

Les émulsions pharmaceutiques

1. Définition et composition d'une émulsion :

Les émulsions sont considérées comme étant des systèmes dispersés thermodynamiquement instable ou de stabilité limitée.

Une émulsion est la dispersion d'un liquide en fines gouttelettes dans un autre liquide. Ces deux liquides doivent être non miscibles et avoir des solubilités différentes.

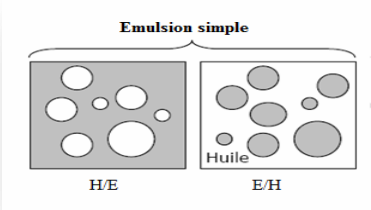
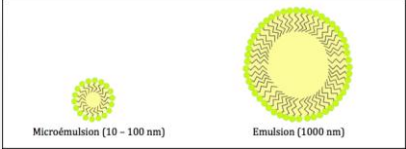
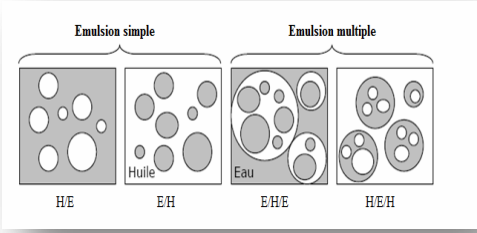
Le liquide sous forme de gouttelettes est appelé phase dispersée (interne ou discontinue), tandis que l'autre liquide est appelé phase dispersante (externe ou continue).

Une émulsion est, en général, composée de deux phases : une phase hydrophile et une phase lipophile.

Tableau 1 – Symbole des deux phases d'une émulsion

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

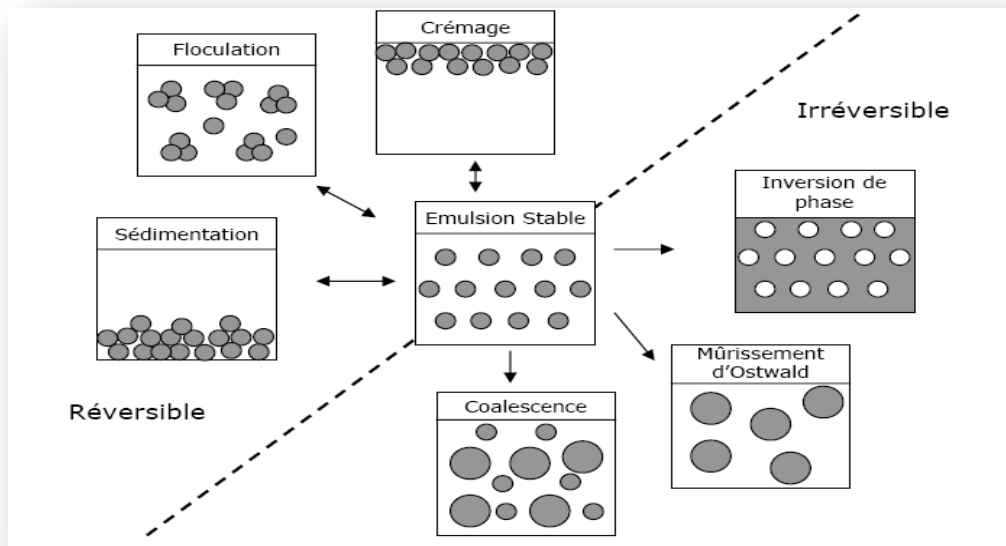
2. Classification :

<p>a) Selon la nature es deux phases :</p> 	<p>a) Selon la taille des gouttelettes :</p> 
<p>b) Selon le nombre de phases :</p> 	<p>c) Selon l'origine :</p> <p><i>Naturelle</i></p> <p><i>Artificielle</i></p>

3. Caractéristiques d'une émulsion :

- a) L'aspect :
- b) La concentration :
- c) La granulométrie :

4. Formes d'instabilités physiques d'une émulsion :



A. Migration des particules :

- Crémage et sédimentation

La différence de densité entre les phases dispersées et dispersantes est à l'origine du crémage et de la sédimentation.

Le crémage correspond la migration des gouttelettes de la phase dispersée vers le haut tandis que la sédimentation est la migration des gouttelettes vers le bas. Ce déplacement est régi par la loi de STOCKS.

$$V = \frac{2 r^2 \cdot \Delta d \cdot g}{9 \eta}$$

- Floculation

Lors de l'agitation, les gouttelettes dispersées dans la phase continue peuvent s'agréger entre-elles pour former des agglomérats. Ce phénomène conduit ensuite à une coalescence des gouttelettes et donc à une rupture de phase.

B. Changement de taille :

- Coalescence

Les gouttelettes dispersées fusionnent pour donner des gouttelettes de taille supérieure. C'est l'inverse d'une émulsification, c'est-à-dire la fragmentation de grosses gouttes en petites gouttelettes. Ce phénomène aboutit à une rupture de phase.

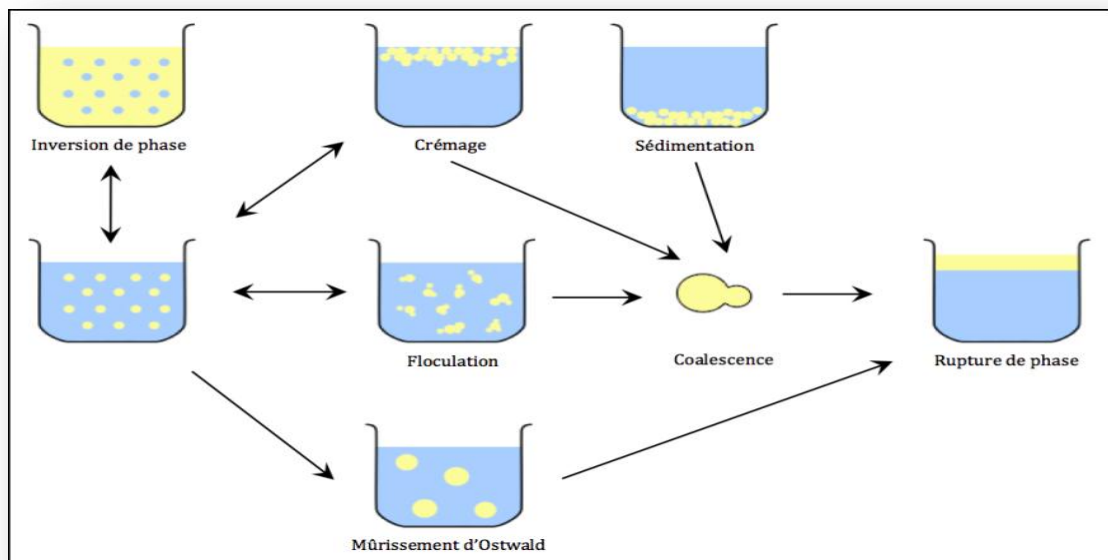
La plupart des phénomènes qui impliquent un rapprochement des gouttelettes dispersées conduisent à une coalescence et, à terme, à une rupture de l'émulsion (déphasage).

- Mûrissement d'Ostwald

Lorsque la solubilité entre les ingrédients des phases dispersées et dispersantes n'est pas nulle, les gouttelettes les plus fines de la phase dispersée diffusent dans la phase dispersante d'où le terme de mûrissement.

C. Inversion de phase :

Une inversion de phase est le passage d'une émulsion H/E à une émulsion E/H, ou inversement. Ce phénomène modifie les propriétés du produit.



5. Les tensioactifs :

- Définition :

Un tensioactif, également appelé agent de surface ou surfactant, est un composé amphiphile capable de modifier la tension superficielle entre deux surfaces.

- Rôle :

ils peuvent jouer le rôle d'émulsifiant, de moussant, de mouillant ou encore de détergent.

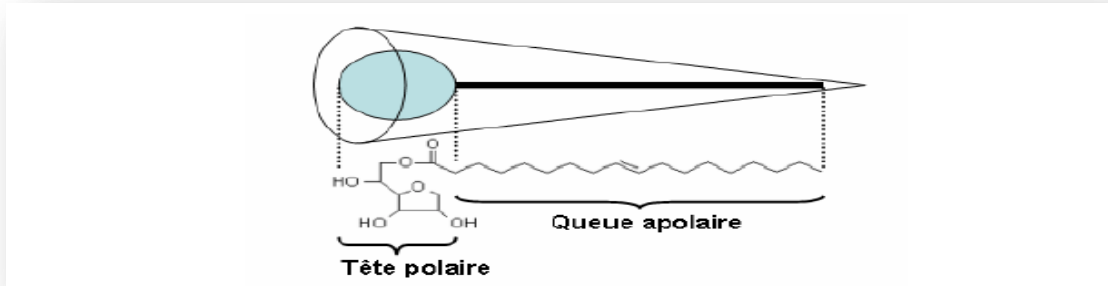
- Modes d'action

- Abaissement de la tension inter faciale du liquide à disperser

- Augmentation des forces de répulsion (électrostatique et stérique) entre les gouttelettes

▪ Composition :

Les tensioactifs sont constitués d'une tête hydrophile et d'une queue hydrophobe et se placent à l'interface des phases hydrophiles et lipophiles de l'émulsion.



▪ Caractéristiques :

La Balance Hydrophile Lipophile HLB :

C'est une caractéristique qui permet de chiffrer l'équilibre existant entre la partie hydrophile et la partie lipophile d'un tensioactif. Cette valeur de HLB (ou un HLB) variant sur une échelle de 0 à 20, en fonction de l'importance de leur pôle hydrophile par rapport à leur pôle lipophile.

Exemple des différents rôles que les tensioactifs peuvent jouer en fonction de son HLB :

- HLB 1,5 à 3..... moussant
- 3 à 6 émulsionnant E/H
- 7 à 9 mouillant
- 10 à 18..... émulsionnant H/E
- 13 à 15..... détergent
- 15 à solubilisant.

Cette valeur est additive :

$$\text{Surfactifs } \left[\begin{array}{l} \text{Sa : HLBa} = X\% \\ \text{Sb : HLBb} = (100 - X)\% \end{array} \right.$$
$$\text{HLB total} = \frac{\text{HLBa} \cdot X + \text{HLBb} \cdot (100 - x)\%}{100}$$

La formation des micelles :

Dans certains cas les tensioactifs s'associent pour former des structures appelées micelles. Le nombre de tensioactifs par micelle peut varier de quelques dizaines à une centaine et leur diamètre est compris entre quelques nanomètres à quelques dizaines de nanomètre.

L'organisation des tensioactifs dans une émulsion dépend de la concentration en tensioactif et de la température. La concentration à laquelle les micelles se forment spontanément est appelée concentration micellaire critique (CMC).

Les tensioactifs hydrophiles forment des structures appelées micelles et les tensioactifs lipophiles forment des structures appelées micelles inversées.

- Classification : Les tensioactifs sont répartis en 2 catégories :

- Les tensioactifs ioniques.
- Les tensioactifs non ioniques.
- Les tensioactifs ioniques :

On distingue trois types de tensioactifs ioniques : les tensioactifs cationiques (chargés positivement), les tensioactifs anioniques (chargés négativement) et les tensioactifs amphotères.

- Les tensioactifs non ioniques

Les tensioactifs non ioniques ne dépendent pas du pH et sont donc les plus utilisés. Ils sont classés généralement en fonction de la nature de la liaison entre la tête hydrophile et la queue hydrophobe.

On distingue trois grands types de tensioactifs :

- les tensioactifs à liaison ester
- les tensioactifs à liaison éther
- les tensioactifs à liaison amide.

Voici quelques exemples de formule générale de tensioactifs :

- les tensioactifs cationiques : $R-COO^-$, X^+ , exemple : Stéarate de sodium
- les tensioactifs anioniques : $R-NH_3^+$, X^- , exemple : Sels d'amine
- les tensioactifs non ionique : $R-COO-R'$, exemple : Monostéarate de glycérol

6. La formulation d'une émulsion simple :

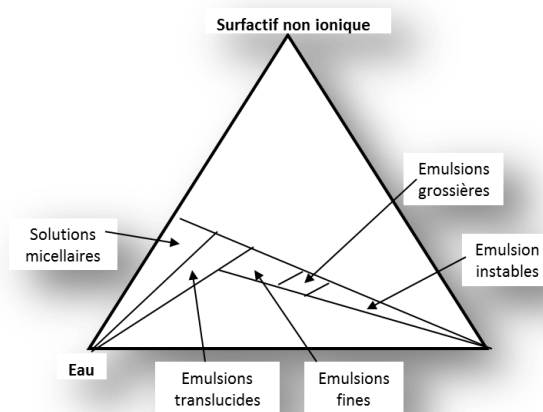
a. Méthode fondée sur le HLB et le HLB critique :

Le HLB critique est une caractéristique des phases lipophiles. Il est encore appelé HLB optimal ou HLB requis.

Le HLB critique d'une phase lipophile correspond au HLB du mélange de tensioactif, qui dans des conditions opératoires précises permet d'obtenir avec cette phase dans l'eau l'émulsion la plus stable.

La détermination du HLB critique d'une phase lipophile ne peut se faire que par voie expérimentale. Elle consiste à réaliser une série d'émulsions contenant chacune un mélange de surfactifs de HLB différents. Le HLB de mélange de surfactifs fournissant l'émulsion la plus stable est considéré comme HLB critique de l'huile utilisée.

b. Méthode fondée sur l'établissement des diagrammes ternaires :



7. Préparation d'une émulsion simple :

En suivant l'ordre chronologique des opérations, la préparation d'une émulsion suit les étapes suivantes :

1- pesée des constituants :

2- mélange des constituants :

a. mode d'introduction des émulsionnants :

L'introduction des émulsionnants peut se faire de cinq façon différentes :

- introduire les émulsionnants dans la phase aqueuse ;
- introduire les émulsionnants dans la phase huileuse ;
- introduire les émulsionnant dans leur solvant préférentiel,
- Addition aux émulsionnants de façon alternative et par petites fraction de la phase huileuse puis la phase aqueuse.

- Préparation de l'émulsionnant in situ.

b. mode d'introduction des phases :

Première méthode :

Elle consiste à ajouter, petit à petit, sous agitation constante, la phase dispersée contenant en solution le tensioactif qui y est soluble à la phase dispersante contenant l'autre surfactif.

Deuxième méthode

Elle est généralement réservée à la préparation des émulsions H/E. Les deux tensioactifs sont placés dans la phase huileuse à laquelle la phase aqueuse est ajoutée sous agitation d'une manière rapide et régulière. Cette méthode, dite par inversion de phase, donne des meilleurs résultats.

3- mise en température :

Plusieurs possibilités peuvent également être envisagées :

- Le mélange des deux phases peut se faire à la température ordinaire.

- Les deux phases peuvent, au contraire, être chauffées toutes les deux à une température comprise entre 50 et 80°C.

- Enfin, dans certains cas l'une des phases peut être maintenue à température ambiante, tandis que l'autre est portée à une température comprise entre 50 et 80°C.

4- formation de l'émulsion (agitation) :

La préparation des émulsions nécessite la mise en œuvre d'une agitation intense pour cisailés les liquides pendant la durée de l'émulsification. Il existe une très grande variété d'appareils allant du modèle de laboratoire (mortier, agitateur à hélice) à celui, de grande taille, utilisé en production dans l'industrie (agitateurs à turbine, à ultrasons, mélangeur...)

Il en ressort qu'il existe trois sortes d'agitateurs qui se diffèrent entre eux par la nature de la partie mobile :

- agitateur à pales.

- agitateur à hélice.

- agitateur à turbine.

5- homogénéisation et affinage :

Souvent ces deux opérations sont entremêlées et le résultat final est concrétisé par une préparation homogène de consistance onctueuse dans le cas des émulsions.

6- refroidissement :

Toute préparation d'émulsion est suivie d'un refroidissement. Celui-ci peut s'effectuer lentement, dans ce cas, la préparation est laissée sans agitation jusqu'à ce que la température soit égale à la température ordinaire.

Les émulsions peuvent également être refroidies rapidement (procédé brutal), pour ce faire, il existe des appareils à double parois ; circulation de fluide froid pour accélérer le refroidissement.

7- désaération :

Dans le cas d'une émulsion fluide, le repos sans agitation simple et lente permet aux bulles d'air de remonter en surface.

Quand l'émulsion possède une certaine consistance (crème), l'air emprisonné dans la masse ne peut pas s'échapper sans l'aide du vide. L'opération de désaération se fait à l'aide de désaérateur.

8- protection des émulsions :

Les émulsions sont des milieux propices à la prolifération bactérienne à cause de la nature de leurs ingrédients.

La meilleure garantie contre cette prolifération de micro-organismes consiste à utiliser des matières premières peu contaminées c'est-à-dire une eau purifiée, et des récipients de conditionnement munis de bouchons propres.

Bien souvent, l'incorporation d'agents conservateurs s'impose malgré l'observance des règles de propreté.

8. Conditionnement :

Il se fait dans des flacons, ampoules, poches ou bouteilles en verre ou en matériaux plastique (PE, PVC) obturés par des bouchons en P.P ou en caoutchoucs.

9. Contrôle :

Une fois préparées, les émulsions subissent un contrôle qui consiste à déterminer leurs caractéristiques organoleptiques et physiques d'une part et leur stabilité d'autre part.

1. examen macroscopique des émulsions :

L'examen macroscopique des émulsions est d'une importance capitale. C'est un des tests d'acceptabilité de l'utilisateur, conditionnant partiellement l'observance.

De façon à faire cet examen dans les conditions les plus favorables, il convient de stocker les émulsions dans des récipients en verre transparent de grand volume et incomplètement remplis.

On note l'aspect (blanche, translucide, ...), le nombre de phases (une ou deux phases) et les reflets des émulsions (grisâtres, bleutés).

2. détermination du sens d'une émulsion :

Pour déterminer si une émulsion est du type H/E ou E/H, il a été décrit de nombreuses méthodes.

- Méthode par dilution :

Cette méthode consiste à introduire dans un tube d'essai contenant soit de l'eau soit de l'huile, une petite quantité d'émulsion.

Si cette dernière surnage sur l'eau, c'est que la phase continue est huileuse. Dans le cas contraire, on assiste à une dispersion facile, et une émulsion à phase continue.

Ajouter 1 à 2 gouttes de		
	EAU	HUILE
Dans 1 à 2ml d'émulsion	Mélange : émulsion H/E	Mélanges : émulsion E/H
	Pas de mélange : émulsion E/H	Pas de mélange : émulsion H/E

- Méthode de conductivité électrique :

La conductivité électrique est la seule méthode fiable et même de référence, puisque contrairement à l'eau, les huiles sont des mauvais conducteurs électriques. La mesure de la conductivité d'une émulsion permet d'identifier sa phase dispersante :

- les émulsions H/E sont conductrices d'électricité.
- les émulsions E/H sont des isolants électriques.

- Méthode aux colorants :

Le principe de la méthode repose sur le fait qu'un colorant soluble dans l'eau ou dans l'huile déposé à la surface d'une émulsion se solubiliserait ou non dans la phase externe en colorant cette dernière.

Pour la définition d'une phase continue aqueuse on peut choisir différents colorants : le bleu de méthylène ; l'érythrosine et le méthyle d'orange.

Pour mettre en évidence une phase continue huileuse on utilise le rouge soudan et la fushine.

3. analyse granulométrique de l'émulsion :

- examen microscopique :
- examen direct sans dilution :

Cet examen s'effectue en plaçant l'émulsion entre lame et lamelle et en estimant la taille des globules à l'aide d'un micromètre oculaire.

L'examen est suivi par une microphotographie permettant de suivre facilement une évolution éventuelle importante des globules au cours du vieillissement.

Il est intéressant d'effectuer cet examen à deux grossissements, l'un faible, l'autre fort.

- examen après dilution de l'émulsion :
- prélèvement d'une goutte d'émulsion à l'aide d'une pipette, 20min après la préparation de l'émulsion. Si la phase lipophile est supérieure à 10% on effectuera une dilution en précisant le type de dilution.

- examiner au microscope, 5 min au maximum après la dilution, à l'aide d'une cellule à numération et d'un micromètre oculaire.
- déterminer la dimension moyenne des globules et les dimensions extrêmes.
- examen au compteur des particules :

La technique ne s'applique qu'aux émulsions à phase continue aqueuse, ces dernières devant être diluées dans une solution d'électrolytes avant la mesure.

4. détermination de la vitesse de crémage ou de sédimentation à la centrifugation :

La résistance d'une émulsion à la centrifugation dépend de la différence de densité de deux phases en présence et de la solidité du film interfaciale.

Ce test consiste à soumettre les émulsions chaque fois pendant 10 min aux vitesses de centrifugation successives : 2000, 5000, 15000 trs/min. et de mesurer les hauteurs de crémage, sédimentation ou déphasage.

5. contrôle de stabilité des émulsions aux températures élevées de stockage :

- un essai de conservation à température ambiante ($23, \pm 2^{\circ}\text{C}$) pendant plusieurs semaines, en effectuant une observation macroscopique chaque semaine ;
- un essai éventuel de conservation à des températures différentes de la température ambiante, par exemple 0°C et 40°C ;
- un essai de température alternée de -10°C pendant 16h, à $+ 23^{\circ}\text{C}$ pendant 8h cinq fois de suite. (Cycle de congélation-décongélation).

6. détermination du pH :

La mesure du pH doit être déterminée par potentiométrie à l'aide d'un pH mètre sur toutes les préparations hydrophiles, et dans certains cas sur des préparations lipophiles.

7. contrôle de la consistance :

Le contrôle de la consistance était initialement effectué par des études de pénétrométrie :

a. mesure de la dureté par pénétrométrie :

Elle consiste à mesurer l'enfoncement d'un mobile normalisé, sous l'effet de la pesanteur, dans le matériau à étudier, contenu dans un récipient, dans des conditions expérimentales bien définies.

b. viscosimètres à mobile tournant :

La substance à étudier est cisailée entre deux surfaces solides, dont l'une tourne (rotor). La viscosité est donnée par le rapport entre le moment du couple transmis par le liquide et la vitesse de rotation de la solution solide.