

N° d'ordre :

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

UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE
FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

Formulation et caractérisation d'un soluté massif pour nutrition parentérale

Présenté par : **AIBOUD Dehbia** & **BOUFNAR Zina**

Soutenu publiquement, le 28/09/2017, *devant le Jury composé de :*

Mme AYATI Fadila	MCB-UMMTO	Président
Mme ABERBACHE Nefissa	Gérante-EURL TSPPA	Rapporteur
Mme BELMAHDI Lila	MAB-UMMTO	Co-rapporteur
Mr BENCHOULAK Mounir	MAA-UMMTO	Examineur
Mme TALBI Ouarda	MAB-UMMTO	Examineur

REMERCIEMENT

Ce travail a eu lieu au laboratoire pédagogique du département de chimie de l'université de MOULOUD MAMMERI de TIZI-OUZOU(LPC) en collaboration avec le laboratoire de pharmacie galénique de la faculté de médecine.

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail, et de nous avoir entouré de nombreuses personnes qui nous ont aidé tout le long de notre parcours.

Nous tenons ensuite à remercier nos parents, qui nous ont encouragés à bien finir ce travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre encadreur **D^R ABERBACHE N.** qui nous a formés et accompagné tout au long de cette expérience professionnelle avec beaucoup de patience, pédagogie qui nous a été très précieuse pour structurer les différentes parties de ce travail, nous la remercions vivement.

Nos plus vifs remerciements vont à notre Co-encadreur **D^R BELMAHDI L.**, pour l'aide compétente qu'elle nous a apporté, pour sa patience et son encouragement.

Nous remercions également et chaleureusement le professeur **AHMED ZAID T.**, pour nous avoir donné la possibilité de manipuler au sein du laboratoire génie chimie de l'école polytechnique d'Alger, ainsi que pour son aide, sa gentillesse, nous le remercions vivement.

Nous remercions pareillement **D^R MAMOU M.** ainsi que toute son équipe pour nous avoir donné la possibilité de manipuler au sein du laboratoire galénique de département pharmacie et plus particulièrement **Dr KISSEL F.**, les ingénieures **SIBAOUI O.** et **HADJEM Z.**

Un grand merci à **M^r BOUCHETA** responsable du laboratoire de contrôle qualité de CEVITAL de BEJAIA qui nous a donné les produits et qui nous a bien accueilli dans cette grande entreprise.

Un grand merci à **M^r BOUDA** directeur du centre de recherche et de développement du groupe Sidal qui nous a permis de réaliser quelques tests au niveau de cette entreprise.

Nous remercions vivement les membres de juré qui ont donné de leur temps pour examiner et juger notre travail : Mme AYATI Fadila, Mme TALBI Ouarda et Mr BENCHOU LAK Mounir.

Dédicaces

Ce travail est bien au-delà nous le devons à nos très chers parents qui nous ont offert sans conditions leur soutien moral et financier, et qui ont fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui et nous espérons qu'un jour nous serons capables de leur donner au moins le minimum car quoique nous fassions nous arrivons jamais à leur rendre tout. Que dieu vous protège et vous garde pour nous.

A nos grands-parents pour leur tendresse et leur affection auxquels nous souhaitons une longue vie.

A la mémoire de nos grands-parents regrettés que Dieu les accueille dans son vaste paradis.

A nos précieuses sœurs et très chers frères pour leur soutien et leur amour.

A nos familles pour leur encouragement.

A nous les deux, pour la réussite d'être ensemble toute au long de ce travail en partageant la joie et la tristesse, de s'entendre et de ne jamais disputer.

A nos très chers amis (es) qui étaient fidèles à notre amitié avec lesquelles nous avons partagé nos moments de joie et de bonheur

A tous ce qui nous ont aidés de près ou de loin durant cette année pour la réussite de ce travail.

A toute la promotion de chimie pharmaceutique de l'année 2016-2017.

DEHBLA & ZINA

SOMMAIRE

Résumé	iv
Liste des abréviations.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des tableaux.....	viii
Glossaire.....	ix
Introduction générale	1
Partie Théorique	
Chapitre I : Nutrition parentérale	
I.1. Définition de la nutrition parentérale.....	2
I.2. Définition des émulsions parentérales.....	2
I.3. Propriétés des émulsions destinées à la nutrition parentérale.....	2
I.4. Avantage et inconvénients des émulsions parentérales.....	3
I.5. Indication.....	3
I.6. Voies d'administration.....	3
I.7. Complication de la nutrition parentérale totale.....	4
I.8. Composant de la nutrition parentérale.....	4
I.9. Rôle des émulsions lipidiques en nutrition parentérale.....	7
Chapitre II : Préparation et caractérisation d'une émulsion pour NP	
II.1. Préparation.....	8
II.2. Caractérisation.....	9
II.2.1 Aspect visuel.....	9
II.2.2. Type de l'émulsion.....	9
II.2.3. Taille des gouttelettes.....	9
II.2.4. Potentiel zêta.....	10
II.2.5. Viscosité.....	10
II.2.6. pH.....	10

II.2.7. Apyrogénéicité.....	10
II.2.8. Stérilité.....	11
II.2.9. Osmolarité.....	11
II.2.10. Turbidité.....	12
II.2.11. Stabilité.....	12
 Chapitre III : Produits, matériels et méthodes	
III.1. Objectif.....	14
III.2. Produits.....	14
III.3. Matériels.....	14
III.3.1. Equipements de préparation.....	14
III.3.2. Equipements de contrôle.....	15
III.4. Méthodologie de travail.....	16
III.4.1. Essais préliminaires.....	16
III.4.1.1. Formulation de l'émulsion lipidique.....	16
III.4.1.2. Mode de préparation.....	19
III.4.2. Synthèse des données relative aux variations des paramètres de procédé	19
III.4.3. Essais d'optimisation.....	20
III.4.3.1. Déduction de la formule qualitative et quantitative.....	20
III.4.3.2. Essais d'optimisation du procédé en fonction de la formule.....	20
III.4.3.3. Mode de préparation.....	21
III.4.3.4. Caractérisation des émulsions optimales.....	22
 Chapitre IV : Résultats et discussions	
IV.1. Résultats de la caractérisation des essais préliminaires.....	23
IV.1.1. Type de l'émulsion.....	23
IV.1.2. Aspect visuel.....	23
IV.1.3. pH.....	24
IV.1.4. Viscosité.....	26

IV.1.5. Turbidité.....	27
IV.2. Résultats de la caractérisation des émulsions optimales.....	28
IV.2.1. Sens de l'émulsion.....	28
IV.2.2. Aspect visuel.....	28
IV.2.3. Isotonicité.....	30
IV.2.4. Mesure du pH.....	31
IV.2.5. Viscosité.....	33
IV.2.6. Turbidité.....	34
IV.2.7. Taille des gouttelettes.....	35
Conclusion générale.....	36
Références bibliographiques.	
Annexe	

Résumé :

L'objectif de notre travail, est de formuler et caractériser une émulsion lipidique à base de l'huile de soja destinée à la nutrition parentérale, qui est stabilisée par deux tensioactifs : lécithine de soja et le tween 80. A noter que la formule générale et le procédé de fabrication (vitesse d'homogénéisation et le temps d'homogénéisation) ont été tirés en combinant entre deux travaux : des essais préliminaires et d'un travail déjà réalisé l'année passée, ces deux travaux ont donné naissance à une matrice de trois expériences répétées trois fois qui sont étudiées par la suite dans des différents milieux de stockage. Les résultats enregistrés ont montré que la température influe vraiment sur la stabilité physico chimique de ces émulsions.

Mot clés : émulsion lipidique, nutrition parentérale, stabilité physico chimique.

Abstract:

The objective of our work is to formulate and characterize a lipid emulsion based on soya oil for parenteral nutrition, which is stabilized by two surfactants: soya lecithin and tween 80. It has been noted that the general formula and the manufacturing process (homogenization velocity and homogenization time) were drawn by combining two works: preliminary tests and work already done last year, these two works gave rise to a matrix of three experiments repeated three times which are subsequently studied in different storage media. The recorded results showed that the temperature really affects the physicochemical stability of these emulsions.

Key words: lipid emulsion, parenteral nutrition, physico-chemical stability.

Agzul:

Iswi n umahil -nneɣ d axeddim d usemyiger n ufaris azitan id-yekkan si zzit n soja i tgella n izuran irekden s sin n yirmad: lécithine de soja, tween 80.gren tamawt akken tassemselt tamatut d ufessel n usram (axiwelamtawan d akudamtawan).kkan-d site mlilit n sin imahilen ;iærden imezwura akked umahil ittwaxedmen assegas iæddan. Sin n imahilen –agifkan-d yiwenusirew n kraḍ n tiritin i wumi eiwdenkraḍ n tikal i xef id- yella unadi degidgan n uxezzen. Igmadd id-ufan begnen-d belli tifesniwin n lhamu seant azal deg urkad **physico-chimique** n ifarisen.

Awal ufrir : ufarisazitan, tagella n izuran, arkaḍ physico-chimique

ملخص

الهدف من عملنا هو تحضير و دراسة خصائص مستحلب الدهون المتكون من زيت الصويا للتغذية الوريديّة.و الذي تم حفظ استقراره بواسطة مادتي: **Tween 80 et lécithine de soja**. وتجدر الإشارة إلى أن الصيغة العامة و عملية التصنيع (سرعة التجانس ووقت التجانس) تم استنتاجهما من خلال الجمع بين عمليّ الاختبارات الأوليّة و العمل الذي تم القيام به في العام الماضي. و أدت هذه الأعمال إلى جدول من ثلاث تجارب كررت ثلاث مرات و التي درست لاحقا في وسائط تخزين مختلفة. وأظهرت النتائج المسجلة أن درجة الحرارة تؤثر على الاستقرار الفيزيائي و الكيميائي لهذه المستحلبات.

الكلمات المفتاحية: مستحلب الدهون- التغذية الوريديّة- الاستقرار الفيزيائي و الكيميائي.

Liste des abréviations

AET : Apports énergétiques totaux.

AG : Acide gras.

AGPI : Acide gras polyinsaturé.

cP : Centpoise.

D (3.2) : Diamètre moyen des particules.

DHA : Acide docosahexaénoïque.

ENP : Ecole Nationale Polytechnique.

EPA: Acide écosapentaénoïque.

H : Hydrophile.

L : Lipophile.

LAL : Limulus Amebocyte Lysate.

LCT : Longue chaînes de triglycérides.

M : Masse molaire.

MCT : Moyenne chaînes de triglycérides.

NP : Nutrition parentérale.

NTU : Nephelometric Turbidity Unit (unité de mesure de la turbidité).

pH : Potentiel hydrogène.

Qsp : Quantité suffisante pour.

TCL : Triglycérides à chaîne longue.

th : Temps d'homogénéisation.

Tr/min : Tour par minute.

UMMTO : Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.

Vh : Vitesse d'homogénéisations.

Listes des figures

Figure N° 1 : Agitateur à hélice de type IKA®T18 digital	15
Figure N° 2 : Homogénéiseur de type ULTRA-TURRAX®.....	15
Figure N° 3 : Viscosimètre à mobile tournant.....	15
Figure N° 4 : Montage de la préparation des émulsions.....	22
Figure N° 5 : Taux de crémage des émulsions préparées.....	24
Figure N° 6 : pH des émulsions lipidiques.....	25
Figure N° 7 : Viscosité des émulsions préparées.....	26
Figure N° 8 : Turbidité des émulsions préparées.....	27
Figure N° 9 : Taux de crémage des émulsions conservées à froid.....	28
Figure N° 10 : Taux de crémage des émulsions conservées à température ambiante.....	29
Figure N° 11 : pH des émulsions conservées à froid.....	31
Figure N° 13 : Viscosité des émulsions préparées.....	33
Figure N° 12 : pH des émulsions conservées à température ambiante.....	32
Figure N° 14 : Turbidité des émulsions préparées.....	34

Liste des tableaux

Tableau N°1 : Produits utilisés dans la préparation de l'émulsion lipidique pour nutrition parentérale à base de l'huile de soja.....	14
Tableau N°2 : Niveaux de chaque facteur.....	17
Tableau N°3 : Matrice des émulsions préparées en suivant un plan composite iso-variance par rotation.....	18
Tableau N°4 : Conditions de préparation des émulsions stables.....	19
Tableau N°5 : Formule qualitative et quantitative de l'émulsion pour nutrition parentérale..	20
Tableau N°6 : Emulsion d'optimisation du procédé en fonction de la formule.....	21
Tableau N° 7 : Résultats de l'isotonicité de l'ensemble des émulsions lipidiques.....	30
Tableau N°8 : Tailles des globules des émulsions lipidiques.....	35

Glossaire

Acide Aminé : Un acide aminé est un acide carboxylique qui possède également un groupe fonctionnel amine.

Acide docosahexaénoïque (ou DHA) : C'est un acide gras polyinsaturés de type oméga 3 de formule $C_{22}H_{32}O_2$, est un acide gras indispensable, qui permet de diminuer le taux de cholestérol.

Acide écosapentaénoïque : Il est nommé plus simplement EPA. C'est un acide gras polyinsaturé faisant partie de la famille des oméga 3, de formule $C_{20}H_{30}O_2$. Il est un précurseur de la prostaglandine-3 (qui inhibe l'agrégation des thrombocytes) et du groupe des thromboxanes-3 ainsi que les leucotriène-5.

Acides Gras : ils sont les principales molécules constituant les corps gras ou lipides composés d'une chaîne d'atomes de carbone liés entre eux par des liaisons simples (s'il est saturé) ou doubles (s'il est insaturé).

Acide linoléique : C'est un acide gras polyinsaturé essentiel, de type oméga-6 à 18 atomes de carbone et deux doubles-liaisons. Il intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques telles que la fabrication de la membrane cellulaire, le fonctionnement du système immunitaire et on le trouve principalement dans les huiles végétales.

Cholécystite lithiasique : Inflammation de la vésicule biliaire suite à l'obstruction du canal cystique par un calcul, la bile qui se trouve stockée dans la vésicule biliaire ne peut plus s'évacuer.

Coenzymes : Ce sont des molécules organiques particulières ayant pour spécificité de servir de cofacteurs dans certaines enzymes, en participant à la réaction catalytique.

Distension vésiculaire : Augmentation de volume ou de surface de la vésicule suite à une très forte tension.

Eicosanoïdes : Ils forment une famille de nombreux composés complexes, à 20 Carbones dérivées d'acides gras insaturés dont le principal est l'acide arachidonique. Ce sont des médiateurs intercellulaires et intracellulaires. Ils jouent de nombreux rôles notamment dans les processus douloureux inflammatoires. Leur temps de demi-vie étant très courts (quelques secondes à quelques minutes).

Embolie : Obstruction d'un vaisseau sanguin par une cause naturelle ou par un corps étranger.

Emulsifiant : Substance chimique ou naturelle qui favorise la formation et/ou la stabilisation d'une émulsion.

Fistule : C'est un canal anormal qui relie un organe à un autre, entraînant la circulation de liquides dans un organe auquel ils ne sont pas destinés. Le liquide peut être un liquide normalement présent dans l'organisme, mais il peut être pathologique comme dans le cas de la fistulisation d'un abcès. L'évacuation peut se faire à l'intérieur ou à l'extérieur de l'organisme. Seule la connaissance du trajet de la fistule permet de la traiter correctement et d'évaluer avec certitude les incidences sur l'organisme.

Glucose : Sucre monosaccharide, de formule $C_6H_{12}O_6$. C'est le sucre le plus souvent produit par l'hydrolyse des glucides naturels. C'est un solide blanc et cristallin, moins sucré que le sucre de table ordinaire (saccharose).

Homéostasie électrolytique : C'est un processus permanent de régulation qui permet à l'organisme de maintenir toutes les constantes du milieu intérieur dans les limites des valeurs normales concernant l'eau et les électrolytes (sodium, calcium, potassium).

Hydrolyse : C'est une réaction chimique dans laquelle une liaison covalente est rompue par action d'une molécule d'eau.

Hydrophile : C'est un composé qui a de l'affinité pour l'eau et tendance à s'y dissoudre.

Intra-hépatocytaire : A l'intérieure des cellules du foie.

Lipophile : C'est un composé qui a de l'affinité pour les solvants apolaires comme les lipides (corps gras).

Lipoprotéine : C'est une Association moléculaire formée par des lipides et des protéines. Ces molécules permettent aux lipides, peu solubles dans l'eau, de circuler dans le sang (notamment elles assurent le transport des triglycérides et du cholestérol).

Liposoluble : C'est un produit qui est soluble dans les graisses c'est-à-dire dans les lipides (S'oppose à hydrosoluble).

Obstruction : Obstacle à la circulation.

Occlusion intestinale : C'est un blocage partiel ou complet de l'intestin, qui empêche le transit normal des matières fécales et des gaz. Ce blocage peut se produire aussi bien dans l'intestin grêle que dans le côlon. Une occlusion intestinale provoque d'importantes douleurs abdominales sous forme de crampes qui récidivent de façon cyclique, des ballonnements, des nausées et des vomissements.

Parentérale : Se dit de l'administration d'un médicament qui se fait par injection (intramusculaire, intraveineuse, etc.) et non par le tube digestif (voie dite entérale).

Perturbations hydro-électrolytique : C'est un Déséquilibre hydro-électrolytique c'est-à-dire un déséquilibre des rapports entre les différents électrolytes (sodium, potassium, chlore, calcium magnésium, phosphore...) et l'eau contenus dans l'organisme.

Thrombose : Coagulation du sang dans un vaisseau ou dans une cavité cardiaque.

Triglycérides : Ils sont une variété de lipides, c'est-à-dire de corps gras, appelé également triacylglycérides, ils sont composés de trois molécules d'acides gras, reliées à une molécule de glycérol. Ils ont un rôle fondamental : ils sont une réserve d'énergie très importante.

<h1>Introduction générale</h1>

Introduction générale

La nutrition parentérale consiste à administrer des nutriments afin de couvrir les besoins des patients pour lesquels la nutrition orale ou entérale est insuffisante voire impossible.

Dans de nombreuses situations, les besoins des patients peuvent être assurés par des poches de nutrition parentérale qui sont composés de macro et/ou micronutriments.

L'objectif principal de ce travail est de formuler et de caractériser une émulsion lipidique de première génération destinée à la nutrition parentérale. Ces préparations sont des systèmes formés par la dispersion de fines gouttelettes d'un liquide dans un autre. Elles sont en général, formées de trois composants : une phase aqueuse, une phase huileuse et des tensioactifs.

Les facteurs technologiques (temps et vitesse d'agitation), la température de l'émulsification, le mode d'introduction des composants, ainsi que d'autres constituants sont des éléments essentiels dans la stabilité des émulsions. Ces paramètres ont été étudiés en 2016 et des conclusions ont été tirées et reportées dans ce présent document.

La formule générale de nos émulsions a été tirée en faisant varier le pourcentage des constituants (huile de soja, lécithine de soja et le tween 80) par l'utilisation de la méthodologie de recherche expérimentale, donnant naissance à une matrice de 20 expériences, considérées comme essais préliminaires à notre étude.

Une étude d'effets et de comparaison entre les facteurs technologiques et de formulation a donné naissance à une matrice de 3 expériences répétées 3 fois chacune pour une éventuelle étude statistique et étude de la reproductibilité, fiabilité et fidélité des résultats de caractérisation.

Le présent manuscrit est composé de deux parties : la partie bibliographique est divisée en deux chapitres, nous présentons dans le premier chapitre des rappels théoriques sur la nutrition parentérale, puis le deuxième chapitre est consacré pour la préparation et la caractérisation des émulsions lipidiques. Dans la seconde partie de ce mémoire, sont présentés nos travaux expérimentaux, les résultats obtenus et leurs interprétations.

Nous clôturons enfin notre travail par une conclusion et des recommandations.

Partie théorique

Chapitre I: nutrition parentérale

I.1. Définition de la nutrition parentérale

La nutrition parentérale (NP) consiste à perfuser, par voie veineuse, une solution ou une émulsion nutritive contenant l'ensemble des nutriments en quantité adaptée rétablissant le maintien du bon état nutritionnel. Elle est utilisée pour prévenir ou traiter une dénutrition sévère chaque fois que l'alimentation orale ou entérale est insuffisante ou impossible.

Elle permet d'assurer les besoins caloriques aux patients dont le tube digestif n'est plus en mesure de jouer son rôle. Sa composition est complexe car elle doit assurer une croissance harmonieuse chez l'enfant et une restauration de la masse musculaire chez l'adulte [1].

I.2. Définition des émulsions parentérales

Selon la pharmacopée européenne sixième édition, ce sont des préparations hétérogènes stériles neutres, isotoniques et apyrogènes destinées à être injectées ou perfusées dans le corps humain ou animal. Elles sont de type L/H ou H/L qui peuvent contenir le (s) principe(s) actif (s) dans l'une des deux phases.

De plus, la taille des gouttelettes doit être inférieure à celle des capillaires les plus fins dans lesquels elles vont circuler afin d'éviter tout risque d'embolie. La taille des particules doit être inférieure à 5 μm .

I.3. Propriétés des émulsions destinées à la nutrition parentérale

- *Neutralité* : les émulsions parentérales doivent avoir un pH proche de la neutralité.
- *hypertonie* : les émulsions pour nutrition parentérale doivent être hypertonique afin d'assurer une alimentation à longue durée avec un débit faible.
- *Apyrogénecité* : toutes les préparations parentérales doivent être apyrogènes, c'est-à-dire ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer par l'injection une brusque élévation de température.
- *Stérilité* : les émulsions parentérales doivent être stériles, c'est-à-dire contiennent un nombre limité de micro-organismes [2].
- *Viscosité* : la viscosité doit être comparable à celle du lait, pour une perfusion et circulation faciles.

I.4. Avantages et inconvénients des émulsions parentérales

Les émulsions présentent un certains nombres d'avantages potentiels tels que :

- Véhicule de médicaments liposolubles.
- Amélioration de la stabilité et la de solubilité : un certains nombres de médicaments tels que le phénobarbital sodique a démontré une stabilité améliorée dans la formulation d'une émulsion, probablement due à une diminution de la sensibilité à l'oxydation ou à l'hydrolyse.

Les émulsions parentérales présentent un certains nombres d'inconvénients :

- Le pourcentage de la phase huileuse de l'émulsion est insuffisant (30 %) pour des doses très élevées de principe actif.
- Les principes actifs peuvent rendre l'émulsion instable lors du stockage.
- Le nombre des émulsifiants est limités pour éviter la complication de la formulation de l'émulsion.
- Exigence technologique particulières ; stérilité, pas de pyrogènes.
- Présente des risques de douleurs, d'irritation ou d'infection au point d'injection [3].

I.5. Indications :

La nutrition parentérale est indiquée dans le cas d'une occlusion intestinale insuffisance intestinale sévère. La suppléance intestinale par la nutrition parentérale est actuellement une indication essentielle pour mettre au repos des lésions inflammatoires (maladie de crohn). Ainsi, la nutrition parentérale totale est indiquée chez les patients qui ne peuvent pas ou qui ne doivent pas s'alimenter par la voie digestive.

I.6. Voies d'administration

❖ **Voie veineuse périphérique** : Elle est mise en œuvre pour une durée de nutrition inférieure à 3 semaine, elle est simple mais nécessite un bon capital veineux et une osmolarité des solutés administrés inférieure à 800 mOsm/ L.

❖ **Voie veineuse centrale** : Elle est préférée pour une durée supérieure à 3 semaine, nécessite la pose d'un cathéter dans le système cave supérieur, par un médecin entraîné dans les conditions d'asepsie chirurgicale (risque d'infection) et permet l'administration de solutés hyperosmolaires [4].

I.7. Complication de la nutrition parentérale totale

- ❖ **Complications liées au cathéter :** Les principales sont les complications mécaniques : échec de pose, obstruction, thrombose, les infections liées au cathéter qui sont définies par la présence d'un microorganisme.
- ❖ **Complication métabolique :** Les plus fréquentes sont les perturbations hydro-électrolytique, les troubles du métabolisme glucidique ou du métabolisme lipidique les carences en vitamines et oligoéléments, les complications hépatobiliaires.
- ❖ **Stéatose :** Il s'agit d'une accumulation intra-hépatocytaire de triglycérides et d'acides gras. C'est la répercussion d'un apport glucidique excessif associé ou non à un apport excessif de lipides.
- ❖ **Complications biliaires :** Elles revêtent des différentes formes : cholécystite lithiasique distension vésiculaire.
- ❖ **Complications psychologiques :** Une évaluation psychologique ainsi qu'un suivi sont absolument nécessaires. Parfois sont prescrits des antidépresseurs ainsi qu'un suivi psychiatrique [4].

I.8. Composants de la nutrition parentérale

Il est possible de décomposer la NP en composants physiologiques : apports énergétiques Protéiques, volumiques et de nutriments essentiels ou en composants chimiques : acides aminés, glucose, lipides, eau, électrolytes et micronutriments (vitamines et oligoéléments).

- ❖ **Glucides :** Les glucides ou hydrates de carbone dont la formule biochimique est $C_m(H_2O)_n$, ont principalement un rôle énergétique. Tous les glucides n'ont pas le même impact sur la santé. Beaucoup de monosaccharides peuvent être utilisés : le fructose le sorbitol ou plus rarement le xylitol, mais Le glucose reste le principale glucide utilisé en nutrition parentérale.

La quantité de glucose à administrer dépend de l'utilisation ou non des lipides. Un gramme de glucose correspond à un apport énergétique d'environ 4Kcal ou 16.7 KJ.

Les glucides devraient représenter dans le cadre d'une alimentation équilibrée ,50 à 55 % des apports énergétiques totaux(AET). Le glucose est disponible sous forme de solutions à 10, 20, 30 et 50% apportant respectivement 400, 800, 1200 et 2000 Kcal/L [4,5].

- ❖ **Lipides** : Ce sont des composés ternaires formés de carbone, hydrogène et d'oxygène et sont insolubles dans l'eau. Dans la circulation sanguine, les lipides sont liés à des transporteurs en formant des lipoprotéines.

Les lipides jouent plusieurs rôles dans l'organisme ; un rôle de structure (membrane cellulaire), vecteur des vitamines liposolubles (A, D, E, K) et précurseur de molécules indispensables à l'organisme (hormones stéroïdes) ainsi qu'ils apportent des acides gras indispensables.

Un gramme de lipide correspond à un apport énergétique d'environ 9 Kcal ou 37,6 KJ. Ils sont présentés sous forme de triglycérides dans des émulsions à phase continue aqueuse stabilisées par des phosphatides d'œufs (lécithines). Les émulsions contiennent 10, 20 ou 30% de triglycérides [4,5].

Il existe différentes formules d'émulsions lipidiques classées en fonction du type d'acides gras (AG) présent :

- ❖ Les émulsions lipidiques de première génération, issues du soja, sont constituées de triglycérides à longue chaîne (LCT) comprenant 16 à 18 atomes de carbone. Ces émulsions apportent de grandes quantités d'acides gras polyinsaturés dont les acides linoléiques et linoléiques qui sont tous les deux des oméga-6 considérés comme essentiels.

- ❖ La seconde génération d'émulsion lipidique a été développée dans le but de diminuer la charge en LCT et acide gras polyinsaturé (AGPI), tout en couvrant les apports en acides gras essentiels. Ainsi des émulsions constituées de 50% de LCT et de 50% de triglycérides à chaîne moyenne (MCT) ainsi que des émulsions à base d'huile d'olive ont été élaborées.

La dernière génération d'émulsion lipidique comprend les émulsions à base d'huile poisson qui ont un taux élevé de LCT de la famille des oméga-3 (n-3) dont l'acide écosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA). Contrairement aux oméga-6, des émulsions de première génération, ceux-ci favorisent la formation de dérivés supérieurs anti-inflammatoires et auraient un bénéfice sur l'immunité chez les patients agressés. Ces émulsions sont utilisées en complément d'une émulsion de première ou deuxième génération et ne devraient pas être administrées seules pour garantir les apports en acides gras essentiels [6].

❖ **Acides Aminés** : Ils sont disponibles sous la forme de solution aqueuse d'acides aminés dispersés. L'apport en acides aminés est exprimé en gramme d'azote (1 g d'azote correspondant à environ 6,25 g d'acides aminés) dont un gramme d'acide aminé délivre 4Kcal [7].

Les acides aminés sont classés en trois catégories :

❖ **Les acides aminés essentiels** : ils ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent être impérativement apportés lors de la nutrition parentérale (isoleucine, leucine, valine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane, lysine)

Ils sont tous présents dans les solutions commercialisées, à des doses convenables, aussi bien pour l'adulte que pour l'enfant.

❖ **Les acides aminés non essentiels** : glucine, sérine, alanine, acide aspartique, acide glutamine et proline, qui sont présents dans la plupart des solutions.

❖ **Les acides aminés semi-essentiels** : ils sont synthétisés par l'organisme sain (histidine, cystéine, arginine et tyrosine). Ils sont présents dans la plupart des solutions.

Les apports en acides aminés essentiels représentent chez le prématuré et le nourrisson plus de 40% des acides aminés totaux, 35% chez l'enfant et 20% chez l'adulte [4].

❖ **Electrolytes** : Les électrolytes doivent être administrés de manière quotidienne dans la NP afin de préserver l'homéostasie électrolytique. Bien que les besoins électrolytiques puissent varier d'un patient à l'autre, ils sont, chez l'adulte, généralement bien couverts par l'apport des nutriments standardisés. Cependant, des adaptations chez les insuffisants rénaux ne sont pas rares et nécessitent parfois d'individualiser les apports électrolytiques. Des apports supplémentaires en parallèle de la NP sont également courants lors de la perte électrolytique importante comme en cas de diarrhée, vomissement ou fistule.

Il existe des présentations de mélanges d'électrolytes prêts à l'emploi destinés à être ajoutés dans les mélanges pour nutrition parentérale [4-6].

❖ **Micronutriments** : Le terme de micronutriment regroupe les vitamines et oligo-éléments dont les besoins sont quantitativement modestes par rapport aux nutriments représentés par les glucides, lipides et acides aminés. Leurs rôles sont néanmoins tout à fait essentiels dans les différents processus métaboliques de l'organisme car souvent en tant que coenzyme, ils permettent leur bon déroulement. S'ils n'ont pas de rôle énergétique à proprement parler, ils sont indispensables pour permettre la libération de l'énergie.

Il existe deux grands groupes de vitamines :

- ❖ Les vitamines hydrosolubles : les vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12) et la vitamine C.
- ❖ Les vitamines liposolubles : sont les vitamines A, D, E et K.

Les oligo-éléments sont représentés par le cuivre, le zinc, le fluor, l'iode, le manganèse et le sélénium [5].

I.9. Rôle des émulsions lipidiques en nutrition parentérale

Les triglycérides à chaîne longue (LCT), seuls lipides utilisés en nutrition parentérale qui sont formés d'ester de glycérol et essentiellement d'acide gras polyinsaturé (n-6) (sont les constituants majeurs d'huile de soja).

Les émulsions lipidiques à chaînes longues jouent plusieurs rôles en nutrition tels que :

- ❖ *Apport énergétique* : Un gramme de lipide délivre un apport calorique élevé (9Kcal/g) par rapport au glucide ce qui permet de réduire de façon importante l'apport glucidique et les complications qui lui sont liées (hyperglycémie, stéatose hépatique) ceci est dû à la très grande quantité d'atomes d'hydrogènes que contient une molécule de lipides. L'oxydation des atomes d'hydrogènes procurent l'énergie nécessaire aux différentes fonctions de l'organisme au repos et au cours d'un exercice physique.
- ❖ *Apport d'acides gras essentiels* : L'utilisation des lipides en nutrition parentérale permet l'apport d'acides gras essentiels en quantités suffisantes aux besoins corporels (près de 70 %) et surtout d'acide linoléique (54 % de l'apport lipidique) qui ne peut pas être synthétisé d'une manière endogène. Les AGPI sont des précurseurs des eicosanoïdes (prostaglandines...), jouant un rôle majeur dans la physiologie cellulaire, la vasomotricité et l'inflammation.
- ❖ *Transporteur de vitamines liposolubles* : Les lipides présentent un moyen de transport des vitamines liposolubles A, D, E K. De ce fait une diminution de la quantité en lipides abaisse la concentration de ces vitamines dans l'organisme. [8, 9].

<p>Chapitre II : préparation et caractérisation d'une émulsion pour nutrition parentérale</p>

II.1. Préparation

Les émulsions sont des systèmes complexes, leur élaboration consiste à combiner de façon adéquate les propriétés physico-chimiques des ingrédients qui composent sa formulation.

La fabrication des émulsions lipidiques passent à travers différentes étapes :

- Préparation des phases : Les ingrédients hydrosolubles et liposolubles sont généralement dissous dans la phase aqueuse et la phase huileuse, respectivement, ainsi que des émulsifiants peuvent être dispersés dans l'une des phases. Les deux phases sont ensuite suffisamment chauffées et agitées pour disperser ou dissoudre les ingrédients.
- Pré-émulsification : C'est l'étape de dispersion-mélange qui va conduire à une simple mise en suspension des gouttelettes de la phase dispersée (huile) vers la phase continue (eau) (gouttes de l'ordre de 100 μm) sous une agitation et température contrôlées.
- Homogénéisation : Dont le but est de réduire la taille des gouttes de façon à conférer à l'émulsion une meilleure stabilité et des propriétés requises.

Ces deux dernières opérations s'effectuent dans des cuves agitées ou dans des conduites munies d'outils appelés respectivement disperseurs et homogénéiseurs. Le pH de l'émulsion fine résultante est ensuite ajusté à la valeur souhaitée et l'émulsion est filtrée à travers des filtres à fin d'éliminer les globules supérieurs à 5 μm .

- Stérilisation : selon les bonnes pratiques de préparation, il existe trois principaux procédés de préparation stérile :
 - la filtration stérilisante : Cette méthode exige que la taille des gouttelettes d'émulsion soit inférieure à 200 nm.
 - La stérilisation thermique : ce processus est utilisable pour les composants thermostables.
 - la préparation aseptique : ce processus est réalisé lorsque la stérilisation dans le conditionnement définitif est impossible. Elle est très encombrante, nécessite beaucoup de travail et des données de validation de processus supplémentaires et une justification lors des soumissions réglementaires [10, 11].

II.2. Caractérisation

II.2.1. Aspect visuel

Une émulsion parentérale ne doit pas présenter aucun signes de séparation de phases ; crémage sédimentation, coalescence ainsi que l'aspect doit être homogène à l'œil nu.

II.2.2. Type de l'émulsion

Le type d'émulsion est une propriété importante. Il existe trois principales méthodes pour déterminer le sens de l'émulsion :

- ❖ **Par dilution** : Une émulsion L/H peut être diluée avec de l'eau mais pas avec une huile c'est l'inverse pour une émulsion H/L.
- ❖ **Par coloration** : Elle consiste l'utilisation de colorants soit hydrophiles ou lipophiles
 - Colorants hydrosolubles : Si l'émulsion est du type L/H, la coloration se propage dans l'émulsion, si elle est du type H /L, elle ne s'étend pas.
 - Colorants liposolubles : Si l'émulsion est du type H /L, la coloration se propage dans l'émulsion, si elle est du type L/H, elle ne s'étend pas.
- ❖ **Par conductimétrie**: La conductivité électrique d'une émulsion est celle de la phase continue. Les émulsions L/H conduisent le courant électrique par contre les émulsions E/H sont des isolants électriques [11].

II.2.3. Taille des gouttelettes

Une émulsification est généralement un procédé d'agitation dans lequel rupture et coalescence sont en équilibre, l'émulsion qui en résulte est un système polydispersé dans lequel coexistent des petites et des grosses gouttes. Cet équilibre dépend de l'agitation de la viscosité, de la température et de la formulation.

La taille et la distribution des gouttelettes sont parmi les caractéristiques les plus importantes d'une émulsion parentérale car elles peuvent avoir un impact direct sur la stabilité du système d'émulsion ainsi que des problèmes chez le patient ; Des gouttelettes supérieures à 5 μm peuvent être piégées dans les poumons et provoquer une embolie pulmonaire. En outre l'augmentation de la taille des gouttelettes est le premier signe de l'instabilité de la formulation.

Plusieurs techniques sont utilisées pour déterminer la taille des gouttelettes, mais le granulomètre laser est le plus utilisé [10].

II.2.4. Potentiel Zeta

Le potentiel Zeta est défini comme le potentiel électrique au plan de cisaillement (limite entre la partie mobile et immobile) de la goutte d'émulsion, est un paramètre utile pour l'évaluation de la stabilité ; la valeur du potentiel Zeta mesuré indique la force de répulsion présente et permet de prédire la stabilité à long terme de l'émulsion. Si toutes les particules en suspension ont un potentiel Zeta négatif ou positif important, elles tendent à se repousser mutuellement et ne peuvent se rassembler. En revanche, si leur potentiel Zeta est faible aucune force ne les empêche de se rassembler et de flocculer.

Un certain nombre de facteurs tels que le pH, la force ionique, le type et la concentration des émulsifiants et la présence d'électrolytes peuvent affecter le potentiel zêta du système. Une valeur de potentiel zêta de ± 25 mV a été suggérée pour produire une émulsion stable [10].

II.2.5. viscosité

Les propriétés rhéologiques d'une émulsion constituent l'un des meilleurs moyens d'étude de l'influence des paramètres de formulation tels que le nombre de facteurs utilisés le rapport entre la phase dispersée et la phase continue et des procédés de fabrication sur les qualités d'un produit. Dans certains cas la floculation d'émulsions augmentera généralement la viscosité pendant le stockage et est importante pour évaluer la stabilité et la durée de conservation du système d'émulsion [10].

II.2.6. pH

Le pH est un paramètre important dans la stabilité des émulsions nutritives, son contrôle est donc nécessaire. Un mélange acide favorise les phénomènes de déstabilisation de l'émulsion. D'un autre côté, un pH plus proche de la neutralité, est synonyme d'une meilleure stabilité de l'émulsion, mais il est en théorie favorable à la contamination microbiologique.

Le pH des émulsions lipidiques évolue au cours de la conservation pour passer de 9 au début à 6 à la fin de la validité. Le pH de ces émulsions doit être de l'ordre $6 \pm 0,5$ [12,13].

II.2.7. Apyrogénéicité

Les préparations parentérales doivent être apyrogènes, c'est-à-dire ne pas renfermer de substances susceptibles de provoquer par injection une brusque élévation de température.

La vérification de l'apyrogénéicité se fait par deux méthodes :

- **Test sur les lapins** : ce test est basé sur l'injection d'un volume de la solution à tester lentement dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin dont on suit l'évolution de la température rectale toutes les trente minutes.
- **Test de limule** (essai de Limulus Amebocyte Lysate(LAL)) : ce test consiste à mettre sur une lame de verre un peu de lysat d'amoebocytes d'un crabe d'Amérique (limule). La réaction est positive s'il y a augmentation de la viscosité ou coagulation du mélange [2].

II.2.8. Stérilité

La Pharmacopée européenne distingue deux techniques pour réaliser l'essai de stérilité la technique par filtration sur membrane et la technique par ensemencement direct. L'ensemencement direct est plus adapté que celle par filtration [14].

II.2.9. Osmolarité

L'osmolarité est la concentration des espèces chimiques qui génèrent la pression osmotique exprimée en osmoles (Osm) ou en milliosmoles (mOsm) par litre de solution [15].

L'osmolarité de l'émulsion peut être mesurée à l'aide d'un osmomètre.

La préparation est isotonique si l'osmolarité mesurée est comprise entre 280 et 300 mOsm/kg. Il existe une autre méthode de contrôle : la méthode biologique aux hématies qui consiste à mettre des volumes égaux du sang et de la solution dans un tube, puis le faire passer dans la centrifugeuse afin de mettre en évidence le phénomène d'osmose et de la pression osmotique, et l'osmolarité des émulsions est déduite selon l'aspect macroscopique et microscopique :

Aspect macroscopique : Si le mélange est de couleur trouble donc l'émulsion est hypertonique, si le mélange est de couleur rouge donc l'émulsion est hypotonique et si le mélange ne change pas de couleur donc l'émulsion est isotonique.

Aspect microscopique :

- Les hématies ne changent pas de forme ni de volume. On dit que cette concentration est isotonique au plasma.
- Les hématies s'aplatissent, augmentent de diamètre et se recroquevillent. L'eau interne a quitté l'hématie (phénomène de plasmolyse). On dit que cette concentration est hypertonique.
- Les hématies augmentent de volume, l'eau de la solution pénètre dans les hématies puis finissent par éclater leur contenu (hémolyse). On dit que cette solution est hypotonique.

II.2.10. Turbidité

Selon la pharmacopée européenne 6^{ème} édition, la turbidité exprime la propriété optique qui fait que, en raison de l'interaction entre la lumière et les particules en suspension dans un liquide, la lumière est diffusée et absorbée plutôt que transmise en ligne droite à travers l'échantillon. Elle permet de déterminer la quantité de matière en suspension par mesure de l'intensité de la lumière transmise.

Quelques valeurs de turbidité des fluides simples et complexes tirés de la littérature :

- Eau usée non-traitée : de 70 à 2000 FNU
- Eau traitée en sortie station d'épuration : de 4 à 20 FNU
- Eau de source : de 0,05 à 10 FNU
- Eau potable : de 0,05 à 1,5 FNU
- Lait : plus de 4000 FNU
- Jus d'orange : de 300 à 900 FNU
- Une nanoémulsion ayant les valeurs de turbidité NTU entre 60 à 600 NTU.

II.2.11. stabilité

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 par les différents phénomènes d'instabilité (crémage ou sédimentation, floculation, coalescence, inversion de phase et la diffusion moléculaire). 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 [11].

Partie expérimentale

Chapitre III : produits, matériels et méthodes

Chapitre III produits matériels et méthodes

III.1. Objectif

Le but de notre travail est de formuler et caractériser une émulsion à base de l'huile de soja pour nutrition parentérale. A cet effet, nous avons combiné entre deux travaux : nos essais préliminaires et les essais réalisés en 2016.

III.2. Produits

Les produits utilisés pour la préparation de l'émulsion lipidique pour nutrition parentérale à base de l'huile de soja sont illustrés dans le tableau ci-dessous :

Tableau N°1: Produits utilisés dans la préparation de l'émulsion pour nutrition parentérale à base de l'huile de soja.

Produit	Description	Provenance
Huile de soja	Huile végétale	CEVITAL(BEJAIA)
Lécithine de soja	Tensioactif non ionique ; $C_{10}H_{19}O_8N^+ P R1R2$ R1 et R2 deux acides diffèrent ou identique	CEVITAL(BEJAIA)
Glycérol	($C_3H_8O_3$) M: 92.09g/mol	UMMTO
Polyoxyéthylène (20) sorbitan monooléate (Tween 80)	($C_{64}H_{124}O_{26}$) M : 1310.00 g/ mol	UMMTO
Eau distillée	H_2O M : 18 g/ mol	UMMTO

III.3. Matériels

III.3.1. Equipements de préparation :

- **Balance** de marque DENVER INSTRUMENT
- **Bain marie** de marque KOTTER MANN
- **Thermomètre à mercure**

- **Agitateur à hélice** de type IKA® T18 digital
- **Homogénéiseur** de type ULTRA-TURRAX®.
- **Verrerie** : Spatule, Bêchers, Pipette en verre graduée, Entonnoir, Tubes hermétiquement fermés, Eprouvette graduée.

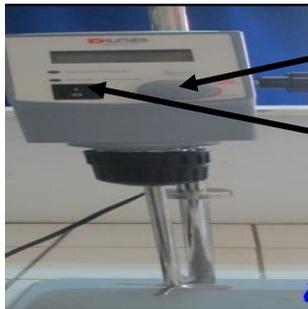


Figure N° 1 : Agitateur à hélice de type IKA® T18 digital

Botton de réglage



Figure N° 2 : Homogénéiseur de type ULTRA-TURRAX®.

ON/ OFF

III.3.2. Equipements de contrôle

Différents matériaux ont été utilisés pour la caractérisation de nos préparations tels que :

- **pH-mètre** de marque HANNA instruments disponible à l'UMMTO. Cet équipement a été utilisé pour le contrôle du pH des diverses préparations.
- **Turbidimètre** de marque EUTECH instrument, disponible à l'UMMTO. Cet équipement a été utilisé pour la mesure de la turbidité des émulsions lipidiques.
- **Viscosimètre à mobile tournant** de type BROOKFIELD (DV-I+ Viscosimeter) disponible à l'ENP. Il est utilisé pour la mesure de la viscosité des émulsions lipidiques.



Figure N° 3 : Viscosimètre à mobile tournant

-**Granulomètre laser** de type MASTERSIZER, Malvern Instruments, disponible au CRD saidal. Cet équipement a été utilisé pour l'étude granulométrique des émulsions lipidiques.

-**Centrifugeuse** de la marque HETTICHE zentrifuger, disponible à l'UMMTO. Cet appareil a été utilisé dans le contrôle de l'isotonicité des préparations.

-**Microscope optique de marque PHYWE**, disponible à l'UMMTO. Il est utilisé pour déduire l'hypertonie des préparations.

-**Conductimètre de type WTW (cond1970i)**, disponible à l'UMMTO. Il est utilisé afin de déterminer le type des émulsions lipidiques.

III.4. Méthodologie de travail

III.4.1. Essais préliminaires

III.4.1.1. Formulation de l'émulsion lipidique

Les émulsions lipidiques destinées à la nutrition parentérale sont des systèmes thermodynamiquement instables, d'où la complication de leur préparation. Pour cela, nous avons entamé le travail par des essais préliminaires en utilisant la méthodologie de recherche expérimentale à fin de bien maîtriser le problème et pour organiser au mieux les essais, en utilisant une matrice de type : plan composite centré iso variant par rotation en étudiant trois facteurs à deux niveaux.

Les niveaux des facteurs ainsi que la matrice utilisée sont présentés ci-dessous :

- X1 : % d'huile de soja.
- X2 : % de TA (lécithine de soja).
- X3 : % de coTA (tween 80).

Tableau N° 2 : Niveaux de chaque facteur

	-1	+1
X1(%)	10	20
X2(%)	0.8	1.8
X3(%)	0.2	0.6

Les réponses étudiées sont les suivantes :

Y1 : tailles des globules

Y2 : viscosité.

Y3 taux de crémage

Tableau N°3 : Matrice des émulsions parentérales en suivant un plan composite iso variance par rotation à trois facteurs et à deux niveaux

N°	X1(%)	X2(%)	X3(%)
1	10	0.8	0.2
2	20	0.8	0.2
3	10	1.8	0.2
4	20	1.8	0.2
5	10	0.8	0.6
6	20	0.8	0.6
7	10	1.8	0.6
8	20	1.8	0.6
9	16.82	1.3	0.4
10	33.64	1.3	0.4
11	15	1.35	0.4
12	15	2.14	0.4
13	15	3.03	0.34
14	15	1.3	1.01
15	15	1.3	0.4
16	15	1.3	0.4
17	15	1.3	0.4
18	15	1.3	0.4
19	15	1.3	0.4
20	15	1.3	0.4

III.4.1.2. Mode de préparation

Afin de préparer l'ensemble des émulsions, nous avons suivi les étapes suivantes :

- Peser les ingrédients et préparer les deux phases dans deux béchers différents sachant que la phase aqueuse est composée de : H₂O + Tween 80 + 2.25% glycérol et la phase huileuse est constituée de : huile de soja + lécithine de soja.
- Chauffer les deux phases (huileuse et aqueuse) à une température de 70°C au bain marie, les deux phases doivent être à la même température simultanément.
- L'émulsification est faite par inversion de phases, c'est-à-dire introduire la phase externe (aqueuse) dans la phase interne (huileuse) sous agitation à hélice (700tr/min) pendant 15 minutes avec un débit d'incorporation faible et contrôlé.
- Augmentation de la température de la préparation jusqu'à 85 °C, afin d'avoir une formulation bien homogène et de réduire la taille des gouttelettes, on fait passer l'émulsion dans un homogénéiseur du type **Ultra-Turax** pendant 15 minutes à une vitesse d'homogénéisation 15000 tr/min.
- Refroidissement rapide dans un bain d'eau froide jusqu'à ce que l'émulsion soit à 20°C. Après cette étape l'émulsion est introduite dans des tubes hermétiquement fermés pour les différents tests.

III.4.2. Synthèse des données relatives aux variations des paramètres de procédé

Une matrice composite à face centrée a été utilisée à fin d'étudier l'influence de deux paramètres à deux niveaux (temps et vitesse d'homogénéisation). (Voir annexe).

D'après les résultats trouvés, nous avons noté que les émulsions stables en faisant varier les facteurs du procédé, sont les préparées dans les conditions suivantes :

Tableau N°4: conditions de préparation des émulsions stables.

Essai	V _h (tr/min)	t _h (min)
2	20000	10
5	8000	15
9	14000	15

NB : l'essai N° 5 reste le plus stable, donc il présente le meilleur résultat.

Chapitre III produits matériels et méthodes

III.4.3. Essais d'optimisation

En rassemblant les résultats des travaux précédents, nous avons opté à la formule et aux essais d'optimisation de la préparation de l'émulsion pour nutrition parentérale à base de l'huile de soja, comme présenté, ci-dessous (voir tableau N°5 et N°6) :

III.4.3.1. Déduction de la formule qualitative et quantitative

A l'issue des résultats des essais préliminaires et des essais réalisées en 2016 (formulation d'un soluté massif pour nutrition parentérale), nous avons déduit une formule (Tableau N°5) de l'émulsion lipidique pour nutrition parentérale à base de l'huile de soja qui répond à la formule quantitative et qualitative du Princeps oliclinomel de Baxter.

Tableau N°5: Formule qualitative et quantitative de l'émulsion pour nutrition parentérale

	Ingrédient	%
Phase huileuse	Huile de soja	10
	Lécithine de soja	1.2
Phase aqueuse	Glycérol	2.25
	Tween 80	0.4
	Eau distillée	Qsp100 % (86.15g)

III.4.3.2. Essais d'optimisation du procédé en fonction de la formule

Afin d'étudier la fiabilité, reproductibilité et la fidélité des résultats, nous avons réalisé 3 essais en faisant varier deux facteurs Vitesse d'homogénéisation et temps d'homogénéisation. Ces essais ont été reproduits 3 fois. Les résultats ont subi une étude statistique élémentaire (moyenne, écart-type et variance).

Tableau N°6: Essais des émulsions optimales.

N	Vh (tr/min)	th (min)
1	20000	10
2	20000	10
3	20000	10
4	14000	12.5
5	14000	12.5
6	14000	12.5
7	8000	15
8	8000	15
9	8000	15

III.4.3.3.Mode de préparation

Afin de préparer l'ensemble des émulsions, nous avons passé par les étapes suivantes :

- Peser les ingrédients et préparer les deux phases dans deux béchers différents.
- Chauffer les deux phases (huileuse et aqueuse) à une température de 60°C au bain marie, les deux phases doivent être à la même température simultanément.
- L'émulsification est faite par inversion de phases, c'est-à-dire introduire la phase externe (aqueuse) dans la phase interne (huileuse) sous agitation à hélice (700tr/min) pendant 5 minutes avec un débit d'incorporation faible et contrôlé, afin d'avoir une formulation bien homogène et de réduire la taille des gouttelettes, on fait passer l'émulsion dans un homogénéiseurs du type **Ultra-Turax** pendant une durée et une vitesse d'homogénéisation recommandées pour chaque essai.
- Refroidissement rapide dans un bain d'eau froide jusqu'à ce que l'émulsion soit à 20°C. Après cette étape l'émulsion est introduite dans des tubes en verre hermétiquement fermés pour les différents tests ; chaque échantillon est dévissé en deux parties, une partie est conservée à température ambiante et l'autre partie est conservée dans un frigo.

Le montage du système de préparation est confectionné manuellement pour la préparation des émulsions (voir figure N° 4 ci-dessous) :

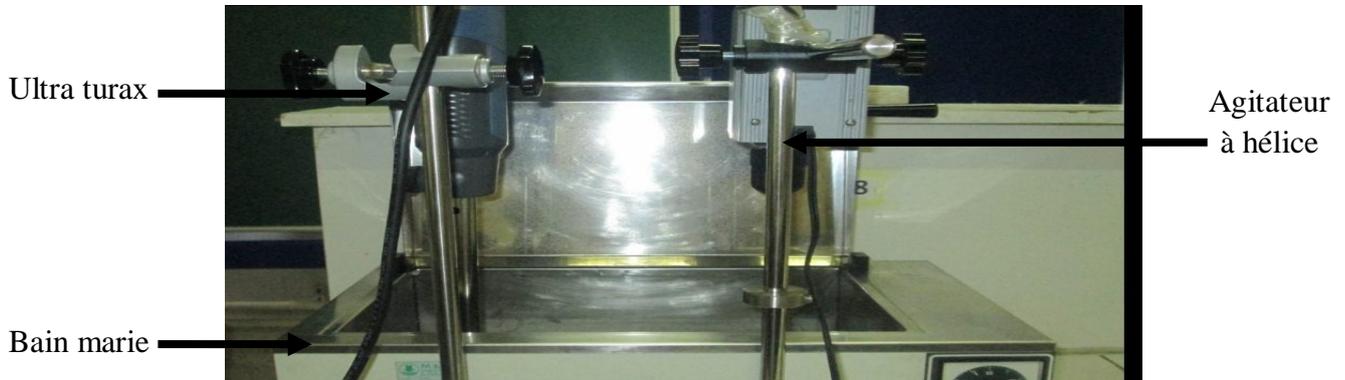


Figure N° 4 : Montage du système de préparation des émulsions

Remarque : le pH de l'émulsion lipidique est ajusté avec NaOH de 0.1N à une valeur entre 8.5 et 9.

III.4.3.4. Caractérisation des émulsions optimales

Selon les moyens disponibles, nous avons effectué les contrôles suivants :

- Taux de crémage (%)
- pH
- Type de l'émulsion
- Viscosité (Cp)
- Turbidité (NTU)
- Isotonicité
- Taille des globules (μm).

Chapitre IV : résultats et discussions

Une fois les émulsions lipidiques sont préparées, nous procédons à la caractérisation des essais et à une comparaison entre les émulsions conservées à température ambiante et ceux qui sont gardées à froid (+ 4°C) afin d'étudier l'impact de la température sur la stabilité de ces émulsions.

IV.1. Résultats de la caractérisation des essais préliminaires

IV.1.1. Type des émulsions

Toutes les émulsions sont de type H/E, et cela est réalisé à l'aide d'un conductimètre. Lors de l'introduction de la sonde de l'appareil dans l'émulsion nous remarquons que cette dernière donne des valeurs élevées de la conductivité, ce qui veut dire que la préparation conduit de l'électricité et donc la phase externe c'est de l'eau.

IV.1.2. Aspect visuel

L'examen macroscopique des émulsions et l'évaluation des paramètres organoleptiques sont des paramètres primordiaux.

A t_0 , toutes les émulsions préparées sont homogènes et présentent un aspect blanc laiteux. L'aspect visuel des émulsions peut être aussi expliqué par le taux de crémage (la hauteur clarifiée sur la hauteur totale de l'émulsion multiplié par 100 %).

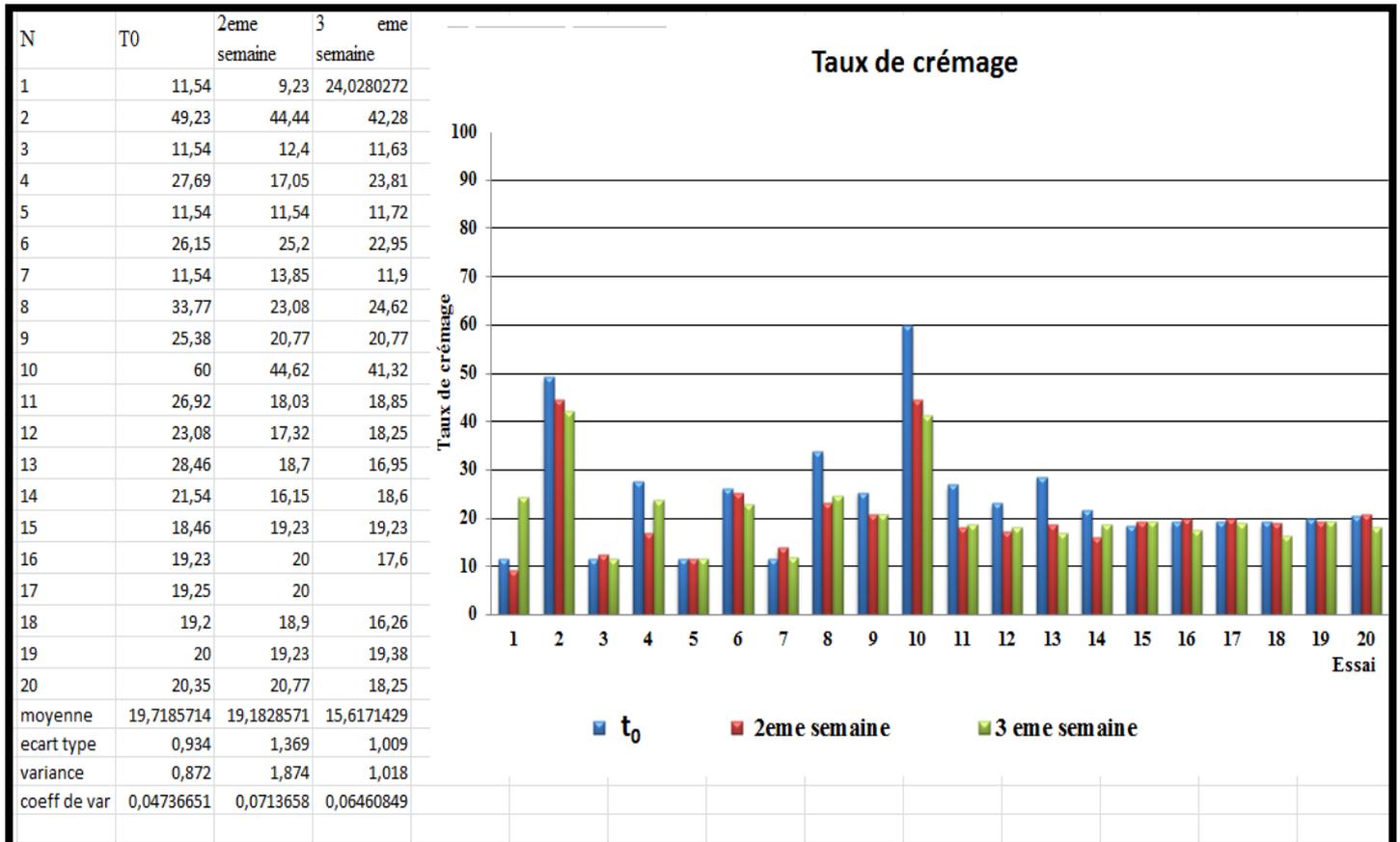


Figure N° 5 : le taux de crémage des émulsions préparées.

Selon que la densité de la phase dispersée soit plus ou moins dense que la phase dispersante, nous distinguons la sédimentation ou le crémage.

D'après les résultats illustrés dans la figure N°5, nous observons qu'à t_0 ainsi qu'après trois semaines aucune des émulsions ne présentent un taux de crémage inférieur à 10%, alors ces émulsions ne présentent pas les meilleurs résultats en terme du taux de crémage.

D'après le coefficient de variation calculé qui est inférieur à 5 %, nous constatons que les résultats sont reproductibles.

IV.1.3.pH

Le potentiel hydrogène est un paramètre très important, il permet de contrôler la stabilité chimique des émulsions pour NP.

La figure ci-dessous représente les valeurs du pH des émulsions à base d'huile de soja.

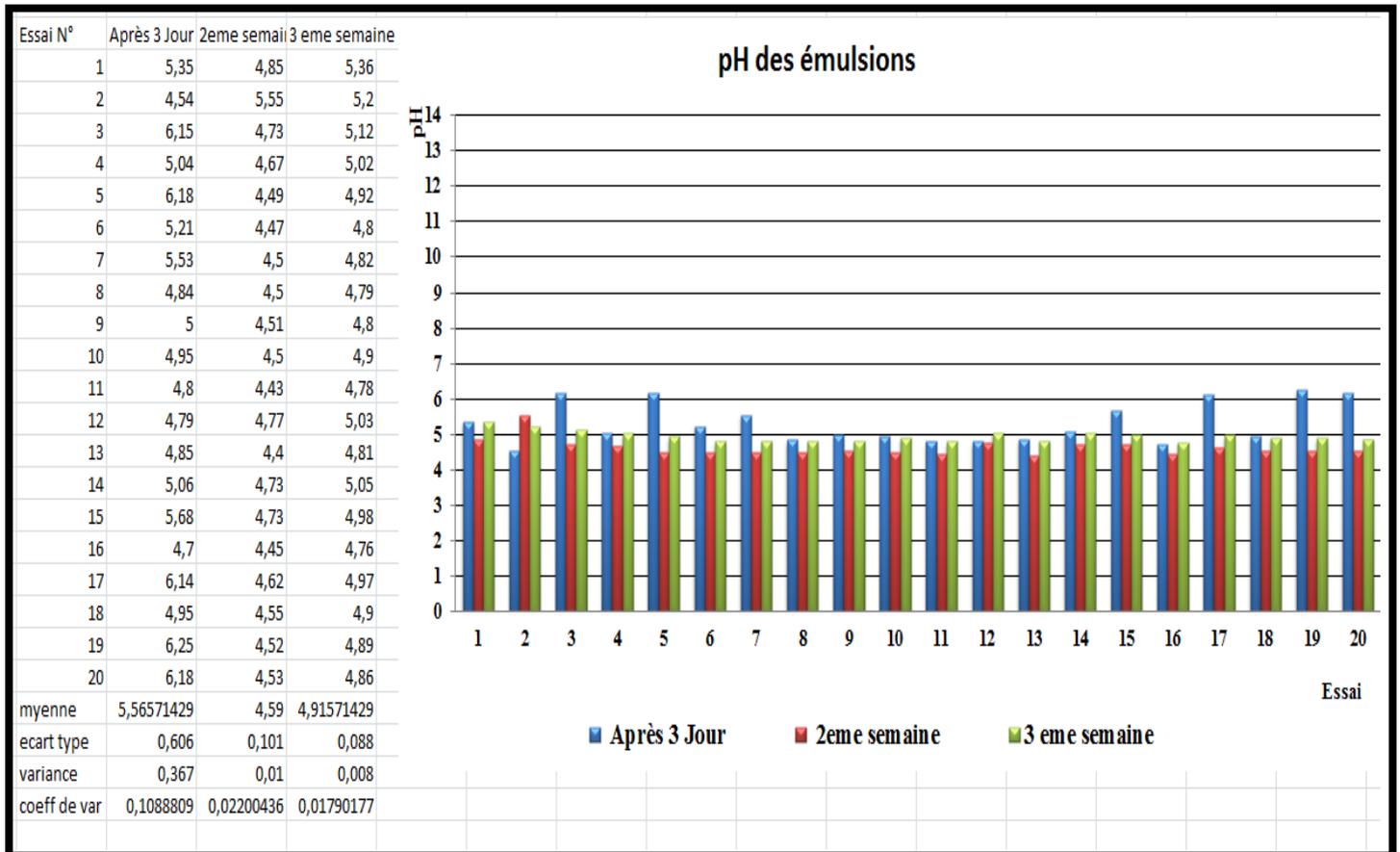


Figure N° 6 : Le pH des émulsions lipidiques.

D'après les résultats illustrés dans la figure N° 6 nous observons qu'après trois jours de la préparation, presque toutes les émulsions présentent un pH loin de la neutralité car nous n'avons pas ajusté le pH pendant la préparation, comme il peut être dû aux particules du charbon émises par l'Homogénéiseur.

D'après le coefficient de variation calculé qui est inférieur à 5 % nous constatons que les résultats du pH sont reproductibles.

IV.1.4. Viscosité: (Cp)

La figure ci-dessous représente la viscosité des émulsions préparées

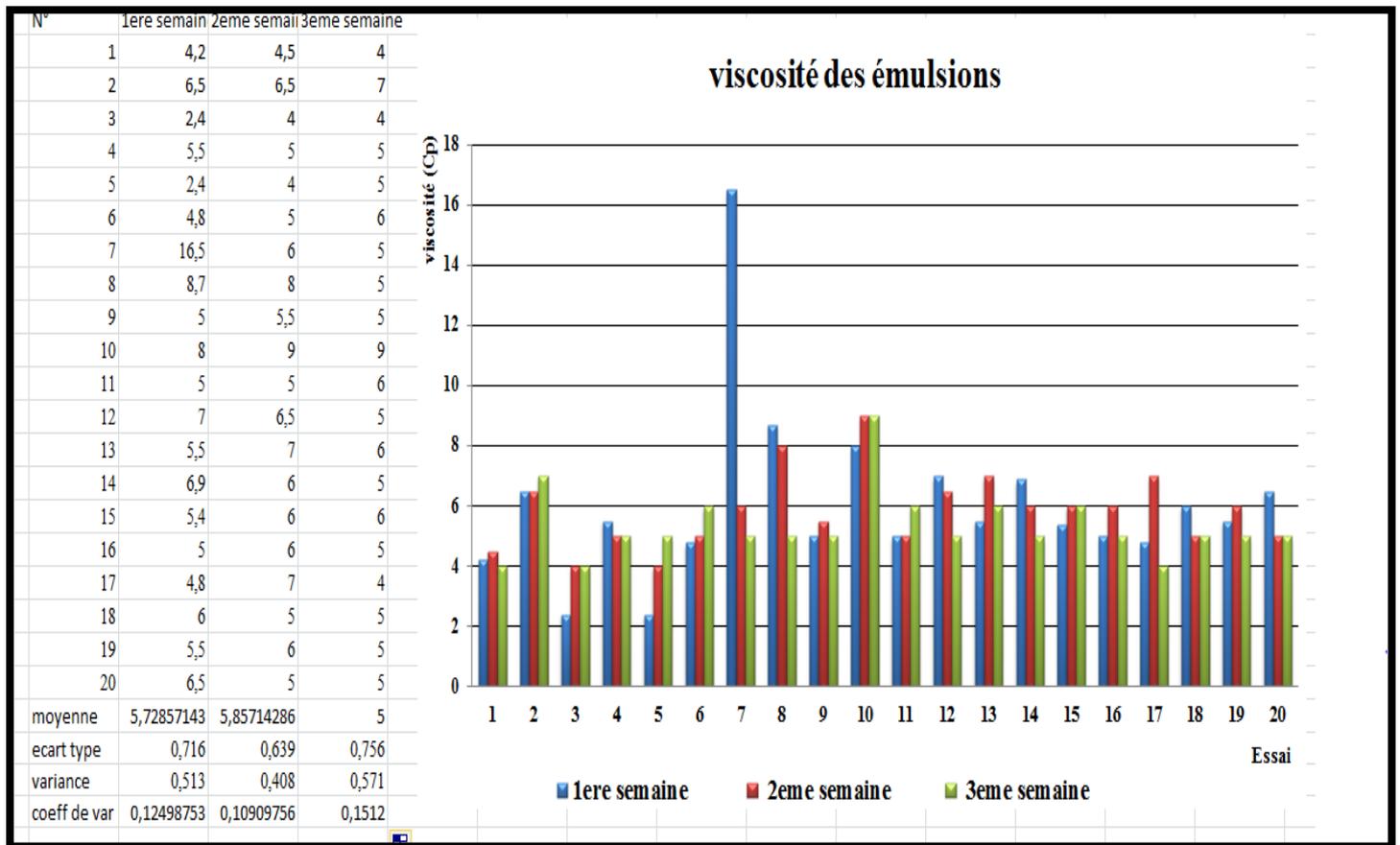


Figure N° 7 : la viscosité des émulsions préparées.

D’après les résultats illustrés dans la figure N° 7, nous observons que la viscosité de toutes les émulsions préparées est faible et répond à la norme.

D’après le coefficient de variation calculé qu’est inférieur à 5 %, nous constatons que les résultats de la viscosité sont reproductibles.

IV.1.5. Turbidité : (NTU)

La figure ci-dessous représente la turbidité des émulsions préparées

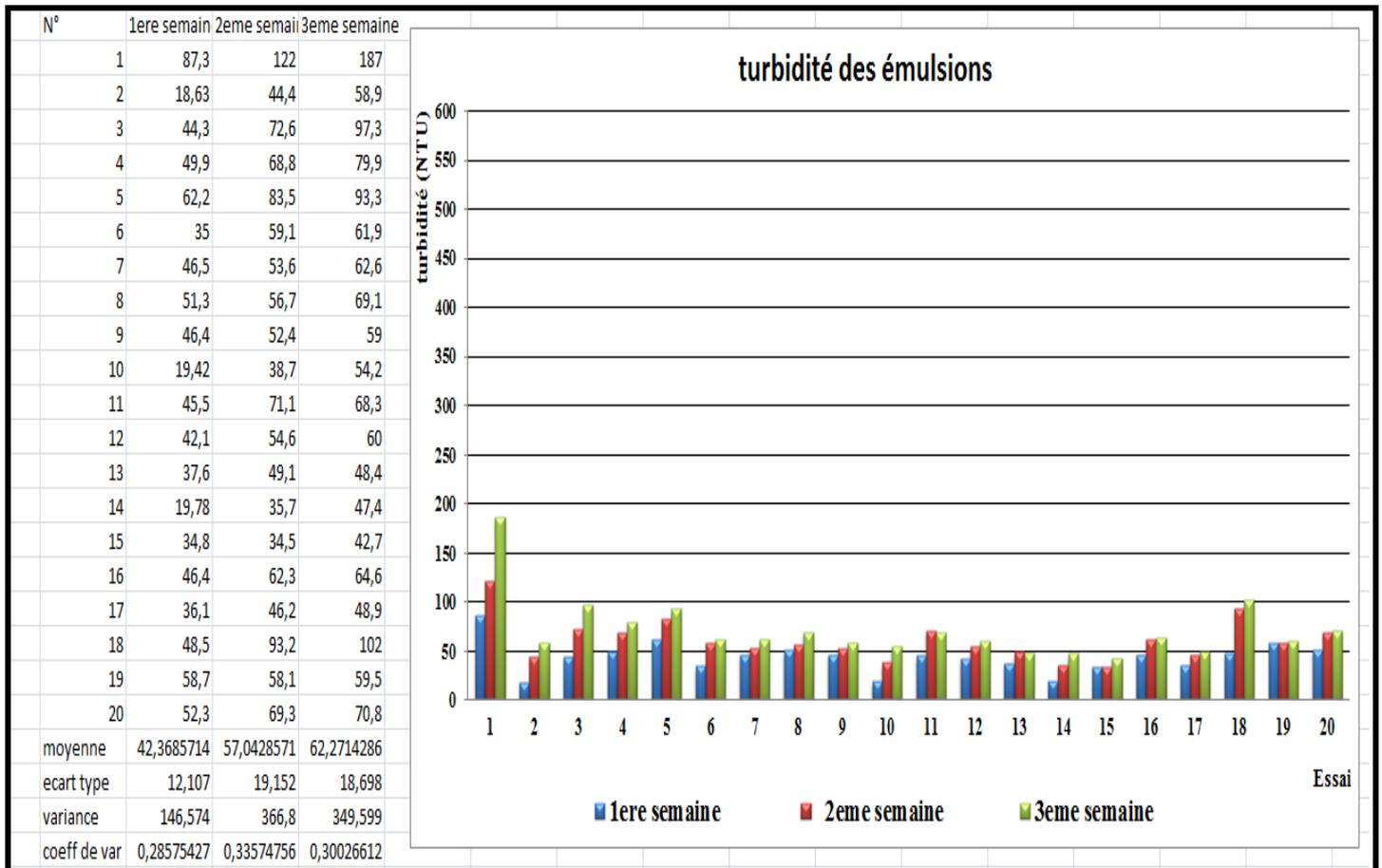


Figure N° 8: la turbidité des émulsions préparées.

D’après les résultats illustrés dans la figure N° 8, nous observons que la turbidité des émulsions préparées est faible et elle est comprise entre 8.63 et 187 NTU, donc la réflexion de la lumière est également faible, ce qui signifie que la lumière passe à travers les interstices suite aux très faibles tailles des gouttelettes.

D’après le coefficient de variation calculé qu’est supérieur à 5 %, nous constatons que les résultats de la turbidité ne sont pas reproductibles.

IV.2. Résultats de la caractérisation des émulsions optimales

IV.2.1. Sens de l'émulsion

Toutes les émulsions sont de type H/E, et cela est réalisé à l'aide d'un conductimètre. Lors de l'introduction de la sonde de l'appareil dans l'émulsion nous remarquons que cette dernière donne des valeurs élevées de la conductivité, ce que veut dire que la préparation conduit de l'électricité et donc la phase externe c'est de l'eau.

IV.2.2. Aspect visuel

A T_0 , toutes les émulsions préparées sont homogènes et présentent un aspect blanc laiteux.

Les résultats de taux de crémage des différentes émulsions sont regroupés dans les figures N°9 et 10 :

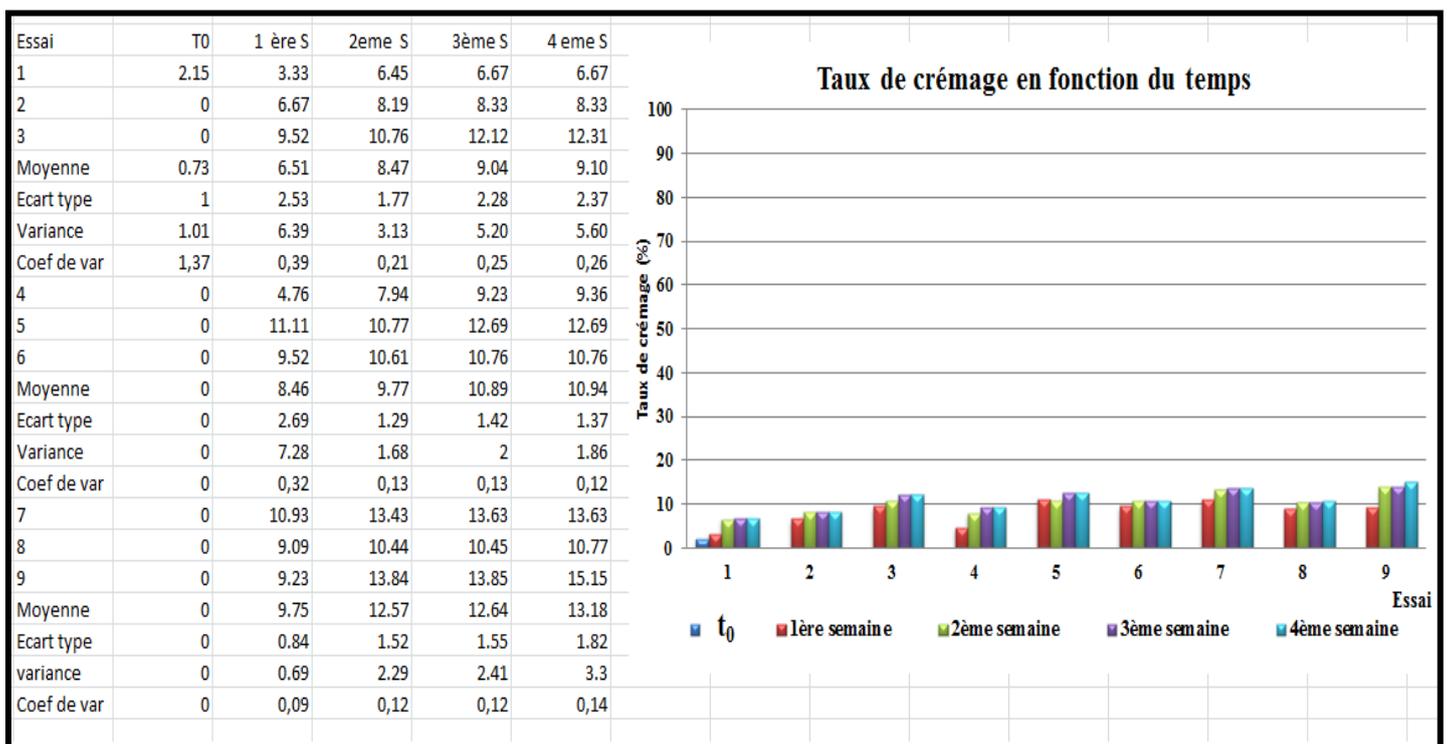


Figure N° 9: Taux de crémage des émulsions conservées à froid.

D'après les résultats illustrés dans la figure N° 9 nous observons qu'à t_0 toutes les émulsions présentent un taux de crémage nul sauf l'émulsion n°1, mais à partir de la 1^{ère} semaine nous remarquons une augmentation de taux de crémage sans dépasser 10% sauf pour l'émulsion 5 et 7.

Dans les trois semaines suivantes le taux de crémage continu à augmenter pour l'ensemble des émulsions sans que la 1^{ère}, 2^{ème} et 4^{ème} émulsion dépasse les 10%. Alors ces dernières émulsions présentent les meilleurs résultats en termes de taux de crémage.

L'augmentation du taux de crémage peut être du à l'augmentation de la taille des gouttelettes de la phase dispersée.

D'après le coefficient de variation calculé qui est inférieur à 5 %, nous constatons que les résultats du taux de crémage sont reproductibles.

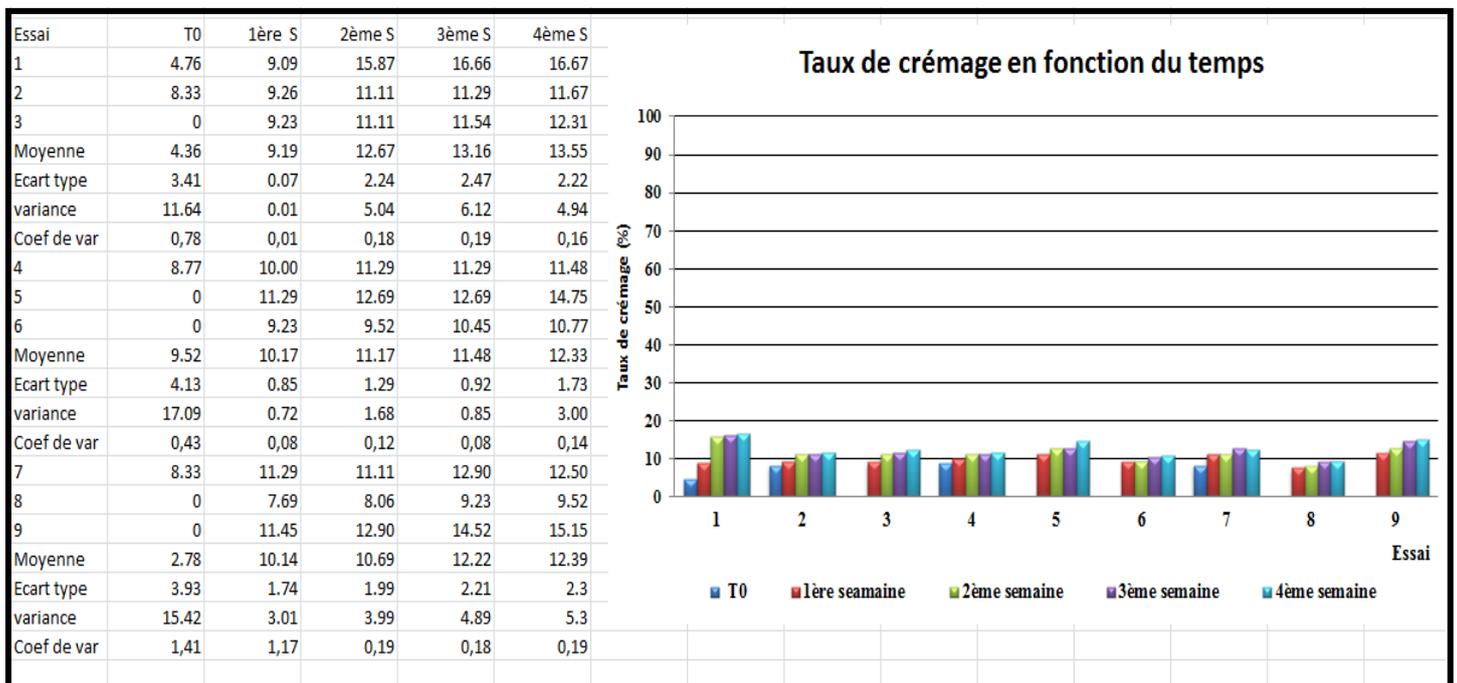


Figure N° 10: Taux de crémage des émulsions conservées à température ambiante.

D'après les résultats illustrés dans la figure N° 10, nous observons qu'à T0 il n'y a que 5 émulsions qui ont un taux de crémage nul (3, 5, 6, 8, 9). A partir de la 1^{ère} semaine nous remarquons une augmentation de taux de crémage qui dépasse les 10% pour les émulsions 4, 5, 7 et 9, dans les trois semaines suivantes le taux de crémage continu à augmenter pour l'ensemble des émulsions et dépasse les 10 % sauf pour l'émulsion 8, donc cette émulsion présente le meilleur résultat.

D'après le coefficient de variation calculé qu'est inférieur à 5 %, nous constatons que les résultats du taux de crémage ne sont pas reproductibles.

IV.2.3. Isotonicité

Les résultats de l'isotonicité de l'ensemble des émulsions lipidique sont rassemblés dans le tableau N° 7:

Tableau N° 7: résultats de l'isotonicité de l'ensemble des émulsions lipidique.

Essai	Froid	Température ambiante
1	Hypotonique	Hypotonique
2	Hypotonique	Hypertonique
3	Hypertonique	Hypertonique
4	Hypertonique	Hypertonique
5	Hypertonique	Hypotonique
6	Hypotonique	Hypotonique
7	Hypotonique	Hypotonique
8	Hypotonique	Hypotonique
9	Hypertonique	Hypotonique

Les émulsions lipidiques doivent être hypertonique, donc, d'après les résultats qui sont représentés dans le tableau N°11, nous remarquons que pour les:

- Emulsions 3, 4,5 et 9 qui sont conservées à froid sont hypertoniques, donc elles répondent à la norme
- Emulsions 2,3 et 4 qui sont gardées à température ambiante sont hypertonique, donc elles ne répondent pas à la norme.

IV.2.4. Mesure de pH

Les résultats de pH des émulsions qui sont conservées à froid et à température ambiante sont regroupés dans les figures N° 11 et N° 12 respectivement :

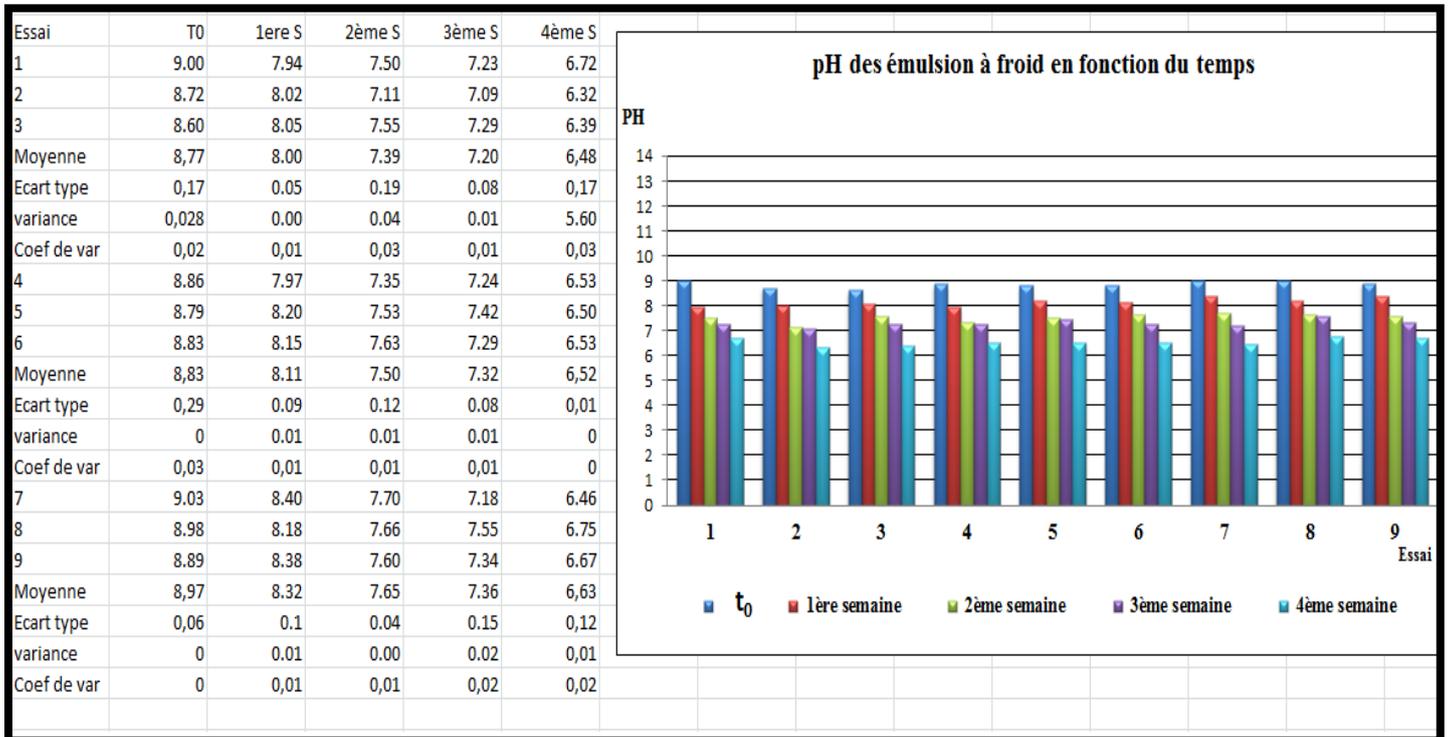


Figure N° 11: pH des émulsions conservées à froid.

D'après les résultats présentés dans la figure N° 11, nous observons que les valeurs de pH diminuent au cours du temps pour la totalité des émulsions, mais en restant dans l'intervalle $6 \pm 0,5$.

Ce phénomène peut être expliqué par la dégradation de l'huile qui donne naissance à des acides gras libres [6].

D'après le coefficient de variation calculé qu'est inférieur à 5%, nous constatons que les résultats du pH sont reproductibles.

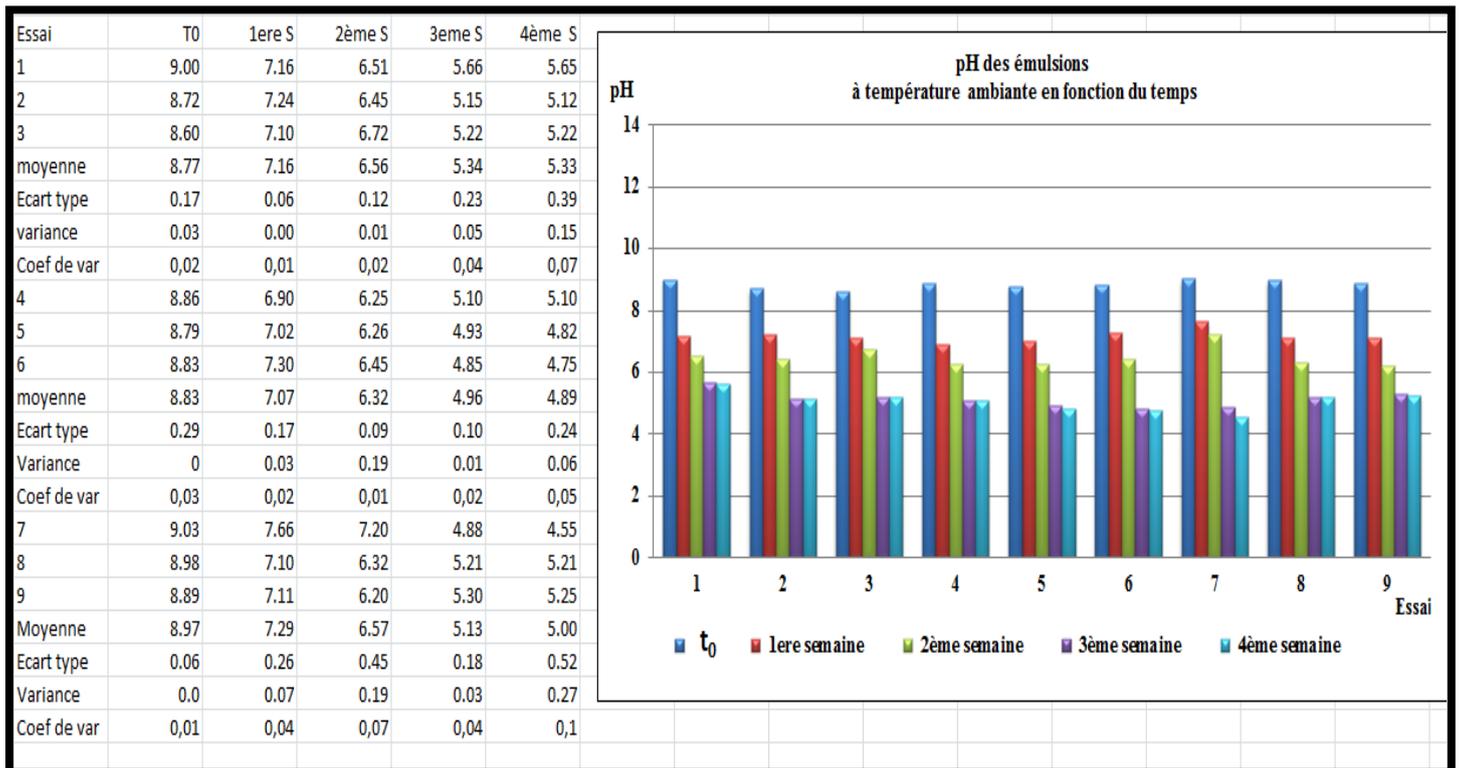


Figure N° 12 : pH des émulsions conservées à température ambiante.

Pour les préparations qui sont conservées à température ambiante, le même phénomène a été observé que précédemment.

D’après le coefficient de variation calculé, nous constatons que les résultats du pH sont reproductibles.

La comparaison entre le pH des échantillons à différents milieux de stockage montre que la chute des valeurs de pH des émulsions à température ambiante est plus grande que celles des émulsions à froid. Nous constatons donc que la température influe considérablement sur ce paramètre chimique.

IV.2.5. Viscosité (Cp)

Les résultats de la viscosité sont présentés dans la figure N°13 :

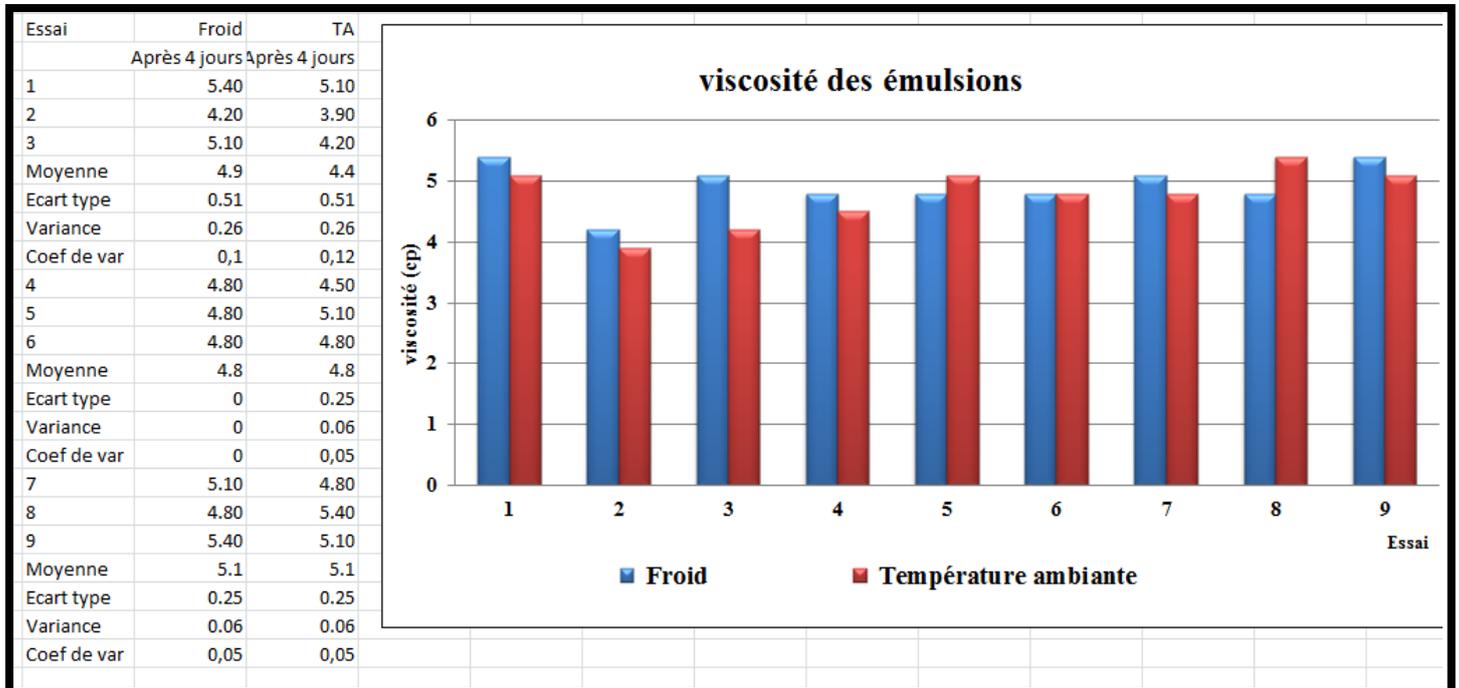


Figure N ° 13: Viscosité des émulsions préparées.

Les résultats de la figure N°13 montrent que d’une manière générale, la viscosité des préparations à froid est supérieure que celle des émulsions à température ambiante mais ils restent toujours dans les normes.

D’après le coefficient de variation calculé, nous constatons que les résultats de la viscosité sont reproductibles.

IV.2.6. Turbidité (NTU)

Les résultats de la turbidité des émulsions conservées à froid et à température ambiante sont récapitulés dans la figure N°14:

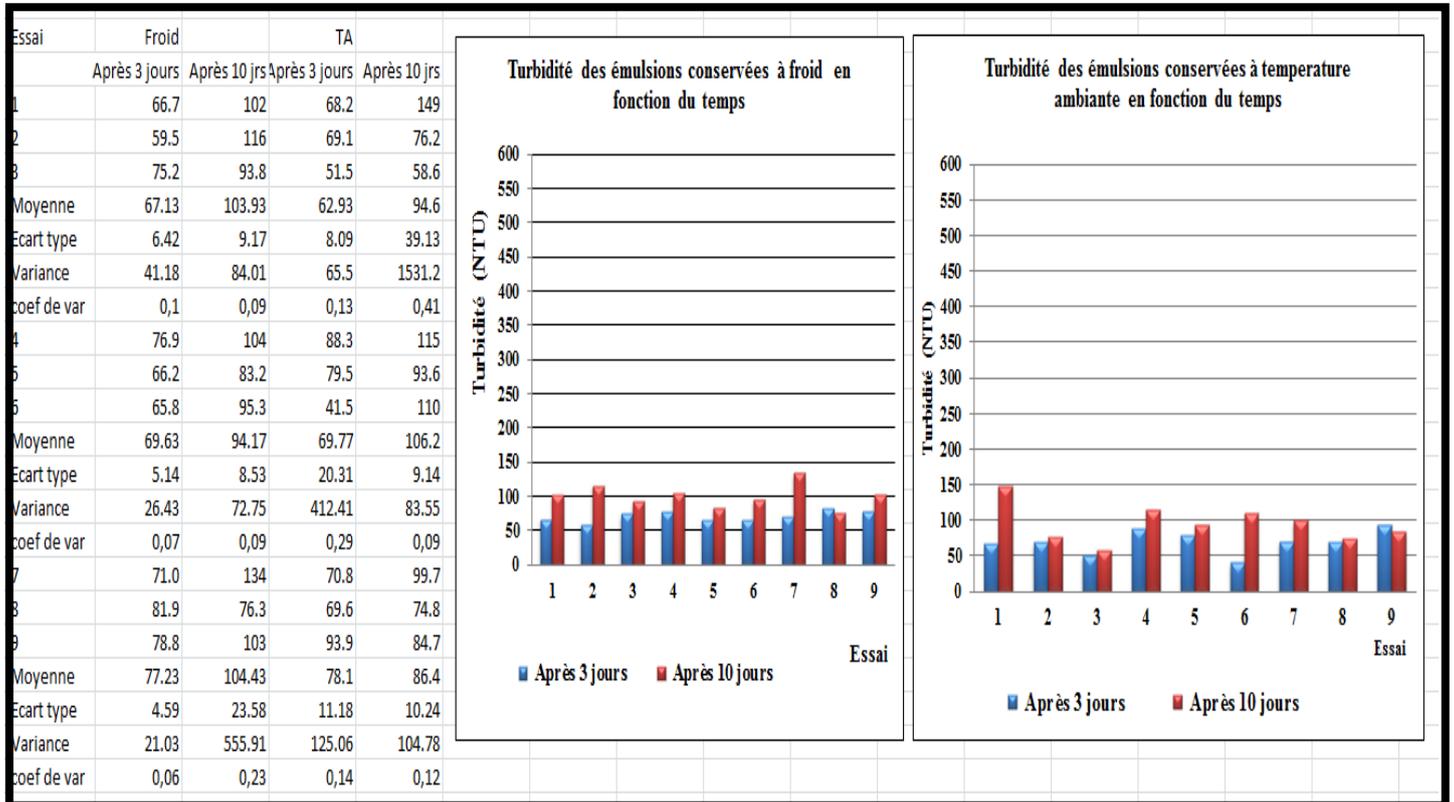


Figure N ° 14 : Turbidité des émulsions préparées.

D’après les résultats illustrés dans la figure N°14, nous observons que la turbidité augmente au cours du temps pour l’ensemble des émulsions quel que soit conservées à froid ou à température ambiante sauf pour l’émulsion 8 (conservée à froid) et 9(conservée à température ambiante).

L’augmentation de la turbidité est due à l’agglomération des gouttelettes mais sans coalescence.

D’après le coefficient de variation calculé qu’est inférieur à 5 %, nous constatons que les résultats de la turbidité sont reproductibles.

IV.2.7. Taille des gouttelettes (μm)

La mesure de la taille des globules a été effectuée pour certaines émulsions après 21 jours de la préparation.

Les tailles des globules des émulsions lipidiques sont représentées dans le tableau N°8 :

Tableau N°8 : tailles des globules des émulsions lipidiques.

Essai	Froid
1	
2	1,29
3	1,64
4	1,43
5	1,33
6	1,42
7	2,35
8	3,09
9	3,01

D'après les résultats figurés dans le tableau N°8, nous remarquons que la taille des globules des émulsions conservées à froid est inférieure à 5 μm , donc elles répondent à la norme.

Nous constatons que plus la vitesse d'homogénéisation est grande plus la taille des gouttelettes est faible, ce qu'est logique.

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans ce présent travail, nous avons procédé à une formulation d'une émulsion lipidique destinée à une nutrition parentérale.

La formulation des émulsions lipidiques n'est pas facile car de nombreux paramètres peuvent influencer sur sa stabilité, quel que soit physique ou chimique. Pour cela nous avons étudié une émulsion à base d'huile de soja en faisant varier les paramètres technologiques (temps d'homogénéisation et vitesse d'homogénéisation) en vue de déterminer l'état le plus stable.

Ensuite, nous avons caractérisé les émulsions conservées dans des conditions différentes (à froid et à température ambiante) en mesurant diverses propriétés à intervalles de temps réguliers.

D'après nos résultats nous pouvons noter que :

- La température est un paramètre influant sur la stabilité des émulsions lipidiques, pour cela ces dernières doivent être conservées à (+4°C°) afin d'éviter leur dégradation ainsi que la contamination microbienne.
- Les résultats du taux de crémage, du pH, de la viscosité et de la turbidité sont reproductibles dans les deux conditions de stockage.

Pour l'obtention d'une meilleure émulsion pour NP il est recommandé de :

- Procéder à une filtration et une stérilisation telle qu'il est recommandé dans la littérature.
- Utiliser un micro fluidiseur pour diminuer la taille des particules environ 0.2-0.5 µm.
- Utiliser la méthodologie de recherche expérimentale qui permet d'organiser aux mieux les essais et de déduire les paramètres influents sur les réponses et de les modéliser.



4



5



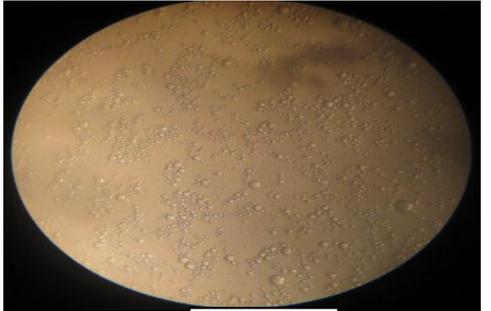
6



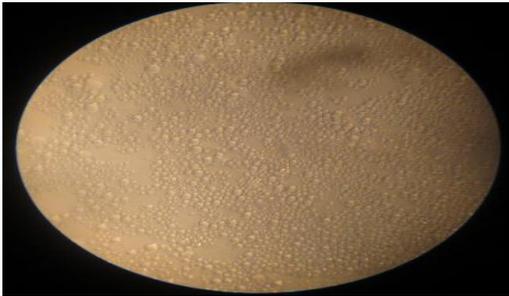
7



8



9



10



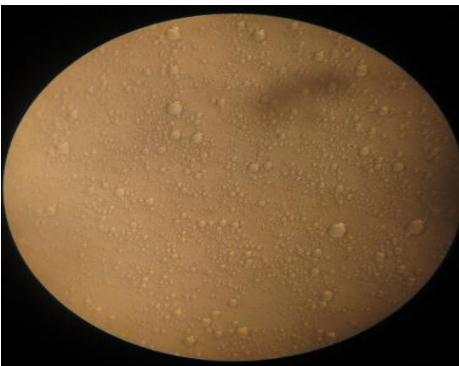
11



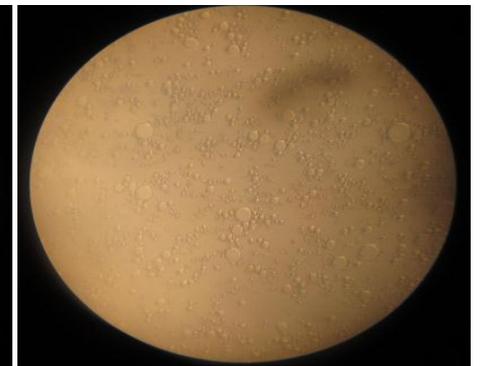
12



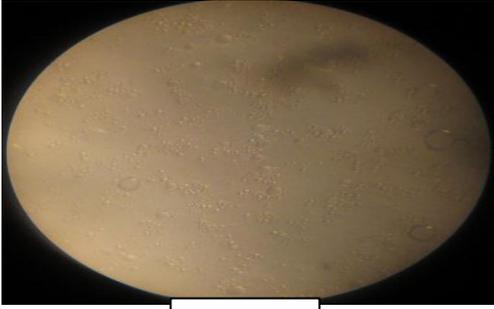
13



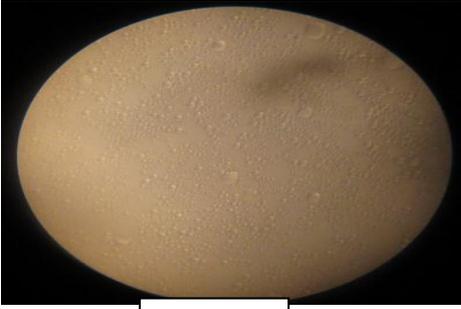
14



15



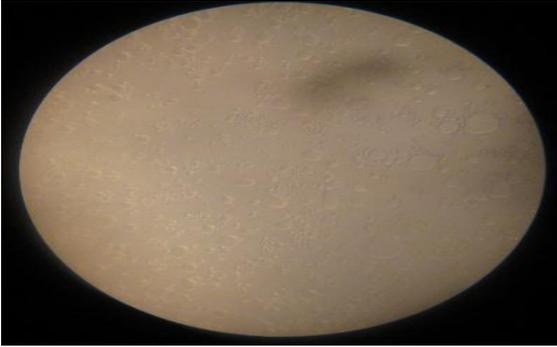
16



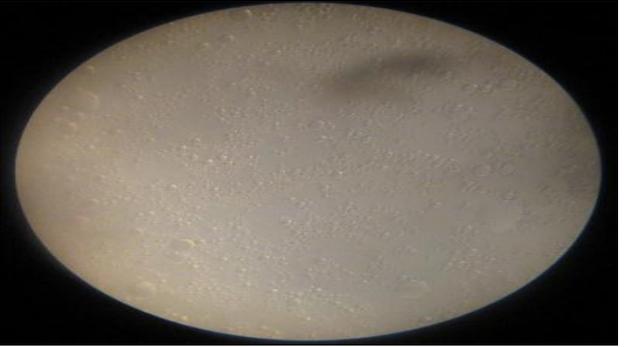
17



18



19



20

Référence :

- 1-BRUNAUX F. 2002. Préparation de mélange pour nutrition parentérale dans une pharmacie a usage intérieur en jeu de l'inspection. Mémoire de l'école nationale de la santé publique: pharmacien inspecteur de santé publique: Rennes.
- 2 : Le Hir A, CHAUMEIL J-C, BROSSARD D. 2009.Pharmacie galénique.9^{ème} éd. Belgique : ELSEVIER MASSON.
- 3- LEFELL G, NANDIVADA P, MGUYA K, PUDER M . 2015. Intravenous lipid emulsion in parenteral nutrition. Advances in nutrition.6, 5, 600-610.
- 4-MARIE-PAULE V, ALAIN J. 2005. Principes de nutrition pour le pharmacien. Paris : TEC et DOC.
- 5- CHEVALIER L. 2005. Nutrition : principes et conseils. 2nd éd. Belgique : Masson.
- 6- BOUCHOUD L. 2012. Formulation et impact clinique de nutritons Parentérales Standards pour le prématuré et sécurisation du processus d'administration par des études de compatibilité physicochimique. Doct : pharmacienne FPH de sorale (GE) : Genève.
- 7- BARNOUD D. 2009. Place de la nutrition parentérale en réanimation. Réanimation, 18,493-500.
- 8- MCARDLE W, KATCH F.I, KATCH V.L.2004.nutrition et performances sportives.1^{ere} éd.USA: de boeck.
- 9-CHAMBRIER C, BOULETREAU P, GELAS P.les lipide en nutrition parentérale : quoi de neuf? .41-42.
- 10- HIPPALGAONKAR K, MAJUMDAR S, KANSARA V.2010. Injectable lipid emulsions-advancement, opportunities and challenges, AAPS Pharm Scitech.11(4) :1526-1540.
- 11- NADINE P.2010. Préparation d'émulsions par inversion de phase induite par agitation. DOCT : pharmacienne .université Henri poincare- Nancy 1.

12-CHLOE ST.2007.nutrition parentérale et médicaments intraveineux aux CHU de NANCY : enquête transversale sur la prescription, les modes d'administration et la comptabilité. Doct : docteur en pharmacie : NANCY.

13-Lucie B.2008.Standardisation et stabilité des nutriments parentéraux pour la néonatalogie.Diplôme d'Etudes Supérieures. : Pharmacien : Hospitalière : Genève.

14- FAURE S.2010.Les préparations hospitalières de médicaments anticancéreux a doses standardisées (*concept de « dose-banding »*) : une nouvelle technique de fabrication au CHR de METZ –TH. Doct : pharmacien :université HENRI POINCARE - NANCY 1

15- TOLLEC S, TOUZIN K, MARTIN B, FOREST J-M, HILDGEN P, LEBEL D BUSSIERES J-F.2010. Étude pilote portant sur la concordance entre l'osmolarité calculée et l'osmolalité mesurée des solutions d'alimentation parentérale.Pharmactuel, 43,84-89.

16- SIDI SAID L, IKOUFER Dj.2016. Formulation d'un soluté massif pour nutrition parentérale. Mémoire de master : chimie pharmaceutique : UMMTO.