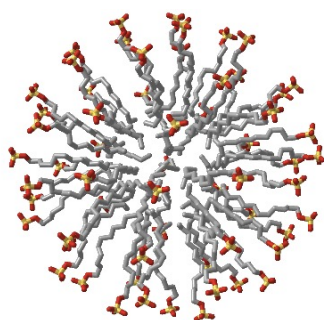


## La solubilisation micellaire



**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.

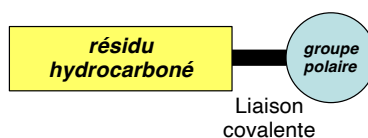
6

## 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

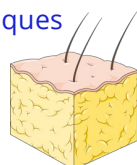
## Des lipides naturels ...

- **Les lipides de métabolisme**

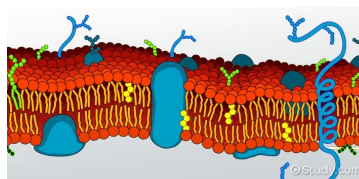
- Acides gras essentiels – Vitamines  
Hormones – Terpènes – Sels biliaires

- **Les lipides de structures**

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

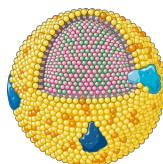


Céramides

Phospholipides  
Cholestérol  
Glycolipides

- **Les lipides de réserve**

- Triglycérides



9

## ... aux lipides synthétiques

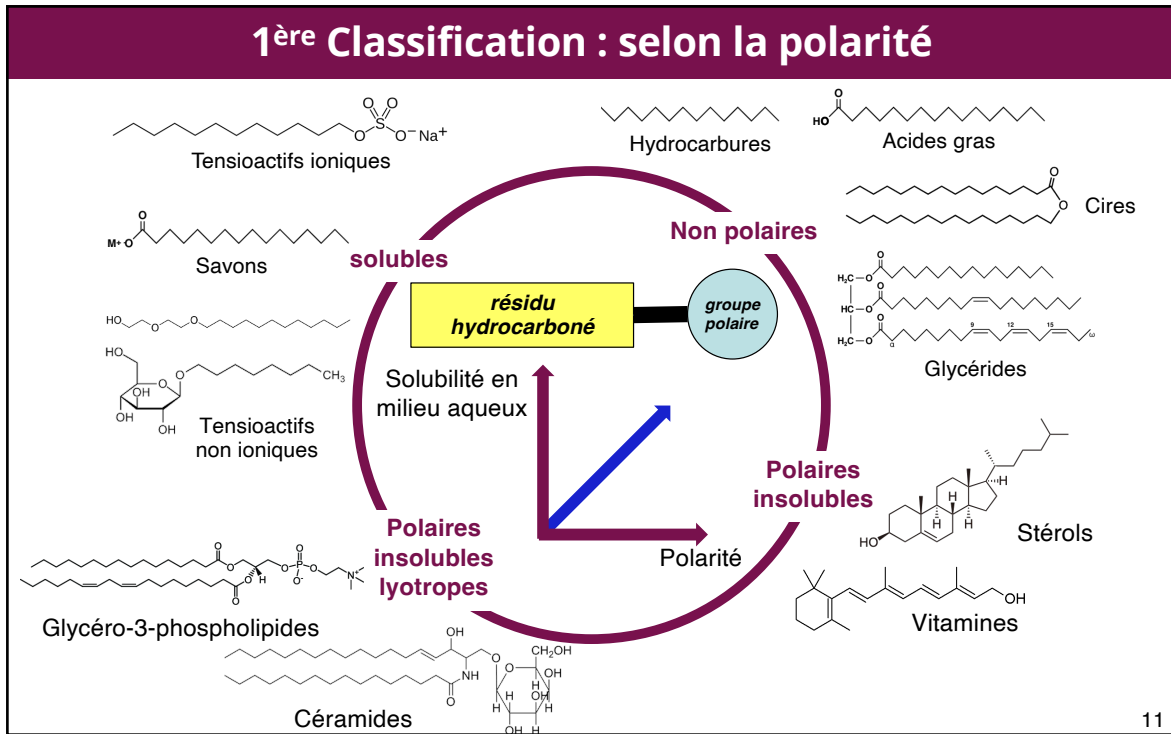
- **Dérivés des lipides naturels**

- 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"> <li>- Pas de monocouche à l'interface air-eau</li> <li>- Non miscible à l'eau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monocouches stables à l'interface air-eau et non solubles dans l'eau</li> <li>- Non miscible à l'eau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monocouches instables à l'interface air-eau et solubles dans l'eau</li> <li>- Solutions micellaires à faible concentration</li> <li>- Lyotropes à forte concentration</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insolubles à forte concentration</li> </ul>
	<b>Classe I</b>	<b>Classe II</b>	<b>Classe IIIA</b>
Hydrocarbures Paraffines Cires	Triacylglycérides Cholestérol Vitamines A, K, E ou D Acides gras à longues chaînes	Monoglycérides Glycolipides Glycérophospholipides	Savons Détergents Lysolécithines
<b>Matériaux lipidiques solides ou liquides</b>	<b>Structures hydratées de type cristal liquide = COMPORTEMENT LYOTROPE</b>		<b>Cristallisation</b>
<b>Dispersions/Suspensions biphasiques en milieu aqueux</b>	<b>MESOPHASES</b>		

12

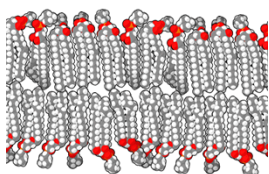
## Propriétés d'auto-assemblage

### Propriétés thermotropes

Hydrocarbures  
aliphatiques/aromatiques

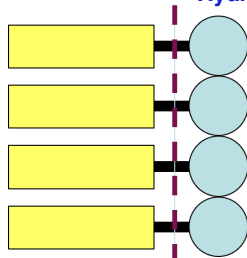
### Cohésion

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

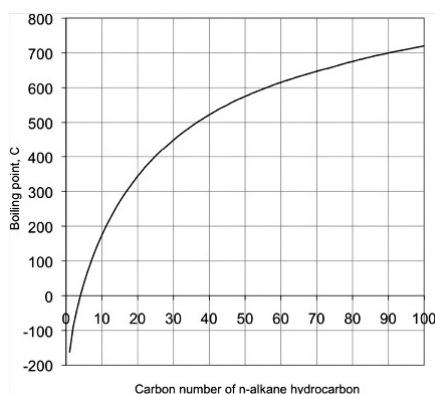
### Interface

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

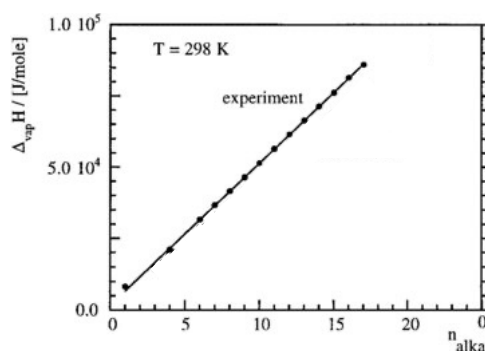
13

## Cohésion des alcanes à l'état liquide

### Température d'ébullition



### Enthalpie de vaporisation à 298K

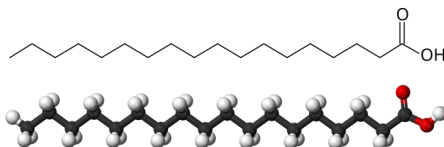


La cohésion de l'état liquide des composés apolaires comme les alcanes repose sur les forces attractives de dispersion de London de type dipôle induit-dipôle induit. Ce phénomène est lié aux hétérogénéités statistiques de la répartition du nuage électronique le long des molécules d'alcane. Plus la molécule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

14

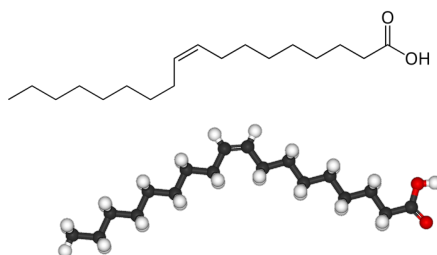
## Transition solide-liquide des acides gras

Acide stéarique  
18:0



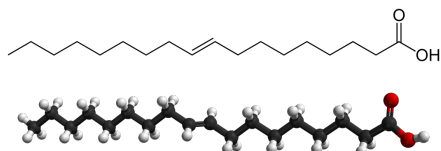
$T_{\text{fusion}} = 69,6^{\circ} \text{ C}$

Acide oléique  
18:1 cis-9



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

Acide élaïdique  
18:1 trans-9

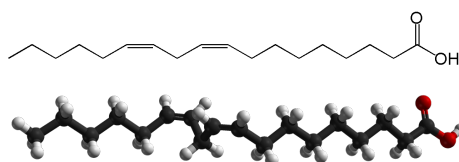


$T_{\text{fusion}} = 43,7^{\circ} \text{ C}$

15

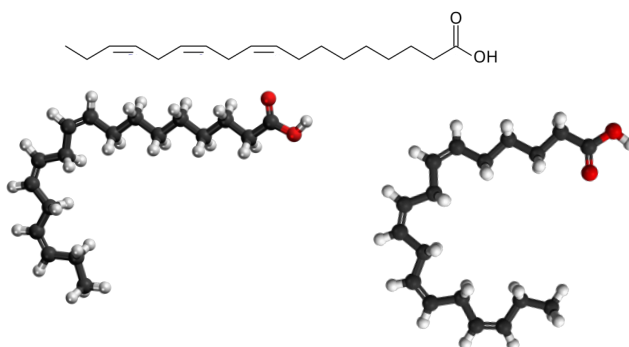
## Transition solide-liquide des acides gras

Acide linoléique  
18:2 cis-9,12



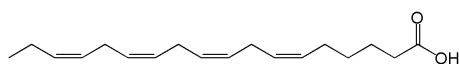
$T_{\text{fusion}} = -5^{\circ} \text{ C}$

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

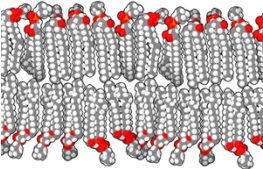


## Propriétés d'auto-assemblage

**Propriétés thermotropes**

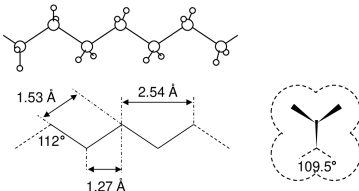
Hydrocarbures aliphatiques/aromatiques

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

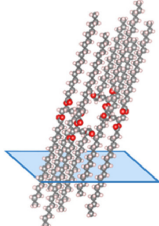


Transition solide-liquide  
Cristallisation des chaînes hydrocarbonées  
Transitions solide-solide  $f(T)$   
Polymorphisme

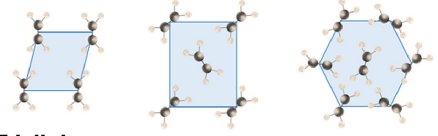
**Arrangement zigzag des chaînes hydrocarbonées aliphatiques**



**Empilement smectique (multicouches)**



Organisation des chaînes dans le plan transversal



Triclinique Orthorhombique Hexagonal

Température

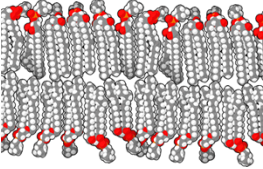
17

## Propriétés d'auto-assemblage

**Propriétés thermotropes**

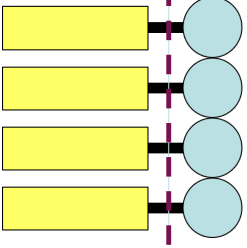
Hydrocarbures aliphatiques/aromatiques

**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**



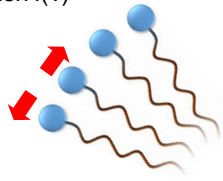
**Interface**  
Ether -O-  
Ester -CO-O-  
Amine -NH- ou -NR-  
Amide -CO-NH-  
Thioéther -S-

**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**

$c_0 \approx 1/L$

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

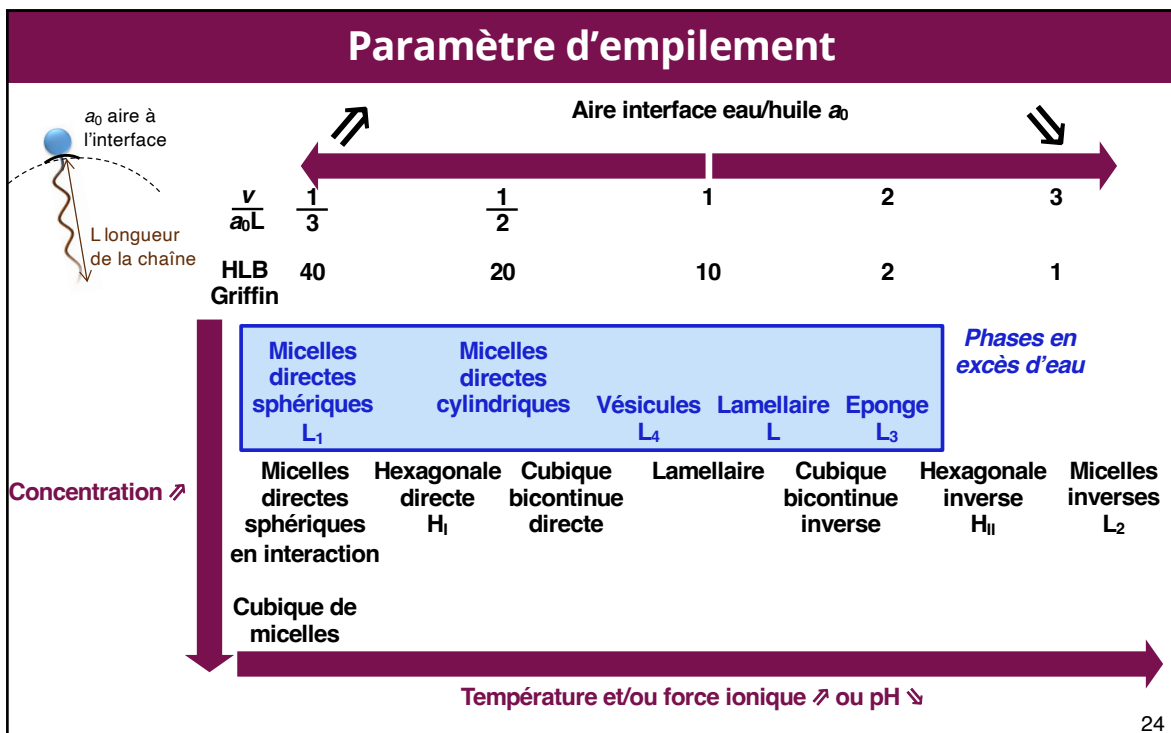
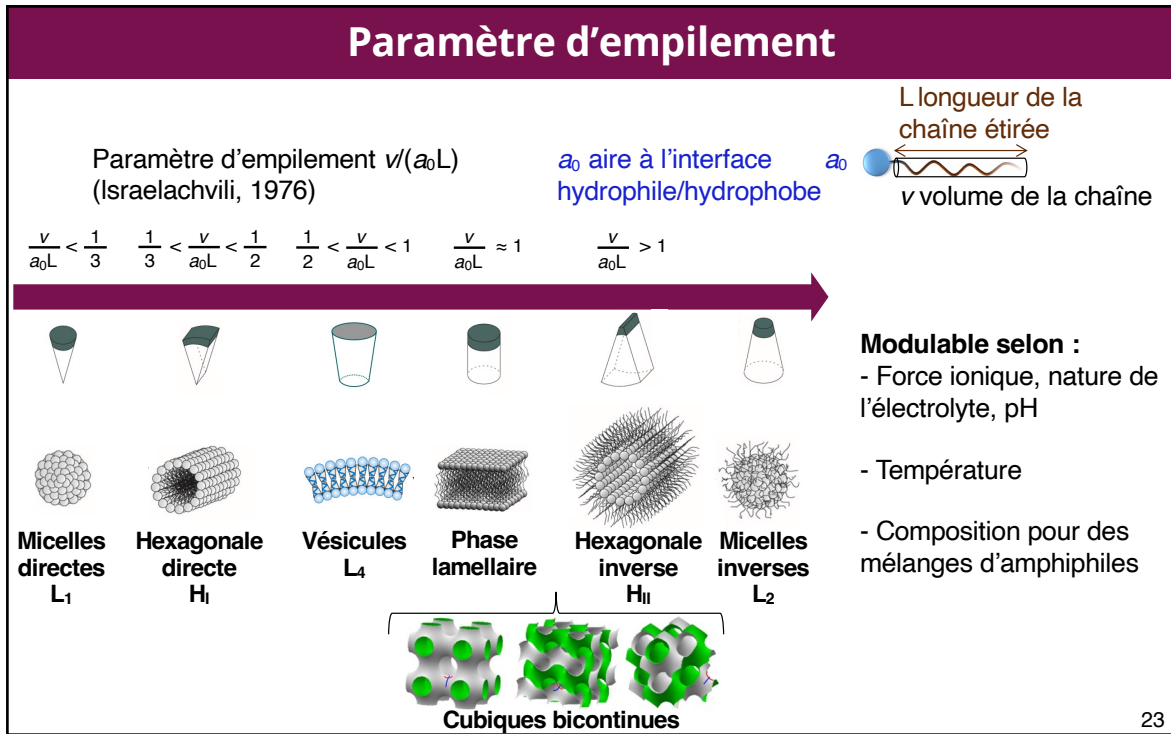
**Micelles localement cylindriques**

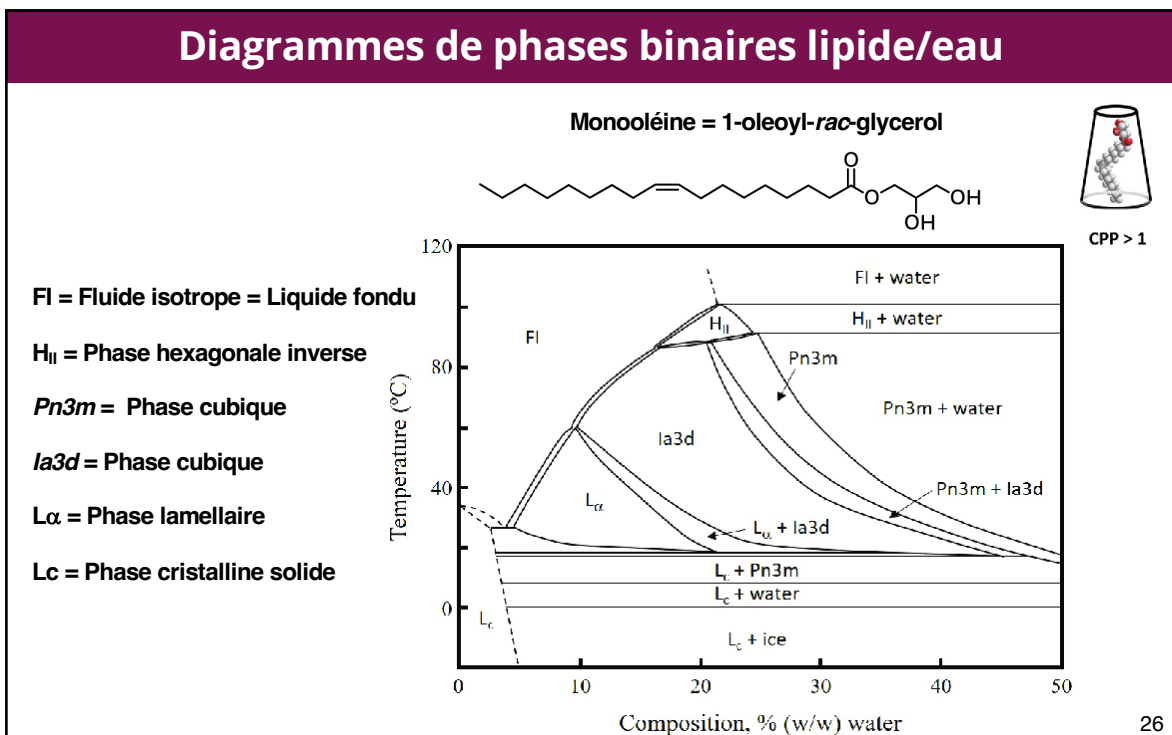
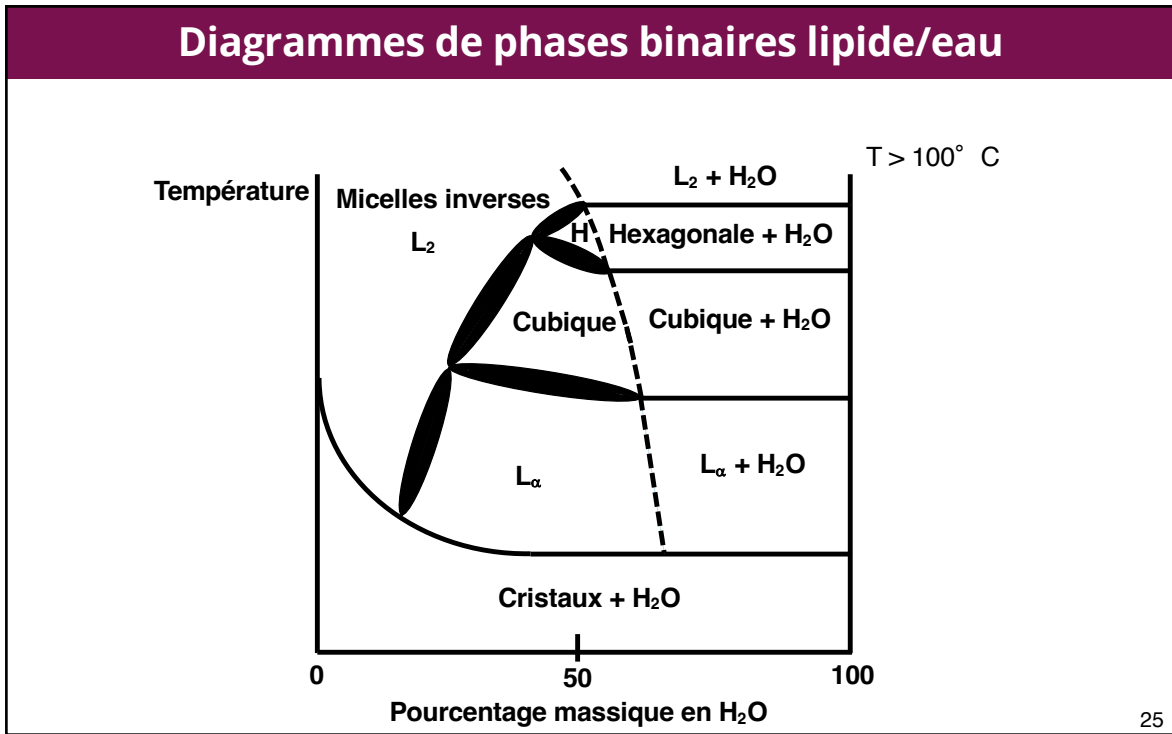
$c_0 \approx 0$

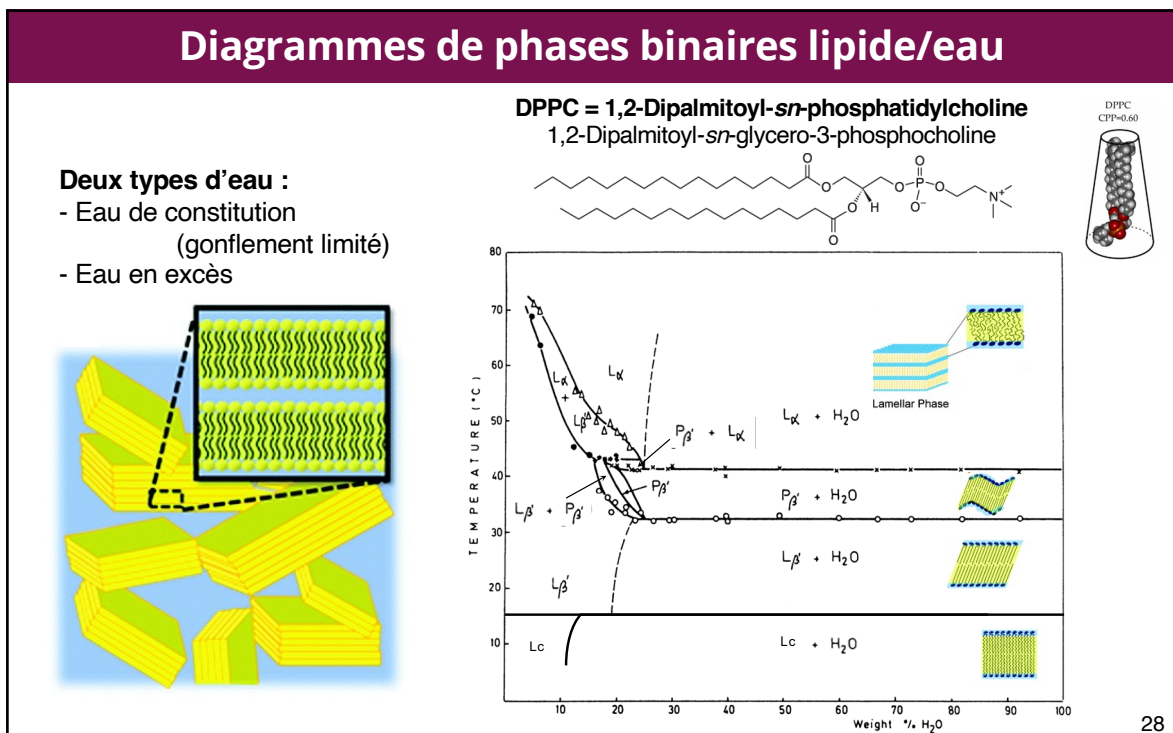
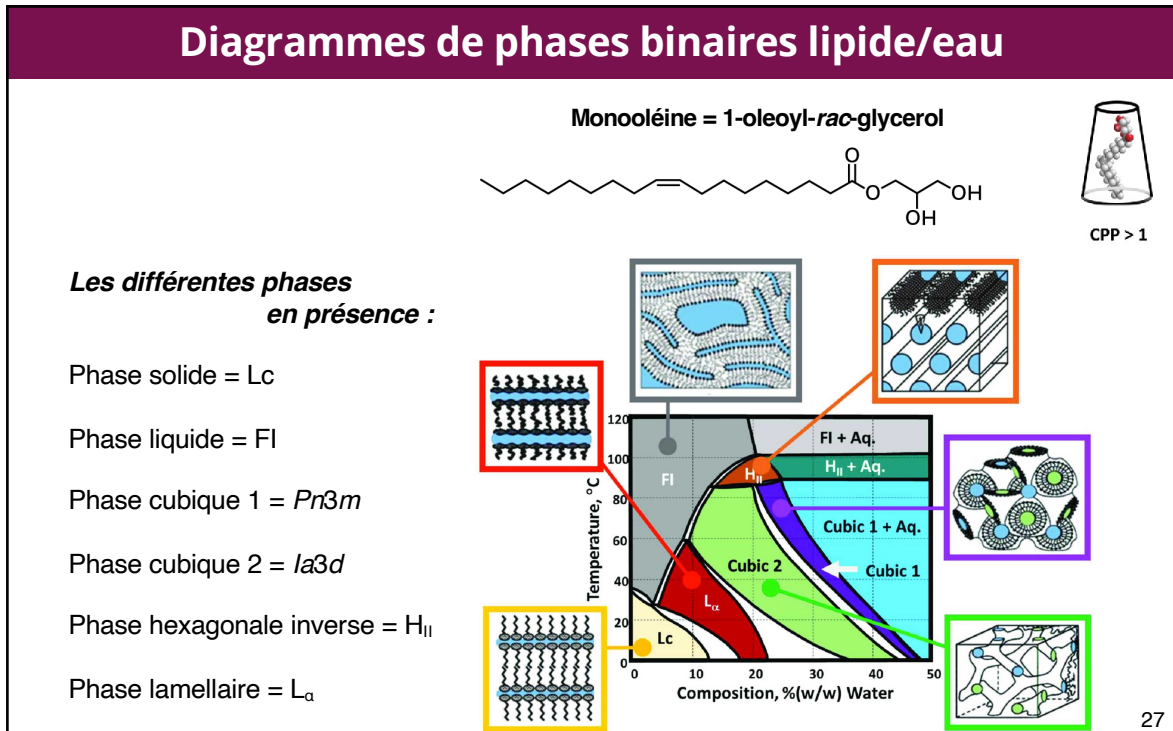
$v/(a_0 L) \approx 1-2$

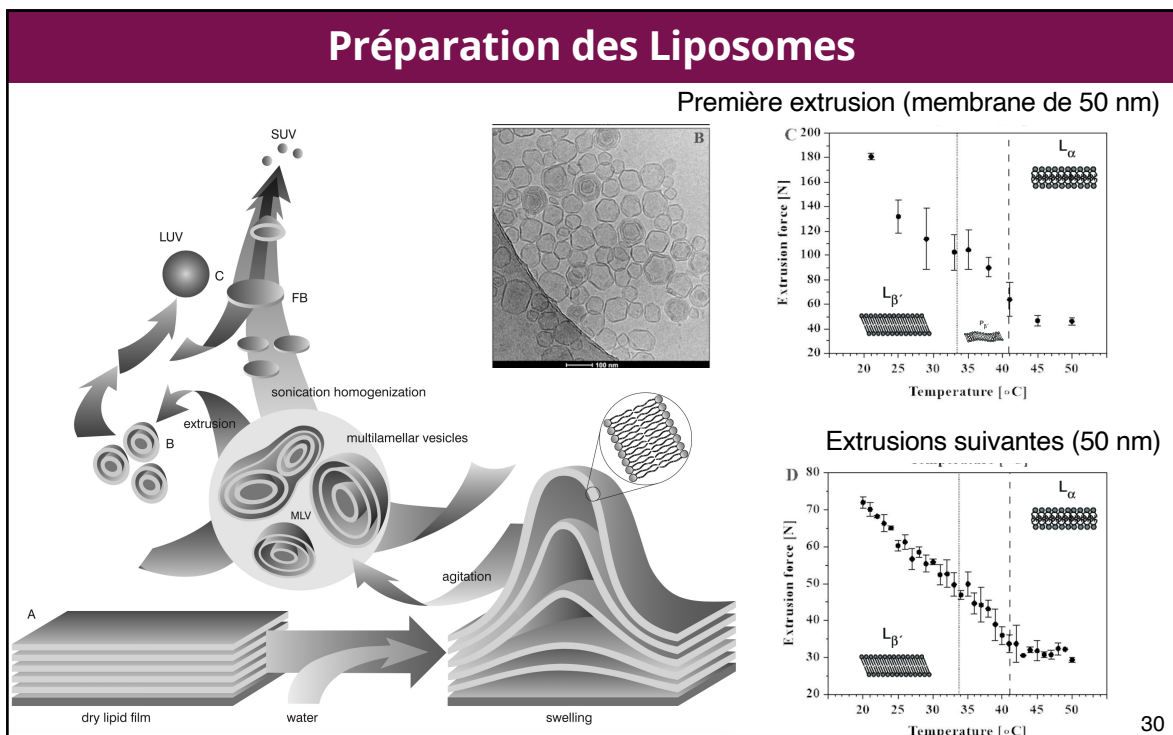
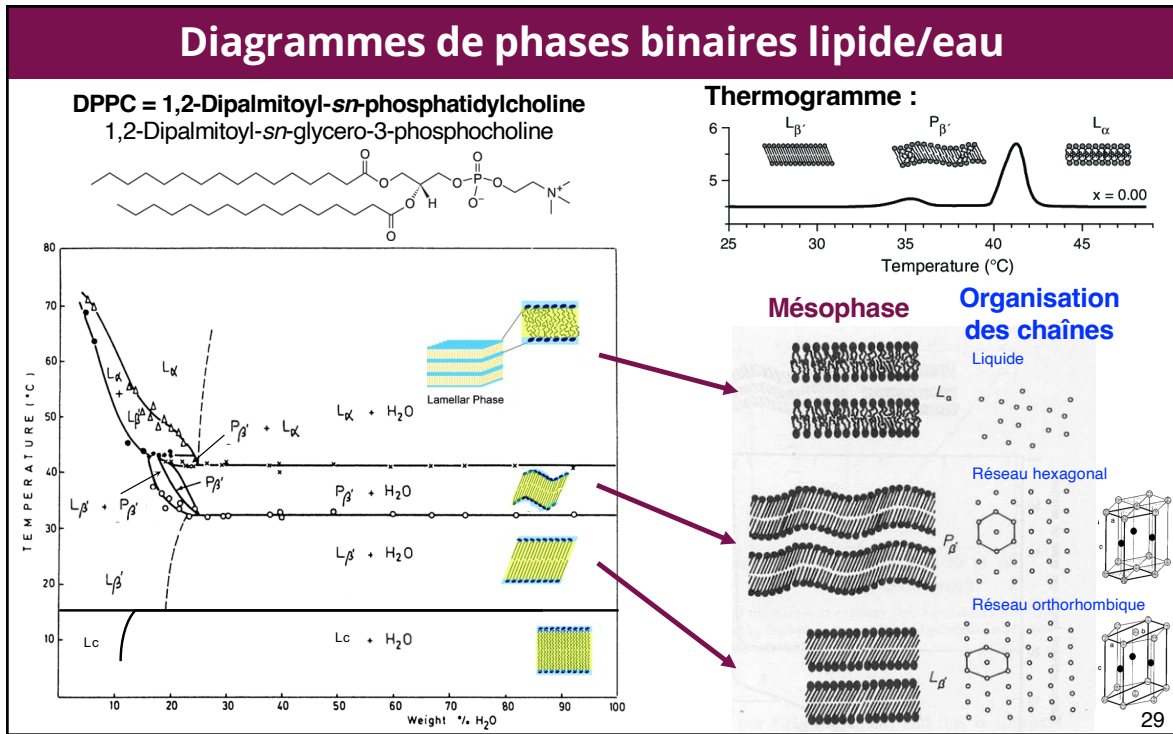
**Bicouches**

22

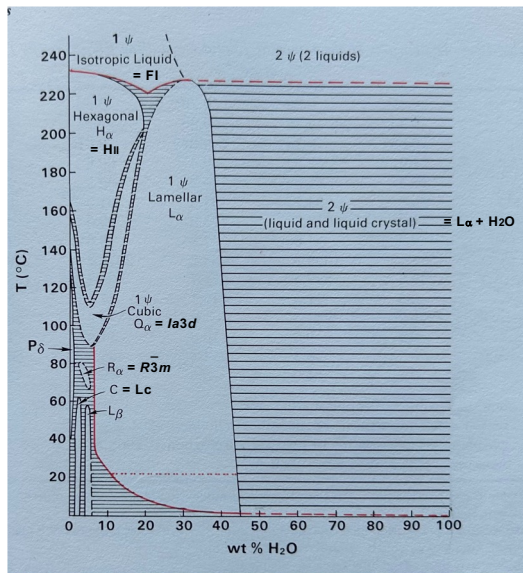








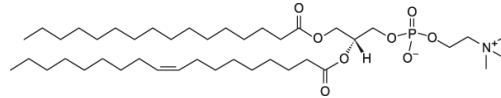
## Diagrammes de phases binaires lipide/eau



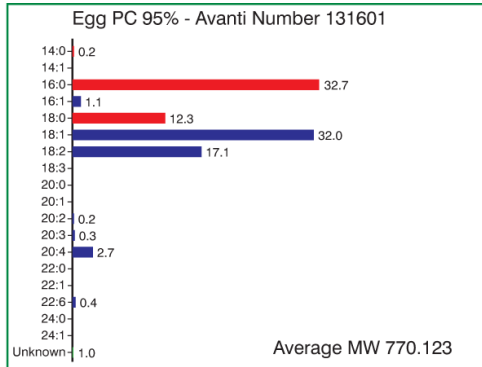
**EPC = Egg Phosphatidylcholine**

*Souvent décrit comme*

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

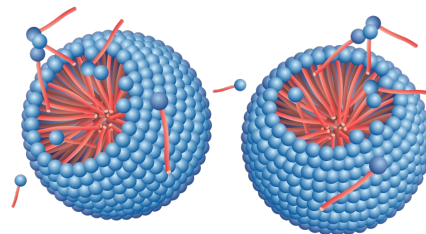


*En réalité*



31

## 2/ L'état micellaire




32




### Quelques généralités sur les micelles

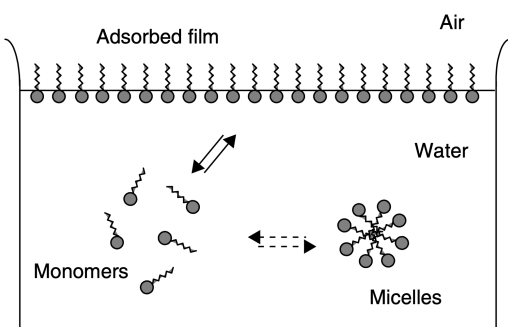
- Agrégats moléculaires qui se forment spontanément en milieu aqueux
- Capables d'incorporer ou de « solubiliser » une substance hydrophobe ou amphiphile

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


Micelles directes  
 $L_1$

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


Hexagonale directe  
 $H_1$

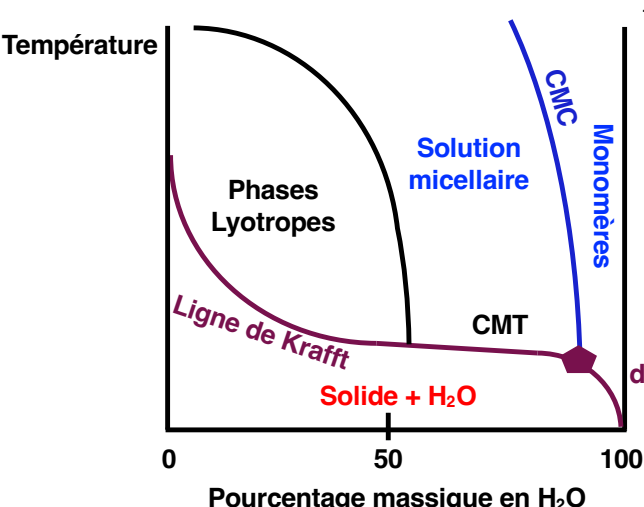


temps de résidence  
tensioactif/micelles  $\approx 10^{-8} - 10^{-3}$  s

33

### Diagrammes de phases binaires lipide/eau

#### Lipides lyotropes solubles de classes IIIA Cas des lipides ioniques



Température

Pourcentage massique en H<sub>2</sub>O

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

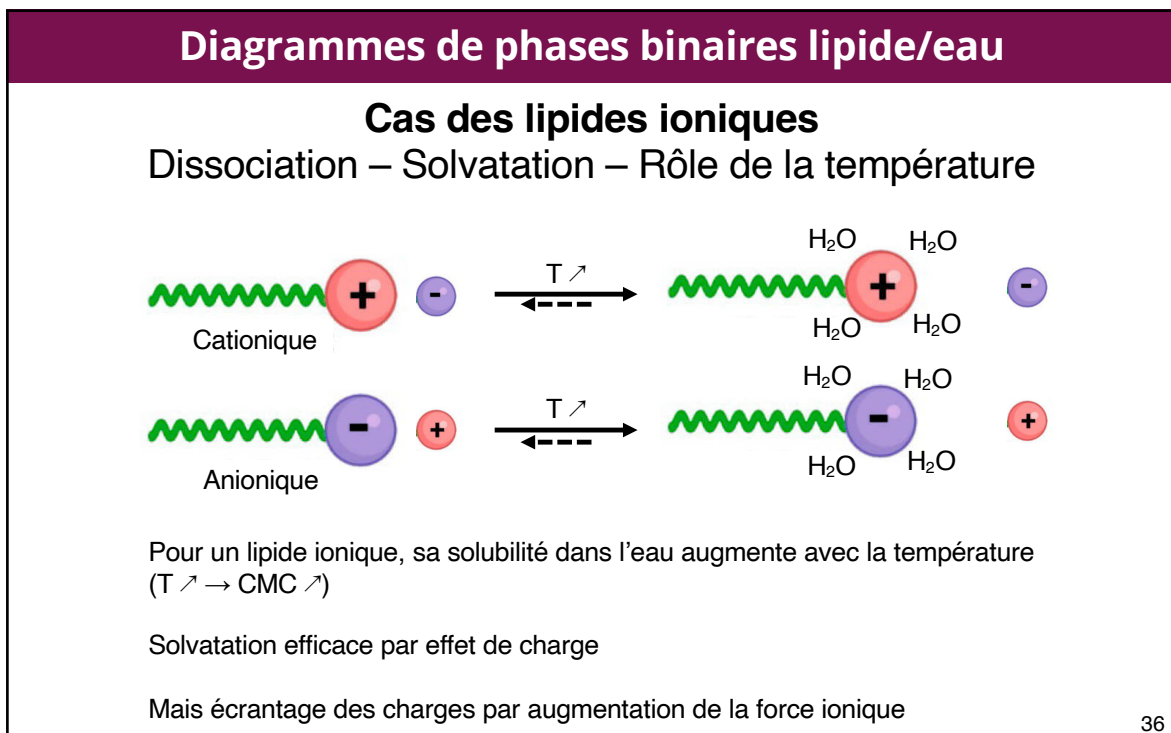
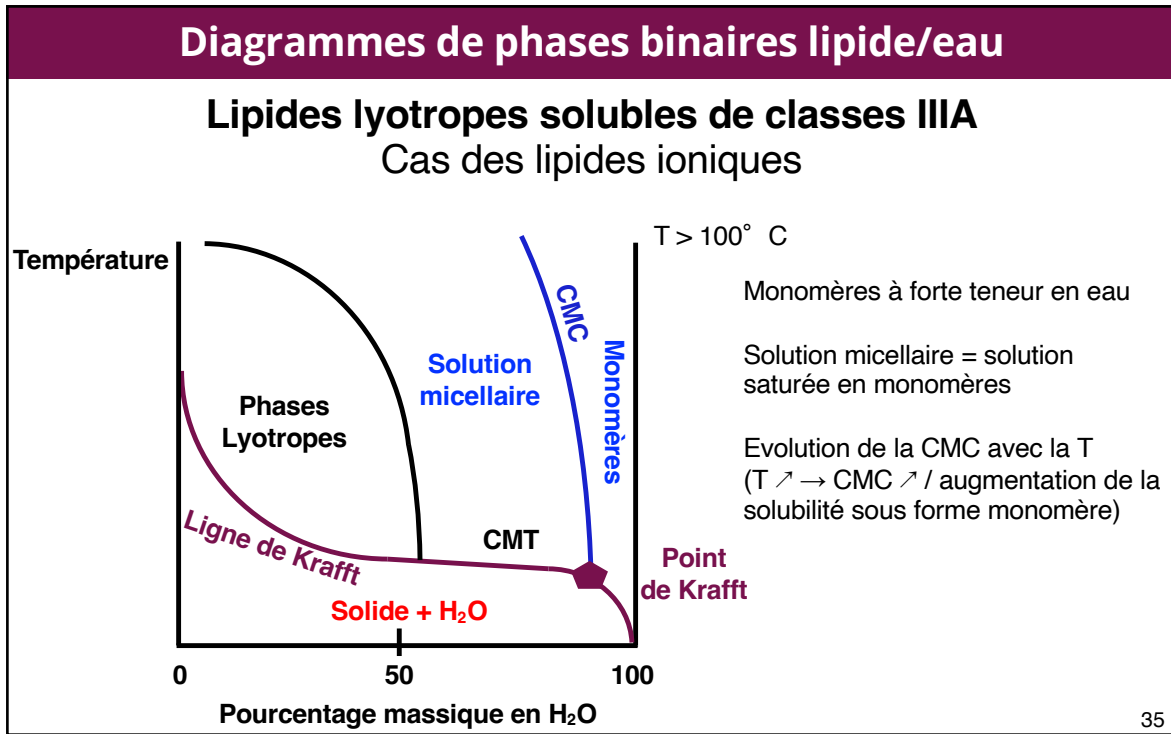
Séquence de mésophases =  
Quand  $\nearrow$  eau :  
inverses  $\rightarrow$  lamellaire  $\rightarrow$  directes

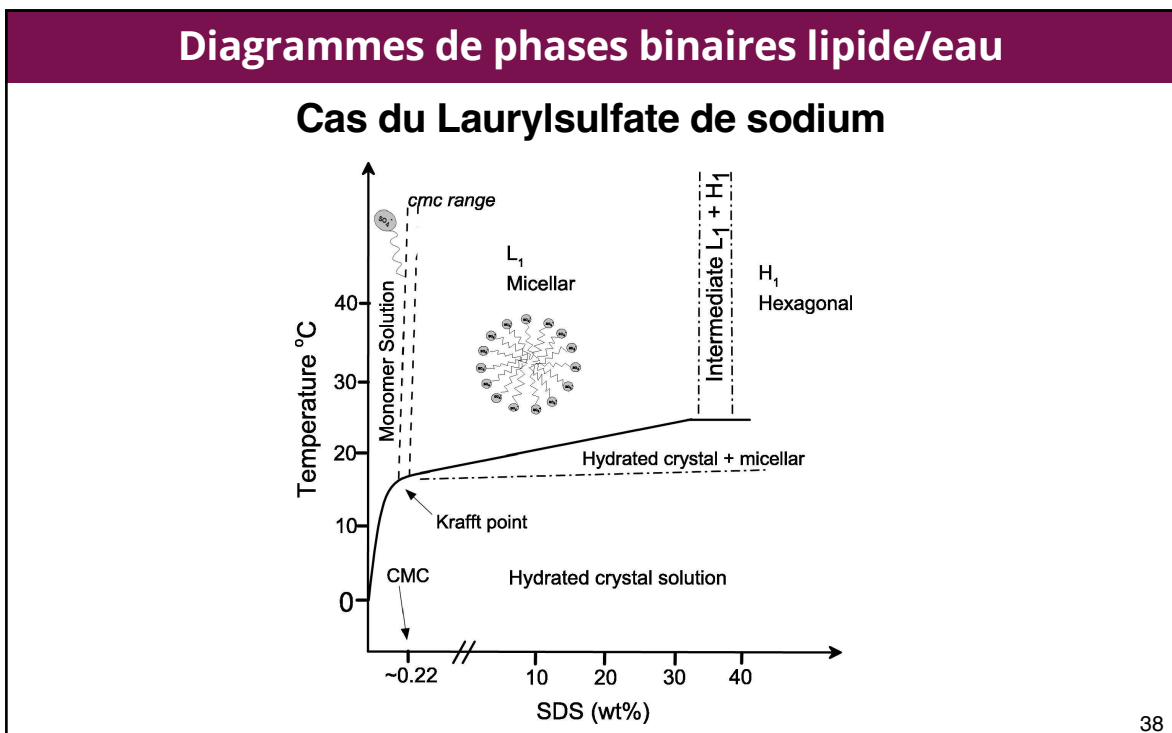
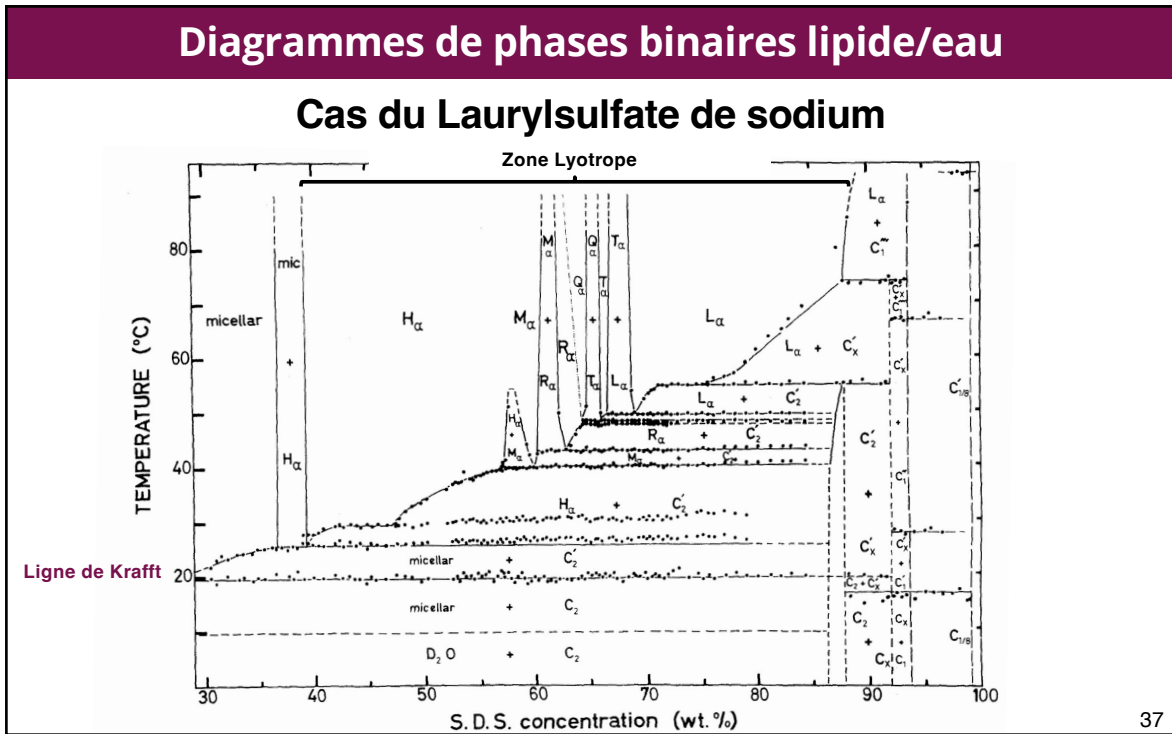
**CMC = concentration micellaire critique**

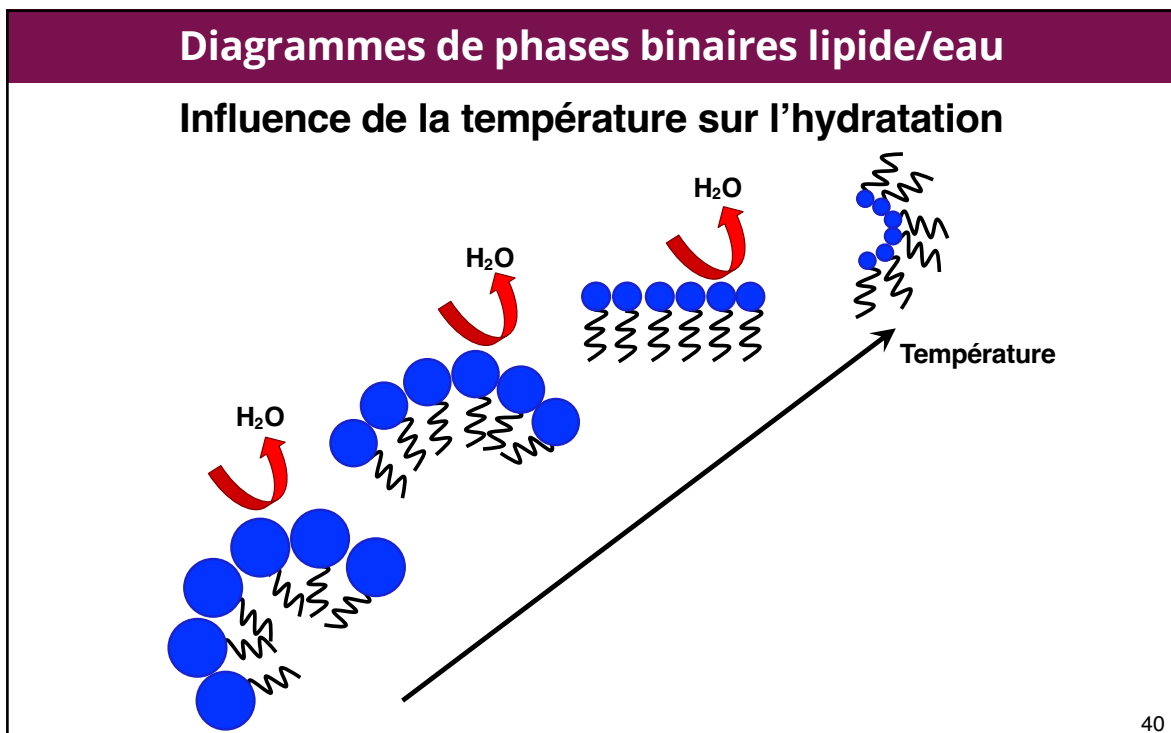
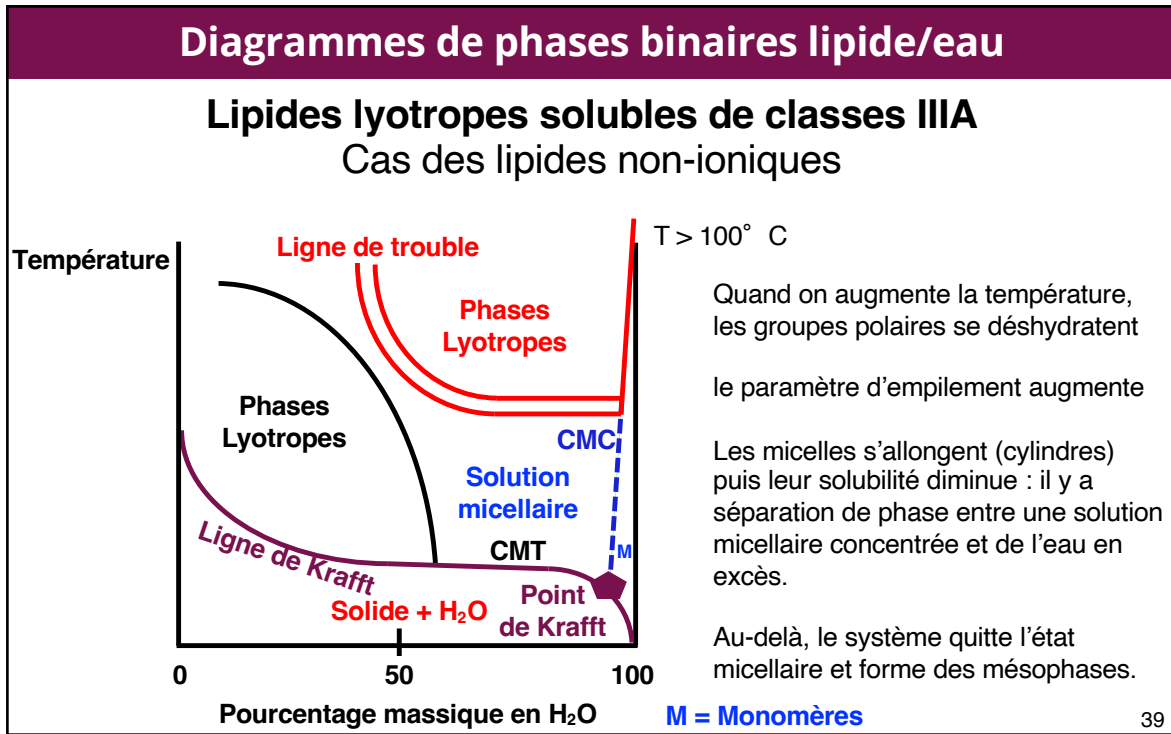
**CMT = température micellaire critique**

**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

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

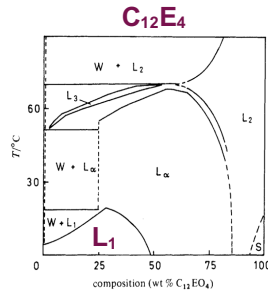
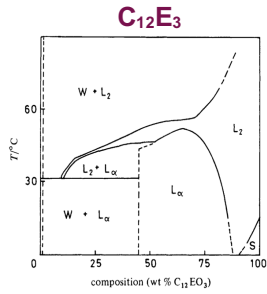
Variation du point de trouble avec le volume de la tête polaire

Variation du point de trouble avec la longueur de la chaîne

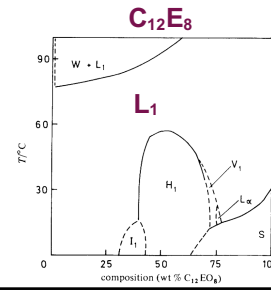
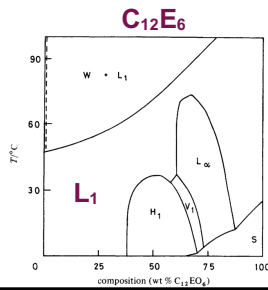
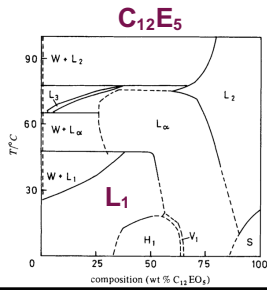
42

## Diagrammes de phases binaires lipide/eau

### Cas des $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{11}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_f-\text{OH}$ ( $\text{C}_{12}\text{E}_f$ )



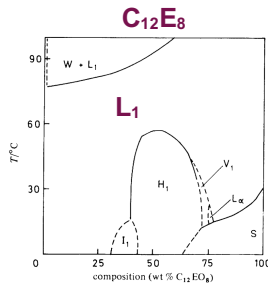
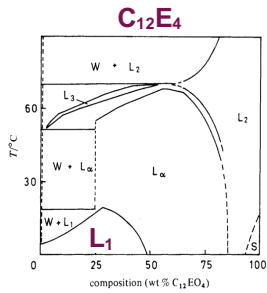
- $L_1$  = Micelles directes monophasiques
- $L_2$  = Micelles inverses monophasiques
- $L_3$  = Phase éponge
- $L_\alpha$  = Phase lamellaire
- $H_1$  = Phase hexagonale directe
- $V_1$  = Phase cubique bicontinue
- $I_1$  = Phase cubique directe
- $S$  = Phase cristalline solide



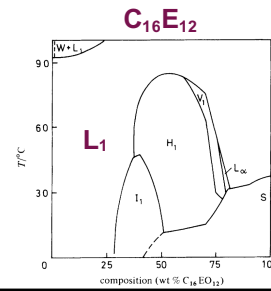
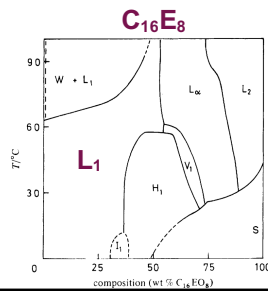
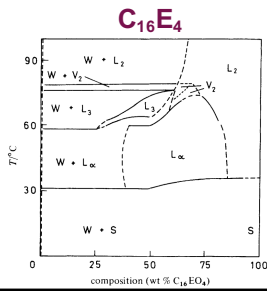
43

## Diagrammes de phases binaires lipide/eau

### Cas des $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{i-1}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_f-\text{OH}$ ( $\text{C}_i\text{E}_f$ )

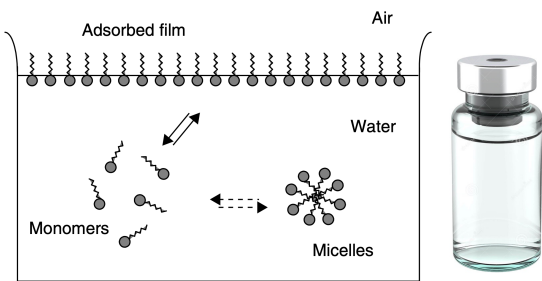


- $L_1$  = Micelles directes monophasiques
- $L_2$  = Micelles inverses monophasiques
- $L_3$  = Phase éponge
- $L_\alpha$  = Phase lamellaire
- $H_1$  = Phase hexagonale directe
- $V_1$  = Phase cubique bicontinue
- $I_1$  = Phase cubique directe
- $S$  = Phase cristalline solide



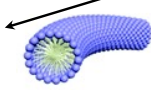
44

## Caractérisation d'un système micellaire




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

≈ 100 – 1000 Å



≈ 10 – 100 Å



- ⇒ Domaine d'existence (diagramme de phase en faisant varier le milieu aqueux)
- ⇒ Point/ligne de Krafft
- ⇒ Point de trouble pour les non-ioniques
- ⇒ CMC – CMT
- ⇒ Nombre d'agrégation
- ⇒ Géométrie

**Techniques d'étude structurale**  
 Diffusion des rayons X  
 Diffusion des neutrons  
 Diffusion de la lumière  
 Microscopie électronique

45

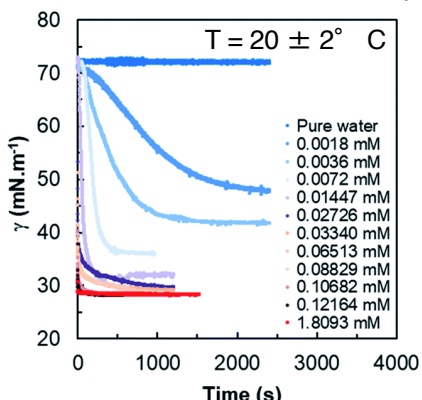
## Détermination de la CMC

### Changement de propriétés des solutions aqueuses

#### Méthode de choix

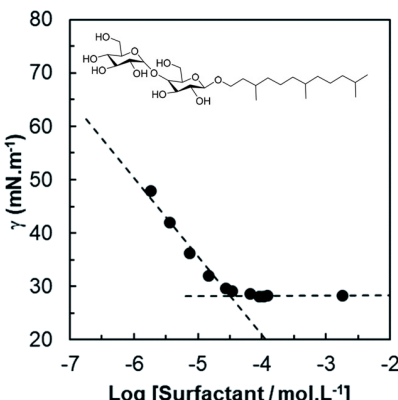
**Mesure de la tension de surface (interface air/liquide) en fonction la concentration en tensioactif**

Mesure à T = constante et en fonction du temps



$T = 20 \pm 2^\circ \text{ C}$

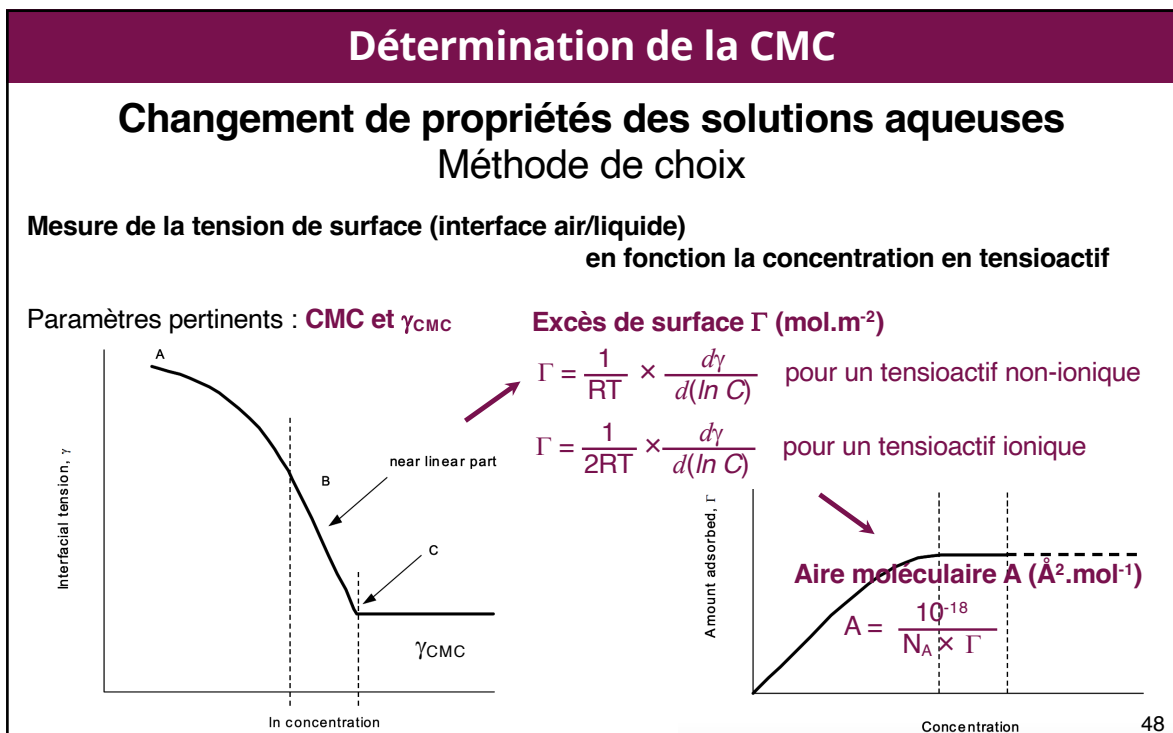
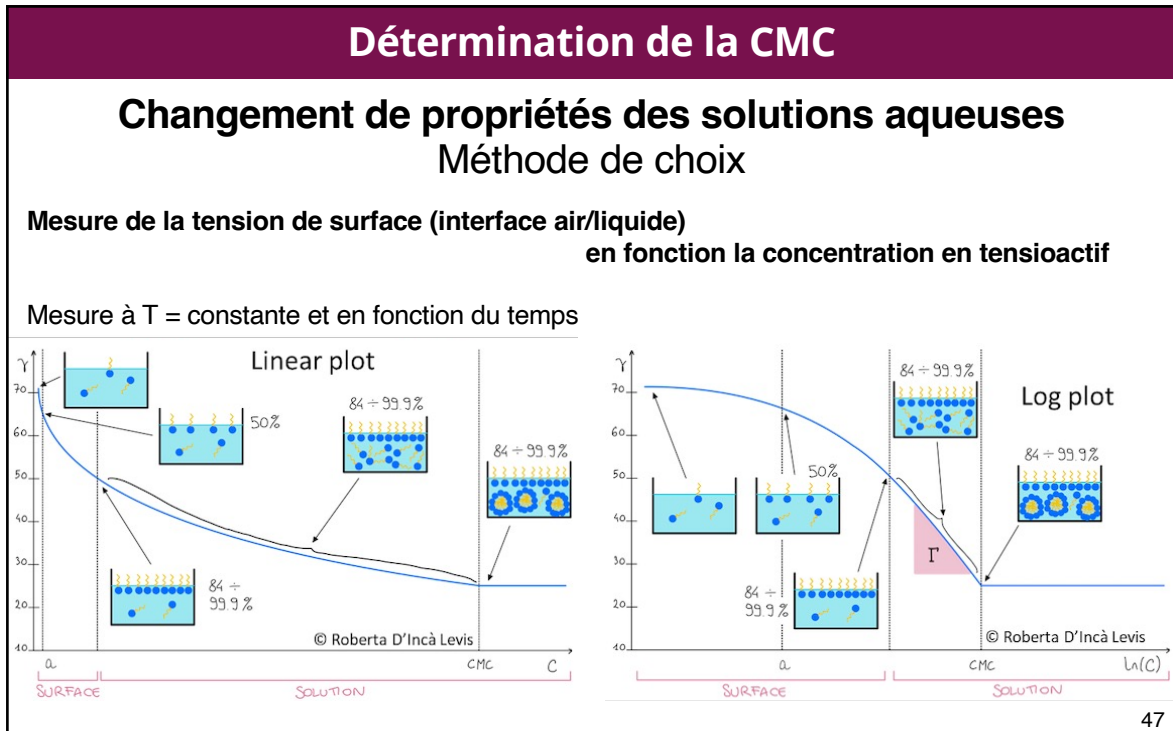
- Pure water
- 0.0018 mM
- 0.0036 mM
- 0.0072 mM
- 0.01447 mM
- 0.02726 mM
- 0.03340 mM
- 0.06513 mM
- 0.08829 mM
- 0.10682 mM
- 0.12164 mM
- 1.8093 mM



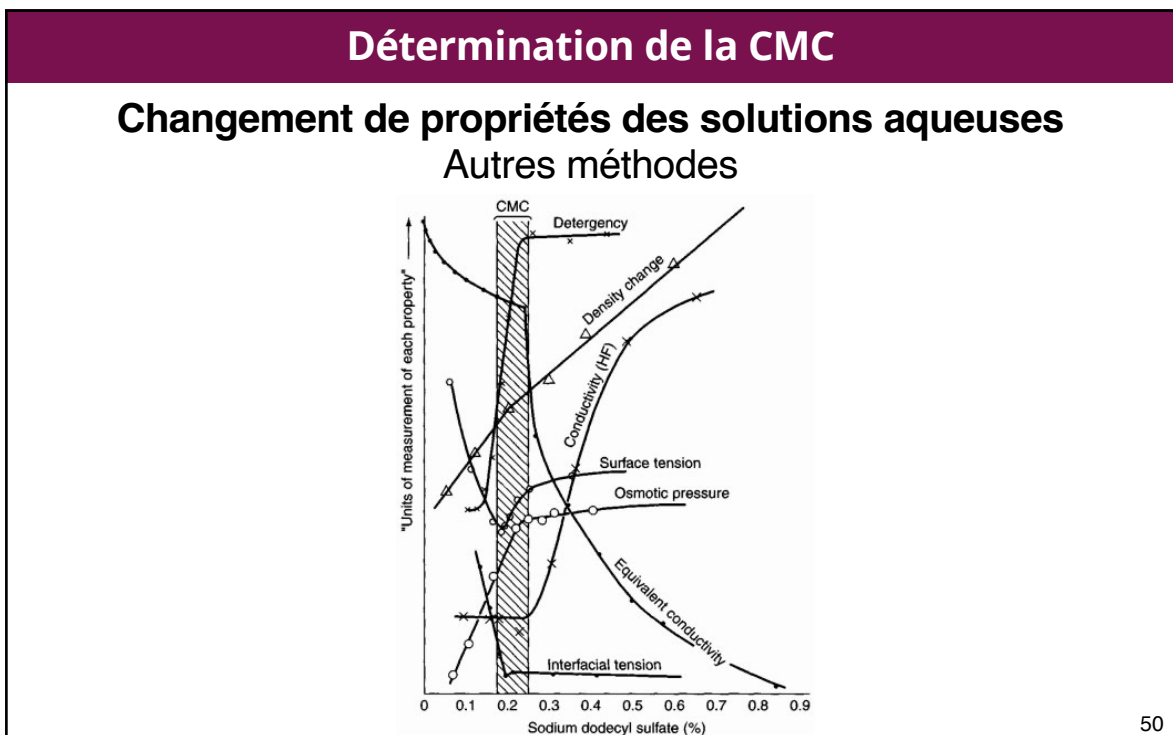
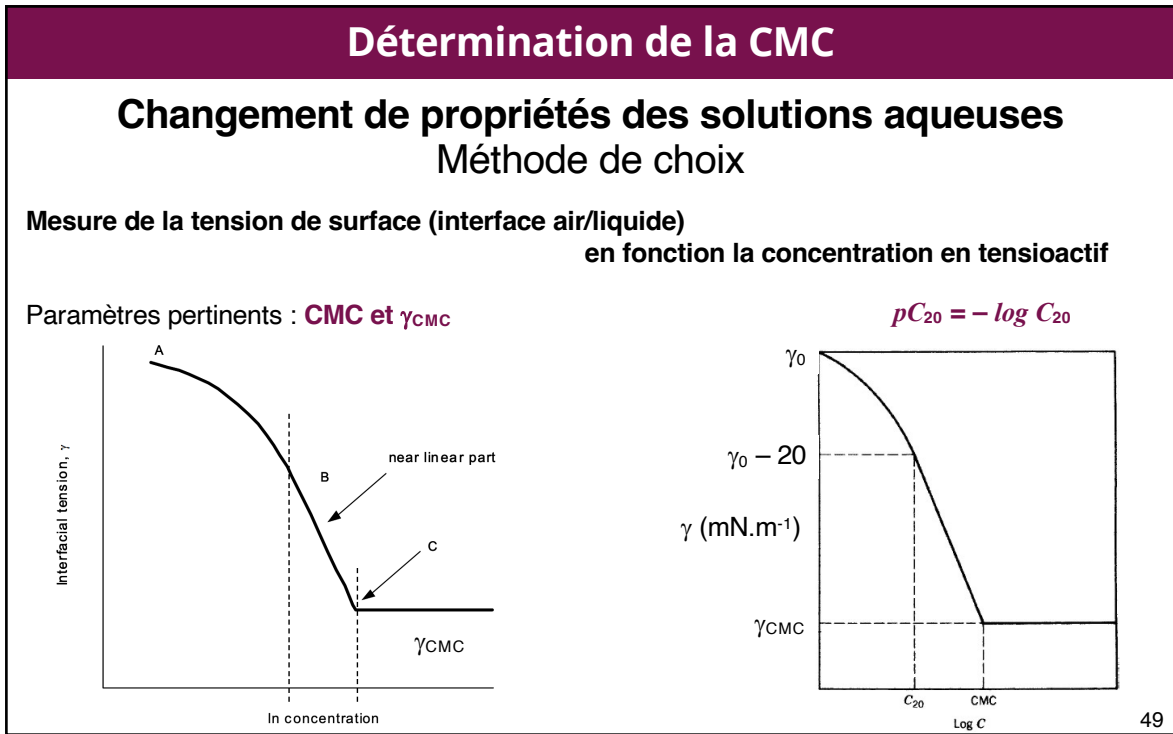
$\gamma \text{ (mN.m}^{-1}\text{)}$

$\text{Log [Surfactant / mol.L}^{-1}\text{]}$

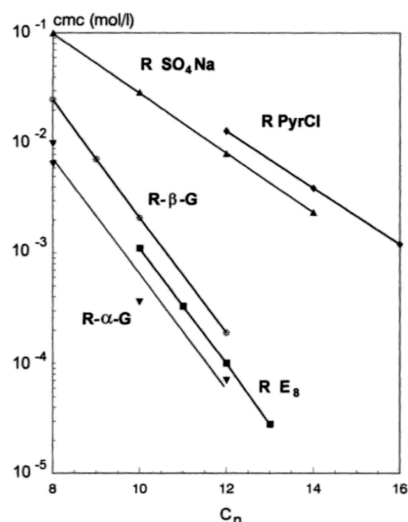
46







## Influence de la longueur de la chaîne hydrocarbonée



Pour une série homologue :

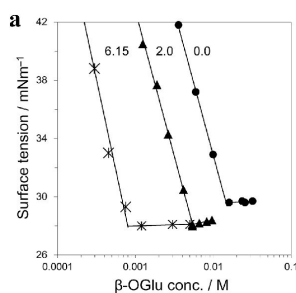
$$\log_{10} \text{CMC} = a - b \times n$$

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



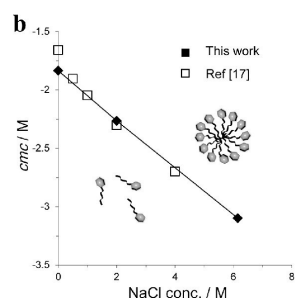
Effet de l'addition d'un électrolyte sur différents tensioactifs :

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

Dans le cas

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

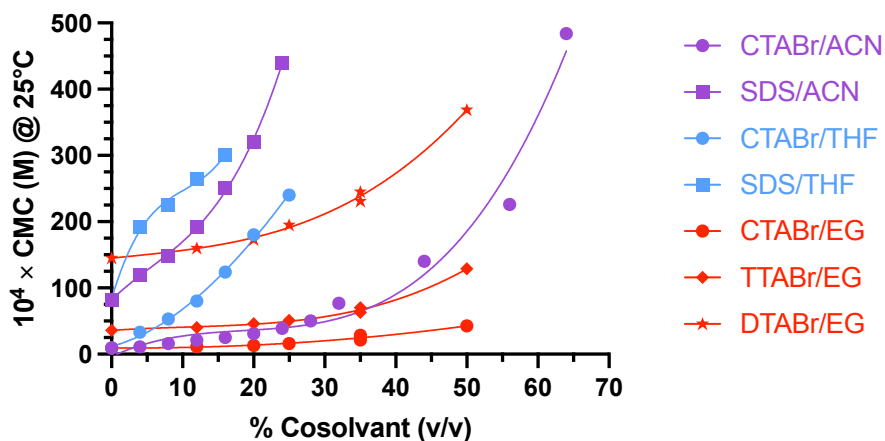
avec  $a$  constante qui correspond à  $\log_{10} \text{CMC}$  en l'absence d'électrolyte  
 $b$  constante  
 $C$  concentration en électrolyte



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



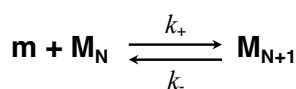
ACN = Acétonitrile  
THF = Tétrahydrofuranne  
EG = Ethylène Glycol

SDS = Sodium Dodecylsulfate  
CTABr = Cetyltriméthylammonium bromide  
TTABr = Tetradécyltriméthylammonium 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

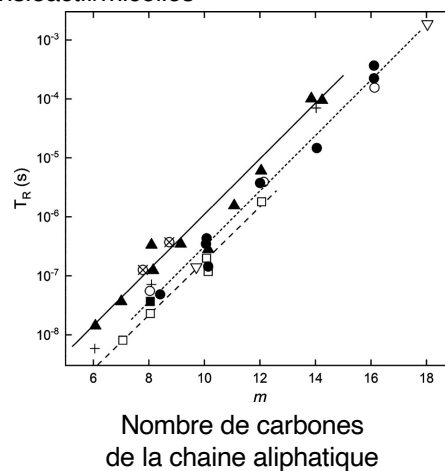
$k_+$  = constante de vitesse d'association  
 $k_+ \approx 10^8 - 10^{10} \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$

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

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

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

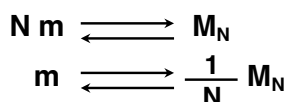
Temps de résidence  
tensioactif/micelles



54

## Aspects thermodynamiques

### Energie libre de micellisation Cas général



Constante d'équilibre :

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

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

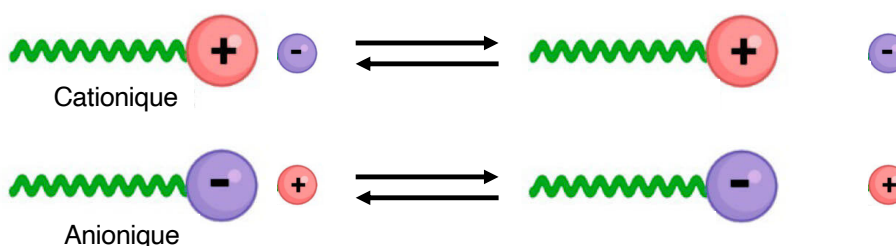
$$\Delta_{\text{mic}} G^\circ = -RT \left[ \frac{1}{N} \ln x_M - \ln x_m \right] = -RT \times \left[ -\ln x_m \right] \text{ car } N \text{ grand } (N \approx 100)$$

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

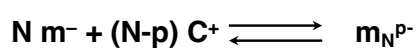
55

## Aspects thermodynamiques

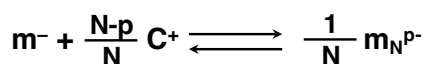
### Energie libre de micellisation Cas des tensioactifs ioniques



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

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

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

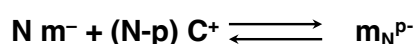
$$\Rightarrow \Delta_{mic} G^\circ = RT \times \left( 2 - \frac{p}{N} \right) \times \ln x_{CMC}$$

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)  $\Rightarrow \Delta_{mic} G^\circ = 2RT \times \ln x_{CMC}$

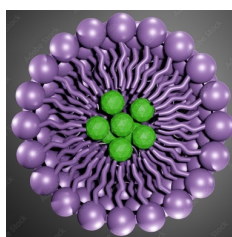
si  $p = N$  soit tous les contre-ions sont exclus de la micelle

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

En général,  $p/N \approx 0,2 - 0,3$

58

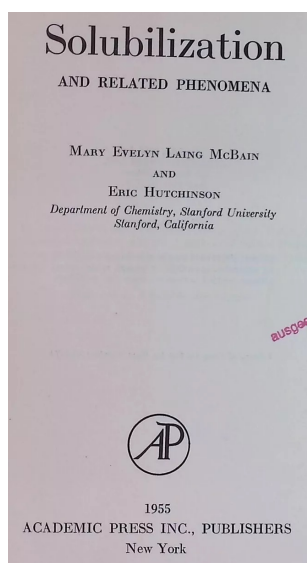
### 3/ La solubilisation micellaire



59

## Historique

### Les prémices



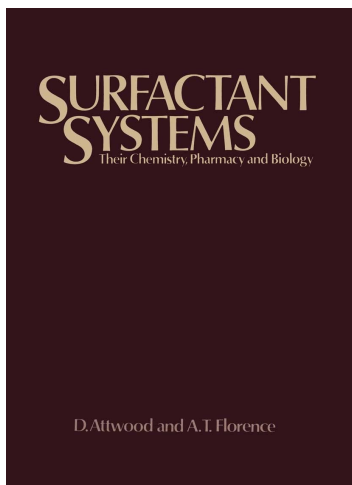
Conceptualisé en 1955 par Mary Evelyn Laing McBain (épouse de James William McBain, qui conceptualise le concept de micelles en 1913) et Eric Hutchinson pour désigner un mode particulier de dissolution de substances insolubles dans un certain milieu en utilisant des dispersions colloïdales dont les agrégats 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 directs (le solvant principal étant l'eau) mais aussi à des systèmes micellaires inverses (le solvant principal étant organique)

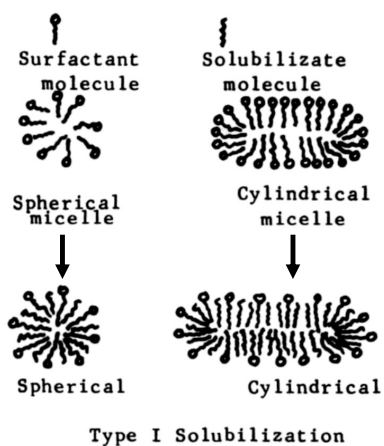
61

## 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

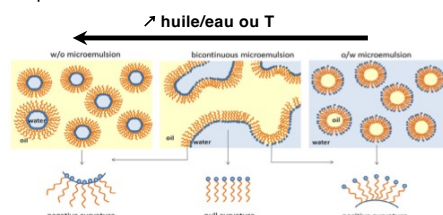
## Micelles – Microémulsions – (Macro)émulsions

**(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.

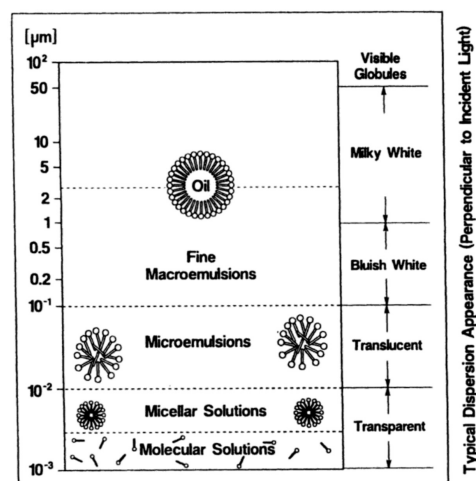
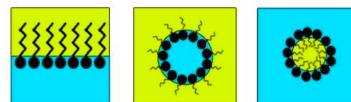
**Microémulsions = systèmes ternaires liquides monophasiques thermodynamiquement stables**

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).



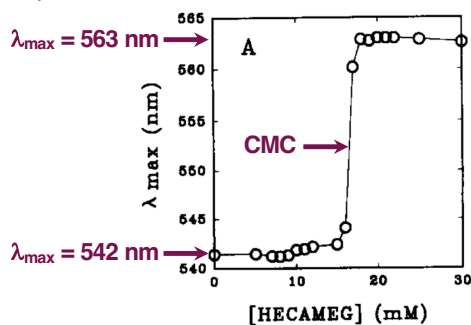
63

## Applications de la solubilisation micellaire

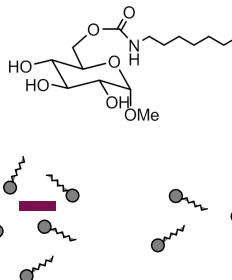
### Détermination de la concentration micellaire critique

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, ...

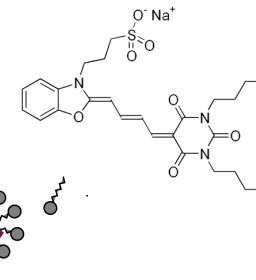
**1<sup>ère</sup> situation** : on utilise un composé dont le spectre d'absorption UV-visible ou d'émission de fluorescence dépend de la polarité de son environnement. On suit alors l'évolution du spectre du composé en fonction de la concentration en tensioactif : l'eau représente un milieu très polaire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



Hecameg



Mérocyanine 540



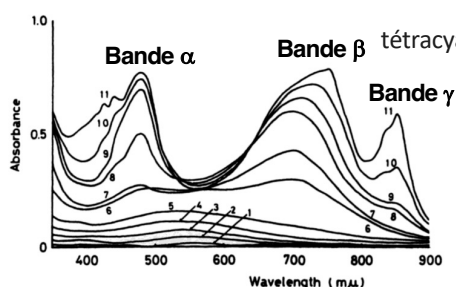
64



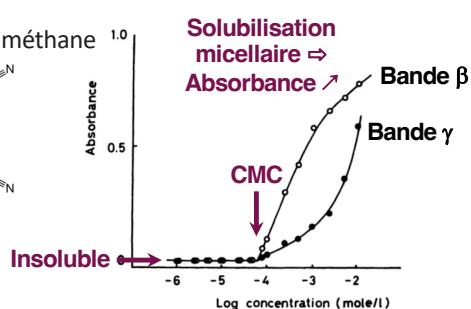
## Applications de la solubilisation micellaire

### Détermination de la concentration micellaire critique

**2<sup>nd</sup>e 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:  $2.5 \times 10^{-5}$  (1);  $5.0 \times 10^{-5}$  (2);  $6.5 \times 10^{-5}$  (3);  $8.3 \times 10^{-5}$  (4);  $1.0 \times 10^{-4}$  (5);  $2.5 \times 10^{-4}$  (6);  $5.0 \times 10^{-4}$  (7);  $1.0 \times 10^{-3}$  (8);  $2.5 \times 10^{-3}$  (9);  $5.0 \times 10^{-3}$  (10);  $1.0 \times 10^{-2}$  (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;  $\beta$  band (-○-);  $\gamma$  band (-●-). (From Ref. 17.) (Reproduced by permission of Academic Press.)

65

## Applications de la solubilisation micellaire

### Détermination de la concentration micellaire critique

#### Inconvénients :

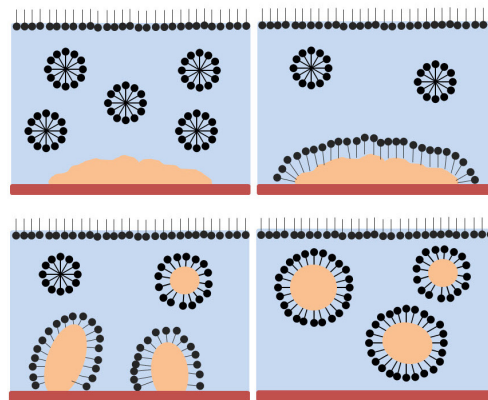
- ① Le chromophore joue le rôle d'impureté et peut influencer la valeur de la CMC : il convient de faire des mesures à différentes concentrations en chromophore
- ② Si le chromophore est ionique, il peut interagir avec les tensioactifs ioniques et fausser les résultats : il faut alors utiliser un chromophore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

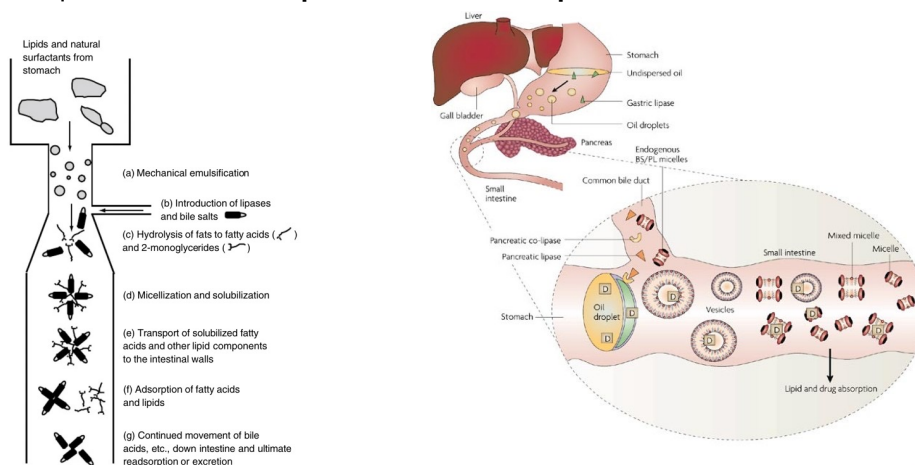


67

## 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 :

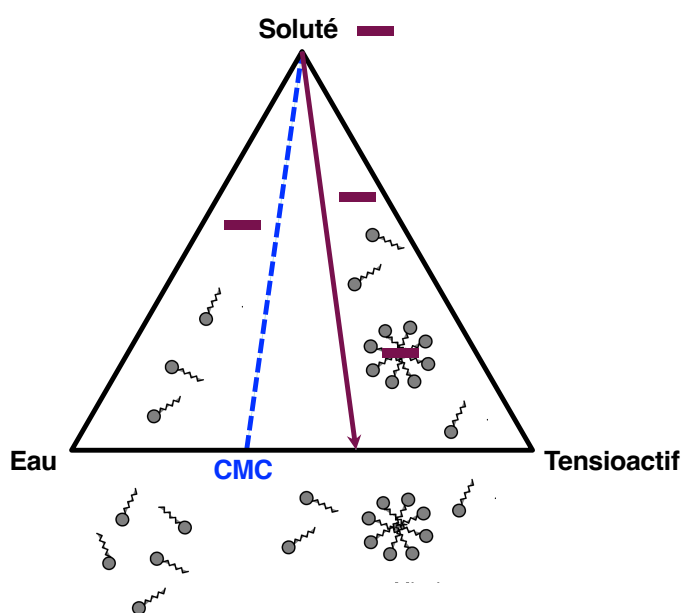
Agronomie, Agroalimentaire, Cosmétique, **Pharmaceutique**

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

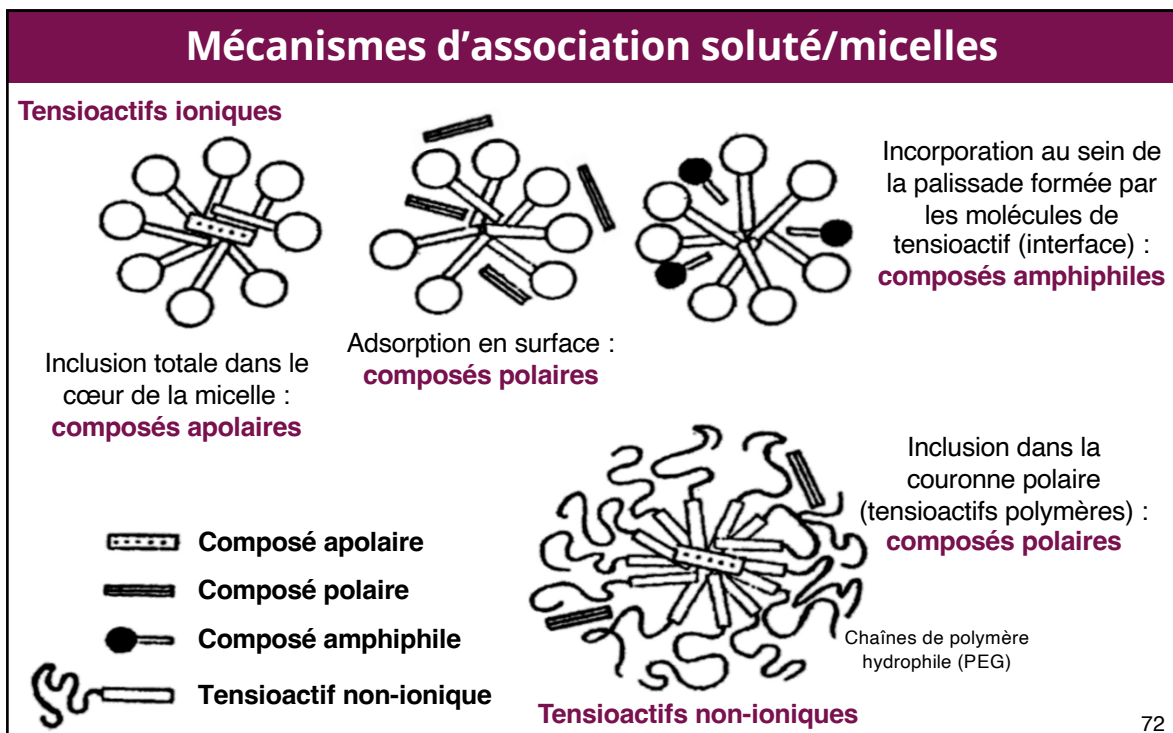
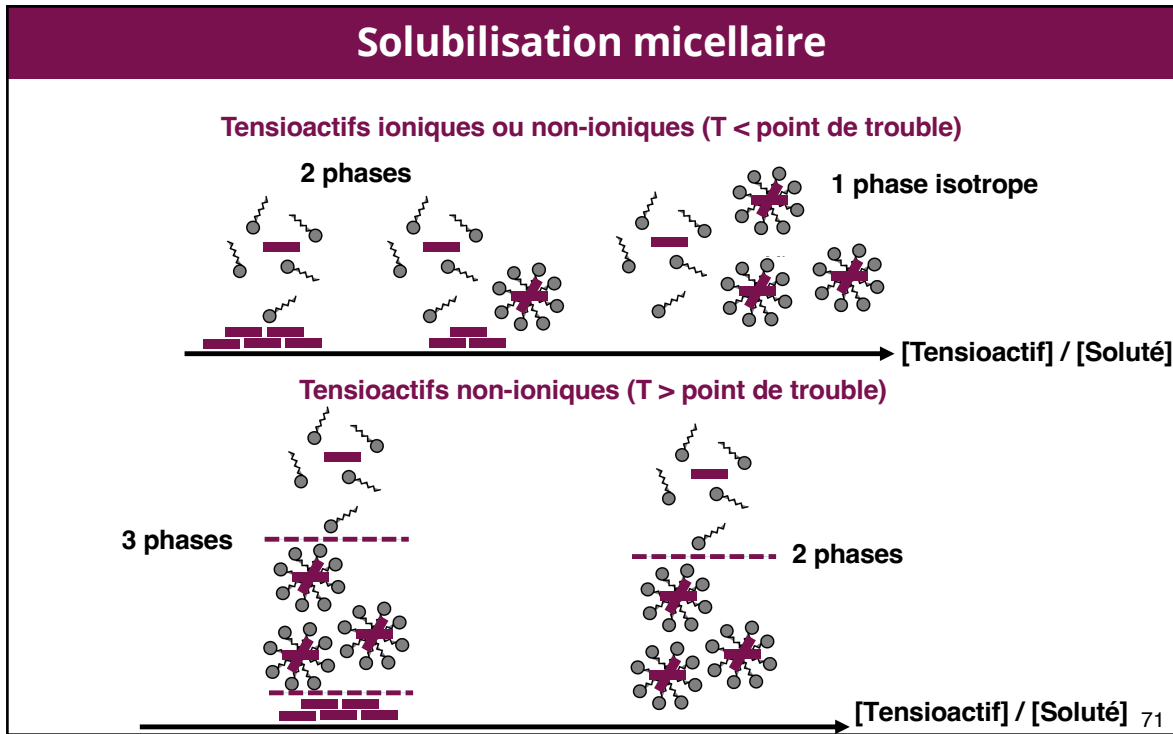
#### Paramètres intrinsèques :

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

#### Paramètre extrinsèque principal :

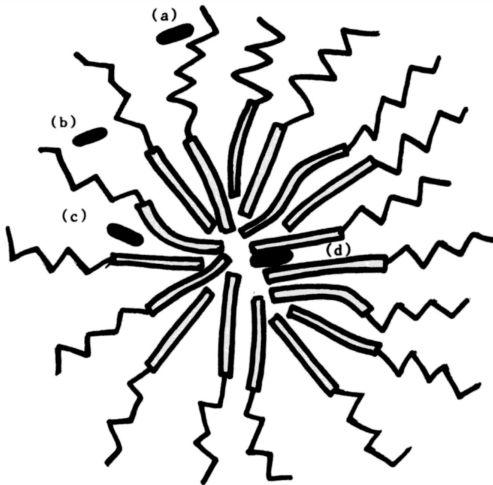
- ⇒ Température

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**

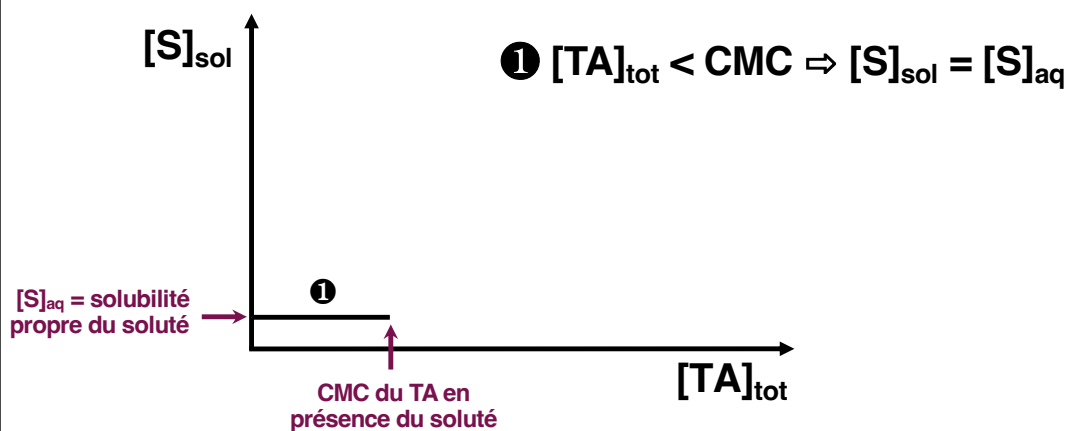
Fig. 8 Schematic diagram of possible modes of incorporation of solubilizates into micelles of polyoxyethylene alcohols.

73

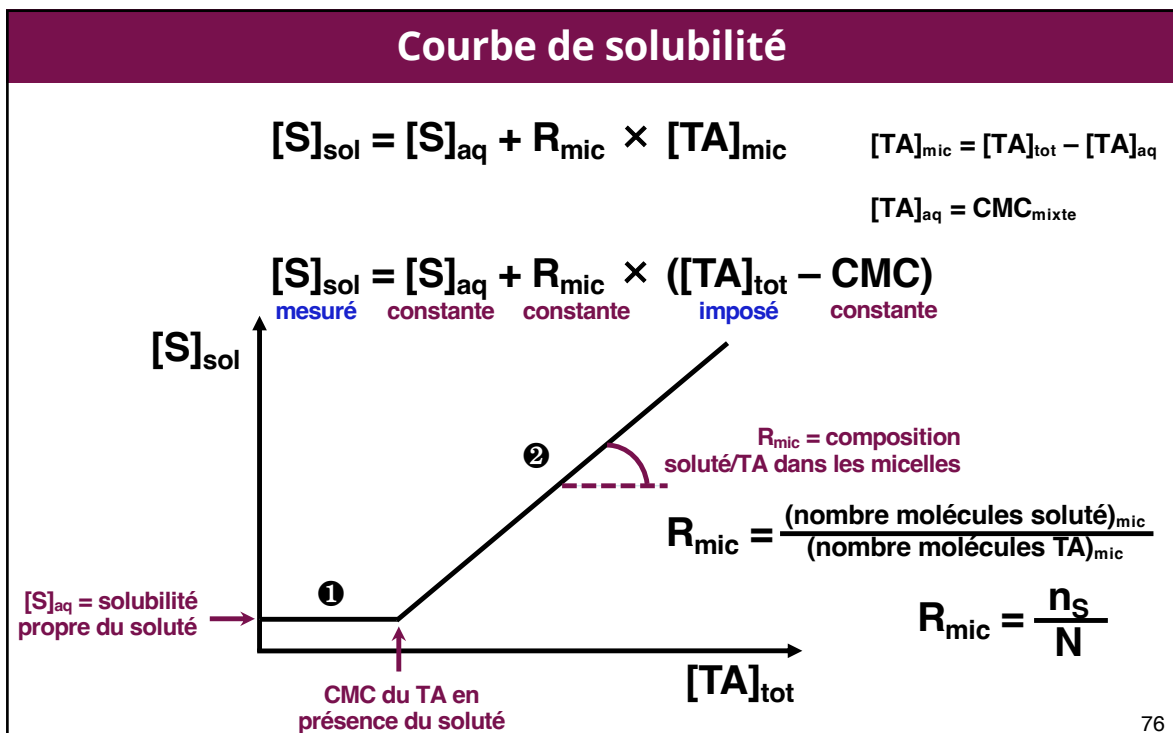
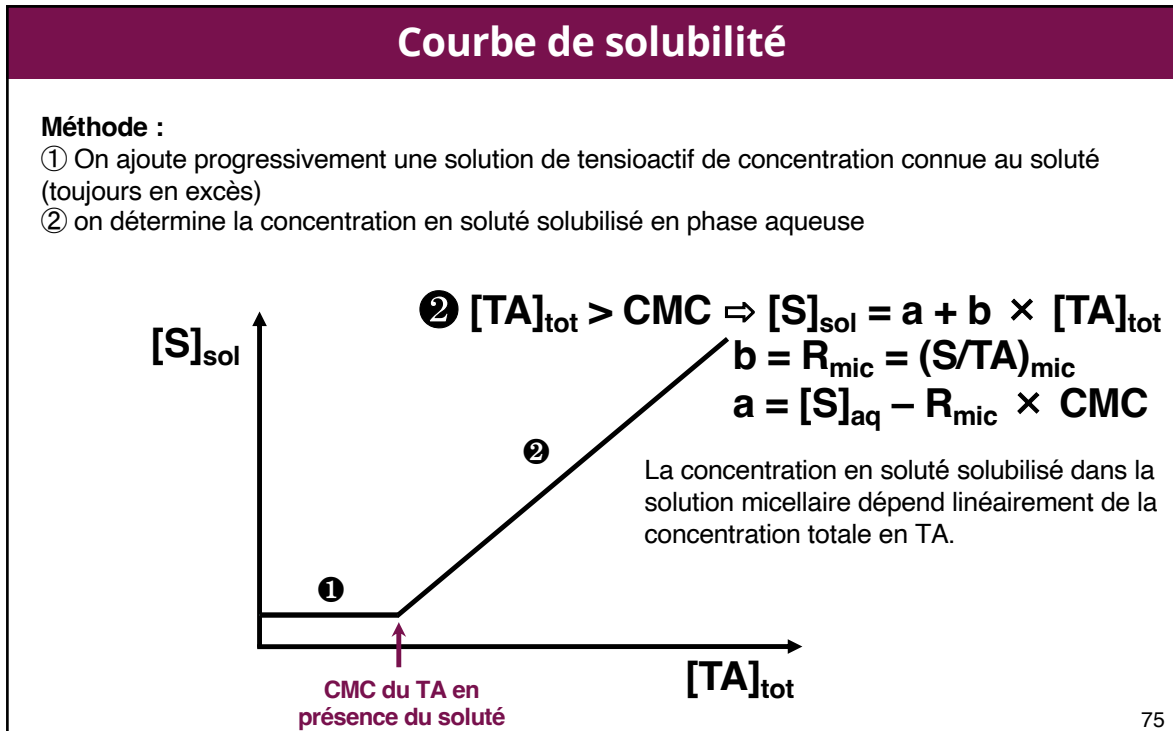
## Courbe de solubilité

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

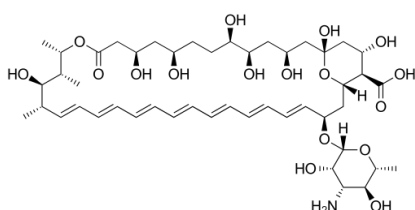


74

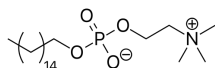


## Exemple

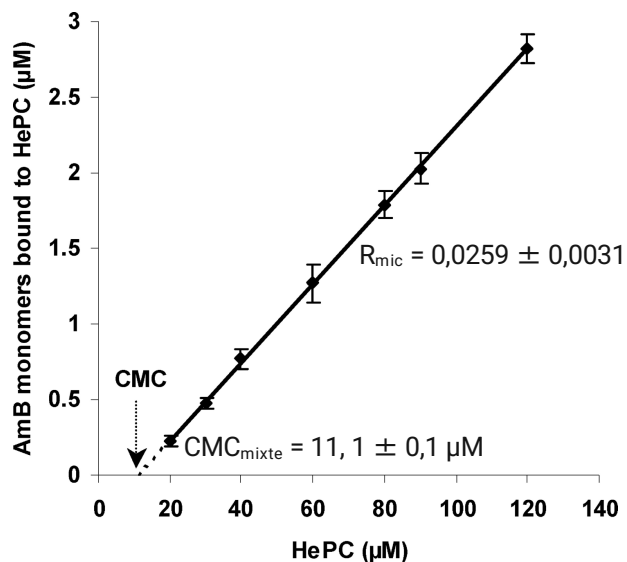
**Substance active 1 :**  
Amphotéricine B



**Tensioactif / Substance active 2 :**  
Miltefosine



**CMC =  $11 \pm 2 \mu\text{M}$**

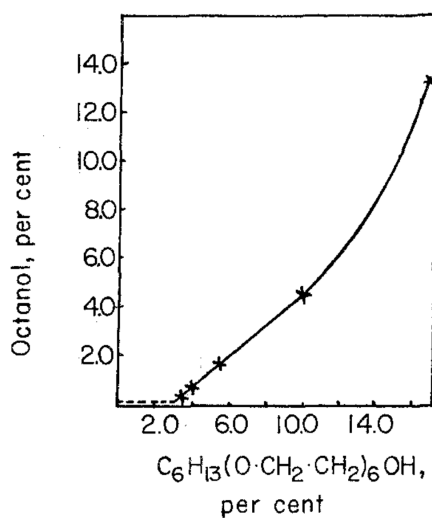


1 molécule d'AmB est associée à 39 (34-44) molécules d'HePC.

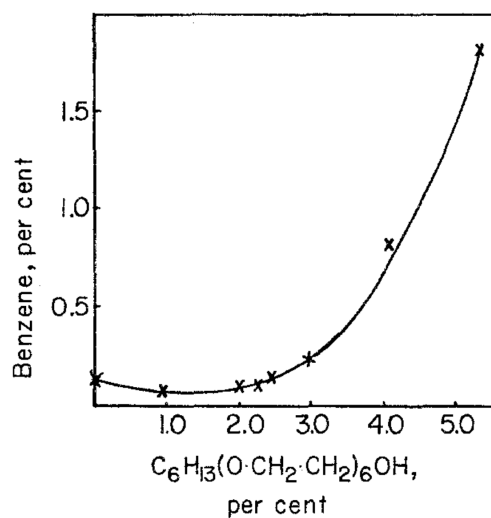
77

## Limite du modèle

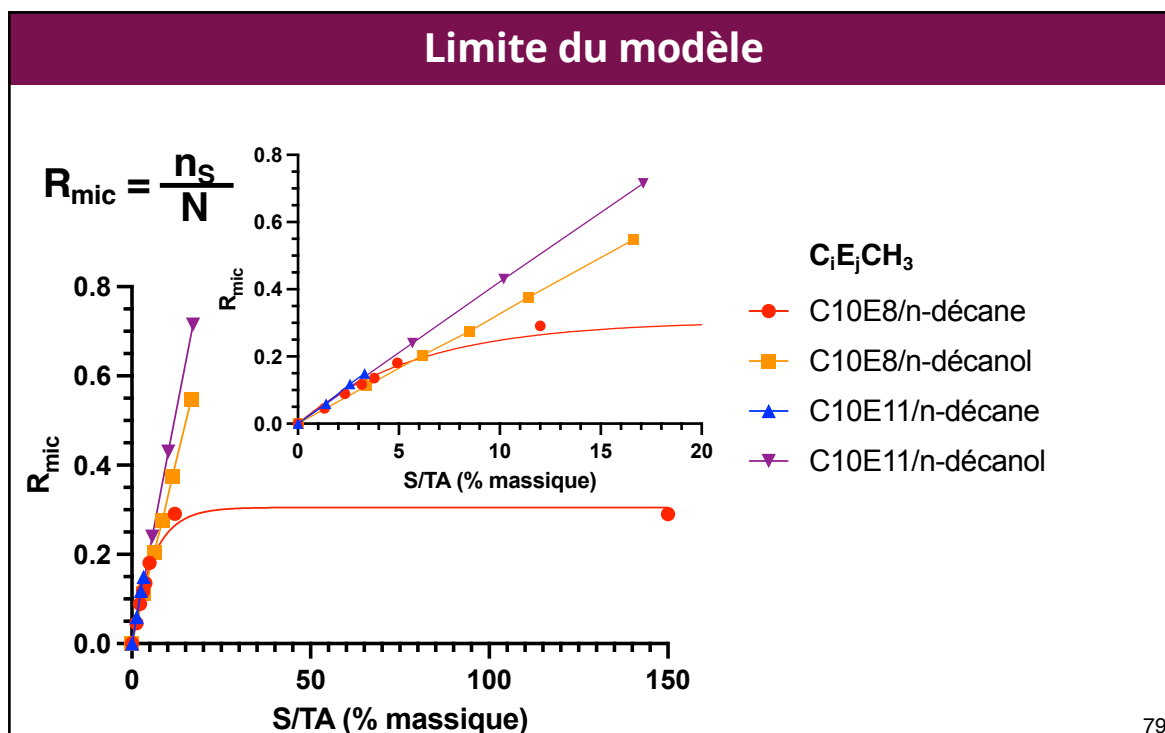
**octan-1-ol : soluté insoluble dans l'eau**  
**la courbe est valable aux faibles**  
**concentrations en TA**



**Benzène : soluté ayant une solubilité résiduelle**  
**dans l'eau et/ou interactions avec les monomères**  
**la courbe n'est linéaire qu'au-delà de la CMC**



78



### 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  $n(S_{\text{micelle}})/V_{\text{total}}$

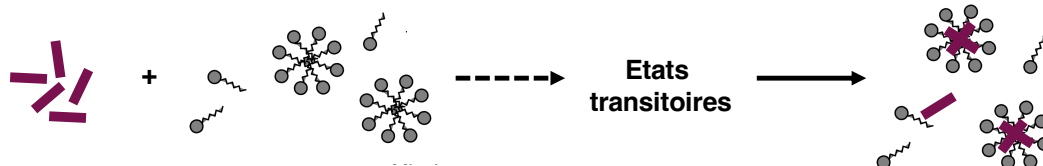
Coefficient de partage apparent :  $K' = \frac{[S]_{\text{micelle}}/V_{\text{total}}}{[S]_{\text{aqueux}}/V_{\text{total}}}$

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

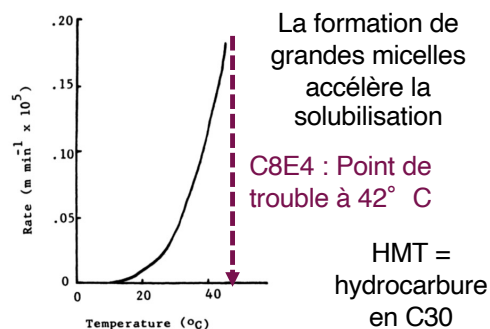


Fig. 36 Rate of solubilization of HMT in 0.038 mol/dm<sup>3</sup> C<sub>8</sub>E<sub>4</sub> as a function of temperature [146]. (Reproduced by permission of Academic Press, New York.)

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 C<sub>10</sub>E<sub>12</sub>CH<sub>3</sub> Saturated with n-Decane as a Function of Temperature

Temperature (°C)	MAC <sup>a</sup> decane	Surfactant aggregation number	Solubilize <sup>b</sup> /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

<sup>a</sup>Maximum additive concentration, wt %.

<sup>b</sup>Moles 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

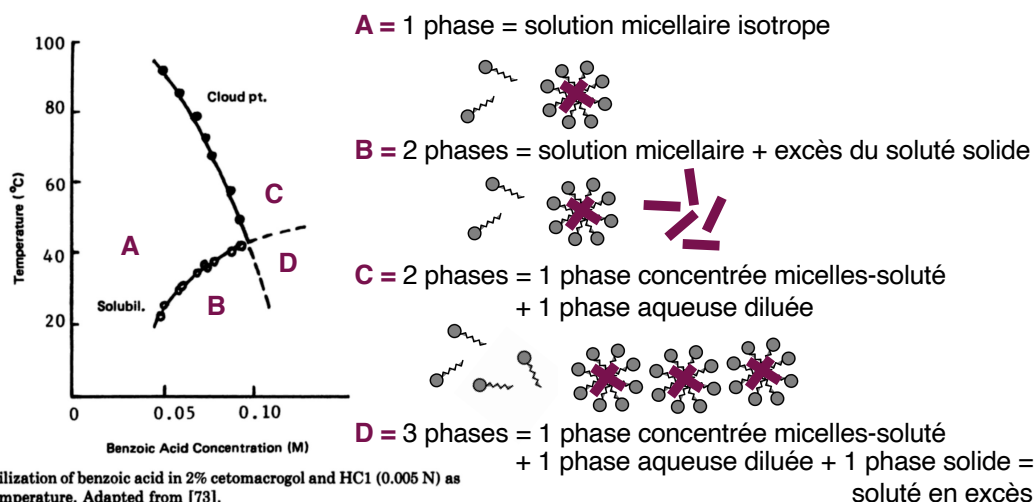


Fig. 14 Solubilization of benzoic acid in 2% cetomacrogol and HCl (0.005 N) as a function of temperature. Adapted from [73].

83

## Cas des tensioactifs non-ioniques

### Influence du soluté sur le point de trouble du tensioactif

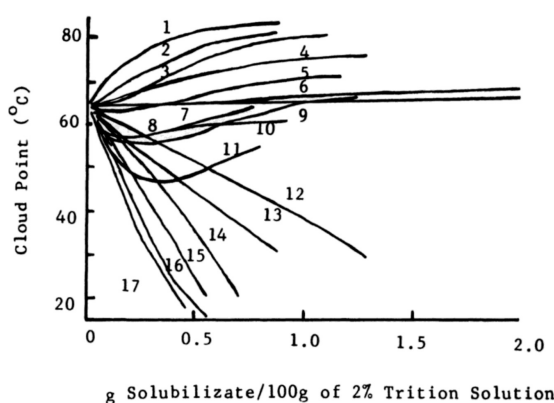


Fig. 13 Effect of solubilizates on the cloud point of 2% polyoxyethylene (9.5) t-octylphenol (Triton X-100) solutions: (1) cetane; (2) dodecane; (3) decane; (4) tetradecene-1; (5) n-tetradecyl mercaptan; (6) acetone; (7) citric acid; (8) n-octane; (9) hexane; (10) 2-ethyl hexene; (11) cyclohexane; (12) 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

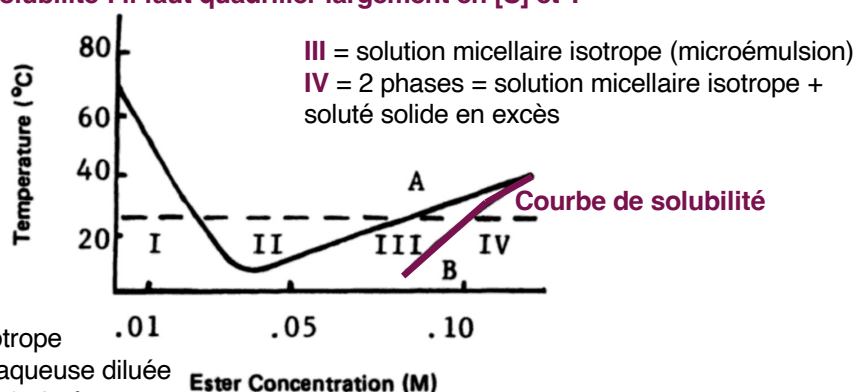
⇒ Certains composés (acétone ou acide citrique pour cet exemple) n'ont aucune action

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

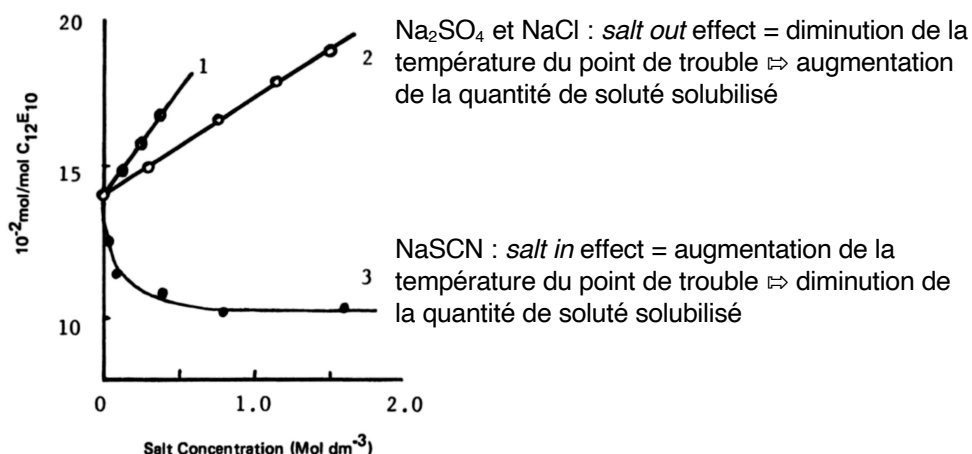


**Fig. 15** Solubilization of methyl benzoate in 0.0123 M NPhE<sub>12</sub>. A is the cloud point curve and B is the solubilization curve [60]. (Reproduced by permission of Academic Press, New York.)

85

## Cas des tensioactifs non-ioniques

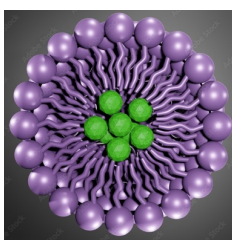
### Effet de sel



**Fig. 16** Solubilizing power of C<sub>12</sub>E<sub>10</sub> for yellow OB in aqueous salt solutions at 30°C: (1)  $\phi$ , Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; (2) O, NaCl; (3) ●, NaSCN [77]. (Reproduced by permission of the Chemical Society of Japan, Tokyo.)

86

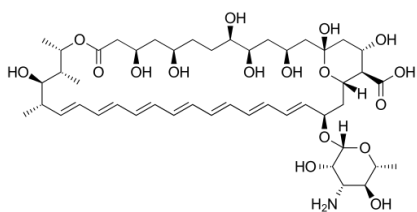
## 4/ Application pharmaceutique de la solubilisation micellaire



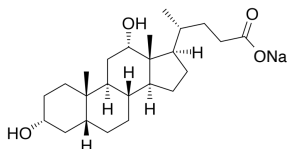
87

## Fungizone®

**Substance active :**  
Amphotéricine B



**Tensioactif :**  
Désoxycholate de sodium



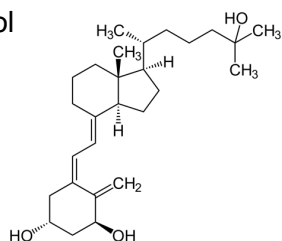
**Composition :**  
50 mg d'amphotéricine B  
41 mg de désoxycholate de sodium  
20,2 mg de phosphate de sodium

88

## Calcijex®

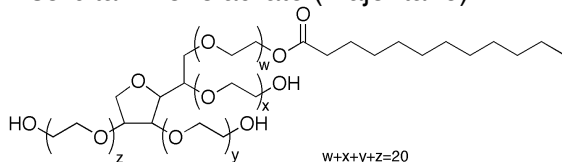
### Substance active :

Calcitriol



### Tensioactif :

Polysorbate 20 = Polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurate (majoritaire)

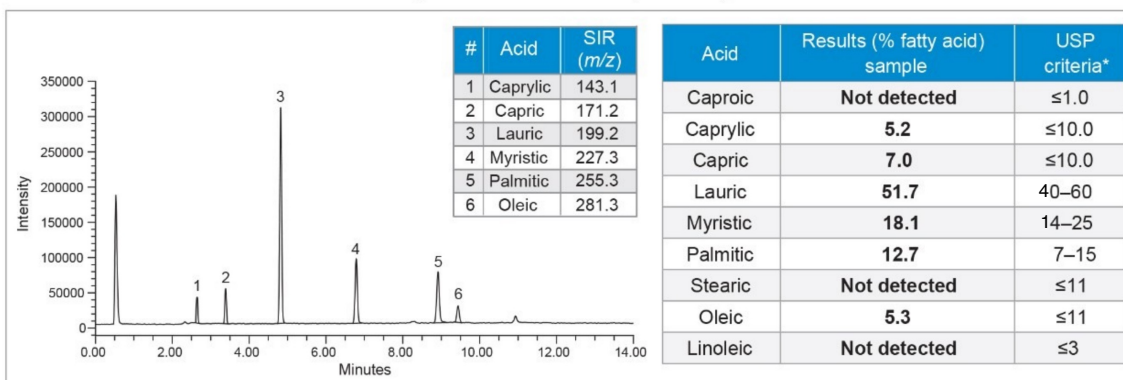


### Composition :

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



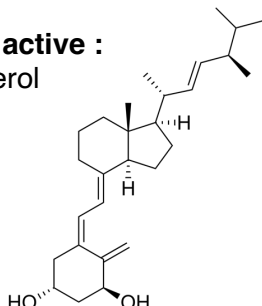
Caproic acid = acide hexanoïque  
Caprylic acid = acide octanoïque  
Capric acid = acide décanoïque  
Lauric acid = acide dodécanoïque  
Myristic acid = acide tétradécanoïque

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

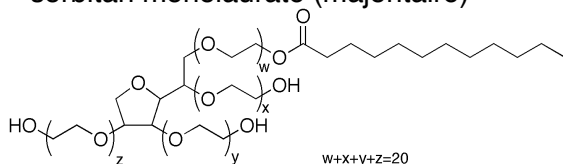
90

## 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

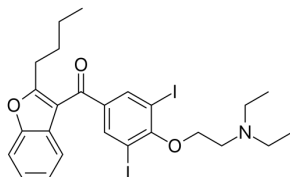
**Composition nouvelle (2008) :**

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

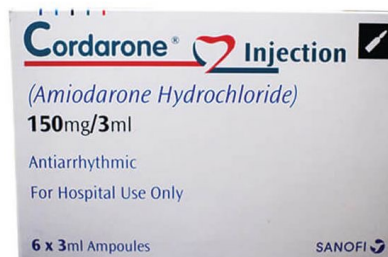
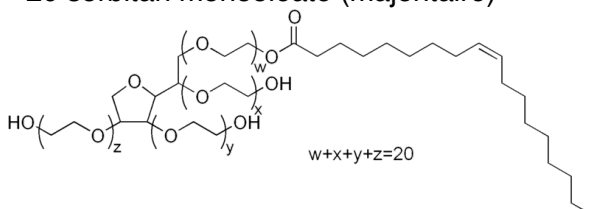
91

## Cordarone®

**Substance active :**  
Amiodarone



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

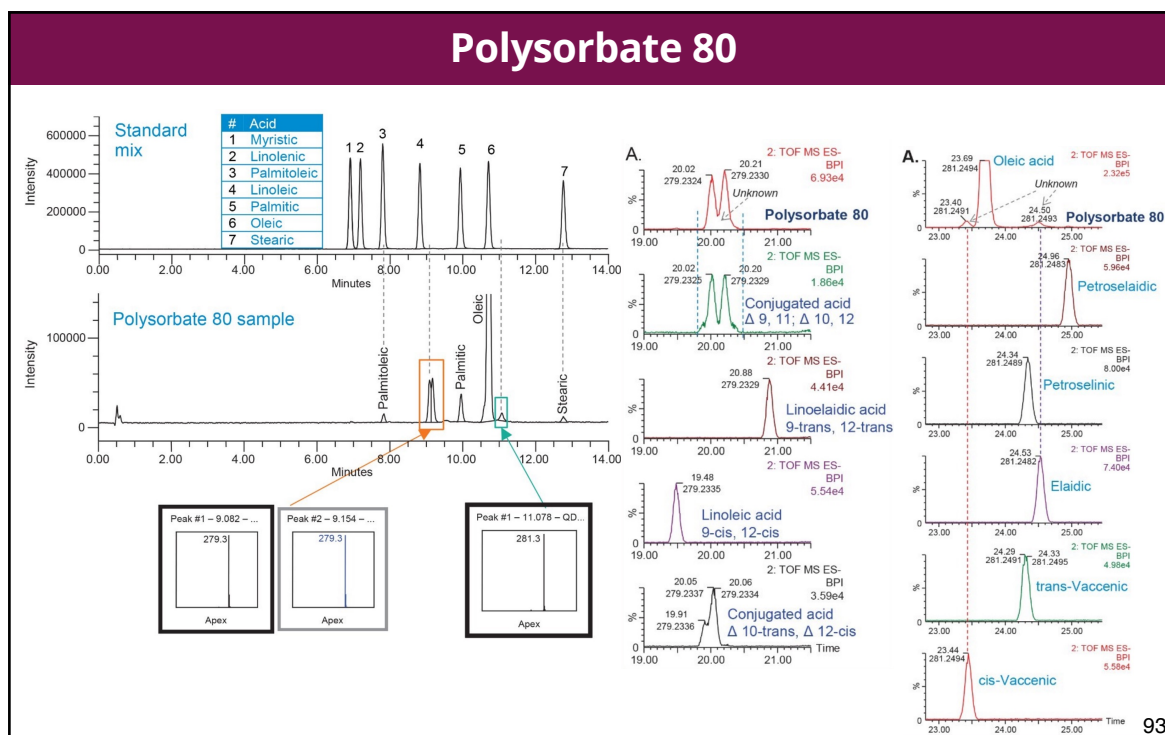


**Composition :**

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

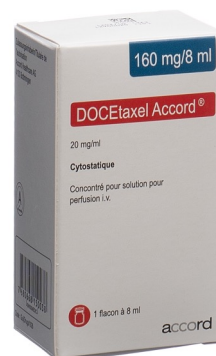
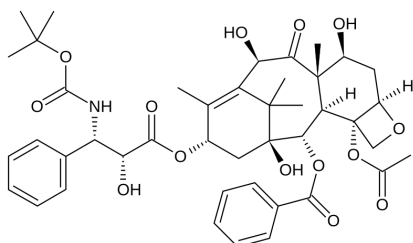


## Polysorbate 80

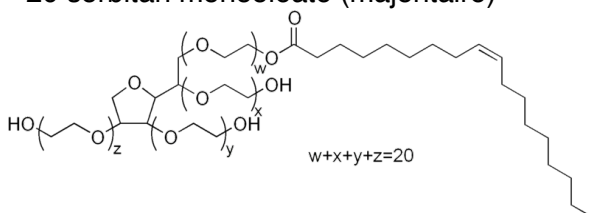
	Acid name	SIR (m/z)	% Acid batch 1	% Acid batch 2	% Acid batch 3	USP criteria*
$C_{18:3}$ (cis-9, cis-12, cis-15)	Myristic	227.3	0.1	0.5	Not detected	NMT 5.0%
	Linolenic	277.3	Not detected	Not detected	Not detected	NMT 4.0%
	Palmitoleic	253.3	1.2	1.1	1.0	NMT 8.0%
$C_{18:2}$ (cis-9, cis-12)	Linoleic	279.3	0.2	Not detected	Not detected	NMT 18.0%
	Conjugated $\Delta$ 9, 11; $\Delta$ 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)

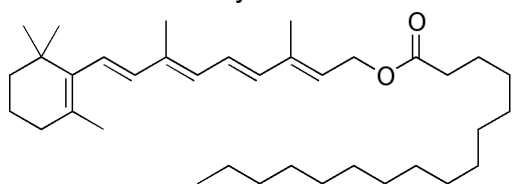


**Composition (pour 1 mL) :**  
20 mg de docétaxel  
polysorbate 80  
0,5 mL d'éthanol anhydre  
Acide citrique

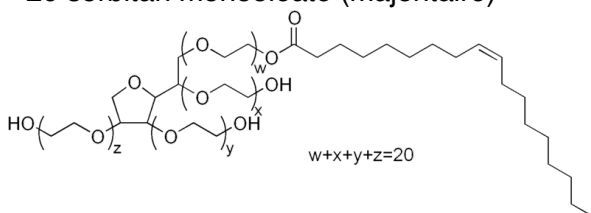
95

## 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.

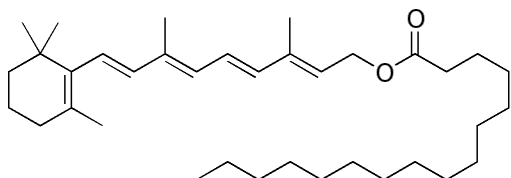
**Composition :**  
Palmitate de rétinyle (15 mg de rétinol)  
0,5% de chlorobutanol  
12% de polysorbate 80  
0,1% d'acide citrique  
qsp d'eau ppi  
Soude

96

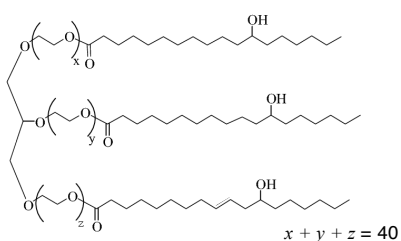


## Vitamine A Provepharm

**Substance active :**  
Palmitate de rétinyle



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

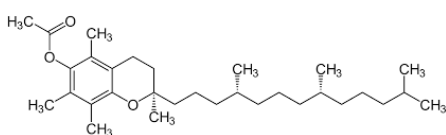


**Composition (pour 2 mL) :**  
Palmitate de rétinyle  
150 mg de Cremophor RH 40  
8 mg de benzoate de sodium  
4 mg d' $\alpha$ -tocophérol  
Acide chlorhydrique  
qsp d'eau ppi pour 2 mL

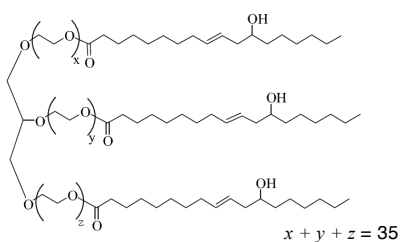
97

## Vitamine E Provepharm

**Substance active :**  
Acétate d' $\alpha$ -tocophérol



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

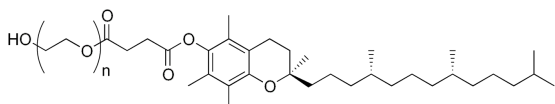


**Composition (pour 2 mL) :**  
100 mg d'acétate d' $\alpha$ -tocophérol  
84 mg de Cremophor EL  
100 mg de Glycérol  
Phénol  
qsp d'eau ppi pour 2 mL

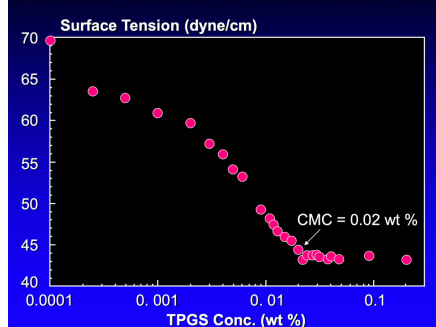
98

## Vitamine E hydrosoluble

**Tensioactif / Substance active :**  
Tocofersolan = TPGS = D- $\alpha$ -Tocopherol  
polyéthylène glycol 1000 succinate



### Surface Tension of TPGS at 37 °C



### Composition Vedrop (pour 1 mL) :

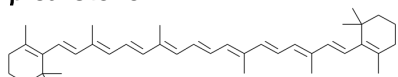
50 mg de D- $\alpha$ -Tocopherol  
Sorbate de potassium  
6 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodique  
4 mg de parahydroxybenzoate d'éthyle sodique  
Glycérol  
Phosphate disodique dodécahydraté  
Acide chlorhydrique concentré  
qsp d'eau ppi pour 1 mL

99

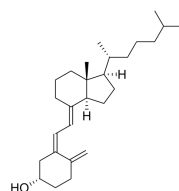
## Vitamine E hydrosoluble



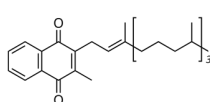
### $\beta$ -carotène



### cholécalfiérol



### phytoménadione



### Composition :

Eau  
D- $\alpha$ -Tocophérol polyéthylène glycol-1000 succinate (TPGS) = vitamine E  
 $\beta$ -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)

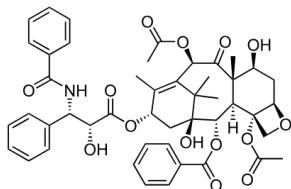
### Composition :

Eau  
D- $\alpha$ -Tocophérol polyéthylène glycol-1000 succinate (TPGS)  
acidifiant (acide citrique)  
conservateurs (sorbate de potassium, benzoate de sodium)  
acide linoléique (C<sub>18:2</sub>)

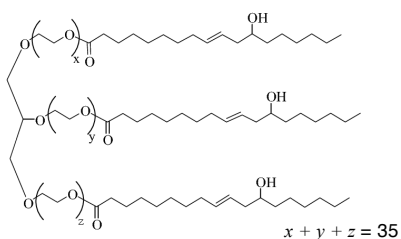
100

## Paclitaxel

**Substance active :**  
Paclitaxel



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



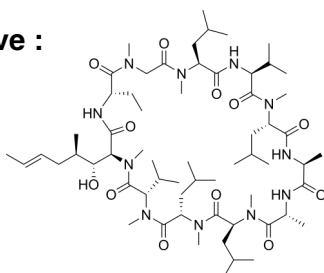
**Composition (pour 1 mL) :**

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)

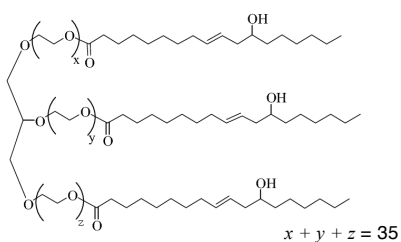
101

## Ciclosporine (solution injectable)

**Substance active :**  
Ciclosporine



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



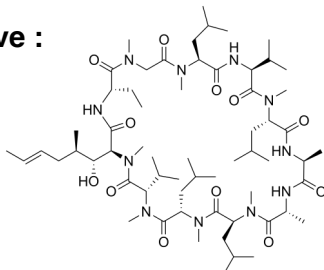
**Composition (pour 1 mL) :**

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

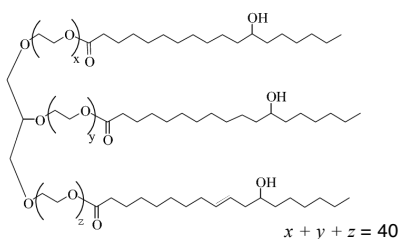
102

## 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- $\alpha$ -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)C/C=C/[C@@H](CCCC(C)C)C

**Tensioactif :**  
Acide glycocholique  
= acide biliaire conjugué

CC12CCC3[C@@H](C[C@@H]1[C@@H](O)CC[C@@H]2C(=O)NCC(=O)O)C[C@@H](O)C3

**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)

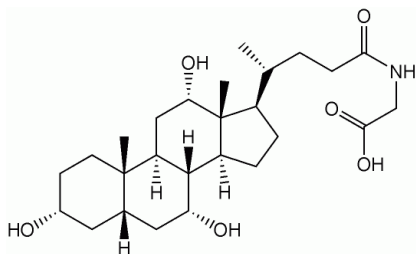


Table 1.		/5 mL
Active Ingredients		Amount
Vitamin A (retinol) in the form of retinol palmitate		3500 IU
Vitamin B1 (thiamine) in the form of cocarboxylase tetrahydrate		3.510 mg 5.800 mg
Vitamin B2 (riboflavin) in the form of riboflavin sodium phosphate dihydrate		4.140 mg 5.670 mg
Vitamin PP (nicotinamide)		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 ( $\alpha$ -tocopherol) corresponding to DL- $\alpha$ -tocopherol		11.2000 IU 10.200 mg

109