REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés et Environnement

Mémoire de fin d'études de Master

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Génie des procédés

Spécialité: Génie chimique

ETUDE EXPERIMENTALE ET MODELISATION D'UN FLUIDE NON-NEWTONIEN RHEOFLUIDIFIANT

Présenté par :

- Mlle KOUAR Ibtihal
- Mlle BOURAHLA Rym Farah El-Khansaa

Soutenu publiquement le 18/06/2022, devant un jury composé de:

Mr. HANINI Salah	Professeur à l'UYFM	Président
Mr. RAHAL Soufiane	MCA à l'UYFM	Examinateur
Mr. LAIDI Maamar	Professeur à l'UYFM	Promoteur
Mr. KOUIDER AMAR Mohamed	Analyste senior - SAIDAL Médéa	Co- Promoteur

ملخص: دراسة تجريبية ونمذجة سائل ترقق القص غير نيوتوني

ان توصيل الادوية الموضعية مثل المواد ثنائية الهلامية يعتبر من أفضل الطرق الناقلة مقارنة بالطرق التقليدية الأخرى، هذا راجع لعدة أسباب نذكر منها تجنب التحلل الأولي للمادة الفعالة كما يمكن تطبيقه على جميع فئات المرضى مهما كان عمرهم. تعتبر المواد ثنائية الهلامية جديدة مقارنة بتركيبات أخرى,هي خليط متجانس شبه صلب, يتحصل عليها بمزج هلامين باستعمال خلاط عالي السرعة للحصول على تجانس تام للمزيج, لهذا السبب,يهدف هذا العمل على تحسين تركيبة ثنائي هلامية المحتوي على النيستاتين كمادة فعالة للتركيبة ضد الالتهابات الفطرية الجلدية . من اجل تحسين الخصائص الهيكلية و الريولوجية, تم تطبيق طريقة تصميم التجارب, بالاعتماد على منهجية الاستجابات السطحية (RSM) باستخدام مصفوفة (Box-Behnken) وباستعمال برنامج (Design Expert V13),استعمل فيها ثلاث متغيرات مستقلة:النسبة المئوية لكمية المكون الداخلي (الهلام العضوي) في الصيغة الاجمالية (20-40 % ك/ك),كمية حامض الستياريك في المكون الداخلي (10-30 % ك/ك), كمية الكاربوبول في المكون الخارجي (الهلام المائي) (0.4-1 % ك/ك), الاستجابات الست المختارة في هذا العمل هم : حجم الجسيمات, مؤشر التشتت المتعدد و الخصائص الريولوجية مثل (اللزوجة الظاهرية، الجهد الحدي، المساحة التخلفية، الاسترداد الهيكلي)، تم وصف هاته الاستجابات باستعمال كثيرات الحدود. تم تقييم العوامل المؤثرة و ارتباطاتها على الاستجابات المختارة من خلال تحليل التباين (ANOVA). القيم العالية المتحصل عليها لمعامل الانتشار 0.9980 و0.0001> p-value، و281.15= F-value دليل على ملائمة بشكل ممتاز، كحوصلة لهذا العمل تم تحديد خصائص الصيغة التركيبية المثلى التي تحتوي على20 % (ك/ ك) من كمية المركب العضوي، 17%(ك/ ك) من حامض االستياريك في المركب العضوي، 0.751 %(ك/ك) من كمية بوليمر الكاربوبول في المركب المائي، كما تم التأكد من جودة خصائص التركيبة المثلى بتطبيقها مخبريا والتأكد كذلك من جودة التنبؤ للنماذج المطورة.
الكلمات المفتاحية: منهجية الاستجابة السطحية، النمذجة، السلوك الريولوجي، السلوك البنيوي.

Résumé: Etude expérimentale et modélisation d'un fluide non-newtonien rhéofluidifiant

L'administration de médicaments topiques tels que les bi-gels a la meilleure voie d'administration par rapport à d'autres méthodes conventionnelles pour de nombreuses raisons, à savoir aider à éviter le métabolisme de premier passage et peut être appliqué à tous les types de patients, quel que soit leur âge. Les bi-gels sont assez nouveaux par rapport aux autres formulations de gel ; il s'agit d'un système de dispersion semi-solide uniforme qui contient deux phases de gel mélangées à l'aide d'un cisaillement élevé et qui apparaissent visuellement comme une seule phase de gel. Pour cette raison, le but de ce travail est d'optimiser une formulation de bi-gel contenant de la nystatine comme principe actif pharmaceutique qui lutte contre les infections fongiques. Afin d'optimiser les paramètres structuraux et rhéologiques, un plan d'expériences est appliqué. Pour cela, une méthodologie de surface de réponse (RSM) utilisant la matrice box-Behnken a été générée par le logiciel Design-Expert® Version 13 avec trois variables indépendantes (pourcentage de la phase interne {Oleogel} dans la formulation totale {20-40% p/ p}, quantité d'acide stéarique dans la phase interne {10-30% p/p}, quantité de Carbopol dans la phase externe {Hydrogel : 0,4-1% p/p}). Les six réponses sélectionnées a étudier étaient la taille des gouttelettes ($d_{4,3}$), l'indice de polydispersité (PDI), les paramètres rhéologiques tels que {la viscosité apparente, la contrainte seuil, la surface d'hystérésis et la recouvrance structurelle}. Ces réponses étaient bien ajustées et décrites par les équations polynomiales réduites du second ordre. Un total de quinze essais expérimentaux de formulations bi-gel ont été préparés après la phase de criblage. Les facteurs d'influence et leurs interactions sur les réponses sélectionnées ont été évalués par analyse de variance (ANOVA). La valeur R^2 la plus élevée est de 0,9980, P-value <0,0001 et F-value de 281,15 ont mis en évidence un excellent ajustement des modèles avec une haute signification statistique. Les résultats obtenus ont montré que la formulation optimale contient 20 % p/p de la phase interne, 17 % p/p d'acide stéarique dans la phase interne, 0,751 % p/p de Carbopol dans la phase externe.
Mots clés : Méthodologie des surfaces de réponse, modélisation, comportement rhéologique, comportement structurel.

Abstract: Experimental study and modeling of a non-Newtonian shear-thinning fluid

Topical drug delivery such as bi-gels have the best route of administration when compared to other conventional method due to numerous reasons, namely help in avoiding first pass metabolism and can be applied to all types of patient regardless of age. Bi-gels are quite new as compared to other gel formulations; they are uniform semisolid dispersion system which contains two gel phases mixed together with the help of high shear and appear visually as a single gel phase. For that reason, the aim of this work is to optimize a bi-gel formulation against fungal infections containg Nystatin as an active pharmaceutical ingredient. In order to optimize the structural and the rheological parameters, design of experiments is applied. For this, a response surface methodology (RSM) using box-Behnken matrix has been generated by Design-Expert® Version 13 Software with three independent variables (percentage of the internal phase {Oleogel} in the total formulation {20-40% p/p}, amount of Stearic acid in the internal phase {10-30% p/p}, amount of Carbopol in the external phase {Hydrogel: 0.4-1% p/p}). The selected six responses of the study were the droplet size ($d_{4,3}$), the polydispersity index (PDI), the rheological parameters such as {apparent viscosity, yield stress, hysteresis area and structural recovery}. These responses were well fitted and described by the reduced second-order polynomial equations.

A total of fifteen experimental runs of bi-gel formulations were prepared after screening phase. The influencing factors and their interactions on the selected responses were evaluated by Analysis of Variance (ANOVA). The highest R-squared value of 0.9980, P-Value <0.0001 and F-value of 281.15 evidenced an excellent fitting of the models with highly statistical significance.

The results obtained showed that the optimum formulation contains 20% p/p of the internal phase, 17%p/p of Stearic acid in the internal phase, 0.751% p/p of Carbopol in the external phase.

Keywords: Response surface methodology, modelling, rheological behaviour, structural behaviour.

DÉDICACE

Je dédie ce travail en signe de respect et de reconnaissance :

Á celle qui a tout donnée, tout sacrifiée, Pour les encouragements qu'elle n'a cessés de nous apporter tout au long de notre scolarité, à la femme qui règne sur mon cœur, " ma chère mère ".

Á celui qui m'a toujours dirigé, guidé, aidé et encouragé afin de me voir affronter la vie avec sérénité et courage, à l'homme qui a toujours souhaité me voir à la hauteur, " mon cher père ".

Á mes chers frères Lyes, Houssam et Zineddine pour leur soutien et encouragements durant toutes mes années d'étude

Á ma chère sœur Kaouthar pour le soutien moral apporté.

Et toute la famille BOURAHLA et ZARROUKI

Á mes chers nièces Wissam, Rayan, Abderrahim et Amira que Dieu vous bénisse

Á mes chères amies Maria, Zineb, Nesrine, Feriel, Ilhem, Sara, Dounia et à toutes mes amies

Á ma meilleure amie et ma deuxième sœur, mon binôme KOUAR Ibtihal

Et toute la promotion 2022

BOURAHLA

Rym Farah El-Khansâa

DÉDICACE

Je dédie ce travail,

A ma très chère mère, aucune dédicace ne pourrait exprimer toute l'estime et toute le reconnaissance que j'éprouve à ton égard, exemple d'une femme battante et source d'affection de courage et d'inspiration qui a autant sacrifié pour me voir atteindre ce jour,
que dieu te garde pour nous.

Amon très cher père, pour me donner la confiance, je lui dois tout et tout symbole de courage, sacrifice sa patience et son aide et sans cesse pendant mes études, je souhait que ce travail soit un témoignage de ma profonde affection et reconnaissance du sacrifice de mon Père.

A mes chère frère et sœurs, Hichem, Raouaa et Anfel pour leur appui et leur encouragement, et leurs soutien moral.

Atoute ma famille Kouar et Zemir.

Mes collègues et mes amies plus proches : Zineb, Ferial, Sara et Nesrine pour leur encouragement … et au nom de l'amitié qui nous réunit et au nom de nos souvenir inoubliables a tout ceux qui me sont chères.

Une spéciale dédicace à ma meilleure amie, sœur et binon Bourahla Rym Farah El-Kansseaa et sa famille.

Ce travail est dédicacé aussi à toutes mes enseignantes et à tous mes enseignants d'hier et d'aujourd'hui, de l'école primaire à l'université. Avec ma sincère reconnaissance et un grand merci d'avoir nourri ma connaissance et exalté mon goût
pour le savoir. ……

KOUAR IBTIHAL

Remerciements

Le présent ouvrage constitue notre mémoire de master réalisé entre l'Université de Yahia Farès de Médéa (UYFM) et SAIDAL de Médéa, dirigé conjointement par Monsieur M LAIDI, Professeur à l'UYFM et Monsieur M KOUIDER AMAR, Analyste senior – SAIDAL de Médéa qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous remercions vivement Monsieur le Professeur S HANINI de l'UYFM qui nous a fait l'honneur de présider le Jury de notre soutenance.

Nous adressons toute notre gratitude et remerciements à Monsieur S RAHAL Maître de conférence A à l'UYFM, qui nous a fait l'honneur d'être membre examinateur de ce travail.

Nous n'oublierons pas de remercier nos enseignants de l'université de l'UYFM, pour les efforts qu'ils ont fournis durant notre cursus afin de nous amener jusqu'au bout de la formation.

Enfin, dans ces dernières lignes un grands merci à nos familles respectives, pour les conseils et les encouragements qu'ils nous ont toujours prodigués ainsi que pour leur soutien tant moral que financier.

Merci encore à tous nos amis qui nous ont aidés. Nous profitons de l'occasion pour remercier tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

KOUAR Ibtihal

&

BOURAHLA Rym Farah El-Khansaa

CHAPITRE I

Figure 1: Système de boîte noire 6
Figure 2 : Variables centrées réduites 8
Figure 3: Illustration de l'effet global et de l'effet moyen 9
Figure 4 : Courbes d'interactions 9
Figure 5 : Les méthodes de des plans d'expériences les plus utilisés pour RSM 12
Figure 6 : (a) le cube pour BBD et trois plans factoriels imbriqués (b) Une figure de trois plans factoriels imbriqués 2^2 et un point central 12

CHAPITRE II

Figure 1 : Expérience de mouvement de cisaillement sur fluide 18
Figure 2 : Profil de la vitesse de cisaillement 19
Figure 3 : Déformation de cisaillement 19
Figure 4 : Géométrie pour l'écoulement de couette 22
Figure 5 : Rhéogramme d'un fluide Newtonien 23
Figure 6 : Rhéogramme de fluides indépendants du temps 24
Figure 7 : Rhéogramme de différents comportements plastiques 25
Figure 8 : Courbe d'hystérésis 26
Figure 9 : Influence du temps de repos sur le comportement rhéologique 27
Figure 10 : Phénomène hystérésis dans les corps plastiques 27
Figure 11 : Rhéomètres à cylindre rotatifs 28

CHAPITRE III

Contribution I

Figure 1. Schéma représentant les étapes du test de solubilité de PA dans chaque huile 31
Figure 2. Fioles de dilution du surnageant 31
Figure 3. Exemple de test de la solubilité de PA dans l'acide stéarique 32
Figure 4. Schéma représente la préparation de Bigels 35
Figure 5. Système de mesure Cup et Bob (cylindres coaxiaux) 36
Figure 6. Représentation schématique de l'étude d'écoulement 37
Figure 7. Schéma représente l'étude thixotropique 38
Figure 8. Schéma représente le mode opératoire d'étude de stabilité 39
Figure 9. Schéma de préparation des dosages et mesure d'absorbance suivi pour la préparation standard 39
Figure 10. Schéma de préparation des dosages et mesure d'absorbance suivi pour toutes les préparations 40

Contribution II

Figure 1. Séparation de phases pour la détermination de la solubilité de Nystatine dans les lipides liquides 41
Figure 2. Hydrogel avant et pendant l'ajustement de pH 44
Figure 3. Ajustement de pH en fonction le volume de NaOH 44
Figure 4. Aspect de la phase hydrogel avant et après élimination des bulles d'air respectivement de gauche à droite 45
Figure 5. L'aspect de la phase Oléogel au cours et à la fin de la préparation 45
Figure 6. L'aspect final des Bigels formé à partir des deux phases hydrogel et oleogel 46
Figure 7. Formulations finales préparées selon les proportions de plan d'expérience 46

Figure 8. Résultats du test d'inversion des tubes 48
Figure 9. Aspect microscopique des Bigels BG01, BG05, BG12 à100x (échelle : 10µm) 49
Figure 10. Distribution de taille des gouttelettes 50
Figure 11. Aspect microscopique des BG03, BG06, BG12 coloré avec le bleu méthylène observé à Grossissement (X100) 50
Figure 12. Représentation de la variation de la viscosité des Bigels préparés en fonction de la vitesse de cisaillement 52
Figure 13. Contrainte en fonction de vitesse de cisaillement 53
Figure 14. Représente la variation de viscosité pour les Bigels en fonction de temps 53
Figure 15. Résultat d'étude de stabilité pour chaque Bigels 55
Figure 16. Spectre d'absorption du standard de référence 56
Figure 17. Spectre reprécente l'absorbance de Nystatine présente dans les échantillons 56
Figure 18: Distribution de taille des gouttelettes (A gauche), Courbe d'écoulement de la formulation optimale (A droite) 58

Contribution III

Figure 1. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur le diamètre moyen pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%} 59
Figure 2. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur la polydispersité pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%} 60
Figure 3. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur la viscosité apparente pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%} 60
Figure 4. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur la contrainte seuil pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%} 61
Figure 5. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur l'aire d'hystérésis pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%} 61
Figure 6. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur la recouvrance R_2 (boucle d'hystérésis) pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%} 62

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau 1 : Comparaison de l'efficacité de la conception composite centrale (CCD), de la conception Box-Behnken (BBD) et de la conception Doehlert (DM) 14
Tableau 2 : Niveaux de facteurs codés pour les conceptions Box-Behnken pour les optimisations impliquant quatre et cinq facteurs 14

Chapitre II

Tableau 1 : Valeurs de viscosités de quelques produits à 20°C et 1 bar 21

Chapitre III

Contribution I

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques et rôle des produits employés 30
Tableau 02. Les limites codées et réelles pour les facteurs A, B et C 33

Contribution II

Tableau 1. Résultats de test de la solubilité de nystatine dans les huiles sélectionnées 42
Tableau 2. Calcul de la solubilité de Nystatine (PA) dans les différents lipides utilisés 43
Tableau 3. Plan BOX-BEHNKEN des formulations contenants 1.0 %P/P de PA 43
Tableau 4. Volume de NaOH nécessaire pour l'ajustement de pH 44
Tableau 5. Caractérisations préliminaire des Bigels préparés 47
Tableau 6. Teneur en PA pour chaque Bigels 57

Contribution III

Tableau1. Résultats d'évaluation statistique ANOVA des modèles développés 59
Tableau 2. Intervalles d'optimisation 63
Tableau 3. Validation des modèles développés 63

Table de matière

Dédicace

Remerciement

Liste des figures

Liste des tableaux

Table de matière

ملخص/Résumé/Abstract

Introduction générale 1

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES BI-GELS ET LA METHODOLOGIE PLAN D'EXPERIENCES

1 Généralités sur les Bigels 3
1.1 Avantages des Bigels 3
1.2 Inconvénients 4
1.3 Types de Bigels 4
2 Généralités sur la méthode de plan d'expérience 4
3 Présentation des plans d'expériences 5
4 Contexte et objectifs des plans d'expériences 6
5 Principe 6
6 Terminologie 7
6.1 Variables naturelles (réelles) ou facteurs 7
6.2 Variables codées 7
6.3 Domaine d'étude 7
6.4 Plan d'expérimentation 7
6.5 Matrice d'expériences 7
6.6 Formules de codage 7
6.7 Effet d'un facteur 8
6.8 Notion d'interaction 9
7 Modélisation par les plans d'expériences par (RSM) 10
8 Le design de Box-Behnken comme outil d'optimisation 12
9 Choix du plan d'expérience 14
10 Analyse statistique 15
11 Conclusions 15

CHAPITRE II: GENERALITES SUR LA RHEOLOGIE

1 Introduction 16
- Rhéofluidifiants (ou pseudo plastiques) : 17
- Rhéoépaississants (ou dilatants) : 17
- Rhéofluidifiants à seuil (ou plastiques) : 17

2 Grandeurs étudiées en rhéologie 18
2.1 Contrainte de cisaillement ($\boldsymbol{\tau}$) 18
2.2 Gradient de vitesse 18
2.3 Déformation de cisaillement ($\boldsymbol{\gamma}$) 19
2.4 Vitesse de cisaillement ($\dot{\boldsymbol{\gamma}}$) 20
2.5 Viscosité dynamique ($\boldsymbol{\mu}$) 20
2.6 Viscosité cinématique 20
3 Paramètres influençant la viscosité 21

Table de matière

3.1 Pression 21
3.2 Température 21
4 Rhéogrammes 22
5 Différents comportements rhéologiques à T et P constantes 23
5.1 Fluides Newtoniens 23
5.2 Fluides non Newtoniens indépendants du temps 23
- Fluides rhéofluidifiants (ou pseudoplastiques) 23
- Fluides rhéoépaississants (ou dilatants) 24
- Corps plastiques 25

5.3 Fluides non Newtoniens dépendants du temps « Thixotropie » 26
6 Méthodes et instruments de mesure 28
7 Conclusions 28

CHAPITRE III

CONTRIBUTION I

1 Matériels et méthodes 29
1.1 Matériels et matériaux utilisés 29
2 Méthodes de pré-formulation 30
2.1 Test de la solubilité de PA dans les huiles 30
2.2 Test de la solubilité de PA dans les lipides 32
3 Formulation des Bigels 33
3.1 Plan d'expérience 33
3.2 Préparation de la phase hydrogel 33
3.3 La préparation de la phase oleogel : 34
3.4 Préparation des Bigels 34
4 Caractérisations des Bigels 35
4.1 Physico- chimique 34
4.1.1 Mesure de pH 35
4.1.2 Test d'inversion des tubes 35
4.2 Microstructurale des Bigels par microscopique 35
4.2.1 Sens de dispersion 36
4.3 Caractérisations rhéologique de Bigels 36
4.3.1 Les courbes découlements 36
4.3.2 La thixotropie 37
4.4 Etude de la stabilité des Bigels 38
5 Dosage du principe actif (Nystatine) 39
5.1 Solution standard 39
5.2 Dosage des formulations préparées 40
6 Conclusions 40

CONTRIBUTION II

1 Résultats de pré-formulation 41
1.1 Test du pouvoir solubilisant du PA dans les huiles 41
1.2 Test du pouvoir solubilisant du PA dans les lipides 42
2 Résultats des formulations 43
2.1 Phase hydrogel 44
2.2 Phase Oleogel 45
2.3 Bigels 46

Table de matière

3 Caractérisations des Bigels 47
3.1 Physico-chimique 47
3.1.1 pH des Bigels 47
3.1.2 Test d'inversion des tubes 47
3.2 Caractérisation microstructurale par microscopique 48
3.2.1 Résultat du sens de dispersion 50
3.3 Caractérisations rhéologique des Bigels 51
3.3.1 Courbes d'écoulements 51
3.3.2 Courbes thixotropiques 53
3.4 Résultat d'étude de stabilité 54
4 Résultat du dosage 55
5 Optimisation et validation de la formulation optimale 57
6 Conclusions 58

CONTRIBUTION III

1 Modélisation des paramètres structurels et rhéologiques 59
1.1 Modélisation par la méthode surface de réponse 59
2 Etude de l'effet des facteurs sur la réponse 59
2.1 Diamètre des gouttelettes 59
2.2 Indice de polydispersité 60
2.3 Viscosité apparente 60
2.4 Contrainte seuil 60
2.5 Aire d'hystérésis 61
2.6 Recouvrance structurelle 61
3 Optimisation et validation de la formulation optimale 62
4 Conclusions 64
Conclusions générales 65
Références 67
Annexe 70

Introduction générale

Introduction générale

L'administration de médicaments topiques est l'un des systèmes de délivrance le plus couramment utilisé par rapport aux autres formes usuelles [1]. La formulation est appliquée sur la peau qui est considérée comme l'un des plus grands organes du corps. Elle a plusieurs fonctions telles que la protection contre les microbes, thermorégulation, stress physique, et même des rayonnements nocifs {comme les rayons UV du soleil}. Les médicaments topiques ont une bonne efficacité par rapport aux autres méthodes conventionnelles pour la raison suivante telle que la facilité d'application, application indolore, ne nécessite pas de formation du personnel médical pour l'administration, aide à éviter le métabolisme de premier passage et peut être appliqué à tous les types de patients quel que soit leur âge. De tels mérites en ont fait une voie d'administration particulière dans le domaine médical [1].

Les gels sont une formulation semi-solide composés de deux phases contiennent des solides et des liquides [2]. La phase solide contient un agent gélifiant et la phase liquide contient du solvant. Sur la base de la polarité des solvants les gels sont classés en différents types organogel (solvant non polaire), hydrogel (solvant polaire) [1].

Certains nouveaux gels ont également été signalés, comme les émulgels et bigels [3]. Ils ont une bonne teneur en eau présente dans leur structure assurant l'hydratation de la couche cornée *"stratum corneum"*. L'hydrogel présent dans le bigels aide à une bonne hydratation de la couche cornée, et l'organogel présent dans le bigels contribue à une bonne pénétration de la substance curative.

Les bi-gels sont assez nouveaux par rapport aux autres formulations de gels. Celles-ci sont un système de dispersion semi-solide uniforme dont les deux phases sont mélangées donnant une seule phase homogène [4].

L'objectif de ce travail est l'étude et l'optimisation des caractéristiques structurelles et rhéologiques des Bigels afin d'avoir une meilleure combinaison pour formuler une forme topique de Bigel avec une stabilité améliorée et durable pour la délivrance de la Nystatine.

Notre travail, se compose principalement de trois chapitres comportant, chacun, l'essentiel de la bibliographie relative au thème de la partie qui y est développée:

Chapitre I : Généralités sur les bi-gels et la méthodologie plan d'expérience, après une introduction générale, le premier chapitre présente les notions générales sur les bi-gels et leurs caractéristiques et les notions générales sur la méthodologie des plans d'expérience que nous avons suivie pour bien organiser nos essais.

Chapitre II : Généralités sur la rhéologie. Ce chapitre est dédié aux notions générales de rhéologie. Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à la rhéologie des matériaux fluides, notamment le comportement des fluides en écoulement de cisaillement permanent.

Chapitre III : Etude expérimentale et modélisation d'un fluide non-newtonien rhéofluidifiant, Ce chapitre se compose en deux parties, dont la première regroupe les différents matériels et méthodes, et la deuxième comporte deux contributions, dans la première présente les résultats expérimentales et la deuxième présente la résultats de la modélisation et de l'optimisation des paramètres microstructurales et rhéologiques détaillés comme suit :

- Tests de criblage (pré-formulation).
- Planification des formulations à l'aide d'un plan d'expérience (Box-Behnken Design)
- Réalisation des formulations des bigels
- Caractérisation des bigels:
    - Physico-chimique {pH et test d'inversion des tubes pour confirmer la gélification}.
    - Microstructurales par observation microscopique {Distribution de taille des gouttelettes et le sens de dispersion}.
    - Rhéologique en cisaillement permanent {Rhéologie expérimentale : Rhéogrammes, paramètres rhéologiques {contrainte seuil, la viscosité apparente et la thixotropie}, Rhéologie structurale : recouvrance structurale}.
    - De la stabilité thermique et gravitationnelle.
    - De la teneur en principe actif dans les formulations {Nystatine}.
- Modélisation des paramètres microstructurale et rhéologique par la méthode surface de réponse RSM {Rhéologie théorique}.
- Optimisation et validation de la formulation la plus stable.

Enfin en conclusion, nous rappellerons l'essentiel des résultats obtenus et nous proposerons des perspectives de notre étude.

Chapitre I

CHAPITRE I : GENERALITES SUR LES BI-GELS ET LA METHODOLOGIE PLAN D'EXPERIENCES

1 Généralités sur les Bigels

En raison de l'observance élevée des patients, l'administration de médicaments topiques est l'un des systèmes d'administration de médicaments couramment utilisé. La formulation est appliquée sur la peau, où la peau est l'un des plus grands organes du corps. La peau a plusieurs fonctions dans le corps, notamment la protection contre les microbes, la thermorégulation, le stress physique et même contre les rayonnements nocifs tels que les rayons UV du soleil. Il a obtenu une bonne observance du patient par rapport à d'autres méthodes conventionnelles pour la raison suivante, telle que la facilité d'application, l'application indolore, ne nécessite pas de formation médicale personnel pour l'administration, aide à éviter le métabolisme de premier passage et peut être appliqué à tous les types de patients, quel que soit leur âge. De tels mérites ont fait de cette voie d'administration particulière l'une des meilleures dans le domaine médical. Les gels sont une formulation semi-solide composée de deux phases contiennent des solides et des liquides [1]. La phase solide contient un agent gélifiant/gélifiant et la phase liquide contient un solvant. Sur la base de la polarité des solvants, les gels sont classés en différents types organogel (solvant non polaire), hydrogel (solvant polaire). Certains nouveaux gels ont également été signalés, comme les émulgels et Bigels [2]. Ils ont une bonne teneur en eau présente dans leur structure assurant l'hydratation de la couche cornée. L'hydrogel présent dans le Bigels aide à une bonne hydratation de la couche cornée, et l'organogel présent dans le Bigels aide à une pénétration accrue. Les bi-gels sont assez nouveaux par rapport aux autres formulations de gels. Ces sont un système de dispersion semi-solide uniforme qui contient que deux phases de gel sont mélangées à l'aide d'un taux de cisaillement élevé et apparaissent visuellement comme une seule phase de gel [3].

1.1 Avantages des Bigels

Il existe plusieurs avantages des Bigels par rapport aux organogels et hydrogels tels que [4,5] :

- Amélioration de la stabilité.
- Donne la capacité de lavage.
- Bonne observance du patient sans compromettre les effets bénéfiques de l'huile.
- Ils sont faciles à préparer.
- Moins de surfactant, moins toxique.

- Ils peuvent accueillir à la fois les médicaments hydrophiles et lipophiles en raison de la présence de deux phases.
- Il peut facilement pénétrer à travers la peau. Par conséquent, c'est un meilleur choix pour administration transdermique de médicaments.
- Les bi-gels sont capables de réguler l'apport de substances actives.
- C'est un support approprié pour l'administration de médicaments iontophorétiques.

1.2 Inconvénients

- Séparation de phases en l'absence d'émulsifiant.
- Les bi-gels sont instables à des températures plus élevées et thermo-irréversibles.

1.3 Types de Bigels

La préparation des bi-gels est classée en quatre catégories [4]:

- Oléogel dispersé dans un système hydrogel (H/E) : Ce type de bi-gels contient de l'oléogel en phase dispersée dans le hydrogel en phase continue.
- Hydrogel dispersé dans du gel oléo (E/H) : Ce type de bi-gels contient de l'hydrogel en phase dispersée avec dans le oléogel en phase continue.
- Bi-gel bicontinu : Ces bi-gels se forment lorsque la formation du gel est effectuée à plus haute proportion d'hydrogel/oléogel dispersé dans une plus faible proportion de phase oléogel/hydrogel, respectivement.
- Complexe bi-gel : Ces bi-gels sont préparés en ajoutant un organogel/hydrogel à un mélange huile-dans-eau/ émulsion structurée eau-dans-huile.

2 Généralités sur la méthode de plan d'expérience

Le plan d'expérience, comme toute autre discipline scientifique, a sa propre terminologie, méthodologie et sujet de recherche. Le titre de cette discipline scientifique indique clairement qu'il traite des méthodes expérimentales. Un grand nombre d'expériences se font dans la recherche, le développement et l'optimisation du système. Cette recherche est effectuée dans les laboratoires, l'échelle pilote, et à grande échelle, les terrains agricoles, les cliniques, etc.

Une expérience peut être basée sur le physique, la psychologique ou le modèle. Elle peut être effectuée directement sur le sujet ou sur son modèle. Le modèle diffère généralement du sujet par ses dimensions et parfois dans sa nature. L'expérience peut également être effectuée sur un modèle mathématique abstrait. Lorsqu'un modèle décrit le sujet précisément, l'expérience sur le sujet est généralement remplacée par une expérience sur le modèle.

Dernièrement, en raison d'un développement rapide de la technologie informatique, les modèles physiques sont plus fréquemment remplacés par des modèles mathématiques abstraits.

Une expérience occupe une place centrale dans la science, en particulier de nos jours, en raison de la complexité des problèmes avec laquelle la science traite. La question de l'efficacité de l'utilisation d'une expérience est donc imposée. *J. Bernal* (1901-1971) a estimé que la recherche scientifique est organisée et effectuée de manière assez chaotique afin que le coefficient de son convivialité soit d'environ 2%. Pour augmenter l'efficacité de la recherche, il est nécessaire d'introduire quelque chose de complètement nouveau dans la recherche expérimentale classique [6].

Un type d'innovation pourrait être, pour appliquer des méthodes mathématiques statistiques ou pour développer la conception d'expériences. Le plan d'expérience est une approche planifiée pour déterminer les relations de cause et d'effet. Par la présente, ce qui suit est essentiel [6] :

- Réduction ou minimisation du nombre total d'essais;
- Variation simultanée de tous les facteurs qui formalise les activités de l'expérimentateur;
- Choix d'une stratégie claire qui permet d'obtenir des solutions fiables après chaque séquence d'expériences.

3 Présentation des plans d'expériences

Les plans d'expériences sont issus de méthodes mathématiques et statistiques appliquées à l'expérimentation. Les premiers scientifiques à s'être posé le problème de l'organisation des essais sont des agronomes. Ils avaient en effet beaucoup de paramètres à étudier et n'avaient pas la possibilité de multiplier le nombre d'expériences. De plus, la durée des expériences constituait une contrainte supplémentaire forte. C'est Fisher, qui, pour la première fois en 1925, proposa une méthode avec laquelle on étudiait plusieurs facteurs à la fois. Cette méthode fut reprise puis développée par des statisticiens et des mathématiciens qui définirent des tables d'expériences permettant de réduire considérablement le nombre d'expériences à effectuer sans diminuer la pertinence de la campagne d'essais. Les grandes entreprises se sont ensuite intéressées à cette méthodologie dans le cadre de l'approche qualité à la suite des travaux du docteur Taguchi. Il a fortement contribué à l'expansion de l'utilisation des plans d'expériences en milieux industriels au japon dans les années 1960. Au cours de ces dernières années, cette méthodologie, du fait de la pertinence des informations apportées, s'est développée dans la plupart des secteurs d'activités [7].

4 Contexte et objectifs des plans d'expériences

Le contexte de l'utilisation des plans d'expériences recouvre des phénomènes de type « boîte noire » (Figure 1), que l'on cherche à éclaircir pour mieux comprendre le fonctionnement et en optimiser les performances. La démarche est expérimentale : l'information sur le phénomène est acquise à partir des essais. Cela impose une connaissance minimale du phénomène étudié avant d'entreprendre les essais.

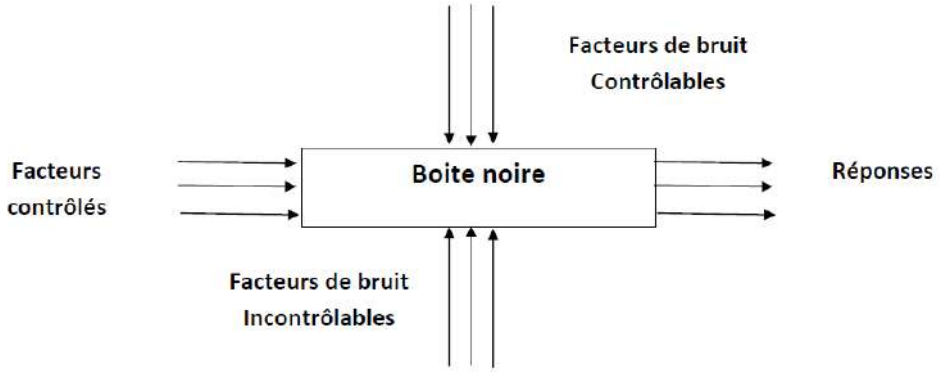


Figure 1: Système de boîte noire

5 Principe

La technique des plans d'expériences va permettre de répondre à nos exigences. En effet, son principe consiste à faire varier simultanément les niveaux de un ou plusieurs facteurs (qui sont des variables discrètes ou continues) à chaque essai. Ceci va permettre d'une part, de diminuer fortement le nombre d'expériences à réaliser tout en augmentant le nombre de facteurs étudiés et d'autre part, à détecter les interactions entre les facteurs et la détermination du réglage dit optimal de ces facteurs par rapport à une réponse. Le point délicat dans l'utilisation des plans d'expériences sera donc de minimiser le plus possible le nombre d'expériences à mener sans sacrifier la précision sur les résultats. Il existe actuellement un nombre important de plans différents. Chacun, par ses propriétés, permet de résoudre certains problèmes particuliers. On peut cependant, diviser les plans d'expériences en deux grandes catégories [7]:

- Les plans pour étudier (estimer et comparer) les effets des paramètres ;
- Les plans pour régler les paramètres afin d'atteindre un optimum.

Pour obtenir des informations pertinentes, une démarche méthodologique doit être suivie :

- définition des objectifs et critères;
- définition des facteurs à étudier et du domaine expérimental;
- construction du plan d'expériences;
- expérimentation;

- analyse des résultats;
- conduite éventuelle d'essais supplémentaires;
- validation des résultats;
- conclusion de l'étude.

A l'issue de cette procédure, on pourra conclure sur les résultats obtenus par les plans d'expériences.

6 Terminologie

6.1 Variables naturelles (réelles) ou facteurs

Ces facteurs étudiés sont notés Zj (j = 1 à k, k le nombre de facteurs). Lorsque la variable naturelle Zj prend deux niveaux dans une expérimentation, on convient de désigner par Zj (min) son niveau inférieur et par Zj (max) son niveau supérieur [7].

6.2 Variables codées

Le traitement des données, issues des plans d'expériences, exige l'utilisation de variables centrées, réduites et sans dimension, désignées par « variables codées », à la place des «variables réelles ». Pour cela, on associe à chaque variable réelle Zj une variable codée xj, qui prend le niveau (–1) pour le niveau Zj (min) et le niveau (+1) pour le niveau Zj (max).comme indiqué sur la **Figure 2**.

6.3 Domaine d'étude

On l'appelle aussi domaine expérimental. Il est délimité par les niveaux inférieurs et supérieurs des facteurs étudiés.

6.4 Plan d'expérimentation

Matrice déclinant l'ensemble des conditions expérimentales, imposées aux variables réelles pour la réalisation des différents essais, dans le cadre du plan d'expériences choisi ;

6.5 Matrice d'expériences

C'est la matrice qui rassemble les niveaux pris par les variables codées pour les différentes expériences à réaliser dans le cadre du plan choisi.

6.6 Formules de codage

L'établissement du modèle exprimant la réponse en fonction des paramètres opératoires, nécessite la transformation de ces derniers en variables codées ou variables centrées réduites.

La formule permettant le passage des variables réelles aux variables codées est :

$$X_j = \frac{Z_j - Z_j^0}{\Delta Z_j}, j = 1,2, \dots, k$$

$$Z_j^0 = \frac{Z_{j\,max} - Z_{j\,min}}{2} \text{ et } \Delta Z_j = \frac{Z_{j\,max} - Z_{j\,min}}{2}$$

Avec :

$x_1, x_2, \dots, x_k$: Variables centrées réduites ou variables codées ;

$Z_1, Z_2, \dots, Z_k$: Facteurs contrôlables (variables réelles) ;

$Z_1^0, Z_2^0, \dots, Z_k^0$: Variables réelles correspondantes au centre du plan ou parfois niveau fondamental ;

ΔZ_j : Unité ou intervalle de variation suivant l'axe des Z_j ;

Z_{min} : Valeur minimale de la variable réelle ;

Z_{max} : Valeur maximale de la variable réelle.

Il importe de bien préciser ce que nous entendons par « variables centrées réduites » car nous donnons ici, à cette expression, un sens différent de celui qui est habituellement retenu en statistiques, où une « variable centrée réduite » est une variable de moyenne nulle et de variance unité. La théorie des plans d'expériences utilise une définition différente pour les «variables centrées réduites ». Pour éviter toute confusion, précisons en le sens : Soit Z une variable qui au cours de l'expérimentation prend les valeurs extrêmes Z_{min} et Z_{max}, on fera correspondre à ces deux valeurs d'origine les variables centrées réduites -1 et +1 respectivement (**Figure 2**).

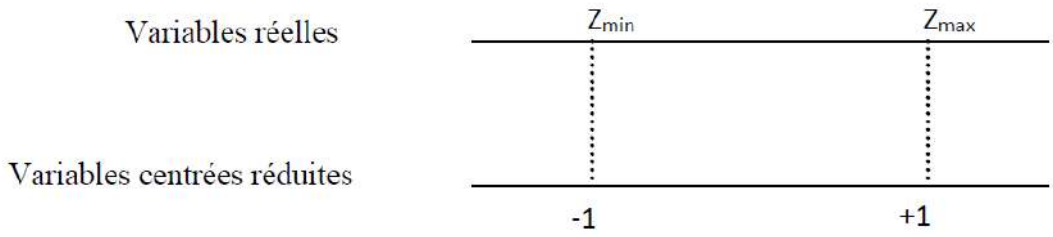


Figure 2 : Variables centrées réduites.

6.7 Effet d'un facteur

L'effet d'un facteur « A » sur la réponse « y » s'obtient en comparant les valeurs prises par «y» quand A passe du niveau (-1) au niveau (+1). Soient y1 et y_2 ces valeurs (Figure 3).

Nous distinguons :

- L'effet global par (y_2 - y_1)
- L'effet moyen par (y_2 – y_1)/2

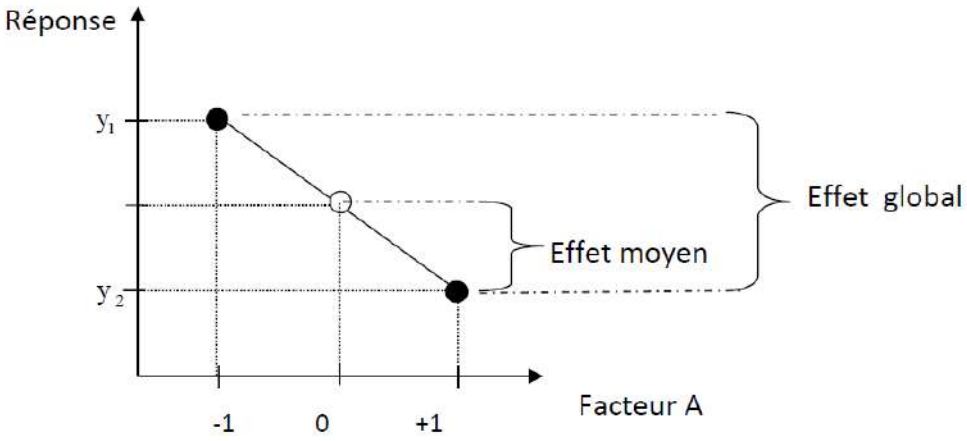


Figure 3: Illustration de l'effet global et de l'effet moyen

6.8 Notion d'interaction

Il y a interaction entre deux facteurs A et B si l'effet de A sur la réponse dépend du niveau de B ou inversement (Figure 4)

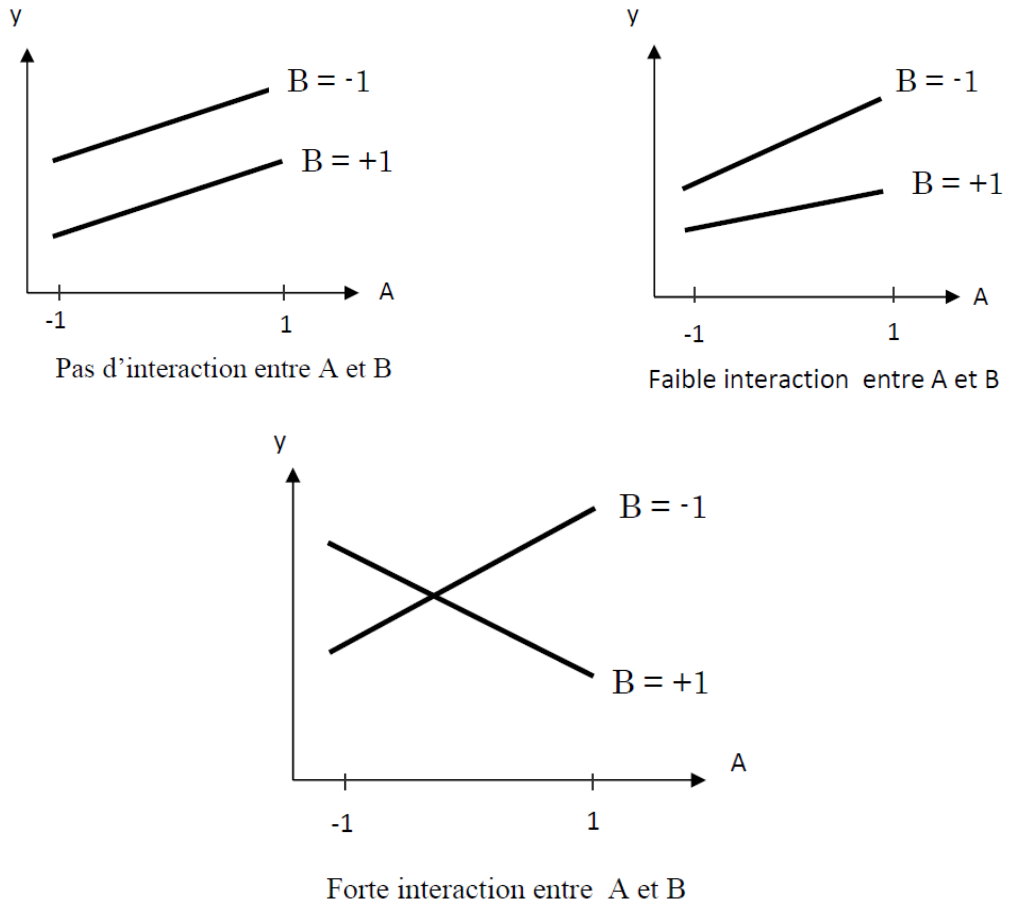


Figure 4 : Courbes d'interactions

7 Modélisation par les plans d'expériences par (RSM)

La méthodologie de surface de réponse (RSM) est une technique statistique qui utilise le plan d'expérience pour générer des modèles mathématiques qui décrivent l'ensemble de l'espace de conception expérimentale, dans lequel les variables de formulation et les conditions de traitement peuvent être modifiées. RSM est un ensemble de techniques mathématiques et statistiques basées sur l'ajustement d'une équation polynomiale aux données expérimentales, et décrit le comportement de l'ensemble de données, dans le but de faire des prévisions statistiques concernant les conditions expérimentales. RSM définit donc l'effet de variables indépendantes, seules ou en combinaison, sur le processus de développement de produits. La relation entre l'ensemble des réponses et les variables indépendantes est ainsi définie par RSM et donne un aperçu du processus étudié, ainsi que des facteurs qui affectent les propriétés globales de la formulation finale[8,9]. L'équation du modèle mathématique décrivant la relation entre la réponse mesurée et les trois variables d'entrée est la suivante :

$$\hat{Y} = \beta_0 + \sum_{j=1}^{k} \beta_j X_j + \sum_{\substack{j=1 \\ i \neq j}}^{k} \beta_{ij} X_i X_j + \sum_{j=1}^{k} \beta_{jj} X_j^2$$

Où xj sont les coordonnées des facteurs Zj exprimées en variables centrées réduites, (j =1,..., k). ŷ est l'estimée (valeur prédite par le modèle) de y (valeur expérimentale). Chaque valeur expérimentale Y_i est sujette aux erreurs aléatoires εi à distribution normale telle que:

$$Y_i = \hat{Y}_i + \varepsilon_i$$

Avec :

β_0 : Terme constant de l'équation de régression ;

β_j : Effets linéaires ;

β_{ij}: Effets d'interactions ;

β_{jj} : Effets quadratiques.

Les modèles mathématiques générés par les données expérimentales du plan d'expérience aident à la prédiction des réponses dans le domaine expérimental, et ces données peuvent être utilisées pour générer des rendus graphiques en trois dimensions. La visualisation graphique du modèle mathématique produit est connue sous le nom de diagramme de surface de réponse et est utilisée pour visualiser l'ensemble de l'espace de conception afin de déterminer les conditions expérimentales optimales pour le développement du produit[8,10,11].

L'objectif principal de RSM est donc d'obtenir un modèle mathématique où la connaissance de la dépendance des réponses aux variables ou facteurs d'entrée peut être utilisée pour prédire la réponse sur l'ensemble du domaine expérimental. Ce modèle prédictif permet d'optimiser le processus de formulation pour maximiser ou minimiser les réponses mesurées, obtenir un produit avec des propriétés dans une plage de valeurs fixée, et savoir à tout moment quelles sont les conditions optimales de fabrication pour obtenir un produit avec un ensemble spécifique de propriétés [11]. RSM aide ainsi à atteindre des performances optimales du processus de développement de produits. Il permet de respecter les spécifications requises du produit tout en minimisant les coûts. Il fournit également une meilleure compréhension du produit et du rôle important que jouent les facteurs de traitement et de formulation dans la production d'une formulation réussie. En incorporant le plan d'expérience dans le cadre de l'optimisation, cela permet de gagner du temps, car divers facteurs peuvent être modifiés simultanément et un nombre minimum d'expériences est nécessaire pour obtenir le maximum d'avantages et élucider une formulation qui intègre les caractéristiques requises en termes de toutes les réponses nécessaires [12].

Le RSM est fréquemment utilisé dans la recherche et le développement industriels et est utile dans la conception, le développement et la formulation de nouveaux produits, ainsi que dans l'amélioration des produits existants[13,14]. L'optimisation d'un produit de manière aussi systématique permet de produire un produit de meilleure qualité, tout en introduisant la robustesse du processus de formulation et de fabrication, ce qui permet à son tour de réaliser plus efficacement la mise à l'échelle et la validation du procédé [15].

Il existe différentes méthodes de conception expérimentale disponibles pour l'optimisation. Les plus couramment utilisés qui conviennent lorsque plusieurs variables sont étudiées sont illustrés sur la figure 5 et comprennent le plan composite central (CCD), le plan de Box-Behnken, le plan de Plackett-Burman, ainsi que les plans factoriels complets ou fractionnaires[9,14]. Les conceptions factorielles complètes nécessitent le plus grand nombre d'expériences, ce qui en fait la conception la plus exigeante en manipulation. Il permet une détermination efficace des effets d'interaction principaux et d'ordre inférieur, bien qu'il puisse être difficile d'ajuster les modèles polynomiaux d'ordre secondaire ou supérieur. Un CCD nécessite moins d'essais expérimentaux qu'un plan factoriel complet, tout en fournissant des prédictions de haute qualité des effets d'interaction linéaires et quadratiques des facteurs sélectionnés. La conception de Box–Behnken a été développée pour minimiser les essais expérimentaux, nécessitant moins d'essais que pour une conception factorielle complète ou CCD, mais ne convient pas pour ajuster des équations autres qu'un polynôme du second ordre.

Un plan de Plackett-Burman est la méthode la moins exigeante en termes d'essais pour déterminer les principaux effets des facteurs pour les systèmes à facteurs multiples. La réduction significative du nombre d'expériences signifie cependant qu'il s'agit d'une "conception saturé", et qu'un polynôme du second ordre ne peut donc pas être utilisé, et que le design ne pourra pas fournir d'informations sur les effets d'interaction entre les facteurs[9].

8 Le design de Box-Behnken comme outil d'optimisation

Les conceptions Box-Behnken (BBD) [16] sont une classe de ou des conceptions de second ordre presque rotatives basées sur trois niveaux plans factoriels incomplets. Pour trois facteurs, sa représentation graphique peut être vue sous deux formes :

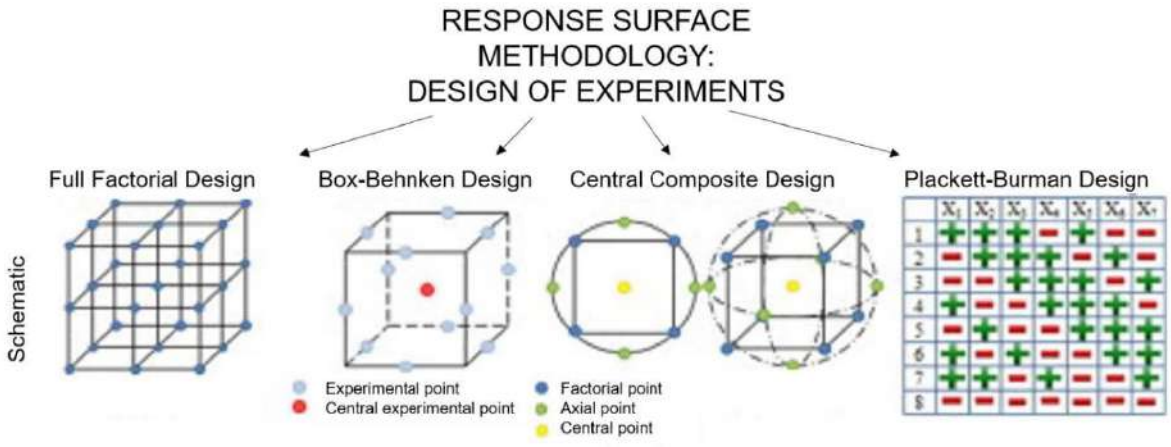


Figure 5 : Les méthodes de des plans d'expériences les plus utilisés pour RSM[9].

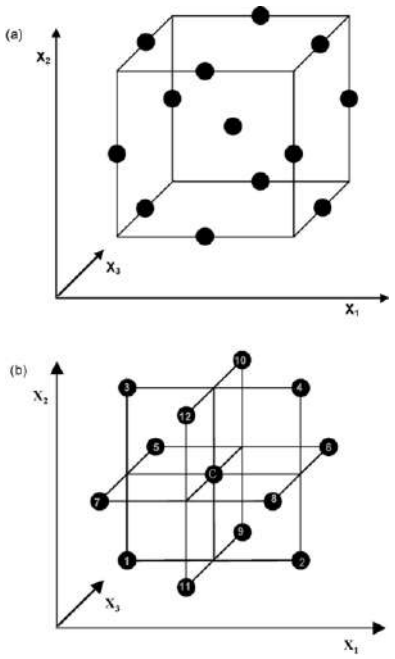


Figure 6 : (a) le cube pour BBD et trois plans factoriels imbriqués (b) Une figure de trois plans factoriels imbriqués 2^2 et un point central

Le nombre d'expériences (N) nécessaires au développement de BBD est défini comme $N = 2k(k-1) + C_0$, (où k est le nombre de facteurs et C_0 est le nombre de points centraux). A titre de comparaison, le nombre d'expériences pour un plan composite central est $N = 2k + 2k + C_0$.

Une comparaison entre le BBD et une autre surface de réponse conceptions (composite central, matrice de Doehlert et matrice complète à trois niveaux plan factoriel) a démontré que le BBD et Doehlert matrice sont légèrement plus efficaces que le composite central mais beaucoup plus efficace que les plans factoriels complets à trois niveaux où l'efficacité d'un plan expérimental est définie comme le nombre de coefficients dans le modèle estimé diviser par le nombre d'expériences. Le tableau 1 établit une comparaison entre les efficacités du BBD et autres plans de surface de réponse pour le modèle quadratique. Ce tableau montre également que les plans factoriels complets à trois niveaux sont coûteux lorsque le nombre de facteurs est supérieur à 2.

Un autre avantage du BBD est qu'il ne contient pas combinaisons pour lesquelles tous les facteurs sont simultanément à leurs niveaux les plus élevés ou les plus bas. Ces conceptions sont donc utiles pour éviter des expériences réalisées dans des conditions extrêmes, pour lesquelles des résultats insatisfaisants pourraient se produire. A l'inverse, ils ne sont pas indiqués pour des situations où l'on voudrait connaître les réponses aux extrêmes, c'est-à-dire aux sommets du cube. BBD pour quatre et cinq facteurs peut être arrangé en orthogonal blocs, comme indiqué dans le tableau 2. Dans ce tableau, chaque combinaison (± 1, ± 1) dans une rangée représente un plan complet de 2^2. Des lignes pointillées séparent les différents blocs. En raison de l'orthogonalité des blocs, le modèle de second ordre peut être augmenté pour inclure les effets de bloc sans affecter les estimations des paramètres, c'est-à-dire que les effets eux-mêmes sont orthogonaux aux effets de bloc. Ce blocage orthogonal est une propriété souhaitable lorsque les expériences doivent être disposées en blocs et que les effets de bloc sont susceptibles d'être importants.

Tableau 1 : Comparaison de l'efficacité de la conception composite centrale (CCD), de la conception Box-Behnken (BBD) et de la conception Doehlert (DM)[17]

Facteurs (*k*)	Nombre des coefficients (*p*)	Nombre des expériences (*f*)			Efficacité (*p*/*f*)		
		CCD	DM	BBD	CCD	DM	BBD
2	6	9	7	–	0.67	0.86	–
3	10	15	13	13	0.67	0.77	0.77
4	15	25	21	25	0.60	0.71	0.60
5	21	43	31	41	0.49	0.68	0.61
6	28	77	43	61	0.36	0.65	0.46
7	36	143	57	85	0.25	0.63	0.42
8	45	273	73	113	0.16	0.62	0.40

Tableau 2 : Niveaux de facteurs codés pour les conceptions Box-Behnken pour les optimisations impliquant quatre et cinq facteurs [17]

Four-factor				Five-factor				
x_1	x_2	x_3	x_4	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5
±1	±1	0	0	±1	±1	0	0	0
0	0	±1	±1	0	0	±1	±1	0
0	0	0	0	0	±1	0	0	±1
----------				±1	0	±1	0	0
±1	0	0	±1	0	0	0	±1	±1
0	±1	±1	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	----------				
				-				
----------				0	±1	±1	0	0
±1	0	±1	0	±1	0	0	±1	0
0	±1	0	±1	0	0	±1	0	±1
0	0	0	0	±1	0	0	0	±1
				0	±1	0	±1	0
				0	0	0	0	0

9 Choix du plan d'expérience

La partie la plus importante d'un procédé en utilisant le RSM est le choix du plan d'expérience, le choix d'une conception expérimentale appropriée, est essentielle au succès de l'étude. Le choix de la conception expérimentale dépend d'un certain nombre d'aspects, y compris la nature du problème et/ou de l'étude (par exemple, une étude de dépistage, d'optimisation ou de robustesse), les facteurs et les interactions à étudier (par exemple, quatre, six ou neuf facteurs et principaux effets ou interactions bidirectionnelles) et les ressources disponibles (par exemple, le temps, la manipulation, le coût et les matériaux). L'utilisation des connaissances antérieures d'un produit ou d'expériences antérieures pour identifier les interactions possibles entre les paramètres de processus d'entrée avant d'effectuer une

expérience joue également un rôle clé dans la sélection d'une conception expérimentale appropriée [18].

10 Analyse statistique

Une fois les données recueillies selon le modèle choisi, les résultats doivent être analysés à l'aide de méthodes statistiques afin de pouvoir tirer des conclusions objectives. De nombreux logiciels sont disponibles pour aider à accomplir cette opération, y compris ceux qui aident les utilisateurs à choisir une conception et ceux qui effectuent une analyse statistique, rapportent les résultats et génèrent un modèle mathématique. L'un de ces modèles est l'ANOVA, qui est une méthode statistique basée sur le test F pour évaluer la signification des termes du modèle. Une fois que la pertinence de ces termes et du modèle global satisfait une vérification ANOVA, l'étape suivante consiste à déterminer ce qui ne peut pas être modélisé. Cela se fait par analyse résiduelle [18] .

11 Conclusions

Ce chapitre regroupe deux partie essentielles, la première concerne les Bigels et leurs avantage et incontinents, par contre la deuxième présente quelques généralités sur la méthode de plan d'expérience en montrant la puissance et l'utilité des PE tout en expliquant comment planifier et analyser une étude expérimentale. Avec ces méthodes on obtient le maximum de renseignements avec le minimum d'expériences. La compréhension de cette méthode s'appuie sur deux notions essentielles, celle d'espace expérimental et celle de modélisation mathématique des grandeurs étudiées

Chapitre II

CHAPITRE II: GENERALITES SUR LA RHEOLOGIE

1 Introduction

La rhéologie est une branche de la physique qui étudie l'écoulement ou la déformation des corps sous l'effet des contraintes qui leur sont appliquées, en fonction de la vitesse d'application de ces contraintes ou de leur variation au cours du temps.

L'étymologie du mot rhéologie proviendrait du grec (*rheo* : couler et *logos* : étude). Le mot *rheology* a été introduit la première fois en 1929 par Eugen Bingham. Le mot français « rhéologie » en 1943 [1].

La rhéologie permet également de déterminer les propriétés mécaniques macroscopiques à partir d'une étude basée sur la structure micro ou nanoscopique du matériau, par exemple elle nous renseigne sur la taille moléculaire, l'architecture d'un polymère en solution, ou encore la distribution de taille des particules dans une suspension [2].

La rhéologie se décompose en plusieurs axes d'études :

- **Rhéologie expérimentale :** permet la détermination expérimentale des relations de comportement (entre les contraintes et la déformation ou vitesse de déformation).
- **Rhéologie structurale :** permet l'explication des comportements à partir de la structure des matériaux.
- **Rhéologie théorique :** Etablie des modèles mathématiques des comportements indépendamment de la structure microscopique.

L'objet de la rhéologie est la compréhension de la réponse des fluides à une contrainte imposée. La viscosité est la résistance à l'écoulement d'un fluide soumis à une contrainte tangentielle. Lorsque la viscosité augmente, la capacité du fluide à s'écouler diminue. Pour un liquide, la viscosité tend généralement à diminuer lorsque la température augmente. On pourrait croire que la viscosité d'un fluide s'accroit avec sa densité mais ce n'est pas forcément le cas [3].

L'huile est moins dense que l'eau cependant elle est nettement plus visqueuse. A titre d'exemple, la densité de l'huile de colza est égale à 0.92 (20°C) et celle de l'eau est égale à 1[2].

La viscosité dépend de nature physicochimique des produits, de la présence dans le fluide d'objet de grande taille par rapport à l'échelle atomique comme les macromolécules, des particules dans les suspensions, ou des gouttelettes dans les émulsions.

Dans le cas des polymères, les paramètres du procédé d'élaboration ou de transformation (la température, la pression, le gradient de vitesse appliquée, le temps de traitement) influent sur la viscosité. En fonction de leur comportement rhéologique, les fluides sont classés :

- Soit Newtoniens pour lesquels il y a proportionnalité à tout instant entre les contraintes et les taux de cisaillement ou les gradients de vitesse.

Dans ce type des fluides la viscosité reste constante, cela signifie que le fluide continue à s'écouler indépendamment des forces extérieures qui agissent sui lui. Par exemple, l'eau est un fluide Newtonien parce qu'elle continue à montrer la même viscosité quel que soit la vitesse à laquelle elle est agitée. Les solutions aqueuses et les huiles de faibles viscosités, la plus part des solvants, l'air, de nombreux gaz, sont des exemples de fluides Newtoniens. Pour un fluide Newtonien, la viscosité ne dépend que de la température et de la pression. Si le fluide Newtonien n'est pas un corps pur, sa viscosité dépend aussi de la composition chimique [2].

- Soit non-Newtoniens pour lesquels la relation contraintes-taux de cisaillement (ou gradient de vitesse) n'est plus linéaire et peut dépendre de la manière de l'écoulement. La viscosité n'est pas constante et dépend des contraintes et de taux de cisaillement, on parle de viscosité apparente. Ces fluides peuvent être :

- **Rhéofluidifiants (ou pseudo plastiques) :**
  Qui s'écoulent même sous une contrainte faible mais ils ont une viscosité apparente qui diminue lorsque la contrainte croit. Comme exemple de ce type de fluide on trouve les suspensions diluées de particules solides ou de polymères.
- **Rhéoépaississants (ou dilatants) :**
  Sont des fluides dont la viscosité augmente avec la contrainte appliquée. Comme exemple de ce type de fluide on trouve les suspensions concentrées ou encore le sable mouillé.
- **Rhéofluidifiants à seuil (ou plastiques) :**
  Pour lesquels il n'y a pas d'écoulement tant que la contraint appliquée ne dépasse pas une valeur critique (τ_C). Leur viscosité diminue ensuite si une contrainte supérieure au seuil est appliquée. Comme exemple de ce type de fluide on trouve les boues de forage pétrolier.

On outre ; dans un fluide non Newtonien, la mise en rotation provoque soit l'apparition d'un creux qui se comble graduellement au fil du temps ; on voit ce comportement dans crèmes, les suspensions d'amidon et les plastisols, soit une ascension du fluide autour de l'agitateur, phénomène dit « effet Weissenberger » à cause de la thixotropie [4]. A titre de comparaison, dans les cas des fluides Newtoniens il y a creusement de la surface libre à cause des forces centrifuges.

2 Grandeurs étudiées en rhéologie

2.1 Contrainte de cisaillement (τ)

Un écoulement est dit laminaire lorsqu'il est régulier (qu'il ne présente pas trop de variations spatiales ou temporelles), il est appelé aussi stationnaire. La viscosité stabilise et régularise les écoulements de façon générale. Un fluide présentant une viscosité importante s'écoulera de façon laminaire [3].

Un écoulement est caractérisé par son nombre de Reynolds, qui permet de se faire une idée sur la nature de l'écoulement : quand ce nombre est faible, l'écoulement est laminaire, quand il dépasse certaine valeur, l'écoulement est en général instable ou turbulent [5]. On considère l'expérience suivante ou il y a un mouvement de cisaillement que peut subir le fluide.

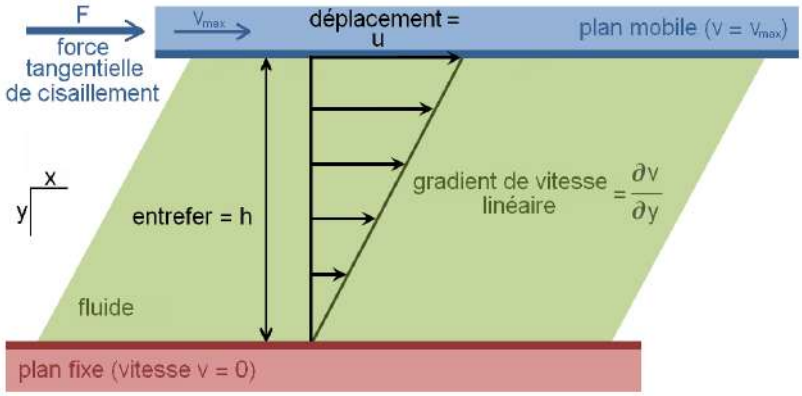


Figure 1 : Expérience de mouvement de cisaillement sur fluide

On tire sur une feuille d'aluminium qui se trouve au-dessus d'un fluide afin que celle-ci soit animée de la vitesse $\mathbf{v_{max}}$.

On montre que $\mathbf{v_{max}}$ augmente avec **F** et **h**, diminue avec **S**.

F : la force ; **h** : la hauteur ; **S** : la section.

La contrainte de cisaillement c'est la force que l'on exerce par unité de surface du fluide

$\boldsymbol{\tau = \frac{F}{S}}$ Unité : Pascals (Pa) ou Newton/m², en système CGS dynes/cm.

2.2 Gradient de vitesse ($\frac{dv}{dz}$)

Dans l'expérience précédente, que se passe-t-il au sein de fluide ?

- Si $\mathbf{v_0}$ n'est pas trop grande, les molécules du fluide visqueux en contact avec la feuille d'aluminium sont entrainées à la vitesse $\mathbf{v_{max}}$, par tranche de couche mince.
- Les forces de Van Der Waals permettent de transférer une partie de l'énergie cinétique de cette couche aux molécules en dessous qui sont à leur tour entrainées mais à une vitesse moins

forte. Plus ces forces d'interactions sont fortes, plus le fluide est visqueux et plus la vitesse décroit vite quand on s'éloigne de la couche qui est en contact avec la feuille d'aluminium.

- Le mouvement se propage en s'atténuant au sein du liquide, il est nul au contact de la plaque de support qui est fixe.

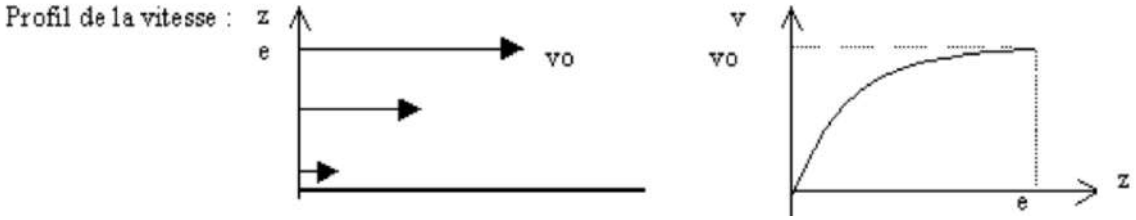


Figure 2 : Profil de la vitesse de cisaillement

Le gradient de la vitesse va traduire l'évolution de la vitesse au sein du fluide :

Gradient de vitesse= $\frac{dv}{dz}$ unité : en s^{-1}

Cette grandeur dépend de la contrainte de cisaillement appliquée et de la nature de fluide [6].

2.3 Déformation de cisaillement (γ)

Considérons un petit élément de surface d'une nappe de fluide **dS** situé à l'endroit **z** l'instant t=0. Après le début de l'expérience, elle aura parcouru une distance x qui dépend de z et de t. A l'endroit z+dz, elle aurait parcouru x+dx.



Figure 3 : Déformation de cisaillement

La déformation de cisaillement traduit la variation de la distance parcourue par dS en fonction de son éloignement de la plaque support qui est fixe $\gamma = \frac{dx}{dz}$ (Grandeur sans dimension). La déformation est la variation de déplacement lorsqu'on passe d'une couche à une couche infiniment voisine. Cette variation caractérise un mouvement de cisaillement pour lequel les différentes couches ont des déplacements relatifs les unes par rapport aux autres [7].

2.4 Vitesse de cisaillement ($\dot{\gamma}$)

Calculons la variation de la déformation au cours du temps appelée vitesse de cisaillement : $\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt} = \frac{d(dx/dz)}{dt} = \frac{d(dx/dt)}{dz} = \frac{dv}{dz}$ unité en s^{-1}. Cette grandeur est donc identique au gradient de vitesse, spécialement dans le cas simple d'un mouvement laminaire plan traité ici. Dans la rhéologie on cherche à établir une fonction d'état qui relie entre la contrainte τ et la déformation γ.

2.5 Viscosité dynamique (μ)

Dans l'expérience précédente, lorsqu'on augmente **F**, la contrainte τ augmente au sein du fluide. Lorsqu'on augmente $\mathbf{v_0}$, la déformation ε augmente au sein du fluide. La viscosité dépend de la façon dont τ varie en fonction de $\dot{\gamma}$ [5].

On appelle viscosité dynamique : $\mu = \tau/\dot{\gamma}$

Unité : Pa.s ou poiseuille dans le système international (symbole Pl).

Unité usuelle : la poise : 1 poise= $\frac{1}{10}$ Pl (symbole Po)

2.6 Viscosité cinématique (v)

Elle est exprimée par l'expression suivante : $v = \frac{\mu}{\rho}$ Où ρ est la masse volumique du fluide.

Unité dans le système international : $Pa.s.Kg^{-1}.m^3$. On montre que c'est aussi le $m^2.s^{-1}$.

Unité usuelle : 1Stokes (St)=$10^{-4} m^2.s^{-1}$ ou son sous-multiple. Les centistokes.

Cette dernière unité est pratique pour des fluides de viscosité proches de celle de l'eau, qui a une viscosité de 1 centistokes.

Remarque : Il existe d'autres façons d'exprimer la viscosité. Par exemple en degré Engler (sans dimension) : c'est le rapport $\frac{v}{v_{eau}} = \frac{t}{t_{eau}}$ où t et t_{eau} sont des temps d'écoulement du fluide et de l'eau respectivement mesurés dans les mêmes conditions expérimentales. Le tableau suivant montre quelques valeurs de viscosités [2].

Ainsi, comparons l'eau et l'hexane, qui de volumes moléculaires similaires : on sait que l'eau présente des interactions moléculaires fortes (liaisons hydrogènes) alors que dans l'hexane elles sont très faibles. On observe effectivement que la viscosité de l'hexane est beaucoup plus faible que celle de l'eau.

Tableau 1 : Valeurs de viscosités de quelques produits à 20°C et 1 bar

Produits	**Viscosité dynamique μ (Pa.s)**	**Viscosité cinématique v ($m^2.s^{-1}$**
CO_2	14.8×10^{-6}	8.04×10^{-6}
Air	18.5×10^{-6}	15.6×10^{-6}
Aniline	0.47×10^{-3}	0.46×10^{-6}
Toluène	0.59×10^{-3}	0.681×10^{-6}
Benzène	0.652×10^{-3}	0.741×10^{-6}
Eau	1.005×10^{-3}	1.007×10^{-6}
Ethanol	1.20×10^{-3}	1.51×10^{-6}
Mercure	1.554×10^{-3}	0.1147×10^{-6}
Lait	2.0×10^{-3}	1.93×10^{-6}
Sang de l'homme à 37°C	4.0×10^{-3}	
Huile d'olive	84×10^{-3}	91.5×10^{-6}
Glycérol	1.49	1182×10^{-6}
Miel (liq après agitation)	6	4280×10^{-6}
Gels/Crèmes	1 à 100	
Vernis/Peintures	10 à 1000	
Résines/Goudron/ Bitume	100 à 100000	
Glace à 0°C	10^{13}	
Granit	10^{20}	

Remarque : La viscosité est liée aux interactions de Van Der Waals existant au sein des fluides.

3 Paramètres influençant la viscosité

3.1 Pression

- Pour les liquides : son influence est négligeable.
- Pour les gaz : si la pression augmente, il y a plus de frottements au sein du fluide, la viscosité augmente un peu[2].

Exemple : Air à 20°C : $\mu=1{,}72.10^{-5}$ Pa.s sous 1 atm, $\mu=1{,}82.10^{-5}$ Pa.s sous 20 atm.

3.2 Température

- Pour les gaz : La viscosité augmente un peu avec la température.

Exemple : Air sous 1 atm : $\mu=1{,}72.10^{-5}$ Pa.s à 20 °C, $\mu=2{,}29.10^{-5}$ Pa.s à 100°C

- Pour les liquides : La viscosité peut varier beaucoup avec la température (de l'ordre de 0,5 à 10% par °C).

Pour les liquides purs comme l'eau, l'huile, l'alcool, on montre qu'elle suit une loi exponentielle croissante : $\mu = A \exp\left(\frac{B}{T}\right)$.

Exemple :

- Eau : μ=1,008.10^{-3} Pa.s à 20°C μ=0,660.10^{-3} Pa.s à 40°C
- Miel : Si on augmente la température de 1°C, sa viscosité augmente par 10.
- Expérimentalement, il est donc très important de réguler la température lorsqu'on veut faire une mesure précise de la viscosité. La plus part des appareils permettent de travailler à 0,01 °C prés.

4 Rhéogrammes

Ce sont des courbes qui traduiront le comportement mécanique des fluides sous l'effet de cisaillement. Le comportement d'un fluide peut être différent si on change la façon de le cisailler (si la contrainte appliquée varie, il peut en son sein se déformer différemment, sa viscosité peut donc varier). Les relations entre la contrainte de cisaillement, la vitesse de cisaillement, la viscosité sont donc des fonctions d'état du fluide [8].

Exemple : $\tau = f(\dot{\varepsilon})$ $\mu = f(\dot{\varepsilon})$

Leur représentation graphique est appelée rhéogramme. Ces courbes sont déterminées grâce à des rhéomètres. La substance étudiée y est cisaillée entre deux surfaces solides, l'une au repos et l'autre mobile, ou bien le cisaillement est obtenu par application d'une pression motrice dans un tube d'écoulement.

Remarque : Dans beaucoup de rhéomètres, les surfaces sont cylindriques et non pas planes, le mouvement n'est plus laminaire plan.

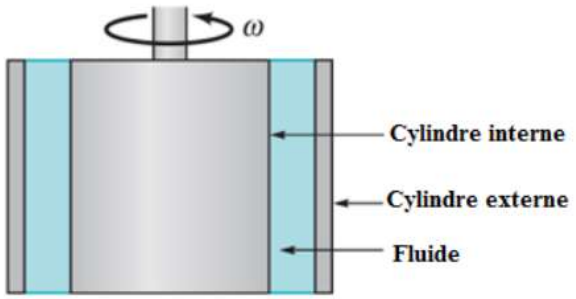


Figure 4 : Géométrie pour l'écoulement de couette

Ceci modifie un peu les relations précédentes, à savoir :

- Le gradient de vitesse est $\frac{dv}{dr} = \frac{d(\omega\, r)}{dr} = \omega + r\frac{d\omega}{dr}$

(ω est la vitesse angulaire d'une plaque de fluide à la distance r de l'axe de rotation)

- La déformation de cisaillement $\acute{\varepsilon} = r\frac{d\alpha}{dr}$

α est l'angle qu'a parcouru un point de plaque situé à une distance r quand il s'écoulé un instant t depuis le début du cisaillement.

- La vitesse de déformation $\acute{\varepsilon} = \frac{d\varepsilon}{dt} = r\frac{d(d\alpha/dt)}{dr} = r\frac{d\omega}{dr}$

Il n'y a donc encore une ressemblance entre la vitesse de déformation et le gradient de vitesse.

Remarque : Si un appareil fait une mesure à $\acute{\varepsilon}$ et τ données (souvent non déterminés), on l'appelle viscosimètre. S'il fait varier $\acute{\varepsilon}$ et τ, on l'appelle rhéomètre.

5 Différents comportements rhéologiques à T et P constantes

5.1 Fluides Newtoniens

Un fluide est dit Newtonien si sa viscosité est indépendante de la contrainte appliquée. On dit que le fluide est parfait ou linéaire. La viscosité dynamique **μ** est alors souvent notée η. Loi de Newton : $\mu = \frac{\tau}{\acute{\varepsilon}} = constante$

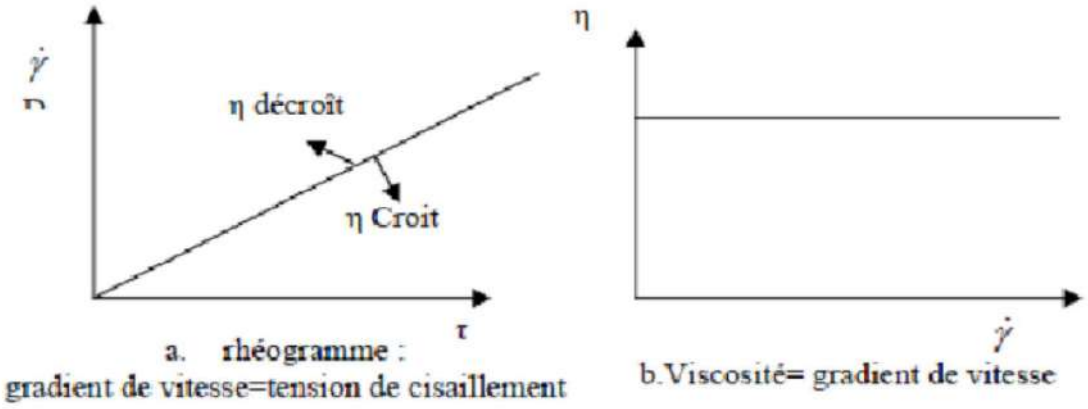


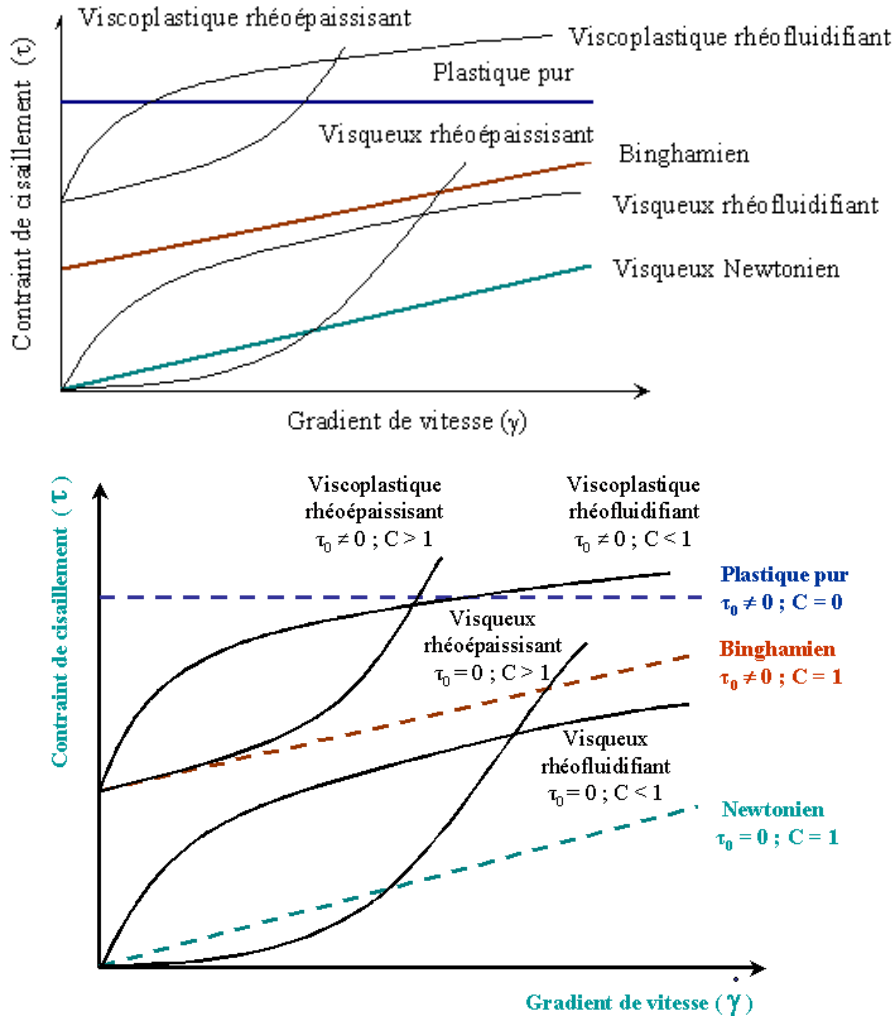
Figure 5 : Rhéogramme d'un fluide Newtonien

Le rhéogramme $\tau = f(\acute{\varepsilon})$ d'un tel fluide est donc une droite passant par l'origine de pente μ. C'est en général le cas des gaz et des liquides purs.

5.2 Fluides non Newtoniens indépendants du temps

❖ **Fluides rhéofluidifiants (ou pseudoplastiques)**

Ces fluides ont une viscosité qui diminue si la contrainte de cisaillement augmente ou si la vitesse de déformation augmente.



Avec C=n, $\tau_0=\tau_C$

Figure 6 : Rhéogramme de fluides indépendants du temps

Les suspensions de particules asymétriques ont souvent ce comportement : plus on cisaille vite, plus ces particules s'orientent dans le sens de l'écoulement et leurs interactions de frottement diminuent. C'est le cas du sang, des polymères liquides à longue chaine, des jus de fruits (abricot, tomate). Les fluides rhéofluidifiants peuvent être modélisés par une loi de puissance dite loi d'Ostwald-de Waele $\tau = k\dot{\varepsilon}^n$ avec n<1 avec k : Indice de consistance, n indice d'écoulement. Une extension du modèle en loi de puissance est la relation de Carreau, ou Shandraw [8].

❖ **Fluides rhéoépaississants (ou dilatants)**

Leur viscosité augmente si la contrainte de cisaillement augmente (ou la vitesse de déformation augmente). C'est le cas de certaines solutions d'amidon dans l'eau. Les fluides rhéoépaississants peuvent être modélisés par une loi de puissance dite loi d'Ostwald :

$\tau = k\dot{\varepsilon}^n$ avec n>1, k : Indice de consistance, n indice d'écoulement. Si $n = 1$, on retrouve le cas des fluides Newtoniens.

❖ **Corps plastiques**

Ce sont des fluides non Newtoniens qui ne s'écoulent qu'à partir d'une certaine contrainte seuil. Ce comportement est généralement lié à l'existence d'une structure tridimensionnelle assez rigide, qui ne se rompt que si on exerce une force assez grande. Exemple : chocolat fondu et margarine [9]. Les peintures « qui ne coulent pas » en sont un exemple caractéristique de ce type de fluide. Sous l'effet de leur propre poids, elles sont suffisamment visqueuses pour ne pas couler lorsqu'elles sont appliquées, la contrainte est en dessous du seuil d'écoulement. Par la suite, si la contrainte que l'on exerce avec le pinceau est supérieure au seuil d'écoulement, la peinture est assez fluide pour pouvoir être étalée sans problème.

Selon la modélisation, on distingue principalement deux types de fluides plastique de Bingham et de Casson. La différence entre ces deux types réside dans le fait qu'au-delà du seuil d'écoulement τ_c le liquide se comporte comme un liquide Newtonien pour Bingham, et qu'au-delà du seuil d'écoulement τ_c le liquide se comporte comme un liquide plastique rhéofluidifiant pour Casson [10].

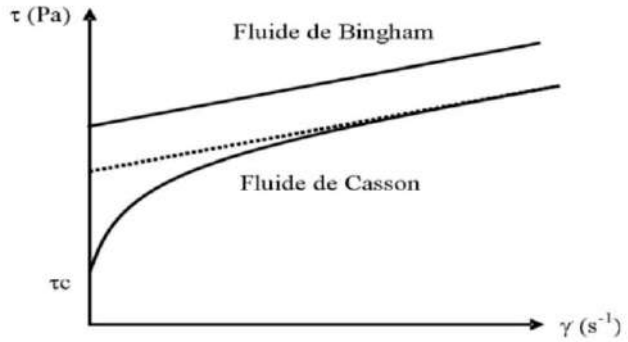


Figure 7 : Rhéogramme de différents comportements plastiques [10]

Ce type de produit peut être modélisé par une loi du type : $\tau = k\dot{\varepsilon} + \tau_c$. Dans la bibliographie un autre modèle est proposé, c'est celui de Herschel-Bulkley : $\tau = \tau_c + k(\dot{\varepsilon})^n$, où: τ_c est le seuil de cisaillement, n et k deux constantes du modèle (paramètres caractéristiques de l'écoulement rhéologique). Nous voyons que quand n = 1 et $\tau_c \neq 0$, nous retrouvons le cas Binghamien. Quand n = 1 et $\tau_c = 0$, nous retrouvons le cas Newtonien. En variant la constante n et le seuil de cisaillement τ_c, on peut tenter d'exprimer les fluides rhéoépaississants et rhéofluidifiants. Des modèles analogiques peuvent aussi rendre compte des déformations d'écoulement le cas des corps à seuil plastique. Le patin qui ne glisse qu'à partir d'un seuil de contrainte τ_c représente le modèle analogique adéquat. La représentation symbolique d'un fluide de Bingham est l'association en parallèle d'un patin et d'un

amortisseur [10]. Autres modèle Herschel-Bulkley en variant n et τ_c, tel que le modèle de Casson donné par l'expression suivante :$\left(\sqrt{\tau} - \sqrt{\tau_c}\right)^2 = k\dot{\varepsilon}$.

5.3 Fluides non Newtoniens dépendants du temps « Thixotropie »

Certains liquides peuvent avoir un écoulement dont les caractéristiques dépendent des traitements antérieurs. Dans ce cas, la viscosité apparente n'est plus fixée pour une valeur donnée de la contrainte ou du taux de déformation mais dépend également du temps [7].

Le comportement des fluides non Newtoniens dépend du temps car les modifications de structures microscopiques ne sont pas instantanées. On a ainsi des manifestations diverses de ces phénomènes dans les tracés de rhéogrammes.

Exemple : On trace une rhéogramme $\tau = f(\dot{\varepsilon})$ en faisant croitre puis décroitre régulièrement$\dot{\varepsilon}$, à fin de revenir à la valeur initiale. On réalise ce qu'on appelle "charge" puis une "décharge".

Si on applique des valeurs de vitesse de cisaillement assez fortes pendant assez longtemps, on obtient un diagramme ou la structure a été modifiée durablement lors de la charge et le comportement du produit est affecté, la rhéogramme de décharge est différente, liquide est globalement moins visqueux.

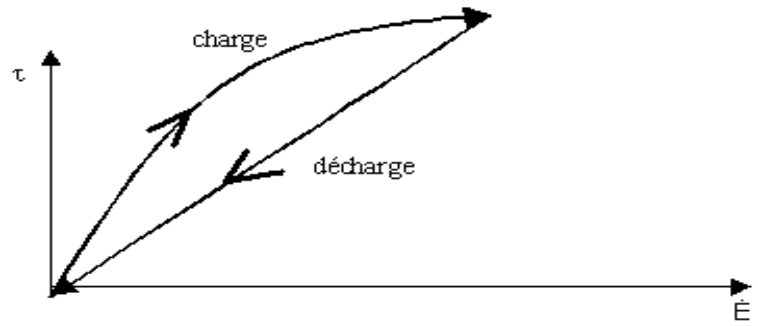


Figure 8 : Courbe d'hystérésis

Pour certains corps, si après ce cycle de charge et décharge, on laisse au repos pendant un temps assez long, la structure se réorganise. Si on recommence une charge, on obtient le premier rhéogramme à nouveau.

Dans les expériences suivantes, on voit l'influence du temps de repos sur le comportement rhéologique, si le temps de repos est assez long (supérieur ou égal à t_3 dans la figure 9), on retrouve le comportement rhéologique du produit avant toute charge. On dit alors que le fluide est thixotrope. Si le temps de repos est inférieur (t_2 ou t_1) on retrouve des comportements différents.

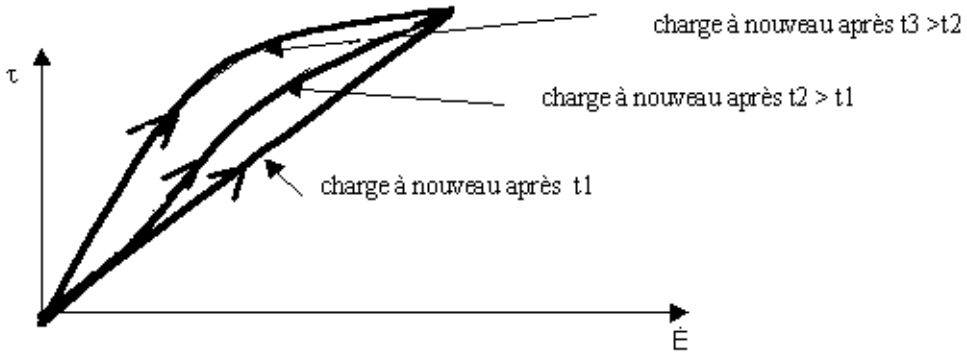


Figure 9 : Influence du temps de repos sur le comportement rhéologique

Un fluide est thixotrope si, sa viscosité, à vitesse de cisaillement constante, diminue au cours du temps à condition que ce phénomène soit réversible.

Le comportement thixotrope concerne les corps fluidifiants et les corps plastiques, plus rarement les épaississants. La figure 10 montre le comportement rhéologique d'un corps plastique avec hystérésis.

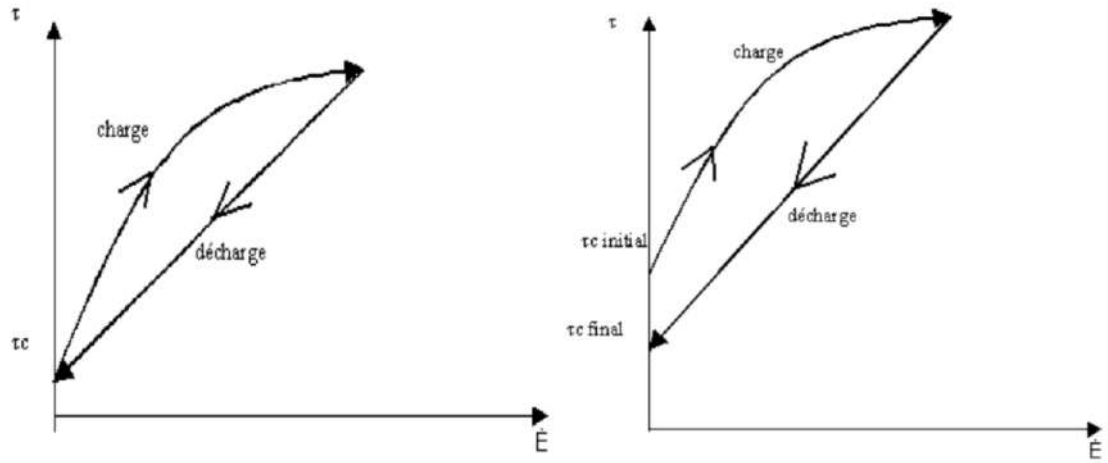


Figure 10 : Phénomène hystérésis dans les corps plastiques

Pour les corps plastiques, on peut avoir au cours de la modification de structure, un changement de contrainte seuil ou pas.

Attention, le terme thixotropie est employé pour les phénomènes réversibles, on parle d'une évolution de la structure du fluide lorsque celui-ci est cisaillé. Sa viscosité apparente diminue au cours du temps suite à une déstructuration, et si on le laisse au repos prolongé, le fluide thixotrope va se restructurer et sa viscosité augmente de nouveau.

Il ne faut pas le confondre avec un fluide rhéofluidifiant qui montre une diminution de sa viscosité lorsque la contrainte appliquée augmente.

L'antithixotropie ou le rhéopexie est un phénomène inverse de la thixotropie, ou il y a une augmentation de la viscosité au cours du temps, et le fluide revient à son état initial après un temps de repos [8].

6 Méthodes et instruments de mesure

De nombreux dispositifs expérimentaux existent, cependant, le taux de cisaillement auquel sont soumis les fluides à travers ces appareils n'est pas constant. Les rhéomètres offrent certaines géométries ou le taux de cisaillement est bien connu. Parmi ces rhéomètres on cite :

- Rhéomètres rotatifs
- Rhéomètres capillaires à écoulement forcé (dits de haute pression)
- Rhéomètres à cylindres rotatifs : Ces derniers sont les plus utilisés, on distingue ceux deux types **Couette ou Searle**. Le produit étudié remplie l'espace entre deux cylindres coaxiaux (le rotor et le stator). Le rhéomètre de type Searle, très courant. Si le cylindre intérieur étant fixe et le cylindre extérieur en rotation c'est un rhéomètre de type Couette.

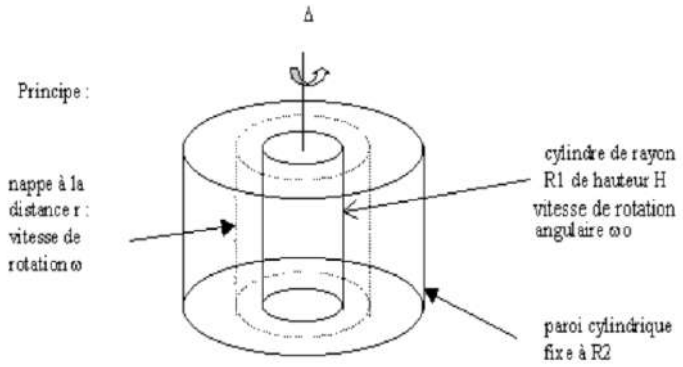


Figure 11 : Rhéomètres à cylindre rotatifs

Ce rhéomètre permet d'accéder à la connaissance de la contrainte de cisaillement et à la vitesse de déformation au sein d'un échantillon, ceci grâce à d'autres grandeurs directement mesurables. Si l'entrefer entre le cylindre et le contenant n'est pas petit, les relations simples ne sont plus vérifiées et la détermination de $\boldsymbol{\gamma}$ est beaucoup plus délicate.

7 Conclusions

Ce chapitre regroupe quelques notions de rhéologie les plus utilisés dans ce travail de mémoire de master. Ce chapitre résume les types de fluides et leurs grandeurs de caractérisation rhéologiques, rhéogrammes, différents comportements rhéologiques et les méthodes et instruments de mesure.

Chapitre III

Contribution I

CHAPITRE III/CONTRIBUTION 1: MATERIELS ET METHODES

1 Matériels et méthodes

1.1 Matériels et matériaux utilisés

La préparation, et la caractérisation des formulations programmées nécessitent les instruments, équipements et produits mentionnés ci-après, sachant que les photos des produits chimiques employés sont présentées dans le tableau 1 annexe.

❖ **Verreries et instruments de laboratoire**

- Béchers (25-1000 ml),
- Fioles (10-25 ml),
- Pipettes graduées,
- Verre de montre,
- Mortier,
- Tubes à essais,
- Flacons,
- Eprouvettes graduées,
- Spatules, pissette d'eau, seringues, filtres à seringues (0.45µm).

❖ **Equipements de laboratoire**

- Balance de précision (DENVER INSTRUMENT) ;
- Agitateur mécanique à bras ;
- Un bain-marie agité (MEMMERT) ;
- Plaque chauffante agitateur (HEIDOLPH MR Hei-Standard) et barreaux magnétiques ;
- Etuve de séchage (MEMMERT).
- pH-mètre (OHAUS, STAETER 3100) ;
- Centrifugeuse (HETTICH, EBA 20) ;
- Centrifugeuse à froid (orto alresa,digtor 22 R) ;
- Spectrophotomètre UV-VIS (SHIMADZU UVmini-1240, Perkin Elmer Lambda 25 UV/VIS Spectromètre) ;
- Microscope optique (OPTIKA) ;
- Viscosimètre (BOHLIN VISCO 88)

❖ **Produits utilisés**

- Eau ultra purifiée
- Méthanol
- Hydroxyde de sodium (NaOH)
- Huiles : Amande douce pureté, Olive ; Ricin
- Carbopol/Carbomère (Acide polyacrylique)
- Alcool stearylique (Octadécan-1-ol)
- Cire d'Abeille blanche
- Alcool Cétylique (Hexadécanol)
- Acide Stéarique (Acide octadécanoïque)
- Monostéarate de Sorbitane (Span 60)
- Nystatine
- Bleu méthylène (chlorure de méthylthioninium)

Le tableau 1 résume quelques propriétés physico-chimiques des produits utilisés.

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques et rôle des produits employés

Produits chimiques	Formules	T de fusion (°C)	Rôles
Carbopol	$(C_3H_4O_2)_n$	116	Epaississant, gélifiant, stabilisateur de suspensions et d'émulsions.
Alcool stéarylique	$C_{18}H_{38}O$	59.8 °C	Possède des propriétés émollientes et peut aussi servir d'émulsifiant et d'épaississant dans divers produits.
Cire d'abeille blanche	C_{24} à C_{36}	61 à 65°C	Agent de stabilisation, agent de consistance.
Alcool cétylique	$C_{16}H_{34}O$	49.3°C	Co-émulsifiant et agent de consistance pour stabiliser les émulsions et en moduler la texture, il permet également d'épaissir les crèmes et d'apporter un toucher onctueux.
Acide stéarique	$C_{18}H_{36}O_2$	69.3°C	Epaississant, émulsifiant et stabilisant les préparations cosmétiques
Span 60	$C_{24}H_{46}O_6$	53 à 57 °C	Agent émulsifiant et agent dispersant
Nystatine micronisée	$C_{47}H_{75}NO_{17}$	160 à 250 °C	Antifongique de contact de la famille des polyènes antimycosiques, extrait de culture de *Streptomyces noursei*. La nystatine agirait par fixation sur une fraction stérolique de la membrane du champignon, provoquant des modifications de la perméabilité membranaire. La nystatine est active sur une large variété de champignons *levuriformes* et filamenteux, incluant les principaux agents responsables d'otomycose (*Candida, Aspergillus).*

2 Méthodes de pré-formulation

Pour choisir les meilleurs excipients, une étude de criblage a été faite en testant la solubilité de notre principe actif {PA} dans quelques huiles {Amande douce, Olive et Ricin} et lipides {Alcool stearylique, Cire d'Abeille blanche, Alcool Cétylique, Acide Stéarique et Span 60} qui seront utilisé dans nos formulations de Bigels.

2.1 Test de la solubilité de PA dans les huiles

La méthodologie de ce test est schématisée sur les figures **1** et **2** et détaillée comme suit :

1. On mélange un excès de PA (**1g**) dans **5g** d'huile dans des béchers de **25ml** sous une agitation modérée {**500 rpm**} pendant **30min** à une température ambiante.
2. Après cette phase, les mélanges ont été mis dans un bain marie sous vibrations continues pendant **24h** à température ambiante également.
3. Ensuite, les mélanges ont été laissés pour s'équilibrer pendant **24h** à la température ambiante.

- En suite, les mélanges ont été transférés dans des tubes à essais, ils sont subis une centrifugation à une vitesse de **3000rpm** pendant **30min** pour récupérer le surnageant (limpide).
- La quantité de surnageant que nous avions obtenue était très faible dans le cas de l'huile de ricin, donc nous l'avons exclu.
- Le surnageant extrait pour les deux huiles a été récupéré avec des seringues et puis filtré à l'aide des filtres à seringues (**0.45µm**).
- Ensuite, des dilutions appropriées ont été faites, en prenant **1ml** de chaque surnageant et le mettre dans des fioles de **25 ml** et le volume est complété au trait de jauge avec le méthanol.

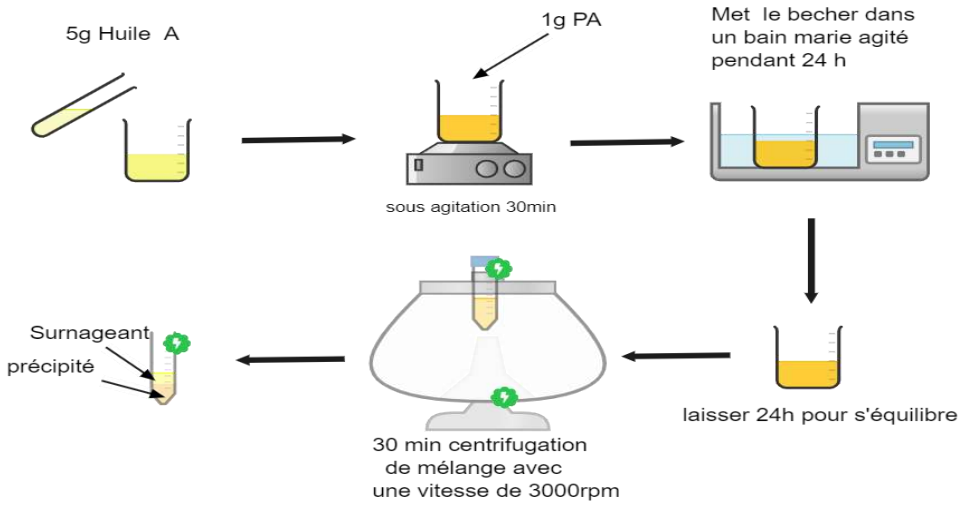


Figure 1. Schéma représentant les étapes du test de solubilité de PA dans chaque huile

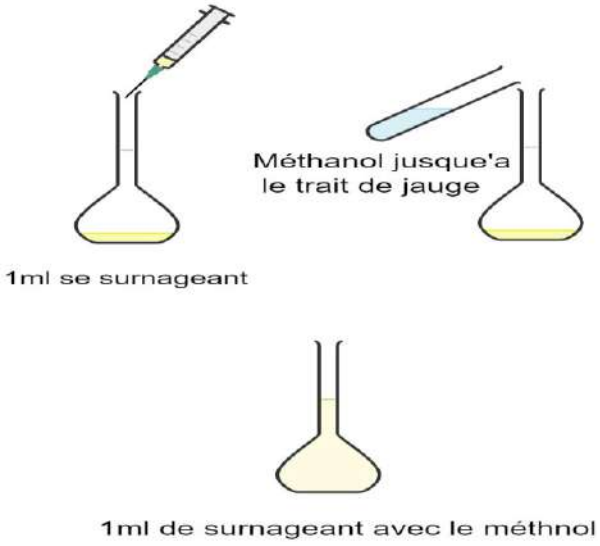


Figure 2. Fioles de dilution du surnageant

- Les fioles ont été agitées vigoureusement, en suite on obtient un mélange trouble, donc le surnageant contient encore une quantité d'huile, donc le mélange est centrifugé une autre fois afin d'avoir un surnageant d'aspect limpide contenant le PA dissout dans le méthanol, noté solution (A).
- Par la suite, des dilutions ont été faites pour avoir une concentration théorique de **0.001mg/ml**.
- Dans le spectrophotomètre UV-visible, l'absorbance de chaque solution a été lue à une longueur d'onde maximale de **305nm** selon la pharmacopée européenne 10emeED ; puis comparer les valeurs de la solubilité avec la courbe d'étalonnage établie sur la Nystaine pure (Annexe 2).

2.2 Test de la solubilité de PA dans les lipides

La méthodologie de ce test est schématisée sur la figure **3** et détaillée comme suit :

- On pèse **0.5g** du lipide dans un bécher de **25ml** on le fait fondre à température de **75 °C** sous agitation de **500rpm** ;
- Ensuite, on pèse une quantité de PA et on le verse très lentement et progressivement au lipide fondu et maintenu sous agitation magnétique
- On arrête l'ajout de PA quand lorsque les mélanges deviennent troubles et on pèse la quantité de PA qui reste pour faire la déférence et pour obtenir la quantité dissoute, le lipide qui solubilise la plus grande quantité de PA est sélectionné pour l'utilisation dans les formulations.
    - $\mathbf{m_{dissoute}}$ (PA) = la masse de principe actif dissoute dans le lipide.
    - $\mathbf{m_{initiale}}$ (PA) = la masse de principe actif pesée initialement.
    - $\mathbf{m_{restante}}$ (PA) = la masse de principe actif restante.
- Donc pour obtenir $\mathbf{m_{dissoute}}$ (PA) on applique la relation suivant :

$$\mathbf{m_{dissoute}\ (PA) = m_{initiale}\ (PA) - m_{restante}\ (PA)}$$

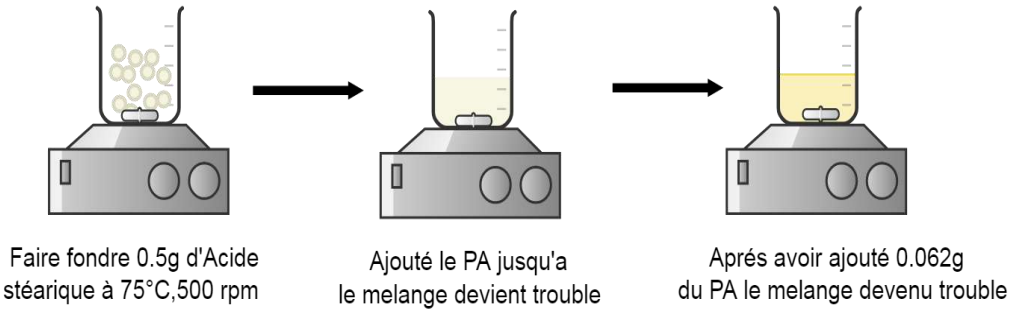


Figure 3. Exemple de test de la solubilité de PA dans l'acide stéarique

3 Formulation des Bigels

3.1 Plan d'expérience

Les Bigels sont des systèmes généralement obtenus par la dispersion des deux phases (oleogel et hydrogel) avec différentes proportions représentées dans le plan d'expérience (Tableau 02) généré par le logiciel Design Expert 13.

Tableau 02. Les limites codées et réelles pour les facteurs A, B et C

Codes	-1	0	+1
A : Huile d'Amande	20	30	40
B : Acide stéarique	10	20	30
C : Carbopol	0.4	0.7	1

Ces limites ont été sélectionnées en se basant sur leurs échelles d'utilisation pharmaceutique usuelle et à partir des études précédentes :

A. On a choisi les limites de l'acide stéarique dans les limites de sécurité pour l'utilisation topique selon la FDA (Food And Drug Admenistration), le Span 60 à 20% [1,2] pour la gélification de la phase interne ainsi que la stabilisation de la forme semi-solide, carbopol[1,2] pour la gélification de la phase externe, et enfin la limite de la phase oleogel [1,2] a été choisi pour qu'elle couvre les limites de 20 à 40% de la forme finale.

B. Les formulations ont été réalisées en présence de 1% de principe actif (nystatine) comme substance curative de la forme pharmaceutique.

3.2 Préparation de la phase hydrogel

Les hydrogels sont des systèmes de dispersion aqueuse, formés en mélangeant la quantité nécessaire de gélifiant qui est le carbopol (carbomer) dans l'eau purifiée.

Dans notre formulation on a préparé des solutions ‘‘stockes’’ d'hydrogel avec des proportions de (0.4% ,0.7% ,1%) en masse de carbopol, et on prend le 0.4% comme un exemple pour expliquer les calculs de la préparation.

- **Pour 0.4 % carbopol**

Le calcul de la quantité nécessaire de carbopol dans 500g d'eau purifié pour les formulations BG05, BG06, BG09 et BG10 :

$$\begin{cases} 0.4\text{g} \longrightarrow 100\text{g} \\ \\ X \longrightarrow 500\text{g} \end{cases} \longrightarrow \mathbf{X=2g}$$

- Disperser progressivement 2g de carbopol dans 500g d'eau purifié sous une vitesse d'agitation de 500rpm ;
- Laisser l'agitation pendant 4 heures à la même vitesse pour assurer la bonne dispersion de carbopol et la bonne pénétration de l'eau dans les chaines du polymère ;
- Après cette étape on obtient un mélange avec un pH acide qui nécessite un ajustement pour qu'il soit plus consistant, qui a été fait en utilisant le NaOH (4N) (Tableau 2 annexe) jusqu'à un pH de **6.00 ± 0.1** ;
- Laisser la solution préparée à s'équilibrer pendant une nuit à température ambiante.

3.3 La préparation de la phase oleogel :

La phase Oleogel est préparée en dissolvant la quantité spécifiée d'organogélateur dans une phase huileuse prédéfinie dans le plan d'expérience et sélectionnée à partir de l'étude de criblage, à une vitesse d'agitation de 500rpm et une température supérieure au plus haute point de fusion des composants, on prend la formulation BG01 comme un exemple pour la préparation de cette phase.

- On mélange à 75±5°C 14g d'huile d'amande, 2g d'acide stéarique et 4g de Span 60 à une vitesse d'agitation 500rpm ;
- Lorsque le mélange est fondu, on ajoute 1g de principe actif (nystatine micronisée) ;
- On laisse le mélange préparé pendant 30min dans les mêmes conditions ;
- Et puis, on laisse le mélange précédent à refroidir à température ambiante ;
- Après la température atteinte 25°C l'Oleogel se forme et la gélation apparaisse.

3.4 Préparation des Bigels

Les Bigels ont été préparés en combinant les phases d'hydrogel et d'oleogel, on prend l'exemple de la formulation BG01.

- Chauffer les deux phases à une température de 75±5°C ;
- Verser la phase oleogel sur la phase hydrogel doucement et mélanger avec l'agitateur à haute vitesse à la même température jusqu'à l'homogénéisation totale et cette étape ce fait approximativement pendant 5min ;
- Les Bigels se forment lorsque la température rabaisse jusqu'à 25°C.

Le procédé de formulation des Bigels est résumé et schématisé dans la figure 4.

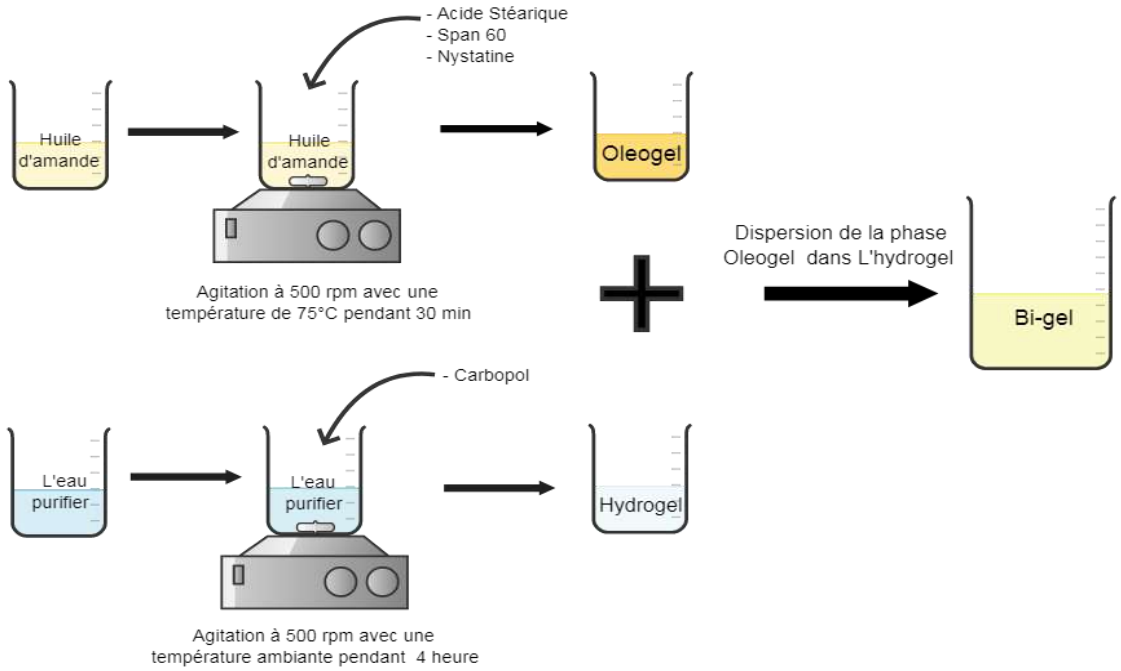


Figure 4. Schéma représente la préparation de Bigels

4 Caractérisations des Bigels

4.1 Physico- chimique

4.1.1 Mesure de pH

Après 24 heures on mesure le pH des Bigels préparés à l'aide d'un pH-mètre pour confirmer que le pH est compatible avec la peau humaine pour l'administration topique.

4.1.2 Test d'inversion des tubes

Pour démontrer la formation de nos Bigels on a utilisé la méthode d'inversion des tubes pendant plus de 30s [3].

4.2 Microstructurale des Bigels par microscopique

La structure microscopique de la dispersion de la phase oleogel dans l'hydrogel au sein des Bigels a été analysée à l'aide d'un microscope optique de marque (OPTIKA) avec des dimensions: Oculaires : **×10/18 mm**, Objectifs : **×4/×10/×40/×100.**

- Mettre une couche très fine de Bigels dans une lame et placer cette dernière sur la platine ;
- Régler l'observation à un grossissement ×100.

Pour déterminer les diamètres moyens des goutteles et la Polydispersité de nos Bigels le logiciel ImageJ a été utilisé pour mesurer la taille des gouttelettes a partir des micrographes obtenus par l'observation microscopiques[4].

4.2.1 Sens de dispersion

Le sens de dispersion peut être déterminé par deux méthodes, la première c'est la mesure de la conductivité et l'autre c'est la méthode microscopique[5,6], et dans nos préparations de Bigels on disperse la phase oleogel dans la phase l'hydrogel, pour confirmer ce sens de dispersion on utilise la technique microscopique qui nécessite un microscope optique (Optika).

- On mit dans une lame couche très fine de Bigels avec une petite quantité de bleu méthylène au-dessus ;
- Laisser la lame en repos quelque minute pour confirmer la dispersion de bleu méthylène ;
- Placer la lame sur la platine de microscope et met le grossissement×100.

4.3 Caractérisations rhéologique de Bigels

L'objectif principal de cette partie est de caractériser le comportement rhéologique d'un fluide et peut être décrit par plusieurs modèles. Ces modèles décrivent les comportements des fluides complexes à l'aide des fonctions : $\tau = f(\dot{\gamma}), \mu = f(\dot{\gamma}), \mu = f(t)$ et $\tau = f(t)$.

4.3.1 Les courbes découlements

Pour déterminer les courbes découlements nous avant étudié la viscosité et la contrainte en fonction de vitesses de cisaillement, et pour la réaliser on a utilisé un viscosimètre de marque BOHLIN VISCO 88 qui contient un système de mesure Cup et Bob (cylindres coaxiaux), ce dernier est constitué d'un cylindre solide à base conique tournant à l'intérieur d'un cylindre extérieur fixe.

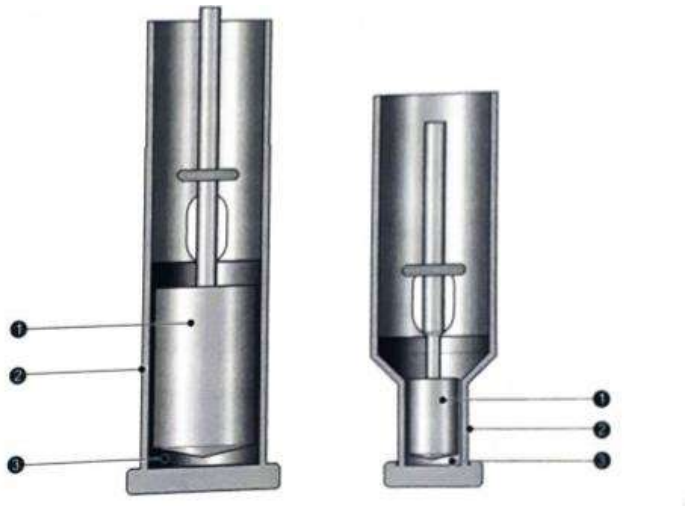


Figure 5. Système de mesure Cup et Bob (cylindres coaxiaux)

Avec :

1- Représente le cylindre intérieur à un diamètre 14 mm.

2- Cylindre extérieur à un diamètre15.4mm.

3- L'emplacement de l'échantillon.

Afin de construire les courbes d'écoulement et d'obtenir les paramètres ($\mu, \tau \; et \; \dot{\gamma}$), nous devons suivre les étapes ci-dessous :

- On met une quantité de Bigels (~15g) entre les deux cylindres délicatement et placer dans le viscosimètre.
- On lit les valeurs de viscosité μ , la vitesse de cisellement$\dot{\gamma}$, et la contrainte τ avec un taux de cisaillement (vitesse de rotation) varié de 16 à 383.5 s^{-1} et on répète la lecture de ces paramètres dans le sens inverse descente 383.5 à16 s^{-1}pour former la boucle d'hystérésis comme schématisé dans la figure 6. Toutes les mesures ont été effectuées à température ambiante.

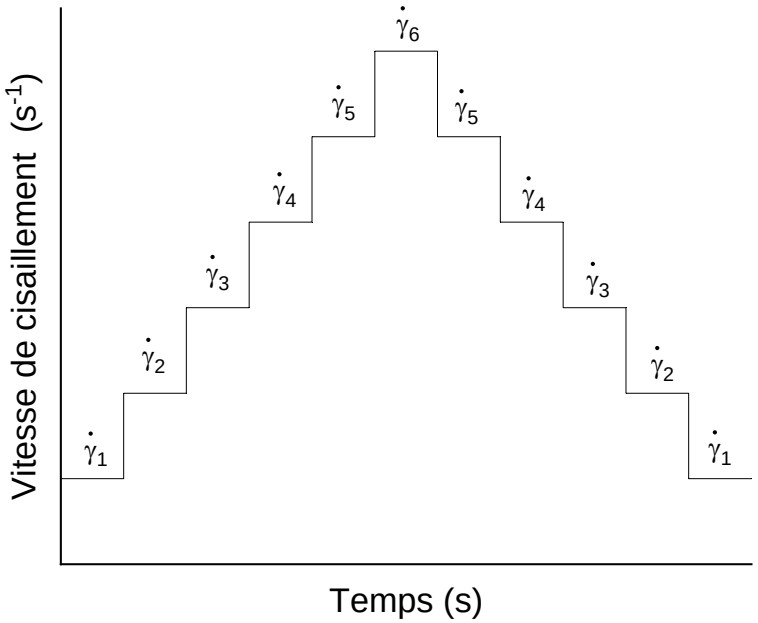


Figure 6. Représentation schématique de l'étude d'écoulement

4.3.2 La thixotropie

Cette partie nécessite à suivre la viscosité et la contrainte en fonction de temps par trois étapes comme c'est schématisé dans la figure 7, pour ce faire :

- Après la préparation de l'échantillon et le mettre dans le viscosimètre.
- On met la vitesse à 16 s^{-1} et on suit la viscosité par des pas de 5s pendant 2 minutes, et immédiatement après cela on change la vitesse à 383.5 s^{-1} pour suivre la contrainte de même manière pendent 2 min, et par la suite on revient à la vitesse initiale 16 s^{-1} et

encoure une fois on lit les valeurs de viscosité pendent la même durée que la première étape.

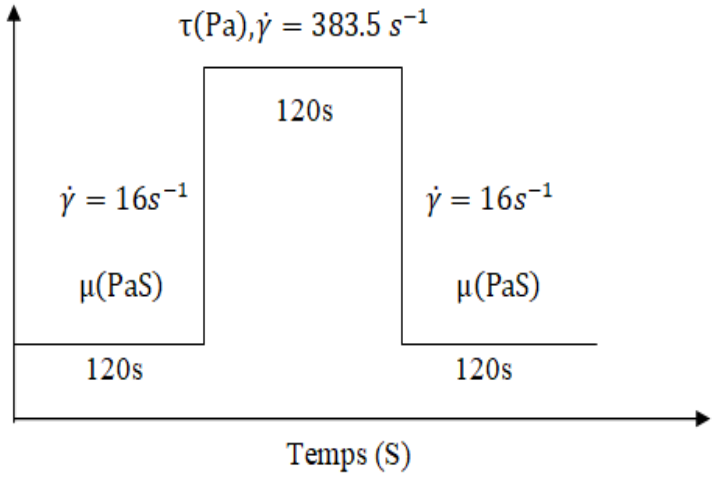


Figure 7. Schéma représente l'étude thixotropique

4.4 Etude de la stabilité des Bigels

Dans cette partie on a testé la stabilité de nos Bigels par la méthode thermo-cycle, on a évalué la stabilité de chaque formulation par l'observation d'une séparation possible des phases, pour cela on réalise le mode opératoire suivant :

- On met une quantité de chaque Bigels dans des tubes à essai ;
- Mettre les tubes pendant 1 heure à 80°C dans un bain marie ;
- On les refroidisse brusquement pendant 10 min à 4°C ;
- Ensuite, on met les tubes dans une centrifugeuse à froid a 4°C pendant 20 min à une vitesse 3000 rpm ;
- Ces étapes qui représente un seul cycle ont été répéter sept fois.

A noter qu'après la fin des deux premiers cycles, les tubes à essais contenant les échantillons ont été congelés pendant 18 heures à 2°C avant la continuation des 5 cycles restants.

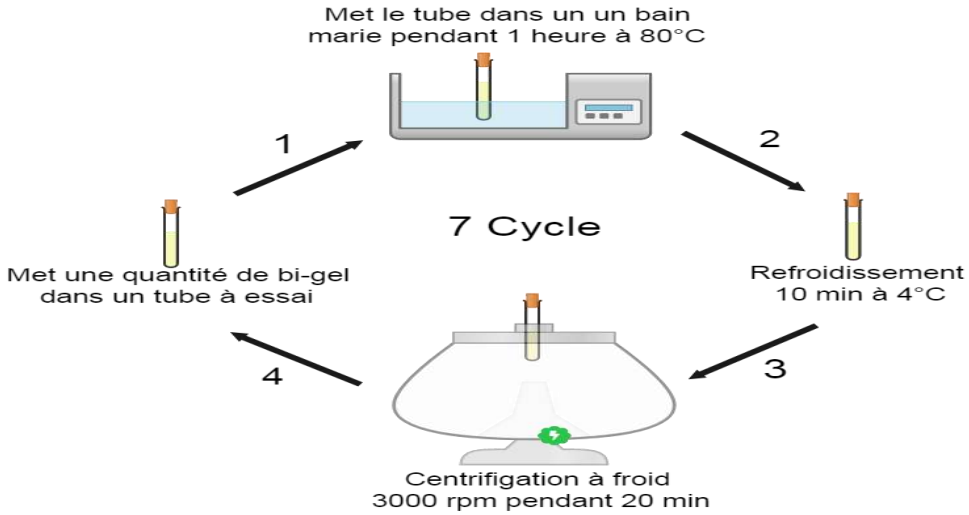


Figure 8. Schéma représente le mode opératoire d'étude de stabilité

5 Dosage du principe actif (Nystatine)

5.1 Solution standard

Cette préparation est considérée comme une référence pour l'étude de dosage du PA dans nos Bigels, pour ce faire :

- On prépare une solution mère par fondu une pesée de 12.1mg de PA dans méthanol.
- Met sous agitation magnétique jusqu'à on remarque que le PA dissoute totalement dans le méthanol (mélange limpide) ;
- On fait une dilution (1ml de solution mère) par le méthanol pour construire l'absorbance de PA à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible.

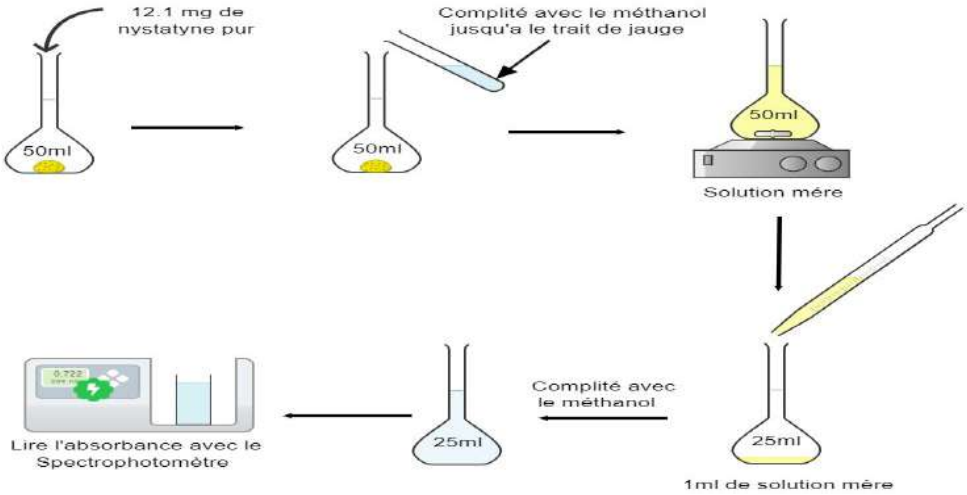


Figure 9. Schéma de préparation des dosages et mesure d'absorbance suivi pour la préparation standard

5.2 Dosage des formulations préparées

Pour confirmé que la quantité de PA qui à été introduite au cours de la préparation soit totalement incorporée et bien répartie, des dilutions ont été faites à partir de la solution mère pour chaque formulation, en suite les DO de ces dernières ont été mesurées par le spectrophotomètre UV-visible a une longueur d'onde maximale de 305nm après un balayage des longueurs d'ondes dans les domaines UV et visible, et le schéma c'est ci-dessous représente le mode opératoire suivi pour cette préparation.

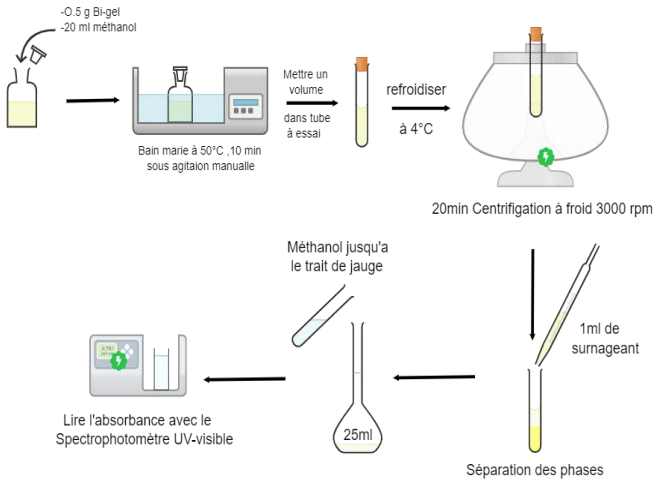


Figure 10. Schéma de préparation des dosages et mesure d'absorbance suivi pour toutes les préparations

6 Conclusions

Ce chapitre présent les matériels, matériaux et les méthodes utilisés afin de bien réaliser ce travail, de plus il regroupe quelques fondements théoriques concernant la caractérisation microstructurales et rhéologiques et les différents tests physico-chimique, pharmaceutique et de stabilité.

Contribution II

1 Résultats de pré-formulation

La pré-formulation est considérée comme la première étape dont un formulateur doit en passer pour pouvoir définir les critères physico-chimiques critiques qui sont en relation avec le principe actif seul ou avec les excipients utilisés qui influe la qualité du produit final [1]. Cette partie a comme but principal le criblage des lipides solides et liquides vis-à-vis leurs pouvoir solubilisant de Nystatine incorporée dans les formulations des Bigels.

1.1 Test du pouvoir solubilisant du PA dans les huiles

Le test de solubilité du PA {Nystatine micronisée} dans trois huiles {huile d'amande, huile d'olive et l'huile de ricin} a été conduit pour connaître la quantité du PA dissoute dans chaque huile. Ces huiles ont été sélectionnées par rapport à leurs disponibilités, et leur forte utilisation dans le domaine pharmaceutique. Pour ce faire, un volume de chaque pré-formulation à été met dans un tube à essai sous une centrifugation de 3000 tr/min pendant 15 min, en suite on a pris un autre volume de surnagent pour faire la dilution (voir chapitre 3 page…) et lire la densité optique de chaque solution. A laid de la méthode spectroscopique et la courbe d'étalonnage du principe actif dilué dans le méthanol (**voir figure 1 Annexe**) ont permet de détermine la concentration de PA solubilise dans Chaque pré-formulation, ces derniers a été répétée 02 fois et les résultats sont montrés sur la figure 1.

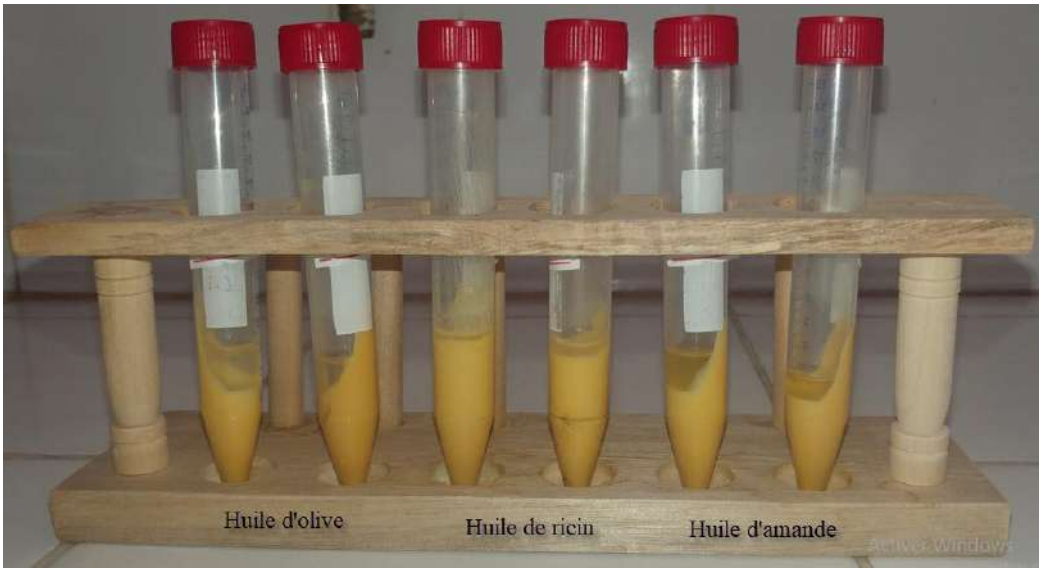


Figure 1. Séparation de phases pour la détermination de la solubilité de Nystatine dans les lipides liquides

Par la suite on va déduire la quantité du PA dissoute et par conséquent on détermine l'huile convenable pour nos expériences.

Tableau 1. Résultats de test de la solubilité de nystatine dans les huiles sélectionnées

Pré-formulation	**1**	**2**	**3**
	Huile d'Amande	**Huile de Ricin**	**Huile d'Olive**
DO	0.092		0.003
C [mg/ml]	0.0009		0
Solubilité (g/g)	**0.025**		0

D'après les résultats obtenus on constat que :

- La quantité du surnageant de la 2ème pré-formulation étais insuffisante pour faire les dilutions (voir la figure 1), raison pour laquelle on n'a pas conduit le test de la solubilité du PA dans l'huile de ricin.
- La concentration du PA dans l'huile d'olive est nulle, ce qui explique que le PA est n'est soluble dans l'huile d'olive.
- La confirmation d'existence de PA dans l'huile d'amande pour les deux dilutions, ce qui confirme sa solubilité dans cette huile.

A partir de ces résultats, on conclut que l'huile d'amande est celle la plus convenable parmi les huiles testées de solubiliser notre PA. Raison pour laquelle ce dernier a été choisi pour faire nos formulations

1.2 Test du pouvoir solubilisant du PA dans les lipides

Pour sélectionner le lipide convenable dans nos formulations, nous avons testé la solubilité de PA selon la plus grande quantité dissoute dans les cinq lipides suivants {Alcool stearylique, cire d'abeille blanche, Alcool cétylique, Acide stéarique et Monostéarate de sorbitane}. Pour ce faire, une masse de chaque lipide a été fondu à 75°C et on ajoute progressivement le principe actif, et on arrête dès que le mélange devient trouble (Voir chapitre 03 page)

Donc pour obtenir $m_{dissoute}(PA)$ on applique la relation suivante :

$$m_{dissoute}(PA) = m_{initiale}(PA) - m_{restante}(PA)$$

D'après les calculs précédents le lipide qui solubilise la plus grande quantité de principe actif c'est **l'acide stéarique $\mathbf{m_{dissoute} = 0.062}$** donc c'est le lipide choisit pour nos formulations. L'huile d'Amande avec un pouvoir solubilisant de 0.025 g/g et l'acide stéarique qui a pu solubiliser jusqu'à 0.124 g/g ont été utilisés pour la continuité de cette étude.

Tableau 2. Calcul de la solubilité de Nystatine (PA) dans les différents lipides utilisés

Masses (g)	$m_{initiale}$	$m_{restante}$	$m_{dissoute}$	Solubilité de Nystatine (g/g)
Acide Stéarique	0.020	0.0138	**0.062**	**0.124**
Cire D'abeille blanche	0.020	0.0158	0.042	0.084
Alcool Cetylique	0.020	0.0154	0.046	0.092
Alcool Stearylique	0.020	0.0153	0.047	0.094
Span 60	0.020	0.0187	0.0013	0.0026

2 Résultats des formulations

Après définition des lipides (Huile d'amande et l'Acide stéarique) dans l'étape de la pré-formulation, ces derniers ont été mis en procès pour la réalisation des quinze Bigels présentent dans le plans d'expérience.

Tableau 3. Plan BOX-BEHNKEN des formulations contenants 1.0 %P/P de PA

Formulation	A : Phase Oleogel %(p/p)	B : Acide Stéarique %(Phase Oleogel)	C : Carbopole %(Phase Hydrogel)	As %(p/p)	Span60 %(p/p)	Huile d'amande %(p/p)	Eau %(p/p)
BG01	20(-1)	10(-1)	0.7(0)	2	4	14	79
BG02	40(+1)	10(-1)	0.7(0)	4	8	28	59
BG03	20(-1)	30(+1)	0.7(0)	6	4	10	79
BG04	40(+1)	30(+1)	0.7(0)	12	8	20	59
BG05	20(-1)	20(0)	0.4 (-1)	4	4	12	79
BG06	40(+1)	20(0)	0.4 (-1)	8	8	24	59
BG07	20(-1)	20(0)	1(+1)	4	4	12	79
BG08	40(+1)	20(0)	1(+1)	8	8	24	59
BG09	30(0)	10(-1)	0.4 (-1)	3	6	21	69
BG10	30(0)	30(+1)	0.4 (-1)	9	6	15	69
BG11	30(0)	10(-1)	1(+1)	3	6	21	69
BG12	30(0)	30(+1)	1(+1)	9	6	15	69
BG13*	30(0)	20(0)	0.7(0)	6	6	18	69
BG14*	30(0)	20(0)	0.7(0)	6	6	18	69
BG15*	30(0)	20(0)	0.7(0)	6	6	18	69

* : points centrées

2.1 Phase hydrogel

La préparation de l'hydrogel se fait en pesant et en mélangeant une quantité spécifique d'hydrophile gélifiant (carbopol) dans l'eau purifiée et l'agitation est effectuée à 500 tr/min.

Après la bonne dispersion du carbopol dans l'eau on obtient une solution liquide trouble légèrement gélifiée à cause de la variation en proportions du carbopol.

Les solutions stocks de cette phase en proportion (0.4%,0.7%,1 %) sont obtenue avec un pH acide donc il faut un ajustement à l'aide de NaOH (4N) pour obtenir un pH 6.00±0.1.



Figure 2. Hydrogel avant et pendant l'ajustement de pH

Tableau 4. Volume de NaOH nécessaire pour l'ajustement de pH

Proportion	Volume de NaOH (ml)	pH après l'ajustement
Pour0.4 % carbopol	3	6.00
Pour0.7 % carbopol	7.8	6.05
Pour1 % carbopol	9	5.99

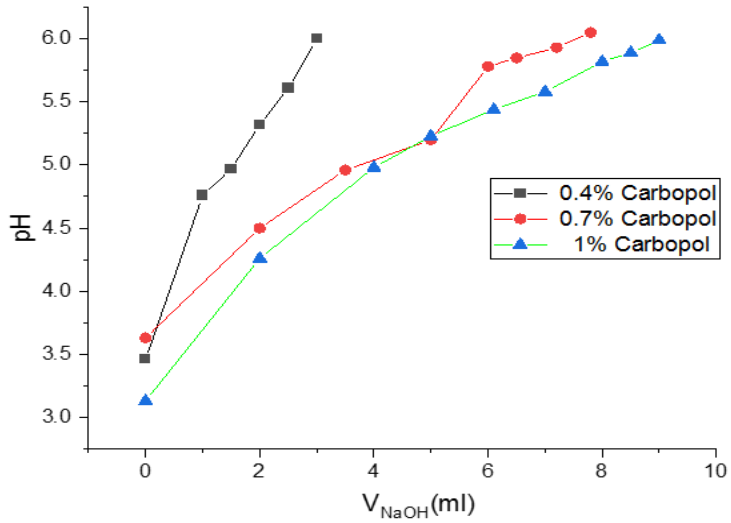


Figure 3. Ajustement de pH en fonction le volume de NaOH

Après l'ajustement, l'hydrogel se forme avec une couleur transparente, texture lisse et une consistance dépend de la proportion de l'agent gélifient carbopol.

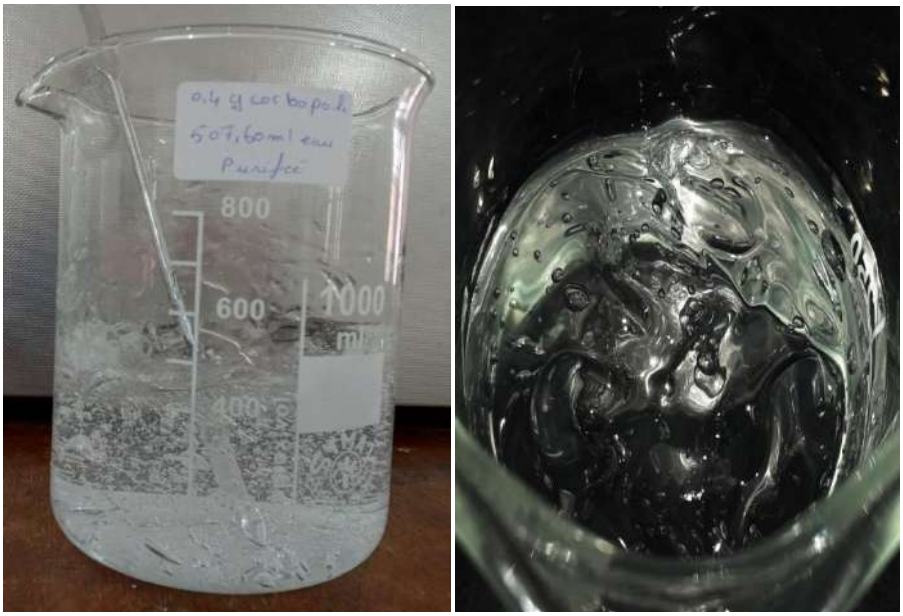


Figure 4. Aspect de la phase hydrogel avant et après élimination des bulles d'air respectivement de gauche à droite

2.2 Phase Oleogel

Cette phase a été préparée en mélangent l'huile d'amande, Span 60 et l'acide stéarique avec des pesées prédéfinies, et fondues à 70°C. La solution obtenue était transparente figure 5-a, après on ajoute le principe actif (Nystatine), par conséquent on obtient une phase huileuse liquide a la même température (70°C), qui prend la couleur jaune de PA (figure 5-b). L'oleogel se forme lorsque la solution est refroidie à température ambiante (25°C) (figure 5-c).

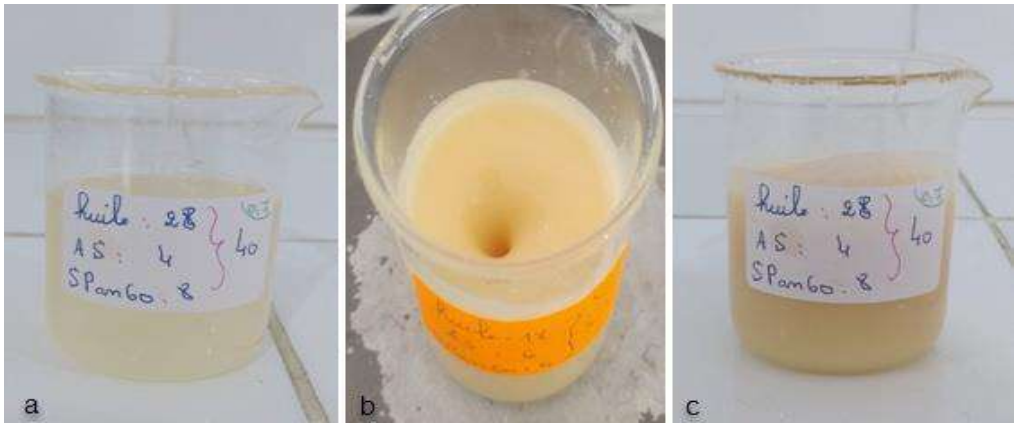


Figure 5. L'aspect de la phase Oléogel au cours et à la fin de la préparation

2.3 Bigels

Les Bigels sont des systèmes de dispersion semi-solide, sont formés par l'ajoute d'oleogel qui représente la phase discontinue (dispersée) dans l'hydrogel phase continue (dispersante) qui est maintenu à 60-70°C et sous agitation constante. Le malaxage est effectué jusqu'à obtention d'un mélange homogène de nature visqueuse. Les Bigels se forment lorsque la température diminue.



Figure 6. L'aspect final des Bigels formé à partir des deux phases hydrogel et oleogel

Toutes les formulations ayant une couleur jaunâtre avec un aspect crémeux. Les Bigels qui contiennent une concentration d'oléogel élevée permirent avoir une forte intensité de cette couleur et une forte propagation également.



Figure 7. Formulations finales préparées selon les proportions de plan d'expérience

3 Caractérisations des Bigels

Les Bigels formulés ont été subit aux différents tests de caractérisation microstructurale, rhéologique et de stabilité pour pouvoir interpréter mieux leurs qualités et les effets de composants utilisés dans cette étude.

3.1 Physico-chimique

3.1.1 pH des Bigels

Les produits finaux ayant un pH compatible avec la peau humaine et avec différentes consistances et leurs stabilités remarquées à l'œil nu (Tableau 5).

Les valeurs de pH des formulations de Bigels allant de 5.16 à 6.03, Ces valeurs, qui se situent dans la plage du pH physiologique d'une peau saine, sont importantes pour la tolérance physiologique et une absence possible d'irritation cutanée dans les applications topiques [2, 3].

Tableau 5. Caractérisations préliminaire des Bigels préparés

Formulation	pH	Consistance	Stabilité (2 mois à 25°C)
BG 1	5.69	+	S
BG 2	5.34	+++	S
BG 3	5.50	++	S
BG 4	5.17	++++	S
BG 5	6.03	+	S
BG 6	5.75	+++	S
BG 7	5.46	+	S
BG 8	5.16	++++	S
BG 9	5.94	+	S
BG 10	5.89	+	S
BG 11	5.26	++	S
BG 12	5.29	+++	S
BG 13	5.60	++	S
BG 14	5.35	++	S
BG 15	5.27	+++	S

S : Stable

3.1.2 Test d'inversion des tubes

La formation de nos Bigels a été confirmée sur la base de test d'inversion du tube [4], et comme représente la figure 8, les quinze formulations ne sont pas descendues au fond des tubes ce qu'indique leurs consistances adéquates et sa stabilité physique.



Figure 8. Résultats du test d'inversion des tubes

3.2 Caractérisation microstructurale par microscopique

La disposition mutuelle des phases organiques (oleogel) et aqueuses (hydrogel) au sein des Bigels est étudiée en utilisant différents types de techniques de microscopie.

Une observation microscopique a été effectuée en utilisant un microscope optique avec des dimensions Oculaires X10 /18 mm et un grossissement X100, les observations microscopiques sont effectuées pour évaluer et mesurer la taille des gouttelettes, d'observer leurs formes et par conséquent examiner la stabilité microstructurale et leur homogénéité.

La figure 9 représente les micrographes optiques des trois formulations de Bigels BG01, BG05, BG12, BG08 et BG15

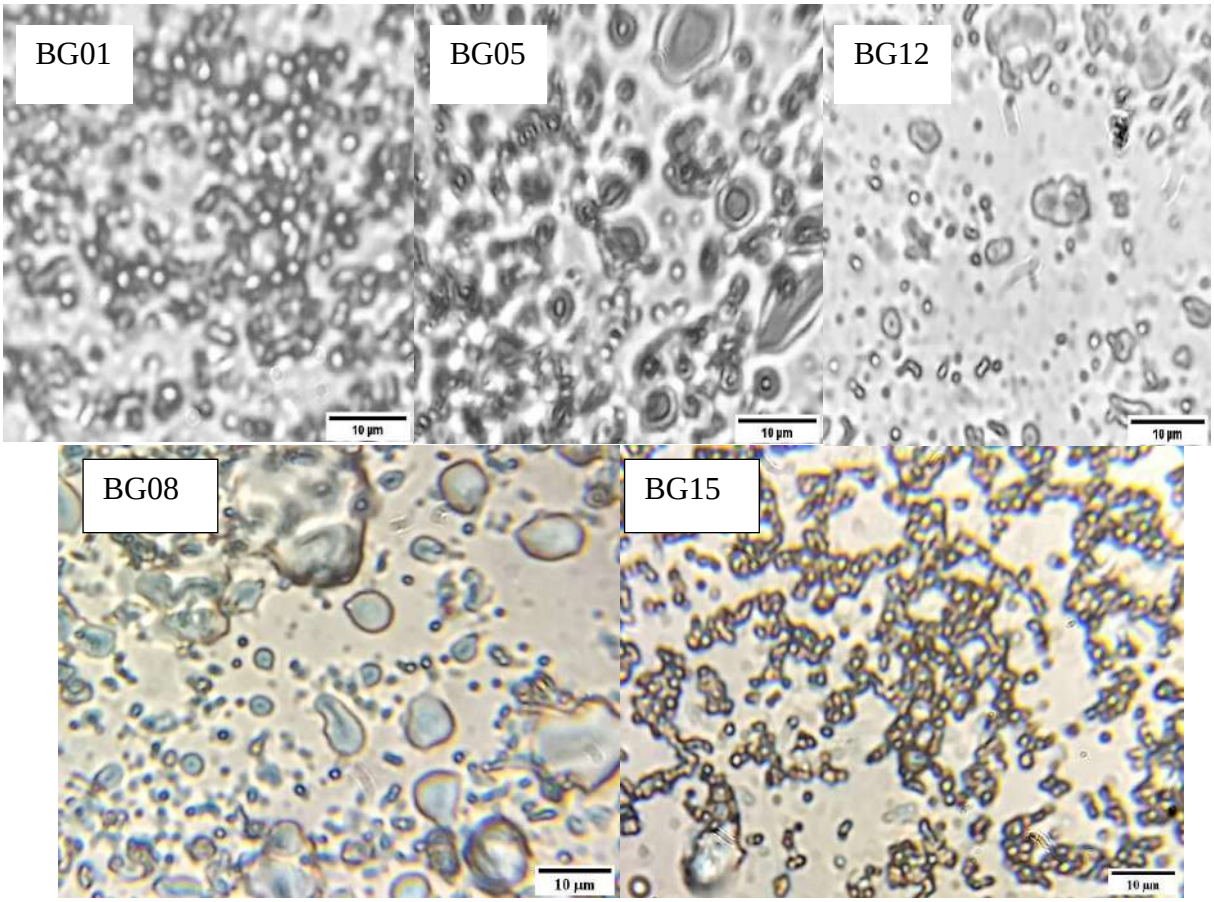


Figure 9. Aspect microscopique des Bigels BG01, BG05, BG12, BG08 et BG15 à X100 (échelle : 10µm)

La microstructure des Bigels montre la présence d'hydrogel sous forme d'une phase continue et d'oleogels dispersée sous forme de petites gouttelettes que l'on considère comme sphériques avec formes régulières et irrégulière entouré par le réseau polymérique 3D.

La distribution de taille des gouttelettes de BG05, BG12, BG08 et BG15 sont représentées dans le graphe suivant (figure 10), ce dernier montre qu'un bon choix de composition et et sa quantité peut mener à une bonne distribution de taille des gouttelettes et une polydispersité minimale, critère qui est nécessaire pour la stabilité des formes dispersées[4], la BG15 a une distribution monomodale, et monodisperse qui lui donne l'avantage d'être choit meilleure parmi toutes les formulations représentées dans la figure 10.

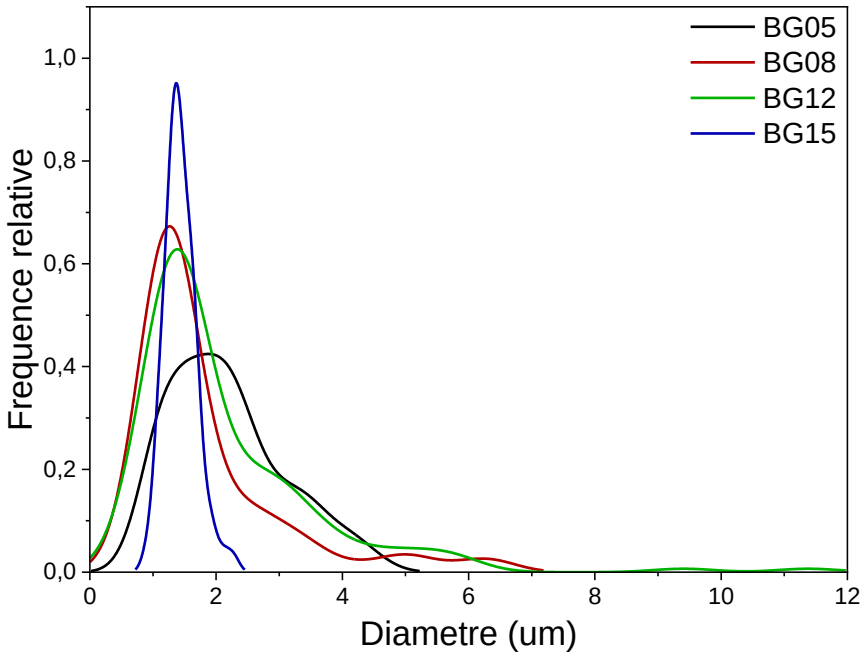


Figure 10.Distribution de taille des gouttelettes

Les diamètres moyennes des gouttelettes et la polydispersité ont été calculés en utilisant les équations les résultats de ce test sont récapitulés dans le tableau ci-dessous (tableau 6).

3.2.1 Résultat du sens de dispersion

Dans cette partie, le sens (type) de dispersion oleogel dans l'hydrogel (**O/H)** a été vérifié pour toutes les formulations par la méthode microscopique.

Cette technique consiste à prendre mélanger une pincée d'un bleu de méthylène (quelque milligrammes) avec un échantillon de chaque formulation et faire l'observation microscopique pour déterminer la position de la phase aqueuse (figure 11).

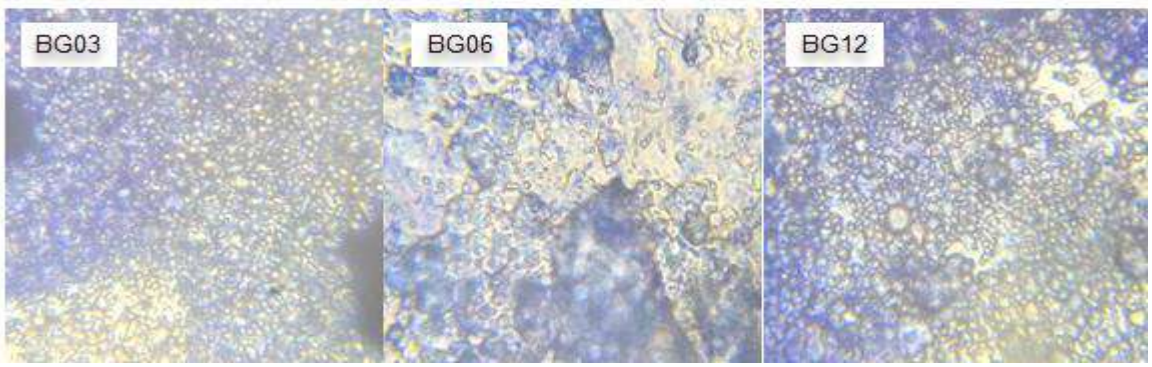


Figure 11. Aspect microscopique des BG03, BG06, BG12 coloré avec le bleu méthylène observé à Grossissement (X100)

Puisque le bleu de méthylène est hydrosoluble, la Microstructure des Bigels obtenue a été confirmé le sens de dispersion **(O/H)** puisque la phase aqueuse est majoritaire (phase continue) est colorée en bleu et que la phase oleogel est sous forme des gouttelettes dispersées en jaune.

3.3 Caractérisations rhéologique des Bigels

Ces caractéristiques ont pour but de déterminer le comportent et les paramètres rhéologiques et le comportement structurelles des formulations.

3.3.1 Courbes d'écoulements

Après l'obtention des valeurs des viscosités et les contraintes en fonction de la vitesse de cisaillement par le viscosimètre (BOHLIN-Visco 88) nous avons construit les courbes d'écoulements$\tau = f(\dot{\gamma}), \mu = f(\dot{\gamma})$ qui sont représentés ci-dessous (figure 12 et 13).

Le comportement rhéologique des Bigels est non-newtonien de type rhéofluidifiant, ce comportement est essentiel dans les formulations topiques cosmétiques et pharmaceutiques. D'après les courbes d'écoulements qui pourront être modélisés par plusieurs modèles rhéologiques, celui qui a donné le meilleur ajustement est choisi. Pour déterminer la contrainte seuil à laquelle les propriétés élastiques terminent et le comportement devient visqueux, une comparaison a été faite entre le modèle de Bingham et celui de Casson dont ce dernier était choisi puisque il a donné les meilleurs R^2 de l'ajustement.

$$\boldsymbol{\tau = \tau_c + \mu_p \dot{\gamma}}$$

$$\boldsymbol{\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_c} + \sqrt{\mu_p \dot{\gamma}}}$$

Avec :

τ : La contrainte (Pa)

τ_c: La contrainte seuil (Pa)

μ_p : La viscosité plastique (Pas)

$\dot{\gamma}$: La vitesse de cisaillement (s^{-1})

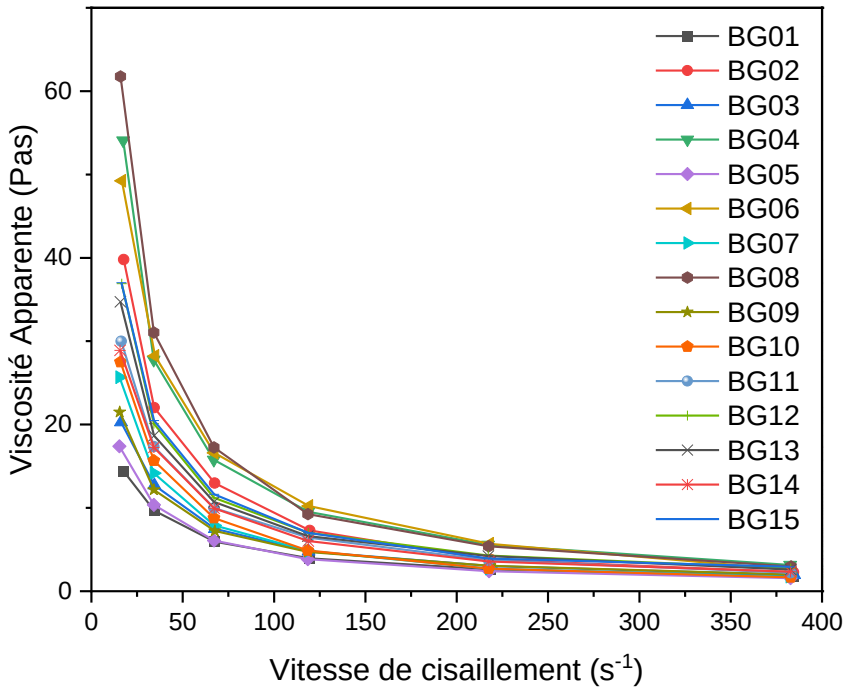


Figure 12. Représentation de la variation de la viscosité des Bigels préparés en fonction de la vitesse de cisaillement

La figure 12 montre l'effet du la vitesse de cisaillement sur la viscosité des Bigels préparés et on observe que : a une faible vitesse (16 s^{-1}) la viscosité prend la valeur maximale, par contre lorsque on augmente la vitesse (383.5s^{-1}) la viscosité diminue, donc la viscosité diminue quand la vitesse de cisaillement augment.

Après avoir suivie la contrainte à différent vitesse de cisaillement (16 s^{-1} à 383.5 s^{-1}), on obtient la courbe d'écoulement représentée dans la figure ci-dessous (figure 13). Et en remarque que :

- La contrainte appliquée doit dépasser une valeur critique τ_c, appelée contrainte seuil pour que l'écoulement commence à se produire ce qui est une caractéristique des fluides a seuil [5].
- Lorsque on augmente la vitesse progressivement de 16 s^{-1} à 383.5 s^{-1}, la contrainte augment également d'une manière logarithmique (position 1) à couse de la consistance des Bigels qui nécessite une forte contrainte pour se cisaillé ;
- Quand la vitesse descende de 383.5 à16 s^{-} 1, la contrainte démunie (position 1) d'une façon moindre qu'a la première (position 1) car les Bigels ont perdus leurs consistances a cause des premiers cisaillements. Ce qui commun par l'effet thixotropique des formulations.

- Selon le degré de la thixotropie les Bigels présentaient des surfaces des boucles (la boucle d'hystérésis) différentes qui sont récapitulées dans le tableau 7.

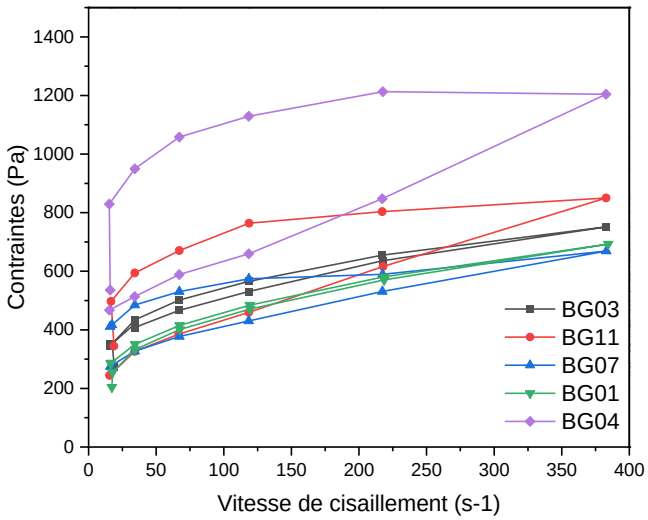


Figure 13. Contrainte en fonction de vitesse de cisaillement

A partir des courbes découlements on obtient les paramètres rhéologiques ($\boldsymbol{\mu}$ et $\boldsymbol{\tau_c}$), et on détermine l'aire de la boucle d'hystérésis en mesurant la surface absolue par le logiciel statistique OriginPro, les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

3.3.2 Courbes thixotropiques

➢ **Etude de la recouvrance structurelle des formulations :**

A partir l'examination du comportement rhéologique des formulations et que les formulations ont formées une boucle d'hysterisis ce qui indique un comportement dependant du temps, les résultats du test de la recouvrance structurelle R_1 et R_2 ont était résumés dans le tableau 8.

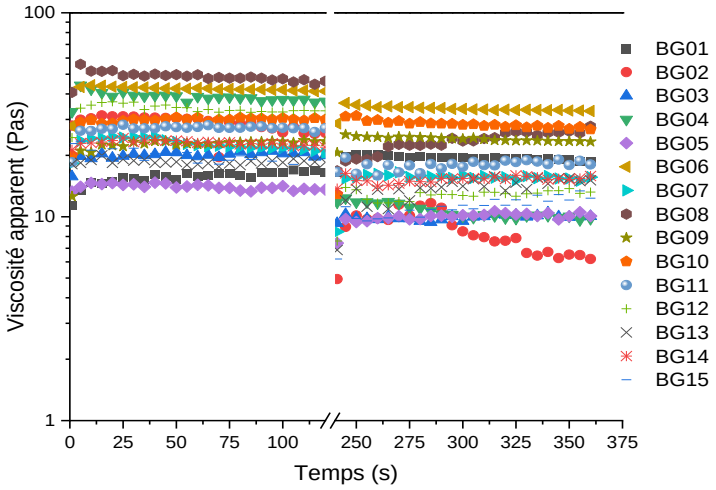


Figure 14. Représente la variation de viscosité pour les Bigels en fonction de temps

Dans ce teste thixotropique on suive le changement de la viscosité en trois étapes de deux minutes pour chaqu'une pour étudier l'effet d'un cisaillement élevé sur la structure des formulations.

D'après la figure 14 qui représente la variation de viscosité pour les Bigels en fonction du temps, on remarque que quand on applique une faible déformation (étape 1), cela permet de former un plateau de viscosité presque constant, et après avoir appliqué une forte vitesse de cisaillement (étape 2), la structure se déforme extensivement, les structures ayant une grande stabilité tend à revenir à leurs états initiaux quand on cesse la grande déformation (étape 3), par contre les faibles structures ne pourront pas se recouvrir.

3.4 Résultat d'étude de stabilité

Afin de prédire la stabilité physique des Bigels formulés au après une longue durée de vie, une étude de déstabilisation accélérée a été réalisée en utilisant la méthode des thermo-cycles. Dans cette étude, toutes les formulations ont été résistés aux chocs thermiques et gravitationnels appliqués jusqu'à une étape extensive de cycles de déstabilisation, donc, après sept cycles, les formulations ayant une phase interne élevée (BG02, BG04, BG06 et BG08) ont subi a une séparation des phases quoi que ce soit leurs proportions en émulsifiant et Co-émulsifiant, ce qui a donné lieu à une formation d'un surnageant limpide en haut des tubes à essai indiquant leurs faible résistance, Andonova expliqua la cause de ce phénomène qu'elle est due à une tension interraciale déséquilibrée entre la microstructure et la force gravitationnelle [3], il faut mentionner que dans le même travail, l'étude s'est faite en utilisant la même composition que la nôtre a l'exception de l'acide gras (Acide Stéarique) ajouté dans cette étude, les premières signes d'instabilités ont été remarqués immédiatement après la formulation des Bigels, par contre, dans notre étude les formulations n'étaient pas instables avant que la déstabilisation été provoquée par le test de thermo-cycles, ce qui pourra être considérer comme une amélioration dans la microstructure et qui assure également la stabilité des Bigels qui possèdent des faibles proportions en phase interne.

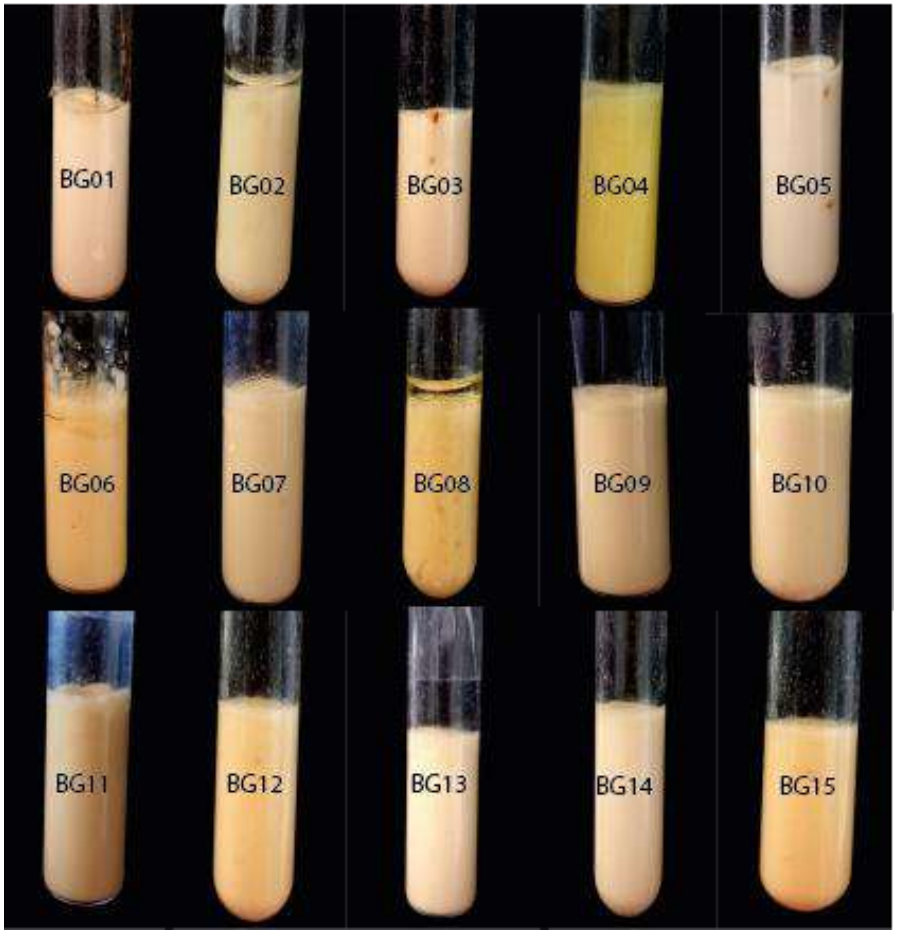


Figure 15. Résultat d'étude de stabilité pour chaque Bigels

4 Résultat du dosage

Le dosage du principe actif a été effectué pour vérifier la répartition et l'incorporation du PA dans nos formulations, une préparation d'un standard de référence contenant le PA a l'état pure a été réalisé ayant la même concentration que les solutions échantillons pour pouvoir calculer la teneur en Nystatine dans les Bigels et pour identifier le spectre de nystatine (figure 16 et 17) et d'obtenir leurs absorbances a la longueur d'onde maximale de 305nm.

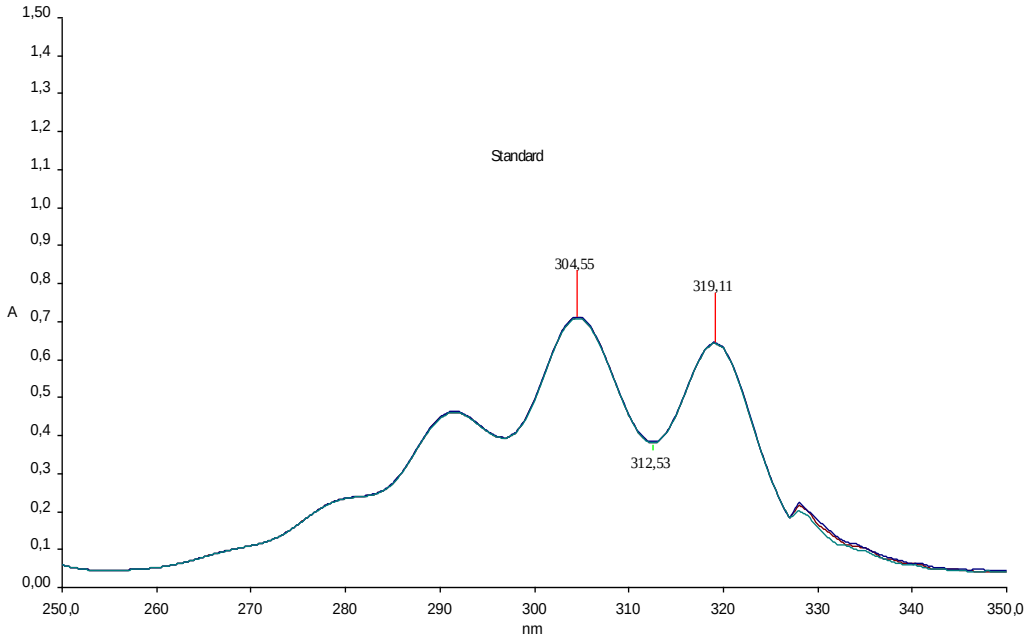


Figure 16. Spectre d'absorption du standard de référence

Par la suite, on a préparé des dilutions à partir de la solution mère (figure 17), pour obtenir les spectres et les absorbances de chaque Bigels.

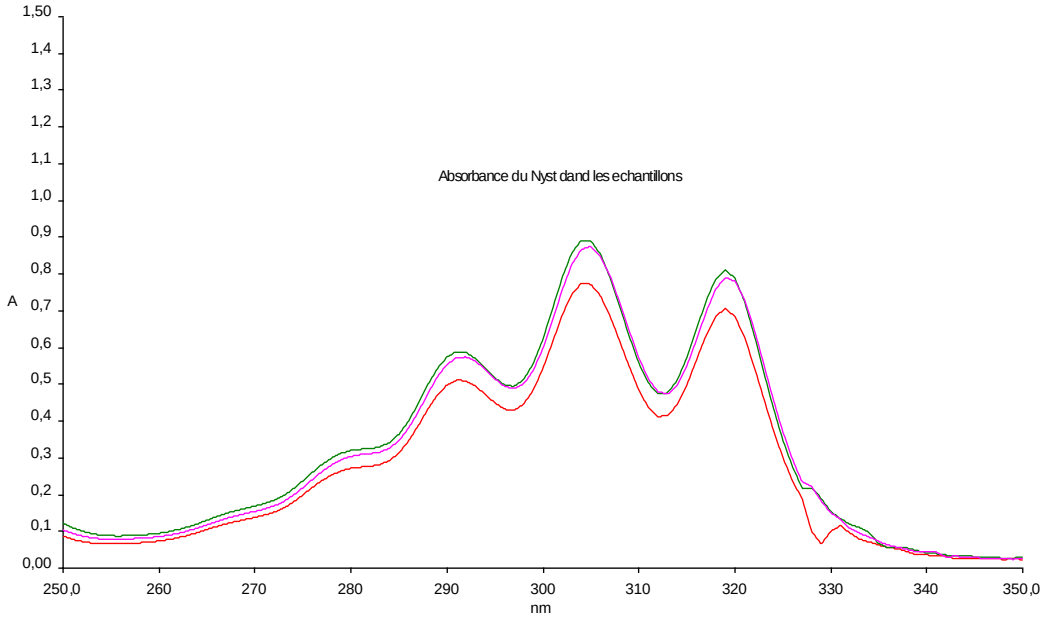


Figure 17. Spectre reprécentel'absorbance de Nystatine présente dans les échantillons

Pour calculer la teneur du PA en applique la relation suivante :

$$T(\%) = \frac{A_{ech}}{A_{std}} \times \frac{C_{std}}{C_{ech}} \times puissance$$

Avec :

- T (%) : la teneur du PA ;
- A_{ech} : Absorbance de l'échantillon ;
- A_{std} : Absorbance de la solution standard ;
- C_{ech} : Concentration de l'échantillon (mg/ml) ;
- C_{std} : Concentration de la solution standard de référence (mg/ml) ;
- Puissance : 100 %.

D'après les résultats représente dans le tableau 9, on a confirmé que la quantité du principe active qui est mise au cours de l'étape de la formulation a été bien conservée et bien répartie dans tous le corps semi-solide.

Tableau 9. Teneur en PA pour chaque Bigels

Les formulations	Teneur du PA(%)
BG01	105.94
BG02	104.57
BG 03	103.26
BG04	103.41
BG05	102.85
BG06	97.96
BG07	99.49
BG08	105.58
BG09	101.66
BG10	97.86
BG11	106.69
BG12	98.96
BG13*	97.66
BG14*	99.35
BG15*	101.98

5 Optimisation et validation de la formulation optimale

L'optimisation est basé principalement sur les paramètres qui influençaient le plus sur la stabilité des Bigels. Comme indiqué dans la partie discussion, les paramètres structurales, et la recouvrance rhéologique ont été utilisés avec des objectifs de minimiser la taille et la polydispersité des gouttelettes, et d'avoir une formulation qui complète (100%) sa recouvrance après cessation de déformation.

La formulation optimale a eu tous les critères nécessaires pour qu'elle soit choisie parmi tous les choix possibles. Le test de stabilité a montré que la structure est résistante aux stress thermique et gravitationnel, de plus, la microstructure a montré une distribution de taille des gouttelettes monomodale comme représente (la figure 18) avec un diamètre moyen ($d_{1,0}$) de 1,190μm, diametre de Sauter ($d_{3,2}$) de 1,318 μm, et un diamètre moyen en volume ($d_{4,3}$) de 1,340μm avec seulement 2,88% d'erreur par rapport à la valeur prévue, la polydispersité avait aussi une valeur de 22,75% considéré proche à celle prévue avec une erreur ne dépassant pas le 10%, cet erreur peut être due au manipulation, ou bien reliée à l'incertitude due à la précision de la prédiction.

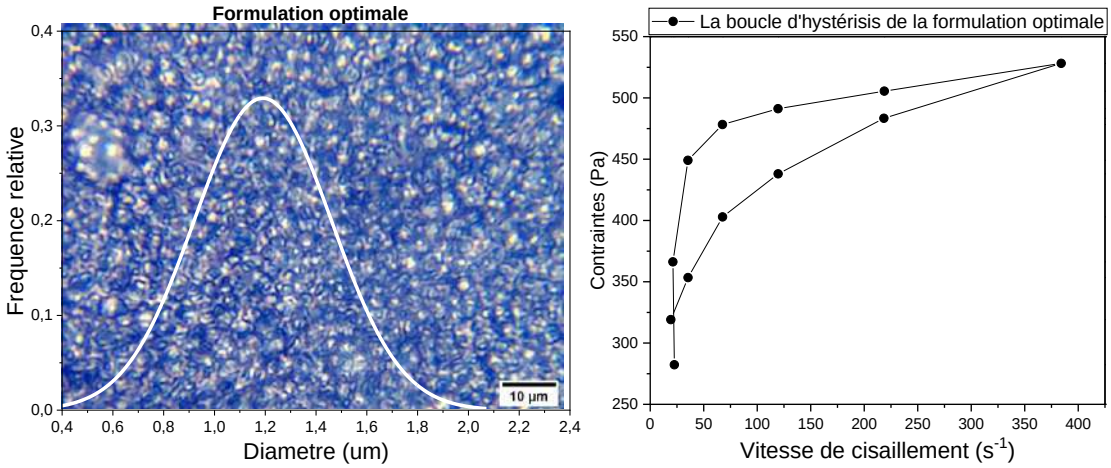


Figure 18: Distribution de taille des gouttelettes (A gauche), Courbe d'écoulement de la formulation optimale (A droite)

6 Conclusions

La relation entre les résultats obtenus sur la stabilité de nos Bigels a été confirmée entre les paramètres microstructurales et la recouvrance rhéologique comme la distribution de taille des gouttelettes et leurs diamètres (d_m, $d_{3,2}$ et $d_{4,3}$), indice de la polydispersité IPD et la recouvrance structurelle, ainsi que le test de stabilité par la méthode de thermo-cycles sont trouvés en relation consistante pour pouvoir classifier les formulations ayant une phase interne élevée comme instable à long terme ou peu résistante envers les chocs thermiques et gravitationnels. Une formulation optimale a été réalisée en utilisant le même mode opératoire qu'employé avec les quinze formulations sur lesquelles est basée cette étude, la formulation optimale possède tous les objectifs désirés.

Contribution III

1 Modélisation des paramètres structurels et rhéologiques

1.1 Modélisation par la méthode surface de réponse

La base de données employée dans la modélisation a été obtenu au cours de la phase d'expérimentation pour les six réponses sélectionnées. Cette modélisation a été faite par la méthode de plan d'expériences de Box-Behnken à 15 essais. Ces modèles permettent de mettre en évidence la relation entre les paramètres indépendants et dépendent étudiées par les expressions polynomiales et quadratiques prédictifs.

Les modèles obtenus sont validés statiquement par plusieurs paramètres tels que le coefficient de détermination (R^2) et P-value (voir tableau 1). Tous les paramètres notamment le $R^2>0.78$ et les valeurs de p-value<0.005 sont significatifs pour les six réponses indiquant que les modèles sont bien optimisés.

Tableau 1. Résultats d'évaluation statistique ANOVA des modèles développés

	F-value	p-value	Lack of Fit	R^2	R_{adj}^2	R_{pred}^2	PRESS	C.V. %
$d_{4.3}$	281.15	<0.0001	0.7290	0.9980	0.9945	0.9842	0.0484	3.87
PDI	59.57	<0.0001	0.1922	0.9908	0.9741	0.8690	466.94	7.08
μ_{16}	42.02	<0.0001	0.4245	0.9589	0.9361	0.8771	212.92	9.82
τ_0	70.25	<0.0001	0.8903	0.9750	0.9611	0.9381	39610.69	8.21
AH	24.61	<0.0001	0.6579	0.9318	0.8940	0.8216	4.00	3.97
R	9.05	0.0023	0.0163	0.7836	0.6971	0.5187	4158.88	17.95

2 Etude de l'effet des facteurs sur la réponse

2.1 Diamètre des gouttelettes

La figure 1 représente l'effet du Carbopol et l'acide stéarique sur le diamètre moyen des gouttelettes $d_{4.3}$ pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}. Les résultats trouvés montrent que pour la diminution du diamètre moyen, il existe une relation inverse entre les deux facteurs dans les deux niveaux de la phase interne. Autrement dit, les deux facteurs ne doivent pas exister dans le même ordre.

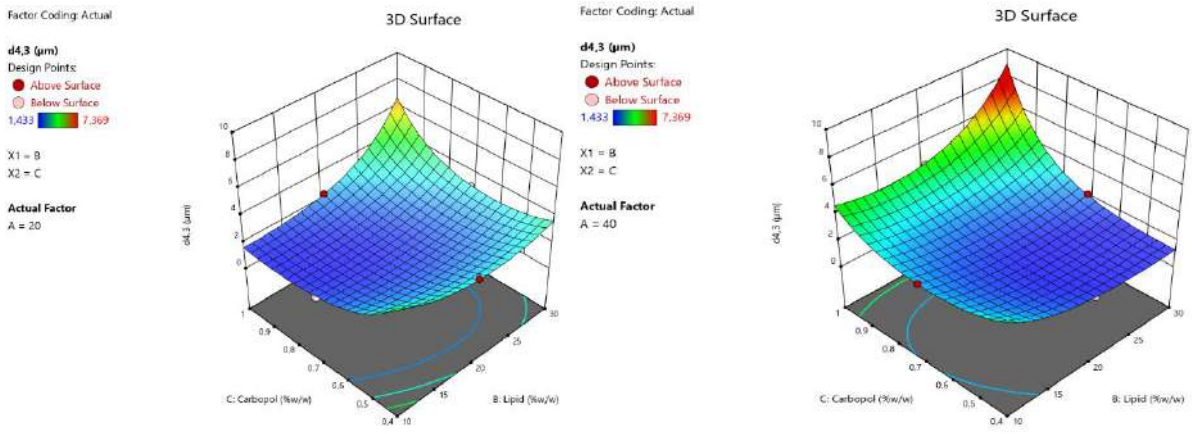


Figure 1. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur le diamètre moyen pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}.

2.2 Indice de polydispersité

La figure 2 représente l'effet du Carbopol et l'acide stéarique sur la polydispersité pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}. D'après la représentation en surface de réponse, l'augmentation du lipide et le carbopol en même temps entraîna une augmentation de l'indice de polydispersité, ce qui similaire à l'influence des facteurs sur le diamètre moyen.

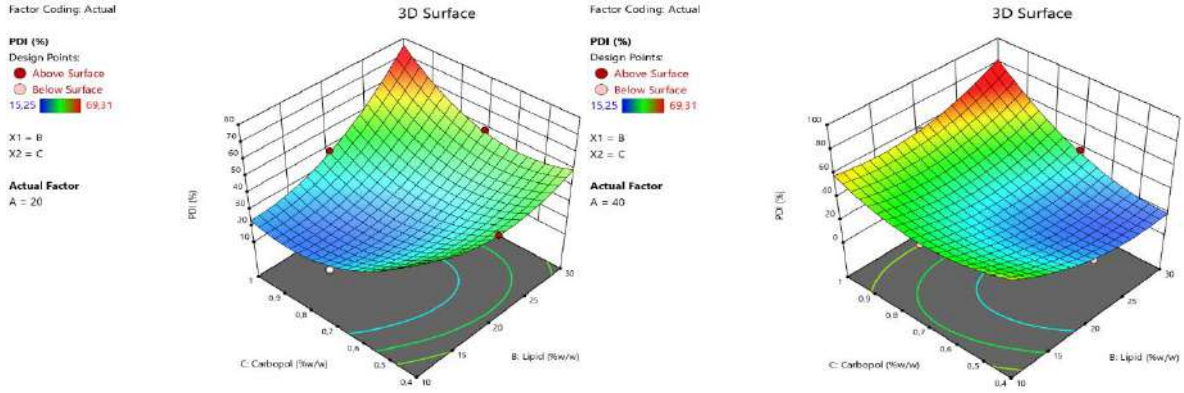


Figure 2. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur la polydispersité pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}.

2.3 Viscosité apparente

La figure 3 représente l'effet du Carbopol et l'acide stéarique sur la viscosité apparente pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}. D'après la représentation en surface de réponse, la viscosité est influencée proportionnellement à l'augmentation et la diminution des trois facteurs.

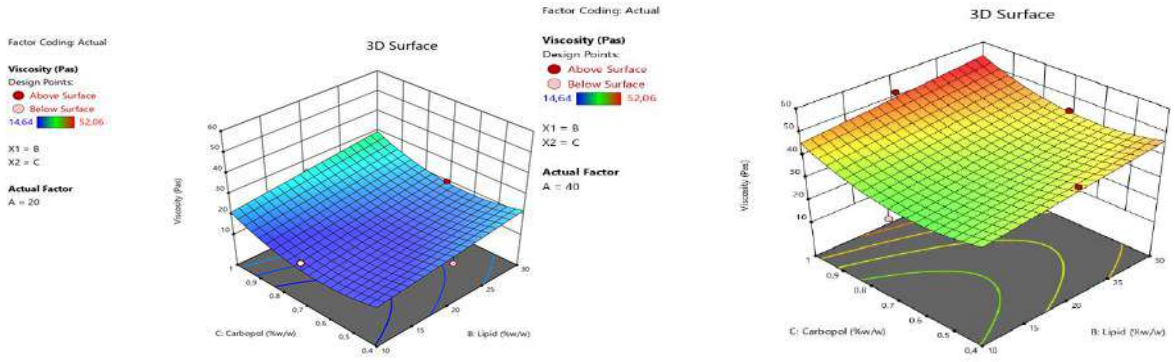


Figure 3. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur la viscosité apparente pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}.

2.4 Contrainte seuil

La figure 4 représente l'effet du Carbopol et l'acide stéarique sur la contrainte seuil pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}. Les résultats montrent que les facteurs ont un effet similaire que celui sur la viscosité.

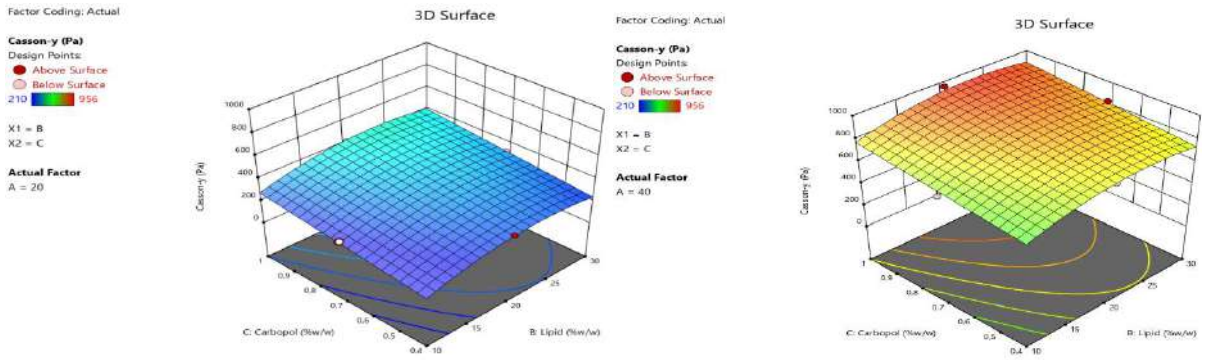


Figure 4. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur la contrainte seuil pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}.

2.5 Aire d'hystérésis

La figure 5 représente l'effet du Carbopol et l'acide stéarique sur l'aire de l'hystérésis pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}. A la limite inferieur de la phase oléogel, une légère augmentation du paramètre thixotropique est due principalement à l'augmentation du polymère dans les formulations, par contre, le lipide avait un effet négligeable à cette phase-là.

A la limite supérieure de la phase interne, l'aire de la boucle est grande quand les deux facteurs sont inversement proportionnels avec une influence dominante du lipide par rapport au carbopol, ce qui nous rappel du même phénomène trouvé dans les cas des paramètres structurels.

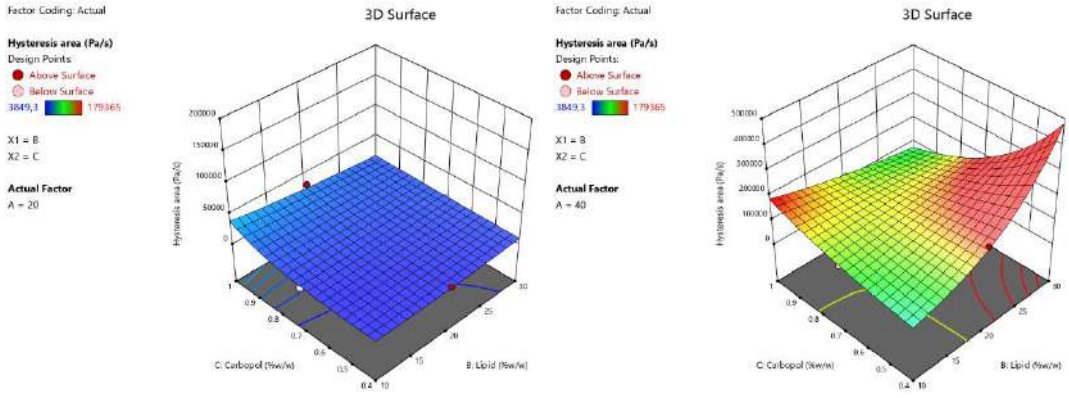


Figure 5. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur l'aire d'hystérésis pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}.

2.6 Recouvrance structurelle

La figure 6 représente l'effet du Carbopol et l'acide stéarique sur la recouvrance structurelle pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}. Les résultats trouvés montrent que la recouvrance est meilleure à faible proportions de la phase interne, ce

qui est en relation avec la stabilité des formulations démontrés par le test des cycles de déstabilisation. Une similarité d'influence a été précédemment trouvée avec le diamètre moyen et IPD, ce qui montre qu'il y a une relation cohérente entre ces paramètres avec la stabilité des formulations.

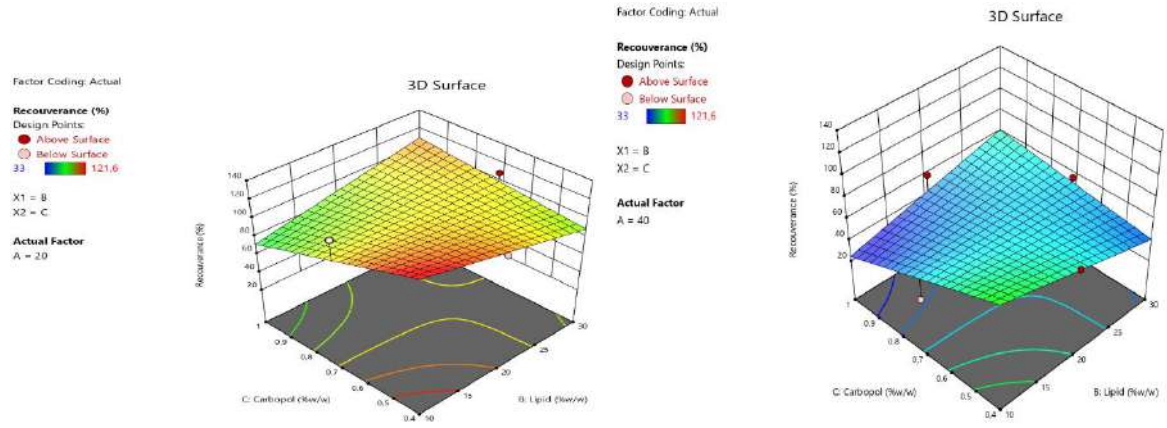


Figure 6. Surface de réponse représentant l'effet des facteurs {B: lipide} et {C: Carbopol} sur la recouvrance R_2 (boucle d'hystérésis) pour les deux niveaux extrêmes de la phase interne {A=20 et 40%}.

3 Optimisation et validation de la formulation optimale

La formulation optimale doit avoir certaines propriétés qui lui donne l'avantage d'être choisit par rapport aux autres formulations possibles, parmi ces propriétés :

- Les deux phases se gélifient pour donner la forme bi-gel
- Pouvoir incorporant élevé du PA
- Homogénéité de dispersion (absence des particules solides, aspect homogène … etc.)
- Petite taille de gouttelettes et une polydispersité moindre
- Comportement rhéologique Rhéofluidifiant (Pseudoplastique)
- Une bonne viscosité, contrainte seuil et recouvrance structurale
- Une stabilité élevée qui assure la durabilité de la formulation et sa fonction pharmaceutique (stabilité du PA).

Les objectives cités au-dessus ont été exprimées numériquement dans le plan d'expérience comme représente le tableau 2 :

Tableau 2. Intervalles d'optimisation

Nom	Objectifs
A: Phase interne	Dans l'intervalle
B:Lipide	Dans l'intervalle
C:Carbopol	Dans l'intervalle
IPD	A minimiser
$d_{4,3}$	A minimiser
Aire de l'Hystérésis	Dans l'intervalle
Viscosité	Dans l'intervalle
Contrainte seuil	Dans l'intervalle
Recouvrance	objectif = 100

Tableau 3. Validation des modèles développés

	IPD (%)	$d_{4,3}$ (μm)	A-H (Pa/s)	μ_{16} (Pa.s)	τ_c (Pa)	Recouvrance (%)
Valeur Prédite	20,63	1,43	10081,7	14,64	330,18	97,89
Valeur Expérimentale	22.75	1.39	12564.2	13.36	335.06	89.76
ERAM (%)	**8.32**	**2.88**	**19.76**	**7.37**	**1.46**	**9.06**

Puisque les paramètres rhéologiques (l'aire de l'Hystérésis, Viscosité et la contrainte seuil) n'ont présentés aucune relation avec la stabilité des bigels, et que l'augmentation de ces paramètres a demandés l'augmentation de la phase interne qui est principalement la première cause de la déstabilisation des bigels, les paramètres rhéologiques ont été laissés dans leurs intervalles sans aucun objectif. De plus, les 15 formulations ont présentés des bonnes propriétés rhéologiques, donc on attend que la formulation optimale soit de mêmes caractéristiques rhéologiques. De l'autre part, la recouvrance a été le seul paramètre rhéologique donnant une relation avec la stabilité des bigels, donc on a fixé l'objectif attendu à 100% de recouvrance structurale, ce qui signifie la récupération des caractères initiale de la formulation après cessation de la déformation de cisaillement. Cette optimisation a donnée sept propositions possibles pour ces objectifs. L'exactitude de prédiction de la formulation optimale a été vérifié en la reformulant et en déterminant expérimentalement chaqu'un des paramètres structural, rhéologique et la stabilité de la formulation exactement comme l'on a procédé pour les 15 expériences du plan Box Behnken. Le tableau 3 représente les prédictions des paramètres utilisé pour la validation des modèles et les résultats expérimentaux obtenus après reformulation du Bigels optimal et l'erreur produite qui pourra définir l'exactitude de la prédiction des modèles développés. Le modèle thixotropique est le moins précis parmi les six modèles choisit dont l'erreur été d'environ 20% de la valeur prévue, peut être ça aurait due, au temps à quel le test est réalisé, une vérification est nécessaire après un moins pour respecter les conditions d'analyse sur lesquelles est basé cette étude. Par contre, les résultats

des autres paramètres rhéologiques ont donnés des valeurs proches à ceux prévus avec une erreur moins de 10%.

4 Conclusions

Dans cette contribution, les données expérimentales obtenues ont été modélisé par la méthode de surface de réponse. Six modèles quadratiques réduits ont été optimisé en liant les facteurs de composition avec les réponses étudiées. Une étude des effets des entrées sur les sorties a permis d'optimiser et proposer les caractéristiques de la formulation optimale. La performance des modèles obtenus a été validée par la formulation optimale.

Conclusions générales

Conclusion générale

L'objectif de ce travail c'est l'étude et l'optimisation des caractéristiques structurelles et rhéologiques des Bigels afin d'avoir une meilleure combinaison pour formuler une forme topique de Bigel avec une stabilité améliorée et durable pour la délivrance de la Nystatine.

Dans un premier temps, on a commencé par une étape de pré-formulation dans laquelle, des lipides (liquides et solides) ont été testés pour leur pouvoir solubilisant du principe actif choisi pour qu'il soit administré topiquement grâce à ces propriétés antifongiques intéressantes, après cette étude on a pu sélectionner l'huile d'Amande et l'Acide stéarique pour qu'ils soient les lipides constituants la phase interne des Bigels en addition au Span 60 qui était choisi grâce à ces pouvoirs émulsifiants dans les systèmes lipophiles.

Dans la phase ou les Bigels étaient produits, leur formulations ont été effectuées en préparant deux phases séparément réalisés (Oléogels) et (Hydrogels), dans la première phase un mélange homogène des lipides solides et liquides est produit à haute température (75 °C), en parallèle, la phase aqueuse est préparée en dispersant l'agent gélifiant qui est le Carbopol dans l'eau ultra-purifiée. Les proportions de tous les composants des deux phases ont été choisies en référençant sur leurs teneurs habituelles d'utilisation dans les formulations topiques et en se référençant aux exigences de la FDA, en addition, les Bigels à formuler sont planifiés en utilisant le BOX-BEHNKEN type d'un plan d'expériences couramment utilisé pour des objectifs similaires. Les formulations ont été analysées en utilisant plusieurs techniques de caractérisation critiques et nécessaires dans le développement des nouveaux produits pharmaceutiques. L'examination de la microstructure s'effectuait par une méthode microscopique à laquelle la taille des gouttelettes et la polydispersité de la distribution de taille résultaient. L'étude rhéologique est réalisée en utilisant une méthode viscométrique dans laquelle on a pu construire les courbes d'écoulements et l'étude thixotropique des Bigels formulés, les paramètres rhéologiques critiques ont été obtenus et ils étaient fonction des proportions et la teneur des composants des formulations. La stabilité des Bigels à long termes s'est déterminée en exécutant le test de thermo-cycles qui est une méthode qui permettra d'accélérer la déstabilisation structurelle en appliquant des forces thermiques et gravitationnelles, en conséquence, les formulations ont été testées pour leurs pouvoirs résistant aux chocs externes exercés.

Les résultats importants trouvés dans cette étude sont classés dans les points suivants :

1- La technique de formulation utilisée dans ce travail est très peu chère économiquement qui pourra s'adaptée facilement à l'échelle industriel.
2- La démarche et les composants de la formulation, résultaient des Bigels conformes aux exigences physico-chimiques et pharmaceutiques.
3- Les Bigels étaient de type Oléogel dispersée dans un Hydrogel (o/w) qui avaient une microstructure compliquée, la taille des gouttelettes et ces polydispersités étaient en relation direct avec les proportions utilisées pour la formulation, les Bigels ayant une phase interne minimale révélés une distribution de taille monomodale et monodisperse.
4- L'étude rhéologique des Bigels a montré qu'ils comportent comme des fluides Non-newtonien de type Rhéofluidifiant qui est une critère importante dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique, l'objectif est pour faciliter leur utilisation topique. Un seul paramètre rhéologique est trouvé en relation avec le comportement structural qui est la recouvrance structurale, par contre, la consistance, la viscosité, et le degré de thixotropie sont trouvés principalement liés à la quantité des composants de la phase interne et externe utilisée, plus ces derniers augmentaient plus les paramètres rhéologiques sont importants.
5- L'étude de stabilité des formulations contre les conditions de stress appliqués a démontré que, plus la quantité de la phase interne est importante, plus la microstructure est facilement détruite, par contre, cette dernière, est améliorée en présence d'une combinaison entre le Span 60 et l'Acide stéarique.
6- La méthodologie de surface de réponse (MSR) a permis à la fois d'interpréter les effets des facteurs (compositions des formulations) sur les réponses (les paramètres structurelles et rhéologiques) et de développer six modèles polynomiaux quadratiques réduits, cette modélisation permettra de prédire les réponses à chaque fois la composition est changée.
7- Les paramètres de la microstructure et la recouvrance rhéologique ont été utilisés pour l'étape de l'optimisation, les objectifs de l'optimisation étaient de combiner une formulation qui a une taille et polydispersité minimales des gouttelettes et une recouvrance complète (100%) de la structure après cessation d'une forte déformation.
8- La formulation optimale (BGOP) répondit a plus de 95% des objectifs voulus, les modèles développés ont été trouvés validés avec une erreur relative ne dépassant pas les 10% sauf dans le cas du modèle thixotropique (l'Aire de l'hystérésis) qui était peu précis mais cela n'influencera en aucun cas sur la qualité de la formulation optimale.

Références bibliographiques

Introduction

1. Rajeswari S, Pullabhatla R, Satyavathi CY. Bi-Gels: a Novel Material for Transdermal Drug Delivery. Innovare J Sci. 2021;9:1–5.
2. Zheng H, Mao L, Cui M, Liu J, Gao Y. Development of food-grade bigels based on κ-carrageenan hydrogel and monoglyceride oleogels as carriers for β-carotene: Roles of oleogel fraction. Food Hydrocoll. Elsevier; 2020;105:105855.
3. Mukherjee S, Ash D, Majee SB, Biswas GR. Studies on Span based Soy-bigels with HPMC. Res J Pharm Technol. A&V Publications; 2020;13:353–60.
4. Khelifi I, Saada M, Hayouni EA, Tourette A, Bouajila J, Ksouri R. Development and Characterization of Novel Bigel-Based 1, 4-Naphthoquinones for Topical Application with Antioxidant Potential. Arab J Sci Eng. Springer; 2020;45:53–61.

Chapitre I

1. Zheng H, Mao L, Cui M, Liu J, Gao Y. Development of food-grade bigels based on κ-carrageenan hydrogel and monoglyceride oleogels as carriers for β-carotene: Roles of oleogel fraction. Food Hydrocoll. Elsevier; 2020;105:105855.
2. Mukherjee S, Ash D, Majee SB, Biswas GR. Studies on Span based Soy-bigels with HPMC. Res J Pharm Technol. A&V Publications; 2020;13:353–60.
3. Khelifi I, Saada M, Hayouni EA, Tourette A, Bouajila J, Ksouri R. Development and Characterization of Novel Bigel-Based 1, 4-Naphthoquinones for Topical Application with Antioxidant Potential. Arab J Sci Eng. Springer; 2020;45:53–61.
4. Rajeswari S, Pullabhatla R, Satyavathi CY. Bi-Gels: a Novel Material for Transdermal Drug Delivery. Innovare J Sci. 2021;9:1–5.
5. Kodela SP, Pandey PM, Nayak SK, Uvanesh K, Anis A, Pal K. Novel agar--stearyl alcohol oleogel-based bigels as structured delivery vehicles. Int J Polym Mater Polym Biomater. Taylor & Francis; 2017;66:669–78.
6. Dharmaraja S DD. Introduction to statistical methods, design of experiments and statistical quality control. Springer Nature Singapore Pte Ltd.; 2018.
7. I Y. Les plans d'expériences: Initiation à la construction et l'analyse des plans factoriels complets à deux niveaux et du plan composite centré. 2014.
8. Baş D, Boyacı IH. Modeling and optimization I: Usability of response surface methodology. J Food Eng. Elsevier; 2007;78:836–45.
9. Witek-Krowiak A, Chojnacka K, Podstawczyk D, Dawiec A, Pokomeda K. Application of response surface methodology and artificial neural network methods in modelling and optimization of biosorption process. Bioresour Technol. Elsevier; 2014;160:150–60.
10. Bezerra MA, Santelli RE, Oliveira EP, Villar LS, Escaleira LA. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. Talanta. Elsevier; 2008;76:965–77.
11. Reboa PF, Fryan MC. Rheological prediction of the physical stability of concentrated dispersions containing particulates. J Am Oil Chem Soc. Wiley Online Library; 1992;69:71–9.
12. Anderson MJ, Whitcomb PJ. RSM simplified: optimizing processes using response surface methods for design of experiments. Productivity press; 2016.
13. King'ori LD, Walker RB. The use of response surface methodology to evaluate the impact of level 2 SUPAC–IR changes on the in vitro release of metronidazole and ranitidine from a fixed-dose combination tablet. Dissolution Technol. Dissolution Technologies, Inc.; 2012;19:28–37.
14. Nayak AK, Pal D, Santra K. Ispaghula mucilage-gellan mucoadhesive beads of metformin HCl: Development by response surface methodology. Carbohydr Polym. Elsevier; 2014;107:41–50.

15. Yağcı S, Göğüş F. Response surface methodology for evaluation of physical and functional properties of extruded snack foods developed from food-by-products. J Food Eng. Elsevier; 2008;86:122–32.
16. Box GEP, Behnken DW. Some new three level designs for the study of quantitative variables. Technometrics. Taylor & Francis; 1960;2:455–75.
17. Ferreira SLC, Bruns RE, Ferreira HS, Matos GD, David JM, Brandão GC, et al. Box-Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods. Anal Chim Acta. 2007;597:179–86.
18. Gujral G, Kapoor D, Jaimini M. An updated review on design of experiment (DOE) in pharmaceuticals. J Drug Deliv Ther. 2018;8:147–52.

Chapitre II

1. Tanner, R.I.: Engineering rheology. OUP Oxford (2000)
2. Rohn, C.L.: Analytical polymer rheology: structure-processing-property relationships. Hanser (1995)
3. Piau, J.-M., Agassant, J.-F.: Rheology for polymer melt processing. Elsevier (1996)
4. Ward, I.M., Pinnock, P.R.: The mechanical properties of solid polymers. Br. J. Appl. Phys. 17, 3 (1966)
5. Ferry, J.D.: Viscoelastic properties of polymers. John Wiley & Sons (1980)
6. Marc, C.: Les polymères : de la molécule à l'objet / M. Carrega,... EDP sciences, Les Ulis (1980)
7. Guazzelli, E.: Rhéologie des fluides complexes. (2001)
8. Boger, D. V, Walters, K.: Rheological phenomena in focus. Elsevier (2012)
9. Klamt, A., Schüürmann, G.: COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. J. Chem. Soc. 799–805 (1993). https://doi.org/10.1039/P29930000799.
10. Ryckelynck, D., Cantournet, S., Maziere, M., Proudhon, H.: fluage et DMA. (2014)

Chapitre III

CONTRIBUTION I

1.Haneefa KPM, Easo S, Hafsa P V, et al (2013) Emulgel An advanced review. J Pharm Sci Res 5:254
2.Andonova VY, Peneva PT, Apostolova EG, et al (2017) Carbopol hydrogel/sorbitan monostearate-almond oil based organogel biphasic formulations: Preparation and characterization of the bigels. Trop J Pharm Res 16:1455–1463
3.Li L, Ge J, Guo B, Ma PX (2014) In situ forming biodegradable electroactive hydrogels. Polym Chem 5:2880–2890
4.Kouider Amar M, Rahal S, Laidi M, et al (2022) Rheological and Structural Study of Solid Lipid Microstructures Stabilized within a Lamellar Gel Network. J Pharm Innov 1–17
5.Bravo-Diaz C, Gonzalez-Romero E (1996) Showing emulsion properties with common dairy foods. J Chem Educ 73:844
6.Zambrano N, Tyrode E, Mira I, et al (2003) Emulsion catastrophic inversion from abnormal to normal morphology. 1. Effect of the water-to-oil ratio rate of change on the dynamic inversion frontier. Ind Eng Chem Res 42:50–56

CONTRIBUTION II

1.Pal P and Mishra S. Formulation development and evaluation of antifungal proniosomal gel for topical application. World J Pharm Res. 2017;6:656–74.
2.Haneefa KPM, Easo S, Hafsa P V, Mohanta GP, and Nayar C. Emulgel An advanced review. J Pharm Sci Res. 2013;5(12):254.
3.Andonova VY, Peneva PT, Apostolova EG, Dimcheva TD, Peychev ZL, and Kassarova MI.

Carbopol hydrogel/sorbitan monostearate-almond oil based organogel biphasic formulations: Preparation and characterization of the bigels. Trop J Pharm Res. 2017;16(7):1455–63.
4.Souilem S, Kobayashi I, Neves MA, Sayadi S, Ichikawa S, and Nakajima M. Preparation of monodisperse food-grade oleuropein-loaded W/O/W emulsions using microchannel emulsification and evaluation of their storage stability. Food Bioprocess Technol. 2014;7(7).
5.Larsson M, Duffy J, and AB MIN. An overview of measurement techniques for determination of yield stress. Annu Trans Nord Rheol Soc. 2013;21:125–38.

Annexes

Tableau 1 : Nature et le rôle des différents excipients utilisés dans ce travail

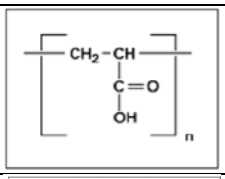
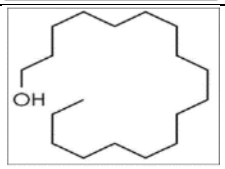
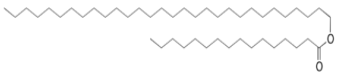
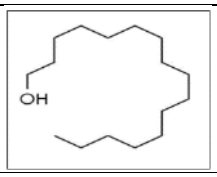
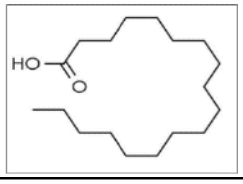
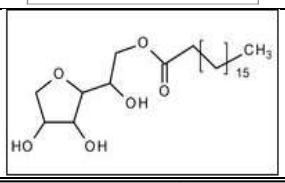
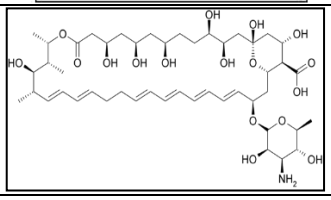
Produit	formule	Aspect	Rôle
Carbopol			Agent gélifiant
Alcool stearylique			Agent émulsifiant et épaississant
Cire d'Abeille blanche			Agent stabilisant et de consistence
Alcool Cétylique			Co-émulsifiant et agent de consistance
Acide Stéarique			Co-émulsifiant et agent de consistance
Span 60			Tensioactif non ionique lipophile
Nystatine			Principe actif, antifongiques

Tableau 2 : Préparation de la Solution NaOH 4N

Eau distillé	100 ml
NaOH	16.33g

Figure 1 : Courbe d'étalonnage du principe actif dilué dans le méthanol

