15^{\circ} \text{ C}$

Acide stéaridonique
18:4 cis-6,9,12,15



$T_{\text{fusion}} \approx -114^{\circ} \text{ C}$

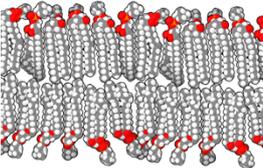
16

Propriétés d'auto-assemblage

Propriétés thermotropes

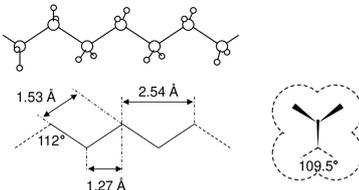
Hydrocarbures aliphatiques/aromatiques

Cohésion
Interactions Attractives
Forces de Van der Waals (forces de London)

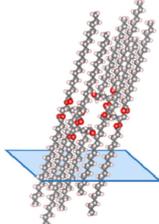


Transition solide-liquide
Cristallisation des chaînes hydrocarbonées
Transitions solide-solide $f(T)$
Polymorphisme

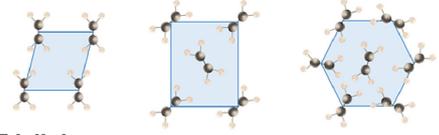
Arrangement zigzag des chaînes hydrocarbonées aliphatiques



Empilement smectique (multicouches)



Organisation des chaînes dans le plan transversal



Triclinique Orthorhombique Hexagonal

Température

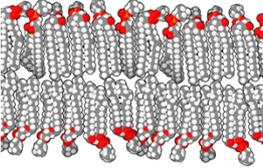
17

Propriétés d'auto-assemblage

Propriétés thermotropes

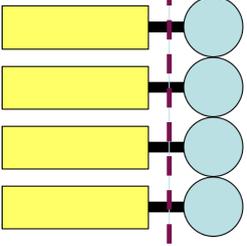
Hydrocarbures aliphatiques/aromatiques

Cohésion
Interactions Attractives
Forces de Van der Waals (forces de London)



Transition solide-liquide
Cristallisation des chaînes hydrocarbonées
Transitions solide-solide $f(T)$
Polymorphisme

Hydrophile



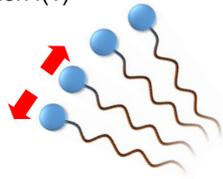
Interface
Ether -O-
Ester -CO-O-
Amine -NH- ou -NR-
Amide -CO-NH-
Thioéther -S-

Propriétés lyotropes

Groupes non-ioniques, anioniques/cationiques ou zwitterioniques

Répulsion
Interactions répulsives
Répulsion stérique
Répulsion électrostatique
Force d'hydratation

Hydratation $f(T)$



Structures mixtes avec l'eau : MESOPHASES

18

Exemples de mésophases formées par les lipides polaires en présence d'eau

Si apport d'énergie = Formation de nanoparticules

Phase lamellaire

Phase hexagonale

Phase éponge

Phases cubiques bicontinues

19

Cas des micelles

Micelles globulaires : géométrie sphérique

n-Dodecyl-β-D-Maltopyranoside,

Micelles géantes : géométrie cylindrique

Lauryl Maltose Neopentyl Glycol

20

Courbure spontanée

Interactions locales entre molécules voisines

Répulsions entre les têtes polaires

- ↗ Stérique (lipides non-ioniques)
Volume exclus, hydratation
- ↘ Electrostatique (lipides ioniques)
Interaction coulombienne, double couche électrique

Attraction entre les chaînes hydrocarbonées ⇔ effet « hydrophobe » (van der Waals)

Contrainte d'épaisseur maximale des agrégats

$e_{max} = 2L$

$L =$ Longueur de la chaîne étirée

Interactions attractives et répulsives définissent l'aire optimale occupée par les têtes polaires à l'interface hydrophile-hydrophobe

aire optimale à l'interface > aire géométrique

Courbure spontanée de l'interface c_0

21

Courbure spontanée et séquence de forme

Courbure moyenne de l'interface : $c = 1/R_1 + 1/R_2$

R_1 et R_2 rayons de courbure principaux de l'interface

Sphère : $R_1 = R_2 = R$
courbure $c = 2/R$
 $V/S = (1/3) \times R \Leftrightarrow V/(SR) = 1/3$

Cylindre : $R_1 = R ; R_2 = \infty$
courbure $c = 1/R$
 $V/S = (1/2) \times R \Leftrightarrow V/(SR) = 1/2$

Plan : $R_1 = R_2 = \infty$
courbure $c = 0$
 $V/S = h \Leftrightarrow V/(Sh) = 1$

Contrainte de cœur : $R = L$

$a_0 L$ volume projeté

v volume de la chaîne

a_0 aire à l'interface

L longueur de la chaîne

$c_0 \approx 2/L$

$v/(a_0 L) \approx 1/3$

Micelles globulaires quasi-sphériques

$c_0 \approx 1/L$

$v/(a_0 L) \approx 1/2$

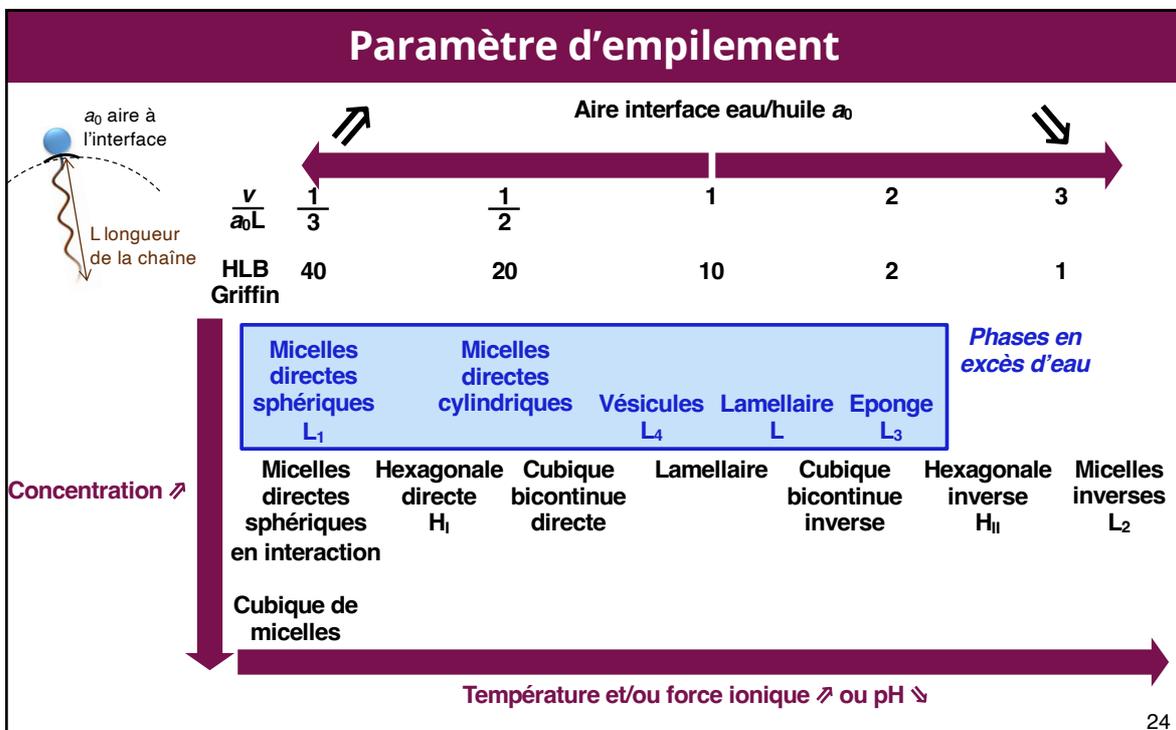
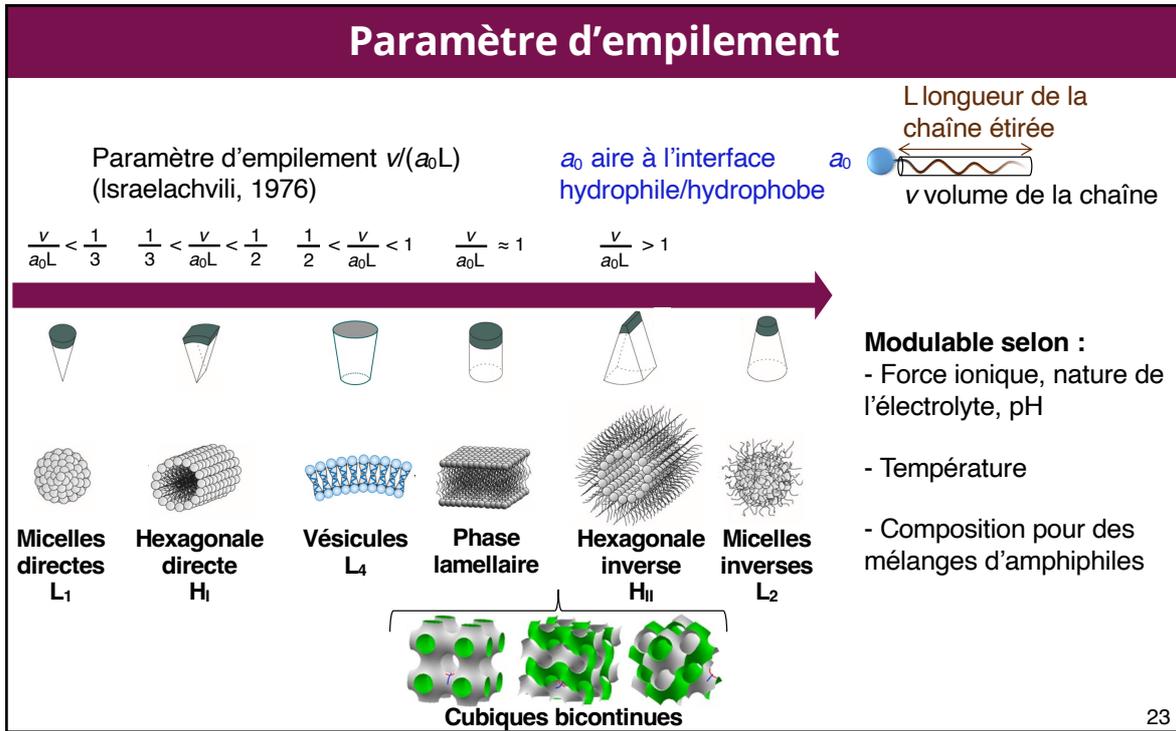
Micelles localement cylindriques

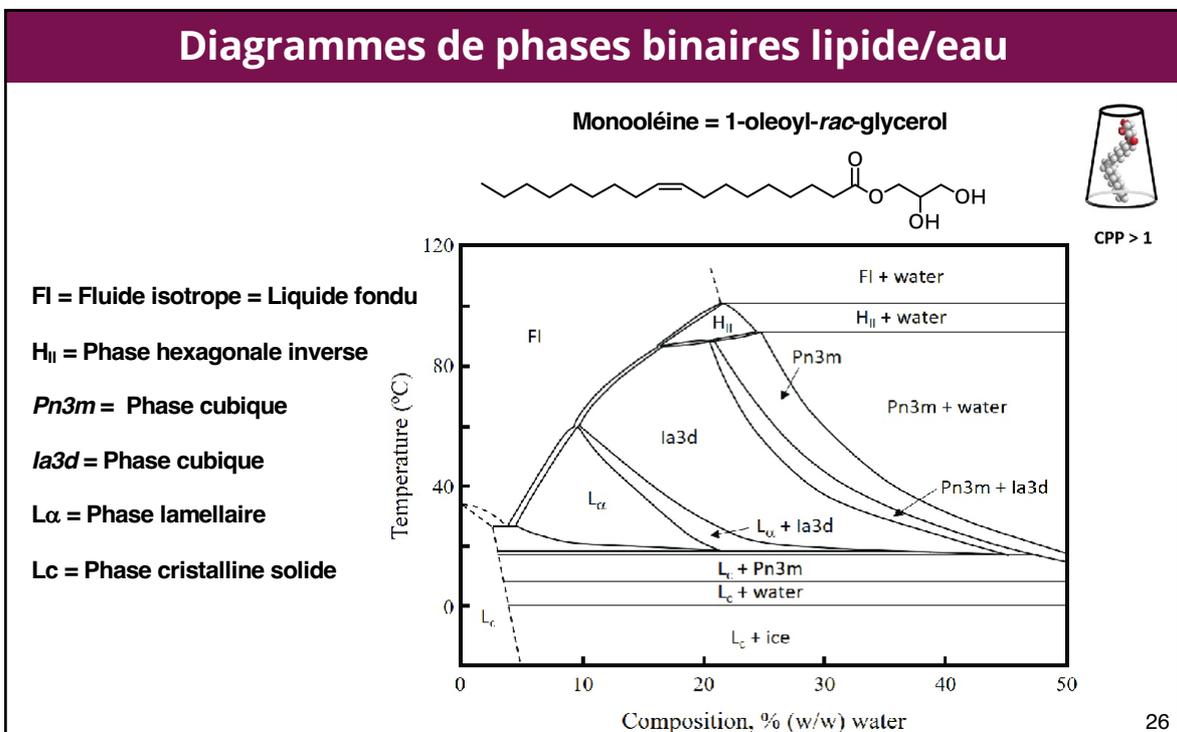
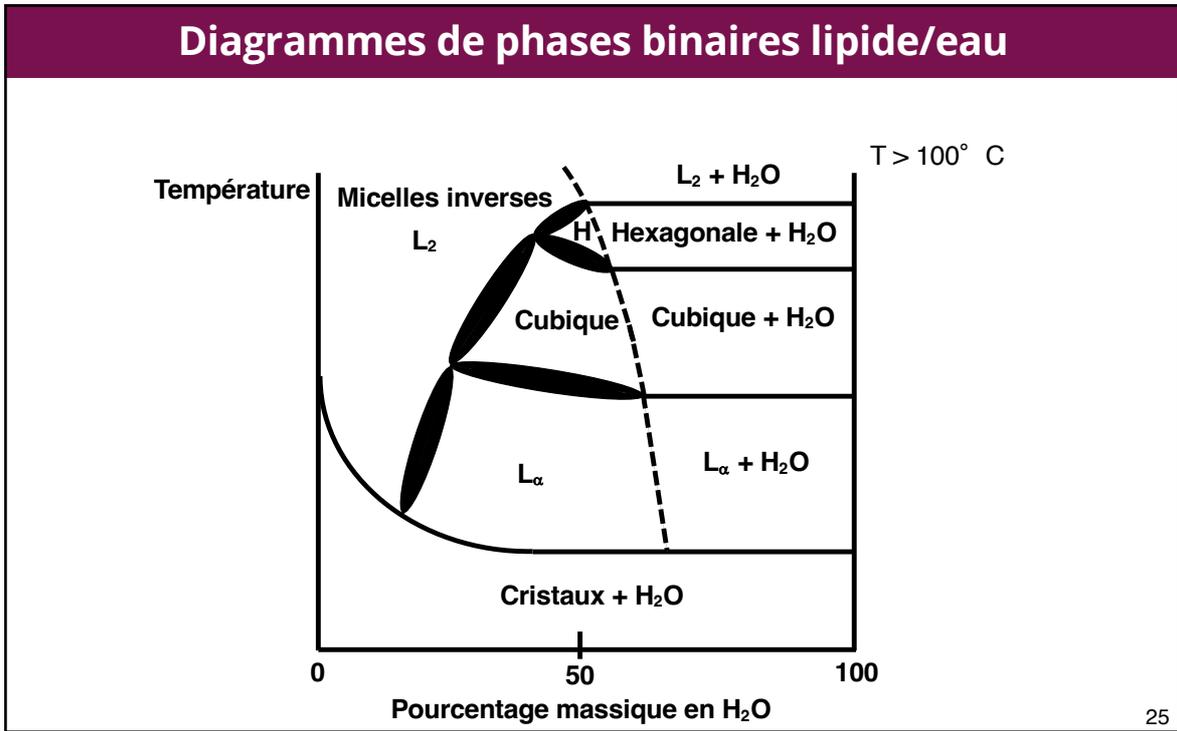
$c_0 \approx 0$

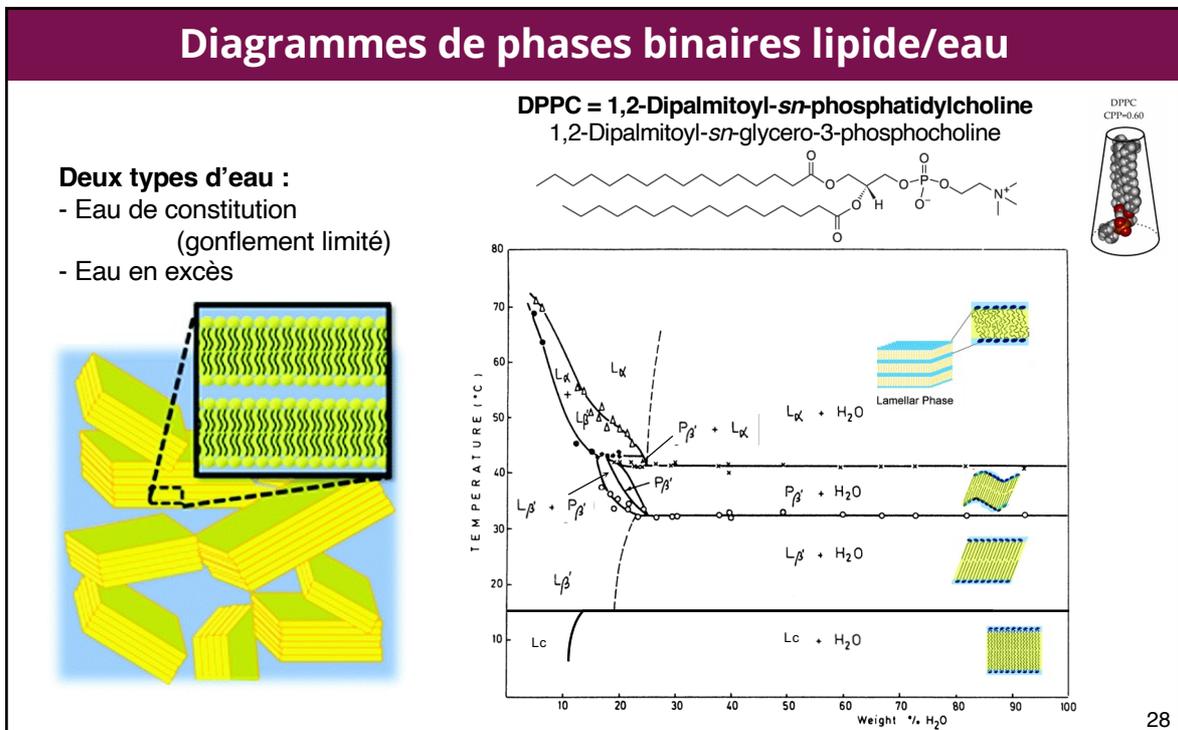
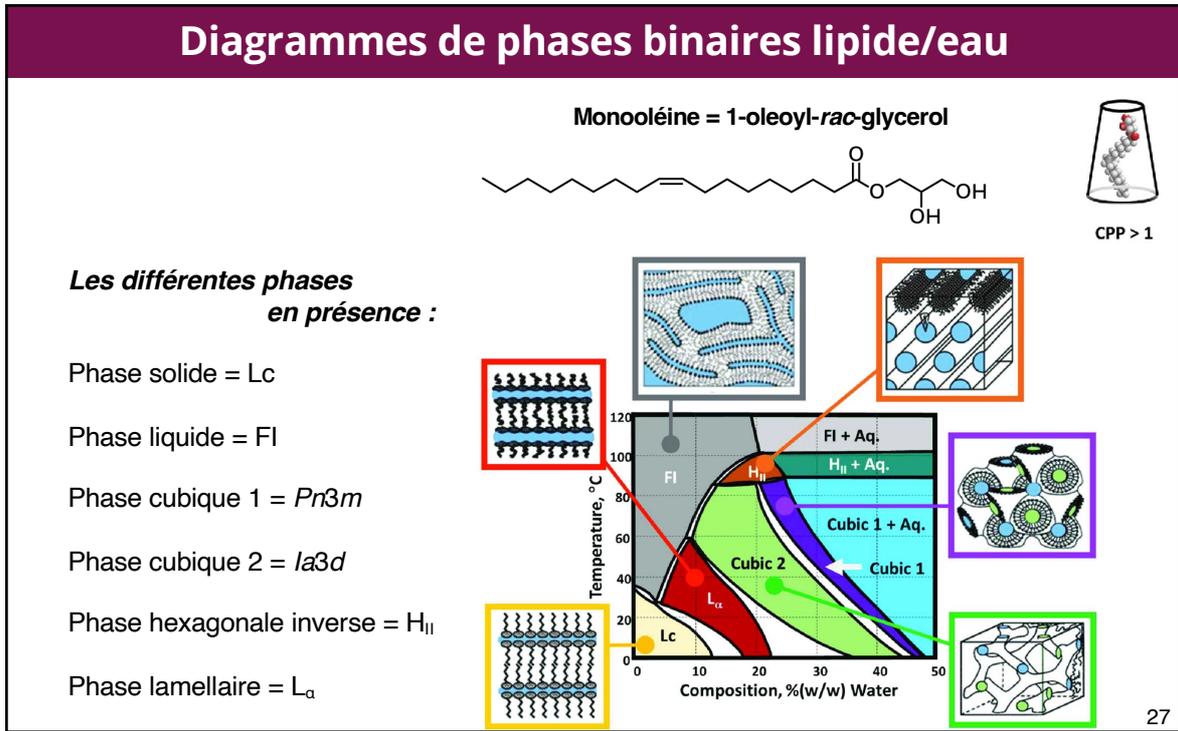
$v/(a_0 L) \approx 1-2$

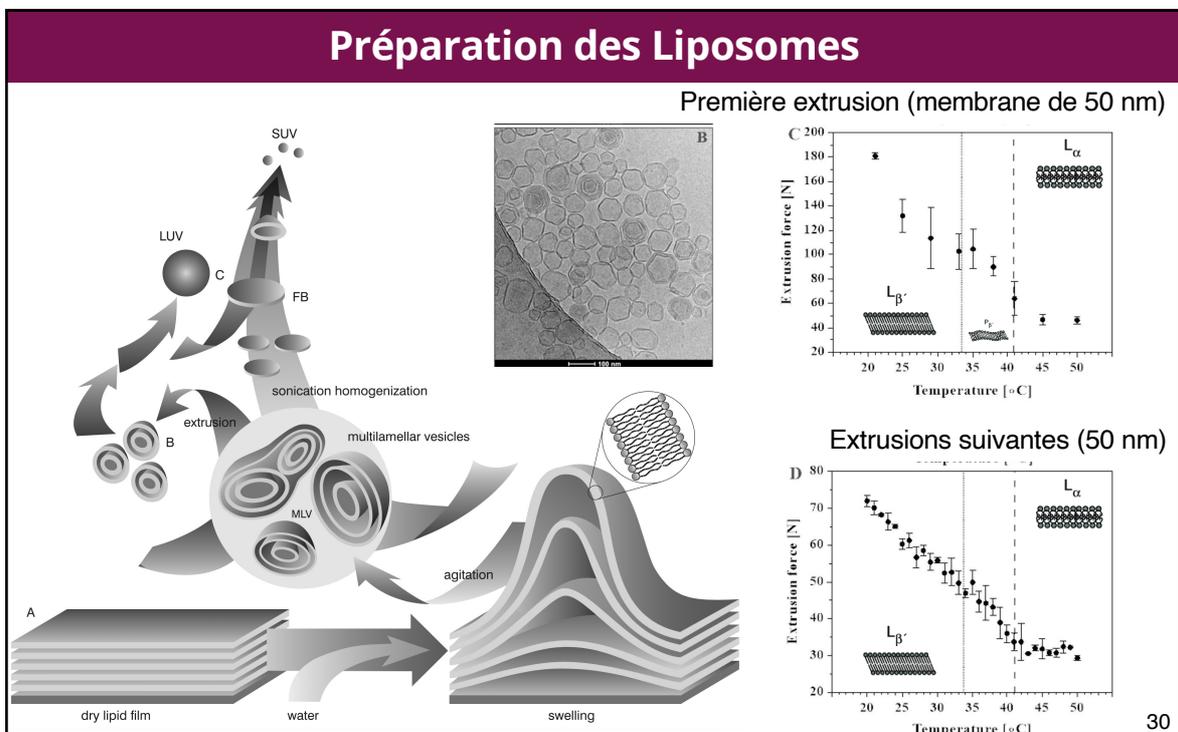
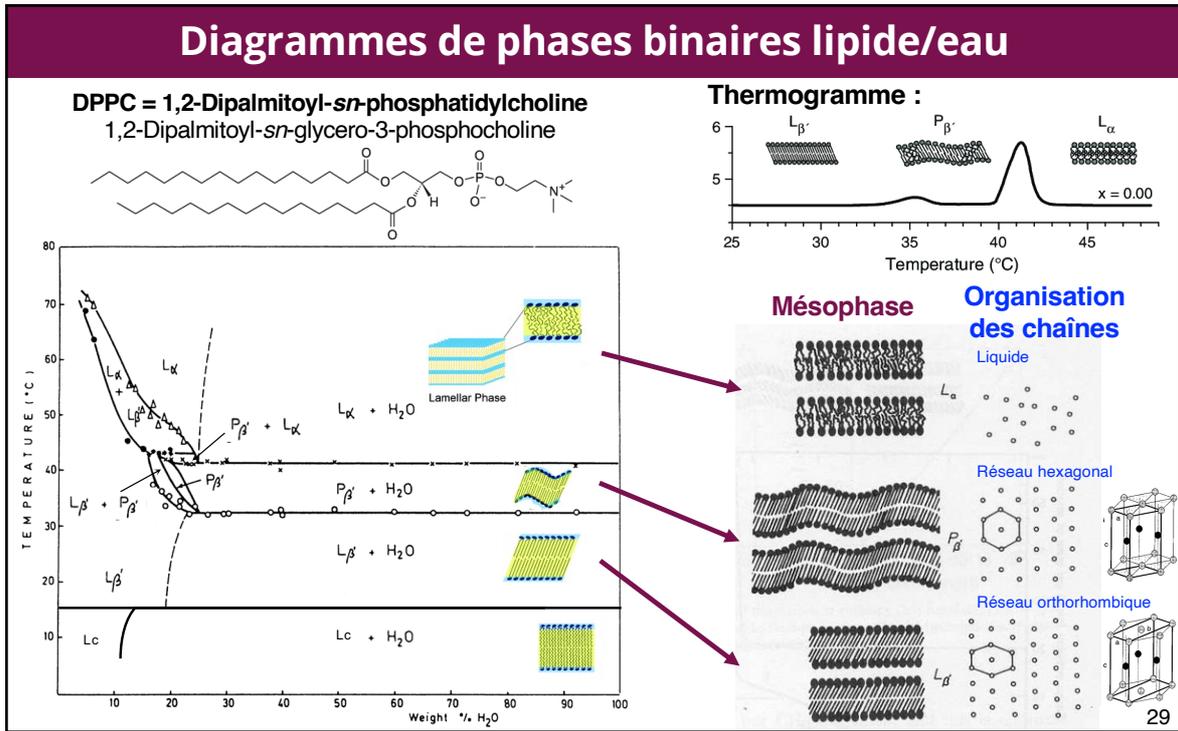
Bicouches

22

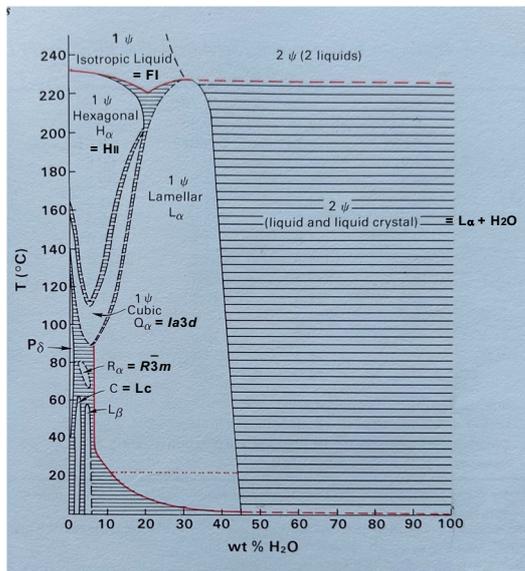








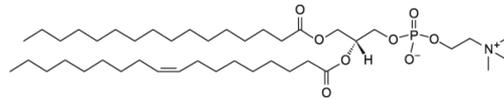
Diagrammes de phases binaires lipide/eau



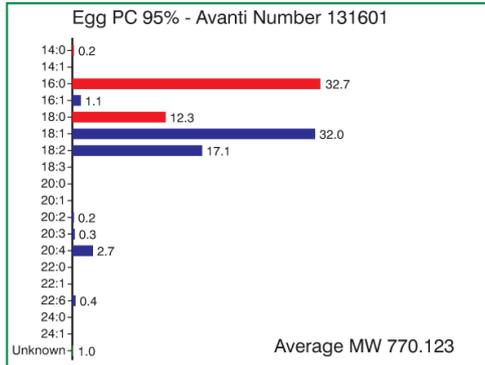
EPC = Egg Phosphatidylcholine

Souvent décrit comme

1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine

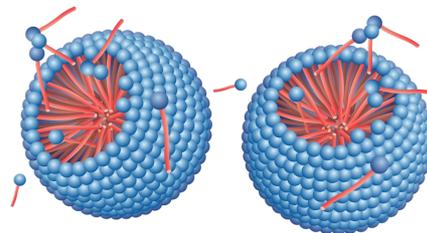


En réalité



31

2/ L'état micellaire



32

Quelques généralités sur les micelles

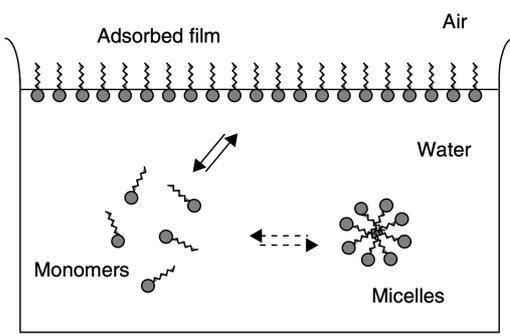
- Agrégats moléculaires qui se forment spontanément en milieu aqueux
- Capables d'incorporer ou de « solubiliser » une substance hydrophobe ou amphiphile

$$\frac{v}{a_0L} < \frac{1}{3}$$


Micelles directes
 L_1

$$\frac{1}{3} < \frac{v}{a_0L} < \frac{1}{2}$$


Hexagonale directe
 H_1

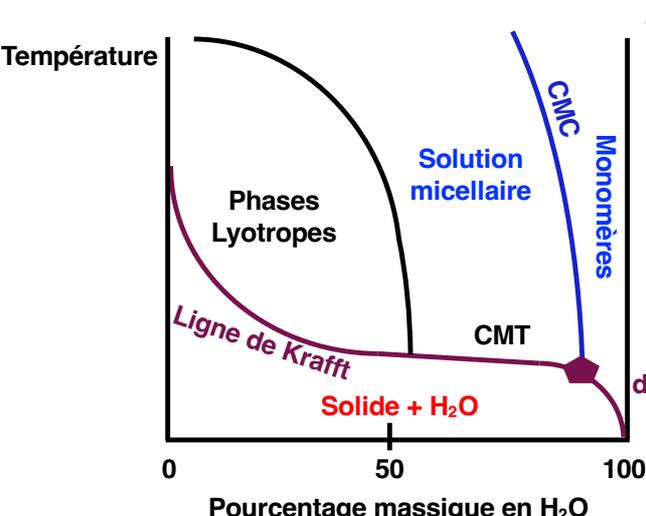


temps de résidence
tensioactif/micelles $\approx 10^{-8} - 10^{-3}$ s

33

Diagrammes de phases binaires lipide/eau

Lipides lyotropes solubles de classes IIIA Cas des lipides ioniques



Température

Pourcentage massique en H₂O

$T > 100^\circ \text{C}$

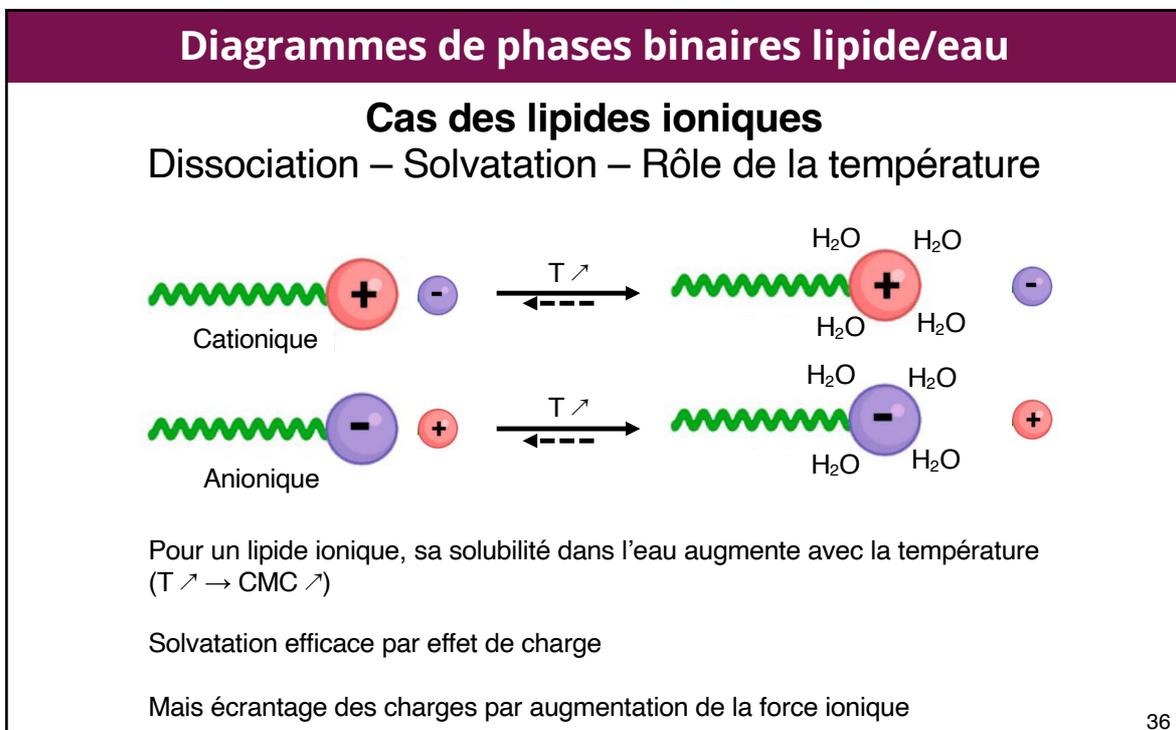
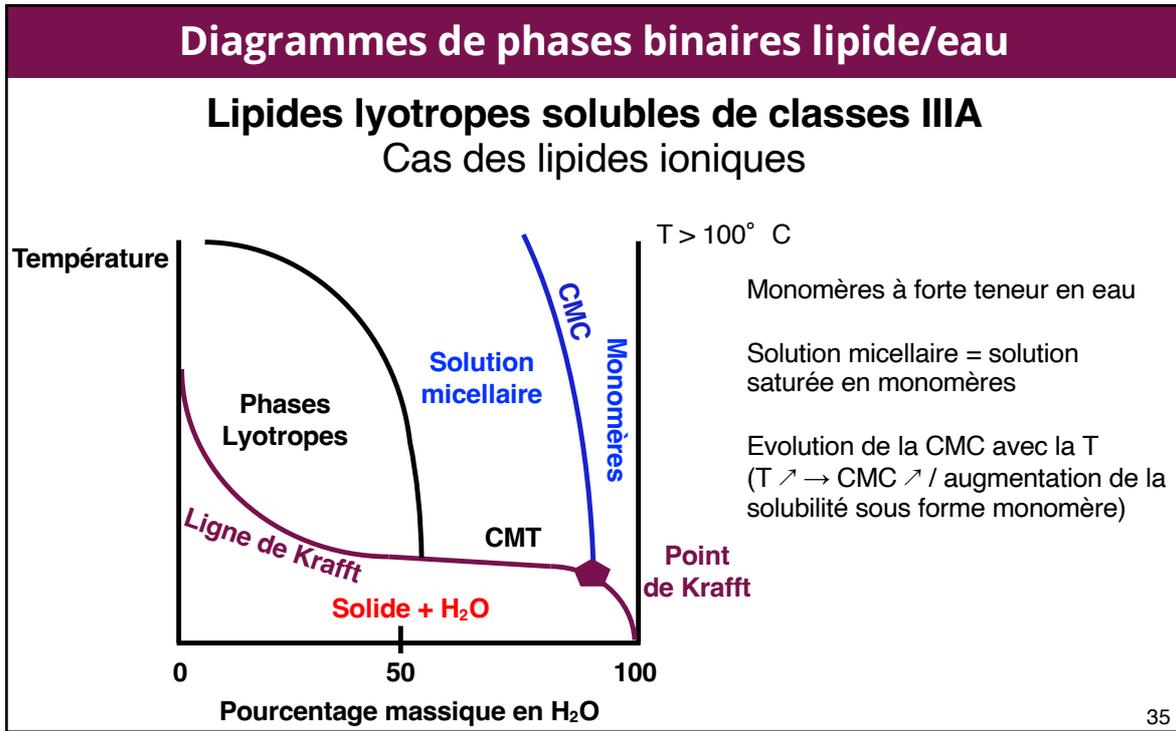
Séquence de mésophases =
Quand \nearrow eau :
inverses \rightarrow lamellaire \rightarrow directes

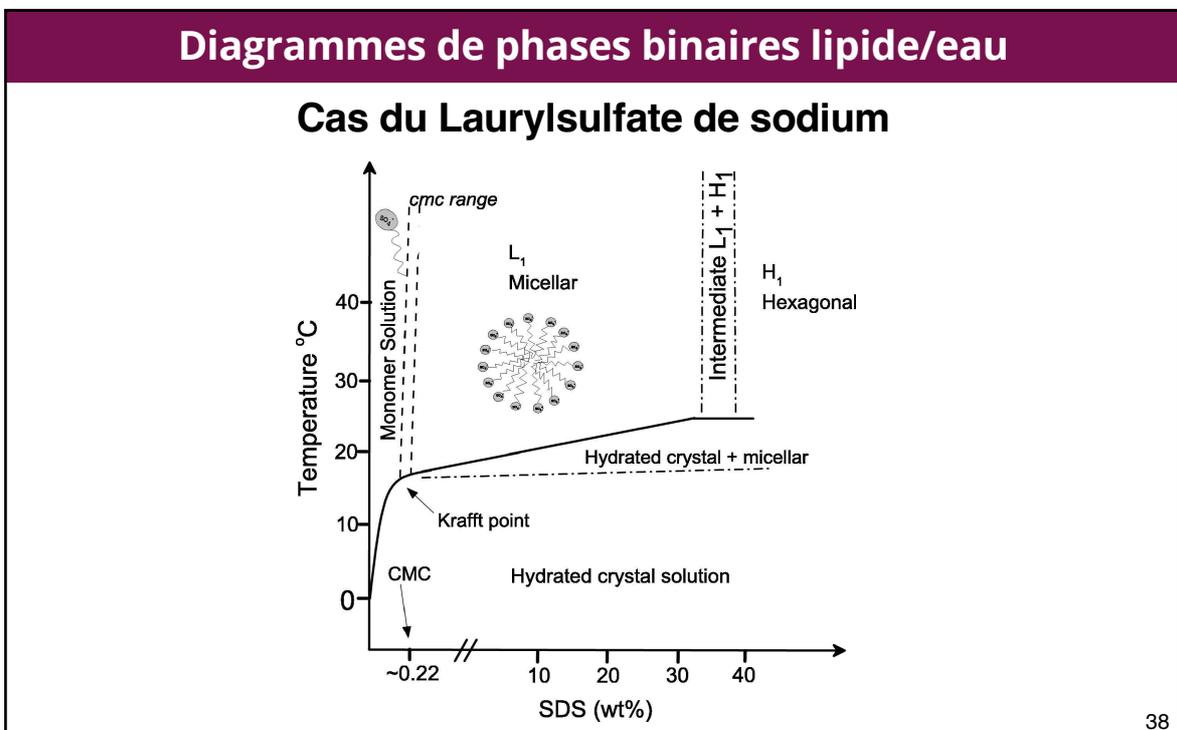
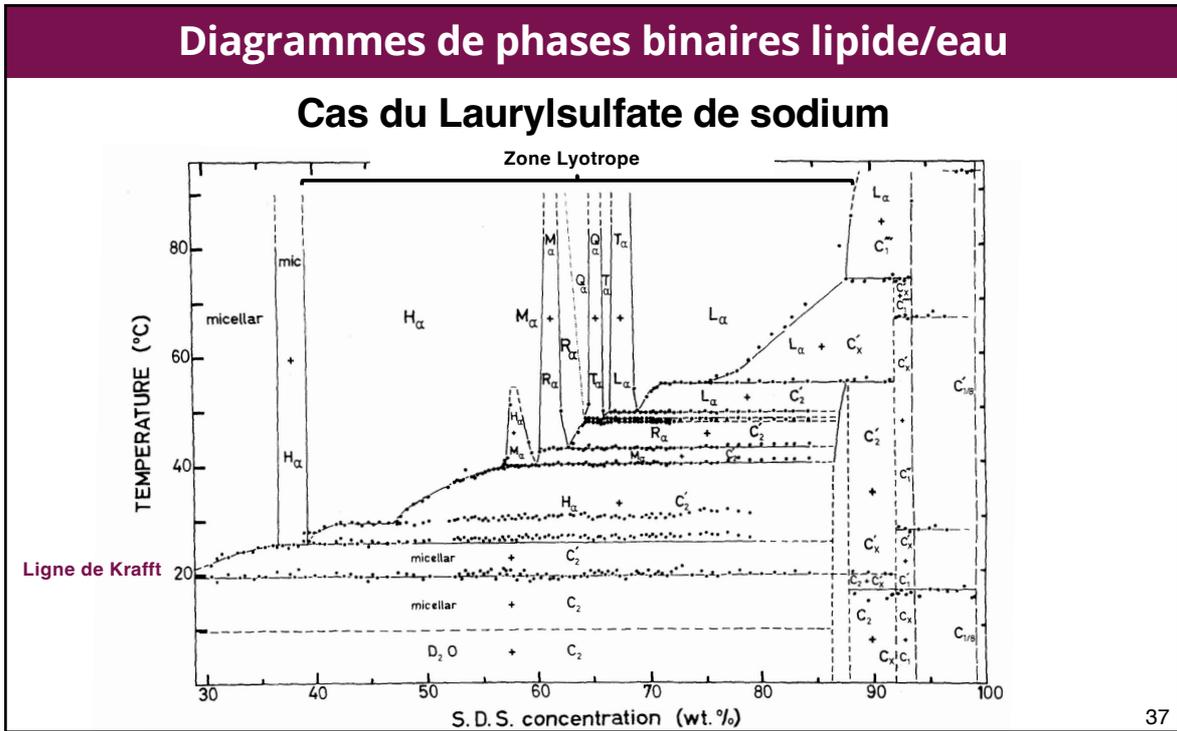
CMC = concentration micellaire critique

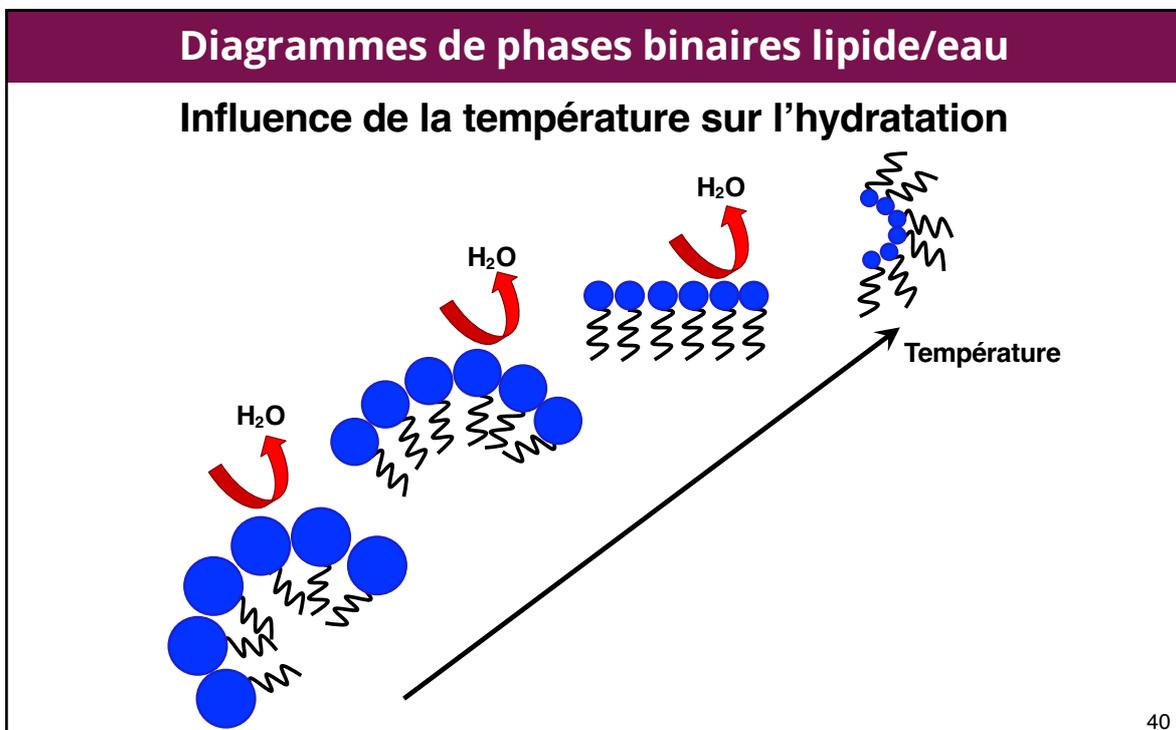
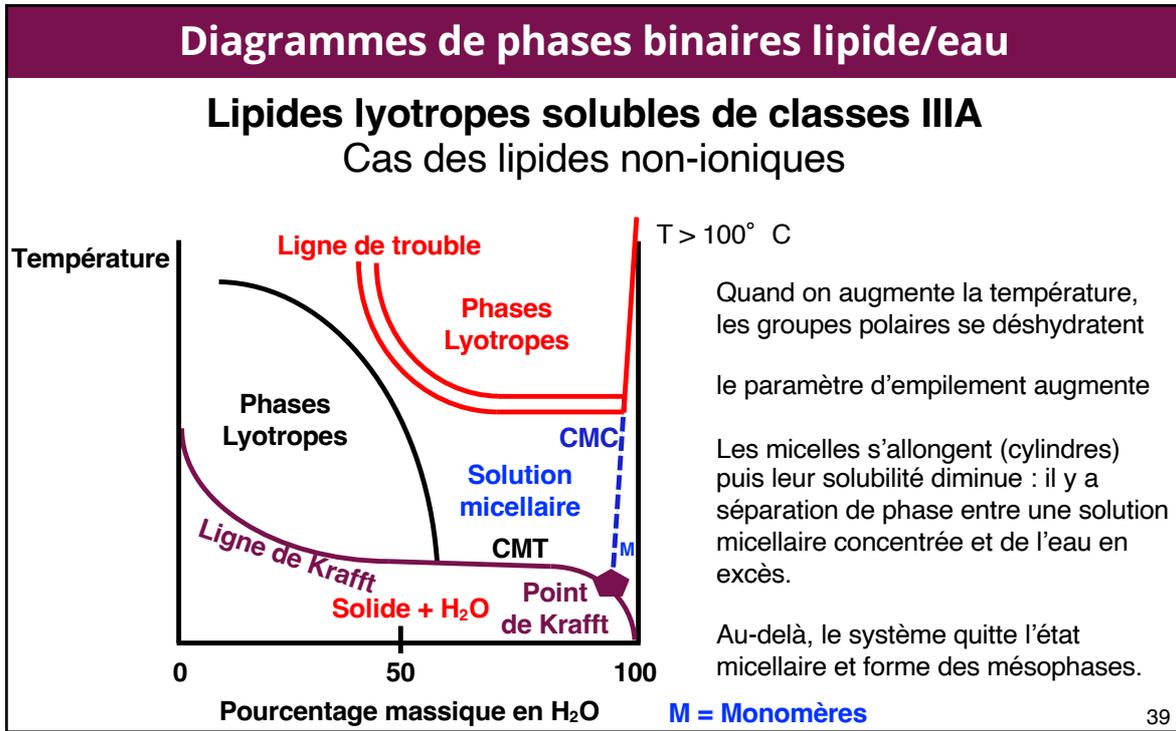
CMT = température micellaire critique

Point de Krafft = Point triple où coexistent solide / monomères / micelles

34







Ligne de trouble et morphologie

Evolution de la CMC avec la T :
 $T \nearrow \rightarrow \text{CMC} \searrow$

Au-dessus de la ligne de trouble :
système biphasique
séparation micelles/eau

Sous ligne de trouble :
solution micellaire
isotrope monophasique

41

Diagrammes de phases binaires lipide/eau

Cas des lipides non-ioniques

Déshydratation – Rôle de la température

$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{i-1}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_j-\text{OH}$
 $= \text{C}_i\text{E}_j$

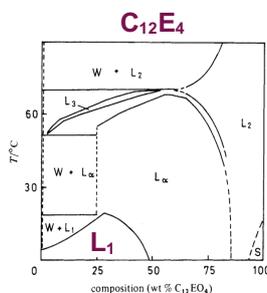
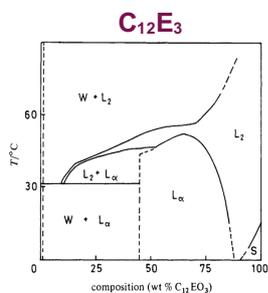
Variation du point de trouble avec le volume de la tête polaire

Variation du point de trouble avec la longueur de la chaîne

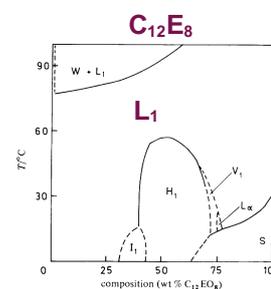
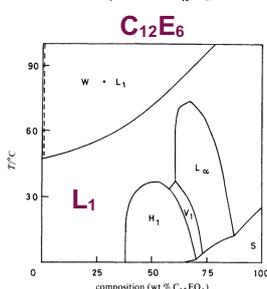
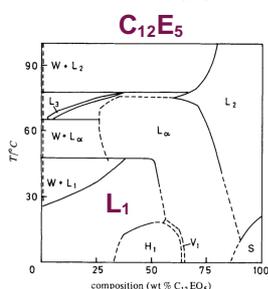
42

Diagrammes de phases binaires lipide/eau

Cas des $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_f-\text{OH}$ (C_{12}E_f)



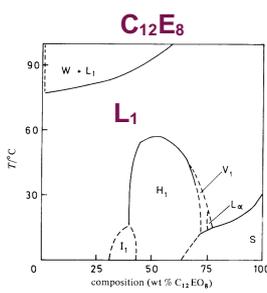
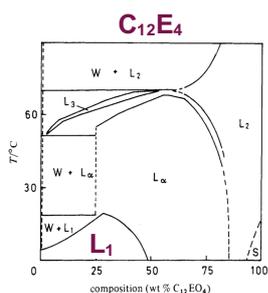
L_1 = Micelles directes monophasiques
 L_2 = Micelles inverses monophasiques
 L_3 = Phase éponge
 L_α = Phase lamellaire
 H_1 = Phase hexagonale directe
 V_1 = Phase cubique bicontinue
 I_1 = Phase cubique directe
 S = Phase cristalline solide



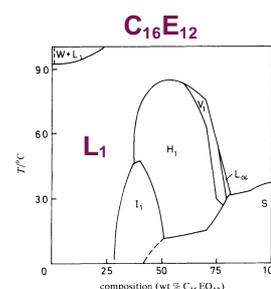
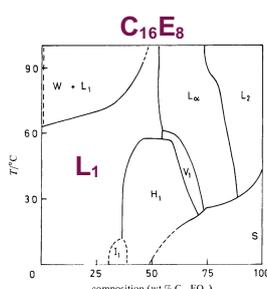
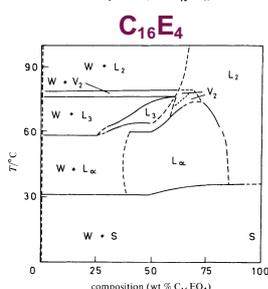
43

Diagrammes de phases binaires lipide/eau

Cas des $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{i-1}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_f-\text{OH}$ (C_iE_f)

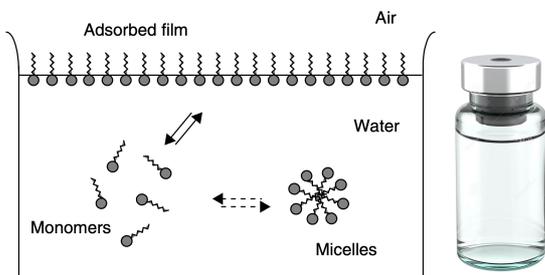


L_1 = Micelles directes monophasiques
 L_2 = Micelles inverses monophasiques
 L_3 = Phase éponge
 L_α = Phase lamellaire
 H_1 = Phase hexagonale directe
 V_1 = Phase cubique bicontinue
 I_1 = Phase cubique directe
 S = Phase cristalline solide

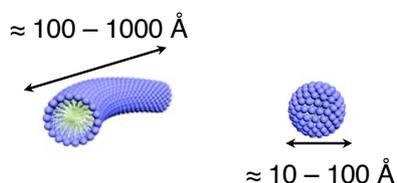


44

Caractérisation d'un système micellaire



Solution micellaire diluée : 1 seule phase
 \Leftrightarrow liquide homogène, transparent,
 optiquement isotrope



\Rightarrow Domaine d'existence (diagramme de phase en faisant varier le milieu aqueux)

\Rightarrow Point/ligne de Krafft

\Rightarrow Point de trouble pour les non-ioniques

\Rightarrow CMC – CMT

\Rightarrow Nombre d'agrégation

\Rightarrow Géométrie

Techniques d'étude structurale

Diffusion des rayons X

Diffusion des neutrons

Diffusion de la lumière

Microscopie électronique

45

Détermination de la CMC

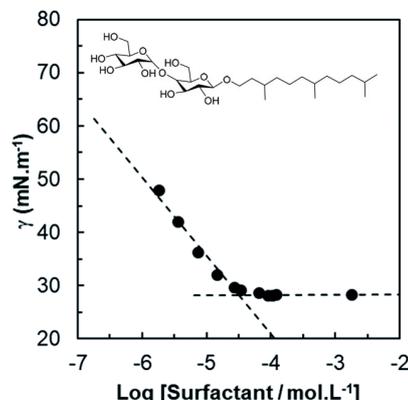
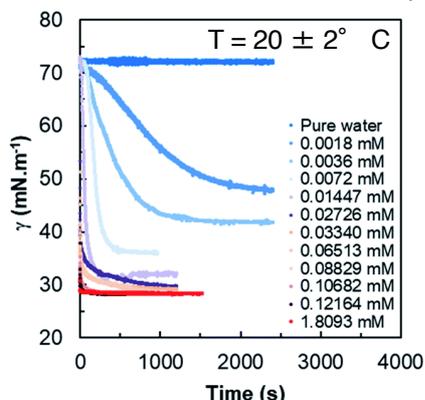
Changement de propriétés des solutions aqueuses

Méthode de choix

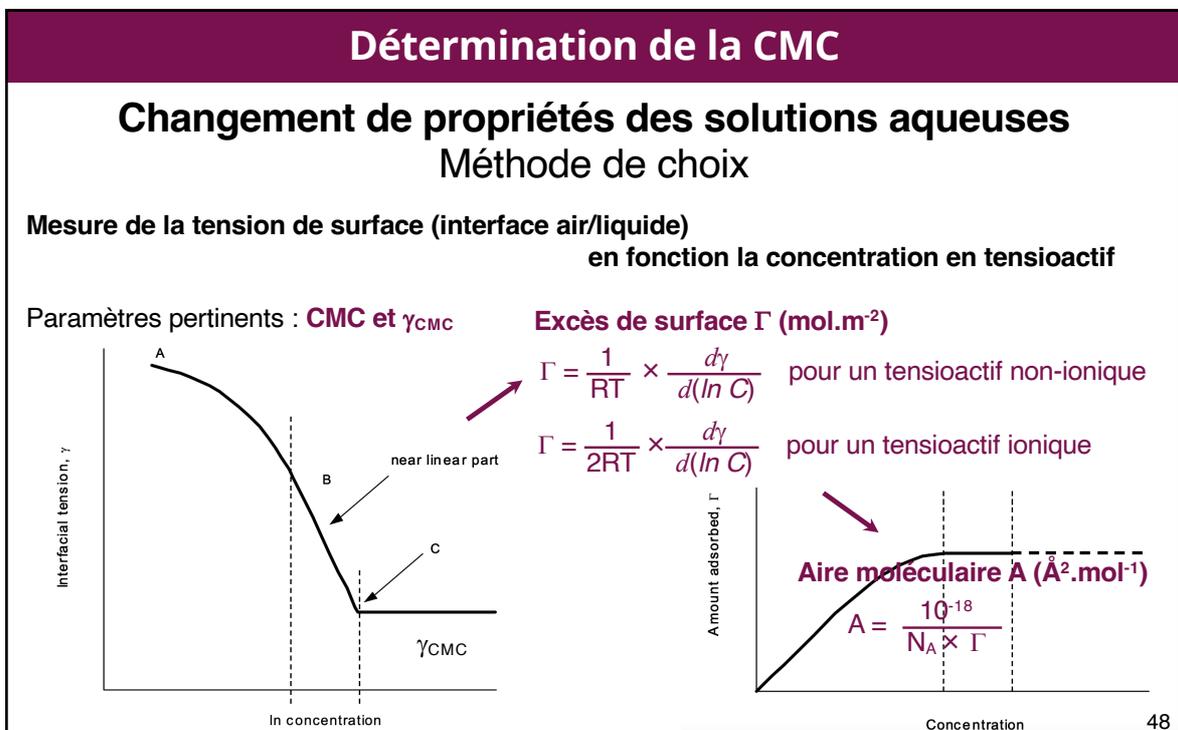
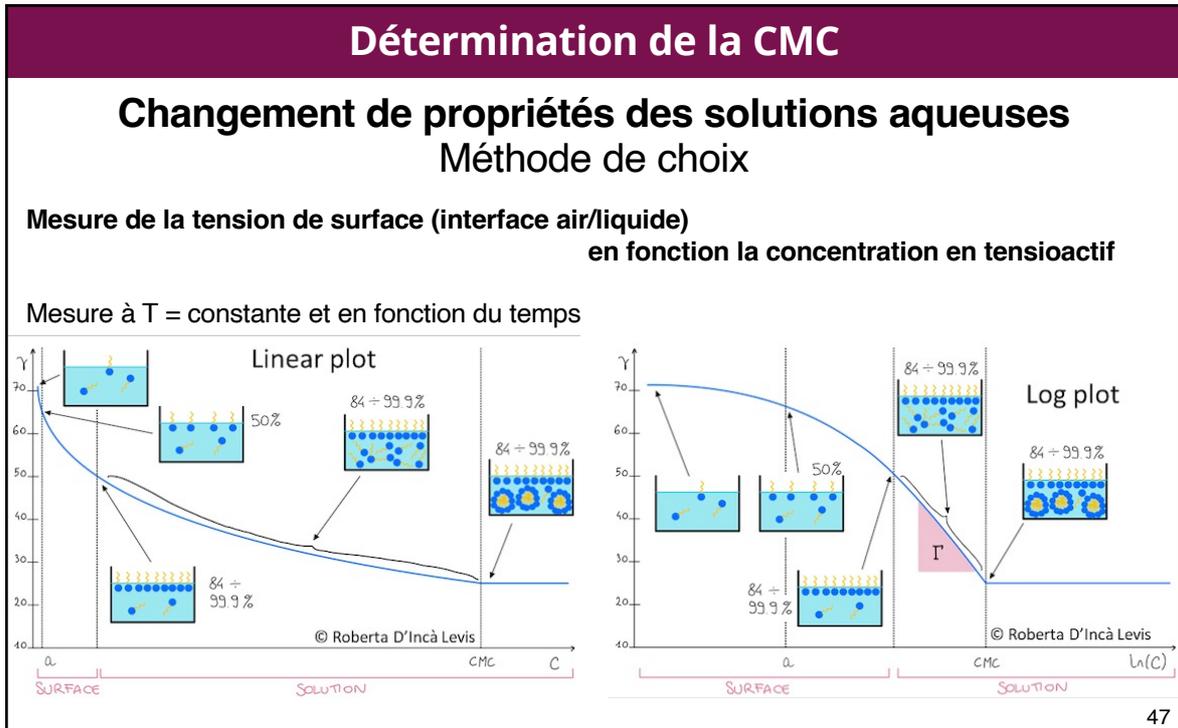
Mesure de la tension de surface (interface air/liquide)

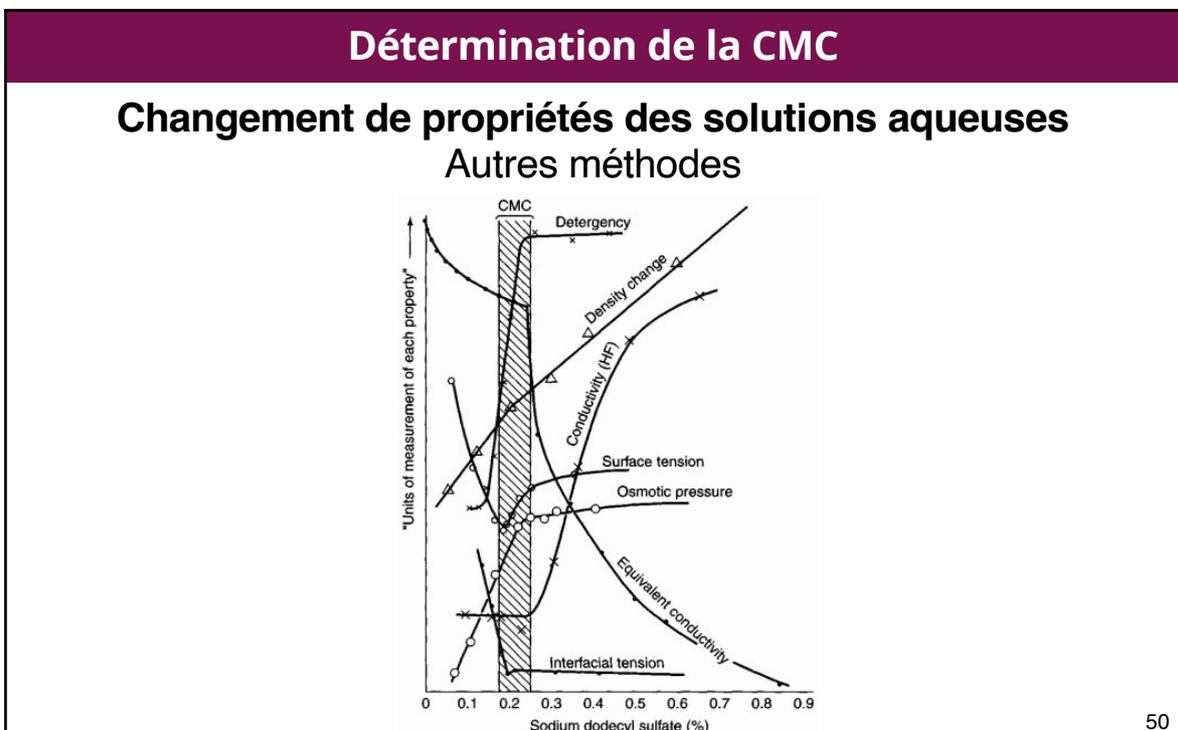
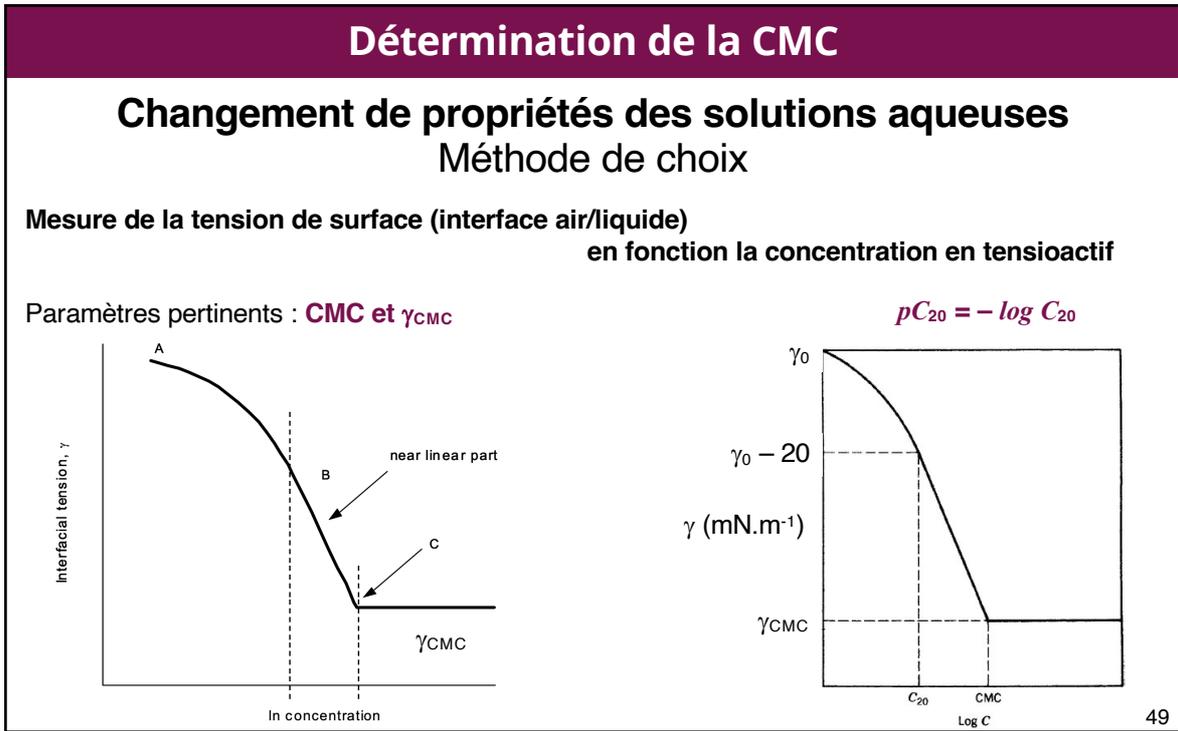
en fonction la concentration en tensioactif

Mesure à $T = \text{constante}$ et en fonction du temps

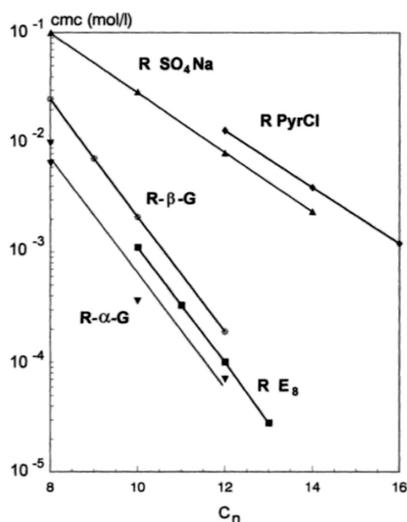


46





Influence de la longueur de la chaîne hydrocarbonée



Pour une série homologue :

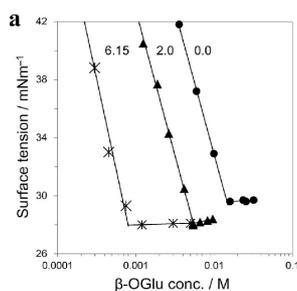
$$\log_{10} \text{CMC} = a - b \times n$$

avec a constante qui dépend essentiellement de la tête polaire (3,5 – 10)
 b constante qui dépend essentiellement de la nature du tensioactif
 $\approx 0,3$ pour les tensioactifs ioniques monocaténares
 $\approx 0,5$ pour les tensioactifs non-ioniques monocaténares
 n le nombre de carbones de la chaîne aliphatique

Les valeurs numériques sont données pour des tensioactifs à une seule chaîne hydrocarbonée, avec des CMC exprimées en mM.

51

Influence de la présence d'un électrolyte



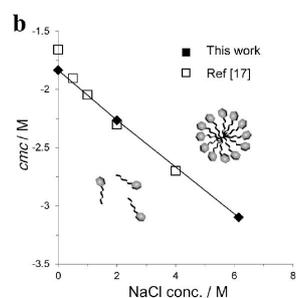
Effet de l'addition d'un électrolyte sur différents tensioactifs :

TA anionique \approx TA cationique $>$ TA zwitterionique $>$ TA non-ionique

Dans le cas

$$\log_{10} \text{CMC} = a - b \times C$$

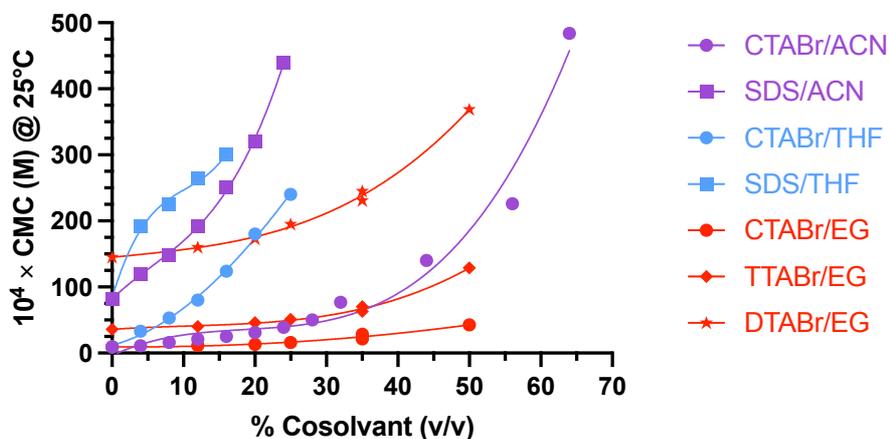
avec a constante qui correspond à $\log_{10} \text{CMC}$ en l'absence d'électrolyte
 b constante
 C concentration en électrolyte



Les répulsions électrostatiques entre les têtes polaires sont écrantées par ajout d'un électrolyte. Cet écrantage contribue à rendre les tensioactifs plus hydrophobes et l'augmentation de l'hydrophobicité conduit à une micellisation à des concentrations plus faibles.

52

Influence de la présence d'un cosolvant



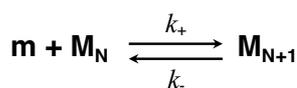
ACN = Acétonitrile
THF = Tétrahydrofuranne
EG = Ethylène Glycol

SDS = Sodium Dodecylsulfate
CTABr = Cetyltriméthylammonium bromide
TTABr = Tétradécyltriméthylammonium bromide
DTABr = Dodécyltriméthylammonium bromide

53

Aspects cinétiques

Une solution micellaire est un liquide isotrope au sein duquel les monomères s'échangent avec les agrégats.



N = nombre d'agrégation

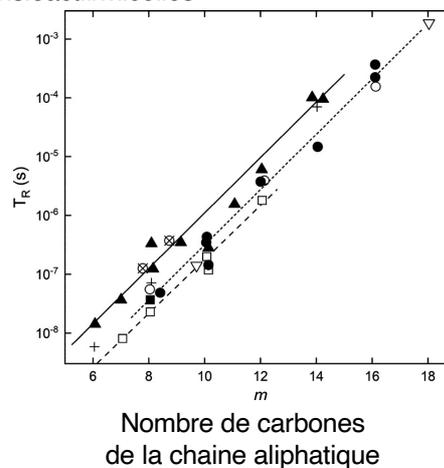
k_+ = constante de vitesse d'association
 $k_+ \approx 10^8 - 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$

k_- = constante de vitesse de dissociation (s^{-1})

$$T_R = \frac{N}{k_-}$$

T_R (s) = Temps de résidence d'un monomère dans la micelle

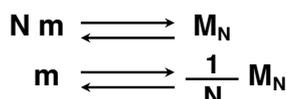
Temps de résidence
tensioactif/micelles



54

Aspects thermodynamiques

Energie libre de micellisation Cas général



Constante d'équilibre :

$$K_{\text{eq}} = \frac{(a_M)^{1/N}}{a_m} = \frac{(x_M)^{1/N}}{x_m} \text{ en assumant un comportement idéal}$$

$$\text{Variation d'énergie libre : } \Delta_{\text{mic}} G^\circ = -RT \ln K_{\text{eq}} = -RT \ln \frac{(x_M)^{1/N}}{x_m}$$

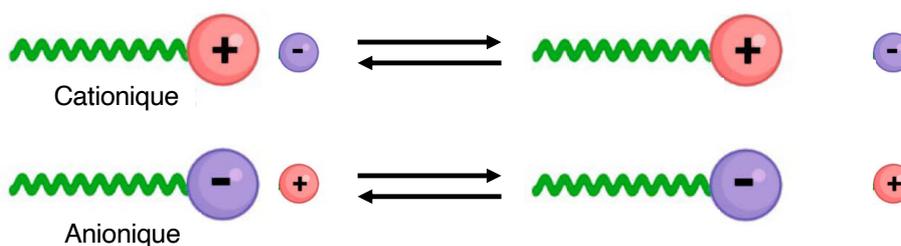
$$\Delta_{\text{mic}} G^\circ = -RT \left(\frac{1}{N} \ln x_M - \ln x_m \right) = -RT \times \left(-\ln x_m \right) \text{ car } N \text{ grand } (N \approx 100)$$

$$\Delta_{\text{mic}} G^\circ = RT \ln x_m \text{ or au-dessus de la CMC : } x_m = x_{\text{CMC}} \Leftrightarrow \Delta_{\text{mic}} G^\circ = RT \ln x_{\text{CMC}}$$

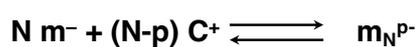
55

Aspects thermodynamiques

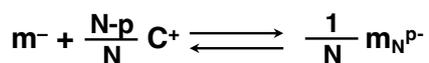
Energie libre de micellisation Cas des tensioactifs ioniques



Cas d'un tensioactif anionique, considérons la formation d'une micelle



Avec N le nombre d'agrégation
et p la charge nette de la micelle



$$\text{Constante d'équilibre : } K_{\text{eq}} = \frac{(a_M)^{1/N}}{a_m \times (a_C)^{(N-p)/N}}$$

56

Aspects thermodynamiques

Energie libre de micellisation Cas des tensioactifs ioniques

Constante d'équilibre :

$$K_{eq} = \frac{(a_M)^{1/N}}{a_m \times (a_C)^{(N-p)/N}} = \frac{(x_M)^{1/N}}{x_m \times (x_C)^{(N-p)/N}} \text{ en assumant un comportement idéal}$$

Variation d'énergie libre : $\Delta_{mic} G^\circ = -RT \ln K_{eq} = -RT \ln \frac{(x_M)^{1/N}}{x_m \times (x_C)^{(N-p)/N}}$

$$\Delta_{mic} G^\circ = -RT \left(\frac{1}{N} \ln x_M - \ln x_m - \frac{N-p}{N} \ln x_C \right) = -RT \times \left(-\ln x_m - \frac{N-p}{N} \ln x_C \right) \text{ car } N \text{ grand}$$

$$\Delta_{mic} G^\circ = RT \times \left(\ln x_m + \frac{N-p}{N} \ln x_C \right) \text{ or } x_m = x_{CMC} \text{ et } x_C = x_m = x_{CMC} \text{ (neutralité électrique)}$$

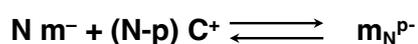
$$\Rightarrow \Delta_{mic} G^\circ = RT \times \left(2 - \frac{p}{N} \right) \times \ln x_{CMC}$$

57

Aspects thermodynamiques

Energie libre de micellisation Cas des tensioactifs ioniques

Pour rappel: Cas d'un tensioactif anionique



Avec N le nombre d'agrégation
et p la charge nette de la micelle

$$\Delta_{mic} G^\circ = RT \times \left(2 - \frac{p}{N} \right) \times \ln x_{CMC}$$

si $p = 0$ soit tous les contre-ions sont dans la micelle (en présence d'une forte concentration d'un électrolyte par exemple) $\Rightarrow \Delta_{mic} G^\circ = 2RT \times \ln x_{CMC}$

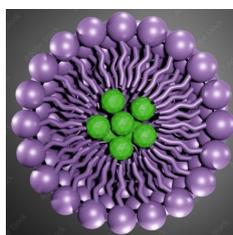
si $p = N$ soit tous les contre-ions sont exclus de la micelle

$\Rightarrow \Delta_{mic} G^\circ = RT \times \ln x_{CMC}$ (on retrouve l'équation pour les tensioactifs non-ioniques)

En général, $p/N \approx 0,2 - 0,3$

58

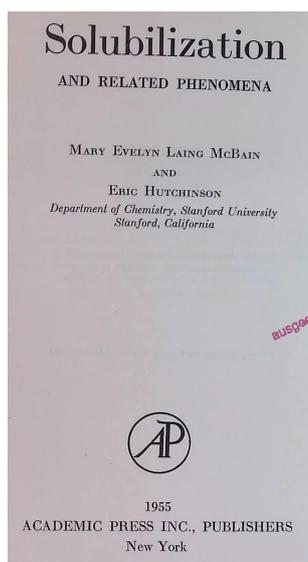
3/ La solubilisation micellaire



59

Historique

Les prémices



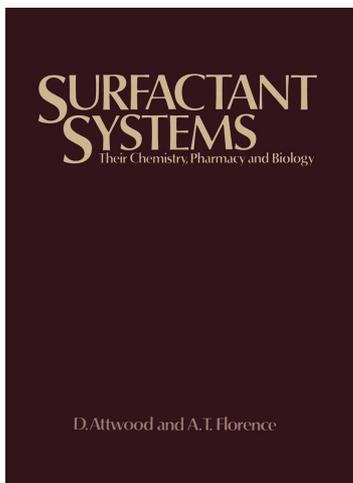
Conceptualisé en 1955 par Mary Evelyn Laing McBain (épouse de James William McBain, qui conceptualise le concept de micelles en 1913) et Eric Hutchinson pour désigner un mode particulier de dissolution de substances insolubles dans un certain milieu en utilisant des dispersions colloïdales dont les agrégats ou particules sont capables d'adsorber à leur surface ou d'incorporer dans leur structure le matériau insoluble.

Des composés organiques pas ou très peu solubles dans l'eau peuvent être mis en solution aqueuse à l'aide d'un agent de surface formant spontanément des micelles. Ce phénomène est couramment appelé solubilisation micellaire.

60

Historique

La généralisation



David ATTWOOD et Alexander Taylor (Sandy) FLORENCE

Le concept de solubilisation micellaire peut être étendu à toute préparation d'une solution isotrope, thermodynamique stable dans un solvant donné, d'une substance normalement insoluble ou très peu soluble dans ce solvant, par addition d'un ou de plusieurs composés amphiphiles solubles à une concentration égale ou supérieure à leur concentration micellaire critique. Cette définition s'applique non seulement à des systèmes micellaires directes (le solvant principal étant l'eau) mais aussi à des systèmes micellaires inverses (le solvant principal étant organique)

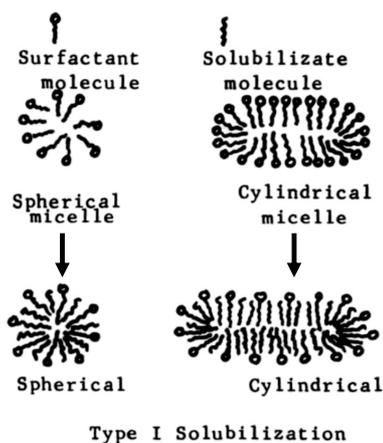
61

Solubilisation micellaire

La généralisation

Solubilisation micellaire type I

On conserve le cœur hydrophobe de la micelle



Solubilisation micellaire type II

On crée un cœur de soluté liquide hydrophobe = microémulsion



Le cœur liquide hydrophobe solubilise le soluté = (nano)émulsion

62

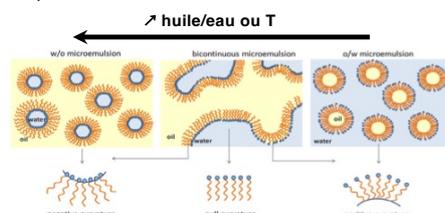
Micelles – Microémulsions – (Macro)émulsions

(Macro)émulsions = systèmes binaires liquides biphasiques instables

Ce sont des systèmes hétérogènes constitués de gouttelettes d'huile (eau) dispersées dans l'eau (huile) par apport d'énergie. Il est possible de les stabiliser transitoirement par addition d'un agent de stabilisation comme un tensioactif qui se positionne place à l'interface eau-huile. Le système est alors ternaire mais toujours thermodynamiquement instable.

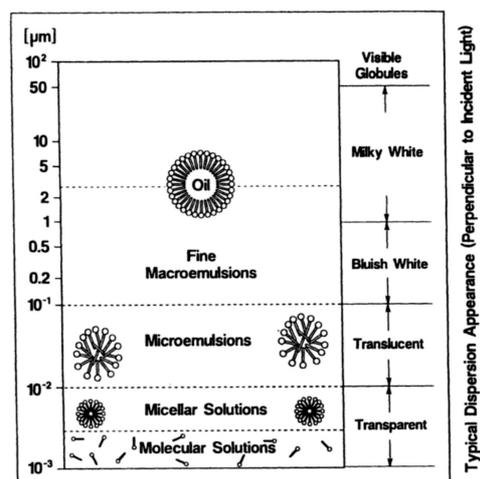
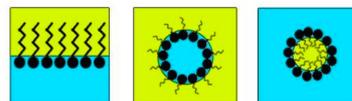
Microémulsions = systèmes ternaires liquides monophasiques thermodynamiquement stables

Ce sont des microgouttelettes d'huile (eau) dispersées dans l'eau (huile) pouvant coalescer entre elles pour former des structures bicontinues. Le tensioactif se place à l'interface eau-huile sous forme de monocouche.



Solutions micellaires = systèmes binaires liquides monophasiques thermodynamiquement stables

Les lipides solubles dans l'eau s'agrègent en solution sous la forme d'édifices pluri-moléculaires submicroniques de type cœur (groupements lipophiles)-couronne (groupements polaires en contact avec l'eau).



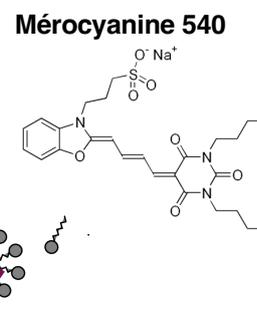
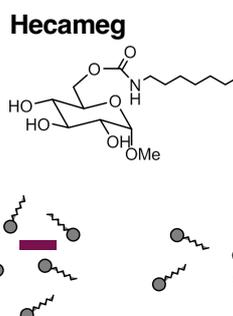
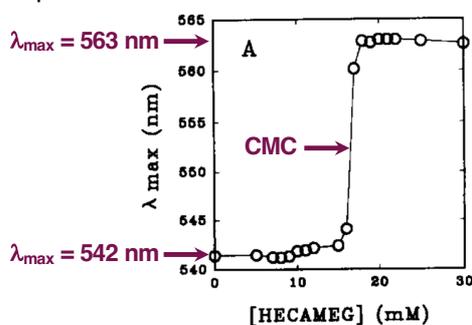
63

Applications de la solubilisation micellaire

Détermination de la concentration micellaire critique

La solubilisation micellaire de composés insolubles conduit à leur dispersion à l'échelle moléculaire au sein d'un milieu isotrope et peu diffusant ce qui permet d'envisager leur caractérisation physico-chimique : absorption UV-visible, émission de fluorescence, ...

1^{ère} situation : on utilise un composé dont le spectre d'absorption UV-visible ou d'émission de fluorescence dépend de la polarité de son environnement. On suit alors l'évolution du spectre du composé en fonction de la concentration en tensioactif : l'eau représente un milieu très polaire alors que le cœur des micelles est plutôt apolaire.



64

Applications de la solubilisation micellaire

Détermination de la concentration micellaire critique

2nde situation : tant que le composé reste à l'état solide, les fortes interactions et la proximité des molécules dans le cristal entraînent une extinction notable de ses propriétés spectrales. Au contraire, sa solubilisation au sein du cœur hydrophobe des micelles permet au composé de recouvrer ses caractéristiques spectrales. L'enregistrement du spectre d'absorption UV-visible ou d'émission de fluorescence en fonction de la concentration en tensioactif est donc une méthode simple de détermination de la CMC d'un tensioactif.

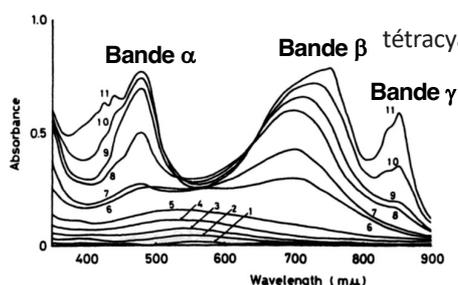


Fig. 9 Absorption spectra of TCNQ solubilized in aqueous solutions of $C_{12}E_7$, $C_{12}E_7$ concentration in mol/L: 2.5×10^{-5} (1); 5.0×10^{-5} (2); 6.5×10^{-5} (3); 8.3×10^{-5} (4); 1.0×10^{-4} (5); 2.5×10^{-4} (6); 5.0×10^{-4} (7); 1.0×10^{-3} (8); 2.5×10^{-3} (9); 5.0×10^{-3} (10); 1.0×10^{-2} (11); cell thickness = 1.0 cm. (From Ref. 17.) (Reproduced by permission of Academic Press, New York.)

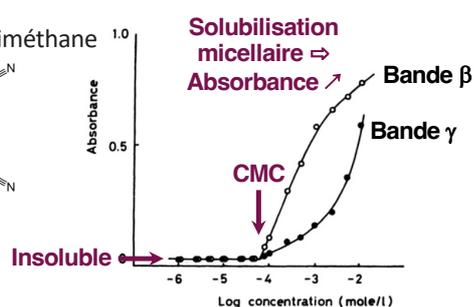


Fig. 14 Absorbance vs. log concentration of $C_{12}E_7$ curves of TCNQ in the solubilized state; β band (-O-); γ band (-●-). (From Ref. 17.) (Reproduced by permission of Academic Press.)

65

Applications de la solubilisation micellaire

Détermination de la concentration micellaire critique

Inconvénients :

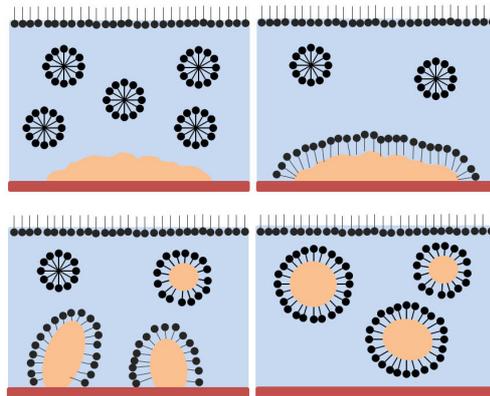
- ① Le chromophore joue le rôle d'impureté et peut influencer la valeur de la CMC : il convient de faire des mesures à différentes concentrations en chromophore
- ② Si le chromophore est ionique, il peut interagir avec les tensioactifs ioniques et fausser les résultats : il faut alors utiliser un chromophore non chargé

66

Applications de la solubilisation micellaire

Détergence

La propriété de détergence d'un agent de surface repose en partie sur sa capacité à solubiliser au sein de ses micelles des molécules insolubles dans l'eau (corps gras, encres, peintures, ...). La solubilisation micellaire trouve donc des applications dans la formulation des lessives, nettoyeurs ménager, shampoings, dentifrices.

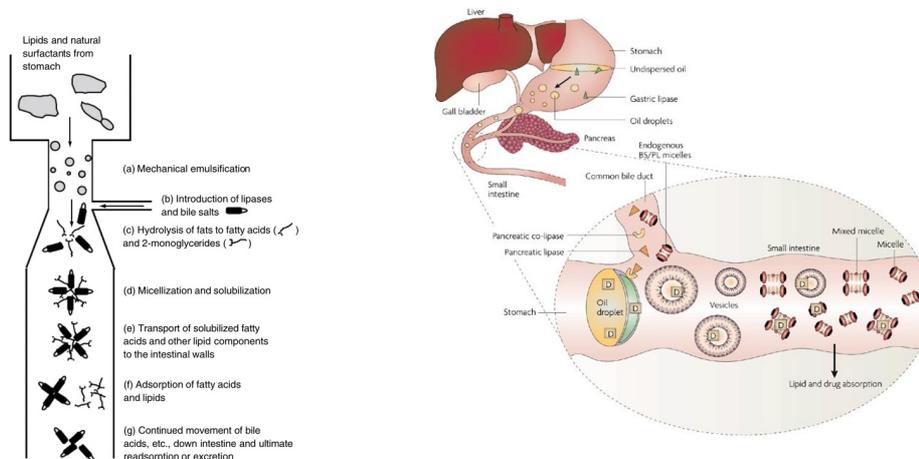


67

Applications de la solubilisation micellaire

Digestion et solubilisation des lipides par les sels biliaries

Au cours de la digestion des aliments lipidiques, la solubilisation des acides gras et des monoglycérides issus de l'action des lipases sont solubilisés au sein de micelles de sels biliaries qui assurent le transport au travers de la paroi intestinale.



Nature Reviews | Drug Discovery

68

Applications de la solubilisation micellaire

Production de formes solubles de substances d'intérêt

La solubilisation micellaire est utilisée **pour solubiliser des molécules organiques hydrophobes en milieu aqueux tout en les préservant de réactions de dégradation** comme les réactions d'hydrolyse et d'oxydation : engrais , pesticides, arômes, actifs cosmétiques, parfums, ...

Principaux domaines d'applications :

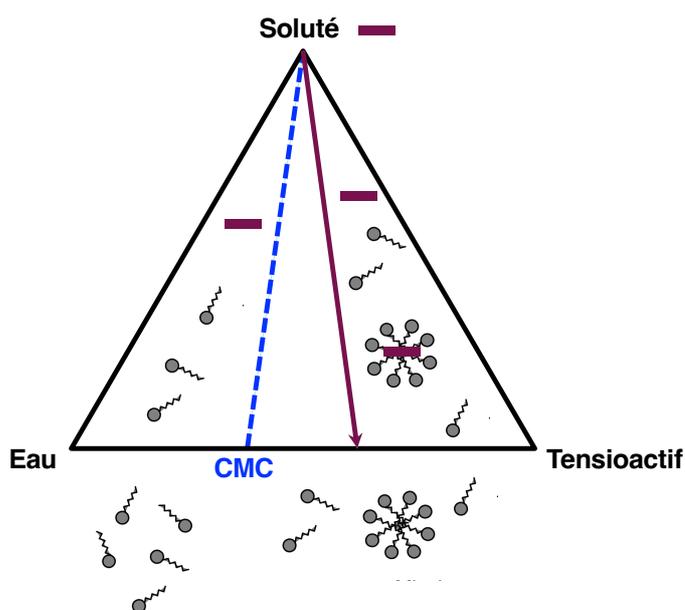
Agronomie, Agroalimentaire, Cosmétique, **Pharmaceutique**

Solubilisation de principes actifs d'origine naturelle ou synthétique (acides gras insaturés, antiseptiques phénoliques, stéroïdes et hormones, vitamines, antibiotiques, anticancéreux, composés peptidiques, ...).

Amélioration de la stabilité
Amélioration de la biodisponibilité
Limiter les effets secondaires
Vectorisation et ciblage bioactif

69

Solubilisation micellaire



Constituants :

- ⇒ Tensioactif
- ⇒ Soluté (très peu soluble dans l'eau)
- ⇒ Eau

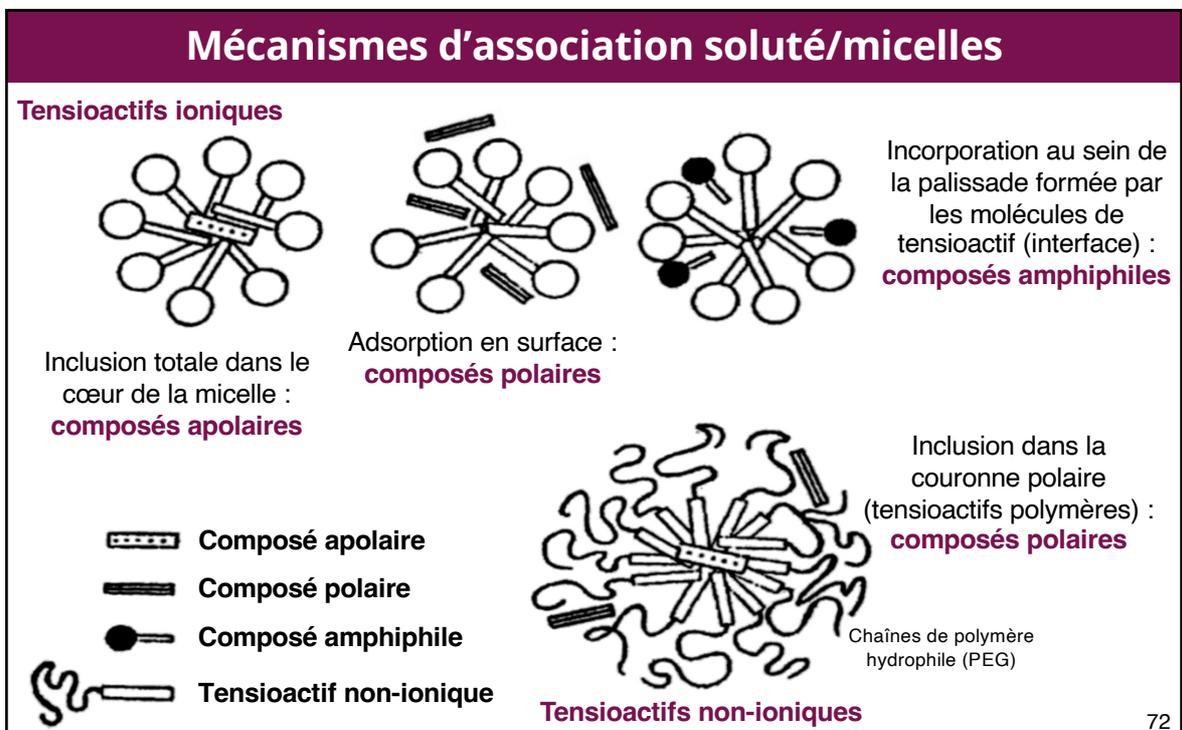
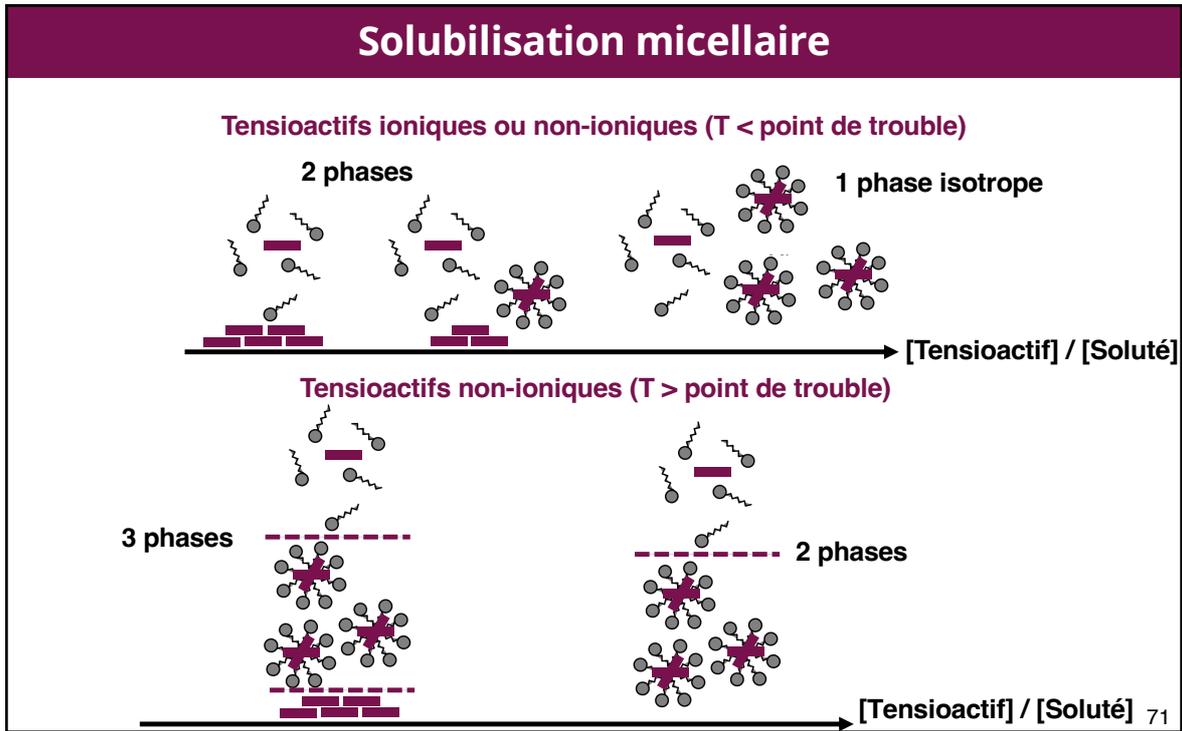
Paramètres intrinsèques :

- ⇒ Concentration en tensioactif dans la phase aqueuse
- ⇒ Quantité de soluté
- ⇒ Quantité d'eau
- ⇒ *Autres constituants (sels, tampon, ...)*

Paramètre extrinsèque principal :

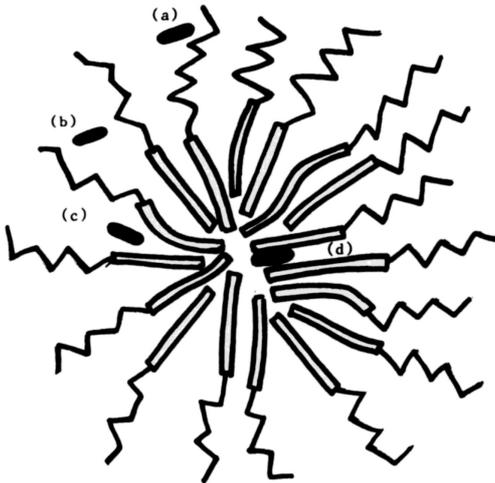
- ⇒ Température

70



Mécanismes d'association soluté/micelles

Tensioactifs non-ioniques :



a = Adsorption en surface : **composés polaires**

b = Insertion dans les chaînes PEG hydrophiles : **composés polaires**

c = Insertion à l'interface chaîne/tête polaire : **composés amphiphiles**

d = Dissolution dans le cœur de la micelle : **composés apolaires**

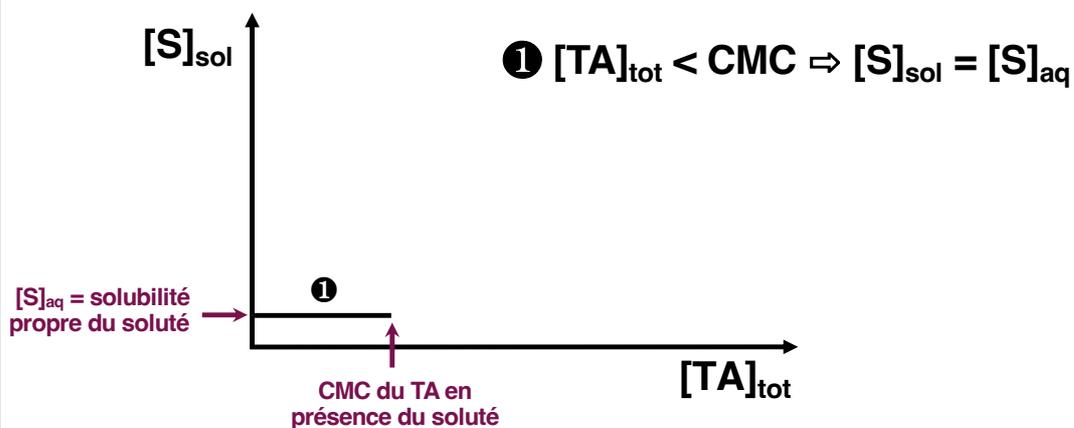
Fig. 8 Schematic diagram of possible modes of incorporation of solubilizates into micelles of polyoxyethylene alcohols.

73

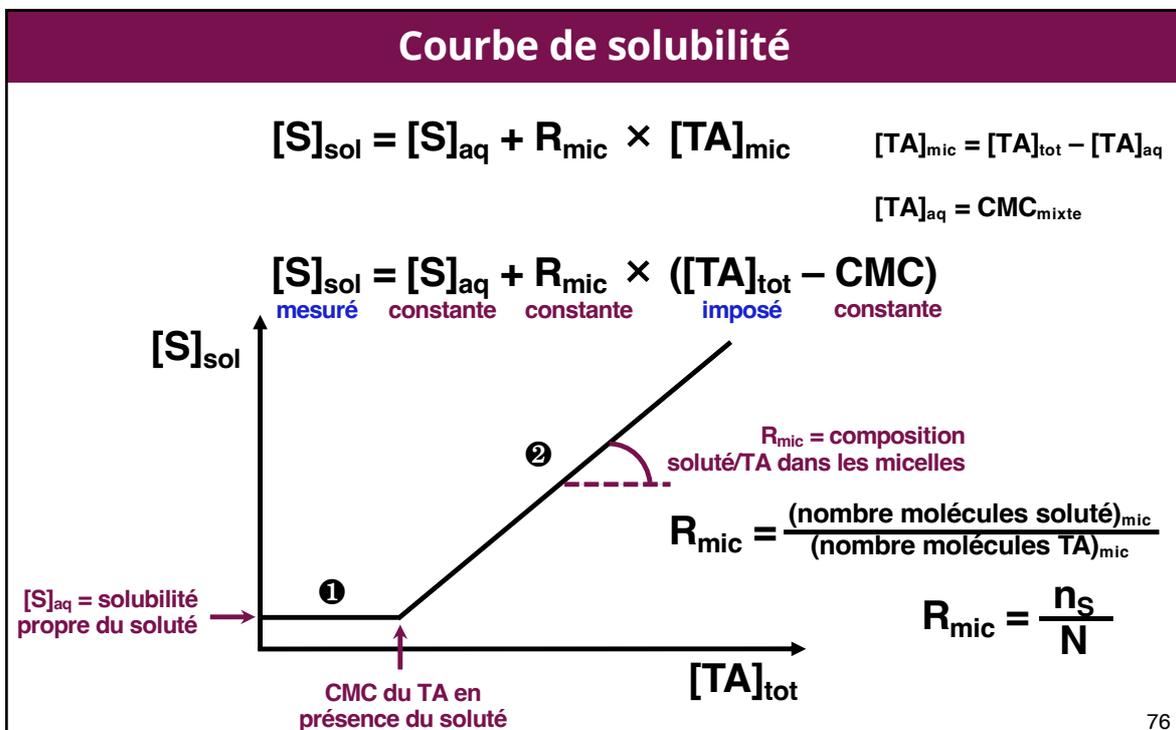
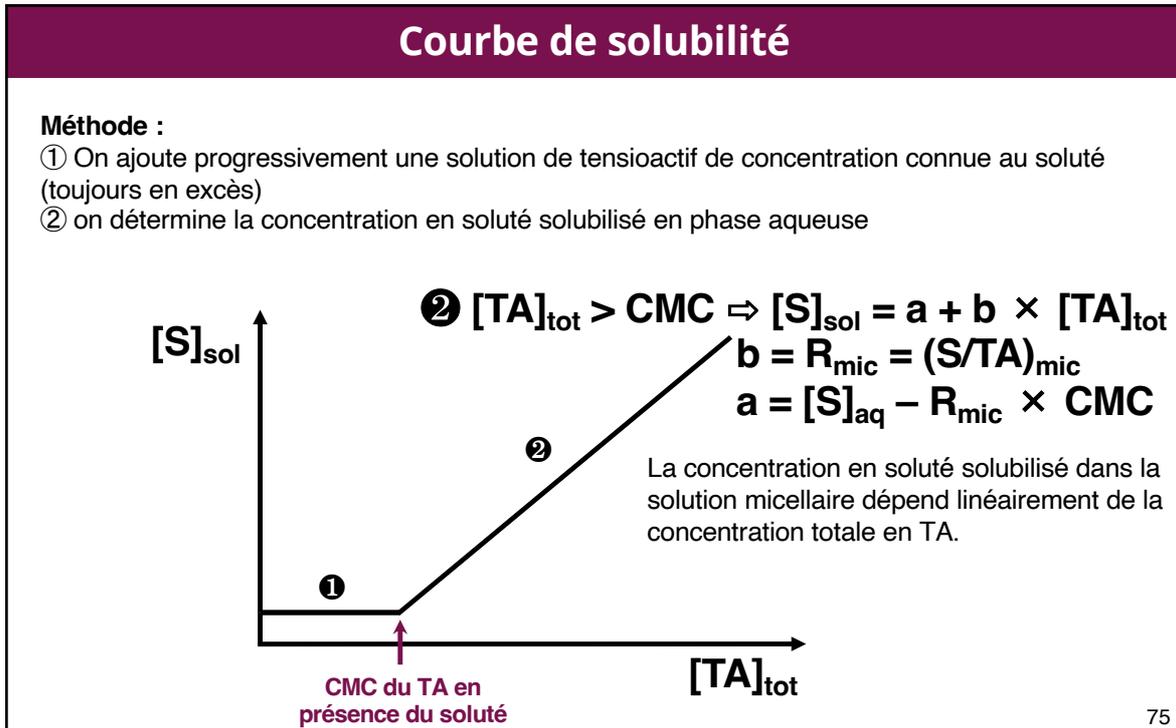
Courbe de solubilité

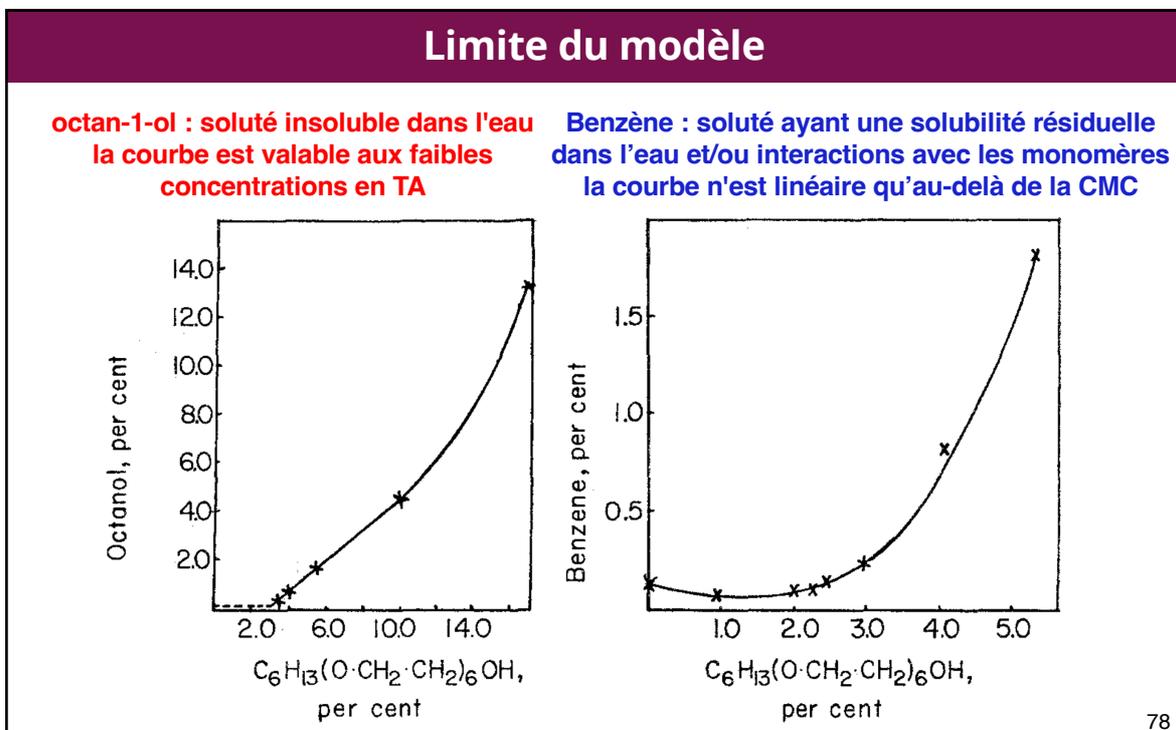
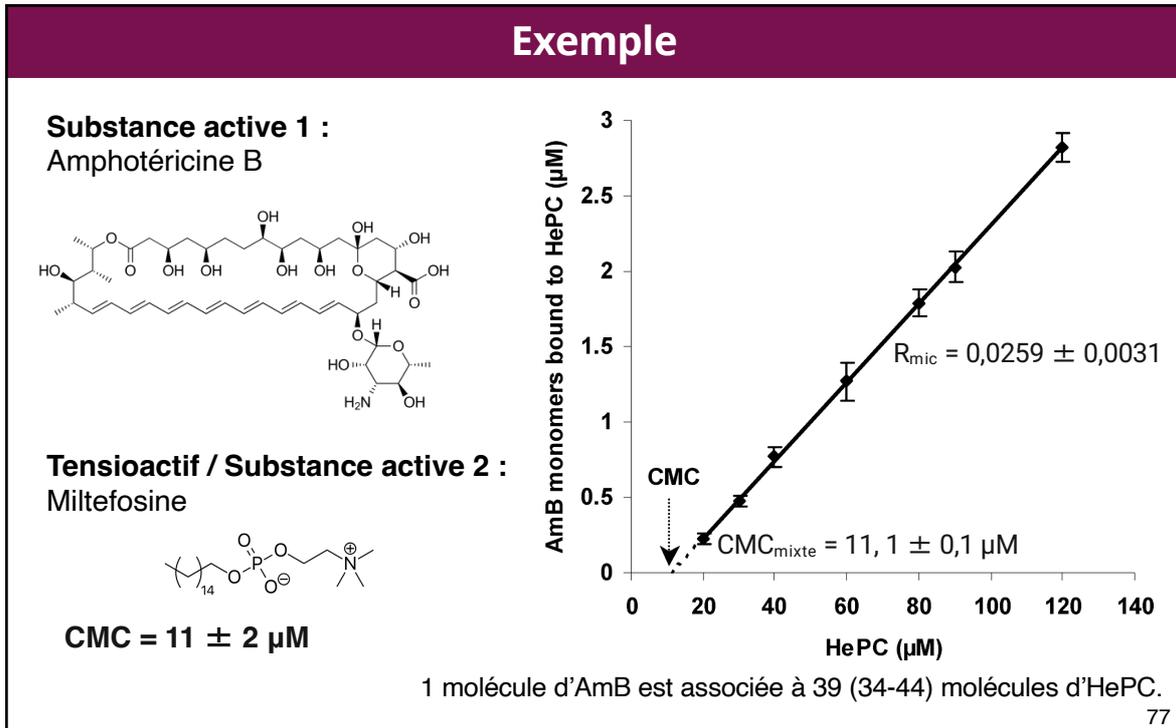
Méthode :

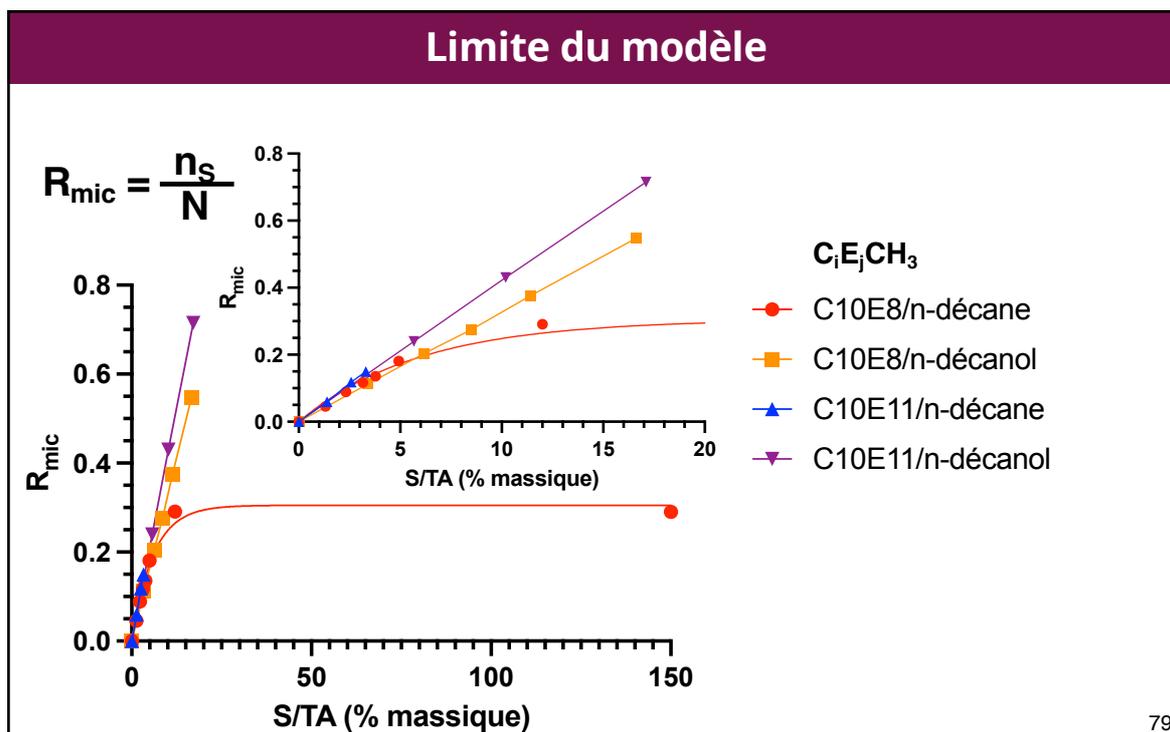
- ① On ajoute progressivement une solution de tensioactif de concentration connue au soluté (toujours en excès)
- ② on détermine la concentration en soluté solubilisé en phase aqueuse



74







Coefficient de partage du soluté

$$\text{Soluté}_{\text{aqueux}} \rightleftharpoons \text{Soluté}_{\text{micelle}}$$

Coefficient de partage du soluté entre la phase aqueuse et les micelles :

$$K = \frac{[S]_{\text{micelle}}}{[S]_{\text{aqueux}}} \text{ avec } [S]_{\text{aqueux}} = n(S_{\text{aqueux}})/V_{\text{aqueux}} \text{ et } [S]_{\text{micelle}} = n(S_{\text{micelle}})/V_{\text{micelle}}$$

avec $V_{\text{total}} = V_{\text{aqueux}} + V_{\text{micelle}}$

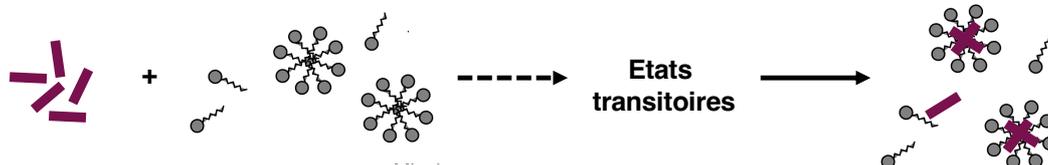
Souvent on ne connaît pas $[S]_{\text{aqueux}}$ ni $[S]_{\text{micelle}}$ mais $n(S_{\text{aqueux}})/V_{\text{total}}$ et $n(S_{\text{micelle}})/V_{\text{total}}$

Coefficient de partage apparent : $K' = \frac{[S]_{\text{micelle}}/V_{\text{total}}}{[S]_{\text{aqueux}}/V_{\text{total}}}$

Relation avec les paramètres de la courbe de solubilité : $K' = \frac{R_{mic} \times ([TA]_{\text{tot}} - \text{CMC})}{[S]_{\text{aq}}}$

80

Aspects cinétiques de la solubilisation micellaire



Quelques facteurs influençant la vitesse de formation de micelles mixtes :

- ⇒ Solubilité du soluté dans l'eau ↗ quand T ↗
- ⇒ Vitesse de dissociation/association des micelles ↗ quand T ↗
- ⇒ Propriétés interfaciales du TA : formation d'émulsions
- ⇒ Soluté amphiphile : formation de structures mésomorphes intermédiaires
- ⇒ Agitation

Température/nombre d'agrégation des micelles Phénomène de point de trouble

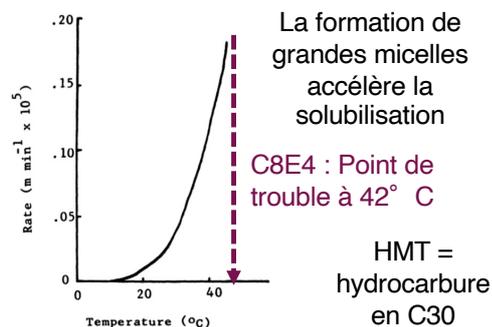


Fig. 36 Rate of solubilization of HMT in 0.038 mol/dm³ C₈E₄ as a function of temperature [146]. (Reproduced by permission of Academic Press, New York.)

81

Cas des tensioactifs non-ioniques

Influence de la température et du point de trouble sur la solubilisation micellaire

Table 9 Change of Extent of Solubilization of C₁₀E₁₂CH₃ Saturated with n-Decane as a Function of Temperature

Temperature (°C)	MAC ^a decane	Surfactant aggregation number	Solubilize ^b /Surfactant
10	2.6	78	0.13
30	4.4	85	0.21
50	8.7	97	0.42
60	13.5	127	0.66

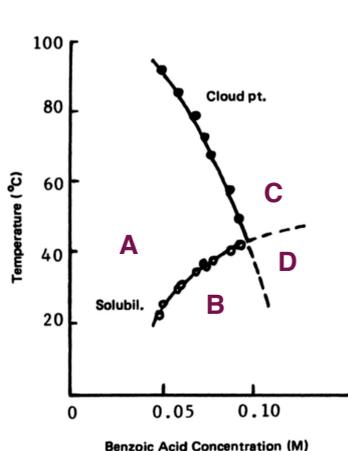
^aMaximum additive concentration, wt %.

^bMoles of n-decane per mole of micellized surfactant.

82

Cas des tensioactifs non-ioniques

Influence de la température et du point de trouble sur la solubilisation micellaire



A = 1 phase = solution micellaire isotrope

B = 2 phases = solution micellaire + excès du soluté solide

C = 2 phases = 1 phase concentrée micelles-soluté + 1 phase aqueuse diluée

D = 3 phases = 1 phase concentrée micelles-soluté + 1 phase aqueuse diluée + 1 phase solide = soluté en excès

Fig. 14 Solubilization of benzoic acid in 2% cetomacrogol and HCl (0.005 N) as a function of temperature. Adapted from [73].

83

Cas des tensioactifs non-ioniques

Influence du soluté sur le point de trouble du tensioactif

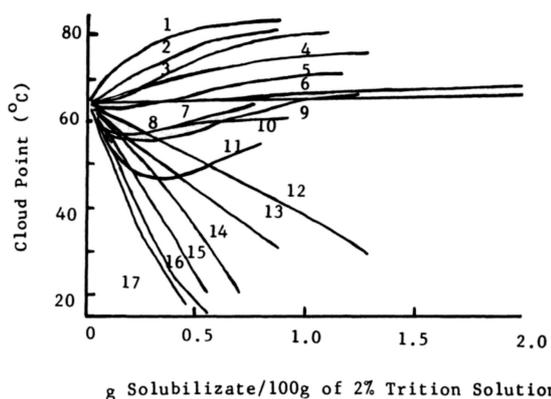


Fig. 13 Effect of solubilizates on the cloud point of 2% polyoxyethylene (9.5) t-octylphenol (Triton X-100) solutions: (1) cetane; (2) dodecane; (3) decane; (4) tetradecene-1; (5) n-tetradecyl mercaptan; (6) acetone; (7) citric acid; (8) n-octane; (9) hexane; (10) 2-ethyl hexene; (11) cyclohexane; (12) aniline; (13) butyl acetate; (14) ethylene dichloride; (15) phenol and oleic acid; (16) n-dodecanol and nitrobenzene; (17) benzene [30]. (Reproduced by permission of Academic Press, New York.)

⇒ Les composés apolaires augmentent la température du point de trouble (solubilisés au cœur des micelles)

⇒ Les composés aromatiques ou polaires diminuent la température du point de trouble (solubilisés dans la couronne / déshydrate la tête polaire)

⇒ Certains composés ont une double action

⇒ Certains composés (acétone ou acide citrique pour cet exemple) n'ont aucune action

84

Cas des tensioactifs non-ioniques

Influence du soluté sur le point de trouble du tensioactif

La variation de la température du point de trouble avec [S] peut fausser les courbes de solubilité : il faut quadriller largement en [S] et T

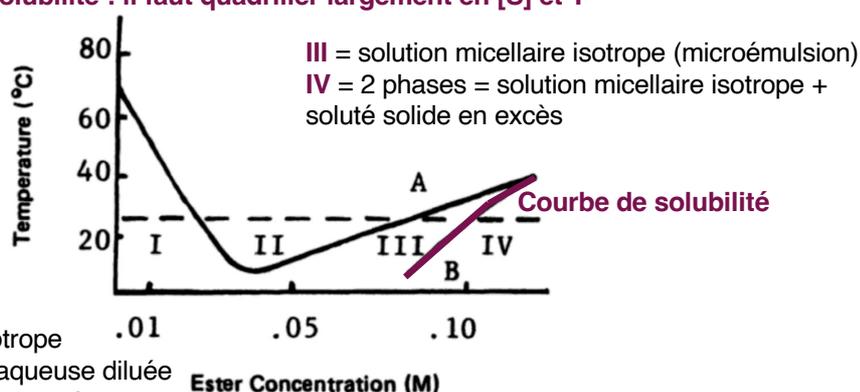


Fig. 15 Solubilization of methyl benzoate in 0.0123 M NPhE₁₂. A is the cloud point curve and B is the solubilization curve [60]. (Reproduced by permission of Academic Press, New York.)

85

Cas des tensioactifs non-ioniques

Effet de sel

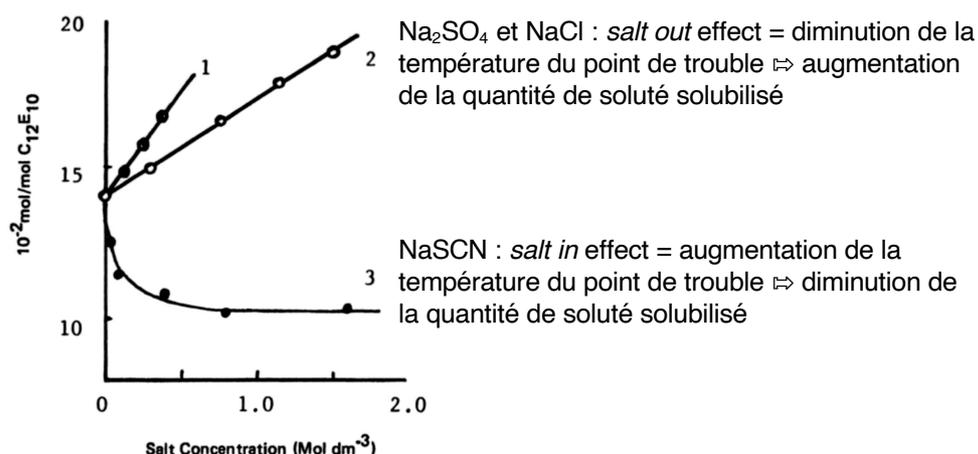
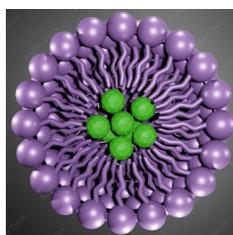


Fig. 16 Solubilizing power of C₁₂E₁₀ for yellow OB in aqueous salt solutions at 30°C: (1) ϕ , Na₂SO₄; (2) O, NaCl; (3) ●, NaSCN [77]. (Reproduced by permission of the Chemical Society of Japan, Tokyo.)

86

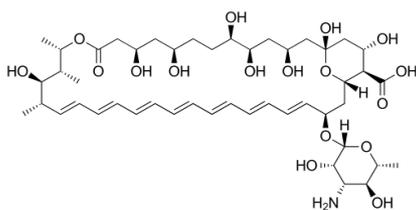
4/ Application pharmaceutique de la solubilisation micellaire



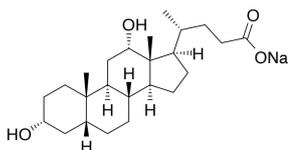
87

Fungizone®

Substance active :
Amphotéricine B



Tensioactif :
Désoxycholate de sodium



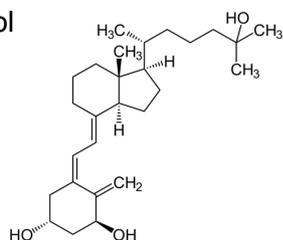
Composition :
50 mg d'amphotéricine B
41 mg de désoxycholate de sodium
20,2 mg de phosphate de sodium

88

Calcijex®

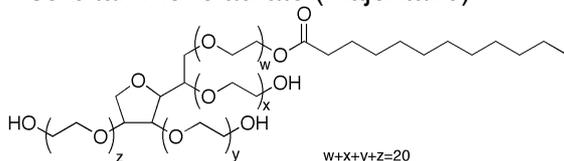
Substance active :

Calcitriol



Tensioactif :

Polysorbate 20 = Polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurate (majoritaire)

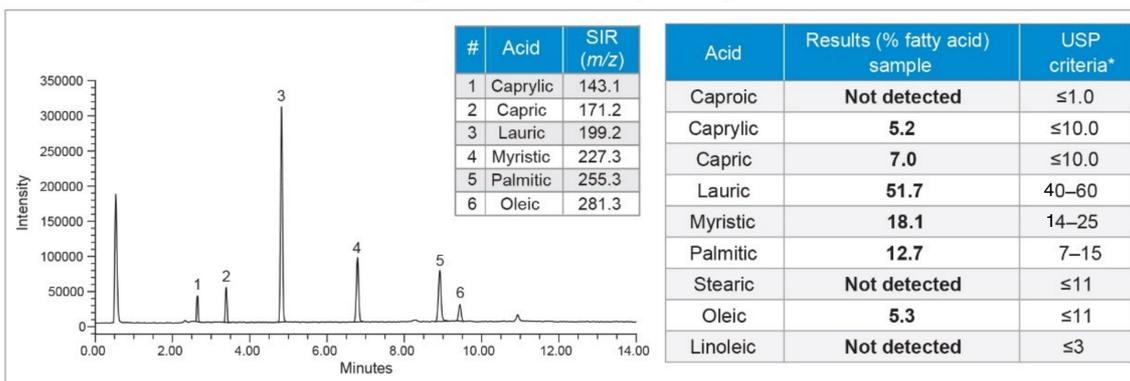


Composition :

1 µg de calcitriol
4 mg de polysorbate 20
2,5 mg d'ascorbate de sodium
qsp d'eau ppi
Acide chlorhydrique ou soude (pH 6.5)

89

Polysorbate 20



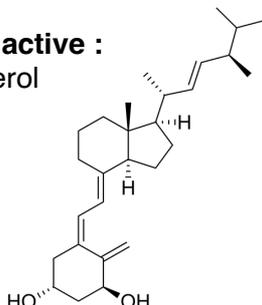
Caproic acid = acide hexanoïque
Caprylic acid = acide octanoïque
Capric acid = acide décanoïque
Lauric acid = acide dodécanoïque
Myristic acid = acide tétradécanoïque

Palmitic acid = acide hexadécanoïque
Stearic acid = acide octadécanoïque
Oleic acid = acide *cis*-octadéc-9-énoïque
Linoleic acid = acide *cis,cis*-octadéca-9,12-diénoïque

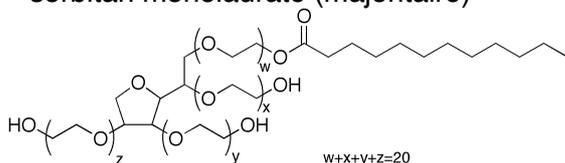
90

Hectorol®

Substance active :
Doxercalciferol



Tensioactif :
Polysorbate 20 = Polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurate (majoritaire)



Composition initiale (2000) :

2 µg de doxercalciferol
4 mg de polysorbate 20
1,5 mg de chlorure de sodium
10 mg d'ascorbate de sodium
7,6 mg de phosphate de sodium dibasique
1,8 mg de phosphate de sodium monobasique
1,1 mg d'EDTA disodique
qsp d'eau ppi

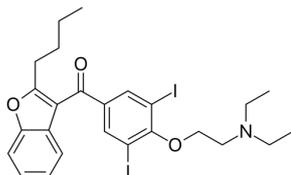
Composition nouvelle (2008) :

2 µg de doxercalciferol
10 mg de polysorbate 20
0,075 mL d'éthanol à 100%
0,02 mg d'hydroxytoluène butylé
1,5 mg de chlorure de sodium
14,4 mg de phosphate de sodium dibasique heptahydrate
1,8 mg de phosphate de sodium monobasique monohydrate
1,1 mg d'EDTA disodique
qsp d'eau ppi

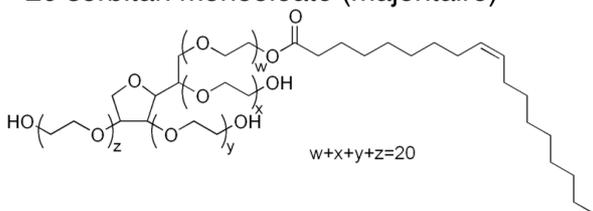
91

Cordarone®

Substance active :
Amiodarone



Tensioactif :
Polysorbate 80 = Polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate (majoritaire)

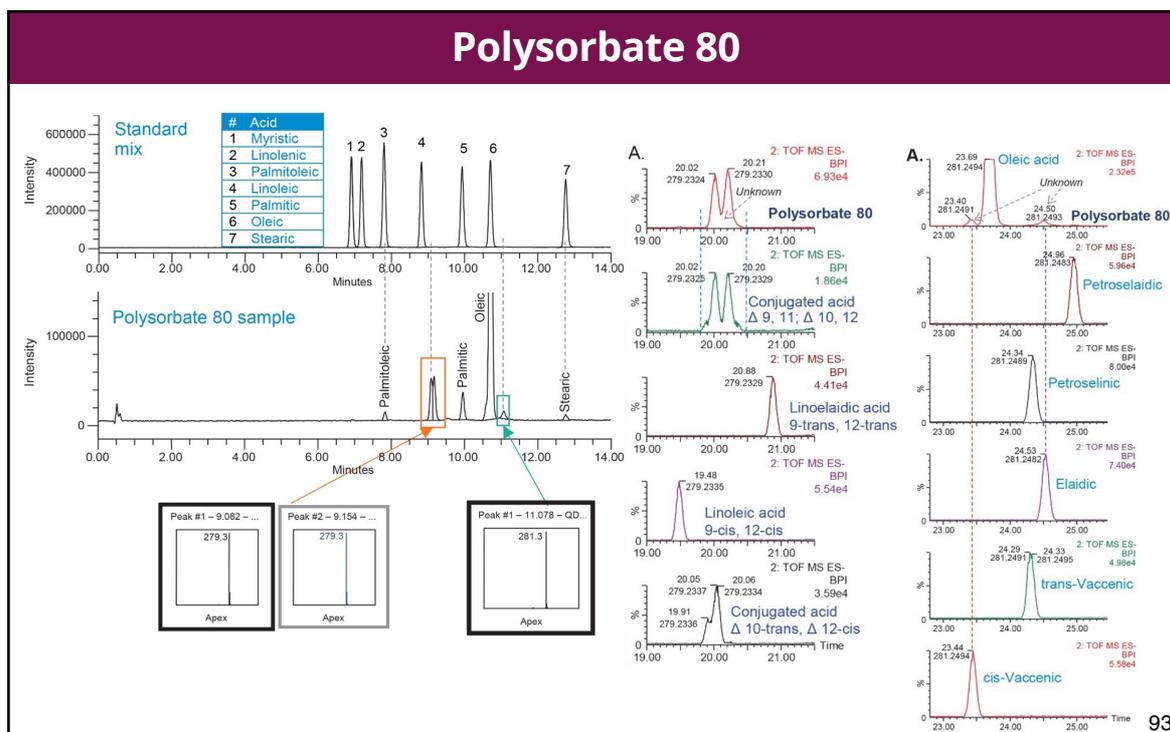


Composition :

150 mg de chlorhydrate d'amiodarone
300 mg de polysorbate 80
66,6 mg d'alcool benzylique
qsp d'eau ppi

Pour des raisons galéniques, il ne faut pas utiliser de concentrations inférieures à 2 ampoules dans 500 mL.

92

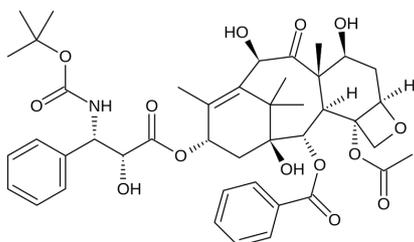


Polysorbate 80

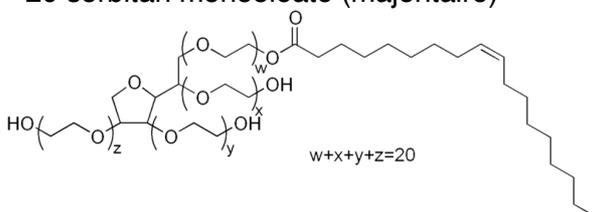
	Acid name	SIR (m/z)	% Acid batch 1	% Acid batch 2	% Acid batch 3	USP criteria*
$C_{18:3}$ (cis-9, cis-12, cis-15)	Myristic	227.3	0.1	0.5	Not detected	NMT 5.0%
	Linolenic	277.3	Not detected	Not detected	Not detected	NMT 4.0%
	Palmitoleic	253.3	1.2	1.1	1.0	NMT 8.0%
$C_{18:2}$ (cis-9, cis-12)	Linoleic	279.3	0.2	Not detected	Not detected	NMT 18.0%
	Conjugated Δ 9, 11; Δ 10, 12	279.3	11.5	12.2	11.6	N/A
$C_{18:1}$ (trans-11)	Palmitic	255.3	11.4	4.2	4.3	NMT 16.0%
	Cis-vaccenic	281.2	1.1	Not detected	Not detected	N/A
$C_{18:1}$ (cis-9)	Oleic	281.2	70.6	79.2	79.8	NLT 58.0%
	Elaidic	281.2	1.9	1.3	2.0	N/A
$C_{18:0}$	Stearic	283.3	2.0	1.7	1.1	NMT 6.0%

Docetaxel

Substance active :
Docétaxel



Tensioactif :
Polysorbate 80 = Polyoxyethylene
20 sorbitan monooleate (majoritaire)

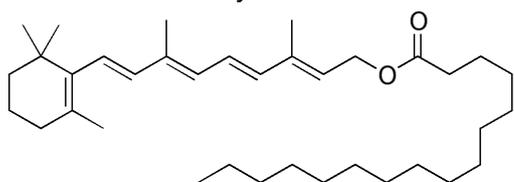


Composition (pour 1 mL) :
20 mg de docétaxel
polysorbate 80
0,5 mL d'éthanol anhydre
Acide citrique

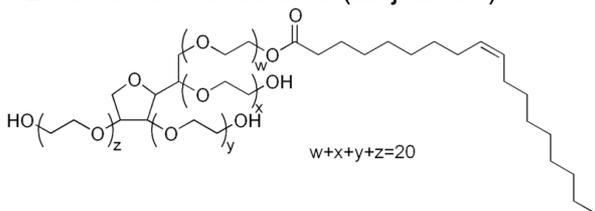
95

Aquasol A® Parenteral

Substance active :
Palmitate de rétinyle



Tensioactif :
Polysorbate 80 = Polyoxyethylene
20 sorbitan monooleate (majoritaire)



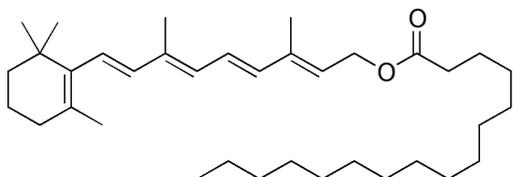
2 mL Single-dose NDC 70199-026-11
AQUASOL A™ Rx only
Parenteral
Water-Miscible Vitamin A Palmitate
50,000 USP units/mL (15 mg retinol)
For Intramuscular Use. Sterile
Casper Pharma LLC LBO2611-01
East Brunswick, NJ 08816 USA Revised: 10/2019
Store at 2°-8° C (36°-46° F).
Do not freeze. Contains:
0.5% chlorobutanol,
12% polysorbate 80,
0.1% citric acid, and
NaOH to adjust pH.

Composition :
Palmitate de rétinyle (15 mg de rétinol)
0,5% de chlorobutanol
12% de polysorbate 80
0,1% d'acide citrique
qsp d'eau ppi
Soude

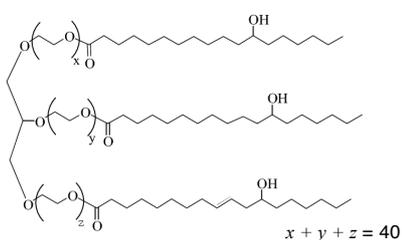
96

Vitamine A Provepharm

Substance active :
Palmitate de rétinyle



Tensioactif :
Cremophor RH 40 = Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40

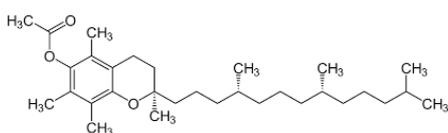


Composition (pour 2 mL) :
Palmitate de rétinyle
150 mg de Cremophor RH 40
8 mg de benzoate de sodium
4 mg d' α -tocophérol
Acide chlorhydrique
qsp d'eau ppi pour 2 mL

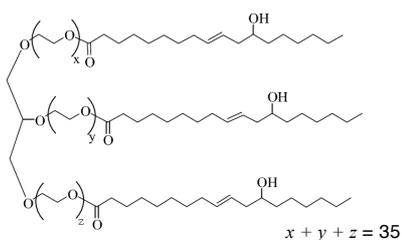
97

Vitamine E Provepharm

Substance active :
Acétate d' α -tocophérol



Tensioactif :
Cremophor EL (Kolliphor EL) = Huile de ricin polyoxyéthylénée 35

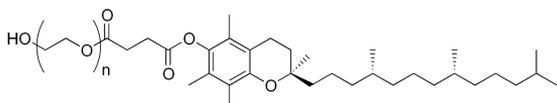


Composition (pour 2 mL) :
100 mg d'acétate d' α -tocophérol
84 mg de Cremophor EL
100 mg de Glycérol
Phénol
qsp d'eau ppi pour 2 mL

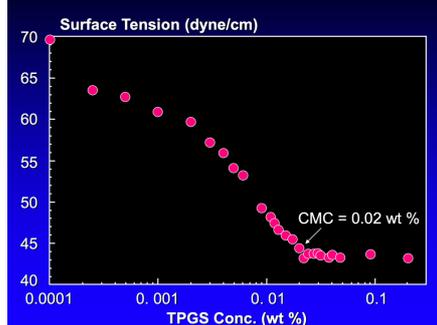
98

Vitamine E hydrosoluble

Tensioactif / Substance active :
Tocofersolan = TPGS = D- α -Tocopherol
polyéthylène glycol 1000 succinate



Surface Tension of TPGS at 37 °C



Composition Vedrop (pour 1 mL) :

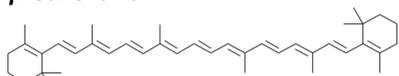
50 mg de D- α -Tocopherol
Sorbate de potassium
6 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodique
4 mg de parahydroxybenzoate d'éthyle sodique
Glycérol
Phosphate disodique dodécahydraté
Acide chlorhydrique concentré
qsp d'eau ppi pour 1 mL

99

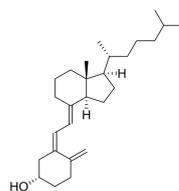
Vitamine E hydrosoluble



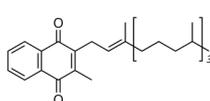
β -carotène



cholécalfiérol



phytoménadione



Composition :

Eau
D- α -Tocophérol polyéthylène glycol-1000 succinate (TPGS) = vitamine E
 β -carotène = pro-vitamine A
acidifiant (acide ascorbique)
cholécalfiérol = vitamine D3
phytoménadione = vitamine K1
arômes naturels et artificiels
conservateurs (sorbate de potassium, benzoate de sodium)
palmitate de rétinyle = vitamine A
antioxydant (extrait riche en tocophérols)
édulcorant (sucralose)

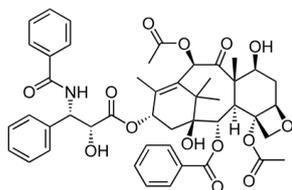
Composition :

Eau
D- α -Tocophérol polyéthylène glycol-1000 succinate (TPGS)
acidifiant (acide citrique)
conservateurs (sorbate de potassium, benzoate de sodium)
acide linoléique (C_{18:2})

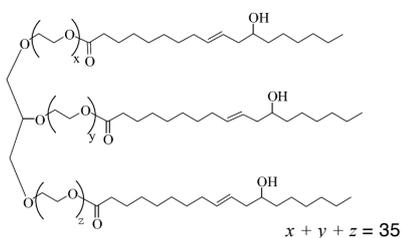
100

Paclitaxel

Substance active :
Paclitaxel



Tensioactif :
Cremophor EL (Kolliphor EL) = Huile de ricin polyoxyéthylénée 35



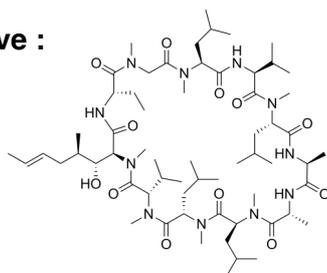
Composition (pour 1 mL) :

6 mg de paclitaxel
522 à 530 mg de Cremophor EL
385 à 402 mg d'éthanol anhydre
± acide citrique (pH = 3,0 à 5,5)

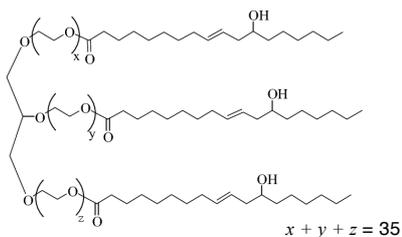
101

Ciclosporine (solution injectable)

Substance active :
Ciclosporine



Tensioactif :
Cremophor EL (Kolliphor EL) = Huile de ricin polyoxyéthylénée 35



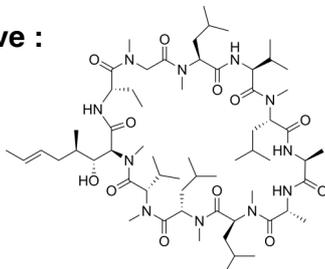
Composition (pour 1 mL) :

50 mg de ciclosporine
650 mg de Cremophor EL
278 mg d'éthanol à 96%

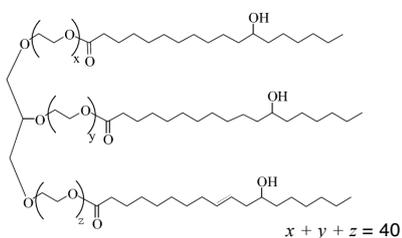
102

Ciclosporine (solution buvable)

Substance active :
Ciclosporine



Tensioactif :
Cremophor RH 40 = Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40



Composition (pour 1 mL) :

100 mg de ciclosporine
383,7 mg de Cremophor RH 40
94,7 mg d'éthanol anhydre
94,7 mg de propylène glycol
D- α -Tocophérol
Huile de maïs (mono-di-triglycérides)

103

Quelques contraintes à l'utilisation des tensioactifs

Incompatibilité contenant-contenu

Désorption : Extraction de l'un des composants du contenant et libération dans la solution du médicament.

Les poches en PVC contiennent un plastifiant (40%), comme le diéthylphtalate, qui donne une certaine souplesse à la poche.
Certains excipients utilisés pour solubiliser les médicaments peuvent extraire le plastifiant.

Exemples :

- Sandimmun® i.v. : le Crémophor EL® contenu dans la formulation peut dissoudre le diéthylphtalate du flex en PVC
- Taxol® (paclitaxel) : le Crémophor EL® contenu dans la formulation peut provoquer la libération du plastifiant d'une poche en PVC

Solution : Utilisation de récipients en verre et en PP (polypropylène)

104

Quelques contraintes à l'utilisation des tensioactifs

Incompatibilité contenant-contenu

TABLE 6.12 (Continued)

Sample	Vehicle	Diluent	Volume (mL)	Time of Storage	Temperature Storage (°C)	DEHP (µg/L)	Reference
TPN—1.00% lipid	—	—	800	24 h	4	240	
	—	—		1 week	4	270	
Paclitaxel 300 mg	50% Cremophor EL and 50% ethanol	5% Glucose	500	3 h	Room T	26,000	[30]
Paclitaxel 600 mg	50% Cremophor EL and 50% ethanol	5% Glucose	500	3 h	Room T	61,000	
Paclitaxel 0.3 mg/mL	2.5% Cremophor EL and 2.5% ethanol	5% Glucose	100	9 h	20–23	150,000	[31]
				25 h	20–23	340,000	
Paclitaxel 0.3 mg/mL	5% Cremophor EL and 5% ethanol	5% Glucose	100	9 h	20–23	290,000	
				25 h	20–23	600,000	
Miconazole 1%	11.5% Cremophor EL	5% Glucose	250	24 h	4	16,900	[32]
				24 h	22–26	57,900	
Cyclosporine	4% Cremophor EL and 2% ethanol	—	50	8 h	—	116,000 ± 24,000	[33]
				24 h	—	373,000 ± 47,000	
Cyclosporine 50 mg/mL	4% Cremophor EL and 2% ethanol	0.9% NaCl	Dil 1:20	12 h	25	3,370 ± 350	[34]
			Dil 1:100	12 h	25	4,300 ± 580	
Quiniforme 500 mg	—	5% Dextrose	500	48 h	4	<4.5	[35]
Quinimax 400 mg	—	5% Dextrose	500	72 h	4	13.3	[35]

n.i., not informed.

105

Quelques contraintes à l'utilisation des tensioactifs

Incompatibilité contenant-contenu

TABLE 6.13 Concentration of DEHP Leached from PVC Bags by Action of Active Ingredients or Formulation Components (Vehicles) Dissolved in 5% Dextrose Injection and after 4, 8, and 24 Hours' Storage at 24°C

Solution	Vehicle	Vehicle Concentration	DEHP Concentration (µg/mL)		
			4 h	8 h	24 h
5% Dextrose	Ethanol	25%	n.d.	n.d.	n.d.
5% Dextrose	Polyethylene glycol	25%	n.d.	n.d.	n.d.
5% Dextrose	Propylene glycol	25%	n.d.	n.d.	n.d.
5% Dextrose	Polyoxyethylated castor oil + ethanol	5% + 5%	46.6–58.8	—	197.8–193.4
5% Dextrose	Polysorbate 80	1%	7.0–7.2	—	36.6–37.2
5% Dextrose	Polysorbate 80	5%	27.3–30.1	—	155.8–162.5
5% Dextrose	Polysorbate 80	10%	42.4–45.0	—	224.6–231.1
5% Dextrose	Polysorbate 80	25%	76.1–73.3	—	237.7 – 226.1
5% Dextrose	Polysorbate 80 + ethanol	1% + 1%	16.2–18.2	—	82.6–86.2
5% Dextrose	Polysorbate 80 + ethanol	5% + 5%	41.5–42.7	—	178.5–179.2
Chlodiazepoxide hydrochloride	Polysorbate 80	0.16%	n.d.	<1	3.2–3.1
Cyclosporine	Polyoxyethylated castor oil	3.9%	10.2–13.1	27.2 ± 0.4	90.3–104.4
Digoxin	—	—	n.d.	n.d.	n.d.
Etoposide	Polysorbate 80	0.16%	n.d.	<1	2.6–2.3
Lorazepam	—	—	n.d.	n.d.	n.d.
Miconazole	Polyoxyethylated castor oil	3.0%	6.5–8.4	21.5 ± 0.5	63.3–67.6
Multivitamins	Polysorbate 80	0.032%	n.d.	n.d.	< 1
Pentobarbital sodium	—	—	n.d.	n.d.	n.d.
Phenobarbital sodium	—	—	n.d.	n.d.	n.d.
Phenytoin sodium	—	—	n.d.	n.d.	n.d.
Teniposide	Polyoxyethylated castor oil	1.0%	2.9–3.2	7.5 ± 1.7	20.9–22.2
Trimethoprim sulfamethoxazole	—	—	n.d.	n.d.	n.d.
Docetaxel	Polysorbate 80 + ethanol	2.4% + 1%	20 ± 0.6	38 ± 0.9	—
5% Dextrose	Polysorbate 80 + ethanol	2.4% + 1%	22 ± 1.3	43 ± 5.5	—
Paclitaxel	Polyoxyethylated castor oil	10.5% + 1%	138 ± 4.0	198 ± 7.5	—
5% Dextrose	Polyoxyethylated castor oil	10.5% + 1%	139 ± 4.7	217 ± 11.4	—

Adapted from References 36 and 37.
—, not measured; n.d., not detected.

106

Transition micelle-vésicule

c Phase diagram showing temperature T (°C) vs. surfactant and lipid concentrations. It identifies regions for 1 phase and 2 phases, with a critical micelle concentration (cmc) marked.

b Phase diagram showing surfactant and lipid concentrations. It identifies regions for mixed micelles, vesicles, and lamellar phase (lan. phase).

a Phase diagram showing surfactant and lipid concentrations. It identifies regions for mixed micelles, vesicles, and lamellar phase (lan. phase).

Increase of detergent concentration →

I
 II
 III
 IV
 V
 VI
 VII

Lipid
 Detergent

Principal intérêt : Reconstitution des protéines membranaires

107

Vitamine K1

Substance active :
Vitamine K1 = phytoménadione = phylloquinone

CC1=C(C(=O)C2=CC=CC=C2C1=O)CC=C(C)CCCC(C)C

Tensioactif :
Acide glycocholique
= acide biliaire conjugué

CC12CCC3[C@@H]1[C@@H](OC(=O)CCNC)C[C@@H](O)C[C@@H]23

Composition (pour 1 mL) :
 10 mg de phytoménadione
 54,6 mg d'acide glycocholique
 75,6 mg de lécithine de soja
 qsp d'eau ppi
 Hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique (pH = 5,9 à 6,1)

108

Cernevit

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Gâteau lyophilisé jaune orangé.

Composition des excipients :

Glycine (250 mg/5 mL)

Acide glycocholique (140 mg/5 mL)

Lécithine de soja (112,5 mg/5 mL)

Hydroxyde de sodium ou acide chlorhydrique (pH = 5,9)

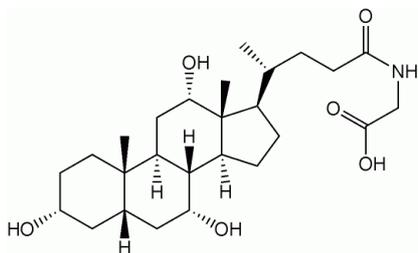


Table 1.		/5 mL
Active Ingredients	Amount	
Vitamin A (retinol) in the form of retinol palmitate	3500 IU	
Vitamin B1 (thiamine) in the form of cocarboxylase tetrahydrate	3.510 mg	5.800 mg
Vitamin B2 (riboflavin) in the form of riboflavin sodium phosphate dihydrate	4.140 mg	5.670 mg
Vitamin PP (nicotinamide)	46.000 mg	
Vitamin B5 (pantothenic acid) in the form of dexpanthenol	17.250 mg	16.150 mg
Vitamin B6 (pyridoxine) in the form of pyridoxine hydrochloride	4.530 mg	5.500 mg
Vitamin B7 (biotin)	0.069 mg	
Vitamin B9 (folic acid)	0.414 mg	
Vitamin B12 (cyanocobalamin)	0.006 mg	
Vitamin C (ascorbic acid)	125.000 mg	
Vitamin D3 (cholecalciferol)	220.000 IU	
Vitamin E (α -tocopherol) corresponding to DL- α -tocopherol	11.2000 IU	10.200 mg

109