

LISTE DES ABREVIATIONS

Ahh : interactions entre les pôles hydrophiles du surfactif.

All : interactions entre les chaînes lipophiles du surfactif.

Aoo : interactions entre les molécules de la phase huileuse.

APGly: Alkyl polyglucosides.

Aso : interactions entre les molécules de tensioactif et d'huile.

Asw : interactions entre les molécules de tensioactif et d'eau.

Aww : interactions entre les molécules de la phase aqueuse.

CMC: Concentration Micellaire Critique.

DPPC: Dipalmitoyl phosphatidyl choline.

E/H: eau dans huile.

e/H/E: eau dans huile dans eau.

H/E: huile dans eau.

h/E/H: huile dans eau dans huile.

HLB: Hydrophilic Lipophilic Balance.

HLD: Hydrophilic Lipophilic Deviation.

IM: intramusculaire.

IV: intraveineuse.

NaCl: chlorure de sodium.

PA: principe actif.

pH: potentiel hydrogène.

PIT: Phase Inversion Temperature.

SDBS: Sodium dodecylbenzene sulfonate.

SEDDS: Self-emulsifying drug delivery systems.

SMEDDS: Self-microemulsifying drug delivery systems.

WOR: Water in Oil Ratio.

LISTE DES FIGURES

Pages

<u>Figure 1</u> : Emulsions simples.....	7
<u>Figure 2</u> : Emulsions multiples.....	9
<u>Figure 3</u> : Biémulsion h+H/E.....	9
<u>Figure 4</u> : Emulsion de Pickering (H/E).....	12
<u>Figure 5</u> : Phénomènes d'instabilité des émulsions.....	21
<u>Figure 6</u> : Phénomène de floculation.....	22
<u>Figure 7</u> : Floculation par déplétion.....	23
<u>Figure 8</u> : Phénomènes de crémage(a) et de sédimentation(b).....	25
<u>Figure 9</u> : Phénomène de coalescence.....	27
<u>Figure 10</u> : Phénomène de mûrissement d'Ostwald.....	28
<u>Figure 11</u> : Energie d'adhésion (par unité de surface de contact) entre deux particules immergées dans une phase continue.....	29
<u>Figure 12</u> : Différents types d'inversion de phase d'une émulsion dans une carte formulation-composition.....	30
<u>Figure 13</u> : Hystérésis ou hystérèse.....	32
<u>Figure 14</u> : Double couche électrique.....	34
<u>Figure 15</u> : Fiole de forme spécifique et graduée: bott ..le test.....	39
<u>Figure 16</u> : Structure d'un tensioactif.....	42
<u>Figure 17</u> : Force de gravité \vec{P} du trombone sur l'e au.....	43
<u>Figure 18</u> : Forces de tension superficielle de l'e au sur le trombone.....	44
<u>Figure 19</u> : Comportement d'une molécule amphiphile (tensioactif).....	45
<u>Figure 20</u> : Représentation des deux types de micelles.....	45
<u>Figure 21</u> : Comportement du tensioactif entre l'interface et la solution ..	50
<u>Figure 22</u> : Structure chimique du SDBS.....	54
<u>Figure 23</u> : Les différentes étapes de dégradation du SDBS.....	56
<u>Figure 24</u> : Diagrammes ternaires de la théorie de Winsor.....	62

<u>Figure 25:</u> Exemples de mobile d'agitation et de mélange.....	66
<u>Figure 26:</u> Principe du rotor-stator.....	67
<u>Figure 27:</u> Principe de fonctionnement du moulin colloïdal.....	68
<u>Figure 28:</u> Homogénéisateur haute pression.....	69
<u>Figure 29:</u> Principe de l'émulsification par ultrasons.....	69
<u>Figure 30:</u> Emulsification par membrane.....	70
<u>Figure 31:</u> Emulsification par jet d'impact.....	71
<u>Figure 32:</u> Structure de la peau humaine – vue transversale.....	73
<u>Figure 33:</u> Type d'émulsions et action sur la biodisponibilité... ..	77

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau I :</u> Détermination du type d'émulsion par la méthode des colorants... ..	15
<u>Tableau II :</u> Aspect des émulsions.....	17

SOMMAIRE

<i>INTRODUCTION.....</i>	<i>1</i>
<i>PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES EMULSIONS.....</i>	<i>4</i>
<i>CHAPITRE I: DEFINITION ET PROPRIETES DES EMULSIONS.....</i>	<i>5</i>
1. Définition.....	5
2. Différents systèmes sous le terme «émulsion»	5
2.1. Les macroémulsions ou émulsions	5
2.2. Les nano ou miniémulsions	6
2.3. Les microémulsions.....	6
3. Les différents types d'émulsions	6
3.1. Les émulsions simples.....	7
3.1.1. Les émulsions de type eau dans huile E/H	8
3.1.2. Les émulsions de type huile dans eau H/E	8
3.2. Les émulsions complexes	8
3.2.1. Les émulsions multiples	8
3.2.2. Les biémulsions.....	9
3.2.3. Les émulsions concentrées	10
3.2.4. Les émulsions transparentes	10
3.2.5. Les autoémulsions	11
3.2.6. Les émulsions de Pickering	11
4. Propriétés des émulsions	12
4.1. Ecoulement.....	13
4.2. Diffusion et absorption de la lumière.....	13
4.3. Propriétés physico-chimiques	13
5. Caractérisation des émulsions	14
5.1. Le type d'émulsion.....	14
5.2. Taille et distribution de taille des gouttes.....	15
5.3. L'aspect des émulsions.....	16
5.4. Viscosité des émulsions.....	17

<i>CHAPITRE II: STABILITE DES EMULSIONS</i>	19
1. Métastabilité des émulsions	20
2. Les phénomènes d'instabilité des émulsions	20
2.1. Migration des particules	21
2.1.1. Flocculation	22
2.1.2. Sédimentation et crémage	24
2.2. Variation de taille des particules	26
2.2.1. Coalescence	26
2.2.2. Mûrissement d'Ostwald ou diffusion moléculaire	27
2.2.3. Inversion de phase	29
3. Mécanismes de stabilisation des émulsions	31
3.1. Stabilisation rhéologique	32
3.2. Stabilisation stérique	32
3.3. Stabilisation électrostatique	32
3.4. Stabilisation électrostérique	34
4. Les différents types de stabilisants	34
4.1. Les tensioactifs	34
4.2. Stabilisants autres que les tensioactifs	35
4.2.1. Les électrolytes inorganiques	35
4.2.2. Les solides finement divisés	35
4.2.3. Les macromolécules	36
4.2.4. Les cristaux liquides lyotropes	36
5. Méthodes d'étude de la stabilité des émulsions	37
5.1. Bottle test	37
5.2. Vieillissement accéléré	38
5.2.1. Vieillissement en enceinte climatique	38
5.2.2. Sédimentation forcée	38
<i>DEUXIEME PARTIE : LES TENSIOACTIFS DANS LA PREPARATION DES EMULSIONS – APPLICATIONS</i>	40

CHAPITRE III: TENSIOACTIFS ET TECHNIQUES D'EMULSIFICATION 41

1. Généralités sur les tensioactifs	41
1.1. Définition et constitution	41
1.2. Rôle d'un tensioactif.....	42
1.2.1 Tension superficielle	42
1.2.2. Mode d'action	43
1.3. Classification des tensioactifs	45
1.3.1. Les tensioactifs non ioniques	45
1.3.2. Les tensioactifs cationiques	46
1.3.3. Les tensioactifs anioniques	46
1.3.4. Les tensioactifs amphotères ou zwitterioniques	47
1.4. Propriétés des tensioactifs.....	47
1.4.1. Adsorption aux interfaces	47
1.4.2. Elasticité.....	48
1.4.3. Courbure spontanée et rigidité	48
1.4.4. Concentration micellaire critique (CMC).....	48
1.4.5. Formation d'une double couche électrique	49
1.5. Fonctions des tensioactifs	49
1.5.1. Les détergents.....	49
1.5.2. Les agents de solubilisation	50
1.5.3. Les agents moussants	50
1.5.4. Les agents mouillants	50
1.5.5. Les agents dispersants	51
1.5.6. Les agents émulsifiants.....	51
1.5.7. Les agents antiseptiques	51
1.6. Les tensioactifs dans l'organisme	52
1.7. Biodégradabilité des tensioactifs	53
1.7.1. Définition	53

1.7.2. Processus de biodégradation	53
2. L'émulsification	56
2.1. Définition	56
2.2. Concepts de formulation des émulsions	56
2.2.1. Variables de composition et variables de formulation physico-chimiques.....	56
2.2.2. Modèle de volume des phases d'Ostwald	57
2.2.3. Règle de Bancroft	57
2.2.4. Balance hydrophile-lipophile (HLB)	58
2.2.5. Température d'inversion de phase (PIT).....	59
2.2.6. Règle de Winsor	59
2.2.7. Différence hydrophile-lipophile (HLD)	62
2.2.8. Balayage de formulation.....	63
2.3. Les différentes étapes de fabrication d'une émulsion.....	64
2.4. Les techniques d'émulsification	64
2.4.1. Emulsification par agitation mécanique	65
2.4.2. Homogénéisateurs hautes pressions	67
2.4.3. Procédé ultrasonore	68
2.4.4. Procédé à membrane.....	69
2.4.5. Emulsification par jet d'impact.....	69
2.5. Qualité de l'émulsification	70
<i>CHAPITRE IV: APPLICATIONS DES EMULSIONS.</i>	72
1. Les émulsions en cosmétologie	72
1.1. La peau humaine: structure et fonctions	72
1.1.1. La structure de la peau humaine	72
1.1.2. Les fonctions de la peau humaine	73
1.2. Le choix d'une émulsion en cosmétologie	73
1.3. Mécanisme d'hydratation des émulsions	74
1.4. La qualité d'une émulsion hydratante	74

2. Applications pharmaceutiques des émulsions	75
2.1. Biodisponibilité des émulsions	75
2.2. Emulsions parentérales	76
2.2.1. Emulsions lipidiques pour nutrition parentérale	76
2.2.2. Les émulsions lipidiques comme systèmes de délivrance de médicaments	77
2.2.3. Agents de contraste radiologiques	78
2.3. Emulsions topiques.....	78
2.3.1. L'application topique.....	78
2.3.2. Mécanisme d'absorption à travers la peau	78
2.4. Les émulsions orales.....	79
2.4.1. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)	79
2.4.2. Devenir des émulsions dans le tractus gastro-intestinal.....	80
2.5. Emulsions ophtalmiques.....	81
<i>CONCLUSION</i>	83
<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	86

INTRODUCTION

De nos jours, les émulsions sont d'une grande importance. Dans de nombreux secteurs industriels tels que la pharmacie, la cosmétique, l'agroalimentaire, les émulsions sont utilisées afin d'obtenir des propriétés d'usage ou des compositions adéquates [1, 2]. Du fait de cette large étendue d'utilisation, 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 non miscible; elles contiennent ainsi une phase dispersée et une phase continue [3].

Elles sont en général formées de trois composants: une phase aqueuse, une phase huileuse et un tensioactif. Ce dernier joue un rôle important dans la stabilité des émulsions [4].

La stabilité des émulsions est très complexe. Les émulsions sont des systèmes cinétiquement stables et thermodynamiquement instables. En réalité la stabilité des émulsions n'existe que parce que le formulateur est capable de ralentir ou d'inhiber les mécanismes physiques qui conduisent normalement à la démixtion des phases non miscibles [5]. Cela veut dire en quelque sorte que la stabilité d'une émulsion n'est pas éternelle, elle a une certaine durée de vie qui dépend de la méthode de fabrication (émulsification) choisie et de l'agent émulsifiant utilisé.

L'émulsification est le processus de formation des émulsions. Elle n'est jamais spontanée dans la plupart des cas. Elle nécessite, en plus de l'agent émulsifiant, un apport d'énergie par différents systèmes pour rendre possible et durable la dispersion d'un liquide dans un deuxième dont il n'est pas miscible. L'agitation mécanique est le procédé d'émulsification le plus couramment utilisé. Cependant, il existe d'autres procédés spéciaux qui permettent d'obtenir des émulsions modernes [6].

L'intérêt de ce travail de thèse porte sur le rôle des tensioactifs dans la préparation des émulsions. Les phénomènes de stabilisation des émulsions, la

desémulsification et les procédés d'émulsification font également partie de nos préoccupations.

Le travail est divisé en deux parties:

➤ La première partie relative aux généralités sur les émulsions comprend:

- Le chapitre I consacré aux définitions et propriétés des émulsions,
- Le chapitre II aborde la stabilité des émulsions;

➤ La deuxième partie consacrée aux généralités sur les tensioactifs et applications comprend:

- Le chapitre I aborde les tensioactifs et les techniques d'émulsification,
- Le chapitre II traite des applications.

PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES EMULSIONS

CHAPITRE I: DEFINITION ET PROPRIETES DES EMULSIONS

1. Définition

Le terme émulsion désigne un système hétérogène comprenant au moins un liquide non miscible dispersé dans un autre liquide sous la forme de gouttelettes dont les diamètres sont en général supérieurs à $0,1\mu\text{m}$ [7 - 9].

Un tel système se caractérise par une stabilité minimale qui peut être augmentée par l'ajout de tensioactifs. Le liquide dispersé est appelé phase dispersée, interne ou discontinue. L'autre liquide est appelé milieu de dispersion ou milieu externe, et encore phase continue [10, 11].

2. Différents systèmes sous le terme «émulsion»

Le vocabulaire utilisé pour qualifier le système complexe diphasique liquide-liquide varie selon les auteurs et leur domaine scientifique. *Becher* [7] indique que la limitation de tailles inférieures à $0,1\mu\text{m}$ ne repose sur aucune base théorique mais seulement sur les métrologies existantes à l'époque qui ne permettaient pas de faire des mesures de tailles des gouttes inférieures à $0,1\mu\text{m}$.

Ainsi sous le terme général d'émulsion il existe différents types de systèmes tels que les macroémulsions, les nano/miniémulsions et les microémulsions.

2.1. Les macroémulsions ou émulsions

Il s'agit de systèmes dispersés hors équilibre comportant deux phases liquides non miscibles. Du point de vue thermodynamique, les émulsions sont des systèmes instables, 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, valeur correspondant généralement à la taille minimale de

gouttes produite par agitation mécanique. 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 [12].

2.2. Les nano ou miniémulsions

Ces deux termes sont utilisés pour nommer des systèmes biphasiques, de taille de gouttes comprises entre 20 et 200 nm. 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. En plus elles présentent une extraordinaire stabilité au vieillissement et à la dilution [13].

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 [5].

2.3. Les microémulsions

Contrairement aux macroémulsions et aux nanoémulsions, les microémulsions sont thermodynamiquement stables. En effet, il s'agit de systèmes monophasiques pour lesquels le tensioactif rend possible la coexistence, à l'échelle quasi moléculaire, des phases eau et huile [14].

Il est important de souligner que les microémulsions ne sont pas forcément des émulsions constituées de très petites gouttelettes, comme le croyait *Schulman* et ses collaborateurs [15] lorsqu'ils proposèrent cette définition. Les microémulsions peuvent présenter des micro-domaines dynamiques pas nécessairement sphériques, typiquement de l'ordre de 10 à 50 nm. Elles sont encore nommées microémulsions bicontinues.

3. Les différents types d'émulsions

Les émulsions sont des dispersions, généralement constituées d'une phase aqueuse (E) et d'une phase huileuse (H), stabilisées par des tensioactifs adsorbés

à l'interface. Une propriété fondamentale des émulsions est le type de dispersion formée par l'agitation d'un système eau-huile-surfactif. Les émulsions peuvent être simples, quand une phase est dispersée dans l'autre, ou multiples, quand la phase dispersée est elle-même une émulsion. Souvent le mot "ordre" est employé pour caractériser de tels systèmes avec une valeur qui représente le nombre d'interfaces présentes dans l'émulsion [16].

Ainsi une émulsion simple est une émulsion de premier ordre car elle ne possède qu'une seule interface et une émulsion multiple est une émulsion de deuxième ordre car elle possède deux interfaces.

Outre les émulsions multiples il existe d'autres systèmes complexes, dont les propriétés spécifiques peuvent être recherchées de manière active par les formulateurs [17, 18].

3.1. Les émulsions simples

En fonction de la nature des phases continue et dispersée, on distingue deux types d'émulsions simples représentées sur la **figure 1**. En appelant symboliquement la phase aqueuse E (bleu) et la phase huileuse H (jaune), l'émulsion est désignée E/H quand elle est de type eau dans huile et H/E lorsqu'elle est de type huile dans eau.

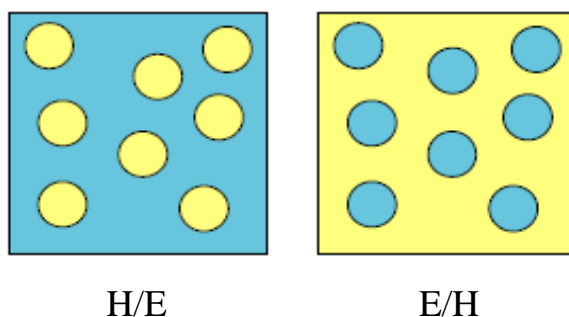


Figure 1: Emulsions simples [5; 19].

3.1.1. Les émulsions de type eau dans huile E/H

Encore appelées émulsions huileuses, elles se caractérisent par une phase aqueuse(E), interne, dispersée sous forme de gouttelettes dans une phase huile (H) continue. Une émulsion eau dans huile E/H est plus grasse au toucher, car le toucher correspond majoritairement à la phase externe. Une telle émulsion est dite “inverse” [20].

3.1.2. Les émulsions de type huile dans eau H/E

Une émulsion huile dans eau est composée d’une phase huileuse dispersée dans une phase aqueuse. Elle est dite “directe”.

3.2. Les émulsions complexes

3.2.1. Les émulsions multiples

Les émulsions multiples, encore appelées émulsions doubles, sont des structures complexes dans lesquelles une phase dispersée renferme une autre phase dispersée. Les deux types d’émulsions doubles sont notés e/H/E et h/E/H où la phase la plus interne et la phase la plus externe sont soit aqueuses e et E, soit huileuses h et H [21]. Si ces deux phases aqueuses ou huileuses sont semblables, l’émulsion multiple est dite de deuxième ordre à deux composants. Elle est dite de deuxième ordre à trois composants si elles sont différentes.

Pour la plupart des auteurs, une émulsion multiple est définie comme une émulsion d’émulsions, c'est-à-dire une émulsion dans laquelle deux types d’émulsion coexistent. Ceci signifie que, pour une émulsion dite e/H/E, les particules huileuses dispersées dans la phase aqueuse renferment elles-mêmes une ou plusieurs gouttelettes d’eau.

Pour une émulsion multiple de type h/E/H, les particules aqueuses dispersées dans la phase huileuse renferment elles-mêmes une ou plusieurs gouttelettes d'huile. Une émulsion multiple peut se présenter comme suit (**figure 2**): chaque globule dispersé dans une émulsion multiple (e/H/E ou h/E/H) forme une structure vésiculaire avec un seul ou plusieurs compartiments aqueux (ou huileux) séparés de la phase dispersante aqueuse (ou huileuse) par les composants de la couche huileuse (ou aqueuse) [22].

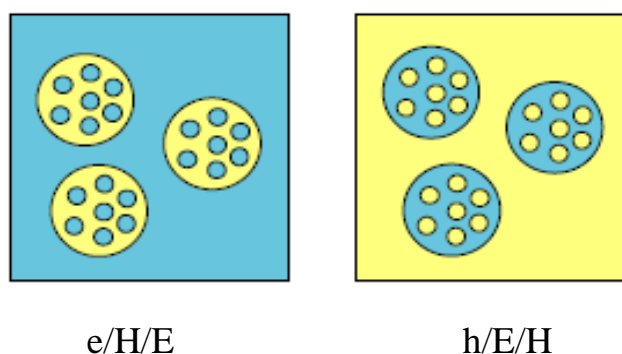


Figure 2 : Emulsions multiples [19].

3.2.2. Les biémulsions

Les biémulsions sont des émulsions contenant deux différentes phases internes de gouttelettes, soit de même nature (mais de taille différente), soit de nature différente (quelques soit la taille). La **figure 3** montre un exemple de biémulsion (h+H/E) où E constitue la phase continue aqueuse et les deux phases internes de nature huileuse sont représentées par h et H.

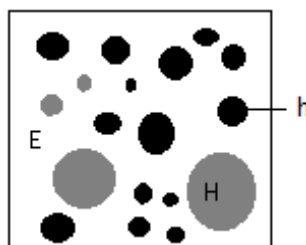


Figure 3: Biémulsion h+H/E [19].

3.2.3. Les émulsions concentrées

Dans la littérature les émulsions sont classifiées suivant leur concentration de phase interne. Ainsi, pour *Brochette*, on parle d'émulsion concentrée lorsque la phase continue est en quantité bien inférieure à celle de la phase dispersée. Au-delà de 74% en volume de phase dispersée, les gouttes se déforment et adoptent une structure facettée. La phase continue est donc réduite à n'être qu'un réseau de films minces similaires à ceux d'une mousse [23].

Les émulsions concentrées présentent souvent des propriétés rhéologiques intéressantes, allant jusqu'à un comportement purement élastique sous faible contrainte. Au sens strict, ces émulsions sont des anomalies, puisqu'une inversion de phase devrait se produire lorsque la fraction volumique atteint 50 à 60%. Bien que la physique qui sous-tend cette inhibition de l'inversion de phase soit de mieux en mieux comprise, les règles de formulation ne sont pas clairement identifiées.

Le procédé de préparation lui-même est particulier puisque, au contraire des émulsions ordinaires, une émulsion concentrée est obtenue par incorporation lente de la phase dispersée, sous agitation douce. Une autre manière d'obtenir une émulsion concentrée consiste à éliminer la phase continue d'une émulsion ordinaire par osmose, ou même par centrifugation [24].

3.2.4. Les émulsions transparentes

L'aspect blanc des émulsions est le résultat de la diffusion de la lumière incidente. Cette diffusion est sous l'influence conjointe du nombre et de la taille des gouttelettes, et du rapport des indices de réfraction de la phase dispersée et continue. Cependant il est assez aisé de réaliser une émulsion transparente, qui prendra l'aspect d'une solution visqueuse ou d'un gel transparent. Ainsi on peut agir sur la taille des particules pour annuler l'intensité de la lumière diffusée (c'est-à-dire rendre la formulation transparente), en changeant de technologie et

formuler une miniémulsion, ou même passer à la formulation de microémulsions, qui sont des systèmes d'équilibre.

Il est certainement plus raisonnable de chercher à annuler le contraste entre phase continue et phase dispersée, en ajustant les indices de réfraction. Cet ajustement est aisément réalisable en ajoutant, par exemple, du glycérol ou du saccharose à la phase polaire pour remonter son indice de réfraction. L'indice de la phase grasse pourrait, quant à lui, être diminué par adjonction d'huiles perfluorées, mais leur coût prohibitif rend cette solution industriellement peu attractive [17].

3.2.5. Les autoémulsions

Les autoémulsions sont des produits obtenus par le biais de l'autoémulsification. L'effet autoémulsionnant est très intéressant, puisqu'il permet de réaliser une émulsion de manière extemporanée sans l'aide d'un système de dispersion [25].

En agrochimie, des «concentrés émulsionnables» constitués de mélange d'huile (le produit actif) et de tensioactif, sont destinés à être dispersés dans l'eau. L'émulsion se fait par simple mélange du concentré avec l'eau, dans la cuve de l'agriculture, immédiatement avant pulvérisation [26].

L'énergie nécessaire à l'autoémulsification est fournie par un transfert rapide de matières se produisant au moment de la dilution du concentré dans la phase continue (en général de l'eau): le concentré contient des molécules hydrophiles (tensioactifs en général) qui, en migrant vers la phase aqueuse provoquent une émulsification au voisinage immédiat de la zone de contact eau/huile [27].

3.2.6. Les émulsions de Pickering

La stabilisation des émulsions classiques nécessite l'utilisation de tensioactifs de synthèse chimique potentiellement toxiques. Une approche pour s'affranchir de ces tensioactifs consiste à stabiliser les émulsions en utilisant des particules solides. L'effet de stabilisation des émulsions par des particules est connu depuis

environ un siècle et de telles émulsions sont appelées «émulsions de *Pickering*» du nom d'un des premiers chercheurs qui a décrit ce type de stabilisation. Cependant, la première description de ce phénomène est due à *Ramsden*. [10; 28 - 30].

Les émulsions de PICKERING sont des systèmes couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour protéger des principes actifs, leur servir de réservoir et permettre leur libération contrôlée.

Les particules solides sont adsorbées à la surface des gouttelettes de l'émulsion et forment une coque solide, ce qui permet d'empêcher la coalescence de ces gouttelettes causant ainsi l'émulsion à être plus stable (**figure 4**).

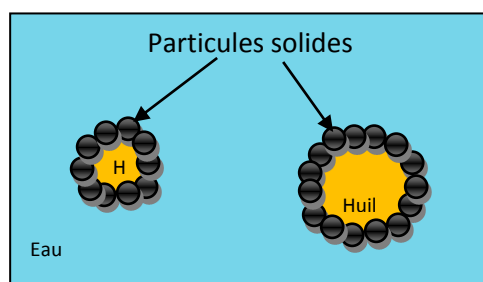


Figure 4: Emulsion de Pickering (H/E) [31].

L'avantage des émulsions stabilisées par des particules solides est leur très bonne stabilité et l'absence de molécules tensioactives est également intéressante pour des raisons toxicologiques et environnementales. Les émulsions de PICKERING présentent ainsi un grand intérêt pour des applications pharmaceutiques [32 - 35].

4. Propriétés des émulsions

Les propriétés physiques des émulsions (systèmes contenant des gouttes dispersées dans un liquide) sont semblables à celles des dispersions (particules dans un liquide) [36].

4.1. Ecoulement

Les émulsions sont dans un état fluide, pâteux ou gel, suivant la fraction volumique occupée par les gouttes, et suivant leurs interactions. L'état fluide est obtenu lorsque les gouttes sont dispersées dans une grande quantité de phase continue. Inversement, lorsque les gouttes sont concentrées et séparées seulement par une petite quantité de liquide, chaque goutte est immobilisée, et le système devient incapable de couler [25].

4.2. Diffusion et absorption de la lumière

Les émulsions diffusent la lumière parce que les particules dispersées ont en général un indice de réfraction différent de celui du milieu de dispersion. Cette diffusion est souvent intense, car les émulsions qu'on fabrique avec les instruments usuels ont des tailles de gouttes de quelques microns, comparables à la longueur d'onde de la lumière (d'où l'aspect blanc laiteux caractéristique des émulsions). Pour des tailles de gouttes plus petites, l'intensité diffusée par l'émulsion est proportionnelle à la masse par goutte, donc au cube du rayon moyen. C'est pour cette raison que les nanoémulsions (diamètre de l'ordre de 100 nm) sont, translucides, et que les microémulsions (diamètre inférieur à 30 nm) sont transparentes [15; 37].

Pour des tailles de gouttes supérieures à 10 μm , les émulsions redeviennent transparentes, la lumière diffusée dans des directions autres que la direction du faisceau incident devenant faible (de la même façon qu'on peut voir à travers la pluie mais pas à travers un brouillard).

4.3. Propriétés physico-chimiques

Les émulsions sont de très bons vecteurs pour le transport de molécules actives en pharmacie ou en cosmétique. En effet, ces molécules peuvent être dissoutes dans les gouttes de phase dispersée, dont l'état liquide garantit une bonne biodisponibilité à l'arrivée sur la cible biologique. Ainsi, les émulsions

H/E sont utilisées pour transporter des principes actifs hydrophobes (vitamines B et E) à travers un milieu aqueux, tandis que les émulsions multiples e/H/E permettent de transporter la vitamine C (acide ascorbique) et les antioxydants qui sont des principes actifs hydrosolubles [38].

5. Caractérisation des émulsions

La caractérisation des émulsions peut être utile dans la phase de développement d'une nouvelle formule, mais est tout à fait indispensable pour l'étape de contrôle post-fabrication. Il est possible de décrire une émulsion suivant plusieurs paramètres: type, taille des gouttes, aspect et viscosité [5].

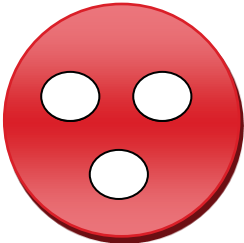
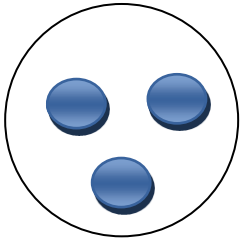
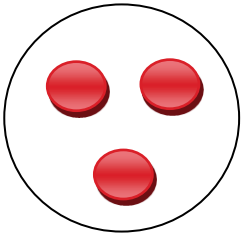
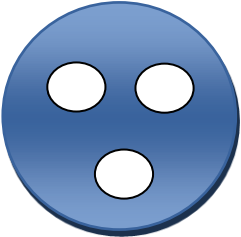
5.1. Le type d'émulsion

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 sa 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 [4].

La méthode des colorants, illustrée au **tableau I**, permet également de déterminer le type d'émulsion. Elle consiste à ajouter, à une émulsion quelconque, un colorant liposoluble en poudre (rouge soudan): 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, la coloration se limite au niveau des gouttelettes dispersées.

On a des phénomènes inverses avec un colorant hydrosoluble (bleu de méthylène) [39].

Tableau I: Détermination du type d'émulsion par la méthode des colorants [40].

	Rouge soudan (huileux)	Bleu de méthylène (aqueux)	conclusions
Cas n°1			Gouttelettes aqueuses dispersées dans une solution lipidique: Emulsion de type E/H
Cas n°2			Gouttelettes lipidiques dispersées dans une solution aqueuse: Emulsion de type H/E

5.2. Taille et distribution de 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 taille de gouttes, qui traduit un inventaire statistique de la fragmentation de la phase dispersée [3; 7; 41].

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 [42].

La distribution de la taille des gouttes est une information importante dans la caractérisation d'une dispersion. Deux émulsions identiques peuvent avoir des comportements différents à cause des différences dans la distribution des diamètres de gouttes [21].

L'analyse granulométrique peut expliquer le comportement rhéologique et la stabilité d'une émulsion. Le gros inconvénient de cette technique d'analyse est la nécessité d'une dilution par la phase continue, excepté avec le granulomètre à ultrasons. Supposer que la taille des gouttes et la distribution de taille restent inchangées après dilution, constitue une hypothèse parfois hardie [5].

5.3. L'aspect des émulsions

L'aspect des émulsions peut être rattaché à la dimension moyenne des gouttes (**tableau II**). L'aspect opaque (laiteux) est produit par la diffusion et la réflexion de la lumière visible. Les reflets bleutés sont dus à la diffusion inégale du spectre visible (effet Tyndall) produit par les particules inférieures à $0,2\mu\text{m}$. En cas de polydispersité, une minorité de grosses particules donne son aspect à l'ensemble de l'émulsion. Avec des phases de même indice de réfraction (au moins à une température donnée) ou avec des nanodispersions d'huile, appelées nanoémulsions ou miniémulsions ($50\text{ nm} < d < 200\text{ nm}$), on arrive à des milieux transparents ou translucides [11; 43].

Tableau II : Aspect des émulsions [44].

Diamètre des gouttelettes (μm)	Aspect de l'émulsion
> 1]0,1 - 1,0] [0,05 - 0,1] < 0,05	Emulsion blanche laiteuse Emulsion blanche à reflets bleutés Emulsion grise semi-transparente Emulsion transparente (nanodispersion)

5.4. Viscosité des émulsions

La viscosité d'une émulsion se rapproche de celle de sa phase continue si cette dernière est en gros excès. 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% [17; 23].

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 [40]. 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 balance hydrophile lipophile et la concentration de l'émulsifiant (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 [3].

D'une manière très générale, la viscosité des émulsions dépend des paramètres suivants [45]:

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

Quelques corrélations ont été proposées pour estimer la viscosité d'une émulsion en fonction de la viscosité de la phase continue et de la fraction volumique de phase dispersée. 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 [46]:

$$\eta_r = 1 + \frac{5}{2} \phi$$

Avec η_r : viscosité relative (rapport de la viscosité de la dispersion à celle de la phase continue),

ϕ : fraction volumique de la phase dispersée.

Cette relation est valable dans les conditions suivantes:

- ϕ très faible : il n'y pas d'interactions entre gouttelettes, c'est-à-dire que les forces de répulsion (double couche électrique) et les forces d'attraction (de Van der Waals) sont négligeables;
- Les gouttelettes sont des sphères rigides et ne se déforment pas;
- L'épaisseur δ de la couche stabilisante, si elle existe, est très faible devant le rayon des gouttelettes.

CHAPITRE II: STABILITE DES EMULSIONS

Une émulsion est un système thermodynamiquement instable [47].

La stabilité des émulsions n'existe que parce que le formulateur est capable de ralentir ou d'inhiber les mécanismes physiques qui conduisent normalement à la démixtion des phases non miscibles [48].

La stabilité d'une formulation revêt plusieurs aspects:

- Stabilité physique

Pour être stable physiquement, l'émulsion ne doit pas montrer de démixtion, qui peut être provoquée par plusieurs phénomènes comme la coalescence, le crémage, la sédimentation etc.

La stabilité physique stricto sensu inclut aussi une invariance du comportement rhéologique et de la granulométrie.

- Stabilité chimique

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

- Stabilité microbiologique

La formulation ne doit pas être un milieu de culture pour levures, moisissures et germes bactériens, au risque de se dégrader (modification de viscosité, de couleur, d'odeur, démixtion), mais surtout pour éviter tout problème applicatif. Chaque fois que la santé publique est concernée (domaines alimentaire, cosmétique, pharmaceutique), la réglementation impose des normes microbiologiques strictes. La stabilité microbiologique est obtenue par une sélection rigoureuse de conservateurs [4].

1. Métastabilité des émulsions

Les applications des émulsions sont fondées sur la possibilité de mélanger des liquides non miscibles, de conserver le mélange pendant un certain temps, et éventuellement de le décomposer lors de l'application. Ces opérations sont possibles parce que les émulsions sont des états métastables du mélange.

Si les applications demandaient la recherche d'un état stable, on aurait à satisfaire des conditions extrêmement sévères sur les compositions des formules (il faudrait arriver aux compositions des phases micellaires gonflées) qui restreindraient leurs utilisations.

Si au contraire les émulsions étaient toutes instables, leur conservation serait particulièrement difficile, et leurs applications seraient également très limitées [49].

Cependant, le fait même que les émulsions ne puissent pas être des états stables, au sens de la thermodynamique, n'est guère évident a priori. La littérature technique est truffée de mentions d'émulsions «stables» ou même «très stables», avec des explications tenant à l'emploi d'amphiphiles particuliers ou de compositions spécifiques. Nous devons donc d'abord examiner les raisons qui font que la dispersion d'un liquide dans un autre possède toujours une énergie libre plus élevée que la séparation macroscopique de ces liquides [25].

2. Les phénomènes d'instabilité des émulsions

Au cours du temps, une émulsion évolue invariablement vers la séparation des deux phases qui la constituent; les mécanismes de déstabilisation d'une émulsion peuvent être répartis en deux catégories schématisées sur la **figure 5**:

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

- la seconde concerne la variation de taille des gouttes, consistant en des processus irréversibles: coalescence, mûrissement d'Ostwald et inversion de phase [50 - 52].

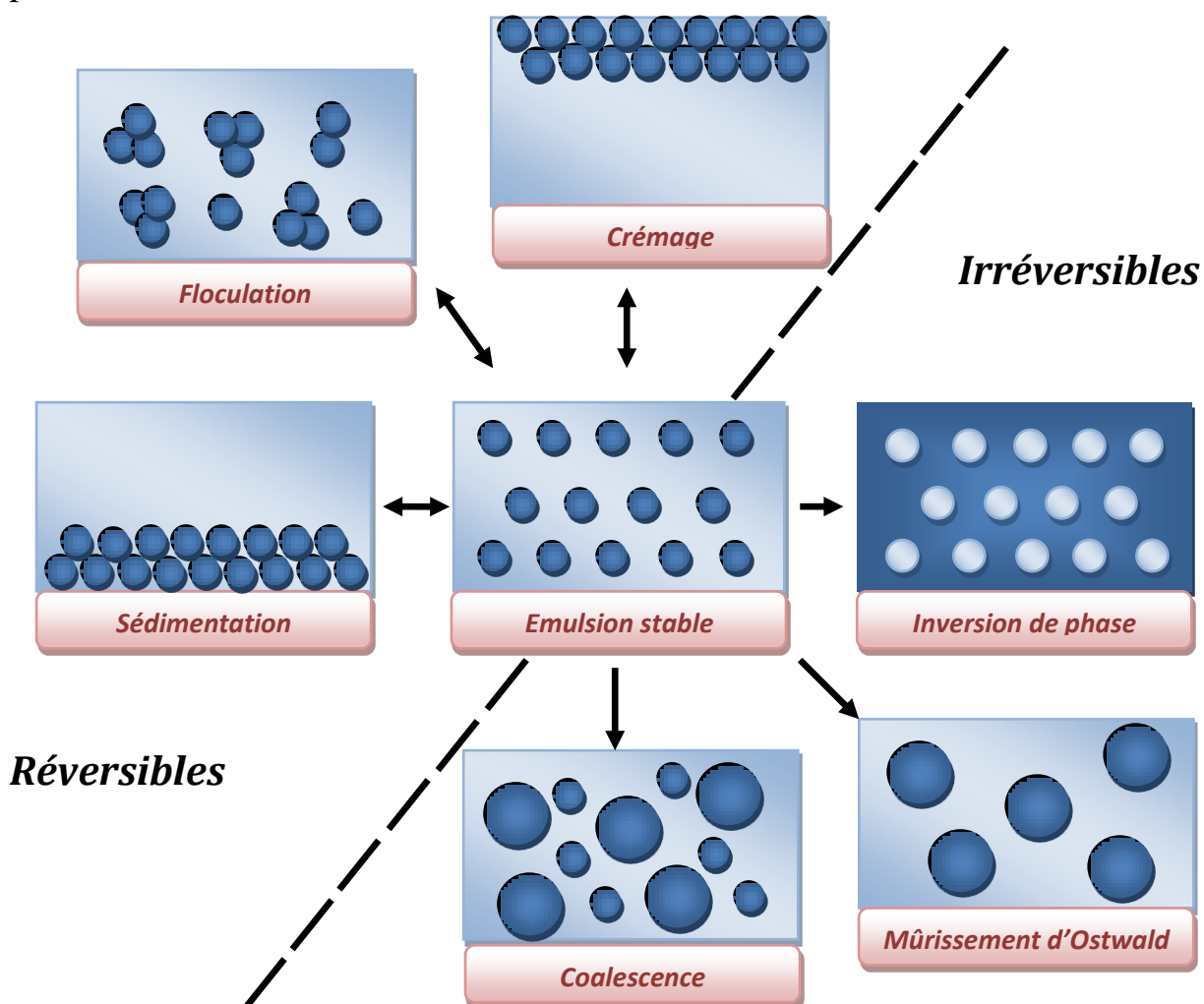


Figure 5: Phénomènes d'instabilité des émulsions [5].

2.1. Migration des particules

Sous l'influence de l'agitation thermique (mouvement brownien), la migration des particules commence par une association de gouttelettes (floculation) et, selon les masses volumiques relatives des phases, aboutit le plus souvent à un crémage (ascension de la phase dispersée) ou à une sédimentation (chute de la phase dispersée). Elle peut alors se traduire respectivement par un éclaircissement de la partie inférieure ou de la partie supérieure de l'échantillon. C'est aussi une séparation de l'émulsion par décantation en deux nouvelles

émulsions, l'une plus riche en phase dispersée que l'émulsion initiale, l'autre plus pauvre. Pour les dispersions diluées ces phénomènes sont régis par la *loi de Stokes* (mouvements dus aux forces gravitationnelles) car les deux liquides constituant l'émulsion n'ont jamais la même densité. Il s'ensuit que la *poussée d'Archimède* n'équilibre pas le poids d'une gouttelette. Celle-ci se met en mouvement sous l'action d'une force F proportionnelle au cube de son rayon [33; 53].

Pour une fraction volumique donnée, la migration des particules peut être empêchée en rapprochant les densités des deux phases et par l'addition d'épaississants. On peut aussi jouer sur le diamètre (les petites gouttes migrent moins vite que les grosses) et ceci va dépendre de la technique d'émulsification [37].

2.1.1. Flocculation

Parfois les gouttelettes formées ne restent pas indépendantes les unes des autres, mais tendent à se regrouper pour former des grappes (**figure 6**). Ce phénomène, appelé flocculation, est souvent précurseur de la sédimentation (ou crémage) des grappes ainsi formées. La flocculation a pour origine une adhésivité des gouttelettes, dont l'origine est une compétition entre agitation thermique et forces de *Van der Waals* [54].

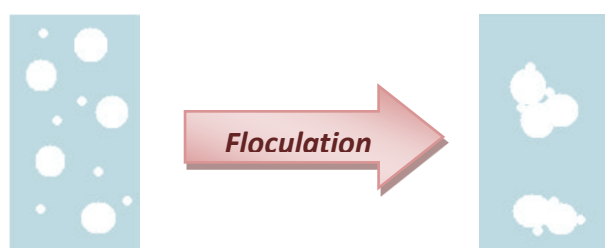


Figure 6: Phénomène de flocculation [4; 55]

Les gouttelettes d'une émulsion sont en effet animées d'un mouvement brownien, qui induit des chocs entre gouttelettes. Si une interaction attractive suffisante existe entre les gouttes ainsi mises en contact, elles restent associées.

Cette interaction attractive peut avoir plusieurs causes [5; 56]. On distinguera les cas suivants:

➤ *Floculation par interaction de Lifshitz – Van der Waals (LW)*, dont la portée est largement augmentée pour des objets microscopiques (par rapport aux interactions moléculaires variant en $1/d^6$, où d représente la distance entre molécules ou objets, les interactions LW ont une portée variant en $1/d^3$ ou même $1/d^2$). Cette interaction est toujours attractive pour des phases liquides pures [56].

➤ *Floculation par déplétion*, induite par la présence de micelles ou de polymères dans la phase continue. Lorsque deux gouttes se rapprochent, il arrive un moment où les objets (micelles, pelotes polymériques), initialement répartis dans tout le volume disponible de phase continue, n'accèdent plus à l'espace séparant les deux gouttes (**figure 7**). Cette zone de phase continue séparant encore les deux gouttes est trop étroite pour inclure les micelles ou les pelotes de polymères: il y a déplétion (appauvrissement de ce film liquide en objets solvatés). Une différence de pression osmotique générée favorise un flux de liquide de la zone séparant les gouttes vers le reste de la phase continue [57, 58].

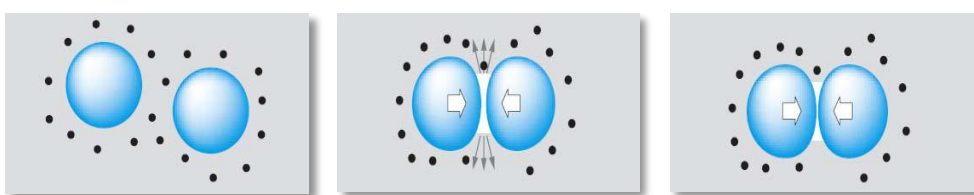


Figure 7: Floculation par déplétion [5].

L'accolement des gouttes est donc favorisé. La floculation par déplétion augmente en efficacité avec le rayon des gouttes. Ce mécanisme peut sembler subtil. Son efficacité est cependant telle que l'on peut y recourir pour réaliser une sorte de purification granulométrique des émulsions: il est ainsi possible d'induire des floculations successives à l'aide de polymères ou de micelles,

aboutissant à une fragmentation de l'émulsion initiale en une série d'émulsions monodisperses.

➤ *Floculation par pontage*, provoquée par l'adsorption de polymères de masse moléculaire élevée. L'usage de polymères partiellement adsorbés à la surface des gouttes permet, dans certains cas de lutter efficacement contre la floculation. Mais si on s'en tient à une telle stratégie, il convient d'éviter de choisir des polymères de masse moléculaire élevée (c'est-à-dire trop longs), au risque de voir ces polymères s'adsorber sur plusieurs gouttes simultanément en réalisant un pontage entre gouttes, favorisant du même coup la floculation que l'on cherchait précisément à empêcher [5; 17; 59].

La floculation peut être réversible lorsque l'attraction est peu énergétique ou irréversible lorsqu'elle est très énergétique. Ce phénomène peut être évité soit en:

- augmentant les répulsions stériques et électrostatiques en utilisant des tensioactifs ioniques par exemple;
- évitant le crémage et la sédimentation car ces phénomènes mettent les gouttes en contact [25].

2.1.2. Sédimentation et crémage

La sédimentation et le crémage sont le résultat du même phénomène, dont le moteur est la pesanteur. Dans la mesure où le système est nécessairement en équilibre cinétique, une goutte de phase dispersée est animée d'un mouvement brownien induit par les molécules de solvant, la quantité de mouvement étant conservée lors des chocs solvant/particule.

La même goutte est soumise au champ de pesanteur, qui tend à imposer un mouvement vers le bas si la goutte est plus dense que la phase continue ou vers le haut dans le cas contraire (**figure 8**). Cette compétition entre agitation brownienne et pesanteur aboutit à une hétérogénéité de l'émulsion laissée sans agitation [17].

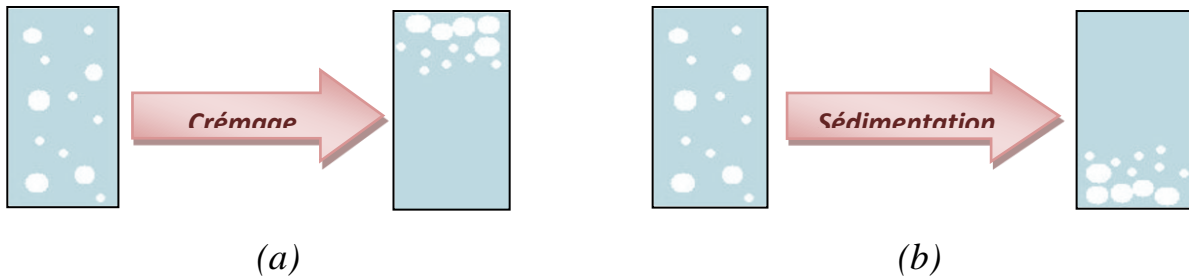


Figure 8: Phénomènes de crémage(a) et de sédimentation(b) [4].

Dans le cas d'une émulsion directe, huile dans eau, la phase dispersée est en général moins dense que la phase continue. Cette différence de densité entraîne la migration des gouttes d'huile vers le haut. D'après *Archimède*, la force de poussée F_A , dirigée du bas vers le haut, exercée sur une sphère immergée de rayon r est donnée par:

$$F_A = \frac{4}{3} g \pi r^3 (\rho_c - \rho_d)$$

Les indices c et d font références aux phases dispersée et continue respectivement, ρ est la masse volumique et g est l'accélération gravitationnelle ($g \approx 9,81 \text{ m.s}^{-2}$) [9].

En se déplaçant à la vitesse relative v dans le liquide, une goutte isolée va subir une force de friction F_S , (proportionnelle à la viscosité η de la phase continue) qui d'après Stokes prend la forme:

$$F_S = 6 \pi \eta r v$$

η la viscosité de la phase continue.

A l'équilibre, la vitesse de migration de la goutte est alors donnée par la *loi de Stokes* [1; 60]:

$$v = \frac{2}{9} \frac{g (\rho_c - \rho_d) r^2}{\eta}$$

La différence de densité entre l'eau et l'huile entraîne nécessairement le phénomène de crémage. Sa vitesse peut être diminuée en réduisant la taille des gouttes, en diminuant la différence de masse volumique entre les deux phases et en augmentant la viscosité de la phase continue [33].

2.2. Variation de taille des particules

La variation de taille des particules se traduit également par une diminution du nombre des gouttelettes constituant une émulsion. Deux phénomènes sont responsables de cette variation de taille des particules: la coalescence et le mûrissement d'Ostwald qui sont des processus associés à la diffusion moléculaire et non à la gravité [52].

2.2.1. Coalescence

Contrairement à la sédimentation, au crémage et à la floculation quelque fois, qui sont des phénomènes réversibles (une simple agitation permet une dispersion à nouveau des gouttelettes), la coalescence est irréversible [20].

La coalescence est un mécanisme qui résulte de la rupture du film interfacial entre les gouttes de la phase dispersée. C'est le phénomène de dégradation ultime des émulsions [61].

La coalescence est l'inverse de l'étape de dispersion: deux ou plusieurs gouttes fusionnent pour donner une goutte plus grosse. Le processus se répétant, l'aire interfaciale devient de plus en plus petite et la phase dispersée se sépare, et à terme on revient au système diphasique de départ (**figure 9**) [11].

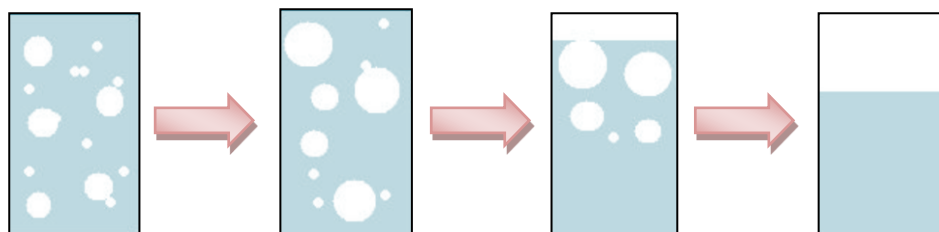


Figure 9: Phénomène de coalescence [4].

Les mécanismes intimes de la coalescence sont encore mal connus, mais la physique des films minces (séparant deux gouttes en contact) est un domaine actif de la recherche contemporaine. Néanmoins tous les phénomènes qui favorisent un rapprochement durable des gouttes placent l'émulsion dans une situation a priori favorable à la coalescence.

La coalescence peut être évitée en prévenant la floculation ou en renforçant la résistance du film par le choix du tensioactif [41; 62].

2.2.2. Mûrissement d'Ostwald ou diffusion moléculaire

Le mûrissement d'Ostwald, processus irréversible provenant de la diffusion d'une gouttelette dans une autre plus grande à travers la phase continue (**figure 10**), est la conséquence d'une part de la granulométrie et d'autre part de la surpression de Laplace [63].

A l'issue de l'étape d'émulsification, la population de gouttelettes n'est pas homogène en taille: il existe différentes classes de taille. Dans chaque classe de taille existe donc une surpression de Laplace différente, plus élevée pour les faibles tailles [64, 65].

L'existence de cette surpression implique que le potentiel chimique dans les petites gouttes est plus élevé que dans les grosses gouttes. Le retour vers l'équilibre thermodynamique s'accompagne donc d'un flux de matière des petites vers les grosses gouttes, au travers de la phase continue. Les petites gouttes se vident au profit des plus grosses, et la granulométrie se modifie puisque les classes de faible taille disparaissent. Ce phénomène constitue le mûrissement d'Ostwald [33; 37; 63].

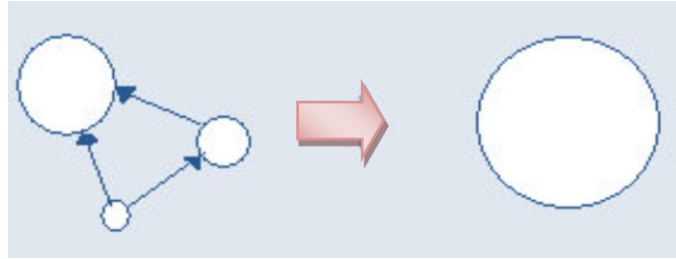


Figure 10: Phénomène de mûrissement d'Ostwald [4; 8].

Le mûrissement d'Ostwald est en pratique peu gênant dans la plupart des émulsions fabriquées. Par contre, il est prédominant dans le cas des microémulsions. Lorsque cette modification de granulométrie constitue un handicap, il est nécessaire de minimiser la solubilité dans la phase continue des molécules qui constituent la phase dispersée (inhibition du transport de matière) ou de diminuer l'énergie interfaciale (diminution de la surpression de Laplace) [1].

Il faut noter que des phénomènes identiques peuvent se produire lorsque des gouttes de composition différente sont en présence, par exemple suite au mélange de deux émulsions: on parle alors de *mûrissement compositionnel* [62].

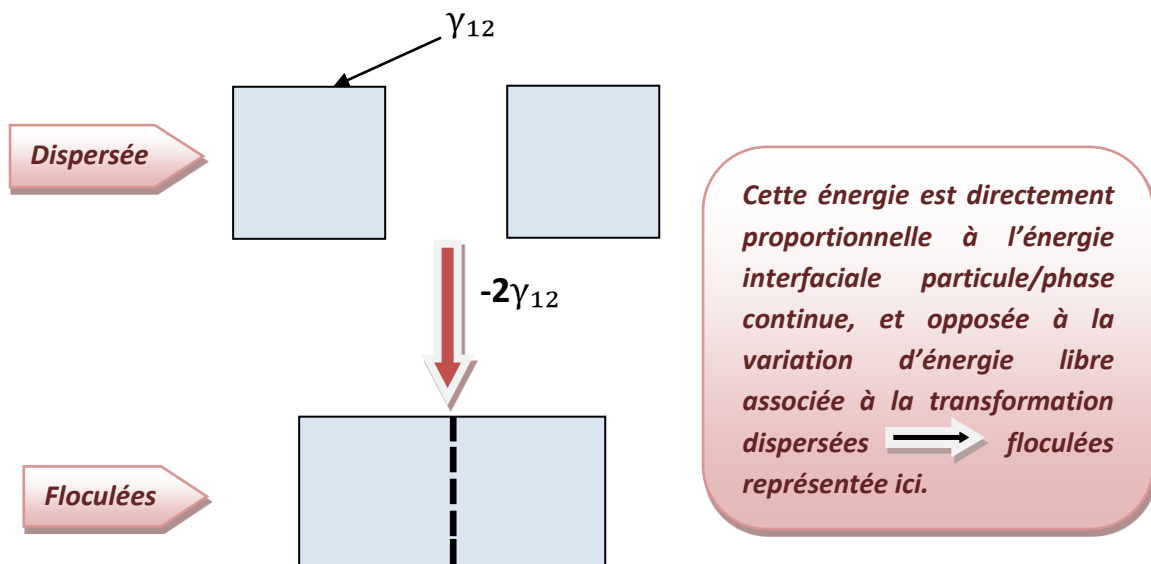


Figure 11: Energie d'adhésion (par unité de surface de contact) entre deux particules immergées dans une phase continue [5; 17].

2.2.3. Inversion de phase

L'inversion de phase d'une émulsion est le passage d'une émulsion du type E/H (eau dans huile) vers une de type H/E (huile dans eau) ou vice versa. C'est un phénomène complexe qui est souvent perçu comme une instabilité incontrôlable [12].

Pour certains auteurs, l'inversion de phase est un phénomène de dégradation de l'émulsion, analyse correcte si l'on considère qu'au cours de l'inversion, la phase continue de l'émulsion devient la phase dispersée et inversement, et que les propriétés du milieu diphasique s'en trouvent bouleversées.

La recherche a fait des efforts depuis plus de trois décennies pour décrire ce phénomène, le classer et établir les mécanismes qui interviennent dans son déroulement. Mais malgré cela le domaine de réflexion reste étendu.

Cependant il existe deux catégories d'inversion de phase dans une dispersion liquide-liquide: inversion transitionnelle et inversion catastrophique (**figure 12**) [4, 5; 66].

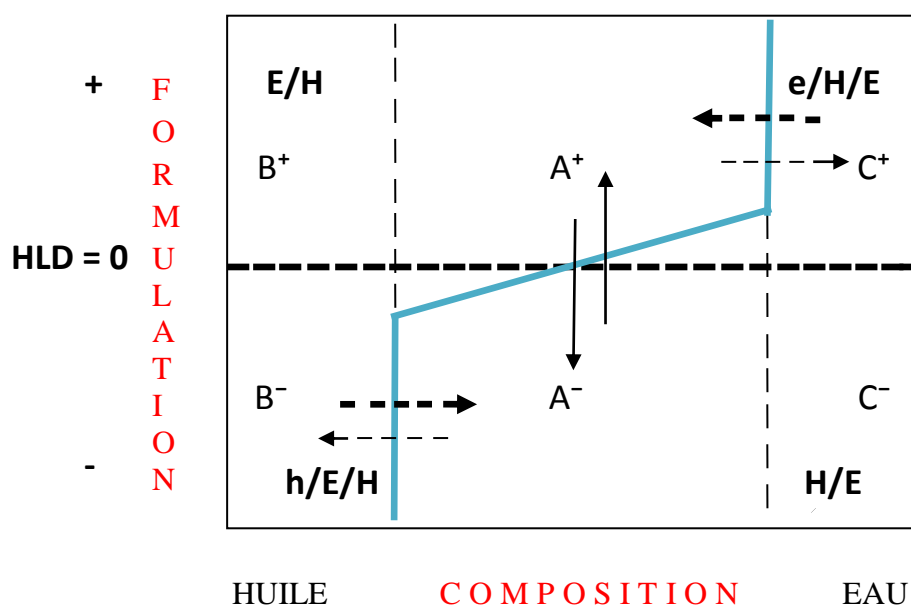


Figure 12: Différents types d'inversion de phase d'une émulsion dans une carte formulation-composition [5; 21].

- Inversion transitionnelle

Elle se produit quand l'affinité du tensioactif pour les deux phases est altérée, conduisant à une inversion. C'est un phénomène réversible qui correspond à un croisement vertical de la ligne d'inversion (**flèches pleines sur la figure 12**).

L'Inversion de phase par température est l'un des exemples les plus habituels pour ce type d'inversion. Elle se produit dans les systèmes avec des tensioactifs non ioniques de type polyoxyde d'éthylène. Quand une émulsion H/E de ce type est soumise à une élévation de température, les molécules de la chaîne d'oxyde d'éthylène ont tendance à se désorber des molécules d'eau, ce qui rend le tensioactif hydrophobe, favorisant la formation d'une émulsion E/H, et produisant ainsi l'inversion de phase. La température à laquelle se produit l'inversion de phase s'appelle PIT (Phase Inversion Temperature en anglais) et s'utilise pour caractériser ce type de tensioactifs [67, 68].

- Inversion catastrophique

Elle peut être produite par un changement de proportion de phase, jusqu'à ce que la proportion phase dispersée soit si grande qu'elle devienne phase continue. Une inversion catastrophique correspond à un croisement horizontal de la ligne d'inversion (**flèches segmentées sur la figure 12**).

L'inversion catastrophique, provoquée par des phénomènes physiques (rapport eau/huile de l'émulsion), est irréversible et fortement influencée par le protocole de préparation du fait de la présence des zones d'hystérésis [12; 32].

Il faut différencier deux cas qui se présentent selon le sens de traversée de la ligne d'inversion catastrophique. Pour le premier, illustré par la flèche segmentée en gras (C^+ vers A^+ et B^- vers A^-), il s'agit de l'inversion du type anormal-normal où l'on passe d'une émulsion multiple vers une émulsion normale. Ce type d'inversion se produit beaucoup plus facilement que la

deuxième, celle du type ou sens normal-anormal, signalée par la flèche segmentée fine (A^+ vers C^+ et A^- vers B^-). En effet pour le dernier cas, l'interface possède une courbure favorisée par l'affinité du tensioactif, donc la modification de la composition n'est pas suffisante pour changer cette courbure, produisant ainsi une hystérésis très marquée n'aboutissant pas à l'inversion de phase de l'émulsion [69].

Dans la zone d'ambivalence ou hystérésis, les deux types d'émulsions (normales et anormales) peuvent être trouvés. 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 13**. Ces régions en forme de triangle, encore appelées zones d'hystérèse, disparaissent à l'optimum de formulation et s'élargissent en s'éloignant de l'optimum [70, 71].

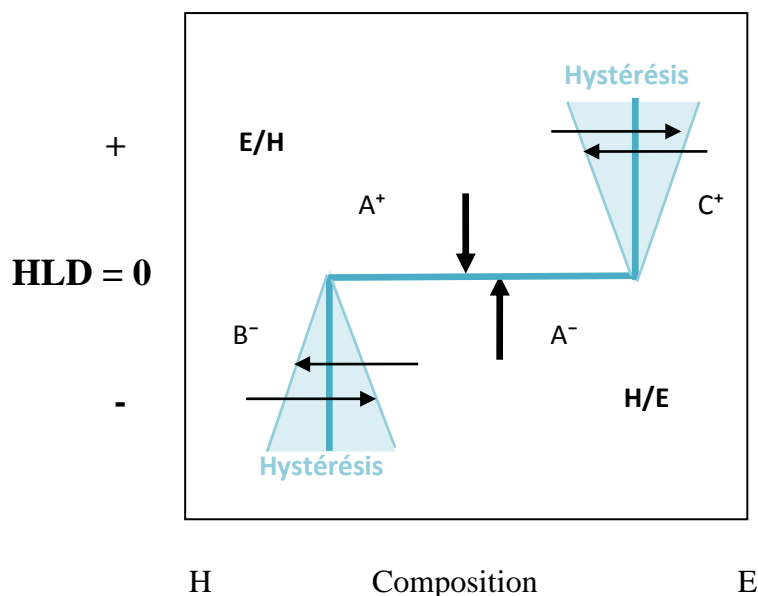


Figure 13: Hystérésis ou hystérèse [4; 69].

3. Mécanismes de stabilisation des émulsions

Il existe quatre types de stabilisation des émulsions: rhéologique, stérique, électrostatique et électrostérique [48].

3.1. Stabilisation rhéologique

Elle permet d'augmenter la viscosité de la phase continue par incorporation d'additifs tels que les polymères viscosifiants ou certains tensioactifs. Cette augmentation de la viscosité de la phase continue rend les gouttes dispersées moins mobiles et par conséquent diminue la probabilité de choc [5; 42].

3.2. Stabilisation stérique

C'est une méthode de stabilisation des émulsions qui consiste à ajouter des macromolécules de type non-ioniques, qui s'adsorbent à l'interface des gouttelettes, tels que les polymères amphiphiles. Ces couches macromoléculaires agissent en créant une barrière physique qui augmente la distance entre les gouttes.

Ce phénomène peut être interprété de deux manières:

- La première théorie est due à un effet entropique, parce que les chaînes adsorbées se compriment, en réduisant leur volume, ce qui entraîne une réduction de l'entropie et provoque la répulsion désirée.
- La deuxième porte sur une répulsion osmotique basée sur l'interprétation des couches adsorbées. Il y a une augmentation de la concentration en segments polymères dans la région de recouvrement et une réduction de l'entropie configurationnelle. En conséquence, la pression osmotique dans cette région augmente, ce qui tend à séparer les gouttes entre elles.

Ce type de stabilisation peut aussi se produire par l'ajout de particules solides comme le talc ou la nacre micronisée [36].

3.3. Stabilisation électrostatique

Dans un milieu polaire tel que l'eau, une particule acquiert une charge électrique en surface qui dépend de la structure de la particule, de la présence de groupements ionisables et/ou de l'adsorption sélective d'ions présents dans le milieu. Il apparaît alors une charge superficielle, positive ou négative selon le

pH du milieu. Les ions avec une charge de signe opposé à celle de la particule (contre-ions) vont se concentrer autour de sa surface, tandis que les ions avec la charge de même signe (co-ions) seront repoussés vers l'extérieur. Loin de la surface, la concentration en ions positifs et négatifs est la même, ce qui induit un milieu électriquement neutre [21; 36].

Cette distribution non homogène est appelée double couche électrique, et est représentée à la **figure 14**:

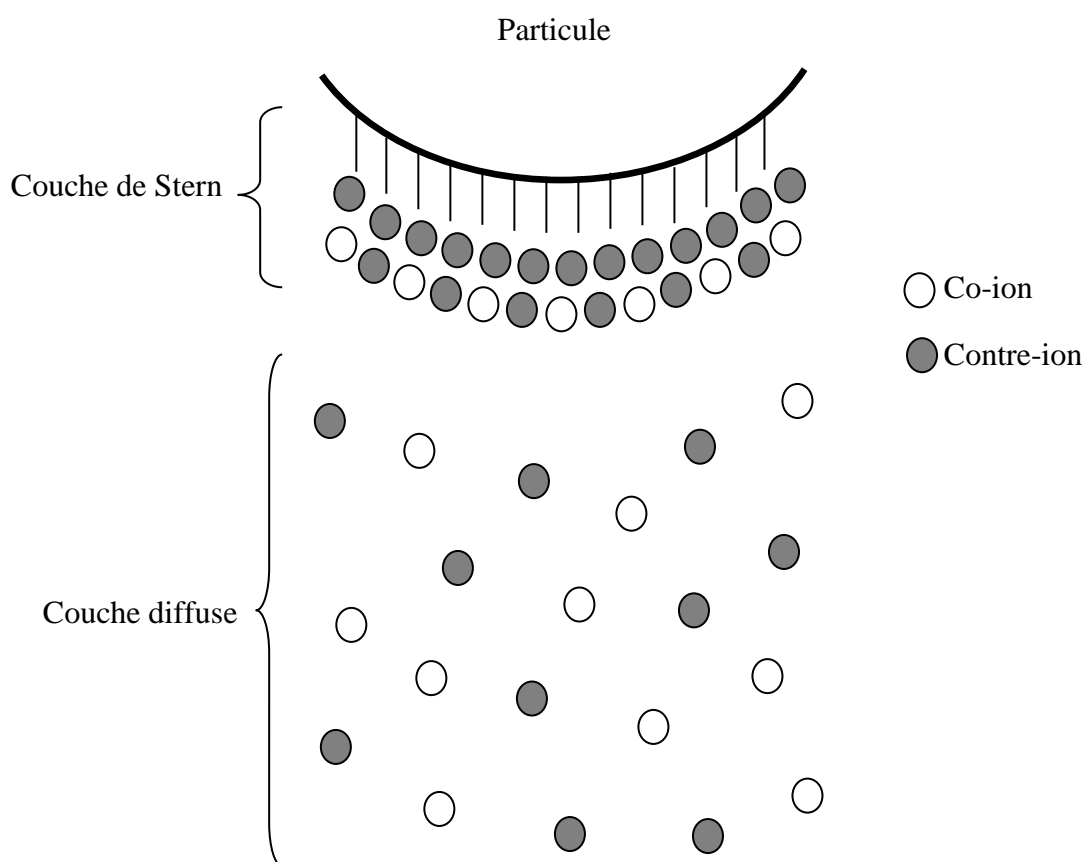


Figure 14: Double couche électrique [11].

Lorsque deux particules chargées se rapprochent, chacune avec sa charge ionique, l'interpénétration des doubles couches électriques va générer un potentiel de répulsion électrostatique [5; 72].

3.4. Stabilisation électrostatique

Il s'agit d'une combinaison des deux effets expliqués antérieurement, provoquée par des macromolécules présentant des groupements ioniques distribués dans la chaîne principale ou dans les ramifications. Ces molécules apportent un effet stérique (stabilisation à courte portée) et un effet électrostatique (stabilisation à longue portée) à la particule [5].

La stabilité est le critère fondamental de qualité d'une émulsion préparée. Elle dépend de plusieurs facteurs tels que la granulométrie des gouttes d'émulsion, le rapport des densités des deux phases, la fraction volumique de phase dispersée, la température, le pH et la présence d'électrolytes. Cependant les électrolytes ne peuvent à eux seuls assurer la stabilité du système hors équilibre qui subit une évolution plus ou moins rapide et qui se traduit par une séparation des deux phases. Ceci met en évidence toute l'importance de l'utilisation d'agents émulsifiants pour retarder la séparation et assurer la stabilité [73].

4. Les différents types de stabilisants

Les émulsions, instables thermodynamiquement, possèdent un minimum de stabilité cinétique, assurée le plus souvent par l'addition d'agents tensioactifs, d'électrolytes inorganiques, de solides finement divisés, de macromolécules ou de cristaux liquides lyotropes [7].

4.1. Les tensioactifs

Il est pratiquement impossible d'obtenir une émulsion stable à partir de deux liquides purs.

Cependant *Reddy* et *Fogler* affirment avoir produit des émulsions H/E stables par sonication sans le secours d'un quelconque émulsifiant, et interprètent leurs résultats, obtenus à très faible fraction volumique de phase dispersée, par l'adsorption préférentielle d'ions OH^- à l'interface eau/huile [74].

Pashley et ses collaborateurs ont montré aussi la possibilité de stabiliser l'huile dans l'eau à condition de dégazer la phase continue [75].

D'une façon générale, seule l'addition d'un ou de plusieurs émulsifiants permet d'augmenter la stabilité cinétique d'une émulsion de composition donnée.

Dans les émulsions directes stabilisées par des tensioactifs ioniques, le signe de la charge des gouttelettes est celui de l'ion tensioactif. La stabilité des émulsions par des tensioactifs non ioniques est expliquée par le fait que les molécules de tensioactif fixent les molécules d'eau par liaison hydrogène au niveau de l'interface des gouttelettes d'huile dispersées [76].

Malgré le rôle important de cette barrière électrique, la stabilité de l'émulsion ne peut pas être expliquée seulement par un effet de charge. En effet *Davies* et *Rideal* ont constaté que certaines émulsions étaient stables avec des potentiels de 10 mV, alors que d'autres étaient instables avec un potentiel supérieur à 100 mV [27].

Ceci a été expliqué par l'existence, dans certains cas, d'une barrière stérique qui assure la stabilité des émulsions en empêchant la coalescence. Cette barrière stérique est souvent liée au film de tensioactifs [77].

4.2. Stabilisants autres que les tensioactifs

4.2.1. Les électrolytes inorganiques

Des électrolytes inorganiques, comme le thiocyanate de potassium, sont capables de stabiliser temporairement des émulsions H/E diluées. Ils agissent vraisemblablement par adsorption à l'interface en créant une double couche électrique responsable d'interactions répulsives à longue distance [37; 64].

4.2.2. Les solides finement divisés

Ramsden et *Pickering* ont montré que certaines émulsions peuvent être stabilisées par de fines particules solides de divers matériaux. Ces types d'émulsion sont nommés «émulsions de Pickering» [28, 29].

Les travaux les plus importants relatifs à la stabilisation des émulsions par les solides sont attribués à *Masliyah* et ses collaborateurs [78 - 80].

Il est connu que les solides finement divisés (de diamètre inférieur à 1 mm) peuvent être mouillés par la phase organique ou aqueuse et stabiliser l'émulsion directe ou inverse [81 - 85].

4.2.3. Les macromolécules

Des macromolécules naturelles (protéines, polysaccharides) ou des polymères synthétiques (alcool polyvinylique) contribuent à former des émulsions très stables grâce à leur forte tendance à s'adsorber aux interfaces, sous forme de boucle, de queue ou de chaîne à plat, et à leur difficulté à se désorber. Par un effet d'encombrement stérique, ces macromolécules empêchent le rapprochement des gouttelettes et stabilisent l'interface envers les mécanismes de floculation et de coalescence [17;37].

Il convient de ne pas utiliser un polymère trop long. Ce dernier risque de favoriser la floculation par pontage entre plusieurs gouttes.

4.2.4. Les cristaux liquides lyotropes

Les tensioactifs, dans certaines gammes de température, forment des phases mésomorphes de structure variée (hexagonale, cubique, lamellaire) appelées cristaux liquides lyotropes. La stabilisation par les cristaux liquides, le plus souvent de type lamellaire, est due à plusieurs facteurs:

- La réduction des forces de Van der Waals provoquant la coalescence;
- La viscosité élevée du cristal liquide et la mobilité réduite des gouttelettes prises dans son réseau;
- Et enfin la sensibilité du système (en termes de proportions des phases aqueuse, organique et cristal liquide) à la concentration en émulsifiant [86].

5. Méthodes d'étude de la stabilité des émulsions

Plusieurs méthodes sont utilisées pour étudier la stabilité d'une émulsion et sont décrites soit dans des normes, soit dans les spécifications propres à chaque industrie [60; 87].

Plusieurs tests en laboratoire ont été proposés incluant des mesures à température ambiante ou élevée. La majorité des méthodes utilisées sont basées sur la mesure de propriétés physiques et de leur variation dans le temps. Plusieurs instruments et protocoles de mesures ont été décrits [88 - 91].

La méthode dite «Bottle test» est largement utilisée pour l'évaluation de la stabilité des émulsions dans le temps, mais reste très empirique [92, 93].

La stabilité des émulsions peut aussi être évaluée par la technique dite vieillissement accéléré, réalisable par deux méthodes : vieillissement en enceinte climatique et sédimentation forcée [94].

5.1. 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, spécialement confectionnée (**figure 15**), que l'on bouche. Cette ampoule est examinée à intervalles de temps réguliers (tous les jours par exemple) pour observer les éventuelles démixtions et noter la hauteur des limites entre zones d'aspects différents (par exemple, dans le cas d'une émulsion E/H: culot de sédimentation, pied d'eau, phase huile en excès en haut de l'ampoule). D'ordinaire, 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 [42].

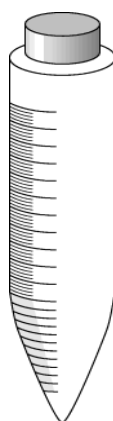


Figure 15: Fiole de forme spécifique et graduée: bottle test [42].

5.2. Vieillissement accéléré

Le vieillissement accéléré est souhaitable lorsque l'évaluation de la stabilité de l'émulsion conditionne d'autres opérations que l'on ne peut pas mettre en attente: réalisation de pilotes, rattrapage de formules, contrôle qualité, délais de développement courts [17].

5.2.1. Vieillissement en enceinte climatique

Il consiste à faire subir aux émulsions des cycles de chaud-froid répétés. Les formulations sont placées dans une enceinte climatique et soumises à des cycles de chaud-froid répétés (-5°C à $+60^{\circ}\text{C}$, par exemple). A l'issue du test, ces formulations sont observées et quelques mesures peuvent être effectuées (viscosité, granulométrie, couleur). Ce test vise à reproduire ce que pourraient subir des formulations soumises aux aléas du transport et du stockage [4; 95, 96].

5.2.2. Sédimentation forcée

La sédimentation forcée reprend le principe du test de l'ampoule, mais en utilisant une centrifugeuse pour accélérer la sédimentation, qui peut induire une coalescence (l'accélération centrifuge se substitue à l'accélération de la pesanteur) [4].

Le mode opératoire expérimentale peut imposer une vitesse de rotation constante, et réaliser ainsi un suivi dans le temps de la sédimentation, ou encore fixer un temps de centrifugation et suivre l'influence de la vitesse de centrifugation sur la sédimentation. Avec certaines centrifugeuses, la température du compartiment de centrifugation peut être contrôlée et permettre ainsi l'étude complémentaire des effets de température. Des mesures seront effectuées sur chaque tube pour déterminer la hauteur du pied d'eau, s'il existe (signe de coalescence) et la hauteur du culot de sédimentation. Cette procédure est rapide (10 minutes en moyenne), physiquement bien justifiée, mais peut souffrir d'une certaine imprécision due à l'évaluation du volume du culot de sédimentation: ce volume peut en effet être influencé par les interactions entre gouttelettes, qui contrôlent la manière dont l'empilement va s'effectuer au cours de la sédimentation (des gouttelettes adhésives risquent de donner un volume de sédimentation plus important). La nature des tubes à centrifuger peut en outre avoir une influence sur le résultat, du fait des phénomènes de mouillage préférentiels (eau sur verre, huile sur matériaux polymériques) qui peuvent augmenter la coalescence [17].

DEUXIEME PARTIE : LES TENSIOACTIFS DANS LA PREPARATION DES EMULSIONS - APPLICATIONS

CHAPITRE I: TENSIOACTIFS ET TECHNIQUES D'EMULSIFICATION

Les agents émulsionnants ou émulsifiants jouent un rôle important dans la formation et la conservation des émulsions. Parmi les agents émulsifiants nous avons: les électrolytes inorganique, les polymères, les solides finement divisés, les cristaux liquides lyotropes et les tensioactifs. Ces derniers restent les plus utilisés [9].

1. Généralités sur les tensioactifs

1.1. Définition et constitution

Les tensioactifs ou agents de surface sont des substances solubles dans l'eau et ayant la propriété de se concentrer, de s'agréger aux interfaces entre l'eau et d'autres substances peu solubles dans l'eau, notamment les corps gras.

Ils sont encore appelés, au Canada, surfactifs: transposition du mot anglais *surfactant* qui est la compression de «surface active agent» (agent de surface actif).

Les tensioactifs comportent deux parties d'affinité différente (**Figure 16**), l'une est hydrophile (affinité pour l'eau) et l'autre lipophile (affinité pour les graisses); de telles substances sont dites amphiphiles (du grec amphi, «des deux cotés» et philos, «ami») [24; 37; 97].

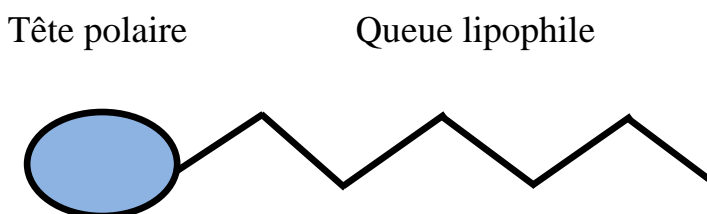


Figure 16: Structure d'un tensioactif [98].

1.2. Rôle d'un tensioactif

Le rôle du tensioactif dans la préparation d'une émulsion est de diminuer la tension interfaciale, donc la différence de pression entre les deux liquides, et par conséquent de diminuer l'énergie nécessaire pour rompre les gouttes.

L'adsorption du tensioactif à l'interface des gouttes permet d'augmenter la « stabilité » du système. Rappelons qu'une émulsion est un système thermodynamique instable, qui tend à terme, vers la séparation de phase. Le tensioactif ralentit les mécanismes physiques qui conduisent à la séparation de phase et permet une « stabilité » cinétique du système [5].

Pour élucider le mode d'action d'un tensioactif, il est nécessaire de comprendre ce qu'est la tension superficielle.

1.2.1 Tension superficielle

Lorsqu'on dépose le trombone (doit être sec avant dépôt) sur la surface de l'eau, celui-ci ne coule pas. Pourtant il est soumis à une force qui l'attire vers le bas: son poids \vec{P} (figure 17).

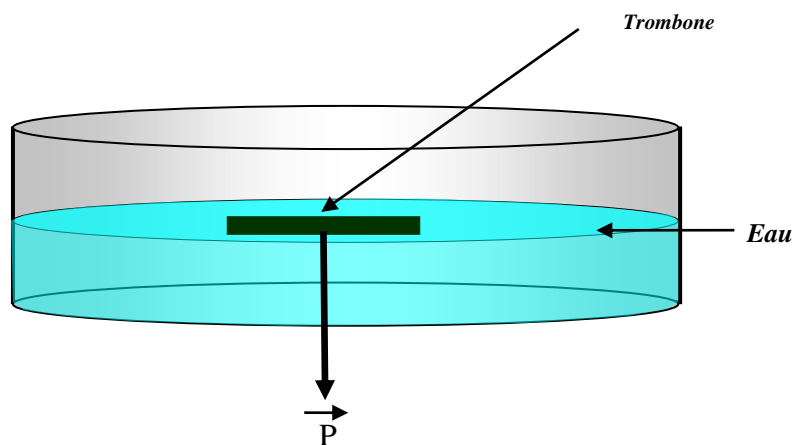


Figure 17: Force de gravité \vec{P} du trombone sur l'eau [99].

Tout comme certains types de moustiques qui semblent pouvoir marcher sur l'eau, le trombone flotte. Ce phénomène s'explique par le fait que l'eau s'oppose à l'enfoncement du trombone en exerçant ce qu'on appelle forces de tension

superficielle sur le trombone. Ces forces (notées \vec{F}_1 et \vec{F}_2) sont répertoriées sur la **figure 18**.

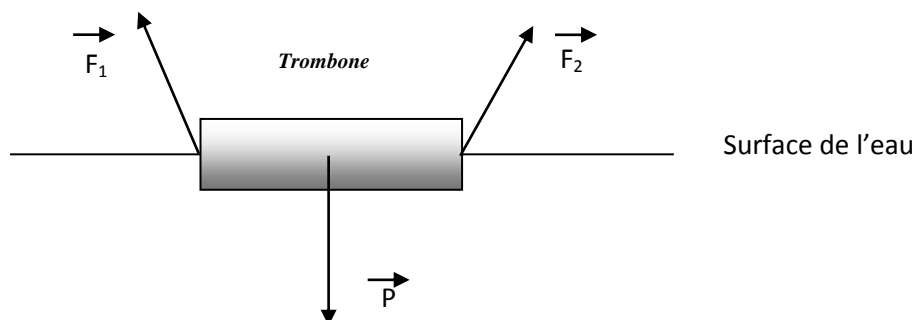


Figure 18: Forces de tension superficielle de l'eau sur le trombone [99].

Lorsque l'eau ne contient pas de liquide vaisselle (présence de tensioactifs), les forces de tension superficielle sont assez importantes pour s'opposer au poids du trombone et par conséquent le trombone peut flotter. Par contre lorsqu'on rajoute du liquide de vaisselle contenant des tensioactifs, on constate que le trombone coule [99].

En résumé, il faut retenir qu'il existe des forces de tension superficielle à l'interface de deux surfaces (eau/air) et qu'un tensioactif a la propriété de diminuer les forces de tension superficielle. Dans ce cas le liquide ne «pousse» plus assez le trombone vers le haut et par conséquent le trombone s'enfonce dans l'eau et coule.

1.2.2. Mode d'action

L'eau et l'huile sont des produits qui ne se mélangent pas. Même après les avoir vigoureusement agitées, au bout de quelques minutes on retrouve une phase aqueuse et une phase lipidique bien séparées: ce sont des produits non miscibles.

Par contre lorsqu'on rajoute des tensioactifs, l'eau et l'huile se mélangent: on obtient une émulsion d'eau et d'huile. Comme le montre la **figure 19**, chaque tensioactif «s'accroche» à l'eau à l'aide de sa partie hydrophile et à l'huile, à l'aide de sa partie lipophile.

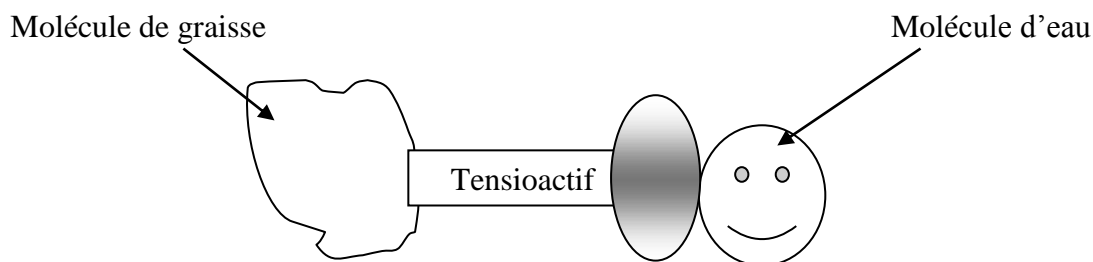


Figure 19: Comportement d'une molécule amphiphile (tensioactif) [99].

L'antagonisme au sein d'une même molécule entre ces deux portions hydrophobe et hydrophile provoque l'adsorption de molécules de tensioactif à diverses interfaces air-eau ou huile-eau. Leur partie polaire se trouve dans l'eau, alors que leur partie hydrophobe se trouve dans un solvant organique ou à la surface. Cette chimie particulière permet aux agents de surface de se concentrer aux interfaces liquide-liquide (chaque groupement se dirige vers le liquide pour lequel il a le plus d'affinité) et aux interfaces liquide-gaz ou liquide-solide (le liquide repousse vers l'extérieur les groupements qui ont une tendance opposée) [100].

Aux interfaces eau-matière grasse, les tensioactifs se concentrent, leur partie lipophile s'immergeant dans le corps gras et leur partie hydrophile dans l'eau. Ces agrégats de molécules de tensioactifs ainsi formés se nomment micelles. Ces micelles peuvent être de deux types [101] : les micelles directes et les micelles inverses (**figure 20**).

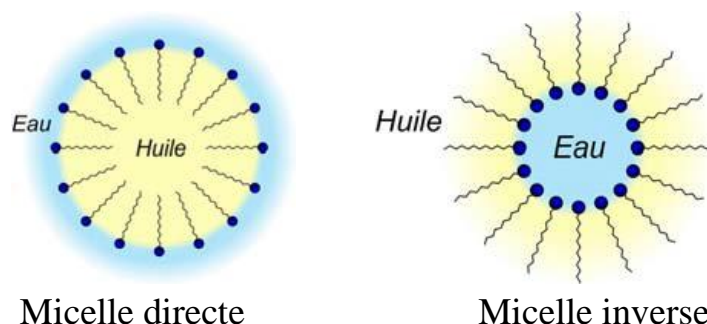


Figure 20: Représentation des deux types de micelles [21; 102].

L'utilisation des tensioactifs en tant que détergent peut s'expliquer ainsi: par frottement (lavage manuel ou en machine d'un tissu) les globules de graisse entourés de tensioactifs se fractionnent donnant des globules plus petits qui s'entourent aussitôt de tensioactif et ceci plusieurs fois, jusqu'à se détacher de l'étoffe et se répartir dans l'eau de lavage sous forme d'une émulsion qui est éliminée lors de la vidange. Ce processus est facilité par le fait que le tensioactif se positionne aussi à l'interface eau-air, sa partie hydrophile dans l'eau, et diminue ainsi la tension superficielle de l'eau (formation de la mousse des savons) favorisant le mouillage du tissu [103].

1.3. Classification des tensioactifs

Les agents tensioactifs sont historiquement répartis selon la charge en solution aqueuse. Il en existe ainsi quatre grandes classes: non ioniques, cationiques, anioniques et amphotères [104 - 107].

1.3.1. Les tensioactifs non ioniques

Les tensioactifs non ioniques sont constitués de substances qui ne s'ionisent pas en solution aqueuse et leur charge est donc a priori nulle. Ils sont le plus souvent polyfonctionnels: polyéthoxylés et polyols [108].

Les alcools éthoxylés, sont utilisés dans plusieurs domaines industriels, de la détergence domestique au textile, dans les préparations pharmaceutiques et dans l'agriculture. Leurs propriétés toxicologiques acceptables leur donnent une position avantageuse par rapport aux réglementations en vigueur. De plus, leur facilité d'approvisionnement, leur bon rapport coût/efficacité, leur compatibilité avec toutes les autres classes de tensioactifs, leur stabilité aux électrolytes ainsi que la large variété des produits disponibles et l'intérêt de leurs propriétés physico-chimiques sont à l'origine de leur emploi toujours croissant [109].

Les tensioactifs à base de polyols les plus courants sont les esters de sorbitane, les alkyl polyglucosides (APGly) et les polyglycérols esters. Dans l'industrie

alimentaire et pharmaceutique, les esters de sorbitane encore appelés Span et Tween sont les plus utilisés [24; 108].

1.3.2. Les tensioactifs cationiques

Les tensioactifs cationiques libèrent une charge positive (cation) en solution aqueuse. Ce sont généralement des produits azotés (avec un atome d'azote chargé positivement). Ils ont des propriétés bactériostatiques et émulsionnantes. Ils ont une affinité avec la kératine de la peau ou des cheveux qui chargée négativement. Ils se combinent avec elle pour former un film lisse.

On les utilise dans les après-shampoings, les antipelliculaires, certaines teintures et les déodorants [110].

Les tensioactifs cationiques sont irritants pour la muqueuse oculaire et sont incompatibles avec les tensioactifs anioniques [111, 112].

1.3.3. Les tensioactifs anioniques

Les tensioactifs anioniques libèrent une charge négative (anion) en solution aqueuse. Ce sont les tensioactifs les plus utilisés à l'échelle industrielle (environ 55% de la production mondiale). Dans ce groupe on trouve les alkylbenzène sulfonates, les alkylsulfates etc. Cependant, les représentants les plus anciennement connus et utilisés appartiennent aux sels d'acides gras, plus couramment appelés savons [98].

Les dérivés alkylbenzène sulfonates possèdent les plus importants tonnages et sont utilisés principalement dans le domaine de la détergence. Ils ont souffert d'une psychose concernant leur toxicité mais des études récentes ont démontré qu'ils n'étaient nocifs ni pour l'homme ni pour l'environnement [113].

Les tensioactifs anioniques ne sont pas compatibles avec les tensioactifs cationiques.

1.3.4. Les tensioactifs amphotères ou zwitterioniques

Ces tensioactifs, encore appelés ampholytes, découlent des deux classes précédentes en couplant sur une même molécule une charge négative et une charge positive. Ils contiennent à la fois des groupements acides et basiques. En conséquence, selon les conditions du milieu, ils peuvent s'ioniser en solution aqueuse en acquérant un caractère anionique aux pH alcalins et un caractère cationique aux pH acides. Ils sont compatibles avec les autres tensioactifs [37; 114].

Les bétaines et sulfobétaines sont les tensioactifs amphotères les plus répandus. Ils ont une valeur HLB élevée et sont donc utilisés comme agents moussants et détergents. Moins agressifs que les tensioactifs anioniques, ils sont recommandés pour les peaux fragiles [115].

1.4. Propriétés des tensioactifs

1.4.1. Adsorption aux interfaces

Les tensioactifs sont des composés chimiques qui, dissous ou dispersés dans un liquide, possèdent la propriété surprenante de s'adsorber aux interfaces, ce qui détermine un ensemble de propriétés physico-chimiques d'intérêt pratique. En effet, cette adsorption conduit à deux types d'effets distincts intervenant séparément ou simultanément : diminution d'une ou de plusieurs forces de liaisons aux interfaces du système d'une part, stabilisation des interfaces par formation de couches adsorbées qui s'opposent mécaniquement à toute diminution de l'aire interfaciale et à leur disparition d'autre part. Ces deux facteurs provoquent habituellement un abaissement de la tension superficielle du solvant [25; 33; 61; 116, 117].

1.4.2. Elasticité

L'élasticité est la première des propriétés conférées par la monocouche de tensioactifs adsorbés. C'est la capacité du film de tensioactifs à retrouver son aire initiale à l'issue d'un étirement (effet Gibbs-Marangoni).

Cette élasticité interfaciale permet au film de supporter les sollicitations mécaniques sans s'amincir, l'amincissement étant l'une des causes qui peut conduire à la rupture du film [9].

1.4.3. Courbure spontanée et rigidité

La déformation du film interfaciale par courbure désigne la deuxième propriété essentielle des tensioactifs. En raison de l'existence d'interactions moléculaires (en général pas strictement égales) de chaque côté du film avec chacune des deux phases liquides en présence, l'interface peut adopter une courbure spontanée. Par exemple un tensioactif lipophile aura tendance à imposer une courbure spontanée négative qui correspond à un enfermement de la phase polaire [118, 119]. L'augmentation de cette courbure spontanée, par augmentation de la taille des gouttelettes d'eau, consomme de l'énergie. Ce coût énergétique est directement proportionnel à la constante de rigidité du film [17].

1.4.4. Concentration micellaire critique (CMC)

En solution, les molécules tensioactives ont la propriété de s'auto-assembler à partir d'une concentration seuil appelée Concentration Micellaire Critique et notée CMC (**Figure 21**). Elles forment alors des agrégats supramoléculaires de quelques nanomètres de diamètre: micelles. A une concentration plus faible que la CMC, les molécules de tensioactifs se trouvent généralement sous forme de monomères. Au-dessus de la CMC, il se forme des micelles avec un équilibre dynamique entre les monomères et ces micelles [45; 120, 121].

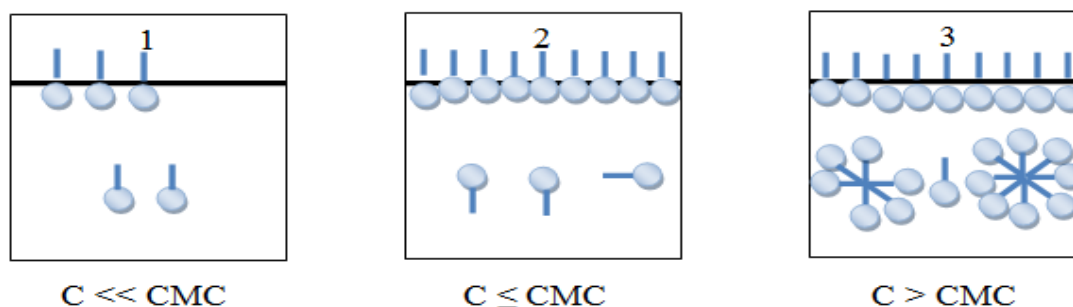


Figure 21: Comportement du tensioactif entre l'interface et la solution [37; 121].

Il faut noter que les micelles sphériques ne sont pas les seuls types d'agrégats supramoléculaires formés par les tensioactifs au-dessus de la CMC. Les molécules, selon leur nature, peuvent aussi former des micelles cylindriques ou des bicouches planes [117; 122, 123].

1.4.5. Formation d'une double couche électrique

La formation d'une double couche électrique est la dernière propriété que confèrent les tensioactifs ioniques adsorbés à l'interface ou associés en agrégats. L'existence de cette double couche électrique a pour conséquence d'éviter la floculation d'une part et, d'autre part, de renforcer la résistance mécanique du film mince (cas d'émulsions concentrées) [21; 36; 72].

1.5. Fonctions des tensioactifs

Les tensioactifs sont parfois dénommés selon leurs fonctions. Il existe une corrélation entre la valeur de HLB des agents tensioactifs et les fonctions qu'ils remplissent [124].

1.5.1. Les détergents

Un détergent est un composé chimique doté de propriétés tensioactives, ce qui le rend capable d'enlever les salissures sur un support solide. Les agents détergents ont souvent une valeur de HLB comprise entre 13 et 15 [124, 125].

La détersion est un élément d'hygiène fondamental, étant donné qu'elle permet d'éliminer une grande partie des bactéries présentes sur les surfaces nettoyées, en particulier la peau, les ustensiles servant à la préparation et à la consommation des repas. Le pouvoir détersif des tensioactifs découle essentiellement de leur pouvoir solubilisant [115].

1.5.2. Les agents de solubilisation

Les tensioactifs, à très faible concentration, sont capables de former des solutions vraies dans une phase aqueuse. Lorsque leur concentration dépasse la CMC, ils se regroupent en agrégats (micelles). Ce regroupement se fait de sorte que leur pôle hydrophile soit le seul en contact avec les molécules d'eau [21]. Une telle astuce offre à certains tensioactifs la capacité de faire passer en «solution» des substances normalement insolubles dans le solvant utilisé. La substance insoluble est prise en charge par les micelles et s'y insère.

Les agents solubilisant ont généralement une valeur de HLB comprise entre 15 et 20 [124, 125].

1.5.3. Les agents moussants

La formation de mousse, dispersion d'un volume important de gaz dans un faible volume de liquide, nécessite la présence d'agents tensioactifs qui s'adsorbent à l'interface eau-air. De tels tensioactifs ont une valeur de HLB qui varie de 3 à 8 [124].

1.5.4. Les agents mouillants

Ce sont des tensioactifs dont la valeur HLB se situe généralement entre 6 et 8. Les agents mouillants, en diminuant la tension superficielle solide-liquide, permettent un plus grand étalement du liquide. Le mouillage d'un solide par un liquide n'est rien d'autre que l'étalement du liquide sur le solide.

Ce pouvoir mouillant participe à la mise en suspension de particules solides dans un liquide dans lequel elles sont insolubles, en chassant la couche d'air adhérent aux particules qui gêne la dispersion dans la phase liquide [111].

1.5.5. Les agents dispersants

Les agents dispersants permettent de fixer les particules hydrophobes contenues dans une solution hydrophile (eau), ce qui permet de créer une dispersion, c'est-à-dire une solution aqueuse contenant des particules en suspension. Ces agents préviennent la floculation des particules, c'est-à-dire leur regroupement en plus grosses parties, qui pourraient alors facilement sédimenter au fond de la solution [111].

1.5.6. Les agents émulsifiants

Les émulsifiants facilitent la formation d'émulsions entre deux liquides non miscibles (par exemple l'eau et l'huile). Dans une émulsion, le premier liquide (appelé phase discontinue) est dispersé dans le second liquide (appelé phase continue) sous forme de petites gouttelettes. Le rôle du tensioactif est de diminuer la tension de surface entre les deux phases liquides, en formant un film autour des gouttelettes dispersées.

L'émulsifiant utilisé est choisi en fonction du type d'émulsion souhaité. Pour une émulsion E/H, on utilise un émulsifiant dont la valeur HLB est inférieure à 6. Par contre pour une émulsion H/E, l'émulsifiant utilisé, a une valeur HLB supérieure à 10 [124].

1.5.7. Les agents antiseptiques

Certains tensioactifs, principalement les sels d'ammonium quaternaire (par exemple chlorure de benzalkonium), sont aussi utilisés pour leur pouvoir bactériostatique ou bactéricide dans des formulations pharmaceutiques ou cosmétiques [126].

A faible dose, le cation du sel d'ammonium quaternaire se fixe sur les groupements terminaux acides ou autres anions de la membrane bactérienne, ce qui perturbe les fonctions de respiration et de reproduction de la bactérie. A plus fortes doses (généralement toxiques pour l'homme), on observe même la destruction complète de la membrane bactérienne [111].

1.6. Les tensioactifs dans l'organisme

Dans le règne animal ou végétal, les tensioactifs synthétisés par un organisme vivant ont un rôle considérable. Les acides biliaires (acide glycocholique et acide taurocholique) forment avec les ions des métaux alcalins, des sels solubles dans l'eau fortement tensioactifs. Les acides biliaires sont déversés dans le duodénum par le cholédoque. Ils rencontrent les graisses non digérées et les émulsifient (les fractionnent en très fines gouttelettes) facilitant ainsi leur métabolisation. Les lécithines, phospholipides abondants dans certains organes (cerveau) et dans certains aliments (jaune d'œuf, soja), favorisent la perméabilité des membranes, améliorant le passage des produits de la digestion dans le sang au niveau des muqueuses intestinales [103; 127].

Le dipalmitoyl phosphatidyl choline ou DPPC, un autre phospholipide, permet en jouant son rôle de tensioactif la formation d'un film superficiel revêtant toute la surface alvéolaire des poumons. Il facilite ainsi l'expansion des alvéoles à l'inspiration et les maintient ouvertes pendant l'expiration. Cet agent de surface joue aussi un rôle dans la perméabilité alvéolaire et dans le mécanisme de défense contre les micro-organismes.

Les tensioactifs utilisés par l'organisme proviennent pour la plupart, du foie. Un adulte en synthétise plus de cinq kilogrammes par an en moyenne (5kg / an) [103].

1.7. Biodégradabilité des tensioactifs

1.7.1. Définition

La dégradation d'une substance dite biodégradable doit avoir lieu naturellement à l'aide de micro-organismes présents dans l'eau ou dans le sol et conduire au terme d'un processus enzymatique à plusieurs étapes, à du dioxyde de carbone, de l'eau ou des sels: c'est ce qu'on appelle la *biodégradabilité ultime en aérobiose*. Un taux de biodégradabilité de 90% veut dire qu'à terme, 90% de la quantité de substance initiale doit être transformée; la réglementation impose souvent une biodégradabilité supérieure à 60% en 28 jours [98].

En dehors de cette biodégradabilité ultime, il existe une *biodégradabilité primaire*. Cette dernière est la propriété que doit posséder un corps de se dégrader sous l'effet de micro-organismes et de se transformer en un produit ayant perdu ses propriétés initiales (pour un tensioactif par exemple, il ne doit plus mousser ni abaisser la tension superficielle). La réglementation impose pour les tensioactifs une biodégradabilité primaire supérieure à 80% en 21 jours [98; 128].

1.7.2. Processus de biodégradation

Pour étudier le processus de biodégradation des tensioactifs, nous prenons l'exemple du dodécylbenzène sulfonate de sodium(SDBS).

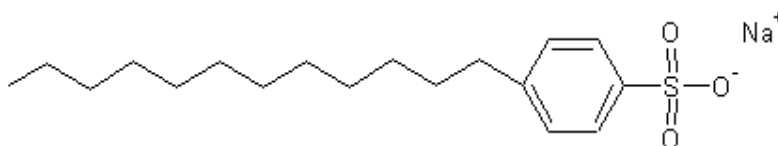


Figure 22: Structure chimique du SDBS [129].

C'est un détergent anionique avec une chaîne latérale non ramifiée donc facilement biodégradable. Différentes étapes de dégradation sont envisagées (**figure 23**). La première étape est une ω -oxydation enzymatique, suivie d'une β -

oxydation à quatre étapes chacune d'elles intervenant sous l'action d'une enzyme différente. On raccourcit ainsi la chaîne de deux carbones. Le même processus de β -oxydation recommence jusqu'à ce qu'on obtienne l'acide butanoïque-4-benzène sulfonate de sodium. Ce dernier est alors hydroxylé, puis subit une coupure oxydante du cycle. Il s'en suit une désulfonation. Enfin une minéralisation sous l'action du coenzyme A conduit à de l'eau et du dioxyde de carbone (**figure 23**) [127].

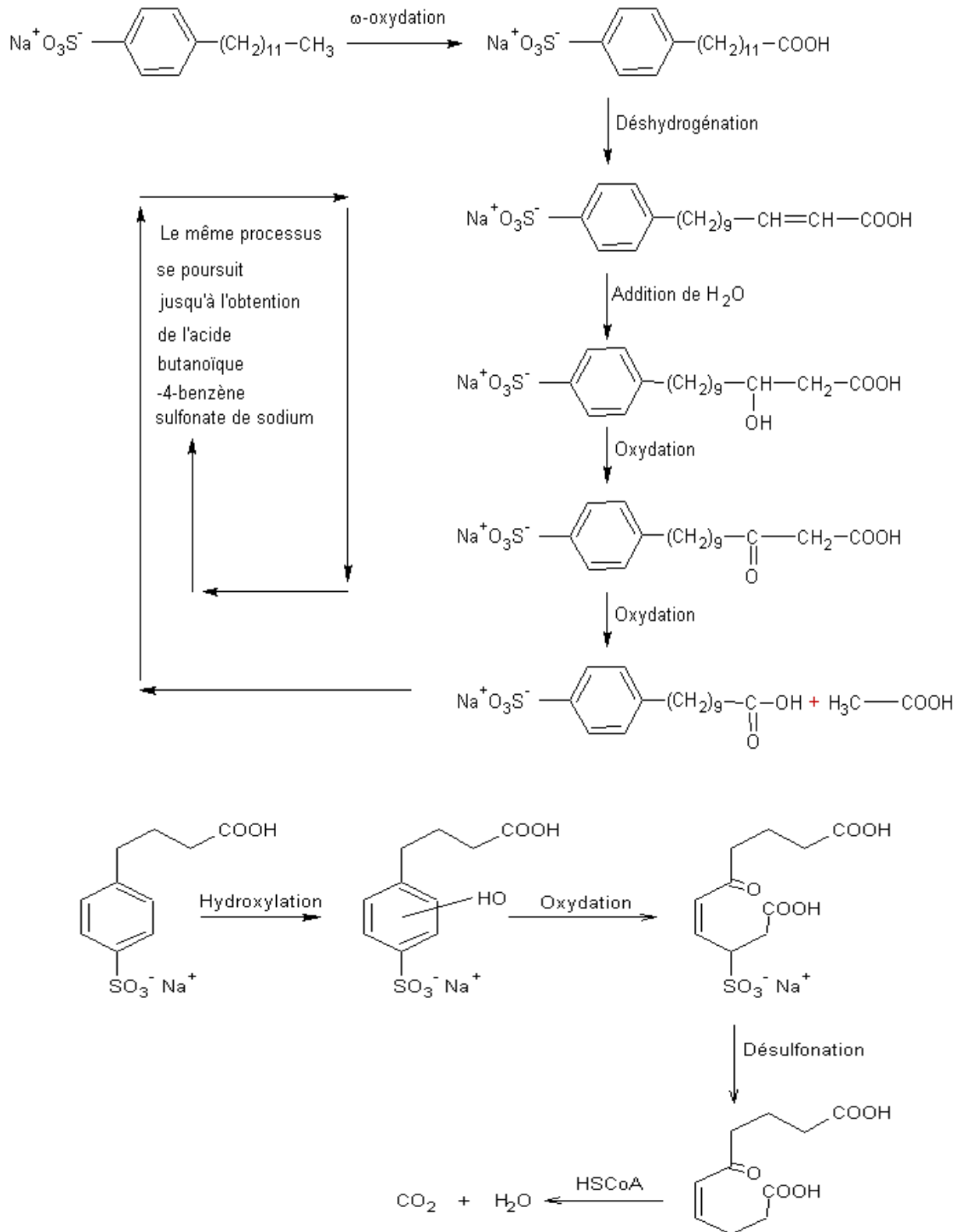


Figure 23: Les différentes étapes de dégradation du SDBS [127].

2. L'émulsification

2.1. Définition

L'émulsification est le processus de formation d'une émulsion. Elle consiste donc à transformer un système à deux phases séparées en un système pseudo-homogène caractérisé par une aire interfaciale importante [41].

2.2. Concepts de formulation des émulsions

Le type de l'émulsion étant une des propriétés et caractéristiques les plus importantes de l'émulsion, le formateur a toujours été confronté au problème de prévoir le type d'émulsion formée quand un système eau-huile-surfactif est mélangé et agité [12]. Ainsi tout au long du vingtième siècle, différents modèles ont été proposés afin de pouvoir prédire le type d'émulsion formée. Dans cette partie du chapitre, il s'agit de présenter les modèles qui ont permis de faire évoluer la formulation d'un état purement empirique, où l'émulsion était obtenue suite à de nombreux essais, vers une démarche raisonnée permettant de cibler les expériences nécessaires à l'obtention d'émulsions possédant les propriétés requises.

2.2.1. 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 de formulation physico-chimiques.

Les variables de composition sont les variables associées aux quantités et proportions relatives des constituants principaux du système: tensioactif, eau et huile. Les deux variables les plus communément utilisées sont la concentration en tensioactif et le rapport eau/huile (ou rapport WOR, de l'Anglais, Water in Oil Ratio).

Les variables de formulation physico-chimiques sont les variables associées à l'état d'équilibre du système. Il s'agit de tous les paramètres physiques (température, pression) ou chimiques (nature des constituants principaux et des additifs) susceptibles d'influer sur le système [130, 131].

2.2.2. Modèle de volume des phases d'Ostwald

Selon *Ostwald*, chimiste allemand, la fraction de phase dispersée d'une émulsion ne peut pas dépasser la valeur **0,74** [132]. La dite valeur correspond à l'empilement critique de gouttes sphériques, monodisperses et indéformables. Si la fraction volumique d'une phase est supérieure à cette valeur, cette phase devient le milieu dispersé de l'émulsion. Cette théorie propose aussi une plage de fractions volumiques dans laquelle n'importe quel type d'émulsion peut être formé. Si la fraction de phase aqueuse est comprise entre **0,26** (1-0,74) et **0,74**, les deux types d'émulsions, E/H et H/E, sont susceptibles d'être formés.

Ce modèle est un premier essai pour prédire le type d'émulsion formé par agitation d'un système eau-huile-émulsifiant. Cependant, il ne prend pas en compte l'effet du surfactif, qui peut permettre aux gouttes de se déformer pour permettre un empilement plus élevé, ni le fait que les émulsions peuvent être polydisperses, avec les gouttes les plus petites qui se placent entre les plus grandes, augmentant ainsi l'empilement maximum possible.

Par contre, il démontre l'existence d'une zone d'ambivalence (ou hystérèse) où les deux types d'émulsions peuvent être formés, comme dans les expériences d'inversion de phase catastrophique.

2.2.3. 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 [14].

En 1913, *Bancroft* relie l'affinité du surfactif pour les phases à la morphologie de l'émulsion. Si la tension superficielle entre un liquide A et l'agent émulsifiant

est plus faible que la tension de surface entre le liquide B et l'émulsifiant, le liquide A sera la phase externe et le liquide B la phase dispersée [133, 134].

Quelques années plus tard, différents chercheurs rejettent l'idée que la différence des tensions interfaciales entre le film et les phases détermine le type d'émulsion. Cependant, ils confirment le fait que la phase externe de l'émulsion est celle qui constitue le meilleur solvant pour l'agent émulsifiant [135, 136].

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

2.2.4. Balance hydrophile-lipophile (HLB)

La balance hydrophile-lipophile (de l'anglais hydrophilic-lipophilic balance HLB) constitue la première méthode pour quantifier l'affinité du surfactif pour les phases [124]. Due à sa simplicité, elle constitue encore la méthode la plus utilisée pour caractériser les molécules amphiphiles et exprimer leur hydrophilie ou lipophilie [137].

La méthode HLB (ou méthode de Griffin) est très utilisée pour formuler des émulsions stables. Elle consiste à attribuer un nombre HLB au surfactif en accord avec une échelle qui était au départ arbitraire. Initialement, des valeurs de 1 et 20 ont été attribuées respectivement à l'acide oléique et à l'oléate de potassium [131; 138].

Pour augmenter l'intérêt pratique de la HLB, une seconde notion est introduite pour décrire la nature de la phase huileuse: la HLB requise. Elle correspond à la HLB du tensioactif (ou du mélange de tensioactifs) qui permet, d'obtenir l'émulsion la plus stable pour une huile spécifique dans des conditions de procédé données [20; 87; 134].

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 [12; 17; 139].

La méthode HLB 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 [131].

2.2.5. 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 désolvatent 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* et *Saito* [67; 71; 140].

La PIT, par rapport à la HLB qui dépend essentiellement du tensioactif, possède l'avantage d'être mesurable précisément et de prendre en compte le tensioactif dans son environnement physico-chimique [141].

Au-dessus de la PIT les émulsions formées seront du type E/H, et au-dessous elles seront du type H/E. Si la température est très proche de la PIT, les émulsions ne seront pas stables en raison du changement d'affinité, phénomène qui augmente la coalescence entre les gouttes [142, 143].

2.2.6. Règle de Winsor

En 1954, *Winsor* propose un nouveau concept de formulation, le rapport R , qui traduit les interactions des molécules de tensioactifs situées à l'interface et

les molécules voisines d'eau (A_{sw}) et d'huile (A_{so}) [144]. Il est exprimé par la relation suivante:

$$R = \frac{A_{so}}{A_{sw}}$$

Si pour *Winsor*, le rapport R détermine la courbure du film interfaciale, cette relation ne prend en compte que les interactions entre le surfactif et les phases (aqueuse et huileuse). La relation originale a été modifiée par la suite par *Bourrel* [145], qui propose:

$$R = \frac{A_{so} - A_{oo} - A_{ll}}{A_{sw} - A_{ww} - A_{hh}}$$

où A_{oo} représente les interactions entre les molécules de la phase huileuse, A_{ww} les interactions entre les molécules de la phase aqueuse, A_{ll} les interactions entre les chaînes lipophiles du surfactif et A_{hh} les interactions entre les pôles hydrophiles du surfactif.

En fonction de la valeur R , quatre situations sont possibles. Les diagrammes de phase représentant ces cas de figure sont présentés à la **figure 24**.

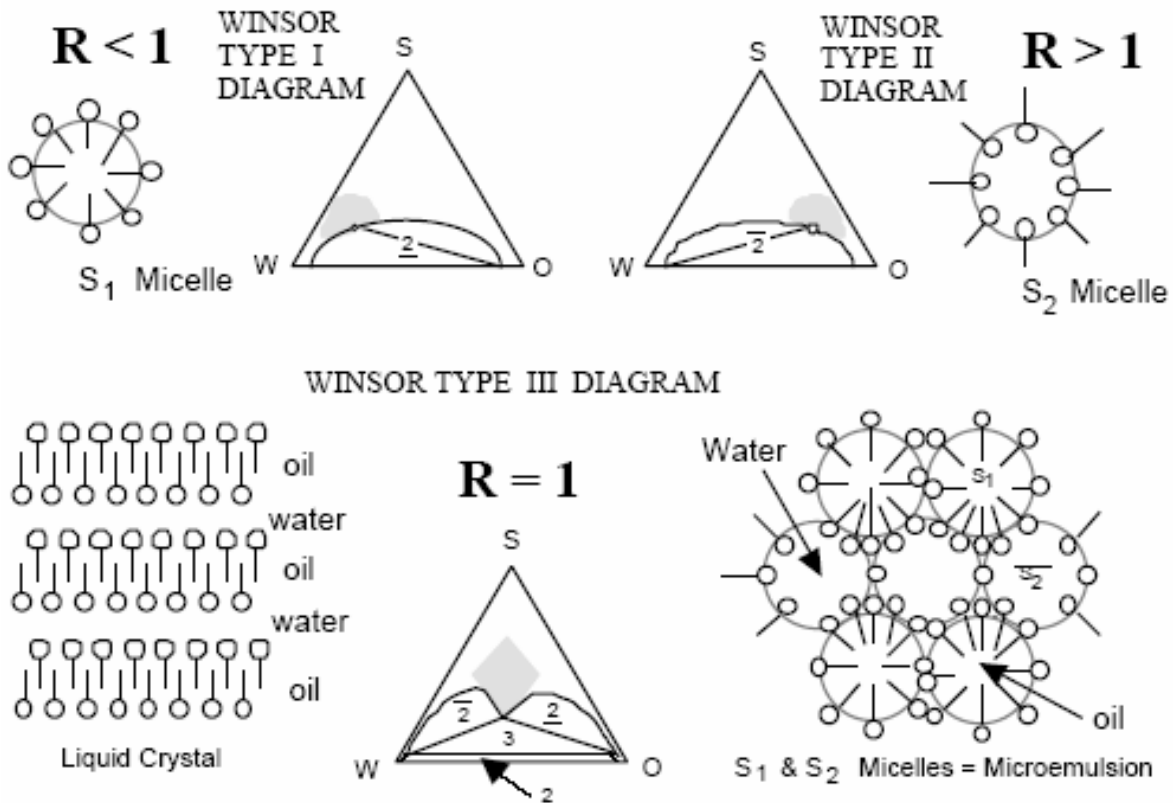


Figure 24: Diagrammes ternaires de la théorie de Winsor [14;146].

- $R < 1$ Diagramme de Winsor de type I

La membrane amphiphile devient convexe par rapport à l'eau, favorisant la formation de micelles, S_1 , huile dans l'eau. Il existe deux phases: la phase huileuse essentiellement pure et la phase aqueuse contenant le tensioactif.

- $R > 1$ Diagramme de Winsor de type II

La membrane amphiphile devient concave par rapport à l'eau favorisant la formation de micelles, S_2 , eau dans l'huile. Il existe alors deux phases: la phase aqueuse essentiellement pure et la phase huileuse contenant le tensioactif.

- $R = 1$ Diagramme de Winsor de type III

Les énergies d'interactions hydrophiles et lipophiles à l'interface sont équilibrées. Dans la partie centrale, le système est séparé en trois phases: une phase contenant beaucoup de tensioactif avec une certaine quantité d'eau et d'huile solubilisée caractérisée par une courbure zéro et deux autres phases, qui

sont essentiellement de l'huile et de l'eau. Dans ce cas, la courbure zéro peut être produite par deux types de structures possibles:

- **Le cristal liquide lamellaire:** constitué par l'arrangement plus ou moins régulier de molécules de tensioactif superposées permettant la solubilisation alternée de l'eau et de la phase organique.
- **La microémulsion bicontinue:** rapprochée des micelles S_1 et S_2 où la membrane du tensioactif peut tantôt emprisonner l'huile, tantôt emprisonner l'eau. Il s'agit d'une structure de haute solubilisation contenant à la fois des micelles et des micelles inverses gonflées, elle est thermodynamiquement stable.

Le principal intérêt du concept de Winsor est de prendre en considération toutes les variables de formulation. Ce concept permet de balayer plusieurs états d'un système suivant sa formulation. Néanmoins, cette approche reste très théorique.

2.2.7. Différence hydrophile-lipophile (HLD)

La différence hydrophile-lipophile, de l'anglais *Hydrophilic-Lipophilic Deviation (HLD)* est un nombre sans dimension qui traduit l'écart d'une formulation donnée à la formulation optimale. Les termes qui augmentent la valeur de la HLD accroissent l'affinité du surfactif pour l'huile, tandis que les termes qui la diminuent, augmentent l'affinité du surfactif pour l'eau [5; 12].

A la différence des concepts précédents de formulation (HLB, PIT, R de Winsor), le concept de la 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). Dans le cas simplifié où la phase aqueuse est une solution de chlorure de sodium (NaCl) et l'huile un n-alcane, la HLD s'exprime selon le type de tensioactif [14].

- Pour un tensioactif ionique:

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

- Pour un tensioactif non-ionique éthoxylé:

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

Avec,

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;

EON: nombre de groupe «oxyde d'éthylène» des tensioactifs non ioniques éthoxylés;

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

b: constante caractéristique du sel éventuellement ajouté;

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

La HLD est donc un concept global qui prend en compte toutes les contributions physico-chimiques de la formulation. De plus, la HLD est une expression numérique qui permet de faire des calculs et de prédire les compensations entre les effets des différentes variables. Les valeurs numériques de ces paramètres sont déterminées expérimentalement par la méthode du balayage de formulation [14].

2.2.8. Balayage de formulation

Le balayage de formulation va permettre au formateur de choisir parmi une vaste gamme de variables de formulation celle sur laquelle il va jouer pour fabriquer une émulsion de type donné. Le formateur 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 [4;14].

Pour modifier de façon contrôlée la formulation d'un système eau-huile-tensioactif, on utilise la méthode du balayage unidimensionnel. Cette méthode

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 la 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, la HLB, le pH [131].

2.3. Les différentes étapes de fabrication d'une émulsion

D'ordinaire, 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 [4].

2.4. Les techniques d'émulsification

Produire une émulsion nécessite généralement l'apport d'une certaine quantité d'énergie fournie par un système d'agitation. Cette énergie qui permet de déformer et de rompre les gouttes, peut être apportée au système de différentes manières; ce qui entraîne l'existence de nombreux procédés d'émulsification [6].

Selon *Becher* la plupart des émulsions étaient obtenues par agitation mécanique (procédé le plus couramment utilisé) [7]. Toutefois, les émulsions modernes peuvent être obtenues grâce à des procédés spéciaux notamment le procédé utilisant les homogénéiseurs haute pression, le procédé ultrasonore, le procédé à membrane et l'émulsification par jet d'impact [6; 147, 148].

2.4.1. Emulsification par agitation mécanique

Bien qu'une agitation manuelle suffise parfois, un moyen d'agitation mécanique est le plus souvent indispensable à l'obtention d'émulsions ayant une durée de vie importante. Pour se faire différents moyens sont utilisables: disperseurs et homogénéiseurs.

Disperseurs

Les disperseurs ont pour but 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 se 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 [4]. La **figure 25** montre une hélice à trois pales inclinées et la turbine de Rushton.

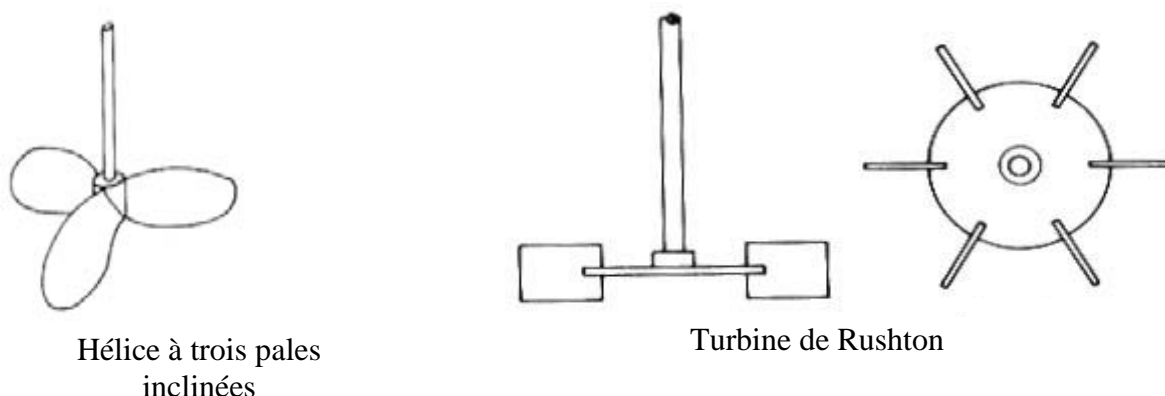


Figure 25: Exemples de mobile d'agitation et de mélange [21].

Homogénéiseurs

La stabilité et la granulométrie requises du produit fini d'une dispersion sont l'œuvre de l'homogénéisation grâce à des outils qui ont un très fort taux de

cisaillement. La taille des gouttes passe de l'ordre de 10 à 100 μm à une valeur inférieure au micromètre [4].

Le dispositif rotor-stator est l'une des technologies les plus utilisées. Il est constitué d'un stator percé d'orifices ou de fentes plus ou moins serrées et d'un rotor tournant à grande vitesse (**figure 26**). Le principe est que le fluide est aspiré axialement dans la tête de travail pour être expulsé à travers les fentes du rotor-stator. La vitesse étant très élevée et l'entrefer entre le rotor et le stator étant faible, le fluide est soumis à un champ de cisaillement intense, ce qui permet d'obtenir des gouttes de petites tailles [148].

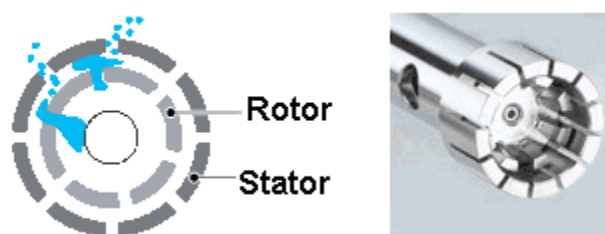


Figure 26: Principe du rotor-stator [149].

Le second dispositif utilisé est le moulin colloïdal. A la différence des rotor-stators, celui-ci dispose d'un entrefer progressif et variable. Le fluide est contraint de passer dans un espace confiné entre un stator et un rotor (généralement de forme tronconique), tournant à très grande vitesse. Une telle géométrie est présentée à la **figure 27**. 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 forte, 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 [148].

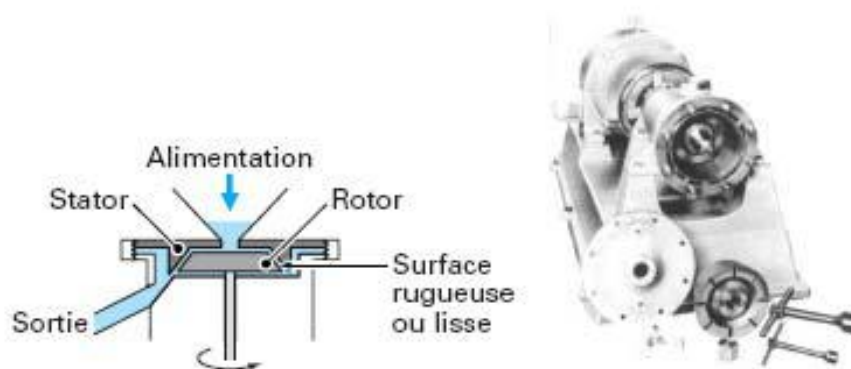


Figure 27: Principe de fonctionnement du moulin colloïdal [41].

2.4.2. Homogénéisateurs hautes pressions

L'homogénéisation haute pression est l'une des méthodes les plus employées dans l'industrie pour raffiner les émulsions grossières, mais elle ne peut pas produire directement une émulsion à partir de deux phases séparées. Elle a été inventée par l'ingénieur français *Gaulin* au début du 20^{ème} siècle pour améliorer la conservation du lait [41].

Les homogénéisateurs hautes pressions fonctionnent selon le principe de la pompe à piston (**figure 28**). On distingue les systèmes à valve ou à filière. Dans les deux cas, l'émulsion grossière est poussée à une pression élevée par un piston dans une fente ou un orifice étroit. Les contraintes mécaniques et la variation brutale de la pression permettent une diminution de la taille des gouttelettes jusqu'à 0,1 μm dans les situations les plus favorables [147, 148; 150].

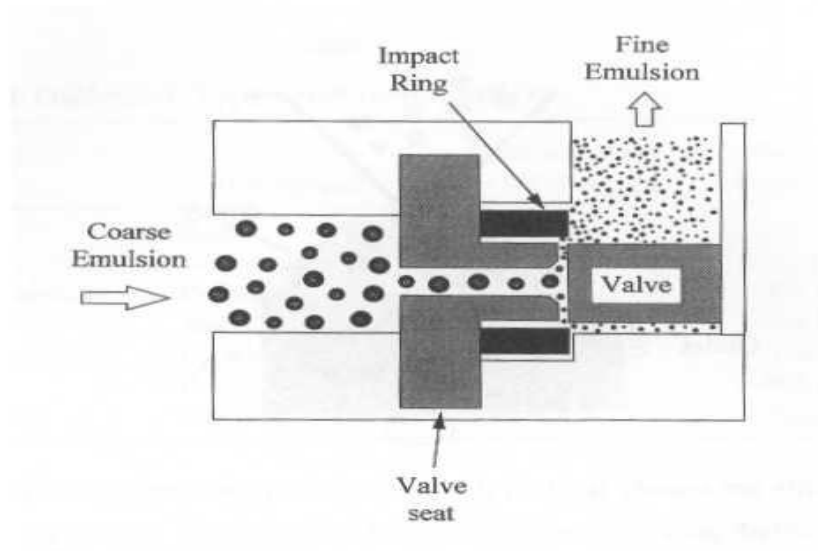


Figure 28: Homogénéisateur haute pression [41].

2.4.3. Procédé ultrasonore

L'émulsification par ultrasons repose sur la génération de gradients de pression par des ondes ultrasonores de forte intensité [3; 151].

Le système le plus fréquemment employé est celui de l'impact sur un couteau vibrant (**figure 29**). La taille moyenne des gouttelettes obtenues est similaire à celle des homogénéisateurs sous pression [152].

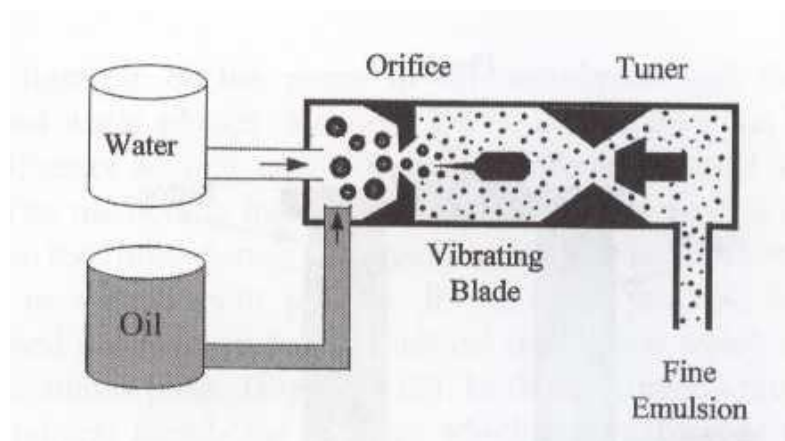


Figure 29: Principe de l'émulsification par ultrasons [41].

2.4.4. Procédé à membrane

L'émulsification par membrane est une technique qui a été développée par *Nakashima* et ses collaborateurs. Elle permet de former ou d'affiner une grande variété d'émulsions [153].

L'émulsification par membrane 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 (**figure 30**). Un autre procédé consiste à faire passer une émulsion grossière à travers la membrane, de façon à réduire la taille des gouttes [154 - 156].

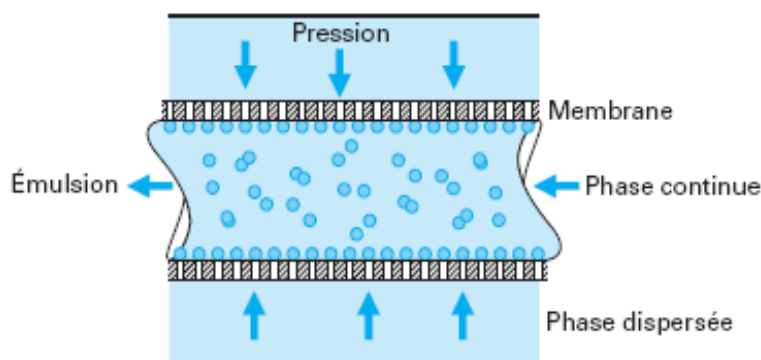


Figure 30: Emulsification par membrane [4].

Le procédé d'émulsification par membrane demande peu d'énergie et produit un cisaillement faible, il est donc bien adapté aux produits sensibles au cisaillement.

2.4.5. Emulsification par jet d'impact

La technique d'émulsification par jet d'impact est un procédé qui, à l'instar de l'homogénéisation, repose sur l'utilisation de pressions élevées. Elle peut être utilisée pour émulsifier ou affiner les émulsions. En pratique, deux fluides sont poussés vers une chambre d'interaction qui les accélère et les projette l'un contre l'autre à vitesse élevée. L'énergie dissipée lors de l'impact permet

d'obtenir des gouttelettes de taille comprise entre 0,1 et 10 μm . Pour affiner une émulsion, les designs de chambre d'interactions utilisées permettent de scinder un seul fluide en deux jets parallèles [157].

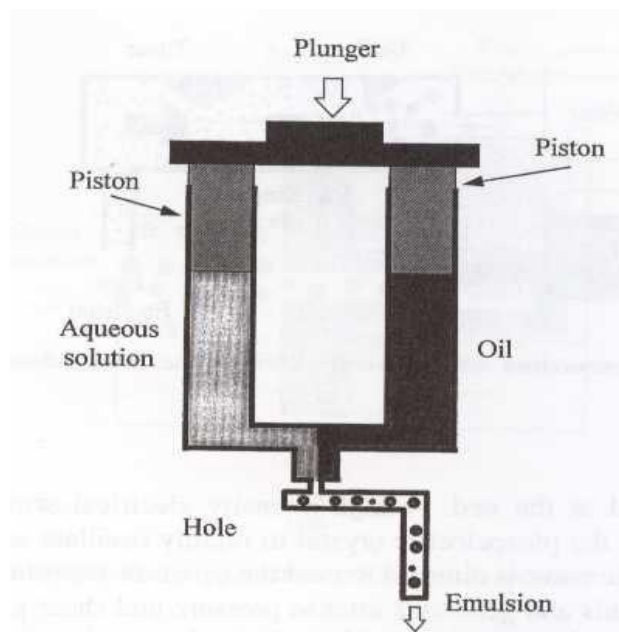


Figure 31: Emulsification par jet d'impact [41].

2.5. Qualité de l'émulsification

La qualité de l'émulsification, en relation avec le procédé utilisé, concerne principalement la taille des gouttelettes formées, leur interaction, et éventuellement l'état de dispersion de polymères viscosifiants ou la recristallisation de principes actifs ou d'adjuvants.

L'étude de la granulométrie et la microscopie optique permettent d'apprécier la qualité de l'émulsification [17].

De nombreuses techniques permettent de déterminer la granulométrie d'une émulsion (c'est-à-dire déterminer la distribution en taille des gouttelettes formées). Un exposé détaillé de chacune de ces techniques est bien au-delà de l'objectif de ce sous-chapitre. Nous ne donnerons ici que les principes fondamentaux de quelques techniques utilisées.

- **La diffraction laser:** c'est une technique qui s'intéresse surtout à la dépendance angulaire de l'intensité diffusée. Une particule sphérique diffusante n'émet en effet pas de manière homogène dans l'espace, et l'étude de la variation d'intensité diffusée lorsque l'on se déplace autour de la particule renseigne sur sa taille. Pour une population de gouttelettes, le principe reste le même, la contribution de chaque particule étant additive à l'ensemble.
- **La sédimentométrie:** c'est une méthode assez répandue, qui permet d'effectuer un découplage entre nombre et taille des particules. Le principe de cette technique repose sur la loi de sédimentation qui permet de déterminer quelles tailles de particules ont sédimenté au bout du temps t donné. Une mesure de la turbidité de la population non sédimentée renseigne alors sur le nombre de gouttes perdues par sédimentation.
- **L'atténuation ultrasonore:** l'utilisation des ondes acoustiques pour déterminer la granulométrie des émulsions est une technique émergente. Le principe général de cette technique consiste à enregistrer l'atténuation acoustique pour différentes fréquences. L'atténuation acoustique est calculée à partir de la connaissance des intensités sonores imposée en entrée, et mesurée après traversée d'une épaisseur donnée d'émulsion.
- **Le comptage individuel:** il consiste à examiner individuellement les particules, à leur passage devant un capteur spécifique qui doit générer un signal proportionnel à la taille de la particule.

La microscopie optique est une technique très utile pour l'étude des émulsions. Il est préférable d'utiliser un microscope assez puissant (un objectif x 100 à immersion permet de visualiser des particules inférieures au micromètre), doté de plusieurs systèmes optiques.

La microscopie permet de bien vérifier l'absence de phénomène de floculation (les gouttes se collent pour former de petites grappes) et la structure de la phase continue (présence de cristaux, de phases lamellaires, observation de l'écoulement) [158].

CHAPITRE II: APPLICATIONS DES EMULSIONS.

Le terme émulsion comprend un domaine d'applications tellement vaste qu'on a habituellement du mal à l'assimiler à un produit particulier.

Les émulsions sont des formulations utilisées dans de nombreux secteurs industriels tels que la pharmacie, la cosmétologie, l'agroalimentaire, la chimie afin d'obtenir des propriétés d'usage ou des compositions adéquates [159].

1. Les émulsions en cosmétologie

1.1. La peau humaine: structure et fonctions

La peau recouvre presque entièrement le corps excepté au niveau de ses orifices naturels: digestifs (bouche et anus), respiratoires (narines), orbitaires et urogénitaux; où elle est en continuité avec les muqueuses. Elle est l'organe le plus important de l'organisme. Sa surface est environ estimée à 1,8 m² et son poids environ 4 kg pour un adulte de 70 kg [160].

1.1.1. La structure de la peau humaine

Trois couches principales composent la peau: l'épiderme, le derme et l'hypoderme. La peau présente aussi des annexes (**figure 32**) [161, 162].

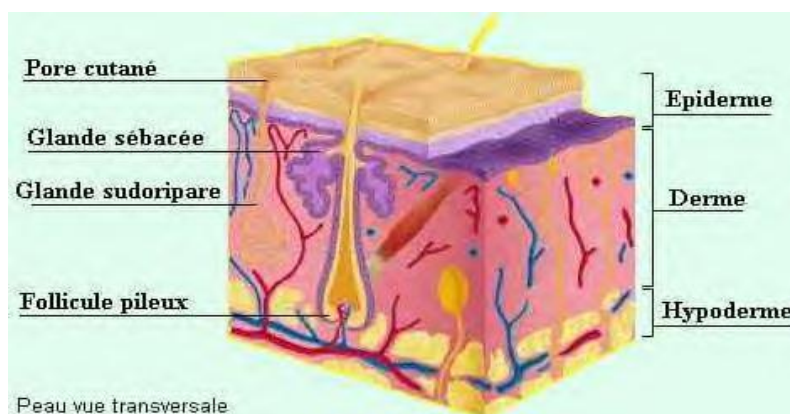


Figure 32: Structure de la peau humaine – vue transversale [40].

L'épiderme représente la couche la plus superficielle de la peau. De sa surface au derme, il est constitué de deux parties: la couche cornée et l'épiderme viable.

Le derme est un tissu conjonctif constitué d'une substance fondamentale dans laquelle baignent des cellules, des fibres de collagène et des fibres élastiques. Son épaisseur est de 0,2 - 0,3 cm, c'est le derme qui détermine l'épaisseur cutané. Contrairement à l'épiderme le derme contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs.

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau et constitue 15 à 20 % du poids corporel. C'est un réseau de cellules graisseuses (adipocytes) qui sont regroupées sous forme de lobules et attachées au derme par des fibres de collagène et d'élastine. On y trouve aussi des fibroblastes et des macrophages. Il agit comme isolant thermique, protège contre les chocs et constitue aussi un réservoir énergétique.

Dans le derme et dans la partie supérieure de l'hypoderme se trouvent les annexes cutanées: follicules pilosébacés, glandes sébacées, glandes sudoripares et phanères (cheveux et ongles). Ces annexes sont présentes sur tout le corps mais leur nombre varie beaucoup selon l'endroit.

1.1.2. Les fonctions de la peau humaine

La peau permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Ses fonctions peuvent être divisées en trois catégories majeures: la fonction de barrière et protection contre les facteurs extérieurs, le contrôle de la température et perception de l'environnement et enfin la fonction de réparation et métabolisme [163, 164].

1.2. Le choix d'une émulsion en cosmétologie

Les émulsions cosmétiques permettent de maintenir la peau en bon état: pour des raisons d'hygiène, dans le but de l'hydrater, de la maquiller ou d'obtenir une protection contre d'éventuels effets néfastes (produits antisolaires, antirides, antipollution, etc.) [162].

Suivant le type de crème que l'on veut obtenir, on peut réaliser soit une émulsion huile dans eau, soit une émulsion eau dans huile. Une crème nutritive est une émulsion d'huile dans eau où il y a une importante phase aqueuse et une phase huileuse qui permet de nourrir la peau et de la réhydrater. Par contre une crème typiquement protectrice est une émulsion eau dans huile avec une importante phase grasse. Du point de vue de la conservation, les crèmes de type eau dans huile, où l'eau est protégée des bactéries par la graisse, ont moins besoin d'agents conservateurs que les crèmes de type huile dans eau [165].

1.3. Mécanisme d'hydratation des émulsions

Le rôle des émulsions cosmétiques n'est pas d'apporter de l'eau à la peau, mais plutôt d'aider la peau à conserver son hydratation naturelle. En effet, l'eau elle-même, appliquée sur la peau, dessèche. Elle délave les facteurs d'hydratation que la peau renferme naturellement: urée, acides aminés et autres produits hydrophiles qui empêchent l'eau du derme de s'évaporer trop rapidement [166].

La fonction d'un soin hydratant n'est donc pas exactement d'hydrater, mais plutôt d'empêcher la déshydratation. Cela peut se réaliser de deux manières différentes, éventuellement complémentaires:

- **Le maintien d'une couche huileuse à la surface de la peau:** l'huile s'évapore à une vitesse bien inférieure à celle de l'évaporation de l'eau.
- **L'apport de facteurs hydrophiles:** leur rôle est, à l'instar des facteurs naturels d'hydratation, de retenir l'eau par lien physique (un peu comme du sel par exemple, attire l'eau et se mouille).

1.4. La qualité d'une émulsion hydratante

En gros, trois facteurs interviennent au premier chef: la quantité de phase grasse, la finesse de l'émulsion et la fluidité de la phase grasse [165].

- **La quantité de phase grasse:** plus la quantité de phase grasse est importante, plus la couche huileuse s'opposant au dessèchement cutané est efficace.

- **La finesse de l'émulsion:** la peau doit respirer, vivre en relation avec l'extérieur; Elle est aussi un organe sécrétoire. Elle produit notamment du sébum qui doit s'écouler librement sous peine de voir apparaître des comédons. Une couche huileuse formant un écran trop important serait comédogène.
- **La fluidité de la phase grasse:** ce point complète le précédent. Il faut se rendre compte qu'une émulsion plus fine, donc de meilleure qualité, est à priori moins stable et beaucoup plus difficile à produire qu'une émulsion plus grossière. On peut ajouter certains actifs comme par exemple les liposomes afin d'accroître la finesse de l'émulsion tout en y maintenant une phase huileuse suffisamment importante.

2. Applications pharmaceutiques des émulsions

2.1. Biodisponibilité des émulsions

Les émulsions sont préconisées soit pour faciliter l'absorption des médicaments, soit pour ralentir la libération des principes actifs du médicament. Elles sont également utilisées pour protéger un principe actif labile, par exemple dégradé par un milieu de pH défavorable ou par les enzymes des fluides digestifs. Il en résulte indirectement une amélioration de la biodisponibilité (**figure 33**), ainsi une augmentation de l'index thérapeutique [4].

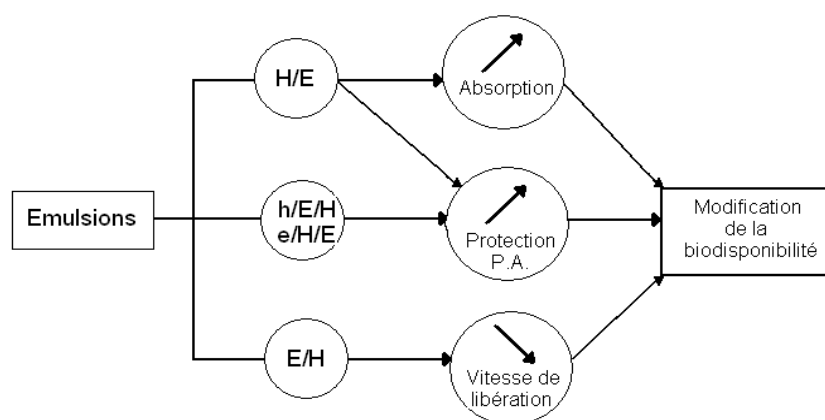


Figure 33: Type d'émulsions et action sur la biodisponibilité [60].

Depuis une décennie, de nouvelles applications nécessitent des processus ayant une étape d'émulsification. Par exemple, des médicaments sont encapsulés dans des émulsions et administrés aux patients par différentes voies: parentérale, topique, orale et ophtalmique [167].

2.2. Emulsions parentérales

Le diamètre moyen des gouttelettes des émulsions parentérales varie entre 200 et 500 nm. Pour les applications intraveineuses, la taille des gouttes ne doit pas dépasser le diamètre des capillaires, environ 5 μm [168].

Les émulsions parentérales peuvent être de plusieurs types: H/E, E/H et émulsions multiples. Le type d'émulsion employée 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) [169].

2.2.1. Emulsions lipidiques pour nutrition parentérale

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 [40].

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 (par exemple acides gras essentiels). 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 [60].

2.2.2. Les émulsions lipidiques comme systèmes de délivrance de médicaments

L'utilisation d'émulsions parentérales pour la délivrance de médicaments présente plusieurs avantages [168] :

- Faible solubilité dans l'eau et bonne solubilité dans l'huile;
- Stabilisation de médicaments sensibles à l'hydrolyse;
- Evite l'adsorption des médicaments sur le matériel plastique de transfusion;
- Réduction des effets secondaires et de la toxicité des médicaments intraveineux;
- Possibilité de retarder la libération;
- Concentration dans un compartiment ou organe spécial et libération dans cet organe.

Le Diazépam est utilisé dans le traitement des convulsions épileptiques mais également dans l'anesthésie intraveineuse. Il est dissout dans un mélange eau-propylène glycol, du fait de sa faible solubilité dans l'eau. Quand cette solution est diluée dans le sang, le Diazépam 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, des chercheurs ont formulé une émulsion contenant du Diazépam diminuant ainsi considérablement la fréquence des effets secondaires mentionnés plus haut [168].

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. Les adjuvants sont des composés qui permettent de renforcer la réponse immunitaire. Les applications sont principalement vétérinaires mais de plus en plus des vaccins humains sont développés, notamment dans les vaccins contre la grippe [170].

2.2.3. Agents de contraste radiologiques

Dans le domaine de la radiographie, les émulsions lipidiques sont également utilisées comme agents de diagnostic. C'est le cas pour la radiographie de contraste des organes du système réticulo-endothélial (RES). Dans ce cas 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 [4].

2.3. Emulsions topiques

2.3.1. L'application topique

L'application d'un produit sur la peau est appelée «application topique». Cette voie d'administration concerne des formulations pharmaceutiques et cosmétiques. En effet la peau peut être la cible des principes actifs en elle-même ou bien elle peut être considérée comme une voie d'administration systémique des médicaments. L'usage pharmaceutique consiste à appliquer des formulations sur la peau pour plusieurs buts [162] :

- Pour obtenir une action locale en traitement des maladies dermatologiques de type eczémateux, c'est l'exemple des corticostéroïdes dans le cas de dermatite ;
- Pour obtenir des effets systémiques en utilisant le passage transdermique;
- Pour obtenir une action des principes actifs dans les couches profondes de la peau (par exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens pour le traitement des états inflammatoires musculaires).
- Pour protéger la surface cutanée (par exemple antisolaires, désinfectants).

2.3.2. Mécanisme d'absorption à travers la peau

L'absorption percutanée est un terme assez général qui décrit le transport de substances de la surface de la peau vers les couches profondes de la peau, voire

dans la circulation sanguine [166]. Cela prend en compte plusieurs termes différents: pénétration, perméation, résorption et absorption.

Le mécanisme de pénétration des principes actifs à travers la peau est très complexe. Il dépend de plusieurs facteurs [40]:

- La nature du principe actif;
- Les excipients constituant la formulation: 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 et le mode d'application;
- L'état de la peau;
- 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 formulation qui peut intervenir sur le degré d'ionisation des principes ionisables donc sur leur pénétration.

2.4. Les émulsions orales

Les émulsions peuvent être données par voie orale pour deux principales raisons. Premièrement, elles peuvent avoir un effet sur l'appareil gastro-intestinal, c'est l'exemple du LUBENTYL® gel (émulsion blanche ou émulsion à la magnésie), utilisé dans le traitement de la constipation. Deuxièmement, elles peuvent être utilisées comme supports pour l'administration de principes actifs, offrant ainsi la possibilité d'augmenter la biodisponibilité orale de principes actifs faiblement absorbés [171].

2.4.1. Self-emulsifying drug delivery systems (SED DS)

Les SED DS constituent 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 capsule 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 (émulsions: SEDDS) ou inférieures à 50 nm (microémulsions: Self-microemulsifying drug delivery systems SMEDDS) [172, 173].

Les SEDDS sont administrés sous forme d'une phase lipidique simple, qui s'émulsifie rapidement au contact des fluides gastriques [171].

2.4.2. Devenir des émulsions dans le tractus gastro-intestinal

L'utilisation d'émulsions 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 [4].

En pénétrant dans le tractus, l'émulsion va subir l'action d'enzymes lipolytiques et de cisaillements. L'association de ces deux 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 trouve 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 [4].

De nouvelles études 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 les émulsions doubles 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 [174].

Une émulsion multiple e/H/E permet d'améliorer la viabilité des pro-biotiques (*Lactobacilles acidophiles* et *bifidobactéries*) dans l'organisme. En effet le nombre de pro-biotiques viables prises par voie orale est diminué en raison des effets bactéricides et de l'acidité du suc gastrique [175 - 177], alors que ces pro-biotiques ont la capacité de réguler la fonction des intestins et d'exercer des effets positifs sur le système immunitaire [178].

2.5. Emulsions ophtalmiques

Les solutions, pommades et suspensions constituent les principales formes ophtalmiques. Lorsque le principe actif n'est pas soluble dans l'eau, ou qu'il est uniquement 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 [179].

C'est le cas de la Cyclosporine A, puissant immunosuppresseur largement utilisée dans les applications ophtalmiques pour la prévention du rejet de greffe de cornée ou dans le traitement de certaines maladies oculaires telles que le syndrome de l'œil sec et l'uvéite [180, 181]. En raison de son hydrophobie et de

sa faible solubilité, elle est administrée par voie oculaires sous forme d'émulsion H/E [182].

L'émulsion composée d'huile de ricin stabilisée avec une formule aqueuse, a également été commercialisée sous forme d'émulsion larmes artificielles (Refresh Endura®, Allergan, USA). L'huile de ricin réduit les symptômes de la sécheresse oculaire par modification des propriétés de la couche lipidique lacrymogène et amélioration de la sécrétion des glandes de Meibomian [183].

Le développement d'émulsions ophtalmiques connaît des limites que sont [184] :

- 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 grandement limité l'usage des macroémulsions qui provoquent des irritations.

Au fur et à mesure que les technologies avancent, les obstacles au développement d'émulsions 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 [184].

CONCLUSION

Le terme émulsion désigne un système comprenant au moins deux liquides non miscibles, dont l'un est dispersé dans l'autre sous une forme plus ou moins stable. On distingue donc une phase dispersée et une phase continue. Si la phase continue est grasse, c'est une émulsion eau dans huile (E/H, type inverse). Si la phase continue est aqueuse, c'est une émulsion huile dans eau (H/E, type directe). Ce sont toutes deux des émulsions simples.

Il existe des émulsions dites multiples ou émulsions doubles. Ce sont des émulsions dans lesquelles une phase dispersée renferme, en elle-même, une autre phase dispersée. Les deux phases, la plus externe et la plus interne sont de même nature (huileuse ou aqueuse). Quand elles sont aqueuses on parle d'émulsion double aqueuse (e/H/E). On parlera d'émulsion double huileuse (h/E/H) si la phase la plus interne et la plus externe sont huileuses.

Il faut également noter que sous le terme général d'émulsion, il existe différents systèmes qui font allusion à la taille des gouttes dispersées tels que les macroémulsions, les miniémulsions et les microémulsions.

Une émulsion est un système thermodynamiquement instable, qui tend à terme, vers la séparation des deux phases qui la constituent. Cette séparation se fait par différents mécanismes appartenant à deux groupes. Le premier regroupe les phénomènes de migration de gouttes dispersées et met en jeu des phénomènes réversibles: floculation, sédimentation et crémage. Le second concerne la variation de taille des gouttes, consistant en des processus irréversibles: coalescence, mûrissement d'Ostwald et inversion de phase.

Les tensioactifs permettent de ralentir les mécanismes physiques qui conduisent à la séparation de phase et stabilisent l'émulsion.

Les tensioactifs sont des molécules amphiphiles. Ils comportent deux parties d'affinité différente, l'une hydrophile et l'autre lipophile. Cette caractéristique leur permet de s'adsorber à l'interface du mélange eau/huile, abaissant ainsi la tension interfaciale, et stabilisant les gouttelettes dans l'émulsion.

Selon leur structure, les tensioactifs appartiennent à quatre grandes classes: non ioniques, cationiques, anioniques et amphotères.

Le tensioactif est indispensable lors du procédé d'émulsification non seulement par son rôle de stabilisant mais aussi par le type de dispersion qu'il favorise (H/E ou E/H).

La technique qui permet d'obtenir une émulsion est dénommée émulsification. Cette dernière s'effectue par divers procédés. Cependant l'agitation mécanique est le procédé d'émulsification le plus utilisé. Toutefois, d'autres procédés spéciaux plus modernes sont également utilisés tels que les homogénéiseurs haute pression, les mélangeurs statiques, le procédé ultrasonore, le procédé à membrane et l'émulsification par jet d'impact.

Le domaine d'applications des émulsions est très vaste. Les émulsions sont des formulations utilisées dans de nombreux secteurs industriels tels que la pharmacie, la cosmétologie, l'agroalimentaire, la chimie afin d'obtenir des propriétés d'usage ou des compositions adéquates.

L'utilisation des émulsions dans l'industrie pharmaceutique est d'un grand intérêt pour ce secteur. Les émulsions permettent de protéger les principes actifs, leur servir de réservoir et permettre leur libération contrôlée. L'encapsulation des principes actifs, grâce aux émulsions doubles eau-huile-eau ou émulsions de Pickering, permet par exemple de délivrer des substances avec une grande précision spatiale. Ce qui augmente l'index thérapeutique. Elle permet de modifier la distribution de certains principes actifs dans l'organisme, réduisant ainsi leur toxicité (par exemple diminuer la toxicité rénale de l'Amphotéricine B).

Différentes voies ont été utilisées pour administrer des émulsions dans l'organisme. Ainsi on distingue les émulsions parentérales, orales, topiques et ophtalmiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. TECHNICAL BRIEF

Emulsion Stability and Testing.

Technical Brief 2011, 2, disponible sur www.particlesciences.com.

2. NCIRI H., BENNA-ZAYANI M., STAMBOULI M., KBIR-ARIGUIB N., TRABELSI-AYADI M., ROSILIO V., GROSSIORD J.-L.

Influence of clay addition on the properties of olive oil in water emulsions.

Applied Clay Science, 2009, 43, p 383–391.

3. JAFARI S. M., ASSADPOOR E., HE Y. et BHANDARI B.

Re-coalescence of emulsion droplets during high-energy emulsification.

Food Hydrocolloids, 2008, 22, p 1191-1202.

4. NADINE PIERAT

Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation.

Thèse, Université Henri Poincaré Nancy-1, 2010, 112 p.

5. RODRIGUEZ ROJAS M. P.

Emulsification en cuve agitée: rôle du protocole opératoire sur l'inversion de phase catastrophique.

Thèse, Génie de procédés et de l'environnement, INPT, 2007, N°2484, 190 p.

6. POUX M. ET CANSELIER J. P.

Procédés d'émulsification: Techniques et appareillage.

Techniques de l'ingénieur, 2004, J2153, p 1-14.

7. BECHER P.

Emulsions: Theory and Practice.

Oxford: Oxford University Press, 2001.

8. GUERY J.

Emulsions doubles cristallisables: stabilité, encapsulation et relargage.

Thèse de doctorat, Université Paris VI, 2006, 172 p.

9. THIVILLIERS F.

Gels d'émulsions à base d'huiles cristallisables: mécanismes de formation et propriétés rhéologiques.

Thèse. Physico-chimie de la matière condensée. Bordeaux: Université Bordeaux 1, 2007, N° 3426, 338 p.

10. PERRO A.

Synthèse et valorisation de particules colloïdales de morphologie et de fonctionnalité de surface contrôlées.

Thèse de doctorat, Université de Bordeaux 1, France, 2006, N° 3251, 162 p.

11. GOUTAYER M.

Nano-émulsions pour la vectorisation d'agents thérapeutiques ou diagnostiques ; étude de la biodistribution par imagerie de fluorescence in vivo.

Thèse de doctorat, Université Pierre et Marie Curie, 2008, 227 p.

12. GONZALEZ M. R.

Inversion de phase d'émulsions induite par agitation.

Thèse. Génie des procédés et des produits. France: INPL, 2007, 197 p.

13. SOLANS C., IZQUIERDO P., NOLLA J., AZEMAR N., GARCIA-CELMA M. J.

Nano-emulsions.

Current Opinion in Colloid and Interface Science, 2005, 10, p 102-110.

14. SALAGER J. L., ANTON R., ANDEREZ J. M., ET AUBRY J. M.

Formulation des microémulsions par la méthode du HLD.

Techniques de l'Ingénieur, traité Génie des procédés J2157, 2001.

15. SCHULMAN J., STOECKENIUS W. AND PRINCE L.

Mechanism of formation and structure of micro emulsions by electron microscopy.

Journal of Physical Chemistry, 1959, 63, p 1677-1680.

16. SHEPPARD E. AND TCHEUREKDJIAN N.

Comments on multiple-phase emulsions systems.

J. Colloid Interface Sci., 1977, 62, p 564-565.

17. BROCHETTE P.

Emulsification : Elaboration et étude des émulsions.

Techniques de l'Ingénieur, traité Génie des procédés J2150, 1999.

18. SONNEVILLE-AUBRUN O., BERGERON V., GULIK-KRZYWICKI T.

Surfactant films in biliquid foams.

Langmuir, 2000, 16, 4, p 1566-1579.

19. SALAGER J. L.

Formulation concept for the emulsion maker. In: Pharmaceutical Emulsions and Suspensions.

Nielloud F., Marti-Mestres G. éd, 2000, Chapter 2, p 18-72, Marcel Dekker, New York.

20. PARUTA TUAREZ E. A.

Emulsions inverses très concentrées: formulation, comportement rhéologiques et modélisation.

Thèse. Génie des procédés et des produits. France: INPL, 2010, 146 p.

21. ALLOUCHE J.

Développement de nouvelles méthodes pour l'élaboration d'émulsions multiples eau/huile/eau.

Thèse de doctorat, Génie des procédés, INLP, Nancy, 2003, 190 p.

22. LEAL-CALDERON F., HOMER S., GOH A., LUNDIN L.

W/O/W emulsions with high internal droplet volume fraction.

Food Hydrocolloids 2012, 27, p 30-41.

23. SOLANS C., ESQUENA J. AND AZEMAR N.

Highly concentrated (gel) emulsion, versatile reaction media.

Current Opinion in Colloid and Interface Science, 2003, 8, p 156 - 163.

24. ALVAREZ SOLANO O. A.

Emulsions inverses très concentrées: influence du procédé et de la formulation sur leurs propriétés rhéologiques.

Thèse. Génie des procédés. France: INPL, 2006, 151 p.

25. CABANE B. et HENON S.

Liquides: solutions, dispersions, émulsions, gels.

Edition Belin 2003, 448 p. ISBN 2701130255.

26. CHAPPAT M.

Colloids Surfaces, 1994, 91, 57 p.

27. DAVIES T. AND RIDEAL E. K.

Interfacial Phenomena.

2^e éd., Academic Press, New York, 1963.

28. PICKERING S. U.

Emulsions.

J Chem Soc, 1907, 91, p 2001-2021.

29. RAMSDEN W.

Separation of solids in the surface-layers of solutions and suspensions. Observations on surface-membranes, bubbles, emulsions, and mechanical coagulation.

Proc. R. Soc. London, 1904, 72, p 156-164.

30. BINKS B. P., HOROZOV T. S.

Colloidal Particles at Liquid Interfaces.

Cambridge University Press, Cambridge, 2006, Chapter 1.

31. FRELICHOWSKA J., BOLZINGER M., CHEVALIER Y.

Pickering emulsions with bare silica.

Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 2009, 343, p 70-74.

32. AVEYARD R., BINKS B. P., CLINT J. H.

Emulsions stabilised solely by colloidal particles.

Adv. Colloid Interface Sci., 2003, p 100-102, p 503-546.

33. LANGEVIN D., POTEAU S., HÉNAUT I. AND ARGILLIER J. F.

Crude Oil Emulsion Properties and their Application to Heavy Oil Transportation.

Science and Technology Rev. IFP, 2004, 59, p 511-521.

34. LIU X., YI C.H., ZHU Y., YANG Y., JIANG J., CUI Z.H., JIANG M.

Pickering emulsions stabilized by self-assembled colloidal particles of copolymers of P (St-alt-MAn)-co-P (VM-alt-MAn).

Journal of Colloid and Interface Science, 2010, 351, p 315-322.

35. ZHU Y., LU L.-H., GAO J., GUI Z.-G., BINKS B. P.

Effect of trace impurities in triglyceride oils on phase inversion of Pickering emulsions stabilized by CaCO₃ nanoparticles.

Colloids and Surfaces A: Physicochem. and Eng. Aspects, 2013, 417, p 126-132.

36. ARDITTY S.

Fabrication, stabilité et propriétés rhéologiques des émulsions stabilisées par des particules colloïdales.

Thèse, Physico-chimie de la matière condensée, Bordeaux: Université Bordeaux 1, 2004, N°2852, 187 p.

37. KHODJA Mohamed

Les fluides de forage: Etude des performances et considérations environnementales.

Thèse, Génie des Procédés et de l'Environnement, France: INPT, 2008, 198 p.

38. GROSSIORD J. L. AND SELLIER M.

Multiple emulsions: structure, properties and applications.

Editions de Santé, 1998.

39. SEYNABOU SOW

Emulsions stabilisées par des particules solides (émulsions de Pickering) pour des applications pharmaceutiques: Emulsions huile dans eau (huile d'olive).

Thèse, Dakar: Université Cheikh Anta Diop, FMPO, 2012, N°18, 78 p.

40. LE HIR A.

Pharmacie Galénique: Bonnes pratiques de fabrication des médicaments.

Abrégés MASSON, France, 2001, 8^e édition, p 158-167.

41. McCLEMENTS, D. J.

Food emulsions; principles, practice, and techniques.

Boca Raton, FL: CRC Press., 2005.

42. DRELICH A., GOMEZ F., CLAUSSE D., PEZRON I.

Evolution of water-in-oil emulsions stabilized with solid particles Influence of added emulsifier.

Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 2010, 365, p 171-177.

43. MASON T. G., WILKING J. N., MELESON K., CHANG C. B., GRAVES S. M.

Nanoemulsions : formation, structure, and physical properties.

Journal of Physics: Condensed Matter, 2006, 18, 41, p R635-R666.

44. AFNOR T73-409

Agents de surface: Préparation d'une émulsion, étude de ses propriétés, évaluation du pouvoir émulsifiant.

Edité par la société française de normalisation, Paris la Défense, 1986.

45. CANSELIER J. P. ET POUX M.

Procédés d'émulsification: mécanismes de formation des émulsions.

Techniques de l'Ingénieur, 2004; J2152, p 1-12.

46. TADROS T. F.

Fundamental principles of emulsion rheology and their applications.

Colloids Surf., A: Physicochem. and Eng. Aspects, 1994, 91, p 39-55.

47. EMMA MAGNUSSON, CHRISTER ROSEN, LARS NILSSON

Freeze-thaw stability of mayonnaise type oil-in-water emulsions.

Food Hydrocolloids, 2011, 25, p 707-715.

48. LETELLIER B.

Conception et développement d'un procédé générique de fabrication de dispersions aqueuses de résines en cuves mécaniquement agitées.

Thèse de doctorat, INPT, Toulouse, France, 2001.

49. PASHLEY R. M.

Phys. Chem. B, 2003, p 107, 1714.

50. WALSTRA P., SMULDERS P.

Emulsion formation and modern aspect of emulsions science.

Ed. B. P. Binks, 1998, chapter 2.

51. ABISMAIL B., CANSELIER J. P., WILHELM A. M., DELMAS H., GOURDON C.

Emulsification by ultrasound : drop size distribution and stability.

Ultrasonics Sonochemistry, 1999, 6, p. 75-83.

52. KANG W., GUO L., FAN H., MENG L., LI Y.

Flocculation, coalescence and migration of dispersed phase droplets and oil–water separation in heavy oil emulsion.

Journal of Petroleum Science and Engineering, 2012, 81, p. 177-181.

53. BERTHOD A.

Structures physico-chimiques de milieux dispersés, micelles émulsions et microémulsions.

Journal de chimie physique, 1983, 80, N°5.

54. SANFELD A., STEINCHEN A.

Emulsions stability, from dilute to dense emulsions; Role of drops deformation.

Advances in Colloid and Interface Science, 2008, 140, p. 1-65.

55. PETSEV D. N.

Mechanisms of emulsion flocculation.

Encyclopedia of Surface and Colloid Science. New York: Marcel Dekker, 2002.

56. MAZRAEH SHAHI M. L.

Effets combinés des paramètres de formulation et de procédé pour la conduite de l'opération de foisonnement en continu d'une émulsion alimentaire.

Thèse de doctorat, Génie des Procédés Alimentaires, Université Blaise Pascal, 2006, N°432, 242 p.

57. EUSTON S. R., HIRIST R.

Comparison of the concentration-dependent emulsifying properties of protein products containing aggregated and non-aggregated milk protein.

International Dairy Journal, 1999, 9, p 693-701.

58. DICKINSON E.

Milk protein interfacial layers and the relationship to emulsion stability and rheology.
Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2001, 20, p 197-210.

59. SRINIVASAN M., SINGH H., MUNRO P.

The effect of sodium chloride on the formation and stability of sodium caseinate emulsions.
Food Hydrocolloids, 2000, 14, p 497-507.

60. PUISIEUX F., SEILLER M.

Les systèmes dispersés: agents de surface et émulsion, 1989, Vol 5, 591 p.

61. AMEL B.

Importance des considérations environnementales dans l'étude des performances des additifs utilisés dans les fluides de forage.
Mémoire de magister. Ingénieur. Algérie : Université M'Hamed Bougara-Boumerdes, 2008, 103 p.

62. TAISNE L., WALSTRA P., CABANE B.

Transfer of Oil between Emulsion Droplets.
J. Colloid Interface Science, 1996, 184, 378 p.

63. DUTTA A., CHENGARA A., NIKOLOV A., WASAN D., CAMPBELL B.

Destabilization of aerated food products: effects of Ostwald ripening and gas diffusion.
Journal of Food Engineering, 2004, 62, p 177-184.

64. HUNTER R. J.

Foundations of Colloid Science. Oxford Univ. Press, New York, 1989.

65. ETTELAIE R., DICKINSON E., DU Z., MURRAY B.

Disproportionation of clustered protein-stabilized bubbles at planar air-water interfaces.
Journal of Colloid and Interface Science, 2003, 263, p 47-58.

66. YEO L. Y., MATAR O. K., PEREZ DE ORTIZ E. S., HEWITT G. F.

Phase inversion and associated phenomena.
Multiphase Science and Technology, 2000, Vol. 12, p 51-116.

67. SHINODA K. AND SAITO H.

The Stability of O/W Type Emulsions as Functions of Temperature and the HLB of Emulsifiers: The Emulsification by PIT-Method.
Journal of Colloid and Interface Science, 1969, 30, 258 p.

68. IZQUIERDO P., ESQUENA J., TADROS T. F., DEDEREN C., GARCIA M. J., AZEMAR N.

Formation and stability of nano-emulsions prepared using the phase inversion temperature method.
Langmuir, 2002, 18, p 26-30.

69. PENA A., SALAGER J. L.

Effect of stirring energy upon the dynamic inversion hysteresis of emulsions.
Colloid and Surface A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2001, 181, p 319-323.

70. SILVA F., PENA A., MINANA-PEREZ M., SALAGER J. L.

Dynamic inversion hysteresis of emulsions containing anionic surfactants. *Colloid and Surface A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1998, 132, p 221-227.

71. MIRA I., ZAMBRANO N., TYRODE E., MARQUEZ L., PENA A. A., PIZZINO A., SALAGER J.-L.

Emulsion catastrophic inversion from abnormal to normal morphology. 2. Effet of the stirring intensity on the dynamic inversion frontier.

Industrial & Engineering Chemistry Research, 2003, 42, 1, p 57-61.

72. DERJAGUIN B. V.

Theory of Stability of Colloids and Thin Films.

Plenum Press, New York, 1989.

73. SCHRAMM L. L.

Petroleum Emulsions: Basic Principles. In *Emulsions: Fundamentals and Applications in the Petroleum Industry*.

Schramm L. L. (éd.). ACS Advances in Chemistry Series, 1992, 231, 1 sq.

74. REDDY S. R. AND FOGLER H. S.

Emulsion Stability of Acoustically Formed Emulsion.

J. Phys. Chem., 1980, 84, 12, p 1570-1575.

75. PASHLEY R. M., RZECZOWICZ M., PASHLEY L. R. AND FRANCIS M. J.

De-Gassed water is a better cleaning agent.

J. Phys. Chem., 2005, B, 109, p 1231-1238.

76. ZHU S. C.

Etude de traitements physicochimiques d'épuration d'huiles de coupe: influence de leur formulation.

Thèse INSA Toulouse, 1990, N° 115.

77. MAMHOTRA M. AND WASAN D. T.

Interfacial rheological properties of adsorbed surfactant films with application to emulsion and foam stability.

Surf. Sci. Ser. 1988, 29, p 829-890, *Marcel Dekker, New York*.

78. PAL R. AND MASLIYAH Y.

Rheology of oil in water emulsions with added solids.

Chem. Eng. Sci., 1990, 46, p 985-994. *Eng. Sci.* 51, p 831-834.

79. YAN Y., PAL R. AND MASLIYAH J.

Rheology of oil-in-water emulsions with added solids.

Can. J. Chem. Eng., 1991, 68, p 25-27.

80. PAL A. AND MASLIYAH Y.

Rheology of clay-in-oil suspensions with added water droplets.

Chem. Eng. Sci., 1992, 47, p 967-970.

81. SCHICK M. J.

Nonionic surfactants.

Surfactants Science Series, 1980, 1, Marcel Dekker Inc. New York.

82. CHEMICAL ECONOMICS HAND BOOK

Chemical information service: Stanford research institute.

Menlo Park, Calif, 1986.

83. Mc MUTCHEON'S

Emulsifiers and detergents.

North American edition, 1986, McMutcheon division, M. C. Publishing Co. Glen park, N.

84. SVETGOFF J. A.

Demulsification Key to Production Efficiency.

Petroleum Engineer International, 1989, 61, 8, 28.

85. LAGALY G., REESE M. AND ABEND S.

Smectites as colloidal stabilizers of emulsions, I. Preparation and properties of emulsions with smectites and nonionic surfactants.

Applied Clay Science, 1999, 14, p 83-103.

86. FRIBERG S. E. AND JONES S.

Emulsions.

Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4^e éd., J. Wiley and Sons, New York, 1994, p 393-412.

87. SCHMIDTS T., DOBLER D., GULDAN A.-C., PAULUS N., RUNKEL F.

Multiple w/o/w emulsions-using the required HLB for emulsifier evaluation.

Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects, 2010, 372, p 48-54.

88. MEIER W., GREUNE G., MEYBOOM A. AND HOFMANN K. P.

Eur Biophys J., 2000, 29, 113 p.

89. LOGLIO G., PANDOLFINI P., MILLER R., MAKIEVSKI A. V., RAVERA F., FERRARI M. AND LIGGIERI L.

Drop and Bubble Shape Analysis as Tool for Dilational Rheology Studies of Interfacial Layers, in Novel Methods to Study Interfacial Layers.

Studies in Interface Science, 2001, 11, p 439-485, D. Möbius and R. Miller (Eds.), Elsevier, Amsterdam.

90. LIGGIERI L., ATTOLINI V., FERRARI M. AND RAVERA F.

J. Colloid Interface Sci., 2002, 255, 225.

91. CHAN C. V., ELLIOTT J. A. W. AND WILLIAMS M. C.

Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp. 2003, 260, p 211-218.

92. LISSANT K. J.

In: Demulsification-industrial applications.

Surfactants science series, 13 Marcel Dekker, New York, 1983, 121 p.

93. DALMAZZONE C., NOIK C., GLENAT P., DANG F.

Development of a Methodology for the Optimization of Dehydration of Extra-Heavy Oil Emulsions.
SPE121669, 2009.

94. FLESINSKI L.

Etude de la stabilité des émulsions et de la rhéologie interfaciale des systèmes pétrole brut/eau: influence des asphaltènes et des acides naphténiques.

Thèse, Génie des Procédés, Université de PAU et des PAYS de l'ADOUR, 2011, 130 p.

95. CLAUSSE D., GOMEZ F., DALMAZZONE C., NOIK C.

A method for the characterization of emulsions, thermogravimetry: application to water-in crude oil emulsion.

J. Colloid Interface Sci., 2005, 287, p 694-703.

96. OPAWALE A.

Oilfield Emulsion Control: A Major Issue During Heavy Crude Oil Production. *Abuja, Nigeria, 2009, SPE128352.*

97. GUIHARD J. AND HANOT.

Les agents tensioactifs et surfactif.

[http://www.google.sn/search=agents + tensioactifs](http://www.google.sn/search=agents+tensioactifs), Consulté le 14/12/2011. Mise à jour le 20/11/2007.

98. NOGUEIRA DUARTE L. J.

Extraction à deux phases aqueuses à l'aide d'alcools polyéthoxylés en vue de l'élimination de polluants organiques et d'ions métalliques.

Thèse. Génie des procédés et de l'environnement. France: Institut National Polytechnique de Toulouse, 2005, N° 2238, 225 p.

99. KIENTZ J. P.

Les tensioactifs.

[https://www.google.sn/search=tensioactifs et Kientz](https://www.google.sn/search=tensioactifs+Kientz), Consulté le 14/12/2011.

100. MAYSOUNABE T.

Notions Générales sur la physico-chimie des interfaces. Notions de tensioactifs,

[perso.wanadoo.fr], 29.8 Ko, 2003.

101. ROSEN M. J.

Surfactants and Interfacial Phenomena.

3rd ed., Hoboken: John Wiley & Sons, Inc., 2004.

102. BORDES R.

Synthèse, physicochimie et polymérisation de tensioactifs paires d'ions dérivés du Norbornene.

Thèse. Université Toulouse III – Paul Sabatier, 2007, 232 p.

103. LES TENSIOACTIFS (Montpellier) disponible sur <http://webpeda.ac-montpellier.fr/wspc/ABCDORGA/Famille/TENSIOACTIFS.html>, consulté le 14/12/2011.

104. JÖNSSON B., LINDMAN B., HOLMBERG K., KRONBERG B.

Surfactants and Polymers in Aqueous Solution.

Ed. John Wiley & Sons, 1998, Chapter 1.

105. SCHWARTZ A. M., PERRY J. W., BERCH J.

« Surface Active Agents and Detergents ».

R. Krieger Pub. Co., New York, 1977, 2.

106. HOST S., ROCHER M.

Tensioactifs et oléagineux.

ADEME (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie), 2001.

107. HOLMBERG K., JONSSON B., KRONBERG B., LINDMAN B.

Surfactants and Polymers in Aqueous Solution.

John Wiley & Sons Ltd, 2e Ed, 2003.

108. BOGNOLO G.

Tensioactifs non ioniques : Mise en œuvre industrielle.

Techniques de l'ingénieur, Paris, 2004, J2265.

109. BERTHOD A., TOMER S., DORSEY J. G.

Polyoxyethylene alkyl nonionic surfactants: physicochemical properties and use for cholesterol determination in food.

Talanta, 2001, 55, p 69-83.

110. LE PERCHEC P.

Les molécules de la beauté, de l'hygiène et de la protection.

CNRS Éditions Nathan 1994.

111. TENSIOACTIFS disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Tensioactif>, consulté le 14/12/11.

112. Myers D.

Surfactant science and technology.

John Wiley and Sons 3rd ed, 2006.

113. BOGNOLO G.

World Surfactants Congress CESIO, 7th, Paris (France), 2008, O-B07.

114. BEHLER A., BIERMAN M., HILL K., RATHS H. C., SAINT VICTOR M. E., UPHUES G.

Reactions and synthesis in surfactant systems.

Surfactant science series, Ed. J. Texter 2001, 100.

115. TENSIOACTIFS (techno-science) disponible sur www.techno-science.net/?onglet=glossaire&définition=6785.

116. LARPENT C.

Tensioactifs.

Techniques de l'ingénieur, Traité Génie des Procédé, 1995, Paris, K342.

117. DAUVERGNE J.

Synthèse et étude physico-chimique de nouveaux tensioactifs utilisables pour la cristallisation 2D sur film lipidique et l'étude des protéines membranaires.

Thèse de doctorat, Université d'Avignon et des Pays de Vaucluse, 2010, 308 p.

118. EVANS D. F. AND WENNERSTRÖM H.

The colloidal domain : where physics, chemistry, biology and technology meet (Le domaine des colloïdes : là où la physique, la chimie, la biologie et la technologie se rencontrent).

Wiley, 1998, Chap. 11, p 451-98.

119. LEAL-CALDERON F., SCHMITT V. & BIBETTE J.

Emulsion Science. Basic Principles. 2nd version. Springer-Verlag, 2007.

120. PINNA N.

Le système micellaire inverse,

2003, chapitre III, [www.fsagx.ac.be], 16.5 Ko.

121. PATIST A., OH S. G., LEUNG R., SHAH D. O.

Kinetics of micellization: its significance to technological processes.

Colloids and Surfaces A: Phys. Eng. Asp., 2001, 176, p 3-16.

122. ROSEN M. J., DAHANAYAKE M.

Industrial Utilization of Surfactants: Principles and Practice.

AOCS Press, Champaign, 2000.

123. MAYOT ESTELLE

Monobactames et triazoles fluorocarbones amphiphiles : vers des systèmes cationiques à propriétés multiples.

Thèse de doctorat, Chimie et Physico-chimie Moléculaires, Université Henri Poincaré, Nancy 1, 2007, N° 1380, p. 282.

124. GRIFFIN W. C.

Classification of Surface Active Agents by HLB.

Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 1949, 1, p 311-326.

125. PORE J.

Emulsions et microémulsions, émulsions multiples.

Technique des Industries des Corps Gras, Paris, France, 1992.

126. TEDAJO G. M., BOUTTIER S., FOURNIAT J., GROSSIORD J.-L., MARTY J. P., SEILLER M.

Release of antiseptics from the aqueous compartments of a w/o/w multiple emulsion.

International Journal of Pharmaceutics, 2005, 288, p 63-72.

127. MATHIS A.

Les produits tensioactifs.

Bulletin de l'union des physiciens, 1992, 6, n° 749, p 1487-1501.

128. HOLMBERG K.

Surfactants: Preparation, Applications, and Biodegradability, 2nd ed.
Surfactant Science Series, 2003, 114, Marcel Dekker, New York.

129. CLAUZEL M.

Désorption forcée de tensioactifs à l'interface polymère-eau.
Thèse. Physico-chimie de la matière molle. Université Louis Pasteur Strasbourg I, 2006, 206 p.

130. BRICENO M. I.

Effets combinés de la physico-chimie et de l'hydrodynamique dans la préparation des émulsions O/W concentrées.
Thèse de doctorat, INPT, France, 2001.

131. SALAGER J. P., ANTON R., AUBRY J.-M.

Formulation des émulsions par la méthode du HLD.
Technique de l'Ingénieur, 2006, Vol. Génie des Procédés J2, Chapter 158, p 1-16.

132. OSTWALD W.

Beiträge zur kenntnis des emulsionen.
Kolloid Z., 1910, 6, p 103-109.

133. BANCROFT W. D.

The theory of emulsification.
Journal of Physical Chemistry, 1913, 17, N° 6, p 501-519.

134. GALINDO ALVAREZ J. M.

Etude de l'inversion de phase catastrophique lors de l'émulsification de produits visqueux.
Thèse de doctorat, Génie des Procédés et des Produits, France : Institut National Polytechnique de Lorraine, 2008, 179 p.

135. HARKING W. D., DAVIES E. C. H. AND CLARK G. L.

The orientation of molecules in the surfaces of liquids, the energy relations at surfaces, solubility, adsorption, emulsification, molecular association and the effect of acids and bases in interfacial tension (Surface energy VI).
Journal of the American Chemical Society, 1917, 39, p 541-596.

136. FINKLE P., DRAPER H. D. AND HILDEBRAND J. H.

The theory of emulsification.
Journal of the American Chemical Society, 1923, 45, p 2780-2788.

137. VERDINELLI V., MESSINA P. V., SCHULZ P. C., VUANO B.

Hydrophile-lipophile balance (HLB) of *n*-alkane phosphonic acids and their salts.
Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 2008, 316, p 131-135.

138. RICARDO C. PASQUALI, TAUROZZI M. P., BREGNI C.

Some considerations about the hydrophilic-lipophilic balance system.
International Journal of Pharmaceutics, 2008, 356, p 44-51.

139. LEI ZHANG, GUOHE QUE.

Influence of the HLB parameter of surfactants on the dispersion properties of brine in residue.
Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 2008, 320, p 111-114.

140. LEE J.-M., LIM K.-H.

Changes in morphology of three-phase emulsions with temperature in ternary amphiphile/oil/water systems.
Colloids and Surfaces A: Physicochem. and Eng. Aspects, 2004, 248, p 57-65.

141. MARQUEZ L., GRACIAA A., LACHAISE J., SALAGER J.-L., ZAMBRANO N.

Hysteresis behaviour in temperature-induced emulsion inversion.
Polymer International, 2003, 52, p 590-593.

142. SJÖBLOM J.

Encyclopedic Handbook of Emulsion Technology.
Ed. Marcel Dekker, 2001, p 541-594.

143. FERNANDEZ P., ANDRE V., RIEGER J., KUHNLE A.

Nano-emulsion formation by emulsion phase inversion.
Colloids and Surfaces A: Physicochem. and Eng. Aspects, 2004, 251, p 53-58.

144. WINSOR P.

Solvent properties of amphiphilic compounds.
Butter worths: London, 1954.

145. BOURREL M., BIAIS J., BOTHOREL P., CLIN B., LALANNE P.

Phase behavior of microemulsion. Thermodynamics of the R-theory.
Journal of Dispersions Science and Technology, 1991, 12, p 531-545.

146. DAMES M.

Gestion de procédés discontinus : Méthodologie de modélisation et d'optimisation d'opérations de dispersion liquide-liquide en cuve agitée.
Thèse, INPT, Génie des Procédés et Environnement, 2005, N° 2243, 173 p.

147. SCHULTZ S., WAGNER G., URBAN K. AND ULRICH J.

High-pressure homogenization as a process for emulsion formation.
Chemical Engineering and Technology, 2004, 27, p 361-368.

148. URBAN K., WAGNER G., SCHAFFNER D., ROGLIN D., ULRICH J.

Rotor-stator and disc systems for emulsification processes.
Chemical Engineering and Technology, 2006, 29, p 24-31.

149. RENOUF S.

Etude d'un procédé d'émulsification. Suivi rhéologique in situ dans un rhéo-émulseur et formation de gouttes primaires dans un champ d'écoulement.
Thèse de Doctorat, INPL, Nancy, France, 2000.

150. STANG M., SCHUCHMANN H. & SCHUBERT H.

Emulsification in high pressure homogenizers.
Engineering in Life Sciences, 2001, 1, p 151-157.

151. BEHREND O., AX K. & SCHUBERT H.

Influence of continuous phase viscosity on emulsification by ultrasound. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2000, 7, p 77-85.

152. CANCELIER J. P., DELMAS H., WILHELM A. M., ABISMAIL B. Ultrasound emulsification, an overview.

Journal of Dispersion Science and Technology, 2002, 23, p 333-349.

153. NAKASHIMA T., SHIMIZU M. AND KUKIZAKI M.

Membrane emulsification operation manuel.

Miyazaki, Japan, Industrial Research Institute of Miyazaki, 1991.

154. JOSCELYNE S. AND TRÄGRADH G.

Membrane emulsification, a literature review.

Journal of Membrane Science, 2000, 169, p 107-117.

155. CHARCOSSET C., LIMAYEM I., & FESSI H.

The membrane emulsification process-A review.

Journal of Chemical Technology and Biotechnology, 2004, 79, p 209-218.

156. VLADISAVLJEVIC G. T. AND WILLIAMS R. A.

Recent developments in manufacturing emulsions and particulate products using membrane.

Advances in Colloid and Interface Sciences, 2005, 113, p 1-20.

157. PERRIER-CORNET J. M., MARIE P. & GERVAIS P.

Comparison of emulsification efficiency of protein-stabilized oil-in-water emulsions using jet, high pressure and colloid mill homogenization.

Journal of Food Engineering, 2005, 66, p 211-217.

158. LESTREIT J. M., MORALI A., LORIEUL F., MAY I.

Différentes méthodes de contrôle granulométrique des émulsions lipidiques appliquées à l'étude de la stabilité de mélanges ternaires destinés à la nutrition parentérale infantile.

Nutr Clin Metabol, 1997, 11, p 191-200.

159. TZOUMAKI M. V., MOSCHAKIS T., KIOSSEOGLOU V., BILIADERIS C. G.

Oil-in-water emulsions stabilized by chitin nanocrystal particles.

Food Hydrocolloids, 2011, 25, p 1521-1529.

160. PANNATIER A., JENNER P., TESTA B. AND ETTER J. C.

The skin as a drug-metabolizing organ.

Drug Metab Rev, 1978, 8, p 319-343.

161. MONTEIRO-RIVIERE N.

Structure and function of skin. In : Dermal absorption models in toxicology and pharmacology.

Ed. Riviere J. E. Taylor & Francis, 2005, p 1-19.

162. FRELICHOWSKA J.

Emulsions stabilisées par des particules solides: études physico-chimiques et évaluation pour l'application cutanée.

Thèse de Doctorat. Lyon : Université Claude Bernard Lyon 1, 2009, n°009, 211 p.

163. MELISSOPOULOS A., LEVACHER C.

La peau: structure et physiologie.

Tec & Doc Lavoisier, Editions Médicales Internationales, 1998.

164. CROSS S. E. AND ROBERTS M. S.

Effects of dermal blood flow, lymphatics and binding as determinants of topical absorption, clearance and distribution. In: Dermal absorption models in toxicology and pharmacology.

Ed. Riviere J. E. Taylor & Francis, 2005, p 249-279.

165. CALYBEAUTY

Les émulsions: eau dans huile & huile dans l'eau.

Google. Consulté le 14/12/2011. Mise à jour le 27/07/2012 by Caly. Disponible sur <http://www.calybeauty.com>.

166. SCCP (Scientific Committee on Consumer Products, European Commission).

Opinion on basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients.

SCCP/0970/2006.

167. KHALIL A., PUEL F. R., CHEVALIER Y., GALVAN J.-M., RIVOIRE A.

Study of droplet size distribution during an emulsification process using *in situ* video probe coupled with an automatic image analysis.

Chemical Engineering Journal, 2010, p 8.

168. LUCKS J. S., MÜLLER B. W., KLÜTSCH K.

Parenteral fat emulsions: structure, stability and application. In : Pharmaceutical Emulsions and Suspensions.

Nielloud F., Marti-Mestres G. éd, 2000, Chapter 6, p 229-257, Marcel Dekker, New York.

169. DAVIS S. S., HADGRAFT J., PALIN K. J.

Medical and pharmaceutical applications of emulsions. In: Encyclopedia of emulsion technology.

Becher P. éd, 1983, 2, Marcel Dekker, New York.

170. AUCOUTURIER J., DUPUIS L., GANNE V.

Adjuvants designed for veterinary and human vaccines.

Vaccine, 2001, 19, p 2666-2672.

171. CRAIG D. Q. M., PATEL M. J., ASHFORD M.

Administration of emulsions to the gastrointestinal tract. In: Pharmaceutical Emulsions and Suspensions.

Nielloud F., Marti-Mestres G. éd, 2000, Chapter 10, p. 323-360, Marcel Dekker, New York.

172. HAUSS D. J.

Oral lipid-based formulations.

Adv. Drug Deliv. Rev., 2007, 59, p 667-676.

173. PUISIEUX F., SEILLER M., DEVISSAGUET J.-P.

Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel progrès pour la thérapeutique.

Ann Pharm Fr 2006, 64, p 219-259.

174. COURNARIE F., LECHAPTOIS E., GHANASSI Z.

Les émulsions multiples, nouveaux vecteurs de principes actifs pour la voie orale.

STP Pharma Pratiques, 2002, 12, 4, p 184-195.

175. BEGLEY M., GAHAN C. G. M. & HILL C.

The interaction between bacteria and bile.

FEMS Microbiology Reviews, 2004, 29, p 625-651.

176. KIMOTO H., OHMOMO S., NOMURA M., KOBAYASHI M. & OKAMOTO T.

In vitro studies on probiotic properties of lactococci.

Milchwissenschaft, 2000, 55, p 245-249.

177. VINDEROLA C. G. & REINHEIMER J. A.

Lactic acid starter and probiotic bacteria: A comparative “in vitro” study of probiotic characteristics and biological barrier resistance.

Food Research International, 2003, 36, p 895-904.

178. HOOLIHAN L. K.

Prophylactic and therapeutic uses of probiotics.

Journal of the American Dietetic Association, 2001, 101, p 229-241.

179. SAETTONE M. F., GIANNACCINI B., MONTI D.

Ophthalmic emulsions and suspensions. In: Pharmaceutical Emulsions and Suspensions.

Nielloud F., Marti-Mestres G. éd, 2000, Chapter 9, p 303-322, Marcel Dekker, New York.

180. KULKARNI P.

Review : uveitis and immunosuppressive drugs.

J Ocul Pharmacol Ther 2001, 17, p 181-187.

181. ITALIA J. I., BHARDWAJ V., RAVI KUMAR M. N. V.

Disease, destination, dose and delivery aspects of ciclospor: the state of the art.

Drug Discov Today 2006, 11, p 846-854.

182. DI TOMMASO C., BEHAR-COHEN F., GURNY R., MÖLLER M.

Colloidal systems for the delivery of cyclosporin A to the anterior segment of the eye.

Annales Pharmaceutiques Françaises 2011, 69, p 116-123.

183. MAISSA C., GUILLON M., SIMMONS P., VEHIGE J.

Effect of castor oil emulsion eye drops on tear film composition and stability.

Cont Lens Anterior Eye 2010, 33, p 76-82.

184. DING S.

Recent developments in ophthalmic drug delivery.

PSTT, 1998, 1, 8, p 328-335.

Serment de Galien

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

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

D'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 ;

De 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.

PERMIS D'IMPRIMER

Vu :

Le président du jury

Vu :

Le Doyen.....

Vu et Permis d'imprimer

Pour le recteur, le Président de l'assemblée d'Université Cheikh Anta Diop de Dakar et par délégation

Le Doyen