

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MOULOD MAMMARI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



MEMOIRE

Présentée pour obtenir le grade

MASTER

Filière: Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Par

Melle : Slimani Sonia

Mr : Ayad Massinissa

Thème

ETUDE DE LA STABILITE PHYSIQUE D'UNE EMULSION A BASE D'HUILE DE SOJA

Soutenu publiquement le 10 juillet 2012 devant le jury composé de :

Mr. Mèziane Smail	MCA UMMTO	Président
Mr. Ahmed zaid Toudert	Professeur ENP	Rapporteur
Melle Touzouirt Saida	MAB UMMTO	Co-Rapporteur
Mme Fernane Farida	MCA UMMTO	Examinatrice
Melle Chabni Malika	MCB UMMTO	Examinatrice



REMERCIEMENTS

Toute la gratitude et le merci à Dieu qui nous a aidés jusqu'à ce que ce travail arrive à son terme.

Dans ce préambule, on souhaite tout d'abord remercier chaleureusement nos parents pour leurs aides, leurs encouragements et qui nous ont soutenus tout au long de nos études.

Ce travail de recherche a eu lieu au laboratoire pédagogique du département génie chimique à l'Ecole Nationale Polytechnique d'Alger. On voudrait remercier Mr Toudert Ahmed Zaïd, professeur à l'ENP d'Alger, de nous avoir accueillis au sein du laboratoire et d'avoir dirigé ce projet de fin d'études. Merci pour la confiance donnée et pour le support professionnel. Merci pour les discussions scientifiques et les conversations humaines, de temps en temps philosophiques, que nous avons partagées au cours de ces quatre mois de travail.

Un grand merci aussi à Melle TOUZOUIRT Saida pour avoir co-encadrer ce mémoire. Merci pour toutes les remarques et les critiques pertinentes.

On remercie les membres de jury pour avoir accepté de juger ce travail : Mr Meziane Smail, Mme Fernane Farida et Melle Chabni Malika

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont partagés et travaillés avec nous au sein du laboratoire pédagogique du département génie chimique.



Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A la mémoire de mon frère regretté « Ghani » que Dieu l'accueille dans son vaste paradis ;

A mes très chers parents Sadia et Akli. A Mon frère Abdelghani et mes soeurs : Ghania, Soraya et Sabrina. A Ma sœur Fatiha et son mari Arezki. Pour leur amour, leur patience et leur soutien.

Que ce travail soit le témoignage de la plus profonde affection et de reconnaissance.

A ma grand-mère Ouardia pour sa tendresse et son affection à la quelle je souhaite une longue vie.

A mes amis, que ce travail soit le témoignage d'une amitié sincère.

A toute la promotion de chimie pharmaceutique de

2011/2012

*AYAD
MASSINISSA*

Dédicaces

Dedicated

Dédicace

Ce travail est bien au-delà je le dois à mes très chers parents qui m'ont offert sans conditions leur soutien moral et financier, et qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui et j'espère qu'un jour je serai capable de leur donner au moins le minimum car quoiqu'on fasse on arrive jamais à leur rendre tout. Que dieu vous protège et vous garde pour moi.

A ma précieuse sœur Lynda ainsi son petit ange Ayline, les mots ne peuvent résumer ma reconnaissance et mon amour à son égard.

A mon très cher frère Nassim que j'aime tant.

A ma très chère tante Hadjila que j'aime trop.

A mon très cher binôme Massinissa qui m'a supporté durant ces trois mois, et chez qui j'ai trouvé l'entente dont j'avais besoin.

A mes très chers amis « es » avec lesquelles j'ai partagé mes moments de joie et de bonheur.

**Slimani
Sonia**

Résumé

Etude de la stabilité physique d'une émulsion à base d'huile de soja

Le présent travail propose l'étude de la stabilité physique d'une émulsion huile dans l'eau. Dans le cas de cette étude, l'émulsion est un placebo qui est composé principalement d'eau et d'huile de soja stabilisée par un agent de surface non ionique (span®20), cette émulsion est préconisée à véhiculer par voie orale un principe actif insoluble dans l'eau. L'objectif tracé est d'évaluer les conditions optimales (concentration en agent émulsionnant et la durée d'homogénéisation) qui favorisent la stabilité physique du système. Une méthodologie des surfaces de réponse a été mise en œuvre pour optimiser la stabilité physique de l'émulsion. Cette stabilité a été évaluée pendant une durée de deux mois à l'aide de mesures viscosimétriques, conductimétriques, granulométriques, de pH, de taux de sédimentation et la résistance à la centrifugation. Cette démarche a permis de cerner le domaine de concentration de l'agent émulsifiant, la durée d'homogénéisation où la stabilité physique du système est optimale.

MOTS CLES : Emulsion, huile de soja, stabilité, méthodologie des surfaces de réponse, agents de surfaces, durée d'homogénéisation.

Summary

Study of the physical stability of an emulsion of soybean oil

This aim of this study is the assessment of the physical stability of an oil-in-water emulsion. For this study, the emulsion is a placebo that is Composed mainly of water and soybean oil stabilized by a nonionic surfactant (span® 20), this emulsion is recommended to convey an oral active ingredient insoluble in water. The objective is to evaluate plot the optimal conditions (concentration of emulsifier and the duration of homogenization) that promote the physical stability of the system. A surface response methodology was implemented in order to optimize the physical stability of the emulsion. This stability was evaluated during a period of two months using viscometric measurement, conductometric, particle size, pH, sedimentation rate and resistance to centrifugation. This approach permitted to spot the domain of concentration of the emulsifying agent, the duration of homogenization where the physical stability of the system is optimal.

KEY WORDS: Emulsion, soybean oil, stability, response surface methodology, surfactants, emulsifying agent, homogenization.

Sommaire

Résumé

Introduction Générale

Chapitre I : les systèmes dispersés

Page

Introduction.....	1
I. Généralité sur les systèmes dispersés.....	2
I.1 définition d'un système dispersé.....	2
I.2 Échelle de la dispersion.....	2
I.3 Classification	3
I.3.1 Classification selon la forme pharmaceutique	3
I.3.2 Classification selon la nature de la phase dispersante.....	4
I.4 Propriétés chimique des systèmes dispersés.....	5
I.5 Pourquoi les dispersions ne sont –elles pas des états stable de la matière	5
I.5.1 Énergie des interfaces.....	5
I.5.2 Interaction à distance	6
I.6 Comment les dispersions peuvent-elles être métastables	6
I.7 les émulsions.....	7
I.7.1 Définition.....	7
I.7.2 Différents systèmes sous le terme d'émulsion.....	8
I.7.3 Différents types d'émulsion	9
Conclusion.....	12

Introduction.....	13
II.1 Physicochimie des interfaces.....	14
II.2 L'adsorption des tensioactifs aux interfaces.....	14
II.2.1 Définition d'un tensioactif.....	14
II.2.2 Classification des tensioactifs	17
II.2.2.1 Les surfactifs anioniques	17
II.2.2.2 Les surfactifs cationique	18
II.2.2.3 Les surfactifs amphotères	18
II.2.2.4 Les surfactifs non ioniques.....	19
II.3 Tension superficielle	20
II.4 Propriétés physico-chimiques des agents de surface.....	21
Conclusion	23

Chapitre III : Formulation et caractérisation des émulsions

Introduction.....	24
III.1 Formulation.....	25
III.1.1 Variables de formulation, composition et procédé	25
III.1.2 Méthode HLB (hydrophile/lipophile balance).....	26
III.1.2.1 Définition	26
III.1.2.2 Utilisation	26
III.1.2.3 Détermination de HLB des surfactifs	27
III.1.2.4 Définition du HLB critique	28
III.1.2.5 Détermination du HLB critique.....	28
III.1.2.6 Facteurs influençant la valeur du HLB critique	29

III.1.3 Diagramme ternaire eau-surfactif-huile.....	30
III.2 Propriétés et caractéristiques des émulsions	31
III.2.1 Aspect d'émulsion.....	31
III.2.2 Type d'émulsion (sens).....	32
III.2.3 Stabilité	33
III.2.3.1 Phénomènes réversibles	36
III.2.3.1.1 Flocculation	34
a) Définition.....	34
b) Mécanisme de flocculation.....	35
c) Potentiel zéta	37
III.2.3.1.2 Sédimentation et crémage	38
a) Définition.....	38
b) Vitesse de crémage ou de sédimentation.....	39
III.2.3.2 Phénomènes irréversibles	40
III.2.3.2.1 Murissement d'Ostwald (diffusion moléculaire)	41
III.2.3.2.2 Coalescence	42
a) Définition.....	42
b) Mécanisme de la coalescence.....	42
III.2.3.2.3 Inversion de phase	43
a) Définition.....	43
b) Causes d'inversion de phase	43
c) Mécanisme de l'inversion de phase	44
III.2.3.3 La viscosité	45
III.2.3.4 Mesure du pH	45

III.2.3.5 Granulométrie	46
III.3 Critère de stabilité	46
III.4 le mode opératoire d'une émulsion	47
a) Le mode d'introduction des émulsionnants	47
b) Le mode d'introduction des phases	47
c) La température de fabrication et le mode de refroidissement.	48
d) Le choix de l'appareillage	48
III.5 Applications des émulsions.....	51
III.6 Biodisponibilités des émulsions	51
Conclusion.....	53

Partie Expérimentale

Partie I Matériel et méthodes

Introduction.....	54
I.1 Produits	55
I.1.1 Phase aqueuse	55
I.1.2 phase huileuse	55
I.1.3 tensioactifs	56
I.2 Matériels utilisés	58
I.2.1 Equipement de préparation.....	58
a) la verrerie.....	58
b) La balance.....	58
c) La plaque chauffante	58
d) Thermomètre	59
e) Agitateur à hélice.....	59
f) Homogénéiseur	59

I.2.2 Equipements de contrôles.....	60
a) pH mètre	60
b) Conductimètre.....	60
c) Viscosimètre.....	60
d) Microscope optique.....	61
e) la centrifugeuse	62
I.3 Formulation de l'émulsion.....	63
I.3.1 Formule.....	63
I. 3.2 Protocole d'émulsification	63
I.3.2.1 1 ^{ère} étape : Préparation des deux phases (huileuse et aqueuse).....	63
I.3.2.2 2 ^{ème} étape : Emulsification	63
I.3.2.3 3 ^{ème} étape : Homogénéisation.....	64
I.4 Méthodologie et outils de travail.....	64
I.4.1 Définition d'un plan d'expérience	65
I.4.2 Préparation d'un plan d'expérience	65
I.4.3 Notion d'espace expérimentale	66
I.4.4 Notion de surface de réponse	66
I.4.5 description de l'étude.....	67
I.4.6 Plan d'expérience à deux niveaux	68

Partie II Interprétation des résultats

II.1 Résultats expérimentaux et discussions	71
II.1.1 Aspect visuel	71
II.1.2 Mesure du pH.....	72
II.1.3 Conductivité électrique.....	73
II.1.4 Viscosité	74
II.1.5 Taille des particules 75	
II.1.6 Stabilité à la centrifugation	77

II.2 Analyse des résultats expérimentaux par le logiciel Statistica.....	78
II.2.1 Analyse du pH	79
II.2.2 Analyse de la conductivité électrique	79
II.2.3 Analyse de la viscosité	80
II.2.4 Analyse du taux de sédimentation à température ambiante	82
II.2.5 Analyse de la taille des particules.....	84
Conclusion.....	87
<i>Conclusion générale.....</i>	89
<i>Références bibliographiques.....</i>	91
<i>Annexe.....</i>	95

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification des systèmes dispersés selon la nature de la phase dispersante	4
Tableau 02 : Les deux types d'émulsions simples	9
Tableau 03 : Classement des tensioactifs	16
Tableau 04 : Les domaines d'utilisation selon le HLB	26
Tableau 05 : HLB de quelques surfactifs.....	27
Tableau 06 : Aspect des émulsions.....	32
Tableau 07 : Mode opératoire et contrôle en cours d'une émulsion.....	49
Tableau 08 : Composition de l'huile de soja en acides gras	55
Tableau 09 : Caractéristiques physico-chimiques du span20®	57
Tableau 10 : Les niveaux des facteurs	68
Tableau 11 : Plan composite centrée (matrice d'expérience) en valeurs réduites	69
Tableau 12 : Plan composite centrée en variables réelles.....	70
Tableau 13 : Variation de la taille des particules en μm au cours de temps.....	76
Tableau 14 : Différentes observations enregistrées pour les formules qui ont subi une résistance à la centrifugation au cours du temps.....	77
Tableau 15 : Plan composite centré et résultats expérimentaux (valeurs mesurées après une durée de 2 mois de vieillissement)	78
Tableau 16 : Le pourcentage de la hauteur claire sur la hauteur totale des émulsions à température ambiante	94
Tableau 17 : Variation du pH avec le temps	95
Tableau 18 : Variation de la conductivité électrique en $\mu\text{s/cm}$ au cours du temps.....	95
Tableau 19 : Variation de la viscosité dynamique en cP en fonction du temps	96

Liste des figures

Page

Figure 01 : Schéma représentatif d'un système dispersé.....	2
Figure 02 : Réaction entre les surfaces de deux particules arrivant en contact.....	5
Figure 03 : Variation de l'énergie libre d'un système au voisinage d'un état stable, d'un état métastable et d'un état instable	7
Figure 04 : Les mécanismes de stabilisation des émulsions : A-par des tensioactifs monomériques,B-par des chaines polymériques, C-par des particules solides.....	8
Figure 05 : Les deux types d'émulsions simples	10
Figure 06 : Les deux types d'émulsions multiples (doubles).....	10
Figure 07 : Schéma représentatif d'une bi émulsion	11
Figure 08 : a. représentation d'une émulsion avec émulsifiant, b. schéma simplifié d'un tensioactif	15
Figure 09 : Interaction entre molécules.....	20
Figure 10 :Interaction au voisinage de la surface.....	20
Figure 11 : Structure des micelles, A-lamellaire ; B-sphérique.....	21
Figure 12 : Insertion des molécules hydrophobes dans les micelles	22
Figure 13 : Proportion des trois constituants pour chaque point d'un diagramme ternaire	30
Figure 14 : Diagramme ternaire : zones des émulsions.....	30
Figure 15 : Variation de la conductivité en fonction de la fraction d'eau	33
Figure 16 : Phénomènes d'instabilité des émulsions.....	34
Figure 17 : Flocculation	34
Figure 18 : énergie potentielle résultante de la théorie DLVO.....	35
Figure 19 : Différents types de la répulsion.....	36
Figure 20 : Représentation schématique de l'environnement d'une particule chargée négativement	38
Figure 21 : Phénomène de crémage et de sédimentation	39
Figure 22 : Une particule en mouvement dans un fluide.....	39
Figure 23 : Schématisation de la diffusion moléculaire	41
Figure 24 : Phénomène de coalescence	42

Figure 25 : Mécanisme de la coalescence	43
Figure 26 : Mécanisme d'inversion de phase	44
Figure 27 : Différents types de distributions de tailles de gouttes.....	46
Figure 28 : Types d'émulsions et action sur la biodisponibilité.....	52
Figure 29 : Les produits utilisés dans la formulation des émulsions.....	56
Figure30 : La structure chimique de la famille des span®	56
Figure 31 : la structure moléculaire du span20®.....	57
Figure 32 : Une balance analytique	58
Figure33 : Une plaque chauffante.....	58
Figure 34 : Dispositifs de procédé : a) Heidolph type RZR. b) Turbine à quatre pales inclinées	59
Figure 35 :Homogénéiseur Ultra-turrax.....	59
Figure36 : pH mètre.....	60
Figure37 : Conductimètre	60
Figure 38 : Viscosimètre de type BROOKFIELD ainsi les différents types de spindel.....	61
Figure 39 : Microscope optique	61
Figure 40 :Observation en microscope optique de l'émulsion H/E	62
Figure 41 :Schéma représentatif d'une centrifugeuse.....	62
Figure 42 : Procédé utilisé pour la préparation de l'émulsion H/E.....	64
Figure 43 : le niveau bas du facteur est noté par -1 et le niveau haut par +1. Le domaine de variation du facteur est constitué de toutes les valeurs comprises entre le niveau haut et le niveau.....	66
Figure 44 : les réponses associées aux points de domaine d'étude forment la surface de réponse...	67
Figure 45 : Aspect des échantillons après une semaine (A) et après 8 semaines de vieillissement (B)	71
Figure 46 : Histogramme représentant le pourcentage de la hauteur clarifiée sur la hauteur totale à température ambiante	72
Figure 47 : la variation du pH en fonction du temps.....	73
Figure 48 : Variation de la conductivité électrique des 12 formules en fonction du temps	74

Figure 49: Histogramme représentant la variation de la viscosité dynamique entre la 1 ^{ère} semaine et la 8 ^{ème} Semaine	75
Figure 50: La distribution de tailles des émulsions les plus stables 3, 5 et 7 avec un agrandissement de x10	75
Figure 51 : Aspect visuel des émulsions après le test de résistance à la centrifugation seuls les échantillons stables ont subi le test	77
Figure 52 : Diagramme de Pareto pour le pH	79
Figure 53 : Diagramme de Pareto pour la conductivité électrique	80
Figure 54 : Diagramme de Pareto pour la viscosité dynamique	81
Figure 55 : surface de réponse pour la viscosité	81
Figure 56 : Valeurs prévues en fonction des valeurs observées pour la viscosité	82
Figure 57 : Diagramme de Pareto pour le taux de sédimentation	83
Figure 58 : surface de réponse pour le taux de sédimentation	83
Figure 59 : Valeurs prévues en fonction des valeurs observées pour le Taux de sédimentation	84
Figure 60 : Diagramme de Pareto pour la taille des particules	85
Figure 61: Surface de réponse pour la taille des particules	85
Figure 62 : corrélation entre taille des particules et teneur en émulsifiant	86
Figure 63 : Valeurs prévues en fonction des valeurs observées	87

Glossaire

Anticorps : Un anticorps est également immunoglobuline. Protéine du sang synthétisée par les cellules du système immunitaire en réponse à la pénétration d'un corps étranger (antigène) dans l'organisme.

Antigène : en immunologie toute substance qui, en contact avec l'organisme, provoque une réaction immunitaire accompagnée d'une production d'anticorps.

Antimitotique : se dit d'une substance capable de s'opposer à la division des cellules (mitose), empêchant ainsi leur multiplication. Les antimitotiques sont employés dans le traitement cancéreux.

Bactéricide : substance qui tue les bactéries.

Bactériostatique : ce sont des agents qui inhibent la croissance et la reproduction.

Biodisponibilité des médicaments : c'est la disponibilité du principe actif dans la circulation sanguine. Elle est caractérisée par la quantité et la cinétique de disponibilité dans le sang. Cette fraction disponible est responsable de l'intensité de l'effet thérapeutique.

Entérale: qui désigne l'administration faite par l'intermédiaire du tube digestive.

Excipient : c'est le vecteur ou véhicule du principe actif. Il permet au principe actif de parvenir là où il est censé agir. L'excipient n'interfère donc pas avec le principe actif.

Fluide : On appelle fluide un corps susceptible de s'écouler facilement. Un fluide doit donc être déformable ; c'est-à-dire qu'il n'a pas de forme propre. L'état fluide englobe donc principalement deux états physiques : l'état gazeux et l'état liquide.

Fluide newtonien : un fluide est dit newtonien si sa viscosité est indépendante de la contrainte appliquée. On dit que le fluide est parfait ou linéaire.

Hypocholestérolémie : diminution du taux de cholestérol dans le sang.

HLD-Hydrophile Lipophile Différence : A la différence des concepts de formulation (HLB, PIT, R de Winsor), le concept du HLD rassemble, sous forme d'une expression numérique, la contribution de toutes les variables de formulation (nature du tensioactif et de l'huile, type et quantité d'électrolyte et d'alcool, température). La formulation « optimale » est choisie comme point zéro de l'échelle HLD. Elle exprime quantitativement l'écart entre une formulation quelconque et une formulation optimale.

Médicament : Le terme médicament désigne toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives pour les maladies humaines ou animales. Il peut également être défini comme étant un produit qui peut être administré à l'homme ou l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, restaurer, corriger, ou modifier des fonctions physiologiques en exerçant une activité pharmacologique, immunologique, ou métabolique.

Molécule amphiphile : se dit d'une espèce chimique (que se soit une molécule ou ion), qui présente un double affinité, à la fois hydrophile et lipophile (hydrophobe). Comme elle est dite aussi amphipathique ou amphipolaire.

Mouvement brownien : Le mouvement brownien, ou processus de Wiener, est une description mathématique du mouvement aléatoire d'une « grosse » particule immergée dans un fluide et qui n'est soumise à aucune autre interaction que des chocs avec les « petites » molécules du fluide environnant. Il en résulte un mouvement très irrégulier de la grosse.

Muqueuse : membrane qui recouvre la face interne des organes qui débouchent vers l'extérieur.

Parentérale : l'administration d'une substance au moyen d'une injection.

Placébo : c'est la totalité de la formule médicamenteuse sans principe actif.

Principe actif : C'est tout composant du médicament destiné à exercer une action pharmacologique ou un autre effet direct en rapport avec le diagnostic, le traitement ou la prévention d'une maladie, ou à agir sur la structure ou les fonctions de l'organisme humain ou animal par des moyens pharmacologiques. Un médicament peut contenir plusieurs principes actifs. *Terme équivalent = substance active.*

Translucide : qui laisse passer les rayonnements lumineux sans permettre de distinguer nettement les objets.

N otations et abréviations

L etres grecques			
<i>Symbole</i>	<i>Définition</i>	<i>unité</i>	<i>relation</i>
α	Seuil de signification	-	-
σ	Tension interfaciale	J.m ⁻² ou N.m ⁻¹	(02)
Φ	Fraction volumique de phase dispersée	-	Fig.15
μ	Viscosité du liquide	Pa.s	(07)
κ_{em}	Conductivité de l'émulsion	S/cm	Fig.15
κ_{ex}	Conductivité de la phase externe	S/cm	Fig.15
π	Pi	3.1416	(05)
ε	Permittivité du milieu	C ² /dyne.cm ²	(06)
ξ	Potentiel zêta	-	(06)
Ψ_0	Potentiel de surface	-	-
Ψ_s	Potentiel de Stern	-	-
Ψ_z	Potentiel zêta	-	-
ΔP	Pression de LAPLACE	Kg.m ⁻¹ .S ⁻²	(08)

L etres latins			
A	Constante de HAMAKER	J.m ⁻⁴	(05)
C	Point centré	-	-
CMC	Concentration micellaire critique	-	-
cond	conductivité	μS/cm	-
d	Diamètre de la goutte	m	(08)

d_1	Densité de la particule	Kg / m^3	(07)
d_2	Densité du liquide	Kg/m^3	(07)
E	Pourcentage en masse des motifs éthoxy	%	(06)
E	eau en français	-	-
Emuls%	Taux d'émulsifiant	-	-
F	Force	N	(01)
F_G	Force de gravitation	N	Fig.22
F_R	Force de viscosité	-	Fig.22
F_w	Fraction volumique d'eau	%	Fig.15
g	Accélération de la pesanteur	9.81 m.s^{-2}	(07)
H	l'huile ou hydrophile en français	-	-
H	Distance séparant les surfaces des deux sphères (distance interparticulaire)	m	(05)
HLB	Balance Hydrophile/lipophile	-	-
HLD	Différence Hydrophile/lipophile	-	-
HLB_m	HLB optimale du mélange	-	(04)
HLB_i	HLB optimale du composé lipophile du rang i	-	(04)
IM	Intramusculaire	-	-
IV	intraveineuse	-	-
K	L'inverse de l'épaisseur de la double couche	-	(06)
L	la partie lipophile	-	-
M	métal	-	-
O	« oil » en anglais	-	-

P	Pourcentage en masse de polyol	%	(02)
PA	Principe actif	-	-
pH	Potentiel d'Hydrogène	-	-
r	Rayon de la particule	m	(07)
s	surface	m ²	(01)
Sédim%	Taux de sédimentation	%	-
R ²	Coefficient de détermination	-	-
R, R [□]	Radical	-	-
t	temps	s	-
TIP	Température d'Inversion de Phase	°C	-
V	Vitesse de sédimentation ou de crémage	m.s ⁻²	(05)
V _a	Energie d'attraction	J	(05)
V _R	Force de répulsion électrostatique	N	(06)
visc	viscosité	cP	Fig.27
vol	Volume	%	-
WOR	Water in Oil Ration	%	-
x	longueur	m	(01)
X ₁ , X ₂	Facteurs	-	-
X _i	Proportion dans le mélange du composé	-	(04)
y	réponse	-	-

Préfixes

La lettre	Nom en grec	Valeur
n	Nano	10^{-9}
μ	Micro	10^{-6}
m	Mili	10^{-3}
c	Centi	10^{-2}
K	Kilo	10^{+3}

Introduction Générale

Introduction :

Les problèmes de stabilité d'interface suscitent un intérêt ancien aussi bien dans le cadre de la recherche scientifique que dans la vie courante. Un cas trivial est celui des émulsions.

Les émulsions sont des systèmes dispersés métastables constituées d'au moins deux liquides non miscibles et d'un agent surfactif. L'un des liquides est dispersé dans le second sous forme de petites gouttes sphériques dont la taille varie selon les conditions de 0.1 à quelques dizaines de micromètres. Le système ainsi créé ne correspond pas à un état thermodynamiquement stable, l'état le plus stable consisterait en la séparation macroscopique des deux fluides.

De nos jours, les émulsions sont aussi bien des produits alimentaires comme le lait, le beurre, les mayonnaises, les vinaigrettes, que des produits cosmétiques ou pharmaceutiques à appliquer sur la peau tels que les crèmes ou les pommades, émulsions parentérales, topiques, orales ou ophtalmiques. Du fait de cette large étendue d'utilisations, de nombreuses études sont en cours pour essayer de mieux comprendre le comportement des émulsions.

De nombreux principes actifs sont administrés dans le corps humain par diverses voies : orale, Intraveineuse (IV), Intramusculaire (IM). Beaucoup de ces principes actifs sont totalement insolubles ou très peu solubles dans l'eau. La solubilisation de ces substances représente un défi majeur pour le formateur, les processus de solubilisation d'une substance sont en général complexes et de solides connaissances en chimie physique sont souvent nécessaires pour l'interprétation.

L'intérêt de ce travail, réside dans l'étude de la stabilité physique d'une émulsion à base d'huile de soja (huile naturelle et alimentaire, 100% soja). Donc pour cela, nous nous sommes limités à la formulation d'une émulsion pharmaceutique qui est un placebo à 20% de l'huile de soja dans l'eau en présence d'un tensioactif non ionique de la famille span[®].

Et pour évaluer les conditions optimales qui favorisent la stabilité physique du système, nous avons fait appel à une variation de la concentration en agent émulsifiant (Taux d'émulsionnant) ainsi que la durée d'homogénéisation. La démarche utilisée repose sur la

planification d'expériences. Une approche basée sur la méthodologie des surfaces de réponse a été retenue et les méthodes d'évaluation de la stabilité reposent essentiellement sur des mesures de viscosité, pH, conductivité, taille des particules et taux de sédimentation échelonnée dans le temps (pendant une période de deux mois). Utilisant des logiciels (Statistica et Modde 6) pour l'analyse des résultats, des modèles décrivant ces propriétés ont été élaborés en vue d'une optimisation multi objectifs du système étudié. Cette démarche a permis de cerner le domaine de concentrations de l'agent émulsifiant et le temps d'homogénéisation où la stabilité physique du système est optimale.

La partie bibliographie est organisée en trois chapitres :

Le **chapitre I** décrit les concepts des systèmes dispersés. Des notions relatives à la formulation et à la stabilisation de ces systèmes ainsi que leurs propriétés chimiques seront développés. Ce chapitre présente plus en détails un cas particulier de ces systèmes, celui des émulsions.

Le **chapitre II** décrit un phénomène tout à fait spécifique des émulsions stabilisées par des tensioactifs. L'adsorption des molécules amphiphiles à l'interface huile / eau nécessite un apport d'énergie parfois considérable. Le mode d'adsorption (monocouche) dépend des conditions d'agitation.

Le **chapitre III** présente de façon synthétique les phénomènes qui interviennent dans la formulation, la stabilisation des émulsions, leurs caractéristiques principales ainsi que les théories énoncées afin de généraliser l'étude des émulsions du point de vue de leur formulation.

Dans la **conclusion**, nous dressons le bilan des principaux résultats. Nous proposons des perspectives d'études concernant les questions non résolues et nous présentons quelques domaines d'utilisation potentiels de ces émulsions.

Chapitre I



Les systèmes dispersés

Introduction

Les formes dispersées sont constituées d'une base simple ou composée dans laquelle sont dissous ou dispersés habituellement un ou plusieurs principes actifs. La composition de cette base peut avoir une influence sur les effets de la préparation et sur la libération du (des) principe (s) actif(s).

Pour le formulateur, les dispersions posent deux types de problèmes. Tout d'abord elles ne sont jamais des systèmes stables, au sens de la thermodynamique.

En effet, les particules solides sont séparées de la phase continue liquide par des interfaces, qui augmentent l'énergie libre de la dispersion par rapport à un système dans lequel tout le solide serait rassemblé en un seul domaine homogène, il y a donc plusieurs évolutions possibles : par agrégation, mûrissement ou coalescence que le formulateur doit maîtriser. En suite les dispersions ont des propriétés originales, qui diffèrent des phases constituantes. Ces propriétés sont des propriétés mécaniques (écoulement de la dispersion lorsqu'elle est à l'état fluide, résistance mécanique lorsqu'elle est à l'état solide), des propriétés optiques (transparence ou opacité, réflectance ou diffusion de lumière), et des propriétés physico-chimiques (mouillage, adsorption ou adhésion, libération ou capture d'actif).

I. Généralités sur les systèmes dispersés :

I.1. Définition d'un système dispersé :

On sait que la matière existe normalement sous l'une des trois formes classiques : solide, liquide ou gazeuse. Mais il existe des états qui ne sont pas les formes les plus stables de la matière et qui ne constituent pas de nouvelles phases, mais bien plutôt un mode particulier de coexistence de phases. Ce sont les systèmes dispersés. Un système dispersé est formé d'au moins deux phases dont l'une est la **phase dispersante** : c'est un milieu continu parfois appelé extérieur. L'autre phase est la **phase dispersée** et elle est dite discontinue ou interne, (*figure 1*) [1].

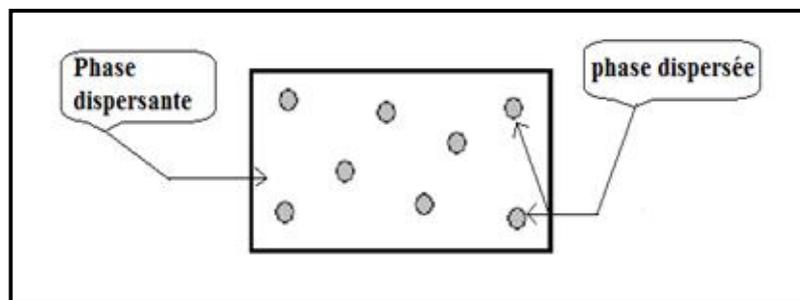


Figure 1) :Schéma représentatif d'un système dispersé [1].

I.2. Échelle de la dispersion :

On distingue deux catégories de dispersion, suivant les dimensions des particules dispersées :

¶ Si les particules sont de tailles supérieures à $1\mu\text{m}$, on parle de suspension. Ce nom vient du fait que les particules de grandes tailles, dispersées dans un liquide, sédimentent sous l'effet de la gravité. Si l'on veut conserver l'homogénéité spatiale de la dispersion, il faut les « suspendre » par agitation mécanique ou par blocage des mouvements dans le liquide (utilisation d'un gélifiant).

¶ Si les particules sont de tailles inférieures à $1\mu\text{m}$, on parle de dispersions colloïdales. Dans ces dispersions très fines, les mouvements browniens dus à l'agitation thermique ont un effet plus grand que la sédimentation sous l'effet de la gravité, donc ces dispersions ne se séparent pas spontanément. Il faut, pour les séparer, employer des moyens physico-chimiques, qui font agréger les particules, ou bien appliquer une accélération centrifuge très forte [2].

I.3. Classification :

Il existe plusieurs façons de classer les systèmes dispersés, à savoir :

I.3.1 Classification selon la forme pharmaceutique [1] :

Le classement se fait comme suit :

a) **Pommade :**

Les pommades sont des préparations de consistances molles, destinées à être appliquées sur la peau et sur les muqueuses. Elles sont constituées d'un excipient simple ou complexe au sein duquel se trouve dispersé ou dissous un ou plusieurs principes actifs.

On appelle plus particulièrement :

- **Pâtes dermiques** : les pommades qui renferment une forte proportion de poudres.
- **Les crèmes** : Sont des pommades de consistances plus molles, composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse.
- **Les cérats** : sont des pommades dont l'excipient est une cire additionnée d'huile.
- **Les gels** : sont des pommades dont l'excipient est un gel aqueux.

b) **Émulsion :**

Une émulsion est classiquement définie comme étant une dispersion colloïdale de gouttelette de liquide dans un autre milieu liquide continu. On peut aussi définir une émulsion comme étant un système hétérogène thermodynamiquement instable constitué des deux liquides non miscibles, dont l'un est dispersé dans l'autre sous forme de fines gouttelettes.

I.3.2 Classification selon la nature de la phase dispersante[3] :

La classification selon la nature de la phase dispersante se fait comme suit :

Tableau 1) : Classification des systèmes dispersés selon la nature de la phase dispersante.

		Milieu dispersé		
		Solide	Liquide	Gaz
M I L I E U D I S P E R S A N T	S O L I D E	Dispersions solides : -plastiques chargés -verres - photochromes - charges -pigmentaires -transformation des matières plastiques	Émulsions solides : -beurre -margarine -opales -agro-alimentaire	Mousses solides : -plastiques expansés (mousses polyuréthane) -bâtiment -ameublement
	L I Q U I D E	Suspensions (sols) : (hydrosols et organo-sols) -eau boueuse -encre de chine - encres -fabrication des papiers -fabrication des céramiques -additifs pour ciment -clarification des boissons -minéralurgie	Émulsions colloïdales : (huile/eau, eau/huile et microémulsion) -lait -mayonnaise -crèmes cosmétiques -agro-alimentaire - peintures -fluides pour industrie pétrolière -extraction liquide/liquide	/
	G A Z	Aérosols solides : -fumées -dépoussiérage	Aérosols liquides : -brouillards -cosmétique -imprimantes à jet d'encre -formulation de médicaments et produits phytosanitaires	/

I.4. Propriétés chimiques des systèmes dispersés :

D'un point de vue chimique, les dispersions sont caractérisées par les échanges et les réactions qui ont lieu entre les surfaces des particules et le milieu liquide qui les disperse. Comme la surface développée est énorme, ces échanges ou réactions sont très efficaces. En pharmacie galénique, les applications principales sont la libération contrôlée d'un principe actif, et la capture d'un antigène par des particules dont la surface a été greffée avec les anticorps spécifiques [4].

I.5. Pourquoi les dispersions ne sont-elles pas des états stables de la matière ?

I.5.1 Énergie libre des interfaces :

Il ressort de la définition des dispersions que celles-ci ne peuvent pas être des états stables au sens de la thermodynamique. En effet, les particules dispersées ont la composition et la structure d'une phase d'équilibre de même, le milieu dispersant a la composition d'une phase d'équilibre. Ces phases sont séparées par des interfaces qui ont un coût en énergie libre : en effet, les atomes, ions ou molécules disposés aux interfaces ont une coordination moins favorable que ceux qui sont en volume. S'il n'en était pas ainsi, l'état d'équilibre du système serait une solution, et les particules solides se dissoudraient spontanément. L'excès d'énergie libre des interfaces est mesuré par leur tension interfaciale [4].

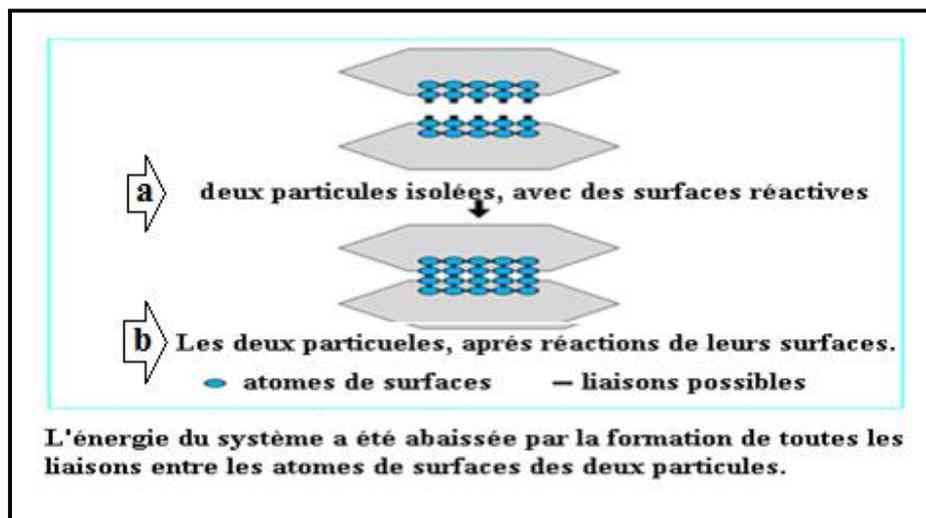


Figure 2) : Réaction entre les surfaces de deux particules arrivant au contact [2].

I.5.2 Interaction à distance :

Une partie de l'énergie des interfaces provient des attractions de Van Der Waals, qui sont dues à la différence de polarisabilité électronique entre la phase dispersée et la phase dispersante. Ces attractions s'exercent à des distances qui sont de l'ordre du rayon des particules. Elles peuvent donc accélérer considérablement les phénomènes d'agrégation qui dégradent l'état dispersé. Elles sont d'autant plus fortes que les particules sont grandes, et que leur polarisabilité est différente de celle du liquide dispersant. L'état dispersé ne peut être maintenu que si on dispose de forces qui bloquent l'effet des attractions de Van Der Waals. Il est utile de savoir calculer ces attractions afin de connaître la grandeur des forces qu'on doit leur opposer pour garantir la métastabilité de la dispersion [4].

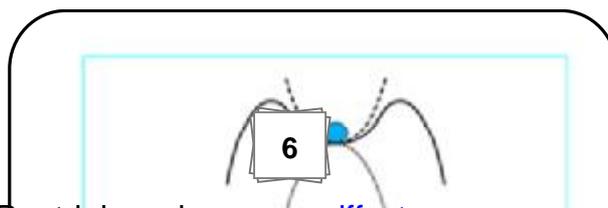
I.6. Comment les dispersions peuvent-elles être métastables ?

Nous venons de voir que les dispersions tendent à évoluer vers un état qui réduirait leur énergie libre de surface. Cette évolution se produit en deux étapes :

- a) Rencontre des particules sous l'effet de l'agitation thermique et des attractions de Van Der Waals ;
- b) Collage des surfaces, sous l'effet de réactions chimiques (oxydes minéraux) ou de forces physiques (interactions dipolaires, attractions de Van Der Waals).

Il est possible de ralentir ou de bloquer ces processus d'agrégation, En les bloquant, on rend la dispersion métastable (*Figure 3*). En les ralentissant, on reste dans un état instable, mais sa cinétique de dégradation devient lente par rapport aux temps de conservation du produit. Les interventions sont possibles aux deux étapes mentionnées précédemment :

- a) Empêcher les rencontres des particules, par mobilisation des forces à distance entre surfaces, ou par blocage complet de tous les mouvements ;
- b) Rendre les rencontres inoffensives, grâce à des surfaces non réactives, et par un affaiblissement suffisants des forces d'adhésion [4].



I.7. les émulsions :

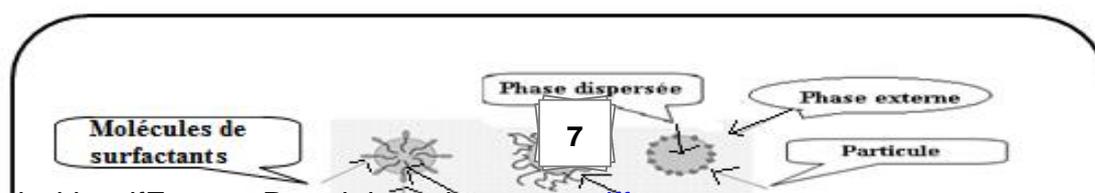
1.7.1 Définition d'une émulsion :

Le terme émulsion vient probablement du latin « emalgere » qui signifie traire. Ce terme désigne aujourd'hui un système comprenant au moins deux liquides non miscibles, dont l'un est dispersé dans l'autre, sous une forme plus ou moins stable. Une émulsion est souvent décrite comme une dispersion de gouttelettes de l'une des phases dans l'autre. On distingue donc :

- § le liquide sous forme de gouttelettes est qualifié de phase dispersée, phase discontinue ou phase interne ;
- § l'autre liquide est appelé phase dispersante, phase continue ou phase externe.

Pour qu'une émulsion soit durable (c'est-à-dire que l'état dispersé demeure lorsque l'agitation mécanique cesse), il est nécessaire d'utiliser un agent émulsionnant ou émulsifiant. Son rôle est de stabiliser le système dispersé en inhibant les phénomènes de dégradations [5].

Il existe plusieurs types d'émulsifiants, les plus utilisés dans la formulation sont des tensioactifs monomériques (*figure 4.A*) et des macromolécules (*figure 4.B*). La stabilisation d'émulsions par des particules solides est aussi possible (*figure 4.C*).



I.7.2 Différents systèmes sous le terme d'émulsion :

Ø **Les macros émulsions ou émulsions** : il s'agit de systèmes dispersés hors d'équilibre comportant deux phases liquides non miscibles. Les émulsions sont des systèmes instables du point de vue thermodynamique, car la séparation des deux phases conduit à une diminution de l'énergie libre. Cependant, la cinétique de grossissement de gouttes peut être suffisamment retardée pour que l'émulsion reste stable pendant une durée déterminée. Le diamètre moyen de ces émulsions classiques est supérieur ou égal au micromètre. Compte tenu de leur taille, et en fonction de la viscosité de la phase continue, les gouttes des émulsions sédimentent (ou crèment) sous l'effet de la gravité [5].

Ø **Les nano/mini émulsions** : ces deux termes sont utilisés pour nommer des systèmes biphasiques, de taille de gouttes comprises entre 20 et 200 nm. En raison de la taille des gouttes, les nano émulsions sont transparentes ou translucides à l'œil et sont stables à la sédimentation ou au crémage. La préparation des nanoémulsions exige soit l'utilisation de méthodes hautement énergétiques, comme la micro fluidisation, ou bien l'utilisation de méthodes non conventionnelles et complexes, mais de faible consommation énergétique, comme l'inversion de phase. L'avantage des mini émulsions est leur extraordinaire stabilité au vieillissement et à la dilution [7,8].

Ø **Les microémulsions ou émulsioïdes** : Les microémulsions sont transparentes, parfois blanchâtres en raison de leur extrême degré de dispersion, la taille caractéristique des particules

qui les composent est de 0.01 à 0.05µm au lieu de 2 à 20 µm pour les émulsions. Les phases de diffusion de la lumière visible (longueur d'onde 0.4 - 0.8µm) qui provoquent l'opacité des émulsions n'interviennent plus pour cette échelle de taille (deux cent fois plus petite), elles sont très peu visqueuses, en général guère plus que la phase huileuse et ceci dans tout leur domaine d'existence. Les microémulsions sont très stables au cours du temps et souvent considérées comme "thermodynamiquement stable". Leur formation est spontanée et ne nécessite pas un grand apport d'énergie [1].

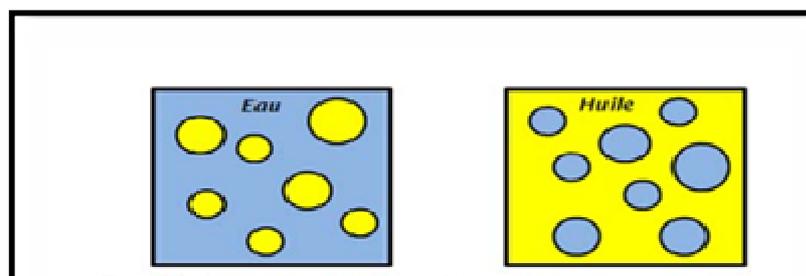
I.7.3 Différents types d'émulsions :

Selon la nature de la phase dispersée et de la phase dispersante, on distingue plusieurs types d'émulsions :

- **Les émulsions simples :** Elles sont composées d'une phase lipophile, d'une phase hydrophile et d'un émulsifiant. Suivant que la phase continue est lipophile ou hydrophile, on définit deux types d'émulsions (Tableau n°2). Les symboles utilisés désignent toujours la phase dispersée en premier. Les émulsions de type huileux étant les moins courantes, elles sont parfois appelées *émulsions inverses*. La figure 5 donne une représentation schématique des deux types d'émulsions [9].

Tableau 2) : les deux types d'émulsions simples.

Sens de l'émulsion	Phase dispersée	Phase dispersante	symbole
Émulsion huile dans eau (huile /eau ou oil/water) émulsion de type aqueux émulsion à eau externe	lipophile	hydrophile	L/H, O/W, H/E
Émulsion eau dans huile (eau/huile ou water/oil) émulsion de type huileux émulsion à huile externe	hydrophile	lipophile	H/L, W/O, E/H



- **Les émulsions multiples** : Il s'agit d'émulsions d'émulsions ou de dispersion d'une émulsion dans une phase dispersante (*figure 6*) :

§ la dispersion d'une émulsion H/L dans une phase aqueuse (H) donne une émulsion H/L/H (ou E/H/E ou W/O/W) ;

§ à l'inverse, la dispersion d'une émulsion L/H dans une phase huileuse (L) donne une émulsion L/H/L.

Les émulsions multiples sont surtout utilisées en pharmacie et en cosmétique. Leur formulation est plus complexe que celle des émulsions simples [9].

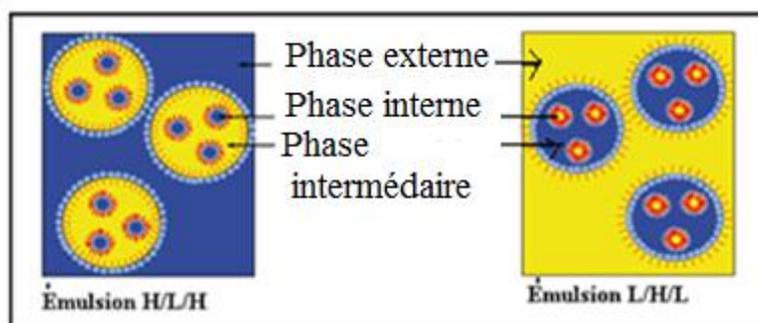


Figure 6 : les deux types d'émulsions multiples (doubles) [9].

- **Les bi émulsions** : sont des émulsions contenant deux différentes phases internes de gouttelettes, soit de même nature (mais de taille différente), soit de nature différente (quelque soit la taille) (*Figure 7*) [10].

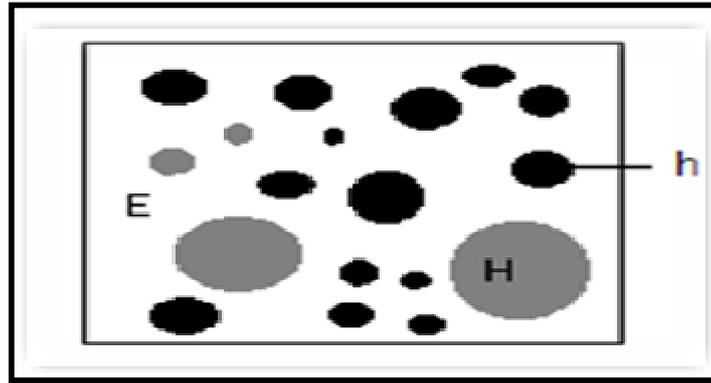


Figure 7) : Schéma représentatif d'une émulsion [10].

Conclusion :

Les dispersions sont des systèmes qui doivent être formulés avec une méthodologie particulièrement rigoureuse, à cause de leur métastabilité et du grand nombre d'états qui leur

sont accessibles. Une méthode raisonnable consiste à faire un modèle physique pour les propriétés des dispersions dans leurs états, ainsi que les conditions de déclenchement de ces mécanismes, cette méthode peut aider à obtenir des formules réellement innovantes.

Chapitre II



Les agents tensioactifs

Introduction :

Les surfaces et les interfaces des dispersions sont des régions particulières, où certains solutés s'accumulent, alors même que leur concentration en solution est faible, tandis que d'autres solutés évitent ces régions. En général, les molécules amphiphiles s'accumulent aux interfaces entre un milieu aqueux et un milieu apolaire, et font ainsi chuter la tension superficielle de l'eau ou sa tension interfaciale avec les huiles. C'est essentiellement pour cette propriété qu'on les utilise et c'est d'ailleurs à elles que ces solutés doivent leur nom courant de tensioactif.

Nous allons donc rappeler, dans cette partie, quelques concepts d'interface entre deux milieux liquides comme dans le cas des émulsions.

II.1 Physicochimie des interfaces :

Les matériaux finement divisés tels que les émulsions, les mousses, les suspensions, etc., sont caractérisés par la très grande quantité d'interface qui sépare deux milieux non miscibles. Ces systèmes sont thermodynamiquement instables et l'accroissement de la quantité d'interface entre les phases continue et dispersée s'accompagne d'un accroissement de l'énergie libre totale du système. L'évolution cinétique et les propriétés physiques de ces matériaux sont fortement dépendantes des propriétés de l'interface [8].

II.2 L'adsorption des tensioactifs aux interfaces :

II.2.1 Définition d'un tensioactif :

Les émulsions conventionnelles sont des systèmes thermodynamiquement instables qui se séparent, plus ou moins rapidement en deux phases. On parle de système hors équilibre.

En raison de cette instabilité les émulsions industrielles comportent toujours des émulsifiants, ou émulsionnants, formant un film interfacial, ou film mince, ou membrane interfaciale autour des globules de phase dispersée (*figure 8.a*).

Les tensioactifs ou agents de surface ou encore surfactifs, appelés en anglais *surfactants*, ont la propriété de s'absorber aux interfaces, et donc de diminuer la tension interfaciale eau/huile afin de permettre la dispersion des deux liquides non miscibles (augmentation de l'aire de l'interface). Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles (*figure 8.b*) : ils possèdent une partie polaire et une partie apolaire. La partie polaire, hydrophile, lipophobe, présente une affinité pour l'eau (soluble dans l'eau). La partie apolaire, hydrophobe, lipophile, présente une affinité pour les huiles (soluble dans l'huile) [9].

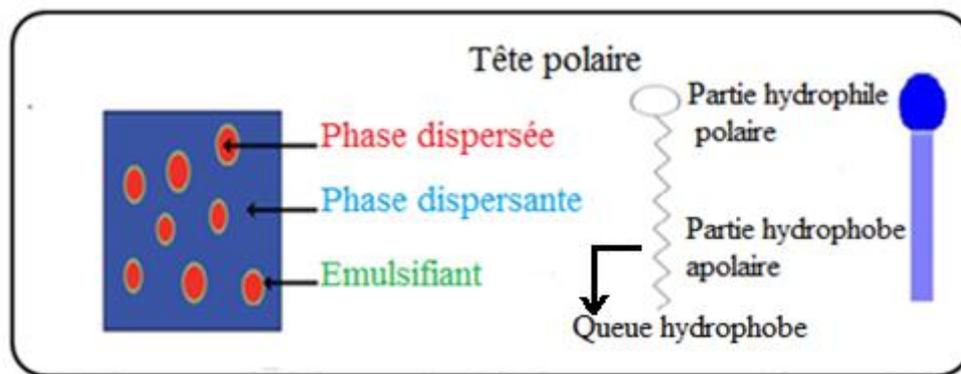


Figure 8.a) : Représentation d'une émulsion avec émulsifiant [9].

Figure 8.b) : Schéma simplifié d'un tensioactif [9].

La partie lipophile est constituée par une ou plusieurs chaînes hydrocarbonée(s), aliphatique(s), linéaire(s) ou ramifiée(s), ou aromatique(s) ou encore alkylaromatique(s). Le caractère hydrophobe de la partie hydrocarbonée varie avec le nombre d'atomes de carbone, le nombre d'insaturations et les ramifications. En règle générale, le caractère hydrophobe croît avec le nombre d'atomes de carbone et diminue avec le nombre d'insaturations. Il est généralement admis que :

- ¶ Les chaînes courtes, de 8 et 10 atomes de carbone, confèrent à la molécule des propriétés mouillantes ;
- ¶ Les chaînes moyennes, de 12 à 16 atomes de carbone, confèrent à la molécule des propriétés mouillantes et détergentes ;
- ¶ Les chaînes longues, de 18 à 22 atomes de carbone, confèrent à la molécule des pouvoirs émulsionnants et adoucissants.

La partie hydrophile, ou tête polaire, est constituée par un ou plusieurs groupements polaire (s), ionique (s) ou non ioniques (s). Les agents tensioactifs sont classés en fonction de la nature de la partie hydrophile puisque celle-ci gouverne leurs propriétés (Tableau n°3)[8].

Tableau 3) : Classement des tensioactifs [8].

	
Partie lipophile	Tête hydrophile
Apolaire chaîne hydrocarbonée C ₄ -C ₃₀	Polaire ionique ou non ionique
§ Aliphatique : <ul style="list-style-type: none"> • Linéaire • Ramifiée • Insaturée § Aromatique § Alkylaromatique § Origine : <ul style="list-style-type: none"> • Pétrochimie • Huiles végétales • Graisses animales 	Anionique <ul style="list-style-type: none"> • CO₂⁻ M⁺ • OSO₃⁻ M⁺ • SO₃⁻ M⁺
	Cationique <ul style="list-style-type: none"> • (R)_nNH⁺_(4-n) X⁻ • R₄N⁺ X⁻
	Zwitterionique <ul style="list-style-type: none"> • N⁺ ^^^^^ CO₂⁻ • N⁺ ^^^^^ SO₃⁻
	Non ionique <ul style="list-style-type: none"> • - OR, - OH, -CO₂R, • -CONHR • -(CH₂-CH₂)_n- • -Polyol

Ø Dérivés sulfonés : ce sont des produits dans lesquels le radical est lié directement à l'atome de soufre :



Ils comprennent :

- Les dialkylsulfosuccinates,
- Les alkylarylsulfonates,
- Les paraffines linéaires sulfonées.

II.2.2.2 Les surfactifs cationiques :

La partie hydrophile est cationique



Ils comprennent les sels d'amines grasses et d'ammonium quaternaire. Ces agents de surface ont la particularité de s'adsorber sur les surfaces chargées négativement, normalement hydrophiles, pour les rendre lipophiles.

Cette propriété remarquable est mise à profit dans tous les cas où l'on désire inverser la mouillabilité d'une surface. Les amines grasses sont préparées à partir d'acides gras naturels qui sont d'abord transformés en nitriles :

Ces nitriles sont ensuite hydrogénés catalytiquement sous pression. A partir de ces amines primaires, il est possible de synthétiser les amines secondaires et tertiaires, les diamines, les sels d'ammonium quaternaires.

Les imidazolines sont fabriquées par condensation d'acides gras avec les polyamines légères comme par exemple une diéthylénetriamine.

II.2.2.3 Les surfactifs amphotères :

Les surfactifs amphotères sont des produits qui renferment à la fois des groupements acides et des groupements basiques et qui, suivant le pH du milieu dans lequel ils se trouvent, se comportent soit comme des surfactifs anioniques soit comme des surfactifs cationiques. Ce groupe comprend :

- Les alkylbétaines et les alkyl amido-bétaines,
- Les alkylimidazolines,
- Les alkylpolypeptides,
- Les lipoaminoacides.

II.2.2.4 les surfactifs non-ioniques :

Ce sont des surfactifs qui ne s'ionisent pas dans l'eau. Ils sont généralement classés d'après la nature de la liaison qui unit leur partie hydrophile à leur partie lipophile.

∅ Surfactifs non ioniques à liaison ester : $R-COOH$

- Ester de glycol
- Ester de glycérol
- Ester de polyoxyéthylène glycol
- Ester de saccharose
- Ester de sorbitanne (span 20, 40, 60,80).
- Ester de sorbitanpolyoxyéthylène (Tween 20, 40, 60,80)

∅ Surfactifs non ioniques à liaison éther : $R-OR^{\square}$

- Ester d'alcool gras et de polyoxyéthylène glycols
- Ester de phénols et de polyoxyéthylène glycols

∅ Surfactifs non ioniques à liaison amide : $R-CONH$

- Monoéthanolamides
- Diéthanolamides
- Amides polyoxyéthylènes

∅ Les copolymères d'oxydes d'allylènes sont obtenus par addition d'oxydes d'allylènes différents (oxyde d'éthylène et de propylène) à une substance initiatrice.

II.3 Tension superficielle [14]:

Dans les liquides, les molécules sont en interaction entre elles (forces de Van Der Waals). Au sein du liquide, la résultante des forces appliquées à une molécule est nulle (figure 9).

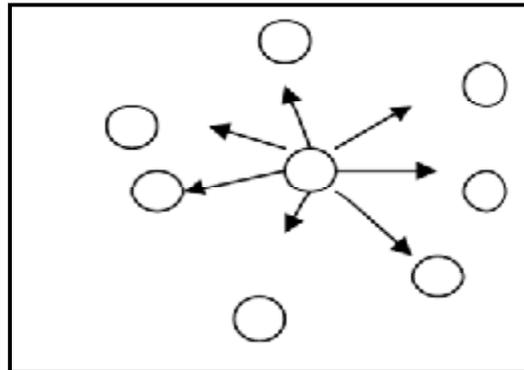


Figure 9) : Interaction entre les molécules [14].

Au voisinage de la surface, par contre, apparaît une dissymétrie : la résultante des forces appliquées à une molécule n'est plus nulle et s'exerce vers l'intérieur. La tendance de la surface du liquide est donc de se restreindre (figure 10).

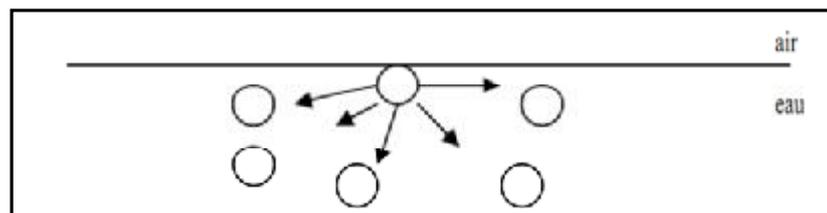


Figure 10) : Interaction au voisinage de la surface [14].

Pour étirer la surface du liquide, il faut donc appliquer une force et donc fournir du travail. On appelle tension superficielle γ , le travail dW qu'il faut fournir par unité de surface dS pour étirer celle-ci ou la force par unité de longueur.

$$\gamma = dW / dS = dF / dx \dots \dots \dots (1)$$

Où :

γ s'exprime en $J.m^{-2}$ ou $N.m^{-1}$.

II.4 Propriétés physico-chimiques des agents de surface :

Grâce d'une part, à leur adsorption aux interfaces, et d'autre part à la possibilité qu'ils ont de donner des micelles (*figure 11*), les tensioactifs présentent un certain nombre de propriétés intéressantes. Ces propriétés se traduisent par des pouvoirs, tous définis en 1972 par le comité International des dérivées tensioactifs.

- ∅ Pouvoir émulsionnant : est le degré d'aptitude d'un agent de surface à faciliter la formation d'une émulsion une fois qu'il s'adsorbe à l'interface, ils forment un film monomoléculaire qui abaisse la tension interfaciale et favorise l'émulsification.
- ∅ Pouvoir mouillant : En s'adsorbant à la surface d'un liquide, ils abaissent la tension superficielle et diminuent l'angle de contact liquide-solide favorisant ainsi l'étalement.
- ∅ Pouvoir moussant : l'abaissement de la tension superficielle à l'interface liquide-gaz favorise la formation de mousse (dispersion d'un gaz dans un liquide).
- ∅ Pouvoir solubilisant : ils sont capables de faire passer en solution des composés normalement insolubles en les insérant dans des micelles (*figure 12*).
- ∅ Pouvoir détergent : ils peuvent éliminer des souillures fixées sur un solide en combinant les deux propriétés précédentes (mouillante et solubilisante).
- ∅ Ils sont également bactériostatiques et bactéricides.

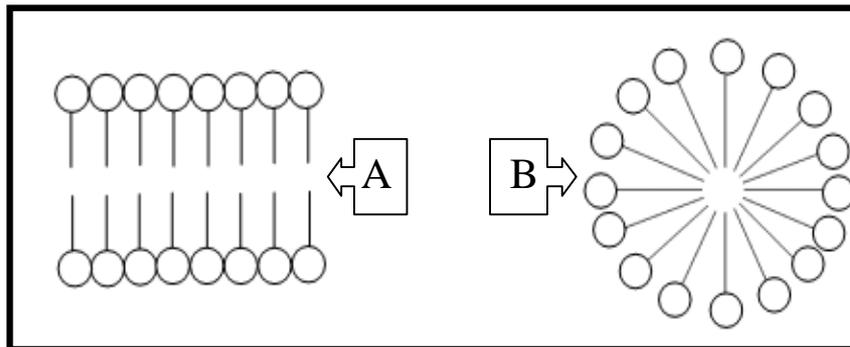


Figure 11) : Structure des micelles A) lamellaire, B) sphérique [15].

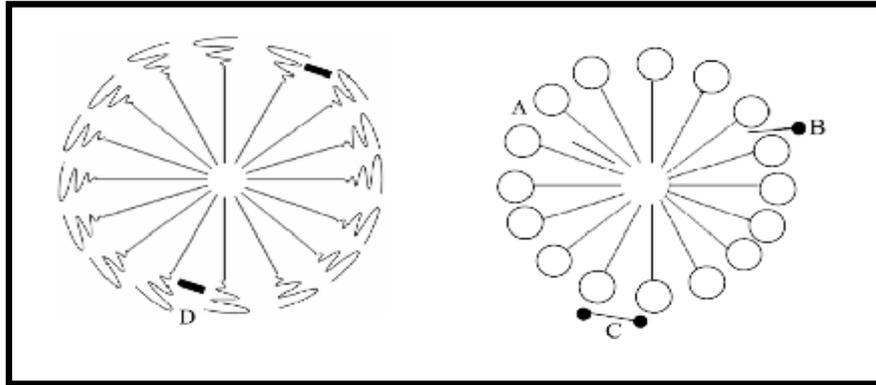


Figure 12) : Insertion des molécules hydrophobes dans les micelles [15].

Lorsque le tensioactif est en concentration suffisante, les molécules de tensioactif en excès s'autoassocient en solution sous forme d'agrégats appelés micelles. La concentration à partir de laquelle un composé tensioactif s'autoassocie sous forme de micelles en solution aqueuse est appelée concentration micellaire critique (CMC). La valeur de la CMC est une caractéristique du tensioactif et dépend de la longueur de la chaîne lipophile et de la nature de la tête polaire. Par exemple les CMC des tensioactifs non ioniques sont plus basses que celles des tensioactifs ioniques de longueur de chaîne comparable. Mais la CMC dépend également de l'environnement physico-chimique : concentration en électrolytes ou température.

La capacité du tensioactif à diminuer la tension interfaciale entre les deux phases à émulsionner constitue un critère de choix du tensioactif. D'autres critères de choix plus facilement accessibles peuvent être utilisés. En règle générale, le tensioactif doit présenter une bonne affinité pour la phase continue : l'obtention d'une émulsion de type huile dans eau (H/E) nécessite un tensioactif à caractère plutôt hydrophile et inversement une émulsion de type eau dans l'huile (E/H) fera appel à un tensioactif à caractère lipophile.

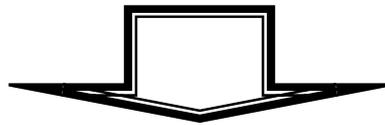
Pour préciser la nature plutôt hydrophile ou lipophile d'un tensioactif, on utilise des concepts de formulation comme la balance hydrophile/lipophile (HLB) ou la différence hydrophile/lipophile (HLD).

Conclusion :

En conclusion, il est intéressant de rappeler l'intérêt de chacune de ces séries d'agents de surface dans la formation des émulsions.

- § Les agents de surface anioniques n'agissent qu'en milieu alcalin ; ils sont très irritants et présentent de nombreuses incompatibilités, notamment avec les agents de surface cationiques.
- § Les agents de surfaces cationiques n'agissent qu'en milieu acide, sont encore plus irritants que les précédents, et présentent également des incompatibilités.
- § Les agents de surfaces ampholytes sont stables et actifs à tous les pH et présentent un peu moins d'incompatibilités que les précédents. Toute fois, ils peuvent être légèrement irritants car ils associent les inconvénients d'une double fonction anionique et cationique.
- § Les agents de surfaces non-ioniques enfin, sont stables et actifs quel que soit le pH, compatibles avec les trois séries précédentes, et relativement peu irritants notamment ceux possédant une chaîne hydrocarbonée longue, un nombre important d'oxyde d'éthylène et une liaison ester.

Chapitre III



Formulation et caractérisation des émulsions

Introduction :

Le plus paradoxal est que la fabrication des émulsions reste relativement empirique. En effet, il s'agit d'un des systèmes complexes les moins connus, ce qui est probablement dû à l'infinité de mécanismes qui interviennent pour leur production et leur conservation.

Leur élaboration est une opération du génie des procédés dont le principal enjeu est de combiner de façon adéquate les propriétés physico-chimiques des ingrédients qui composent sa formulation et les conditions hydrodynamiques liées à la technique mise en œuvre pour réaliser l'émulsification.

Dans ce chapitre, nous présenterons les principales caractéristiques d'une émulsion et les processus qui interviennent dans sa formation, et sa conservation. Cette partie montre la complexité du procédé d'émulsification en raison de la multitude et de la variété des paramètres mis en jeu.

III.1 Formulation :

III.1.1 Variables de formulation, composition et procédé :

Former une émulsion paraît relativement simple. En revanche, la rendre stable est bien plus délicat car l'équilibre thermodynamique d'un mélange de deux fluides conduit à la séparation des deux phases, donc à la déstabilisation de l'émulsion. Il existe trois catégories de variables, qui influencent le type d'émulsification [10].

§ **Les variables de composition** : ce sont les variables extensives associées aux quantités et aux proportions des composants principaux du système : l'eau, l'huile et le tensioactif. Les deux variables les plus communément utilisées sont la concentration en tensioactif et le rapport eau/huile (ou rapport WOR, de l'anglais, Water in Oil Ratio)

§ **Les variables physico-chimiques** : ce sont tous les paramètres physiques (température, pression) ou chimiques (nature des constituants principaux et des additifs, proportion des additifs) susceptibles d'influer sur le système.

§ **Les variables mécaniques** : ce sont les variables associées au protocole d'émulsification comme l'ordre d'incorporation des composants, la géométrie du dispositif d'agitation, la vitesse d'agitation ou l'énergie mécanique fournie [16].

Si certaines approches tentent de caractériser indépendamment l'influence de chacun des paramètres de formulation sur l'émulsion, d'autres plus modernes, qui présentent l'intérêt d'être extrapolables d'un système à un autre, caractérisent l'influence de la formulation de manière plus globale. Nous rappellerons ici deux de ces approches : **HLB** et **diagramme ternaire**.

III.1.2. Méthode HLB (Hydrophile/Lipophile balance) [17]:

III.1.2.1. Définition:

Le concept HLB (ou concept de Griffin), permet de formuler d'une manière particulièrement rationnelle des émulsions stables. La balance hydrophile-lipophile d'un surfactif est une fonction directe de l'importance de la partie hydrophile dans sa molécule. Elle est élevée lorsque la fraction hydrophile est prédominante. Elle est faible si la molécule est plus lipophile qu'hydrophile.

III.1.2.2. Utilisation :

Le HLB est une échelle arbitraire comprise entre **0** et **20**. Cette échelle s'applique aux non ioniques et on admet que les produits dont le HLB va de **0** à **10-12** sont lipophiles alors que ceux variant de **10-12** à **20** sont hydrophiles. Dans le cas des surfactifs ioniques, on peut élargir la gamme jusqu'à **40** (ex : SDS=Sodium Dodécyl-Sulfate). Approximativement, les domaines d'utilisation selon le HLB sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4) : les domaines d'utilisation selon le HLB [18].

HLB	Utilisation
<3	Antimoussant
3à 6	Emulsionnant E/H
7à 9	Mouillant
8 à 18	Emulsionnant H/L
13à 15	Détergent, moussant
15à 18	solubilisant

III.1.2.3. Détermination du HLB des surfactifs :

Le HLB peut être déterminé selon plusieurs manières:

✓ Plusieurs équations empiriques permettent de calculer le HLB à partir de la formule chimique du tensioactif [19].

§ Pour les tensioactifs non ioniques polyéthoxylés (esters d'acides gras ou polyols polyéthoxylés), le HLB est donnée par l'équation :

$$HLB = \frac{E + P}{5} \dots\dots\dots (02)$$

Où :

E : pourcentage en masse des motifs éthoxy,

P : pourcentage en masse de polyol.

§ Par une méthode de contribution de groupes lipophiles et hydrophiles par la formule [20] :

$$HLB = 7 + \Sigma (HLB \text{ groupes hydrophiles}) - \Sigma (HLB \text{ groupes lipophiles}) \dots\dots\dots (03)$$

Tableau 5) : HLB de quelques surfactifs [18].

Tensioactif	HLB
Trioléate de sorbitan (span 85)	1.8
Monostéarate de glycérol	3.8
Monostéarate de sorbitan (span 60)	4.7
Monolaurate de sorbitan (span 20)	8.6
Polysorbate 80	14.9
Polysorbate 60	15

▼ Par voie expérimentale, de nombreuses techniques ont été proposées comme la méthode de Griffin, Dispersion dans l'eau, titration aqueuse, méthodes chromatographiques, mesure de la concentration micellaire critique, mesure du coefficient d'étalement, mesure de la tension interfaciale, la spectrométrie de masse, la mesure de la constante diélectrique, et la résonance magnétique nucléaire du proton [13].

Pour augmenter l'intérêt pratique du HLB, une seconde notion est introduite pour décrire la nature de la phase huileuse : *le HLB requis*.

III.1.2.4. Définition du HLB critique :

Contrairement à la notion du HLB qui est une caractéristique des surfactifs, la notion du HLB critique est, elle, une caractéristique des phases lipophiles.

Le HLB critique d'une phase lipophile correspond au HLB du mélange d'émulsionnants qui, dans des conditions opératoires bien précises, permet d'obtenir avec cette phase et de l'eau, l'émulsion la plus stable. Le HLB critique est encore appelé HLB optimal ou HLB requis [13].

III.1.2.5. Détermination du HLB critique :

La détermination du HLB critique d'une phase huileuse ne peut se faire que par voie expérimentale. Pour estimer le HLB requis, on prépare plusieurs systèmes avec les mêmes phases aqueuses et huileuses mais différents tensioactifs. On réalise un balayage du HLB, et le HLB requis correspond à la stabilité maximale [10]. Pour une détermination aisée, il est essentiel de choisir :

- Ø Une formulation simple ;
- Ø Un mode opératoire bien défini ;
- Ø Des critères d'appréciation très précis.

Comme les valeurs HLB, les HLB critiques sont des valeurs additives, c'est-à-dire des valeurs qui permettent de connaître le HLB critique d'un mélange de deux ou plusieurs huiles en prenant en considération la proportion des différentes huiles dans le mélange.

$$(HLB)_m = \sum (HLB)_i * X_i \dots \dots \dots (4)$$

Où :

- (HLB)_m : HLB optimale du mélange,
- (HLB)_i : HLB optimale du composé lipophile du rang i,
- X_i : Proportion dans le mélange du composé.

III.1.2.6.Facteurs influençant la valeur du HLB critique [11] :

Apparemment précise, reproductible et facile à déterminer, tout au moins pour certaines huiles (hydrocarbures liquides), la valeur du HLB critique est toutefois dépendante d'un certain nombre de facteurs.

§ Le mode de fabrication n'a que peu d'influence lorsque l'émulsion est préparée avec des surfactifs liquides. Lorsqu'elle est faite en revanche avec des surfactifs solides, deux facteurs jouent un rôle important : la température de fabrication et le mode de refroidissement ;

- § La nature chimique des émulsionnants ;
- § La nature de la phase huileuse ;
- § La nature de la substance ajoutée.

Toutefois, certaines de ces méthodes demeurent plus ou moins précises. Aujourd'hui il est possible de trouver le HLB de tensioactifs reporté dans la littérature ou dans les catalogues de produits chimiques.

Bien que très utile, la méthode HLB n'est pas suffisante pour déterminer les propriétés des émulsions. En attribuant une valeur unique à chaque émulsifiant, elle néglige l'effet des autres constituants de la formulation, la salinité ou la température... etc. Qui modifient la physico-chimie d'un système eau-huile-tensioactif. De plus, des émulsifiants de même HLB peuvent présenter des comportements complètement différents, surtout s'ils sont le résultat du mélange de plusieurs émulsifiants.

Des méthodes complémentaires relatives au procédé d'émulsification peuvent être utilisées en plus de la méthode HLB pour encore améliorer la stabilité de l'émulsion.

III.1.3. Diagramme ternaire eau-surfactif-huile [21] :

Ce sont les diagrammes d'équilibre de trois phases (eau-surfactif-huile) proposés par LACHAMPT et VILA. Ils reposent sur le fait que les émulsions ne sont qu'un des systèmes qui peuvent être obtenus lorsqu'on mélange de l'eau, de l'huile et un surfactif.

Ces diagrammes sont des triangles équilatéraux, les sommets correspondant à l'huile, l'eau et au surfactif (Figure 13). On détermine par tâtonnement, la zone des émulsions stables pour des valeurs de chaque constituant (Figure 14).

Cette représentation est très utile pour montrer, à formulation constante, la variation que subit un système sous l'influence de deux variables de composition : le rapport eau-huile et la concentration en surfactif.

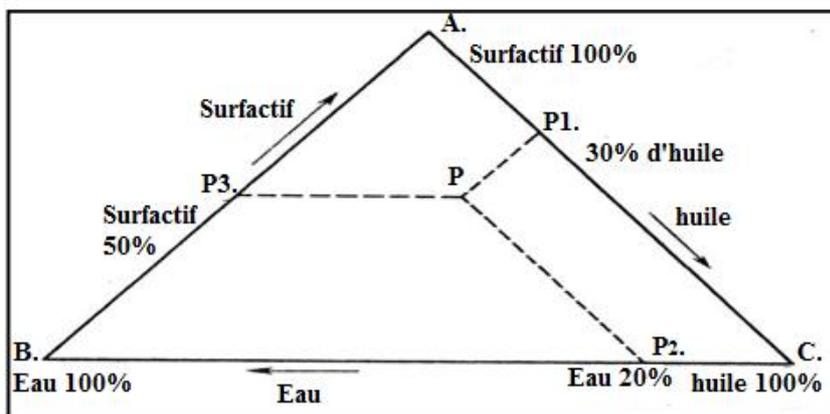


Figure 13) : Proportion des trois constituants pour chaque point d'un diagramme ternaire [1].

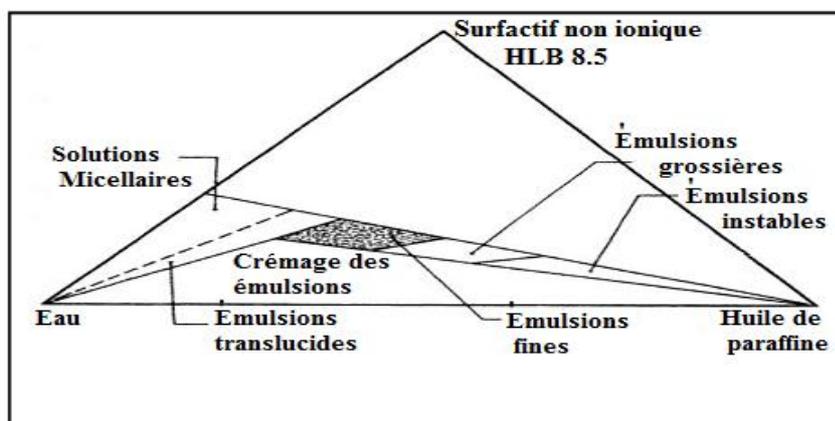


Figure 14) : Diagramme ternaire, zone des émulsions [1].

III.2 Propriétés et caractéristiques des émulsions :

Une émulsion se caractérise par des grandeurs mesurables. Cette caractérisation peut être utile dans la phase de développement d'une nouvelle formule, mais est tout à fait indispensable pour l'étape de contrôle postfabrication et l'assurance qualité. Nous avons réparti ici cette caractérisation en cinq thèmes : aspect, type (sens), qualité de la dispersion, stabilité, rhéologie et propriétés organoleptiques. À ces cinq aspects peuvent s'ajouter des évaluations d'efficacité liée à la présence d'actifs particuliers.

III.2.1 Aspect d'émulsion :

L'examen est pratiqué à l'œil nu directement sur les émulsions conservées dans des tubes en verre à fond plat avec bouchon en aluminium. L'aspect des émulsions dépend de trois paramètres :

- § la taille des gouttelettes de phase dispersée ;
- § la concentration de l'émulsion ;
- § le rapport d'indice de réfraction entre phase dispersante et phase dispersée.

Le tableau n°5 donne types de dispersions liquide-liquide, systèmes non biphasiques compris. L'aspect des émulsions dépend de l'importance de la lumière transmise par rapport à la lumière diffusée. Plus les gouttelettes sont grosses, plus la diffusion est importante. Pour les nanoémulsions, une partie de la lumière est transmise, plus l'émulsion se rapproche de la solution (finesse des gouttelettes, dilution importante), plus elle est transparente [9].

Tableau 6): Aspect des émulsions [9].

Diamètre (µm)	Type des émulsions	Aspect visuelle
10 ²	émulsion grossière (macro-émulsions)	Gouttes visibles
		Blanc laitaux
10 1	émulsions fines (mini-émulsions)	Opalescent (blan bleuté)
10 ⁻¹ 10 ⁻²	Micro-émulsions	Translucide

III.2.2. Type d'émulsion (sens) :

Une propriété importante d'une émulsion est son type : H/E, E/H ou éventuellement émulsion multiple. Déterminer le type d'une émulsion revient à caractériser la phase externe.

Il existe plusieurs méthodes pour déterminer le sens d'une émulsion, nous citons entre autres la méthode par dilution, la méthode aux colorants et la méthode par **conductimétrie** qui est la plus utilisée. Le contact avec l'émulsion se faisant par la phase externe, les propriétés de mouillabilité et de dispersion sont celles de la phase continue. Par exemple, une petite quantité d'émulsion H/E va s'étaler sur un substrat hydrophile comme un morceau de verre propre ou de papier filtre, alors que l'émulsion E/H ne s'étalera pas. Si une petite quantité d'émulsion H/E est versée dans un milieu aqueux, sa phase externe va se dissoudre dans la phase aqueuse et les gouttelettes d'huile vont se disperser, ce qui n'est pas le cas pour une émulsion E/H. On peut aussi utiliser la méthode des colorants, c'est-à-dire qu'on ajoute à l'émulsion un colorant liposoluble en poudre (du soudan III par exemple) : si l'émulsion est du type E/H, la coloration se propage dans l'émulsion, si elle est du type H/E, elle ne s'étend pas. On a des phénomènes inverses avec un colorant hydrosoluble (érythrosine ou bleu de méthylène) [5,18].

✚ Ces méthodes sont simples et rapides pour caractériser la nature de la phase externe.

La variation de conductivité est proportionnelle à la variation de proportion de phase externe quand il s'agit d'une émulsion H/E et la conductivité ne varie quasiment pas pour des changements de proportion d'une émulsion E/H. Cela est dû au fait que la conductivité d'une phase huileuse est 100 à 1000 fois inférieure à celle d'une phase aqueuse salée. La conductivité d'une phase huileuse est inférieure à 10^{-3} mS/cm, alors qu'elle dépasse le mS/cm pour une phase externe aqueuse, on voit ainsi la possibilité de détecter facilement le changement du type de l'émulsion. Par conséquent le point où l'émulsion change de type correspond à une grosse variation de conductivité qui peut être détectée facilement, à la seule condition qu'il y ait une agitation suffisante pour assurer un système homogène (*figure 15*).

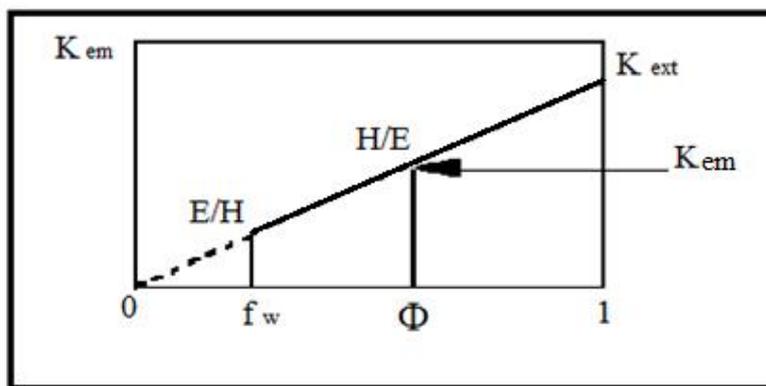


Figure 15) : Variation de la conductivité en fonction de la fraction d'eau [5].

III.2.3 Stabilité [5, 1, 15]:

La stabilité d'une formulation revêt plusieurs aspects : physiques, chimiques et microbiologiques. Pour être stable physiquement, l'émulsion ne doit pas montrer de démixtion, qui peut être provoquée soit par de la coalescence, soit par un phénomène de crémage/sédimentation. La stabilité physique inclut aussi une invariance du comportement rhéologique et de la granulométrie.

La stabilité chimique repose sur le fait qu'aucun des composants de l'émulsion ne doit participer à une réaction chimique pouvant soit modifier de manière grave la stabilité physique, soit perturber les propriétés applicatives (aspect, couleur, odeur, efficacité).

Enfin, la formulation, pour être stable microbiologiquement, ne doit pas être un milieu de culture pour levures, moisissures, et germes bactériens.

Différents mécanismes de rupture existent, ils peuvent être réversibles ou irréversibles (Figure 16).

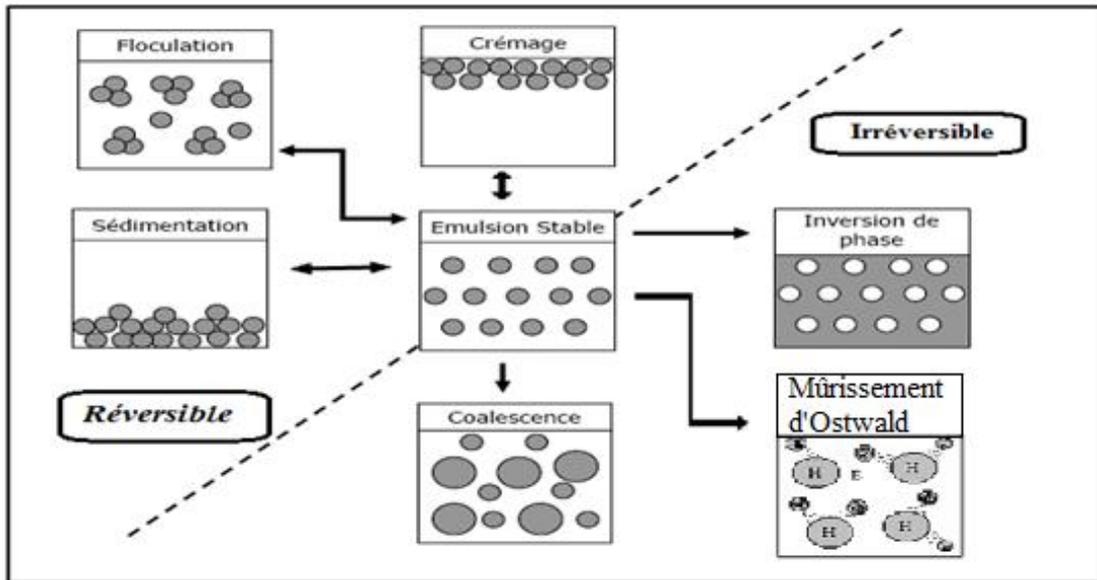


Figure 16):phénomènes d'instabilité des émulsions [8].

III.2.3.1Phénomènes réversibles :

Pour les phénomènes réversibles, un retour à l'état initial (redispersion) est possible, par exemple après agitation. Le premier phénomène correspondant à cette description est la floculation.

III.2.3.1.1 Floculation :

a) Définition :

La floculation correspond à l'agglomération de plusieurs globules qui s'assemblent pour former des agrégats. Les globules gardent leur individualité et le film interfacial reste intact. Ils peuvent donc éventuellement être à nouveau séparés(Figure 17).

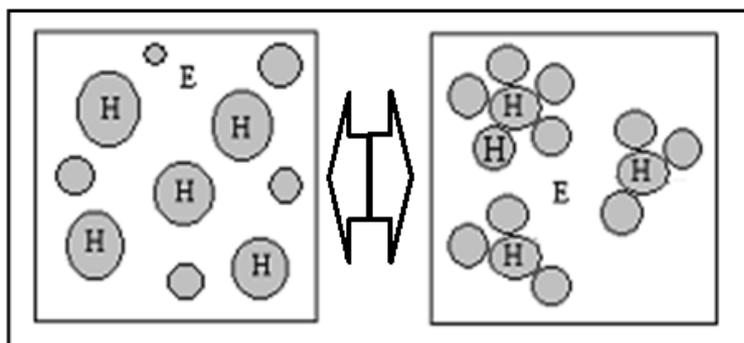


Figure 17): Floculation [1].

b) Mécanisme de floculation :

La théorie énoncée par Derjaguin, Landau, Verwey et Overbeek (DLVO) pour les colloïdes permet d'expliquer les phénomènes de floculation et de coagulation, qui peuvent être appliqués pour les interactions entre les gouttelettes d'une émulsion stabilisée par des tensioactifs.

Cette théorie explique comment des suspensions de particules submicroscopiques sont stabilisées grâce à la répulsion réciproque qui existe entre des particules possédant une charge électrique de même signe.

Les globules d'une émulsion sont soumis à divers types de forces (figure 18).

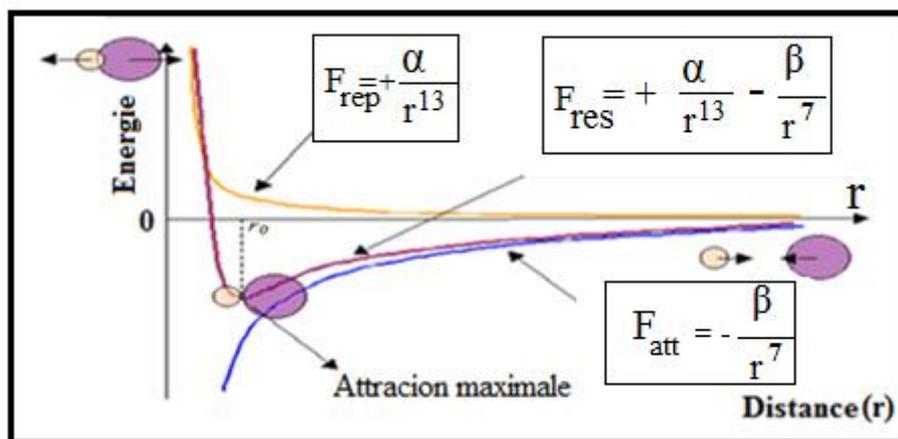


Figure 18) : Energie potentielle résultante de la théorie DLVO [22].

§ Les forces d'attraction de London-Van Der Waals :

Lorsque deux globules se trouvent face à face, ils sont soumis à des forces d'attraction réciproques, l'énergie d'attraction (négative) V_a entre deux sphères de même rayon r est donnée par la formule :

$$V_a = \frac{-A}{12 \pi H^2} \dots \dots \dots (5)$$

Où :

A : constante de HAMAKER de l'ordre 10^{-13} à 10^{-12} erg ;

H : distance séparant les surfaces des deux sphères (distance interparticulaire).

§ Les forces de répulsion électrostatique :

Dans une émulsion globalement neutre, les cations et les anions ne sont généralement pas distribués de manière uniforme entre l'interface et l'intérieur de la phase continue.

C'est ainsi qu'une particule peut être chargée électriquement parce qu'elle possède un excès d'ions de même signe (figure 19).

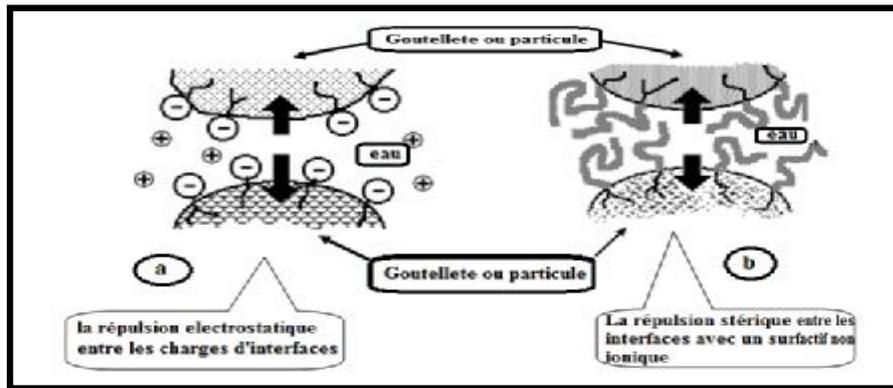


Figure 19) : Différents types de répulsion[23].

La force de répulsion électrostatique est donnée par la formule suivante :

$$V_R = 2\pi\epsilon\xi^2 \exp(-KH) \dots \dots \dots (6)$$

Où :

- ϵ : Permittivité du milieu,
- ξ : Potentiel zêta,
- K : L'inverse de l'épaisseur de la double couche.

La floculation éventuelle de deux globules qui se rencontrent dépend de l'énergie d'interaction interparticulaire, c'est à dire de la résultante des deux types d'énergies précédentes. Les deux globules ne restent en contact que si l'énergie d'interaction est négative (énergie de répulsion inférieure à l'énergie d'attraction). L'énergie d'interaction entre deux particules varie avec la distance qui les sépare et dépend de la force ionique du milieu.

a) Potentiel zêta :

L'existence d'une charge globulaire donne naissance à un potentiel de surface Ψ_0 à la surface de la particule, qui est progressivement neutralisée par des ions de signe opposé.

Le potentiel zêta ou potentiel électrocinétique, est la différence de potentiel qui apparaît entre la surface des particules dispersées et la phase dispersante qui les contient.

Dans un milieu aqueux, une particule chargée va attirer les ions de charge opposée, appelés contre-ions formant une couche ionique fortement liée à la surface de la particule. Ils constituent la couche fixe ou adhérente ou couche de Stern, qui se déplace avec la particule, abaisse sa charge réelle et forme autour d'elle une sorte d'écran protecteur, le potentiel dans cette région diminue rapidement et passe de Ψ_0 à Ψ_s (potentiel de Stern).

La particule et la première couche de contre-ions sont souvent entourées par une couche supplémentaire qui est constituée par des molécules de la phase dispersante. Le potentiel dans cette région varie relativement peu. Il passe de Ψ_s à Ψ_z (potentiel zêta).

La concentration de ces ions décroît quant on s'éloigne de la particule. Il existe donc une deuxième couche appelée *couche diffuse*, qui n'adhère pas à la particule, mais qui forme un nuage autour d'elle, s'estompe et devient nulle à une certaine distance de la particule, (*figure 20*). Le seul potentiel qui peut être aisément mesuré est le potentiel zêta.

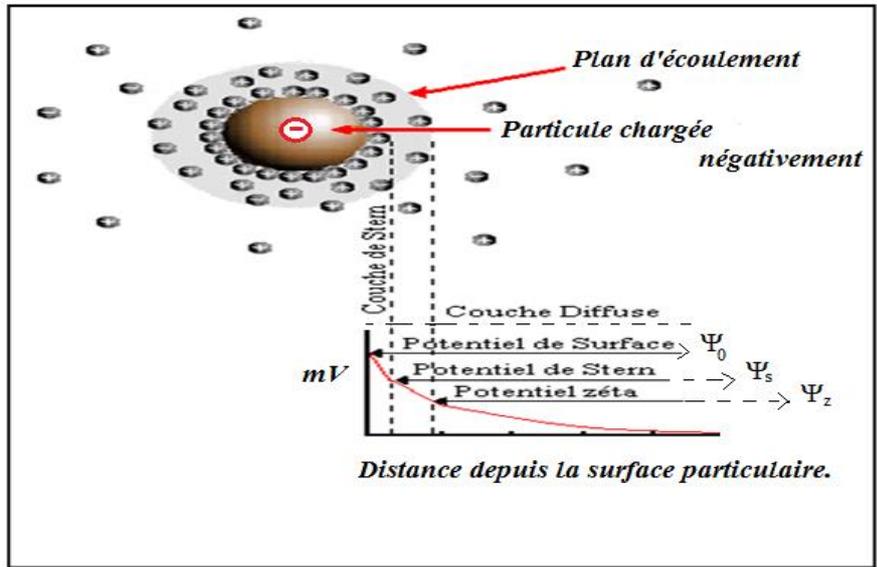


Figure 20) : Représentation schématique de l'environnement d'une particule chargée négativement [1].

Pour éviter ce phénomène, il faut :

- ¶ éviter le crémage et la sédimentation (car ces phénomènes mettent les gouttes en contact),
 - ¶ augmenter les répulsions stériques et électrostatiques (en utilisant des tensioactifs ioniques par exemple).
- ▼ La floculation est suivie par le crémage ou la sédimentation.

III.2.3.1.2. Sédimentation et crémage :

a) Définition :

Dans une émulsion les globules peuvent se séparer de la phase continue s'ils sont plus ou moins, denses que cette dernière. Une telle séparation est appelée **crémage** quand les globules sont moins denses et se déplacent vers la surface. Elle est nommée **sédimentation** quand les globules sont plus denses et se déplacent vers le fond. Le crémage et la sédimentation sont facilement contrebalancés par une légère agitation de l'émulsion (Figure 21).

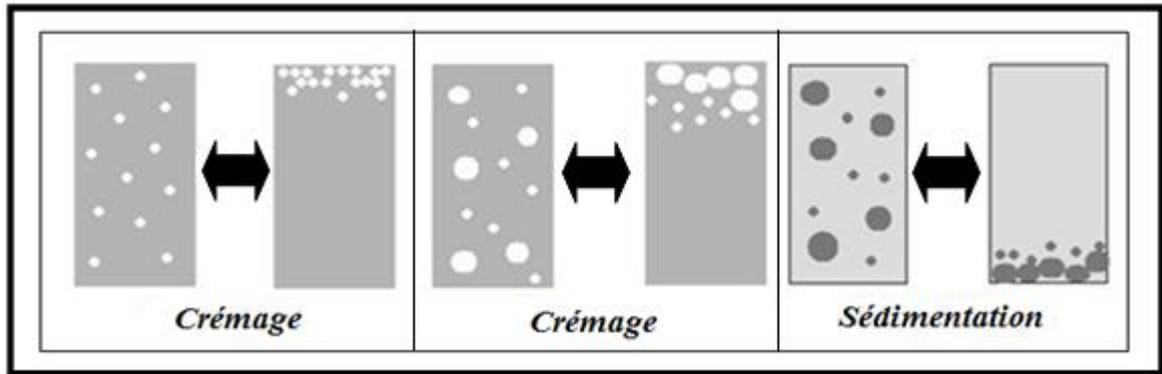


Figure 21): phénomènes de crémage et de sédimentation [5].

b) Vitesse de crémage ou de sédimentation :

La vitesse de crémage ou de sédimentation d’une particule sphérique au sein d’un liquide newtonien est régie par la loi de STOKES. Son mouvement est soumis à deux forces opposées : la force de gravitation F_G qui entraîne cette particule vers le bas et la force de viscosité qui freine son déplacement F_R (Figure 22).

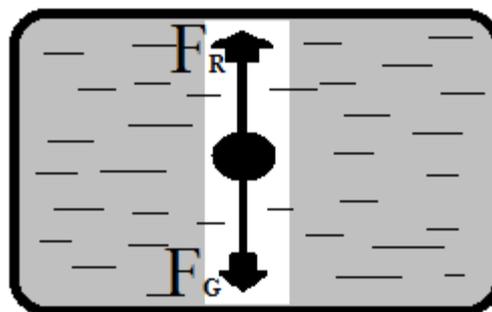


Figure 22): Une particule en mouvement dans un fluide [1].

La loi de STOKES est donnée par la relation suivante :

$$V = \frac{2 r^2 (d_1 - d_2) g}{9 \mu} \dots\dots\dots(07)$$

Où :

- V : vitesse de sédimentation ou crémage,
- r : rayon de particule,
- d_1 : densité de la particule,
- d_2 : densité du liquide,
- g : accélération de la pesanteur,
- μ : viscosité du liquide.

La loi de STOCKS, dans le domaine des émulsions présente plusieurs intérêts :

§ Elle montre que le sens du déplacement de la particule dépend de la valeur relative des deux densités. Dans une émulsion H/E la densité d_1 de l'huile est généralement la plus faible et il y a crémage proprement dit ;

§ Elle met en évidence la nature des facteurs qui influent sur le crémage et sur lesquels il est possible d'intervenir soit pour diminuer son importance (augmentation de la viscosité de la phase continue, diminution de rayon des globules ou de la différence de densité entre les deux phases...), soit au contraire pour le favoriser (centrifugation par exemple) ;

§ Elle permet de connaître la vitesse de crémage d'une particule donnée au sein d'un liquide déterminé.

Il convient toutefois de noter que la loi de Stokes ne s'applique en toute rigueur à une émulsion que si les globules de cette dernière se comportent comme des sphères rigides (viscosité infinie de la phase interne) et sont suffisamment distants les uns des autres pour que leur interaction soit négligeable.

Comme les systèmes utilisés dans le domaine pharmaceutique ne satisfont pas aux conditions de la loi de Stokes, l'équation n'est pas strictement valable dans ces cas.

Elle permet cependant, de déduire certaines astuces afin de limiter le risque d'instabilité à savoir :

- réduire la taille des gouttes de phase dispersée,
- ajouter un agent qui augmente la viscosité,
- diminuer la différence de densité entre les deux phases,
- éviter l'agrégation des gouttes.

III.2.3.2 Phénomènes irréversibles :

Après la survenue d'un phénomène irréversible, l'état dispersé ne peut être retrouvé par simple agitation, l'énergie à fournir étant trop importante.

Parmi ces phénomènes on trouve :

III.2.3.2.1 Murissement d’Ostwald (diffusion moléculaire) :

C’est la croissance des grandes gouttelettes aux dépend des plus petites, due au transfert de masse de molécules d’huile entre les gouttelettes. En effet, les grosses gouttes, moins coûteuses énergiquement que les petites, drainent à leur profit l’huile renfermée dans les plus petites.

C’est ainsi que, de façon continue, l’huile contenue dans les particules les plus petites se diffuse vers les plus grosses en migrant à travers la phase aqueuse (Figure 23).

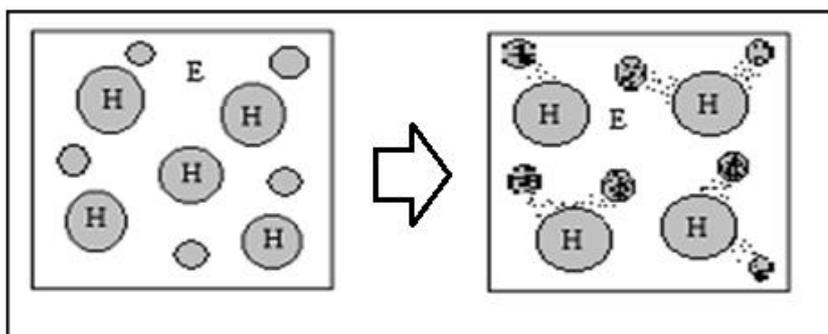


Figure 23) :Schématisation de la diffusion moléculaire [1].

Ce processus, qui n’oblige pas les gouttelettes à se rencontrer provient du fait que la pression de LAPLACE, ΔP à l’intérieur d’une gouttelette est inversement proportionnelle au rayon r du globule (ou diamètre de la goutte) et proportionnelle à la tension interfaciale :

$$\Delta P = 2\gamma/r = 4\gamma/d..... (08)$$

Où :

γ : Tension interfaciale,

d : Diamètre de la goutte.

La diffusion moléculaire est moins apparente dans les émulsions, parce qu’il est plus difficile d’observer des gouttelettes très petites et parce que la vitesse de diffusion est lente à cause de la faible solubilité de la phase dispersée.

☛ Ce phénomène peut être évité par :

- § Monodispersion de la population de gouttelettes,
- § Diminution de la solubilité en ajoutant du sel dans une émulsion E/H ou un soluté apolaire de masse molaire élevée pour une émulsion H/E,
- § Tensioactifs faisant barrière à la diffusion de molécules de la phase dispersée

III.2.3.2 Coalescence :

a) définition :

La coalescence, contrairement à la floculation, est un phénomène irréversible correspondant à la fusion complète des globules préalablement floculés. Par définition deux particules ne peuvent subir la coalescence que si elles sont déjà en contact. Inversement, deux particules peuvent rester longtemps à l'état floculé sans fusionner (*Figure 24*).

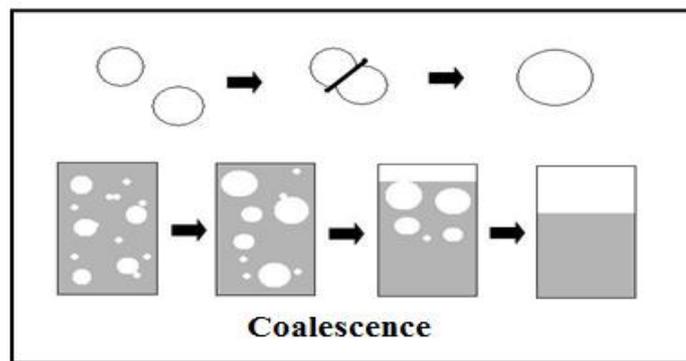


Figure 24) : phénomène de coalescence [5].

Lorsqu'il y a coalescence, la taille moyenne des particules augmente tandis que le nombre total des globules et la surface interfaciale totale diminuent.

b) Mécanisme de la coalescence :

Le mécanisme de la coalescence et plus précisément celui du rapprochement de deux particules a été étudié notamment par MASON [1]. Dans tous les cas les gouttelettes, sous l'effet de force hydrodynamique, subissent une certaine déformation(*figure 25*).

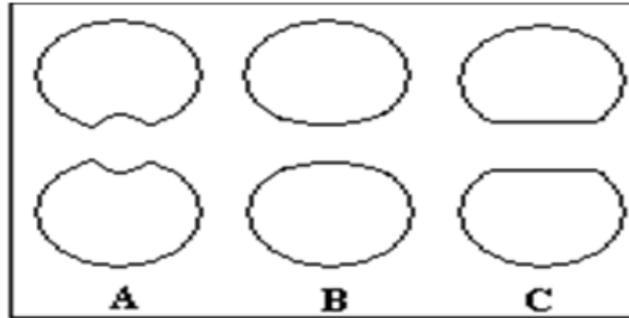


Figure 25): mécanisme de la coalescence [1]

§ Lorsque les globules qui se rapprochent sont relativement gros, il y a formation d'une dépression concave à leur surface. C'est à ce niveau que se produit la coalescence si les globules ne sont pas protégés par un émulsionnant, (A).

§ Lorsque les globules sont petits ou lorsqu'ils sont gros, mais se rapprochent lentement, il n'apparaît pas de dépression concave. Les bords sont déprimés mais restent convexes, (B).

§ Lorsque les globules sont protégés par un surfactif, la coalescence est nettement plus lente car il y a formation d'un film lamellaire entre les deux gouttelettes, (C).

✓ En plus de ces phénomènes, il existe le phénomène d'inversion de phase :

III.2.3.2.3 Inversion de phase :

a) Définition :

La transformation d'une émulsion H/E en une émulsion E/H ou vis versa, est appelée inversion de phase de l'émulsion. Dans les systèmes alimentaires, ce phénomène ne se produit généralement pas spontanément. Des grandes quantités d'énergie mécanique sont souvent nécessaires, c'est pourquoi l'inversion n'est pas un phénomène aussi simple que le crémage, la coalescence ou la floculation.

b) Causes d'inversion de phase :

§ Un changement de proportion des deux phases. Lorsque l'huile est ajoutée à une émulsion H/E, il se produit généralement, à partir d'une certaine concentration en huile inversion de phase et formation d'une émulsion E/H.

§ Une augmentation de la température : une émulsion H/E soumise à une augmentation de température, pour une certaine valeur de celle-ci appelée température d'inversion de phase (TIP), peut devenir une émulsion E/H.

§ La nature, la concentration et le HLB des surfactifs utilisés ainsi que la nature de la phase huileuse.

c) Mécanisme de l'inversion :

Le mécanisme le plus probable est celui proposé par SCHULMAN et COCKBAIN. Les globules d'huile dispersés dans l'eau qui se transforment en globules d'eau dispersés dans l'huile (*Figure 26*).

La (*figure 26a*) représente un globule d'huile dispersé dans l'eau et stabilisé par un film de cholestérol et de cétyle sulfate de sodium. Les particules portent une charge négative.

L'addition d'un cation multivalent (Ba^{++} ou Ca^{++}) neutralise la charge superficielle (*figure 26b*). Les globules flocculent, emprisonnent une certaine quantité de phase aqueuse et un film se forme à la surface de cette dernière.

Les globules d'huile (*figure 26c*) subissent le phénomène de la coalescence et l'huile devient la phase continue.

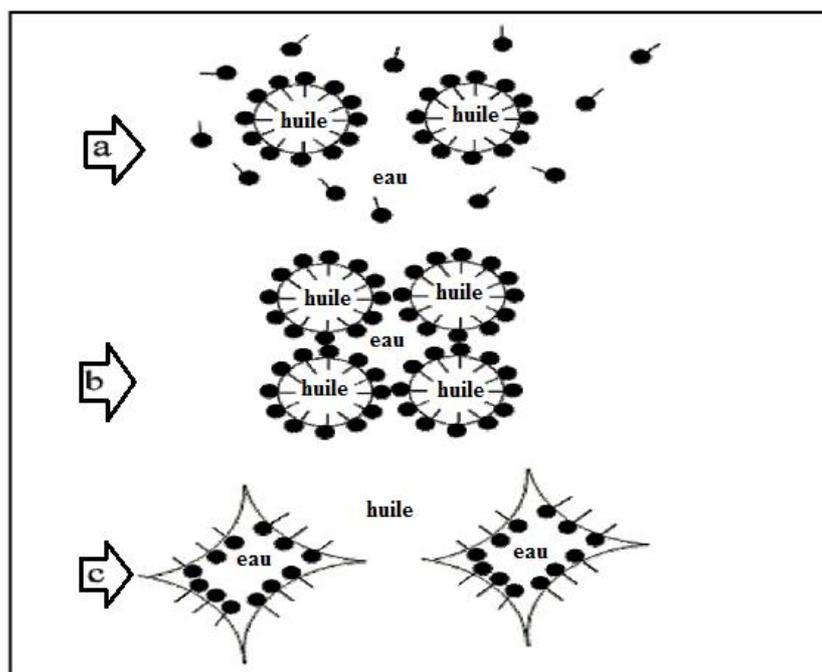


Figure 26) : Mécanisme d'inversion de phase [15].

L'inversion semble donc correspondre à une floculation généralisée suivie d'une coalescence généralisée dans un laps de temps trop court pour que les deux phases puissent se séparer par crémage. Ce phénomène peut être induit par différents facteurs tels qu'une élévation de la température ou une modification de la formule (par exemple : Augmentation de la proportion de phase dispersée ou addition d'électrolytes).

III.2.3.4 La viscosité

Les propriétés rhéologiques d'une émulsion constituent l'un des meilleurs moyens d'étude de l'influence des paramètres de formulation et des procédés de fabrication sur les qualités d'un produit, mais aussi une méthode de contrôle de la reproductibilité de la production et de la conservation [13].

La viscosité dépend bien évidemment de la viscosité des deux liquides en présence. Quand la phase continue est en gros excès, la viscosité de l'émulsion se rapproche de la viscosité de cette phase. Quand la proportion de la phase interne croît, la viscosité augmente progressivement jusqu'à consistance d'une crème épaisse [8]. Pour modifier la viscosité d'une émulsion, on peut agir soit sur :

- Ø la proportion de phase interne ;
- Ø la viscosité de la phase continue ;
- Ø le HLB et la concentration de l'émulsionnant (qui font varier la taille des gouttes).

✚ Mais il est évident que ces modifications peuvent changer considérablement la stabilité de l'émulsion. Il est à noter que l'homogénéisation d'une émulsion augmente sa viscosité.

III.2.3.5 Mesure du pH :

La valeur du pH est souvent importante pour la conservation et pour les incompatibilités. Cette détermination se fait avec des réactifs colorés ou des pH-mètres soit directement sur l'émulsion, soit après agitation avec l'eau distillée.

On peut avoir intérêt à ajouter des substances tampons pour éviter des variations de pH qui modifieraient les qualités de l'émulsion [18].

III.2.3.6. Granulométrie :

Une des propriétés importantes des émulsions est la taille des gouttes, qui peut être déterminée par une méthode de mesure appelée « granulométrie ». La taille des gouttes est particulièrement représentative des conditions d'agitation et de formulation dans lesquelles l'émulsion a été élaborée. Dans la plupart des cas, une émulsion contient des gouttes de tailles différentes, notamment à cause du caractère partiellement ou totalement aléatoire des procédés d'agitation. Il faut alors fournir non pas une valeur, mais une distribution de tailles de gouttes qui représente un inventaire statistique de la population présente dans l'émulsion [24].

Sur la figure 27, ont été représentées quelques distributions typiques dont la largeur est associée à la polydispersité de l'émulsion, c'est-à-dire au nombre plus ou moins important de gouttes de tailles différentes :

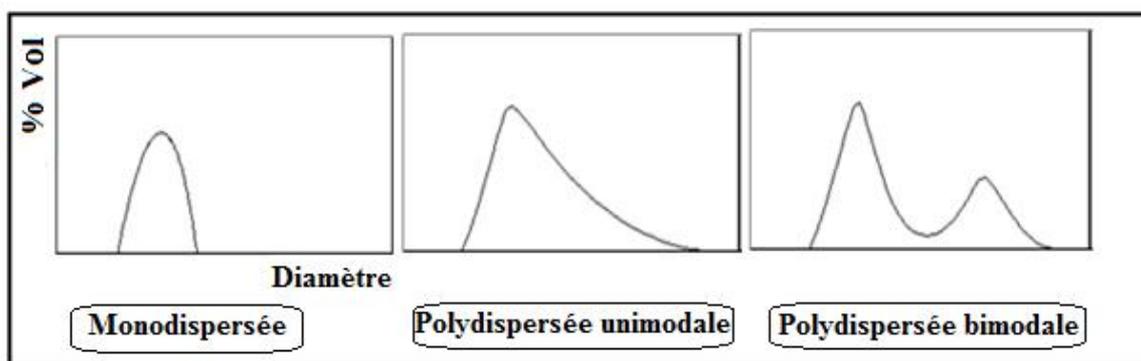


Figure 27) : Différents types de distributions de tailles de gouttes [24].

III.3 Critères de stabilité :

En résumé, la stabilité d'une émulsion est favorisée par plusieurs critères : des critères purement géométriques, les propriétés physiques de chacune des phases et les performances du procédé de formulation [13, 25] :

- § Un faible volume de phase dispersée,
- § Une faible différence de masse volumique entre les phases,
- § Des interactions coulombiennes répulsives (potentiel zéta élevé),
- § Une solubilité préférentielle de l'émulsifiant dans la phase continue,
- § Une viscosité élevée de la phase continue,
- § Un film interfacial mécaniquement résistant et élastique,

§ Une faible tension interfaciale (de très basses tensions interfaciales peuvent toutefois engendrer une instabilité du système).

§ Un faible diamètre moyen des gouttelettes et une distribution des tailles des gouttes étroite.

✓ Une élévation de la température conduira souvent à la rupture de l'émulsion.

III.4. Le mode opératoire d'une émulsion [15] :

Le mode opératoire fixe l'ordre d'introduction des constituants, les températures à respecter à différentes étapes de la préparation, les types d'agitation (pale, ancre, turbine), le temps de refroidissement. Le **mode opératoire** est un élément **essentiel** : avec les mêmes ingrédients, la même machine, deux modes opératoires différents, par exemple, par l'ordre d'introduction des constituants peuvent aboutir à deux émulsions radicalement différentes.

a) Le mode d'introduction des émulsionnants :

L'introduction des émulsionnants peut se faire de cinq façons différentes :

§ Introduction des émulsionnants dans la phase aqueuse;

§ Introduction des émulsionnants dans la phase huileuse;

§ Introduction des émulsionnants dans leur solvant préférentiel, c'est-à-dire l'émulsionnant hydrophile dans l'eau et l'émulsionnant lipophile dans l'huile;

§ Addition aux émulsionnants de façon alternative et par petites fractions de la phase huileuse puis de la phase aqueuse;

§ Préparation de l'émulsionnant in situ en introduisant, par exemple, un acide gras dans l'huile et une base dans l'eau.

Les caractères de l'émulsion obtenue varient suivant le mode d'introduction choisi et seuls des essais préliminaires permettent de connaître celui qui est le plus favorable.

b) Le mode d'introduction des phases :

Il existe trois possibilités d'introduction de l'une des phases dans l'autre :

§ Soit introduire la phase dispersée dans la phase dispersante, dans ce cas la phase dispersée est ajoutée progressivement et sous agitation dans la phase externe. L'incorporation de la phase interne doit se faire très lentement au début. Mais lorsqu'une émulsion suffisamment stable est formée. L'addition de la phase interne se fait plus rapidement.

§ Soit au contraire la phase externe est introduite dans la phase interne. Dans le cas de la préparation d'une émulsion H/E, l'eau est incorporée progressivement dans l'huile, au début il y a formation d'une émulsion E/H puis lorsque la quantité d'eau dépasse un certain taux, il y a inversion de phase et formation de l'émulsion désirée, c'est-à-dire une émulsion H/E. Cette technique donne souvent des émulsions plus stables.

§ Ou bien ajouter les deux phases à incorporer alternativement et par portion aux émulsionnants.

c) La température de fabrication et le mode de refroidissement :

Un point très important dans la préparation des émulsions est la température : les deux phases doivent être à la même température au moment de leur introduction dans le mélangeur. Très souvent, le mélange se fait à une température plus élevée que la température ordinaire (50 à 80°C) car la dispersion se fait ainsi beaucoup mieux. L'émulsion terminée, il faut maintenir l'agitation jusqu'au retour à la température ordinaire.

Pour être parfaitement maître de la température, on utilise des mélangeurs à double parois : circulation de fluide chaud pendant dispersion puis de fluide froid pour accélérer le refroidissement.

d) Le choix de l'appareillage :

Le choix de l'appareillage est important car l'appareillage influe directement sur la taille des particules et donc sur la stabilité de l'émulsion. Deux types d'appareils sont utilisés :

§ Disperseurs : cuves agitées ou s'effectue la pré-émulsification ;

§ Homogénéiseurs : des conduites menées d'outils ou s'effectue l'homogénéisation des émulsions.

✚ Le mode opératoire d'une émulsion est représenté dans le tableau 7):

Tableau 7) : Mode opératoire et contrôle en cours d'une émulsion [1].

Chronologie des opérations	Etape	Contrôle en cours
	0	Matériel + atmosphère
<p style="text-align: center;">Pesée des constituants</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Mise en solutions des constituants PA + adjuvants selon leur nature lipophile ou hydrophile dans la phase adéquate</p>	1	Précision de balance Propreté
<p style="text-align: center;">↓</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;">Phase huileuse</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;">Phase aqueuse</div> </div>	2	Homogénéité
<p style="text-align: center;">↓</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;">Mise en température de phase (70 - 80) °C</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: 45%;">Mise en température de phase (70 - 80) °C</div> </div>	3	Température Solubilisation Durée d'agitation
<p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Formation de l'émulsion par adjonction d'une phase à l'autre.</p>	4	Température
<p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Homogénéisation</p>	5	Température Durée Vitesse d'agitation
<p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">Désaération</p> <p style="text-align: center;">⋮</p>	6	Taille des particules Durée, pH, sens Aspect, consistance
	7	Température, durée d'agitation Absence d'aire dans l'émulsion Eviter les pertes.

<pre> graph TD A[Refroidissement] --> B[Transfert] B --> C[Répartition] D[Récipients] --> C C --> E[Étiquetage] E --> F[Conditionnement] </pre>	<p>8</p> <p>9</p> <p>10</p> <p>11</p> <p>12</p> <p>13</p>	<p>Température, aspect consistance.</p> <p>Propreté des canalisations cuves.</p> <p>Propreté, conformité.</p> <p>Volume, étanchéité.</p> <p>Conformité.</p> <p>Conformité.</p>
--	---	--

III.5 Applications des émulsions :

Les émulsions sont largement produites et utilisées dans l'industrie. Ce sont aussi bien des produits finis ou produits d'usage courant tel que l'alimentation (ex :le lait est considérée comme étant une émulsion naturelle de type **H\E**, la phase continue est une solution aqueuse de sucres, la phase dispersée est formée de globules de graisse, tandis que les amphiphiles sont des protéines (principalement la caséine), beurre et margarine : émulsion figées **E\H**, les vinaigrettes **E\H** et les mayonnaises **H\E** ; ou encore les produits cosmétiques tel que les crèmes hydratantes, solaires ou de soins, sont les émulsions **H\E** ou **E\H** contenant une forte proportion de molécules amphiphiles (jusqu'à 10%), les produits pharmaceutiques (sang artificiel et encapsulation des divers substances antimitotiques, antigéniques) ou des émulsions intervenant souvent comme étape d'un procédé lors de la fabrication de certains thermoplastiques (polymérisation en émulsion).

A l'échelle industrielle, les émulsions sont utilisées pour le revêtement des routes ou l'étanchéité des bâtiments (mastic). Excepté certains cas où l'on observe une émulsification spontanée, c'est-à-dire l'apparition d'une émulsion qui peut être le résultat non désiré d'un procédé. C'est par exemple, le cas des émulsions d'huile brute (émulsion E/H) produites lors de l'exploitation de gisement pétroliers mais on trouve aussi ce phénomène dans la plupart des procédés de laminage, d'usinage, de dégraissage, et tous ceux où les eaux de rejet doivent être déshuilées avant évacuation. Au lieu de chercher à conserver l'état émulsionné, on aura ici comme souci principal de casser l'émulsion formée de manière inopportune en utilisant des additifs ou des procédés désémulsionnants.

III.6 Biodisponibilités des émulsions :

Les émulsions sont préconisées soit pour faciliter l'absorption des médicaments, soit pour ralentir la libération (*figure 28*) [13]. Elles sont également utilisées pour protéger un principe actif labile, par exemple dégradé par un milieu de pH défavorable ou par des enzymes des fluides digestifs. Il en résulte indirectement une amélioration de la biodisponibilité.

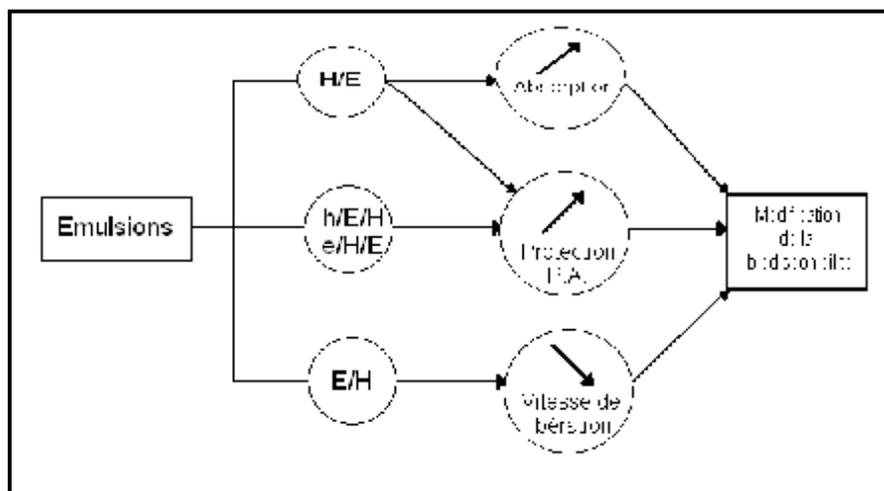


Figure 28) : Type d'émulsions et action sur la biodisponibilité [13].

L'administration d'émulsions a été étudiée pour les voies entérale et parentérale. La voie orale est problématique car beaucoup d'émulsions sont rapidement dégradées dans l'intestin du fait de l'interaction avec les sels biliaries.

Par exemple, une émulsion parentérale de type E/H peut être utilisée pour améliorer et contrôler la libération d'un médicament injecté par voie intramusculaire (IM). Inversement, une émulsion H/E sera utilisée comme transporteur de médicaments par voie intraveineuse (IV) [20].

La première émulsion intraveineuse commercialisée **Intralipid**[®] (Kabi-Pharmacia, Stockholm, suède), a été développée dans les années 1960. Elle consiste en une émulsion H/E contenant 10 ou 20% de gouttes d'huile de soja stabilisée par une monocouche de phospholipide de jaune d'œuf (1.2%) et de glycérol (2.25%) comme tensioactif. L'étendue des usages de cette émulsion et sa bonne tolérance clinique ont ouvert la possibilité d'utiliser l'intérieur des gouttes d'huile de cette émulsion H/E pour la solubilisation des médicaments non solubles dans l'eau [26].

Les huiles et les émulsions peuvent être utilisées par voie orale pour deux principales raisons. Premièrement, l'huile peut avoir un effet sur l'appareil gastro-intestinal (traitement de constipation par exemple). Deuxièmement, l'huile ou l'émulsion peuvent être utilisées comme vecteurs pour l'administration de principe actif, offrent aussi la possibilité d'augmenter la biodisponibilité orale des principes actifs facilement absorbés [27].

Conclusion :

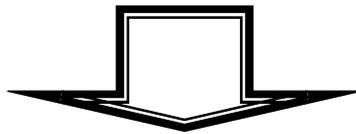
L'obtention d'une émulsion d'un type donné, présentant une granulométrie, une stabilité et une viscosité spécifique, représente un enjeu très complexe, qui dépend certes de la formulation utilisée, mais aussi du protocole de préparation et du procédé mis en œuvre.

L'existence des modèles, même basés sur des résultats empiriques comme le HLB et le diagramme ternaire eau - surfactif - huile qui permettent de classer les émulsions selon la formulation et qui les relie aux propriétés finales, représente un avantage lorsqu'on formule un système tensioactif – eau – huile quelconque.

Egalement, il est très important d'appréhender tous les phénomènes physiques et thermodynamiques, liés à la formation et à la destruction des émulsions, et les facteurs qui les modifient, avec l'objectif principal de pouvoir les manipuler à notre gré, pour obtenir le résultat désiré.

Partie Expérimentale

Partie 1



Matériel et Méthodes expérimentales

Introduction :

Dans notre étude, nous nous proposerons de formuler un placebo, qui est une émulsion pharmaceutique de type H/E sans principe actif, et d'étudier l'influence de quelques paramètres opératoires (temps d'homogénéisation) et la concentration en agent émulsionnant sur la stabilité physique du système.

Dans la première partie de ce chapitre, nous présenterons tout d'abord les produits utilisés pour préparer les émulsions (pour d'éventuelles applications pharmaceutiques nous souhaitons travailler avec des matières non toxiques et dont la formulation ne nécessite pas de solvants organiques). Puis nous décrirons le protocole d'émulsification employé dans la préparation. Enfin nous détaillerons les méthodes utilisées pour caractériser les émulsions après leur préparation.

La seconde partie, est consacrée à l'optimisation de quelques paramètres en utilisant un plan d'expérience qui a permis de modéliser les propriétés étudiées en vue de cette optimisation. Ce plan d'expérience (plan composite centré) prévoit la variation des paramètres dans le domaine d'étude de manière à recueillir un maximum d'informations tout en utilisant un nombre réduit d'essais.

I.1 Produits :

I.1.1 Phase aqueuse :

La phase aqueuse est l'eau déminéralisée obtenue par distillation.

I.1.2 Phase huileuse [28] :

La phase dispersée est principalement, constituée d'une huile végétale : l'huile de soja. Cette huile est fluide et jaune plus au moins foncé suivant la nature des graines et les procédés d'extraction. Fraîche, elle a une saveur assez prononcée d'haricot qui s'atténue peu à peu. Elle est riche en acides gras polyinsaturés et notamment en acides gras essentiel alpha-linolénique.

L'huile de soja est aussi très riche en vitamine A, D et E, ce qui lui donne la propriété d'être hypocholestérolémiant. En effet, la vitamine E est un excellent antioxydant qui empêche la formation d'agrégats lipidiques et qui équilibre le taux de cholestérol. Sa richesse en lécithine la rend précieuse pour la reconstitution des cellules nerveuses et cérébrales. L'huile de soja est préconisée en cas de nervosité, de diabète, fatigue et pour réduire les risques de problèmes cardio-vasculaires.

La composition moyenne en acides gras de l'huile de soja est donnée dans le tableau 8).

Tableau 8): Composition de l'huile de soja en acides gras (Platon, 1988) [29].

Types d'acides gras	Pourcentage %
Acide palmitique (C16: 0)	11,5
Acide stéarique (C18: 0)	4,0
Acide oléique (C18: 1, cis)	25,0
Acide linoléique (C18:2, cis : cis)	51,5
Acide linoléique (C 18: 3)	7,5
Acide arachidique(C20: 0)	0.5

L'huile de soja est affectée par deux types d'altérations : l'oxydation et la dénaturation thermique. C'est pour ces raisons que l'huile de soja doit être stockée dans des récipients en verre fermés, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas les 25°C.

Le stockage prolongé de l'huile de soja à des températures élevées provoque la formation des acides gras, et par conséquent, une réduction de pH de l'émulsion.

- ✚ L'huile de soja utilisée dans ce travail est de nature alimentaire 100% végétale (provenance d'AFIA de marque OLEOR) (figure 29). Elle est composée de 100% soja et d'acide citrique.
- ✚ Nous avons sélectionné cette huile car les triglycérides qui la composent sont considérés comme insolubles dans l'eau.



Figure 29): Les produits utilisés dans la formulation des émulsions.

I.1.3 Tensioactifs:

* Famille span[®]

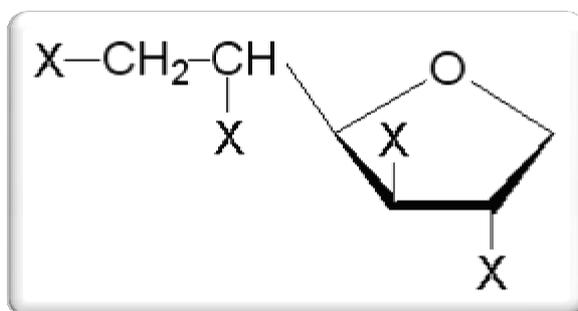


Figure30) : La structure chimique de la famille des Span.

Les tensioactifs span[®] sont des esters d'acides gras et d'anhydrosorbitol (X= OH ou R-CO₂- (résidus d'acides gras) ou mono- ou triesters).

Ce sont des tensioactifs non ioniques : mixtures d'esters partiels de sorbitol et de ses anhydrides et sont fabriqués à partir d'acides gras comme l'acide laurique, palmitique, stérique, ou oléique. Les tensioactifs span[®] sont lipophiles. Ils sont généralement solubles ou dispersibles dans l'huile, formant des émulsions E /H. Les tensioactifs span[®] sont très utilisés pour leurs excellentes propriétés d'émulsification [5].

Le tensioactif utilisé est le span20[®] dont les différentes caractéristiques physico-chimiques sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 9) : caractéristiques physico-chimiques du span20[®] [24]:

Caractéristiques physico-chimiques	Span20 [®]
Fournisseur (pays)	Flukachemica (Allemagne)
Nom générique	Sorbitanmonolaurate
structure	C ₁₈ H ₃₄ O ₆
aspect	Liquide jaune visqueux
Groupes substitués	R ₁ =C20 R ₂ , R ₃ , R ₄ =H
HLB	8,6
poids moléculaire	346.46g/mole
Tension superficielle (mN/m) de 1% solution aqueuse	28
Viscosité (mPa.s) à 20°C	970
ρ (g/ml)	1,03

La structure moléculaire du span20[®] est donnée dans la (figure 31) :

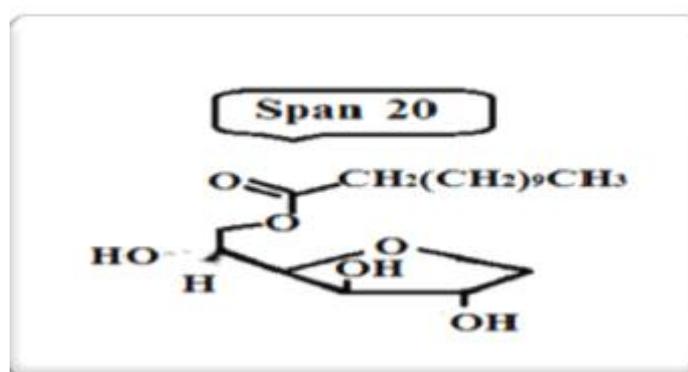


Figure 31): la structure chimique du Span 20 [28].

I.2 Matériel utilisé :

I.2.1 Équipements de préparation :

a) La verrerie :

La préparation de l'émulsion a nécessité :

- Une éprouvette graduée de 250ml avec une précision de $[\pm 1.0]$;
- Une burette de 50 ml avec une précision de $[\pm 0.1]$;
- Des béchers ;
- Des pipettes ;
- Des tubes à essais ;
- Des flacons ;
- Cristalliseur de diamètre 11.5 cm.

b) La balance :

La masse des produits utilisés a été quantifiée à l'aide d'une balance du type **SCALTEC** (figure 32) de précision $[\pm 0,1\text{mg}]$.

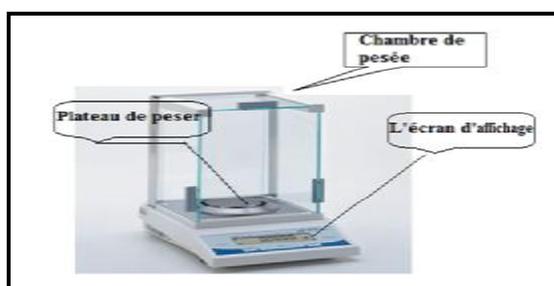


Figure 32): Une balance analytique.

c) Plaque chauffante :

Elle est de marque **IKA THERM HCT** (figure 33).



Figure 33) :plaque chauffante.

d) Thermomètre :

La mesure de la température a été effectuée par un thermomètre à mercure.

e) Agitateur à hélices :

Agitateur Heidolph type **RZR1**, (*figure 34*) ; constitué d'un axe muni à son extrémité par quatre pales inclinées et reliées à un moteur électrique. La vitesse de rotation de l'axe centrale est comprise entre 300 et 2 000 tr/min qui correspondent à la position de cursus entre 0 et 10 respectivement.



Figure 34) : Dispositifs de procédé : a) Heidolph type RZR. b) Turbine à quatre . pales inclinées.

f) Homogénéiseur :

Il est du type **Ultra-turrax**, (*figure 35*), constitué par des filières à chicanes. La masse à homogénéiser doit passer à travers ces filières où se fait la réduction et l'affinement des gouttelettes. La taille des gouttelettes dépend de la finesse de ces filières. La vitesse d'agitation est comprise entre 11000 et 24000 tours/minute.



Figure 35) :Homogénéiseur Ultra-turrax.

I.2.2 Équipements de contrôle :**a) pH-mètre :**

La valeur du pH a été déterminée à l'aide d'un pH-mètre de marque **WTW** modèle **197**(figure36).



Figure 36): pH mètre.

b) Conductimètre :

La valeur de la conductivité a été déterminée à l'aide d'un conductimètre de marque **EUTECH** instruments modèle **CYBER 200^{com}**(figure37).



Figure 37) : conductimètre.

c) Viscosimètre :

La valeur de la viscosité a été déterminée à l'aide d'un viscosimètre de type **BROOKFIELD (DV-I+ viscosimeter)** version 5-1 (*figure 38*).



Figure 38): viscosimètre de type **BROOKFIELD** et les différents types de spindel.

d) Microscope optique :

L'étude microscopique est effectuée avec un microscope optique de marque **HERTEL et RESSUS OPTIC - KASSEL 55976** muni d'un oculaire avec une échelle micrométrique (graduation $1/100^{\text{ème}}$ de mm) (*figure 39*). Cette analyse est importante pour la caractérisation des systèmes émulsionnés et permet d'évaluer la taille moyenne des particules.

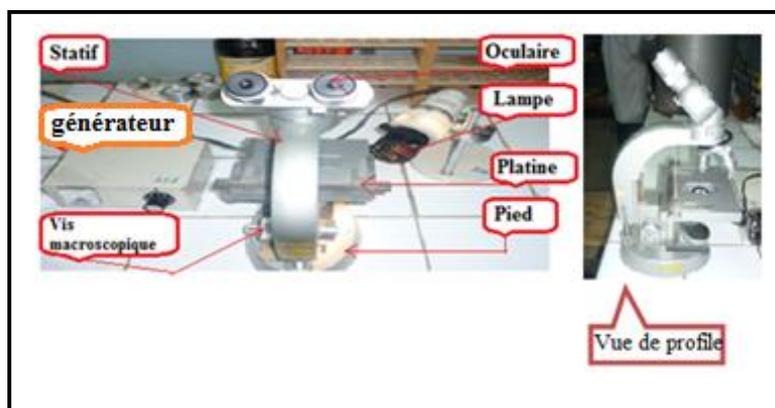


Figure 39): microscope optique.

Cet examen s'effectue en plaçant une goutte d'émulsion entre lame et lamelle, on peut donc à l'état microscopique évaluer la dispersion des gouttelettes dans la phase continue ainsi que l'appréciation de leurs tailles, sachant que la stabilité de ce type de système dépend de la préparation et essentiellement de l'état de dispersion et l'aspect des globules dans la phase continue.

La prise des photos microscopiques de l'ensemble des essais a montré des globules bien dispersée (*figure 40*).

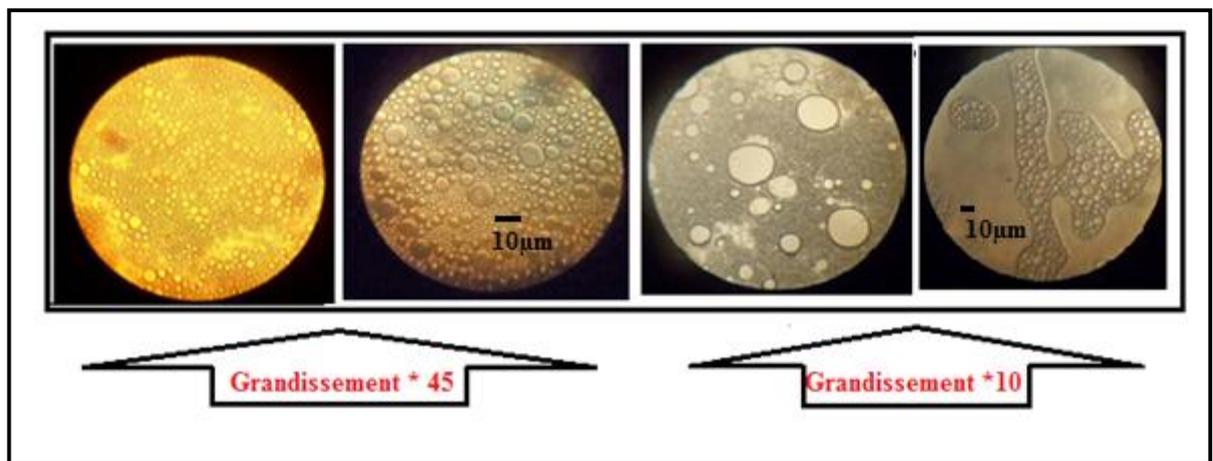


Figure 40): Observation en microscope optique de l'émulsion H/E.

e) **La centrifugeuse :**

Les essais de résistance à la centrifugation ont été faits dans des tubes à essai, sur une centrifugeuse HETTICH (modèle EBAlII) (*figure 41*), avec une vitesse de 2000tr /min.

Le temps de centrifugation est de 3minutes pour les trois premiers essais, puis 6minutes pour le dernier essai ce qui fait un temps d'une durée totale de 15minutes.



Figure 41) : Schéma représentatif d'une centrifugeuse.

I.3 Formulation de l'émulsion:

I.3.1 Formule :

On prépare 200g d'émulsion de type H/E à teneur moyenne en phase interne dont l'agent émulsionnant représentera 5% de l'émulsion finale, alors la formule générale adoptée est la suivante :

§ Huile de soja.....	40g	(20%) ;
§ Span 20.....	10g	(05%) ;
§ Eau déminéralisée.....	150g	(75%).

I.3.2 Protocole d'émulsification :

Un seul procédé de fabrication a été utilisé lors de la fabrication de l'ensemble des émulsions (*Figure42*).

I.3.2.11^{ère} étape : préparation des deux phases (huileuse et aqueuse) :

Le tensioactif lipophile (span 20) est introduit dans l'huile de soja sous agitation mécanique jusqu'à solubilisation complète. Le mélange est porté par la suite à une température de 70°C. De même, l'eau déminéralisée est préchauffée à une même température.

I.3.2.22^{ème} étape : Émulsification :

Les deux phases, huileuse et aqueuse sont portées à une température de 70°C, puis on procèdera à l'émulsification par inversion de phase, c'est-à-dire introduire la phase externe (phase aqueuse) dans la phase interne (phase huileuse) sous agitation rigoureuse à une vitesse avoisinant les 300tr/min pendant 10 minutes. L'agitation est poursuivie jusqu'à refroidissement de l'émulsion (pendant 30 minutes).

Avec ce procédé par inversion de phases, on assiste au départ à la formulation d'une émulsion de type E/H, au fur et à mesure que la fraction aqueuse augmente à une valeur critique, une inversion du sens de l'émulsion se produit, on obtiendra une émulsion de type H/E.

I.3.2.3 3^{ème} étape : Homogénéisation

Pour une préparation homogène de consistance onctueuse, on fait passer l'émulsion dans un homogénéiseur du type **Ultra-Turrax** pour un temps bien déterminé.

L'opération terminée, l'émulsion est stockée dans des tubes et flacons en verre pour les différentes caractérisations. Ces échantillons sont stockés dans un endroit sec à l'abri de la lumière.

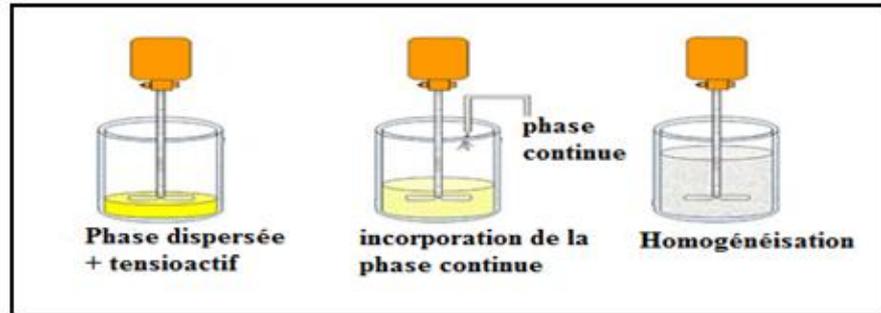


Figure 42) : Procédé utilisé pour la préparation de l'émulsion H/E.

I.4 Méthodologie et outils de travail :

Les plans d'expériences permettent d'organiser au mieux les essais qui accompagnent une recherche scientifique ou des études industrielles. Ils sont applicables à de nombreuses disciplines et à toutes les industries à partir du moment où l'on recherche le lien qui existe entre une grandeur d'intérêt, y , et des variables X_i .

L'objectif général des plans d'expériences peut être définie de la façon suivante : minimiser le coût d'obtention d'une information fiable c'est-à-dire faire le minimum d'essais et obtenir le maximum de précision et de renseignements sur les résultats visés [30]. Pour cela, il faut suivre des règles mathématiques et adopter une démarche rigoureuse. Il existe de nombreux plans d'expériences adaptés à tous les cas rencontrés par un expérimentateur. La compréhension de la méthode des plans d'expériences s'appuie sur deux notions essentielles, celle d'espace expérimental et celle de modélisation mathématique des grandeurs étudiées.

I.4.1 Définition d'un plan d'expériences [30] :

Un plan expérimental est un ensemble d'expériences organisées d'après une méthodologie bien déterminée, pour étudier l'effet d'un ou plusieurs facteurs sur une ou plusieurs réponses données. La méthodologie qui intervienne dans la résolution de problèmes scientifiques peut être divisée en trois parties :

Ø *La construction du plan d'expériences* : cette partie indique toutes les étapes qui permettent de construire facilement un plan d'expérience, soit manuellement, soit avec l'aide d'un logiciel.

Ø *La réalisation des expériences* : cette partie nécessite des connaissances spécifiques à chaque spécialité.

Ø *L'interprétation des résultats des expériences* : L'interprétation consiste à extraire les faits les plus saillants qui se dissimulent dans les résultats des essais. L'un des objectifs que l'on s'impose lors de la construction d'un plan d'expériences est de faciliter l'interprétation des résultats. On se rend compte que la phase de construction d'un plan doit être réalisée avec soin et précaution.

I.4.2 Préparation du plan d'expériences [31] :

La construction d'un plan d'expériences exige une préparation soignée et s'effectue en plusieurs phases dont les principales sont :

- § Description du produit ou du procédé.
- § Définition des objectifs de l'étude.
- § Choix des réponses pour atteindre l'objectif.
- § Choix des facteurs qui peuvent modifier la réponse.
- § Définition du domaine de variation de chaque facteur.
- § Précaution à prendre avant de démarrer.
- § Prise en compte des connaissances déjà acquises.
- § Choix du plan.

I.4.3 Notion d'espace expérimental [32] :

Un expérimentateur qui lance une étude s'intéresse à une grandeur qu'il mesure à chaque essai. Cette grandeur s'appelle la **réponse**, c'est la grandeur d'intérêt. La valeur de cette grandeur dépend de plusieurs variables. Au lieu du terme « variable » on utilisera le mot **facteur**. La réponse dépend donc d'un ou de plusieurs facteurs. Le premier facteur peut être représenté par un axe gradué et orienté (*figure 43*). La valeur donnée à un facteur pour réaliser un essai est appelée niveau. Lorsqu'on étudie l'influence d'un facteur, en général, on limite ses variations entre deux bornes. La borne inférieure est le niveau bas. La borne supérieure est le niveau haut.

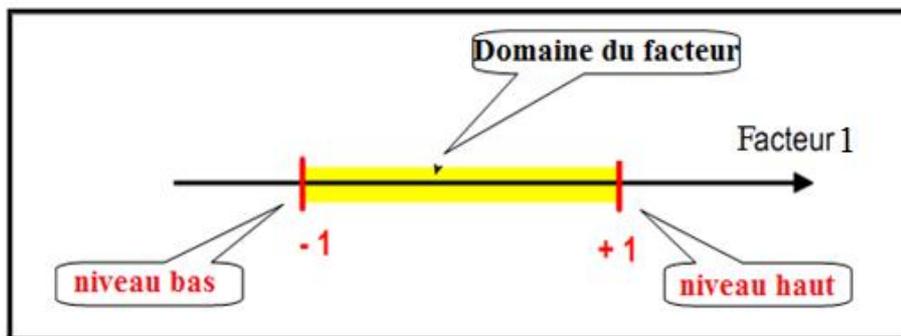


Figure 43) : le niveau bas du facteur est noté par -1 et le niveau haut par +1. Le domaine de variation du facteur est constitué de toutes les valeurs comprises entre le niveau haut et le niveau bas[32].

L'ensemble de toutes les valeurs que peut prendre le facteur entre le niveau bas et le niveau haut, s'appelle le domaine de variation du facteur ou plus simplement le **domaine** du facteur. On a l'habitude de noter le niveau bas par -1 et le niveau haut par +1.

I.4.4 Notion de surface de réponse [32] :

La représentation géométrique du plan d'expériences et de la réponse nécessite un espace ayant une dimension de plus que l'espace expérimental. Un plan à deux facteurs utilise un espace à trois dimensions pour être représenté : une dimension pour la réponse, deux dimensions pour les facteurs.

A chaque point du domaine d'étude correspond une réponse. A l'ensemble de tous les points du domaine d'étude correspond un ensemble de réponses qui se localisent sur une surface appelée la surface de réponse (*figure44*).

Le nombre et l'emplacement des points d'expériences est le problème fondamental des plans d'expériences. On cherche à obtenir la meilleure précision possible sur la surface de réponse tout en limitant le nombre d'expériences.

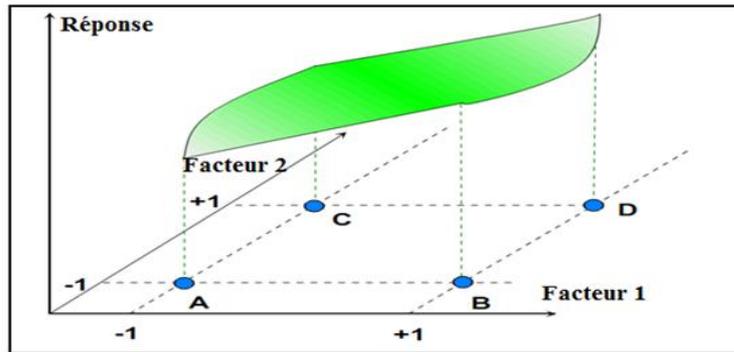


Figure 44) : les réponses associées aux points de domained'étude forment la surface de réponse [32].

I.4.5 Description de l'étude :

Afin d'étudier la stabilité physique d'une émulsion à base d'huile de soja stabilisée par un agent émulsifiant : span 20, nous avons opté pour une méthodologie des surfaces de réponses qui est particulièrement efficace pour les problèmes d'optimisation.

Les plans de surface du type composite central constituent une méthodologie puissante qui permet d'aller plus loin dans la modélisation des phénomènes que les plans factoriels, en fournissant à l'expérimentateur les lois de variation précises des paramètres de l'étude [30,33].

La construction du plan d'expérience est facilitée par l'utilisation de logiciels spécifiques, parmi ces nombreux logiciels, nous avons utilisé STATISTICA [34] et MODDE 6[35] aussi bien pour la génération du plan que pour l'interprétation des résultats.

Au cours de notre étude on a fait varier les facteurs suivants :

- § Taux d'émulsionnants,
- § Durée d'homogénéisation.

Tableau 10) : Les niveaux des facteurs.

Facteurs Niveaux	-1	+1	0	+ α	- α
Taux d'émulsionnants %	3	7	5	1.414	-1.414
Durée d'homogénéisation (min)	5	15	10	1.414	-1.414

I.4.6 Plan d'expérience à deux niveaux :

C'est un plan factoriel complet noté 2^2 , permet d'étudier deux facteurs en quatre essais. Nous serons amenés à préciser les hypothèses d'interprétation qui sont généralement adoptées par les expérimentateurs. C'est grâce à des hypothèses bien comprises et appliquées avec discernement que l'on peut maîtriser la pratique des plans. Pour établir notre plan d'expériences on a ajouté quatre « points étoiles » ainsi que quatre points de contrôle au centre du domaine d'étude.

En prenant toutes ces considérations, on a pu construire notre matrice d'expérimentation comprenant 12 essais.

Un tel plan est dit composite central et permet d'établir des modèles quadratiques. Chaque réponse étudiée peut être décrite par une fonction :

$$Y = f(X_1, X_2) + \varepsilon \dots \dots \dots (09)$$

Où :

X_1 et X_2 sont les deux facteurs considérés (% en émulsifiant et durée d'homogénéisation dans notre cas). L'objectif est de chercher sur le plan (X_1, X_2) les meilleures réponses pour les propriétés étudiées.

Les tableaux 11 et 12 donnent les plans composites centrés générés par le logiciel utilisé (Statistica). Le tableau 11 est donné en valeurs réduites (-1 correspond au niveau inférieur, 0 pour la valeur au centre, +1 pour la valeur supérieur et 1.414 pour les points étoiles) tandis que le tableau 12 est donné en valeurs réelles.

Nous avons maintenu constant d'autres facteurs tels que :

§ La vitesse d'agitation à 300 tr/min.

§ La température d'introduction des phases (70°C pour la phase huileuse ainsi que pour la phase aqueuse).

▼ Point étoile :

On ajoute 2K points sur les axes, les coordonnées sont données par la relation :

$$\alpha = (F)^{1/4} \dots\dots\dots(10)$$

Où :

F est la partie factorielle du plan, c'est-à-dire $F = 2^k = 2^2 = 4$ essais.

Par conséquent : α égale à 1.414

Tableau 11) Plan composite centrée (matrice d'expérience) en valeurs réduites.

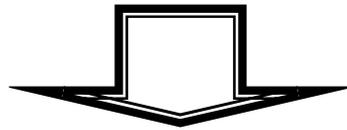
N° essai	Facteurs étudiées	
	Concentration (% massique)	Durée d'homogénéisation (min)
1	-1	-1
2	1	-1
3	-1	1
4	1	1
5	-1.414	0
6	1.414	0
7	0	-1.414
8	0	1.414
9	0	0
10	0	0
11	0	0
12	0	0

Tableau 12) : Plan composite centrée en variables réelles.

N° essai	Facteurs étudiés	
	Concentration (% massique)	Durée d'homogénéisation (min)
1(c)	10	10
2	06	05
3	14	05
4	06	15
5	14	15
6	4.34	10
7	15.66	10
8	10	2.93
9	10	17.07
10 (c)	10	10
11 (c)	10	10
12 (c)	10	10

Les réponses étudiées sont les suivantes : pH, conductivité électrique, viscosité dynamiques, taux de sédimentation et taille des particules

Partie II



Interprétation des résultats

II.1 Résultats expérimentaux et Discussions:

Les émulsions sont caractérisées par un certain nombre de propriétés plus ou moins liées les unes aux autres. Afin d'évaluer leur stabilité physique, nous allons étudier l'effet des deux paramètres opératoire (taux d'émulsifiant et la durée d'homogénéisation) sur les différentes caractéristiques : aspect, pH, viscosité, conductivité électrique, taux de sédimentation et tailles des particules. En outre, nous effectuerons à l'issue de la période d'observation des échantillons, des tests de vieillissement accéléré (résistance à la centrifugation) pour ceux qui sont stables.

Les valeurs mesurées sont enregistrées chaque semaine serviront à évaluer l'évolution du système et donc d'évaluer la cinétique de déstabilisation lorsque celle-ci a lieu.

II .1.1 Aspect visuel :

L'examen macroscopique des émulsions et l'évaluation de leurs caractères organoleptiques en général sont d'une importance capitale.

La totalité des émulsions à t_0 présentent un aspect blanc laiteux, ce qui donne déjà une idée sur les tailles des particules. L'aspect visuel des différentes émulsions est traduit aussi par leur pourcentage de la hauteur clarifiée sur la hauteur totale de l'émulsion (*figure 45*).

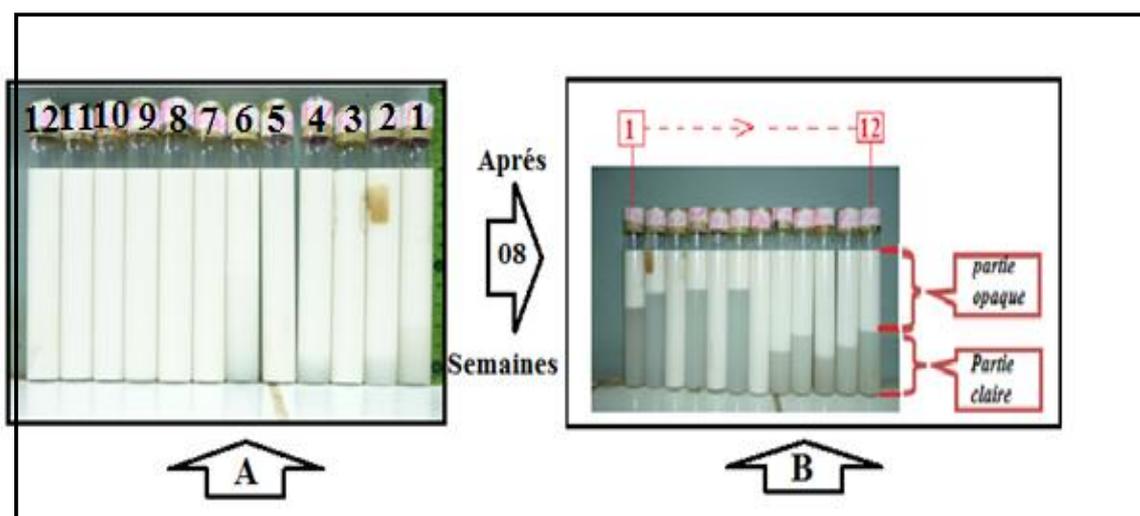


Figure 45) : Aspect des échantillons à t_0 (A) et après 8 semaines de vieillissement (B).

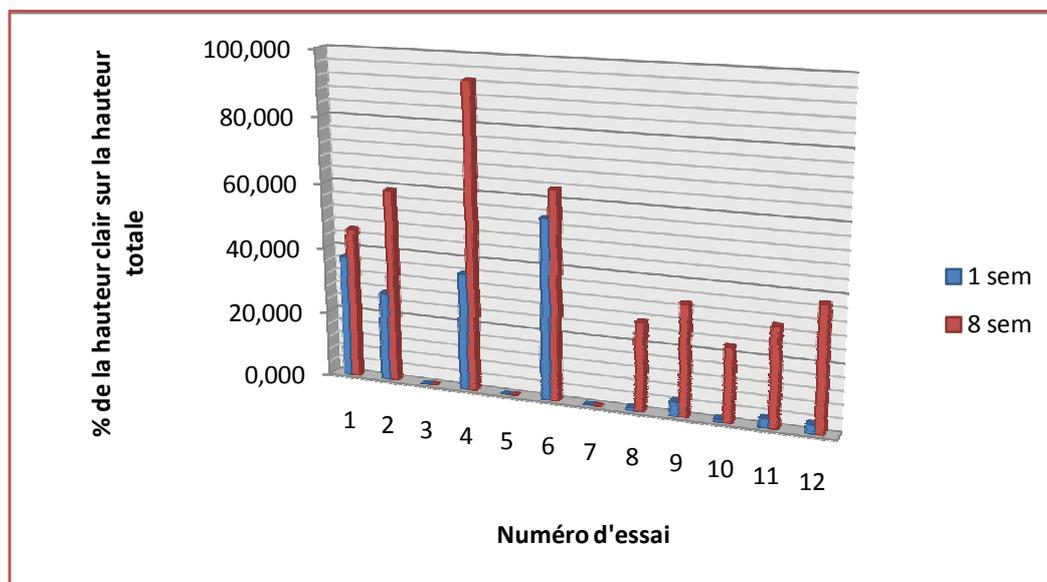


Figure 46) :Histogramme représentant le pourcentage de la hauteur clarifiée sur la hauteur totale à température ambiante.

D'après l'histogramme qui représente l'évolution du taux de clarification au cours du temps, nous remarquons qu'après une semaine toutes les émulsions ont un pourcentage de clarification très faible ou nul, seules les formules 1, 4 et 6 ont un pourcentage très remarquable.

Cependant il apparaît que seules les émulsions 3, 5 et 7 sont stables pendant les 8 semaines soit deux mois.

L'évolution de ce taux de clarification donne une indication sur la cinétique de déstabilisation de l'émulsion.

II.1.2 Mesure de pH :

Cette mesure n'est pas un critère spécifique des émulsions mais revêt pour ce type de préparation une importance particulière. En effet, les émulsifiants non ioniques peuvent contenir, comme impuretés, des pourcentages non négligeables de savons alcalins. On comprendra donc qu'une émulsion initialement neutre présentera une mauvaise conservation s'il se produit une acidification au cours du temps. De façon générale, la mesure du pH va nous renseigner sur la stabilité chimique de la préparation car toute dérive du pH est un signe de l'évolution de la composition chimique du système.

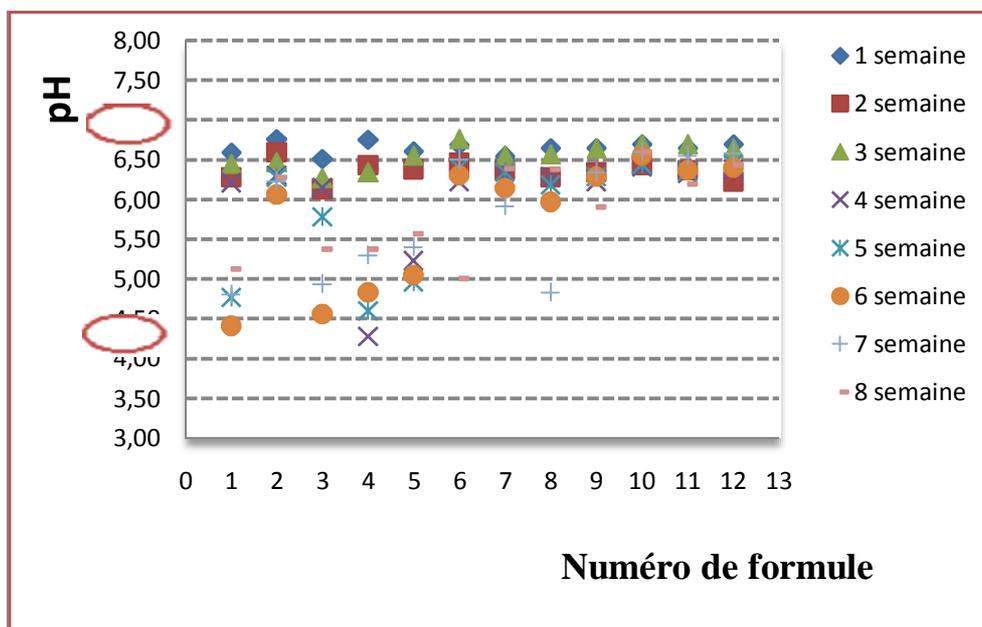


Figure 47) : la variation du pH en fonction du temps.

D'après les résultats illustrés dans cette figure, on constate que pH varie en général dans la fourchette allant de 4,41 à 6,95. Cette variation est considérable pendant la 1, 3, 4, et 5 semaines tandis qu'à partir de la 6 semaines les valeurs mesurées ont subitement remontées cela peut être due qu'au pH mètre qui n'est pas étalonné pendant ces semaines.

II.1.3 Conductivité électrique :

Une mesure de la conductivité électrique permet en premier lieu de déterminer le sens de l'émulsion. Une émulsion H/E est conductrice tandis qu'une émulsion E/H est très peu conductrice. Elle est donc un moyen de vérifier s'il y a inversion de phase au cours du temps. Nous signalons, que la conductivité de l'eau distillée est de l'ordre de $79,4 \mu\text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ et celle de l'huile de soja est de $0,06 \mu\text{s} \cdot \text{cm}^{-1}$ (la conductivité électrique de l'eau distillée est beaucoup plus grande que celle de l'huile).

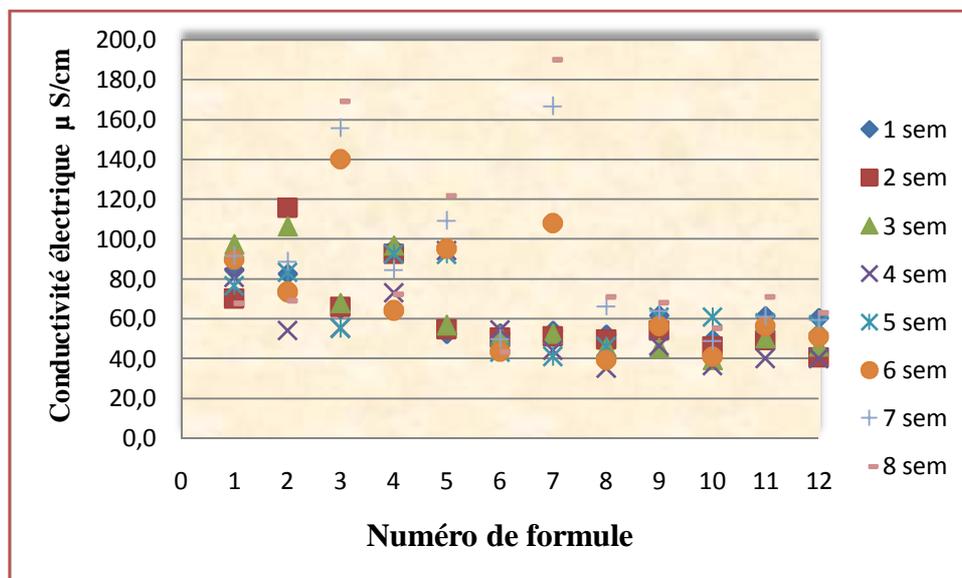


Figure 48) : Variation de la conductivité électrique des 12 formules en fonction du temps.

Sur la figure 48 ont été présentées l'évolution de la conductivité électrique en fonction du temps de différentes formules réalisées, d'après ces résultats on peut remarquer une augmentation légère de la conductivité et qui varié dans un intervalle de [35 – 190] $\mu\text{S/cm}$ pour l'ensemble des formules. A partir de la 6^{ème} semaine on peut considérer que la valeur de la conductivité est caractéristique d'une bonne dispersion. Par contre pour les formules 3 et 7 atteints une conductivité élevée pendant la 6^{ème}, 7^{ème} et la 8^{ème} semaine.

Ceci explique que les émulsions n'ont pas changé de sens, elles restent toujours des émulsions H/E surtout pour les essais qui n'ont pas subi le phénomène de clarification.

II.1.4 Viscosité :

Le comportement rhéologique d'une émulsion est souvent complexe en raison de l'influence de nombreux paramètres inhérents à la structure (taille et organisation des gouttes). Une mesure de la viscosité et de son évolution dans le temps montre si l'émulsion est suffisamment visqueuse, ou coulable, ou facile à étaler, selon l'usage qui en sera fait.

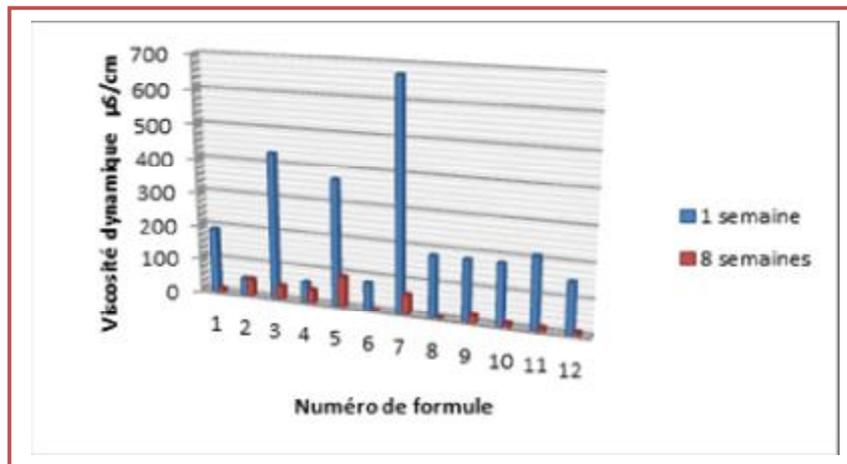


Figure 49) : Histogramme représentant la variation de la viscosité dynamique entre la 1^{ère} et la 8^{ème} semaine.

Nous remarquons d'après l'histogramme représenté sur la figure 49, que la viscosité de l'ensemble des formules varie considérablement au cours du temps, elles représentent un intervalle de variation un peu large, il est de 670 cP pour la formule n°07 à t_0 jusqu'à seulement 2 cP pour la formule n°06 à la 3^{ème} semaine.

Nous constatons aussi que les émulsions les plus visqueuses sont les émulsions n°3, 5 et 7 qui sont stables et qui possèdent une quantité importante en agent tensioactif (span 20). Les émulsions moyennement visqueuses sont les émulsions n°1, 2, 4, 8, 9, 10, 11 et 12. Par contre l'émulsion n° 6 est l'émulsion la moins visqueuse.

II.1.5 Taille des particules :

La détermination de la taille des particules s'effectue en plaçant une goutte de l'émulsion entre lame et lamelle et en estimant la taille des globules à l'aide d'un micromètre oculaire.

Tableau 13) :variation de la taille des particules en μm au cours du temps.

N°de formule	1 semaine	2 semaines	3 semaines	4 semaines	5 semaines	6 semaines	7 semaines	8 semaines
1	15	15	25	30	28	22	25	30
2	20	13	25	20	40	25	10	48
3	5	3	1	2	1	1	1	8
4	8	12	20	25	100	25	25	50
5	3	3	8	1	1	1	1	3
6	18	20	23	22	15	60	19	75
7	5	3	5	3	2	3	1	3
8	8	5	20	10	10	15	10	10
9	18	12	15	70	8	70	15	25
10	10	8	35	20	25	30	22	15
11	18	20	15	20	25	25	22	15
12	10	10	20	8	20	40	10	10

D'après le tableau 13 nous remarquons que la taille des particules ne dépasse pas les 100 μm . Les émulsions les plus stables sont celles qui présentent une taille très fine (de l'ordre de quelques micromètres), et une distribution granulométrique étroite et homogène comme on peut le voir grossièrement sur la *figure 50*.

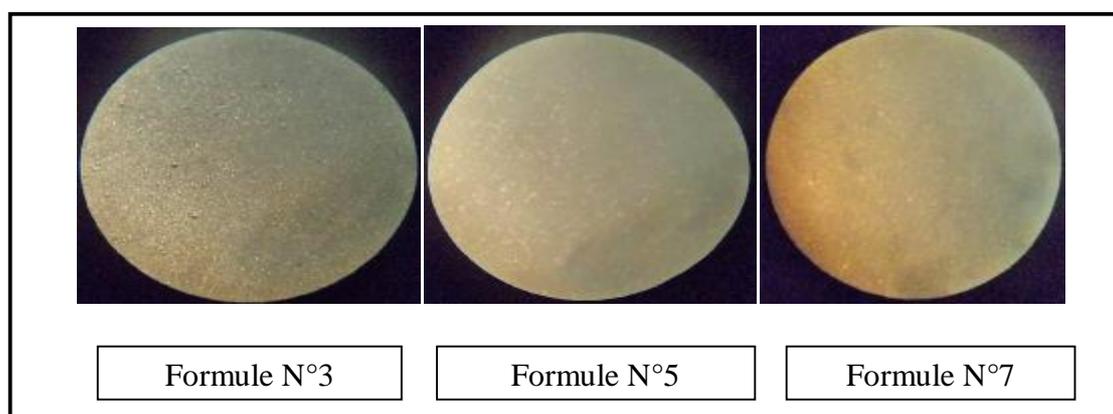


Figure 50) : Observation microscopique des émulsions les plus stables 3, 5 et 7 avec un agrandissement de x10.

II.1.6 Stabilité à la centrifugation :

Les tests de vieillissements accélérés sont également conseillés sur les émulsions dont la durée de conservation risque d'être longue.

Après deux mois de stockage à température ambiante, la résistance à la centrifugation est effectuée uniquement pour les tubes restants stables soit (3, 5 et 7), ceci avec une vitesse de 2000 tr/min. Les différentes observations sont mentionnées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 14) : Différentes observations enregistrées pour les formules qui ont subi une résistance à la centrifugation au cours du temps.

Formules : 3, 5 et 7	
Temps écoulé	Observations
3minutes	Pas de changements.
6minutes	Apparition d'un léger trouble blanc au fond du tube. Pas de changements.
9minutes	Le trouble n'a pas évolué. Pas de changements.
15minutes	Leurs aspect est le même que celui des 9 minutes.

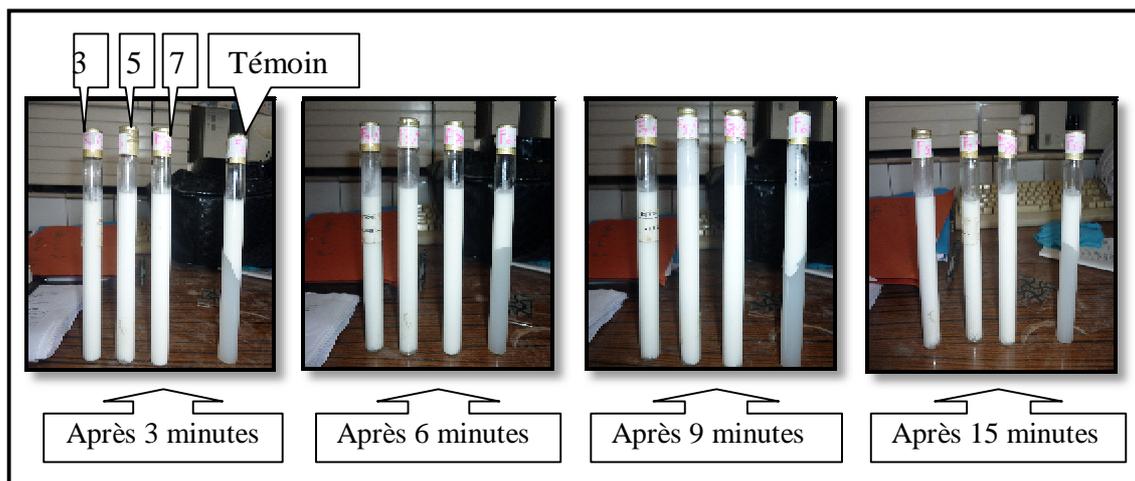


Figure 51) : Aspect visuel des émulsions après le test de résistance à la centrifugation seuls les échantillons stables ont subi le test.

Conclusion :

Les échantillons qui sont restés stables pendant les deux mois d'étude et qui correspondent aux émulsions 3, 5 et 7 ont résistés au test de résistance à la centrifugation avec une vitesse de 2000 tr/min. D'après ces résultats on peut constater que les formules ayant un taux élevé en agent tensioactif peuvent rester stables au cours du temps et inhibent les phénomènes de déstabilisation.

II.2 Analyse des résultats expérimentaux par le logiciel Statistica:

Le tableau 19 donne le plan composite centré généré par le logiciel Statistica qui permet de modéliser les propriétés (*réponses*) étudiées. Celles-ci sont : Le taux de clarification à température ambiante (% de la hauteur claire sur la hauteur totale) (*sédim%*); le *pH*; la conductivité électrique (*cond*) ; la viscosité dynamique (*visc*) et la taille des particules. Des surfaces de réponse pour chaque propriété sont ainsi obtenues afin de repérer les solutions optimales. Les modèles élaborés ne tiennent compte que des facteurs ayant des effets significatifs au seuil de signification spécifié (généralement $\alpha = 5\%$).

Tableau 15) : Plan composite centré et résultats expérimentaux (valeurs mesurées après une durée de 2 mois de vieillissement).

N° de formule	Les facteurs		Les réponses étudiées				
	Emuls %	Durée	pH	Cond	Visc	Sédim%	Tailles (µm)
1 (C)	10	10	5.13	67.8	10	0.46	30
2	6	5	6.28	69.1	50	0.589	48
3	14	5	5.38	92.9	40	0	8
4	6	15	5.38	72.1	40	0.929	50
5	14	15	5.57	72.1	90	0	3
6	4.34	10	5.01	121.6	16	0.632	75
7	15.66	10	6.39	43.3	60	0	3
8	10	2.93	6.38	190	30	0.269	10
9	10	17.07	5.91	71	20	0.336	25
10 (C)	10	10	6.6	55.1	10	0.226	15
11 (C)	10	10	6.2	70.8	10	0.301	15
12 (C)	10	10	6.44	62.9	10	0.377	10

II.2.1 Analyse du pH :

Au seuil de signification de 10 %, aucun facteur n'a un effet significatif sur le pH comme le montre le diagramme de Pareto (*figure 52*). Nous remarquons que les tensioactifs apportent une certaine basicité à l'émulsion, ce qui explique l'augmentation du pH avec la concentration en agent émulsifiant.

Le pH est cependant un paramètre important qu'il faut contrôler, étant donné que certains médicaments ont une stabilité maximale dans un domaine de pH donné.

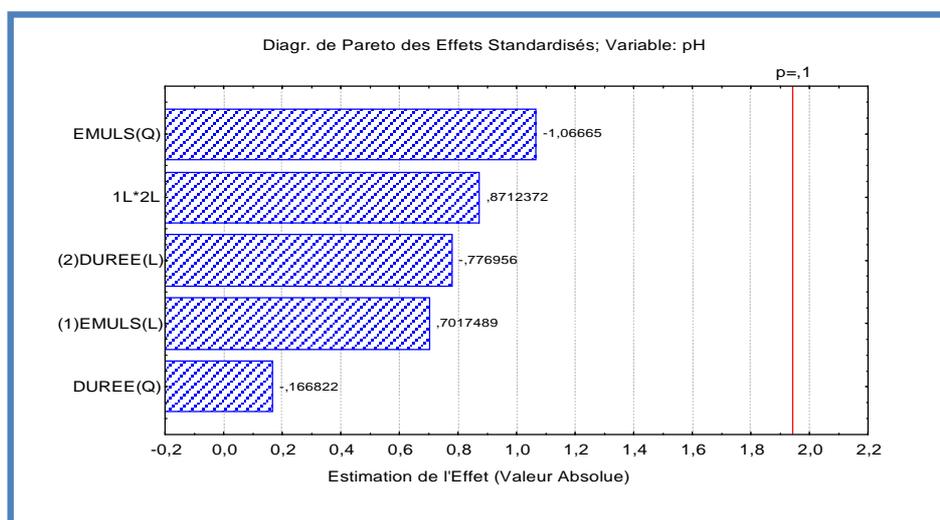


Figure 52) : Diagramme de Pareto pour le pH.

II.2.2 Analyse de la conductivité électrique :

De même pour le pH, ni la teneur de l'émulsifiant, ni la durée d'homogénéisation n'ont d'effet significatif sur la conductivité (*figure 53*) même au seuil de signification de 10%.

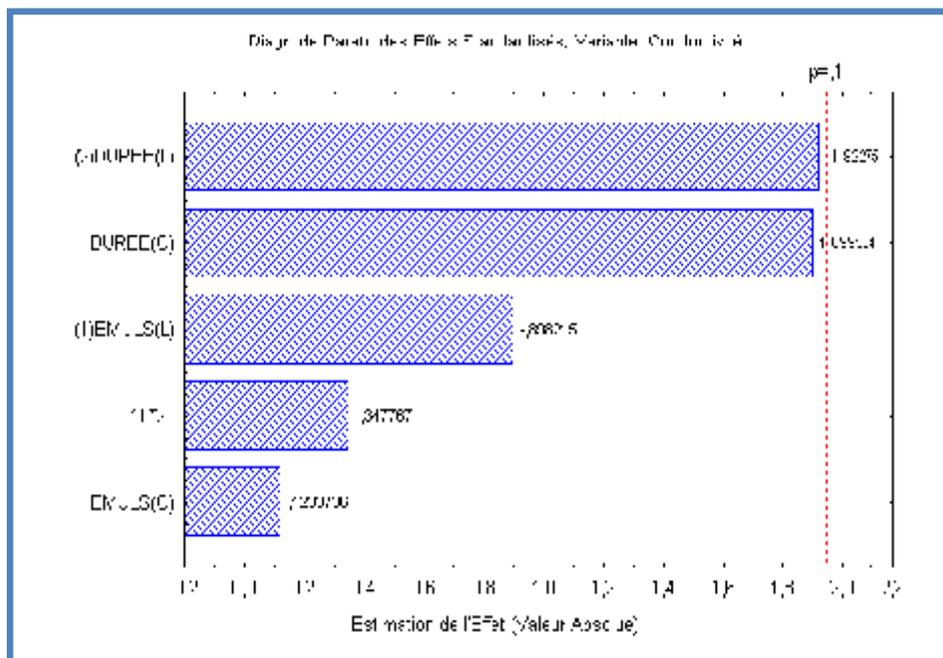


Figure 53): Diagramme de Pareto pour la conductivité électrique.

¶ *Commentaire :*

Les modèles pour le **pH** et la **conductivité** ont peu d'intérêt pratique. Ces deux réponses sont contrôlées périodiquement au cours du temps essentiellement pour détecter de possibles dérives qui sont très souvent le signe d'une dégradation du système dispersé. Dans le cas de la conductivité, c'est un moyen de vérifier s'il y a inversion de phase au cours du temps, la conductivité mesurée étant toujours celle de la phase continue pour l'ensemble des formules, nous n'avons noté aucune variation de la conductivité significative pouvant être attribuée à une inversion de phase.

II.2.3 Analyse de la viscosité :

La viscosité est en revanche une propriété déterminante pour la stabilité physique de l'émulsion et est généralement bien corrélée avec la composition. D'un autre côté, une dégradation chimique peut conduire à une modification de la viscosité entraînant automatiquement des répercussions sur la stabilité physique. La viscosité doit être maintenue dans une fourchette raisonnable, pas trop élevée pour permettre la prise à la cuillère par exemple et pas trop basse pour freiner au maximum les phénomènes de coalescence.

En portant le seuil de signification à 7 %, le pourcentage en agent émulsionnant (terme quadratique Q et linéaire L) a un effet significatif sur cette réponse et peut être considéré dans le modèle.

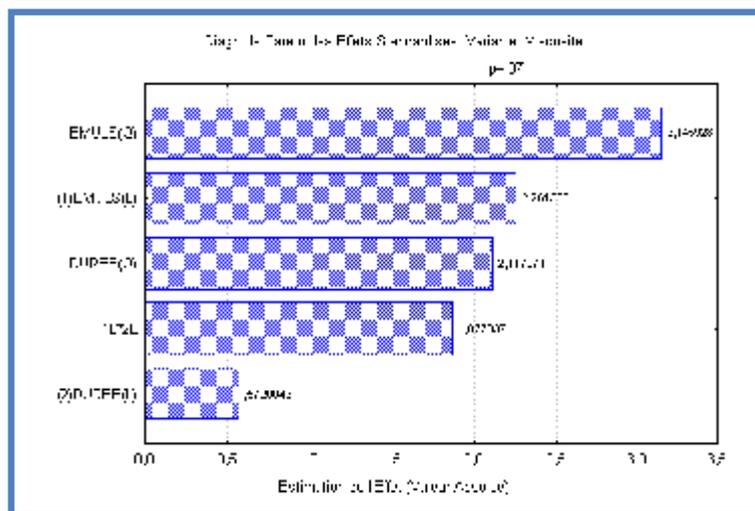


Figure 54) : Diagramme de Pareto pour la viscosité dynamique.

En excluant du modèle les facteurs non significatifs, nous obtenons le modèle suivant :

$$\text{Visc} = 20,7 + 12,778 \times \% \text{émuls} + 17,2 \times \% \text{émuls}^2 \dots\dots\dots (11)$$

Avec un coefficient de détermination: $R^2 = 0.472$

La surface de réponse pour la viscosité est donnée par la figure ci-dessous :

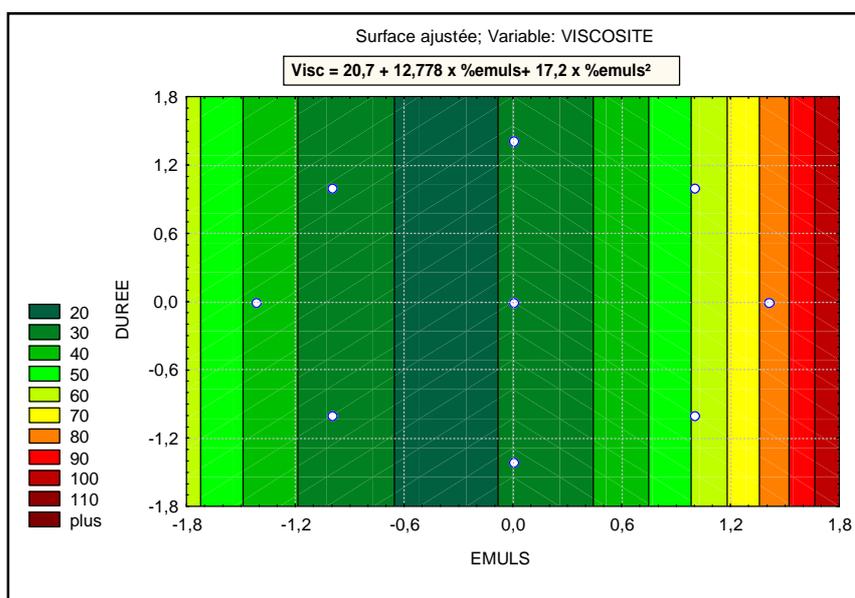


Figure 55) : surface de réponse pour la viscosité.

Ils convient de signaler que les viscosités les plus élevées, celles qui assurent une meilleure stabilité en ralentissant les mouvements des particules, sont situées dans la région la plus à droite de la surface de réponse c'est – à – dire aux concentrations les plus élevées en agent émulsifiant.

On peut apprécier la valeur du modèle précédent en traçant le graphe : valeurs prévues (par le modèle) en fonction des valeurs observées (expérimentalement) avec une valeur de $R^2=0,472$ (figure 56).

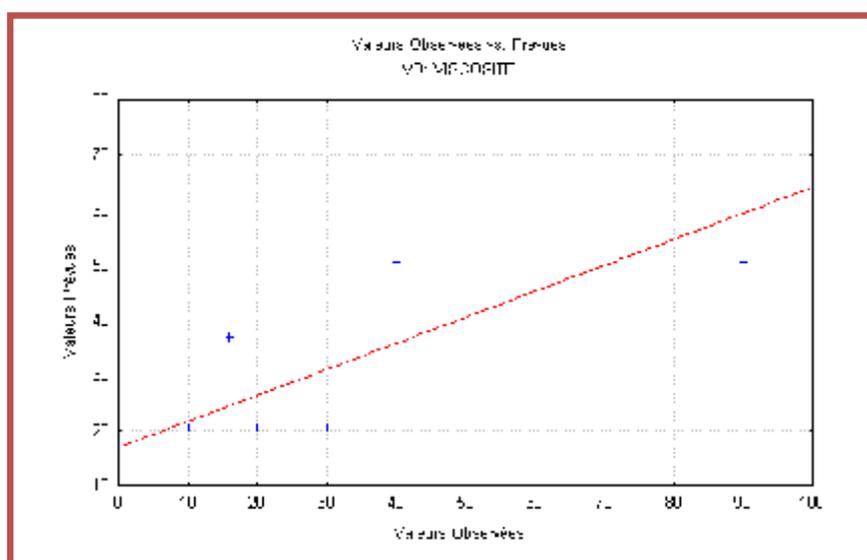


Figure 56) : Valeurs prévues en fonction des valeurs observées pour la viscosité.

II.2.4 Analyse du taux de sédimentation à température ambiante :

Selon la norme AFNOR NET 73.409, le crémage est la séparation visible en plusieurs émulsions de différents teneurs en phases en dispersion. L'émulsion dont la teneur en liquide émulsionné est la plus forte s'appelle la crème. Elle apparaît vers le haut ou vers le bas suivant les masses volumiques des deux phases.

Une valeur nulle signifie une bonne stabilité, plus cette valeur augmente, l'émulsion se déstabilise.

D'après le diagramme de Pareto le % en agent émulsifiant (terme Linéaire L) à un effet significatif sur le taux de sédimentation.

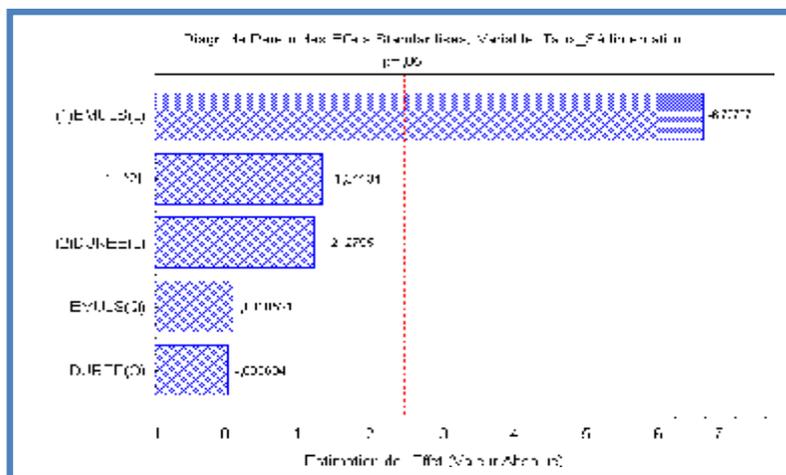


Figure 57) : Diagramme de Pareto pour le taux de sédimentation.

En excluant les termes non significatifs du modèle, nous obtenons l'équation suivante :

$$\text{Taux_Sédim} = 0,343 - 0,301 \times \% \text{Emulsifiant} \dots\dots\dots (12)$$

Avec un coefficient de détermination : $R^2 = 0,830$.

La surface de réponse pour le taux de sédimentation est donnée par la figure 58 :

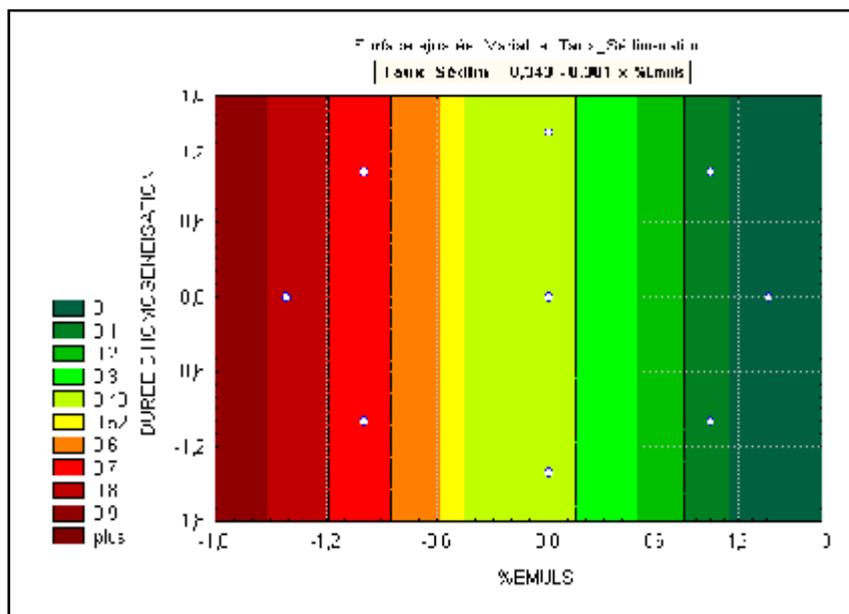


Figure 58) : surface de réponse pour le taux de sédimentation.

D'après cette surface, on voit que les meilleurs résultats (faibles valeurs du taux de sédiment) sont obtenus dans le quart droit, c'est-à-dire aux concentrations élevées en agent émulsifiant, ce qui est tout à fait prévisible ; en d'autres termes, une élévation de concentrations en agent émulsifiant favorise l'émulsification en diminuant la tension interfaciale et en augmentant la solubilisation d'une phase dans l'autre.

On peut apprécier la valeur de ce modèle en traçant le graphe valeurs prévues (par le modèle) en fonction des valeurs observées (expérimentalement), (*figure 59*) avec une valeur de $R^2 = 0,830$.

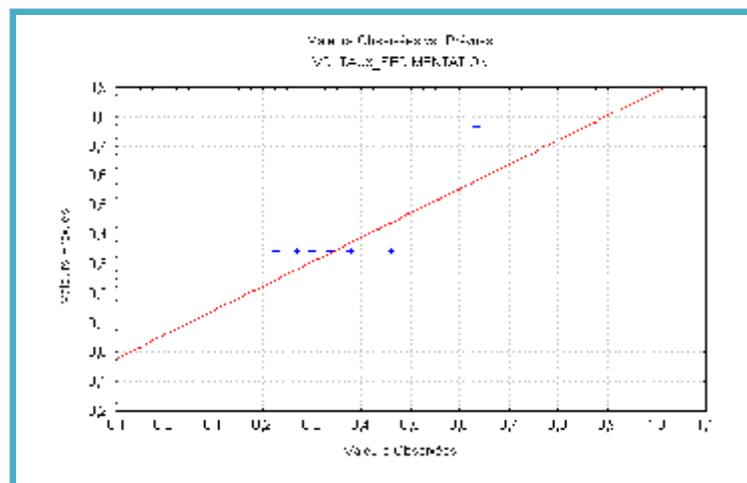


Figure 59) : Valeurs prévues en fonction des valeurs observées pour le Taux de sédimentation

II.2.5 Analyse de la taille des particules :

L'examen de l'évolution des tailles de particules au sein d'une émulsion est sans doute celui qui permet le mieux d'évaluer la stabilité physique du système.

Comme pour le taux de sédimentation, seule la teneur en agent émulsifiant a un effet significatif sur la taille des particules (terme linéaire et quadratique) comme le montre le diagramme de Pareto des effets pour la taille des particules des émulsions (*figure 60*).

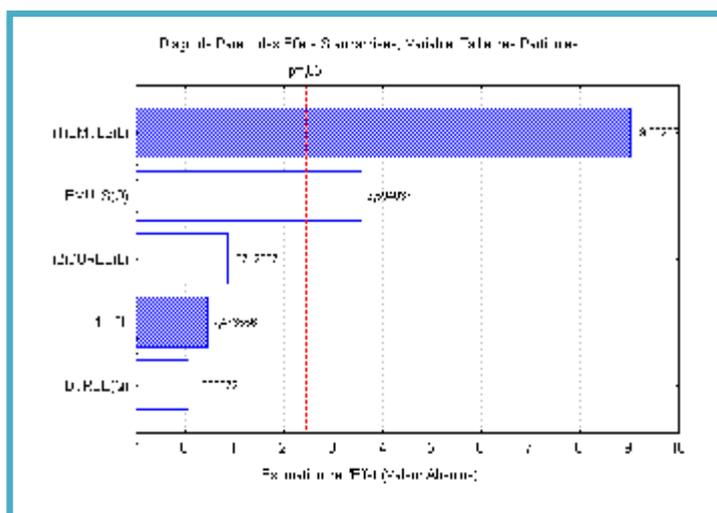


Figure 60) :Diagramme de Pareto pour la taille des particules.

En mettant dans le terme d’erreur les facteurs qui n’ont pas d’effet significatif sur la taille, on obtient le modèle suivant :

$$\text{Taille} = 17,3 - 23,603 \text{ x emuls} + 10,55 \text{ x emuls}^2 \dots \dots \dots (13)$$

Avec un coefficient de détermination : $R^2 = 0,93$

La surface de réponse pour la taille des particules est donnée par la figure suivante :

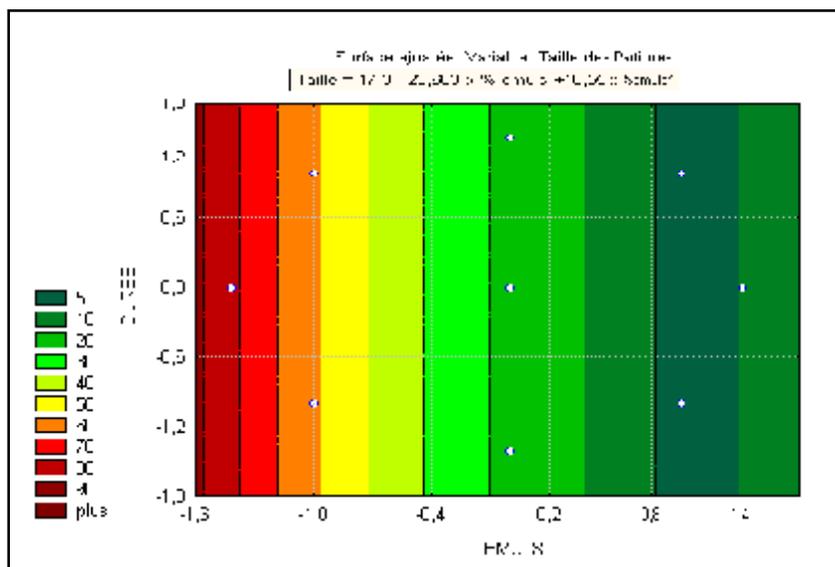


Figure 61) : Surface de réponse pour la taille des particules.

Comme le montre la figure 61, les plus faibles tailles de particules se trouvent dans le quart droit du domaine, c'est-à-dire aux fortes valeurs de la concentration en agent émulsifiant. Ceci est tout à fait prévisible car l'agent émulsifiant forme un film interfacial autour des globules de phase dispersée, il joue le rôle d'un protecteur en empêchant ces gouttelettes de se rapprocher les unes des autres au point de coalescer.

La figure 62 ci-après permet de mieux visualiser le lien qui existe entre la taille des particules et la teneur en agent émulsifiant. La taille des particules est petite aux valeurs élevées de la teneur en émulsifiant, ce qui améliore la stabilité physique de l'émulsion.

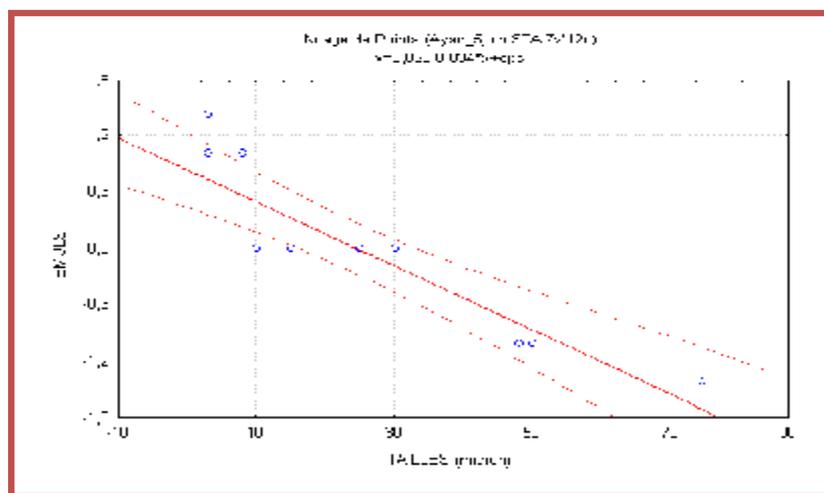


Figure 62) : corrélation entre taille des particules et teneur en émulsifiant.

Les deux lignes de part et d'autre de la courbe indiquent l'intervalle de confiance (95%). Les tailles des particules sont comprises dans un domaine allant de 3 à 75 μ m. Ces tailles de particules sont acceptables et respectent le cahier des charges d'une émulsion devant être administrée par voie orale. Dans le cas des émulsions parentérales, les restrictions sur la taille sont plus draconiennes, des tailles supérieures à 5 μ m risquant de provoquer une embolie.

✚ Notons que l'utilisation d'un homogénéiseur a permis d'obtenir ces tailles-là.

La précision de ce modèle peut être appréciée par la courbe des valeurs prévues en fonction des valeurs observées (*figure 63*).

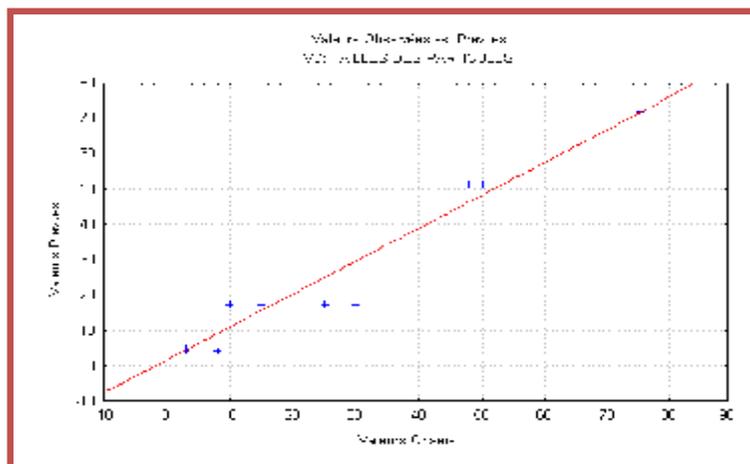


Figure 63) : Valeurs prévues en fonction des valeurs observées.

Conclusion :

D'après les résultats des différentes analyses effectuées, on peut conclure que la teneur en agent émulsifiant joue un rôle primordial dans la stabilité des émulsions, par contre la durée d'homogénéisation n'a pas un effet prépondérant sur l'ensemble des propriétés. Cela veut dire qu'une durée d'homogénéisation *de 5 minutes* serait suffisante pour assurer une bonne dispersion des particules. En revanche, un pourcentage élevé en agent émulsionnant favorise une bonne dispersion de la phase interne et permet d'avoir une émulsion stable dans le temps.

Conclusion Générale

Conclusion :

Dans le présent travail, nous avons étudié la stabilité physique d'une émulsion pharmaceutique H/E durant une période de temps de deux mois. Celle-ci a été évaluée par différentes mesures physicochimiques.

Cette émulsion à base d'huile de soja est un modèle (placebo) destinée à être administrée par voie orale. Du point de vue pratique, il est fondamental, lors de l'utilisation, de délivrer des doses reproductibles de principe actif. Le principe actif est une substance liposoluble, dissoute dans la phase huileuse dispersée. Il est capital que l'émulsion pharmaceutique préparée soit physiquement stable pendant une durée de temps compatible avec la durée de péremption du produit.

Dans une première étape, nous avons commencé par le choix d'un agent émulsifiant le mieux adapté pour le système. Dans notre cas nous avons opté pour l'utilisation d'un seul tensioactif, ce choix a été fait tout en se basant sur les propriétés physicochimiques du système dispersé et bien évidemment sur des études qui ont été faites auparavant. Ensuite nous avons procédé à la formulation en suivant un protocole opératoire susceptible de conduire à des émulsions stables.

Pour déterminer les facteurs qui ont une incidence notable sur les qualités de l'émulsion, nous avons étudié les effets de la durée d'homogénéisation, ainsi que la concentration de l'agent émulsifiant sur la préparation.

Des considérations théoriques sur les phénomènes naturels de déstabilisation par clarification ou crémage des émulsions permettent de prévoir qu'il est possible d'agir sur un certain nombre de paramètres pour ralentir ces phénomènes. Il s'agit, en premier lieu, de la taille des particules que l'on aura intérêt à maintenir aussi faible que possible, de la viscosité qui doit aussi être élevée tout en veillant à ce que celle-ci soit compatible avec les conditions d'utilisation, notamment en autorisant la prise à la cuillère. D'autres facteurs, notamment les conditions opératoires des différentes phases de préparation de l'émulsion peuvent aussi influencer sur sa stabilité.

Une méthodologie basée sur la planification d'expériences a été mise en œuvre et les effets des facteurs cités précédemment sur les réponses étudiées en relation avec la stabilité physique ont été recherchés.

Les résultats ont permis de tirer les conclusions suivantes :

- Ü D'une manière générale, les émulsions qui présentent une bonne stabilité sont celles qui ont une teneur élevée en agent émulsifiant ;
- Ü Les faibles tailles de particule sont obtenues grâce aux fortes concentrations en agent émulsifiant. L'utilisation d'un homogénéiseur pendant une durée de cinq minutes suffira pour l'obtention de gouttelettes de faibles diamètres favorisant ainsi la formation d'une émulsion d'une bonne homogénéité ;
- Ü Enfin, nous constatons que la résistance à la centrifugation des formules stables dont les particules sont de tailles petites augmente avec le taux d'émulsifiant et la viscosité.

A travers toutes ces constatations, on peut confirmer que la réalisation d'une émulsion est plutôt affaire d'expérience et d'intuition. Nous avons néanmoins essayé de présenter les étapes de mise au point d'une émulsion, en nous basant sur des règles qui permettent une certaine systématisation du processus. En effet, le recours à la notion de la balance hydrophile-lipophile ou HLB (surtout pour les agents émulsionnants non ioniques) et au diagramme de phases triangulaire est particulièrement utile.

L'expérience acquise lors de ce travail permet de mieux orienter les essais et de choisir les raccourcis pour arriver plus rapidement au résultat recherché. Néanmoins, en raison des diverses interactions entre ingrédients d'une formule donnée, souvent difficiles à prévoir, l'expérimentation et la recherche du bon agent émulsifiant (de préférence un mélange) avec un HLB requis est une étape incontournable pour s'assurer de la réussite de la préparation.

Références Bibliographique

- [1] N. Aberbache, «recueil des cours de Pharmacie Galénique», cours master chimie pharmaceutique, Université Tizi-Ouzou, (2010-2011).
- [2] B. Cabane, « formulation des dispersions», Technique de l'ingénieur, J2 :185, (2003).
- [3] M. Daoud, C. Williams, « la juste argile», Ed physique, (1995).
- [4] B. Cabane, S. Hénon, « liquides, dispersions émulsions, gels». Ed Bellin, (2003).
- [5] N. Pierrat, « préparation d'émulsions par inversion de phase induite par agitation», Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Université HENRI POINCARÉ- NANCY 1, France, (2010).
- [6] J. Frelichowska, « émulsions stabilisées par des particules solides : étude physico-chimiques et évolution pour l'application cutanés», Thèse de doctorat, Université CLAUDE BERNARD LYON 1 France, (2009).
- [7] C. Solans, P. Izquierdo, J. Nolla, N. Azemar, M.J. Garcia-Celma, «Nano-emulsions», Current Opinion in Colloid and Interface Science. 10: 102-110, (2005).
- [8] P. Brochette, « Emulsification : Elaboration et étude des émulsions», Technique de l'ingénieur, traité génie des procédés, J2150 :1-18, (1999).
- [9] O. Doumeix, « les émulsions», Opérations unitaires en génie biologique Scéren CNDP-CRDP 2001.
- [10] JL. Salager, «Formulation concept for the emulsion», dans: Pharmaceutical Emulsions and Suspensions; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, chapter 2, p. 18-72, Marcel Dekker, New York, (2000).
- [11] F. Puisieux, M. Seiller, « Galenica 5, Les systèmes dispersés, Agents de surface et émulsions», Ed Technique & Documentation, Lavoisier, (1983).
- [12] R. Denine et al., « Cours de Pharmacie Galénique», Alger, (2002).
- [13] J. Poré, « Émulsions, micro- émulsions, émulsions multiples», Ed Techniques des Industries des Corps Gras, France, (1992).
- [14] F. Rivoal et M. Vidal, « les cosmétiques ou produits d'hygiène corporelle », Document CNRS-Université CLAUDE BERNARD
- [15] N. Atba, « formulation d'une émulsion pharmaceutique huile de soja/eau, caractérisation et étude de stabilité physique», Mémoire de magister, Ecole National Polytechnique, Département de Génie Chimique (2008).

- [16] Salager et coll., « formulation des émulsions par la méthode du HLD», Technique de l'ingénieur, traité génie des procédés, J2157 :1-20, (2001).
- [17] J.J. Binbenet, «les tensioactifs», génie des procédés alimentaires.
- [18] Le Hir A, «Pharmacie Galénique Bonne Pratique de Fabrication des Médicaments», Abrégés Masson, France, 8^{ème} édition, (2001).
- [19] C. Larpent, « tensioactifs», Techniques de l'ingénieur, traité constantes physico-chimiques K342 :1-14, (1995).
- [20] Davis et al., « Medical and pharmaceutical applications of emulsions», dans: Encyclopedia of emulsion technology, P.Bechered, vol 2, Marcel Dekker, New York, (1983).
- [21] D. Kassa, «étude d'une émulsion avisée anti-inflammatoire destinée à la voie orale : obtention, adsorption, toxico-tolérance», thèse de doctorat d'état en pharmacie, Université d'alger, (1991).
- [22] Site internet: « patrick.kohl.pagesperso-orange.fr ».
- [23] J. Salager, «interfacial phenomena at equilibrium: interfacial phenomena in dispersed systems», Merida, (1994).
- [24] J. Allouche, « développement de nouvelles méthodes pour l'élaboration d'émulsions multiples E/H/E», thèse de doctorat, de l'institut national polytechnique de Lorraine, France, (2003).
- [25] J. Sjblom, « Emulsion and Emulsion stability», surfactant science series, New York, Basel, (1996).
- [26] JS. Lucks et al., «parenteral fat emulsions, structure, stability and applications», dans: Pharmaceutical emulsions and suspensions, Nielloud. F; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, Chapter 6, p. 229-257, Marcel Dekker, NewYork (2000)
- [27] DQM. Craig, MJ. Patel, M. Ashford, «Administration of emulsions to the gastrointestinal tract», en: Pharmaceutical Emulsions and suspensions ; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, Chapter 10, p. 323-360, Marcel Dekker, NewYork (2000).
- [28] EA. ParutaTuarez, «émulsions inverses très concentrées : formulation, comportement, rhéologique et modélisation», Thèse de doctorat Institut National Polytechnique de Lorraine, France, (2010).

- [29] N. Nia, « suivi et comparaison des paramètres physico-chimiques de l'huile de soja raffinée chimiquement et enzymatiquement, produites par Cevital », Mémoire de fin d'étude, Université Abderrahmane Mira-Bejaïa, (2008).
- [30] M. Pillet, «les plans d'expériences par la méthode TAGUCHI». Ed d'organisation, (1997). Chapitre I : introduction aux plans d'expériences. Page 23,29.
- [31] J. Goupy, «pratiquer les plans d'expérience : les phases de construction d'un plan d'expérience», Ed Dunod, (2000).
- [32] J. Goupy, «les plans d'expérience», Revue Modulard N°34, (2006).
- [33] Douglas C. Montgomery. « Design and Analysis of Experiments », Wiley, (1984).
- [34] STATISTICA Software, kernel version 5.5, StatSoft France, Ed. (1984-2000).
- [35] MODDE Software, version 6, Umetrics AB (1993-2001).

Annexe

Annexe

Tableau 16) : le pourcentage de la hauteur claire sur la hauteur totale des émulsions à température ambiante.

N° de formule	t ₀ = 24 h	Temps (semaines)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	22,124	37,168	41,593	41,593	43,363	44,248	45,133	46,018	46,018
2	9,346	27,103	46,729	50,467	55,140	56,075	57,944	58,879	58,879
3	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
4	7,143	35,714	64,286	82,857	88,571	90,000	91,429	92,857	92,857
5	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
6	44,340	54,717	57,547	58,491	61,321	62,264	62,264	63,208	63,208
7	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
8	0,000	0,962	1,923	2,885	4,808	6,731	19,231	22,115	26,923
9	0,909	4,545	9,091	10,909	20,000	25,455	29,091	30,000	33,636
10	0,000	0,943	1,887	1,887	2,830	5,660	9,434	16,038	22,642
11	0,000	2,913	3,883	6,796	13,592	21,359	25,243	27,184	30,097
12	0,000	2,830	2,830	11,321	13,774	29,245	32,075	34,906	37,736

Tableau 17) : Variation du pH avec le temps.

N°de formule	t ₀	Temps (semaine)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	6,26	6,59	6,28	6,45	6,21	4,77	4,41	4,81	5,13
2	6,90	6,76	6,59	6,47	6,30	6,28	6,06	6,23	6,28
3	6,61	6,51	6,13	6,27	6,15	5,78	4,56	4,94	5,38
4	6,90	6,75	6,43	6,34	4,28	4,60	4,83	5,30	5,38
5	6,75	6,61	6,38	6,55	5,23	4,96	5,05	5,40	5,57
6	6,95	6,69	6,46	6,76	6,22	6,40	6,30	6,50	5,01
7	6,45	6,54	6,37	6,55	6,27	6,34	6,14	5,92	6,39
8	6,90	6,65	6,28	6,57	6,29	6,18	5,97	5,83	6,38
9	6,90	6,65	6,34	6,64	6,22	6,29	6,29	6,34	5,91
10	6,93	6,70	6,43	6,70	6,41	6,44	6,55	6,60	6,6
11	6,95	6,65	6,37	6,70	6,33	6,36	6,37	6,55	6,2
12	6,90	6,70	6,22	6,64	6,38	6,45	6,40	6,58	6,44

Tableau 18) : variation de la conductivité électrique en $\mu\text{s/cm}$ au cours du temps.

N°de formule	Temps (semaine)							
	1 semaine	2 semaines	3 semaines	4 semaines	5 semaines	6 semaines	7 semaines	8 semaines
1	84,40	70,10	97,30	80,60	76,50	89,50	91,60	67,80
2	82,50	115,50	106,40	54,10	83,10	73,40	88,50	69,10
3	65,00	65,90	67,80	55,20	55,10	140,07	155,80	169,00
4	95,30	92,50	96,70	72,80	92,40	64,10	84,50	72,10
5	52,30	54,50	56,70	94,20	92,03	95,10	109,20	121,60
6	52,60	50,40	51,40	54,30	43,00	43,40	49,90	43,30
7	53,90	51,00	52,50	43,90	41,00	107,80	166,60	190,00
8	52,10	49,60	45,60	35,10	45,80	39,20	66,10	71,00
9	61,80	54,10	45,30	46,30	60,70	56,10	64,00	68,00
10	49,50	45,90	39,30	36,40	60,70	40,70	48,90	55,10
11	61,30	49,10	50,00	40,00	57,70	56,20	61,10	70,80
12	60,30	40,40	46,00	40,00	56,80	50,80	59,30	62,90

Tableau 19) :variation de la viscosité dynamique en cP en fonction du temps.

N°deformule	Temps (semaine)							
	1 semaine	2 semaines	3 semaines	4 semaines	5 semaines	6 semaines	7 semaines	8 semaines
1	190	40	10	40	30	12	10	10
2	50	70	50	74	20	60	50	50
3	430	500	340	330	280	270	60	40
4	60	40	2	80	20	30	30	40
5	370	400	300	46	30	30	30	90
6	80	10	2	8	4	2	10	16
7	670	640	390	60	50	14	30	60
8	180	180	130	70	40	30	30	184
9	180	180	120	30	90	40	40	20
10	180	170	130	90	60	50	40	10
11	210	160	130	40	80	40	10	10
12	150	140	120	60	30	40	20	10