REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté des Sciences et de La Technologie

Département de Génie des procédés et Environnement

Projet de Fin d'Etude Pour l'obtention d'un diplôme de Master en Génie des procédés

Option : Génie des procédés pharmaceutiques et analytiques

THÈME :

FORMULATION D'UNE ÉMULSION GELIFIÉE A BASE D'UNE HUILE VÉGÉTALE

Réalisé par :

Hamidi Djamila

Rabhi Assia

Proposé et encadré par :

M^{me} YAHOUM Madiha Malha

JUIN 2014

Sommaire

SOMMAIRE

Remercîment

Nomenclateur

Les abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

INTRODUCTION GENERALE :.....1

CHAPITRE I :

LES ÉMULSIONS : CONCEPTS GÉNÉRAUX.

I.1.INTRODUCTION.....4

1.2. FORMATION DES EMULSIONS.....5

1.2.1. Les tensioactifs 5

1.2.1.1. Tensioactifs anioniques :.....5

1.2.1.2. Tensioactifs cationiques 7

1.2.1.3. Tensioactif non-ionique 8

1.2.1.4. Les tensioactifs zwitterioniques ou amphotères :.....8

I.3. CLASSES D'EMULSIONS.....10

I.3.1.Macromémulsions.....12

1.3.1.1. Emulsions simples : 12

Sommaire

1.3.1.2. Emulsions multiples.....12

I.3.2. Miniémulsions: 13

I.3.3 Microémulsions.....13

I.4. PHÉNOMÈNES DE DÉSTABILISATION DES ÉMULSIONS (PROCESSUS DE DÉGRADATION) 14

I.4.1. Phénomènes de Migration des gouttes (phénomènes réversibles).....16
I.4.1.1. Floculation 17

I.4.1.2. Sédimentation et crémage :.....17

I.4.2.Variation de taille des particules (phénomènes irréversibles)..... 18

I.4.2.1. Coalescence 18

I.4.2.2. Mûrissement d'Ostwald 18

I.4.2.3.Inversion de phases 19

I.5.TECHNIQUES DE STABILISATION DES ÉMULSIONS 19

I.5.1. Stabilisation par répulsion entre gouttes : stabilisations stérique et électrostatique.....19

I.5.2. Stabilisation électrostérique 21

I.5.3. Stabilisation rhéologique 21

I.6. STRATÉGIES DE FORMULATION DES ÉMULSIONS (ÉMULSIFICATION).....21

I.6.1.Méthodes de préparation 21

I.6.2.Choix des constituants 24

I.6.3.Méthode HLB 25

Sommaire

I.6.3.1Principe 26
I.6.3.2. Limitation de la méthode HLB 27

I.7. CARACTÉRISATION DES ÉMULSIONS.....27

I.7.1. Propriétés organoleptiques 27

I.7.2. Caractérisation microscopique et granulométrique 28

I.7.3. Sens de l'émulsion (type d'émulsion).....28
I.7.4 Stabilité 29
I.7.5 Rhéologie 29

I.8. APPLICATIONS DES EMULSIONS.....30

I.9. CONCLUSION.....31

CHAPITRE II :

LES FORMES POUR USAGE CUTANÉ

II.1.INTRODUCTION 32

II.2. LA VOIE CUTANÉE.....32

II.2.1. La peau et la pénétration des principes actifs :.....32

II.2.2. Les fonctions principales de la peau :.....34

II.2.3. Anatomie de la peau 36

II.2.4 Les annexes cutanées 42

II.2.5 Les différentes voies pour la pénétration des principes actifs à travers la peau 43

II.3. LES ENJEUX DE L'APPLICATION TOPIQUE 47

II.3.1. Le buts.....47

Sommaire

II.3.2 La complexité de la voie topique 47

II.3.3.Facteurs à considérer lors du choix de préparation topique.....49

II.4.LES FORMES GALENIQUES DESTINEES A LA VOIE TOPIQUE ……...50

II.4.1. Les gels 51

II.4.1.1. Présentation générale 51

II.4.1.2. Classification des gels 52

II.4.2. Les Emulgels 54

II.4.2.1. Introduction et généralités 54

II.4.2.2. Considérations de formulation:.....55

II.4.2.3. Avantages des emulgels.....55

II.4.2.5. Applications 56

II.4.2.6. Le choix des matières premières 57

II.4.2.7. Les méthodes de formulation des Emulgels 59

II.4.2.8. La caractérisation des emulgels 60

II.5. CONCLUSION.....62

CHAPITRE III :

TRAVAIL EXPERIMENTAL

III.1. INTRODUCTION.....63

III.2. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....63

Sommaire

III.2.1. Matières premières.....63

III.2.1.1. Les tensioactifs 63

III.2.1.2. Le gélifiant 65

III.2.2. Matériel.....66

III.2.2.1. Matériel de préparation 66

III.2.2.2. Matériel de caractérisation 66

III.2.2. Caractérisation physico-chimique de l'huile de nigelle.....67

III.2.2.1. Détermination des constantes physico-chimiques de l'huile de Nigelle .67

III.2.2.2. Détermination de la HLB_r de l'huile de nigelle.....67

III.2.3.Formulation des émulgels.....70

III.3. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS 71

III.3.1. Caractérisation physico-chimique de l'huile de nigelle.....71

III.3.1.1. Détermination des constantes physico-chimiques de l'huile de nigelle. ..71

III.3.1.2. Détermination de la HLB_r de l'huile de nigelle.....72

III.3.2. Formulation des émulgels.....79

III.3.2.1. Les émulgels avant le test de température 78

III.3.2.2. Les Emulgels après test de température 81

III.4. CONCLUSION 83

CONCLUSION GÉNÉRALE.....84

Référence……..86

Annexes

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant qui nous a donné assez de force et de courage pour pouvoir réaliser le présent travail.

Nous commencons par exprimer notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements à notre promotrice, M^{me} Madiha Melha YAHOUM pour son encadrement, les conseils qu'elle n'a cessé de nous prodiguer, ainsi que pour son encouragement.

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été réalisés au laboratoire de chimie 2 du Hall Technologique de l'université de Médéa. Nous tenons donc à remercier l'ensemble du personnel nous ayant aidé et soutenu pendant la mise en œuvre de nos traveaux.

Nous n'oublierons pas d'adresser également nos remerciements au personnel du laboratoire de recherche en génie des procédés et environnement pour leur précieuse coopération et leur sympathie.

Nous remercions Dr.NEDJIOUI.M de nous avoir honorés en qualité de président de jury.

Nous exprimons également notre gratitude aux examinatrices Mme LEFNAOUI.S et, Melle TERKMANE.N d'avoir accepté de juger ce travail.

Ce travail n'aurait pu aboutir ni même voir le jour sans le soutien et l'appui de nos familles, nous ne saurons exprimer notre profonde reconnaissance envers leur compréhension et leur patience dans les moments les plus difficiles.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur

Je dédie ce modeste travail à :

À des doses de tasse vide à déposer pour amour

Fatiguer de ses doigts pour nous donner un moment de bonheur

Pour récolter les épines de Derby à moi, ouvrant la voie à la science

Pour le grand cœur (Cher papa)

Un symbole de l'amour et le baume de guérison

Cœur en blanc à vif (et ma mère bien-aimée)

Chère sœur NADJMA

Pour gagné en force et l'amour n'a pas de limites

Pour en savoir le sens de frères et de la vie

A ma sœur chérie AMEL

De l'optimisme pour voir de ses propres yeux... et le bonheur dans un visage impassible

Intelligence torche à la lumière

Pour faire face à plein d'innocence et de l'amour pour mes jours fleuri et fleuri bourgeons pour demain

En fin, je remercie ma copine et binôme ASSIA qui a contribuée à la réalisation de ce modeste travail.

Djamila

Dédicace

Je remercie le dieu le tout puissant de m'avoir motivé à

Réaliser ce modeste travail.

Je dédié ce travail à :

Mes très chers parents qui m'ont guidé durant les moments

Les plus pénibles de ce long chemin, ma mère qui a été à mes

Côtés et ma soutenu durant toute ma vie, et mon père qui a

Sacrifié toute sa vie afin de me voir devenir ce que je suis,

Merci mes parents que dieu les protèges contre tout mal.

A mes très chers frères et sœurs.

A toute ma famille (Rabhi et) sans exception.

A tous mes amis

A tous mes collègues de l'université de MEDEA.

Une grande merci a tous qui contribué de prés ou loin pour l'élaboration de ce projet

En fin, je remercie ma copine et binôme Djamila qui a contribuée à la réalisation de ce modeste travail.

Assia

ملخص

الغرض من هذا الموجز هو تشكيل مستحلب هلامي، لتطبيق موضعي. تم إعداد هذا المستحلب باستعمال زيت نباتي زيت الحبة السوداء التي لها العديد من الخصائص العلاجية والبيولوجية و عامل التبلور مثل الصمغ اكزنتان الذي ينتمي إلى عائلة من أصل البكتيرية . تم دراسة تأثير تركيز اكزنتان ودرجة الحرارة على الاستقرار وتركيبات المستحلب الهلامي . أظهرت المستحلبات تبلور استقرار فيزيائي جيد جدا لجميع التركيزات اكزنتان قبل وبعد التعرض لاختبار الاستقرار في دورة درجة حرارة

الكلمات الرئيسية :استحلاب، والمستحلبات، وكيل التبلور، الريولوجيا، الصمغ اكزنتان ، زيت الحبة السوداء.

Résumé :

L’objectif du présent mémoire est de formuler une émulsion gélifiée, destinée à une application topique. L’émulgel a été préparé à base d’une huile végétale naturelle riche en vitamine E, à savoir l'huile de nigelle, et ayant plusieurs propriétés thérapeutiques et d’un bio-polymère gélifiant, notamment la gomme xanthane appartenant à la famille des biopolysaccharides d’origine bactérienne. L’effet de la concentration en xanthane et de la température sur la stabilité et la rhéhologie des formulations a été étudié.

Les émulsions gélifiées obtenues ont montré une très bonne stabilité physico-chimique pour toutes les concentrations en xanthane avant et après avoir été soumis au test de stabilité au cycle de température. L’étude rhéologique a montré un comportement rhéofluidifiant pour toutes les formulations.

Mots clés : Bioplymères, émulgels, émulsions, gélifiant, rhéologie, Gomme Xanthane, l'huile de nigelle.

Abstract:

The purpose of this work is to develop a gelled emulsion, destined for a topical application. The Emulgel base was prepared with a natural vegetable oil that is rich in vitamin E, namely the Nigel oil, that possesses several therapeutical proprieties and a gelling biopolymer belonging to the family of microbial biopolysaccharides. The effect of xanthan concentration and temperature on the stability and rehology of the formulations was studied.

The gelled emulsions obtained showed a very good physicochemical stability for all polymer concentrations before and after temperature cycle test. The rheological study showed a shear thinning behavior for all formulations.

Keywords: Bioplymers, emulgels, emulsions, gelling agent, rheology, Gomme Xanthane, Nigel oil.

SYMBOLES ET ABBREVIATIONS

SYMBOLES

Symboles	Significations	Unités
C(0)	Nombre de particules par unité de volume à la hauteur	cm^{-3}
C(h)	Nombre de particules par unité de volume à la hauteur h	cm^{-3}
D	Coefficient de diffusion qui correspond à une valeur globale pour les différents milieux traversés et qui est fonction de la température et de la viscosité	cm^2/s
g	L'accélération due à la pesanteur	$m\ s^{-2}$
h	La hauteur dans la cuve de stockage	m
h	Distance de diffusion (loi de fick)	cm
J	Flux par unité de surface à l'équilibre	$\mu g/cm^2/s$
K	Coefficient de partage entre le véhicule (la formulation) et la peau	-
K_{em}	La conductivité de l'émulsion.	µS/cm
K_{ext}	La conductivité externe.	µS/cm
L	Longueur des lames,	cm
M	Poids attaché au bloc supérieur,	gr
m	Masse du tensioactif dans la formulation	gr
r	Rayon de la goutte	m
S	L'étalement,	-
SW	Pourcentage de gonflement à l'équilibre,	%
T	Température absolue	K
v	Vitesse de migration de la goutte,	ms^{-1}
W_o	Poids initial de l'émulgel au temps zéro.	-
W_t	Poids de l'emulgels après un temps t,	W_t
X_1	Fraction massique du tensioactif 1	-
X_2	Fraction massique du tensioactif 2	-

Symboles	Significations	Unités
Δc	Différence de concentration de part et d'autre du *stratum corneum*	$\mu g/cm^3$
$\Delta c/h$	Gradient de concentration (accessible par l'expérience) ;	$\mu g/cm^4$
ΔT	Différence de température par rapport à la température de référence (25°C).	K
$\Delta \rho$	La différence de masse volumique entre phase dispersée et phase continue	kg. m^{-3}
η_c	La viscosité dynamique de la phase continue	Pa.s

ABREVIATIONS

CMC : concentration micellaire critique

E/H : eau dans huile

GX : Gomme de xanhane.

H/E : huile dans eau.

H/L : Hydrophile/lipophile

HLB : Hydrophile lypophile balance.

HLD : Hydrophile lypophile déviation.

L/H: Lipophile /Hydrophile

NMF: Les « natural moisturizing factors »

PA : principe actif.

PH : pH mètres

PIT : température d'inversion de phase**.**

R : le rapport entre les interactions des molécules de tensioactif localisées à l'interface avec les molécules voisines d'huile et d'eau respectivement.

SC : Stratum cornéum.

SP60 : Span 60.

TW80 : Tween 80.

LISTE DES TABLEAUX

Nom	Titre	Page
Tableau I.1	Les différentes classes d'émulsions suivant les tailles des globules	10
Tableau I.2	Les différentes classes d'émulsions	10
Tableau II.1	Propriétés physico-chimiques requises pour un principe actif administré par voie cutanée	46
Tableau II.2	Les processus d'absorption à travers la peau en fonction de différents facteurs, ainsi que différents résultats possibles	50
Tableau II.3	Différentes formulations pharmaceutiques à base d'emulgels	56
Tableau II.4	Composition de différents Emulgels.	58
Tableau III.1	Les propriétés physico-chimiques du Tween 80.	64
Tableau III.2	Les propriétés physico-chimiques du Span 60.	65
Tableau III.3	Les propriétiés physico-chimiques de la gomme xanthane.	66
Tableau III.4	Quantités de tensiactifs utilisés en fonction des valeurs de HLB.	68
Tableau III.5	Pourcentage massique des deux tensioactifs correspondant à à chaque valeur de HLB.	69
Tableau III.6	Composition massique des émulgels préparés par gélification de la phase aqueuse à 0.5% de gomme de xanthane.	71
Tableau III.7	Les résultats des paramètres physico-chimiques de HN.	71
Tableau III.8	Mesure de conductivité pour les différentes émulsions obtenues.	72
Tableau III.9	Valeurs des indices de crémage.	77
Tableau III.10	Résultats des mesures du pH et de la conductivité	81

LISTE DES FIGURES

Nom	Titre	Page
Figure I.1	Structure d'une molécule amphiphile	5
Figure I.2	Tensioactif anionique.	6
Figure I.3	Tensioactif cationique	7
Figure I.4	La structure chimique du monolaurate de sorbitol (a) et du Monostéarate de sorbitanne (b).	8
Figure I.5	Les dérivés de bétaines	8
Figure I.6	Les acides aminés	9
Figure I.7	(a) émulsion huile dans eau (H/E), (b) émulsion eau dans huile (E/H).	11
Figure I.8	Mécanismes de déstabilisation des émulsions	13
Figure I.9	Représentation d'interfaces eau/huile dans les deux cas où le tensioactif adsorbé à l'interface est : (a) non-ionique, conduisant à une répulsion stérique, (b) ionique, d'où une répulsion électrostatique	20
Figure I.10	Image de la microscopie optique d'une : (a) émulsion primaire,et (b) émulsion après homogénéisation	22
Figure I.11	Le HLB de quelques surfactifs	26
Figure II.1	Structure schématique de la peau	34
Figure II.2	La fonction barrière de la peau	35
Figure II.3	Régulation de la température	35
Figure II.4	Structure schématique de la peau	36
Figure II.5	Structure de l'épiderme	37
Figure II.6	Structure schématique de l'épiderme (1) *stratum corneum*, (2) cornéocytes, (3) matrice lipidique intercellulaire	42
Figure II.7	Différentes voies possibles pour la pénétration des principes actifs à travers la peau.	45

Figure II.8	Les processus d'absorption à travers la peau en fonction de différents facteurs, ainsi que différents résultats possibles	49
Figure II.9	Schéma de formation d'un gel réversible	53
Figure II.10	Schéma de formation d'un gel permanent	53
Figure II.11	Procédé de préparation des émulgels	59
Figure III.1	La structure chimique du Tween 80.	63
Figure III.2	La structure chimique du Span 60.	64
Figure III.3	Structure chimique de la gomme xanthane.	65
Figure III.4	L'étape de chauffage des deux phases composant l'émulsion.	69
Figure III.5	Emulsification primaire (a). et homogénéisation (b).	69
Figure III.6	Vues microscopiques des formulations F1 (teneur en TA=2.5%).	73
Figure III.7	Vues microscopiques de la formulation F2 (teneur en TA=5%).	73
Figure III.8	Vues microscopiques de la formulation F3 (teneur en TA=7.5%).	74
Figure III.9	Vues microscopiques de la formulation F4 (teneur en TA=10%).	74
Figure III.10	Résultat de la centrifugation de formulations F1 (2.5% en TA).	75
Figure III.11	Photo d'une émulsion présentant une séparation de phase.	76
Figure III.12	Vues de toutes les formulations des Emulgels.	78
Figure III.13	Aspect microscopique des formulations après homogénéisation.	79
Figure III.14	Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement des Emulgels.	80
Figure III.15	Aspect microscopique des formulations. (a: EMG1, b : EMG2, c : EMG3, e: EMG4, f : EMG 5).	81
Figure III.16	Les rhogrammes des émulgels préparés avant et après* le cycle de température.	82

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les états dispersés ne constituent pas de nouvelles phases, mais plutôt un mode particulier de coexistence de phases. Un système dispersé est formé d'au moins deux phases dont l'une est la phase dispersante : c'est un milieu continu parfois appelé extérieur. L'autre phase est la phase dispersée et elle est discontinue.

Pour la formulation, les dispersions posent deux types de problèmes. Tout d'abord, ce ne sont jamais des systèmes stables, au sens de la thermodynamique. En effet, les particules solides sont séparées de la phase continue liquide par des interfaces, qui augmentent l'énergie libre de la dispersion par rapport à un système dans lequel tout le solide serait rassemblé en un seul domaine homogène. Il y a donc plusieurs évolutions possibles, par agrégation, mûrissement ou coalescence, que la formulation doit maîtriser. Ensuite, les dispersions ont des propriétés originales, qui diffèrent des propriétés des phases constituantes. Ces propriétés sont des propriétés mécaniques (écoulement de la dispersion lorsqu'elle est à l'état fluide, résistance mécanique lorsqu'elle est à l'état solide), des propriétés optiques (transparence ou opacité, diffusion de lumière..), et des propriétés physico-chimiques (mouillage, adsorption ou adhésion, libération ou capture d'actifs) **[1].**

La formulation doit assurer, par son action sur les compositions de la phase dispersée et de la phase continue, que les propriétés d'usage de la dispersion justifient les efforts qu'on a déployés pour la fabriquer.

Il peut exister plusieurs phases dispersées : Les suspensions et les émulsions en sont les plus connues.

Les émulsions sont des systèmes dispersés métastables constitués d'au moins deux liquides non miscibles et d'un agent amphiphile. L'un des liquides est dispersé dans le second sous forme de petites gouttes sphériques dont la taille varie selon les conditions de 0,1 à quelques dizaines de micromètres. Le système ainsi créé ne correspond pas à un état thermodynamiquement stable, l'état le plus stable consisterait en la séparation macroscopique des deux fluides.

Sur le plan fondamental, les émulsions posent des questions relatives à leur préparation (émulsification), leur durée de vie (mécanismes et cinétique de destruction), leur propriétés d'écoulement (rhéologie, élasticité des émulsions concentrées), etc. Ces questions ont été abordées en présence de tensioactifs ou de protéines mais au cours des dernières années, on a observé un grand intérêt dans l'utilisation de nouveaux polymères ayant des fonctions complexes tels que des émulsifiants et des agents épaississants, car la capacité de gélification de ces composés permet la formulation d'émulsions stables par tension superficielle et interfaciale décroissante et dans le même temps l'augmentation de la viscosité de la phase aqueuse. En fait, la présence d'un agent gélifiant dans la phase aqueuse d'une émulsion classique contribue non seulement à sa stabilisation mais encore la transforme en une nouvelle forme dispersée : un Emulgel.

Le présent mémoire a pour objectif principal de à formuler un emulgel, à base d'un biopolymère, ou plus précisément un polysaccharide d'origine microbienne. Le produit final que nous voulons obtenir est destiné à une application sur la peau ce qui impose qu'il devrait être non irritant et doit donc contenir le moins possible de substances synthétiques telles que les molécules tensioactives et des grandes concentrations en conservateurs antimicrobiens, d'ou le choix de l'huile de nigelle, connue pour ses propriétés antimicrobiennes **[2].**

Dans cette optique, nous avons structuré ce mémoire en trois chapitres :

Dans le premier chapitre, nous nous sommes d'abord penchés sur l'aspect physico-chimique des émulsions, notamment la formulation, la stabilisation et la caractérisation de ces dispersions. Ensuite, nous avons passé en revue les différentes applications des émulsions du fait que dans la vie quotidienne, de nombreux produits sont des émulsions. On peut noter les crèmes et autres cosmétiques, mais aussi la mayonnaise.

La recherche dermatologique accorde un intérêt particulier à la délivrance des principes actifs par voie cutanée. Cependant, l'utilisation de cette voie est associée à un certain nombre de difficultés qui lui sont caractéristiques. Le deuxième chapitre, est justement consacré à une revue de littérature sur les formes destinées à être appliquées sur la peau. En effet, la fonction première de la peau est de protéger l'organisme vis-à-vis des agents extérieurs, et donc constitue un obstacle majeur à la pénétration des principes actifs

Les détails du travail expérimental font l'objet du chapitre trois. On y trouvera d'abord une liste détaillée des produits utilisés ainsi que les modes opératoires suivis lors de l'étape préliminaire de caractérisation physico-chimique de l'huile utilisée. On enchainera par la suite avec les expériences de mise en œuvre des emulgels et des techniques de caractérisation. Enfin, on terminera par une synthèse des résultats obtenus ainsi que leur interprétation.

CHAPITRE I

LES EMULSIONS :

CONCEPTS GENERAUX

CHAPITRE I :

LES ÉMULSIONS : CONCEPTS GÉNÉRAUX.

I.1. INTRODUCTION

Les émulsions sont des systèmes dispersés métastables constitués d'au moins deux liquides non miscibles et d'un agent amphiphile. L'un des liquides est dispersé dans le second sous forme de petites gouttes sphériques dont la taille varie selon les conditions de 0,1 à quelques dizaines de micromètres. Le système ainsi créé ne correspond pas à un état thermodynamiquement stable, l'état le plus stable consisterait en la séparation macroscopique des deux fluides. Les émulsions sont largement produites et utilisées dans l'industrie. Ce sont aussi bien des produits alimentaires comme le lait, le beurre, les mayonnaises, les vinaigrettes, que des produits cosmétiques ou pharmaceutiques à appliquer sur la peau tels que les crèmes ou les pommades. A l'échelle industrielle, les émulsions sont utilisées pour le revêtement des routes ou l'étanchéité des bâtiments (mastic) **[1]**.

Dans ce chapitre, nous rappelons d'abord quelques concepts généraux relatifs à la physico-chimie des émulsions. Nous reviendrons ensuite sur les applications de ces systèmes dispersés dans les différents domaines industriels et spécialement pharmaceutiques et cosmétiques.

1.2. FORMATION DES EMULSIONS

1.2.1. Les tensioactifs :

Les composés tensioactifs ou agents de surface ou encore surfactifs, appelés en anglais surfactants, ont la propriété de s'adsorber aux interfaces eau/huile, et donc de diminuer la tension interfaciale afin de permettre la dispersion des deux liquides non miscibles. Les tensioactifs possèdent une partie polaire et une partie apolaire ce qui en fait des molécules amphiphiles (figure I.1). La partie polaire, hydrophile (lipophobe) présente une affinité pour l'eau (soluble dans l'eau). La partie apolaire, hydrophobe, lipophile, présente une affinité pour les huiles (soluble dans l'huile) **[3].**

La partie lipophile est constituée par une ou plusieurs chaînes hydrocarbonée(s) pouvant être aliphatique(s), linéaire(s), ramifiée(s), aromatique(s) ou encore alkyle aromatique(s).

Le caractère hydrophobe de la partie hydrocarbonée varie avec le nombre d'atomes de carbone, le nombre d'insaturations et les ramifications. En règle générale, le caractère hydrophobe croît avec le nombre d'atomes de carbone et diminue avec le nombre d'instaurations **[3].**

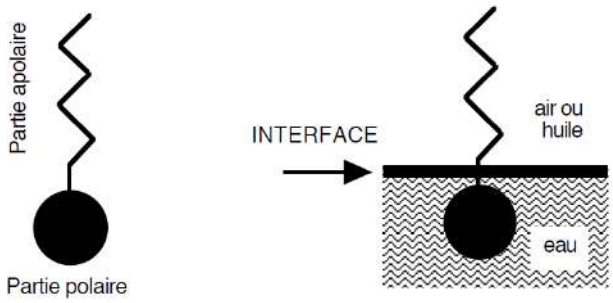


Figure I.1. Structure d'une molécule amphiphile **[4]**.

La partie hydrophile, ou tête polaire, est constituée par un ou plusieurs groupements polaires (s), ionique (s) ou non-ionique (s). Les agents tensioactifs sont classés en fonction de la nature de la partie hydrophile puisque celle-ci gouverne leurs propriétés. On distingue les tensioactifs ioniques (anioniques, cationiques, zwitterioniques ou amphotères) et les non-ioniques **[3].**

1.2.1.1. Tensioactifs anioniques :

Les tensioactifs anioniques se caractérisent par une partie hydrophile chargée négativement (anionique). Cette famille se compose essentiellemnt par les savons qui sont des sels d'acides gras : $RCOO^-,Na^+$ (R : longue chaine en C_{12} a C_{18} le plus souvent) provenant de la saponification des triglycérides (triesters de glycérol et d'acides gras) des huiles végétales (Figure I.2).



Figure I.2. Tensioactif anionique**.**

- ✓ **Exemple :** Palmitate de sodium : $CH_3-(CH_2)_{14}\text{-}COO^-,Na^+$

Remarque :

Les savons à ion sodium sont plutôt durs (on les trouve dans les savonnettes), ceux a ion potassium sont plus mous (employés dans les mousse à raser ou comme émulsionnants dans les crèmes).

Autre que les savons, on distingue les dérivés sulfonnés tels que :

- **Les alkylsulfates : R-O-SO_3^-** ; **R** étant une longue chaine carbonée : on les appelle aussi syndets (détergents synthétiques).
- ✓ **Exemple :** Le dodecyl sulfate d'ammonium ou lauryl sulfate d'ammonium :

$C_{12}H_{25}-O-SO_3^-,NH_4^+$ présent dans les dentifrices, shampooings, produits pour le bain et la douche…

- **Les sulfonates : R-SO_3^-, Na^+**(R : longue chaine carbonée) sont peu employés en cosmétologie

✓ **Exemple :** Le dodecyl benzène sulfonate présent dans de nombreux détergents (**Teepol®,…**) : $C_{12}H_{25}$-C_6H_4-SO_3^-, Na^+.

1.2.1.2. Tensioactifs cationiques [5] :



Figure I.3. Tensioactif cationique **[5].**

La partie hydrophile possède une charge positive (cation).

- Les sels d'ammonium quaternaire : $RR_1R_2R_3N$, allergisants et assez irritants pour les yeux et la peau, ils sont peu employés en cosmétologie ou ils sont alors associés a d'autres composés pour atténuer ces effets. Ils ont cependant des propriétés bactéricides intéressantes. Leurs propriétés démêlantes font qu'ils entrent dans la formulation de nombreux après-shampoings.

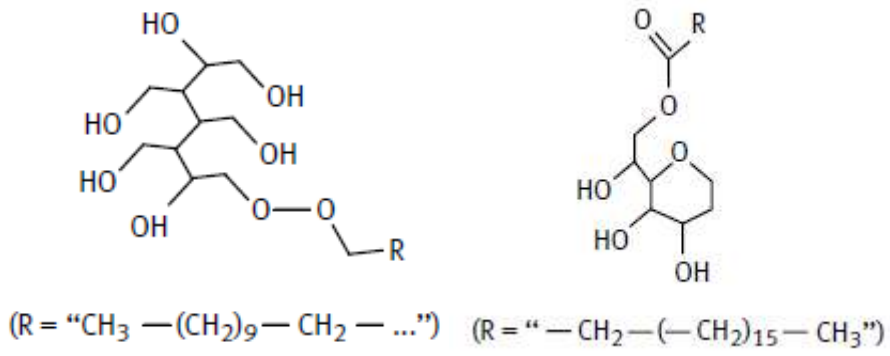
✓ **Exemple :** Le bromure de cetyltriméthylammonium**:**

$C_{16}H_{33}N(CH_3)_3$, Br^- (Cetrimide®).

1.2.1.3. Tensioactif non-ionique [5] :

Les Tensioactifs non-ioniques se caractérisent par une partie hydrophile neutre mais fortement polaire. Ces produits sont biologiquement sans risques. On les retrouve dans la formulation de nombreux shampoings pour leurs pouvoirs détergents et moussants et dans les émulsions.

On retrouve les sorbates ou esters de sorbitol et de sorbitanne (sorbitanne :$C_6H_{12}O_5$) et d'acides gras. Comme exemples, on peut citer le monolaurate de sorbitol dont la structure est illustrée par la figure I.4 (a) et le monostéarate de sorbitanne (figure I.4 (b)).



(a) **(b)**

Figure I.4. La structure chimique du monolaurate de sorbitol **(a)** et du Monostéarate de sorbitanne **(b).**

1.2.1.4. Les tensioactifs zwitterioniques ou amphotères :

Ils possèdent deux groupements de charges opposées. Suivant le pH, ils sont sous forme cationique ou sous forme anionique. Ce sont d'excellents détergents. Non irritants, ils entrent dans la composition de nombreux shampoings doux, produits pour peaux sensibles, démaquillants pour les yeux, lotions et gels dermatologiques…

✓ **Exemples :**

- Les dérivés de bétaines :

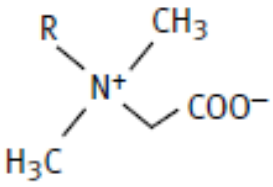


Figure I.5. Les dérivés de bétaines.

- Les acides aminés et leurs dérivés qui sont très utilisés comme co-tensioactifs pour stabiliser les microémulsions en cosmétologie **[5].**

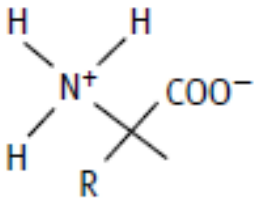


Figure I.6. Les acides aminés.

Lorsque le tensioactif est en concentration suffisante, les molécules de tensioactif en excès s'autoassocient en solution sous forme d'agrégats appelés micelles. La concentration à partir de laquelle un composé tensioactif s'autoassocie sous forme de micelles en solution aqueuse est appelée concentration micellaire critique (CMC**) [6].** La valeur de la CMC est une caractéristique du tensioactif et dépend de la longueur de la chaîne lipophile et de la nature de la tête polaire. Par exemple les CMC des tensioactifs non-ioniques sont plus bas que celles des tensioactifs ioniques de longueur de chaîne comparable. Mais la CMC dépend également de l'environnement physico-chimique : concentration en électrolytes ou température.

La capacité du tensioactif à diminuer la tension interfaciale entre les deux phases à émulsionner constitue un critère de choix du tensioactif. D'autres critères de choix plus facilement accessibles peuvent être utilisés. En règle générale, le tensioactif doit présenter une bonne affinité pour la phase continue : l'obtention d'une émulsion de type huile dans eau (H/E) nécessite un tensioactif à caractère plutôt hydrophile et inversement une émulsion de type eau dans l'huile (E/H) fera appel à un tensioactif à caractère lipophile **[7].**

I.3. CLASSES D'EMULSIONS

Selon la taille des particules qui les composent, les émulsions peuvent être classées en macroémulsion, miniémulsion et nanoémulsion **[8]**. Les mots miniémulsion et nanoémulsion sont utilisés fréquemment d'une façon interchangeable pour désigner toutes les émulsions dont la taille des particules est inférieure à celle des macroémulsions. Une miniémulsion est obtenue en mélangeant deux liquides non-miscibles (exemples typiques : hexadécane avec hexadécanol) avec un tensioactif et un Co-tensioactif. Le mélange se fait généralement par ultrasonification ou par homogénéisation à haute pression.

Tableau I.1 : Les différentes classes d'émulsions suivant les tailles des globules.

Taille (µm)	Désignation
1 à 10	Macroémulsions ou émulsions
0,1 à 1	Miniémulsions ou nanoémulsions

Contrairement aux émulsions listées précédemment qui correspondent à la dispersion d'une phase dans une autre sous forme de particules, une microémulsion correspond à une seule phase où il n'y a pas de particules **[8]**.

Tableau. I.2. Les différentes classes d'émulsions.

	Macroémulsion	**Miniémulsion ou nanoémulsion**	**Microémulsion**
Nombre de tensioactifs	Au moins un	Au moins deux : un tensioactif et un Co-tensioactif	Au moins deux : un tensioactif et un Co-tensioactif
Pourcentage de tensioactif	Faible : < 5 %	Moyen : entre 5 et 10 %	Elevé : > 10 %
Méthode de fabrication	Agitation mécanique vigoureuse	Agitation vigoureuse par ultrason	Faible agitation
Couleur	Blanche laiteuse	Blanche bleuâtre ou incolore	Blanche bleuâtre ou incolore
Transparence	Opaque	Translucide ou transparente	Translucide ou transparente
Taille des particules	> 1 micromètre	<< 1 micromètre	Pas de particules mais une phase continue
Polydispersité de la taille des particules	Moyenne	Basse	Ne contenant pas de particules, ce paramètre ne s'applique pas ici
Stabilité thermodynamique	Instable	Instable	Stable
Mode d'augmentation de la taille des particules avec le temps	Coalescence et mûrissement d'Ostwald	Coalescence et mûrissement d'Ostwald	Ne contenant pas de particules, il n'y a ni coalescence ni mûrissement d'Ostwald

I.3.1. Macromémulsions

1.3.1.1. Emulsions 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 **[9]**: les émulsions directes et les émulsions inverses. Les symboles utilisés désignent toujours la phase dispersée en premier.

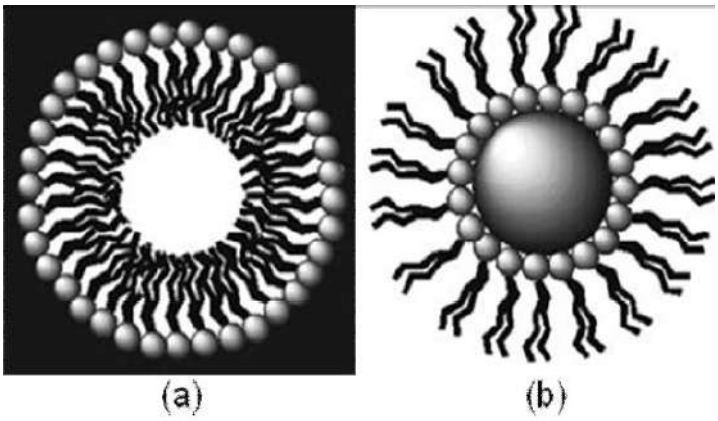


Figure I.7 : (a) émulsion huile dans eau (H/E), (b) émulsion eau dans huile (E/H).

Les émulsions de type huileux étant les moins courantes, elles sont appelées émulsions inverses. La figure I.7 ci-dessus, fournit une représentation schématique des deux types d'émulsions.

1.3.1.2. Emulsions multiples [10,11] :

Une émulsion multiple est une émulsion d'émulsion, c'est –à-dire que la phase dispersée est en fait le produit d'une première émulsification.

Les plus étudiées sont les émulsions (E_1/H)/E_2, la phase dispersée (E_1/H) étant issue de l'émulsification d'une phase polaire E_1 dans une phase grasse H. L'intérêt principal de ces systèmes est la possibilité d'encapsuler des principes actifs dans la phase polaire E_1, et d'obtenir ensuite un relargage lent de ces actifs. Les nombreux travaux menés sur ces systèmes ont toutefois montré que cette encapsulation n'est pas toujours facile à conserver dans le temps (il existe des mécanismes de dégradation spécifiques aux émulsions multiples).

La préparation des émulsions multiples fait .appel à un mode opératoire en deux étapes :

1-Préparation d'une émulsion E_1/H avec des tensioactifs lipophiles (HLB basse). La fraction volumique de phase polaire E_1 est limitée à 20 ou 30%.

2-Cette émulsion primaire E_1/H devient la phase dispersée (E_1/H) d'une nouvelle émulsion (E_1/H)/E_2, la fraction volumique de (E_1/H) étant de l'ordre de 60%à 80%, et l'agitation étant douce (pale à faible vitesse).

I.3.2. Miniémulsions:

Il est possible d'obtenir des dispersions d'une très grande finesse, les mini-émulsions, avec des tailles de gouttes de l'ordre de 0.05 µm, grâce à des tensioactifs capables de former des phases lamellaires, à une concentration de l'ordre de 10% en masse, et en utilisant un mode opératoire particulier. La technique de fabrication des mini-émulsions s'inspire directement de l'émulsification par inversion de phases La dispersion est obtenue de manière spontanée en parcourant une rampe de température permettant de se rapprocher de la zone du diagramme de phases où coexistent phase lamellaire et microémulsion. Après un temps de séjour déterminé dans cette partie du diagramme de phases, la formulation est rapidement refroidie, la coalescence des gouttelettes étant en partie inhibée par la phase lamellaire qui stabilise l'interface. Bien entendu, la mise au point de ce mode opératoire demande de tracer d'abord les diagrammes de phases à l'équilibre pour différentes températures, ce qui peut représenter une charge de travail dissuasive. L'avantage des mini-émulsions est leur extraordinaire stabilité au vieillissement et à la dilution **[12,13].**

I.3.3 Microémulsions [14] :

Il convient de bien distinguer les émulsions de ces systèmes particuliers que l'on appelle microémulsions. L'une des principales caractéristiques qui différencie les émulsions des microémulsions est que ces dernières sont des systèmes dispersés thermodynamiquement stables (formation spontanée, sans apport d'énergie contrairement aux émulsions). Les microémulsions ont soulevé un grand intérêt dès leur introduction par Hoar et al. (1943) et Schulman et son équipe (1959) qui ont proposé, pour la première fois, l'appellation de « microémulsions » **[14].** Ce sont des systèmes homogènes, transparents et peu visqueux, contenant de très fortes proportions d'huile et d'eau et en addition un mélange de tensioactifs.

Si elles s'apparentent aux émulsions par les proportions relatives eau-huile, elles s'en distinguent chimiquement par une plus forte proportion de surfactif (de l'ordre de 15% en poids pour un mélange 50-50 eau-huile). Leurs propriétés physiques les distinguent nettement des émulsions :

- elles sont transparentes, parfois bleutées (par effet Tyndall), en raison de leur extrême degré de dispersion : la taille caractéristique des particules qui les composent est de 10à50 nm au lieu de0.5à20 µm pour les émulions. Les phénomènes de diffusion de la lumière visible (de longueur d'onde 0.4-0.8µm) qui provoque l'opacité des émulsions n'interviennent plus pour cette échelle de taille deux cents fois plus petite.

- elles sont très peu visqueuses, en général guère plus que la phase huileuse et ceci dans tout leur domaine d'existence.

Les microémulsions, ce ne sont pas des émulsions constituées de très petites gouttelettes, comme le croyait Schulman lorsqu'il proposa cette dénomination, mais des systèmes monophasiques dans lesquels un surfactifs particulièrement performant rend possible la coexistence, à l'échelle quasi moléculaire, des phases eau et huile. Les microémulsions présentent des microdomaines pas nécessairement sphériques, de petite dimension (de 10à50nm), fluctuant rapidement dans le temps et dans l'espace [**14].**

I.4. PHÉNOMÈNES DE DÉSTABILISATION DES ÉMULSIONS (PROCESSUS DE DÉGRADATION) :

Les émulsions sont des dispersions liquides thermodynamiquement instables. Leur instabilité vient de la nécessité pour le système de minimiser son énergie libre de surface, créée lors de la fabrication, par la dispersion mécanique de la phase dispersée huileuse ou aqueuse.

Différents phénomènes de déstabilisation peuvent avoir lieu durant le stockage au sein d'une émulsion, et ce, en fonction de **[17].**

- La distribution de taille des gouttelettes et la différence de densité entre les deux phases.

- La différence entre les forces attractives et répulsives, qui détermine la floculation.
- La solubilité des gouttelettes et la distribution de taille qui déterminent le mûrissement d'ostwald. En effet, une large distribution de tailles de gouttes est défavorable à cause du murissement d'Ostwald.
- La stabilité du film liquide entre les gouttelettes, qui déterminent la coalescence et l'inversion de phase. Une solubilité peu élevée de l'émulsifiant dans la phase continue ne permet pas de disposer d'une réserve de ce composé. La floculation, partant la coalescence, sont facilitées par : un film interfacial mécaniquement peu élastique (l'élasticité pouvant même être pénalisée par un excès d'émulsifiant), des interactions coulombiennes répulsives peu marquées (faible valeur du potentiel zêta, au niveau de la surface de cisaillement) et des interactions attractives de Van Der Waals fortes.

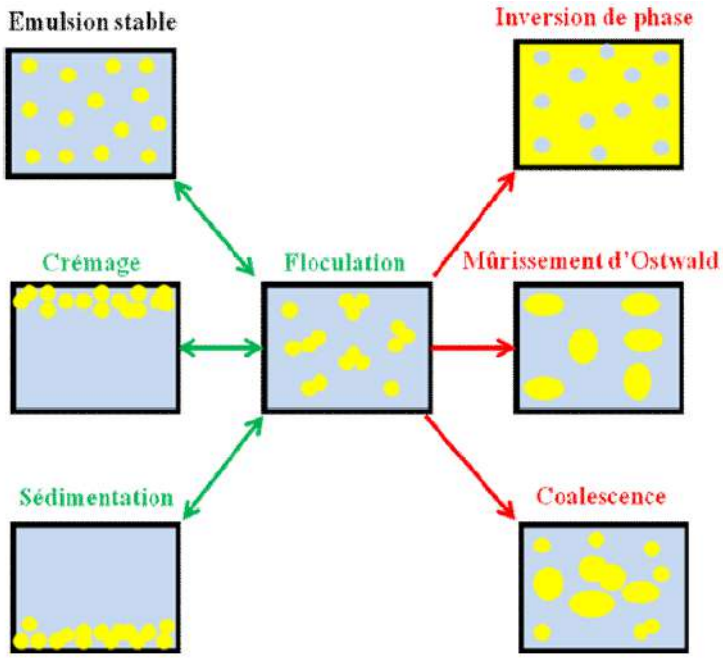


Figure I.8. Mécanismes de déstabilisation des émulsions **[8]**.

Les mécanismes de déstabilisation d'une émulsion peuvent être répartis en deux catégories (figure I.8) :

- ✓ La première regroupe les phénomènes de migration de 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, inversion de phase.

I.4.1. Phénomènes de Migration des gouttes (phénomènes réversibles) :

Sous l'influence de l'agitation thermique, les gouttelettes d'une émulsion sont animées d'un mouvement brownien qui induit des chocs entre elles. La migration des gouttelettes commence par leur association (floculation) et, selon les masses volumiques relatives des phases, aboutit le plus souvent à un crémage (ascension de la phase dispersée) ou à une sédimentation (chute de la phase dispersée) : elle peut alors se traduire respectivement par un éclaircissement de la partie inférieure ou de la partie supérieure de l'échantillon. C'est aussi une séparation de l'émulsion par décantation en deux nouvelles émulsions : l'une plus riche en phase dispersée que l'émulsion initiale, l'autre plus pauvre. La vitesse de migration des gouttelettes est régie par la loi de Stokes pour les dispersions diluées [**8].**

$$V = \frac{2\Delta\rho g r^2}{9\eta_c} \qquad \text{(I.1)}$$

Où :

v : est la vitesse de migration de la goutte (ms^{-1}),

g : l'accélération due à la pesanteur ($m\ s^{-2}$),

Δρ : est la différence entre les masses volumiques des phases ($kg\ m^{-3}$),

r : le rayon de la goutte (m),

η_c **:** la viscosité dynamique de la phase continue (Pa.s).

Pour une fraction volumique donnée, les techniques de prévention de la migration des particules qui peuvent être envisagées sont :

-Le rapprochement des masses volumique des deux phases : $\Delta\rho \approx 0$ (qui est généralement fixées).

-L'addition d'épaississants (η_c croit, donc v décroit) « non newtoniens » comme l'hydroxyéthylcellulose et les polysaccharides. On peut aussi jouer sur le diamètre (les petites gouttes migrent moins vite que les grosses), cela va dépendre de la technique d'émulsification.

I.4.1.1. Floculation

Quelque fois les gouttelettes formées ne restent pas indépendantes les unes des autres, mais tendent à se regrouper pour former des grappes. Ce phénomène, appelé floculation est souvent précurseur de la sédimentation des grappes ainsi formées. La floculation a pour origine une adhésivité des gouttelettes, dont l'origine est une compétition entre agitation thermique et forces de Van des waals. Si une interaction attractive suffisante existe entre les gouttes ainsi mises en contact, elles restent associées **[8].**

I.4.1.2. Sédimentation et crémage :

Sédimentation et crémage sont le résultat du même phénomène, dont le moteur est la pesanteur. Parce que le système est nécessairement en équilibre cinétique, une goutte de phase dispersée est animée d'un mouvement brownien induit par les molécules de solvant, la quantité de mouvement étant conservée lors des chocs solvant/particule. La même goutte est soumise au champ de pesanteur terrestre, qui tend à imposer un mouvement vers le bas si la goutte est plus dense que la phase continue ou vers le haut dans le cas contraire. Cette compétition entre agitation brownienne et pesanteur aboutit à une inhomogénéité de l'émulsion laissée sans agitation : si l'on se place à une hauteur **h** par rapport au bas de la cuve, le nombre de gouttes par unité de volume C(h) est donné par la traditionnelle distribution de Boltzmann [**8].**

$$C(h) = C(0) \exp\left(-\frac{\Delta\rho V g h}{k_B T}\right) \qquad (I.2)$$

Où :

C(h) : le nombre de particules par unité de volume à la hauteur h (cm^{-3}),

C(0) : le nombre de particules par unité de volume à la hauteur h=0 (fond de cuve (cm^{-3})),

Δρ: la différence de masse volumique entre phase dispersée et phase continue (kg. m^{-3}),

V : le volume des gouttes (m^3),

g: l'accélération due a la pesanteur terrestre (g=9.807m/s^2),

h : la hauteur dans la cuve de stockage (m),

k_B : La constant de Boltzman (k_B = 1.38066*10^{-23} J/K)

T : la température absolue (K).

Considérons le cas d'une émulsion eau dans huile (E/H) laissée au repos. Si l'huile est plus légère que l'eau, la concentration en gouttes risque de diminuer avec la hauteur à la manière d'une exponentielle décroissante. Si le volume V des gouttes est important, la majorité des gouttelettes sera rassemblée au bas de la cuve de stockage, et l'on pourra alors observer un culot de sédimentation. Si l'on avait considéré une émulsion huile dans eau (H/E), la loi de distribution serait identique, mais l'on observerait une accumulation de gouttelettes dans la partie supérieure de la cuve de stockage : on parlerait alors de crémage **[8]**.

I.4.2.Variation de taille des particules (phénomènes irréversibles)

I.4.2.1. Coalescence

Floculation, sédimentation et crémage sont des phénomènes réversibles (une agitation faible permet la redispersion des gouttes). Ce n'est pas le cas de la coalescence, qui est le phénomène de dégradation ultime des émulsions. La coalescence est l'inverse de l'étape de dispersion : deux ou plusieurs gouttes vont fusionner pour former une goutte plus grosse. Le processus se répétant, la phase dispersée se sépare, et l'on revient au système diphasique de départ. Tous les phénomènes qui favorisent un rapprochement durable des gouttes placent le système dans une situation a priori favorable à la coalescence. Les mécanismes intimes de la coalescence sont encore mal connus, mais la physique des films minces (séparant deux gouttes en contact) est un domaine actif de la recherche contemporaine [**8]**.

I.4.2.2. Mûrissement d'Ostwald

Le mûrissement d'Ostwald ou la diffusion moléculaire est un processus irréversible mettant en jeu la diffusion de molécules de la phase dispersée à travers la phase continue. Il tire son origine de la solubilité non nulle de la première dans la seconde et du fait que la pression est plus grande dans les petites gouttes, ce qui explique un potentiel chimique plus élevé et un flux de matière tendant à vider les petites gouttes au profit des plus grosses[**8]**.

I.4.2.3.Inversion de phases

Le contrôle de la nature de l'émulsion et de sa stabilité devient plus difficile lorsque la fraction volumique de phase dispersée excède 70%. Il est ainsi possible de provoquer l'inversion d'une émulsion initialement huile dans l'eau en augmentant la fraction volumique de phase dispersée, c'est-à-dire d'huile, sans rien changer en ce qui concerne la nature chimique des constituants utilisés. On parle ici ''d'inversion catastrophique'', le changement étant provoqué non pas par un changement de nature de l'un des composants, mais simplement par un changement de la fraction volumique de la phase dispersée. Il existe néanmoins des cas où le mélange de tensioactifs permet de faire reculer la limite d'inversion de phases : on obtient alors des émulsions concentrées pour lesquelles la fraction volumique de phase dispersée peut dépasser 95% [**8].**

Les émulsions peuvent s'inverser par modification de température, ce qui change la valeur de la balance hydrophile-lipophile (HLB) du tensioactif stabilisant. Ce type d'inversion apparait avec des surfactifs non-ioniques (exemple polyoxyde d'éthylène : HLB élevé). Quand une émulsion huile/eau est soumise à une élévation de température, les molécules de la chaine d'oxyde d'éthylène ont tendance à être désolvatées, ce qui rend le tensioactif hydrophobe favorisant la formation d'une émulsion eau/huile et produisant ainsi l'inversion de phases. La température a laquelle se produit l'inversion s'appelle PIT et s'utilise pour caractériser ce type de tensioactif. La PIT est déterminée par conductivité (la sonde détecte la conductivité de la phase continue), ce qui oblige le formulateur à étudier des systèmes contenant une certaine concentration en sel afin de percevoir un changement du signal de conductivité au moment de l'inversion% [**8]**.

I.5.TECHNIQUES DE STABILISATION DES ÉMULSIONS :

I.5.1. Stabilisation par répulsion entre gouttes : stabilisations stérique et électrostatique

A l'échelle moléculaire, les forces d'attraction de Van Der Waals, agissant entre les gouttes, sont à l' origine de la coalescence d'une émulsion. La stabilisation par répulsion entre gouttes consiste à adsorber un tensioactif à l'interface eau-huile. Deux cas se présentent **[8]**:

1-le tensioactif utilisé est un tensioactif non-ionique et sa partie hydrophile, qui est constituée d'une chaine polymère (souvent du polyoxyde d'éthylène), occupe une certaine épaisseur au voisinage de l'interface. Dans ce cas, la répulsion est de nature stérique et n'est important

qu'à très courtes distances, de l'ordre du double de l'épaisseur de la couche polymère (figure I.9(a)).

2-le tensioactif utilisé est un tensioactif ionique (de type dodécylsulfate de sodium) et l'interface est chargée, les contre-ions s'étant dispersés dans l'eau lors de l'ionisation. Dans ce dernier cas, la répulsion est électrostatique (figure I.9(b)).

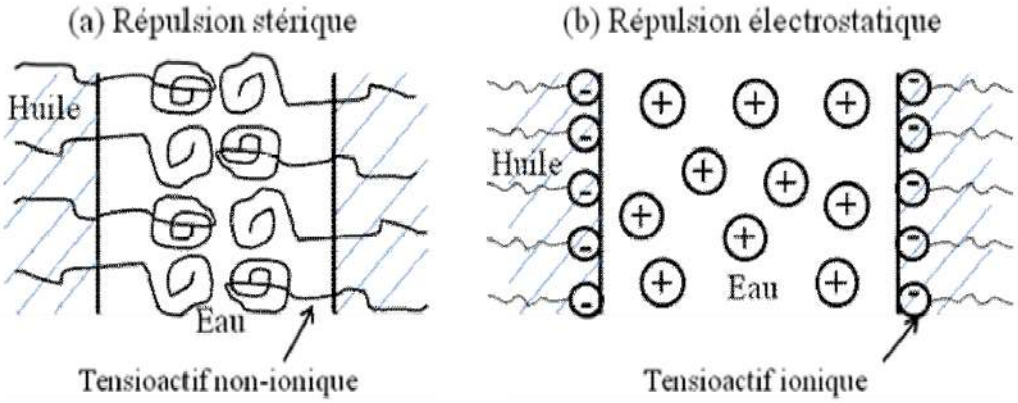


Figure I.9. Représentation d'interfaces eau/huile dans les deux cas où le tensioactif adsorbé à l'interface est : (a) non-ionique, conduisant à une répulsion stérique, (b) ionique, d'où une répulsion électrostatique **[8]**.

En plus des tensioactifs, les polymères représentent une classe particulièrement importante d'adjuvants utilisés pour la fabrication des émulsions. Leurs capacités à s'absorber et à stabiliser l'interface envers les mécanismes de floculation et de coalescence sont mises à profit par les formulateurs. Il convient en général de choisir un polymère possédant des portions hydrophiles et des portions lipophiles. On attend principalement ici un effet d'encombrement stérique qui empêche le rapprochement des gouttelettes. En ce qui concerne la floculation, il convient de ne pas utiliser un polymère trop long, risquant de ponter plusieurs gouttes, qui ne ferait qu'aggraver le phénomène indésirable **[8]**.

Les polymères hydrosolubles peuvent cependant permettre de stabiliser une émulsion H/E concentrée, lorsque les gouttes sont en contact et se déforment : les pelotes de polymère prisonnières des films minces aqueux séparant les gouttes inhibent le phénomène de coalescence **[8]**.

Il peut être intéressant de recourir à des cristaux liquides pour stabiliser les émulsions. Cette stabilisation est aussi une stabilisation d'origine entropique (stérique), des cristaux liquides se formant a l'interface et créant une barrière qui inhibe de manière importante le phénomène de coalescence **[8]**.

Depuis Pickering, on connait les émulsions dont la stabilisation provient de fines particules solides adsorbées à l'interface eau/huile. Le mécanisme par lequel ces particules empêchent la coalescence est simple. Les particules solides exigent une extension donnée de l'interface. Créée à la suite d'une agitation, la dispersion sous forme de gouttelettes induit une interface plus importante que nécessaire. La coalescence va donc réduire progressivement l'aire interfaciale, rendant de plus en plus dense la couverture des particules solides. Lorsque le Minimum possible est atteint, une réduction supplémentaire de l'interface exigerait d'en retirer des particules solides, ce qui est une opération énergétiquement défavorable : la coalescence s'arrête alors. Le résultat obtenu avec ce type de stabilisant (talc, nacre micronisée, chitine) est souvent esthétique. On peut trouver de beaux exemples d'émulsions de Pickering en cosmétique **[8]**.

I.5.2. Stabilisation électrostérique :

Comme pour les dispersions solide-liquide, il s'agit de la coexistence de la stabilité stérique et électrostatique **[8]**.

I.5.3. Stabilisation rhéologique :

On augmente la viscosité de la phase continue en ajoutant des polymères viscosifiants ou certains tensioactifs (non-ioniques en excès) pour mobiliser les gouttes dispersées **[8]**.

I.6. STRATÉGIES DE FORMULATION DES ÉMULSIONS (ÉMULSIFICATION)

I.6.1.Méthodes de préparation

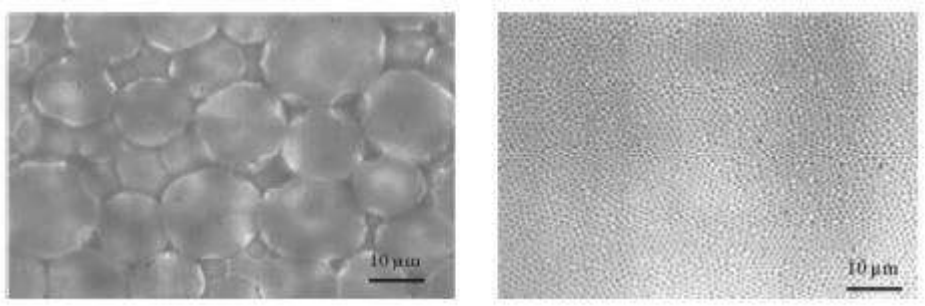
La fabrication des émulsions doit prendre en compte les « variables de composition » ou de formulation (nature et proportion des phases, choix et quantités d'additifs, en particulier émulsifiants) et les conditions dans lesquelles ces émulsions sont produites (température…) : ces paramètres conditionnent le type de l'émulsion. D'autre part, les « variables de procédé »

relatives à la technique d'emulsification (types d'agitation : pale, turbine, ancre… vitesses et temps d'agitation, mélangeur statique, procédé à membrane, etc.) et au mode opératoire (ordre d'introduction des constituants, températures à respecter aux différentes étapes de la préparation), déterminent en grande partie la qualité de l'émulsion (finesse et stabilité) **[8]**.

Généralement, l'émulsification se décompose en deux étapes successives **[8]** :

- Une étape de dispersion-mélange que l'on appelle pré-émulsification et qui va conduire à une simple mise en suspension de gouttelettes de la phase dispersée dans la phase continue (gouttes de l'ordre de 100µm) (figure I.10(a)).
- Une étape d'homogénéisation dont le but est de réduire la taille des gouttes de façon à conférer a l'émulsion les propriétés requises et a la stabiliser (figure I.10(b)).

Ces deux opérations s'effectuent dans des cuves agitées ou dans des conduites munies d'outils appelés respectivement disperser et homogénéiser (dispositif rotor-stator, moulin colloïdal).



(a) **(b)**

Figure I.10. Image de la microscopie optique d'une : (a) émulsion primaire,et (b) émulsion après homogénéisation**[8]**.

Le mode opératoire est un élément essentiel : avec la même machine, deux modes opératoires différant, par exemple, par l'ordre d'introduction des constituants peuvent aboutir à deux émulsions radicalement différentes. D'ordinaire, la phase à disperser est introduite progressivement dans la phase continue où l'on impose l'agitation mécanique. Parmi les paramètres influant sur la formulation et la qualité dune émulsion citons : la position de l'agitateur, l'intensité d'agitation et la durée d'agitation **[8]**.

La taille moyenne des gouttes de phase dispersée diminue lorsque la vitesse de rotation augmente jusqu'à l'obtention d'un palier, les autres paramètres étant maintenus constants. La forme de la courbe de distribution de taille varie depuis une distribution normale vers une distribution log-normale en augmentant la vitesse d'agitation. En effet, l'augmentation de la vitesse de rotation induit des zones de turbulences plus fortes, ce qui favorise la rupture au détriment de la coalescence. Ces observations sont valables quelles que soient la vitesse d'agitation et la concentration initiale en tensioactif : elles confirment l'existence d'un équilibre dynamique entre rupture et coalescence **[8]**.

La taille moyenne des gouttes décroit en fonction de la durée d'agitation et se stabilise au-delà d'une durée optimale ; ce comportement est typique des dispersions préparées en régime turbulent. Dans les premières secondes de l'émulsification, le diamètre moyen très rapidement puis atteint lentement une valeur limite qui résulte de l'équilibre entre les processus de rupture et de coalescence**[15,16].** Toutefois, il faut signaler que, dans certains cas, la taille des gouttes n'est pas strictement constante, même pour des temps d'agitation très longs. En effet, les fluctuations de l'énergie dissipée dans la cuve peuvent être assez énergétiques pour induire la rupture des gouttes.

Un autre aspect important à considérer est l'évolution de la distribution de taille des gouttes en fonction de la durée de l'agitation .En général, la distribution de taille tend à devenir plus étroite en fonction de la durée de l'agitation. Sous agitation, une distribution de taille bimodale peut évoluer vers une distribution monomodale. Cependant, pour des émulsions concentrées, l'augmentation de la durée d'agitation peut, au contraire, provoquer l'apparition d'une distribution bimodale, qui s'explique par l'augmentation de la viscoélasticité du milieu avec la diminution de la taille de la goutte.

Ainsi que nous l'avons déjà précisé, le mode opératoire est très important pour obtenir le résultat désiré. Formules une émulsion au laboratoire ne doit pas se faire sans penser déjà à l'industrialisation : toutes l'opération ne sont pas toujours possibles sur site industriel. Le développement d'un mode opératoire adapté fait donc partie intégrante de la stratégie de formulation. La procédure habituelle pour transférer une émulsion du laboratoire de recherche au site industriel passe par une étape de pilotage, sur de petites machines dont les résultats sont extrapolables aux machines industrielles. Le pilotage permet, entre autres, de mettre au point les procédures de rattrapage applicables lorsque le produit fabriqué ne

correspond pas à la spécification (viscosité trop faible, coloration incorrecte, granulométrie trop forte). Si la formulation développée au laboratoire est trop pointue, la fabrication industrielle est rendue plus difficile.

I.6.2.Choix des constituants

Il est conseillé d'adopter une approche rationnelle du choix des constituants. Le formulateurs doit commencer par choisir le type d'émulsion qu'il veut réaliser. Il devrait ensuite s'efforcer de justifier la présence de chacun des constituants : telle phase grasse pour améliorer le toucher, tel polymère pour augmenter la viscosité finale, etc.

Pour que l'émulsion soit persistante (c'est-à-dire que l'état dispersé demeure lorsque l'agitation mécanique cesse), il est nécessaire d'utiliser un agent émulsionnant.

Parmi les agents émulsionnants, citions les tensioactifs, les polymères, les cristaux liquides, les solides divisés. Un émulsionnant ou émulsifiant peut agir sur la stabilité d'une émulsion de trois façons **[8]** :

1-Soit en diminuant la tension interfaciale entre les deux liquides, donc augmentation de la surface de séparation ; c'est le des surfactifs dont les molécules viennent former un film à l'interface. Une extrémité de chaque molécule se plaçant dans l'eau et l'autre dans l'huile.

2-Soit en augmentant la viscosité de la préparation, cas des gommes par exemple.

3-Soit en agissant à la fois sur la tension interfaciale et sur la viscosité ; c'est ce qui se produit lorsqu'on met un surfactifs non-ionique en gros excès. Une partie agit à l'interface, pour baisser la tension interfaciale, et l'autre augmente la viscosité de la phase aqueuse dispersante.

Les émulsionnants les plus largement utilisés sont les tensioactifs. Le tensioactif est indispensable lors du procédé d'émulsification, non seulement par son rôle de stabilisant mais aussi par le type d'émulsion qu'il favorise (H/E ou E/H).

Si l'on s'en tient aux critères physiques des tensioactifs, exposés précédemment, il est évident qu'une meilleure stabilité des émulsions sera obtenue avec des tensioactifs dont la cinétique d'adsorption n'est pas trop rapide, utilisés sans excès et, enfin, capables d'imposer une pénalité de courbure (c'est-à-dire une barrière d'énergie due à l'énergie de courbure)

suffisante pour empêcher la coalescence. Malheureusement, ces paramètres physiques, dont on sait qu'ils contrôlent les phénomènes de dégradation constatés dans les émulsions, ne sont pas aisément mesurables expérimentalement en prenant en compte toute la complexité de l'émulsion .Il existe heureusement des techniques indirectes pour se situer par rapport à la courbure optimale du film interfaciale **[8]**. Ces techniques de formulation font appel à des diagrammes de phases et encore souvent à la méthode HLB développée par Griffin(1949) **[8]**.

I.6.3.Méthode HLB

Le concept HLB, introduit par Griffin, permet de formuler des émulsions stables. Cette méthode est basée sur une classification des tensioactifs par hydrophilie croissante (elle correspond au rapport entre la proportion des groupements hydrophiles, ayant une affinité pour l'eau, et la longueur de la chaine lipophile, ayant une affinité pour l'huile) et sur l'utilisation de règles simples de calcul des propriétés de mélanges de tensioactifs.

En dessous d'un HLB d'une valeur de 9, l'émulsifiant est de caractère lipophile (formation d'une émulsion E/H) tandis qu'entre 11 et 20, il a un caractère hydrophile (formation d'une émulsion H/E) (figure II.18) **[8]**.

La HLB peut être déterminé selon plusieurs méthodes :

-A partir de la structure chimique à l'aide de formules simples ; par exemple pour un tensioactif non-ionique polyéthoxylé à partir de la relation [8**]**.Griffin (1949)] :

$$HLB = \frac{100}{5}\left(\frac{\text{masse de la chaine polythoxylée}}{\text{masse molaire}}\right) \qquad (I.3)$$

-Pare une méthode de contribution de groupes lipophiles par la formule [**[référence]**.Davies(1985)] :

$$HLB = 7 + \sum(\text{HLB groupes hydrophiles}) - \sum(\text{HLB groupes lipophiles}) \qquad (I.4)$$

Toutefois, les deux échelles ne sont pas compatibles et demeurent plus ou moins précises.

Aujourd'hui, il est possible de trouver le HLB de tensioactifs reporté dans la littérature ou dans les catalogues de produits chimiques.

Les émulsifiants sont avantageusement utilisés en mélange : La valeur HLB d'un mélange binaire se calcule en première approximation par la relation linéaire suivante **[8]**:

$$HLB_{mélange} = X_1 HLB_1 + X_2 HLB_2 \quad (I.5)$$

Où X_1 est la fraction massique du tensioactif 1 dans la formulation, X_2la fraction massique du tensioactif 2 dans la formulation, HLB_1 valeur HLB du tensioactif 1 etHLB_2 valeur HLB du tensioactif 2.

Trioléate de sorbitan (span 85)	1,8
Monostéarate de glycérol	3,8
Monostéarate de sorbitan (span 60)	4,7
Monolaurate de sorbitan (span 20)	8,6
Monostéarate de macrogol 400	11,6
Oléate de triéthanolamine	12
Polysorbate 80	14,9
Polysorbate 60	15
Polysorbate 20	16,7
Oléate de sodium	18
Laurylsulfate de sodium	40

Figure I.11. Le HLB de quelques surfactifs **[18].**

I.6.3.1Principe

La méthode de Griffin repose sur deux principes forts : la notion de valeur HLB optimale et la notion de type chimique.

Admettons que, pour une formule donnée (phase polaire + phase grasse + nature des émulsifiants), la variation de composition du mélange d'émulsifiants permette de passer par un optimum de stabilité après émulsification. Cet optimum est donc caractérisé par la valeur HLB du mélange le plus efficace. Le principe de la valeur HLB optimale impose alors qu'un maximum d'optimale du nouveau mélange est fixé par la valeur HLB déterminée lors de la première expérience **[8]**.

Il devient donc inutile de réaliser une série complète d'émulsions la meilleure composition d'un mélange d'émulsifiants.

Seuls sont à comparer les optimums pour différents couples d'émulsifiants pour déterminer lequel donne la meilleure stabilité pour l'émulsion recherchée. Cette seconde étape consiste à identifier le meilleur type chimique, selon le terme même de Griffin qui reconnaissait par ce terme peu explicite que la seule structure chimique du tensioactif n'est pas suffisante pour interpréter la capacité à émulsionner un système donné.

I.6.3.2. Limitation de la méthode HLB

Bien que très utile, la méthode HLB souffre de lacunes importantes. En attribuant une valeur unique à chaque émulsifiant, on néglige l'effet des autres constituants de la formulation sur les interactions dans la zone interfaciale (un même tensioactif peut apparaitre lipophile en présence d'hexane et hydrophile si l'on substitue de l'hexadécane à l'hexane dans la formulation), et l'on ne prend absolument pas en compte l'effet de la température (un tensioactif non-ionique éthoxylé paraitra hydrophile à 20°C et lipophile à 40°C). De plus, des émulsifiants de même HLB peuvent présenter des comportements complètement différents, surtout s'ils sont le résultat du mélange de plusieurs émulsifiants **[8]**.

I.7. CARACTÉRISATION DES ÉMULSIONS

Une émulsion se caractérise par des grandeurs mesurables. Cette caractérisation peut être utile dans la phase de développement d'une nouvelle formule, mais est tout à fait indispensable pour l'étape de contrôle post-fabrication et l'assurance qualité. Nous avons réparti ici cette caractérisation en cinq thèmes : propriétés organoleptiques ou macroscopique, propriétés microscopiques, sens de l'émulsion, stabilité et rhéologie. À ces cinq aspects peuvent s'ajouter des évaluations d'efficacité liée à la présence d'actifs particuliers **[8]**.

I.7.1. Propriétés organoleptiques

Les Propriétés organoleptiques regroupent tout ce qui est perceptible par les sens : aspect et couleur, odeur, goût et toucher. Le poids de ces propriétés est évidemment beaucoup plus lourd dans l'industrie alimentaire ou en hygiéne-beauté-santé où elles sont controlées de maniére sévére et rigoureuse**[8]**.

Le contrôle des propriétés organoleptiques fait toujours appel a des échantillons témoins, qui permettent de calibrer les impressions subjectives suggérées par les sens. L'exactitude de la

couleur peut cependant être évaluée par une meseure de teinte-luminosité-saturation avec un appareil spécialisé. En cosmétique, le toucher, qui définit en partie la texture du produit, revêt une importance extrême : l'application d'une émulsion sur le dos de la main, entre la base du pouce et de l'index, ou sur l'avant-bras, permet de juger de la qualité de l'étalement, de la pénétration, de l'aspect et du toucher final de l'épiderme et de la modification des notes du parfum **[8]**.

I.7.2. Caractérisation microscopique et granulométrique :

L'observation directe ou la photographie microscopique optique est la méthode la plus simple et la seule qui peut se considérer comme absolue ; elle permet à l'opérateur de prononcer un jugement subjectif concernant le diamètre ou la forme des gouttes. Cependant, elle devient extrêmement ennuyeuse et peut souvent produire des mesures biaisées quand on veut faire des mesures objectives, comme des déterminations granulométriques. La limite inférieure de la microscopie optique est de l'ordre d'un µm dans de bonnes conditions d'éclairage et de contraste. La microscopie électronique, aussi bien de transmission que de balayage, permet une analyse de structures plus petites, tels que les cristaux liquides ou les microémulsions. Cependant, son utilisation est limitée par les besoins de vide absolu et les difficultés de préparation comme la cryofracture ou réplique.

I.7.3. Sens de l'émulsion (type d'émulsion)

Une émulsion peut être à eau externe (H/E) ou a huile externe (E/H) L'aspect qu'offre le système dans l'un et l'autre cas n'est cependant pas toujours très différent, bien que des techniques sensorielles (aspect brillant, toucher gras, dilution dans l'eau, dissolution du bleu de méthylène) renseignent rapidement le formulateur expérimenté. Pour lever toute ambigüité sur le sens d'une émulsion, il convient de réaliser une mesure de conductivité à l'aide d'un conductimètre **[8]** où dans un petit dispositif spécifique [**8**]. Il s'agit d'un petit appareil équipé en surface de deux électrodes.une goutte d'émulsion étant déposée de manière a recouvrir ces deux électrodes. Le systéme indique alors si la phase externe est conductrice en émettant un signal sonore ou lumineux.la conductivité d'une phase huile est inférieure à 10^{-6} $S.m^{-1}$, alors qu'elle dépasse 10^{-3} $S.m^{-1}$ pour une phase externe aqueuse **[8].**

I.7.4 Stabilité

La stabilité est le critère fondamental de qualité d'une émulsion préparée. Elle dépend de plusieurs facteurs tels que la granulométrie des gouttes d'émulsion, la température, le pH, la charge microbienne,… etc. La stabilité d'une formulation revêt plusieurs aspects :

I.7.4.1 Stabilité chimique

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

I.7.4.2 Stabilité physique

L'émulsion ne doit pas montrer de **démixtion**. Une démixtion peut être provoquée par de la coalescence (on recueille de la phase dispersée) ou par un phénomène de crémage/ sédimentation (la phase continue apparait mais la phase interne peut être redispersée). La stabilité physique inclut aussi une invariance du comportement rhéologique et de la granulométrie.

I.7.4.3 Stabilité microbiologique

La formulation ne doit pas être un milieu de culture pour levures, moisissures et germes bactériens, au risque de se dégrader (modification de viscosité, de couleur, d'odeur, démixtion). Mais surtout pour éviter tout problème applicatif. Chaque fois que la santé publique est concernée (domaines alimentaire, cosmétique, pharmaceutique), la réglementation impose des normes microbiologiques stricts. La stabilité microbiologique est obtenue par une sélection rigoureuse de conservateurs.

I.7.5 Rhéologie

Le rapport entre la rhéologie et la stabilité du produit, particulièrement dans le cas des émulsions, a été identifié comme un paramètre-clé dans la formulation de produit. Il est bien établi que beaucoup de produits cosmétiques montrent un comportement non Newtonien, qui dépend fortement non seulement de leur composition mais également des conditions de formulation. Les propriétés rhéologiques peuvent être divisées en propriétés et combinaisons visqueuses, élastiques et plastiques de ces derniers, la viscoélasticité étant la plus importante pour les semi - solides. Les semi - solides, comme les émulsions, peuvent montrer des propriétés plein de cartel et des propriétés liquides dans le même matériau **[19].**

La viscoélasticité est définie comme une existence simultanée des propriétés visqueuses et élastiques **[20].**

Les propriétés prédominantes et les valeurs des paramètres rhéologiques dépendent de la contrainte et de la durée de l'application de la contrainte [**21**]. L'analyse des matériaux viscoélastiques est conçue de sorte à ne pas détruire la structure de l'émulsion et que les mesures puissent fournir des informations sur les forces intermoléculaires et interparticulaires existantes. Le comportement viscoélastique linéaire peut être déterminé par des essais dynamiques et statiques. Les essais statiques imposent une variation de la contrainte par palier et l'observation du développement est fait en fonction du temps d'application de la contrainte. Les essais dynamiques impliquent une variation sinusoïdale de la contrainte **[21].**

I.8. APPLICATIONS DES EMULSIONS

Plusieurs produits industriels consistent en des émulsions, dont les plus répandus sont **[22]** :

-En agroalimentaire: on retrouve les émulsions sous formes de mayonnaises, de crèmes, de desserts et de boissons.

-Dans les produits de soin personnel et les cosmétiques, les émulsions se trouvent sous forme de crèmes, de lotions, de sprays et de crèmes solaires.

-En phytosanitaire.

-En pharmaceutique, comme les anesthésiques, émulsions lipidiques, les émulsions multiples.

-Le domaine des paintures aussi compte des émulsions parmis ses produits, tels que les résines et latexes.

- En génie civile on retrouve les bitumes.

La liste ci-dessus est loin d'être exhaustive. Toutes les applications que nous venons de citer ne constituent qu'un effleurement des domaines où l'on fait appel aux émulsions.

I.9. CONCLUSION

La facilité avec laquelle on peut fabriquer une émulsion masque la complexité des phénomènes en jeu. Cette complexité pourrait laisser penser qu'il est plus aisé de travailler par essais-erreurs lors du développement d'un produit émulsionné. En fait, même au niveau du

laboratoire de recherche appliquée ou de développement, une connaissance minimale des mécanismes principaux qui déterminent la taille des gouttelettes et la stabilité à long terme de l'émulsion est d'une utilité incontestable.

En résumé, la stabilité d'une émulsion est favorisée par une combinaison de facteurs incluant des critères purement géométrique, des propriétés physiques de chacune des phases, des propriétés de l'émulsifiant et les performances du procédé.

CHAPITRE II

LES FORMES TOPIQUES

CHAPITRE II:

LES FORMES POUR USAGE CUTANÉ

II.1.INTRODUCTION :

Dans cette partie, nous allons donner quelques informations nécessaires à la bonne compréhension du sujet traité dont le but est de formuler une émulsion gélifiée pouvant être utilisée telle quelle ou bien servir éventuellement de véhicule pour l'administration de certains principes actifs.

Nous proposons, dans un premier temps, de présenter une synthèse des travaux déjà effectués à travers des résultats issus de la littérature concernant la voie topique ainsi que les principales formes galéniques qui lui sont adaptées. Puis nous détaillerons plus particulièrement les résultats de la littérature concernant les émulgels.

II.2. LA VOIE CUTANÉE

De par la fonction de barrière exercée par la peau, il est nécessaire d'identifier les paramètres qui régissent la pénétration cutanée des substances actives afin de concevoir un système de délivrance efficace **[23]**.

II.2.1. La peau et la pénétration des principes actifs :

Avec une surface d'environ 1,8 m² et un poids de 4-5 kg, la peau est l'un des plus grands organes du corps. Sa fonction première est de protéger l'organisme vis-à-vis des agressions extérieures. Ainsi, la pénétration des principes actifs administrés par voie topique est limitée par les propriétés intrinsèques de la peau **[23]**.

La peau est l'une des parties les plus importantes du corps car elle sert d'interface avec l'environnement et constutue la première ligne de défense contre les facteurs externes.

Par exemple, la peau joue un rôle clé dans la protection du corps contre les pathogènes et la perte d'eau excessive. Ses autres fonctions sont l'isolation, la régulation de la température, la sensation et la production de la vitamine D **[24,25]**.

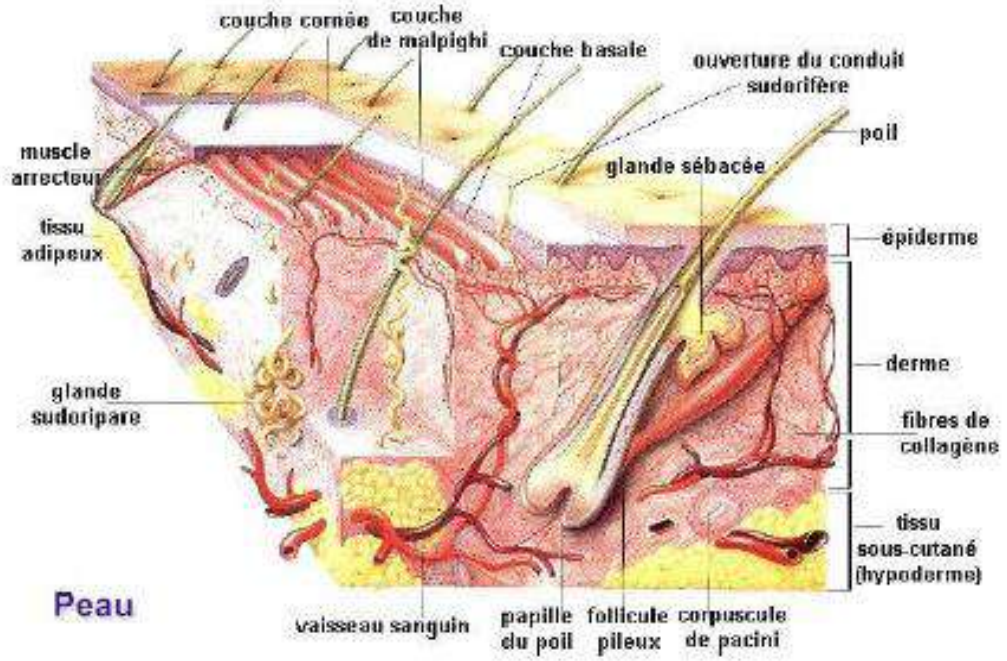


Figure II.1. Structure schématique de la peau **[23]**.

II.2.2. Les fonctions principales de la peau :

La peau assure les fonctions suivantes :

II.2.2.1 Protection :

La peau constitue une barrière anatomique contre les agents pathogènes et les dommages entre l'environnement interne et externe de l'organisme (Figure II.1). Les cellules de Langerhans dans la peau font partie du système immunitaire adaptatif **[24,25]**.

II.2.2.2 Sensation:

La peau contient une variété de terminaisons nerveuses ce qui en fait d'elle un organe sensible à la chaleur et au froid, au toucher, aux blessures, à la pression et aux vibrations.

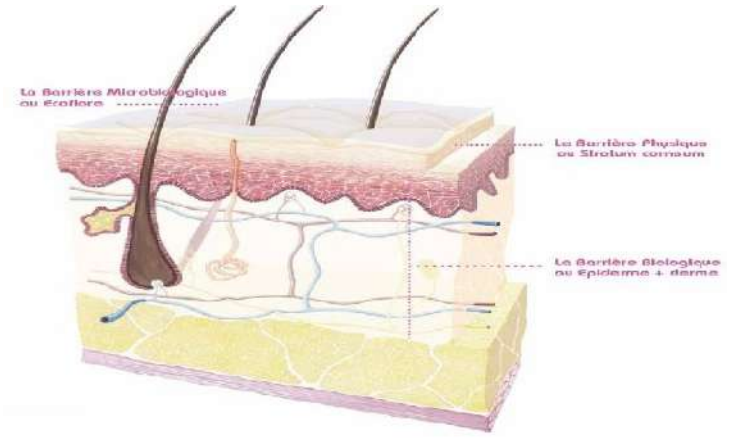


Figure II.2. La fonction barrière de la peau.

II.2.2.3 Thermorégulation :

Les vaisseaux sanguins dilatés (augmentation de la perfusion superficielle) favorisent la perte de chaleur, alors que les vaisseaux rétrécis réduisent considérablement le flux sanguin cutané et conservent la chaleur.

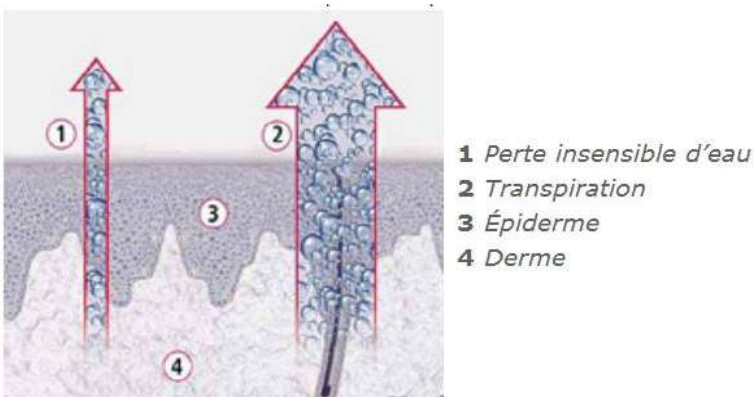


Figure II.3. Régulation de la température.

II.2.2.4 Contrôle de l'évaporation :

La peau constitue une barrière relativement sèche et semi-imperméable à la perte de fluide **[24]**.

II.2.2.5 Stockage et synthèse :

La peau agit également comme un centre de stockage pour les lipides et l'eau.

II.2.2.6 Résistance à l'eau :

La peau agit comme une barrière résistante à l'eau de sorte que les nutriments essentiels ne soient pas éliminés par lavage du corps. Des nutriments et des huiles qui aident à hydrater notre peau sont couverts par notre couche de peau la plus externe, **l'épiderme**. Ceci est facilité en partie par les glandes sébacées qui libèrent le sébum, un liquide huileux. L'eau elle-même n'entraîne pas l'élimination d'huiles sur la peau, parce que les huiles résidant dans notre flux de derme seraient affectées par l'eau sans l'épiderme **[26]**.

II.2.3. Anatomie de la peau :

La peau est composée de trois compartiments principaux : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure II.4).

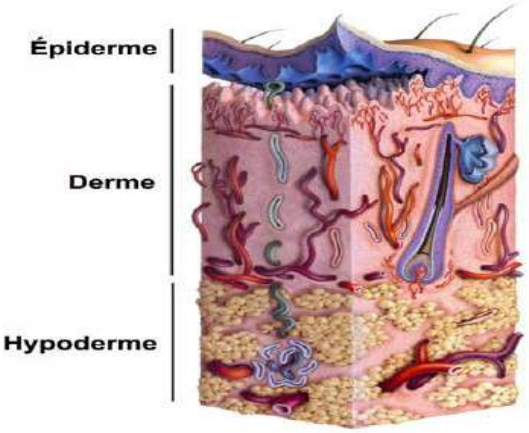


Figure II.4. Structure schématique de la peau **[6]**.

II.2.3.1. L'épiderme :

L'épiderme pluricellulaire, pluristratifié et différencié est en renouvellement constant. Il est constitué par les couches superficielles de la peau. Il forme une barrière protectrice sur la surface de l'organe, chargé de maintenir l'eau dans le corps et empêcher les agents pathogènes à partir de l'entrée, et est un épithélium pavimenteux stratifié **[27]**.

L'épiderme ne comporte pas de vaisseaux, éventuellement quelques petites fibres nerveuses, mais il est essentiellement constitué de cellules qui sont de trois natures principales : les kératinocytes, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Son épaisseur varie largement en fonction du site anatomique ; la moyenne est de 40-50 µm mais elle augmente jusqu'à 80µm sur le poignet et le dos de la main et jusqu'à 400µm au bout des doigts **[28]**.

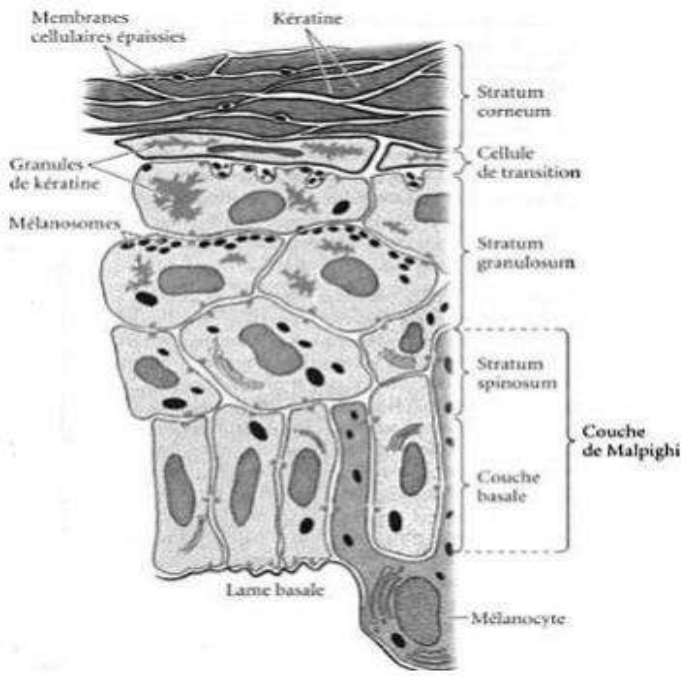


Figure II.5. Structure de l'épiderme **[29]**.

a) Les kératinocytes :

Les kératinocytes représentent 90% des cellules de l'épiderme. Ils existent dans toutes les couches superposées de l'épiderme mais selon les strates sont sensiblement différents. Dans la couche inférieure, dite assise basale ou ***stratum basale***, ils ont un grand axe vertical. C'est dans cette couche, et dans cette couche seulement, qu'ils se divisent à l'état normal. Le nombre de cellules dans cette couche s'accroissant, certaines sont expulsées vers la couche supérieure comme peut l'être le noyau d'une cerise pressée entre les doigts. Mais lorsqu'une cellule monte d'un cran, une autre doit être expulsée vers la troisième couche, etc. Ainsi, les cellules montent progressivement vers la surface et au fur et à mesure de leur progression elles se modifient. De verticales, elles tendent à devenir horizontales et leur constitution change fortement : une protéine apparaît progressivement ; d'abord amorphe et appelée kératohyaline, elle devient rapidement fibreuse et forme donc des brins allongés. Ceux-ci passent d'une cellule à l'autre : c'est la kératine – ici kératine molle - protéine qui est très

riche en acides aminés soufrés (cystine, cystéine, méthionine). Mais parallèlement le noyau des cellules s'altère puis disparaît.

Les strates supérieures, ou couche cornée ou ***stratum corneum***, sont donc constituées de cellules mortes, entièrement kératinisées et dénuées de noyaux, séparées les unes des autres par des lipides : les membranes cellulaires. De ce fait, on compare souvent la structure de la couche cornée à celle d'un mur dont les briques sont séparées par le mortier. Plus en surface encore les cellules perdent leur adhérence les unes aux autres ; elles deviennent ainsi écailleuses puis se séparent et tombent à l'extérieur : c'est la desquamation. Ces couches desquamantes superficielles jouent évidemment un rôle moins important dans la fonction barrière.

Nous allons nous attarder plus longuement sur la couche cornée ou *stratum cornéum* (SC) car son rôle de barrière mais aussi de réservoir est essentiel.Le mur de brique, cette représentation schématique et statique de la couche cornée, bien que toujours pertinente, a été quelque peu enrichie. En effet, Rawling et ses collaborateurs ont proposé l'existence de molécules actives du point de vue osmotique au niveau des cornéocytes (kératinocytes de la couche cornée), permettant aux « briques » d'agir en fait comme des éponges et de gonfler. La structure apparaîtrait donc plus souple, moins figée. Comme nous le verrons ensuite, le *stratum corneum* fonctionne aussi comme un réservoir vis à vis des molécules qui traversent la peau. Morphologiquement, il comprend un nombre variable de couches en fonction des individus et du site anatomique. Par exemple, on trouve environ 15 couches au niveau du dos et de l'abdomen (soit environ 10µm d'épaisseur) mais presque une centaine au niveau du talon de la plante des pieds. Le fait que le SC soit constitué de multiples couches est un facteur fondamental en ce qui concerne l'inhibition de la pénétration de la plupart des substances. En effet, ces couches multiples sont alternativement lipophiles (membranes et kératine sèche) et hydrophiles (contenu des cellules i.e « natural moisturizing factors », acides aminés et sucres).

La composition biochimique du SC est très hétérogène avec environ 40% de protéines, 15 à 20%, 20 à 25% de substances hydrosolubles et environ 5 à 10% d'eau.

- **Les protéines** :

Les cornéocytes contiennent une quantité importante de kératines organisées de façon à donner une structure stable extrêmement résistante et relativement élastique à la cellule. L'ensemble des kératines constitue 80% de la masse totale sèche des cornéocytes. De nombreuses autres protéines ont été identifiées comme formant une enveloppe cornifiée très résistante chimiquement et mécaniquement autour des cornéocytes (filaggrine, involucrine, cornifine, locirine).

Le SC comprend également de nombreuses enzymes catalytiques responsables des nombreuses modifications biochimiques de cette couche épidermique.

- **Les lipides** :

Il existe au moins deux systèmes lipidiques différents dans le SC. Le premier est responsable de la cohésion et constitué principalement d'acylglycosylcéramides rattachés aux protéines de la membrane cornifiée des cornéocytes. Le second est responsable de la fonction barrière et constitue l'espace intercellulaire du SC, i.e un domaine continu où baignent les cornéocytes. Cet espace est composé principalement d'un mélange équimolaire d'acides gras libres, de céramides et de cholestérol organisés en feuillet parallèle à la surface. Cette composition peut varier avec les individus, l'âge, l'alimentation, les saisons de l'année et les paramètres de l'environnement. La quantité lipidique intercellulaire varie également en fonction de la profondeur ; le volume des cornéocytes occupant de moins en moins d'espace en migrant vers la surface, la surface lipidique devient plus importante mais aussi plus désordonnée. Le cholestérol qui représente environ 30% des lipides du SC humain pourrait créer des liaisons covalentes avec l'enveloppe des cornéocytes et induire une certaine cohésion intercellulaire ; cependant son activité reste très controversée.

- **L'eau** :

Le SC contient en moyenne 15 à 35% d'eau par rapport à sa masse totale. Celle-ci serait présente sous forme libre ou plus ou moins liée à des groupements chimiques pouvant participer à des ponts hydrogènes et donc, logiquement, les propriétés de rétention de l'eau

varie en fonction du type de lipide. Cette eau n'est pas répartie de façon homogène puisqu'il existe un gradient de concentration de part et d'autre du SC, tant que l'humidité relative de l'air est inférieure à 100%. L'hydratation des couches cellulaire est plus importante dans les couches profondes qu'en surface et si le SC contient moins de 10% d'eau, le terme de déshydratation est employé pour désigner la barrière.

- **Les « natural moisturizing factors » (NMF) :**

Ils représentent 10% du poids sec des cornéocytes et sont en partie responsables du phénomène complexe et facilement perturbable qui permet la rétention de l'eau.

Le rôle des NMF provient des propriétés physico-chimiques de ces constituants qui sont hygroscopiques (ac. aminés et dérivés, ac. lactique, urée, sels et une protéine, la profilaggrine). Ils peuvent donc absorber l'eau atmosphérique et la solubiliser dans les cornéocytes en jouant le rôle d'humectant. Ainsi ce système permet au SC de maintenir un niveau d'eau constant au sein des cellules même lorsque les couches superficielles sont exposées à un environnement sec.

b) Les mélanocytes :

Les mélanocytes sont situés seulement dans la couche basale. Elles sont particulièrement abondantes sur le visage et les régions génitales mais diminuent avec l'âge (environ 10% tous les 10 ans). Ces cellules ont une forme étoilée grâce à des prolongements - les dendrites – qui sont dirigés vers les kératinocytes environnants. Elles fabriquent un pigment brun ou roux : la mélanine. Ce pigment est à l'état de petits grains – les mélanosomes – qui se déplacent vers l'extrémité des prolongements cellulaires. Or ces prolongements ont tendance à pénétrer dans les kératinocytes, et effectivement leur extrémité est absorbée avec son contenu par les kératinocytes. Ainsi, les mélanocytes et les kératinocytes qui lui sont liés – en général 36 – constituent un ensemble fonctionnel : l'unité épidermique de mélanisation.

c)Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans ont une origine différente : elles proviennent en effet de la moelle osseuse. Décrites initialement par Langerhans, qui les avait parfaitement dessinées au

siècle dernier, elles sont très difficiles à voir. Leur existence fut donc contestée et même niée jusqu'à ce qu'elles soient retrouvées de façon indiscutable au microscope électronique dans les années 1950. Ces cellules constituent environ 7 % des cellules de l'épiderme et sont situées à tous les niveaux, particulièrement sous la couche cornée, et sont anastomosées entre elles par des prolongements, d'où leur aspect étoilé. Elles forment donc un réseau situé dans toute l'épaisseur de l'épiderme et ont la capacité de capter une substance étrangère qui aurait pénétré : elles sont donc placées aux aguets pour attendre leur proie **[28]**.

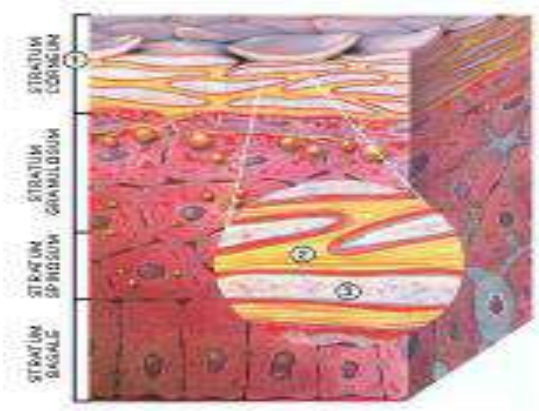


Figure II.6. Structure schématique de l'épiderme (1) *stratum corneum*, (2) cornéocytes, (3) matrice lipidique intercellulaire **[23]**.

II.2.3.2 Le derme :

Il représente la couche la plus profonde de la peau. Il est constitué de deux couches : le **stratum papillaire** et le **stratum réticulaire**.

a)Le stratum papillaire :

C'est la partie superficielle du derme. Il est composé de tissu conjonctif aréolaire contenant des fibres élastiques. La surface du derme est fortement agrandie par les papilles dermiques qui renferment des boucles de capillaires, des corpuscules tactiles capsulés (ou corpuscules de Meissner, terminaisons nerveuses sensibles au contact), ou des terminaisons

nerveuses libres qui déclenchent des sensations de froid, de chaleur, de douleur et de démangeaison **[29]**.

b) Le stratum réticulaire :

Il représente environ 80% du tissu dermique et se composé de tissu conjonctif dense, irrégulier contenant des fibres de collagènes et de quelques grosses fibres élastiques. Cette association confère à la peau sa résistance, son élasticité et son extensibilité. Les espaces entre les fibres renferment quelques adipocytes, des follicules pileux, des nerfs, des glandes sébacées et des glandes sudoripares **[29]**.

II.2.3.3 L'hypoderme :

L'hypoderme est une couche graisseuse plus ou moins découpée en petits amas **[27]**.

L'hypoderme ne fait pas partie de la peau, et se trouve sous le derme. Son but est de fixer la peau à l'os sous-jacent et musculaire ainsi que la fourniture avec les vaisseaux sanguins et les nerfs. Il se compose de tissu conjonctif lâche et d'élastine.
Les principaux types de cellules sont des fibroblastes, des macrophages et les adipocytes (l'hypoderme contient 50 % de graisse corporelle). Il sert de rembourrage et d'isolation pour le corps. Un autre nom pour l'hypoderme est le tissu sous-cutané **[30]**.

II.2.4 Les annexes cutanées :

Elles dérivent de l'épiderme et comprennent les poils et les follicules pileux, les ongles, les glandes sudoripares et les glandes sébacées.

*Les **poils*** que l'on retrouve sur la majeure partie de la peau, sont composés d'une colonne de cellules kératinisées mortes réunies par des protéines extracellulaires. Ils sont entourés du follicule pileux à leur racine et sont composés d'une gaine radicalaire interne et d'une gaine radicalaire externe. Ils vont avoir un rôle de protection.

*Les **ongles*** sont des plaques de cellules épidermiques kératinisées, dures et entassées. Ils sont composés d'un corps, d'un bord libre et d'une racine. Ils ont une fonction de

préhension (ils nous aident à saisir et manipuler les objets) et ils protègent les extrémités des doigts contre les blessures.

*Les **glandes sudoripares***, de l'ordre de trois à quatre millions, peuvent être distinguées en deux classes : les glandes sudoripares **exocrines** et **apocrines.** Les premières sont beaucoup plus nombreuses et réparties sur tout le corps. Ce sont des glandes simples tubuleuses enroulées. Elles sécrètent environ 600 ml de sueur par jour. Ce volume peut être augmenté par une activité physique importante, une température extérieure élevée ou encore un stress émotionnel. La sueur est essentiellement composée d'eau, d'ions, d'acide urique, d'ammoniaque, d'acides aminés, de glucose, de sels minéraux, d'acide lactique et de toxines. Les glandes sudoripares apocrines, quant à elles, sont principalement situées dans la peau des aisselles, des aines, des aréoles et des régions barbues du visage chez l'homme. Elles sont caractérisées par une libération de la sueur par exocytose. Les glandes sudoripares ont pour rôle de réguler la température.

*Les **glandes sébacées*** sont des glandes simples acineuses et ramifiées réparties sur tout le corps à l'exception de la paume des mains et de la plante des pieds. Elles sécrètent une substance huileuse, le sébum, qui protège les poils et les cheveux du dessèchement et des cassures, prévient l'évaporation excessive de l'eau à la surface de l'épiderme et inhibe la croissance de certaines bactéries **[29]**.

II.2.5 Les différentes voies pour la pénétration des principes actifs à travers la peau :

Afin de franchir le *stratum corneum*, les principes actifs peuvent emprunter trois voies différentes (Figure II.7) **[30,31]** :

- une route intercellulaire, sinueuse, à travers les bicouches lipidiques ;
- une route intracellulaire, plus directe, à travers les cornéocytes ;
- une route via les appendices c'est-à-dire les glandes sudoripares ou les follicules pileux.

Cette dernière voie est cependant minoritaire **[33,34]**, les appendices occupant seulement 0,1% de la surface totale de la peau **[35]**. Par ailleurs, les études mettent en évidence que la pénétration des principes actifs s'effectue préférentiellement selon la voie

intercellulaire **[36]**. Ainsi le principe actif va être amené à diffuser à travers la matrice lipidique et sera donc confronté à deux difficultés majeures pour atteindre son site d'action (Figure II.7). D'une part, il devra emprunter une voie "tortueuse" (dont la longueur a été évaluée, dans le cas du transfert de l'eau, à 500 µm alors que le *stratum corneum* ne fait qu'environ 20 µm) pour atteindre les couches plus profondes de la peau. D'autre part, il devra diffuser à travers des structures en bicouches ce qui suppose un partage répété entre des milieux aqueux et lipidiques **[35]**.

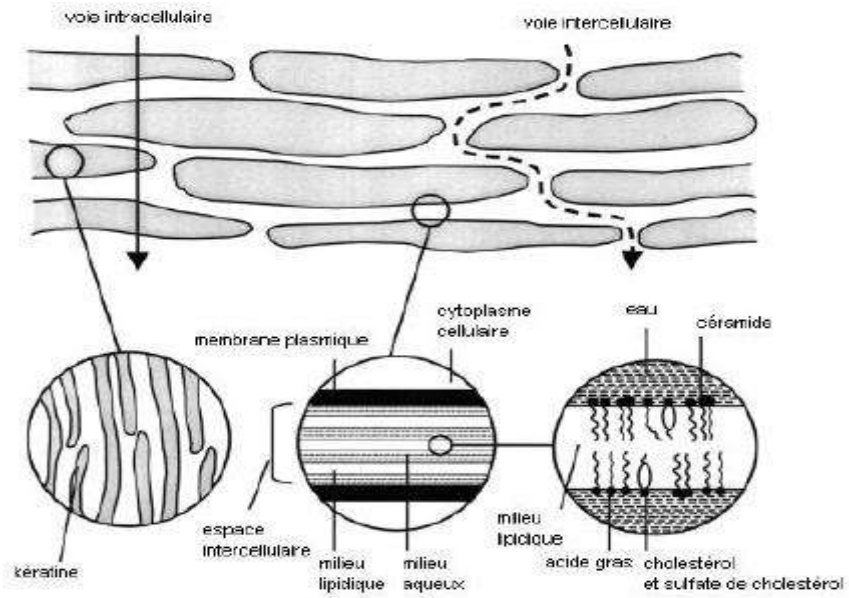


Figure II.7. Différentes voies possibles pour la pénétration des principes actifs à travers la peau.

La diffusion dans le *stratum corneum* est assimilée à un processus entièrement passif. Ainsi, la quantité de produit qui le traverse obéit à la loi de Fick, généralement utilisée sous sa forme simplifiée **[31]**.

$$J = D \cdot K \cdot \frac{\Delta c}{h} \quad \text{.....(II.1)}$$

Avec :

J : flux par unité de surface à l'équilibre (µg/cm²/s) ;

D : coefficient de diffusion (cm²/s) qui correspond à une valeur globale pour les différents milieux traversés et qui est fonction de la température et de la viscosité ;

K: coefficient de partage entre le véhicule (la formulation) et la peau ;

Δc : différence de concentration de part et d'autre du *stratum corneum* (µg/cm^3) ;

h : distance de diffusion (cm) ;

Δc/h : gradient de concentration (µg/cm^4) (accessible par l'expérience) ;

Le coefficient de diffusion (D), le coefficient de partage (K) et la solubilité du principe actif sont donc des paramètres physico-chimiques gouvernant sa diffusion à travers le *stratum corneum*. Cette voie d'administration ne peut donc pas être appliquée à toutes les substances actives **[37,38]**.

Tableau II.1. Propriétés physico-chimiques requises pour un principe actif administré par voie cutanée.

Propriétés physico-chimiques requises.	***Effets sur les paramètres de pénétration.***
Masse moléculaire < 500 Da	***D élevé***
	Solubilité aqueuse correcte
Température de fusion <200°C	***Δc élevé***
	Solubilitédans les milieux aqueux et lipidique.
1<log P<3 (et idéalement log P ≈2)	***K élevé***
	Δc élevé

Ces données s'appliquent à une peau saine, dont le *stratum corneum* est indemne. En pratique, deux facteurs viennent modifier l'absorption cutanée : le taux d'hydratation de la peau et la maladie. Ainsi, toute modification de l'hydratation du *stratum corneum* a pour conséquence la perturbation de la fonction de barrière. Dans le cas d'une peau saine, ce taux d'hydratation est de 30 % ± 5 %. Or, l'accroissement de l'hydratation entraîne une réorganisation partielle des lipides constitutifs de la couche cornée et, par conséquent, une augmentation de la pénétration des principes actifs **[36]**. Ce phénomène est exploité lors de l'utilisation de pansements occlusifs créant un état d'hydratation apte à faciliter la pénétration des molécules **[23]**.

II.3. LES ENJEUX DE L'APPLICATION TOPIQUE :

II.3.1. Les buts [40] :

L'application d'un produit sur la peau est appelée "application topique". Cette voie d'administration concerne des formulations pharmaceutiques et cosmétiques.

La peau peut être la cible des principes actifs en elle-même ou bien elle peut être considérée comme une voie d'administration systémique des médicaments.

L'usage pharmaceutique consiste à appliquer des formulations sur la peau dans plusieurs buts :

a) pour obtenir une action locale en traitement des maladies dermatologiques de type eczémateux (par exemple des corticostéroïdes dans le cas de dermatite),
b) pour obtenir des effets systémiques en utilisant le passage transdermique (par exemple des patches de nicotine pour cesser de fumer, des patches contenant des dérivés oestrogènes),
c) pour protéger la surface cutanée (par exemple antisolaires, désinfectants),
d) pour obtenir une action des principes actifs dans les couches profondes de la peau (par exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens pour le traitement des états inflammatoires musculaires).

L'usage cosmétique selon la Directive européenne consiste à appliquer des formulations sur la peau afin de la maintenir en bon état : pour des raisons d'hygiène, dans le but de l'hydrater, de la maquiller ou d'obtenir une protection contre d'éventuels effets néfastes (produits antisolaires, antirides, antipollution, etc.).

II.3.2 La complexité de la voie topique :

L'absorption percutanée est un terme assez général qui décrit le transport de substances de la surface de la peau vers les couches profondes de la peau, voire dans la circulation sanguine. Cela prend en compte plusieurs termes différents :

● **la pénétration** – décrit l'entrée de la substance dans une couche ou structure particulière, par exemple dans la couche cornée ;

● **La perméation** – décrit la pénétration d'une couche vers une autre, qui est fonctionnellement et structuralement différente de la première couche ;

● **la résorption** – décrit le transport de la substance vers les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques ; dans la plupart des cas ce processus conduira la substance résorbée vers la circulation sanguine générale ;

● **l'absorption** – concerne l'ensemble des processus mentionnés ci-dessus, indiquant la quantité finale de la substance qui se retrouve dans la peau après son application sur la surface de la peau. La connaissance des processus d'absorption percutanée est obligatoire pour évaluer les profils toxicologiques de plusieurs classes de produits, tels que les excipients cosmétiques ou pharmaceutiques, les principes actifs ou encore les solvants et autres matières premières destinées à l'industrie chimique.

Par ailleurs, ces études sont utiles pour évaluer les formulations contenant les principes actifs d'intérêt.

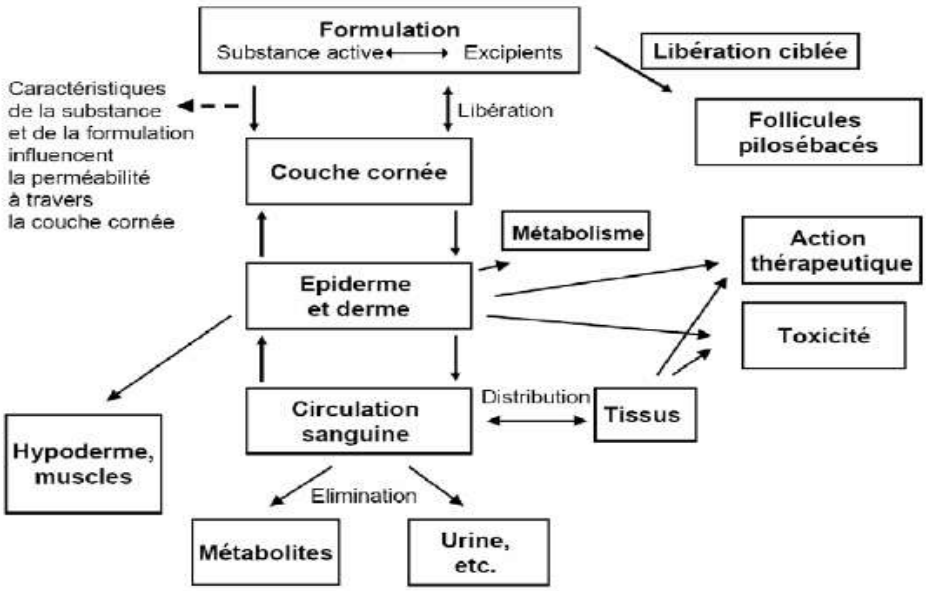


Figure II.8. Les processus d'absorption à travers la peau en fonction de différents facteurs, ainsi que différents résultats possibles **[40].**

Pour des études d'absorption percutanée, il faut prendre en compte la complexité des phénomènes qui se déroulent dès l'application d'une substance sur la peau **[40]**.

II.3.3.Facteurs à considérer lors du choix de préparation topique [41] :

Afin de faire un choix adéquat d'un produit destiné à une utilisation sur la peau, il est nécessaire de prendre certains points en considération tels que :
1. L'effet du véhicule, par exemple un véhicule occlusif améliore la pénétration de l'ingrédient actif et améliore l'efficacité. La véhicule lui-même peut avoir une action de refroidissement, de séchage, ou encore une action émolliente et protectrice.
2. Le type de préparation doit Correspondre au type de lésions devant être traitée. Exemple : éviter les pommades grasses dans le cas d'une dermatite aiguë.
3. Le type de préparation doit Correspondre avec le site d'action. (Par exemple, un gel ou une lotion pour les zones poilues)
4. Le potentiel de sensibilisation ou d'irritation. En général, les onguents, les crèmes lipophiles et les pommades sont moins irritants **[42]**.

II.4. LES FORMES GALENIQUES DESTINEES A LA VOIE TOPIQUE :

L'application par voie cutanée de molécules pharmacologiquement actives n'est pas récente comme en témoigne l'*Unguentum hydragyricinereum*, utilisé dans l'antiquité pour le traitement de la syphilis **[39]**.La "formulation à usage topique" consiste en l'administration d'une substance sur la peau. Dans les formulations pour application topique on peut incorporer des vecteurs de substances actives. Cela peut considérablement modifier la biodisponibilité d'un actif. On peut accélérer son passage à travers la peau, cibler une couche particulière ou favoriser un effet réservoir avec une libération modifiée **[43]**.

Le développement de formulations permettant d'obtenir l'absorption contrôlée et ciblée de substances actives est toujours d'un grand intérêt **[44]**. De plus, la voie topique, qui est la moins invasive, semble être la voie d'avenir pour l'administration de certains principes actifs, tels que des vaccins. Récemment, il a été démontré que les immunomodulateurs administrés sous forme des patches transdermiques ont été une formulation efficace pour l'immunisation contre le virus de la grippe H_5N_1chez les souris **[45]**.

Il existe une grande variété de formes galéniques qui peuvent être utilisées sur la peau. On peut distinguer différentes formes : solides (par exemple patches), semi-solides (par exemple sticks, pommades, crèmes) et liquides **[46,47]**. par exemple lotions, laits et shampooings) **[46,45]**.

Tableau II. 2. Quelques formes galéniques destinées à l'application topique

Formes liquides.	***Formes semi-solides.***	***Formes solides.***
Liniment.	*Pommades.*	*Poudres.*
Lotions.	*Cèmes.*	*Cataplasmes.*
Solutions topiques.	*Gels.*	
Collodions.	*Pates.*	

Dans les paragraphes qui suivent, nous allons nous intéresser aux gels et nous étaler particulièrement sur les émulsions gélifiées ou émulgels.

II.4.1. Les gels :

II.4.1.1. Présentation générale :

Les gels sont des réseaux tridimensionnels constitués par une faible quantité (0,1 à 10 %) d'une substance dans laquelle l'eau ou un autre solvant est retenue. Ils peuvent ainsi être obtenus à l'aide de tensioactifs, d'émulsions, de suspensions ou de polymères **[49]**.

Les gels topiques, en particulier les hydrogels, sont utilisés dans un grand nombre de domaines médicaux (anesthésiques, hormones, anti-inflammatoires, dermocorticoïdes…).

On distingue les gels lipophiles (oléogels) et des gels hydrophiles (hydrogels).

De plus, selon le mode de solvatation, on différenciera les gélifiants (formation d'un véritable réseau) et les épaississants (macromolécules dont le poids moléculaire "gêne" le déplacement de l'eau) **[23]**.

Ces gels sont formulés principalement grâce à trois grandes catégories de gélifiants :

- les carbomères (environ 50% des gels) : polymères synthétiques d'acides acryliques de masse moléculaire élevée, réticulés avec des éthers polyacényliques de sucre ou de polyalcools (Carbopol, Synthalen…) ;
- les dérivés de cellulose (environ 30%) sont des gélifiants d'hémisynthèse, obtenus par traitement avec des acides minéraux de l'α-cellulose obtenue sous forme de pulpe à partir de matière végétale fibreuse (hydroxypropylméthylcellulose, hydroxyéthylcellulose…) ;
- les macrogols (environ 10%), mélanges de polymères de formule générale H-(OCH2-CH2)n-OH, n représentant le nombre d'unités oxyéthylène.

Un polymère forme un réseau dans un gel s'il a une affinité avec le solvant en contact.

C'est ainsi, que le réseau du polymère peut s'entourer avec les molécules de solvant.

Ce réseau occupera un plus grand volume, ou, en d'autres termes, le solvant forme un réseau gonflé. Le réseau du polymère absorbe le solvant sans être dissous.

- ✓ Quand le solvant absorbé est aqueux, ce sont des hydrogels.
- ✓ Quand le solvant absorbé est huileux, ce sont des lipogels **[50]**.

Ces formulations galéniques, constituées de nombreux excipients tels que des antioxydants, des antimicrobiens, des agents de stabilisation, sont complexes. Ces excipients doivent répondre à certains critères, et, en particulier, ne pas présenter d'incompatibilité avec le reste de la formule et être bien tolérés. La réussite de l'administration d'un principe actif par voie cutanée est donc conditionnée par le choix de la molécule active et par celui du système de délivrance. Le rôle de la formulation est donc primordial **[23]**.

II.4.1.2. Classification des gels :

On peut classer les gels de différentes façons, selon la classe de propriétés à prendre en considération. Selon les interactions qui existent au sein du milieu, on classe les réseaux de macromolécules en deux principales catégories: les gels non-permanents ou réversibles et les gels permanents ou irréversibles.

a) Les gels non-permanents :

Pour les gels non-permanents, les nœuds de réticulation sont des associations intermoléculaires dues à des liaisons faibles réversibles (énergie de liaisons comprise entre 1 et 40 $kJ.mol^{-1}$: ponts d'hydrogène (ex : H-O···H), interactions électrostatiques de type Van der Waals, ponts ioniques (ex : COO-···Na···-OOC). Ces liaisons conduisent à la formation de zones de jonction (Figure II.9) ayant une structure plus ou moins ordonnée.

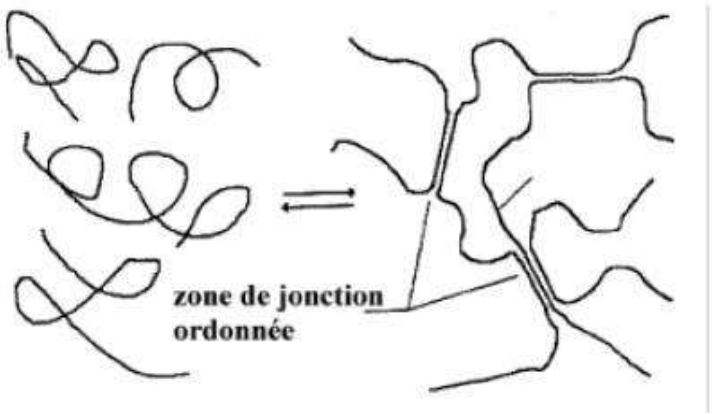
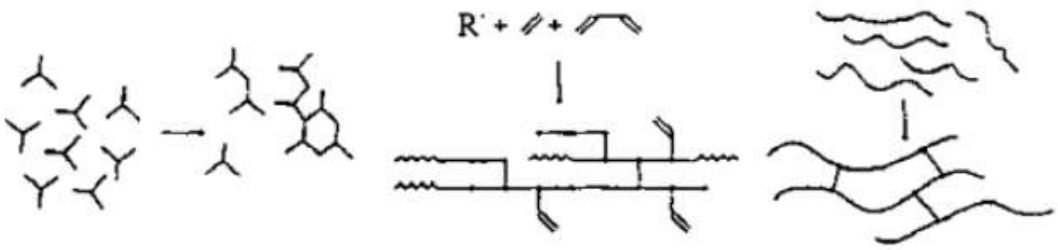


Figure II.9. Schéma de formation d'un gel réversible.

b) Les gels permanents :

Les gels permanents sont produits par liaisons covalentes (énergie de liaison comprise entre 150 et 900 kJ.mol-1 entre chaînes linéaires préexistantes (vulcanisation) ou entre des unités de monomères dont certaines au moins ont une fonctionnalité supérieure à deux (polycondensation) ou encore par polymérisation en chaîne de monomères dont les groupes de réactifs sont des doubles liaisons **[51]**. Ces trois cas sont représentés sur la figure II.10.



(a) Polycondensation **(b) Polymérisation en chaîne** **(c) Vulcanisation**

Figure II.10. Schéma de formation d'un gel permanent.

c) Les gels physiques et les gels chimiques :

Il existe dans la littérature une distinction entre «gels chimiques» et «gels physiques».

Les gels chimiques sont formés par un gélifiant dont toutes les connexions sont établies par des liaisons chimiques fortes, c'est-à-dire covalentes. L'écoulement de ces gels est impossible, à moins d'une rupture des liaisons. Les gels physiques sont formés par des gélifiants dont certaines connexions sont des liaisons dites physiques, c'est-à-dire des liaisons H, des interactions ioniques ou dipolaires, ou des interactions hydrophobes. Ces liaisons faibles autorisent une dissociation du gel sous l'effet de contraintes faibles, puis sa reconstitution lorsque les morceaux sont recollés. En pratique, on exploite la variation d'un paramètre physique (température) ou l'addition d'ions pour établir ou dissocier le réseau de liaisons : appelée la transition «sol gel».

La distinction entre «gels chimiques» et «gels physiques» parait un peu arbitraire, car selon les situations, les connexions du gel peuvent être permanentes ou temporaires. Il est donc difficile de distinguer des «gels permanents» et des «gels temporaires» sans préciser les conditions d'utilisation. Il semble plus pertinent de distinguer le caractère permanent ou temporaire des liaisons suivant les échelles de temps explorées. Ainsi, les systèmes se comporteront comme des gels aux temps très inférieurs aux durées de vie des liaisons, et comme des solutions du gélifiant aux temps très supérieurs **[52]**.

II.4.2. Les émulgels :

II.4.2.1. Introduction et généralités :

Les émulsions sont des systèmes métastables constitués d'un mélange homogène résultant un mélange de deux phases non miscibles phase dispersée et d'une phase dispersante stabilisées par un surfactif ou un mélange de surfactifs. Lorsqu'un polymère gélifiant est incorporé dans l'une des phases de l'émulsion, participant ainsi à l'augmentation de sa viscosité et favorisant ainsi sa stabilité on parle alors d'émulsion gel ou émulgel.

Les émulgels, sont des véhicules utilisés dans les formes topiques et percutanées pour l'administration des actifs médicamenteux, l'emploi de cette forme dispersée offre le double avantage des émulsions (cf. Chapitre I) et des gels **[53,54]**.

II.4.2.2. Considérations de formulation:

Les défis dans la formulation des émulgels sont:

1. Choisir des Systèmes qui soient, non-toxiques, non irritants, non comédogènes et non sensibilisants.
2. Formuler un produit exhibant un aspect esthétique et élégant.
3. Formulation doit être physiologiquement compatible et donc elle doit être biocompatible **[55]**.

II.4.2.3. Avantages des émulgels [41]:

Les émulgels ont gagné en popularité grâce à leurs avantages variés :

-Ils ont des propriétés d'applications meilleures que celles des crèmes ;

-Ils permettre d'avoir une plus grande efficacité grâce à la libération rapide des actifs utilisés.

-Ils peuvent être appliqués sur une peau poilue du fait d'absence de résidus ou de gras après application.

-Ils permettent de véhiculer aussi bien les principes liposolubles (véhicules plus stables) et hydrosolubles : La majorité des actifs hydrophobes ne pouvant pas être incorporée directement dans une base gel, car des problèmes peuvent se manifester lors de la libération du médicament vue que la solubilité forme une barrière. L'émulgel aide à l'incorporation des principes actifs hydrophobes dans la phase huileuse, puis les globules huileux sont dispersés en phase aqueuse résultant de émulsion H / E. Et cette émulsion peut être mélangée à une base gel. Cela peut montrer une meilleure stabilité et libération du médicament.

-Meilleure stabilité : Les autres préparations semi-solides sont moins stables comparativement aux émulgels. Les poudres sont hygroscopiques, les crèmes sont sujettes à une inversion de phase ou séparation. Les pommades montrent un rancissement dû à la phase huileuse.

-La charge en principe actif est meilleure : Les nouvelles approches comme les niosomes et liposomes, sont des structures vésiculaires pouvant entrainer des fuites et donc une capacité amoindrie d'emprisonnement des principes actifs ;

-Production aisée : Les étapes sont limitées, le matériel utilisé est facilement accessible, simple ce qui conduit à une réduction des coûts du procédé.

-Libération contrôlée : Les émulgels peuvent être utilisés pour la libération contrôlée des PA ayant une demi-vie réduite.

II.4.2.5. Applications :

Outre les applications en cosmétiques, différents types d'actifs ont été préparés sous forme d'émulgels des anti-inflammatoires comme le diclofenac et l'acide méfénamique, les antifongiques comme l'itraconazole, clotrimazole, les antibiotiques les antiviraux, antiémétiques.

Tableau II.3. Différentes formulations pharmaceutiques à base d'émulgels.

Classe pharmacothérapeutique	**Molécule active**
Antibiotique.	Ciprofloxacine **[56].**
Antifongique.	Clotrimazole **[57].**
Antiviral.	Acyclovir **[58].**
AINS.	Acide méfénamique **[59].**
Antiémétique.	Dompéridone **[60].**

II.4.2.6. Le choix des matières premières :

Le choix des matières premières pour la préparation d'un produit est d'une importance primordiale et conditionne l'obtention d'un produit de bonne qualité. Dans ce but les additifs utilisés doivent satisfaire certains critères et posséder les propriétés idéales suivantes :

1. Ils doivent être non toxiques.
2. Ils doivent être disponibles dans le commerce en qualité acceptable.
3. Leur coût doit être accessible.

4. Ils doivent être physiquement et chimiquement stables par eux-mêmes et en combinaison avec des médicaments et d'autres composants **[55]**.

Pour la formulation des émulgels nous devons impérativement disposer de quatre composantes indispensables : Une phase hydrophobe, une phase hydrophile, un (des) agent(s) émulsifiant(s) et un (des) agent(s) gélifiant(s). Il y a également d'autres additifs qui s'avèrent parfois indispensables, notamment les agents conservateurs et les humectants.

a) Les phases hydrophile et hydrophobe [61]:

La phase hydrophile est généralement une phase aqueuse compsée d'eau purifiée ou déminéralisée. Autre que l'eau, la phase hydrophile peut être un solvant alcoolique tel que l'éthanol. Quant à la phase hydrophobe, elle est le plus souvant constituée d'une matière grasse synthétique (Exemple : L'huile de paraffine liquide **[62]**) ou végétale (Exemple : L'huile de jojoba **[63]**).

b) Les émulsifiants :

Les agents émulsifiants sont utilisés à la fois pour favoriser l'émulsifcation au moment de la fabrication et de contrôle de la stabilité au cours d'une durée de vie qui peut varier de quelques jours pour les émulsions préparés extemporanément à des mois ou des années pour les préparations commerciales par exemple, Polyéthylène glycol 40 stéarate, le sorbitan mono -oléate (Span 80) , le monooléate de polyoxyéthylène sorbitane (Tween 80) , l'acide stéarique et le stéarate de sodium .

c) Les gélifiants :

Ils sont utilisés pour renforcer la cohérence de toute forme. Ils peuvent également être utilisés en tant qu'agents épaississants.

Tableau II.4. Composition de différents émulgels.

Phase Hydrophobe	**Surfactifs**	**Gélifiants**
Huile de paraffine liquide	Tween20, Span 20	Carbopol 934 **[54],** HPMC**[60]**
Huile de sésame.	Tween20, Span 60	Carbopol 934 **[62]**
Huile de Jojoba.	Brij 35, span60	HPMC et/ou Carbopol 934 **[61]**

d) Modificateurs de pénétration :

Ce sont des agents qui partition en interagissent avec les mandants de la peau pour induire une augmentation temporaire et réversible de la perméabilité de la peau **[61]** Les activateurs agissent en modifiant l'une des trois voies.

La clé de la modification de la voie polaire est de provoquer un changement de conformation de protéines ou un gonflement de solvant. Les activateurs d'acides gras ont augmenté la fluidité de la partie de protéine de lipide de la couche cornée. Certains activateurs agissent à la fois sur la voie polaire et non polaire, par modification de la voie multiple stratifié pour la pénétration. Les activateurs peuvent augmenter la capacité de diffusion de médicament à travers protéines de la peau. Le type d'activateur utilisé a un impact significatif sur la conception et le développement du produit **[55]**.

II.4.2.7. Les méthodes de formulation des émulgels :

La méthode la plus courante de préparation des émulgels est la méthode indirecte où l'on prépare séparemment l'émulsion et la dispersion du gélifiant comme le montre clairement le schéma de la fgiure II.11. La substance active peut être incorporée aussi bien dans la phase aqueuse ou dans la phase huileuse en fonction de sa solubilité. Dans certains cas Le pH doit être ajusté **[62].**

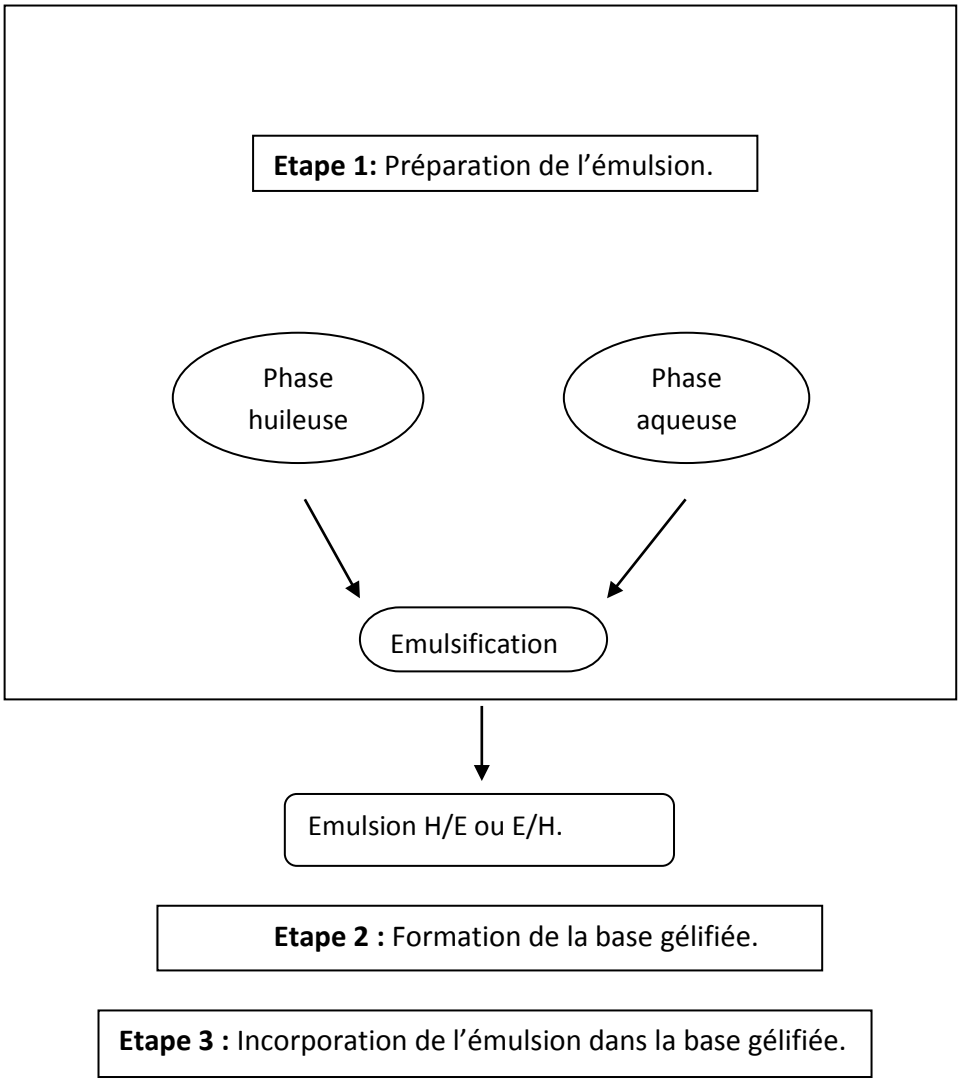


Figure II.11 : Procédé de préparation des emulgels **[65].**

Il existe aussi un autre procédé qu'on peut appeler méthode directe où le gélifiant est directement dispersé dans la phase huileuse ou aqueuse (en fonction du sens de l'émulsion) et l'émulgel est directement obtenu après émulsification.

II.4.2.8. La caractérisation des émulgels :

a)Contrôle macroscopiques [55] :

Les formulations préparées sont inspectés visuellement pour la vérification de leurs propriétés macroscopiques telles que la couleur, l'homogénéité et la texture (la présence d'une séparation de phase ou de grumeaux).

b) Contrôles microscopiques :

L'analyse microscopique a pour buts le contrôle de l'homogénéité, le suivi de la stabilité en fonction du temps (absence de coalescence) et la détermination de la distribution et des tailles des globules.

Les appareils utilisés à cette fin sont les microscopes optiques ou électroniques.

c)Etudes rhéologiques :

La viscosité des différentes formulations est le plus couramment déterminée à 25 ° C en utilisant un viscosimètre à cône et à plaque avec un mobile 52 (Brookfield Engineering Laboratories) et relié à un bain d'eau thermostaté.

d) Le test d'étalement :

L'étalement est déterminé à l'aide d'un appareil composé d'un bloc en bois, qui est doté d'une poulie à une extrémité. Une lame de verre de masse connue est fixée sur ce bloc. Un excès du produit étudié (environ 2 g) est placé sur la lame fixée sur le bloc immobile. L'Emulgel est alors pris en sandwich entre ces deux lames de verre. Un poids de 1 kg est placé sur la partie supérieure des deux lames pendant 5 minutes pour éliminer l'air et pour fournir un film uniforme entre les lames. L'excédent de l'Emulgel est retiré des bords. La plaque supérieure est ensuite soumise à un poids de 80 g. Al'aide d'une ficelle attachée à

l'hameçon et le temps (en secondes) requis par la glissière supérieure pour couvrir une distance de 7,5 cm est enregistré. Un intervalle plus court indique un meilleur pouvoir d'étalement.

Le pouvoir d'étalement peut donc être calculé en utilisant l'équation II.2, ci-après :

$$S = \frac{M \times L}{T} \quad \text{.....(II.2)}$$

Avec:

S : l'étalement,

M : le poids attaché au bloc supérieur,

L : Longueur des lames,

T : temps pris pour séparer les deux lames complètement l'une de l'autre.

e)L'indice de Gonflement :

Pour déterminer l'indice de gonflement, 1 g de gel est prélevé et est ensuite introduit dans un sac poreux en aluminium. Le sac poreux sera donc placé séparément dans un bécher de 50 ml contenant 10 ml de NaOH (0,1 N). A différents intervalles de temps un échantillon sera retiré d'un bécher et pesé après séchage ; la masse Wt est alors enregistrée. L'indice de gonflement sera alors calculé comme suit :

$$(\mathbf{SW})\ \% = \left[\frac{(\mathbf{Wt} - \mathbf{Wo})}{\mathbf{Wo}}\right] \times \mathbf{100} \quad \text{.....(II.3)}$$

Avec :

(SW)% : pourcentage de gonflement à l'équilibre,
W_t : Poids de l'émulgel aprés un temps t,
W_o : Poids initial de l'émulgel au temps zéro.

f) L'uniformité de teneur :

La concentration des émulgels en principe actif se fait par les différentes techniques analytiques couramment utilisées comme l'UV-Visible, l'HPLC ou les techniques de dosages classiques et ce, en fonction de la substance dosée.

g) Test d'irritation cutanée (patch test):

La préparation est appliquée sur la peau d'un rat correctement rasée et l'apparition d'effets secondaires, comme un changement de couleur ou bien un changement de morphologie de la peau doit être vérifiée après 24 heures. Un nombre total de 8 rats peut être utilisé lors de cette étude. Si aucune irritation n'est observée, le test est réussi.

Si des symptômes d'irritation de la peau sont observés chez plus de 2 rats, l'étude devra alors être répétée **[55]**.

k) La libération in-vitro :

L'étude de libération in-vitro se produit à l'aide d'une cellule de diffusion de Franz **[66]**.

II.5. CONCLUSION :

Dans un futur proche, la forme topique constituera la forme pharmaceutique de choix pour l'administration des médicaments afin de pallier à la mauvaise observance des traitements par les patients.

Du moment que les émulgels ont l'avantage de posséder de bonnes propriétés d'adhésion, d'étalement, de viscosité, et d'extrusion, il n y a nul doute que ces formes deviendront très populaires.

CHAPITRE III

TRAVAIL EXPERIMENTAL

CHAPITRE III :

TRAVAIL EXPERIMENTAL

III.1. INTRODUCTION

L'objectif de ce travail est de formuler un émulgel pour application topique et faire sa caractérisation sur les plans physicochimiques et rhéologique. Le produit est formulé à base de huile végétal (huile de nigelle) et comme agent principal pour la formulation, un polymère gélifiant et épaississant : gomme xanthane et deux tensioactifs Span®60 et tween®80.

Dans ce chapitre, nous présenterons tout d'abord les produits utilisés pour la mise en œuvre de notre système. Puis, nous décrirons en détail tous les protocoles suivis lors de l'étape de détermination physico-chimique de l'huile de nigelle utilisée et également lors de la préparation des émulgels.

III.2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

III.2.1. Matières premières

III.2.1.1. Les tensioactifs :

Les produits tensioactifs utilisés et dont les propriétés physico-chimiques sont résumées dans les tableaux III.1 et III.2, appartiennent à la famille des tensioactifs non-ioniques.

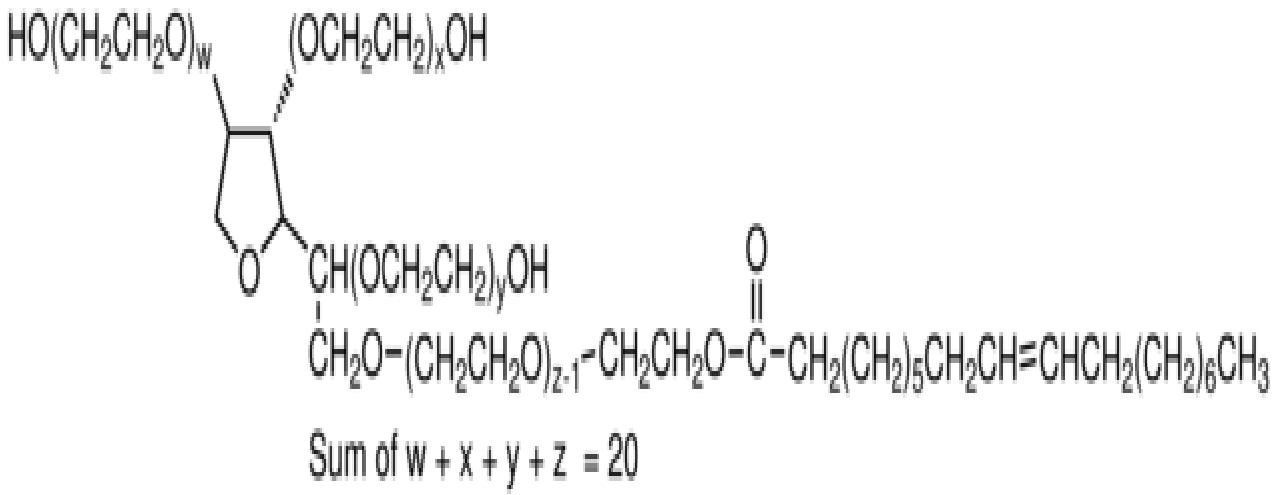


Figure III.1. La structure chimique du Tween 80.

Le Tween 80 est un tensioactif hydrophile appartenant à la famille des polysorbates. C'est un liquide visqueux de couleur jaune. Il est miscible à l'eau, l'éthanol, le méthanol, l'huile de lin, l'huile de maïs, l'ethylacétate et le toluène. Mais, il est non miscible aux huiles minérales. La compostion du Tween 80 en acides gras est approximativement de 70% en acide oléique en plus d'autres acides gras tels que l'acide palmitique **[68].**

Tableau III.1. Les propriétés physico-chimiques du Tween 80 **[69, 70,71].**

Produit	**Tween 80**
Synonyme(s)	Polysorbate 80, PEG (80) sorbitane Mono-oléate, polyoxyéthylenesorbitan mono-oléate.
Aspect	Liquide visqueux.
Masse moléculaire	~1310
Densité spécifique	1,07 (25 °C)
HLB	15
CMC	13-15 mg/l
Viscosité	400-620 cps (25 °C)

Le Span 60 (figure III.2) est un tensioactif hydrophobe appartenant à la famille des sorbitanes. C'est un solide de couleur crème. Il est soluble dans les huiles et les solvants organiques. Mais, il est dispersible dans l'eau. La compostion du Span 60 en acides gras est approximativement de 50% en acide stéarique en plus d'autres acides gras tels que l'acide palmitique.

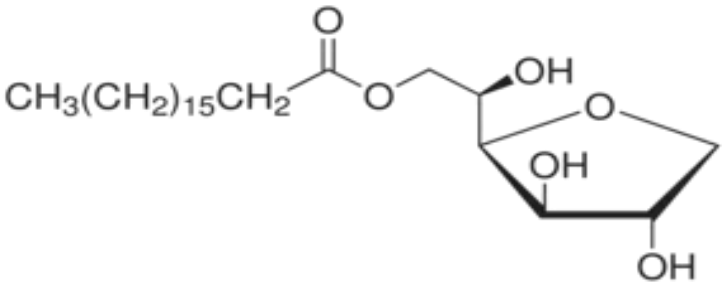


Figure III.2. La structure chimique du Span 60.

Tableau III.2. Les propriétés physico-chimiques du Span 60 **[71].**

Produit	**Span 60**
Synonyme(s)	Ablunol S-60, Sorbitan monooctadecanoate.
Aspect	Solide.
Masse moléculaire	431
HLB	4,7

III.2.1.2. Le gélifiant :

Le polymère gélifiant utilisé est la gomme xanthane. Un bioploymère issue de la biotechnologie et obtenu à partir d'une source microbienne. La gomme xanthane est largement utilisée dans différents domaines en tant qu'agent épaississant ou stabilisant.

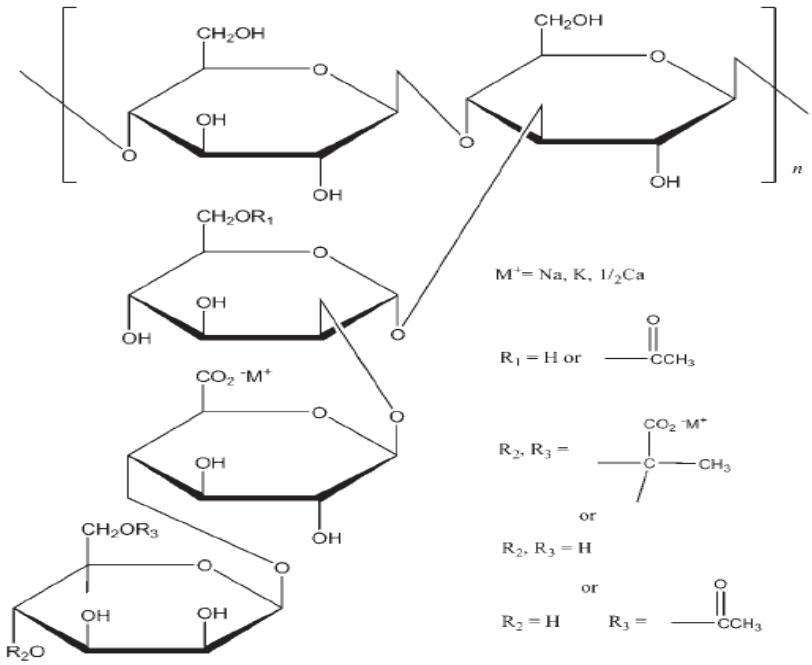


Figure III.3. Structure chimique de la gomme xanthane **[71].**

Tableau III.3. Les propriétés physico-chimiques de la gomme xanthane **[71].**

Produit	**Gomme xanthane.**
Synonyme	E415, Keltrol.
Densité (g/cm^3)	1,6 (25°C).
Caractère	Poudre jaunâtre ultra légère.
Solubilité	Insoluble dans l'éthanol.
Viscosité	1200–1600 cP pour une solution concentrée à 1%.

III.2.2. Matériel

III.2.2.1. Matériel de préparation

1-Balance de précicion: la précision des pesées nécessitent une balance très précise qui est utilisée pour toutes les expériences et qui a des précisions à10^{-4} de marque DENNER instrument

2-Homogénéiseur: l'homogénéiseur (Ultra-turrax) de type IKA® T18 basic est utilisé il est constitué par des filières à chicanes.

3-Agitateur mécanique : de type RW20, KIKA-WERK

4-Chauffage et agitateur magnétique : de type Heidolph, MR Hei-standard et IKA®-LABORTEC HNK RH basic

III.2.2.2. Matériel de caractérisation

1-PH mètre: le pH mètre utilisé est un appareil muni d'une entrée à haute impédance pour les applications potentiométrique (mesure du pH, de la tension U). HANNA PH209

2-Conductimètre: le conductimètre utilisé est du type HANNA HI8600

3-Centrifugeuse: c'est un appareil qui fonctionne avec des vitesses comprises entre 1000 à 6000 tours/minute dans un intervalle du temps choisi selon l'utilisation.

4-Microscope: l'examen microscopique était réalisé à l'aide d'un microscope optique (Olympus) qui permet un agrandissement jusqu'à 1000 fois.

5-Viscosimètre : pour l'analyse viscosimétrique, on a utilisé un viscosimètre de type Visco-Tester à mobile tournant qui permet de mesurer la viscosité des liquides newtoniens et non newtoniens.

III.2.2. Caractérisation physico-chimique de l'huile de nigelle

III.2.2.1. Détermination des constantes physico-chimiques de l'huile de Nigelle [72]

La caractérisation physico-chimique de l'huile de nigelle a porté tout d'abord sur les paramètres suivants :

Le pH, la densité, l'indice de réfraction, l'indice d'acide, l'indice de saponification, la solubilité dans l'éthanol. L'ensemble de ces méthodes sont retrouvée en annexes A1.A2. Ensuite, on est passé à la détermination d'une valeur de HLB approximative de notre huile, faisant l'objet du prochain paragraphe.

III.2.2.2. Détermination de la HLB_r de l'huile de nigelle

Avant la formulation on détermine la quantité des tensioactifs pour chaque HLB pour 100g d'émulsions.

$$HLB_{rqu} = x\,HLB_1 + (x-1)HLB_2 \qquad \text{(III.1)}$$

$$x_{TA} = \frac{HLB_{huile} - HLB_{hydrophile}}{HLB_{hyrophobe} - HLB_{hydrophile}} \qquad \text{(III.2)}$$

$$x_{TA} = \frac{HLB_h - HLB_2}{HLB_1 - HLB_2} \qquad \text{(III.3)}$$

$$HLB_2 < HLB_1$$

$$HLB_h \geq HLB_2$$

Dans le cas de notre étude les valeurs des HLB des deux TA utilisés sont :

- HLB_2 = Span60 = 4.3
- HLB_1 = Tween80 = 15

Tableau III.4. Quantités de tensiactifs utilisés en fonction des valeurs de HLB.

TA% / HLB		F1 :2.5%	F2 :5%	F3 :7.5%	F4 :10%
7	TW80	0.625	1.25	1.875	2.5
	SP60	1.875	3.75	5.625	7.5
8	TW80	0.875	1.75	2.625	3.5
	SP60	1.625	3.25	4.875	6.5
9	TW80	1.125	2.25	3.375	4.5
	SP60	1.375	2.75	4.125	5.5
10	TW80	1.375	2.75	4.125	5.5
	SP60	1.125	2.25	3.375	4.5
11	TW80	1.625	3.25	4.875	6.5
	SP60	0.875	1.75	2.625	3.5
12	TW80	1.875	3.75	5.625	7.5
	SP60	0.625	1.25	1.875	2.5

1) Préparation des émulsions

L'ensemble de la manipulation est réalisée à température ambiante.

1. Calculer les masses à peser pour préparer la gamme de HLB (Cf tableau (III.4) et (III.5).

2. Préparer dans des béchers, sous agitation douce, pour chacun des 6 mélanges à chaque concentration des tensioactifs les deux phases séparément :

- La phase aqueuse (H) contenant le tensioactif Tween®80 dissous dans l'eau.
- La phase grasse (L) composée de l'huile de nigelle et du tensioactif Span®60
- Porter les deux phases à la température de 75 °C dans un bain marie (figure III.4)
- Emulsification primaire par incorporation de la phase (L) dans la phase (H), goutte à goutte, sous agitation magnétique (figure III.5 (a)).

Tableau III.5. Pourcentage massique des deux tensioactifs correspondant à à chaque valeur de HLB.

HLB (mélange)	Composition (m/m)
7	75% Span® 60 + 25 % Tween® 80
8	65 % Span® 60 + 35 % Tween® 80
9	55 % Span® 60 + 45 % Tween® 80
10	45 % Span® 60 + 55% Tween® 80
11	35 % Span® 60 + 65% Tween® 80
12	25 % Span® 60 + 75% Tween® 80

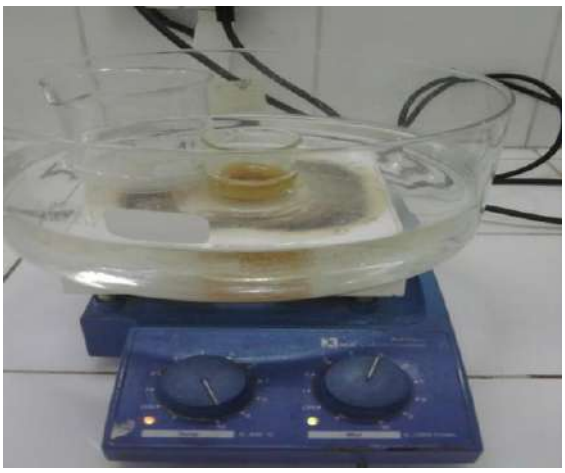
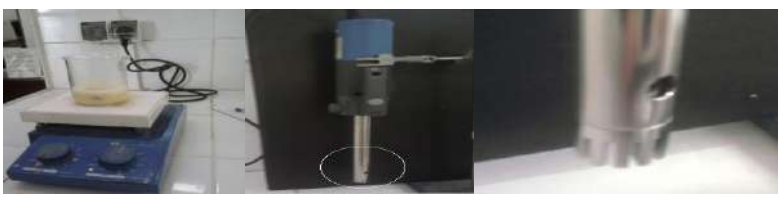


Figure III.4. L'étape de chauffage des deux phases composant l'émulsion.

3. Enfin, on procède à homogénéisation par l'appareil Ultra-turrax pendante 5 mn et procéder ensuite à l'étape de caractérisation.



(a) (b)

Figure III.5. Emulsification primaire (a). et homogénéisation (b).

2) Caractérisation :

- ✓ Stabilité :

Après la préparation des émulsions, on met des échantillons dans des tubes à essai, pour contrôler leur stabilité. Les émulsions instables sont identifiées par observation d'une séparation de leurs phases, quantifiée par un paramètre qui est l'indice de crémage.
Un test de stabilité accéléré a été fait par centrifugation à 20000 tr/mn.

- ✓ Sens de l'émulsion:

Pour connaitre la nature des émulsions formulées, leurs conductivités électriques ont été mesuré à l'aide d'un conductimètre.

III.2.3.Formulation des émulgels

- ✓ **Préparation de l'émulsion** : (voir partie (III.2.1.2.))
- ✓ **Préparation de la phase gélifiante :**

Pour la formulation, la gomme xanthane a été choisie comme la matrice de gel. La gomme xanthane est dispersée dans de l'eau purifiée à T= 60°C, sous agitation constante.

Les gels ont été préparés par simples dispersions sous agitation mécanique des quantités de xanthane choisies dans la quantité d'eau distillée requise (0.5 et 1% en masse de xanthane).

Ces gels ont été ensuite laissés au repos pendant 24 h avant d'être utilisés.

- ✓ **Préparation des Emulgel :**

La préparation des émulgels a été menée selon deux variantes :

1- Mélange sous agitation mécanique de l'émulsion préparée (Dont la composition en TA (2,5%) correspond au HLB7) et de la phase gélifiante à un rapport massique égal à 1. Suivie d'une homogénéisation à l'ultraturraxe. Conduisant ainsi à l'obtention des émulgels EMG1 et EMG2 correspondant respectivement à 0.5 et 1% en GX.

2- Utilisation de la phase gélifiée de xanthane en tant que phase aqueuse. Conduisant à EMG3, EMG4 et EMG5.

Le tableau III.6, ci-après contient la composition massique des émulgels préparés.

Tableau III.6. Composition massique des émulgels préparés par gélification de la phase aqueuse à 0.5% de gomme de xanthane.

	EMG3	EMG4	EMG5
HN	20%	20%	20%
SP60	1.75%	1,75%	-
TW80	0.75%	-	0.75%
$Phase_{aq.gélifiée}$	Qsp	Qsp	Qsp

III.3. RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

III.3.1. Caractérisation physico-chimique de l'huile de nigelle

III.3.1.1. Détermination des constantes physico-chimiques de l'huile de nigelle

Le tableau III.6 résume l'ensemble des résultats ontenus lors de cette étape. On rappelle que les différentes méthodes de calculs sont mentionnées en Annexe.Aussi, il est judicieux de mentionner que tous les tests ont été répétés trois fois.

Tableau III.7. Les résultats des paramètres physico-chimiques de HN.

Paramètres physico-chimiques	**HN- Algérienne**	**HN- d'importation**
pH	6.84	6.58
Densité	0.896	0.884
Indice de réfraction	1.472	1.471
Indice d'acide	25.242	28.608
Indice de saponification	168.24	182.27

Indice d'ester (I_e=I_S-I_a)	142,998	153.662
Miscibilité à l'ethanol	Miscible	Miscible

Malgré les fluctuations, nous remarquons que les constatntes physiques de notre huile ne s'écartent pas totalment de celles de l'huile d'imporation importée d'arabie-saoudite et sont donc en accord avec les normes [**72]**

Pour les constantes chimiques, l'indice d'acide donne une idée sur le taux d'acides libres. Dans notre étude, cet indice est relativement élevé mais reste inférieur à celui de l'huile d'importation. Cela peut trouver une explication dans la dégradation de l'HN (hydrolyse des esters) durant sa conservation, ce qui est à terme préjudiciable **[73].**

III.3.1.2. Détermination de la HLB_r de l'huile de nigelle

- ✓ Le pH des émulsions à été vérifié. Les valeurs trouvées varient entre 6.5 et 7.14.
  Les valeurs des conductivités des émulsions obtenues sont regroupées dans le tableau III.8 :

Tableau III.8. Mesure de conductivité pour les différentes émulsions obtenues.

HLB		7	8	9	10	11	12
Conductivité (µS/cm)	**F1**	201	120	138	116	111	98
	F2	151	125	137	173	154	106
	F3	196	181	187	121	117	191
	F4	254	257	274	293	272	191

Toutes les valeurs indiquent l'obtention d'émulsions L/H ou Huile/Eau.

✓ **Examen microscopique :**

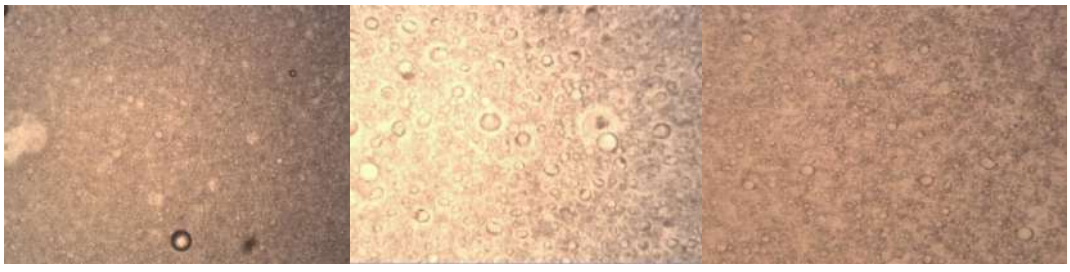


HLB7-2.5% HLB 8-2.5 HLB9-2.5%

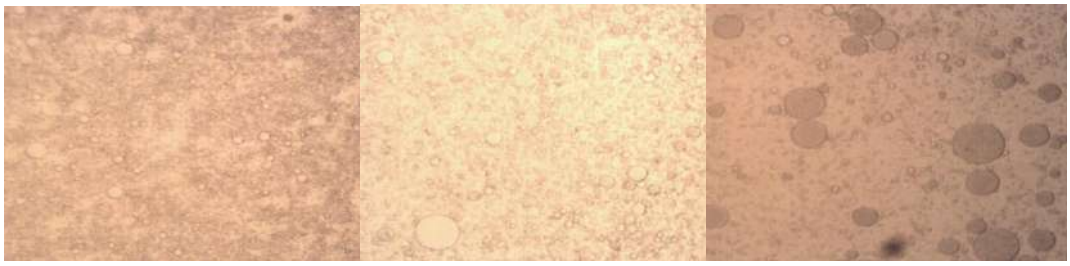


HLB10-2.5% HLB11-2.5% HLB 12 -2.5%

Figure III.6. Vues microscopiques des formulations F1 (teneur en TA=2.5%).



HLB 7-5% **HLB 8 -5%** **HLB 9 -5%**

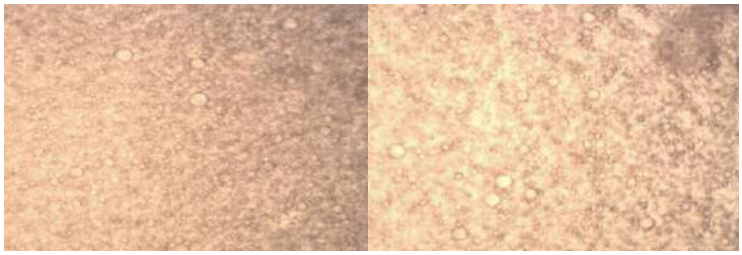


HLB 10 -5% **HLB 11-5%** **HLB 12 -5%**

Figure III.7. Vues microscopiques de la formulation F2 (teneur en TA=5%).



HLB 8- 7.5% **HLB 9 -7.5%** **HLB 10-7.5%**



HLB 11-7.5% HLB 12-7.5%

Figure III.8. Vues microscopiques de la formulation F3 (teneur en TA=7.5%).



HLB7 -10% **HLB 8 -10%** **HLB 9 -10%**



HLB 10-10% **HLB 11 -10%** **HLB 12 -10%**

Figure III.9. Vues microscopiques de la formulation F4 (teneur en TA=10%).

L'analyse microscopique montre que les émulsions ayant un HLB égal à 7 ou égal à 8, sont les plus fines. Ce qui s'explique par une méilleure stabilité des émulsions dans cette fourchette d'HLB.

- ✓ **Stabilité à la centrifugation :**

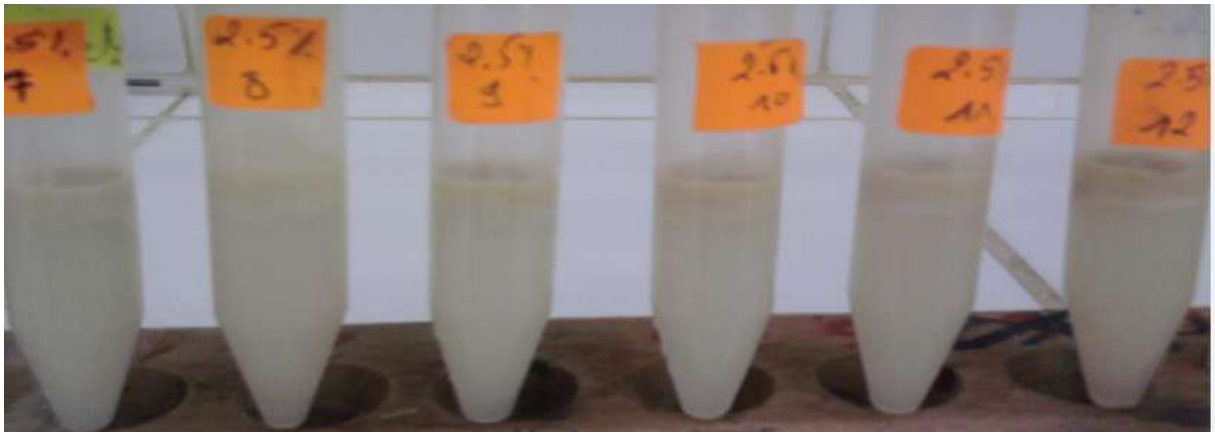


Figure III.10. Résultat de la centrifugation de formulations F1 (teneur en TA fixe).

- ✓ **Examen macroscopique :** les observations après 30 jours

  - Laiteux homogène pour HLB 7
  - Séparation de phase pour les autres.

- ➢ **Calcul de l'indice de crémage :**

Après la préparation des émulsions, on met des échantillons dans des tubes à essai, pour contrôler leur stabilité. Les émulsions instables sont identifiées par observation d'une séparation de leurs phases, quantifiée par un paramètre qui est l'indice de crémage.

Ce dernier a pour formule **[74]**.

$$I\text{-}C=\frac{H_{aq}}{H_T}.100 \qquad \text{(III.4)}$$

Avec :

I –C : l'indice de crémage ;

H_{aq} : la hauteur de la phase aqueuse (la phase inférieure) ;

H_T :la hauteur totale de l'émulsion

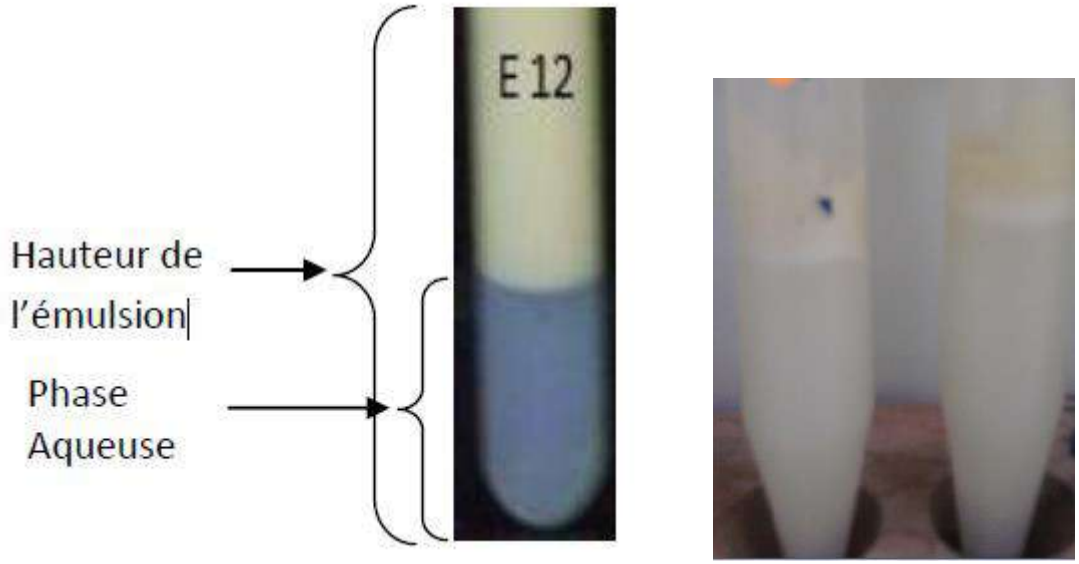


Figure III.11. Photo d'une émulsion présentant une séparation de phase.

Tableau III.9. Valeurs des indices de crémage.

N° Formulation		l'indice de crémage (100%)
F1 (2.5%)	HLB 7	Homogène
	HLB8	40
	HLB9	30
	HLB10	20
	HLB11	20
	HLB12	15
F2 (5%)	HLB 7	60
	HLB8	50
	HLB9	40
	HLB10	30
	HLB11	20
	HLB12	10
F3 (7.5%)	HLB 7	Homogène
	HLB8	Homogène
	HLB9	70
	HLB10	70
	HLB11	60
	HLB12	50
F4 (10%)	HLB 7	Homogène
	HLB8	10
	HLB9	20
	HLB10	20
	HLB11	20
	HLB12	20

Conclusion :

D'après les Caractérisations physico-chimique des émulsions primaires formulées, nous avons choisi la meilleure formulation en termes de stabilité et de bonne dispersion des globules. Il s'agit de l'émulsion à concentration 2.5% des tensioactifs et de HLB entre 7 et 8 qui vont être utilisée par la suite dans la formulation d'émulsion gélifiée.

III.3.2. Formulation des émulgels

III.3.2.1. Les émulgels avant le test de température :

- ✓ **Observation Visuelle :**



Figure III.12. Vues de toutes les formulations des Emulgels.

Après le test de stabilité accéléré on a observé :

EMG1 : homogène.

EMG2 : stable et homogène

EMG3 : stable et homogène

EMG4 : stable et homogène.

EMG5 : stable

- ✓ **Mesure du pH :**

La mesure du pH est nécessaire, car il peut avoir des conséquences, soit sur l'aspect technologique, soit sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique. En effet, il peut avoir une influence sur la stabilité physique d'une crème ou d'un gel. Enfin, le pH des formes topiques peut modifier celui de la peau, compris entre 6.5 et 7.

Les valeurs de pH de tous les émulgels préparés sont comprises entre 6.8 et 7.2.

✓ **Examen microscopique des Emulgels:**



EMG1 **EMG2** **EMG3** **EMG4** **EMG5**

Figure.III.13. Aspect microscopique des formulations après homogénéisation.

Résultat :

L'analyse microscopique montre bien la présence des globules dispersés d'une façon hétérogène avec un nombre important et une granulométrie variable pour toutes les émulsions préparées

✓ **Mesure de la viscosité :**

Les mesures ont été effectuées à température ambiante et à différentes vitesses de rotation

➢ **Etude de la viscosité:**

Ce test consiste à étudier la variation de la viscosité en fonction de vitesse.

L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour toutes les formulations est présentée dans la Figure III.14.

Les résultats obtenus montrent que la viscosité de toutes les formulations diminue en fonction de la vitesse. De ce fait nous pouvons conclure que les émulsions obtenues sont de type fluide non-newtonien d'un comportement pseudo-plastique (rhéofluidifiant).

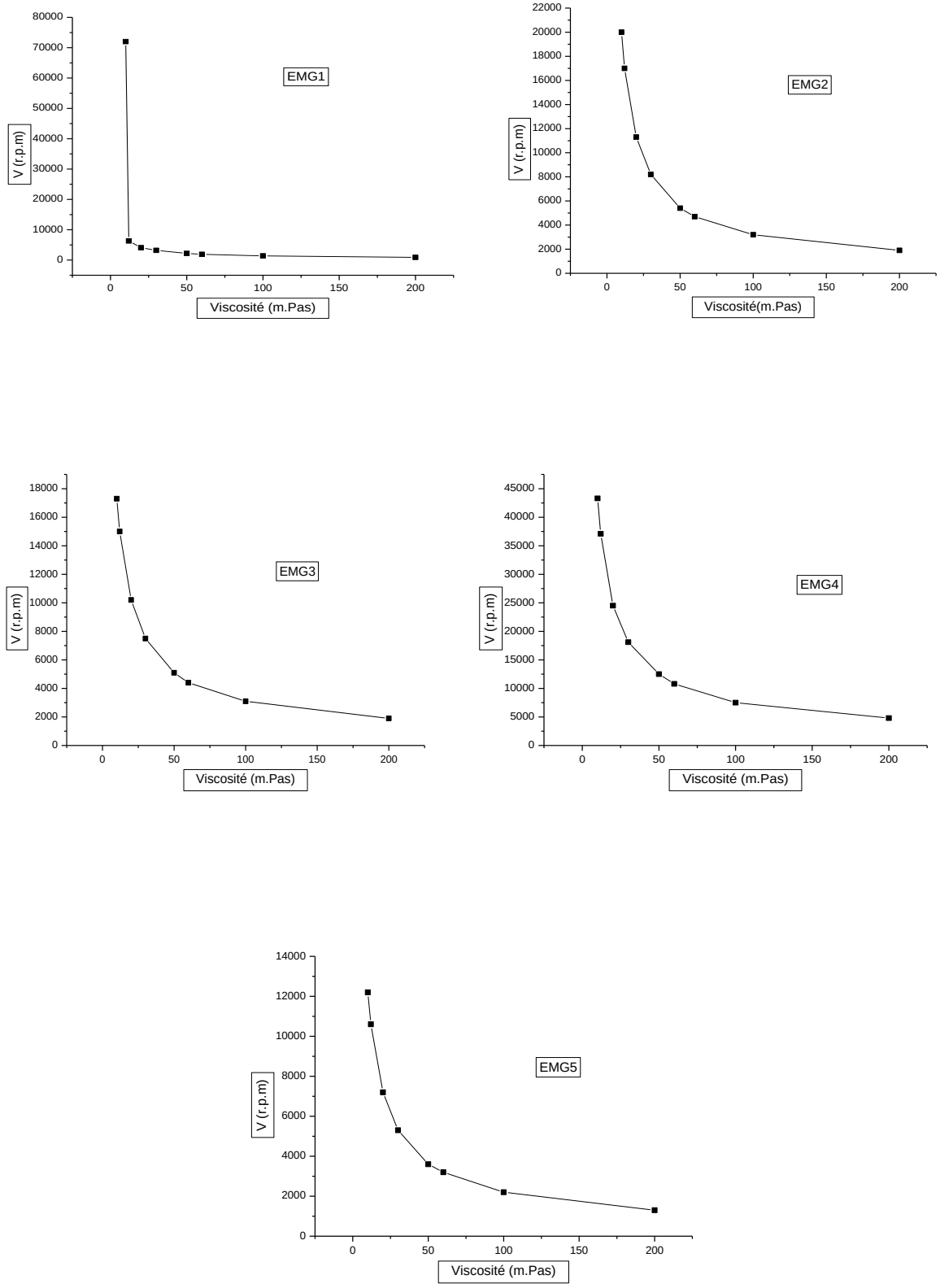


Figure III.14. Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement des Emulgels.

II.3.2.2. Les Emulgels après test de température :

Les Emulgel ont été soumis à un cycle de température à deux degrés différents, pour un test de stabilité accéléré de résistance à la variation de température.

Mettre les Emulgel dans le réfrigérateur pendent 8h a T =-4,-6 C° puis dans l'étuve à T=40C° toute la nuit.

Refaire l'opération deux jours successifs et caractériser à nouveau.

- ✓ **L'observation Visuelle :**

Après le test de stabilité accéléré on a observé :

EMG1 : homogène (l'apparition toute fois globalement mais on a observe de quelques fines gouttelettes d'huile à la surface.

EMG2 : stable et homogène

EMG3 : stable et homogène

EMG4 : stable et homogène.

EMG5 : séparation de phase.

- ✓ **Mesure le PH et la conductivité :**

Les résultats des mesures du pH et de la conductivité électrique des EMG sont présentés dans le tableau :

Tableau III.10.Résultats des mesures du pH et de la conductivité.

	EMG1	EMG2	EMG3	EMG4	EMG5
pH	7.01	7.41	7.04	7.38	7.19
Conductivité (µS/cm)	366	667	422	335	511

- ✓ **Examen microscopique des Emulgel après le test de stabilité de température :**



Figure.III.15. Aspect microscopique des formulations. (a: EMG1, b : EMG2, c : EMG3, e: EMG4, f : EMG 5).

✓ **Mesure de la viscosité des Emulgels après teste de température :**

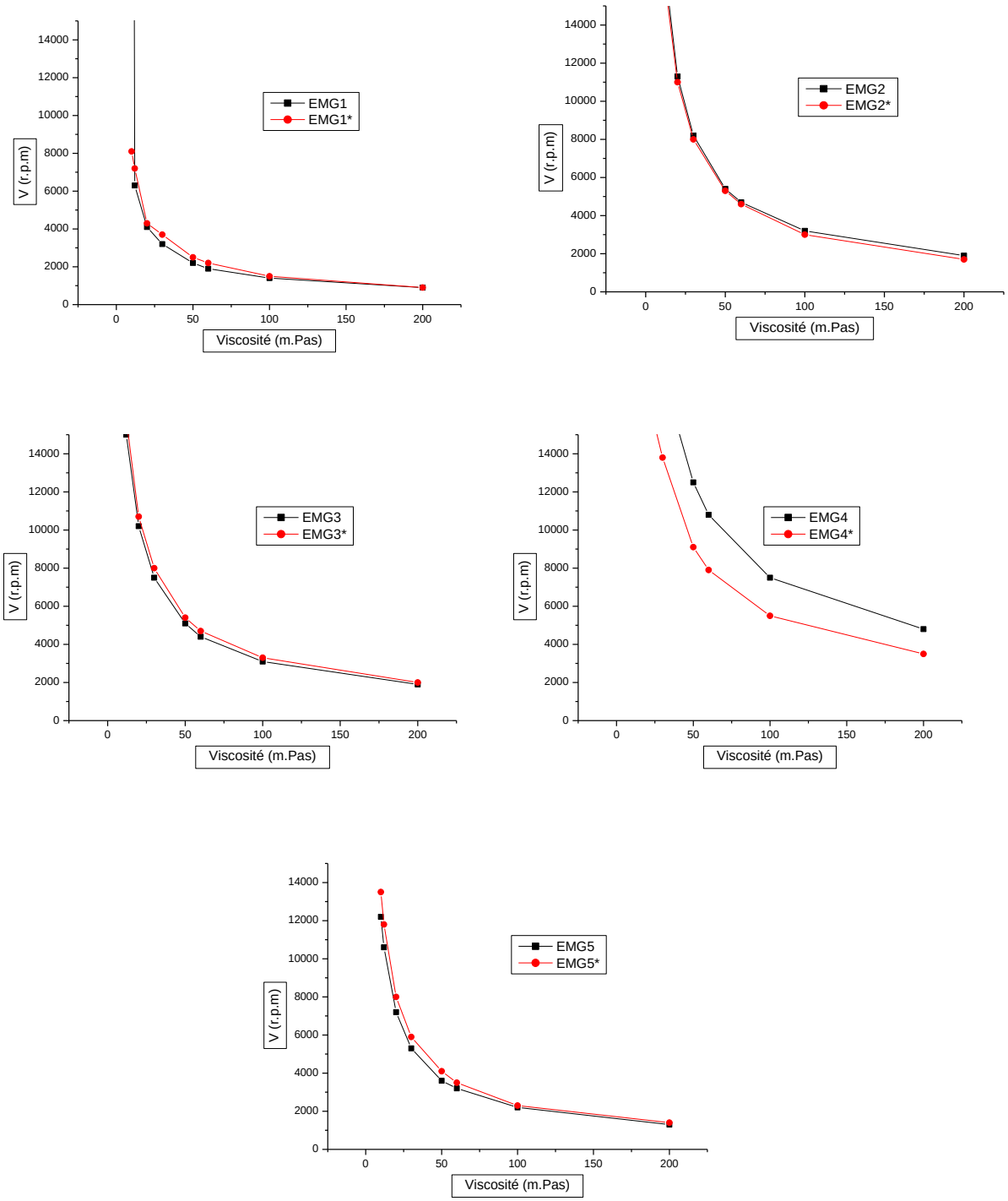


Figure III.16. Les rhogrammes des émulgels préparés avant et après* le cycle de température.

Le choix de la deuxième variante est dû à la recherche d'une méilleure stabilité des émulgels, en minimisant la quantité de T.A de synthèse. Ce qui n'a pas donné un bon résultat avec la première variante. L'utilisation directe d'une phase aqueuse gélifiée, fait que la viscosité de l'émulgel soit préservée, conduisant ainsi à une amélioration de la stabilité de l'émulsion.
Les résultats obtenus montrent une bonne stabilité des émulgels en fonction du temps et à la variation de température, exception faite pour l'EMG5.

III.4. CONCLUSION

L'huile utilisée possède des caractéristiques physico-chimiques semblables à l'huile importée et son HLB requise est comprise en 7 et 8.

Un indice de réfraction variant essentiellement avec la teneur en monoterpènes et en dérivés oxygénés. Une forte teneur en monoterpènes donnera un indice élevé. Pour certains auteurs **[73],** le faible indice de réfraction d'une huile indique sa faible réfraction de la lumière ce qui pourrait favoriser son utilisation dans les produits cosmétiques.

La détermination des propriétés physico-chimiques est une étape nécessaire mais demeure non suffisante pour caractériser l'HN. Il sera donc primordial de déterminer le profil chromatographique de notre huile.

Nous pouvons conclure que les émulsions gélifiées obtenues ont montré une très bonne stabilité physico-chimique à température ambiante. Après le test de stabilité à la température, une seule formulation a montré une séparation de phase.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Dans le cadre de ce projet de fin d'études, on s'est intéressé à la formulation d'une forme pharmaceutique particulière qui est un emulgel.
La gomme xanthane est associée avec huile de nigelle et les tensioactifs (Tween80, Span60) dans le but de formuler l'émulsion gélifiée et améliorer ses propriétés physico-chimiques.
Pour ce faire, et selon une méthodologie bien déterminée, le choix des concentrations des différents constituants de ces émulsions pouvant influencer leur stabilité a été abordée. Les facteurs retenus sont les concentrations de différents ingrédients, à savoir, la gomme xanthane et les tensioactifs ainsi que la température.

Notre travail expérimental s'est déroulé en deux phases principales :

D'abord, la phase de détermination de certains paramètres physico-chimiques de l'huile de nigelle, à l'issue de laquelle nous aboutissons aux résultats et résolutions suivantes :

- Des constantes physico-chimiques satisfaisantes et comparables à celles d'une huile d'imporatation très côtée et prouvant la possibilité de l'utilisation de cette huile pour les préparations à usage cutané.

- Les émulsions préparées à des HLB comprises entre 7 et 8 ont été plus stables, ce qui nous amène à conclure que la HLB requise de l'huile de nigelle est comprise entre dans fourchette. Une seconde étape de balayge de cette fourchette serait judicieuse, afin de déterminer une valeur exacte de la HLB.

Puis la phase formulation et de caractérisation des émulsions gélifiées. Les produits obtenus avec différentes concentrations en xanthane (0.5%, 1%) sont tous physico-chimiquement stables et possèdent des propriétés d'écoulement réhofluidifiant.

Ces résultats sont encourageants et très intéressants, car en pratique, la solubilisation de la gomme xanthane à des concentrations supérieures à 0.5% n'est pas aisée.

Pour ce qui est de la viscosité, nous pouvons avoir recours à d'autres solutions telles que :

- ✓ L'utilisation d'électrolytes (ex : NaCl).
- ✓ L'augmentation de la viscosité de la phase huileuse.
- ✓ Le couplage de polymères pour une méilleure stabilité.

Somme toute, la préparation obtenue, s'avère inétressante pour l'administration d'un actif médicamenteux ou peut être utilisée en tant que base en cosmétique. Ces formulations peuvent être optimisées par une étude physico-chimique et réhologique plus approfondie ou bien utiliser un plan d'expérience.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] : S. Arditty, ‘’Fabrication, stabilité et propriétés rhéologiques des émulsions stabilisées par des particules colloïdales’’, Thèse de doctorat. École doctorale des sciences chimiques, université bordeaux I. (2004).

[2] : Hosseinzadeh *et al*, Antibacterial Activity of Total Extracts and Essential oil of Nigella Sativa L. Seeds in Mice Pharmacolgyonline, 2: 429-435. (2007).

[3] : C. Larpent, Tensioactifs-traité constantes physicochimiques, Techniques de l’ingénieur. (1995).

[4] : Raquel antón-salager ; contribution a l'étude du Comportement de phase des systèmes : Mélanges de surfactifs-eau-huile, l'Université de Pau et des pays de l'Adour. (1992).

[5] : Cned - Académie en ligne : Séquence 3 – SP03, Les matériaux. PDF.

[6] : G. Bognolo, Tensioactifs non ioniques - Mise en œuvre industrielle, Techniques de l’ingénieur. (2004).

[7]: A.Kabalnov, H. Wennerström, Macro-emulsion stability: the oriented wedge theory revisited. Langmuir 12: 276-292. (1996).

[8] : Brochette P Emulsification : Elaboration et étude des émulsions. Techniques de l’ingénieur, traité Génie des procédés J2150 :1-18. (1999).

[9] : Olivier Doumeix ; Opérations unitaires en génie biologique : tome 1, les Emulsion, biologie technique. (2011).

[**10**] : Nielloud F. Marti-Mestres G. Farmaceutical Emulsions and Suspensions, Vol. Marcel Dekker, new york. (2000).

[**11**] : Jiao J. Burgess D. J. Rheology and Stability of Water-in-Oïl-in-Water Multiple Emulsions Containing Span83 ans Tween 80, AAPS Pharm Sci, 5(1) article 7. (2003).

[**12**] : Midmore B.R. Synergy between silica and polyoxyethylene surfactants in the formation of o/w emulsions, Colloids and surfaces, A : Physicochemical and engineering Aspects, 145,133-143. (1998).

[**13**] : Anton N. Gayet P. Benoit J-P. Saulnier P, Nanoemulsions and nanocapsules by the PIT méthode : An investigation on the rôle of the température cycling on the emulsion phase inversion, International Journal of Pharmaceutics, 344,44-52. (2007).

[14] : Fanun M. (2009) ; Salager JL, Anton R, Anderez, JM, Formulation des microemulsion par la méthode de HLD. Techniques de l'ingénieur, traité Génie des procédés J2157/1-20. (2001).

[15] : Yuh-Fun et Chung Hsu (1996) ; Kotoulas C. Kiparissides C. A generalized population balance model for the prédiction of particule size distribution in suspension polymerization reactors, Chemical Engineering Science, 61,332-346. (2006).

[**16**] : Leal-Calderon F. Schmitt V. Bibett B. Emulsion Science Basic Principales, Second Edition, Springer Science + Business Media, llc, 20-21. (2007).

[17] : Tharwat F. Tadros, Emulsion Science and Technology, wiley-vch Verlag gmbh & Co. Kgaa, Weinheim. (2009).

[18] : Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments ; Elsevier, Masson. (2009).

[19] : Barnes H.A., Hutton J.F., Walters K. Linear viscoelasticity. In: Barnes, H.A., Hutton.

[20] : Eccleston G.M. Function of mixed emulsifiers and emulsifying waxes in dermatological lotions and creams Colloid and Surfaces A:Physicocemical and Engineering Aspects, 169-182. (1997).

[21] : Barnes, H.A., Hutton, J.F., Walters, K.(Eds.), An Introduction to Rheology, volume 3. Ed. Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 37–54. (1989).

[22] : Tharwat F. Tadros, Emulsion Science and Technology, wiley-vch Verlag gmbh & Co. Kgaa, Weinheim, (2009).

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

[24] : Olivier Doumeix ; Opérations unitaires en génie biologique : tome 1, les Emulsion, biologie technique. (2011).

[25] : Mariana rondon gonzales ; Inversion de phase d'émulsion induite par agitation ; Institut natonale polytechnique de lorraine. (2007).

[26] : Raquel antón-salager ; contribution a l'étude du Comportement de phase des systèmes : Mélanges de surfactifs-eau-huile, l'Université de Pau et des pays de l'Adour. (1992).

[27]: G. Bognolo, Tensioactifs non ioniques - Mise en œuvre industrielle, Techniques de l'ingénieur. (2004).

[28]: A.Kabalnov, H. Wennerström, Macro-emulsion stability: the oriented wedge theory revisited. Langmuir 12: 276-292. (1996).

[29] : Alain Le Hir, Jean-Claude Chaumeil, Denis Brossard, Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments ; Elsevier, Masson. (2009).

[30]: JL. Salager, Formulation concept for the emulsion maker. En: Pharmaceutical Emulsions and suspensions, Nielloud F, Marti-Mestres Géd, Chapitre 2, Marcel Dekker, new york, p18-72. (2000).

[31]: P. Brochette, Emulsification : Elaboration et étude des émulsions, Edition Technique de l'ingénieur Vol J2150. (1999).

[32]: http:// www.labelbluecosmeto.canalblog.com/04.04.2011.

[33]: Salager J.L. Emulsions properties and related know-how, Pharmaceutical Emulsions and Suspensions, Nielloud F. And Marti-Mestres G. Eds, Marcel Dekker, N Y. (2000).

[34] : Briceño M.I. Effets combinés de la physico-chimie et de l'hydrodynamique dans la préparation des émulsions O/W concentrées, Thèse de doctorat, INPT, Toulouse, France. (2001).

[35] : Maria Patricia rodriguez rojas Emulsification en Cuve Agitée : Rôle du Protocole Opératoire sur l'Inversion de Phase Catastrophique. Juin. (2007).

[36]: Griffin W.C. Classification of surface active agents by HLB, Journal of the Society of Cosmetic Chemists, Vol. 1, pp. 311. (1949).

[37]: Davies J. T. Proceedings of the 2nd International Congress of Surface Activity, London 1, pp 426. (1957).

[38]: Becher, P. "Encyclopedia of Emulsion Technology. Four volumes."Marcel Deker, new york. (1985-96).

[39]: Salager J.L., Guidelines for the formulation, composition and stirring of attain desired emulsion properties (type, droplet size, viscosity and stability), A. Chatopadhay and K. Mittal Eds, Marcel Dekker, new york. (1996).

[40]: Winsor P.A. Hydrotropy, solubilisation and related emulsification Processes part IX. Transactions of the Faraday Society. Vol. 46, pp. 762. (1950).

[41] : M^{elle} sandrine weisse, complexes cyclodextrines / ester de vitamine a stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée, année 2001-(2002).

[42]: Brochette P. Techniques de l'ingénieur, J 2150. (1999).

[43] : Salager J.L., Anton R. Andérez J.M., Aubry J.M. Formulation des microémulsions par la méthode du HLD. Techniques de l'Ingénieur. J 2157. (2001).

[44] : Bourrel M. Et R.S. schechter Microémulsions and related systems. M. Dekker. (1988).

[45]: Antón R.E. Garcés N., Yajure A. A correlation for three-phase behaviour of cationic surfactant – oil - water systems. Journal of Dispersion Science and Technology, Vol. 18, pp. 539-555. (1997).

[46]: Langevin, D. "Mi croemulsion and Liquid Crystal." Mol. Cryst. Liq. Cryst, 138,259-305. (1986).

[47]: Rashmi, MS.topicalgel: areview, 2008.Availablefrom: http://www.pharmainfo.net/reviews/topical-gel-review. 31 mai 2013

[48]: Djordjevic J, Michniak B, Uhrich, Kathryn E. AAPS pharmscitech, 5(4):1-12. (2003).

[49] : Scriven, S. "Equilibrium bicontinuous structures." Nature, 263, 123. (1976).

[50] : Becher, P. "Emulsions: Theory and Practice." Reprint R. Krieger, Huntington NY. (1977).

[51] : .cécile bize, nouvelles associations catanioniques d'amphiphiles et de bolaamphiphiles derives de sucre: formulations bioactives d'antihistaminiques en vue de leur administration cutanée ; le 5 octobre. (2009).

[52] : Letellier B., Conception et développement d'un procédé générique de fabrication de dispersions aqueuses de résines en cuves mécaniquement agitées, Thèse de doctorat, INPT, France. (2001).

[53] : Toubal. F, Ladzar. H ; contribution a l'étude du comportement d'un système biopolymère/tensioactif par utilisation de la méthode des plans d'expériences, P.F.E .U de Médéa. (2009/2010).

[54]: proksch e, brandner jm, Jensen Jm. The skin: an indispensable barrier.exp dermatol. 17(12):1063–72. (2008).

[55]: Madison kc.barrier functions of the skin of the epidermis. J invest dermatol. 121(2):231-41. (2003).

[56]: (http://lessecretsdedamenature.unblog.fr/)

[57]. Mcgrath j.a, eady r.a, pope F.M. rook's textbook of dermatology 7 the Ed Blackwell publishing. 3.1–3.6. (2004).

[58]: Ranga Priya M*, Sellakumar V, Natarajan R and Mohan Kumar K Formulation and In-Vitro Evaluation of ciprofloxacinloaded Topical Emulgel international journal of pharmaceutical and chemical sciencesvol. Jan – Mar, (237-242) 1 (1). (2012).

[59]: Drug Development and Industrial Pharmacy, Optimized formulation for topical administration of Clotrimazole using Pemulen polymeric emulsifier, Mustafa Shahin1, Seham Abdel Hady2, Mohammed Hammad3, and Nahed Mortada4,37(5): 559–568. (2011).

[60]: Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense) Lat. Am. J. Pharm. Design and Evaluation of Novel Emulgel Containing Acyclovir for Herpes Simplex Keratitis Anil S dixit *, Narayana charyulu & Harish nayari30 (5): 844-52. (2011).

[61]: Formulation and evaluation of mefenamic acid emulgel for topical delivery Rachit Khullar *, Deepinder Kumar, Nimrata Seth, Seema Saini Saudi Pharmaceutical Journal 20, 63–67. (2012).

[62] : Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research, Vol. Formulation and evaluation of domperidone loaded mineral oil entrapped emulsion gel (moeg) buoyant beads inderbir singh, pradeep kumar, harinderjit singh, malvika goyal and vikas rana, 68 No. 1 pp. 121n126. (2011).

[63]: Mohamed MI. Optimization of Chlorphenesin emulgel formulation. The AAPS Journal; 6 (3) Article 26. 6:1-7. (2004).

[64]: AAPS pharmscitech, Novel Jojoba Oil-Based Emulsion Gel Formulations for Clotrimazole Delivery Mustafa Shahin, 1, 5 Seham Abdel Hady,2 Mohammed Hammad,3 and Nahed Mortada4, Vol. 12, No. 1, DOI: 10.1208/s12249-011-9583-4, (# 2011) March .(2011).

[65]: [N. K. Thakur *et al.*: Formulation and Characterization of Benzoyl Peroxide Gellified Emulsions Scientia Pharmaceutica. 80: 1045–1060. (2012).

[66]: rachit khullar* et al emulgels: a surrogate approach for topically used hydrophobic drugs; ijpbs |Volume 1| Issue 3 |july- sept, International Journal of Pharmacy and Biological Sciences (ISSN: 2230-7605). 117-128. (2011).

[67]: Masmoudi H, Piccerelle P, Le Dréau Y, Kister J. A rheological method to evaluate the physical stability of highly viscous pharmaceutical oil-in-water emulsions. Pharm Res;23 8:1937–47. (2006).

[**68**]: The Merck Index, 11th ed., Entry #7559. Www.nationalbiochem.com/pdf/.../MP6316%20PS.pd... *(New York, NY: (1990).*

[**69**]: Data for Biochemical Research, 3rd ed., Dawson, R. M. C., et al., Oxford University Press, p. 289 (new york, NY: (1986).

[**70**]: Neugebauer. J. M. Detergents: An overview. Methods Enzymol. 182, 247 (1990).

[**71**]: Protein Purification Methods: A Practical Approach. Harris, E. L. V., and Angal, S. Eds. IRL Press at Oxford University Press, p. 71. (new york, NY: (1990).

[**72**]: Raymond .C et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6ème edition, the Pharmaceutical Press., USA. (2009).

[**73**]: Afnor. « Recueil de normes : les huiles essentielles. Tome 2. Monographies relatives aux huiles essentielles ». Afnor, Paris, 661-663. (2000).

[**74**]: Kanko C, sawaliho BE, kone s, koukoua g, and n'guessan yt. « Étude des propriétés physico-chimiques des huiles essentielles de Lippia multiflora, Cymbopogon citratus, Cymbopogon nardus, Cymbopogon giganteus ». Comptes rendus Chimie 7, 1039–1042, (2004).

A1.1 La densité

La densité relative d'une substance est le rapport entre la masse d'un certain volume de cette substance à 20°C à la masse d'un volume égal d'eau à la même température.

- **Matériel**
  - Pycnomètre ;
  - Balance analytique.

- **Calcul**

$$d_{20} = \frac{m_1 - m}{m_2 - m} \qquad (2.1)$$

m_1 : Poids du pycnomètre avec l'huile essentielle ;

m_2 : Poids du pycnomètre avec l'eau distillée ;

m : Poids du pycnomètre vide.

A1.2 L'INDICE de réfraction

L'indice de réfraction d'une HE est le rapport entre le sinus de l'angle d'incidence et le sinus de l'angle de réfraction d'un rayon lumineux de longueur d'onde déterminée, passant de l'air dans l'HE maintenue à température constante

Matériel

- Réfractomètre

Mode opératoire

- Placer l'HE à l'aide d'une pipette dans la cellule de mesure jusqu'au trait de signale ;
- Refermer le couvercle pendant 15 secondes (temps nécessaire pour que l'appareil soit stabilisé à 20°C) ;
- Régler avec les deux boutons, jusqu'à la localisation du trait signale au centre de la cellule.

Calcul des résultats

L'indice de réfraction n_D^T, à la température de référence T=20°C est également donné par la formule suivante :

$$n_D^T = n_D^{T'} + 0.0004(T' - T) \qquad \textbf{(2.2)}$$

Avec

T' : Température de l'expérience (25°C).

A2.1 L'indice d'acide

L'indice d'Acide I_A est le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres présents dans 1g de substance.

- **Matériel**
  - Fiole de 100 ml ;
  - Burette ;
  - Balance analytique.

- **Réactifs**
  - Alcool ;
  - Ether oxyde ;
  - Hydroxyde de potassium 0,1 M ;
  - Phénolphtaléine.

- **Mode opératoire**

On dissolve une masse m=1g de l'HE dans 50ml d'un mélange à volumes égaux d'alcool et d'éther. Le solvant doit être neutralisé au préalable par l'hydroxyde de potassium 0,1M en présence de 0,5ml de solution de Phénophtaléine. Après dissolution, on titre par l'hydroxyde de potassium 0,1M. Le titrage est terminé lorsque la couleur rose persiste pendant 15s au moins (on note n ml d'Hydroxyde de Potassium 0,1M).

- **Calcul des résultats**

L'indice d'acide est calculé par la relation suivante :

$$I_A = \frac{5{,}61 \times n}{m} \qquad (2.4)$$

Avec :

5.61 : Equivalant de KOH ;

n : Volume de KOH ;

m : masse de l'échantillon.

A2.2. L'indice de saponification

L'indice de saponification I_S est le nombre qui exprime en milligrammes la quantité d'hydroxyde de potassium nécessaire à la neutralisation des acides libres et à la saponification des esters présents dans 1g de la substance.

- **Matériel**
  - Fiole 250 ml ;
  - Réfrigérant à reflux ;
  - Billes de verre ;
  - Bain marie.

- **Réactifs**
  - Hydroxyde de Potassium 0,5M Alcoolique ;
  - Phénolphtaléine ;
  - Acide Chlorhydrique 0,5M.

- **Mode opératoire**
  - Dans une fiole de 250ml de verre borosilicaté munie d'un réfrigérant à reflux, on introduit la prise d'essai (m=1g) d'huile essentielle
  - On ajoute 25,0ml d'hydroxyde de potassium alcoolique 0,5M et quelques billes de verre.
  - On adapte le réfrigérant et on chauffe à reflux pendant 30min.
  - On ajoute 1ml de solution de phénophtaléine et on titre immédiatement par l'acide chlorhydrique 0,5M (n_1 ml d'Acide Chlorhydrique 0,5M).
  - On effectue un essai à blanc dans les mêmes conditions (n_2 ml d'Acide Chlorhydrique 0,5M).

- **Calcul des résultats**

L'indice de saponification est calculé par la relation suivante :

$$\mathbf{I_S = \frac{28,05 \times (n_2 - n_1)}{m}} \qquad (2.5)$$

Avec :

$\mathbf{n_1}$: Volume d'HCl nécessaire à la neutralisation de l'échantillon ;

$\mathbf{n_2}$: Volume d'HCl nécessaire à la neutralisation du blanc ;

$\mathbf{m}$: Masse de l'échantillon.

A2.3.Miscibilité à l'éthanol

Une huile est dite soluble dans **n** volumes ou plus d'alcool d'un titre donné t, si la solution limpide dans n volumes demeure limpide comparée à l'huile essentielle non diluée, après addition progressive de nouvelles quantités d'alcool de même titre jusqu'à concurrence de 20 volumes d'alcool, (avec une température de 20 ± 0,2°C).

A3.1. Résultats des mesures de viscosité avant le test de température.

- **EMG1**

Vitesse (r.p.m)	Viscosité (m.Pas)	
	Echantillon frais	Après test de température
10	72000	8100
12	6300	7200
20	4100	4300
30	3200	3700
50	2200	2500
60	1900	2200
100	1400	1500
200	900	900

- **EMG2**

Vitesse (r.p.m)	Viscosité (m.Pas)	
	Echantillon frais	Après test de température
10	20000	18700
12	17000	16300
20	11300	11000
30	8200	8000
50	5400	5300
60	4700	4600
100	3200	3000
200	1900	1700

- **EMG3**

Vitesse (r.p.m)	Viscosité (m.Pas)	
	Echantillon frais	Après test de température
10	17300	18100
12	15000	15800
20	10200	10700
30	7500	8000
50	5100	5400
60	4400	4700
100	3100	3300
200	1900	2000

- **EMG4**

Vitesse (r.p.m)	Viscosité (m.Pas)	
	Echantillon frais	Après test de température
10	43300	29300
12	37100	25600
20	24500	17100
30	18100	13800
50	12500	9100
60	10800	7900
100	7500	5500
200	4800	3500

- **EMG5**

Vitesse (r.p.m)	Viscosité (m.Pas)	
	Echantillon frais	Après test de température
10	12200	13500
12	10600	11800
20	7200	8000
30	5300	5900
50	3600	4100
60	3200	3500
100	2200	2300
200	1300	1400