

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 05

LA FORMULATION D'UNE EMULSION  
EN UTILISANT UN PLAN D'EXPERIENCES

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

PAR

Mr. Sami AGDACH

*Né le 28 Mars 1991 à Toulouse*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Emulsion – Formulation – Amande – Plan de mélanges.

JURY

Mr. A. LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

Mr. Y. RAHALI

Professeur de Pharmacie Galénique

Mr. R. NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Mr. M. BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYA OUI Mohamed	Neurologie

### **Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

### **Décembre 1989**

Pr. ADN AOUI Mohamed	Médecine Interne – <b><u>Doyen de la FMPR</u></b>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <b><u>Doyen de la FMPO</u></b>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <b><u>Dir. du Centre National PV</u></b>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation

Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique



Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie *(mise en disponibilité)*  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

### Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtiham	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie

Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr. ZOUBIR Mohamed\*  
Pr. TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*

Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo ptisiologie  
Hématologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamyia  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Microbiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

## Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

## Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie

Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





*Dédicaces*



## *A ma mère*

*Tu as sacrifié beaucoup de ton temps et de ton énergie pour m'éduquer et m'inculquer des valeurs sans lesquelles je ne serais pas ce que je suis aujourd'hui et un simple paragraphe ne suffira jamais pour une telle dédicace. Tu as toujours été là pour m'encourager et me donner ce dont j'ai besoin. Tu as toujours été un modèle de détermination et d'ambition pour moi et je suis fier d'avoir une mère comme toi. J'espère que tu seras fière de mon travail.*

## *A mon père*

*Tu as été mon brillant prédécesseur au sein de notre faculté et ton nom n'a pas toujours été facile à porter. J'espère que j'apporterai à la pharmacie autant que ce que tu as apporté à la médecine. Ton parcours m'a toujours inspiré et m'a poussé à donner le meilleur de moi-même.*

## *A Mohammed MALKI*

*Nous avons vécu de très bons moments ensemble avant et tout au long de mon parcours et tes nombreux conseils m'ont été d'une grande utilité. Je me souviens comme si c'était hier de mon stage de 3<sup>ème</sup> que j'ai passé au sein de ton cabinet, ça restera à jamais le premier d'une longue série et mon premier contact avec le monde professionnel. Je te remercie pour ta présence.*

## *A ma très chère Sara*

*Nous avons vécu de nombreuses aventures ensemble durant ces longues années d'études. Nous avons tout connu durant notre parcours, de la réussite, quelques déceptions, des larmes de joie comme de détresse mais nous sommes toujours restés soudés et nous sommes en train d'entrevoir le bout d'un long tunnel. Ce ne fut pas des années faciles mais ta présence les a rendues agréables et je suis heureux de les avoir vécues avec toi.*

## *A Khadija Bennani*

*A une encadrante de stage pas comme les autres. Ton professionnalisme, ta rigueur, ton implication au sein de Maphar ainsi que la confiance que tu as placée en moi n'ont fait que renforcer l'amour que je porte pour l'industrie pharmaceutique. Tu m'as impliqué dans de nombreux travaux et tu m'as aidé à prendre mes responsabilités. Je n'oublierai jamais ton aide si précieuse.*

## *A Mariyam et Houda EL YASSINI*

*J'ai la chance de vous connaître depuis le début de mon parcours et vous avez toujours été présentes pour m'encourager et me soutenir. Vous m'avez donné des ailes et je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous souhaite respectivement un excellent parcours universitaire et une merveilleuse vie de maman.*

## *A Siham ELFOUNINI*

*Avant cette aventure nous n'étions que de simples cousins lointains sans histoire commune mais ces années d'études m'ont permis de découvrir une personne exceptionnelle et une cousine pas comme les autres. J'espère que tu seras fière de mon travail et que le tien sera encore meilleur.*

## *A toutes mes tantes et tous mes oncles*

*Notamment Afifa EL JIRARI, Aziz et Mohammed AGDACH, Souad et Hassania AGDACH.*

## *A mes cousins et cousines*

*A la famille BenBarka, à la famille IMANI, à la famille MALKI*

*En témoignage de mon respect et mon affection.*

*A tous mes amis des différentes promotions de  
pharmacie et de médecine*

*Vous avez tous contribué de près ou de loin à ma réussite, vous m'avez guidé pour les uns, soutenu dans les moments difficiles pour les autres. Ce fut une belle aventure universitaire à vos côtés et j'espère qu'elle se poursuivra au niveau professionnel.*

*A tous mes amis des autres écoles, du F.U.S.  
(notamment Ismail, Abbas et Nizar) et du laboratoire  
pharmaceutique Maphar*

*Vous m'avez permis de sortir de temps à autre de l'univers pharmaceutique et de pratiquer différentes activités extra-universitaires avec vous ce qui fut d'une très grande importance pour moi.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de notre haute considération.*



*Remerciements*

*A notre maitre et président de thèse*

*Monsieur le professeur Abdelkader LAATIRIS*

*Professeur de pharmacie galénique*

*Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez accordé en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de notre haute considération.*

*A notre maitre et rapporteur de thèse*

*Monsieur le professeur Younes RAHALI*

*Professeur de pharmacie galénique*

*C'est un immense honneur pour moi d'avoir pu travailler à vos côtés. Nous partageons les mêmes valeurs et j'ai vécu une excellente expérience avec vous durant cette année.*

*Vos nombreux conseils me seront utiles à jamais et je suis fier de vous avoir eu comme directeur de thèse. Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée.*

*Veillez accepter Monsieur, l'expression de ma profonde*



*A notre maitre*

*Monsieur le professeur Rachid NEJJARI*

*Professeur de pharmacognosie*

*Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez accordé  
en acceptant de faire parti du jury de cette thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de  
notre haute considération.*

*A notre maitre*

*Monsieur le professeur Mustapha BOUATIA*

*Professeur de chimie analytique*

*Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez accordé en acceptant d'assister à cette thèse et de la juger.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre respect et de notre haute considération.*



*Liste des illustrations*

## Liste des figures

---

Figure 1: Représentation d'une émulsion simple .....	5
Figure 2: Représentation d'une émulsion multiple .....	5
Figure 3: Représentation des deux types d'émulsions (H/E et E/H) .....	7
Figure 4: Représentation d'une émulsion monodispersée (gauche) et polydispersée (droite). .....	8
Figure 5: Représentation de la structure d'un tensioactif .....	9
Figure 6: Représentation de la structure d'un tensioactif anionique .....	10
Figure 7: Représentation de la structure d'un tensioactif cationique.....	11
Figure 8: Représentation de la structure d'un tensioactif amphotère .....	12
Figure 9: Représentation de la structure d'un tensioactif non ionique .....	12
Figure 10: Représentation de la tension interfaciale entre deux phases liquides 1 et 2. ....	14
Figure 11: Représentation de la structure d'une micelle ( 17) .....	16
Figure 12: Lavage d'une émulsion H/E à l'eau du robinet .....	22
Figure 13: Représentation de la granulométrie par laser.....	26
Figure 14: Détermination du sens d'une émulsion par la méthode des colorants.....	27
Figure 15: Détermination du sens d'une émulsion par conductimétrie.....	28
Figure 16: Viscosimètre à chute de bille (Höppler) .....	28
Figure 17: Photo d'une centrifugeuse .....	29
Figure 18: Représentation du phénomène de coalescence .....	30
Figure 19: Représentation des phénomènes de sédimentation (en HAUT) et de crémage (en BAS) ..	31
Figure 20: Représentation du phénomène de floculation dans une émulsion H/E .....	32
Figure 21: Photo d'un flacon d'Intralipide® .....	34
Figure 22: Photo d'un amandier .....	42
Figure 23: Huile d'amande extraite à partir d'amandes .....	43
Figure 24: Photo d'une crème à base d'huile d'amande .....	46
Figure 25: Représentation graphique d'un mélange binaire.....	49
Figure 26: Représentation d'un mélange binaire sur un segment.....	49
Figure 27: Représentation graphique d'un mélange ternaire.....	50
Figure 28: Représentation graphique d'un mélange quaternaire .....	51
Figure 29: Représentation d'un plan de mélanges en réseaux.....	52

Figure 30: Représentation d'un plan de mélanges centré.....	53
Figure 31: Représentation d'un plan de mélanges centré augmenté.....	54
Figure 32: Représentation graphique des modèles linéaire, quadratique et cubique pour un mélange à deux constituants X1 et X2. ....	55
Figure 33: Représentation graphique des courbes isoréponses .....	57
Figure 34: Photo illustrant le début la manipulation.....	65
Figure 35: Photo illustrant les tubes « AVANT CENTRIFUGATION ». ....	66
Figure 36: Photo la centrifugation des tubes à une vitesse de 1000 tr/min pendant une durée de 5 minutes.....	70
Figure 37: Plan de mélanges en 2D pour une proportion en eau de 70% .....	74
Figure 38: Plan de mélanges en 3D pour une proportion en eau de 70% .....	74
Figure 39: Plan de mélanges en 2D pour une proportion en eau de 75% .....	75
Figure 40: Plan de mélanges en 3D pour une proportion en eau de 75% .....	75
Figure 41: Plan de mélanges en 2D pour une proportion en eau de 80% .....	76
Figure 42: Plan de mélanges en 3D pour une proportion en eau de 80% .....	76
Figure 43: Photo de la boîte de carbopol à dissoudre .....	79
Figure 44: Photo de la balance utilisée pour mesurer la quantité en carbopol .....	80
Figure 45: Figure 45. Photo de l'éprouvette de 100 ml utilisée pour prélever l'eau .....	80
Figure 46: Solution de carbopol 1% obtenue après agitation.....	81
Figure 47: Soude à utiliser dans notre préparation .....	81
Figure 48: Solution de soude à 20% obtenue après agitation.....	82
Figure 49: Photo de la micropipette utilisée pour le prélèvement de la soude à 20%.....	83
Figure 50: Photo de l'émulsion après ajout de la solution de soude.....	85
Figure 51: Photo de l'émulsion finale.....	86
Figure 52: Phase initiale de la détermination du sens de l'émulsion .....	86
Figure 53: Phase intermédiaire de la détermination du sens de l'émulsion .....	87
Figure 54: Phase finale de la détermination du sens de l'émulsion.....	87

## Liste des tableaux

---

Tableau I: Phase hydrophile / phase lipophile,.....	6
Tableau II: Caractérisation des deux types d'émulsions en fonction de la nature des deux phases constitutives.....	6
Tableau III: Influence du diamètre moyen des gouttelettes sur l'aspect macroscopique d'une émulsion	8
Tableau IV: HLB de certains tensioactifs (21).....	18
Tableau V: Proportions choisies pour la préparation des émulsions .....	61
Tableau VI: Quantités en masse pour 3g de masse finale.....	62
Tableau VII: Quantités en masse pour 3g de masse finale.....	63
Tableau VIII: Quantités finales en volumes.....	64
Tableau IX: Résultats de la manipulation avant et après centrifugation .....	67
Tableau X: Résultats de la manipulation avant et après centrifugation et après remise en dispersion ..	71
Tableau XI: Quantités initiales en constituants de l'émulsion n°4 .....	78
Tableau XII: Quantités finales en constituants de l'émulsion n°4.....	78

## Liste des abréviations

---

A	: Indice d'acide
CMC	: Concentration micellaire critique
d	: Diamètre
E/H	: Eau dans huile
H/E	: Huile dans eau
H/L	: Phase hydrophile dans phase lipophile
HLB	: Hydrophile lipophile balance
HLBc	: Hydrophile lipophile balance critique
L/H	: Phase lipophile dans phase hydrophile
ml	: Millilitre
Nm	: Nanomètre
O/W	: Oil in water
R.E.D.	: Remise en dispersion
S	: Indice de saponification
TA	: Tensioactif
W/O	: Water in oil



# *Sommaire*



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Premiere partie : Etude theorique de la preparation d'une emulsion</b> .....	3
<b>I. LES EMULSIONS</b> .....	4
1. Définition d'une émulsion.....	4
2. Classification des émulsions .....	4
2.1. Nombre de phases .....	5
2.2. Nature des phases de l'émulsion.....	6
2.3. Taille des gouttelettes .....	7
3. Etude des tensioactifs .....	8
3.1. Définition d'un tensioactif .....	9
3.2. Structure des tensioactifs .....	9
3.3. Classification des tensioactifs.....	10
3.3.1. Tensioactifs anioniques .....	10
3.3.2. Tensioactifs cationiques .....	11
3.3.3. Tensioactifs amphotères .....	12
3.3.4. Tensioactifs non ioniques .....	12
3.4. Pouvoirs et rôles des tensioactifs .....	13
3.5. Propriétés physico-chimiques des tensioactifs.....	13
3.5.1. Notion de tension interfaciale .....	14
3.5.2. Adsorption aux interfaces.....	15
3.5.3. Phénomène de micellisation .....	15
3.6. Notion de HLB.....	18
3.6.1. Définition.....	18
3.6.2. Calcul du HLB .....	19
3.6.3. Notion de HLB critique.....	19
4. Formulation d'une émulsion .....	21
4.1. Variables de formulation .....	21
4.2. Etapes préliminaires .....	22
4.2.1. Choix du type d'émulsion.....	22
4.2.2. Choix du rapport phase interne-phase externe.....	23

4.2.3.	Choix du tensioactif .....	23
4.2.4.	Choix du protocole de formulation .....	24
4.2.5.	Essais de sélection.....	25
5.	Etude de l'instabilité des émulsions .....	30
5.1.	Types d'instabilités .....	30
5.1.1.	La coalescence .....	30
5.1.2.	Le crémage et la sédimentation.....	30
5.1.3.	La floculation.....	31
5.1.4.	L'inversion de phase .....	32
5.1.5.	Le mûrissement .....	32
5.2.	Facteurs influençant la stabilité d'une émulsion.....	33
5.3.	Solutions pour résoudre les problèmes d'instabilité .....	34
6.	Utilisations des émulsions .....	34
6.1.	Les émulsions médicamenteuses .....	34
6.1.1.	Emulsions parentérales.....	34
6.1.2.	Emulsions topiques .....	37
6.1.3.	Emulsions pour la voie orale .....	38
6.1.4.	Emulsions pour la voie ophtalmique.....	38
6.2.	Les émulsions en cosmétologie.....	39
6.3.	Les émulsions alimentaires.....	40
6.4.	Autres applications des émulsions .....	40
7.	Conclusion .....	41
II.	ETUDE DE L'HUILE D'AMANDE.....	42
1.	Origine.....	42
2.	Composition chimique.....	43
3.	Obtention de l'huile d'amande.....	43
4.	Caractéristiques organoleptiques .....	44
5.	Caractéristiques physico-chimiques .....	44
6.	Bienfaits de l'huile d'amande douce.....	44
7.	Utilisations de l'huile d'amande .....	45

8.	Conservation .....	46
9.	Toxicité.....	46
III.	NOTION DE PLANS D'EXPERIENCES .....	47
1.	Introduction.....	47
2.	Contrainte fondamentale des mélanges .....	48
3.	Représentation géométrique des mélanges.....	48
3.1.	Cas des mélanges binaires .....	48
3.2.	Cas des mélanges ternaires .....	50
3.3.	Cas des mélanges quaternaires.....	51
4.	Plans de mélanges classiques.....	52
4.1.	Plans de mélanges en réseaux.....	52
4.2.	Plans de mélanges centrés .....	53
4.3.	Plans de mélanges centrés augmentés.....	53
5.	Modèles mathématiques des plans de mélanges .....	54
6.	Plans de mélanges optimaux.....	55
7.	Analyse statistique par analyse de la variance.....	56
8.	Illustration graphique des résultats.....	57
9.	Avantages des plans optimaux.....	57
10.	Conclusion.....	58
IV.	Conclusion de la partie théorique.....	58
	<b>Deuxieme partie :Préparation d'une émulsion à base d'huile d'amande.....</b>	<b>59</b>
I.	Introduction .....	60
II.	Premiere serie d'essais.....	60
1.	Matériel et méthodologie .....	60
1.1.	Matériel utilisé .....	60
1.2.	Mode opératoire .....	60
1.2.1.	Etapes préliminaires .....	60
1.2.2.	Manipulation proprement dite .....	64
2.	Résultats.....	67
3.	Interprétation des résultats .....	69

III.	Deuxieme serie d'essais.....	70
1.	Matériel et méthodologie.....	70
2.	Résultats.....	71
3.	Interprétation des résultats.....	77
IV.	Preparation de l'emulsion finale.....	77
1.	Introduction.....	77
2.	Matériel et méthodologie.....	77
2.1.	Matériel utilisé.....	77
2.2.	Mode opératoire.....	78
2.2.1.	Etape 1 : calcul des quantités finales.....	78
2.2.2.	Etape 2 : préparation de la solution de carbopol.....	79
2.2.3.	Etape 3 : préparation de la solution de soude à 20%.....	81
2.2.4.	Etape 4 : test de gélification à la soude.....	82
2.2.5.	Etape 5 : préparation de la solution-mère aqueuse.....	83
2.2.6.	Etape 6 : préparation de l'émulsion finale.....	84
3.	Résultat.....	85
V.	Conclusion de la partie pratique.....	87
	<b>Conclusion</b> .....	88
	<b>Résumés</b>	
	<b>Références</b>	



En pharmacie, il existe différentes formes galéniques dont les utilisations sont tout aussi variées.

De part leurs différentes qualités, les émulsions font parties des formes pharmaceutiques les plus courantes et les plus utilisées à travers le monde dans des domaines aussi nombreux que variés. En effet, outre le domaine pharmaceutique, les émulsions sont aussi utilisées en cosmétique, peinture, bitume et dans l'industrie agro-alimentaire.

Comme tout médicament qui se respecte, la formulation et la préparation des émulsions sont très exigeantes et nécessitent des contrôles très rigoureux.

Dans ce travail, nous allons étudier les différents points qui régissent la préparation des émulsions et, plus particulièrement, une émulsion à base d'huile d'amande. Pour cela, nous allons travailler en deux parties:

- la première partie sera entièrement consacrée à une étude théorique dans laquelle nous apporterons différentes informations concernant les émulsions. Nous allons aussi y introduire la notion de plan de mélange et nous ferons une présentation de l'huile utilisée, celle d'amande ;
- dans la deuxième partie de ce travail, nous allons faire une étude pratique dans laquelle sera préparée une émulsion à base d'huile d'amande et grâce à laquelle nous pourrons effectuer une première approche de la notion de plan de mélange.



*Premiere partie*  
*Etude theorique de la preparation*  
*d'une emulsion*

## I. LES EMULSIONS

Dans cette partie, nous allons étudier les différents aspects d'une émulsion. Nous allons d'abord définir cette forme pharmaceutique, ensuite nous allons décrire les différents types.

Nous allons aussi aborder les notions fondamentales, étudier les problèmes d'instabilités pour finir en citant quelques exemples d'applications des émulsions.

### 1. Définition d'une émulsion

Tout d'abord, commençons par définir simplement une émulsion. D'après le Larousse, il s'agit d'une préparation pharmaceutique formée de deux phases liquides dont l'une (huile, résine), insoluble dans l'autre, y est dispersée sous forme de globules ou encore un milieu hétérogène constitué par la dispersion, sous forme de fins globules, d'un liquide dans un autre liquide en phase continue<sup>(1)</sup>.

En d'autres termes, une émulsion est donc constituée de deux phases:

- La phase continue, appelée aussi phase externe ou encore dispersante.
- La phase discontinue, ou encore phase interne ou dispersée.
- Les deux phases sont séparées par une troisième, appelée phase inter-faciale, constituée de l'émulsifiant.

Les émulsions sont utilisées dans plusieurs domaines dont nous allons parler un peu plus tard.

### 2. Classification des émulsions

Il existe différents types d'émulsions que nous pouvons classer selon les trois facteurs suivants<sup>(2)</sup>:

- Le nombre de phases;
- La nature des phases;
- la taille des gouttelettes dispersées.

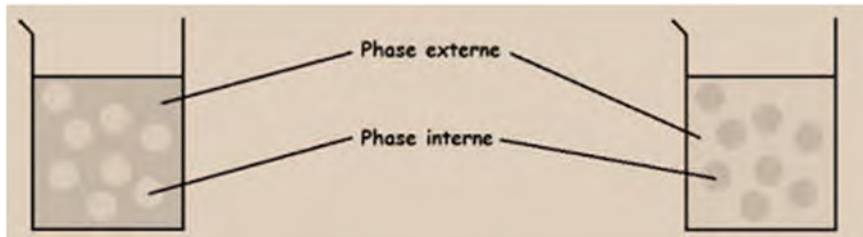
Nous allons détailler ces différents paramètres.



## 2.1. Nombre de phases

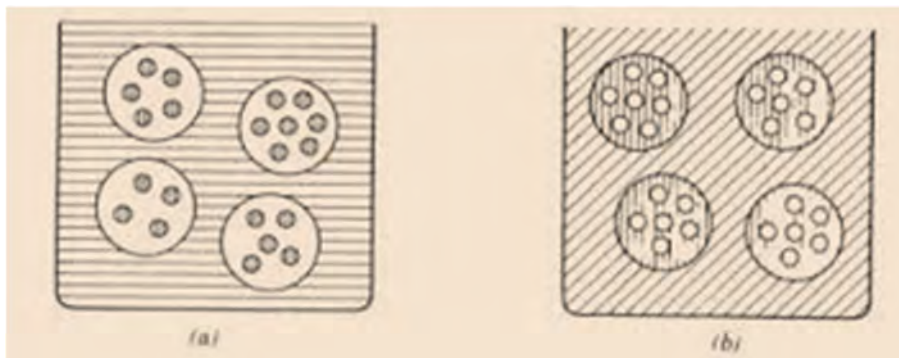
Selon le nombre de phases constituant l'émulsion, cette dernière peut être soit :

Une émulsion simple: constituée de deux phases, l'une dispersée (phase interne) et l'autre dispersante (phase externe). Il s'agit du type concerné par notre étude. Il est représenté par la **figure 1**.



**Figure 1: Représentation d'une émulsion simple**

Une émulsion multiple: constituée de trois phases: la phase dispersée (phase interne) contient une 2ème phase dispersée <sup>(3)</sup>.



**Figure 2: Représentation d'une émulsion multiple**

## 2.2. Nature des phases de l'émulsion

Comme nous l'avons précisé précédemment, cette étude s'intéresse aux émulsions simples.

Les phases d'une émulsion simple peuvent être <sup>(4)</sup>:

- Hydrophile ou aqueuse;
- Lipophile ou hydrophobe.

Le tableau suivant résume ces deux natures ainsi que les symboles qui les représentent:

**Tableau I: Phase hydrophile / phase lipophile,**

Phase lipophile		Phase hydrophile	
Symbole	Origine	Symbole	Origine
L	Lipophile	H	Hydrophile
H	Huile	E	Eau
O	Oil	W	Water

En fonction de la nature de la phase dispersée et celle de la phase dispersante, nous pouvons distinguer deux types d'émulsions représentés dans le tableau suivant <sup>(5)</sup>:

**Tableau II: Caractérisation des deux types d'émulsions en fonction de la nature des deux phases constitutives.**

Phase interne	Phase externe	Type	Symboles
Lipophile	Hydrophile	Emulsion hydrophile	L/H H/E O/W
Hydrophile	Lipophile	Emulsion lipophile	H/L E/H W/O

Ces deux types d'émulsions eau dans huile (E/H) et huile dans eau (H/E) sont représentés par les schémas de la **figure 3**.

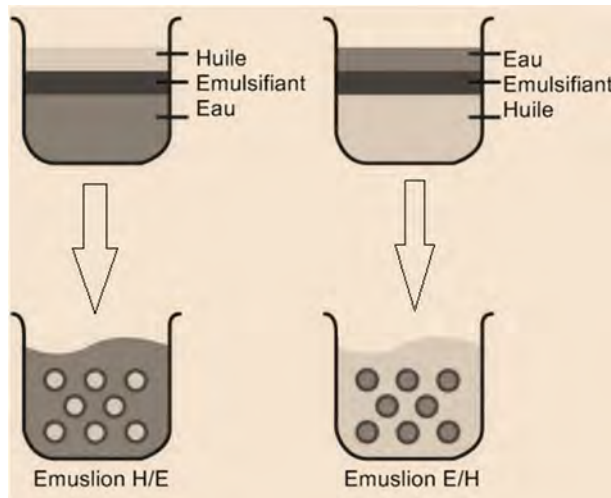


Figure 3: Représentation des deux types d'émulsions (H/E et E/H)

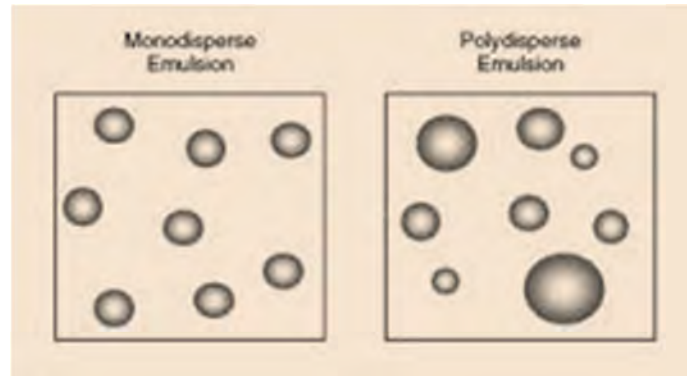
### 2.3. Taille des gouttelettes

La taille des particules est l'une des propriétés physiques les plus importantes des émulsions. De nombreuses industries effectuent régulièrement des mesures granulométriques. En effet, celles-ci constituent le paramètre critique de la fabrication de nombreux produits.

C'est ce paramètre qui est responsable de l'aspect de l'émulsion qui joue lui-même un rôle important dans la détermination de la qualité de la préparation.

Dans la plupart des cas, une émulsion contient des gouttes de tailles différentes, notamment à cause du caractère partiellement ou totalement aléatoire des procédés d'agitation. Il faut alors fournir non pas une valeur, mais une distribution de tailles de gouttes qui représente un inventaire statistique de la population présente dans l'émulsion <sup>(3)</sup>. Nous pouvons alors parler d'émulsions:

- monodispersées (mêmes tailles de grains) ;
- polydispersées (différentes tailles de grains) ;
- bi-modales (2 tailles de grains bien définies) <sup>(6)</sup>.



**Figure 4: Représentation d'une émulsion monodispersée (gauche) et polydispersée (droite).**

Grâce au tableau suivant, nous allons pouvoir observer l'influence du diamètre moyen des particules dispersées sur l'aspect d'une émulsion:

**Tableau III: Influence du diamètre moyen des gouttelettes sur l'aspect macroscopique d'une émulsion <sup>(5)</sup>.**

<b>Diamètre moyen des gouttelettes (d)</b>	<b>Aspect macroscopique</b>
$d > 1 \mu\text{m}$	Emulsion blanche laiteuse
$0,1 < d < 1 \mu\text{m}$	Emulsion blanche à reflet bleuté
$0,05 < d < 0,1 \mu\text{m}$	Emulsion grise semi transparente
$d < 0,05 \mu\text{m}$	Emulsion transparente

### 3. Etude des tensioactifs

Dans cette partie, nous allons étudier l'une des notions de base dans la préparation des émulsions : les tensioactifs.

En effet, qui dit émulsion dit recherche de stabilité. Les tensioactifs jouent un rôle crucial dans cette optique.

Nous allons d'abord définir un tensioactif avant d'étudier leur structure ainsi que leurs différents rôles dans la préparation.

### 3.1. Définition d'un tensioactif

Un tensioactif est un composé chimique qui, introduit dans un liquide, en abaisse la tension superficielle, ce qui a pour effet d'en augmenter les propriétés mouillantes.

Ce sont des composés capables de disperser les corps gras dans l'eau (pouvoir détergent), de former des mousses, de stabiliser des émulsions, de favoriser le mouillage des surfaces <sup>(7)</sup>.

Ils permettent la formation d'émulsions, de mousses, ainsi que le transport de molécules hydrophobes dans l'eau.

Ils sont aussi connus sous le nom de détergents, agents mouillants et surfactants.

Les tensioactifs sont utilisés dans de nombreux domaines tels que l'industrie pharmaceutique, la cosmétologie...

Ils entrent dans la composition des shampoings, produits de rinçage capillaire, bains moussants, gels douches, crèmes, laits de beauté, crèmes à raser, produits de maquillage, produits solaires, dentifrices <sup>(8)</sup>....

### 3.2. Structure des tensioactifs

Un tensioactif est une molécule amphiphile composée de deux parties <sup>(9)</sup> :

- une partie qui s'accroche à l'eau : la partie hydrophile (ou encore lipophile) ;
- une partie qui s'accroche à la graisse : la partie lipophile (ou encore hydrophobe).

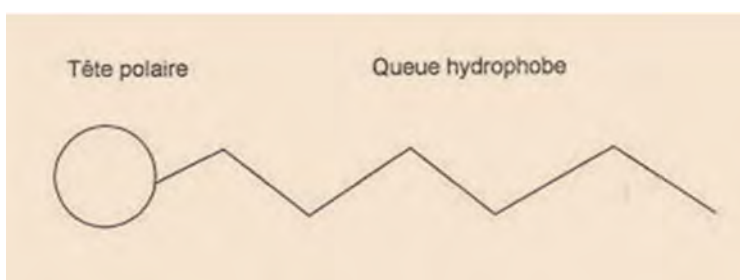


Figure 5: Représentation de la structure d'un tensioactif

### 3.3. Classification des tensioactifs

Les tensioactifs peuvent être classés en quatre grande catégories <sup>(10),(11)</sup> qui diffèrent les unes des autres par la charge et le pouvoir prédominant (nous détaillerons les différents pouvoirs attribués aux tensioactifs dans la partie 3.4.)

#### 3.3.1. Tensioactifs anioniques

Cette famille de tensioactifs est stable et ne doit pas être mélangée à celle des tensioactifs cationiques.

Ils ont un bon pouvoir moussant et ce sont de bons détergents <sup>(12)</sup>.



**Figure 6: Représentation de la structure d'un tensioactif anionique**

Ex: Alkyl-sulfates, savons alcalins, savons métalliques.

Cette classe n'agit qu'en milieu alcalin et est très irritante.

### 3.3.2. Tensioactifs cationiques

De façon générale, du fait même de leur charge positive, ces tensioactifs vont se comporter comme des précipitants ou flocculants, en s'associant fortement aux ions de la solution par les extrémités des chaînes anioniques des acides aminés de la kératine<sup>(10)</sup>.

Cependant, l'effet irritant de ces sels, tant sur la peau que sur la paroi oculaire, les rend peu intéressants en cosmétologie. Pour atténuer ces effets négatifs, on a introduit des fonctions alcools et amides. Les ammoniums quaternaires dérivés de la lanoline sont beaucoup moins irritants.

Ils sont peu moussants et peu détergents<sup>(13)</sup>.

Ils peuvent être utilisés en tant que:

- Désinfectants chirurgicaux ;
- Désinfectants antiseptiques pour produits domestiques et industrie alimentaire (industrie laitière) ;
- Agents antistatiques et adoucissants pour textile et cheveux ;
- Inhibiteurs de corrosion ;
- Bons dispersants de particules solides.



**Figure 7: Représentation de la structure d'un tensioactif cationique**

Ex: Ammoniums quaternaire, sels d'amines.

Cette classe n'agit qu'en milieu acide.

### 3.3.3. Tensioactifs amphotères

La recherche de nouveaux produits a naturellement conduit les chercheurs à associer les charges anioniques et cationiques dans une seule et même espèce chimique appelée molécule zwitterionique.

Ils se comportent comme des sels basiques en milieu alcalin et comme des sels cationiques en milieu acide. Ils sont donc stables et actifs à tous les pH contrairement aux familles précédentes et ils peuvent être compatibles avec ces dernières.



**Figure 8: Représentation de la structure d'un tensioactif amphotère**

Ex: Acide aminé substitué, phospholipides.

### 3.3.4. Tensioactifs non ioniques

Il s'agit de la classe la plus importante et la plus intéressante à exploiter. En effet, les tensioactifs non ioniques présentent les qualités suivantes:

- Ils sont stables et actifs quelque soit le pH, c'est le TA le plus doux.
- Ils ne présentent aucune incompatibilité avec les autres classes de tensioactifs.
- Ils sont beaucoup moins irritants que les classes étudiées précédemment.



**Figure 9: Représentation de la structure d'un tensioactif non ionique**

Nous pouvons distinguer certaines sous-classes de tensioactifs non ioniques. Ces sous-catégories se différencient par la nature de la liaison chimique entre la partie lipophile et la partie hydrophile de la molécule <sup>(5)</sup>:

- Tensioactifs à liaison ester. Ex: Esters de sorbitanne, monostéarate de glycérol;
- Tensioactifs à liaison éther. Ex: Ethers de phénols, éthers d'alcools aliphatiques.



- Tensioactifs à liaison amide. Ex: Amides polyhydroxyéthylés.
- Copolymères d'oxydes d'alkylène.

Nous pouvons aussi citer d'autres types de tensioactifs tels que les surfactifs siliconés, utilisés comme antifatulents, ainsi que les surfactifs fluorés très hydrophobes.

### 3.4. Pouvoirs et rôles des tensioactifs

Les tensioactifs possèdent différentes propriétés intéressantes à exploiter dans divers domaines tels que l'industrie pharmaceutique mais aussi celle du shampoing:

- Les agents dispersants : jouent un rôle dans la stabilité de la suspension.
- Les émulsionnants : facilitent la formation ainsi que la stabilisation d'une émulsion d'où l'intérêt de les utiliser.
- Les agents mouillants : étalement d'un liquide sur une surface solide ou augmentation de la vitesse de pénétration dans les corps poreux
- Les agents moussants : formation de bulles et de mousse d'où leur utilisation dans les savons.
- Les détergents : facilitent l'élimination, la dispersion dans l'eau de souillures.

Outre les propriétés citées précédemment, les tensioactifs possèdent d'autres pouvoirs intéressants à étudier et à exploiter <sup>(5)</sup> :

- Pouvoir bactériostatique et bactéricide: c'est le cas des tensioactifs cationiques (ammoniums quaternaires);
- Pouvoir dispersant;
- Pouvoir complexant;
- Pouvoir de chélation.

### 3.5. Propriétés physico-chimiques des tensioactifs

Comme nous l'avons dit précédemment, les tensioactifs sont des substances possédant de nombreuses propriétés pouvant être étudiées afin de mieux comprendre leur fonctionnement complexe.

### 3.5.1. Notion de tension interfaciale

Avant d'étudier les propriétés physico-chimiques des tensioactifs, il est indispensable d'aborder la notion de tension interfaciale.

Cette dernière est une tension spécifique de l'interface liquide/liquide<sup>(14)</sup>.

La formation et la stabilisation des émulsions sont en grande partie contrôlées par les propriétés de l'interface séparant les deux phases non miscibles. A l'interface, les molécules des deux phases s'agencent de façon à minimiser l'énergie libre interfaciale.

La tension interfaciale est donc une grandeur physique qui donne une mesure de cette énergie par unité d'aire notée  $\gamma$  et exprimée en N/m ou en J/m<sup>2</sup>.

Plus la tension interfaciale entre les deux phases est faible, plus leur affinité l'une pour l'autre est forte, et plus il est facile d'augmenter la surface les séparant et donc de former une émulsion.

L'enjeu de la formulation d'une émulsion est donc de diminuer cette tension afin d'obtenir une préparation stable. L'utilisation d'un tensioactif permet cette baisse et donc favorise la stabilité<sup>(15)</sup>.

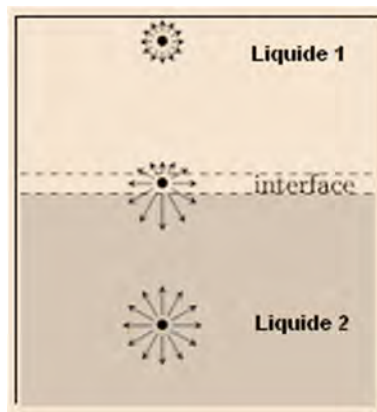


Figure 10: Représentation de la tension interfaciale entre deux phases liquides 1 et 2.

### 3.5.2. Adsorption aux interfaces

Comme nous en avons parlé dans la partie 3.2., les tensioactifs sont constitués de deux parties de polarité opposée. L'une, de nature hydrophile, possède une grande affinité pour les phases aqueuses tandis que l'autre, de nature hydrophobe, a une bonne affinité avec les solvants organiques ou les huiles.

Ainsi, le caractère amphiphile des molécules tensioactives leur donne une aptitude à s'adsorber et à s'accumuler sur tous les types d'interfaces (air/liquide, liquide/liquide ou liquide/solide)<sup>(16)</sup>.

En effet, lorsque nous voulons solubiliser une molécule tensioactive, les groupements apolaires introduits dans la solution aqueuse ont pour effet de perturber le réseau de liaisons hydrogène établi entre les molécules d'eau. Les molécules d'eau sont obligées de s'ordonner entre elles autour de la partie apolaire pour combler les liaisons hydrogène, entraînant ainsi une perte des degrés de liberté des molécules d'eau impliquées, ce qui a pour effet de provoquer une diminution défavorable de l'entropie du système qui déstabilise la solution.

Afin de minimiser cette perturbation, les molécules de tensioactifs auront tendance à s'adsorber et s'arranger à l'interface air/eau du liquide sous la forme d'un film monomoléculaire. Pour cela, les molécules s'organisent à la surface de telle sorte que la tête hydrophile soit au contact de l'eau et que la chaîne hydrophobe soit orientée en dehors de l'eau. Ce phénomène provoque un abaissement de la tension superficielle du liquide.

### 3.5.3. Phénomène de micellisation

#### ◆ Définition

Comme nous l'avons précisé précédemment, les molécules de tensioactifs s'adsorbent à la surface de l'eau.

Au delà d'une certaine concentration appelée concentration micellaire critique (CMC), correspondant à la concentration à partir de laquelle les micelles commencent à se former, la surface du liquide se trouve saturée en molécules de tensioactif et la tension superficielle du liquide devient constante<sup>(11)</sup>.

L'addition supplémentaire de tensioactifs provoque un auto-assemblage spontané des monomères de tensioactif en agrégats qui peuvent être de formes diverses, définies par leur taille et un nombre d'agrégation qui correspond au nombre de molécules composant l'agrégat. Le type d'architectures observées correspond généralement à des micelles sphériques de 4 à 10 nm comme nous pouvons l'observer dans la figure suivante:



**Figure 11: Représentation de la structure d'une micelle<sup>(17)</sup>.**

◆ Facteurs influençant la CMC

En dehors des paramètres de la phase aqueuse (pH, force ionique, température,...), la valeur de la CMC va essentiellement dépendre de la structure du tensioactif<sup>(18)</sup>.

En effet, la CMC diminue en fonction du nombre de carbones dans la chaîne alkyle et elle peut augmenter en présence d'un groupement polaire lié au dernier atome de carbone de la chaîne alkyle. En général, pour une chaîne hydrophobe identique, les tensioactifs contenant une tête ionique ont une CMC plus élevée que ceux portant des groupements neutres.

Outre l'influence de la structure du tensioactif sur la CMC, cette dernière peut aussi être modifiée par ajout d'un électrolyte. En effet, l'addition d'électrolytes diminue les répulsions entre les charges ioniques des têtes hydrophiles dans la micelle. Ainsi, les monomères de détergent s'auto-associent plus fortement, ce qui a pour effet de diminuer la CMC du tensioactif. Les tensioactifs contenant des groupements zwitterioniques ont tendance à avoir des CMC basses.

Enfin, la température peut elle-aussi avoir un effet sur la CMC<sup>(19)</sup>. En effet, pour les surfactifs ioniques, la CMC en solution eau-alcool décroît d'abord, et ensuite augmente à nouveau avec la température. Pour les surfactifs non ioniques, nous pouvons observer un phénomène semblable avec un minimum à environ 50 °C. Ceci est dû essentiellement à deux effets opposés.

D'une part, une augmentation de température produit une réduction d'hydratation du groupe hydrophile. Cet effet est celui produisant le point de trouble des surfactifs non ioniques qui a donc tendance à favoriser la micellisation, c'est-à-dire à produire des micelles à concentration inférieure (la CMC diminue). D'autre part, une augmentation de température produit une désorganisation croissante des molécules d'eau qui se trouvent près du groupe non-polaire; ainsi l'antagonisme eau-groupe non-polaire décroît, ou en d'autres termes, la compatibilité augmente, ce qui défavorise la formation de micelles (la CMC augmente).

### **3.6. Notion de HLB**

#### **3.6.1. Définition**

Les tensioactifs sont caractérisés par leur H.L.B. (ou balance hydrophile-lipophile). Ce dernier représente l'équilibre entre les groupements hydrophiles et lipophiles <sup>(20)</sup> et cette valeur est d'autant plus élevée que le surfactant est plus hydrophile.

Les valeurs de H.L.B. sont additives.

Lors de la formation des émulsions, nous pouvons calculer le H.L.B. d'un mélange d'émulsifiants en tenant compte du H.L.B. des émulsifiants choisis et de leur proportion respective <sup>(21)</sup>.

Le HLB fut le premier essai de quantification de l'affinité relative d'un surfactant pour l'eau et l'huile. Griffin (1949, 1954) utilisa une méthode expérimentale pour établir l'échelle des HLB. Il fabriqua, sous des conditions d'agitation identiques, des émulsions H/E avec un certain type d'huile et avec différents surfactants. Une valeur de HLB fut attribuée à chacun d'entre eux, à partir de la mesure de stabilité de l'émulsion qu'il permettait d'obtenir.

Il prit deux tensioactifs de référence pour fixer les deux limites de l'échelle de HLB. Le premier est l'acide oléique auquel il attribua arbitrairement un HLB égal à 1 et le second, l'oléate de potassium, auquel il attribua tout aussi arbitrairement un HLB de 20 <sup>(3)</sup>.

La classification des tensioactifs selon leur HLB permet de faciliter le choix de ces derniers en fonction de la préparation à effectuer.

**Tableau IV: HLB de certains tensioactifs<sup>(22)</sup>**

<b>TENSIOACTIFS</b>	<b>HLB</b>
Trioléate de sorbitan (SPAN 85)	1,8
Monostéarate de glycérol	3,8
Monostéarate de sorbitan (SPAN 60)	4,7
Monostéarate de PEG 400	11,6
Polysorbate 80 (Tween 80)	14,9
Polysorbate 60 (Tween 60)	15
Polysorbate 20 (Tween 20)	16,7

### 3.6.2. Calcul du HLB

Nous avons pu mettre en évidence que, pour un émulsifiant constitué par un ester d'acide gras et d'alcool polyhydroxylé, il est possible d'atteindre la valeur du HLB par la relation suivante (formule de Griffin):

$$\text{HLB} = 20 (1 - S/A)$$

S représente l'indice de saponification de l'acide gras et A représente l'indice d'acide. Dans ces conditions, le HLB varie entre 0 totalement hydrophobe et 20 entièrement hydrophile. Ainsi, pour le monostéarate de glycérol (1stéaryl sn glycérol), le HLB sera de 4,2 en sachant que l'indice de saponification est de 154,4 et l'indice d'acide de 197,1.

$$\text{HLB} = 20 (1 - 154,4/197,1) = 20 (1 - 0,79) = 4,2$$

La valeur est caractéristique d'une molécule hydrophobe qui sera utilisée pour stabiliser une émulsion eau dans huile.

Lorsque l'indice de saponification est difficile à obtenir, nous pouvons utiliser la relation suivante :

$$\text{HLB} = (E + P)/5$$

E représente le pourcentage en poids en oxyde d'éthylène tandis que P symbolise la proportion en alcool polyhydrique.

### 3.6.3. Notion de HLB critique

Il existe un autre HLB appelé HLB critique (ou optimal ou encore requis). Il caractérise la phase lipophile d'une émulsion et correspond à une émulsification optimale de cette dernière (taille minimale des particules et stabilité maximale). Ce chiffre nous permet de choisir l'émulsifiant idéal pour émulsionner cette phase huileuse. Le HLB critique varie d'une huile à une autre (par exemple il est de 6 pour l'huile de coton et de 14 pour l'huile de ricin).

Malheureusement, en pratique, nous connaissons rarement le HLB critique des huiles et beurres que nous utilisons ; c'est pour cette raison qu'avec le même émulsifiant et les mêmes

proportions de phase huileuse et de phase aqueuse nous n'obtenons pas tout à fait la même texture de crème...

Pour résumer, une émulsion réalisée à HLB critique est caractérisée par :

- une émulsification facile ;
- une taille minimale des globules (inférieure au micromètre) ;
- une faible viscosité (émulsion fluide) ;
- une stabilité optimale.

La détermination expérimentale de ce HLB critique est assez simple : il suffit de formuler des émulsions à base d'eau et d'huile dont le HLB est déjà connu. La phase interfaciale est composée d'un mélange de deux surfactifs, l'un de HLB connu et l'autre de HLB à déterminer. Les émulsions varient selon la proportion des deux tensioactifs.

Le but de cette expérience étant de déterminer le HLB critique, nous aurons donc à choisir l'émulsion la plus stable. Il nous suffira ensuite d'appliquer la formule mathématique suivante pour calculer le HLB inconnu.

$$\boxed{\text{HLBc} = \frac{(\text{HLB1} \times \text{Q1}) + (\text{HLB2} \times \text{Q2})}{\text{Qm}}}$$

Avec :

HLBc : HLB critique déterminé expérimentalement ;

HLB1 : HLB du surfactif connu ;

Q1 : quantité du surfactif de HLB connu ;

HLB2 : HLB à calculer ;

Q2 : quantité du surfactif dont le HLB est à calculer ;

Qm : quantité du mélange des deux surfactifs.



## 4. Formulation d'une émulsion

La formulation d'une émulsion comprend de nombreuses étapes préliminaires que nous devons respecter à la lettre afin de garantir sa stabilité.

Dans cette partie, nous allons d'abord citer les différents paramètres pouvant varier au cours de la formulation. Ensuite, nous allons procéder à la description des différentes étapes précédant la formulation.

### 4.1. Variables de formulation

Il existe différentes variables pouvant influencer la formulation d'une émulsion<sup>(23)</sup> :

#### ◆ Variables physico-chimiques

Ce sont des variables indépendantes des concentrations associées à l'état d'équilibre du système. Il s'agit de tous les paramètres physiques et chimiques comme la température, la pression, la nature des constituants, le type d'électrolytes et l'alcool.

#### ◆ Variables de composition

Ce sont les variables extensives associées aux quantités et proportions en eau, en huile et en tensioactif.

#### ◆ Variables mécaniques

Ce sont les variables associées au protocole d'émulsification comme l'ordre d'incorporation des composants, la géométrie du dispositif d'agitation, la vitesse d'agitation ou l'énergie mécanique fournie.

Après cette description des différents paramètres pouvant varier lors de la formulation d'une émulsion, nous allons maintenant citer et expliquer les différentes étapes la précédant.

## 4.2. Etapes préliminaires

Avant de procéder à la formulation proprement dite, différentes étapes préliminaires, les unes liées aux autres, doivent être réalisées avec précision afin de minimiser au maximum les erreurs pouvant provoquer l'instabilité de la préparation.

### 4.2.1. Choix du type d'émulsion

Comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe 2.2, il existe deux types d'émulsions qui varient en fonction de la nature de la phase dispersée et celle de la phase dispersante : il s'agit des émulsions huile dans eau (H/E) et eau dans huile (E/H).

Cette première étape préliminaire consiste donc à choisir la nature de chacune des deux phases.

Ce choix dépend de nombreux paramètres mais il est surtout guidé par l'usage que nous allons faire de l'émulsion concernée. En effet, ces deux types de préparations n'auront pas le même comportement vis-à-vis de la peau.

Ainsi, si nous choisissons de préparer une émulsion huile dans eau (H/E), cette dernière sera facilement nettoyable à l'eau du robinet et aura des propriétés nutritives.



**Figure 12: Lavage d'une émulsion H/E à l'eau du robinet**

Au contraire, une émulsion eau dans huile (E/H), ou encore appelée « émulsion grasse », sera moins facilement nettoyable puisque l'eau va perler par-dessus la phase huileuse. Un film lipidique restant sur la peau et que nous arriverons difficilement à enlever à l'eau permettra à la préparation d'avoir des propriétés protectrices.

#### **4.2.2. Choix du rapport phase interne-phase externe**

Cette étape est liée à celle qui la précède. En effet, après avoir choisi la nature de chacune des deux phases de l'émulsion et donc le type de cette dernière, nous devons à présent déterminer la teneur de chacune de ces phases.

Comme pour le choix du type de l'émulsion, la détermination de ce rapport est surtout influencée par l'usage réservé à cette préparation. En effet, une émulsion aura un comportement physique différent selon la quantité en phase interne (dispersée) et celle en phase externe (dispersante).

Ainsi :

- une émulsion pauvre en phase interne sera fluide et aura un comportement rhéologique newtonien.
- une émulsion riche en phase interne sera visqueuse et n'aura pas de comportement rhéologique newtonien.

Le choix des quantités est donc de nouveau guidé par l'utilisation à laquelle est destinée la préparation.

#### **4.2.3. Choix du tensioactif**

Comme évoqué dans le paragraphe 3.3., il existe quatre grands types de tensioactifs et ces derniers possèdent de nombreuses propriétés toutes différentes les unes des autres.

Le choix du tensioactif sera donc de nouveau dépendant de l'usage que nous allons faire de la préparation à formuler :

- si nous recherchons une action détergente, nous privilégierons un tensioactif anionique, ce dernier étant connu pour sa forte propriété détergente.

- si c'est l'action bactéricide qui est recherchée, un tensioactif cationique sera bien évidemment choisi pour ses propriétés bactéricides.
- si nous voulons préparer une émulsion adoucissante, nous choisirons un tensioactif amphotère mais surtout un tensioactif non ionique puisque ce dernier est considéré comme le plus doux de tous.

Mise à part l'utilisation à laquelle est destinée l'émulsion à préparer, le choix du tensioactif se fait aussi en fonction de sa teneur en phase dispersée (phase interne) <sup>(5)</sup>:

- lorsque cette teneur est faible, un tensioactif ionique sera choisi. En effet, leur charge électrostatique située à l'interface permet de stabiliser l'ensemble du système ;
- lorsque cette teneur est élevée, nous choisirons un tensioactif non ionique, ce dernier permettant la formation d'un film interfacial qui stabilisera le système.

Il est à noter que, d'une façon générale, nous n'utilisons pas un mais plutôt deux tensioactifs, l'un lipophile et l'autre hydrophile, afin de garantir une stabilité maximale.

#### **4.2.4. Choix du protocole de formulation**

Après avoir choisi le type de l'émulsion à préparer ainsi que les tensioactifs à utiliser, nous devons choisir la technique adaptée à cette préparation.

Comme nous l'avons dit précédemment, toutes ces étapes préliminaires sont liées entre elles et celle-ci ne déroge pas à la règle.

En effet, elle dépend tout d'abord du nombre de tensioactifs à utiliser :

- Si nous n'utilisons qu'un seul tensioactif, il suffira de le dissoudre dans l'une des deux phases en fonction de sa polarité ;
- Si nous utilisons un couple de tensioactifs, le surfactif lipophile sera dissous dans la phase lipophile et le surfactif hydrophile est dissous dans la phase hydrophile.

Après cette dissolution du ou des tensioactifs dans leurs phases respectives, nous devons procéder à l'addition des deux phases entre elles selon un ordre bien précis. En effet, il existe une méthode permettant d'obtenir une émulsion très fine en apportant peu d'énergie mécanique au système : la méthode d'inversion des phases <sup>(24)</sup> :

- Pour préparer une émulsion huile dans eau (H/E), nous devons additionner l'eau dans l'huile.
- Pour préparer une émulsion eau dans huile (E/H), nous devons additionner l'huile dans l'eau.

Outre la technique de dissolution des tensioactifs ainsi que l'ordre de l'addition des phases entre elles, nous devons aussi choisir la température à laquelle se fera la préparation :

- Lorsque les constituants sont à l'état liquide à température ambiante, nous devons chauffer à une température de 75°C (25) ;
- Lorsque certains composants sont à l'état solide à température ambiante, nous devons chauffer à une température supérieure de 10°C par rapport à celle du point de fusion le plus élevé des composants de l'émulsion.

Enfin, l'agitation doit se faire en fonction de l'état de la phase lipophile. Plus cette dernière est visqueuse, plus l'agitation à fournir doit être élevée.

#### **4.2.5. Essais de sélection**

Après avoir effectué minutieusement les étapes précédentes, nous devons maintenant réaliser des essais de sélection afin de choisir l'émulsion idéale.

Ces essais sont aussi nombreux que variés et nous allons les détailler dans cette partie.

##### ✦ Examen macroscopique

Il s'agit du premier test à effectuer lors du choix de l'émulsion idéale. En effet, c'est lui qui nous donne une première indication quant à la stabilité de la préparation.

Comme nous l'avons vu dans le **tableau III**, il existe différents aspects macroscopiques dépendant du diamètre des gouttelettes.

Cet examen constitue surtout un test d'élimination qui permet d'écarter les émulsions présentant une séparation de phases précoce ou une couleur différente de celle attendue.

◆ Examen microscopique

Comme pour le test précédent, cet examen permet d'avoir une idée sur l'aspect général de l'émulsion préparée en fonction de sa granulométrie et du diamètre des gouttelettes dispersées <sup>(5)</sup>.

Parmi les techniques utilisées, nous trouvons la granulométrie par laser. Pour rappel, la granulométrie est l'étude de la distribution de la taille des particules présentes au sein d'échantillons secs (poudres, farines, sables...) ou liquides (sirops, émulsions, suspensions...) <sup>(26)</sup>.

Le principe de cette méthode est simple : les particules passent à travers un rayon laser fixe. Chaque particule diffracte la lumière selon un angle qui est fonction de sa taille. La lumière diffractée est recueillie par un détecteur multi-éléments. L'image de diffraction obtenue est transformée en utilisant un modèle optique et une procédure mathématique appropriés (théorie de Mie ou théorie de Fraunhofer). Le résultat, illustré sous forme de courbe semi-logarithmique, est une distribution de particules en volume (diamètre d'une sphère de volume équivalent).

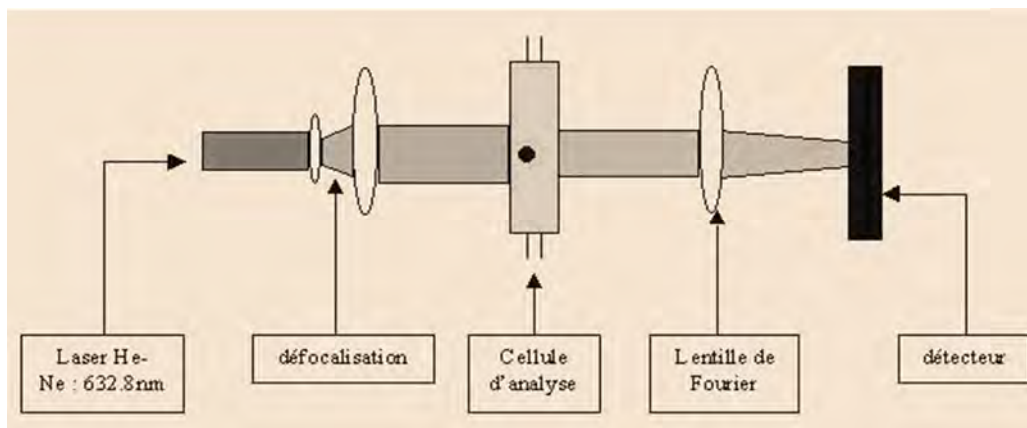


Figure 13: Représentation de la granulométrie par laser





◆ Détermination du sens de l'émulsion

Pour déterminer le sens de l'émulsion et donc pour savoir s'il s'agit d'une émulsion huile dans eau (H/E) ou eau dans huile (E/H), il existe différentes méthodes <sup>(27)</sup> :

- Méthode des colorants

Cette méthode consiste à tester la réaction de l'émulsion vis-à-vis de deux colorants : l'un à caractère hydrophile, par exemple le bleu de méthylène, l'autre à tendance lipophile comme le rouge Soudan.

Comme nous le constaterons dans la figure suivante, le colorant hydrophile diffuse parfaitement dans une émulsion dont la phase externe est hydrophile, c'est-à-dire une émulsion H/E (L/H). A l'inverse, la coloration ne s'étend pas dans une émulsion E/H (H/L) qui aura plus d'affinité avec le colorant lipophile.

	Bleu de méthylène (aqueux)	Rouge soudan (huileux)	Conclusion
Cas N°1			Gouttelettes lipidiques dispersées dans une solution aqueuse : Emulsion de type L/H
Cas N°2			Gouttelettes aqueuse dispersées dans une solution lipidique: Emulsion de type H/L

**Figure 14: Détermination du sens d'une émulsion par la méthode des colorants**

- Méthode par dilution

Dans cette méthode, nous ajoutons une petite quantité (1g) d'eau distillée à l'émulsion à tester.

Si l'émulsion reste homogène, l'émulsion est de type **H/E**.

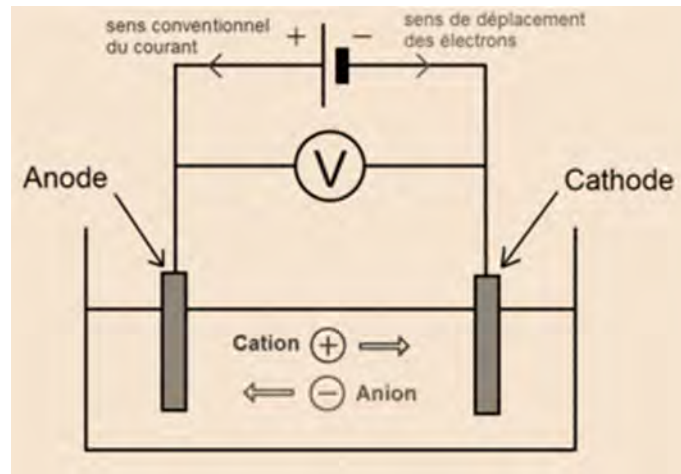
Si l'émulsion devient hétérogène, l'émulsion est de type **E/H**.

Une émulsion H/E peut être diluée avec l'eau, une émulsion E/H avec l'huile.

- Méthode par mesure conductimétrique

Une émulsion H/E est conductrice, sa phase externe étant aqueuse.

Les émulsions E/H, ayant une phase externe huileuse, sont donc à l'inverse des émulsions très peu conductrices.



**Figure 15: Détermination du sens d'une émulsion par conductimétrie**

Après avoir étudié l'émulsion sur un plan macroscopique puis microscopique et après avoir déterminé son sens, nous devons mesurer sa viscosité.

Pour cela, nous devons apprécier son comportement rhéologique. Nous utilisons un viscosimètre comme par exemple un viscosimètre de type à chute de bille ou Höppler.



**Figure 16: Viscosimètre à chute de bille (Höppler)**



D'une manière très générale, la viscosité des émulsions dépend des paramètres suivants<sup>(28)</sup> :

- la fraction volumique de phase dispersée  $\Phi$  ;
- la taille des gouttelettes et la distribution de taille des gouttes ;
- la tension interfaciale eau/huile ;
- la viscosité de la phase continue et, à degré moindre, celle de la phase dispersée ;
- la rhéologie interfaciale.

◆ Contrôle de la stabilité

Pour effectuer ce contrôle, nous devons faire subir à l'émulsion à contrôler un vieillissement accéléré appelé encore dégradation forcée<sup>(29)</sup>.

Pour cela, nous pouvons effectuer une centrifugation afin de tester la résistance de la préparation à des conditions extrêmes.



**Figure 17: Photo d'une centrifugeuse**

Mise à part cette centrifugation, nous pouvons aussi tester la résistance de ces émulsions en imposant des cycles de réchauffement/refroidissement répétés afin d'apprécier la réaction de ces préparations à des conditions thermiques variables.

L'étude de tous ces paramètres est indispensable afin de garantir une stabilité maximale de l'émulsion à préparer, le but étant d'éviter les différents problèmes d'instabilité que nous allons étudier dans la partie suivante.

## 5. Etude de l'instabilité des émulsions

Une émulsion dite instable est une émulsion qui présente rapidement une séparation de phases.

Cette instabilité se matérialise sous la forme de cinq phénomènes et peut être expliquée par différents paramètres <sup>(30)</sup>.

### 5.1. Types d'instabilités

Il existe cinq grands types d'instabilités que nous allons détailler dans cette partie.

#### 5.1.1. La coalescence

Il s'agit de la fusion de 2 micelles qui se répète et conduit à la rupture définitive de l'émulsion par séparation des phases.

C'est un phénomène irréversible.

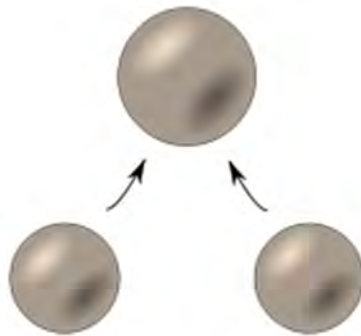


Figure 18: Représentation du phénomène de coalescence

#### 5.1.2. Le crémage et la sédimentation

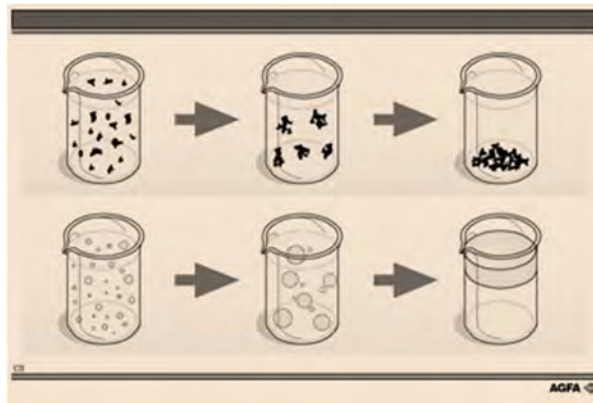
C'est un phénomène dû à la pesanteur. Il s'agit du rassemblement des micelles à la surface ou au fond selon que le liquide dispersé est plus lourd ou moins lourd que le liquide dispersant.

Lorsque la phase dispersée est plus dense que la phase dispersante, il y a sédimentation.

A l'inverse, il y a crémage lorsque la densité de la phase dispersée est inférieure à celle de la phase dispersante.

Ce rassemblement qui conduit à séparer l'émulsion initiale en deux émulsions dont l'une est nettement plus riche que l'autre en particules dispersées appelée condensat. Plus les particules sont grosses et plus la sédimentation est rapide.

Il s'agit d'un phénomène réversible contrairement au précédent.



**Figure 19: Représentation des phénomènes de sédimentation (en HAUT) et de crémage (en BAS)**

### 5.1.3. La floculation

Lors de ce phénomène, les micelles se rapprochent en paquet, phénomène souvent précurseur de la sédimentation ou du crémage, dû à l'adhésivité des gouttelettes.

C'est un phénomène réversible.

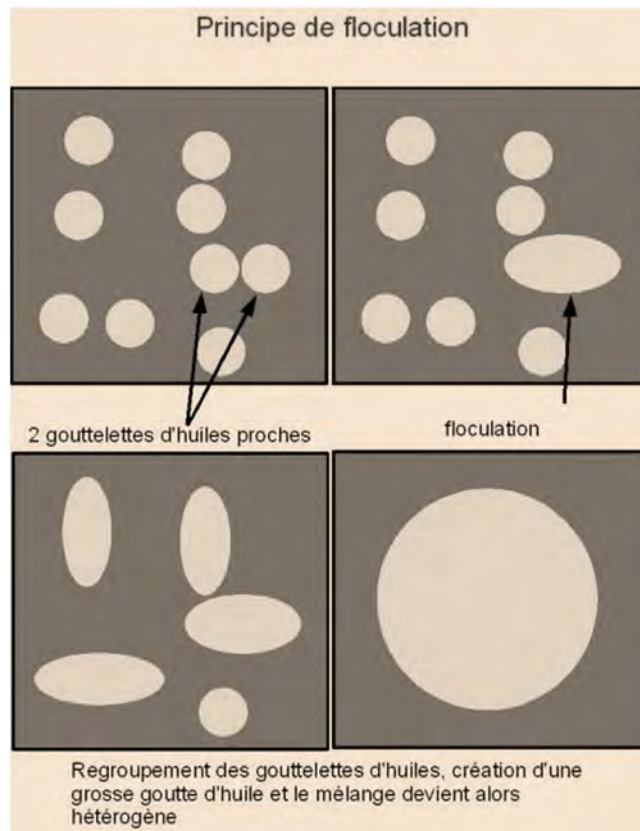


Figure 20: Représentation du phénomène de floculation dans une émulsion H/E

#### 5.1.4. L'inversion de phase

Lorsque nous rajoutons une quantité importante d'huile dans l'eau, nous n'obtenons plus des micelles d'huile dans l'eau, mais des micelles d'eau dans l'huile.

Ainsi, une émulsion huile dans eau (H/E) se transforme en émulsion eau dans huile (E/H) et inversement.

#### 5.1.5. Le mûrissement

À l'issue de l'émulsification, la population de micelles n'est pas homogène en taille.

Nous observons 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, la granulométrie se modifie, les micelles faible taille disparaissent.

Ce phénomène n'est en général pas gênant.

Il peut également se produire lorsque nous mélangeons deux émulsions différentes. Nous pouvons alors parler de mûrissement compositionnel.

### **5.2. Facteurs influençant la stabilité d'une émulsion**

De nombreux paramètres jouent un rôle important dans la stabilité d'une émulsion :

- Le choix de l'émulsifiant ;
- La quantité d'émulsifiant. Il existe une concentration optimale ;
- La nature des phases, le choix des différents composants ;
- Le rapport volumique des phases. Le contrôle de la nature de l'émulsion et de sa stabilité devient plus difficile lorsque la fraction volumique de phase dispersée excède 70 %. Nous pouvons provoquer l'inversion d'une émulsion initialement eau dans l'huile en augmentant la quantité d'eau, sans rien changer au niveau des ingrédients utilisés. Nous parlons alors d'inversion catastrophique ;
- Le mode opératoire, ce qui inclut le matériel utilisé (outil cisailant, pâles, sens et vitesse d'introduction des composants, etc.) ;
- La température. Les tensioactifs non ioniques éthoxylés sont particulièrement sensibles à la température. Cette sensibilité se traduit en solution aqueuse par l'existence d'une température au-dessus de laquelle il y a précipitation du tensioactif, devenu insoluble (température de trouble). Les interactions pôle hydrophile - phase aqueuse, qui déterminent l'hydrophilie du tensioactif, varient en sens inverse de la température : elles diminuent lorsque la température augmente. Une émulsion de ce type initialement H/E peut ainsi être inversée à haute température et devenir de type E/H ;
- Le pH ;

L'ionisation donc la concentration en sels.

### 5.3. Solutions pour résoudre les problèmes d'instabilité

Il existe quelques solutions pour remédier à ce problème d'instabilité des solutions :

En jouant sur la viscosité de l'émulsion (utilisation d'un gélifiant) ;

Par répulsion stérique, c'est-à-dire en dotant les gouttelettes d'une couronne de polymère amphiphile ou de particules solides (talc, nacre micronisée...);

En jouant sur la répulsion électrostatique en utilisant un tensioactif ionique ;

En contrôlant l'élasticité en choisissant un tensioactif convenable.

## 6. Utilisations des émulsions

Les émulsions sont utilisées dans divers domaines dans différentes industries : celle du médicament, en cosmétologie mais aussi dans l'industrie routière et celle des explosifs.

### 6.1. Les émulsions médicamenteuses

#### 6.1.1. Emulsions parentérales

Emulsions lipidiques pour nutrition parentérale

L'Intralipide® fut la première émulsion lipidique pour l'usage intraveineux commercialisée en 1962<sup>(31)</sup>.



Figure 21: Photo d'un flacon d'Intralipide®

L'introduction de lipides dans la composition de la nutrition parentérale a réellement été une grande avancée et a permis d'améliorer de façon spectaculaire les qualités de la nutrition parentérale.

Les émulsions lipidiques sont un élément essentiel de l'alimentation parentérale des patients en insuffisance rénale aiguë, en particulier quand les apports entéraux s'avèrent impossibles ou insuffisants <sup>(32)</sup>.

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.

Elles contiennent principalement des triglycérides et une faible quantité de cholestérol, leur surface est couverte d'une couche de phospholipides, qui fait office de tensioactif.

Les émulsions lipidiques injectables sont généralement constituées d'huiles végétales purifiées dispersées dans l'eau grâce à des tensioactifs naturels ou synthétiques. Ces émulsions H/E n'ayant pas d'effet osmotique, différents produits tels que le glycérol, le sorbitol, le xylitol ou le glucose, sont ajoutés afin de les rendre iso-osmolaires au sang <sup>(28)</sup>.

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

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.

L'étendue des usages de cette émulsion et sa bonne tolérance clinique ont ouvert la possibilité d'utiliser l'intérieur des gouttes d'huile de cette émulsion H/E pour la solubilisation de médicaments non solubles dans l'eau.

◆ Agents de contraste radiologiques

Les émulsions lipidiques peuvent également être utilisées comme agents de diagnostic pour la radiographie de contraste des organes du système réticulo-endothélial (RES).

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. Des huiles iodées sont utilisées, ainsi que des perfluorocarbures bromés<sup>(28)</sup>.

Nous pouvons aussi noter qu'une simple émulsion de sérum salé, glucosé ou d'hydroxyéthylamidon fait également partie de l'imagerie de contraste, rendant possible l'exploration des shunts et du cœur droit<sup>(33)</sup>.

◆ Les émulsions lipidiques comme véhicules

Lorsque nous avons un médicament soluble dans l'huile et que nous voulons l'administrer par voie intraveineuse, il doit être dissous dans un milieu aqueux.

L'utilisation du sel soluble dans l'eau de ce composé donne parfois des solutions instables ou à un pH non physiologique. La possibilité d'utilisation de solvants biocompatibles ou d'autres principes de solubilisation est limitée. C'est pour cette raison que les émulsions parentérales H/E ont été adaptées pour la délivrance de médicaments hydrophiles ou faiblement lipophiles par synthèse de prodrogues lipophiles ou de dérivés de médicaments qui peuvent être localisés dans la phase huileuse d'une émulsion.

Les émulsions intraveineuses sont d'excellents véhicules pour la distribution de ces médicaments souvent difficiles à délivrer, elles sont biodégradables, biocompatibles, physiquement stables et relativement faciles à produire à large échelle.

◆ Les émulsions comme substituts du sang

Les hydrocarbures perfluorés sont capables de dissoudre l'oxygène et le dioxyde de carbone.

C'est pour cette raison que nous pouvons les utiliser sous la forme d'émulsions comme substituts temporaires du sang<sup>(28)</sup>.

L'augmentation des maladies infectieuses transmises par les transfusions sanguines (notamment le SIDA) a fait que les émulsions de perfluorocarbures sont aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches.



### 6.1.2. Emulsions topiques

Les crèmes topiques sont visqueuses et semi-solides et sont généralement des émulsions H/E (crèmes aqueuses) ou E/H (crèmes huileuses) <sup>(28)</sup>.

Les formes H/E (Ex : les crèmes aqueuses et les lotions) sont privilégiées par les patients car elles sont facilement applicables, rafraîchissent et pénètrent bien la peau.

Par contre, les émulsions huileuses (E/H) provoquent une sensation de chaleur après application et provoquent la brillance de la peau.

Les médecins prescrivent le type d'émulsions qui correspond à la peau et la maladie à traiter :

- les lésions suintantes sont soignées à l'aide d'émulsions H/E car elles pénètrent facilement sur des surfaces humides ;
- Les crèmes huileuses sont, quant à elles, prescrites sur des peaux sèches parce que les propriétés occlusives des émulsions E/H tendent à réhydrater la peau. En plus, les crèmes huileuses génèrent souvent une augmentation de la pénétration du médicament du fait de l'hydratation des couches supérieures.

Les principales qualités recherchées lors de la réalisation d'une émulsion sont :

- l'optimisation de la délivrance du médicament à travers la peau ;
- l'émulsion doit être esthétique ;
- Elle doit répondre à des critères de stabilité et de sécurité, ainsi qu'à ses conditions d'utilisation.
- La phase huileuse est souvent composée de :
  - glycérides,
  - des cires,
  - hydrocarbures
  - Autres : acides gras, alcools gras, des tensioactifs lipophiles....

Dans la phase aqueuse, nous trouvons bien évidemment de l'eau qui peut être additionnée de polyalcools : glycérine, di-éthylène-glycol, propylène-glycol, macrogols, etc....

### **6.1.3. Emulsions pour la voie orale**

Les huiles et les émulsions peuvent être données par voie orale pour différentes raisons.

Tout d'abord, l'huile peut avoir un effet sur l'appareil gastro-intestinal, comme par exemple le traitement de la constipation. Dans ce cas, l'émulsion pour voie orale est donc utilisée comme préparation laxative à base d'huiles minérales.

Ensuite, l'émulsion peut être utilisée comme vecteur pour l'administration de principes actifs, permettant ainsi d'augmenter la biodisponibilité orale de principes actifs faiblement absorbés et de masquer un éventuel goût désagréable.

### **6.1.4. Emulsions pour la voie ophtalmique**

D'une façon générale, les principales formes ophtalmiques sont les solutions, pommades et suspensions.

Lorsque le principe actif n'est pas soluble dans l'eau, ou qu'il est seulement soluble dans une solution lipidique, c'est le plus souvent la pommade (qui contient une seule phase huileuse) qui est utilisée, mais cette formulation pose des problèmes de tolérance, d'effet graisseux, de trouble de la vision... L'émulsion H/E est alors utilisée permettant ainsi d'avoir les avantages de la pommade sans ses inconvénients <sup>(28)</sup>.

Dans ces émulsions H/E, le principe actif insoluble dans l'eau est solubilisé dans la phase interne huileuse. En gardant le principe actif en solution, le problème potentiel d'absorption dû à la dissolution lente des particules solides est évité.

De plus, le trouble de la vision est minimisé par l'eau dans la phase externe.

Enfin, la concentration du principe actif dans la phase huileuse peut être ajustée pour augmenter la pénétration du principe actif.

Cependant, l'utilisation des émulsions pour la voie ophtalmique reste moins courante que pour les voies citées précédemment, ce qui est dû à de nombreuses limites, notamment :

- La difficulté de fabrication d'émulsions stériles avec une assurance de stérilité acceptable ;
- La difficulté d'obtenir une stabilité à long terme ;
- La difficulté d'obtention d'un haut niveau de confort.

### **6.2. Les émulsions en cosmétologie**

Contrairement aux émulsions médicamenteuses que nous avons étudiées précédemment, les émulsions destinées à la cosmétologie ne contiennent pas de principe actif.

D'après la législation européenne, un produit cosmétique est défini étant une «substance ou un mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (l'épiderme, les systèmes pileux et capillaire, les ongles, les lèvres et les organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles »<sup>(34)</sup>.

D'après l'observatoire des cosmétiques, 90 % des cosmétiques se présentant sous forme de crèmes, laits, gommages, masques, fonds de teint, dentifrices... sont des émulsions<sup>(35)</sup>.

Nous pouvons classer ces produits cosmétiques en différentes catégories. Nous pouvons en citer quelques-unes<sup>(36)</sup> :

- Les nettoyants et démaquillants du visage : destinés à débarrasser la peau des impuretés accumulées au cours des dernières heures (pollution, sébum, sueur, bactéries, cellules mortes et maquillage) qui, si nous ne les éliminons pas régulièrement, obstruent les pores et ternissent le teint<sup>(37)</sup>;
- Les produits protecteurs tels que les crèmes solaires qui sont composées de filtres ultraviolets contenus le plus souvent dans une émulsion<sup>(38)</sup> ;
- Les produits de soins comme par exemple les produits anti-tâches ;
- Les produits d'entretien et de décoration tels que les fonds de teint.

### 6.3. Les émulsions alimentaires

Tout autour de nous, de nombreux aliments et ingrédients se présentent sous forme d'émulsion.

L'exemple le plus étudié et le plus célèbre est la mayonnaise. Dans ce cas, le jaune d'œuf utilisé contient de la lécithine qui est un tensioactif permettant la stabilité de la préparation<sup>(39)</sup>.

Nous pouvons aussi citer comme exemple d'émulsion alimentaire la crème qui est une émulsion H/E contenant la quasi-totalité des lipides du lait et 2,7 g de protéines pour 100 g. Le beurre, pouvant être aussi considéré comme une émulsion, est fabriqué à partir de la crème (le barattage) et contient 0,8 g de protéines pour 100 g<sup>(40)</sup>.

### 6.4. Autres applications des émulsions

Nous avons étudié de près les émulsions qui se rapprochent le plus de notre domaine d'étude et de notre vie quotidienne. Cependant, il existe de nombreux autres domaines dans lesquels sont utilisées ces préparations.

Elles sont notamment employées dans l'industrie de la route pour coller les couches de bitumes et ainsi permettre la durabilité d'une voirie<sup>(41)</sup>.

L'industrie de la peinture est elle-aussi concernée par les émulsions. C'est notamment le cas des peintures à base de résine alkyde réputées sans odeur<sup>(42)</sup>.

Nous pouvons aussi signaler l'utilisation de plus-en-plus fréquentes d'émulsions explosives dans les mines souterraines. Ces dernières présentent en effet de nombreux avantages comme par exemple de meilleures conditions de sécurité, une excellente résistance à l'eau, un transport ne présentant aucun risque d'explosion en cours de route et une détonation plus rapide que celle des explosifs classiques à base de nitrate<sup>(43)</sup>.

L'industrie pétrolière n'est pas en reste. En effet, nous rencontrons des émulsions avec les huiles lourdes lors de différentes opérations pétrolières, comme par exemple lors de la production chaude par injection de vapeur d'eau, lors des opérations d'extraction du bitume des sables bitumineux, ou lors du transport en émulsion aqueuse. Ces émulsions sont

généralement très stables et difficiles à détruire lors des étapes de séparation ultérieures, nécessaires pour récupérer et valoriser le brut <sup>(44)</sup>.

Nous pouvons donc en conclure que les émulsions sont omniprésentes tout autour de nous quelque soit le domaine et le but de leur utilisation.

## **7. Conclusion**

Dans cette partie, nous avons étudié en détail les différents aspects d'une émulsion. Nous avons défini cette forme ainsi que les différents paramètres qui la régissent, nous avons ensuite observé les différents problèmes d'instabilité pouvant être rencontrés.

Enfin, nous avons pu mesurer l'importance des émulsions dans notre vie quotidienne : nous nous nourrissons d'émulsions, nous nous soignons à l'aide d'émulsions, nous améliorons notre aspect grâce aux émulsions, nous roulons sur des routes stabilisées par des émulsions. Tout ceci explique donc l'importance d'étudier cette forme et de bien comprendre son fonctionnement.

## II. ETUDE DE L'HUILE D'AMANDE

### 1. Origine

Comme son nom l'indique, l'amande a pour origine un arbre, l'amandier. Ce dernier est notamment cultivé dans les pays méditerranéens <sup>(45)</sup>.

Cet arbre mesure entre 6 et 12 mètres. Le fruit est une drupe vert clair et veloutée renfermant généralement une seule graine : l'amande. De cette dernière, nous pouvons tirer l'huile d'amande douce.



**Figure 22: Photo d'un amandier**



**Figure 23: Huile d'amande extraite à partir d'amandes**

## **2. Composition chimique**

L'huile d'amande douce est riche en vitamines A, B, D, E, en protéines, en sels minéraux et en matières nutritives <sup>(46)</sup>.

Riche en différentes vitamines, l'huile d'amande douce l'est surtout en vitamine A et en vitamine E.

Elle est aussi très riche en minéraux et contient du potassium, du phosphore, du calcium, du magnésium, du fer, du zinc et du cuivre.

Elle contient aussi des acides gras dont les principaux sont l'acide oléique et l'acide linoléique, des stérols dont le cholestérol et le B-Sitostérol ainsi que des insaponifiables.

## **3. Obtention de l'huile d'amande**

Le fruit de l'amandier contient une, voire deux, graines ou amandes.

La teneur en huile des amandes oscille de 50 à 65 %.

Pour l'extraction de l'huile, deux modes de prétraitement sont appliqués. Il s'agit de la fragilisation des amandes par voie humide par trempage des amandes dans de l'eau et par voie sèche en utilisant une étude <sup>(47)</sup>.

Après cette étape de prétraitement, nous procédons à l'extraction proprement dite par pressage à l'aide d'une presse hydraulique.

L'huile vierge d'amande obtenue par pression à froid est utilisée en alimentation mais aussi en cosmétique et en pharmacie.

Elles sont commercialisées sous le nom d'« huile d'amande douce » pour éviter une confusion avec l'huile essentielle d'amande amère extraite des tourteaux de cette variété et utilisée en parfumerie. L'huile d'amande douce est inscrite à la Pharmacopée Française.

#### **4. Caractéristiques organoleptiques**

L'huile d'amande est une huile facilement reconnaissable de par <sup>(41)</sup>:

- sa couleur: jaune
- son aspect: liquide
- son odeur caractéristique

#### **5. Caractéristiques physico-chimiques**

Comme chaque substance, l'huile d'amande possède des propriétés physico-chimiques qui lui sont propres <sup>(41)</sup>:

- Densité (à 15°C) : 0.911-0.917
- Viscosité (20°C) : 66 – 76
- Point de solidification : – 10 à -20°C
- Indice de saponification : 189-196
- Indice d'iode : 92 – 106

#### **6. Bienfaits de l'huile d'amande douce**

Comme nous l'avons indiqué précédemment, l'amande est un fruit riche en huile, protéines et sels minéraux. Source de vitamines A et B, son huile stimule les fonctions intellectuelles, en particulier la mémoire.

De plus, elle soulage l'eczéma. En effet, grâce à ses propriétés émollientes, l'huile d'amande adoucit les plaques rouges qui démangent tout en agissant sur l'inflammation responsable de la desquamation <sup>(48)</sup>.



Elle nourrit les peaux sèches. En plus de son côté hydratant, l'huile d'amande douce est très riche en acide gras insaturés (oméga-6 et 9). Avalés, ces derniers contribuent à la fabrication des cellules cutanées. Appliqués sur la peau, ils l'aident à reconstituer le film hydrolipidique qui protège l'épiderme.

Elle protégerait contre le cancer du côlon. Ses fibres solubles sont capables de piéger et d'évacuer les substances nocives : "mauvais" cholestérol, nitrites des charcuteries... Elle pourrait donc protéger le côlon du cancer.

De plus, c'est un tonique pour la vue et elle est bénéfique pour la croissance, la constipation, les convalescences.

Enfin, elle est conseillée aux diabétiques. En effet, la consommation d'amande chez les personnes ayant un diabète de type 2 permet de limiter les pics de glycémie grâce à ses fibres solubles qui ralentissent l'absorption du sucre.

### **7. Utilisations de l'huile d'amande**

L'huile d'amande douce est utilisée comme émollient dans les irritations de la peau, les démangeaisons, dermatoses, peaux sèches, le psoriasis, ainsi que pour le traitement des érythèmes, ceci en raison de ses qualités anti-inflammatoires<sup>(41)</sup>.

Elle est adaptée aux soins de la peau des bébés, notamment pour dissoudre les croûtes de lait.

C'est également un excellent démaquillant : très onctueuse, elle démaquille efficacement.

Elle assouplit et tonifie. Elle est également idéale sur les vergetures, les gerçures douloureuses des seins ou les crevasses des mains.

Enfin, elle peut s'appliquer sur les pointes sèches des cheveux.

L'huile végétale d'amande douce constitue un support idéal de dilution des huiles essentielles pour le soin de tous types de peaux, de par ses propriétés pénétrantes, protectrices et régénérantes.



Figure 24: Photo d'une crème à base d'huile d'amande

## 8. Conservation

L'huile d'amande doit être conservée à moins de 30 °C.

## 9. Toxicité

Il existe deux variétés d'huile d'amande:

- l'huile d'amande amère réputée toxique.
- l'huile d'amande douce dont l'absence de toxicité a été prouvée par de nombreuses études. Cependant, son utilisation est à éviter ou limiter pour les bébés.

### III. NOTION DE PLANS D'EXPERIENCES

#### 1. Introduction

Pour faire des expériences, nous devons d'abord les organiser, les hiérarchiser dans le but de gagner du temps et de la matière <sup>(49)</sup>.

Nous devons donc veiller à ne réaliser que les expériences qui nous seront utiles.

Pour étudier un système, il faut tout d'abord se poser une ou plusieurs questions. Ces questions permettent de déterminer les expériences à réaliser. Ces dernières sont censées nous permettre:

- d'arriver rapidement aux meilleurs résultats possibles ;
- de ne réaliser que les expériences utiles ;
- d'obtenir les résultats les plus précis possibles ;
- d'établir la modélisation du phénomène étudié ;
- de découvrir la solution optimale.

Le plan d'expériences s'intéresse tout d'abord au choix de la méthode d'expérimentation. Cette dernière doit faciliter l'interprétation des résultats et minimiser le nombre d'essais tout en gardant la qualité. Il s'agit donc de tirer le maximum de résultats à partir du minimum d'essais.

Il s'intéresse ensuite à l'analyse des résultats des expériences. Cette analyse est facilitée par le choix initial des expériences. Les résultats seront faciles à interpréter et riches d'enseignement si les expériences sont bien réalisées. Grâce aux ordinateurs et aux logiciels la construction des plans d'expériences et les calculs nécessaires à leur interprétation sont devenus très simples. Ces outils favorisent également les représentations graphiques qui illustrent de manière spectaculaire les résultats et améliorent la compréhension des phénomènes

Dans cette partie, nous verrons certains aspects relatifs aux points suivants : la contrainte fondamentale des mélanges, la représentation géométrique des mélanges, les plans de mélanges classiques, les modèles mathématiques des plans de mélanges, l'intérêt des plans

d'expériences optimaux, l'analyse statistique par analyse de la variance, l'illustration graphique des résultats et enfin quand utiliser des plans optimaux.

## **2. Contrainte fondamentale des mélanges**

Dans les plans d'expériences classiques comme les plans factoriels, les facteurs ne sont pas dépendants les uns des autres. Cela veut dire que nous pouvons choisir en toute liberté le niveau d'un facteur quelque soient les niveaux déjà attribués aux autres facteurs <sup>(49)</sup>.

Cette liberté de choisir librement les niveaux des facteurs disparaît dans le cas des mélanges puisqu'en général nous étudions les réponses en fonction des proportions des constituants du mélange.

Dans ce cas, les facteurs d'étude sont les proportions des constituants du mélange. Puisque la somme de ces proportions est toujours égale à 100 %, le pourcentage du dernier constituant est égal à la somme des pourcentages des premiers composés du mélange. Dans cette situation les facteurs deviennent dépendants les uns des autres et cela entraîne des problèmes particuliers.

## **3. Représentation géométrique des mélanges**

Nous allons étudier les cas des mélanges à deux produits ou mélanges binaires, puis ceux à trois produits ou ternaires et enfin ceux à quatre produits ou quaternaires.

### **3.1. Cas des mélanges binaires**

Soient deux mélanges M1 et M2 constitués chacun de deux produits A et B. La composition de chaque mélange en A et B peut être représentée par la droite suivante <sup>(49)</sup> :

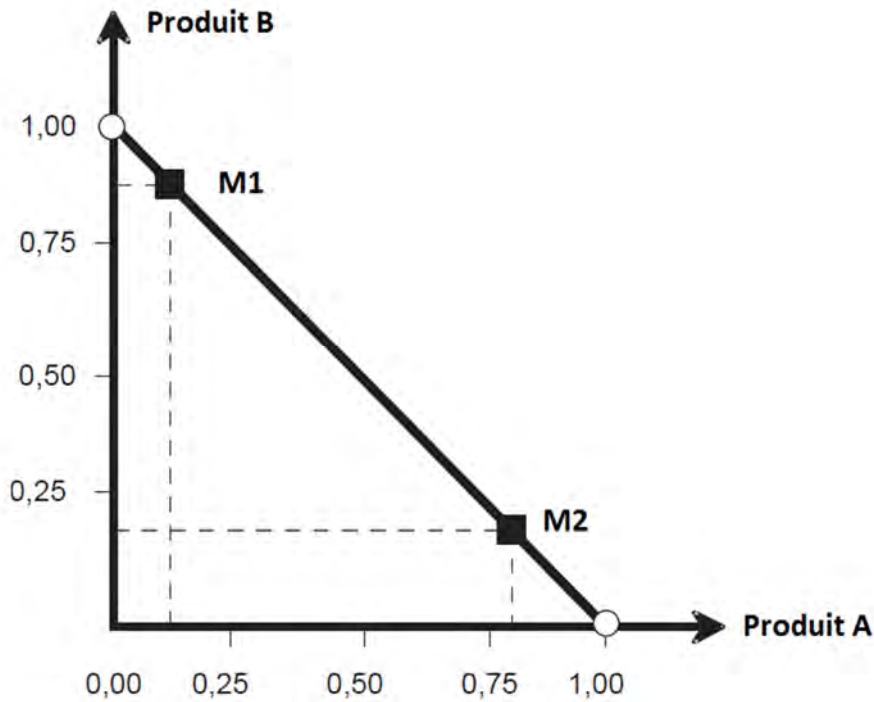


Figure 25: Représentation graphique d'un mélange binaire

Cette droite montre que le mélange M1 est constitué de 20% de produit A et 80% de produit B. Le mélange M2 est quant à lui constitué de 77% de A et de 23% de B. Le produit pur A a pour abscisse 1 alors que le produit pur B a pour ordonnée 1.

Nous pouvons alors supprimer l'axe des abscisses et celui des ordonnées et ne conserver que la droite :

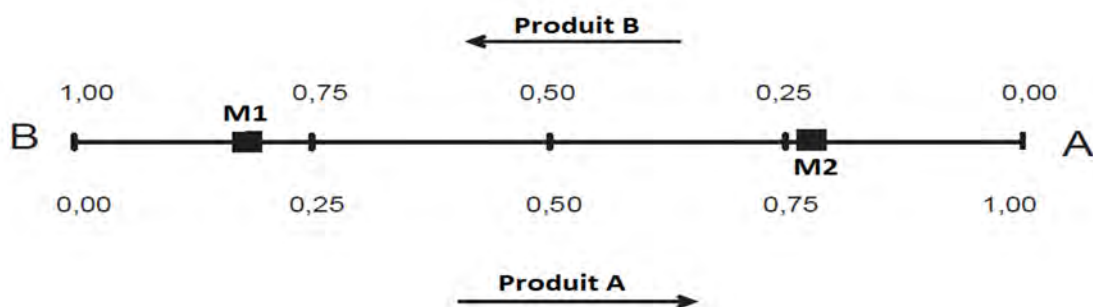


Figure 26: Représentation d'un mélange binaire sur un segment

Dans ce segment, nous retrouvons les résultats obtenus dans la **figure 25**. La somme des proportions de part et d'autre du segment est égale à 1.

### 3.2. Cas des mélanges ternaires

Les mélanges ternaires peuvent également être représentés géométriquement. Cette fois-ci nous utilisons un triangle équilatéral.

Soient trois produits A, B et C. A partir de ces trois composants, nous pouvons réaliser différents mélanges binaires ainsi qu'un mélange ternaire comme nous pouvons le constater dans la figure suivante :

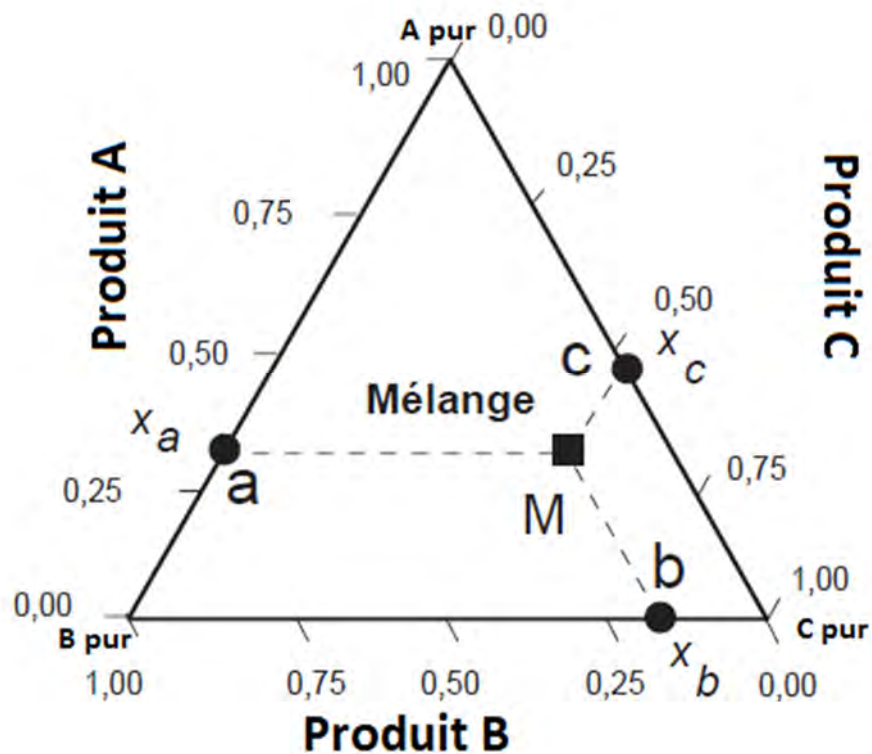


Figure 27: Représentation graphique d'un mélange ternaire

Comme nous le montre clairement cette figure, les produits purs A, B et C sont représentés par les trois sommets du triangle équilatéral. Les mélanges binaires sont quant à eux représentés par les côtés du triangle. Enfin, le mélange ternaire est représenté par un point de la surface intérieure du triangle (point M).

Nous pouvons déterminer la composition de chaque produit en lisant sur les côtés du triangle en suivant le sens croissant des échelles.

### 3.3. Cas des mélanges quaternaires

Nous pouvons représenter un mélange à quatre constituants à l'aide d'un tétraèdre régulier<sup>(49)</sup>.

Soient quatre produits A, B, C et D. Le mélange entre ces différents produits peut être schématisé comme suit :

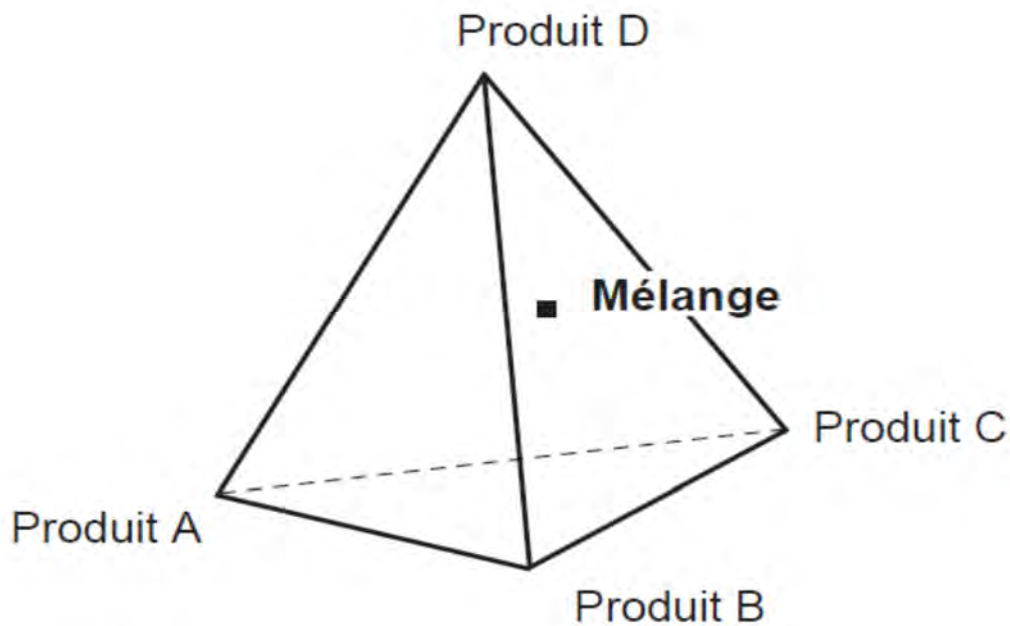


Figure 28: Représentation graphique d'un mélange quaternaire

Comme nous pouvons le constater, les produits purs A, B, C et D sont représentés par les quatre sommets du tétraèdre, les mélanges binaires par ses côtés, les mélanges ternaires par ses faces qui sont des triangles équilatéraux.

Enfin, le mélange quaternaire est représenté par les points du volume intérieur du tétraèdre.

#### 4. Plans de mélanges classiques

Il existe différents types de plans de mélanges classiques. Ces derniers supposent que les produits purs ont la propriété d'usage recherchée et qu'il n'y a aucune contrainte qui pèse sur eux <sup>(49)</sup>.

##### 4.1. Plans de mélanges en réseaux

Introduits pour la première fois dans les années soixante, les plans en réseaux sont les précurseurs des plans de mélanges.

Dans ce modèle, les points de composition sont régulièrement repartis dans l'espace d'étude. Ces plans sont représentés de la manière suivante :

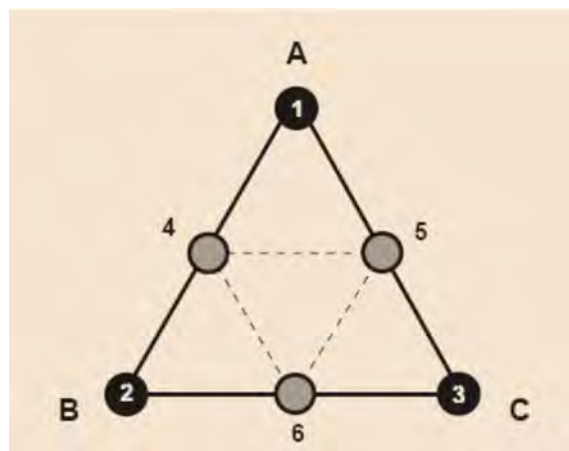


Figure 29: Représentation d'un plan de mélanges en réseaux

Les chiffres 1, 2 et 3 représentent les trois produits purs alors que les chiffres 4, 5 et 6 représentent les mélanges 50-50.



#### 4.2. Plans de mélanges centrés

Leur représentation est voisine de celle des plans de mélanges en réseaux. La différence entre les deux réside en la présence d'un point central représentant le mélange contenant les trois constituants en quantités équivalentes.

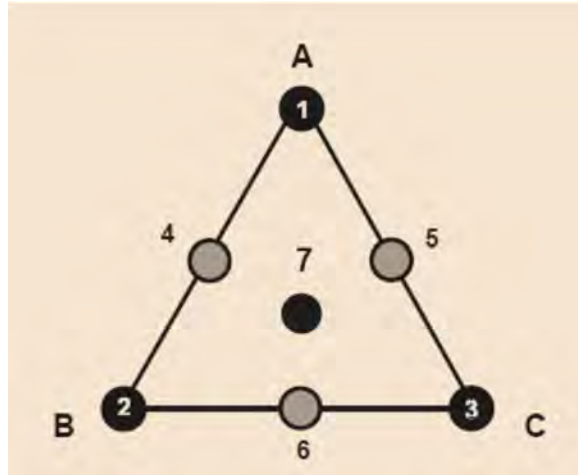


Figure 30: Représentation d'un plan de mélanges centré

#### 4.3. Plans de mélanges centrés augmentés

En plus du point central ajouté dans les plans de mélanges centrés, les plans de mélanges centrés augmentés contiennent également les centres de gravité des simplex unitaires.

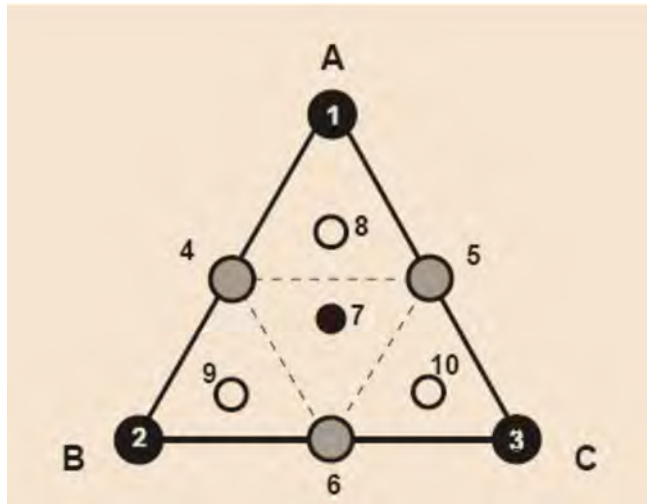


Figure 31: Représentation d'un plan de mélanges centré augmenté

### 5. Modèles mathématiques des plans de mélanges

Selon la complexité supposée du phénomène dans le domaine expérimental, l'expérimentateur peut postuler pour des modèles polynomiaux de Scheffé de différents degrés, dont les plus fréquemment utilisés se limitent à la première, aux deux, aux trois ou aux quatre premières lignes de l'équation.

$y = b_1 x_1 + \dots + b_n x_n$  (modèle du premier degré, dit linéaire)

$+ b_{12} x_1 x_2 + \dots + b_{n-1 n} x_{n-1} x_n$  (modèle du deuxième degré, dit quadratique)

$+ b_{123} x_1 x_2 x_3 + \dots + b_{n-2 n-1 n} x_{n-2} x_{n-1} x_n$  (modèle du troisième degré dit cubique).

$y$  : la réponse modélisée.

$b$  : le coefficient.

$x$  : le pourcentage du composant.

Nous pouvons donc dire qu'un :

Modèle du premier degré pour un mélange à trois constituants, s'écrit :

$$y = b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 ;$$

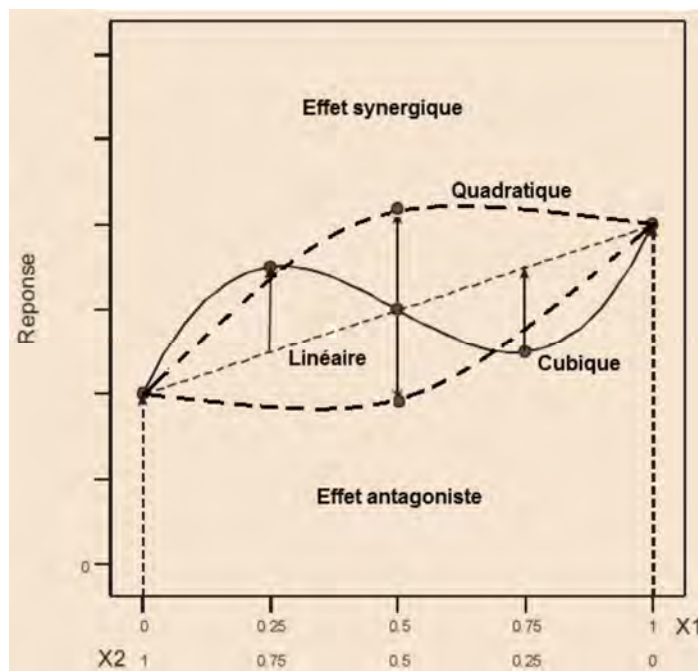
Modèle du second degré pour un mélange à trois constituants, s'écrit :

$$y = b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 ;$$

Modèle du troisième degré pour un mélange à trois constituants, s'écrit :

$$y = b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{123}x_1x_2x_3 .$$

La représentation graphique des modèles linéaire, quadratique et cubique permet de mieux comprendre l'interaction entre les constituants du mélange et la visualisation des effets synergiques et antagonistes.



**Figure 32: Représentation graphique des modèles linéaire, quadratique et cubique pour un mélange à deux constituants X1 et X2.**

## 6. Plans de mélanges optimaux

Les plans de mélanges classiques que nous avons étudiés précédemment (partie 4) ne nous permettent pas de choisir le nombre d'essais qui est dépendant du type de plan choisir. L'introduction des plans d'expériences optimaux a pour objectif d'y remédier. Ainsi, ces

derniers nous permettent de déterminer le nombre d'essais avec le but d'en réaliser un minimum<sup>(49)</sup>.

Un plan optimal, appelé aussi plan sur mesure, est un plan qui fournit les estimations des effets avec la plus grande précision possible. De nombreuses théories mathématiques ont démontré que cet objectif était atteint lorsque le déterminant  $D$  de la matrice atteignait sa valeur maximale. Nous parlons alors de D-Optimalité.

### **7. Analyse statistique par analyse de la variance**

L'analyse de la variance consiste en la recherche des sources de variation des réponses. Nous pouvons supposer que les réponses ont été calculées en utilisant la méthode des moindres carrés c'est-à-dire en minimisant la somme des carrés des écarts<sup>(49)</sup>.

L'analyse classique de la variance fait intervenir non pas les réponses mais la différence entre les réponses et leur moyenne, cette différence est désignée soit par écarts à la moyenne, soit par réponse corrigée de la moyenne.

Dans le cas des réponses calculées, nous pouvons aussi parler de modèle corrigé de la moyenne. Dans le cadre de la méthode des moindres carrés, la moyenne des réponses mesurées est égale à la moyenne des réponses calculées avec le modèle postulé.

C'est la valeur minimale de la variance des écarts qui est généralement adoptée comme étalon de comparaison pour évaluer l'importance d'un coefficient.

C'est la variance des coefficients qui sert d'étalon pour tester si un coefficient est significatif ou non.

Les logiciels des plans de mélanges contiennent des programmes capables de construire des tableaux d'analyse de la variance. Les plus simples de ces tableaux comportent 5 colonnes (source de variation, somme des carrés, degrés de liberté, carré moyen et statistique de Fisher) et 4 lignes (titres, modèle corrigé de la moyenne, résidus et réponses mesurées corrigées de la moyenne).

## 8. Illustration graphique des résultats

Après avoir choisi le modèle, nous pouvons l'utiliser pour tracer les courbes isoréponses représentées dans le graphique ci-dessous.

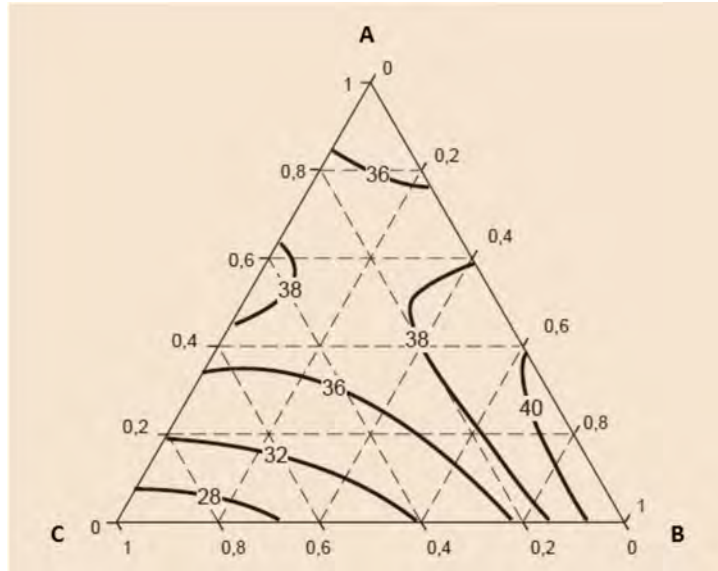


Figure 33: Représentation graphique des courbes isoréponses

## 9. Avantages des plans optimaux

Les plans de mélanges optimaux permettent à l'expérimentateur d'avoir le plan sur mesure qui s'adapte parfaitement aux contraintes de l'étude. Les plans optimaux permettent également de traiter des situations compliquées <sup>(49)</sup>.

Nous pouvons les utiliser lorsqu'il faut :

- diminuer le nombre d'essais d'un plan classique pour s'adapter au budget et aux délais imposés ;
- adapter le plan aux objectifs de l'étude et aux moyens de l'expérimentateur ;
- tenir compte des contraintes qui pèsent sur le domaine d'étude ;
- compléter par quelques essais supplémentaires une expérimentation mal conduite afin d'en tirer des conclusions valides.

## 10. Conclusion

De part les différents enjeux et objectifs affichés par les grands laboratoires pharmaceutiques, ces entreprises n'hésitent pas à introduire et à donner de plus en plus d'importance aux plans de mélanges. Ces derniers, simples à utiliser, permettent une économie en temps et en argent dont ne peuvent se passer ces grandes multinationales.

### IV. Conclusion de la partie théorique

Dans cette partie, nous avons étudié différents aspects de la formulation des émulsions en particulier celle à base d'huile d'amande.

Nous avons tout d'abord défini une émulsion ainsi que ses différentes caractéristiques, nous avons ensuite étudié les différentes propriétés et les divers usages de l'huile d'amande. Enfin, nous avons introduit une notion de plus en plus importante en industrie pharmaceutique et jusque-là peu étudiée : celle des plans de mélanges.

Nous allons à présent procéder à la mise en pratique des différents points abordés théoriquement.



*Deuxieme partie*  
*Préparation d'une émulsion à base*  
*d'huile d'amande*

## **I. Introduction**

Après avoir effectué une étude théorique des émulsions, nous allons procéder dans cette partie à la préparation proprement dite d'une crème à base d'huile d'amande.

Pour faciliter notre tâche et maximiser nos chances d'obtenir une émulsion stable tout en effectuant un nombre minimal d'essais, nous allons utiliser, comme nous l'avons évoqué précédemment, un plan d'expériences.

L'objectif de ce travail est d'expérimenter cette technique assez récente, d'en faire une première approche ainsi que de l'exploiter afin d'obtenir des résultats satisfaisants à savoir des émulsions stables dans le temps. Nous aurons à préparer seize émulsions différentes les unes des autres.

## **II. Première série d'essais**

### **1. Matériel et méthodologie**

#### **1.1. Matériel utilisé**

Pour mener à bien notre mission, nous avons utilisé le matériel suivant :

- Quatre béchers de 100 ml
- Deux pipettes de 2 ml munies d'une propipette
- Deux agitateurs
- Deux plaques chauffantes
- Seize tubes à essai
- Une centrifugeuse

#### **1.2. Mode opératoire**

##### **1.2.1. Etapes préliminaires**

Avant de passer à la préparation proprement dite, nous avons d'abord effectué quelques calculs afin de déterminer les quantités en huile, en eau et en solutions mères huileuse et aqueuse à utiliser durant la manipulation.



◆ Détermination des proportions en constituants

Avant de déterminer les quantités à utiliser en volumes, nous avons tout d'abord défini les proportions en huile, en eau et en tensioactifs hydrophile (Brij 56) et lipophile (Brij 52) à utiliser dans chacun des seize tubes de notre expérience.

Le tableau suivant montre les différentes proportions choisies :

**Tableau V: Proportions choisies pour la préparation des émulsions**

<b>Tube n°</b>	<b>Huile (%)</b>	<b>Brij 52 (%)</b>	<b>Brij 56 (%)</b>	<b>Eau (%)</b>
<b>1</b>	25,0	2,5	2,5	70,0
<b>2</b>	25,0	1,0	1,0	73,0
<b>3</b>	18,0	1,0	1,0	80,0
<b>4</b>	15,0	5,0	5,0	75,0
<b>5</b>	18,0	1,0	1,0	80,0
<b>6</b>	15,0	5,0	1,0	79,0
<b>7</b>	20,3	3,3	1,0	75,3
<b>8</b>	17,3	3,0	3,0	76,6
<b>9</b>	15,0	5,0	1,0	79,0
<b>10</b>	15,0	1,0	5,0	79,0
<b>11</b>	20,3	1,0	3,3	75,3
<b>12</b>	21,6	3,0	3,0	72,3
<b>13</b>	24,0	5,0	1,0	70,0
<b>14</b>	24,0	1,0	5,0	70,0
<b>15</b>	15,0	1,0	5,0	79,0
<b>16</b>	17,5	5,0	5,0	72,5

◆ Détermination des quantités en masses

Après avoir choisi les proportions en huile, en eau et en tensioactifs Brij 52 et Brij 56, nous avons converti ces pourcentages en masses afin de pouvoir les exploiter plus tard.

Nous aurons donc, pour 3g de masse finale, les quantités suivantes :

**Tableau VI: Quantités en masse pour 3g de masse finale**

<b>Tube n°</b>	<b>Huile (g)</b>	<b>Brij 52 (g)</b>	<b>Brij 56 (g)</b>	<b>Eau (g)</b>
<b>1</b>	0,750	0,075	0,075	2,100
<b>2</b>	0,750	0,030	0,030	2,190
<b>3</b>	0,540	0,030	0,030	2,400
<b>4</b>	0,450	0,150	0,150	2,250
<b>5</b>	0,540	0,030	0,030	2,400
<b>6</b>	0,450	0,150	0,030	2,370
<b>7</b>	0,610	0,100	0,030	2,260
<b>8</b>	0,520	0,091	0,091	2,299
<b>9</b>	0,450	0,150	0,030	2,370
<b>10</b>	0,450	0,030	0,150	2,370
<b>11</b>	0,610	0,030	0,100	2,260
<b>12</b>	0,649	0,091	0,091	2,170
<b>13</b>	0,720	0,150	0,030	2,100
<b>14</b>	0,720	0,030	0,150	2,100
<b>15</b>	0,450	0,030	0,150	2,370
<b>16</b>	0,525	0,150	0,150	2,175

◆ Détermination des quantités en solutions-mères

Après avoir converti les proportions en huile, en eau et en tensioactifs en masses, nous avons déterminé les quantités en solutions-mères aqueuse et huileuse, toujours en masse, afin de les utiliser directement plus tard lors de notre expérience. Nous avons choisi les proportions suivantes :

% SMH = 30 %  
% Huile= 70%

%SMA = 10 %  
% Eau = 90 %

Avec SMH : Solution-mère huileuse et SMA : Solution-mère aqueuse.

Ce qui donne le tableau suivant :

**Tableau VII: Quantités en masse pour 3g de masse finale**

<b>Tube n°</b>	<b>Huile (g)</b>	<b>SMH (g)</b>	<b>SMA (g)</b>	<b>Eau (g)</b>
<b>1</b>	0,575	0,250	0,750	1,425
<b>2</b>	0,680	0,100	0,300	1,920
<b>3</b>	0,470	0,100	0,300	2,130
<b>4</b>	0,100	0,500	1,500	0,900
<b>5</b>	0,470	0,100	0,300	2,130
<b>6</b>	0,100	0,500	0,300	2,100
<b>7</b>	0,377	0,333	0,300	1,990
<b>8</b>	0,309	0,302	0,905	1,484
<b>9</b>	0,100	0,500	0,300	2,100
<b>10</b>	0,380	0,100	1,500	1,020
<b>11</b>	0,540	0,100	1,000	1,360
<b>12</b>	0,438	0,302	0,905	1,355
<b>13</b>	0,370	0,500	0,300	1,830
<b>14</b>	0,650	0,100	1,500	0,750
<b>15</b>	0,380	0,100	1,500	1,020
<b>16</b>	0,175	0,500	1,500	0,825

◆ Détermination des quantités finales en volumes

Il ne nous reste désormais plus qu'à convertir les masses en volumes afin de pouvoir les utiliser directement et facilement. Pour cela, nous utilisons les masses volumiques des différents constituants de l'émulsion à préparer :

$$\begin{aligned} \text{MV (SMH)} &= 0,83 \\ \text{MV (Huile)} &= 0,88 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{MV (SMA)} &= 1,00 \\ \text{MV (Eau)} &= 1,00 \end{aligned}$$

En utilisant ces différentes masses volumiques, nous obtenons le tableau final suivant :

**Tableau VIII: Quantités finales en volumes**

<b>Tube n°</b>	<b>Huile (ml)</b>	<b>SMH (ml)</b>	<b>SMA (ml)</b>	<b>Eau (ml)</b>	<b>Total (ml)</b>
<b>1</b>	0,7	0,3	0,8	1,4	3,14
<b>2</b>	0,8	0,1	0,3	1,9	3,12
<b>3</b>	0,5	0,1	0,3	2,1	3,09
<b>4</b>	0,1	0,6	1,5	0,9	3,15
<b>5</b>	0,5	0,1	0,3	2,1	3,09
<b>6</b>	0,1	0,6	0,3	2,1	3,12
<b>7</b>	0,4	0,4	0,3	2,0	3,13
<b>8</b>	0,4	0,4	0,9	1,5	3,12
<b>9</b>	0,1	0,6	0,3	2,1	3,12
<b>10</b>	0,4	0,1	1,5	1,0	3,10
<b>11</b>	0,6	0,1	1,0	1,4	3,11
<b>12</b>	0,5	0,4	0,9	1,4	3,14
<b>13</b>	0,4	0,6	0,3	1,8	3,16
<b>14</b>	0,7	0,1	1,5	0,8	3,14
<b>15</b>	0,4	0,1	1,5	1,0	3,10
<b>16</b>	0,2	0,6	1,5	0,8	3,16

C'est ce tableau que nous avons utilisé lors de notre manipulation.

### **1.2.2. Manipulation proprement dite**

Après avoir déterminé les quantités en huile, en eau et en solutions-mères aqueuse et huileuse, nous avons ensuite procédé à la préparation des seize émulsions.

Cette manipulation est assez simple.

Tout d'abord, nous avons réparti l'huile, l'eau ainsi que les deux solutions-mères préalablement préparées dans quatre béchers de 100 ml.

Nous avons ensuite mis sous agitation les béchers contenant les deux solutions-mères et nous avons chauffé le tout jusqu'à une température de 70°C.

La photo suivante illustre ce montage :

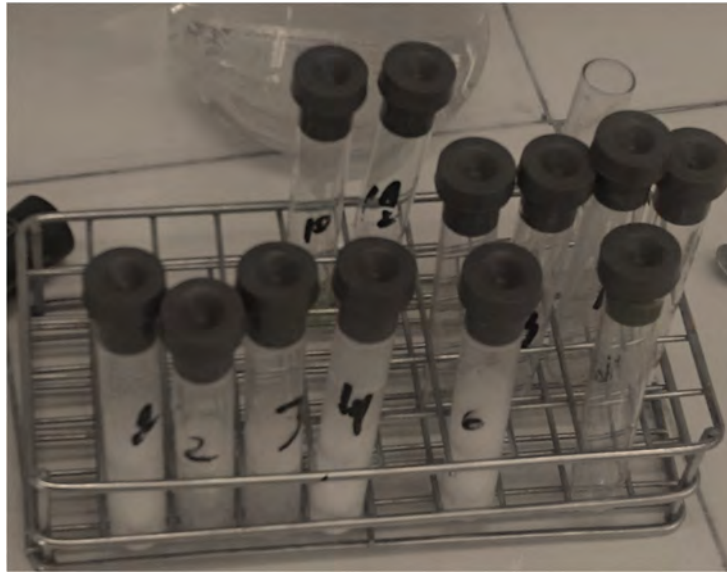


**Figure 34: Photo illustrant le début la manipulation**

Nous avons ensuite prélevé les quantités nécessaires (**voir tableau VIII**) à l'aide de deux pipettes de 2 ml, l'une utilisée pour le prélèvement de l'huile (H) et la solution-mère huileuse (SMH), l'autre pour celui de l'eau (A) et la solution-mère aqueuse (SMA) et nous avons mis ces quantités dans les seize tubes correspondant.

Nous avons agité, entre chaque essai, chaque tube énergiquement et de façon manuelle quelques secondes.

La photo suivante montre les tubes préparés et agités, ou tubes dits « AVANT CENTRIFUGATION ».













**Figure 35: Photo illustrant les tubes « AVANT CENTRIFUGATION ».**

Après avoir préparé nos seize tubes, nous les avons centrifugés pendant 10 minutes à une vitesse de 2000 tours/min afin d'obtenir les résultats finaux.












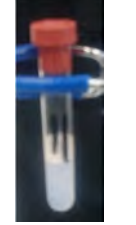


## 2. Résultats

Après la manipulation, nous avons obtenu les résultats représentés dans le tableau suivant :


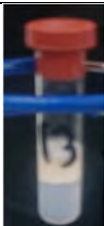






**Tableau IX: Résultats de la manipulation avant et après centrifugation**

Tube n°	Huile (ml)	SMH (ml)	SMA (ml)	Eau (ml)	Avant centrifugation	Après centrifugation	Note aspect*
1	0,632	0,357	1,071	1,425			2
2	0,747	0,143	0,429	1,920			2
3	0,516	0,143	0,429	2,130			2
4	0,110	0,714	2,143	0,900			4
5	0,516	0,143	0,429	2,130			1

**La formulation d'une émulsion en utilisant un plan d'expériences**

<b>6</b>	0,110	0,714	0,429	2,100			2
<b>7</b>	0,414	0,476	0,429	1,990			2
<b>8</b>	0,339	0,431	1,293	1,484			2
<b>9</b>	0,110	0,714	0,429	2,100			2
<b>10</b>	0,418	0,143	2,143	1,020			4
<b>11</b>	0,593	0,143	1,429	1,360			3
<b>12</b>	0,481	0,431	1,293	1,355			2



<b>13</b>	0,407	0,714	0,429	1,830			2
<b>14</b>	0,714	0,143	2,143	0,750			2
<b>15</b>	0,418	0,143	2,143	1,020			2
<b>16</b>	0,192	0,714	2,143	0,825			3

\* Note de 1 (la moins stable) à 5 (la plus stable).

### **3. Interprétation des résultats**

Les résultats nous montrent clairement qu'après centrifugation nos seize tubes ont présenté une séparation de phases et qu'aucune d'entre-elle n'a obtenu la note maximale de 5.

Ces résultats pourraient être dus à une matrice légèrement inadaptée ou à une centrifugation trop agressive et nous allons tenter d'y remédier lors des essais suivants afin d'obtenir des résultats conformes à nos attentes, à savoir une ou plusieurs émulsions stables c'est-à-dire ne présentant aucune séparation de phases.

### III. Deuxieme serie d'essais

#### 1. Matériel et méthodologie

Dans cette manipulation, nous avons procédé exactement de la même manière que pour la manipulation précédente. Nous avons utilisé le même matériel et les mêmes quantités en solutions-mères, en eau et en huile.

Seules les conditions de centrifugation diffèrent entre les deux séries d'essais. Cette fois-ci, les tubes ont été centrifugés à une vitesse de 1000 tours/min (contre 2000 précédemment) pendant 5 minutes (contre 10 minutes précédemment) et ce dans le but d'éviter à nos émulsions de subir une centrifugation trop agressive.

L'autre différence est que cette fois-ci nous avons fait subir à chacun de nos seize tubes un test de remise en dispersion après centrifugation dans le but de leur attribuer une note sur 3, la note de 3 étant attribuée à l'émulsion qui répond favorablement et facilement à ce test.

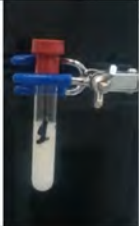

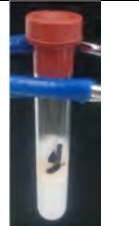


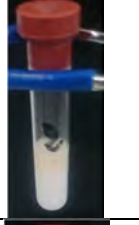


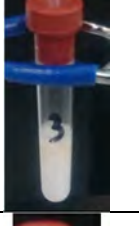

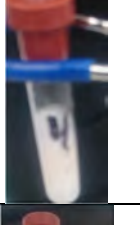

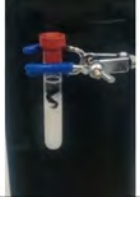























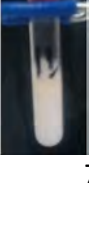

**Figure 36: Photo la centrifugation des tubes à une vitesse de 1000 tr/min pendant une durée de 5 minutes**




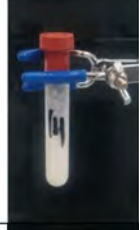








## 2. Résultats

De même que pour la première série d'essais, nous avons représenté les résultats obtenus dans le tableau suivant. Comme convenu, nous avons cette fois-ci attribué une note en plus de celle de l'aspect : la note de remise en dispersion.

**Tableau X: Résultats de la manipulation avant et après centrifugation et après remise en dispersion**

Tube n°	Avant centrifugation		Après centrifugation		Note aspect*	Après remise en dispersion		Note de R.E.D.**
1					2			3
2					2			3
3					2			2
4					5			1
5					1			3

<b>6</b>			<b>4</b>		<b>1</b>
<b>7</b>			<b>3</b>		<b>1</b>
<b>8</b>			<b>2</b>		<b>2</b>
<b>9</b>			<b>3</b>		<b>1</b>
<b>10</b>			<b>3</b>		<b>1</b>
<b>11</b>			<b>2</b>		<b>3</b>
<b>12</b>			<b>4</b>		<b>1</b>

<b>13</b>			<b>2</b>		<b>3</b>
<b>14</b>			<b>2</b>		<b>1</b>
<b>15</b>			<b>2</b>		<b>1</b>
<b>16</b>			<b>3</b>		<b>1</b>

\* Note entre 1 (émulsion la moins stable) et 5 (émulsion la plus stable)

\*\* Note entre 1 (émulsion qui se remet difficilement en dispersion) à 3 (émulsion dont la remise en dispersion s'effectue facilement)

Les figures des plans de mélange ci-dessous nous permettent de visualiser les résultats de notre manipulation avant centrifugation en 2D et en 3D selon la proportion en eau :

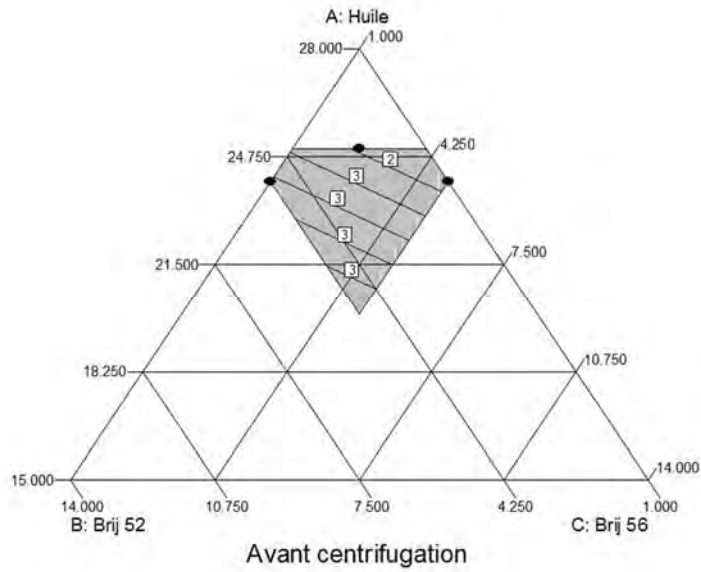


Figure 37: Plan de mélanges en 2D pour une proportion en eau de 70%

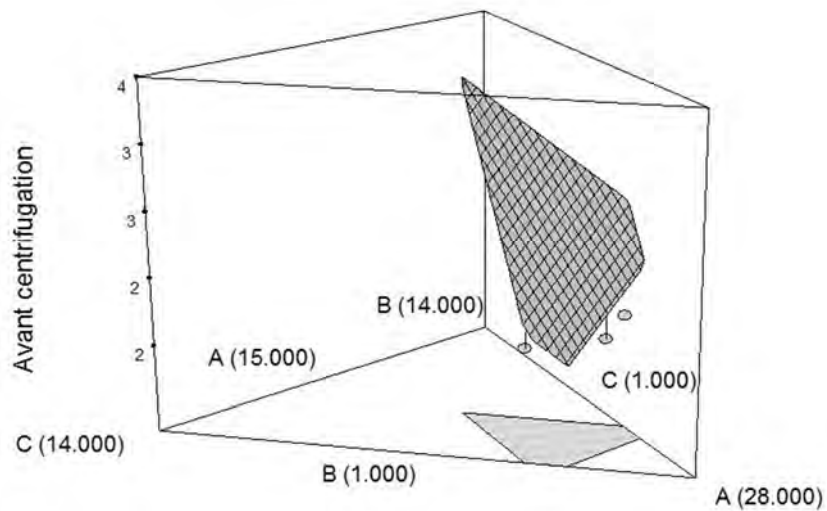


Figure 38: Plan de mélanges en 3D pour une proportion en eau de 70%

Avec : A(Huile), B(Brij 52),C(Brij 56)

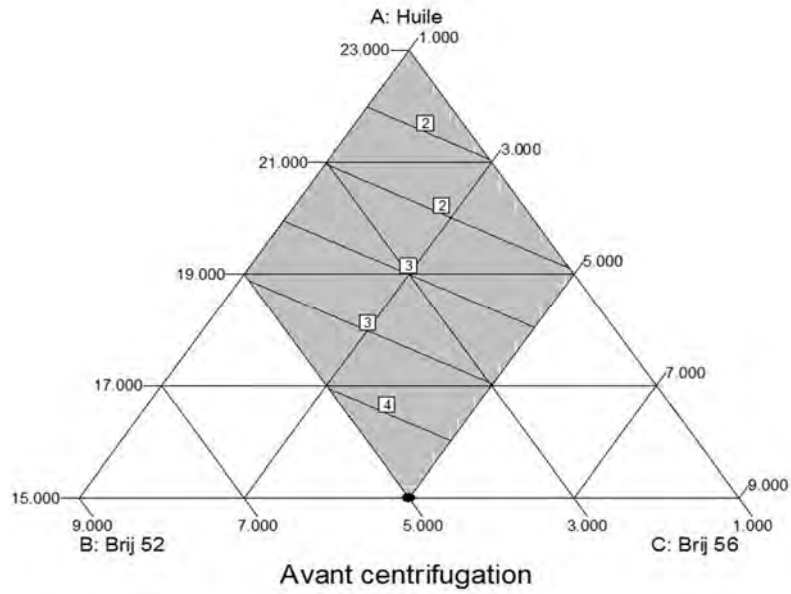


Figure 39: Plan de mélanges en 2D pour une proportion en eau de 75%

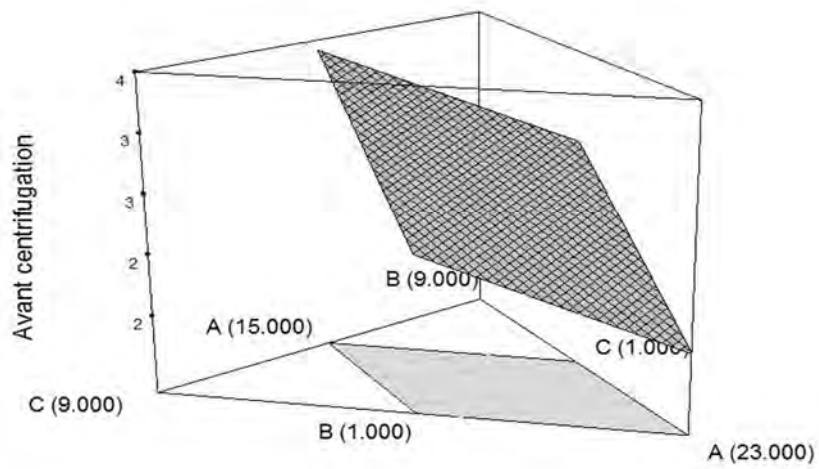


Figure 40: Plan de mélanges en 3D pour une proportion en eau de 75%

Avec : A(Huile), B(Brij 52),C(Brij 56)

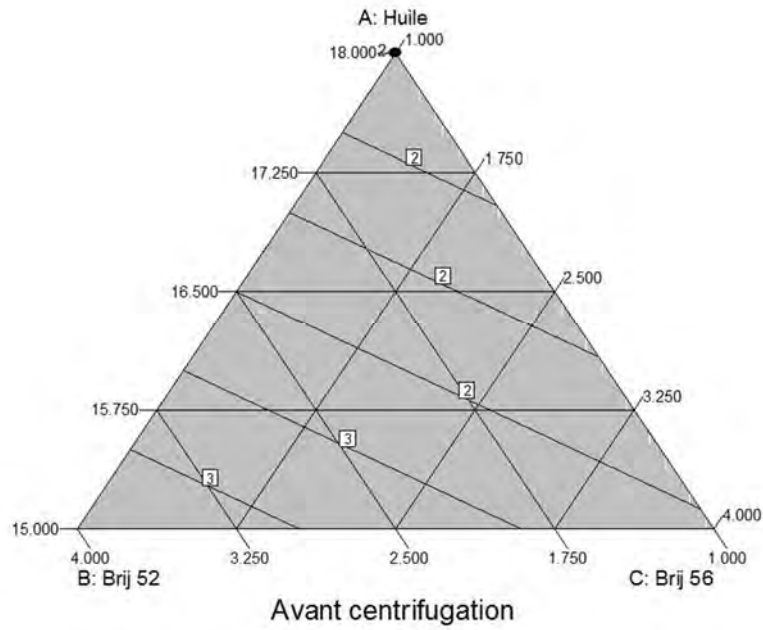


Figure 41: Plan de mélanges en 2D pour une proportion en eau de 80%

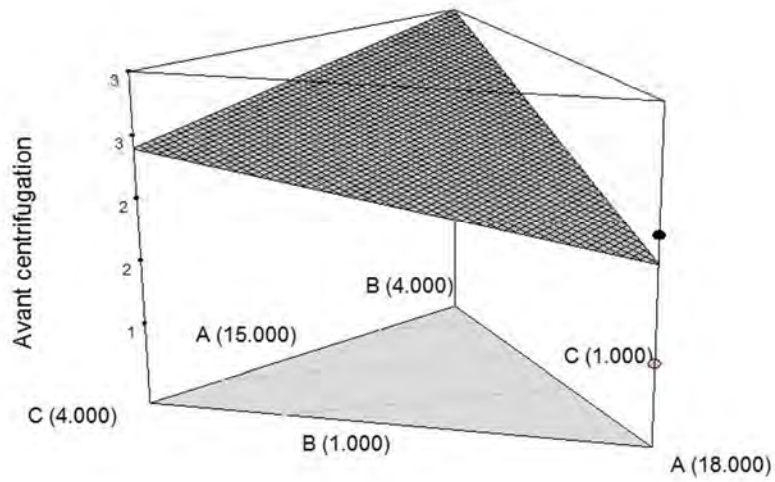


Figure 42: Plan de mélanges en 3D pour une proportion en eau de 80%

Avec : A(Huile), B(Brij 52),C(Brij 56)



### 3. Interprétation des résultats

Nous constatons une nette amélioration des résultats après centrifugation par rapport à ceux de la première série d'essais. Nous avons réussi à obtenir une émulsion stable et ne présentant aucune séparation de phases (émulsion n°4) et d'autres présentant une certaine stabilité (émulsions 6 et 12) ce qui nous montre clairement l'influence exercée par les conditions de centrifugation des tubes.

De plus, l'émulsion 4 a obtenu une note de remise en dispersion de 1/3 ce qui signifie qu'elle se remet difficilement en dispersion et donc qu'elle est crémeuse.

## IV. Préparation de l'émulsion finale

### 1. Introduction

Après avoir réalisé nos séries d'essais, nous avons procédé à la préparation de l'émulsion finale censée être la plus stable.

Pour préparer cette émulsion, nous nous sommes basés sur les résultats de nos séries d'essais. Il nous est clairement apparu que l'émulsion qui a présenté des caractères de stabilité, particulièrement l'absence de séparation des phases, est l'émulsion n°4.

Nous avons donc voulu représenter cette émulsion n°4 à plus grande échelle afin d'avoir un résultat plus pertinent. Mais ce changement d'échelle n'est pas la seule étape de notre manipulation finale. Nous avons aussi utilisé des agents de stabilisation comme le carbopol.

### 2. Matériel et méthodologie

#### 2.1. Matériel utilisé

Afin de réaliser notre tâche, nous avons utilisé le matériel suivant :

- Quatre béchers de 100 ml
- Deux pipettes de 2 ml munies d'une propipette
- Une pipette de 10 ml
- Deux agitateurs
- Deux plaques chauffantes

- Une balance
- Une spatule
- Une éprouvette de 100 ml
- Une centrifugeuse

## 2.2. Mode opératoire

### 2.2.1. Etape 1 : calcul des quantités finales

Comme nous l'avons précisé en introduction, notre travail se base sur les résultats de nos travaux précédents à savoir la note de l'aspect des différentes émulsions préparées dans le cadre de nos séries d'essais. L'émulsion n°4 ayant obtenu la note la plus élevée, c'est donc à partir de cette préparation que nous avons procédé.

La première étape de notre manipulation consiste en un agrandissement de l'échelle afin que le résultat soit plus facile à visualiser.

Les quantités initiales étaient les suivantes :

**Tableau XI: Quantités initiales en constituants de l'émulsion n°4**

Huile (ml)	SMH (ml)	SMA (ml)	Eau (ml)
0,1	0,6	1,5	0,9

Pour notre travail, nous avons choisi d'utiliser un volume final de 10 ml. Les quantités deviennent donc les suivantes :

**Tableau XII: Quantités finales en constituants de l'émulsion n°4**

Huile (ml)	SMH (ml)	SMA (ml)	Eau (ml)
0,32	1,90	4,76	2,86

Mais notre travail ne se résume pas à une simple augmentation du volume final. En effet, il s'agit aussi, contrairement à précédemment, d'utiliser deux agents gélifiant afin de favoriser la stabilisation de notre émulsion : le carbopol à 1% dans un premier temps et que

nous allons incorporer dans la future solution mère aqueuse et la soude en dernier lieu lorsque nous aurons préparé l'émulsion finale.

### **2.2.2. Etape 2 : préparation de la solution de carbopol**

La préparation de notre solution de carbopol à 1% est simple. Il suffit de dissoudre 1,0 g de carbopol dans 99 ml d'eau afin d'obtenir la concentration souhaitée pour notre travail.



**Figure 43: Photo de la boîte de carbopol à dissoudre**

Pour cela, nous avons tout d'abord pesé notre carbopol à l'aide de la balance et nous avons mesuré la quantité d'eau nécessaire à l'aide d'une éprouvette de 100 ml.



Figure 44: Photo de la balance utilisée pour mesurer la quantité en carbopol



Figure 45: Photo de l'éprouvette de 100 ml utilisée pour prélever l'eau

Nous avons ensuite introduit les quantités mesurées précédemment dans un bécher et nous avons mis le mélange sous agitation et sans chauffer jusqu'à dissolution totale du carbopol.



**Figure 46: Solution de carbopol 1% obtenue après agitation**

### **2.2.3. Etape 3 : préparation de la solution de soude à 20%**

L'utilisation de la soude comme agent de stabilisation de notre émulsion doit avoir lieu en dernier lieu mais nous avons choisi de la préparer juste après le carbopol afin d'effectuer des tests de gélification et ainsi d'estimer la quantité de soude que nous aurons à utiliser après le mélange final.



**Figure 47: Soude à utiliser dans notre préparation**

Pour cela, il s'agit de nouveau d'effectuer une dissolution. Cette fois-ci, il suffit de dissoudre 2 g de soude dans 8 ml d'eau afin d'obtenir une solution de soude à 20%.

Après avoir pesé les 2 g de soude à l'aide de la même balance que précédemment et mesuré la quantité en eau à l'aide d'une pipette de 10 ml, nous avons introduit le tout dans un bécher puis nous avons mis le tout sous agitation jusqu'à dissolution complète de la soude.



**Figure 48: Solution de soude à 20% obtenue après agitation**

#### **2.2.4. Etape 4 : test de gélification à la soude**

Après avoir préparé notre solution de soude à 20%, il s'agit maintenant de faire une estimation de la quantité nécessaire en cette dernière que nous aurons à utiliser afin de gélifier notre solution finale.

Cette étape intermédiaire, réalisée juste avant la préparation finale, nous permettra ainsi d'éviter d'effectuer ce test directement sur la solution finale et donc d'avoir à refaire toute la préparation en cas de résultat insatisfaisant.

Dans cette opération, nous avons cherché à déterminer la quantité de soude nécessaire pour gélifier une quantité correspondant à SMA+Eau de notre solution finale, soit une quantité de  $4,76+2,86=7,62$  ml. Etant donné que nous n'avons pas encore préparé notre solution-mère aqueuse et qu'il ne s'agit que d'une estimation censée nous guider par la suite,

nous avons effectué notre test sur la solution de carbopol préparé précédemment et en absence de tensioactif.

Pour cela, nous avons tout d'abord prélevé 7,62 ml de carbopol à 1% à l'aide de la pipette de 10 ml. La soude ayant un fort pouvoir gélifiant, nous avons introduit de petites quantités de l'ordre du microlitre à l'aide d'une micropipette. La quantité initiale à introduire est de 50  $\mu$ l et nous avons procédé 50  $\mu$ l par 50  $\mu$ l.



**Figure 49: Photo de la micropipette utilisée pour le prélèvement de la soude à 20%**

L'ajout des 50  $\mu$ l de solution de soude à 20% dans les 7,62 ml de solution de carbopol à 1% a provoqué une gélification instantanée et intense de notre mélange. La quantité nécessaire pour stabiliser notre mélange final est donc de 50  $\mu$ l. Ce résultat est confirmé par l'ajout de 50  $\mu$ l supplémentaires et qui ont provoqué l'effet inverse à savoir la disparition de toute gélification.

#### **2.2.5. Etape 5 : préparation de la solution-mère aqueuse**

Après avoir préparé la solution de carbopol à 1%, nous avons désormais tous les constituants nécessaires à la préparation de notre solution-mère aqueuse.

Comme nous l'avons vu au début de notre expérience, lors des étapes préliminaires effectuées juste avant nos séries d'essais, la solution-mère aqueuse correspond à un pourcentage de 10 %. Cela signifie que nous devons dissoudre 1g de tensioactif hydrophile dans 9 ml de la solution de carbopol à 1% préparée précédemment.

Pour cela, nous avons pesé la quantité en tensioactif nécessaire et nous l'avons introduite dans 9 ml de solution de carbopol que nous avons prélevé à l'aide d'une pipette de 10 ml. Nous avons ensuite chauffé le mélange sous agitation jusqu'à dissolution totale du tensioactif.

Notre solution-mère aqueuse étant désormais prête, nous pouvons procéder à la préparation de notre émulsion finale.

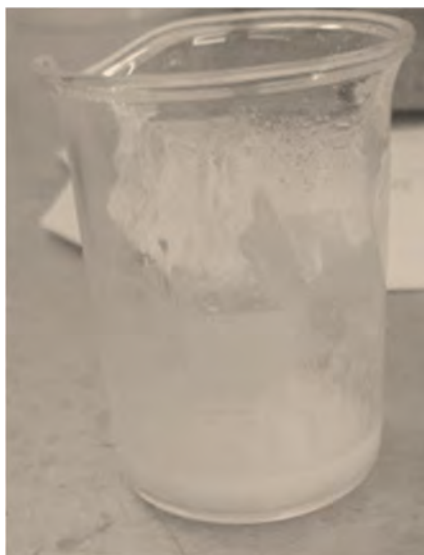
#### **2.2.6. Etape 6 : préparation de l'émulsion finale**

Après avoir préparé notre solution-mère aqueuse et la solution-mère huileuse étant déjà prête depuis les séries d'essais et aucun changement ne s'imposant à elle, il ne nous reste désormais plus qu'à procéder à la préparation de notre émulsion finale.

Pour cela, il suffit de mélanger les solutions-mères aqueuse et huileuse ainsi que l'eau et l'huile en respectant les quantités énoncées dans **le tableau XII** et en utilisant exactement le même mode de préparation que lors des séries d'essais.

La dernière étape consiste, comme prévu, en l'ajout des 50  $\mu$ l de solution de soude à 20% à l'aide de la micropipette utilisée précédemment. Mais cette étape, censée renforcer encore plus la stabilité de notre émulsion, ne donna pas le résultat escompté et nous avons ainsi obtenu une émulsion dont les phases sont séparées et sans aucune trace de gélification.





**Figure 50: Photo de l'émulsion après ajout de la solution de soude**

Ce résultat insatisfaisant serait dû à des interactions entre la soude et le tensioactif hydrophile et ces interactions seraient à l'origine de la perte de stabilité de notre émulsion.

Nous avons donc décidé de procéder de nouveau à la préparation de l'émulsion finale mais cette fois sans ajouter la solution de soude à 20%.

### **3. Résultat**

Le résultat obtenu est un résultat satisfaisant comme nous pouvons le constater dans la photo suivante :



**Figure 51: Photo de l'émulsion finale**

Cette émulsion ne présente aucune séparation de phases et a une couleur agréable.

Nous avons déterminé son sens pour avoir plus de précisions quant à sa nature. Pour cela, nous avons utilisé la méthode des colorants que nous avons décrite précisément dans la **Figure 14**.

Ce test nous a permis d'affirmer que notre émulsion est une émulsion huile dans eau H/E comme nous le montrent les figures suivantes :



**Figure 52: Phase initiale de la détermination du sens de l'émulsion**



**Figure 53: Phase intermédiaire de la détermination du sens de l'émulsion**



**Figure 54: Phase finale de la détermination du sens de l'émulsion**

## **V. Conclusion de la partie pratique**

Cette manipulation nous a permis de pouvoir appliquer ce que nous avons étudié dans notre première partie et ainsi de sortir de notre démarche théorique. Les différents paramètres régissant une émulsion que nous avons évoqués précédemment nécessitent en effet une application expérimentale afin d'être bien assimilés et visualisés.

Cette expérience nous a démontré l'intérêt d'utiliser un plan d'expériences et son efficacité. Si nous n'avions pas déterminé les matrices avant la réalisation de la manipulation proprement dite, un nombre beaucoup plus élevé d'essais aurait été nécessaire afin de préparer l'émulsion la plus stable possible.

Ces étapes préliminaires nous ont donc clairement permis un gain de temps considérable ainsi qu'une économie des matières premières utilisées.



Dans ce travail, nous avons étudié les émulsions sous tous les angles possibles. Nous avons d'abord défini avec précision cette forme pharmaceutique particulière ainsi que les paramètres physico-chimiques dont elle dépend. Nous les avons classées selon différentes caractéristiques ce qui nous a permis de nous apercevoir de la complexité de cette forme galénique.

Nous avons pu déterminer, d'une façon théorique, les différentes instabilités dont elles peuvent faire preuve et la partie expérimentale nous a permis de découvrir et de visualiser toutes ces instabilités et de tout mettre en œuvre dans le but de les corriger et les éviter.

Nous avons aussi cité et détaillé les utilisations aussi fréquentes que variées des émulsions qui sont présentes partout autour de nous.

Ce travail fut aussi l'occasion d'étudier et de mettre en lumière une huile utilisée de tout temps et dont les vertus sont nombreuses et précieuses : l'huile d'amande, ses origines, ses différentes utilisations mais aussi les nombreux bienfaits dont elle fait preuve.

Cette étude nous a permis de découvrir et faire découvrir une nouvelle méthode qui sera de plus en plus prisée par les laboratoires pharmaceutiques : la notion de plan d'expériences ou plan de mélanges. Notre étude théorique ainsi que notre expérience nous ont donné l'occasion de démontrer l'efficacité d'une telle méthode. Dans un contexte où les entreprises pharmaceutiques nationales et internationales sont à la recherche d'un nouveau souffle et d'un gain de productivité, cette technique expérimentale, qui allie simplicité et efficacité et qui permet clairement un gain de temps et une économie de matières mais aussi de matériel, sera de plus en plus étudiée et utilisée par ces laboratoires dans les années à venir d'où la nécessité de l'étudier et de bien la maîtriser.



*Résumé*

## Résumé

**Titre:** la formulation d'une émulsion en utilisant un plan d'expériences

**Auteur:** Sami AGDACH

**Mots clés:** Emulsion-formulation-amande-plan de mélanges

Les émulsions sont des formes pharmaceutiques contenant deux ou plusieurs phases et qui peuvent être classées selon, notamment, la nature de chaque phase. Face aux nombreux problèmes d'instabilité qu'elles peuvent connaître et au nombre d'utilisateurs qui ne cesse de grimper année après année, il est nécessaire de connaître et de maîtriser tous les paramètres dont dépend une émulsion afin de pouvoir corriger et prévenir tout type de désagrément. Inconnu du grand public et prêtant bien souvent à confusion, le terme émulsion désigne pourtant des préparations largement utilisées par la population et par différentes industries tous secteurs confondus et c'est pour cette raison qu'il est intéressant de bien définir cette forme pharmaceutique particulière en bien des aspects.

L'huile utilisée pour la préparation de cette émulsion est l'huile d'amande et elle a été choisie pour ces nombreuses vertus intéressantes. Facile à préparer et ne présentant aucune toxicité notable, cette huile est présente partout autour de nous et est une actrice majeure de notre vie quotidienne et notamment sur le plan cosmétique.

Le plan d'expériences, quant à lui, est un concept qui s'intéresse au choix de la méthode d'expérimentation et à l'analyse des résultats expérimentaux. Il possède un nombre incalculable d'avantages en terme de formulation et revêt donc un caractère précieux pour ceux qui travaillent dans ce domaine et ceux qui souhaitent s'y engager. Dans un monde de l'industrie pharmaceutique en évolution permanente et en recherche d'un nouveau souffle, cette méthode d'étude semble être une bénédiction en matière de recherche et de développement (R&D) car plus rapide et moins coûteuse. Ce n'est donc pas un hasard si les acteurs de R&D de différents laboratoires pharmaceutiques s'y intéressent de plus en plus et il est donc nécessaire d'introduire et de bien connaître les notions de base de ce nouveau système.

## Summary

**Title:** The formulation of emulsions using an experimental plan

**Author:** Sami AGDACH

**Key words:** Emulsion-formulation-almond-experimental plan

Emulsions are pharmaceutical forms containing two phases or more and which can be classified by the nature of each phase.

It is necessary to know all the parameters of an emulsion to prevent or correct the different problems.

The word emulsion is unknown to the public but refers to preparations widely used by the population and by various industries all Sectors included and this is why it is interesting to define this particular form.

The oil used in this experience is the almond's oil and we chose this oil because of its many qualities. Easy to prepare and having no significant toxicity, this oil is present all around us and is a major actor of our daily life and especially cosmetically.

The experiences plan is a concept that focuses on the choice of the method of experimentation and analysis of the experimental results. It has many advantages in terms of formulation and is therefore of preciousness for those working in this area and those wishing to engage in it. In a constantly changing pharmaceutical industry and in search of a new life, this method of study seems to be a blessing in research and development (R & D) because it is faster and less costly. It is not by chance that the R & D actors of different pharmaceutical companies are interested more and more to this method and it is therefore necessary to introduce and well know the basic concepts of this new system.



## ملخص

**العنوان:** صياغة مستحلب بالإعتماد على برنامج تجارب

**اسم الباحث:** سامي أكداش

**المصطلحات الأساسية:** الإستحلاب، التركيب، اللوز، برنامج المزج

تعتبر المستحلبات أشكالاً صيدلانية يتم الحصول عليها انطلاقاً من مرحلتين أو أكثر، مما يجعل تصنيفها معتمداً على طبيعة هاتاه المراحل. كما أن ارتفاع عدد مستخدمي المستحلبات وتعدد مشاكل عدم استقرارها يستلزم معرفة وإتقان جميع العوامل التي يقوم عليها المستحلب من أجل تصحيح ومنع أي نوع من أنواع التثتت.

ويظل مصطلح الاستحلاب، إلى يومنا هذا، مجهولاً نوعاً ما من طرف عامة الناس بالرغم من استعمالاته الكثيرة والمنتشرة على نطاق واسع لدى الأشخاص وكذا الصناعات بمختلف القطاعات مما يحيلنا إلى أهمية التعريف بهذا التحضير الصيدلاني بمظاهره المختلفة. ويعتمد تحضير المستحلب أساساً على زيت اللوز لئما لها من خصائص مثيرة للإهتمام، فسهولة تحضيرها وخلوها من أية مكونات سامة، يجعلها فاعلاً رئيسياً في مختلف مجالات حياتنا اليومية بما في ذلك المجال التجميلي.

اعتمد منهج البحث على اختيار أسلوب التجريب وتحليل النتائج التجريبية، ويتضمن هذا الأسلوب مزايا عديدة من حيث الصياغة مما يجعله مهماً بالنسبة للعاملين في هذا المجال، وأولئك الذين يرغبون بالإنخراط فيه.

بالنظر إلى التطور المستمر الذي يعرفه عالم صناعة الأدوية، يظهر هذا الأسلوب من الدراسة كطرفة في مجال البحث والتطوير وذلك لتمييزه بسرعة النتائج وقللة التكلفة، مما يفسر الأهتمام المكثف للفاعلين في مجال البحث والتطوير بمختلف المختبرات. وهذا يؤكد لنا أهمية إدراج المفاهيم الأساسية المتعلقة بهذا النظام الجديد.



## *Références*

- [1]. *Le petit Larousse* . (2012).
- [2]. Tadros, T. F. *Emulsion Formation, Stability, and Rheology*.
- [3]. ALLOUCHE, J. (2013). *Développement de nouvelles méthodes pour l'élaboration d'émulsions multiples eau/huile/eau*.  
Thèse pour l'obtention du grade de docteur de l'institut national polytechnique de Lorraine.
- [4]. Doumeix, O. (2011). *Les émulsions*.
- [5]. Essofi, S. (2003). *Les émulsions: données théoriques et apport des diagrammes ternaires à leur formulation*. Rabat: Thèse pour l'obtention d'un doctorat en pharmacie.
- [6]. Catherine Xuereb, M. P. *Agitation et Mélange*. Dunod.
- [7]. Vidal, M., & Rivoal, F. *Les cosmétiques ou produits d'hygiène corporelle*. Bordeaux.
- [8]. Lattes, A. Interactions moléculaires et réactivité chimique et photochimique.
- [9]. Royer Estelle TECHNOLOGIE DES PRODUITS D'HYGIENE CAPILLAIRE
- [10]. GUIHARD, J., & HANOT, C. (20 novembre 2007). *LES AGENTS TENSIOACTIFS ET SURFACTIFS*.
- [11]. Pierre Le Perchec, Les molécules de la beauté, de l'hygiène et de la protection, CNRS Editions/Nathan.
- [12]. Royer, E. *Technologie des produits d'hygiène capillaire*. Amiens.
- [13]. *EncycloEcolo*. (s.d.). Récupéré sur Tensioactifs: <http://www.encyclo-ecolo.com/Tensioactifs>
- [14]. FLESINSKI, L. (Décembre 2011). *ÉTUDE DE LA STABILITÉ DES ÉMULSIONS ET DE LA RHÉOLOGIE INTERFACIALE DES SYSTÈMES PÉTROLE BRUT/EAU :*

*INFLUENCE DES ASPHALTÈNES ET DES ACIDES NAPHTÉNIQUES* . Pau: Thèse pour l'obtention d'un doctorat en génie des procédés.

- [15]. Guillermic, R.-M. (Mars 2011). *Propriétés physico-chimiques des mousses: études approfondies sur des mousses modèles et études exploratoires sur de nouvelles mousses*. Rennes.
- [16]. ARDITTY, S. (2004). *Fabrication, stabilité et propriétés rhéologiques des émulsions stabilisées par des particules colloïdales* . Bordeaux: Thèse pour l'obtention d'un doctorat en physico-chimie de la matière condensée
- [17]. Hayworth, D. Detergents for Cell Lysis and Protein Extraction.
- [18]. CHAGHI, R. (Juin 2007). *Etude de la solubilisation des produits organiques à faible masse moléculaire dans un système micellaire*. Thèse pour l'obtention d'un doctorat de l'Université Montpellier II.
- [19]. SALAGER, J.-L. (1993). *SURFACTITS EN SOLUTION AQUEUSE*. Vénézuéla.
- [20]. Pasquali, R., Taurozzi, M., & Bregni, C. (2007). *Some considerations about the hydrophilic-lipophilic balance system*. Buenos aires: International journal of pharmaceutics.
- [21]. DECAUDIN, B. (2010). *TP de pharmacie Galénique de la faculté de pharmacie de Lille*. Lille.
- [22]. Collet, E. (2002). Progrès en dermato-allergologie. Dijon.
- [23]. TUAREZ, E. A. (Mars 2010). *EMULSIONS INVERSES TRES CONCENTREES: formulation, comportement rhéologique et modélisation*. Thèse d'obtention d'un doctorat de l'institut national polytechnique de Lorraine .
- [24]. Valentina Preziosi, A. P. (2013). *Phase Inversion Emulsification* . Napoli.
- [25]. Allo, O., Blanc, P., & Dalmaso, M.-A. (2006). *Pharmacie galénique BP*.

- [26]. *Brochure du laboratoire Eric BEUCHER d'analyses & surface.*(s.d.).
- [27]. Lycée Saint-Paul IV, (2012). *Détermination du sens de l'émulsion.* Réunion
- [28]. PIERAT, N. (2010). *Préparations d'émulsions par inversion de phase induite par agitation.* Nancy: Thèse pour l'obtention d'un doctorat en Pharmacie.
- [29]. PENSÉ-LHÉRITIER, A.-M. (Juillet 2014). *Conception des produits cosmétiques: la formulation.*
- [30]. Martini, M.-C., Gérard, P., & Jérôme , C. (2009). *Esthétique cosmétique CAP.*
- [31]. Chambrier, C., Lauerjat, M., & Boulétreau, P. (2005). *Émulsions lipidiques : indication des différentes émulsions lipidiques.*
- [32]. Mellot-Verdier, I., Verdier, P., & Chausset, R. *Émulsions lipidiques et durée d'efficacité des hémofiltres dans l'hémodiafiltration continue.* 2002.
- [33]. Bauer, F., & Kurtz, B. (2010). *Échocardiographie de contraste.* La lettre du cardiologue n°440.
- [34]. *Article 2 du règlement européen régissant les cosmétiques.* (1993).
- [35]. *Lexique cosmétique.*(Décembre 2012), Observatoire des cosmétiques.
- [36]. UEMOA. (Octobre 2010). *Lignes directrices pour l'homologation des produits cosmétiques dans les états membre de l'UEMOA.*
- [37]. Beylot, G. (Janvier 2010). *Nettoyants et démaquillants visage.* Actualités pharmaceutiques n°492.
- [38]. *Produits cosmétiques de protection solaire.* (2006). Rapport de synthèse élaboré par le groupe de réflexion de l'Afssaps sur les produits de protection solaire.

- [39]. Bichat, E. *Chimie dans la casserole*. Lorraine: Cours de première de l'académie Nancy-Metz.
- [40]. Vilain, A. C. (Mars 2010). *Qu'est-ce que le lait ?* Lille: Revue française d'allergologie.
- [41]. Destrée, A., & Brichant, P. P. (2012). *Les émulsions cationiques bitumineuses en tant que couches de collage*. Bruxelles.
- [42]. Berkowicz, M. (2009). *Peinture d'intérieur : décoration à la carte*. Futura-sciences.
- [43]. Boshevski, T., & Dambov, R. (2013). *Usage of emulsion explosives on surface mine*. Skopje.
- [44]. ALVAREZ, G. (12 décembre 2008). *Propriétés interfaciales des composés amphiphiles d'un brut lourd. Influence sur le comportement des émulsions*. . Paris: Thèse pour l'obtention du grade de docteur en sciences de l'université Paris XI.
- [45]. Pobeda, M. ( 2011, Août 17). *Huile d'amande douce vierge*. Récupéré sur Huile.com: <http://huile.com/huile-damande-douce-vierge/>
- [46]. *Les inestimables bienfaits de l'huile d'amande douce*. (2013, Novembre 21). Récupéré sur Kapitalis.com: <http://www.kapitalis.com/conso/19306-les-ineestimables-bienfaits-de-l-huile-d-amande-douce.html>
- [47]. Chambrier, C., Laverjat, M., & Boulétreau, P. (2005). *Émulsions lipidiques : indication des différentes émulsions lipidiques*.
- [48]. Padioleau, A. (2013). *Les vertus santé de l'amande douce*. Top santé.
- [49]. Rahali, Y. (2015). Nouvelle forme d'incorporation des lipides en nutrition artificielle.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
  - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



## صياغة مستحلب بالاعتماد على برنامج تجارب

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

**السيد: سامي أكداش**

المزودة في: 28 مارس 1991 بتولوز

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الإستحلاب - التركيب - اللوز - برنامج المزج.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية

مشرف

السيد: يونس رحالي

أستاذ في الصيدلة الغالينية

السيد: رشيد نجاري

أعضاء

أستاذ في علم العقاقير

السيد: مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية