REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité:

Chimie Macromoléculaire

Par:

LOUNAS Mourad

HARICHANE Mounir

Thème:

Caractérisations des propriétés physico-chimiques d'un système de libération contrôlée à base de biopolymères

Soutenu publiquement le : 07 / 09/ 2020, Devant le jury composé de :

EULDJI Amel	MAA	Université de Médéa	Présidente
KIRDI Rachida	MCB	Université de Médéa	Examinatrice
GASMI Sara Nawel	MCB	Université de Médéa	Promotrice

Année universitaire : 2019 /2020

ملخص:

الهدف من هذه الدراسة هو صياغة ودراسة مستحلبات متعددة ذات فائدة صيدلانية تعتمد على شمع النحل والبوليمر الحيوي (ألجينات الصوديوم). سيتم دراسة تأثير تركيز عامل التبلور والمرحلة الزيتية وعوامل الاستحلاب على تحرير المادة الفعالة باستخدام طرق مختلفة من بينها دراسة الجانب الكلي والمجهري وحجم القطرات، الناقلية العامة إلخ. كما سيتم دراسة الخصائص الريولوجية (اللزوجة) والنشاط المضاد للفطريات للمستحلب المحضر. لم تكتمل هذه الدراسة بسبب الوضع الوبائي لفيروس كورونا.

الكلمات المفتاحية: مستحلبات متعددة، بوليمر حيوي، الجينات الصوديوم، عوامل الاستحلاب، اللزوجة.

Résumé

L'objectif de cette étude a été de formuler et caractériser des émulsions multiples d'intérêt pharmaceutique à base de cire d'abeille et un biopolymere (alginate de sodium). L'influence de la concentration d'un gélifiant, de la phase huileuse et des agents émulsifiants sur la libération du principe actif sera étudiée en utilisant différentes méthodes parmi lesquelles l'étude de l'aspect macro et microscopique, la taille des gouttelettes, la conductivité de la formule générale etc. Les propriétés rhéologiques (la viscosité) et l'activité antifongique de l'émulsion préparée seront également étudiées. Cette étude n'a pas été achevée en raison de la situation épidémiologique du coronavirus.

Mots clés : émulsion multiples, biopolymère, alginate de sodium, agents émulsifiants, Viscosité.

Abstract

The objective of this study was to formulate and characterize multiple emulsions of pharmaceutical interest based on beeswax and a biopolymer (sodium alginate). The influence of the concentration of a gelling agent, of the oily phase and of the emulsifying agents on the release of the active principle will be studied using different methods among which the study of the macro and microscopic aspect, the size of the droplets, the conductivity of the general formula etc. The rheological properties (viscosity) and the antifungal activity of the emulsion prepared will also be studied. This study was not completed due to the epidemiological situation of the coronavirus.

Keywords: multiple emulsions, biopolymer, sodium alginate, emulsifying agents, viscosity.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail:

- A mon père
- A ma mère
- A ma sœur
- A mes frères
- A Mon binôme
- A tous mes autres proches Et à tous mes amis
- A tous mes camarades de la promotion 2020

Enfin, je remercie également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Mourad

Dédicaces

Je dédie ce travail de fin d'étude à :

- Mes chers parents.
- Ma femme et mes filles (Bouchra, Yousra et Imen).
- Mes chers frères.
- Ma très chère sœur et ses enfants.
- Mon cher binôme Mourad qui a été toujours à mes côtés, pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail
- Tous mes amis et ma promotion 2020
- A toute l'équipe du laboratoire HMD

Mounir

Remerciement

Au terme de notre travail, nous tenons à remercier en premier lieu Dieu de nous avoir donné la volonté, le courage et la patience pour mener à bien cette tâche.

Nous remercions vivement notre promotrice Mme **GASMI Sara Nawel**, pour les conseils qu'elle nous a prodigué, et la précieuse aide qu'elle nous a apporté tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nous exprimons nos vifs remerciements aux honorables membres du jury, Mme **EULDJI Amel** pour

l'honneur qu'elle nous a fait, en présidant le jury de ce mémoire et Mme **KIRDI Rachida** pour avoir examiné ce

Travail.

Mourad / Mounir

Sommaire

Sommaire

Résumé

Dédicace

Remerciment

Sommaire

Introduction générale……...1

Chapitre I : Généralités sur les émulsions

I .1 Définition…….2

I.2 Divers types d'émulsions…….....2

I.2.1 Émulsions simples……...…….2

I.2.2 Complexité du mélange……..3

I.3 Procédés d'émulsification……4

I.3.1 Méthode générale…….5

I.3.2 Méthode d'inversion de phase……..5

I.3.3 Méthode de la gomme continentale et sèche……....6

I.3.4 Méthode de gomme humide…….6

I.3.5 Méthode d'émulsification sur membrane……..6

I.4 Caractéristiques de l'émulsion……...……....6

I.5 Domaines d'application des émulsions…….....8

I.5.1Émulsions dans le domaine agroalimentaire…….…….8

I.5.2 Émulsions dans le domaine des cosmétiques……8

I.5.3 Émulsions dans le domaine pharmaceutique……....9

I.5.4 Autres domaines d'application des émulsions……..9

Chapitre II: Les émulsifiants

II.1 Composition d'une émulsion……....11

II.2 Définition d'un tensioactif ……...11

II.3 Différents types d'émulsifiants…….....12

II.3.1 Classement selon la charge……..12

Sommaire

II.3.2 Classement selon la taille…….....13

II.3.3 Classement selon la balance HLB…….....14

II.4 Propriétés physico-chimiques des tensioactifs……...……...15

II.4.1 Concentration micellaire critique CMC…….....15

II.4.2 Adsorption et désorption……..16

II.4.3 Mouillabilité…….....17

II.5 Impact des émulsifiants mixtes sur la formation d'émulsion……18

II.5.1 Méthodes à haute énergie…….....18

II.5.2 Méthodes d'émulsification à basse énergie…… 21

II.6 Impact de l'émulsifiant sur la perturbation des gouttelettes……..22

Chapitre III : Stabilité des émulsions

III.1 Phénomènes de déstabilisation d'une émulsion……...25

III.1.1 Déstabilisation chimique…….25

III.1.2 Déstabilisation biologique……...25

III.1.3 Déstabilisation physique…….25

III.2 Mécanismes de déstabilisation des émulsions……..26

III.2.1 Mûrissement d'Ostwald……..26

III.2.2 Coalescence…….28

III.2.3 Floculation……...28

III.2.4 Sédimentation et Crémage……...29

III.3 Techniques d'étude de stabilité des émulsions…….31

III.3.1 Observation visuelle……31

III.3.2 Turbidimétrie……...32

III.3.3 Microscopie optique……32

III.3.4 Granulométrie thermique……33

III.3.5 Diffusion dynamique de la lumière…….33

III.4 Paramètres influençant la stabilité des émulsions……34

Sommaire

III.5 Comportement rhéologique des émulsions…….....35

III.6 Méthodes de stabilisation des émulsions…….37

III.6.1 Stabilisation rhéologique……...37

III.6.2 Stabilisation stérique……..37

III.6.3 Stabilisation Electrostatique ……38

III.6.4 Stabilisation électro-stérique…….38

III.7 Objectif du travail……...39

Conclusions générale…….....42

Références bibliographiques…….....43

Liste des figures

Figure I.1	Représentation schématique d'une émulsion	**2**
Figure I.2	Représentations schématiques d'une émulsion simple	**3**
Figure I.3	Représentations schématiques de deux types d'émulsions multiples	**4**
Figure I.4	Représentation des différents procédés d'émulsification	**5**
Figure II.1	Schéma structural d'un tensioactif	**11**
Figure II.2	Schéma de l'orientation des tensioactifs dans deux types d'émulsions	**12**
Figure II.3	Présentations des micelles	**16**
Figure II.4	a: Agent de surface adsorbe sur des surfaces apolaires; b: Agent de surface absorbe sur des surfaces polaires	**16**
Figure II.5	Tension interfaciale en fonction de la concentration adsorbée en tensioactif	**17**
Figure II.6	Angle de contact d'une particule adsorbée a l'interface a) mouillage par la phase aqueuse b) mouillage par la phase huileuse	**18**
Figure II.7	Différents types de valves dans les homogénéisateurs à haute pression Soupape à pointeau, (B) soupape à cylindre rotatif et (C) soupape à starter	**19**
Figure II.8	Principe de fonctionnement d'un microfluidiseur	**20**
Figure II.9	Principe de fonctionnement d'un homogénéisateur à ultrasons	**20**
Figure II.10	Principe de fonctionnement de l'émulsification par membrane	**21**
Figure II.11	Représentation du processus physico-chimique majeure se produisant avec une homogénéisation lors de la formation d'une emulsion	**24**
Figure III.1	Différentes phases d'instabilités d'une emulsion	**26**
Figure III.2	Illustration du phénomène de mûrissement d'Ostwald dans une émulsion O/W	**27**

Liste des figures

Figure III.3	Illustration du phénomène de la coalescence entre deux gouttelettes	**28**
Figure III.4	Illustration de la floculation par depletion	**29**
Figure III.5	Crémage et Sédimentation	**30**
Figure III.6	Différents aspects d'émulsion	**31**
Figure III.7	Image microscopique d'une émulsion concentrée	**32**
Figure III.8	Schéma de principe d'une DLS classique	**34**
Figure III.9	Viscosimètre capillaire d'Ubebelohde	**36**
Figure III.10	Viscosimètre vibrant	**36**
Figure III.11	Rhéomètres rotatifs	**37**
Figure III.12	Formule semi-développée du polysorbate 80	**39**
Figure III.13	Formule semi-développée du Span 80	**40**
Figure III.14	Monomères de mannuronate M et de guluronate G	**40**
Figure III.15	Photographie légendée de l'Ultra Turrax	**41**

Liste des tableaux

Tableau I.1. Deux types d’émulsion simples.....3

Tableau I.2. Caractéristiques des différentes catégories d’émulsions.....7

Liste des abréviations

E/H/E : Huile dans **E**au **d**ans **H**uile

H/E: **H**uile/**E**au.

HLB: **B**alance **H**ydrophile-**L**ipophile.

CMC: **C**oncentration **M**icellaire **C**ritique.

HPH: **H**omogénéisation à **H**aute **P**ression.

SE: **E**mulsification **S**pontanée.

PIT: **T**empérature d'**I**nversion **P**hase.

PIC: **C**omposition d'Inversion de **P**hase.

EIP: **P**oint d'**I**nversion de l'**E**mulsion.

CI: **I**ndice de **C**rémage.

HS: **H**auteur de la couche de **S**érum.

HE: **H**auteur de la préparation **E**ntière.

WC: La Teneur En Eau.

Liste des symboles

K: La constante de Boltzmann

T: La température (K)

γ: la tension interfaciale

d: le diamètre des gouttelettes

C: la concentration

PL: la pression de Laplace

r: le rayon de la gouttelette (m)

ρ: densité de la gouttelette

ρ_o: densité de la phase continue

η: viscosité de la phase continue (Pa.s = Pl)

g: accélération locale due à la gravité (9,81 $m.s^{-2}$)

L: longueur du trajet optique

I_0, I: les intensités lumineuses incidente et émergente

D: Coefficient de diffusion

Introduction générale

Introduction générale

De nos jours, les émulsions sont partout, utilisées à nombreuses reprises dans la vie quotidienne. Elles sont très utiles dans l'industrie, notamment l'industrie pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, les peintures, l'agrochimie et l'industrie pétrolière. Elles permettent d'associer des produits normalement incompatibles en leur donnant parfois des propriétés hors du commun (touché, odeur, goût, etc.)[1].

Ces émulsions sont de type « huile dans eau » lorsqu'une phase lipidique est dispersée dans une phase aqueuse alors que dans le cas contraire, l'émulsion est dite eau dans huile ». La formation de la dispersion de gouttelettes dans une autre phase incompatible requière donc une quantité importante d'énergie mécanique fournie lors d'une homogénéisation. Immédiatement suivant ce traitement, les phases aqueuse et lipidique tendent à minimiser leur aire de contact, la séparation en deux phases distinctes devenant inévitable [2].

Les émulsions sont des formulations thermodynamiquement instables. La connaissance des mécanismes de stabilisation des émulsions et le développement des nouvelles formulations sont alors d'une grande importance [3].

La prolongation de la stabilité de l'émulsion implique l'ajout d'agents émulsifiants et stabilisants. Parmi les émulsifiants on retrouve des macromolécules. Les polymères sont également des émulsifiantes efficaces, ils permettent de stabiliser des émulsions sur des temps longs avec des concentrations faibles en émulsifiant [4] [5].

Ce mémoire est structuré en trois chapitres:

Le premier chapitre dédié à l'étude des notions générales sur les émulsions, leurs caractéristiques et leurs applications.

Nous exposerons dans le deuxième chapitre les différents types d'émulsifiants, leurs propriétés et impact des émulsifiants mixtes sur la formation d'émulsion.

Le chapitre III sera consacré à la stabilisation des émulsions.

Enfin, une conclusion générale mettra l'accent sur les résultats essentiels obtenus au cours de notre étude.

Chapitre I : Généralités sur les émulsions

I.1 Définition

Une émulsion est 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 une phase dispersée et une phase continue.

Pour que la stabilité d'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 dégradation. Les tensioactifs, les polymères et les solides divisassent des agents émulsionnants. Ceux les plus largement utilisés sont les tensioactifs [6].

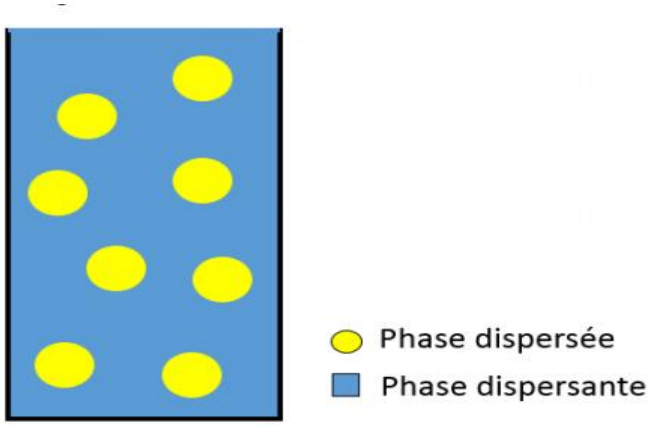


Figure I.1: Représentation schématique d'une émulsion [7].

I.2 Divers types d'émulsions

Il existe plusieurs types d'émulsions selon la dispersion des phases aqueuses et huileuses.

I.2.1 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 1).Les symboles utilisés désignent toujours la phase dispersée en premier. Les émulsions du type huileux étant les moins courantes, elles sont parfois appelées émulsions inverses, la (Figure I.2) donne une représentation schématique des deux types d'émulsions. En fonction de la taille moyenne des gouttelettes on distingue des émulsions plutôt grossières, appelées émulsion ou macroémulsion et des émulsions plus fines appelées mini ou nanoémulsion [8].

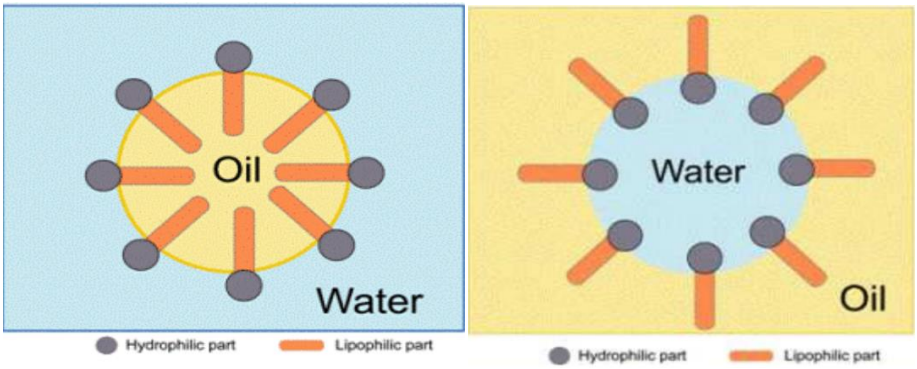


Figure I.2 : Représentations schématiques d'une émulsion simple.

Tableau I.1. Les deux types d'émulsion simples

Taille (µm)	Désignation
1 à 10	Macro-emulsions ou emulsions
0,1 à 1	Mini-émulsions ou nano-émulsions

I.2.2 Complexité du mélange

Il s'agit d'émulsions ou de dispersion d'une émulsion dans une phase dispersante :

- 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.

Ces deux exemples correspondent au cas le plus simple d'émulsions multiples : les émulsions doubles (figure I.3) On y distingue trois phases : interne / intermédiaire/ externe. Les sphères formées par la phase intermédiaire sont généralement qualifiées de globules, dispersés dans la phase externe, et les sphères de phase interne sont appelées gouttelettes. Cette distinction n'existe pas pour les émulsions simples pour lesquelles les sphères de phase dispersée sont appelées indifféremment gouttelettes ou globules.

Chaque phase peut contenir des ingrédients actifs différents, ce qui permet la présence d'actifs incompatibles, l'un en phase interne, l'autre en phase externe. Ce

type d'émulsion permet aussi de protéger un principe actif contenu dans l'eau interne ou l'huile interne ou, plus généralement, de séparer des ingrédients solubles mais ne devant pas être en contact dans la même phase.

Les émulsions multiples sont surtout utilisées en pharmacie et en cosmétique. Leur formulation est plus complexe que celle des émulsions simples [8].

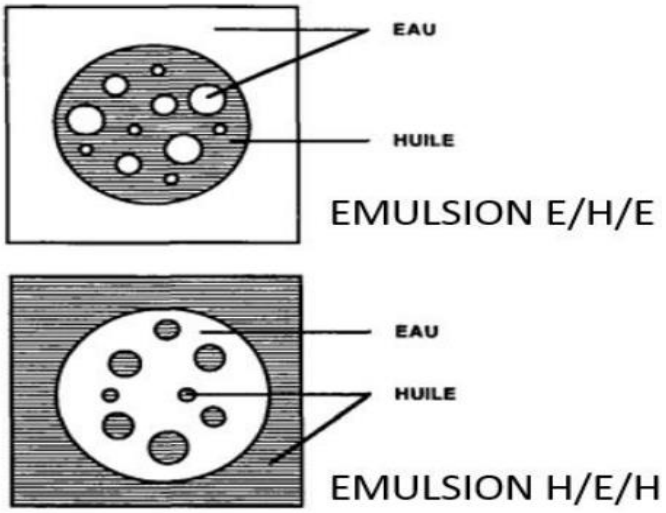


Figure I.3: Représentations schématiques de deux types d'émulsions multiples [7].

I.3 Procédés d'émulsification

La formulation d'émulsions se déroule généralement suivant quatre étapes [9]. La première consiste à mettre les différents constituants à la même température et à additionner l'émulsifiant dans la phase externe le plus souvent. La seconde comporte la pré-émulsification de la phase dispersée au sein de la phase continue avec des tailles de gouttes assez grossières. La troisième est une étape d'homogénéisation permettant la réduction de la taille des gouttelettes. Enfin, la dernière étape est une étape de refroidissement où peuvent être ajoutés des additifs permettant de corriger la viscosité, la brillance, la couleur...

La deuxième étape de pré-émulsification est généralement réalisée à l'aide de turbines assurant la dispersion de la phase dispersée au sein de la phase continue. l'étape d'homogénéisation, quant à elle, est réalisée par des homogénéisateurs comprenant les systèmes rotor-stator, haute-pression, ultrasons et membranes microcanaux [9][10] (Figure I.4). Il convient de noter qu'il existe également des procédés non mécaniques tels que la précipitation de la phase dispersée au sein de la phase continue, et l'inversion

de phase, généralement lors de l'ajustement de la température à celle d'inversion de phase (Figure I.4) [10].

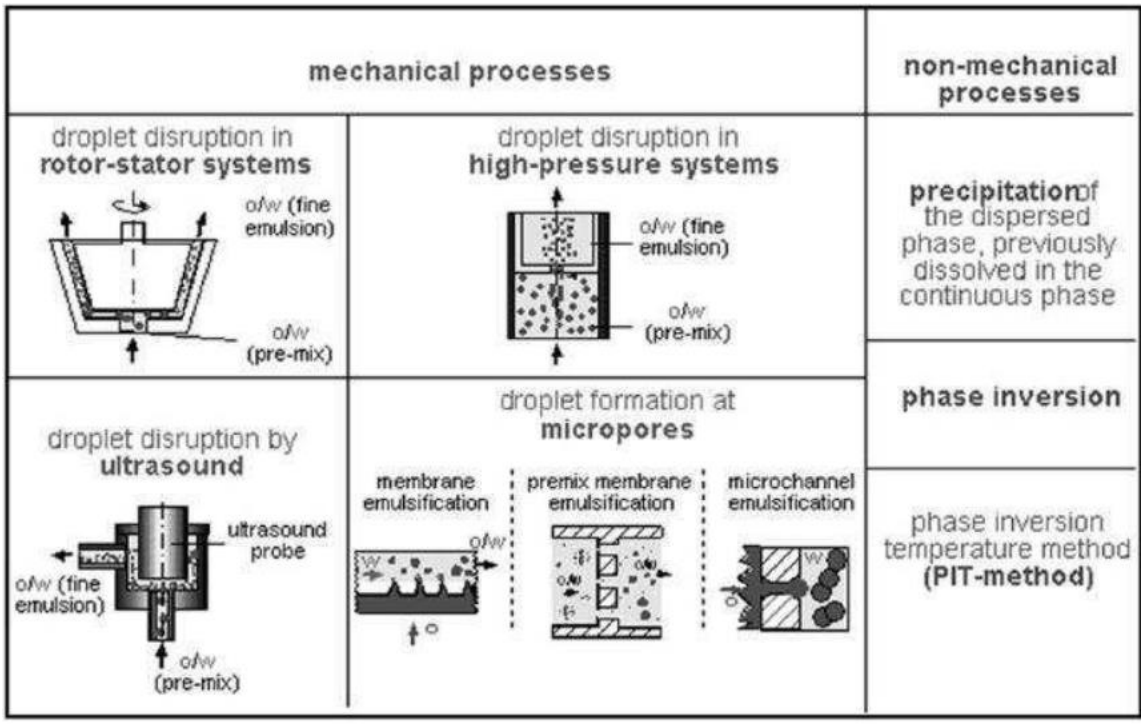


Figure I.4.Représentation des différents procédés d'émulsification [11].

I.3.1 Méthode générale

En général, une émulsion H/E est préparée en divisant la phase huileuse complètement en minuscules globules entourant chaque globule avec une enveloppe d'agent émulsifiant et met finalement les globules en suspension dans la phase aqueuse. Inversement, l'émulsion E/H est préparée en divisant phase aqueuse complètement en minuscules globules entourant chaque globule d'une enveloppe d'émulsifiant et enfin la suspension des globules dans l'huile [12]

I.3.2 Méthode d'inversion de phase

Dans cette méthode, la phase aqueuse est d'abord ajoutée à l'huile de manière à former une émulsion E/H. A l'inversion point, l'ajout de plus d'eau entraîne l'inversion d'émulsion qui donne lieu à une émulsion H/E [13].

I.3.3 Méthode de la gomme continentale et sèche.

Les émulsions extemporanées sont généralement méthode de la gomme continentale ou sèche. Dans cette méthode, l'émulsion est préparée en mélangeant l'agent émulsifiant (généralement de l'acacia) avec l'huile qui est ensuite mélangée avec la phase aqueuse. Les méthodes de gomme continentale et sèche diffèrent dans la proportion des électeurs [12].

I.3.4 Méthode de gomme humide.

Dans cette méthode, la proportion des constituants est la même comme celles utilisées dans la méthode de la gomme sèche; la seule différence est la méthode de préparation. C'est là que se forme le mucilage de l'agent émulsifiant (généralement de l'acacia). L'huile est ensuite ajoutée au mucilage goutte à goutte avec une trituration continue [12].

I.3.5 Méthode d'émulsification sur membrane.

Il s'agit d'une méthode qui repose sur un concept novateur de génération de gouttelettes "goutte à goutte" pour produire une émulsion. Ici, une pression est appliquée directement sur la phase dispersée qui s'infiltre à travers une membrane poreuse dans la phase continue et de cette façon, les gouttelettes formées sont ensuite détachées de la surface de la membrane en raison du mouvement de cisaillement relatif entre la phase continue et la surface de la membrane [14].

I. 4. Caractéristique de l'émulsion :

Pour préparer une émulsion stable, les comportements interfaciaux doivent être modifiés par des agents de surface et/ou des particules solides de pétrole lourd pour s'opposent à sa force motrice, qui est responsable de l'évènement de coalescence [15] Un autre critère pour une émulsion stable est que la taille des gouttelettes est suffisamment petite pour que les forces de collision agissant sur les molécules de la phase continue produisant le mouvement brownien, qui empêche la sédimentation [16].

Les caractéristiques d'une émulsion varient constamment du moment de la formation au moment de l'inversion totale de la phase.

En conséquence, les émulsions fraîches peuvent présenter des caractéristiques différentes que les échantillons vieillis. Ceci est attribué à la variation dans le type

d'huile en raison de la présence de composants absorbables, les différences de taux d'adsorption des émulsifiants, et sa capacité à produire un film à l'interface. Lorsque le mélange est soumis à un changement considérable de la température ou de la pression, les caractéristiques de l'émulsion, telles que la viscosité et la taille des gouttelettes, peuvent de manière significative [17].

On distingue trois grandes catégories d'émulsion selon la dimension des gouttelettes présentes dans la phase dispersée. En les classant dans l'ordre croissant de taille, on trouve les microémulsions, nano-émulsions, et macro-émulsions. De plus chacun de ces types d'émulsions possède des caractéristiques qui lui sont propres (indiquées sur le tableau I.2). [18]

Tableau I.2. Caractéristiques des différentes catégories d'émulsions

Propriétés :	Macroémulsion	Microémulsion	Nanoémulsion
Apparence	Opaque	Transparent ou légèrement turbide	Transparent ou légèrement turbide
Stabilité	Thermodynamiquement instable	Thermodynamiquement instable mais cinétiquement stable	Thermodynamiquement stable
Durée de vie	Courte	Courte	longue
Taille gouttelettes	Supérieure à 1µm	Entre 20 et 500 nm	Entre 10et 100 nm
Energie nécessaire à la formation	Méthodes à forte ou faible énergie	Méthodes à forte ou faible énergie	Méthode à faible énergie (formation spontanée)
Coût pour la formation	Peu important	important	Peu important
Pourcentage de tensioactif	Inférieur à 5%	Entre 5 et 10%	Supérieure à 10%

I.5 Domaines d'application des émulsions

Les émulsions sont utilisées dans des domaines d'application très variés. En effet, elles sont formées à partir de deux liquides immiscibles et leur structure compartimentée en fait une classe de matériaux intéressante pour encapsuler des actifs, modifier la texture, ...

Dans les paragraphes suivants, nous listons quelques-unes de ces applications.

I.5.1 Émulsions dans le domaine agroalimentaire

Les émulsions sont très étudiées dans le domaine agroalimentaire [19] [20]. Des émulsions directes sont utilisées pour l'encapsulation de composés lipophiles [21], tels que les acides gras insaturés pour éviter leur oxydation[22][23], ou les actifs comme le lycopène (est un pigment naturel, appartenant à la famille des caroténoïdes, synthétisé par les végétaux et les microorganismes, contrairement au carotène) ou la lutéine (la lutéine est un composé naturel présent dans des aliments comme les légumes, les fruits et les œufs) pour augmenter leur stabilité et faciliter leur transport et utilisation dans des produits[24][25]. Les émulsions multiples E/H/E ont aussi de nombreuses potentialités d'application pour encapsuler et protéger des composés hydrophiles, comme des parfums volatils[26], des vitamines[27], des minéraux[28], ou des acides aminés [29], pour améliorer la sensorialité de certains aliments, ainsi que pour masquer le goût désagréable de certaines molécules[30]. Elles peuvent aussi être utilisées pour l'élaboration de produits allégés en matières grasses, l'eau interne permettant de réduire la quantité d'huile utilisée tout en préservant la texture [31][32]. Les protéines permettent de stabiliser des émulsions de ce type sur des temps longs. [32]

I.5.2 Émulsions dans le domaine des cosmétiques

Les émulsions sont utilisées pour formuler des produits cosmétiques depuis l'antiquité. Elles permettent en effet d'obtenir une large gamme de textures et d'améliorer la sensorialité des produits. Pour les crèmes par exemple, les émulsions multiples E/H/E évitent la sensation de gras sur la peau tout en conservant les propriétés hydratantes des émulsions inverses. De plus, elles peuvent être utilisées pour encapsuler et libérer de façon contrôlée des principes actifs pour des applications topiques. Machado et al [33] Ont développé des émulsions directes encapsulant les acides gras, stérols, vitamines et céramides pour le traitement des peaux sèches. Par ailleurs, de nombreuses études portent sur l'encapsulation d'actifs cosmétiques dans des nano-émulsions [34], des

émulsions Janus [35] ou des émulsions multiples [36] [37]. Par exemple, Gallarate et al [36] ont formulé des émulsions multiples E/H/E encapsulant du thioglycolate de calcium pouvant être utilisées comme bases pour des produits dépilatoires. Le système permet une protection du composé encapsulé plus efficace que les émulsions directes contre l'oxydation.

I.5.3 Émulsions dans le domaine pharmaceutique

Les émulsions sont particulièrement utiles dans l'industrie pharmaceutique pour transporter et protéger des principes actifs. Les actifs pharmaceutiques encapsulés dans ces émulsions peuvent être délivrés par voie orale [38] [39], topique[40], mais aussi parentérale, en tant qu'adjuvant dans des vaccins par exemple[41].

Qi et al [39], ont encapsulé de la Pidotimod, un peptide ayant une action antibactérienne, dans des émulsions multiples E/H/E. Schmidts et al [40], ont formulé des émulsions E/H/E encapsulant des DNAzymes, de courtes chaînes d'ADN monobrin, permettant le traitement de maladies inflammatoires de la peau. Verma et al [41], ont développé un vaccin contre la pasteurella multocida, un germe affectant le bétail. Enfin, de nombreux anticancéreux étant hydrophiles, il est possible de les formuler sous forme d'émulsions E/H/E réduisant ainsi certains effets secondaires de ces actifs. Ainsi, Higashi et al [42], ont encapsulé dans des émulsions E/H/E de l'épirubicine, un agent permettant de traiter le cancer du foie.

I.5.4 Autres domaines d'application des émulsions

Dans le domaine pétrolier, les émulsions stimulables sont très étudiées pour la récupération assistée du pétrole [43]. En effet, l'injection sous haute pression d'une solution aqueuse contenant un émulsifiant permet de récupérer l'huile bloquée dans les porosités de la roche sous forme d'une émulsion directe. L'utilisation d'émulsifiants stimulables [44] [45] permet ensuite de casser cette émulsion afin de récupérer le pétrole. Dans le secteur du bâtiment et des revêtements routiers, les émulsions sont utilisées pour manipuler plus facilement des fluides très visqueux comme le bitume [46]. En agriculture, les émulsions sont utilisées pour formuler des substances actives telles que des pesticides ou des herbicides [47].

Enfin, pour le traitement des eaux usées, les émulsions multiples peuvent être employées comme membranes liquides pour capter certains polluants [48].

Chapitre II: Les émulsifiants

II.1 Composition d'une émulsion

Tout d'abord, pour formuler une émulsion il faut une phase hydrophile et une phase lipophile. Ces deux phases étant naturellement non miscibles, on utilise un tensioactif afin de lier ces deux phases. Le tensioactif est le constituant clé, sans lui, il est impossible de forme une émulsion [49].

II.2 Définition d'un tensioactif

Un tensioactif (aussi appelé surfactant ou agent de surface) est une molécule modifiant la tension interfaciale entre deux phases. Généralement, un tensioactif est une molécule amphiphile, c'est à dire possédant à la fois une partie hydrophile polaire et une autre hydrophobe apolaire [50]. Le schéma d'un tensioactif est présenté sur la (figure II.1).

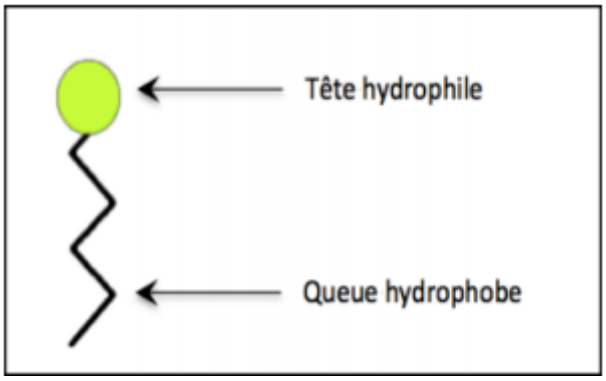
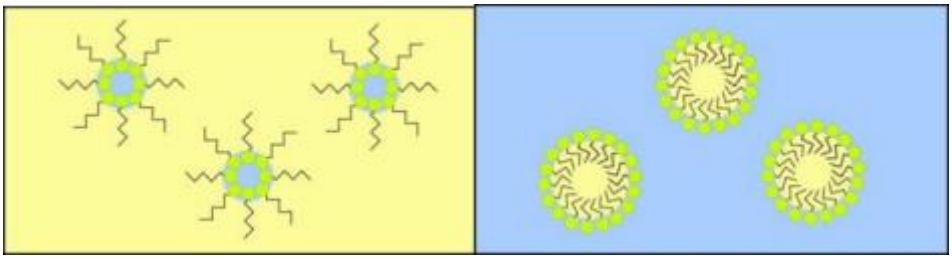


Figure II.1 : Schéma structural d'un tensioactif [8].

Grâce à la "tête" hydrophile et à la "queue" hydrophobe, le tensioactif a une affinité avec les phases hydrophiles et les phases non hydrophiles (lipophiles par exemple). Il se place donc à l'interface de ces deux phases et permet de faire chuter la tension interfaciale. Ceci permet donc de solubiliser deux phases initialement non miscibles

Dans le cas des émulsions, le tensioactif utilisé est appelé émulsifiant ou émulsionnant. Il aura une affinité avec la phase hydrophile (aqueuse) et une affinité avec la phase lipophile (grasse). Les tensioactifs sont essentiels dans les émulsions. Ce sont eux qui facilitent, en abaissant la tension interfaciale, la formation de l'émulsion. Lors de la préparation d'une émulsion, une étape d'agitation permet aux tensioactifs de faciliter la dispersion d'une phase dans l'autre sous forme de gouttelettes. Ils assurent également la stabilité d'une émulsion dans le temps (de manière relative) en inhibant la coalescence des gouttes [8].

En fonction du type d'émulsion, l'orientation des tensioactifs ne sera pas la même. En effet, dans le cas d'une émulsion huile dans l'eau, la tête hydrophile est placée à l'extérieur des gouttelettes et inversement dans le cas d'une émulsion Eau dans l'huile [51]. Cette orientation des tensioactifs est présentée (figure II.2)



Cas émulsion H/E Cas émulsion E/H

Figure II.2: Schéma de l'orientation des tensioactifs dans deux types d'émulsions [8].

La loi de Bancroft définit la phase continue comme la phase dans laquelle le tensioactif est le plus soluble. Ainsi si le tensioactif est hydrophile, on obtiendra une émulsion directe et si au contraire le tensioactif est lipophile, l'émulsion sera inverse [8].

II.3 Différents types d'émulsifiants

II.3.1 Classement selon la charge

Il existe de nombreuses molécules tensioactives très différentes les unes des autres

On peut classer ces molécules en fonction de la charge de la tête hydrophile [52]

- **Les tensioactifs anioniques :** la tête polaire est chargée négativement. Par exemple les ions carboxylates ou sulfonâtes [53]
- **Les tensioactifs cationiques :** la tête polaire est chargée positivement. Par exemple les amines protonées ou encore les ammoniums quaternaires. Cependant, ce type de tensioactifs regroupe des molécules toxiques et irritantes, leur utilisation est donc limitée [8];
- **Les tensioactifs zwitterioniques ou amphotères :** la tête hydrophile portent à la fois une fonction acide et basique. En fonction du pH du milieu, le tensioactif ne libère pas le même ion. En milieu basique, ce tensioactif se comporte comme un anion et en milieu acide comme un cation. C'est le cas des phospholipides (comme les lécithines) mais aussi des bétaïnes [53].

- **Les tensioactifs non ioniques** : la tête polaire n'est pas chargée mais elle possède des groupements polaires susceptibles de créer des liaisons hydrogènes. Par exemple les esters de glycol ou encore des éthers d'alcool gras [8].

II.3.2 Classement selon la taille

Il existe plusieurs familles d'émulsifiants : les tensioactifs, les particules et les polymères [54]

- **Les tensioactifs:**

Les tensioactifs sont les émulsifiants les plus utilisés et les mieux décrits dans la littérature. Ce sont des molécules amphiphiles de faible masse molaire constituées d'une chaîne carbonée hydrophobe et d'une tête polaire hydrophile neutre ou chargée. Leur petite taille leur confère une adsorption rapide et réversible à l'interface eau – huile [55] [56], mais ne permet qu'une stabilisation stérique limitée. Pour les tensioactifs ioniques, une stabilisation électrostatique s'ajoute à la stabilisation stérique.

- **Les particules:**

Les émulsions stabilisées par des particules sont appelées émulsions de Pickering [57] Les particules peuvent être de nature inorganique, à base de silice par exemple [58][59]ou organique, comme les latex et les microgels [60] [61]. Leur structure peut être homogène, cœur– écorce [62] ou bien Janus [63]. Les particules stabilisent les émulsions sur des temps très longs grâce à leur adsorption quasi irréversible à l'interface, dès que leur taille dépasse 0,5 nm[64] et permettent l'obtention d'émulsions dont les gouttes sont de taille bien contrôlée et faiblement polydisperses grâce au phénomène de coalescence limitée [65] [66].

- **Les polymères:**

Les polymères sont également des émulsifiants efficaces. Ils peuvent être d'origine naturelle ou synthétique, leur structure pouvant être très variée aussi bien chimiquement qu'architecturalement [67]. Nous distinguons les homopolymères, formés à partir d'un

seul type de monomère, des copolymères composés d'au moins deux monomères différents contrairement aux tensioactifs classiques, les polymères créent une répulsion stérique importante entre les gouttes, ce qui permet de stabiliser des émulsions sur des temps longs avec des concentrations faibles en émulsifiant [4]. Les protéines peuvent aussi être utilisées comme émulsifiants. Les protéines sont des macromolécules biologiques formées d'une ou plusieurs chaînes polypeptidiques. Ces macromolécules sont donc constituées d'un enchaînement d'acides aminés et présentent une organisation spatiale complexe. Ainsi, elles possèdent souvent des propriétés tensioactives [68]. Les protéines permettent donc de stabiliser efficacement des émulsions mais aussi de leur conférer des propriétés physico-chimiques originales. Les émulsions stabilisées par des protéines sont souvent très stables dans le temps grâce à la bonne répulsion stérique et électrostatique garantie par ces macromolécules [68]. Par exemple, la β-caséine est une protéine que l'on trouve en autre dans le lait et qui est très utilisée pour stabiliser des émulsions dans l'industrie agroalimentaire [69]. Les protéines permettent notamment la stabilisation efficace d'émulsions multiples en deux étapes d'émulsification [70].

II.3.3 Classement selon la balance HLB

Afin de connaître le caractère plutôt hydrophile ou lipophile d'un tensioactif, on peut se référer à la balance empirique hydro-lipophile HLB (Hydrophilic/Lipophilic Balance) mise au point par Griffin en 1949 [71]. Elle permet de classer les tensioactifs selon leur lipophile et leur hydrophile. Ainsi, on attribue à chaque tensioactif un indice HLB, compris entre 0 et 20, traduisant le caractère du tensioactif:

-Si l'indice HLB < 8, alors l'amphiphile est lipophile.

- Si l'indice HLB > 12 alors l'amphiphile est hydrophile. (Plus la valeur est proche de 20, plus la solubilité dans l'eau est grande.

- De plus, on utilisera un tensioactif pour une émulsion huile dans l'eau si HLB > 12 et un tensioactif pour une émulsion eau dans l'huile si HLB < 8.

Pour connaître cette valeur HLB, on utilise l'échelle de Davies [72] qui permet de calculer l'indice HLB pour n'importe quelle molécule. Elle repose sur la structure des molécules tensioactives, et plus précisément, sur le pourcentage en poids de chacun des groupes hydrophiles et/ou lipophiles:

$$HLB = \Sigma HLB_a - \Sigma HLB_b + 7 \qquad \textbf{Equation (II.1)}$$

avec:

a: groupes hydrophiles

b: groupes hydrophobes

II.4 Propriétés physico-chimique des tensioactifs

II.4.1 Concentration micellaire critique CMC

C'est la concentration exacte de tensioactif qui permet le début de la formation des micelles (une auto-association des composés du tensioactif) il s'agit de la concentration en tensioactif où toutes les interfaces sont saturées en monomères.

Les molécules utilisées forment des micelles géantes (Figure II.3) qui s'enchevêtrent comme des polymères afin de rendre la solution visqueuse

La CMC présente les caractères suivants:

- La valeur du CMC est une caractéristique du tensioactif, qui dépend de sa nature chimique (la longueur de la chaine lipophile à ainsi que la nature de la tête polaire) mais varie aussi en fonction de la température et la concentration en électrolytes.
- Les micelles formées sont de deux types en fonction du solvant, soit directes (solvant polaire) ou inverses (solvant apolaire).
- La valeur de la CMC est proportionnelle au caractère hydrophile du tensioactif.
- Les micelles peuvent prendre la forme de cylindre, vésicules ou Bicouche [73] [74] [75] [76] [77] [6].

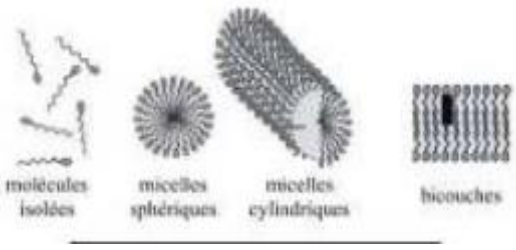


Figure II.3: Présentations des micelles[76].

II.4.2. Adsorption et désorption

L'adsorption : Un phénomène spontané, qui produit une diminution de l'énergie libre du système lors de l'ajout d'une quantité de tensioactif à un certain volume d'eau. De façon systématique, la partie hydrophile s'introduit dans l'eau (Figure II.4) et la partie lipophile reste en dehors de l'eau, les molécules forment un film monomoléculaire qui aboutit à une diminution de la tension à la surface d'eau allant de 72mNm^{-1} avant l'adsorption à environ 30-4 0mNm^{-1}.

La désorption : Un phénomène dynamique qui s'oppose L'adsorption, car de l'autre côté du tensioactif se trouve la partie lipophile, cette dernière est en dehors de l'eau, cependant elle va subir des collisions avec d'autres molécules afin de repasser en solution [73] [74][75][77].

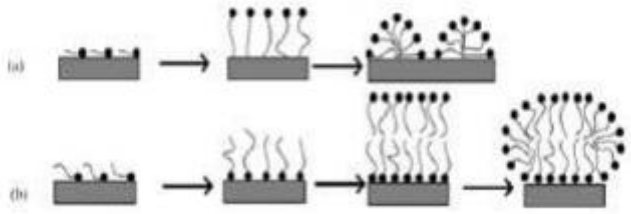


Figure II.4: -a : Agent de surface adsorbe sur des surfaces apolaires

-b : Agent de surface absorbe sur des surfaces polaires [73].

Cette énergie d'adsorption et de désorption est de l'ordre de l'énergie thermique, définie selon la relation 'KbT' avec

-Kb : La constante de Boltzmann.

-T : La température absolue.

Ceci signifie que ces deux phénomènes vont se poursuivre jusqu'à l'atteinte d'un état d'équilibre, vu l'existence d'une relation thermodynamique entre la tension Interfaciale γ est la concentration 'C' du tensioactif adsorbé (Figure II.5) comme l'a pu le démontrer Gibbs selon l'équation suivante [75][77][6].

$$\gamma = cst \times \log(c)$$

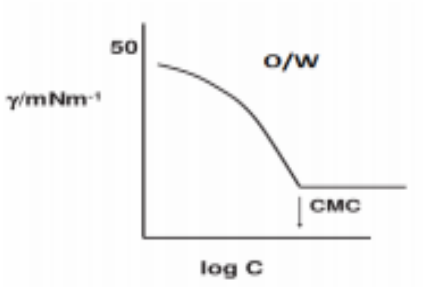


Figure II.5: Tension interfaciale en fonction de la concentration adsorbée en tensioactif [77].

II.4.3. Mouillabilité

Les caractères physico-chimiques précédemment cités peuvent nous définir une émulsion comme un ensemble de gouttelettes, tapissées par des molécules tensioactives, dans une phase continue et qui contient à son tour un excès de molécules tensioactives (au moins à une concentration égale à la CMC).

En effet, la phase continue constitue un réservoir en tensioactifs où un équilibre dynamique est instauré entre le volume et l'interface (l'objectif de l'introduction de ces molécules est de retrouver cet équilibre).

Tout cela induit à la mouillabilité de ces particules, car l'adsorption d'une particule à l'interface est en fonction de sa mouillabilité. Une fois la particule est adsorbée l'angle θ de contact (Figure II.6) fera l'interface eau-huile [74][78][77].

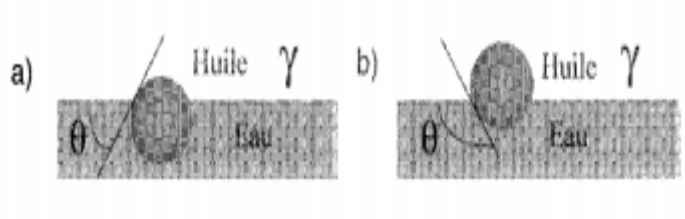


Figure II.6: Angle de contact d'une particule adsorbée a l'interface [78].

a) mouillage par la phase aqueuse

b) mouillage par la phase huileuse

Il est à considérer que l'angle θ est un analogue de la balance HLB pour les tensioactifs, il s'agit d'une règle permettant de distinguer le sens de l'émulsion selon la valeur de l'angle θ. La phase continue est celle qui mouille préférentiellement les particules :

- L'angle θ est inférieur à 90° : la phase continue est l'huile donc l'émulsion sera directe eau-dans- huile ou E/H
- L'angle θ est supérieur à 90° : la phase continue est l'eau, l'émulsion sera inverse huile-dans-eau ou H/E [79][80][78].

II.5. Impact des émulsifiants mixtes sur la formation d'émulsion

En général, les émulsions peuvent être formées en utilisant des méthodes à haute ou basse énergie en fonction des ingrédients et des approches utilisées [81].

II.5.1. Méthodes à haute énergie

Les méthodes d'émulsification à haute énergie utilisent une source externe de l'énergie par l'action de forces mécaniques pour fragmenter les gouttelettes. Seuls les appareils mécaniques qui peuvent générer des forces disruptives très intenses sont capables de produire de telles gouttelettes.

- **Homogénéisation à haute pression**

C'est une technique basée sur l'utilisation d'un homogénéisateur à valve haute pression pour produire des gouttelettes ultrafines. Cette méthode est actuellement la plus répandue pour l'obtention d'émulsions fines à l'échelle industrielle. Elle donne de meilleurs résultats quand on l'applique à des émulsions primaires préalablement préparées à partir de deux phases dispersées avec des mélangeurs à haute vitesse avant de passer à l'HPH.

Différents types de valves sont disponibles pour accroître l'efficacité de la perturbation des gouttelettes dans l'homogénéisateur en maintenant une pression élevée tout au long du procédé. On utilise, par exemple, un orifice ou une soupape à pointeau pouvant produire une élongation axiale (Figure II.3-A), un cylindre concentrique rotatif (Figure II.3-B) ou une soupape à starter (Figure II.3-C) produisant tous les deux une élongation radiale [85].

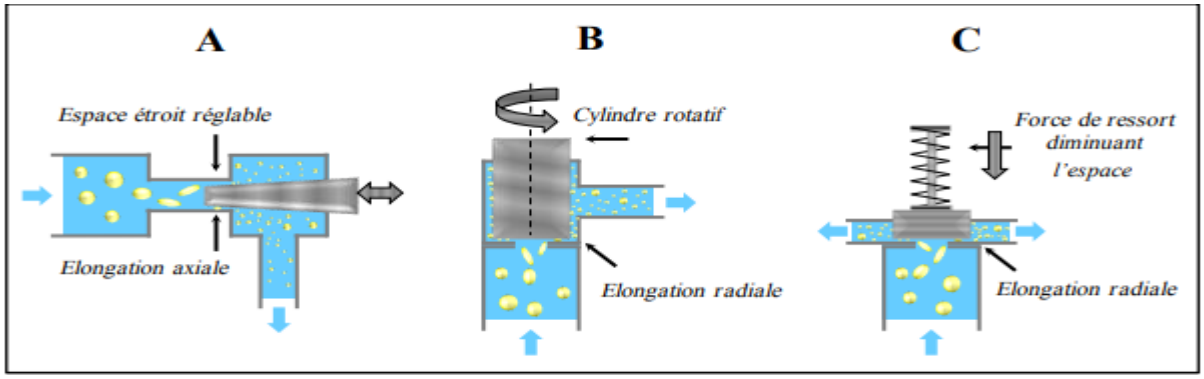


Figure II.7 : Différents types de valves dans les homogénéisateurs à haute pression Soupape à pointeau, (B) soupape à cylindre rotatif et (C) soupape à starter[82].

- **Microfluidisation à haute pression**

Dans cette technique, on utilise un appareil « microfluidiseur » équipé d'une pompe volumétrique à haute pression qui force le produit à passer dans la chambre d'interaction qui contient des canaux très fins, dits "microcanaux". Ces derniers sont conçus de manière à ce que les deux courants de l'émulsion s'impactent à haute vitesse dans la chambre d'interaction, permettant d'obtenir des gouttelettes très fines submicroniques (Figure II.4).

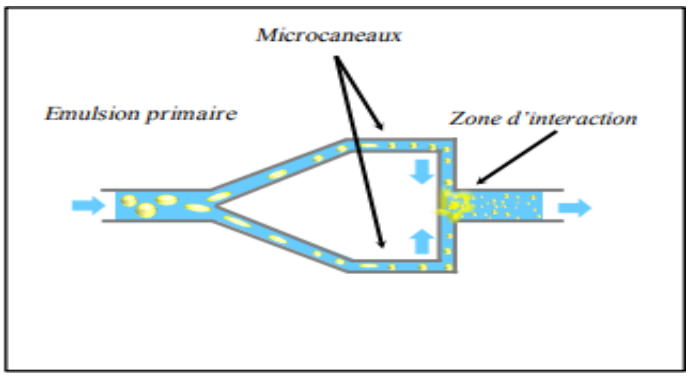


Figure II.8 : Principe de fonctionnement d'un microfluidiseur [81].

- **Sonication**

La méthode de sonication est la méthode préférée avec les huiles de faible viscosité Elle utilise des ondes ultrasoniques à une fréquence élevée (>20 MHz) pour former des émulsions très fines. Ces appareils se composent d'une sonde à ultrasons contenant un cristal piézo-électrique ou magnétostrictif en résonance (Figure II.5) qui convertit les ondes électriques entrant en on des ultrasoniques [81] en exerçant une pression acoustique oscillante autour de la pression hydrostatique déjà exercée sur le système.

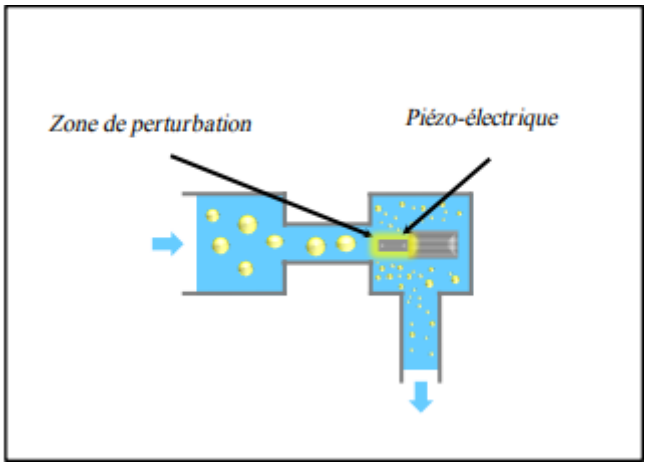


Figure II.9 : Principe de fonctionnement d'un homogénéisateur à ultrasons [81].

- **Emulsification par membrane**

Cette méthode est appelée parfois l'ultrafiltration [83]. Le principe de l'émulsification par membrane consiste à forcer les gouttes à traverser les pores d'une membrane de taille définie et très fine (Figure II.6) par l'application d'un gradient de pression en faisant couler la phase continue tangentiellement à la membrane.

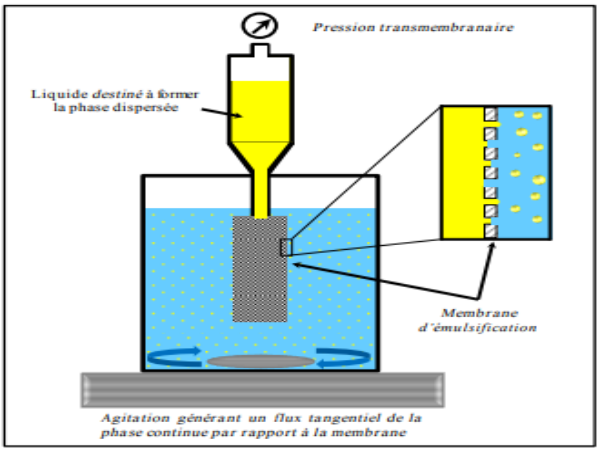


Figure II.10: Principe de fonctionnement de l'émulsification par membrane [84].

II.5.2. Méthodes d'émulsification à basse énergie

Le principe des méthodes à basse énergie est la formation spontanée de très fines gouttelettes lorsque l'on mélange les phases en présence d'agent émulsionnant ou quand on procède à un changement dans les conditions environnementales [81].

On peut classer ces méthodes à basse énergie en quatre catégories:

- La méthode d'émulsification spontanée, SE (pour spontanées émulsification)
- La méthode de température d'inversion de phase, PIT (pour phase inversion Température).
- La méthode de composition d'inversion de phase, PIC (pour phase inversion Composition)
- La méthode de point d'inversion d'émulsion, EIP (pour émulsion inversion point)

Les trois dernières méthodes consistent à induire une inversion de phase. On distingue deux types d'inversion de phase d'émulsion:

L'inversion catastrophique qui résulte de l'ajout progressif de la phase dispersée à-la phase continue jusqu'au point où le tensioactif n'est plus capable de stabiliser une émulsion à une fraction volumique de la phase dispersée donnée.

L'inversion transitionnelle est obtenue en modifiant la valeur du HLB (Hydrophile-Lipophile Balance) d'un système soit en changeant la température et/ou la concentration en électrolyte, soit en utilisant un mélange de plusieurs tensioactifs ayant des valeurs de HLB différentes à température constante [85].

II.6. Impact de l'émulsifiant sur la perturbation des gouttelettes

Les gouttelettes dans une émulsion ont tendance à adopter une forme sphérique en raison du déséquilibre des forces moléculaires opérant à l'interface huile-eau, c'est-à-dire de l'effet hydrophobe [86]. L'énergie libre positive associée aux interactions défavorables à l'interface huile-eau signifiée que le système adopte une structure qui minimise la zone de contact entre les phases huile et eau. L'ampleur de cet effet dépend de la tension interfaciale, qui peut être modulée par les types et les quantités d'émulsifiants utilisés. Pour déformer et perturber les gouttelettes à l'intérieur d'un

homogénéisateur, le dispositif doit générer des forces perturbatrices suffisamment importantes pour surmonter les forces de restauration interfaciale:

$$\Delta PL = 4\gamma \div d \qquad \textbf{Equation (II.2)}$$

Ici, ΔPL est la pression de Laplace, γ est la tension interfaciale huile-eau, et d est le diamètre des gouttelettes. Cette équation montre que l'intensité des forces perturbatrices nécessaires pour favoriser les gouttelettes la perturbation augmente à mesure que γ augmente ou diminue d.

Dans des conditions d'homogénéisation fixes (telles que la pression de fonctionnement et le nombre de passages), cette expression indique qu'il devrait être possible de générer des gouttelettes plus petites en réduisant la tension interfaciale. Certains émulsifiants sont plus efficaces pour réduisant la tension interfaciale que d'autres, et devrait donc produire de plus petites gouttelettes pendant l'homogénéisation. Cependant, l'efficacité d'un émulsifiant dépend également de la rapidité avec laquelle il s'adsorbe sur les surfaces des gouttelettes (Figure II.7). Toutes les gouttelettes sont recouvertes d'une couche d'émulsifiant lorsqu'une émulsion grossière pénètre pour la première fois dans l'homogénéisateur, et donc la tension interfaciale de toutes les gouttelettes doit être relativement faible. Une fois les plus grosses gouttelettes fragmentées, il y a une augmentation de la surface totale, et donc les gouttelettes peuvent ne pas être complètement recouvertes par l'émulsifiant, ce qui entraîne une augmentation de la tension interfaciale. Si les molécules d'émulsifiant dans la phase aqueuse sont capables de s'adsorber sur les surfaces des gouttelettes plus rapidement qu'un événement de fragmentation ultérieur, alors la tension interfaciale sera relativement faible et la dégradation des gouttelettes sera favorisée [87]. Cependant, si les molécules d'émulsifiant s'adsorbent trop lentement, la dégradation des gouttelettes sera moins efficace. En conséquence, la capacité des gouttelettes à être perturbées dans un homogénéisateur dépend de la cinétique d'adsorption des émulsifiants, ainsi que de leur capacité à supprimer la tension interfaciale. Figure II.7 Les émulsifiants individuels de qualité alimentaire varient considérablement dans leur cinétique d'adsorption et leur capacité à réduire la tension interfaciale [88].

Les tensioactifs à petites molécules (tels que les interpolations et les saponines) s'adsorbent rapidement aux surfaces des gouttelettes d'huile pendant l'homogénéisation

et diminuent la tension interfaciale d'une quantité appréciable. Par conséquent, ils sont très efficaces pour former des émulsions contenant de petites gouttelettes [89][90].

À l'inverse, les gros biopolymères amphiphiles (tels que les polysaccharides) s'adsorbent relativement lentement et n'entraînent pas une réduction aussi importante de la tension interfaciale, et ils sont donc beaucoup moins efficaces pour produire de petites gouttelettes pendant l'homogénéisation [91] [89]. L'utilisation d'un mélange d'émulsifiants pendant le processus d'homogénéisation peut permettre de réduire la taille des gouttelettes produites. Par exemple, un type d'émulsifiant peut être capable d'absorber rapidement et de réduire efficacement la tension interfaciale, mais peut-être moins efficace pour stabiliser les gouttelettes contre la coalescence. Inversement, un autre type d'émulsifiant peut ne pas être aussi efficace pour réduire l'interface.

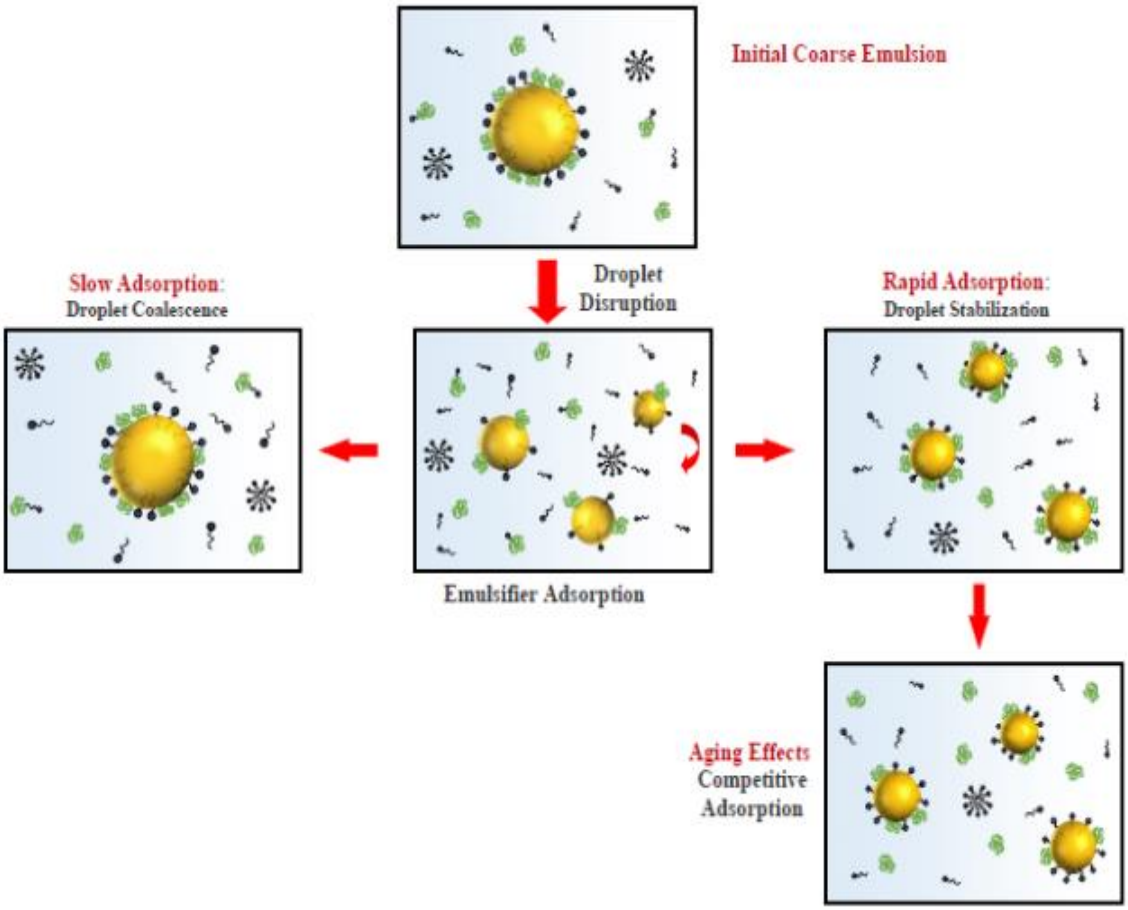


Figure II.11: Représentation du processus physico-chimique majeure se produisant avec une homogénéisation lors de la formation d'une émulsion.

Chapitre 3 : Stabilité des émulsions

III.1. Phénomènes de déstabilisation d'une émulsion

Les émulsions sont des systèmes métastables qui peuvent se déstabiliser, on distingue trois formes d'instabilité:

III.1.1. Déstabilisation chimique

Comme pour toute forme pharmaceutique, l'émulsion peut être le siège de réactions entre le principe actif et les autres composants de la phase lipophile ou la phase aqueuse ou encore entre le conditionnement primaire et les composants de l'émulsion, une étude détaillée des possibilités d'interférences entre les différents composés est nécessaire pour éviter les incompatibilités éventuelles.

III.1.2. Déstabilisation biologique

L'émulsion peut constituer un milieu nutritif idéal pour les microorganismes, la contamination bactérienne et fongique est susceptible d'engendrer la rupture du système.

III.1.3. Déstabilisation physique

Au cours du temps, une émulsion évolue fatalement vers la séparation des phases. Les mécanismes de déstabilisation physique d'une émulsion peuvent être répartis en deux catégories:

- la première regroupe les phénomènes de migration des gouttes et met en jeu des phénomènes réversibles: floculation, sédimentation et crémage.

- la seconde concerne la variation de taille des gouttes, consistant en des processus irréversibles: coalescence, mûrissement d'Ostwald ou inversion de phase [92].

Ce sont les causes d'instabilité les plus fréquentes, ces phénomènes peuvent survenir au moment de la formulation ou en cours de conservation, leur maitrise est une condition essentielle dans la mise au point des émulsions [93].

III.2. Mécanismes de déstabilisation des émulsions

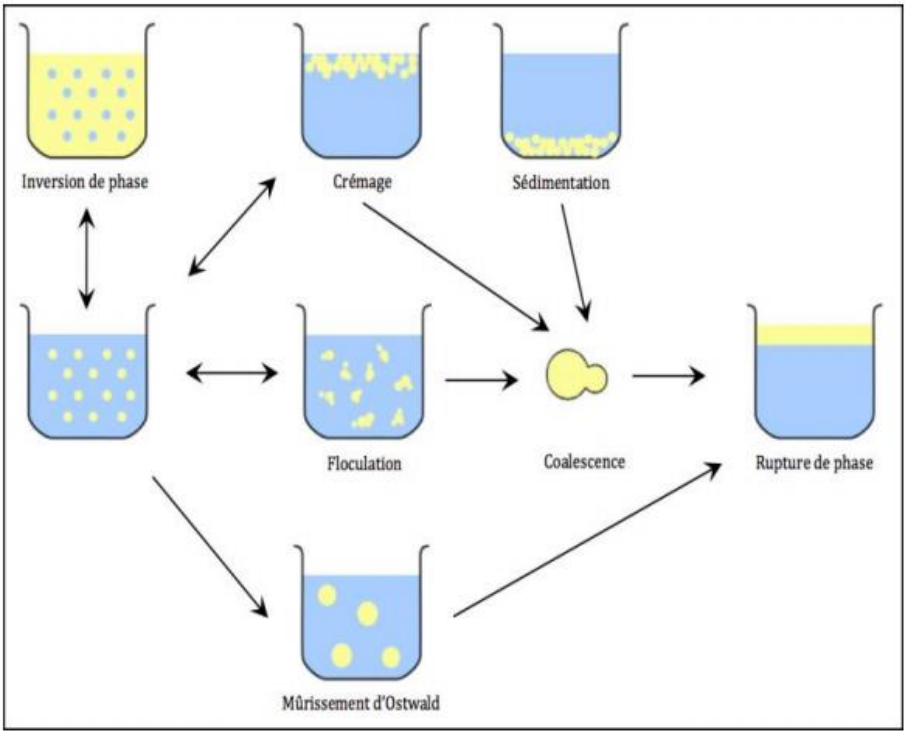


Figure III.1: Différentes phases d'instabilités d'une émulsion[7]

III.2.1. Mûrissement d'Ostwald

Le mûrissement d'Ostwald est l'augmentation de la taille des gouttelettes au cours du temps. L'origine de ce phénomène provient de la polydispersité de la taille des gouttelettes et de la pression de Laplace. La force motrice de ce mécanisme est la solubilité de la phase dispersée dans la phase continue[94]. Pour une gouttelette sphérique, la pression de Laplace (ΔP, Pa) est définie comme la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur de la gouttelette, et donnée par l'équation de Laplace (Equation 1).

$$\Delta P = \frac{2\gamma}{r} \qquad \textbf{Equation (III.1)}$$

Où γ est la tension interfaciale O/W ($N.m^{-1}$) et r est le rayon de la gouttelette (m). Cette équation montre que plus les gouttelettes sont petites plus la pression de Laplace est importante. Cela implique que le potentiel chimique dans les petites gouttelettes est plus élevé que dans les grosses gouttelettes. En conséquence, la solubilité de la phase dispersée dans les petites gouttelettes est plus importante que dans les grosses. Le retour

vers l'équilibre thermodynamique se fait par un flux de matière de la phase dispersée à travers la phase continue (Figure III.2) des petites gouttelettes vers les grosses jusqu'à la disparition complète des plus petites gouttelettes.

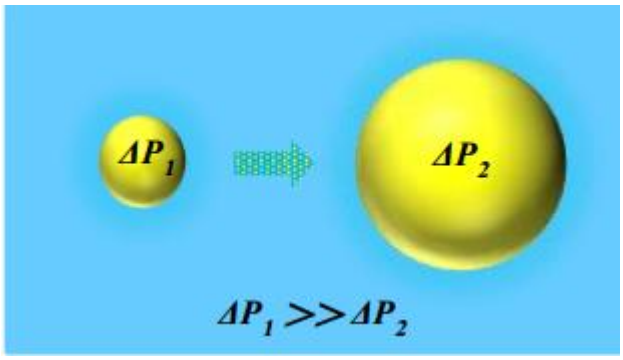


Figure III.2 : Illustration du phénomène de mûrissement d'Ostwald

dans une émulsion O/W [95]

Plusieurs stratégies ont été développées pour éviter le mûrissement d'Ostwald. Parmi elles on peut citer:

- L'ajout de composés hydrophobes dits «ultra hydrophobes» dans la phase huileuse afin de réduire sa solubilité dans la phase aqueuse[96].

- L'utilisation d'un mélange de deux huiles de solubilités différentes dans la phase aqueuse : l'huile la plus soluble a tendance à migrer davantage à partir des petites gouttelettes vers les grosses, ce qui conduit à former des grosses gouttes riches en huile la plus soluble et des petites gouttes riches en huile la moins soluble. La différence de composition est thermodynamiquement défavorable en raison de l'entropie de mélange (il est plus favorable d'avoir les deux lipides répartis uniformément dans l'ensemble des gouttelettes). En conséquence, il en résulte une force motrice d'origine entropique agissant dans le sens opposé à l'effet du mûrissement d'Ostwald [97].

- L'utilisation de polymères fortement adsorbés à interface. Les polymères ayant une activité de surface se déplacent vers l'interface après l'émulsification. Cela permet à la fois de réduire la tension interfaciale en synergie avec le tensioactif, et de former une couche compacte à l'interface limitant le mûrissement d'Ostwald [98] [99[100].

III.2.2. Coalescence

La coalescence est l'inverse de l'étape de dispersion. Les gouttes vont fusionner pour former une goutte plus grosse suite à la rupture du film de phase continue entre elles, et arriver enfin au déphasage total (Figure III.3). Tous les phénomènes qui favorisent le rapprochement des gouttes placent le système dans une situation a priori favorable à la coalescence [85]

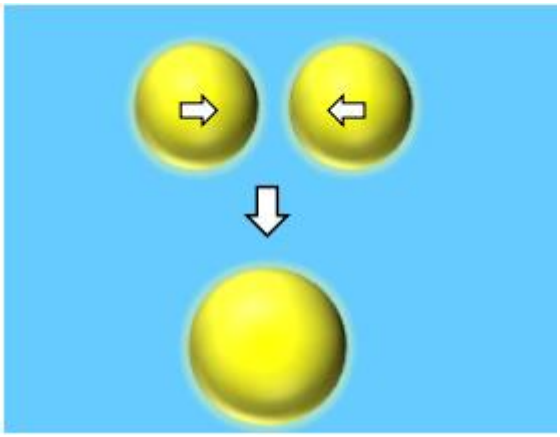


Figure III.3: Illustration du phénomène de la coalescence entre deux gouttelettes [85].

La présence de la coalescence comme mécanisme principal de déstabilisation est généralement vérifiée par la présence d'une relation linéaire entre l'inverse du carré du rayon moyen des gouttelettes ($1/r^2$) et le temps et par la présence d'élargissement de la distribution de taille [101].

III.2.3.Floculation

La floculation est un processus physico-chimique au cours duquel les gouttelettes d'une émulsion s'agglomèrent pour former des grappes dites « flocs » plus grosses. L'origine du phénomène de floculation est une compétition entre l'agitation thermique et les forces d'interactions inter-gouttelettes. Une gouttelette de la phase dispersée est animée d'un mouvement brownien induit par les chocs avec les molécules de solvant, et qui provoque des chocs entre gouttelettes elles-mêmes [85].

De l'autre côté, les gouttelettes de l'émulsion sont attirées les unes aux autres par les interactions de van der Waals, et se repoussent par la répulsion due aux doubles couches électrostatiques [85].

La floculation par déplétion se produit dans les émulsions où on utilise un excès d'émulsifiant dans la phase continue sous forme de micelles ou bien des chaînes de polymère [85].

Lorsque deux gouttelettes se rapprochent, les objets micellaires ou polymériques n'accèdent plus à l'espace séparant les deux gouttelettes en raison d'empêchement stérique. Cela implique une différence de pression osmotique entre la phase continue et la zone séparant les gouttelettes qui favorise un flux de liquide de la zone «inter-gouttelettes » vers le reste de la phase continue qui provoque le rapprochement des gouttelettes comme illustré sur la (Figure III.4) [85].

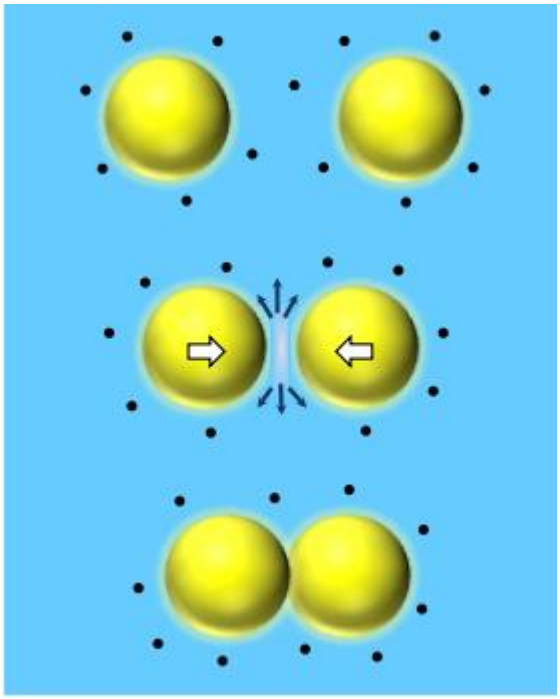


Figure III.4: Illustration de la floculation par déplétion [95]

La floculation par pontage est induite par l'adsorption à la surface des gouttes de polymère de masse molaire élevée. Ce polymère peut s'adsorber simultanément sur plusieurs gouttes, réalisant un «pontage» qui va induire la floculation [85].

III.2.4. Sédimentation et Crémage

Pour des huiles à densité moindre par rapport à celle de l'eau, un phénomène de crémage est observé. On retrouve ainsi la phase dispersée, moins dense, en haut du système. L'inverse se passe pour le phénomène de sédimentation où la phase dispersée est plus dense (phase aqueuse) Figure III.5.

Ce phénomène de crémage est contrecarré par une force, le Mouvement Brownien, qui résulte de l'agitation thermique des molécules [102]

Le taux de crémage peut être estimé à partir de l'équation de Stokes:

$$v = 2gr2\ (\rho - \rho o)9\eta \qquad \textbf{(Equation III.2)}$$

Avec

r = rayon de la gouttelette(m)

ρ = densité de la gouttelette

ρ_o = densité de la phase continue

η = viscosité de la phase continue (Pa.s = Pl)

g = accélération locale due à la gravité (9,81 $m.s^{-2}$)

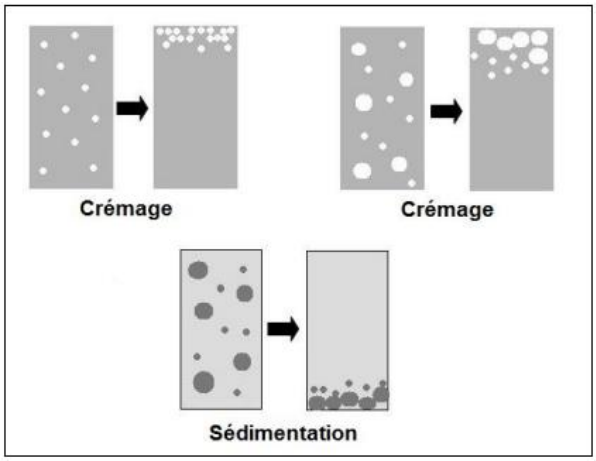


Figure III.5: Crémage et Sédimentation [103]

C'est un phénomène non destructif, donc réversible si soumis à une agitation du système. On peut ainsi jouer sur la viscosité (valeur plus grande de viscosité pour la phase continue), sur le rayon de la gouttelette et sur une petite différence de densité entre l'huile et la phase aqueuse afin de ralentir le phénomène [7].

III.3. Techniques d'étude de stabilité des émulsions

III.3.1. Observation visuelle

Les systèmes d'émulsion ont toujours la problématique de séparation de phase due à l'instabilité thermodynamique expliquée précédemment, la force motrice de cette séparation de phase est la tension interfaciale à la surface des gouttelettes dispersées.

L'observation visuelle à l'œil nue est l'une des méthodes les plus classiques de l'étude de la stabilité des systèmes d'émulsions

Le principe consiste à placer verticalement les différents échantillons dans des conditions de repos Figure III.6, afin de déterminer leurs stabilités en fonction de la séparation de phase ou par une rupture totale en deux phases séparées par une couche de surfactant [104].

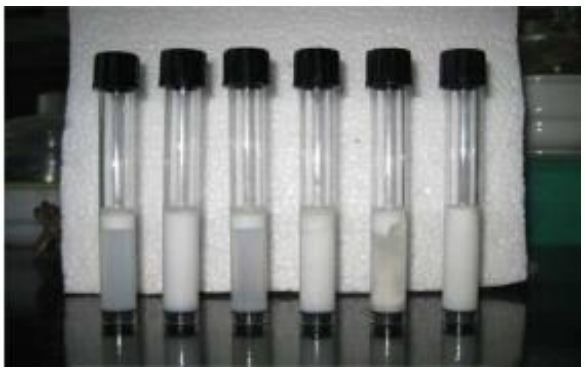


Figure III.6 : Différents aspects d'émulsion [104]

Un paramètre visuel subjectif quantifié par l'indice de crémage ‘‘CI ‘’ (en anglais : creaming index) qui peut renseigner sur l'agrégation des gouttelettes dans la préparation en mesurant la hauteur de la préparation entière ‘HE’ et de la hauteur de la couche de sérum selon la formule suivante ‘HS’[104]

$$\mathbf{CI = 100 \times \left(\frac{HS}{HI}\right)} \qquad \textbf{Equation (III. 3)}$$

Avec:

CI : indice de crémage

HS= hauteur de la couche de sérum

HE= hauteur de la préparation

III.3.2. Turbidimétrie

Une technique de mesure qui consiste à mesurer l'atténuation de la lumière diffusée par une suspension en fonction de la taille des particules dispersées

$$\tau = \frac{1}{L} \mathrm{Ln} \frac{I^{\circ}}{I} \qquad \textbf{Equation (III.4)}$$

Avec

L= longueur du trajet optique

I_0, I= les intensités lumineuses incidente et émergente

La turbidimétrie est une des techniques qui nous permettent de déterminer lat aille moyenne des particules, une technique largement utilisée dans ces dernières cinquante années.

Cette technique nécessite l'utilisation d'instruments facilement mis en œuvre en industrie ou au laboratoire [105] [104].

III.3.3. Microscopie optique

La microscopie optique est basée sur la simple mesure de la taille des gouttelettes de distribution, d'un échantillon placé sur une lame de microscope. Cette technique permet aussi de prendre des photos, de façon numérique (Figure III.7) ou classique qui vont permettre par la suite de déterminer en précision la taille des gouttelettes [105] [106][107][108]

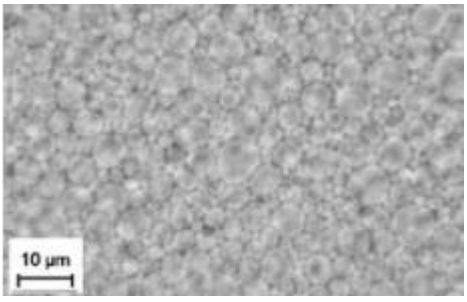


Figure III.7: Image microscopique d'une émulsion concentrée [106].

III.3.4. Granulométrie thermique

Une technique qui met en évidence la liaison entre la distribution granulométrique des gouttelettes au sein du système et leur température décongélation.

La thermo-granulométrie est applicable sur des échantillons très concentrés sans dilution sur un système réel qu'on compare à la distribution d'autres échantillons étudiés par microscopie directe, des images obtenues sont analysées par un logiciel spécifique.

Cette technique permet de caractériser les émulsions même pour des systèmes concentrés. [105] [109] [108].

III.3.5. Diffusion dynamique de la lumière

La diffusion dynamique de la lumière, connue sous le nom de spectroscopie de corrélation est une technique largement utilisée lorsque le paramètre en question est la gouttelette dispersée, surtout dans la gamme submicronique.

Une technique simple où l'instrumentation est moderne, mais présente un inconvénient majeur, vu qu'il s'agit d'une technique conçue uniquement pour les systèmes dilués.

La technique est basée sur la mesure des fluctuations d'intensités de la lumière dispersée par les particules en suspension, cette mesure est ensuite liée à la taille des particules, selon l'équation de stokes-Einstein [105].

$$\boldsymbol{D = \frac{KT}{6\pi\eta}} \qquad \textbf{Equation (III.5)}$$

Avec :

D : Coefficient de diffusion

T : Température absolue (k)

K : Constante de Boltzmann

η : Viscosité de la solution (Pa.S)

R : Rayon des particules

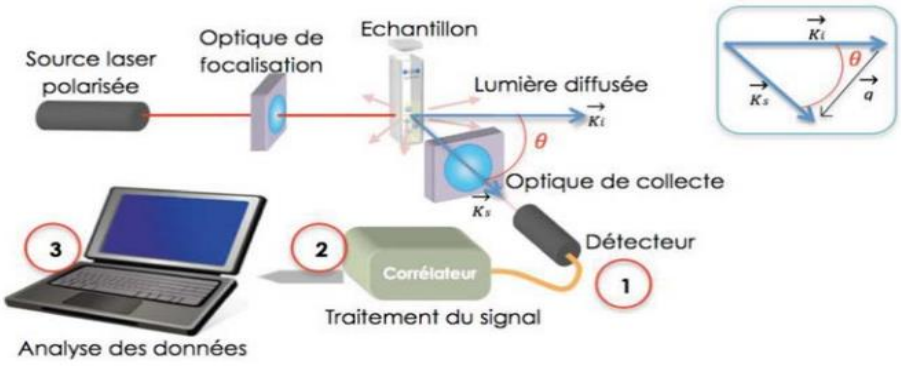


Figure III.8: Schéma de principe d'une DLS« classique »[110]

III.4. Paramètres influençant la stabilité des émulsions

- **Force ionique**

La présence de sel augmente la floculation aux alentours du point isoélectrique de la protéine ainsi que le crémage dû la formation d'un écran électrostatique limitant les interactions répulsives entre les gouttelettes. La floculation augmente la viscosité de l'émulsion puisque la fraction volumique des gouttelettes augmente suite à l'emprisonnement de molécules d'eau entre les amas de gouttelettes [111]. Les émulsions présentant une floculation ont le comportement d'un fluide thixotropique puisque les amas de gouttelettes sont dispersés avec une augmentation du taux de cisaillement [112].

- **Température**

Les propriétés physiques sont fortement influencées par la température. Par exemple, les caractéristiques interfaciales de l'huile et de l'eau, et la solubilité des agents émulsifiants dépendent des conditions thermodynamiques, en particulier de la température. Un facteur important qui est influencé par la température est la viscosité. En se concentrant sur les profils de rétrodiffusion, [113]. Selon l'équation de Stokes, (Equation III.2) une augmentation de la viscosité (due à la réduction de la température) entraîne la variation des gouttelettes et, par conséquent, la migration des particules. De plus, des températures élevées peuvent accélérer le processus de désémulsification et augmenter les collisions entre les gouttelettes d'eau [113].

III.5. Le comportement rhéologique des émulsions

Le comportement rhéologique des émulsions en général est un aspect très important de leurs propriétés et leurs applications. La rhéologie des émulsions dépend de la rhéologie de la phase continue (ηc) de la granulométrie des gouttelettes et de leurs interactions. Les émulsions présentent des propriétés rhéologiques différentes en comparaison avec des émulsions classiques ayant la même teneur en huile en raison de la très petite taille des gouttelettes [114].

La viscosité de l'huile dépend fortement du nombre de ces particules lourdes. De nombreux chercheurs ont étudié les effets de différentes variables telles que le taux de cisaillement et la concentration des phases sur les propriétés rhéologiques, notamment la viscosité [115] [116].

Par exemple, Schramm [117] a conclu que la viscosité d'une émulsion est fonction des facteurs suivants : viscosités des phases continue et dispersée ; concentration de la phase dispersée ; présence d'émulsifiant ; distribution de la taille des gouttelettes ; température ; et taux de cisaillement. Selon d'autres publications, la teneur en eau (WC) peut changer radicalement la viscosité des émulsions [118]. Il a été rapporté que dans la concentration de la phase faiblement dispersée (WC < 30 %), le système montre un comportement fluide newtonien. Sur des ratios eau-huile plus élevés (30 % < WC), l'émulsion se comporte comme une pseudo-plastique, et lorsque la teneur en eau atteint 80 %, le type d'émulsion passera d'une émulsion eau dans l'huile à une émulsion huile dans l'huile [118]. Plusieurs chercheurs ont développé des corrélations pour la viscosité de l'huile et de l'émulsion dans les quelles diverses variables telles que la coupure d'eau ont été incorporées dans le développement du modèle [119] [120].

- **Les types de viscosimètres utilisés pour la mesure de viscosité des émulsions**

Différents types de viscosimètres classiques ont été utilisés pour la mesure de viscosité des émulsions tels que le viscosimètre capillaire d’Ostwald [121] (Figure III.10) ou le viscosimètre vibrant (Figure III.11).



Figure III.10: Viscosimètre capillaire d'Ubbelohde [122].



Figure III.11: Viscosimètre vibrant [123]

Les viscosimètres classiques supposent que les émulsions sont des liquides newtoniens et permettent donc seulement de mesurer la viscosité apparente à une contrainte fixe qui n'est pas un caractère absolu. L'étude plus approfondie du comportement rhéologique des émulsions nécessite l'utilisation d'une autre gamme d'appareillages dits rhéomètres, cela permet de réaliser la courbe d'écoulement ou le rhéogramme d'une émulsion.

Les rhéomètres les plus fréquents pour la caractérisation des émulsions sont les rhéomètres rotatifs tels que le rhéomètre à cylindres coaxiaux [124], à plateaux parallèles ou à cône-plan (Figure III.12).

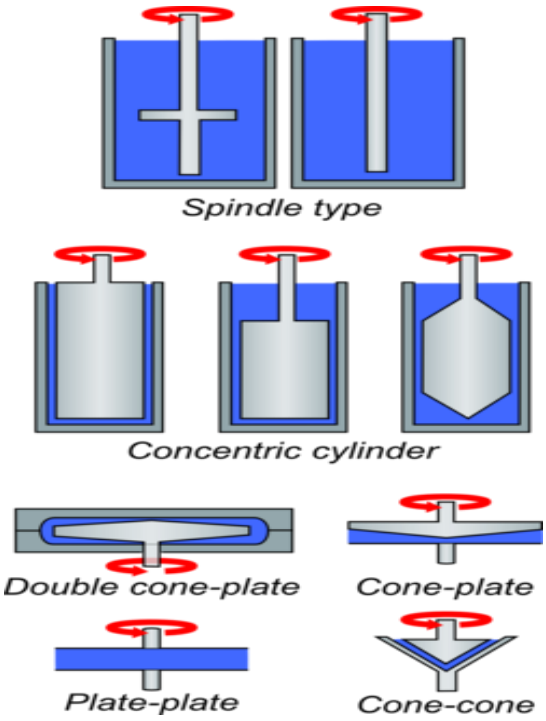


Figure III.12: Rhéomètres rotatifs [125].

III.6. Méthodes de stabilisation des émulsions

Comme nous l'avons vu précédemment, les émulsions sont des systèmes hors équilibre thermodynamique. Néanmoins, la formulation peut ralentir ou inhiber les mécanismes physiques qui conduisent normalement à la démixtion des phases non miscibles par différentes techniques. On peut trouver quatre types de stabilisation : les stabilisations rhéologique, stérique, électrostatique et électro-stérique.

III.6.1. Stabilisation rhéologique

Cette stratégie consiste à ajouter des additifs permettant d'augmenter la viscosité de la phase continue, tels que des polymères viscosifiants ou certains tensioactifs, de manière à ce que les gouttes dispersées soient moins mobiles et que la probabilité de choc entre les gouttelettes diminue. Cette stratégie est applicable pour limiter les problèmes de floculation et/ou sédimentation ou crémage. par exemple, la pectine, qui est un polymère naturel [126], et les dérivés du poly (acide acrylique) [127].

III.6.2. Stabilisation stérique

La stabilisation stérique est une technique efficace face aux problèmes de floculation. Elle consiste à ajouter des macromolécules non-ioniques telles que des polymères

amphiphiles, qui s'adsorbent à l'interface des gouttelettes. Ces couches macromoléculaires agissent en créant une barrière physique qui augmente la distance entre les gouttes. Ce phénomène peut être interprété de deux manières. La première est l'effet entropique : si deux gouttelettes se rapprochent, les chaînes adsorbées à l'interface se compriment et réduisent leur volume, ce qui entraîne une diminution de l'entropie et provoque la répulsion désirée. La seconde explication est la répulsion osmotique due à l'interpénétration des couches adsorbées. Lors du rapprochement de deux gouttelettes, il y a une augmentation de la concentration en segments de polymère dans la région de recouvrement. Il y a alors un flux de solvant pour diluer cette surconcentration, ce qui tend à séparer les gouttes entre elles [97].

III.6.3. Stabilisation électrostatique

La stabilisation électrostatique est applicable pour limiter les problèmes de floculation et de coalescence lorsque la phase continue est aqueuse ou bien un autre solvant de constante diélectrique élevée. Elle consiste à doter les gouttelettes d'une double couche ionique, soit en utilisant des tensioactifs ioniques ou ionisables (charges dépendant du pH), soit en adsorbant des polymères comportant des sites ionisables. Cela conduit à la formation de la double couche électrique. La présence d'une charge sur les gouttelettes est exprimée par le potentiel Zêta qui est défini comme le potentiel électrique au niveau du plan de cisaillement. On considère généralement qu'une valeur du potentiel zêta de l'ordre de 60 mV (en valeur absolue) garantit une stabilité totale contre la floculation. Cependant, il faut faire attention à la salinité de la phase continue, la portée des répulsions électrostatiques étant très rapidement réduite par écrantage des charges si la force ionique est augmentée [85].

III.6.4. Stabilisation électro-stérique

Il s'agit d'une combinaison des deux mécanismes de stabilisation, électrostatique et stérique, provoqués par des macromolécules possédant des groupements ioniques distribués sur la chaîne principale ou dans des ramifications. Les meilleurs exemples des stabilisants macromoléculaires ioniques sont les protéines [85].

III.7. Objectif du travail

Pour former une émulsion, il est nécessaire d'avoir dans la formulation, deux phases non miscibles naturellement : une phase continue et une phase dispersée. L'une des deux phases va alors se disperser dans l'autre grâce à un cisaillement et à l'action d'un ou plusieurs tensioactif(s).

Le but de ce travail est de formuler un émulgel à base de cire d'abeille et d'alginate de sodium. Les émulgel sont des émulsions, gélifiées par mélange avec un polymère. Ils sont plus acceptés par le patient car ils possèdent les avantages des émulsions et des gels possédants plusieurs propriétés favorables comme étant thixotropes, sans graisse, facile à appliquer sur la peau, facilement amovible, émollients, ne tachent pas, compatible avec plusieurs excipient, et soluble dans l'eau ou miscibles.

L'influence de la concentration d'un gélifiant, de la phase huileuse et des agents émulsifiants sur la libération du principe actif sera étudiée en utilisant différentes méthodes parmi lesquelles l'étude de l'aspect macro et microscopique, la taille des gouttelettes, la conductivité de la formule générale etc. Les propriétés rhéologiques et l'activité antifongique de l'emulgel préparé serons également étudiés.

- **Tween 80 ou Polysorbate 80**:

Le Tween 80 est de nature hydrophile et est donc solubilisé dans la phase aqueuse. La valeur HLB du Tween 80 est de 15,0. Utilisé seul, le Tween 80 permet d'obtenir des émulsions directes.

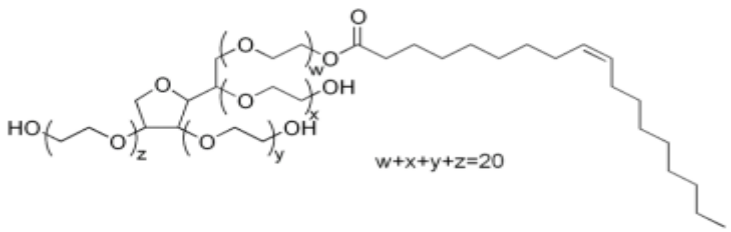


Figure III.12: Formule semi-développée du polysorbate 80[7].

- **Span 80:**

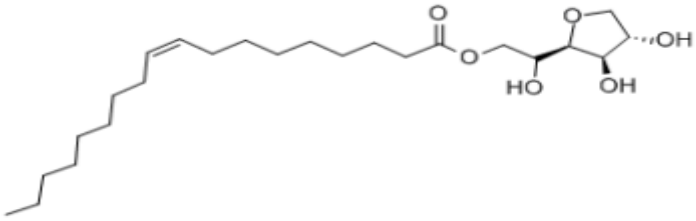


Figure III.13: Formule semi-développée du Span 80 [7].

Au contraire, le Span 80 est de nature lipophile et est donc solubilisé dans la phase huileuse. Sa valeur HLB vaut 4,3. Utilisé seul, le Span 80 permet d'obtenir des émulsions inverses.

Ces molécules chimiques sont très souvent utilisées dans l'industrie alimentaire et cosmétique pour formuler des émulsions stables dans le temps. Ces deux tensioactifs sont généralement utilisés ensemble dans une émulsion afin de produire des émulsions H/E ou E/H selon la proportion de chacun des deux tensioactifs. Le principal atout de ces émulsifiants est qu'ils sont très efficaces. En effet, il suffit d'ajouter une petite quantité de ces tensioactifs pour obtenir une émulsion stable [7].

- **Alginate de Sodium:**

L'alginate est un polysaccharide découvert en 1881 par Standford dans la matrice de la paroi cellulaire de l'algue *Laminariadigitata*. Dans notre travail, l'alginate étant biocompatible, atoxique et non immunogène, elle utilise comme un stabilisant rhéologique.

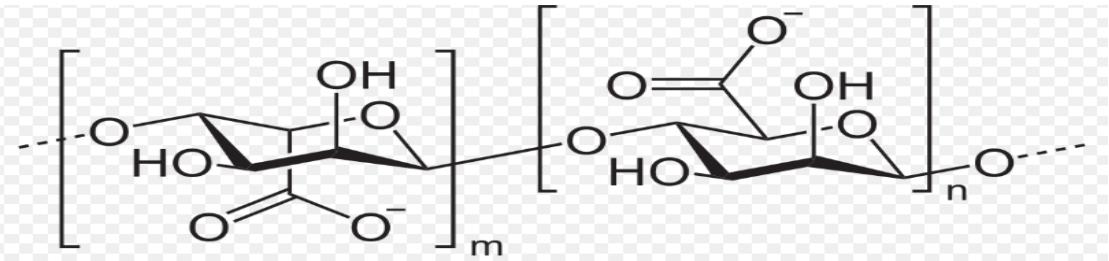


Figure III.14 : Structure moléculaire de l'alginate

- **Ultra Turrax**

L'Ultra Turrax est un outil scientifique qui a pour rôle de cisailler une émulsion et ainsi de former des gouttelettes de diamètre d'environ un micromètre [128]. Pour cela, le fluide est aspiré automatiquement dans la tête du disperseur dans le sens axial, puis il est comprimé dans le sens radial au niveau des fentes du système rotor/stator. Pour finir entre le rotor et le stator, une zone de turbulences permet l'homogénéisation optimale de la suspension. Cet appareil est soumis à des hautes forces de cisaillement et de poussée [129].Une photo légendée de l'Ultra Turrax est présentée sur la (Figure III.14).

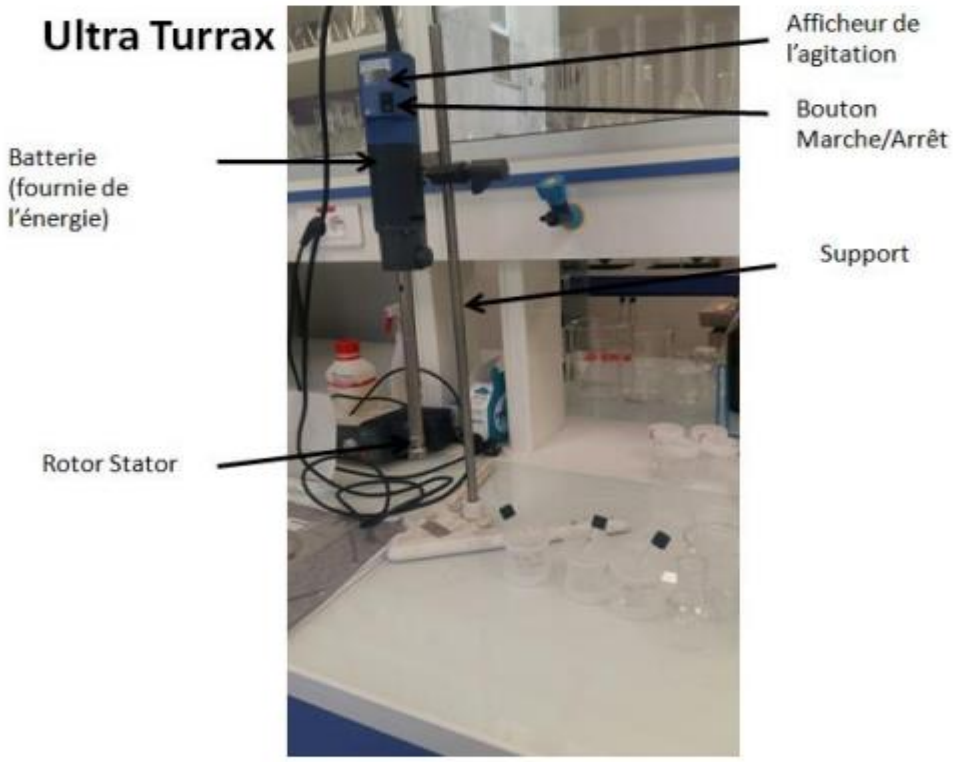


Figure III.15 : Photographie légendée de l'Ultra Turrax [1].

Conclusion générale

L'émulsion est caractérisée en différentes classes selon les équilibres de phase, la taille des gouttelettes et la stabilité.

Des mélanges de différents types d'émulsifiants peuvent être utilisés pour la formulation de produits à base d'émulsion, comme ceux que l'on trouve dans les industries alimentaire, cosmétique, agrochimique et pharmaceutique.

Ces émulsifiants sont généralement choisis parmi les biopolymères à haut poids moléculaire (comme les protéines ou les polysaccharides) ou des agents de surface de faible poids moléculaire (comme les lécithines, les saponines, Tweens, ou Spans). Chaque type d'émulsifiant possède ses propres caractéristiques moléculaires et physico-chimiques des propriétés qui peuvent être utilisées pour moduler les propriétés interfaciales des gouttelettes d'émulsion.

L'utilisation d'émulsifiants mixtes peut être soit bénéfique soit nuisible à la formation et à la stabilité de l'émulsion, le type et le niveau des émulsifiants utilisés doivent donc être choisis avec soin. Cela implique souvent de caractériser systématiquement les propriétés interfaciales des systèmes d'émulsifiants mixtes, telles que la cinétique d'adsorption, la tension interfaciale, la rhéologie, l'épaisseur, la composition et la charge.

La stabilité de l'émulsion dépend de plusieurs facteurs dont la température, Force ionique etc. Il peut y avoir des forces et des réactions interactives qui affectent des variables dépendantes et indépendantes de la stabilité de l'émulsion.

On peut trouver quatre types de stabilisation : les stabilisations rhéologique, stérique, électrostatique et électro-stérique, qui sont utilisés pour améliorer la stabilité de l'émulsion, les stabilisations rhéologiques permettent d’éviter les mécanismes physiques (floculation, coalescence…) par l'augmentation de la viscosité de l'émulsion qui conduisent sa déstabilisation.

Références bibliographiques

[1] M. ISSAM RAHMOUNI, Formulation d'une émulsion a base d'huile d'argan en utilisant un plan de mélange, université Mohamed v-rabat, (2016).

[2] MAUD GIRARD, étude des propriétés émulsifiantes d'un complexe de protéines de lactosérum et de carboxyméthyl cellulose, université Laval (Avril 2000).

[3] KARA AMAR, BEDDEK MEREM, mis en point d'un système dispersé stable à usage cosmétique, université mouloud maamri de Tizi-Ouzou (26 /09/2017).

[4] McCLements, D. J, Curr. Opin Colloid InterfaceSci9,305-313(2004).

[5] Dickinson, E. J Food Eng 22,59-74 (1994).

[6] Pierat N, préparations d'émulsions par inversion de phase induite agitation, thèse de doctorat de l'université Henri poincare- Nancy, (2010).

[7] Laurine CAULLET, Alexandra DOS SANTOS, Geoffrey KNIPPER, Margaux RUSALEN et Marie SEIGNEUR, Les émulsions alimentaires et cosmétiques, (2017-2018).

[8] Françoise Guillet; Collection dirigée par Joël Cnokaert – IA IPR Biochimie – Génie biologique Françoise Guillet – IGEN Biotechnologies et secteur médico-social.

[9] Canselier J.P, Poux M. Procédés d'émulsification : Mécanismes de formation des émulsions. Technique de l'Ingénieur. J 2 152, 12p. (2004).

[10] Schubert H., Ax K., Behrend O. Product engineering of dispersed systems. Trends in Food Science and Technology. 14, 9-16. (2003).

[11] Schubert H., Engel R. Product and formulation engineering of emulsions. Chemical Engineering Research and Design. 82(A9), 1137-1143. (2004).

[12] Christopher AL, Dawn B. Pharmaceutical compounding and dispensing. RPS, Cambridge, UK, pp. 65-70. (2008).

[13] Herbert AL, Martin MR, GILBERT SB. Pharmaceutical Emulsions and Microemulsions, Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems. Marcel Dekker, INC, New York and Basel, USA, pp. 67-95. (1996).

[14] Nita A, Rouzhou H, Richard AW. Performance of a rotating membrane emulsifier for production of coarse droplets. J. Membrane. (2009).

[15] Urbina,G.Villalba, M. Garcıa-Sucre, Langmuir, 16,7975. (2000).

[16] Chen, J. C. Kim A. S., Adv. ColloidInterfac, 112, 159. .(2004).

[17] Tadros, T. F. Emulsion Formation and Stability, John Wiley & Sons, Wokingham (2013).

[18] DANIELSSON I. LINDMAN B, The definition of micro-emulsion, Colloids and Surfaces, Volume 3, Pages 391 à 392.. Sci., 326: 9-18. [Consulté le 5 décembre 2017] (1981).

[19] Garti, N. Bisperink, C. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 3, 657–667 (1998).

[20] Muschiolik, G. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 12, 213–220 (2007).

[**21] McClements, D. j, Decker, E. a. & Weiss, J. J.** Food Sci. 72, R109–R124 (2007).

[22] McClements, D. J. Decker, E. A. J. Food Sci. 65, 1270–1282 (2000).

[23] Chee, C. P. et DairyRes , al. J. 72, 311–316 (2005).

[24] Tyssandier, V., Lyan, B. Borel, P. Biochim. Biophys. Acta BBA-Mol. Cell Biol. Lipids 1533, 285–292 (2001).

[25] Losso, J. N, Khachatryan, A., Ogawa, M., Godber, J. S. Shih, F. Food Chem. 92, 737–744 (2005).

[26] Masatsugu, Y. Mushroom extract-containing composite emulsion. (2005).

[27] Fechner, A., Knoth, A., Scherze, I. Muschiolik, G. Food Hydrocoll.

21, 943 952 (2007).

[28] Bonnet, M. Agric. JFood Chem. 58, 7762–7769 (2010).

[29] Weiss, J., Scherze, I., Muschiolik, G. Food Hydrocoll. 19, 605–615 (2005).

[30] Malone, M. E., Appelqvist, I. A. M., Norton, I. T. Food Hydrocoll. 17, 775–784 (2003).

[31] De Cindio, B., Cacace, D. Int. J. Food Sci. Technol. 30, 505–514 (1995).

[**32] Lobato-Calleros, C. et al.** LWT - Food Sci. Technol. 41, 1847–1856 (2008).

[33] Machado, M., Bronze, M. R., Ribeiro, H. J. Cosmet. Dermatol. 6, 239–242 (2007).

[34] Schwarz, J. C. et al. Int. J. Pharm. 435, 69–75 (2012).

[35] Bonina, F., Bader, S., Montenegro, L., Scrofani, C., Visca, M. Int. J. Cosmet. Sci. 14, 65–74 (1992).

[36] Gallarate, D. M., Carlotti, M. E., Trotta, M., Aimaretti, M. J. Dispers. Sci. Technol. 22, 13–21 (2001).

[37] Carlotti, M. E., Gallarate, M., Sapino, S., Ugazio, E., Morel, S. J. Dispers. Sci. Technol. 26, 183–192 (2005).

[38] Schuster, D. Encyclopedia of Emulsion Technology: Applications. (CRC Press, (1985).

[39] Wang. L, Zhu, J. J. Pharm. Sci . 100, 2203–2211 (2011).

[40] Schmidts, T. et al. Int. J. Pharm. 431, 61–69 (2012).

[41] Verma, R., Jaiswal, T. N. Vaccine 15, 1254–1260 (1997).

[42] Higashi, S. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 289, 816–819 (1999).

[43] Salager, J., Forgiarini, A. M. Energy Fuels 26, 4027–4033 (2012).

[44] Brown, P., Butts, C. P., Eastoe, J. Soft Matter 9, 2365–2374 (2013).

[45] Lowe, A. B., McCormick, C. L. in ACS Symposium Series 780, 1–13

[46] Needham, D. Developments in bitumen emulsion mixtures for roads. (1996).

[47] Garti, N., Aserin, A. Adv. Colloid Interface Sci. 65, 37–69 (1996).

[48] Chakravarti, A. K., Chowdhury, S. B., Chakrabarty, S., Chakrabarty, T. Mukherjee, D. C. Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp. 103, 59–71 (1995).

[49] LEGRAND, J. Emulsions alimentaires et foisonnement. Paris : Hermes science publ..Lavoisier.. Chapitre 1.4 : Ingrédients et additifs dans la formulation des émulsions et des mousses. ISBN: 978-2-7462-3203-7. (2013).

[50] DUPASQUIER, M.-L., NAZARI, A., FONTAINE-VIVE, F. et al. Ressource unisciel [en ligne]. disponible sur: **http://ressources.unisciel.fr/formulation_cosmetique/co/1-1.html**

[51] DOUMEIX Olivier, Les émulsions [Consulté le 1er décembre 2017] LATTES Armand Lattes. CNRS [en ligne]. Disponible sur **<http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/decouv/peau/tensio.html>**

[52] BOURGAULT, M., CHEYMOL, N., JOZ, D., et al. Sciences-physiques Académie de Montpellier [en ligne]. Disponible sur <**http://sciences-physiques.acmontpellier.fr/ABCDORGA/Famille/TENSIOACTIFS.html**

[53] Tadros, T. F. Emulsion Formation and Stability. (John Wiley & Sons, 2013).

[54] Shinoda, K. , Saito, H. J. Colloid Interface Sci. 30, 258–263 (1969).

[55] Aveyard, R., Clint, J. H. J. Chem Soc Faraday Trans 91, 2681–2697 (1995).

[56] Pickering, S. U. J. Chem. Soc. Trans. 91, 2001–2021 (1907).

[57] Binks, B. P., Lumsdon, S. O. Langmuir 16, 3748–3756 (2000).

[58] Giermanska-Kahn, J., Schmitt, V., Binks, B. P., Leal-Calderon, F. Langmuir 18, 2515– 2518 (2002).

[59] Ngai, T., Auweter, H., Behrens, S. H. Macromolecules 39, 8171–8177 (2006).

[60] Monteux, C. et al. Langmuir 26, 13839–13846 (2010).

[61] Kaiser, A., Liu, T., Richtering, W., Schmidt, A. M. Langmuir 25, 7335–7341 (2009).

[62] Tu, F., Lee, D. Chem Commun 50, 15549–15552 (2014).

[63] Binks, B. P. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 7, 21–41 (2002).

[64] Arditty, S., Whitby, C. P., Binks, B. P., Schmitt, V., Leal-Calderon, F. Eur. Phys. J. E 11, 273–281 (2003).

[65] Leal-Calderon, F., Schmitt, V. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 13, 217–227 (2008).

[66] Rubinstein, M., Colby, R. Polymers physics. 767, (Oxford Oxford, UK, 2003).

[67] Perrin, P., Lafuma, F. J. Colloid Interface Sci. 197, 317–326 (1998).

[68] Dickinson, E. J. Food Eng. 22, 59–74 (1994).

[69] Cabane, B., Honon, S. Liquides. (Belin, 2003).

[70] Muschiolik, G. Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 12, 213–220 (2007).

[71] GRIFFIN, W C., Classification of Surface-Active Agents by HLB, Journal of the Society of Cosmetic Chemists, p.311. (1949).

[72] DAVIES, JT, A quantitative kinetic theory of emulsion type, , I. Physical chemistry of the emulsifying agent, Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface. Proceedings of the International Congress of Surface Activity, p. 426-438,(1957).

[73] Ahmed, HADJMOHAMED. Etude des proprieties thermodynamique d'un surfactant. Tlemcen: s.n., (juillet 2013).

[74] Souaad, ESSOFI. Les émulsions : donne éstheorique et apport des diagrammes ternaires a leur formulation. rabat : s.n., (2003).

[75] Fernando Leal-Calderon, Véronique Schmitt, Jérôme Bibettet. Emulsion Science : Basic Principle.bordeaux (2007).

[76] Nghe Philippe. écoulements des fluides compléxes en géometrie microfluidique. paris : s.n., (2009).

[77] Tadros, tharwat F. emulsion science a technology: A general introduction.

[78] Jean-Marie Aubry, Henri Sebag. Formulation cosmétique. paris : s.n.

[79] Wehrlé, Pascal. pharmacie galénique formulation et technologie pharmaceutique. paris : s.n., (2007).

[80] Tuarezemilio, albertoparuta. émulsions inverses très concentrés formulation, comportement rhéologique et modélisation. nancy : s.n.,(2010).

[81] McClements DJ. Edible nanoemulsions: fabrication, properties, and functional performance. Soft Matter.;7:2297-316. (2011).

[82] Salager, J. L., Forgiarini, A., Marquez, L., Nanoemulsions. FIRP Booklet n°E 237A Laboratorio FIRP, Escuela De IngenieriaQuimica, Universidad de Los Andes, Venezuela (2006).

[83] Nikiforidis C. V., Karkani O. A., KiosseoglouV. Exploitation of Maize Germ for the Preparation of a Stable Oil-body Nanoemulsion Using a Combined Aqueous Extraction-ultrafiltration Method. Food Hydrocolloids 25, 1122-1127.(2011).

[84] Oh, D. H., Balakrishnan, P., Oh, Y. K., Kim, D. D. Yong, C. S., Choi, H. G. Effect of Process Parameters on Nanoemulsion Droplet Size and Distribution in SPG Membrane Emulsification. International Journal of Pharmaceutics 404(1-2), 191-197. (2011).

[85] Ali ALI, Nanoémulsions d'intérêt pharmaceutique stabilisées par la β-lactoglobuline, these de doctorat de l'université paris-saclaypreparee a l'universite paris-sud. (16 décembre 2016).

[86] Walstra P. Principles of emulsion formation. Chemical Engineering Science.;48:333-49. (1993).

[87] Hakansson A, Tragardh C, Bergenstahl B. Studying the effects of adsorption, recoalescence and fragmentation in a high pressure homogenizer using a dynamic simulation model. Food Hydrocolloids.;23:1177-83(2009).

[88] McClements DJ, Gumus CE. Natural emulsifiers - Biosurfactants, phospholipids, biopolymers, and colloidal particles: Molecular and physicochemical basis of functional performance. Advances in Colloid and Interface Science.;234:3-26(2016).

[89] Bai L, Huan SQ, Gu JY, McClements DJ. Fabrication of oil-in-water nanoemulsions by dualchannelmicrofluidization using natural emulsifiers: Saponins, phospholipids, proteins, and polysaccharides. Food Hydrocolloids.;61:703-11. (2016).

[90] Yang Y, Leser ME, Sher AA, McClements DJ. Formation and stability of emulsions using a natural small molecule surfactant: Quillaja saponin (Q-Naturale (R)). Food Hydrocolloids.;30:589-96. (2013).

[91] Ozturk B, McClements DJ. Progress in natural emulsifiers for utilization in food emulsions. Current Opinion in Food Science.;7:1-6. (2016).

[92] KASSA D., « Etude d'une émulsion a visée anti inflammatoire destinée à la voie orale, Thèse de doctorat : pharmacie : Université d'Alger, (1991).

[93] ROJAS M., « Emulsification en Cuve Agitée : Rôle du Protocole Opératoire sur l'Inversion de Phase Catastrophique », Thèse de doctorat : Génie de Procédés et de l'Environnement : école doctorale à Toulouse, (2007).

[94] Taylor, P., Ostwald Ripening in Emulsions. Advances in Colloid and Interface Science 75, 107-185, (1998).

[95] Brochette, P., Elaboration et Etude des Emulsions, Techniques de l'Ingénieur. Génie des Procédés 2J2150, J2150.1-J2150.22,(1999).

[96] Landfester, K., Bechthold, N., Tiarks, F., Antonietti, M., Formulation and Stability Mechanisms of Polymerizable Miniemulsions. Macromolecules 32(16), 5222-5228, (1999).

[97] Tadros, T., Izquierdo, P., Esquena, J., Solans, C., Formation and Stability of NanoEmulsions. Advances in Colloid and Interface Science 108-109, 303-318. (2004)

[98] Durand A., Marie E., Rotureau E., Leonard M., Dellacherie E., Amphiphilic Polysaccharides: Useful Tools for the Preparation of Nanoparticles with Controlled Surface Characteristics. Langmuir 20, 6956-6963,(2004).

[99] McClements DJ., Rao J. I., Food-grade Nanoemulsions: Formulation, Fabrication, Properties, Performance, Biological Fate, and Potential Toxicity. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 51, 285-330 ,(2011).

[100] Chebil, A., Desbrières, J., Nouvel, C., Six, J. L., Durand, A., Ostwald Ripening of Nanoemulsions Stopped by Combined Interfacial Adsorptions of Molecular and Macromolecular Nonionic Stabilizers. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects 425, 24-30, (2013).

[101] Deminiere.B., Colin. A., Leal-Calderon. F., Muzy, J. F., Bibette, J., Cell Growth in a 3d Cellular System Undergoing Coalescence. Physical Review Letters 82(1), 229-232. (1999).

[102] RONDON VILLATE Céline, Étude des mécanismes de libération d'actifs nanodisperses : Application au traitement de puits, Université de Bordeaux I. (décembre 2010).

[103] Fouilloux S; "Nanoparticules et microfluidique pour un système modèle d'émulsions de Pickering Etude des mécanismes de stabilisation et déstabilisation", Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, France, (2011).

[104] Herrera, Maria Lidia. Analytical Techniques for studying the physical properties of lipid emulsions. New York:s.n., (2012).

[105] Abir Khalil. Etude expérimentale d'un procédé de cristallisation en émulsion huile dans eau. Lyon : s.n. (2006).

[106] Tuarez, emilioalbertoparuta. Emulsions inverses très concentrés formulation

, comportement rhéologique et modélisation. Nancy : s.n., (2010).

[107] Jean-Marie Aubry, Henri Sebag. Formulation cosmétique. Paris :s.n.

[108] Avid. Julian. Mcclements. Food emulsions, principles,practice and techniques

New york: s.n., (1999).

[109] Tadros, tharwat F. emulsion science a technology : A general introduction.

[110] Mainard M, Jacob D. "la mesure de taille e nanoparticules par diffusion ynamique de la lumière", Cordouan Technologies – Pessac.

[111] DICKINSON. E. - Structure and Composition of Adsorbed Protein Layers and the Relationship to Emulsion Stability- Journal of ChernicalSocier);Faraday Transacrions,88 (20)2973-2983, (1992).

[112] DEMETRIADES. K., COUPLANDJ. N., McCLEMENTS DJ. - Physicd Properties of Whey Protein Stabilized Emulsions as Related to pH and NaCl-Journal of Food Science, 62 (2) 342-347,(1997).

[113] Xu, W. Kang, X. Wang, L. Meng, Pet. Sci. Technol., 31, (1099). (2013).

[114] McClements DJ. "Edible nanoemulsions: fabrication, properties, and functional performance", Soft matter 7(6): p: 2297-2316, (March 2011).

[115] Dan. D., Jing. G., Petrol. J. Sci. Eng. 2006, 53, 113.

[116] Pal.R., Colloid. Surface. A, 137, 275. (1998).

[117] Schramm L. L, Adv. Chem. Ser., 321, 295 (1992).

[118] Kokal. S. L., SPE Prod. Facil, 20, 5,(2005).

[119] Pal.R., Chem. Eng. J., 81, 15,(2001).

[120] Taylor.G. I., Proc. R. Soc. Lon. Ser.-A, 138, 41 (1932).

[121] Brizrd M ; 'Développement et étude d'un viscosimètre absolu à chute de bille', Discipline : Mécanique et énergétique, Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 20 (Mai 2005).

[122] Moreau C; "La viscosité" trouvé ici: **https://docplayer.fr/15744625-Introduction-rheologie-et-viscosite-generalites-la-viscosite.html**

[123] Viscosimètre de type vibrant", trouvé ici:**https://www.viscosimetre.fr/tag/viscosimetre-vibrant/page/2/**

[124] Ben Azouz K. 'Relation entre propriétés rhéologiques et structure microscopique de dispersions de particules d'argile dans des dispersions de polymères', sciences de l'ingénieur [physiques], Université de Haute Alsace, Mulhouse, (2010).

[125] Rheometry", trouvé ici:**https://www.liberaldictionary.com/rheometry**

[126] Howe, A. M., Pitt, A. R., Rheology and Stability of Oil-in-water NanoemulsionsStabilised by Anionic Surfactant and Gelatin 2) Addition of Homologous Series of Sugar-based Co-surfactants. Advances in Colloid and Interface Science 144(1-2), 24-29. (2008).

[127] Shakeel, F., Baboota, S., Ahuja, A., Ali, J., Shafiq, S., Skin Permeation Mechanism and Bioavailability Enhancement of Celecoxib from Transdermally Applied Nanoemulsion. Journal of Nanobiotechnology, 6:8, (2008).

[128] Imlab, Matériel scientifique et de laboratoire, [en ligne], mise à jour (01/09/2015). Disponible sur : **http://www.imlab.com/ika/fhomog.htm**.(consulté le 10/04/2018).

[129] Moise desire Dihang, Mécanisme de coagulation et de floculation de suspensions d'argiles diluées rencontrées en traitement des eaux, Chapitre 2, Partie 4.6.2, p 54 - 56. Disponible sur **http://thesesups.ups-tlse.fr/812/1/Dihang_Moise-Desire.pdf** [consulté le 10/04/2018], (2007).