



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1
2010

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

**PREPARATIONS D'EMULSIONS PAR
INVERSION DE PHASE INDUITE PAR
AGITATION**

Présentée et soutenue publiquement

Le 13 Juillet 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Nadine PIERAT**
née le 19 février 1982 à Remiremont (88)

Membres du Jury

Président : M. Philippe MAINCENT, Professeur de Pharmacie galénique, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges : Mme. Véronique SADTLER, Maître de Conférences, ENSIC
M. Philippe MARCHAL, Ingénieur, CNRS
Mlle Nelly JARDRY, Pharmacien Production, Sanofi Aventis

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier	Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER

Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET

Directeur

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord le Professeur Philippe Maincent, directeur du laboratoire de Cibles thérapeutiques, formulation et expertise pré-clinique du médicament (CTFEPM), de m'avoir fait l'honneur de présider et diriger cette thèse.

Je remercie également le Professeur Lionel Choplin, directeur de Centre de Génie Chimique des Milieux rhéologiquement Complexes (GEMICO), de m'avoir accueillie dans son laboratoire pour la réalisation de ce travail expérimental.

Je remercie spécialement Véronique Sadtler, Maitre de conférences à l'ENSIC, pour avoir accepté de faire de mon projet de fin d'étude à l'ENSIC un sujet de thèse, et pour ses précieux conseils lors de la rédaction de mon manuscrit.

Je remercie également Philippe Marchal, Ingénieur CNRS, qui a aimablement accepté d'être membre de mon jury.

Je remercie mon amie Nelly, pour avoir accepté d'apporter une expertise industrielle dans mon jury.

Enfin, je tiens à remercier Marianna Rondon-Gonzales pour avoir encadré avec beaucoup de gentillesse mon travail de recherche, ainsi que toute l'équipe du GEMICO que j'ai pu côtoyer.

Je tiens également à adresser un grand merci à mes amis, les vosgiens et la maboul team, qui ont fait de mes études un moment de vie inoubliable. Sans oublier mon frère et ma sœur, et le reste de la famille pour m'avoir guidée et accompagnée dans mes études.

Un dernier merci tout particulier à Mathieu, avec qui je partage ma vie, pour son amour et ses encouragements.

Je dédie cette thèse à mes parents, pour leur aide, leur soutien, leurs encouragements tout au long de mes études, c'est à eux que je dois ce travail.

Table des matières

INTRODUCTION	6
BIBLIOGRAPHIE	7
1. Définitions	7
1.1. Différents systèmes sous le terme « émulsion »	7
1.2. Les différents types d'émulsions	8
2. Les tensioactifs	9
3. Concepts de formulation	12
3.1. Variables de composition et variables de formulation physico-chimique ..	12
3.2. Règle de Bancroft	12
3.3. Méthode HLB (Hydrophilic/Lipophilic Balance).....	12
3.4. Température d'inversion de phase PIT	15
3.5. Comportement de phase – Diagramme de Winsor	15
3.6. HLD - Hydrophile Lipophile Difference	17
3.7. Balayage de formulation	18
4. Caractérisation des émulsions	21
4.1. Type	21
4.2. Taille des gouttes	23
4.3. Stabilité	23
4.3.1. Sédimentation et crémage	24
4.3.2. Flocculation	25
4.3.3. Coalescence	25
4.3.4. Mûrissement d'Ostwald ou diffusion moléculaire.....	26
4.3.5. Bottle test	27
4.4. Viscosité.....	28
5. Emulsification	31
5.1. Etapes de fabrication d'une émulsion	31
5.2. Emulsification par agitation mécanique.....	31

5.2.1.	Disperseurs.....	31
5.2.2.	Homogénéiseurs.....	32
5.2.3.	Inversion de phase	33
5.3.	Homogénéiseurs haute pression.....	33
5.4.	Mélangeurs statiques.....	34
5.5.	Procédé ultrasonore.....	35
5.6.	Procédés à membranes	35
6.	Inversion de phase	37
6.1.	Généralités	37
6.2.	Hystérèses	40
6.3.	Inversion par la température	41
6.4.	Inversion par agitation	41
6.5.	Propriétés des émulsions inverses.....	43
7.	Applications pharmaceutiques des émulsions.....	46
7.1.	Monographie de la pharmacopée française : EMULSION.....	46
7.2.	Biodisponibilité des émulsions	47
7.3.	Les émulsions parentérales	48
7.3.1.	Formulation.....	48
7.3.2.	Emulsions lipidiques pour nutrition parentérale.....	49
7.3.3.	Les émulsions lipidiques comme systèmes de délivrance de médicaments	50
7.3.4.	Agents de contraste radiologiques	52
7.3.5.	Les émulsions de perfluorocarbures comme substituts temporaires du sang	53
7.4.	Les émulsions topiques	53
7.4.1.	Mécanismes d'absorption à travers la peau	53
7.4.2.	Les différents types d'émulsions topiques.....	55
7.4.3.	Exemple des corticoïdes (Davis et al., 1983).....	56
7.5.	Les émulsions orales	57
7.5.1.	Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)	58

7.5.2. Devenir des émulsions dans le tractus gastro-intestinal	59
7.6. Les émulsions ophtalmiques	60
MATERIELS ET METHODES	62
1. Matériels.....	62
1.1. Phase aqueuse	62
1.2. Phase huileuse.....	62
1.3. Tensioactifs	62
1.4. Co-surfactif	64
2. Méthodes	65
2.1. Comportement de phase et inversion de phase standard	65
2.2. Inversion dynamique.....	67
RESULTATS.....	69
1. Comportement de phase et inversion de phase standard.....	69
1.1. Un seul tensioactif : Span [®] 40	69
1.2. Mélange de deux tensioactifs : Span [®] 80 et Tween [®] 85.....	71
1.3. Comparaison des deux systèmes.....	73
2. Inversion catastrophique induite par agitation	74
2.1. Famille Span [®] et Tween [®]	74
2.1.1. Span [®] 40 : HLB 6,7	75
2.1.2. Span [®] 20 : HLB 8,6	79
2.1.3. Tween [®] 85 : HLB 11	85
2.2. Famille Igepal CO.....	88
2.2.1. Un seul tensioactif	89
2.2.2. Mélange de tensioactifs	99
2.2.3. Effet de la proportion de phase aqueuse (fw)	104
CONCLUSION et PERSPECTIVES	107
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	109

INTRODUCTION

De nos jours, les émulsions sont partout. Elles sont très utilisées dans l'industrie, notamment l'industrie pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, les peintures, l'agrochimie et l'industrie pétrolière. Dans l'industrie pharmaceutique, les applications sont nombreuses : émulsions parentérales, topiques, orales ou ophtalmiques. Du fait de cette large étendue d'utilisations, de nombreuses études sont en cours pour essayer de mieux comprendre le comportement des émulsions.

Les émulsions sont des systèmes formés par la dispersion de fines gouttelettes d'un liquide dans un autre, elles contiennent ainsi une phase dispersée et une phase continue. Elles sont en général formées de trois composants : une phase aqueuse, une phase huileuse et un tensioactif. Lorsque la phase continue d'une émulsion devient la phase dispersée, on parle d'inversion de phase. Une inversion peut avoir lieu lors d'un changement de formulation physicochimique (inversion transitionnelle) ou de composition (inversion catastrophique) (proportions relatives des constituants principaux du système). Cette dernière peut aussi se produire par agitation continue, comme c'est le cas dans cette étude.

L'inversion est une instabilité rencontrée dans des émulsions, c'est un phénomène qui peut être souhaité pour la fabrication de l'émulsion ou être un processus indésirable qui complique les opérations. L'intérêt principal de ce mécanisme pour l'industriel est la possibilité de fabriquer une émulsion avec une faible taille de gouttes et un faible apport d'énergie. C'est pour ces raisons qu'il est important de comprendre ce phénomène.

Le but de cette étude va être d'étudier l'inversion de phase standard d'émulsions, phénomène dépendant de leur formulation et de leur composition, puis de réaliser une inversion catastrophique par agitation continue. Ces inversions seront étudiées pour deux types de systèmes différents : l'un contenant un seul tensioactif, l'autre contenant un mélange de deux tensioactifs et ce au travers de deux familles : la famille Span et Tween, et la famille Igepal CO, et de voir l'influence du mélange.

BIBLIOGRAPHIE

1. Définitions

Une émulsion est un système comprenant au moins deux liquides non miscibles, dont l'un est dispersé dans l'autre, sous une forme plus ou moins stable. Une émulsion est souvent décrite comme une dispersion de gouttelettes de l'une des phases dans l'autre. On distingue donc une phase dispersée et une phase continue.

Pour que l'émulsion soit durable (c'est-à-dire que l'état dispersé demeure lorsque l'agitation mécanique cesse), il est nécessaire d'utiliser un agent émulsionnant ou émulsifiant. Son rôle est de stabiliser le système dispersé en inhibant les phénomènes de dégradation. Les tensioactifs, les polymères et les solides divisés sont des agents émulsionnants. Ceux les plus largement utilisés sont les tensioactifs.

1.1. Différents systèmes sous le terme « émulsion »

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

Les **nano/mini émulsions** : ces deux termes sont utilisés pour nommer des systèmes biphasiques, de taille de gouttes comprises entre 20 et 200 nm (Solans et al., 2005). En raison de la taille des gouttes, les nanoémulsions sont transparentes ou translucides à l'œil et sont stables à la sédimentation ou au crémage. La préparation des nanoémulsions exige soit l'utilisation de méthodes hautement énergétiques, comme la microfluidisation, ou bien l'utilisation de méthodes non conventionnelles et complexes, mais de faible consommation

énergétique, comme l'inversion de phase. L'avantage des miniémulsions est leur extraordinaire stabilité au vieillissement et à la dilution (Brochette, 1999).

Les **microémulsions** : ce terme est utilisé aujourd'hui pour désigner un système monophasique dans lequel un tensioactif particulièrement performant rend possible la coexistence, à l'échelle quasi moléculaire, des phases eau et huile. Contrairement aux macro ou nanoémulsions, elles sont thermodynamiquement stables.

1.2. Les différents types d'émulsions

Il existe plusieurs types d'émulsions selon la dispersion des phases aqueuses et huileuses (Figure 1). Les émulsions simples sont appelées eau-dans-huile (E/H) quand des gouttelettes d'eau sont dispersées dans la phase huileuse, et huile-dans-eau (H/E) pour l'inverse. Les émulsions multiples sont symbolisées par h/E/H ou e/H/E; h (respectivement e) indique la phase la plus interne et H (respectivement E) indique la plus externe. Les phases h et H ou e et E peuvent être identiques ou différentes. Les biémulsions sont des émulsions contenant deux différentes phases internes de gouttelettes, soit de même nature (mais de taille différente), soit de nature différente (quelque soit la taille).

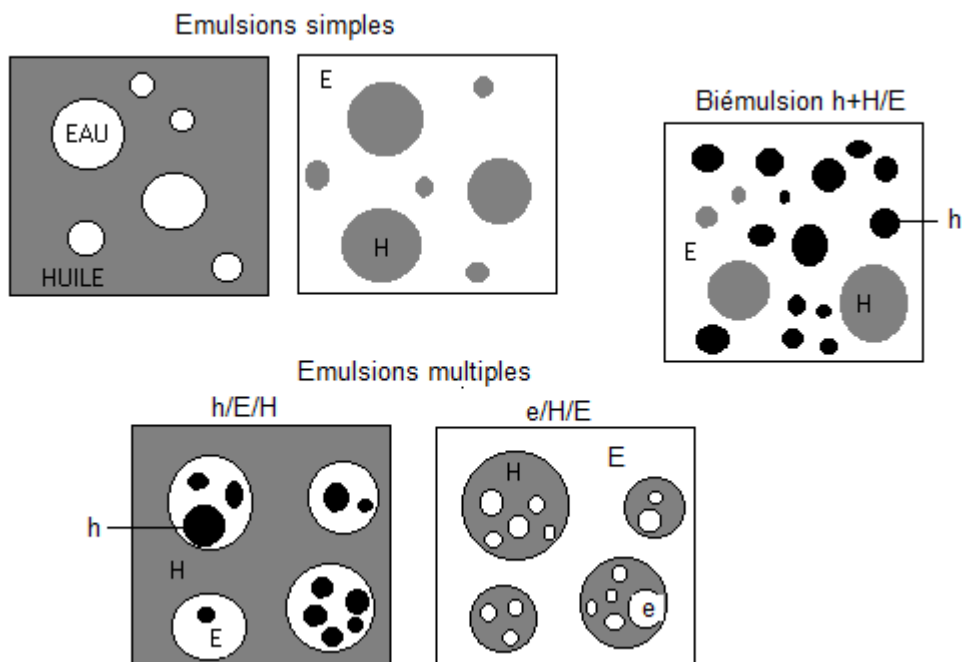


Figure 1. Les différents types d'émulsions (Salager, 2000a)

2. Les tensioactifs

Les composés tensioactifs ou agents de surface ou encore surfactifs, appelés en anglais surfactants, ont la propriété de s'absorber aux interfaces, et donc de diminuer la tension interfaciale eau/huile afin de permettre la dispersion des deux liquides non miscibles (augmentation de l'aire de l'interface). Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles (figure 2) : ils possèdent une partie polaire et une partie apolaire. La partie polaire, hydrophile, lipophobe, présente une affinité pour l'eau (soluble dans l'eau). La partie apolaire, hydrophobe, lipophile, présente une affinité pour les huiles (soluble dans l'huile).

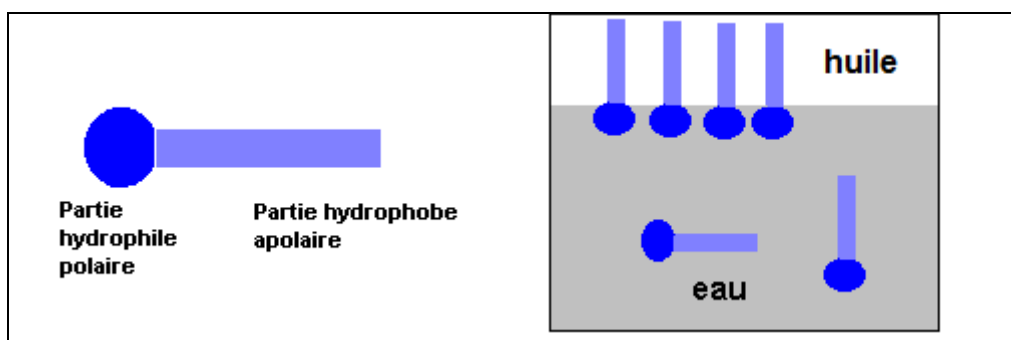


Figure 2. Principe d'une molécule amphiphile

La partie lipophile est constituée par une ou plusieurs chaînes hydrocarbonée(s) aliphatique(s), linéaire(s) ou ramifiée(s), ou aromatique(s) ou encore alkylaromatique(s). Le caractère hydrophobe de la partie hydrocarbonée varie avec le nombre d'atomes de carbone, le nombre d'insaturations et les ramifications. En règle générale, le caractère hydrophobe croît avec le nombre d'atomes de carbone et diminue avec le nombre d'insaturations (Larpent, 1995). La partie hydrophile, ou tête polaire, est constituée par un ou plusieurs groupements polaire(s), ionique(s) ou non ionique(s). Les agents tensioactifs sont classés en fonction de la nature de la partie hydrophile puisque celle-ci gouverne leurs propriétés (tableau 1).

On distingue les tensioactifs ioniques (anioniques, cationiques, zwitterioniques ou amphotères) et les non ioniques.


Tableau 1 – Classes de tensioactifs	
	
Partie lipophile	Tête hydrophile
apolaire chaîne hydrocarbonée C ₄ – C ₃₀	polaire ionique ou non ionique
Aliphatique : – linéaire – ramifiée – insaturée Aromatique Alkylaromatique Origine : – pétrochimie – huiles végétales – graisses animales	Anionique – CO ₂ M ⁺ – OSO ₃ ⁻ M ⁺ – SO ₃ ⁻ M ⁺ – (RO) _n PO ₄ ⁽³⁻ⁿ⁾⁻ (3-n) M ⁺
	Cationique – (R) _n NH _(4-n) ⁺ , X ⁻ – R ₄ N ⁺ , X ⁻
	Zwitterionique – N ⁺ ~~~ CO ₂ ⁻ – N ⁺ ~~~ SO ₃ ⁻
	Non ionique – OR, –OH, –CO ₂ R, –CONHR – (CH ₂ -CH ₂ -O) _n polyol

Tableau 1. Classement des tensioactifs (Larpent, 1995)

Lorsque le tensioactif est en concentration suffisante, les molécules de tensioactif en excès s'autoassocient en solution sous forme d'agrégats appelés micelles. La concentration à partir de laquelle un composé tensioactif s'autoassocie sous forme de micelles en solution aqueuse est appelée concentration micellaire critique (CMC) (Bognolo, 2004). La valeur de la CMC est une caractéristique du tensioactif et dépend de la longueur de la chaîne lipophile et de la nature de la tête polaire. Par exemple les CMC des tensioactifs non ioniques sont plus basses que celles des tensioactifs ioniques de longueur de chaîne comparable. Mais la CMC dépend également de l'environnement physico-chimique : concentration en électrolytes ou température.

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

type eau dans l'huile (E/H) fera appel à un tensioactif à caractère lipophile (Kabalnov et Wennerström, 1996).

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

3. Concepts de formulation

3.1. Variables de composition et variables de formulation physico-chimiques

La formulation des émulsions se ramène au choix des valeurs de deux types de variables : les variables de composition et les variables physico-chimiques.

On appelle variable de composition les proportions relatives des constituants principaux du système : tensioactif, eau, huile. On appelle variables de formulation physico-chimiques tous les paramètres physiques (température, pression) ou chimiques (nature des constituants principaux et des additifs, proportion des additifs) susceptibles d'influer sur le système (Salager et al ,2001).

3.2. Règle de Bancroft

La règle de Bancroft relie la solubilité préférentielle du tensioactif vis-à-vis d'une des phases au sens de l'émulsion. La phase continue est celle dans laquelle le tensioactif est le plus soluble (Salager et al., 2001). Si la tension superficielle entre un liquide A et l'agent émulsionnant est plus faible que la tension de surface entre le liquide B et l'émulsionnant, le liquide A sera la phase externe et le liquide B sera la phase dispersée.

Pour quantifier cette affinité du tensioactif pour les phases de l'émulsion, on utilise les méthodes de la HLB ou de la HLD.

3.3. Méthode HLB (Hydrophilic/Lipophilic Balance)

Pour formuler des émulsions stables, la méthode HLB (ou méthode de Griffin) est très utilisée. La méthode HLB est basée sur la classification des tensioactifs par hydrophilie croissante et sur l'utilisation de règles simples de calcul des propriétés des mélanges de tensioactifs.

La zone interfaciale est le lieu d'interactions moléculaires dont les deux plus importantes sont :

- l'interaction pôle lipophile-phase grasse E_{CO} ,

- l'interaction pôle hydrophile-phase polaire E_{CW} .

La méthode HLB simplifie ces interactions et ne s'intéresse qu'à la contribution du tensioactif, c'est-à-dire ne prend en compte que l'importance relative du pôle hydrophile et du pôle hydrophobe le constituant (Brochette, 1999). La méthode HLB est donc basée sur cette compensation entre hydrophilie et lipophilie et associe à chaque tensioactif le rapport :

$$\frac{\text{Masse du pôle hydrophile}}{\text{Masse totale}}$$

Les tensioactifs sont souvent utilisés en mélange : la valeur HLB d'un mélange binaire se calcule en première approximation par la relation linéaire suivante (Brochette, 1999) :

$$HLB_{\text{mélange}} = \frac{m_1}{m_1 + m_2} HLB_1 + \frac{m_2}{m_1 + m_2} HLB_2$$

avec m_1 : masse du tensioactif 1 dans la formulation,

m_2 : masse du tensioactif 2 dans la formulation,

HLB_1 : valeur HLB du tensioactif 1,

HLB_2 : valeur HLB du tensioactif 2.

Plusieurs équations empiriques permettent de calculer la HLB à partir de la formule chimique du tensioactif (Larpent, 1995).

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

$$HLB = \frac{E + P}{5}$$

avec E : pourcentage en masse des motifs éthyloxy,

P : pourcentage en masse de polyol.

Lorsque la chaîne polyéthoxylée est la seule partie hydrophile, la formule se simplifie :

$$HLB = \frac{E}{5}$$

Pour les esters d'acides gras, la HLB est donnée par l'équation :

$$HLB = 20 \left(\frac{1-S}{A} \right)$$

avec S : indice de saponification de l'ester,

A : indice d'acide de l'acide gras.

Une échelle de valeurs de HLB de 0 à 20 a ainsi été définie.

Dans le cas d'émulsions de type eau dans l'huile, on utilise des tensioactifs de faible HLB ($HLB < 7$). Pour des émulsions de type huile dans l'eau, on choisit des tensioactifs de plus forte HLB ($HLB \geq 8$).

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

Pour augmenter l'intérêt pratique du HLB, une seconde notion est introduite pour décrire la nature de la phase huileuse : le HLB requis. Le HLB requis est le HLB du tensioactif qui permet d'obtenir l'émulsion la plus stable pour un système donné. Pour estimer le HLB requis, on prépare plusieurs systèmes avec les mêmes phases aqueuses et huileuses mais différents tensioactifs. On réalise un balayage de HLB, et le HLB requis correspond à la stabilité maximale (Salager, 2000a).

Bien que très utile et très simple, la méthode HLB souffre de lacunes importantes. En attribuant une valeur unique à chaque tensioactif, on néglige l'effet des autres constituants de la formulation sur les interactions dans la zone interfaciale (salinité de la phase aqueuse ou présence d'alcool), et l'on ne prend absolument pas en compte l'effet de la température. Cette méthode est destinée à optimiser la stabilité de l'émulsion et ne travaille pas sur l'émulsification. Des méthodes complémentaires relatives au procédé d'émulsification peuvent être utilisées en plus de la méthode HLB pour encore améliorer la stabilité de l'émulsion (Brochette, 1999).

3.4. Température d'inversion de phase PIT

Les solutions aqueuses de tensioactifs non ioniques qui possèdent des groupes hydrophiles polyéthoxylés sont sensibles à la température, car ces groupes se désolvent progressivement au cours du chauffage. Au-dessus d'une certaine température appelée point de trouble, le tensioactif n'est plus soluble dans l'eau et se sépare sous forme d'une phase distincte. En présence d'une phase huileuse, le tensioactif désolvaté migre dans cette phase. La température à laquelle intervient ce changement d'affinité est en général celle à laquelle l'émulsion s'inverse, raison pour laquelle elle a été appelée température d'inversion de phase (PIT) par Shinoda en 1969 (Shinoda et Kunieda, 1983). La PIT peut être déterminée aisément en suivant l'évolution de la conductivité avec la température, en ajoutant un électrolyte à la phase aqueuse (NaCl). La PIT possède l'avantage d'être mesurable précisément et de prendre en compte le tensioactif dans son environnement physico-chimique (Salager et al, 2001).

3.5. Comportement de phase – Diagramme de Winsor

Les 2 principaux types d'émulsions, H/E et E/H, impliquent la présence de deux phases non-miscibles et sont donc associés au comportement biphasique à l'équilibre. C'est aussi généralement le cas pour les émulsions multiples, bien qu'elles soient plus complexes. Les systèmes eau / huile / tensioactif peuvent également présenter une ou trois phases. Les systèmes monophasiques comme les microémulsions ou les cristaux liquides ne forment pas d'émulsion même après agitation. Les systèmes triphasiques contiennent une phase riche en tensioactif (microémulsion bicontinue), en équilibre avec un excès d'eau ou d'huile quasiment pure. Cette microémulsion est stable thermodynamiquement. Les systèmes triphasiques donnent des émulsions très instables qui coalescent rapidement (Salager, 2000a).

Winsor a défini les relations entre le comportement de phase d'un mélange eau/huile/tensioactif et la nature des différents composés (variables de formulation) dans un diagramme ternaire. Il a ainsi classé les comportements en 3 différents diagrammes de phase selon la valeur de R.

R est le rapport entre les interactions des molécules de tensioactif localisées à l'interface avec les molécules voisines d'huile et d'eau respectivement (Salager et al, 2001) :

$$R = \frac{A_{SH}}{A_{SE}}$$

avec A_{SH} : interactions moléculaires Tensioactif/Huile par unité d'aire interfaciale,
 A_{SE} : interactions moléculaires Tensioactif/Eau par unité d'aire interfaciale.

Suivant que le rapport R est supérieur, inférieur ou égal à 1, on obtient des diagrammes de phases caractéristiques appelés diagrammes de Winsor I, II ou III (figure 3). A forte concentration en tensioactif, on observe une zone monophasique (comportement de Winsor IV). Au voisinage du côté EH, on observe la présence d'une zone polyphasique (en général biphasique) s'étendant sur toute la largeur du diagramme, sauf lorsque les phases aqueuses et huileuses sont partiellement miscibles entre elles. Si on se déplace vers le haut du diagramme en ajoutant du tensioactif, la largeur de la zone biphasique diminue, ce qui signifie que le tensioactif rend l'eau et l'huile de plus en plus compatibles. A partir d'une certaine concentration en tensioactif (10% à 50%), la zone polyphasique disparaît et le tensioactif « cosolubilise » l'eau et l'huile sous forme de structures plus ou moins bien organisées (zone monophasique).

Les lignes tracées dans la zone biphasique sont appelées lignes de conjugaison ou de partage : leur inclinaison indique si le tensioactif se trouve dans l'eau (Winsor I) ou dans l'huile (Winsor II). Dans le cas du diagramme Winsor III, il existe une zone triphasique.

Dans ce dernier cas, la formulation du système est qualifiée « d'optimale » lorsque la microémulsion médiane contient des quantités égales d'eau et d'huile. Pour cette formulation particulière, expérimentalement et thermodynamiquement bien définie, la solubilisation simultanée de l'eau et de l'huile est maximale pour une quantité donnée de tensioactif et les tensions interfaciales microémulsion/eau et microémulsion/huile sont toutes deux ultrabasses.

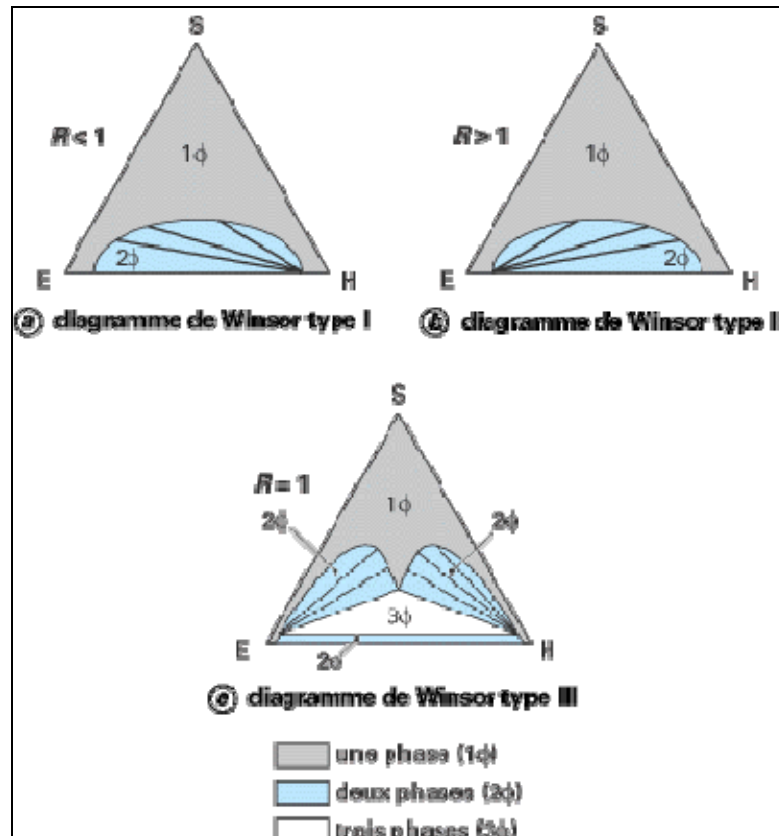


Figure 3. Les trois types de diagrammes de Winsor (Salager et al, 2001)

3.6. HLD - Hydrophile Lipophile Difference

A la différence des concepts précédents de formulation (HLB, PIT, R de Winsor), le concept du HLD rassemble, sous forme d'une expression numérique, la contribution de toutes les variables de formulation (nature du tensioactif et de l'huile, type et quantité d'électrolyte et d'alcool, température).

La formulation « optimale » est choisie comme point zéro de l'échelle HLD. Elle exprime quantitativement l'écart entre une formulation quelconque et une formulation optimale. Donc un $HLD = 0$ correspond à un comportement de phase de type Winsor III, un $HLD < 0$ à Winsor I, et $HLD > 0$ à Winsor II.

Dans le cas simplifié où la phase aqueuse est une solution de chlorure de sodium et l'huile un n-alcane, le HLD s'exprime (Salager *et al*, 2001) pour un tensioactif ionique :

$$HLD = \sigma + \ln(Sel) - kACN + t\Delta T + aA$$

et pour un tensioactif non-ionique (éthoxylé) :

$$HLD = \alpha - EON + bSel - kACN + t\Delta T + aA$$

avec EON : nombre de groupes « oxyde d'éthylène » des tensioactifs non ioniques éthoxylés,

Sel : salinité de l'eau exprimée en pourcentage massique de NaCl dans la phase aqueuse,

ACN : nombre d'atomes de carbone de la molécule de n-alcane,

ΔT : différence de température par rapport à la température de référence (25°C),

A : pourcentage pondéral d'alcool éventuellement ajouté,

α , σ , k, t : paramètres caractéristiques du tensioactif considéré,

a : constante caractéristique de l'alcool et du type de tensioactif,

b : constante caractéristique du sel éventuellement ajouté.

Cet outil de formulation permet :

- de comparer quantitativement les influences relatives de chacun des paramètres ;
- d'établir expérimentalement des échelles de classification des huiles ou des tensioactifs ;
- de formuler des microémulsions possédant des propriétés « sur mesure ».

3.7. Balayage de formulation

Le balayage de formulation va permettre au formateur de choisir parmi une vaste palette de variables de formulation celle sur laquelle il va jouer pour fabriquer une émulsion de type donné. Il peut le faire en changeant une seule variable ou n'importe quelle combinaison mieux appropriée en termes de coût, de simplicité expérimentale ou de toute autre contrainte.

Pour modifier de façon contrôlée la formulation d'un système eau-huile-tensioactif, on utilise la méthode du balayage unidimensionnel. Celle-ci consiste à préparer une série de mélanges eau-huile-tensioactif identiques, à l'exception d'une des variables de formulation appelée variable de balayage. La variable de balayage peut être quelconque mais en général on choisit une variable qui modifie de manière importante le HLD (salinité pour les tensioactifs ioniques ou nombre de groupes « oxydes d'éthylène » pour les tensioactifs non ioniques). Cependant on peut utiliser d'autres variables comme la température, le HLB, le pH.

Après avoir préparé la série de tubes correspondant à un balayage, on laisse s'équilibrer les systèmes à température constante pendant 1 ou 2 jours, parfois plus si le liquide est visqueux ou si le tensioactif possède une masse molaire élevée. La mise à l'équilibre peut être accélérée en inclinant très délicatement chaque tube une ou deux fois en veillant à éviter toute agitation susceptible de provoquer une émulsion.

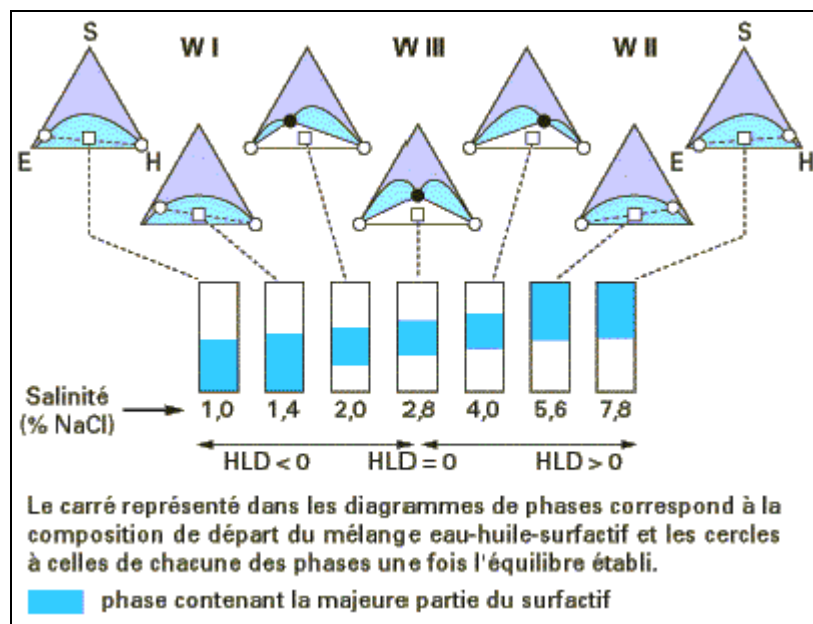


Figure 4. Exemple d'un balayage de formulation : influence de la salinité sur les diagrammes de phase et l'aspect des tubes (Salager et al, 2001).

La figure 4 illustre l'aspect d'une série de tubes à essai correspondant à un balayage de salinité pour un système contenant de l'eau salée, un alcane, un tensioactif ionique et du 2-butanol. Tous les tubes contiennent les mêmes proportions des quatre constituants. Le point représentatif du système global est indiqué par un carré sur les diagrammes de phase. Quand la salinité augmente graduellement, l'aspect des tubes et des diagrammes de phase évolue

comme indiqué sur la figure 4. La phase ombrée contient la majeure partie du tensioactif. On la repère facilement dans la pratique, car elle représente, au voisinage de la formulation optimale, une certaine turbidité due à la diffusion de la lumière par les structures délimitées par le tensioactif (micelles gonflées ou microémulsion). Dans le cas où toutes les phases sont parfaitement transparentes, on peut détecter la phase contenant la solution micellaire ou la microémulsion à l'aide d'un laser de poche dont le faisceau devient visible par effet Tyndall. Si plusieurs tubes présentent 3 phases, la formulation optimale correspond au centre de la zone où on obtient des systèmes triphasiques de type Winsor III. Le tube correspondant à cette formulation « optimale » ($HLD = 0$) peut être repéré facilement lorsque le rapport volumique eau/huile est égal à 1. C'est le tube pour lequel la phase médiane contient des quantités égales d'eau et d'huile et pour lequel les phases huileuses et aqueuses, situées de part et d'autre, ont des volumes égaux.

4. Caractérisation des émulsions

4.1. Type

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

Il y a différentes méthodes pour le déterminer. Le contact avec l'émulsion se faisant par la phase externe, les propriétés de mouillabilité et de dispersion sont celles de la phase continue. Par exemple, une petite quantité d'émulsion H/E va s'étaler sur un substrat hydrophile comme un morceau de verre propre ou de papier filtre, alors que l'émulsion E/H ne s'étalera pas. Si une petite quantité d'émulsion H/E est versée dans un milieu aqueux, sa phase externe va se dissoudre dans la phase aqueuse et les gouttelettes d'huile vont se disperser, ce qui n'est pas le cas pour une émulsion E/H. On peut aussi utiliser la méthode des colorants, c'est-à-dire qu'on ajoute à l'émulsion un colorant liposoluble en poudre (du soudan III par exemple) : si l'émulsion est du type E/H, la coloration se propage dans l'émulsion, si elle est du type H/E, elle ne s'étend pas. On a des phénomènes inverses avec un colorant hydrosoluble (érythrosine ou bleu de méthylène) (Le Hir, 2001).

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

Dans la plupart des cas, on ajoute des électrolytes dans la phase aqueuse, ainsi la conductivité électrolytique sera caractéristique de la phase aqueuse et permettra de déterminer le type de l'émulsion (méthode préconisée par la pharmacopée européenne). De plus, la conductivité permet d'avoir accès à la fraction de phase dispersée.

En première approximation, la conductivité électrolytique d'une émulsion κ_{em} est proportionnelle à la conductivité de sa phase externe κ_{ext} et de ses proportions volumiques Φ_{ext} (figure 5a).

$$\kappa_{em} = \kappa_{ext} \Phi_{ext}$$

La variation de conductivité est proportionnelle à la variation de proportion de phase externe quand il s'agit d'une émulsion H/E et la conductivité ne varie quasiment pas pour des

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

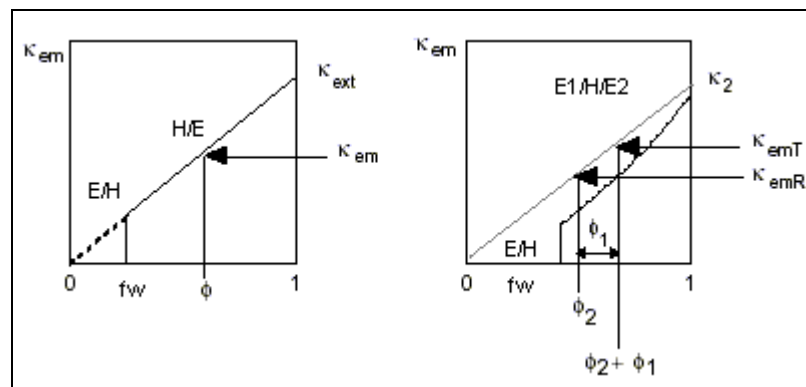


Figure 5. Variation de la conductivité en fonction de la fraction d'eau

De plus, avec un conductimètre suffisamment sensible, on peut observer une émulsion multiple si la droite décrivant la loi entre la proportion d'eau et la conductivité de l'émulsion est déviée (figure 5b).

Considérons par exemple une émulsion multiple de type e/H/E avec les fractions volumiques Φ_1 et Φ_2 respectivement de la phase aqueuse interne e et de la phase aqueuse externe E. Si la fraction volumique totale (Φ_{TW}) d'eau est contenue dans la phase externe, nous avons la conductivité théorique de l'émulsion définie par la relation suivante (Salager, 2000b) :

$$K_{emT} = K_2(\Phi_1 + \Phi_2) = K_2\Phi_{TW}$$

Toutefois, la phase externe réelle donnant la valeur de la conductivité de E est :

$$K_{emR} = K_2\Phi_2$$

On peut donc en déduire la fraction d'eau interne par l'expression suivante :

$$\Phi_1 = \Phi_{TW} - \frac{K_{emR}}{K_2}$$

La présence d'émulsion multiple peut être détectée par conductimétrie quand Φ_1 est à peu près de 2%, et peut être mesurée quand Φ_1 est supérieur à 5% (Salager, 2000b).

Dans cette étude, ces calculs ont été réalisés non pas avec l'approximation linéaire, mais avec la formule de Bruggeman qui nous donne une estimation plus affinée de la conductivité théorique de l'émulsion (Tyrode et al, 2003) :

$$K_{em} = \Phi^{3/2} K_{ext}$$

4.2. Taille des gouttes

Après avoir caractérisé le type de l'émulsion, la seconde information importante est la taille des gouttes de la dispersion. Une émulsification est généralement un procédé d'agitation dans lequel cassure et coalescence sont en équilibre, l'émulsion qui en résulte est un système polydispersé dans lequel coexistent des petites et des grosses gouttes. Cet équilibre dépend de l'agitation, de la viscosité, de la température et de la formulation. La meilleure description consiste à donner une distribution de ses tailles de goutte qui traduit un inventaire statistique de la fragmentation de la phase dispersée.

La taille des gouttes peut être mesurée par plusieurs techniques : turbidité, diffraction laser, sédimentométrie, atténuation ultrasonore, comptage individuel ou fractionnement capillaire. La diffraction laser est aujourd'hui la méthode la plus répandue.

4.3. Stabilité

Les émulsions, contrairement aux microémulsions, sont thermodynamiquement instables car leur décomposition résulte d'une diminution d'énergie libre. Cependant les mécanismes cinétiques impliqués dans la démixtion des 2 phases peuvent être si lents que l'émulsion peut être considérée comme stable.

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

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

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

Différents mécanismes de rupture existent, ils peuvent être réversibles ou irréversibles (Brochette, 1999).

4.3.1. Sédimentation et crémage

Ce mécanisme résulte de la différence de densité entre phase dispersée et phase continue. On parle de crémage quand il s'agit d'une ascension de la phase dispersée et de sédimentation quand la phase dispersée chute (cf. figure 6). C'est un phénomène réversible : l'interface existe toujours, il suffit d'agiter pour revenir à l'émulsion.

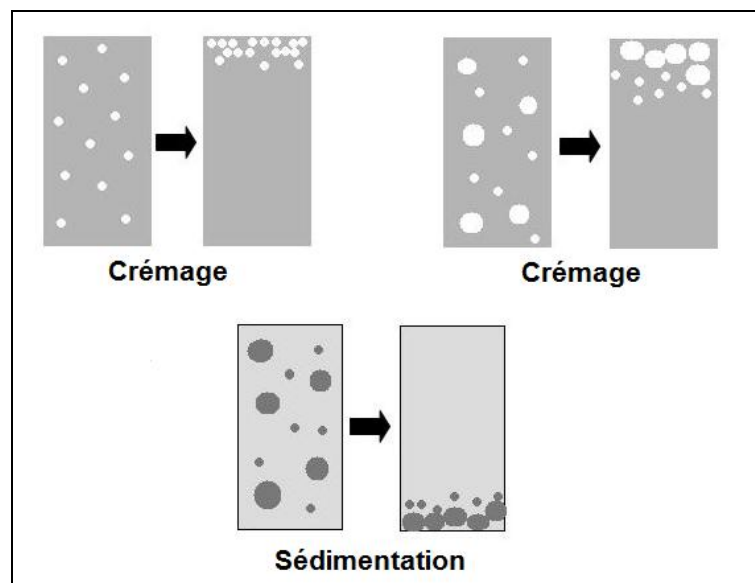


Figure 6. Phénomènes de crémage et de sédimentation

Pour limiter ce phénomène, on a plusieurs possibilités :

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

4.3.2. Flocculation

Ce mécanisme résulte de l'agrégation des gouttelettes due aux interactions attractives. L'énergie d'interactions entre les particules est due à la somme des forces de répulsions électrostatiques et au potentiel d'attraction de type Van der Waals. Ce phénomène peut être réversible lorsque l'attraction est peu énergétique ou irréversible lorsqu'elle est très énergétique.

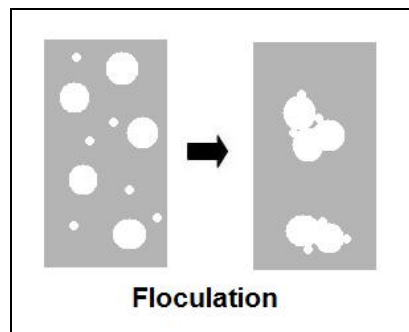


Figure 7 : Phénomène de flocculation

Pour éviter ce phénomène, il faut

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

4.3.3. Coalescence

Ce mécanisme, irréversible, résulte de la rupture du film interfacial entre les gouttes de la phase dispersée. Deux ou plusieurs gouttes fusionnent pour former une goutte plus grosse. Le processus se répétant, l'aire interfaciale devient de plus en plus petite et la phase dispersée démixte, et à terme on revient au système diphasique de départ.

C'est un processus énergétiquement favorable.

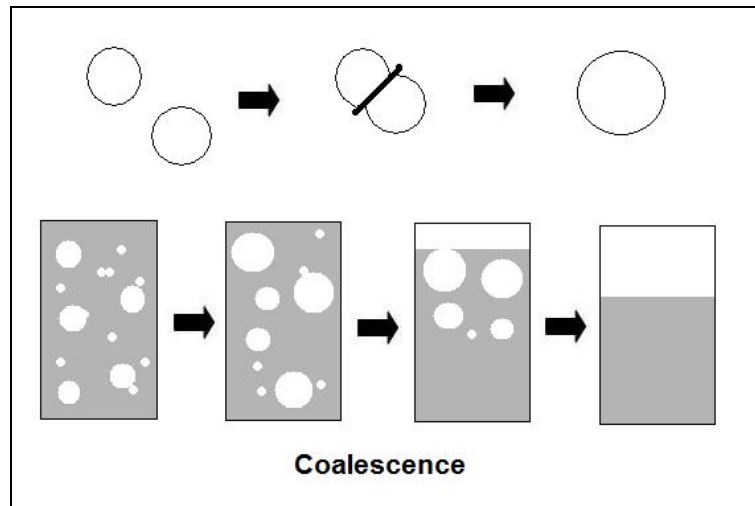


Figure 8. Phénomène de coalescence

Pour éviter ce phénomène, il faut

- prévenir la floculation,
- renforcer la résistance du film par le choix du tensioactif.

4.3.4. Mûrissement d'Ostwald ou diffusion moléculaire

Il existe toujours une solubilité partielle de la phase dispersée dans la phase continue. A l'issue de l'étape d'émulsification, la population de gouttelettes n'est pas homogène en taille. Il existe un flux de matière des petites vers les grosses gouttes, au travers de la phase continue. Les petites gouttes se vident au profit des grosses, et la granulométrie se modifie puisque les classes de faible taille disparaissent. Ce phénomène irréversible constitue le mûrissement d'Ostwald.

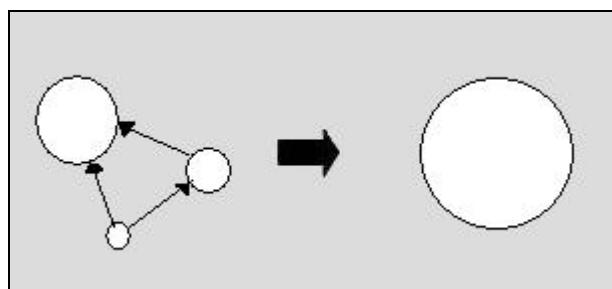


Figure 9. Phénomène de mûrissement d'Ostwald

Ce phénomène est en pratique peu gênant dans la plupart des émulsions fabriquées. Par contre, ce phénomène est prédominant dans le cas de microémulsions.

Ce phénomène peut être évité par :

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

4.3.5. Bottle test

Le test de l'ampoule ou *bottle test* consiste à observer le comportement d'une émulsion au cours du temps, à une température donnée. On recueille un volume donné d'émulsion fraîchement fabriquée dans une ampoule graduée que l'on bouche. Cette ampoule est observée à intervalles réguliers (tous les jours par exemple) pour observer les éventuelles démixtions et noter la hauteur des limites entre zones d'aspects différents. En général, on réalise une série d'ampoules pour optimiser la formulation. Ce test reproduit le vieillissement naturel de la formulation, sa mise en œuvre est simple, mais le temps nécessaire à l'obtention d'un résultat peut être long. Cette technique est donc mieux adaptée à un travail de développement plutôt qu'à une procédure de contrôle post-fabrication.

Une autre technique utilisée pour mesurer la stabilité d'une émulsion est le vieillissement accéléré, réalisable par deux méthodes :

- le vieillissement en enceinte climatique fait subir aux émulsions des cycles de chaud-froid répétés ;
- la sédimentation forcée reprend le principe du *bottle test* mais en utilisant une centrifugeuse pour accélérer la sédimentation.

4.4. Viscosité

Les propriétés rhéologiques d'une émulsion constituent l'un des meilleurs moyens d'étude de l'influence des paramètres de formulation et des procédés de fabrication sur les qualités d'un produit, mais aussi une méthode de contrôle de la reproductibilité de la production et de la conservation (Puisieux et Seiller, 1983).

Quand la phase continue est en gros excès, la viscosité de l'émulsion se rapproche de la viscosité de cette phase. Quand la proportion de la phase interne croît, la viscosité augmente progressivement jusqu'à consistance d'une crème épaisse. Théoriquement, si tous les globules étaient sphériques et de même taille, le volume maximum occupé par la phase dispersée serait de 74%. En réalité, les globules peuvent être de différentes tailles et peuvent de plus se déformer mutuellement. Il existe ainsi des émulsions avec 95% et même 99% de phase dispersée (Le Hir, 2001). On parle d'émulsions très concentrées ou d'émulsions-gels.

Pour modifier la viscosité d'une émulsion, on peut agir soit sur la proportion de phase interne, soit sur la viscosité de la phase continue, soit sur la HLB et la concentration de l'émulsionnant (qui font varier la taille des gouttes), mais il est évident que ces modifications peuvent changer considérablement la stabilité de l'émulsion. Il est à noter que l'homogénéisation d'une émulsion augmente sa viscosité.

D'une manière très générale, la viscosité des émulsions dépend des paramètres suivants :

- la fraction volumique de phase dispersée Φ , nominale pour les émulsions diluées, effective pour les émulsions concentrées ;
- la taille des gouttelettes et la distribution de taille des gouttes ;
- la tension interfaciale eau/huile ;
- la viscosité de la phase continue et, à degré moindre, celle de la phase dispersée ;
- la rhéologie interfaciale.

Le cas le plus simple est celui des dispersions diluées ($\Phi \leq 0.02$), comprenant les émulsions dont la viscosité est donnée par la loi limite d'Einstein (Tadros, 1994) :

$$\eta_r = 1 + (5/2)\Phi$$

avec η_r : viscosité relative (rapport de la viscosité de la dispersion à celle de phase continue),
 Φ : fraction volumique de la phase dispersée.

Cette relation est valable dans les conditions suivantes :

- Φ très faible : il n'y a pas d'interaction entre gouttelettes, c'est-à-dire que les forces de répulsion et les forces d'attraction sont négligeables ;
- les gouttelettes sont des sphères rigides et ne déforment pas ;
- l'épaisseur δ de la couche stabilisante, si elle existe, est très faible devant le rayon des gouttelettes.

Si les conditions énoncées ci-dessus ne sont pas respectées, les interactions entre gouttelettes doivent être considérées. Une forme polynomiale empirique permet d'exprimer la viscosité d'émulsions plus concentrées (Tadros, 1994) :

$$\eta_r = 1 + a\Phi + b\Phi^2 + c\Phi^3 + \dots$$

avec b : théoriquement égal à 14,1 selon Guth, Gold et Simha, mais compris entre 3 et 6 d'après l'expérience,

a : toujours de l'ordre de 2.5 comme dans la formule d'Einstein,

c : peu souvent déterminé (8.78 cité par un auteur).

Généralement, les émulsions les plus fines sont les plus visqueuses et, à Φ constant, les émulsions sont d'autant plus visqueuses qu'elles sont moins polydispersées. Les émulsions non concentrées manifestent en général un comportement non-newtonien (notamment rhéofluidifiant à faible gradient de vitesse et rhéoépaississant à gradient de vitesse élevé), qui peut aussi présenter un seuil d'écoulement et même dépendre du temps (thixotropie) (Brochette, 1999).

Les émulsions très concentrées ($\Phi > 0.70-0.74$) possèdent les propriétés d'un solide élastique à faible contrainte et deviennent des fluides rhéofluidifiants viscoélastiques au delà d'une contrainte critique. La caractérisation expérimentale de tels systèmes n'est pas à l'abri d'artefacts divers. Parmi les centaines de relations publiées exprimant la viscosité des émulsions, en voici une simple et pratique (Pal et Rhodes, 1989) :

$$\eta_r = \left[1 + \frac{\frac{\Phi}{\Phi_{100}}}{1.187 - \frac{\Phi}{\Phi_{100}}} \right]^{2.49}$$

avec η_r : viscosité relative,

Φ : fraction volumique,

Φ_{100} : fraction volumique de phase dispersée pour $\eta_r = 100$.

5. Emulsification

L'énergie nécessaire à l'opération d'émulsification peut être apportée au système de différentes façons, ce qui entraîne l'existence de nombreux procédés. Elle peut être d'origine mécanique (procédé le plus couramment utilisé) mais aussi sonore, électrique...

Une façon de classer les procédés d'émulsification les plus courants selon le mécanisme qu'ils mettent en jeu consiste à distinguer les systèmes qui génèrent un cisaillement et ceux qui font appel au phénomène de cavitation. Le premier groupe rassemble, entre autres, les mobiles spécifiques à l'émulsification (turbines, hélices...), les dispositifs à rotor-stator et les broyeurs colloïdaux. Le deuxième groupe comprend les techniques ultrasonores et les homogénéiseurs haute pression (Poux et Canselier, 2004).

5.1. Etapes de fabrication d'une émulsion

Généralement, l'émulsification se décompose en deux étapes successives : d'abord une étape de dispersion-mélange, que l'on appelle pré-émulsification et qui va conduire à une simple mise en suspension des gouttelettes de la phase dispersée vers la phase continue (gouttes de l'ordre de 100 μm), puis une étape dite d'homogénéisation dont le but est de réduire la taille des gouttes de façon à conférer à l'émulsion les propriétés requises et à la stabiliser. Ces deux opérations s'effectuent dans des cuves agitées ou dans des conduites munies d'outils appelés respectivement disperseurs et homogénéiseurs.

5.2. Emulsification par agitation mécanique

5.2.1. Disperseurs

Le but de ces appareils est de créer un bon cisaillement pour favoriser la rupture des gouttes tout en assurant une bonne circulation, afin de fournir une distribution assez étroite car lorsque les gouttes s'éloignent de l'agitateur elles ont tendance à coalescer. Les mobiles bien adaptés sont des mobiles comme la turbine de Rushton ou la turbine à pales inclinées générant un fort cisaillement accompagné d'un bon débit de pompage. Lorsque la dispersion est facile à mettre en œuvre, l'utilisation de mobiles axiaux, comme les hélices est suffisante.

5.2.2. Homogénéiseurs

L'homogénéisation des dispersions doit permettre de conférer au produit fini la granulométrie et la stabilité requises, au moyen d'outils à très fort taux de cisaillement, la taille des gouttes passant de l'ordre de 10 à 100 μm à une valeur inférieure au micromètre.

Une des technologies (celle utilisée dans notre étude) est le dispositif rotor-stator. C'est le système le plus couramment utilisé. Il est constitué d'un stator percé d'orifices ou de fentes plus ou moins serrées et d'un rotor tournant à grande vitesse (cf. figure 10). Le produit est aspiré dans la tête de travail, puis expulsé après avoir traversé les lames du rotor et du stator, où il subit de très forts cisaillements du fait de l'entrefer entre le rotor et le stator (de l'ordre du millimètre ou moins) et de la vitesse très élevée.

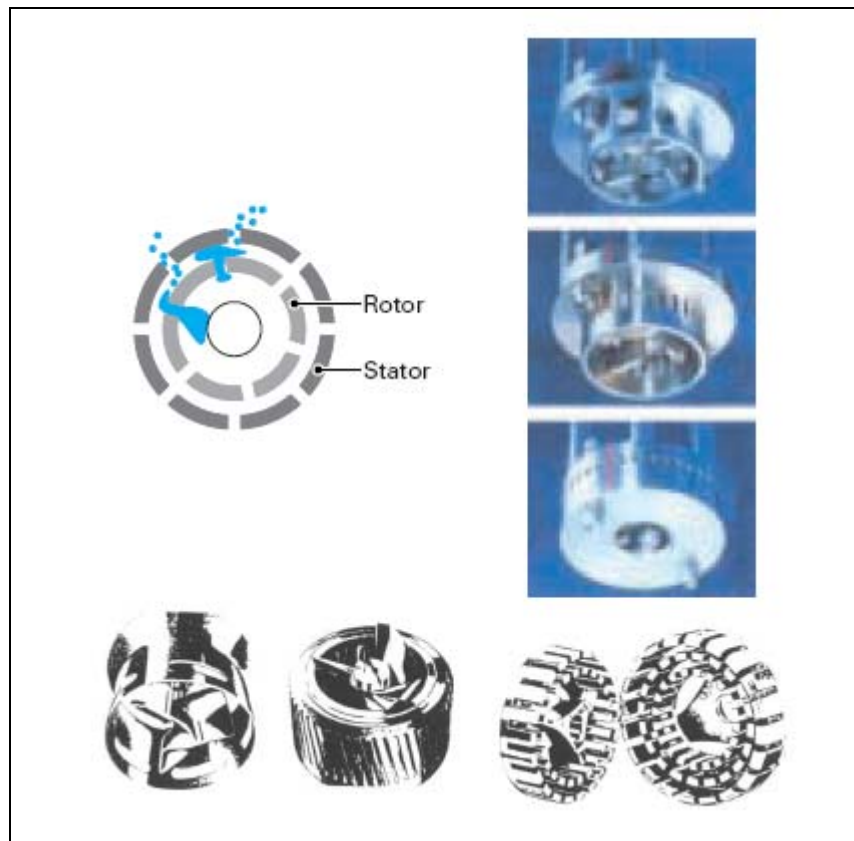


Figure 10. Principe de fonctionnement et différentes géométries de rotor-stator.

Le second dispositif utilisé est le moulin colloïdal. Celui-ci, à la différence des rotors-stators, dispose d'un entrefer progressif et variable. Le fluide est contraint à passer dans un espace confiné entre un stator et un rotor (généralement de forme tronconique), tournant à très grande vitesse (cf. figure 11). Le fluide pénètre dans le système par la partie supérieure où il

subit un cisaillement dû à l'étranglement de l'entrée, puis circule dans l'entrefer, où il est soumis à des contraintes de cisaillement très fortes, provoquées par la rotation du rotor et le faible espace. Il est enfin éjecté par le bas de l'appareil. Les surfaces internes de l'entrefer peuvent être lisses ou rugueuses.

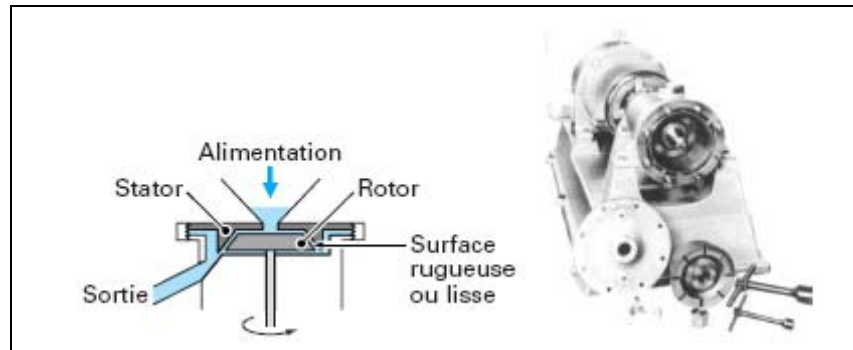


Figure 11. Principe de fonctionnement d'un moulin colloïdal.

5.2.3. Inversion de phase

Cette méthode, qui est celle étudiée dans cette thèse et qui est développée dans le chapitre VI, est basée sur la transformation d'émulsion E/H en émulsion H/E ou inversement. Les méthodes aujourd'hui utilisées sont soit un changement de composition, soit une variation de température en utilisant la PIT (cf. chapitre 3.4).

Cette méthode a pour avantage d'obtenir des émulsions très fines en apportant peu d'énergie mécanique au système.

5.3. Homogénéiseurs haute pression

Ces systèmes fonctionnent selon le principe de la pompe à piston : on force à passer par un orifice de très petite dimension une préémulsion très fortement comprimée ; à la sortie du dispositif, une détente subite engendre un phénomène de cavitation provoquant l'éclatement des gouttes de microbulles de gaz.

Il existe des systèmes moyenne pression (5 à 80 MPa) ou d'autres allant jusqu'à 100 MPa. Dans les premiers systèmes, la préémulsion est envoyée par un piston dans un entrefer étroit ou dans une filière (diamètre inférieur à 10 μm). Le mélange sous pression est successivement laminé, soumis à de fortes dépressions puis à de fortes pressions : la cavitation aboutit alors à une pulvérisation des gouttelettes. Dans les systèmes à fortes

pressions, la préémulsion est introduite dans une chambre de turbulence par un orifice de très petit diamètre (0,2 mm) et est soutirée par un diamètre légèrement plus grand décalé par rapport à l'entrée (cf. figure 12).

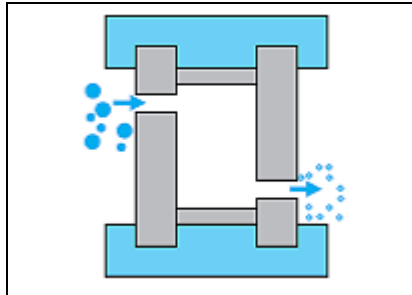


Figure 12. Principe de l'émulsification sous haute pression :
Technologie « chambre de turbulence »

5.4. Mélangeurs statiques

Un mélangeur statique est composé d'un ensemble d'éléments immobiles placés bout à bout dans un tube. Chaque élément a une structure géométrique rigide particulière qui divise le flux et le recombine. En général, le contact entre les fluides a lieu grâce au mouvement radial engendré par les mélangeurs. L'aire interfaciale générée dépend directement de l'énergie dissipée sous forme de perte de charge. Les fluides sont mis en circulation à l'aide d'une pompe dont les caractéristiques sont fonction de la perte de charge dans le mélangeur statique et des débits désirés.

L'efficacité de l'opération mise en œuvre dépend beaucoup du régime d'écoulement. Un des mélangeurs les plus utilisés pour la production d'émulsions est le mélangeur Sulzer SMX (cf. figure 13). Il est constitué par un réseau de lames croisées inclinées par rapport à l'axe du tube. Chaque élément est décalé de 90° par rapport à l'élément qui le précède.



Figure 13. Mélangeur statique SULZER SMX

Les mélangeurs statiques ont pour avantage de produire des émulsions relativement fines ($1\mu\text{m}$) ayant une granulométrie resserrée. Leur inconvénient majeur est leur nettoyage difficile dû à une géométrie complexe.

5.5. Procédé ultrasonore

Deux mécanismes permettent d'expliquer l'effet des ultrasons sur l'émulsification :

- L'onde génère des instabilités à l'interface liquide-liquide, qui vont induire la formation de gouttes ;
- L'implosion des bulles de cavitation près des gouttes de liquide va casser ces gouttes et on observe une réduction progressive du diamètre moyen de l'émulsion.

On génère des ultrasons de 2 façons : par action mécanique (sifflet) ou en transformant un signal électrique en vibration de même fréquence (transducteur).

Les émulsions générées par ultrasons sont très fines et très stables. La quantité de tensioactif nécessaire est généralement plus faible qu'avec les autres techniques. La cavitation favoriserait la formation de charges qui s'absorbent à l'interface et stabiliseraient l'émulsion.

5.6. Procédés à membranes

Ce procédé récent demande peu d'énergie et produit un cisaillement faible, il est donc bien adapté aux produits sensibles au cisaillement.

Il consiste à faire passer la phase dispersée dans la phase continue, qui contient des tensioactifs, à travers une membrane de microfiltration ou d'ultrafiltration. Les gouttes ainsi formées se détachent de la surface de la membrane par l'écoulement de la phase continue (cf. figure 14). Un autre procédé consiste à faire passer une émulsion grossière à travers la membrane, de façon à réduire la taille des gouttes.

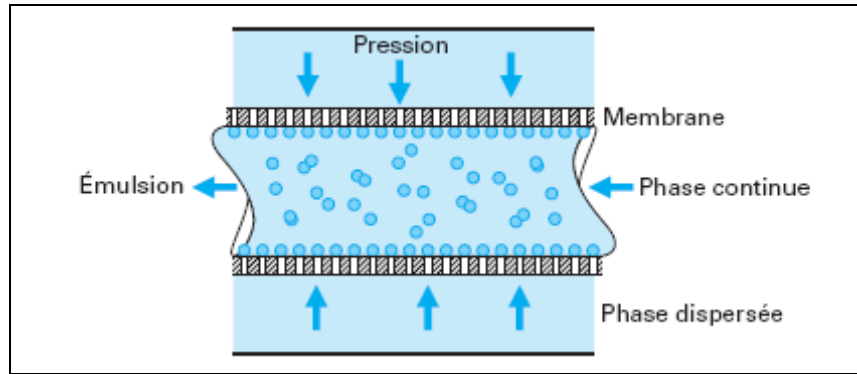


Figure 14. Emulsification par membranes

6. Inversion de phase

6.1. Généralités

Une inversion de phase a lieu quand la phase continue d'une émulsion devient la phase dispersée, et inversement. Une inversion d'émulsion peut se faire lors d'un changement de formulation ou de composition qui provoque un changement du type de l'émulsion. Ce type d'inversion est appelé inversion dynamique car elle a lieu à cause de ce changement continu. Une inversion peut être favorable ou défavorable, et sera exploitée ou évitée. L'intérêt principal du procédé d'émulsification par inversion de phase est la taille des gouttes, généralement plus faible qu'avec un procédé d'émulsification direct, en apportant moins d'énergie mécanique (Sajjadi et al, 2000; Watson et al., 2001).

L'inversion dynamique est réalisée en produisant un changement qui déplace le point représentant la formulation et la composition de l'émulsion sur la carte bidimensionnelle formulation/composition (figure 15) d'un côté de la ligne d'inversion à l'autre. En pratique, le système est d'abord équilibré et émulsifié, pour produire l'émulsion initiale. Puis sa formulation ou composition est altérée de manière continue ou par incrémentation, pendant qu'une agitation est maintenue pour garder l'émulsion stable, jusqu'à ce que l'inversion soit détectée, en général par conductimétrie.

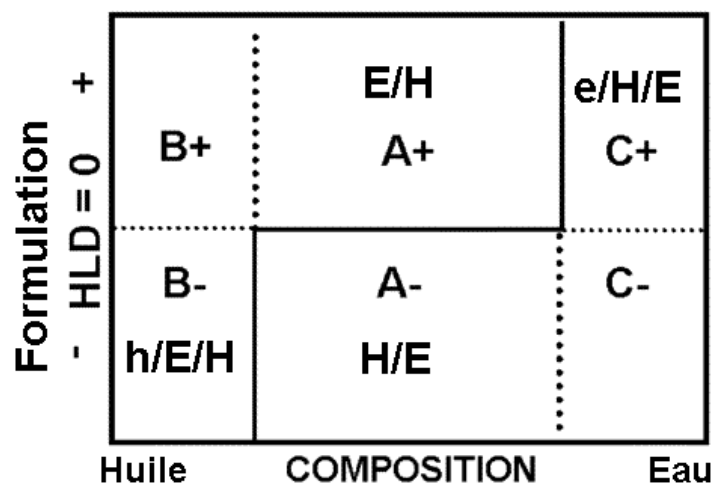


Figure 15. Carte bidimensionnelle de formulation et composition.

Une inversion de phase dans une dispersion liquide-liquide peut être catégorisée de deux façons : inversion catastrophique et inversion transitionnelle.

- Une inversion catastrophique peut être produite par un changement de proportion de phase, jusqu'à ce que la proportion de phase dispersée soit si grande qu'elle devienne phase continue. Une inversion catastrophique correspond à un croisement horizontal de la ligne d'inversion (flèches noires sur la figure 16) L'inversion catastrophique est un phénomène **irréversible**.
- Une inversion transitionnelle se produit quand l'affinité du tensioactif pour les deux phases est altérée, conduisant à une inversion. Une inversion transitionnelle correspond à un croisement vertical de la ligne d'inversion (flèches blanches sur la figure 16). L'inversion transitionnelle est un phénomène **réversible**.

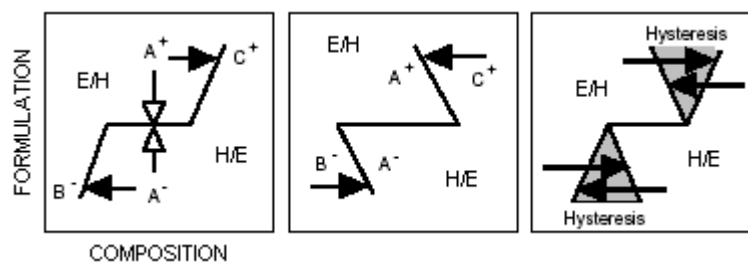


Figure 16. Changements dynamiques qui produisent l'inversion de l'émulsion (Salager, 2000b).

Le HLD est choisi pour caractériser le comportement de phase. L'inversion transitionnelle se produit lors de conditions de $HLD = 0$. Les inversions catastrophiques se produisent à HLD négatif ou positif. La figure 15 montre les lieux d'inversion (ligne noire). C'est entre A^+ et A^- qu'a lieu l'inversion transitionnelle. Les régions A^+B^+ et A^-C^- sont le siège d'émulsions appelées « normales » car le type d'émulsions correspond à celui prédit par la règle de Bancroft. L'interface entre les régions A^+ et C^+ et A^- et B^- est le lieu de l'inversion catastrophique. Les régions C^+ et B^- sont le siège d'émulsions instables dites « anormales » (contraire de ce que prédit la règle de Bancroft). Dans cette région anormale, des émulsions multiples sont produites par simple agitation. Ces émulsions résultent d'un conflit entre la composition de l'émulsion (qui induit l'émulsion anormale) et la formulation (l'affinité du tensioactif induit les gouttelettes à l'intérieur des gouttes). Ce sont des émulsions

h/E/H en B- et e/H/E en C+, où la plus petite lettre indique la phase la plus interne, c'est-à-dire les gouttelettes à l'intérieur des gouttes.

L'amélioration de l'efficacité de l'émulsification le long du chemin B- → A- peut être réalisée en dissolvant le tensioactif hydrophile dans la phase huileuse d'origine (Salager et al, 2000c). Quand l'eau est ajoutée, le tensioactif migre de l'huile vers l'eau dès que les phases sont en contact. Ce phénomène transitoire déclenche souvent une émulsification spontanée avec de très fines gouttelettes.

Bien que l'ensemble des variables de formulation ait été réduit en une seule (HLD), il existe des variables autres que la composition et la formulation qui influent sur l'émulsion. Le système peut être affecté par la concentration en tensioactif, la viscosité, et toutes les variables qui jouent un rôle dans l'émulsification, particulièrement celles jouant sur l'agitation. Aucune de ces variables n'influe significativement sur la ligne d'inversion horizontale. Par contre un changement de ces variables peut changer la localisation de la ligne d'inversion catastrophique et la rendre non plus verticale mais oblique.

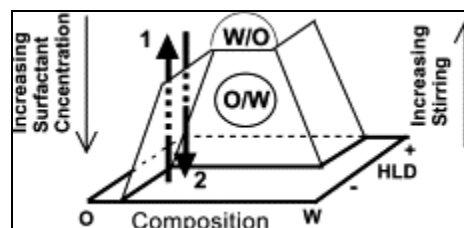


Figure 17. Carte tridimensionnelle montrant l'effet de la concentration en tensioactif et de l'énergie d'agitation sur la ligne d'inversion (Salager et al, 2004).

La figure 17 indique les tendances courantes du diagramme tri-dimensionnel qui montre les distorsions de la ligne d'inversion de phase. Quand la concentration en tensioactif augmente, la région centrale tend à s'étendre, tandis que l'opposé arrive lorsque l'on augmente l'énergie d'agitation (Pena et Salager, 2001).

Une autre variable peut jouer un rôle important dans l'inversion ; le temps d'agitation, qui permet d'obtenir une inversion par agitation (cf. 7.4).

6.2. Hystérèses

Il existe une région dans laquelle les deux types d'émulsions peuvent être trouvées (normales et anormales), dépendant de la direction de l'inversion et de l'histoire de l'émulsion. C'est pourquoi le terme de « mémoire de l'émulsion » a été proposé. C'est comme si l'inversion était retardée, créant ainsi un déplacement de la ligne d'inversion à travers la région ombrée, comme le montre la figure 18. Ces régions en forme de triangle portent le nom de zone d'hystérèse : elles disparaissent à l'optimum de formulation et s'élargissent en s'éloignant de l'optimum (Salager, 2000b).

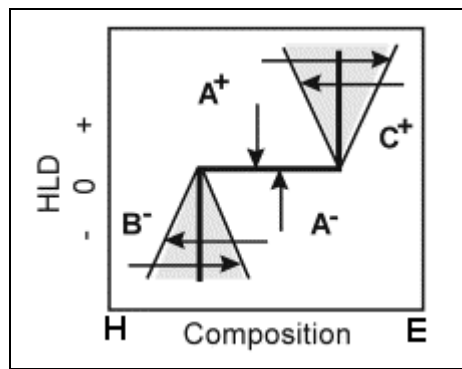


Figure 18. Zones d'hystérèse

Des émulsions multiples apparaissent juste avant l'inversion catastrophique et certains chercheurs ont proposé qu'une de ces émulsions serait plus stable que l'autre et donc prévaudrait. Cette hypothèse est confortée par le fait que les variables susceptibles d'influencer les mécanismes de rupture-coalescence influencent le lieu de la ligne d'inversion et la région d'hystérèse.

Cette concomitance des deux types d'émulsion près de la ligne d'inversion catastrophique est utilisée pour fabriquer des émulsions extrêmement fines : les nano-émulsions. Cela a lieu lorsqu'une émulsion anormale (instable) est inversée en une émulsion normale (stable). Par exemple, une émulsion anormale E/H de type B⁻ peut être inversée par addition d'eau (contenant un tensioactif hydrophile) jusqu'à une proportion de 40% ou 50%. Une émulsion multiple h/E/H apparaît dans la région B⁻ quand on se rapproche de la frontière B⁻/A⁻. Si le nombre grandissant de fines gouttelettes de h se forme à l'intérieur des gouttes d'eau de l'émulsion E/H juste avant l'inversion, le volume apparent des gouttes d'eau (h+E)

peut devenir plus grand que le contenu réel d'eau (E), et une inversion à haut ratio de phase interne aura alors lieu. Dans ce cas les gouttelettes d'huile qui étaient emprisonnées dans les gouttes d'eau sont apportées ensemble à celles venant de H. Ainsi la taille des gouttes obtenue par ce procédé est considérablement inférieure à celle obtenue par une agitation intense (Bouchama et al., 2003 ; Sajjadi et al., 2000).

6.3. Inversion par la température

La température d'inversion de phase (en anglais *Phase Inversion Temperature* ou PIT) introduite par Shinoda en 1969, est la température à laquelle l'affinité d'un tensioactif non ionique change de la phase aqueuse vers la phase huileuse, produisant le changement du type de l'émulsion par inversion de phase.

La température d'inversion de phase correspond à la condition $R=1$ de Winsor. Quand la température du système est inférieure à la PIT, l'affinité du tensioactif est plus importante pour la phase aqueuse, et des émulsions E/H sont formées. Si la température est supérieure à la PIT, ce sont des émulsions H/E qui sont obtenues, car le tensioactif a une plus grande affinité pour la phase huileuse. Ce type d'inversion est transitionnelle.

Il peut être très avantageux de réaliser l'émulsification au voisinage de la PIT. La PIT permet de repérer la zone où la tension interfaciale est la plus basse (les gouttes se font et se défont en permanence). En traversant cette PIT, on obtient une émulsion de fines gouttelettes avec peu d'énergie d'émulsification. Cependant son utilisation est restreinte aux tensioactifs non ioniques éthoxylés.

6.4. Inversion par agitation

Lors de cette étude, l'inversion catastrophique dynamique va être réalisée par agitation, non pas par l'augmentation de l'énergie d'activation, mais par l'augmentation de la durée de l'agitation.

En effet, il a été montré qu'une longue durée d'agitation a le même effet que l'addition lente de phase dispersée vue précédemment (Tyrode et al., 2003).

Ainsi on peut réaliser une inversion de phase par agitation sur un système eau/huile/tensioactif correspondant à la région C+, par exemple du côté droit de la ligne d'inversion standard A+/C+ de la carte de formulation/composition. On procède à l'émulsification dans un système thermostaté, et, au lieu d'arrêter l'émulsification au bout de environ 30 secondes (ce qui conduirait à une émulsion anormale non stable), l'agitation est maintenue à la même vitesse jusqu'à un changement soudain de conductivité qui indique que l'inversion a eu lieu. Lors d'une étude réalisée à un HLB donné et à différents fw, Tyrode et al. (2003) ont montré que pour chaque cas la conductivité de l'émulsion décroît continuellement au cours de temps, alors qu'aucune quantité d'huile n'a été ajoutée. Cela permet de dire que une partie de la phase externe aqueuse E est continuellement incorporée sous forme de gouttelettes d'eau e dans les gouttes d'huile H, augmentant ainsi la fraction de phase dispersée et diminuant la fraction effective d'eau externe.

Quand la fraction dispersée atteint une valeur critique, l'inversion a lieu. En conséquence on peut dire que l'inversion peut avoir lieu plus tôt ou plus tard selon la composition et à condition que la durée d'agitation dure assez longtemps.

Tyrode a de plus montré que lorsque la conductivité diminue soudainement, le temps qui correspond à l'inversion correspond au même pourcentage de phase dispersée que celui observé pour cette formulation lors de différentes conditions d'addition. Les émulsions intermédiaires sont multiples, comme lorsque l'on ajoute lentement de la phase huileuse. L'agitation permet donc d'inclure plus de gouttelettes d'eau dans les gouttes d'huile.

D'autre part, la quantité d'huile dans l'émulsion intermédiaire e/H/E peut être très faible en théorie car une émulsion stable e/H peut être atteinte avec 90% d'eau si nécessaire. Cependant ce type d'inversion est difficile car une très grosse quantité de phase interne e/H rend l'émulsion très visqueuse, tellement visqueuse qu'il est difficile d'incorporer plus d'eau e dans les gouttes d'huile, particulièrement si l'émulsion externe H/E n'est pas visqueuse.

Enfin il faut noter que la qualité de l'agitation joue un rôle important : il doit s'agir soit d'une très faible agitation, soit d'une très énergique, même si d'autres facteurs comme la viscosité du ratio eau/huile peuvent avoir un effet.

Cette technique d'inversion catastrophique peut avoir des applications industrielles : par exemple pour l'émulsification de phases organiques très visqueuses comme les résines époxy ou les huiles de silicone. Bien que cette fois il s'agisse de passage de B- à A- avec un HLD négatif, le principe est le même. Dans ce cas typique, une petite quantité d'eau (5%-10%) est ajoutée graduellement à une huile visqueuse sous faible agitation. Puis le système est agité durant une longue période, jusqu'à ce que une émulsion extrêmement visqueuse h/E/H soit produite (la phase huileuse H est incorporée sous forme de gouttelettes h dans les gouttes d'eau E). L'émulsion s'inverse en un mastic qui semble solide et qui devient une émulsion H/E avec une très forte proportion de phase interne et qui est dispersible dans de l'eau (Tyrode et al., 2003).

6.5. Propriétés des émulsions inverses

Lorsque l'on réalise une inversion dynamique, certaines propriétés de l'émulsion vont changer de manière significative et vont donc permettre de détecter le point d'inversion de l'émulsion. Ces deux principales propriétés sont la conductivité et la viscosité. Le suivi en continu de ces deux paramètres durant l'inversion permet d'identifier certains phénomènes.

A la formulation optimale, la conductivité d'une émulsion passe de très élevée à très faible (ou inversement selon le sens du balayage). Cela vérifie que l'inversion a lieu à l'optimum de formulation, avec l'émulsion H/E au HLD négatif, et E/H au HLD positif. Le changement de type n'a pas lieu à un point précis, mais sur une petite étendue de formulation. Il est parfois possible de repérer précisément la conductivité intermédiaire qui correspond au système triphasique. La figure 19 montre l'évolution de la conductivité en fonction de la formulation/composition pour les émulsions H/E : la conductivité est de l'ordre du mS/cm pour une émulsion H/E et de l'ordre de 10^{-3} mS/cm pour une émulsion E/H (n'apparaît pas sur la figure).

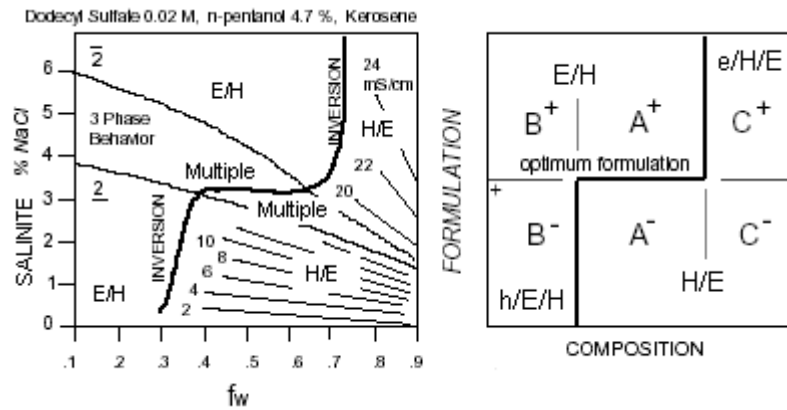


Figure 19. Cartes bidimensionnelles montrant l'évolution de la conductivité selon le comportement de phase (lignes iso-conductivité).

On a donc un changement brutal de conductivité lors du passage de la ligne d'inversion, lors d'inversions catastrophiques comme transitionnelles.

La variation de viscosité est symétrique par rapport à l'optimum de formulation où elle est minimale, et les zones de viscosité maximales sont proches des lignes d'inversion verticales, comme indiqué sur la figure 11 (Salager, 2000b). La passage de la ligne d'inversion catastrophique se traduira donc par un changement brutal de viscosité de très élevée à très faible ou inversement.

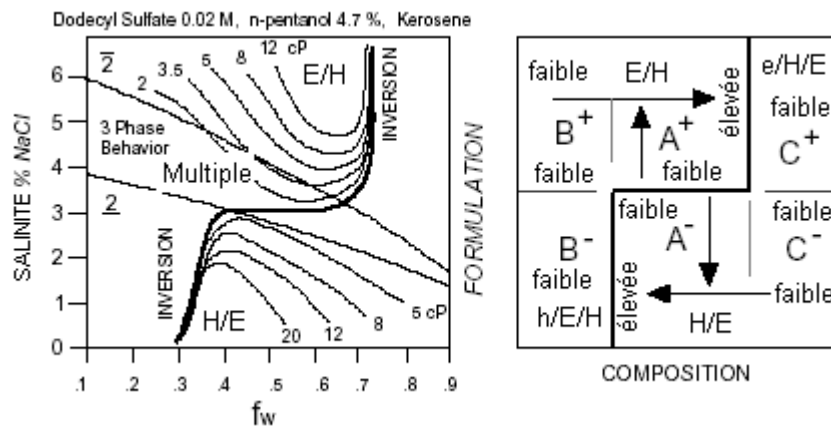


Figure 20. Carte bidimensionnelle montrant l'évolution de la viscosité en fonction du comportement de phase (lignes iso-viscosité).

Lors d'une inversion transitionnelle, on n'a plus ce changement brutal lors du passage de la ligne d'inversion. Par exemple lorsque l'on étudie une inversion par la méthode PIT d'une émulsion eau / huile / tensioactif non ionique éthoxylé, on remarque un maximum de

viscosité de chaque côté de l'intervalle de température correspondant au comportement triphasique (Allouche et al., 2004). Ce comportement est corrélé avec l'obtention d'émulsions avec de très fines gouttelettes, atteignant ainsi le meilleur compromis entre faible tension et émulsion « pas trop instable ».

7. Applications pharmaceutiques des émulsions

7.1. Monographie de la pharmacopée française : EMULSION

Extrait de la pharmacopée française, Xème édition, Tome 2, 1987

Cette monographie est toujours en vigueur dans la pharmacopée française en novembre 2009.

« Les émulsions sont des préparations généralement liquides, destinées à être administrées telles quelles ou à être utilisées comme excipient. Elles sont constituées par la dispersion d'un liquide sous forme de globules dans un autre liquide non miscible.

La dispersion est généralement assurée grâce à la présence d'un ou plusieurs émulsifiants (agents émulsionnants) qui sont le plus souvent des agents de surface (tensioactifs) ou des polymères hydrophiles. Chacune des deux phases peut retenir un ou plusieurs principes actifs et divers adjuvants tels que des substances antimicrobiennes, des conservateurs, des épaississants, des colorants... Les préparations destinées à la voie orale peuvent contenir aussi des édulcorants et des aromatisants.

Le liquide dispersé en globules est appelé phase dispersée ou interne ou discontinue. L'autre liquide est appelé milieu de dispersion ou encore phase dispersante ou externe ou continue. Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est lipophile (L), huile végétale ou minérale par exemple, et la phase dispersante hydrophile (H), eau par exemple, sont dites de type aqueux (L/H, anciennement H/E : huile dans l'eau). Les émulsions dans lesquelles la phase dispersée est hydrophile et la phase dispersante lipophile sont dites de type huileux (H/L anciennement E/H : eau dans huile). Il existe aussi des émulsions dites multiples par exemple H/L/H (anciennement E/H/E eau dans huile dans eau).

La préparation des émulsions se fait par dispersion de l'une des phases dans l'autre par agitation, mécanique en général, le ou les émulsifiants ainsi que les autres constituants étant dissous ou dispersés dans l'un ou l'autre liquide. Lorsque les phases sont traitées à chaud, la température choisie doit être compatible avec la stabilité des constituants. L'agitation peut éventuellement être complétée par une homogénéisation.

Les caractères des émulsions varient avec différents facteurs, notamment avec la nature et la proportion des deux phases, des émulsifiants ou des autres constituants, et avec la taille des globules dispersés. Ces préparations sont généralement liquides, cependant il existe des émulsions formées de globules dispersées dans un milieu plus ou moins consistant (certaines pommades par exemple.)

Elles ont le plus souvent un aspect laiteux. Elles peuvent présenter un reflet bleuté (effet Tyndall). Elles sont translucides lorsque la taille des globules est très faible.

Les globules d'une émulsion, sont d'une taille sensiblement identique, celle-ci variant, selon l'émulsion de 0.5 à 50 μm en général.

La stabilité des émulsions est telle que leur aspect macroscopique reste inchangé au cours de la conservation. Exceptionnellement, suivant la densité des phases, un léger crémage ou une faible sédimentation peut apparaître, dans ce cas les émulsions doivent reprendre leur aspect initial après agitation manuelle.

ESSAI : Détermination de la taille des globules

Utilisez un cytomètre. Examinez au moins 300 globules au microscope à l'aide d'un oculaire micrométrique. Déterminez la dimension moyenne des globules.

La détermination peut également être effectuée à l'aide de tout autre système équivalent, optique ou électrique.

La forme pharmaceutique sous laquelle l'émulsion est présentée satisfait aux prescriptions de la monographie générale correspondante. »

7.2. Biodisponibilité des émulsions

Les émulsions sont préconisées soit pour faciliter l'absorption des médicaments, soit pour ralentir la libération (cf. figure 21) (Puisieux et Sellier, 1983). Elles sont également utilisées pour protéger un principe actif labile, par exemple dégradé par un milieu de pH défavorable ou par des enzymes des fluides digestifs. Il en résulte indirectement une amélioration de la biodisponibilité.

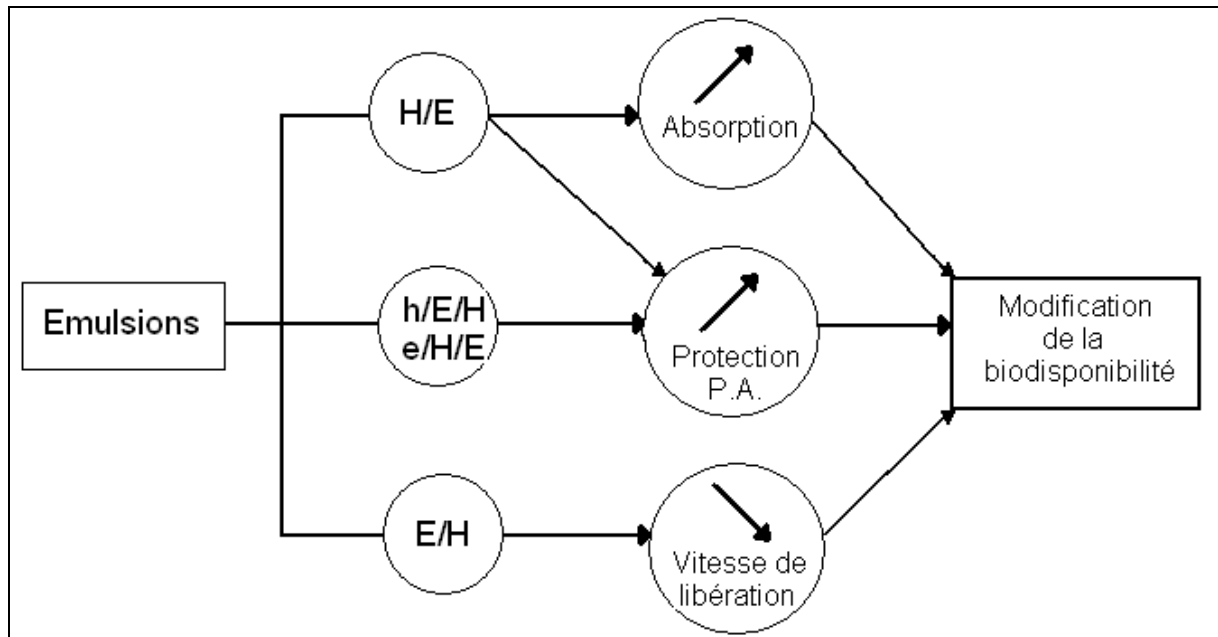


Figure 21 : Type d'émulsions et action sur la biodisponibilité (Puisieux et Sellier, 1983)

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

7.3. Les émulsions parentérales

7.3.1. Formulation

Ce sont des émulsions avec des gouttelettes de diamètre moyen de 200 à 500 nm. Pour les applications intraveineuses, la taille des gouttes ne doit pas excéder le diamètre des capillaires (5 µm environ) (Lucks et al., 2000).

Plusieurs types d'émulsions, H/E et E/H et émulsions multiples, sont utilisés pour former des émulsions parentérales. Le type d'émulsion employé est déterminé par le rôle que va jouer l'émulsion et la voie d'administration. Par exemple, une émulsion E/H peut être utilisée pour améliorer et contrôler la libération d'un médicament injecté par voie intramusculaire (IM). Inversement, une émulsion H/E sera utilisée comme transporteur de médicaments par voie intraveineuse (IV) (Davis et al., 1983).

Les huiles et tensioactifs utilisables pour la voie parentérale sont limités. Pour la voie IM, on utilise des huiles végétales comme l'huile de paraffine purifiée et des tensioactifs non ioniques (Span, Tween). Pour la voie IV, on utilise des huiles végétales et des tensioactifs naturels (phospholipides). Par exemple, les émulsions lipidiques utilisées pour la nutrition parentérale sont stabilisées par de la lécithine d'œuf, une mixture complexe de phospholipides (Davis et al., 1983).

Il est important de préciser que les médicaments injectables doivent être stériles. Cette stérilité est en général réalisée par la chaleur. Dans d'autres cas, les émulsions sont préparées à partir de composants stériles sous des conditions d'asepsie strictes et sont stérilisées par filtration, permettant d'obtenir des tailles de gouttes de phase dispersée inférieures à la taille du filtre.

7.3.2. Emulsions lipidiques pour nutrition parentérale

Les lipides sont utilisés en nutrition parentérale dans le double but de fournir à l'organisme un substrat énergétique et de lui apporter certains éléments indispensables sur le plan structural et métabolique (acides gras essentiels notamment).

L'avantage des émulsions lipidiques est qu'une grande quantité d'énergie est apportée dans un faible volume de liquide isotonique via une veine périphérique (Puisieux et Sellier, 1983).

Les émulsions lipidiques développées fonctionnent comme des chylomicrons artificiels, les chylomicrons étant les particules lipidiques naturelles se trouvant dans le système veineux après un repas. Ils contiennent principalement des triglycérides et une faible quantité de cholestérol, leur surface est couverte d'une couche de phospholipides, qui fait office de tensioactif. Les chylomicrons sont transportés du sang jusqu'aux tissus où ils sont métabolisés (Davis et al., 1983).

Les émulsions lipidiques injectables sont généralement constituées d'huiles végétales purifiées dispersées dans l'eau grâce à des tensioactifs naturels ou synthétiques. Ces émulsions H/E n'ayant pas d'effet osmotique, différents produits tels que le glycérol, le sorbitol, le xylitol ou le glucose, sont ajoutés afin de les rendre iso-osmolaires au sang.

Destinées à la nutrition parentérale, elles peuvent en outre contenir d'autres nutriments et notamment des acides aminés (Puisieux et Sellier, 1983).

Ce sont des émulsions extrêmement fines dont les particules doivent être de l'ordre du micron. Elles ne doivent pratiquement pas contenir, du fait de leur mode d'administration, des particules de plus de 5 μm . Leur mise au point est extrêmement délicate (Le Hir, 2001).

La première émulsion IV commercialisée, Intralipid® (Kabi-Pharmacia, Stockholm, Suède), a été développée dans les années 1960. Elle consiste en une émulsion H/E contenant 10 ou 20% de gouttes d'huile de soja stabilisée par une monocouche de phospholipides de jaune d'œuf (1,2%) et de glycérol (2,25%) comme tensioactifs. Cette mixture de phospholipides contient principalement de la phosphatidylcholine (80%), zwitterionique et neutre, de la phosphatidyléthanolamine (10%), et un peu de phosphatidylsérine et d'acide phosphatidique, leur ionisation dépendant du pH. L'étendue des usages de cette émulsion et sa bonne tolérance clinique ont ouvert la possibilité d'utiliser l'intérieur des gouttes d'huile de cette émulsion H/E pour la solubilisation de médicaments non solubles dans l'eau (Lucks et al., 2000).

7.3.3. Les émulsions lipidiques comme systèmes de délivrance de médicaments

Lorsque l'on a affaire à un médicament soluble dans l'huile que l'on veut administrer par voie intraveineuse, il doit être dissous dans un milieu aqueux. L'approche consistant à utiliser le sel soluble dans l'eau de ce composé donne parfois des solutions instables ou à un pH non physiologique. La possibilité d'utilisation de solvants biocompatibles ou d'autres principes de solubilisation est limitée. C'est pourquoi les émulsions parentérales H/E ont été adaptées pour la délivrance de médicaments hydrophiles ou faiblement lipophiles par synthèse de prodrogues lipophiles ou de dérivés de médicaments qui peuvent être localisés dans la phase huileuse d'une émulsion. Les émulsions intraveineuses sont d'excellents véhicules pour la distribution de ces médicaments souvent difficiles à délivrer, elles sont biodégradables, biocompatibles, physiquement stables et relativement faciles à produire à large échelle.

Il y a plusieurs avantages à l'utilisation d'émulsions parentérales pour la délivrance de médicaments (Lucks et al., 2000) :

- faible solubilité dans l'eau et bonne solubilité dans l'huile ;
- stabilisation de médicaments sensibles à l'hydrolyse ;
- évite l'adsorption des médicaments sur le matériel plastique de transfusion ;
- réduction des effets secondaires et de la toxicité des médicaments intraveineux ;
- retard possible de la libération ;
- concentration dans un compartiment ou organe spécial et libération dans cet organe.

Il y a en général deux types d'émulsions médicamenteuses : celles dans lesquelles le médicament est déjà dissous dans la phase huileuse et celles dans lesquelles le médicament est dissous extemporanément (juste avant l'administration) dans une émulsion commerciale pour nutrition parentérale comme l'Intralipid®.

Cependant pour la seconde méthode (production in situ), il y a un danger de précipitation du médicament dans la phase aqueuse ou la possibilité de rupture de l'émulsion. Cette méthode est encore utilisée pour la recherche mais plus pour de nouveaux produits commercialisés. Des exemples de ces émulsions commercialisées sont présentés dans le tableau 2 (Buszello et Müller, 2000).

Emulsion	Médicament	Compagnie	Indication
Diprivan	Propofol	Zeneca Pharmaceutical, RU	Anesthésie générale
Limethason	Dexamethasone palmitate (prodrogue)	Green Cross, Japon	Arthrite rhumatoïde chronique
Lipo-NSAID	Flurbiprofen axetil	Kaken Pharmaceutical Co., Japon	Douleurs postopératoires et cancéreuses
Vitalipid	Vitamines A, D ₂ , E, K ₁	Kabi-Pharmacia, Suède	Nutrition parentérale

Tableau 2. Emulsions commercialisées basées sur la formulation de l'Intralipid®.

Le Diazepam (Lucks et al., 2000) est utilisé dans l'anesthésie intraveineuse et le traitement des convulsions épileptiques. Du fait de sa faible solubilité dans l'eau, le médicament a dû être dissous dans un mélange eau - propylène glycol. Quand cette solution est diluée dans le sang, le diazepam précipite dans la veine et peut causer une douleur comme lors d'une infection veineuse. En plus de cela, le médicament est susceptible de s'adsorber sur l'équipement de transfusion et sur les seringues en plastique. Du fait de l'importance de ce médicament, les chercheurs ont formulé une émulsion contenant du diazepam. La fréquence des effets secondaires mentionnés ci-dessus est considérablement diminuée par cette formulation. D'autres hypnotiques pour lesquelles ces études ont été réalisées sont les barbituriques, le propofol et l'étomidate.

Pour la thérapie des maladies graves suivantes (Lucks et al., 2000), la formulation d'émulsion a été développée : arthrite chronique (corticoïdes et anti-inflammatoires non stéroïdiens), maladie d'Alzheimer (inhibition de la cholinestérase par la physostigmine), maladies vasculaires (par exemple thérapie de la thrombose avec la prostaglandine E1), cancer (praclitaxel, rhizoxine, penclomedine, mitomycine C, bléomycine, hexaméthylmélatine), et mycoses systémiques (par exemple immunosuppresseurs après une transplantation ou une infection HIV, amphotéricine B, dérivés d'imidazole). Récemment, les émulsions parentérales lipidiques ont été utilisées pour le transport de vaccins.

Dans les formulations de vaccins, les émulsions servent au transport des adjuvants (Aucouturier et al., 2001). Les adjuvants sont des composés qui permettent de renforcer la réponse immunitaire, les plus utilisés sont des dérivés d'aluminium. Les applications sont principalement vétérinaires mais de plus en plus de vaccins humains sont développés, notamment dans les vaccins contre la grippe. La plupart des adjuvants utilisés dans les vaccins sont très hydrophobes, c'est pourquoi les émulsions sont utilisées pour leur transport. La phase qui contient l'antigène est la phase aqueuse et la phase huileuse contient l'adjuvant.

7.3.4. Agents de contraste radiologiques

Les émulsions lipidiques peuvent également être utilisées comme agents de diagnostic pour la radiographie de contraste des organes du système réticulo-endothélial (RES). Ici la phase huileuse est marquée avec un élément de haut numéro périodique comme l'iode ou le

brome. Ceci permet de visualiser le foie et la rate par scanographie. Des huiles iodées sont utilisées, ainsi que des perfluorocarbures bromés (Lucks et al., 2000).

7.3.5. Les émulsions de perfluorocarbures comme substituts temporaires du sang

Les hydrocarbures perfluorés sont capables de dissoudre l'oxygène et le dioxyde de carbone. Pour cette raison ils ont été développés sous la forme d'émulsions comme substituts temporaires du sang. Du fait de l'augmentation ces dernières années des maladies infectieuses (surtout le SIDA) transmises par les transfusions sanguines, les émulsions de perfluorocarbures sont aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches. Pour la phase dispersée, on utilise : perfluorotributylamine, perfluorobutyltetrahydrofurane, perfluorodecaline, perfluorométhyldécaline, et perfluorométhylcyclohexane. Les trois dernières substances semblent être éliminées par la peau et les poumons. Le plus souvent le poloxamer-188 (Pluronic F68) est utilisé. Au Japon il y a maintenant sur le marché un produit nommé Fluosol DA (Green Cross, Asaka) (Lucks et al., 2000).

7.4. Les émulsions topiques

Depuis la fin du 20^{ème} siècle, nous commençons seulement à comprendre les événements complexes qui se produisent quand une formulation topique est appliquée sur la peau par un patient. Le principal problème qui se pose au formulateur concernant le développement d'un système de délivrance topique, est qu'il doit démontrer des caractéristiques optimales de délivrance du médicament pour traiter la pathologie concernée, en affichant une toxicité négligeable, en gardant une stabilité pour le principe actif et les excipients, et en se conformant aux nécessités esthétiques de la formulation.

7.4.1. Mécanismes d'absorption à travers la peau

La peau est apparue comme un portail de délivrance de médicaments, et le nombre de médicaments topiques est en constante progression. Au départ les formulations étaient

réalisées pour des traitements locaux de pathologies cutanées, mais aujourd'hui on trouve de nombreuses formulations qui permettent la délivrance systémique de médicaments qui entrent dans le corps par l'intermédiaire de la peau. La limitation de ces applications est l'exceptionnelle barrière protectrice que forme l'épiderme vis-à-vis des substances chimiques exogènes, qui constitue une part du système de défense de l'organisme.

La peau est un organe multicouche composé de plusieurs couches (cf. figure 22) : l'épiderme, le derme, et l'hypoderme. L'épiderme a une fonction de barrière protectrice face aux agents physiques et chimiques, il est limité à l'extérieur par la couche cornée, il est faiblement perméable à l'eau. Le derme est traversé par de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques et représente ainsi un moyen efficace de passage systémique de médicaments. L'hypoderme sépare le derme des tissus sous-jacents, il contient plus ou moins de panicules adipeux. La peau comporte également deux types d'organes annexes : les glandes sudoripares et l'appareil pilo-sébacé (Smith et all, 2001).

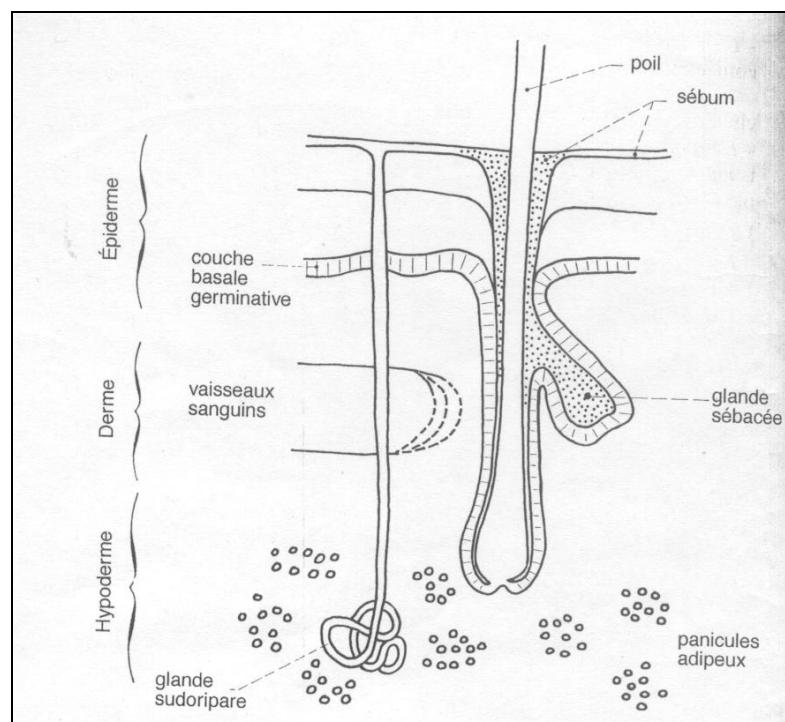


Figure 22 : Coupe schématique de la peau (Le Hir, 2001)

La surface extérieure de la peau constitue une barrière très efficace mais elle peut cependant être traversée par de petites quantités de substances lipophiles capables de pénétrer dans les couches cornées. Si ces substances possèdent aussi une certaine hydrophilie, elles pourront avoir une diffusion plus profonde et même parfois une absorption systémique. En

dessous de la couche cornée, l'épiderme est une barrière moins efficace, sa perméabilité étant comparable à celle des autres membranes biologiques. Du fait de la perméabilité réduite de la peau, il n'y a qu'une faible fraction de la substance déposée qui est réellement absorbée et seules les substances très actives peuvent avoir une action générale par cette voie.

La pénétration par les glandes sudoripares est très faible. Au niveau de l'appareil pilo-sébacé, il y a un passage possible de principes actifs lipophiles via le sébum.

En fait le mécanisme de pénétration des principes actifs à travers la peau est très complexe. Il dépend de plusieurs facteurs (Le Hir, 2001) :

- la nature du principe actif ;
- les excipients constituant la pommade : ils interviennent par leur nature chimique, leurs propriétés physiques et mécaniques, leur lipophilie ou leur hydrophilie, la présence ou non d'agents tensioactifs ;
- la région d'application ;
- le degré d'hydratation de la peau : un excipient hydrophobe peut constituer un revêtement occlusif qui maintiendra la peau sous-jacente très humide ; au contraire un excipient hygroscopique peut présenter l'inconvénient de dessécher la peau ;
- le pH de la pommade qui peut intervenir sur le degré d'ionisation des principes ionisables donc sur leur pénétration
- les modes d'application
- l'état de la peau.

7.4.2. Les différents types d'émulsions topiques

Les crèmes topiques sont visqueuses et semi-solides et sont généralement des émulsions H/E (crèmes aqueuses) ou E/H (crèmes huileuses). Les lotions sont en général moins visqueuses et possèdent une plus grande fraction aqueuse. D'un point de vue pharmacologique, les émulsions sont utilisées pour appliquer des solutions ou des suspensions de médicaments à la peau dans un but thérapeutique de manière non occlusive. Les fabricants de médicaments formulent le plus souvent un médicament spécifique (plus particulièrement

des corticoïdes) sous plusieurs formes de façon à répondre à différents usages cliniques et aux besoins des patients.

Les crèmes aqueuses et les lotions tendent à être préférées par les patients car elles sont facilement applicables, rafraîchissent et pénètrent bien la peau. Les émulsions huileuses, quant à elles, provoquent une sensation « grasse » et chaude après application et laissent la peau brillante. Les médecins prescrivent le type de formulation qui correspond à l'affection à traiter. Les lésions suintantes sont généralement traitées avec des émulsions H/E parce qu'elles pénètrent facilement sur des surfaces humides. Les crèmes huileuses sont plutôt prescrites sur des peaux sèches, dans des conditions favorables à la prolifération bactérienne, parce que les propriétés occlusives des émulsions E/H tendent à réhydrater la peau. En plus, les crèmes huileuses génèrent souvent une augmentation de la pénétration du médicament du fait de l'hydratation des couches supérieures. Ainsi la réponse clinique (et la toxicité potentielle) de tous les médicaments appliqués de manière topique est plus efficace quand occlusive, c'est pourquoi les émulsions E/H sont les plus utilisées (Smith et al., 2000).

L'objectif lorsque l'on réalise des émulsions topiques est l'optimisation de la délivrance du médicament à travers la peau. En plus de cette contrainte thérapeutique, l'émulsion doit être esthétique, répondre à des critères de stabilité et de sécurité, ainsi qu'à ses conditions d'utilisation.

Dans la composition de la phase huileuse on trouve des glycérides, des cires, des hydrocarbures et aussi des acides gras et des alcools gras ou encore des tensioactifs lipophiles. Dans celle de la phase aqueuse, de l'eau qui peut être additionnée de polyalcools : glycérine, di-éthylène-glycol, propylène-glycol, macrogols, etc....(Le Hir, 2001).

7.4.3. Exemple des corticoïdes (Davis et al., 1983)

Pour les corticoïdes, que l'on prendra comme molécules représentatives, l'activité thérapeutique topique est le résultat de 3 interactions (cf. figure 23) : libération, pénétration et activité anti-inflammatoire. Ces 3 interactions résultent des interactions entre corticoïdes, peau et vecteur. Pour la formulation de l'émulsion, ces 3 facteurs doivent être considérés.

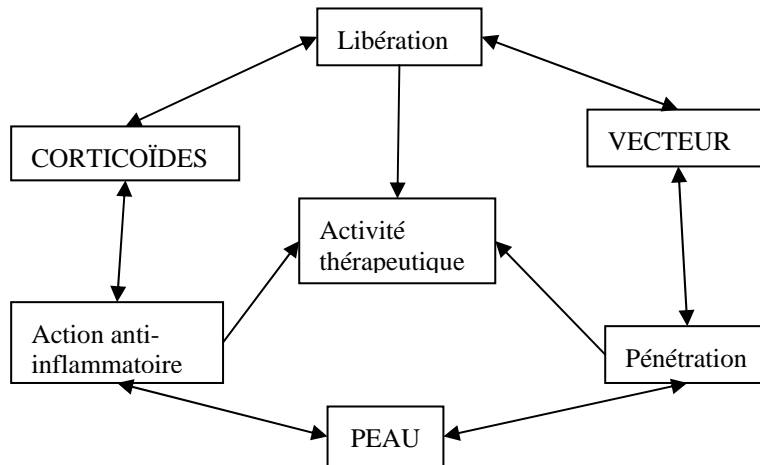


Figure 23 : Interaction de libération, pénétration et activité anti-inflammatoire

En général, une bonne préparation topique doit prendre en compte :

- L'optimisation de la concentration du principe actif afin que tout le principe actif soit en solution
- La minimisation de la quantité de solvant utilisé de manière à ce que le potentiel chimique du principe actif soit maximisé en solution
- L'assurance que les composants du vecteur affectent la perméabilité de la couche cornée de manière favorable.

Dans les émulsions, la distribution du principe actif entre les différentes phases et sa concentration totale vont définir le gradient de concentration qui existe à travers la peau. Aussi la proportion relative des phases aqueuses et lipidiques vont affecter le degré d'hydratation de la peau et ainsi le taux de pénétration du principe actif.

Les autres facteurs qui influencent la diffusion du principe actif à travers la peau sont la viscosité et les tensioactifs utilisés.

7.5. Les émulsions orales

Les huiles et les émulsions peuvent être données par voie orale pour deux principales raisons (Craig et al., 2000). Premièrement, l'huile peut avoir un effet sur l'appareil gastro-intestinal (traitement de la constipation par exemple). Deuxièmement, l'huile ou l'émulsion

peuvent être utilisées comme vecteurs pour l'administration de principes actifs, offrant ainsi la possibilité d'augmenter la biodisponibilité orale de principes actifs faiblement absorbés.

7.5.1. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)

SEDDS (Hauss, 2007) sont une classe d'émulsions physiquement stables, il s'agit de mélanges isotropiques d'huile, tensioactif, co-surfactif et d'un principe actif solubilisé qui est délivrable oralement dans des capsules de gélatine. En fonction du choix de l'excipient, de la composition et de la formulation, un ajout de solution aqueuse conduira à la formation spontanée de gouttelettes lipidiques de taille d'environ 100 nm (émulsion : SEDDS) ou inférieures à 50 nm (microémulsions : Self-microemulsifying drug delivery systems SMEDDS).

Les concentrations optimales d'huile, tensioactif, et co-surfactif nécessaires pour promouvoir la « self-émulsification » sont déterminées par la construction d'un diagramme de phase, qui peut aussi estimer les effets de la charge en principe actif sur l'efficacité de la « self-émulsification » (cf. figure 24).

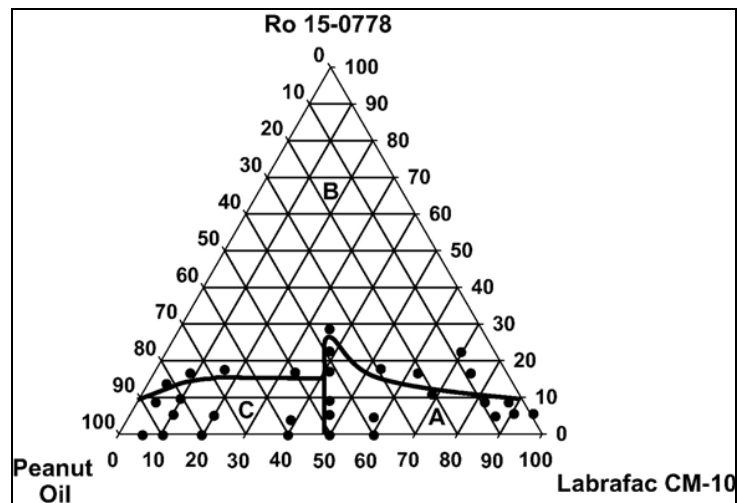


Figure 24 : Exemple de diagramme de phase pour une formulation SEDDS (Hauss, 2007)
Phase huileuse : huile d'arachide ; tensioactif : Labrafac CM-10 ; Principe actif : Ro 15-0778.
Formulations SEDDS : bonnes (A), intermédiaire (C) et faible (B)

La surface des gouttelettes étant inversement proportionnelle au diamètre de celles-ci, les gouttelettes lipidiques les plus petites, associées à une grande surface vont permettre de faciliter la digestion, résultant d'une libération plus rapide et uniforme du principe actif. Cette amélioration d'absorption du principe actif dépend de sa solubilisation jusqu'à absorption par le tractus gastro-intestinal. De ce fait la quantité de tensioactif soluble dans l'eau nécessaire pour le mécanisme de self-émulsification peut être problématique car elle peut entraîner la précipitation du principe actif in vivo (Haus, 2007).

Par exemple, des formulations SMEDDS ont permis d'atténuer l'effet de l'alimentation sur l'absorption des principes actifs peu solubles dans l'eau, ce qui est le cas pour la formulation de cyclosporine NEORAL[®]. Ce médicament est composé du principe actif, d'un tensioactif, d'un co-solvant hydrophile et d'une phase lipidique. Cette formulation forme une microémulsion en le mélangeant avec de l'eau, ce qui augmente la biodisponibilité du médicament (Craig et al., 2000).

7.5.2. Devenir des émulsions dans le tractus gastro-intestinal

L'utilisation d'émulsions (SEDDS ou émulsions conventionnelles) pour la délivrance orale de principes actifs solubles dans l'huile résulte du fait que le principe actif est présenté au tractus comme une dispersion moléculaire avec une grande surface à partir de laquelle le principe actif va se dissoudre dans la phase aqueuse. Il apparaît également que le mécanisme d'absorption du vecteur lui-même va jouer un rôle central dans le procédé.

En pénétrant dans le tractus, l'émulsion va subir l'action d'enzymes lipolytiques et de cisaillements. L'association des 2 phénomènes va permettre la digestion de la phase huileuse et sa seconde émulsification au niveau de l'estomac (sous l'action de l'agitation et d'agents émulsifiants comme les protéines ou les polysaccharides). Les petites chaînes lipidiques sont susceptibles de se dissoudre dans la phase aqueuse et d'être absorbées au niveau de l'estomac, tandis que l'autre partie lipidique avec de longues chaînes se retrouve dans l'émulsion et se dirige vers les intestins où la taille des gouttes va diminuer et où les lipides vont subir une solubilisation micellaire qui va favoriser l'absorption. Le principe actif lipophile est alors incorporé dans les micelles et subit le même parcours que les acides gras. Cependant ce mécanisme est encore mal connu.

Pour les émulsions conventionnelles, qui comportent 2 phases, l'amélioration de l'absorption par rapport à une seule phase huileuse, est principalement due à la taille des gouttelettes huileuses.

Pour les SEDDS, on administre une phase lipidique simple, qui s'émulsifie rapidement au contact des fluides gastriques (Craig et al., 2000).

De nouvelles études (Cournarie et al., 2002) ont également montré l'intérêt des émulsions multiples e/H/E pour l'administration de médicaments par voie orale. Elles ont pour intérêt de protéger le principe actif introduit en phase interne, modifiant ainsi sa libération et favorisant son absorption. Le mécanisme est similaire à celui des liposomes, mais elles ont pour avantage d'avoir un procédé d'obtention et de caractérisation maîtrisé. La libération du principe actif in vivo résulte d'une combinaison de la diffusion à travers la membrane huileuse et de la digestion de cette membrane.

L'absorption est donc un mécanisme complexe qui dépend de la formulation de l'émulsion : principalement nature du principe actif et de la phase huileuse.

7.6. Les émulsions ophtalmiques

Les principales formes ophtalmiques sont les solutions, pommades et suspensions. Lorsque le principe actif n'est pas soluble dans l'eau, ou qu'il est seulement soluble dans une solution lipidique, c'est le plus souvent la pommade (qui contient une seule phase huileuse) qui est utilisée, mais cette formulation pose des problèmes de tolérance, d'effet graisseux, de trouble de la vision... Une des alternatives est l'émulsion H/E (particulièrement les microémulsions) pour les principes actifs lipophiles, qui permet d'avoir les avantages de la pommade sans ses inconvénients (Saettone et al., 2000).

Dans ces émulsions H/E, le principe actif insoluble dans l'eau est solubilisé dans la phase interne huileuse. En gardant le principe actif en solution, le problème potentiel d'absorption dû à la dissolution lente des particules solides est évité. En plus l'effet de trouble de la vision est minimisé par l'eau dans la phase externe. De plus, la concentration du principe actif dans la phase huileuse peut être ajustée pour maximiser l'activité thermodynamique, et ainsi augmenter la pénétration du principe actif (Ding, 1998).

Les principales limites liées au développement d'émulsions ophtalmiques sont (Ding, 1998) :

- La difficulté de fabrication d'émulsions stériles avec une assurance de stérilité acceptable et un contrôle de la taille des globules
- La difficulté d'obtenir une stabilité à long terme
- La difficulté d'obtention d'un haut niveau de confort.
- La sensibilité bien connue des tissus de l'œil aux tensioactifs a sévèrement limité l'usage des macroémulsions E/H ou H/E qui provoquent des irritations.

Cependant, au cours des dernières années il y a eu de nombreuses études pour les microémulsions et les émulsions multiples comme vecteurs oculaires, bien qu'il n'y ait pas encore d'applications commerciales.

Au fur et à mesure que les technologies avancent, les obstacles au développement d'émulsion ophtalmiques diminuent. L'amélioration des machines et des procédés aseptiques permet d'obtenir des émulsions stériles avec une forte assurance de stérilité. De plus, les nouveaux types d'émulsifieurs permettent d'obtenir des émulsions très stables. Une nouvelle formulation de cyclosporine a ainsi démontré une excellente stabilité à température ambiante et une irritation oculaire extrêmement faible (Ding, 1998).

MATERIELS ET METHODES

1. Matériels

1.1. Phase aqueuse

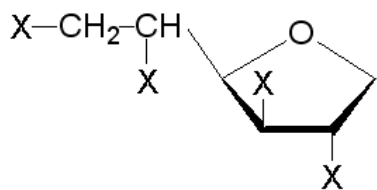
La phase aqueuse est une solution de NaCl (ALDRICH[®]) dans de l'eau purifiée par un système Millipore d'échange d'ions, à 1% en masse (saumure) de densité 1. Pour augmenter la viscosité de la phase aqueuse on a parfois ajouté de la carboxyméthylcellulose ou CMC (ALDRICH[®]) à 1% ou 2% en masse.

1.2. Phase huileuse

La phase huileuse est une solution de kérosène de densité 0.784 (FLUKA[®]). On a également utilisé de l'hexadecane (ALDRICH[®]) de densité 0.773.

1.3. Tensioactifs

- Famille Span[®] et Tween[®]



Les tensioactifs Tween[®] et Span[®] sont des tensioactifs non ioniques, ce sont des esters d'anhydrosorbitol.

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

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

Les tensioactifs Tween[®] sont des esters d'acides gras et d'anhydrosorbitol éthoxylés. (X = OH ou O-(CH₂CH₂)_n-H ou RCO₂ (résidus d'acides gras)).

Ce sont des tensioactifs non ioniques dérivés polyoxyéthylène des tensioactifs Span[®]. Les tensioactifs Tween[®] sont hydrophiles, généralement solubles ou dispersibles dans l'eau, et solubles à des degrés variés dans les liquides organiques. Ils sont utilisés pour des émulsifications H/E, dispersions ou solubilisations d'huiles, et mouillages.

Les tensioactifs utilisés sont :

- Tween[®] 85 (ALDRICH[®]) ou POE-(20)-sorbitan trioléate, soluble dans l'eau, de HLB 11 et de densité 1.028 ;
- Span[®] 80 (ALDRICH[®]) ou sorbitan monooléate, soluble dans l'huile, de HLB 4.3 et de densité 0.994 ;
- Span[®] 40 (ALDRICH[®]) ou sorbitan monopalmitate, soluble dans l'huile, de HLB 6.7 et présent sous forme solide à température ambiante ;
- Span[®] 20 (ALDRICH[®]) ou sorbitan monolaurate, soluble dans l'huile, de HLB 8.6 et de densité 1.032.

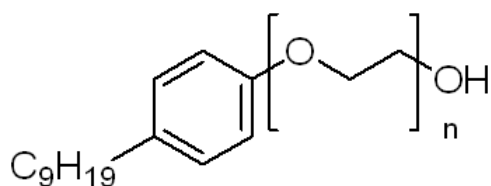
Pour mesurer la densité d'une solution de Span[®] 40, on fabrique deux solutions mères à 10% et 30% en masse : le tensioactif est dissous dans du kérosène et on pèse un volume exact de cette solution. La densité se détermine alors simplement :

$densité = \frac{masse\ pesée(g)}{volume(ml)}$. La dissolution ne se fait pas à température ambiante, on chauffe

donc la solution (température de fusion du Span[®] 40 : 48°C) pour que la dissolution ait lieu.

- Famille Igepal CO :

Ce sont des tensioactifs non-ioniques, des nonylphénols de polyéthoxylés.



n=2 : Igepal CO-210

n=5 : Igepal CO-520

n=9 : Igepal CO-630

Les tensioactifs utilisés sont :

- Igepal CO-210 (ALDRICH[®]) ou polyoxyéthylène (2) nonylphénylether, soluble dans l'eau, de HLB 4 et de densité 0.96.
- Igepal CO-520 (ALDRICH[®]) ou polyoxyéthylène (5) nonylphénylether, de HLB 10 et de densité 0.997.
- Igepal CO-210 (ALDRICH[®]) ou polyoxyéthylène (9) nonylphénylether, de HLB 13 et de densité 1.056.

Les valeurs des différents paramètres utilisés pour le calcul du HLD sont représentées dans le tableau 3 de la partie résultats.

1.4. Co-surfactif

Dans le mélange est ajouté un co-surfactif : le 2-butanol (PROLABO[®]) à 4% en masse sur le volume total de l'émulsion. L'alcool permet de faciliter la formation des micelles.

2. Méthodes

2.1. Comportement de phase et inversion de phase standard

Le balayage de formulation est réalisé selon deux variables : le HLB et la proportion de phase aqueuse (fw = fraction of water). Pour le tensioactif Span[®] 40 (utilisé seul) la seule variable est le fw. On réalise donc une série de tube avec le fw variant de 0.5 à 0.9 de 0.1 en 0.1 et le HLB variant de 4.97 à 10.33 (cas du mélange de tensioactifs avec un pourcentage de Span[®] 80 de 90% à 10% de 10% en 10%).

Pour chaque tube de volume 18 ml on procède de la même façon : on réalise les 2 phases séparément : la phase aqueuse contenant la saumure et le tensioactif soluble dans la phase aqueuse (Tween[®]), et la phase huileuse avec le kérosène et le tensioactif soluble dans la phase huileuse (Span[®]), chaque quantité étant pesée. Au total on a 2% en masse de tensioactif total. Puis on met les 2 phases dans le tube de 18 ml. Enfin on ajoute 4% de 2-butanol (en masse par rapport au volume total de l'émulsion). On agite légèrement le tube puis on le laisse reposer 24 à 48 heures à température ambiante.

Au bout de ce temps de repos, les différentes phases sont bien séparées, on peut donc noter le **comportement de phase** de chacun des tubes. A l'aide d'un laser manuel on détermine dans quelle(s) phase(s) se trouve le tensioactif (présence de micelles visibles par effet Tyndall), et à l'aide de la lumière et de polars croisés on vérifie qu'il n'y a pas de cristaux liquides. Un comportement biphasique est noté IIΦ, la phase huileuse est notée O et la phase aqueuse W, la présence de tensioactif est représentée par un indice m. Dans le cas de comportement triphasique noté IIIΦ, la phase médium (microémulsion bicontinue) est notée D, cette phase contient la quasi-totalité du tensioactif.

Une fois le comportement de phase noté, on va procéder à l'**émulsification** standard (le système est à l'équilibre), et le type de l'émulsion formée est déterminé grâce à une mesure de sa conductivité.

L'appareil utilisé est un Ultra-turrax[®] (T25 basic ULTRA-TURRAX[®] de IKA Labortechnik[®]) dont le principe de fonctionnement est le système rotor-stator : il est constitué d'un stator percé d'orifices ou de fentes plus ou moins fines et resserrées et d'un rotor

tournant à grande vitesse (figure 25). Le produit est aspiré dans la tête de travail, puis expulsé après avoir traversé les lames du rotor et du stator, où il subit de très forts cisaillements du fait du faible entrefer entre le rotor et le stator (de l'ordre du millimètre ou moins) et de la vitesse très élevée (Poux et Canselier, 2004).

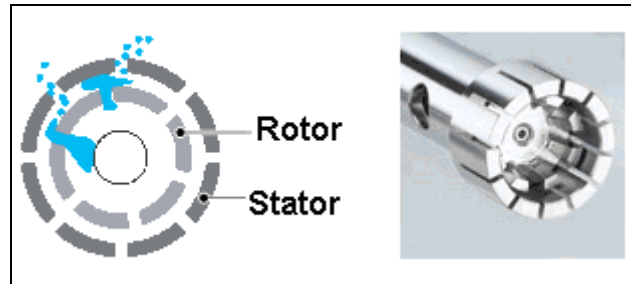


Figure 25. Principe du rotor-stator.

On agite le tube en le retournant une dizaine de fois pour émulsionner puis on le verse dans un petit récipient. Ensuite on procède à une dispersion à l'Ultra-turrax[®] à 8000tr/min pendant 20 secondes et au bout de ces 20 secondes, on mesure la conductivité de l'émulsion et sa température. La conductivité et la température sont mesurés à l'aide d'un conductimètre CDM210 Meterlab[®] (Radiometer analytical[®]) qui est relié à deux sondes : sonde conductimétrique CDC749 (Radiometer analytical[®]) et de température T201 (Radiometer analytical[®]) (figure 17).

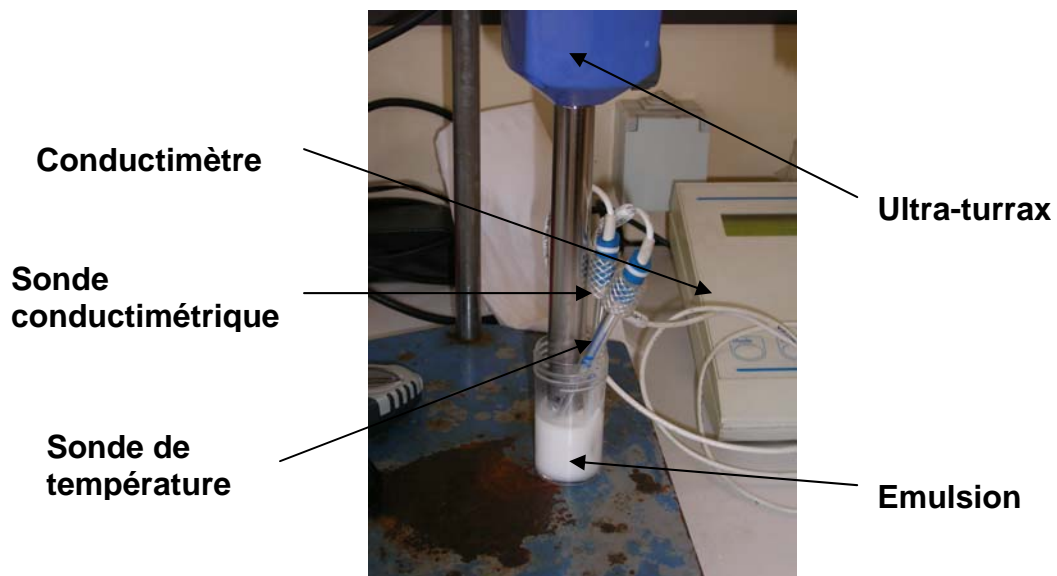


Figure 26. Dispositif d'émulsification et de mesure de conductivité / température.

Une émulsion E/H a une conductivité nulle ou de l'ordre de quelques $\mu\text{S}/\text{cm}$ tandis qu'une émulsion H/E a une conductivité de quelques mS/cm .

2.2. Inversion dynamique

Lors du balayage de formulation, on repère le lieu de l'inversion de phase pour le cas où le Span[®] 40 est le seul tensioactif, on se place donc pour la proportion de phase aqueuse juste après le point d'inversion. Pour le mélange Tween[®] 85 / Span[®] 80, on va se placer au même fw et au même HLB (6.7, obtenu en mélangeant 64% de Span[®] 80 et 36% de Tween[®] 85).

On réalise une solution de 70 ml, toujours avec 2% de tensioactif, et 4% de 2-butanol. On prépare séparément la phase aqueuse et la phase huileuse. On commence par ajouter le 2-butanol dans la phase aqueuse puis on verse la phase huileuse. Une première dispersion est effectuée à l'Ultra-turrax[®] pendant 40 secondes, puis l'émulsion est versée dans le récipient du « rhéomixeur ». Le rhéomixeur consiste en un récipient et un agitateur ancre (« impeller ») connectés à un rhéomètre RFS II (Rheometric Scientific[®]). Le récipient est localisé sur une plate-forme tournante, étant donné que l'agitateur et la sonde de conductivité sont dans des positions fixes, comme indiqué sur la figure 18. Ainsi l'agitateur est en mouvement relatif par rapport au contenu du récipient, et c'est le couple produit par ce mouvement que va mesurer le rhéomètre. A partir de ce couple, la viscosité est calculée en utilisant « l'analogie de Couette ». La régulation de la température est réalisée par la circulation d'un fluide depuis un bain thermostaté (Huber[®]) à une double paroi fixée autour du récipient.

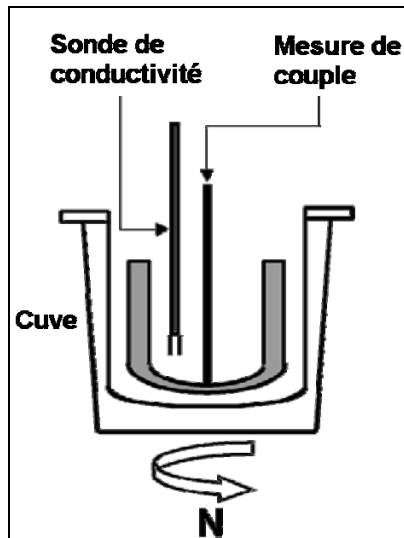


Figure 27. Le rhéomixeur

L'émulsification a lieu directement dans le rhéomixeur, à une vitesse d'agitation correspondant à une vitesse de cisaillement de 200 s^{-1} , à une température de 27°C . La conductivité est suivie par le conductimètre CDM210 Meterlab[®] (Radiometer analytical[®]) avec une sonde CDC749 (Radiometer analytical[®]). Le conductimètre est relié à un ordinateur qui enregistre les données (logiciel CDM210, Radiometer analytical[®]), le rhéomètre est lui aussi relié au même ordinateur qui enregistre les valeurs de viscosité (logiciel RSI Orchestrator, Rheometric Scientific[®]) (figure 19).

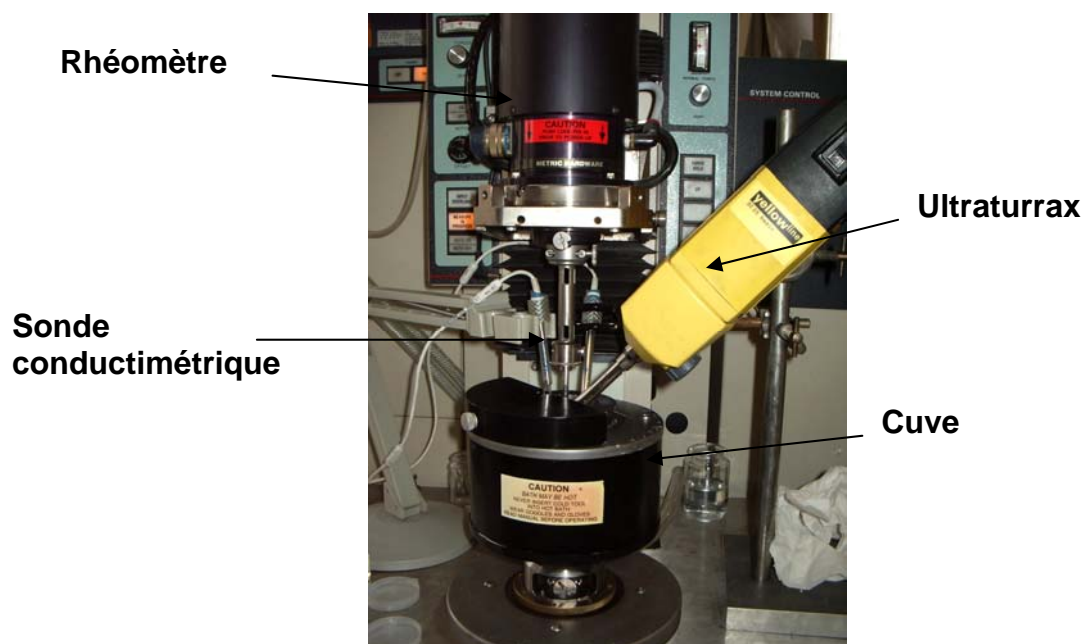


Figure 28. Dispositif d'émulsification dynamique

RESULTATS

1. Comportement de phase et inversion de phase standard

1.1. Un seul tensioactif : Span[®] 40

Pour le cas où le tensioactif Span[®] 40 est utilisé seul et où seul le fw varie (de 0.5 à 0.9), le seul comportement observé est un comportement de type Winsor II : le système est biphasique : une phase huileuse supérieure contenant le tensioactif et une phase aqueuse inférieure (cf. figure 29). La phase huileuse est toujours supérieure car le kérosène est moins dense que l'eau. Le comportement de phase est représenté sur une carte formulation/composition du graphe 1.

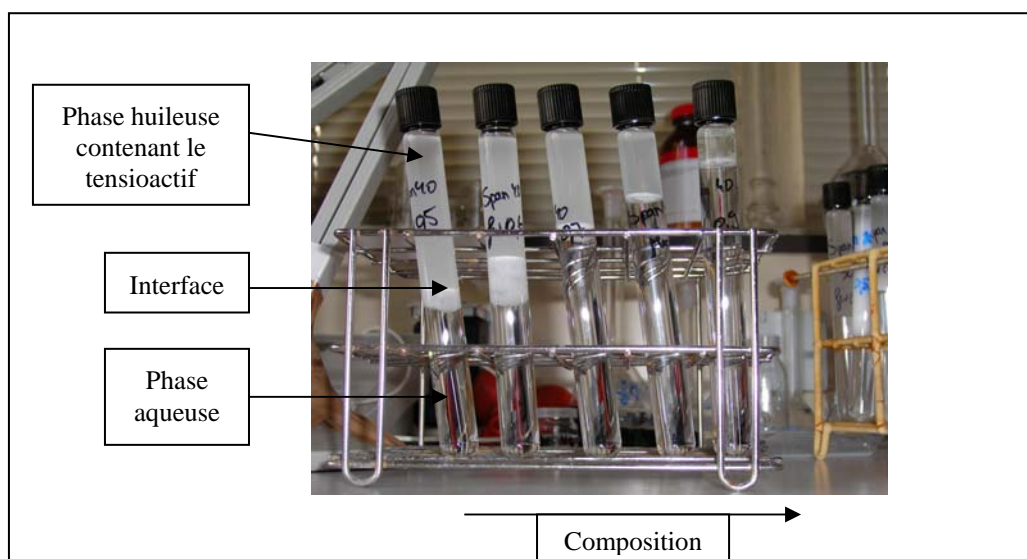
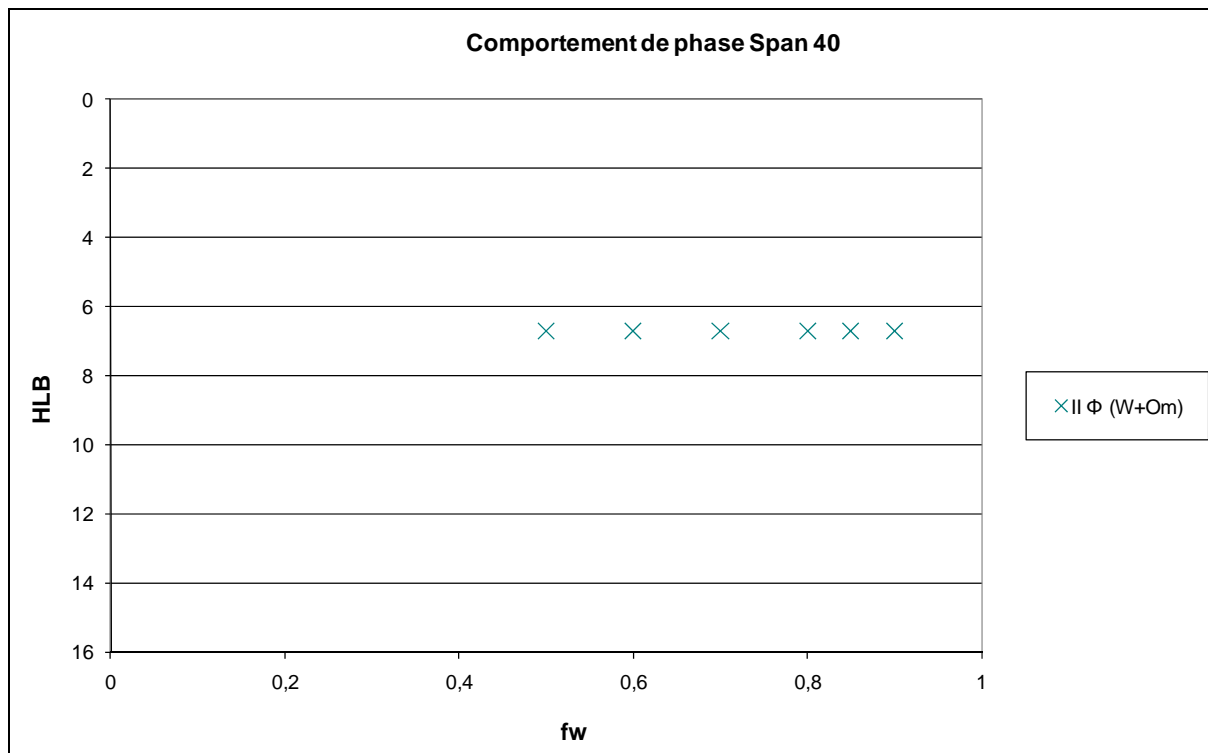
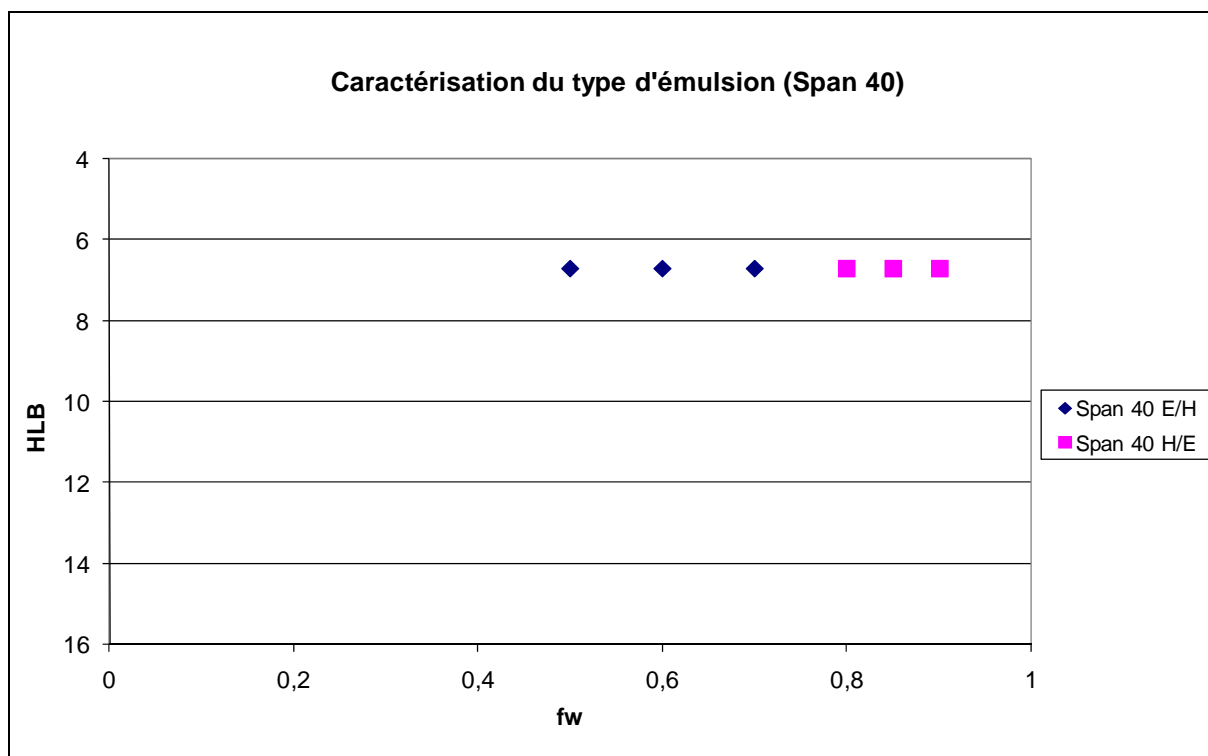


Figure 29. Balayage de formulation obtenu avec le Span[®] 40 et en faisant varier le fw



Grphe 1. Comportement de phase des émulsions contenant Span[®] 40 à différentes compositions (fw de 0.5 à 0.9).

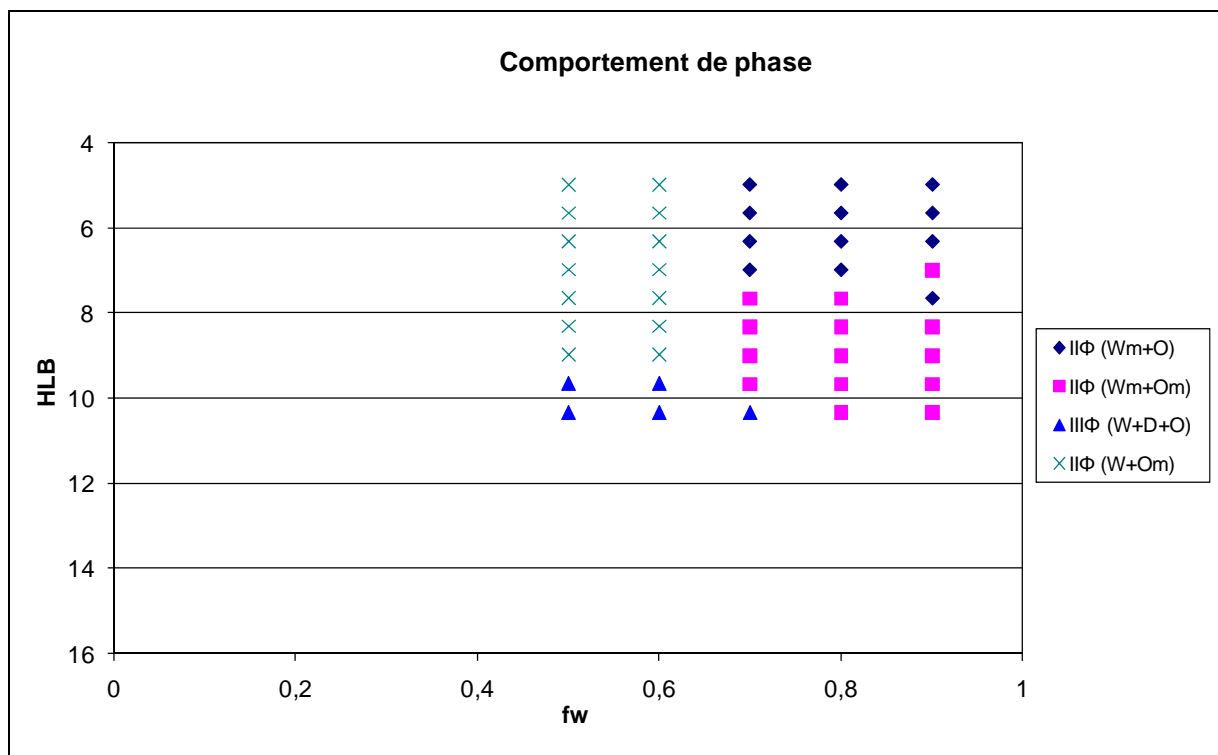
La ligne d'inversion de phase catastrophique se situe à une fraction d'eau de 0.8 (graphe 2).



Grphe 2. Morphologie des émulsions contenant un seul tensioactif : Span[®] 40

1.2. Mélange de deux tensioactifs : Span[®] 80 et Tween[®] 85

Pour le cas où on utilise le mélange Span[®] 80 / Tween[®] 85 et où on fait varier le HLB et le fw, on observe deux types de comportements : biphasique ou triphasique (Winsor I, II et III). La séparation des phases se fait de façon lente, 24 à 48 heures, c'est pour accélérer cette séparation que nous avons ajouté de l'alcool. Celui-ci permet de limiter la formation de cristaux liquides qui bloquent la séparation. Lors du comportement biphasique, on a toujours une phase huileuse supérieure du fait de sa densité inférieure à l'eau et une phase aqueuse inférieure, le tensioactif étant contenu soit dans l'une ou l'autre phase soit dans les deux (graphe 3).



Grphe 3. Comportement de phase des émulsions contenant le mélange de tensioactifs en fonction du HLB à différentes compositions (de fw = 0.5 à fw = 0.9).

La figure 30 montre différents comportements de type Winsor III avec trois phases à l'équilibre : une microémulsion où le tensioactif solubilise à la fois de l'eau et de l'huile (aspect bleuté au milieu), une phase huileuse supérieure et une phase aqueuse inférieure en excès. Ces émulsions s'observent avec le mélange Span[®] 80 / Tween[®] 85, lorsque l'on est à un HLB de 10.33 (90% de Tween[®] 85) et à un fw allant de 0.5 à 0.7 de gauche à droite.

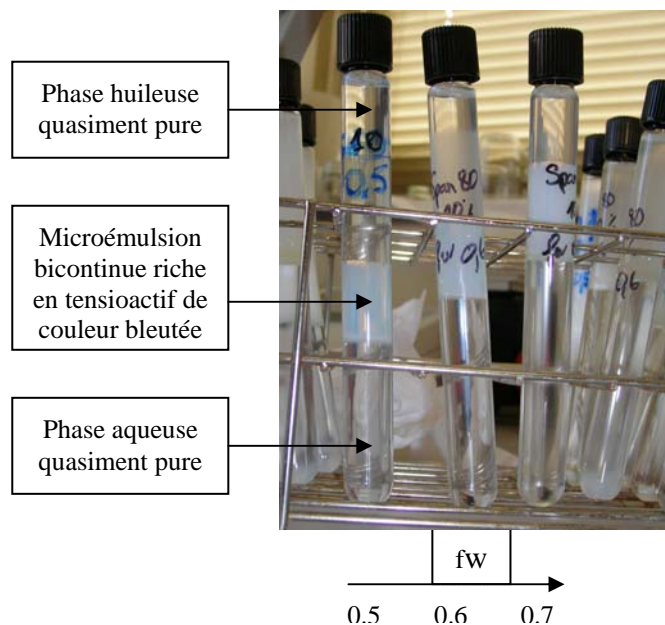
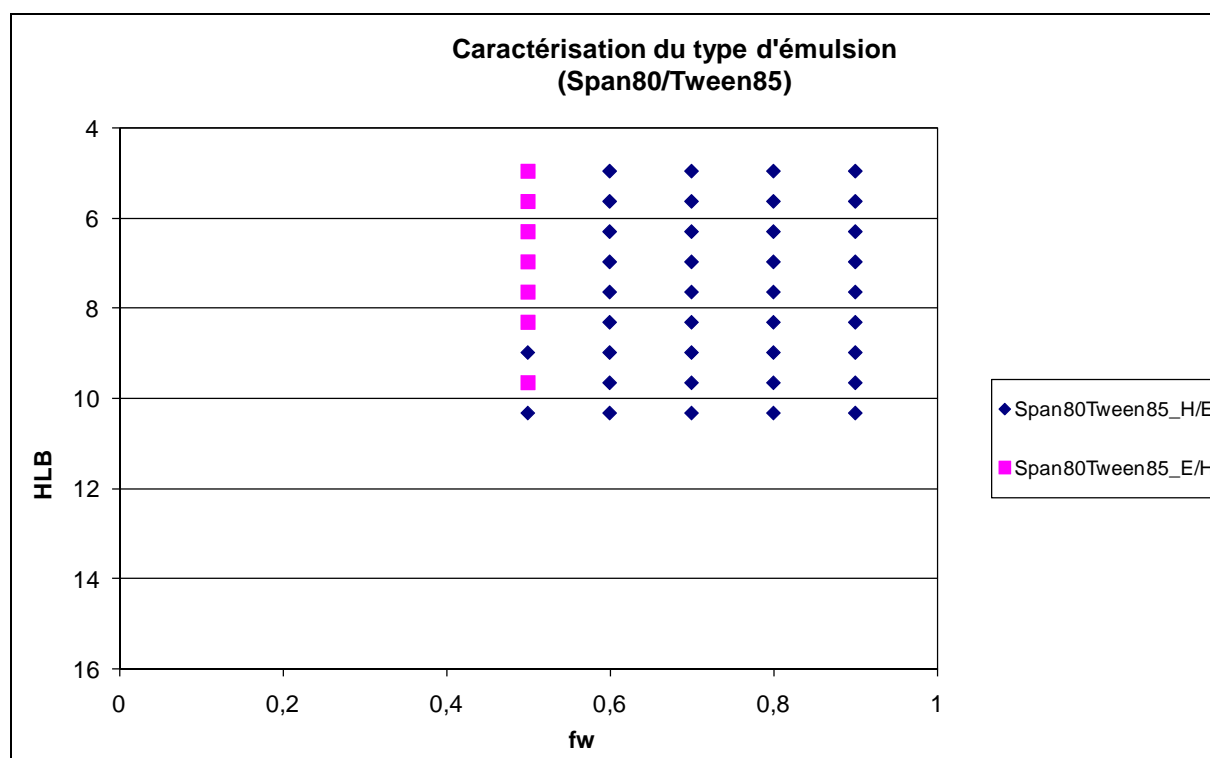


Figure 30. Comportement de type Winsor III

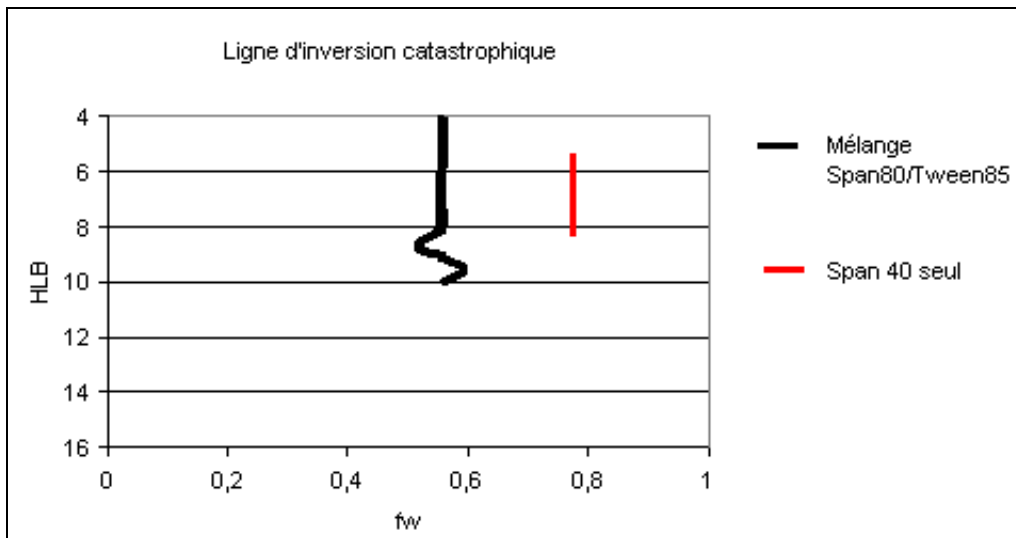


Graph 4. Morphologie des émulsions en fonction du HLB à différentes compositions (de fw = 0.5 à fw = 0.9)

Pour le système contenant le mélange de tensioactifs Span[®] 80 / Tween[®] 85, la ligne d'inversion catastrophique se situe à une fraction d'eau comprise entre 0.5 et 0.6. La ligne

d'inversion semble ici ne pas être droite et verticale comme l'indique la théorie, elle est plutôt en forme de « S » (cf. Graphe 5).

1.3. Comparaison des deux systèmes



Graphe 5. Ligne d'inversion catastrophique pour les deux systèmes.

On va réaliser l'inversion dynamique à des conditions de composition et de formulation proches de la ligne d'inversion du système contenant Span[®] 40 seul. On choisit de la réaliser à un fw de 0.85 et au HLB du Span[®] 40 : 6.7.

2. Inversion catastrophique induite par agitation

Le but de ces manipulations est de pouvoir comparer l'inversion de phase en présence d'un tensioactif lipophile avec une inversion en présence de deux tensioactifs, un lipophile et l'autre hydrophile, dont l'affinité globale est lipophile.

On veut se placer dans la zone C+, appelée anormale, qui est le siège d'émulsion multiples pour réaliser une inversion catastrophique sous agitation continue. Dans cette zone, on est soumis à deux effets contradictoires : la formulation qui favorise la formation d'une émulsion E/H et la composition qui favorise à l'inverse une émulsion H/E du fait de la grande proportion d'eau. C'est par ces deux effets que cette zone est le siège d'émulsions multiples.

La taille de cette zone dépend du tensioactif utilisé. Lorsqu'il n'y a qu'un seul tensioactif dans une émulsion, cette zone est réduite car seule une interface de l'émulsion multiple est stabilisée. A l'inverse, lorsque deux tensioactifs de natures différentes sont présents, l'émulsion multiple est stabilisée au niveau de ses deux interfaces, la zone C+ est donc plus importante (Salager, 2000b).

La première difficulté de cette étude a été de trouver un tensioactif avec lequel une inversion catastrophique $C+ \rightarrow A+$ est possible. Ensuite il faut trouver un mélange de deux tensioactifs qui conduise au même HLB ou HLD pour comparer.

Pour cela, deux familles de tensioactifs ont été testées : Span[®] et Tween[®], et Igepal CO.

2.1. Famille Span[®] et Tween[®]

Dans cette famille, trois tensioactifs sont testés seuls : Span[®] 40, Span[®] 20 et Tween[®] 85. Tous trois ont des affinités différentes, plus leur HLB est important, plus ils sont lipophiles. La figure 31 montre l'évolution de nos expériences : on augmente le HLB de travail pour se rapprocher de la formulation optimale et ainsi on diminue la tension interfaciale.

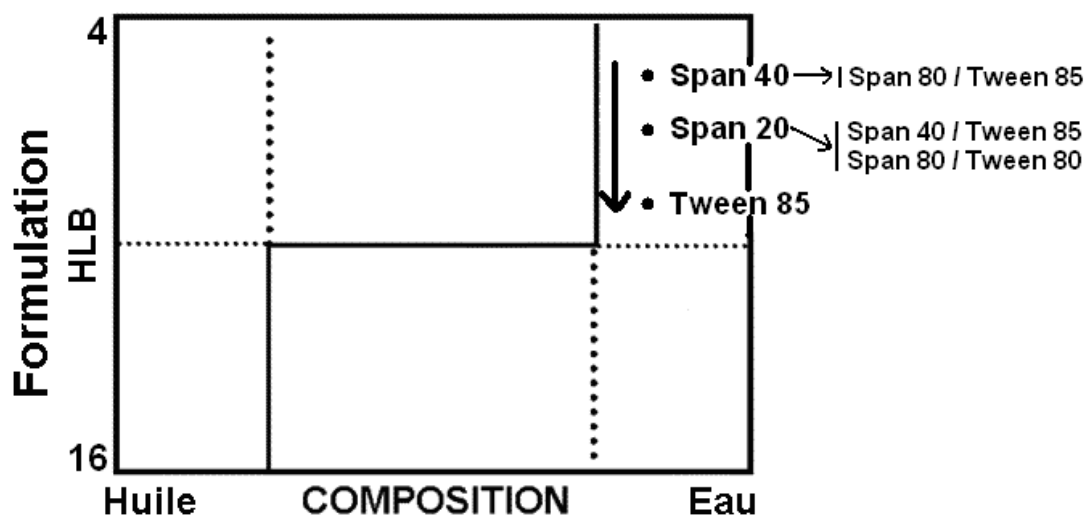


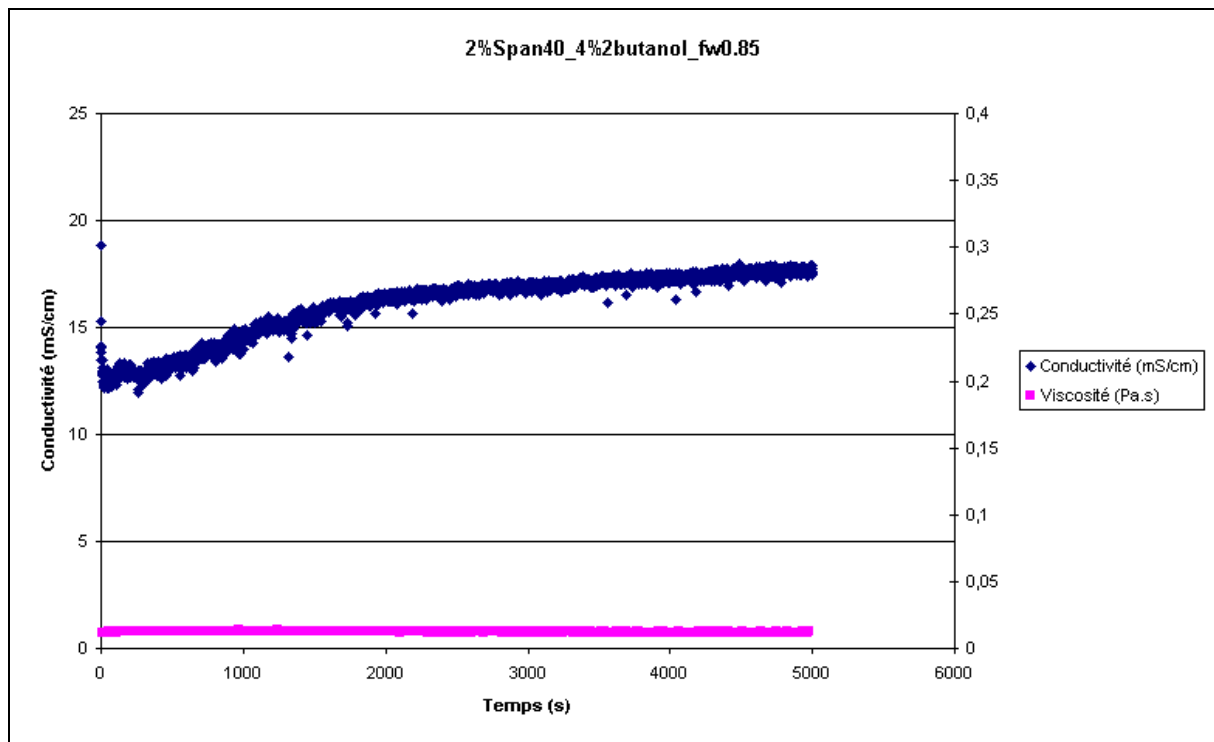
Figure 31. Carte bidimensionnelle de formulation et composition. Placement des différents tensioactifs utilisés.

2.1.1. Span[®] 40 : HLB 6,7

Les manipulations avec le Span[®] 40 ont été réalisées dans la première partie de cette étude. Dans une deuxième partie d'autres tensioactifs ont été testés.

- Span[®] 40 seul

On a tenté de réaliser l'inversion dynamique avec 2% de Span[®] 40, 4% de 2-butanol et un fw de 0.85. Au bout de 5000 secondes, l'inversion n'a pas lieu. La conductivité augmente au cours de l'agitation et la viscosité diminue (cf. Graphe 6), ce qui ne correspond pas à la formation d'une émulsion multiple.



Graph 6. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Span[®] 40.

Commentaires :

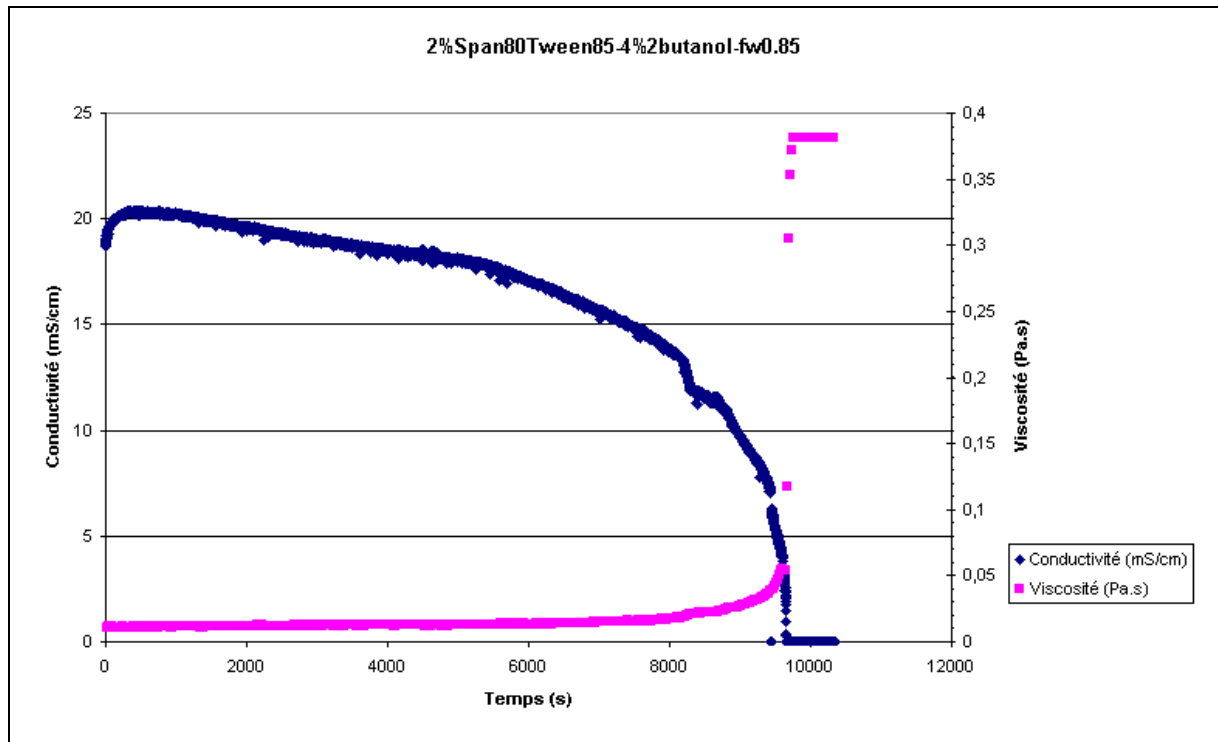
- L'expérience a été réalisée sur seulement 5000 secondes, peut être faut-il plus de temps pour l'inversion.
- Cette expérience a été réalisée une seconde fois sur toute une journée mais l'inversion n'a toujours pas eu lieu, le système n'est pas homogène et on dirait que l'émulsification ne se fait pas : on a une phase pleine de mousse sur le dessus.
- Le fait de ne pas avoir de tensioactif soluble dans l'eau dans le système rend le système instable, les gouttes d'huile dans l'eau étant instables.
- Pour préparer les solutions huileuses contenant du Span[®] 40, on doit chauffer pour que le Span[®] 40 se dissolve dans l'huile, et dès que la solution refroidit, elle se solidifie. Le tensioactif Span[®] 40 n'est peut-être pas assez soluble dans l'huile à la température utilisée pour la manipulation (27°C), il faudrait essayer l'inversion à une température plus élevée.

Pour vérifier que l'émulsion inverse E/H est réalisable, on procède à une émulsification directe : on additionne la phase aqueuse progressivement dans la phase huileuse, à une température de 30°C. On obtient une émulsion E/H très visqueuse (tellement que l'Ultra-turrax[®] ne fonctionne plus à la fin de l'addition de la phase aqueuse et que l'agitation est réalisée manuellement). Il est donc possible d'obtenir l'émulsion inverse.

- Comparaison avec le système Span 80 / Tween 85

Au bout de 9600 secondes (2 heures et 40 minutes), l'inversion de phase a lieu : on passe d'une émulsion H/E à une émulsion E/H. Cette inversion s'observe par une brutale diminution de conductivité et une brutale augmentation de viscosité (cf. Graphe 7).

La phase externe de l'émulsion est la phase conductrice. La saumure a une forte conductivité. Au début de l'expérience, la phase externe est la phase aqueuse d'où une forte conductivité. Au fur et à mesure de l'agitation, cette conductivité diminue, ce qui traduit que la quantité de phase externe diminue, et donc que les gouttes d'huiles se remplissent d'eau. Au moment de l'inversion la phase huileuse interne devient la phase externe et l'eau devient phase interne. Cette émulsion très concentrée (85% de phase interne) est très visqueuse, d'où une brutale augmentation de viscosité au moment de l'inversion.



Graphe 7. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Span[®] 80 / Tween[®] 85.

Commentaires :

Avec un temps d'agitation suffisamment long et sans changement de composition ou de formulation, on a réussi à déplacer la ligne d'inversion de phase catastrophique. La flèche noire de la figure 32 illustre le chemin de l'inversion.

L'émulsion inverse E/H contenant une forte proportion de phase interne est beaucoup plus visqueuse que l'émulsion H/E et la taille des gouttes est plus petite que dans le cas d'une émulsification directe.

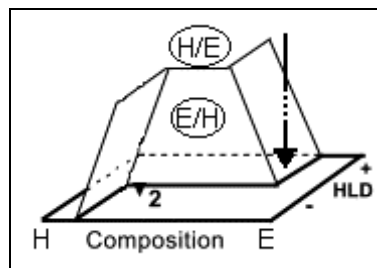


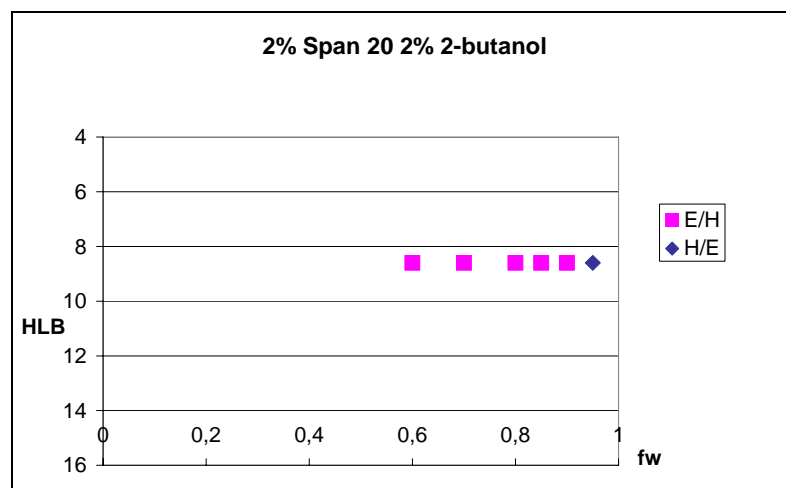
Figure 32. Carte tridimensionnelle illustrant l'inversion par agitation continue

Le Span[®] 40 ne permettant pas l'obtention d'une émulsion E/H par inversion de phase, on va essayer de se placer plus bas dans la courbe de formulation / composition en augmentant le HLB : 8,6 pour la Span[®] 20.

2.1.2. Span[®] 20 : HLB 8,6

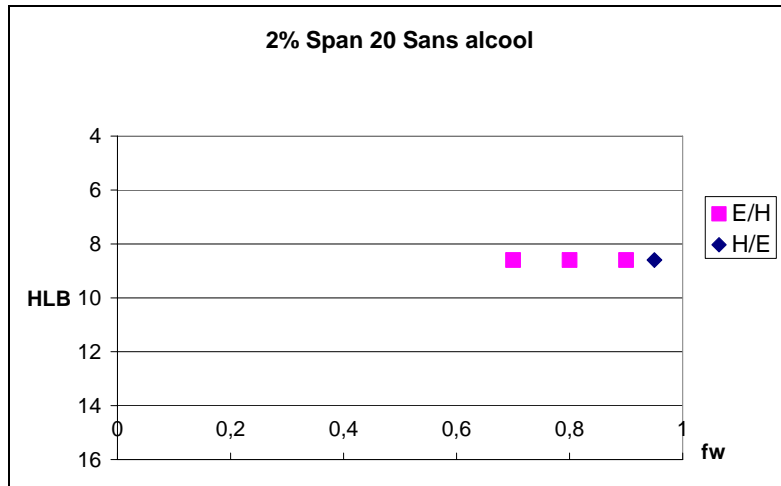
- Balayage de formulation

- Dans un premier temps, on a réalisé un balayage de formulation pour détecter la zone C+ avec 2% de Span[®] 20, 2% d'alcool et le kérosène comme phase huileuse. La ligne d'inversion est située à un fw de 0,95 (cf. Graphe 8), la zone C+ est donc très réduite, et donc on a une faible marge de travail. On va chercher à augmenter la taille de cette zone, car à un fw de 0,95, la proportion d'eau est très importante et l'obtention d'une émulsion très concentrée par inversion est difficile. En effet, lorsque l'on a une trop faible quantité d'huile, les gouttes d'huile qui doivent se remplir d'eau et coalescer entre elles durant l'inversion ont plus de difficultés à entrer en collision les unes avec les autres si elles sont en faible quantité et éloignées les unes des autres.



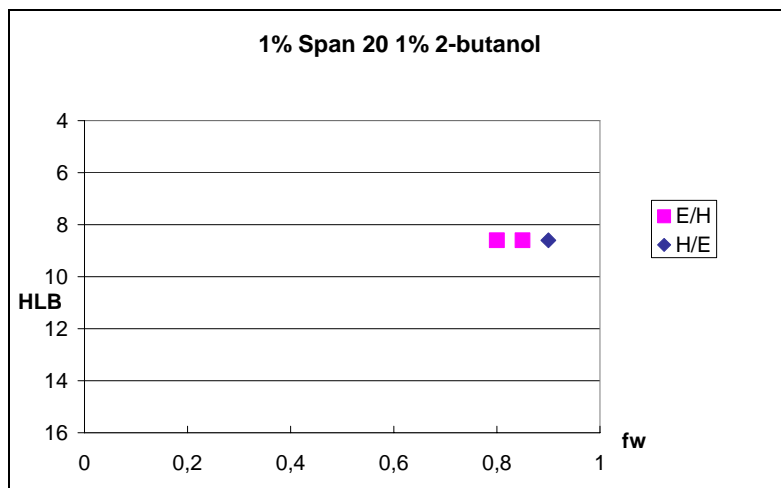
Graph 8. Morphologie des émulsions contenant 2% de Span[®] 20 et 2% de 2-butanol en fonction de la composition (de fw = 0,6 à fw = 0,95)

- En supprimant l'alcool, le résultat est le même (cf. Graphe 9).



Graphe 9. Morphologie des émulsions contenant 2% de Span[®] 20 en fonction de la composition

- Quand on a une importante quantité de tensioactif, l'interface eau / huile est stabilisée par le tensioactif, les émulsions normales sont favorisées (l'effet de formulation domine). On est donc passé à 1% en tensioactif et 1% en alcool, et on a ainsi réussi à augmenter la taille de la zone anormale, la ligne d'inversion est décalée à 0.90 (cf. Graphe 10).

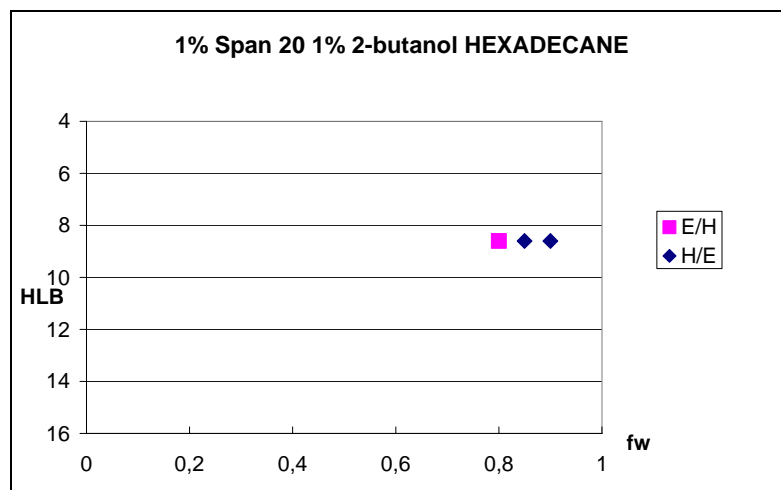


Graphe 10. Morphologie des émulsions contenant 1% de Span 20 et 1% de 2-butanol en fonction de la composition

- Pour essayer d'agrandir encore la zone, on utilise une autre phase huileuse : l'hexadecane. La chaîne hydrocarbonée de l'hexadecane (C16) est plus longue que celle du kérosène (C10 à C14), on a une diminution d'affinité du tensioactif (C12) pour cette phase, et donc une zone anormale plus grande.

En effet, il existe trois types d'interactions entre le tensioactif et la phase huileuse : les interactions tensioactif (C12) / tensioactif (C12), les interactions phase huileuse (C16) / tensioactif (C12) et les interactions phase huileuse (C16) / phase huileuse (C16). Lorsque la chaîne de la phase huileuse est plus longue, il va être plus difficile de casser des interactions de longues chaînes (C16-C16) pour créer des interactions tensioactif / phase huileuse (C12-C16). La solubilisation de la chaîne hydrocarbonée du tensioactif dans la phase huileuse est donc plus difficile, ce qui explique la plus grande zone C+ (Salager et al., 2001).

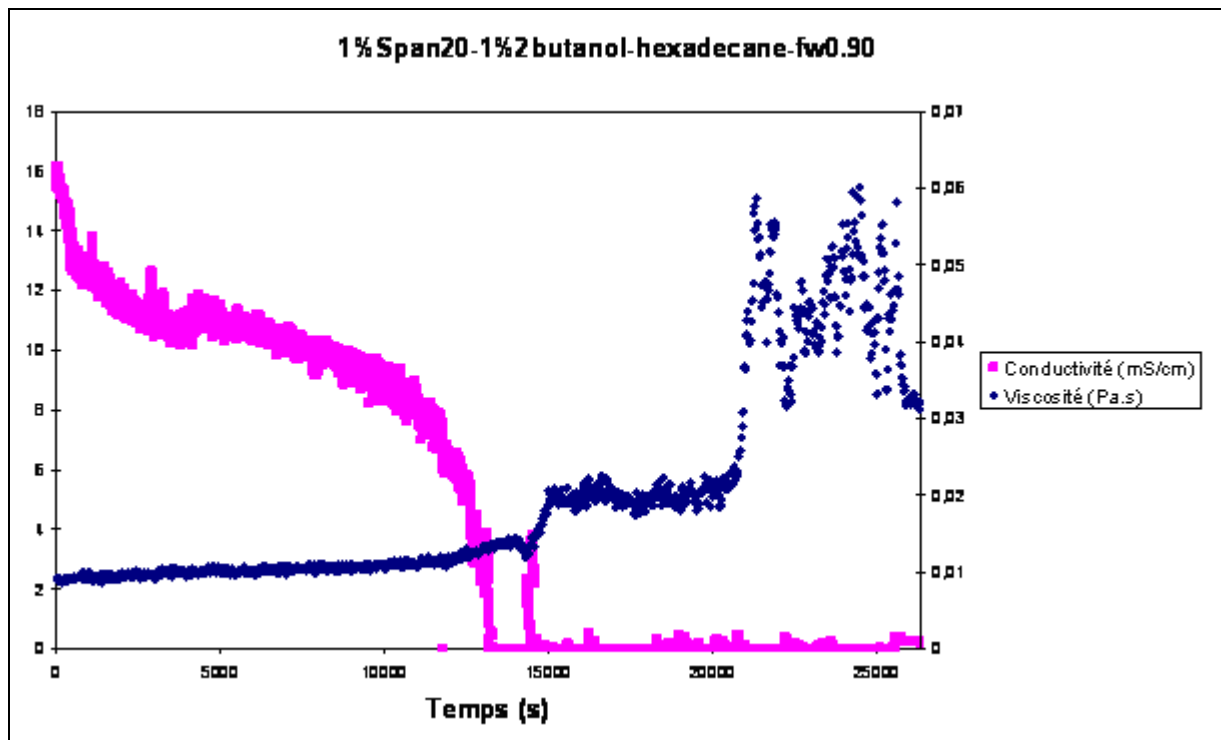
Ainsi on déplace encore un peu la ligne d'inversion : on est à 0.85 (cf. Graphe 11).



Graphe 11. Morphologie des émulsions contenant 1% de Span[®] 20 en fonction de la composition

- Inversion dynamique

- On décide donc de réaliser l'inversion dynamique à 1% de Span[®] 20 et 1% d'alcool, dans une proportion de 90% d'eau, en prenant comme phase huileuse de l'hexadecane.



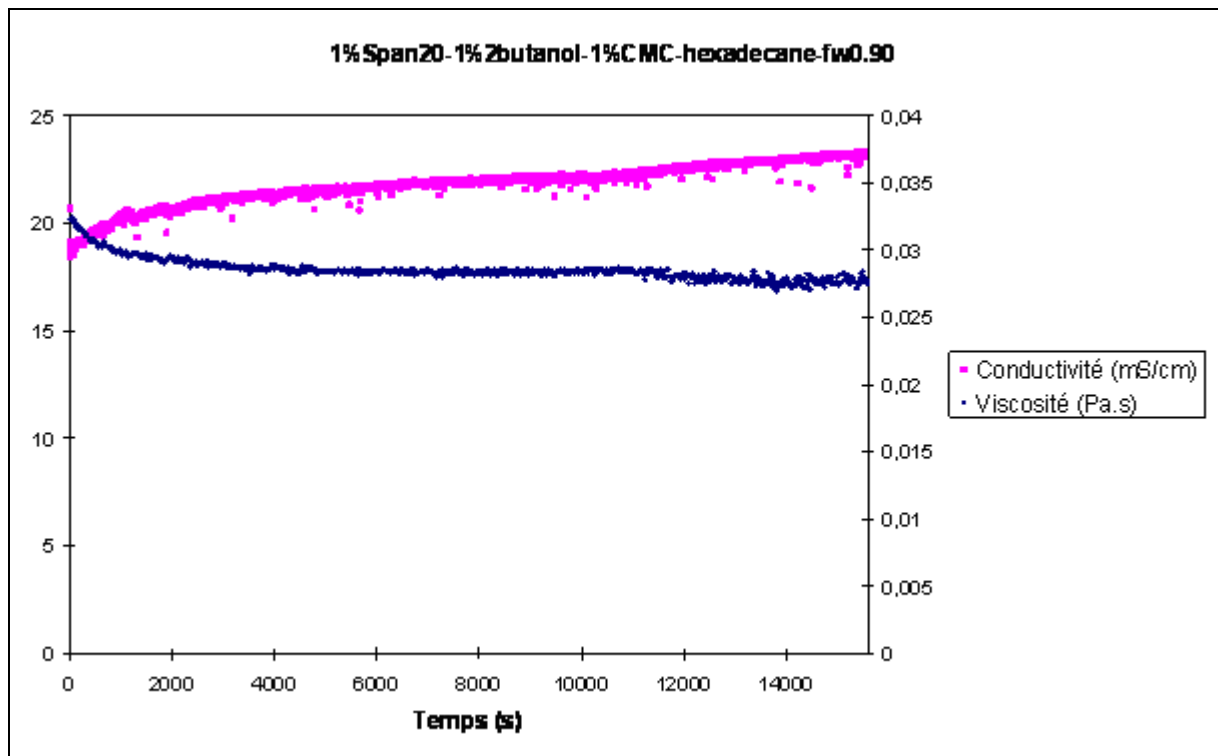
Grphe 12. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Span[®] 20

Au début de l'agitation, la conductivité diminue et la viscosité augmente, on a donc un remplissage des gouttes d'huile avec de l'eau. Au bout de 13000 secondes, la conductivité diminue brutalement et la viscosité augmente de manière plus importante : c'est à ce moment que l'inversion est déclenchée. La propagation de l'inversion se poursuit pendant 14000 secondes, mais l'inversion ne se produit pas entièrement : une partie de la phase aqueuse ne s'intègre pas dans les gouttes d'huile.

On a donc un début d'inversion, mais la propagation ne s'opère pas. Dans la solution, on observe deux parties : une partie de l'émulsion qui est inversée, et une partie de phase aqueuse qui ne s'inverse pas, et ce même au bout d'un temps très long.

Avec le Span[®] 20, on a un meilleur résultat qu'avec le Span[®] 40 où il ne se passait rien, mais l'inversion n'est pas réalisable complètement.

- Pour essayer d'améliorer la propagation de l'inversion, on réalise la même expérience avec 1% de CMC (Carboxy-Méthyl-Cellulose) dans la phase aqueuse pour la rendre plus visqueuse. Augmenter la viscosité permet d'augmenter les contraintes de cisaillement et peut ainsi rendre l'agitation plus efficace.



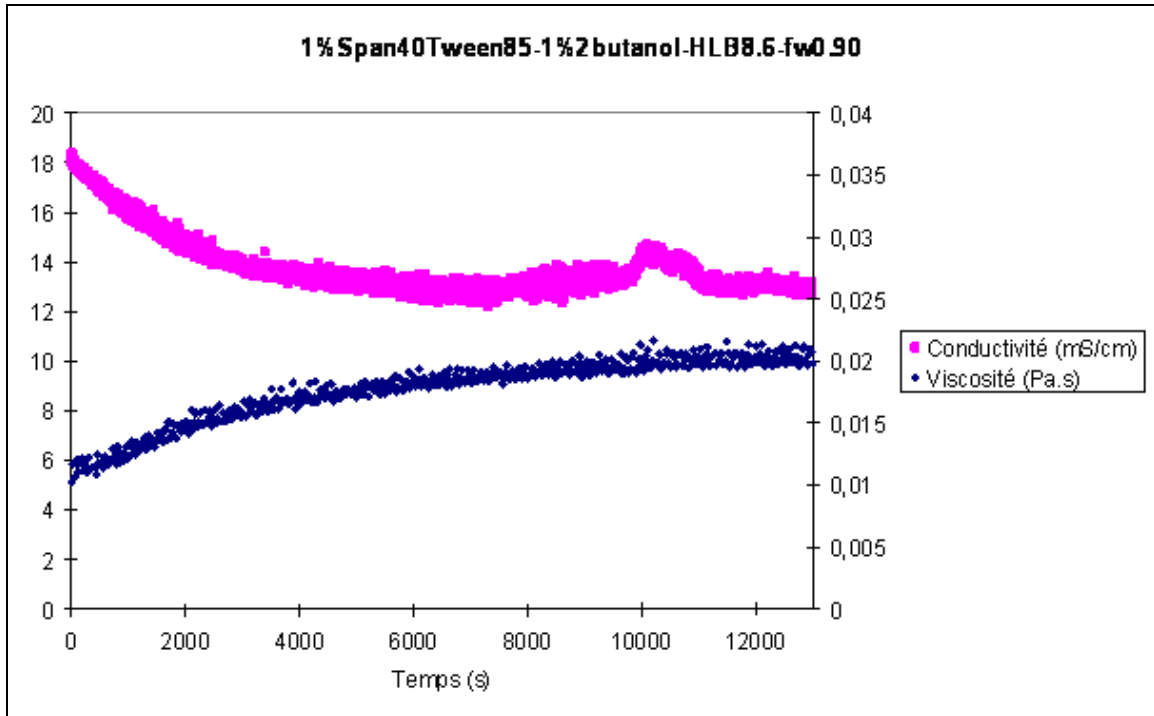
Graph 13. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Span[®] 20 avec du CMC

Ici, on observe que la conductivité augmente légèrement et que la viscosité diminue légèrement, on a donc l'effet inverse de celui recherché. Peut être que la viscosité a été trop élevée, empêchant les gouttes d'huile de se remplir en les cassant dès qu'elles grossissent.

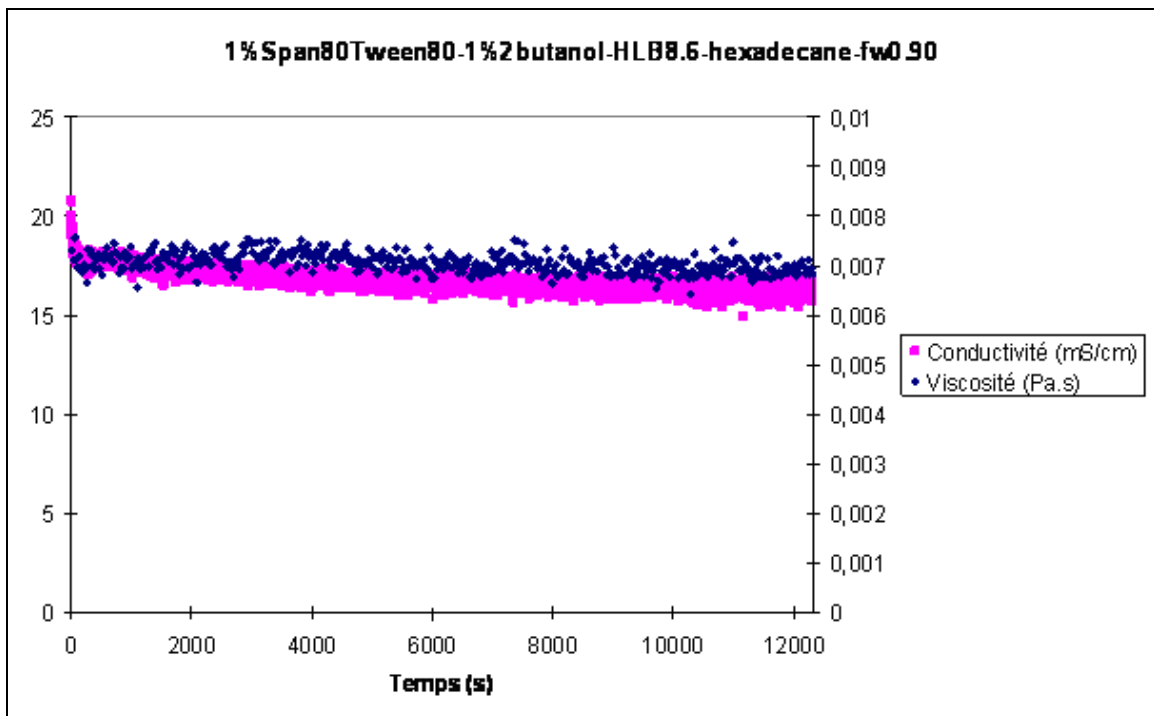
- Comparaison avec les systèmes Span[®] 80 / Tween[®] 80 et Span[®] 40 / Tween[®]

85

Même si l'inversion n'a pu être obtenue avec le Span[®] 20 seul, on a réalisé la même expérience avec deux mélanges de deux tensioactifs (Span[®] 80, et Tween[®] 80 d'une part, Span[®] 40 et Tween[®] 85 d'autre part) tels que chacun des deux mélanges ait le même HLB (8,6).



Graph 14. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Span[®] 40 / Tween[®] 85



Graph 15. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Span[®] 80 / Tween[®] 80

- Avec le système Span[®] 40 / Tween[®] 85 (cf. Graphe 14), on observe une diminution de conductivité et une augmentation de viscosité, mais pas de déclenchement de l'inversion.

A 12000 secondes, la conductivité a légèrement diminué, les gouttes d'huile se sont un peu remplies d'eau mais au bout d'un certain temps il n'y a plus d'évolution, on atteint un état stationnaire. Même si elles ne se remplissent plus, on a quand même un peu d'eau dans les gouttes. On pourrait penser qu'ici ce qui rentre dans les gouttes en ressort aussitôt. On peut aussi imaginer que l'inversion n'a pas eu lieu à cause des problèmes de solubilité du Span[®] 40 cités précédemment.

- Pour le système Span[®] 80 / Tween[®] 80, on a directement un état stationnaire (cf. Graphe 15).

Commentaires :

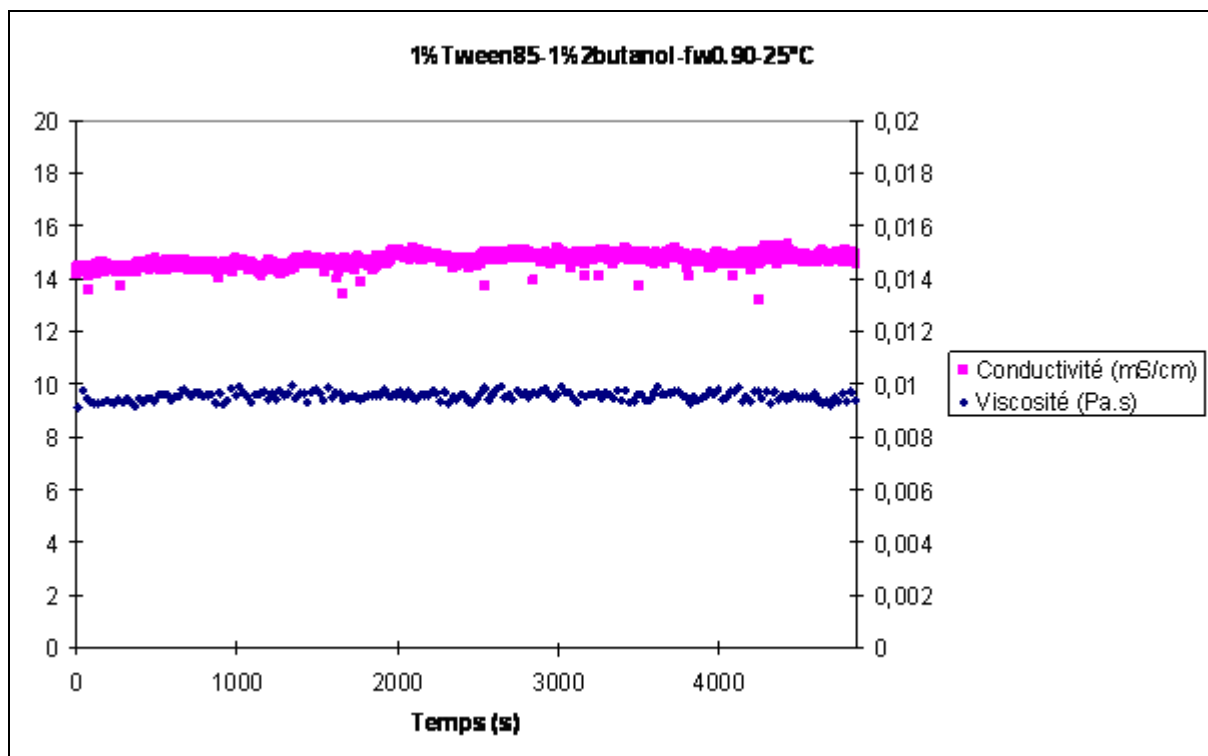
- On voit qu'avec deux tensioactifs, l'émulsion est plus visqueuse qu'avec un seul tensioactif. Avec deux tensioactifs les deux interfaces de l'émulsion multiple sont stabilisées, alors qu'avec un seul, seule l'interface interne est stabilisée. Cette stabilisation de l'interface externe peut aussi empêcher l'eau de rentrer dans les gouttes d'huile.

- Le remplissage des gouttes d'huile est beaucoup plus lent dans le cas du système avec deux tensioactifs. On est en présence de 10% d'huile, cette faible quantité fait que les gouttes d'huile ont une plus faible probabilité de collision limitant l'incorporation de l'eau.

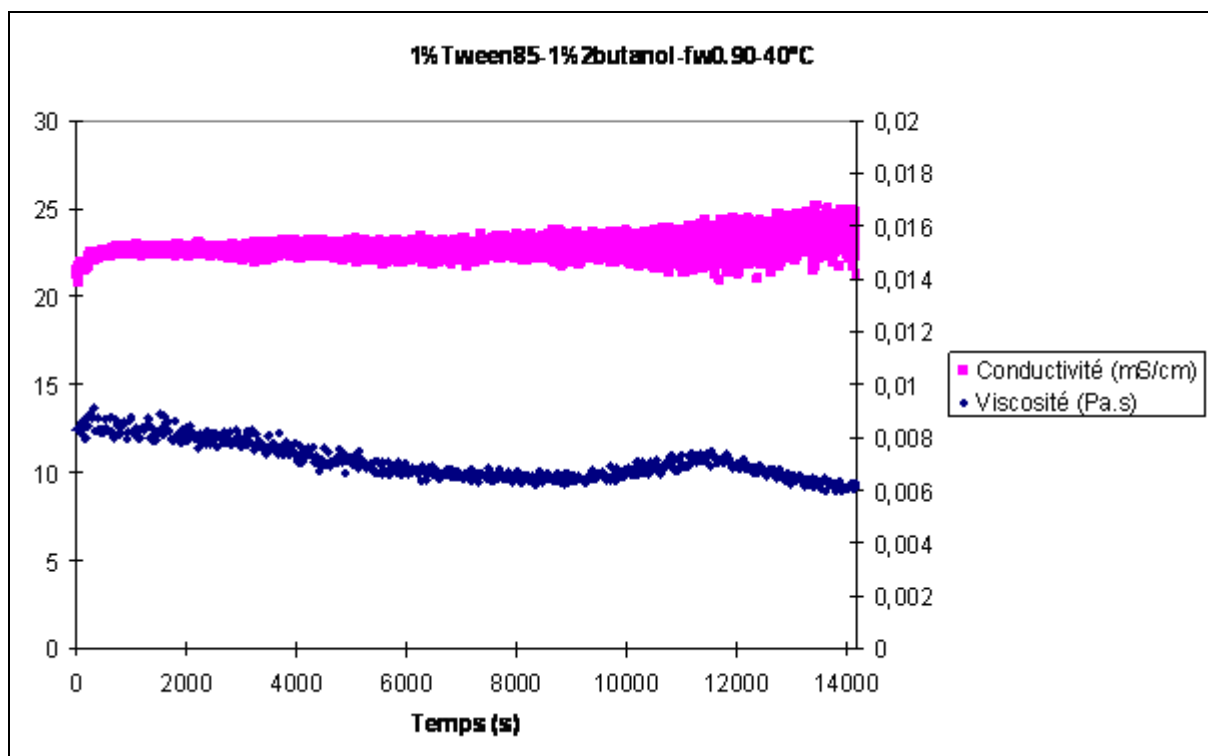
- Avec le système Span[®] 80 / Tween[®] 80, la quantité d'eau dans les gouttes d'huile est très faible. Cela peut s'expliquer par le fait que les HLB de ces deux tensioactifs sont plus éloignés (4,3 et 15) que pour le système Span[®] 40 / Tween[®] 85 (6,7 et 11). On a des interfaces encore plus stabilisées et donc un remplissage encore plus difficile.

2.1.3. Tween[®] 85 : HLB 11

Le troisième tensioactif testé seul est le Tween[®] 85. Le HLB du Tween[®] 85 est élevé, pour diminuer l'affinité de ce tensioactif pour l'eau, il faut augmenter la température. On réalise deux manipulations : une à 25°C et une autre à 40°C, donc avec deux affinités différentes. On ne monte pas au dessus de 40°C car au-delà le 2-butanol s'évaporerait.



Graph 16. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Tween[®] 85 à 25°C



Graph 17. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Tween[®] 85 à 40°C

On remarque qu'à 25°C (cf. Graphe 16) il ne se passe rien et qu'à 40°C (cf. Graphe 17) on a une faible augmentation de conductivité et une faible diminution de la viscosité, effets inverses à l'effet recherché. Il n'y a pas eu d'inversion avec le Tween[®] 85 utilisé seul, on ne peut donc pas le comparer avec un mélange de deux autres tensioactifs. Le Tween[®] 85 a certainement une affinité trop importante pour la phase aqueuse, ce qui peut stabiliser l'émulsion et empêcher l'eau de rentrer dans les gouttes d'huile.

Bilan

Avec la famille Span[®] et Tween[®], trois tensioactifs ont été testés seuls :

- Avec le Span[®] 40 : il n'y a pas eu de déclenchement de l'inversion, mais ceci peut être dû à ses problèmes de solubilité. Le mélange au même HLB global comparé donne une inversion totale.
- Avec le Span[®] 20 : l'inversion est déclenchée mais pas propagée. Les mélanges testés avec le même HLB global donnent une légère diminution de conductivité, on a donc un remplissage des gouttes mais le temps de remplissage est trop long, cela n'a donc pas d'intérêt pratique.
- Avec le Tween[®] 85 : l'inversion n'est pas possible car on a déjà une seule phase.

2.2. Famille Igepal CO

Avec cette famille, on a toutes les données pour calculer le HLD, on va donc travailler avec ce paramètre de formulation. Le HLD a pour avantage de prendre en compte la température et la quantité d'alcool dans les calculs, on va maintenant comparer l'inversion de phase par agitation continue d'un tensioactif et d'un mélange de deux tensioactifs au même HLD.

On dispose de trois tensioactifs : l'Igepal CO-630, l'Igepal CO-520 et l'Igepal CO-210, dont les valeurs des différents paramètres sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Tensioactifs							
	HLB	Densité	Mn	EON	fi	k	t
Igepal CO-630	13	1,056	617	9,5	6,5	0,15	0,06
Igepal CO-210	4	0,96	308	2	6,5	0,15	0,06
Igepal CO-520	10	0,997	427	5	6,5	0,15	0,06
Sel	b	a	ACN				
1	0,13	-0,05	10				

Tableau 3. Valeurs des différents paramètres correspondants à la famille Igepal CO nécessaires au calcul du HLD (Salager *et al*, 2001).

Le calcul du HLD est le suivant (cf. 3.6 dans la partie bibliographique) :

$$HLD = \alpha - EON + bSel - kACN + t\Delta T + aA .$$

Les trois tensioactifs de cette famille seront utilisés. La figure 33 montre comment en augmentant ou diminuant la température on peut comparer les tensioactifs par la variation du HLD.

A température ambiante :

- Avec l'Igepal CO-520, le HLD est proche de 0, on est proche de la formulation optimale.

- Avec l'Igepal CO-210, le HLD a une valeur positive. Pour diminuer cette valeur de HLD et ainsi se rapprocher de la formulation optimale : on diminue la température.
- Avec l'Igepal CO-630, le HLD a une valeur négative. Pour augmenter cette valeur de HLD et ainsi se rapprocher de la formulation optimale : on augmente la température.

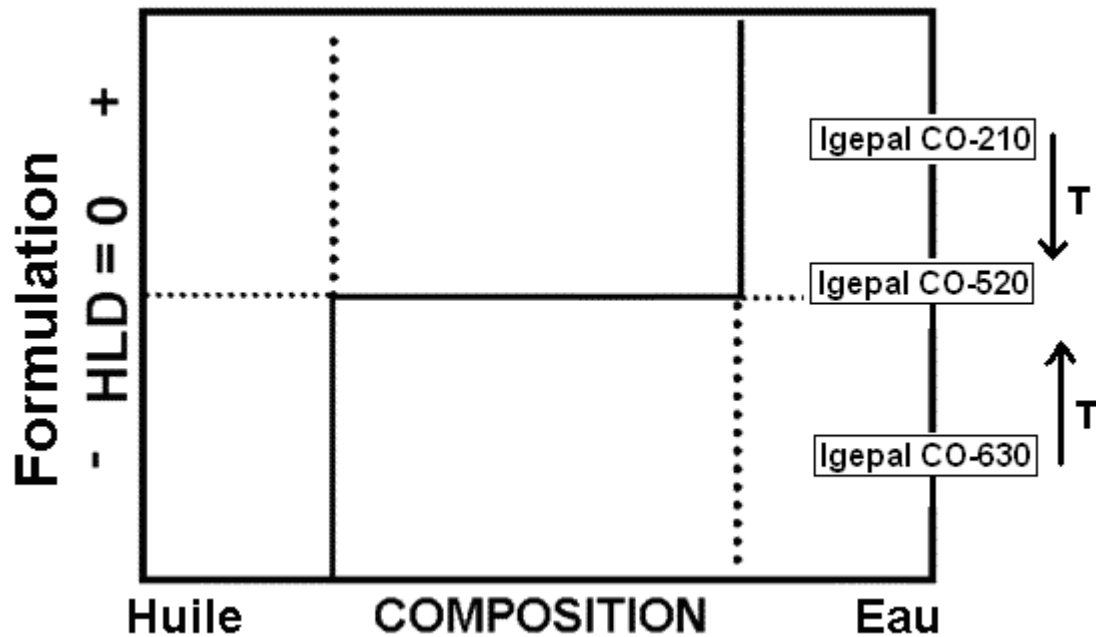


Figure 33. Carte bidimensionnelle de formulation et composition. Placement des différents tensioactifs utilisés, évolution du HLD avec la température.

2.2.1. Un seul tensioactif

- Igepal CO-520 seul

On va tout d'abord travailler avec le tensioactif à affinité intermédiaire à température ambiante : l'Igepal CO-520.

Avec ce tensioactif utilisé seul, on joue sur 4 paramètres pour trouver une condition d'inversion de phase :

- La température : de façon à s'éloigner de la formulation optimale ;

- Le fw : en augmentant au fur et à mesure la proportion d'eau de 0,80 à 0,95 pour localiser la ligne d'inversion catastrophique comme le montre la figure 34 ;
- La concentration en tensioactif pour augmenter la taille de la zone anormale ;
- La viscosité : en ajoutant de la CMC à la phase aqueuse.

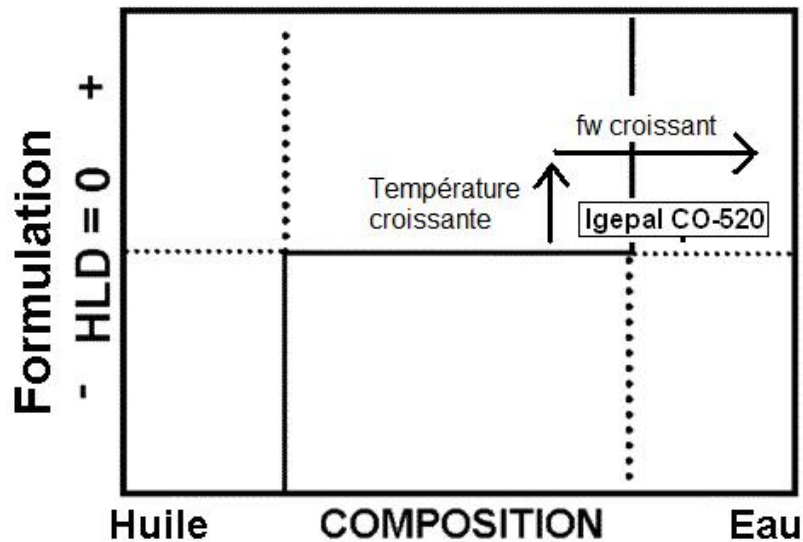


Figure 34. Carte bidimensionnelle de formulation et composition. Schématisation du balayage de fw avec l'Igepal CO-520

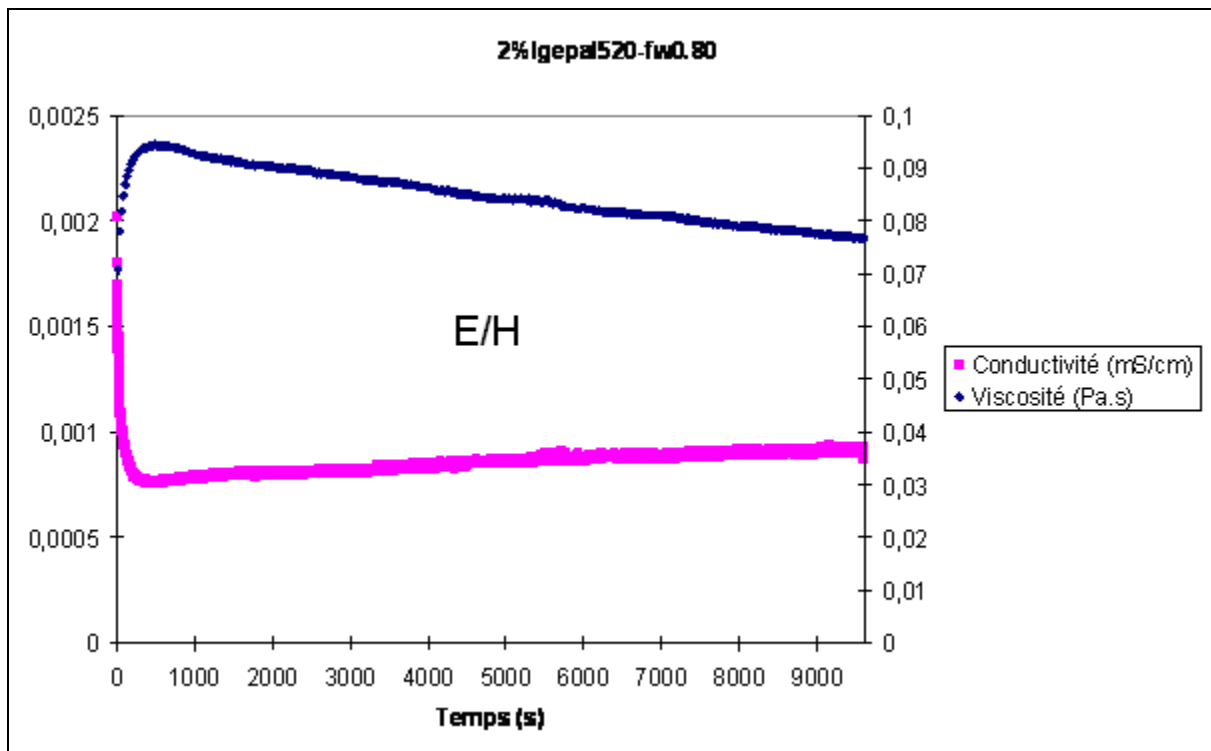
➤ **Température**

- Lorsque que l'on travaille à **température ambiante** avec l'Igepal CO-520, le HLD est de 0,35. L'inversion à ce HLD est irréalisable car on est trop proche de la composition optimale : la solution était de couleur bleutée (correspondant à une taille de gouttes très petite) ce qui traduit cette composition, et dès la mise en route de l'Ultra-turrax® dans le rhéomètre, la solution a été projetée vers l'extérieur. Ceci est dû au fait qu'à la composition optimale on a une seule phase et une viscosité très basse.

A ce HLD de 0,35, on est proche de la composition optimale, la zone triphasique s'étale autour de la valeur 0, à 0,35 on est encore dans cette zone. Il faut donc augmenter le HLD pour sortir de cette zone. Pour modifier le HLD, on augmente la température : on va travailler à 48°C.

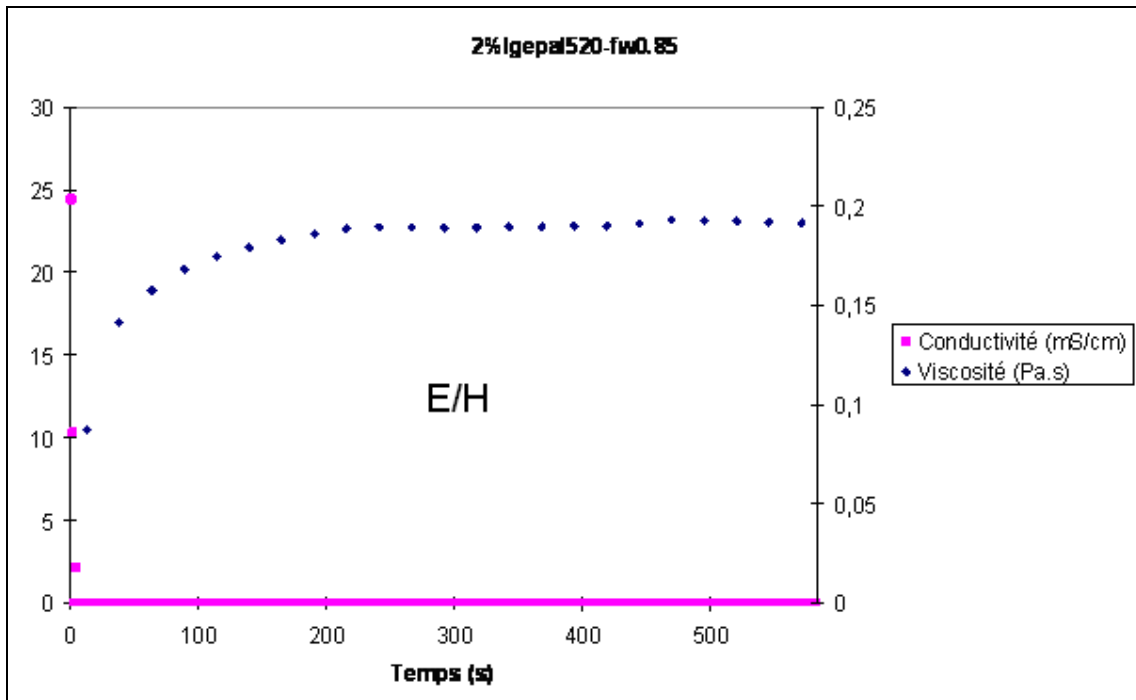
➤ **Balayage de fw**

- Pour obtenir un HLD supérieur par rapport à l'expérience précédente, on monte la température de travail à **48°C**. A cette température le 2-butanol s'évapore, on supprime alors l'alcool de la composition. On opère avec une concentration de 2% en tensioactif. On procède directement à l'inversion dynamique sans procéder à un balayage de formulation qui prend beaucoup de temps. On commence par une inversion à un **fw de 0,80** : on a directement une solution E/H, on est dans la zone normale A+ (cf. Graphe 18).



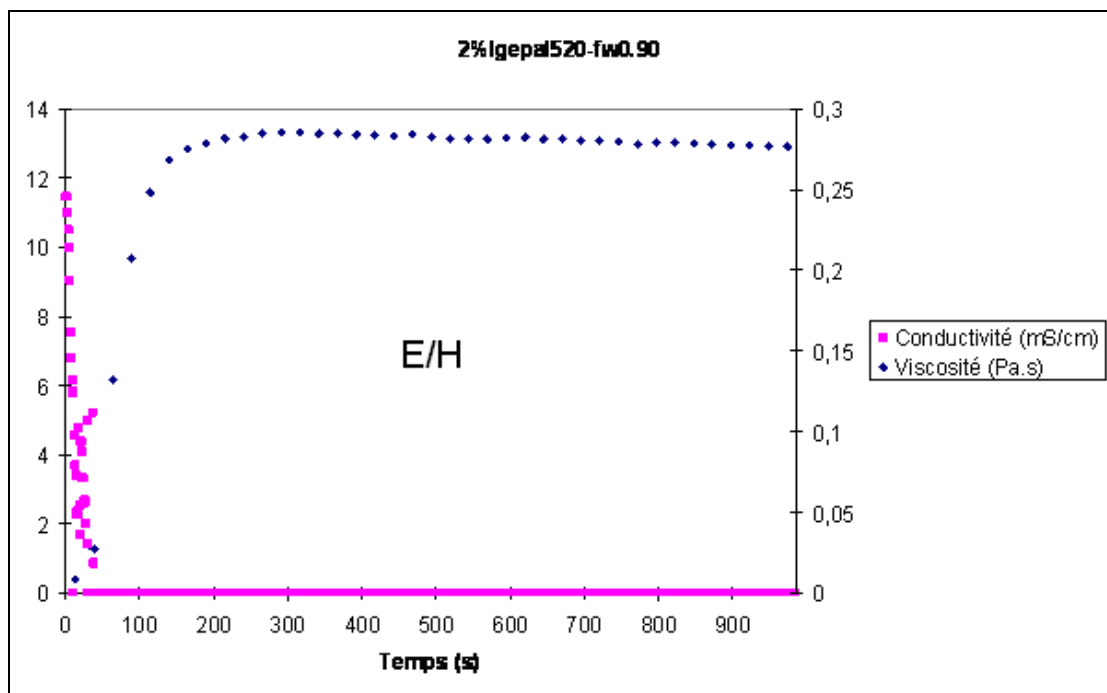
Graphe 18. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-520 à 2% à 48°C (fw = 0,80)

- A un **fw de 0.85**, après 20 secondes d'agitation à l'Ultra-turrax[®], le problème est le même on a déjà une émulsion E/H (cf. Graphe 19).



Graphe 19. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-520 à 2% à 48°C (fw = 0,85)

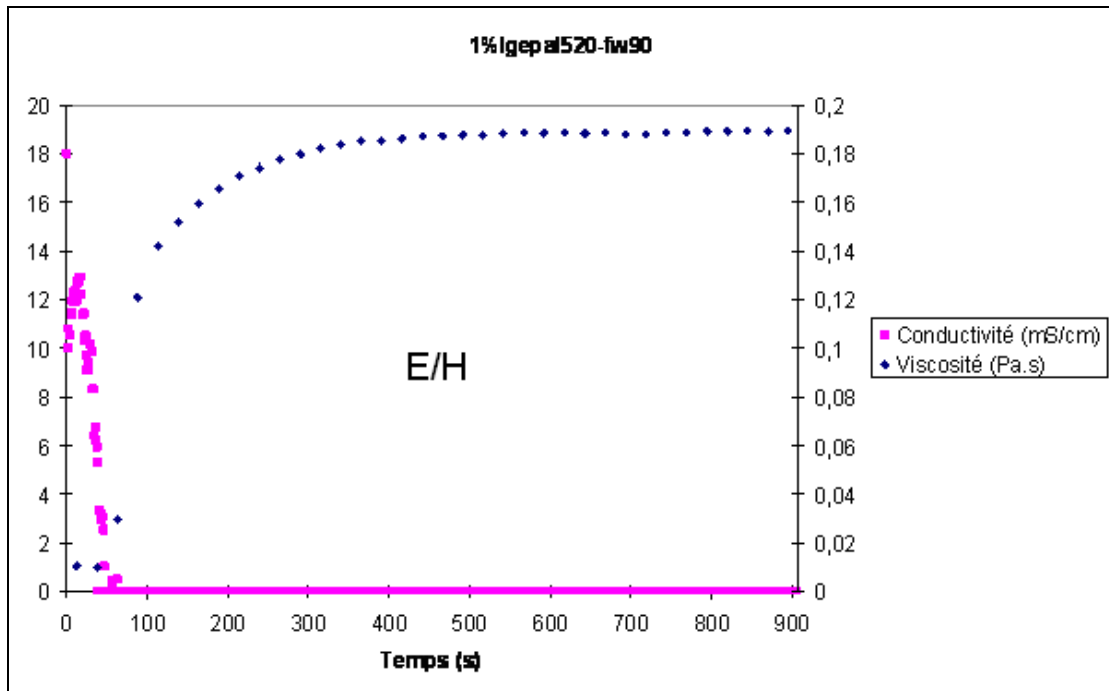
- A **0,90**, l'inversion n'a pas lieu tout de suite lors de l'agitation à l'Ultra-turrax[®], mais quelques secondes après la mise en marche du rhéomètre, l'inversion n'est donc pas exploitable (cf. Graphe 20).



Graphe 20. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-520 à 2% à 48°C (fw = 0,90)

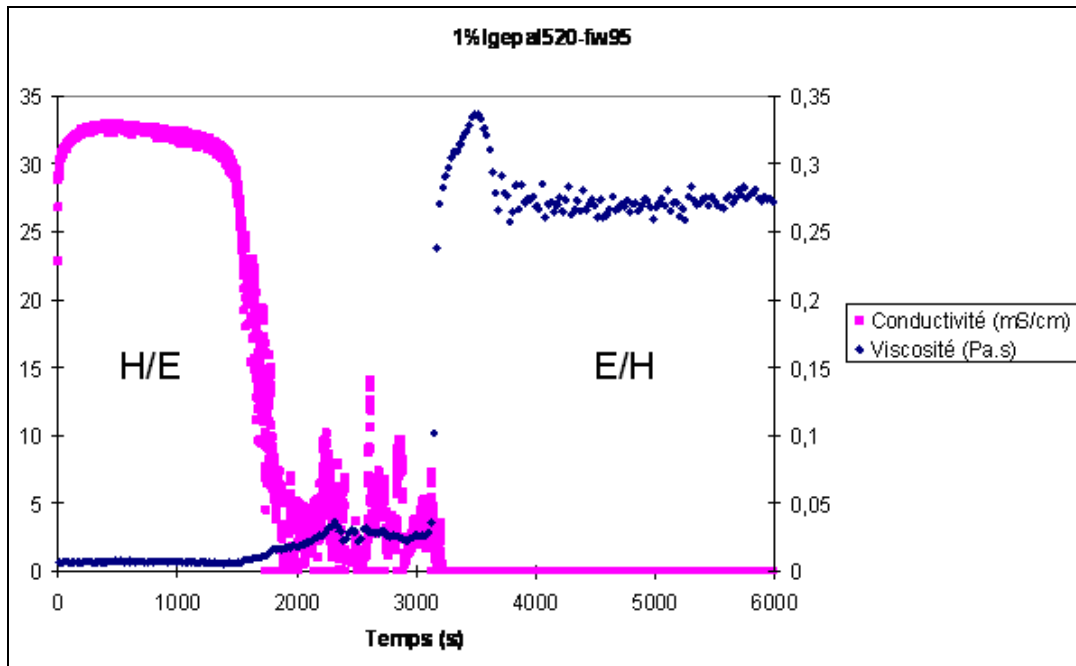
➤ **Concentration en tensioactif**

- On décide de travailler à seulement **1%** en tensioactif. A un fw de **0,90**, on a le même cas de figure que précédemment : l'inversion a lieu quelques secondes après la mise en place dans le rhéomètre (cf. Graphe 21).



Graph 21. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-520 à 1% à 48°C (fw = 0,90)

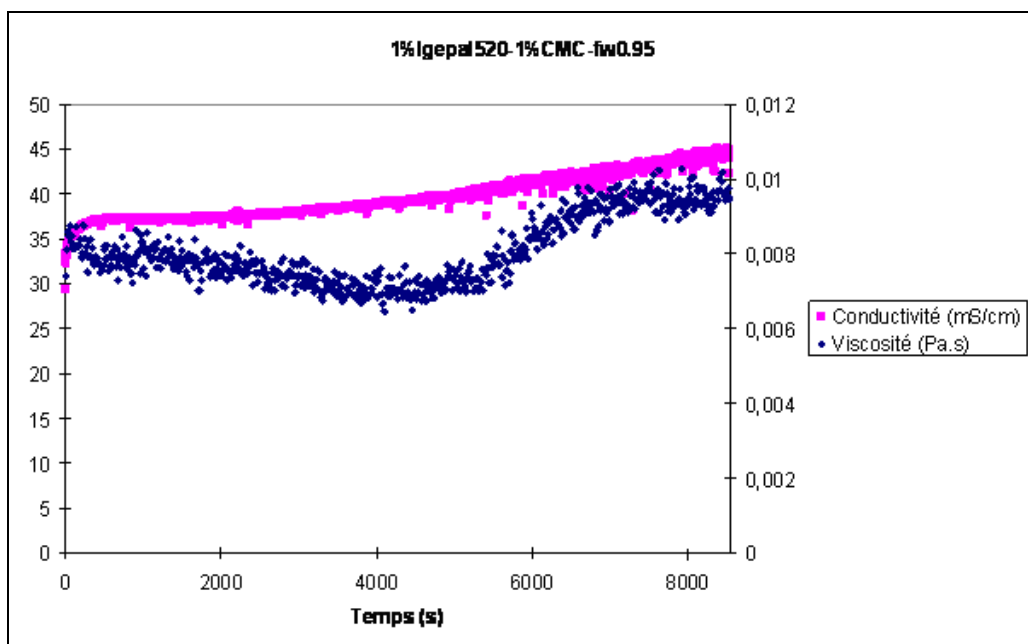
- On réalise ensuite l'inversion à un fw de **0,95**, et ici on observe un début d'inversion au bout de 1700 secondes, une propagation de l'inversion pendant 1400 secondes, et enfin une inversion totale de l'émulsion (cf. Graphe 22). Le HLD de cette solution est 1,55.



Graphe 22. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-520 à 1% à 48°C (fw = 0,95)

➤ **Augmentation de la viscosité**

- Pour diminuer le temps de propagation de l'inversion, on ajoute de la CMC à la phase aqueuse, mais comme ce fut le cas pour le Span[®] 20, la CMC a un effet inverse à celui recherché (cf. Graphe 23). Sans doute la viscosité de la phase aqueuse était-elle trop importante et la déformation des gouttes d'huile a empêché leur remplissage.



Graphe 23. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-520 à 1% avec 1% de CMC à 48°C (fw = 0,95)

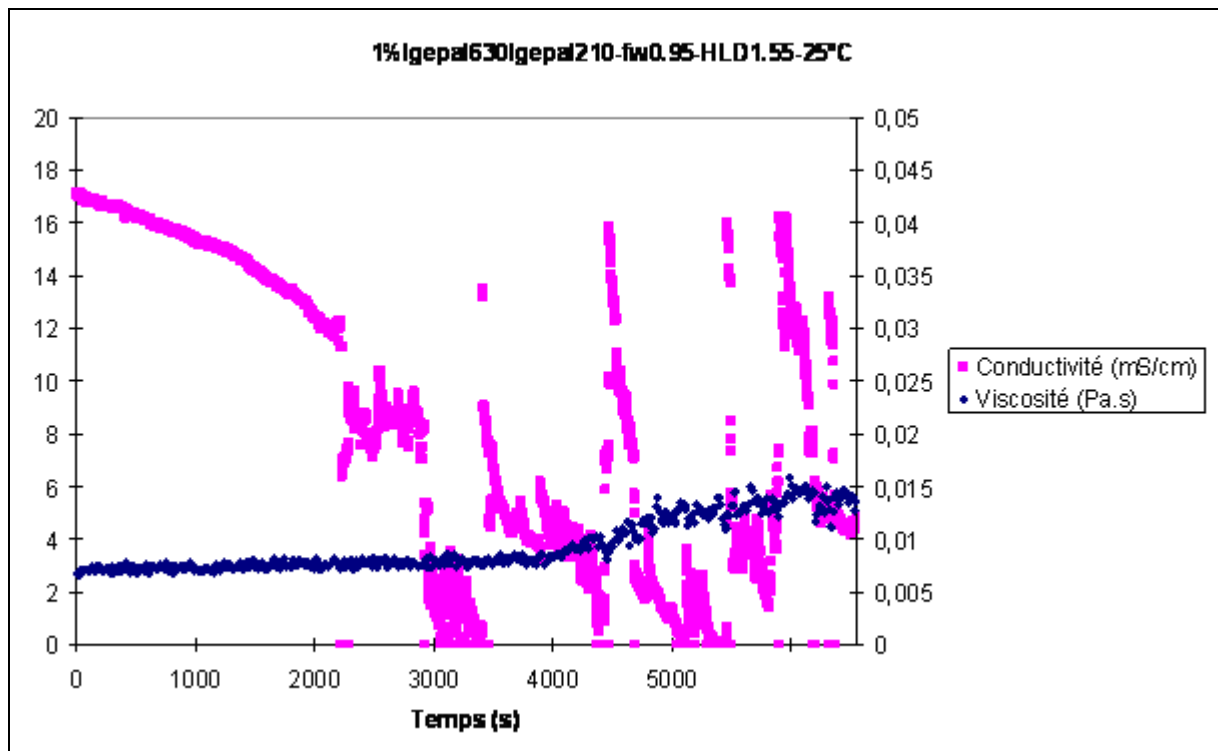
➤ **Bilan**

Avec un seul tensioactif, on a trouvé une condition qui permettait l'inversion :

1% de tensioactif, HLD = 1.55 (température de 48°C), fw = 0,95, pas d'alcool ni de CMC.

- Comparaison avec le mélange Igepal CO-210 / Igepal CO-630

- On décide de comparer les conditions d'inversion de l'Igepal CO-520 mentionnées dans le bilan ci-dessus (HLD = 1.55, 1% en tensioactif, pas d'alcool ni de CMC, fw = 0,95) avec un mélange d'Igepal CO-210 et d'Igepal CO-630. On observe un début d'inversion, mais pas de propagation. Dans la solution, après le déclenchement, on observe deux parties : une partie inversée et une phase aqueuse.

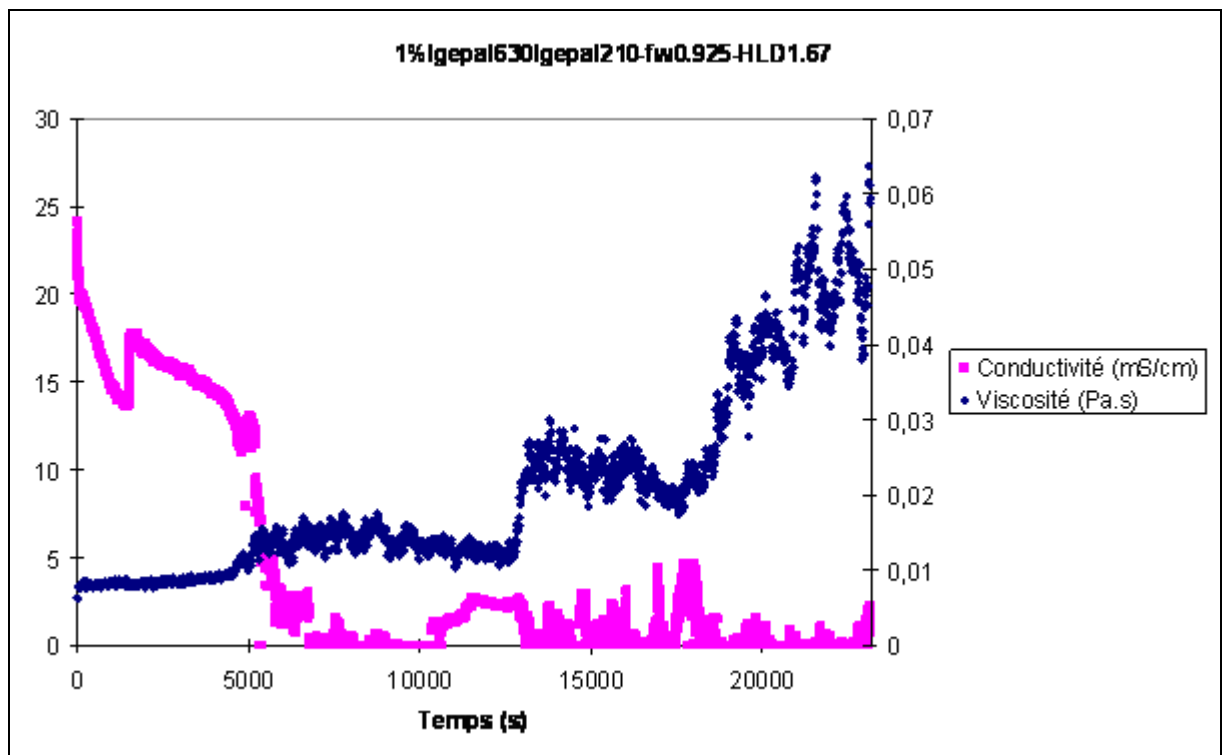


Graphe 24. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-630 / Igepal CO-210 (fw = 0,95 ; HLD = 1,55)

Dans l'expérience précédente, la proportion de phase huileuse est de seulement 5%, la propagation de l'inversion à un fw si important est très difficile.

➤ **Diminution du fw**

- On va donc augmenter la proportion de phase huileuse pour rendre l'inversion possible (fw = 0,925). On décide de travailler à un HLD de 1,67 ce qui correspond à une température de travail de 70°C quand on utilise l'Igepal CO-520 seul. Comme précédemment, on a une propagation de l'inversion qui pose problème (même après 20000 secondes de propagation !) (cf. Graphe 25).

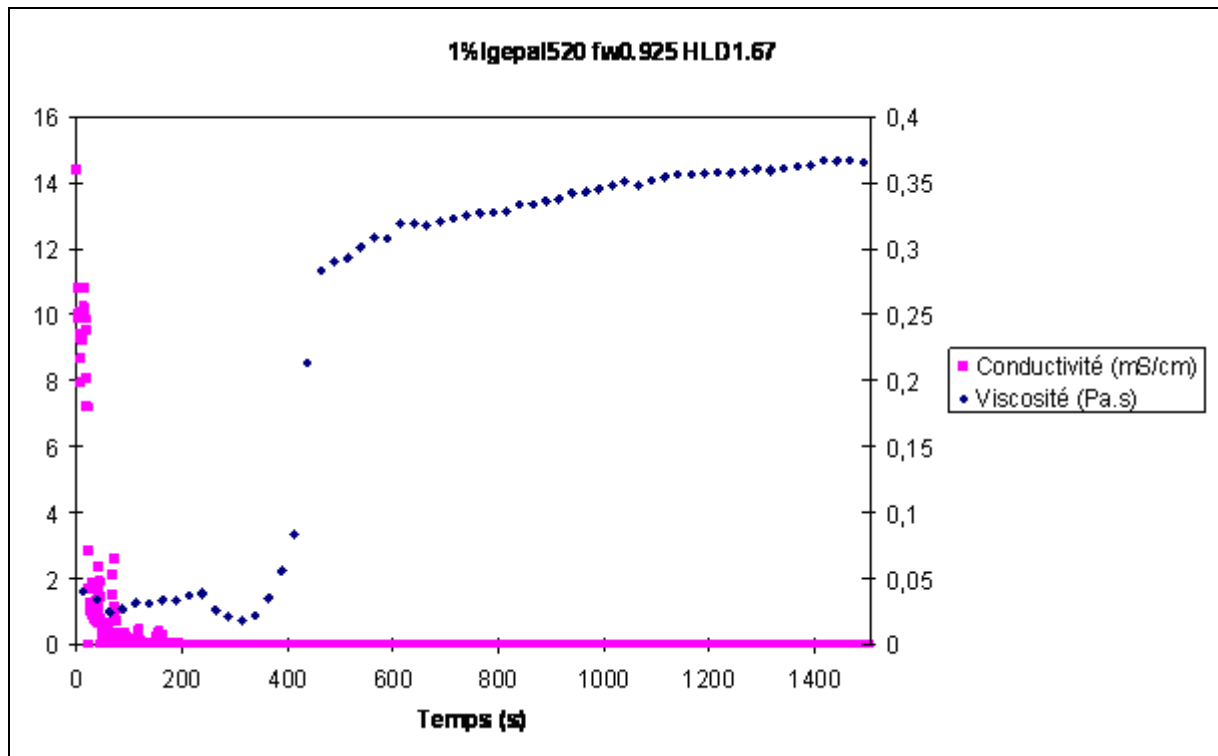


Graphe 25. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-630 / Igepal CO-210 (fw = 0,925 ; HLD = 1,67)

• Comparaison des conditions précédentes avec un seul tensioactif :

- On réalise ensuite l'inversion avec l'Igepal CO-520 seul dans les mêmes conditions (1% de tensioactif, fw = 0,925, HLD = 1,67, T = 70°C) (cf. Graphe 26). On

observe ici une inversion très rapide : en quelques secondes l'inversion est déclenchée, la conductivité diminue très vite, et après 300 secondes de propagation, l'inversion s'opère.



Grphe 26. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-520 (fw = 0,925 ; HLD = 1,67)

- Bilan

Au même HLD et dans les mêmes conditions, l'inversion a eu lieu avec un seul tensioactif et pas avec le mélange de deux tensioactifs. Il existe deux mécanismes de remplissage des gouttes d'huiles par la phase aqueuse : la coalescence des gouttes et la déformation des gouttes.

- Un seul tensioactif :

Avec un seul tensioactif, l'interface stabilisée dans l'émulsion multiple e/H/E est l'interface e/H, l'interface H/E n'étant pas stabilisée. La coalescence des gouttes d'huile est donc favorisée car la stabilité de l'huile dans l'eau n'est pas assurée. De plus, la courbure du tensioactif est favorable à une émulsion E/H, on a donc des gouttes d'eau internes e qui sont stables.

➤ Deux tensioactifs :

Avec deux tensioactifs, les deux interfaces sont stabilisées e/H et H/E. Le fait que les deux courbures soient stabilisées ne favorise ni la coalescence des gouttes d'huile, ni leur déformation.

Voilà pourquoi on a un remplissage facilité avec l'Igepal CO-520 (la conductivité diminue très vite), et que la propagation se fait très rapidement. Avec le mélange, le remplissage est plus lent et la propagation ne s'opère pas, même après un temps très long.

L'inversion avec un seul tensioactif est donc réalisable, mais on n'arrive pas dans les mêmes conditions à obtenir l'inversion avec le mélange de tensioactifs, probablement à cause du fw qui est trop élevé.

Comme la propagation pose problème, on ajoute de l'alcool qui pourrait rendre les films moins rigides et peut-être améliorer l'inversion. Le fait de rajouter de l'alcool interdit de travailler à des températures trop élevées, on change donc le tensioactif seul utilisé : on passe de l'Igepal CO-520 à l'Igepal CO-210 (le plus lipophile) utilisé seul comparé à un mélange d'Igepal CO-210 / Igepal CO-630. Ceci est rendu possible par l'utilisation du HLD : on peut avoir le même tensioactif qui, utilisé seul, aura le même HLD que lorsqu'il est utilisé en mélange avec un autre tensioactif à une autre température. On veut en fait que l'affinité du tensioactif utilisé seul soit au milieu des deux affinités des tensioactifs utilisés en mélange.

Dans nos expériences précédentes (chapitre 2.2.1), l'inversion avec le mélange de tensioactifs n'a pu être réalisée. On va dans les expériences suivantes (chapitre 2.2.2) d'abord chercher à réaliser l'inversion sur le mélange, puis le comparer avec le tensioactif seul.

2.2.2. Mélange de tensioactifs

Pour réaliser l'inversion dynamique avec le mélange de tensioactifs, on joue à la fois sur la formulation (HLD) et la composition (en baissant le fw) comme le montre la figure 35. Les autres paramètres sur lesquels on joue sont la concentration en tensioactif et la présence d'alcool.

- Etude du mélange de tensioactif

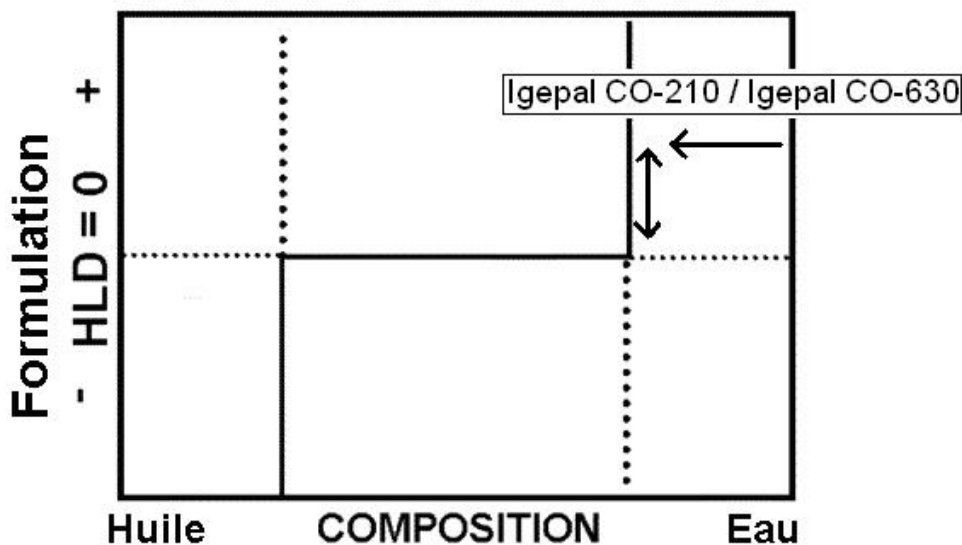
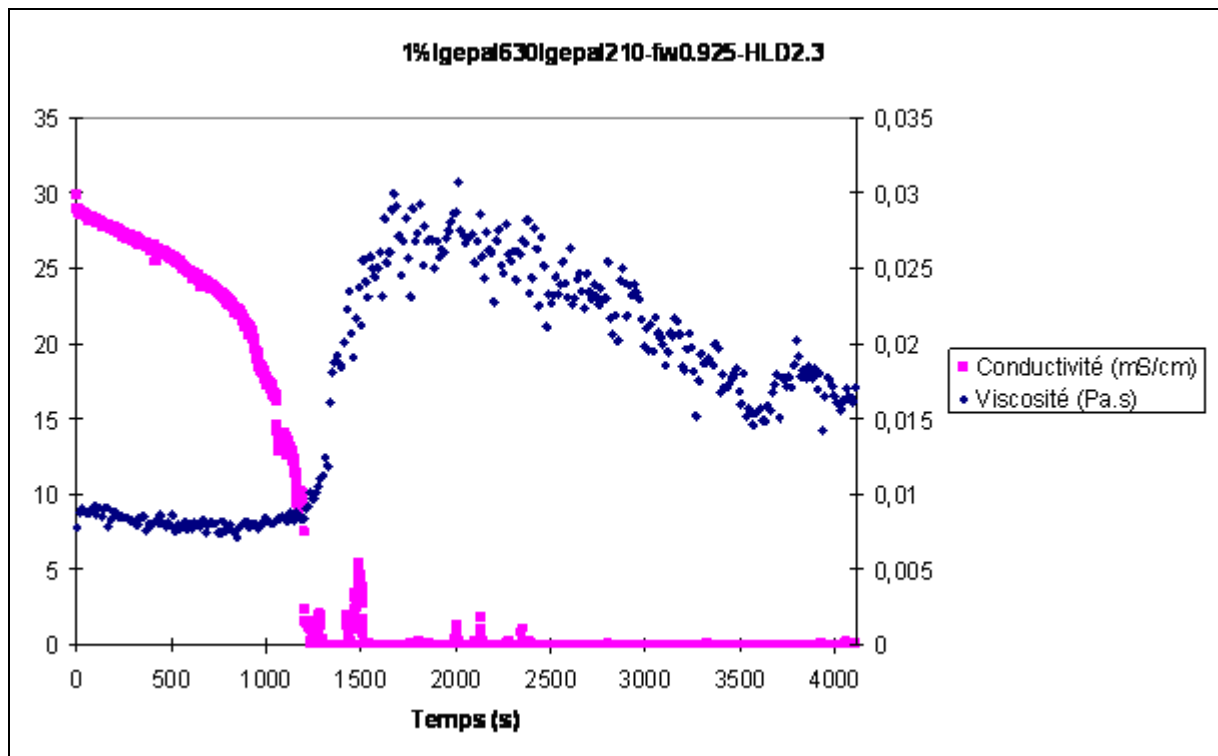


Figure 35. Carte bidimensionnelle de formulation et composition.
Schéma de la progression des manipulations.

➤ On augmente le HLD

- Lors de l'expérience précédente avec le mélange qui ne se propageait pas, on était à un fw de 0,925 et un HLD de 1,67. On décide d'augmenter le **HLD à 2,3** en gardant le même fw. Mais on obtient toujours le même type de résultat : un début d'inversion mais pas de propagation (cf. Graphe 27), et toujours deux parties dans l'émulsion à la fin de l'expérience : une partie inversée, et une partie de phase aqueuse.



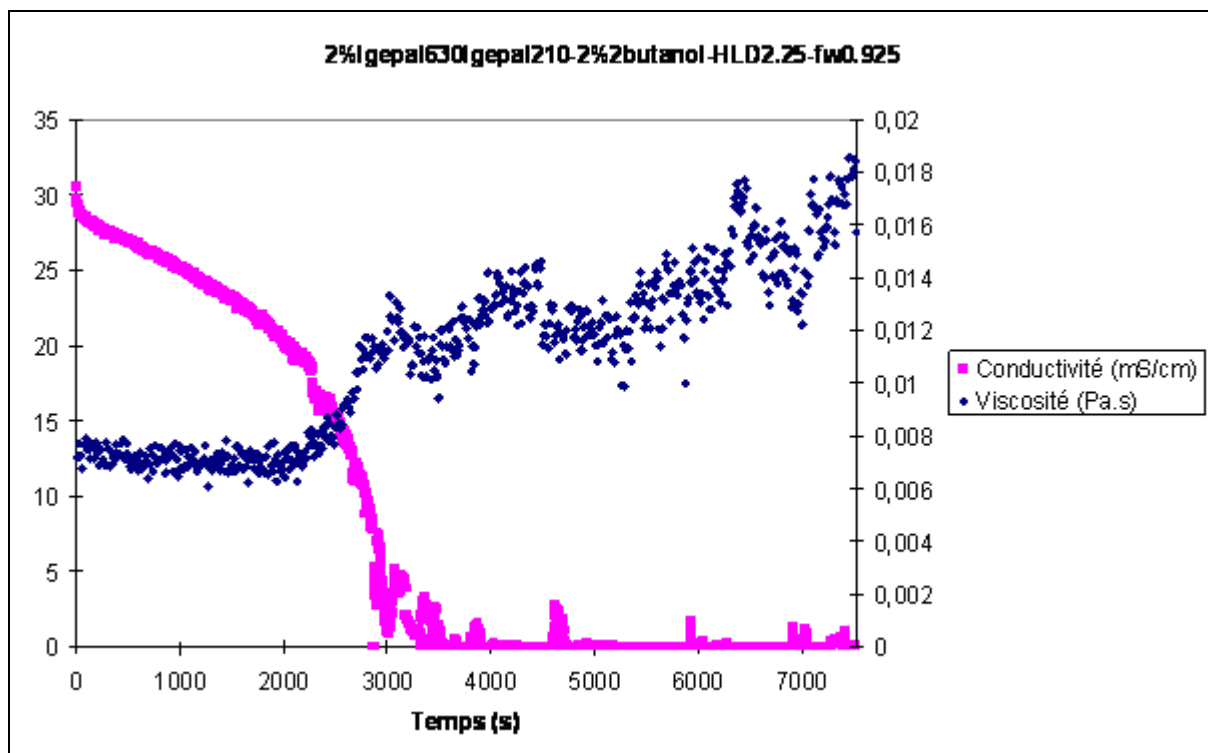
Graph 27. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-630 / Igepal CO-210 (fw = 0,925 ; HLD = 2,3 ; 1% de 2-butanol)

➤ **Augmentation de la concentration en tensioactif + ajout d'alcool + baisse du fw**

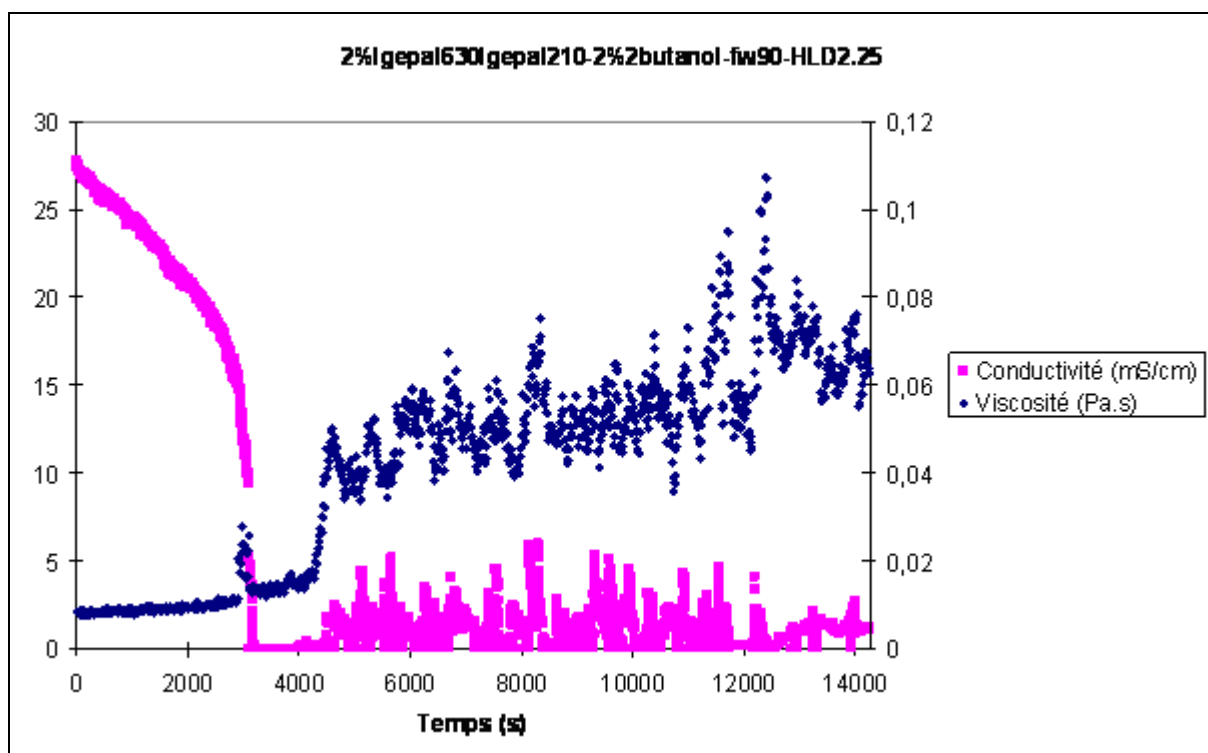
- Ce problème de propagation est peut-être dû à une concentration trop faible en tensioactifs, on décide de repasser à **2% avec 2% en 2-butanol**. Que ce soit à un fw de **0,925** (cf. Graphe 28) ou de **0,90** (cf. Graphe 29), à un HLD de 2,25, les résultats sont toujours les mêmes, on a une inversion partielle et pas de propagation.

On peut noter que lorsque l'on double la quantité de tensioactif, le déclenchement de l'inversion prend deux fois plus de temps (environ 1000 secondes pour 1% et 2000 secondes pour 2%). Avec deux fois plus de tensioactif, on stabilise encore plus l'interface externe, le remplissage est donc plus difficile d'où ce décalage.

On observe aussi que lorsque l'on diminue le fw de 0,95 à 0,925, cela ne joue pas trop sur le déclenchement de l'inversion, ni sur la propagation.



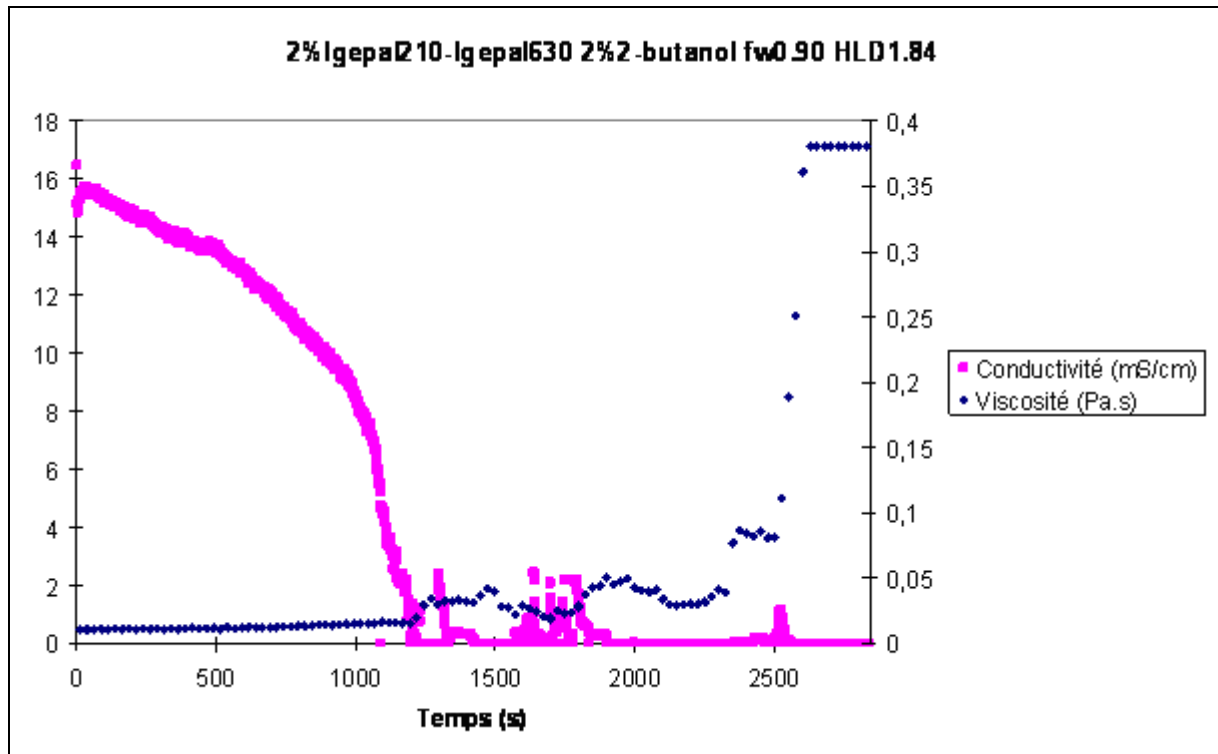
Graphe 28. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-630 / Igepal CO-210 (fw = 0,925 ; HLD = 2,25)



Graphe 29. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-630 / Igepal CO-210 (fw = 0,90 ; HLD = 2,25)

➤ **On diminue le HLD**

- Ensuite le HLD a été diminué à une valeur de 1,84 tandis qu'on a maintenu le fw à 0,90 (cf. Graphe 30). Au bout de environ 1000 secondes, on a un déclenchement de l'inversion, et après 1300 secondes de propagation, l'inversion est totale (ce qui signifie que toutes les gouttes d'huile se sont rompues). A un plus faible HLD on a une tension interfaciale plus faible et il est ainsi plus facile de casser les gouttes d'huile pour propager l'inversion.



Graphe 30. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-210 / Igepal CO-630 à 2% contenant 2% de 2-butanol (fw = 0,90 ; HLD = 1,84)

- Comparaison avec un seul tensioactif

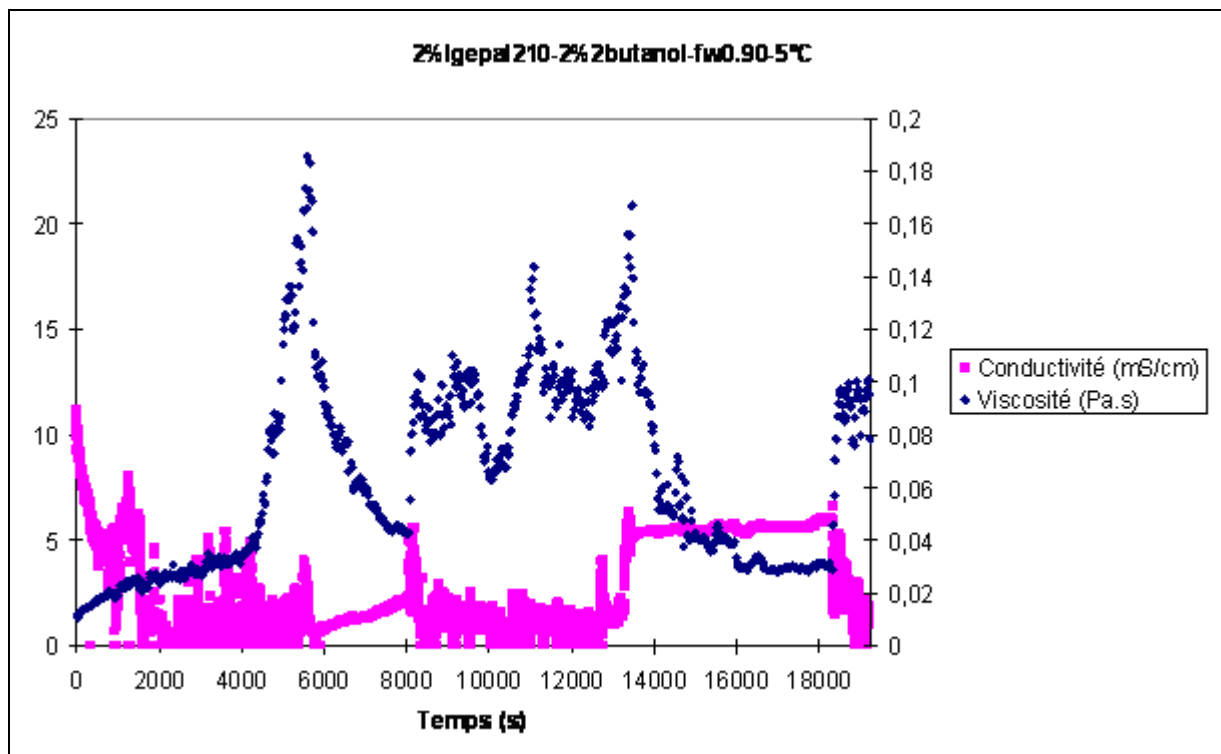
- On a réussi à trouver un mélange de deux tensioactifs qui permet d'obtenir une inversion totale. On va maintenant essayer de le comparer à un tensioactif utilisé seul au même HLD de 1,84, avec 2% de tensioactif, 2% de 2-butanol, et un fw de 0,90 (cf. Graphe 31). On utilise l'Igepal CO-210 et la température de travail pour obtenir un tel HLD est de 5°C.

On observe que l'inversion est déclenchée, mais la propagation ne se fait pas. Lorsque l'on regarde la solution, on voit une partie très visqueuse qui est inversée et une partie de phase aqueuse non intégrée.

En descendant la température à 5°C, on rend le tensioactif Igepal CO-210 moins lipophile. Le tensioactif doit aller un peu plus dans l'eau mais peut-être pas assez pour diminuer la tension interfaciale externe. L'Igepal CO-520, seul tensioactif avec lequel on a réussi à faire une inversion, a une affinité plus intermédiaire (HLB plus faible) et se retrouve dans la phase aqueuse, il diminue ainsi la tension interfaciale externe et permet la propagation de l'inversion.

Lorsque l'on compare les deux cas, on voit que le déclenchement de l'inversion se fait à peu près au même moment (vers 1000 secondes) mais que la propagation est très différente entre l'émulsion avec un seul tensioactif et celle avec les deux tensioactifs.

A ce HLD, on ne peut tenter de réaliser l'inversion avec les deux autres tensioactifs, car il faudrait trop augmenter la température. En plus on ne peut utiliser l'Igepal CO-210 à ce fw, car on a vu précédemment qu'on obtiendrait directement une émulsion E/H.



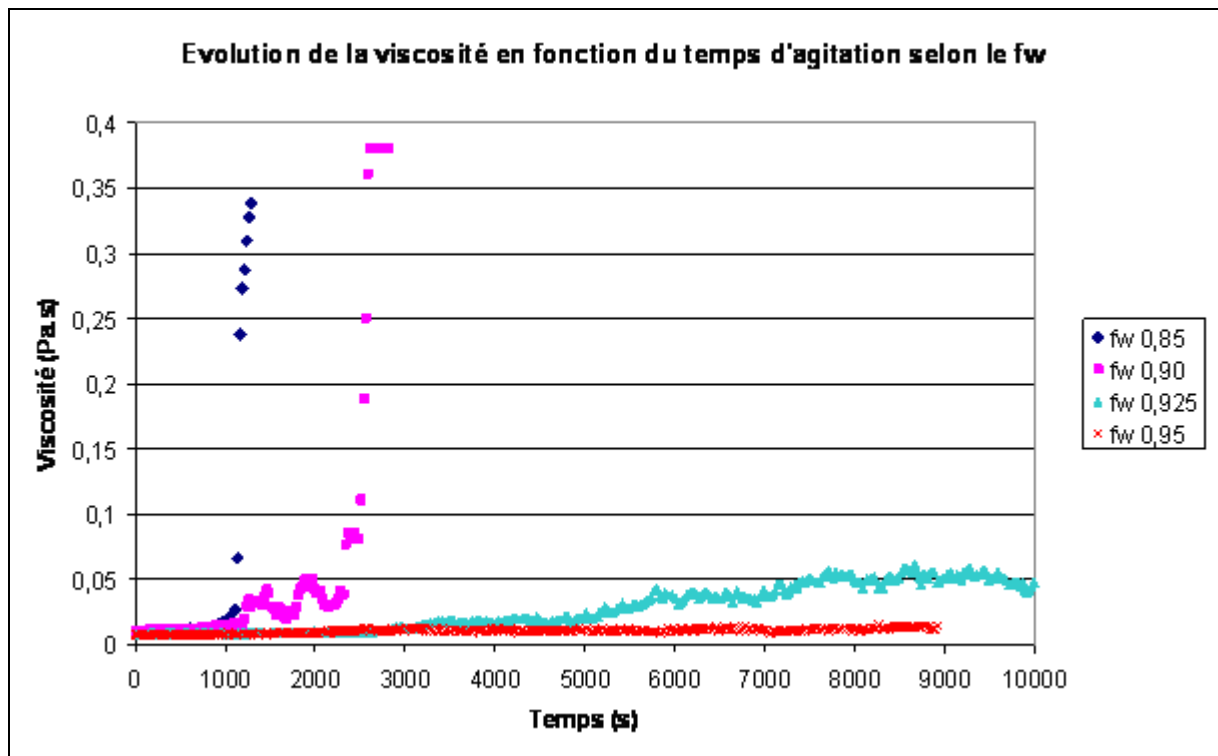
Graph 31. Evolution de la conductivité et de la viscosité en fonction du temps d'agitation pour le système Igepal CO-210 à 2% contenant 2% de 2-butanol (fw = 0,90 ; HLD = 1,84)

L'inversion n'étant pas réalisable avec l'Igepal CO-210 à ce HLD de 1,84, et ayant été réalisée à un HLD de 1,51 avec l'Igepal CO-520, on a voulu savoir si l'inversion était possible dans les mêmes conditions et au même HLD (1,51) avec les deux autres tensioactifs de la famille : l'Igepal CO-210 et l'Igepal CO-630. Seulement ceci est impossible à cause de la température de travail nécessaire pour obtenir un tel HLD : avec l'Igepal CO-630 il faudrait une température de 125°C et avec l'Igepal CO-210 il faudrait une température de 0°C, les deux températures sont incompatibles avec l'utilisation d'eau liquide.

L'inversion avec un mélange de tensioactifs a été réussie, en ayant modifié le HLD et le fw, mais il n'y a pas de propagation du tensioactif seul à ce même HLD, car le tensioactif n'est pas dans la phase aqueuse.

2.2.3. Effet de la proportion de phase aqueuse (fw)

En voyant à travers les expériences précédentes que l'inversion de phase dépend du fw et n'est pas réalisable à un fw de 0,95 avec le mélange de tensioactifs, on a réalisé l'expérience avec le mélange au HLD qui a fonctionné précédemment à différents fw (de 0,85 à 0,95) (Graphe 32).



Graph 32. Evolution de la viscosité en fonction du temps d'agitation à différents fw pour un mélange de Igepal CO-210 et Igepal CO-630 à 2% avec 2% de 2-butanol, à un HLD de 1,84.

A travers ce graphe, on voit que le fw a une grande influence sur la propagation de l'inversion. A un fw de 0,85, l'inversion de phase a lieu rapidement, sans temps de propagation. A 0,90, on a une propagation qui dure 1300 secondes, et à des fw plus élevés, la propagation ne s'opère pas, même après un temps très long.

La proportion de phase aqueuse joue sur le remplissage des gouttes : en effet lorsque le fw est très élevé, on a une quantité très faible de gouttes d'huile qui sont éloignées et donc entrent en collision difficilement. Mais ce fw joue surtout sur la propagation de l'inversion, paramètre qui nous pose problème dans cette étude. La propagation est donc influencée par le fw.

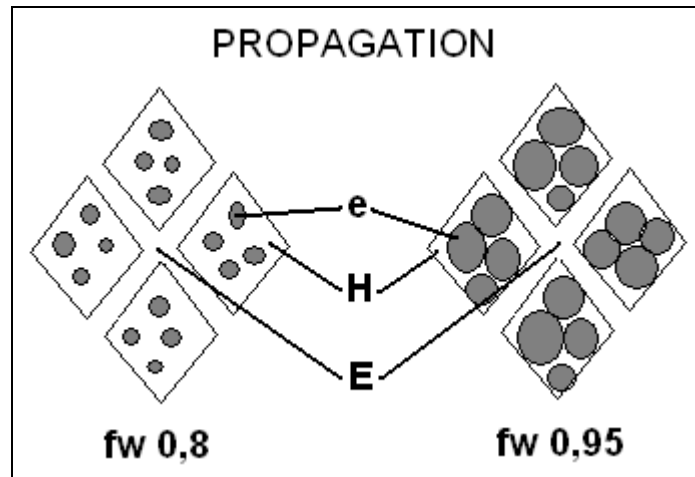


Figure 36. Schématisation des gouttes d'huile lors de la propagation à deux fw.

Sur la figure 36, on voit que lorsque le fw est élevé, la viscosité de la phase interne est élevée, dans ce cas il est difficile de casser les films des gouttes. Pendant la propagation, la conductivité est quasi-nulle, on a quasiment toute la phase aqueuse incluse dans les gouttes d'huile, et donc une viscosité interne élevée. Mais les films ne se cassent pas bien, ce qui fait que la propagation est très longue, voire qu'elle n'aboutit pas.

Rondon-Gonzales (2007) a en effet démontré que lorsque la proportion de phase aqueuse est très élevée, la propagation de l'inversion n'est pas immédiate : il y a coexistence de deux systèmes pendant un certain temps : une émulsion E/H déjà inversée et l'émulsion multiple e/H/E qui peu à peu se transforme en émulsion inverse. Le temps de propagation dépend de la formulation et de la fraction de phase aqueuse : il diminue quand le HLD diminue (donc quand on se rapproche de la formulation optimale), et augmente quand le fw augmente.

CONCLUSION et PERSPECTIVES

L'inversion de phase par agitation continue est réalisable avec un tensioactif et avec un mélange de deux tensioactifs, et ce avec deux types de familles de tensioactifs. Mais nous n'avons pas réussi à comparer deux systèmes avec la même formulation globale.

Avec un seul tensioactif, sauf pour le Span[®] 40 qui est peu soluble et pour le Tween[®] 85 qui est trop hydrophile, on a réussi à remplir la phase dispersée huileuse avec la phase externe aqueuse et à déclencher l'inversion pour tous les systèmes (Span[®] 20, Igepal CO-210, Igepal CO-520). Malgré le déclenchement de l'inversion, la propagation a été très difficile à obtenir, seul le système avec l'Igepal CO-520 a réussi à propager l'inversion. Cela prouve que la propagation ne peut avoir lieu que lorsque le tensioactif est dans la phase aqueuse, ce qui diminue la tension interfaciale entre les phases aqueuse externe et huileuse interne. Il faut donc un tensioactif d'affinité lipophile/hydrophile intermédiaire.

Avec deux tensioactifs, le remplissage des gouttes d'huile prend plus de temps qu'avec un seul tensioactif car on stabilise la phase aqueuse. La propagation est possible si on se trouve proche de la formulation optimale, avec des tensions interfaciales basses et un des tensioactifs dans la phase aqueuse.

De plus, on a montré l'importance de la proportion de phase huileuse dans ce mécanisme, le remplissage des gouttes ainsi que la propagation sont facilités quand la proportion de phase huileuse augmente.

Même si le processus d'inversion peut être plus rapide avec un seul tensioactif, il est plus difficile de trouver les bonnes conditions pour l'inversion de phase par agitation continue. Avec deux tensioactifs, on peut jouer avec la formulation facilement, en modifiant le HLB ou le HLD en changeant les proportions des deux tensioactifs. Avec un seul tensioactif, on peut utiliser la température, mais c'est plus compliqué et moins efficace. De plus avec deux tensioactifs, la zone C+ est plus importante, le tensioactif le plus hydrophile est directement dans la phase aqueuse et permet d'obtenir une émulsion multiple.

Pratiquement, on peut conclure que l'inversion de phase par agitation continue est plus aisée avec deux tensioactifs car elle offre un choix de composition (par le fw) et de formulation (par le HLD) plus important.

Comme on l'a fait avec le fw, on aurait pu essayer d'étudier l'influence du HLD sur la propagation, ainsi on pourrait définir les conditions nécessaires à une inversion. On pourrait également introduire de nouveaux paramètres dans notre étude comme la vitesse d'agitation qui a un rôle très important dans la cassure des films. De même on pourrait comparer différents mobiles d'agitation.

Ce procédé d'inversion a un intérêt économique du fait de sa faible dépense énergétique. Cependant, à travers cette étude, on a démontré la difficulté de réaliser une inversion de phase catastrophique par agitation : dès le moindre changement de formulation ou de composition, l'impact procédé est très fort car l'inversion ne s'opère plus. Cette formulation très pointue est difficilement compatible avec des contraintes industrielles.

Malgré le gain d'énergie obtenu par cette méthode, on peut donc considérer qu'elle est difficilement adaptable à des procédés industriels.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(Allouche, 2003)

Allouche J, Tyrode E, Sadler V, Choplin L, Salager JL (2004) Simultaneous conductivity and viscosity measurements as a technique to track emulsion inversion by the phase-inversion-temperature method. *Langmuir* **20**(6) : 2134-40.

(Aucouturier et al., 2001)

Aucouturier J, Dupuis L, Ganne V (2001) Adjuvants designed for veterinary and human vaccines. *Vaccine* **19** : 2666-2672.

(Bognolo, 2004)

Bognolo G (2004) Tensioactifs non ioniques - Mise en œuvre industrielle. *Techniques de l'ingénieur* **J2265**.

(Bouchama et al., 2003)

Bouchama F, Van Aken GA, Autin AJE, Koper GJM (2003) On the mechanism of catastrophic inversion in emulsions. *Colloids Surf. A: Physicochem. and Eng. Aspects* **231** : 11-17.

(Brochette, 1999)

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

(Buszello et Müller, 2000)

Buszello K et Müller BW (2000) Emulsions as drug delivery systems. en : *Pharmaceutical Emulsions and suspensions* ; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, vol. 2, p. 191-228, Marcel Dekker, NewYork.

(Cabane et Henon, 2003)

Cabane B et Henon S (2003) Liquides. Solutions, dispersions, émulsions, gels. Editions Belin, France. p 364-409.

(Canselier et Poux, 2004)

Canselier JP, Poux M (2004) Procédés d'émulsification. Mécanismes de formation des émulsions. *Techniques de l'ingénieur*, traité Génie des procédés **J2152** : 1-12.

(Cournarie et al., 2002)

Cournarie F, Lechaptois E, Ghanassi Z (2002) Les émulsions multiples, nouveaux vecteurs de principes actifs pour la voie orale ? *STP Pharma Pratiques* **12**(4) : 184-195.

(Craig et al., 2000)

Craig DQM, Patel MJ, Ashford M (2000) Administration of emulsions to the gastrointestinal tract. en : *Pharmaceutical Emulsions and suspensions* ; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, Chapter 10, p. 323-360, Marcel Dekker, NewYork.

- (Davis et al., 1983)
Davis SS, Hadgraft J, Palin KJ (1983) Medical and pharmaceutical applications of emulsions. en : Encyclopedia of emulsion technology. Bécher P éd, vol 2, Marcel Dekker, New York.
- (Ding, 1998)
Ding S (1998) Recent developments in ophthalmic drug delivery. *PSTT* **1**(8) : 328-335.
- (Hauss, 2007)
Hauss DJ (2007) Oral lipid-based formulations. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **59** : 667-676.
- (Kabalnov et Wennerström, 1996)
Kabalnov A, Wennerström H (1996) Macroemulsion stability : the oriented wedge theory revisited. *Langmuir* **12** : 276-292.
- (Larpent, 1995)
Larpent C (1995) Tensioactifs. *Techniques de l'ingénieur*, traité constantes physico-chimiques **K342** : 1-14.
- (Le Hir, 2001)
Le Hir A, (2001) Pharmacie Galénique-Bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Abrégés MASSON, France. 8^e édition p 158-167.
- (Lucks et al., 2000)
Lucks JS, Müller BW, Klütsch K (2000) Parenteral fat emulsions : structure, stability, and applications. en : Pharmaceutical Emulsions and suspensions ; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, Chapter 6, p. 229-257, Marcel Dekker, NewYork.
- (Pal et Rhodes, 1989)
Pal R, Rhodes E (1989) Viscosity/concentration relationship for emulsions. *J. Rheology* **33** : 1021-1045.
- (Pena et Salager, 2001)
Pena A, Salager JL (2001) Effect of stirring energy upon the dynamic inversion hysteresis of emulsions. *Colloids Surf. A* **181**:319-323.
- (Poux et Canselier, 2004)
Poux M, Canselier JP (2004) Procédés d'émulsification. Techniques et appareillage. *Techniques de l'ingénieur* **J2153** :1-14
- (Puisieux et Seiller, 1983)
Puisieux F, Seiller M (1983) Galenica 5. Les systèmes dispersés. 1 Agents de surface et émulsions Techniques et Documentation. Editions Lavoisier, France.
- (Rondon-Gonzales, 2007)
Rondon-Gonzales M (2007) Inversion de phase d'émulsions induite par agitation, document de 197 pages, Thèse de doctorat : Génie des procédés et des produits, INPL, Nancy, 2007.

- (Saettone et al., 2000)
Saettone MF, Giannaccini B, Monti D, (2000) Ophthalmic emulsions and suspensions. en : *Pharmaceutical Emulsions and suspensions* ; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, Chapter 9, p. 303-322, Marcel Dekker, NewYork.
- (Sajjadi et al., 2000)
Sajjadi S, Zerfa M, Brooks BW (2000) Morphological change in drop structure with time for abnormal polymer/water/surfactant dispersions. *Langmuir* **16** : 10015-10019
- (Salager, 2000a)
Salager JL (2000a) Formulation concept for the emulsion maker. en : *Pharmaceutical Emulsions and suspensions* ; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, Chapter 2, p. 18-72, Marcel Dekker, NewYork.
- (Salager, 2000b)
Salager JL (2000b) Emulsions properties and related know-how to attain them. en : *Pharmaceutical Emulsions and suspensions* ; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, Chapter 3, p. 72-125, Marcel Dekker, NewYork.
- (Salager et al., 2000c)
Salager JL, Marquez L, Pena AA, Rondon M, Silva F, Tyrode E (2000c) Current phenomenological know-how and modeling of emulsion inversion. *Ind. Eng. Chem. Res* **39** : 2665-2676.
- (Salager et al., 2001)
Salager JL, Anton R, Anderez JM, Aubry JM, (2001) Formulation des microémulsions par la méthode du HLD. *Techniques de l'ingénieur, traité Génie des procédés* **J2157** : 1-20
- (Salager et al., 2004)
Salager JL, Forgiarini A, Marquez L, Pen A, Pizzino A, Rodriguez MP, Rondon-Gonzales M (2004). Using emulsion inversion in industrial processes. *Adv. Colloid Interface Sci.* **108-109**: 259-272
- (Shinoda et Kunieda, 1983)
Shinoda K, Kunieda H (1983) Phase properties of emulsions: PIT and HLB. en : *Encyclopedia of emulsion technology*. Bécher P éd, vol 1, Marcel Dekker, New York.
- (Smith et al., 2000)
Smith EW, Maibach HI, Surber C (2000) Use of emulsions as topical drug delivery systems. en : *Pharmaceutical Emulsions and suspensions* ; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, Chapter 7, p. 259-270, Marcel Dekker, NewYork.
- (Solans et al., 2005)
Solans C, Izquierdo P, Nolla J, Azemar N, Garcia-Celma MJ (2005) Nano-emulsions. *Current Opinion in Colloid and Interface Science.* **10** : 102-110.

(Tadros, 1994)

Tadros TF (1994) Fundamental principles of emulsions rheology and their applications. *Colloids Surf. A* **91** : 39-55.

(Tyrode et al., 2003)

Tyrode E, Mira I, Zambrano N, Marquez L, Rondon-Gonzales M, Salager JL (2003) Emulsion catastrophic inversion from abnormal to normal morphology. 3. Conditions for triggering the dynamic inversion and application to industrial processes. *Ind. Eng. Chem. Res.* **42** : 4311-4318.

(Watson et Mackley, 2002)

Watson DJ, Mackley MR (2002) The rheology of aqueous emulsions prepared by direct emulsification and phase inversion from a high viscosity alkin resin. *Col. Surf. A* **196**: 121-134.

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 13 Juillet 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : PIERRAT Nadine

Sujet : Préparations d'émulsions par inversion de phase induite
par agitationJury :Président et Directeur : M. Philippe MAINCENT, Professeur
de pharmacie galénique, Directeur du laboratoire CTFEPMJuges :Mme Véronique SADTLER, Maître de conférences, ENSIC
Mlle Nelly JARDRY, Pharmacien production, Sanofi Aventis
M. Philippe MARCHAL, Ingénieur, CNRS

Vu,

Nancy, le 1^{er} Juin 2010

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. Philippe MAINCENT



Vu et approuvé,

Nancy, le 10 JUIN 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 17.06.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
Le Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,
Jean-Pierre FINANCE
C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3340

N° d'identification :

TITRE

PREPARATIONS D'EMULSIONS PAR INVERSION DE PHASE INDUITE PAR AGITATION

Thèse soutenue le 13 Juillet 2010

Par Nadine PIERRAT

RESUME :

Les émulsions sont des systèmes comprenant au moins deux liquides non miscibles, dont l'un est dispersé sous forme de gouttelettes dans l'autre, à l'aide d'un tensioactif. Ce sont des formes très utilisées dans l'industrie pharmaceutique. Lorsque la phase continue d'une émulsion devient la phase dispersée, on parle d'inversion de phase. L'inversion de phase peut être réalisée sans changement de formulation ou de composition, par agitation continue. L'intérêt principal de ce mécanisme est la possibilité de fabriquer une émulsion avec une faible taille de gouttes et un faible apport d'énergie. L'influence de l'utilisation d'un tensioactif ou d'un mélange de deux sur ce mécanisme d'inversion est testée avec les familles Span, Tween et Igepal.

Afin de repérer la ligne d'inversion catastrophique des émulsions, un balayage de formulation et composition et une étude de comportement sont réalisés. Une fois cette ligne repérée, l'inversion de phase catastrophique par agitation continue est testée. Cette inversion consiste en l'inversion d'une émulsion anormale multiple e/H/E de la zone C+ en une émulsion normale E/H de la zone A+. Elle est caractérisée par une brutale diminution de conductivité et une brutale augmentation de viscosité (grande proportion de phase interne).

Avec un seul tensioactif, l'inversion n'est réalisable qu'avec un tensioactif d'affinité hydrophile/lipophile intermédiaire. Malgré le déclenchement de l'inversion, la propagation est très difficile à obtenir : la propagation ne peut avoir lieu que lorsque le tensioactif est dans la phase aqueuse, ce qui diminue la tension interfaciale entre les phases aqueuse externe et huileuse interne.

Avec deux tensioactifs, le remplissage des gouttes d'huile prend plus de temps qu'avec un seul tensioactif car on stabilise la phase aqueuse. La propagation est possible si on se trouve proche de la formulation optimale, avec des tensions interfaciales basses et un des tensioactifs dans la phase aqueuse. Bien que plus longue, il est plus facile d'obtenir cette inversion avec le mélange de tensioactifs car on peut jouer avec la formulation facilement, en modifiant le HLB ou le HLD en changeant les proportions des deux tensioactifs. La zone C+ est également plus importante.

De plus, la proportion de phase huileuse est influente dans ce mécanisme, le remplissage des gouttes ainsi que la propagation sont facilités quand la proportion de phase huileuse augmente.

Ce procédé d'inversion de phase induite par agitation s'avère très sensible aux moindres variations de formulation ou composition. Malgré le gain énergétique il semble donc difficilement applicable industriellement.

MOTS CLES :

EMULSION, INVERSION, AGITATION, TENSIOACTIF

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Professeur Philippe MAINCENT	Laboratoire de Pharmacie Galénique Faculté de Pharmacie Nancy	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 1

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle