

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCCEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Essais de mise au point de formulation d'une crème cosmétique
hydratante anti âge

Présenté par :

DERRAS Meryem Ibtissem
BECHLAGHEM Mohammed

Soutenu le 22.05.2017

Le Jury

Président :

Pr HAREK. Y

Professeur en Chimie Analytique

Membres :

Dr GUENDOZ.S

Maitre assistante en Pharmacie Galénique

Dr NEHAL.C

Maitre assistante en Pharmacie Galénique

Dr ABBAD. S

Maitre de Conférences B en Génie Pharmaceutique

Encadreur :

Dr BENATTA. D

Maitre assistante en Pharmacie Galénique

Dédicace

A ma très chère mère Hayet,

Affable, honorable, aimable : vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Vous avez fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon père Naguib,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes frères Imad, Fethi, Marwane, Mustapha,

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A ma petite famille,

A mon mari Sofyane, Merci pour m'avoir apporté vos connaissances, pour votre patience, vos précieux conseils et les sacrifices consentis,

A ma fille Nihel, Merci pour m'avoir entouré lors de cette année de mémoire.

A mes beaux parents et mes beaux frères,

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A tous les membres de ma famille, petits et grands,

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon Affection.

A mes chères amies Bensalem Sihem et Bekkal Brikci Sarra,

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Merci encore...

Meryem Ibtissem. Derras...

Dédicace

A la mémoire de mes grands parents, puisse Dieu les accueillir dans son infinie miséricorde,

A ma grand-mère, merci de croire en moi quand je doute, merci de me remettre dans le droit chemin lorsque je m'en écarte,

A mes chers parents,

A ma mère, la source de ma joie et soutien,

A mon père, mon modèle, ma fierté,

A mes sœurs SOMIA et FATIMA,

A mes frères OUSSAMA, YACINE et le petit MONIM,

A mon meilleur ami ABDOU,

A tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur,

A tous mes amis et collègues de la promotion 2011,

A toutes les personnes qui m'ont aidé, soutenu ou encouragé au long de mes études,

Je vous dédie ce modeste travail.

Mohammed BECHLAGHEM...

Remerciements

En préambule à ce travail nous tenons à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux pour tous les bienfaits, la force et le courage qu'il nous a accordé durant notre formation ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

A notre maître et directrice de thèse,

Madame le Docteur BENATTA.D

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Votre amour pour le travail bien fait, votre désir de valoriser la profession, nous ont guidé vers vous, pour solliciter votre encadrement.

Nous ne saurions oublier l'intérêt que vous avez apporté à notre formation.

Votre simplicité, votre constante disponibilité nous ont beaucoup impressionnés.

Trouvez ici chère maître, notre entière gratitude et soyez assuré de notre reconnaissance éternelle.

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur HAREK.Y

Professeur en Chimie Analytique

Je vous remercie très sincèrement pour avoir accepté d'être présider ce mémoire.

A nos membres de jury,

Mademoiselle le Docteur GUENDOZ.S

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Madame le Docteur NEHAL.C

Maître assistante en Pharmacie Galénique

Mademoiselle le Docteur ABBAD.S

Maître des Conférence B en Génie Pharmaceutique

Vous avez accepté de siéger parmi nos juges, soyez assurés de notre respectueuse considération.

Aux personnels du,

Laboratoire de pharmacie galénique

Mademoiselle Mokrani Nadja

Laboratoire de chimie organique et thérapeutique

Madame Modjahdi Rachida

Laboratoire de chimie minérale

Monsieur Mestfaoui Said

Merci pour votre aide.

Acronymes et abréviations

NMF: Natural Moisturizing Factor.

PCA Na : Sel de sodium de l'acide pyrrolidone carboxylique.

HSR : hypersensibilité retardée.

VIP : Vasoactive Intestinal Peptide.

CGRP: Calcitonine Gene Related Peptide.

S: Staphylococcus.

P: Propionibacterium.

SCCP: Scientific Committee for Consumer Products.

PIE : perte insensible de l'eau.

CLSM: confocal laser scanning microscopy.

TPFM: two-photon fluorescence microscopy.

UE : Union Européenne.

CEE : Commission Economique Européenne.

PIT: température d'inversion de phase.

HLB : Balance Hydrophile Lipophile.

HLBR : Balance Hydrophile Lipophile requis.

HLB_m: valeur du HLB du mélange du surfactif.

HLB_a : valeur du HLB du surfactif lipophile.

HLB_b : valeur du HLB du surfactif hydrophile.

X : pourcentage du surfactif lipophile.

HPLC: High-performance liquid chromatography.

U.V : Ultra-violet.

DHA : acide déhydroascorbique.

DFT : théorie de la densité fonctionnelle.

USP : Pharmacopée des États-Unis.

FCC : Food Chemicals Codex.

Symboles

K_{oct/eau} : Coefficient de partage entre l'eau et l'octanol.

K_p : Coefficient de perméabilité.

J_{eq} : Flux percutané d'une substance à l'équilibre.

% : Pourcentage.

µm : Micromètre.

D : Coefficient de diffusion.

ΔC : Différence de concentration de part et d'autre de la membrane (C1-C2).

K_m: Coefficient de partage couche cornée/véhicule.

T_L : Temps de latence.

e : Epaisseur de la couche cornée.

h : Heure.

Da : Dalton.

n : Nombre de particules ou d'agrégats au temps t.

n₀ : Nombre de particules au temps zéro.

V : vitesse de sédimentation.

r : Rayon des gouttelettes ou des globules d'émulsion.

D1, D2 : densité des phases dispersée et dispersante.

g : Accélération de la gravité.

η: viscosité de la phase dispersante ou continue.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma représentant les différents constituants de la peau.....	5
Figure 2 : Couches cellulaires de l'épiderme.....	6
Figure 3 : Les différentes populations cellulaires de l'épiderme.....	8
Figure 4 : Schéma d'un follicule pilosébacé.....	11
Figure 5 : Vascularisation cutanée.....	13
Figure 6 : Voies de perméation à travers la peau.....	20
Figure7 : Cellules de Franz.....	30
Figure 8 : Schémas d'une émulsion.....	40
Figure 9 : Les différents types d'émulsion simple.....	43
Figure 10 : Schémas d'une émulsion multiple.....	43
Figure 11 : Processus de déstabilisation d'une émulsion.....	44
Figure 12 : Charges de surface d'une particule.....	46
Figure 13 : Mécanisme de l'inversion de phase.....	48
Figure14 : Schéma d'un tensioactif.....	54
Figure 15 : Proportions des trois constituants pour chaque point d'un diagramme ternaire.....	62
Figure 16 : Diagramme ternaire : zones des émulsions.....	62
Figure 17 : Exemples mélangesaxiaux.....	67
Figure 18 : La turbine de Rushton.....	67
Figure 19 : Dispersion par une géométrie rotor/stator type Ultra-Turrax.....	68
Figure 20 : Représentation schématique d'une membrane pour une émulsification.....	69
Figure21 : pH mètres.....	77
Figure22 : Agitateur à turbine.....	77
Figure23 : Conductimètre.....	78
Figure24 : Bain marie.....	78
Figure 25 : Microscope optique.....	78
Figure 26 : Agitateur magnétique chauffant.....	78
Figure 27 : Distillateur à simple effet marque « PO3EL ».....	79
Figure28 : Centrifugeuse.....	79
Figure 29 : Acide ascorbique-Acidumascorbicum.....	82
Figure 30 : Transformation réversible de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique Par oxydation puis hydrolyse irréversible de DHA en acide 2,3dicétogulonique.....	85
Figure31 : Glycérol (Glycerolum).....	88

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	: Composition du sébum.....	11
Tableau II	: Composition de la phase lipophile du film hydrolipidique.....	15
Tableau III	: Facteurs principaux influençant l'absorption dans la peau humaine.....	22
Tableau IV	: Aspect des émulsions.....	42
Tableau V	: Les différents types d'émulsion simple.....	42
Tableau VI	: Exemples d'ingrédients de la phase lipophile.....	52
Tableau VII	: Classement des tensioactifs.....	56
Tableau VIII	: Les valeurs d'HLB des émulsifiants utilisés en système Pharmaceutique....	57
Tableau IX	: Les principaux agents antimicrobiens utilisés en Cosmétologie et en pharmacie, avec leurs concentrations usuelles d'utilisation et leurs zones de d'activité optimale	59
Tableau X	: Classification fonctionnelle des tensioactifs selon leur HLB.....	61
Tableau XI	: Concentrations respectives des émulsionnants lipophiles et hydrophiles dans le mélange.....	92
Tableau XII	: Les propriétés organoleptiques des préparations à différents HLB.....	97
Tableau XIII	: Résultats de la dilution à différents HLB.....	98
Tableau XIV	: Résultats de la coloration au bleu de méthylène	99
Tableau XV	: Les valeurs de la conductivité à différents HLB.....	100
Tableau XVI	: Résultats de l'observation au microscope optique des différent HLB	103
Tableau XVII	: Résultats de l'essai à la centrifugation des différents HLB sans l'Agar agar...	104
Tableau XVIII	: Résultats du pH des différents HLB sans l'Agar agar.....	105
Tableau XIX	: Résultats de la fluidité des différents HLB avec l'Agar agar.....	106
Tableau XX	: Les valeurs de la conductivité des différents HLB avec l'agar agar à différents pourcentage.....	107
Tableau XXI	: Les résultats de la dilution des différents HLB avec l'agar agar.....	108
Tableau XXII	: Résultats de la centrifugation des différents HLB avec l'Agar agar.....	109
Tableau XXIII	: Les valeurs du pH des différents HLB avec l'agar agar.....	110
Tableau XXIV	: Résultats de l'observation au microscope optique des différents pourcentages d'Agar agar.....	113

Table des matières

Dédicace.....	I
Remerciement.....	II
Acronymes et abréviations.....	III
Symboles.....	IV
Liste des figures.....	V
Liste des tableaux.....	VI
Introduction.....	1

Première partie : Etude bibliographique

Chapitre I : Physiologie de la peau et la pénétration cutanée

I.1. Anatomie et physiologie de la peau.....	5
I.1.1. Epiderme.....	6
I.1.1.1. Les différentes couches de l'épiderme.....	6
A. couche basale.....	6
B. couche épineuse.....	7
C. couche granuleuse.....	7
D. couche cornée.....	7
I.1.1.2. Les cellules de l'épiderme.....	8
A. les kératinocytes.....	8
B. les mélanocytes.....	8
C. les cellules de Langerhans.....	8
D. les cellules de Merkel.....	9
I.1.2. Jonction dermoepidermique.....	9
I.1.3. Le derme.....	9
I.1.4. Hypoderme.....	10
I.1.5. Les annexes cutanées.....	10
I.1.6. Vascularisation.....	12
I.1.6.1. vascularisation artérioveineuse.....	12
I.1.6.2. vascularisation lymphatique.....	12
I.1.7. Innervation.....	13
I.1.8. pH cutané.....	13
I.1.9. la flore cutanée.....	14
I.2. Rôle de la peau : fonction barrière.....	15
I.2.1. Le film hydrolipidique.....	15
I.2.2. Pigmentation cutanée.....	16

I.2.3. Autres fonctions Barrière.....	16
I.2.3.1. Barrière thermique.....	17
I.2.3.2. Barrière immunologique.....	17
I.2.3.3. Barrière mécanique.....	17
I.3. Absorption cutanée ou le passage transcutané.....	18
I.3.1. Les différentes étapes du processus de pénétration cutanée.....	18
I.3.2. Mécanismes de l'absorption cutanée.....	19
I.3.2.1. Voies de passage transcutanée.....	19
I.3.2.2. Cinétique du passage transcutanée.....	20
I.3.3. Facteurs influençant la pénétration cutanée.....	22
I.3.3.1. Etat de la peau et âge	23
I.3.3.2. Site d'application.....	23
I.3.3.3. Epaisseur de la couche appliquée, surface et fréquence d'application.....	23
I.3.3.4. Occlusion et hydratation de la peau.....	24
I.3.3.5. Influence des propriétés des actifs sur leur pénétration cutanée.....	24
I.3.3.6. Influence du véhicule.....	26
I.3.3.7. Influence de la forme galénique.....	27
I.3.3.8. Evaporation	28
I.3.3.9. Température et humidité.....	28
I.3.3.10. modalité d'application et durée d'exposition.....	28
I.3.3.11. Pathologies cutanées (ichtyose, psoriasis, dermatite atopique).....	29
I.3.4. Les méthodes d'évaluation de la pénétration cutanée.....	29
I.3.4.1. Méthode in vitro.....	30
I.3.4.2. Méthode in vivo.....	31

Chapitre II : Les cosmétiques par voie percutanée

II.1. Définition.....	33
II.2. Réglementation.....	33
II.2.1. Exigences réglementaire en Algérie.....	33
II.2.2. Exigences réglementaires européenne.....	34
II.3. Composition.....	35
II.3.1. Actifs.....	36
II.3.2. Excipient.....	36
II.3.3. Additifs.....	36
II.3.4. Conservation.....	36
II.4. Les principales formes galéniques.....	37
II.4.1. Crème.....	37
II.4.2. Gel.....	37
II.4.3. Pates.....	38
II.4.4. Lotions.....	38
II.4.5. Laits.....	38

Chapitre III :Généralités sur les émulsions

III.1. Définition.....	40
III.2. Les différents systèmes sous le terme « émulsion ».....	41
III.2.1. Les macro émulsions ou émulsions.....	41
III.2.2. Les nano/mini émulsions.....	41
III.2.3. Les micro émulsions.....	41
III.3. les différents types d'émulsion.....	42
III.3.1. les émulsions simples.....	42
III.3.2. Les émulsions multiples.....	43
III.4. Les instabilités des émulsions.....	44
III.4.1. Flocculation et coalescence.....	44
III.4.1.1. Le film interfacial et charge électrique.....	45
A. Le film interfacial.....	45
B. La charge électrique.....	45
III.4.1.2. Flocculation.....	46
III.4.1.3. Coalescence.....	46
III.4.2. Crémage et sédimentation.....	47
III.4.3. Inversion de phase.....	48
III.4.4. Murissement d'Ostwald.....	49
III.5. Caractères des émulsions.....	49
III.6. Etude rhéologique.....	50
III.6.1. Les grandeurs.....	50
III.6.2. Méthodes de mesure.....	50
III.6.3. Classification des fluides.....	51
III.6.4. Outils de caractérisation.....	51
III.7. Formulation.....	52
III.7.1. Les matières premières.....	52
III.7.1.1. La phase lipophile.....	52
III.7.1.2. La phase hydrophile.....	53
III.7.1.3. Les émulsionnants.....	53
III.7.1.3.1. Les surfactifs.....	54
A. Classification.....	54
B. Mode d'action des surfactifs.....	56
III.7.1.3.2. Les polymères.....	57
III.7.1.3.3. Solides insolubles finement divisés.....	57
III.7.1.4. Les additifs.....	58
A. Les antioxydants.....	58
B. Les agents viscosifiants.....	58
C. Les adjuvants (matières aromatiques et colorantes).....	58
D. Les conservateurs antimicrobiens.....	59
III.7.2. Méthodes de formulation.....	59
III.7.2.1.Méthode basé sur le HLB.....	59

III.7.2.2. Diagramme ternaire.....	60
III.7.3. Préparation proprement dite.....	62
III.8. Fabrication et contrôle.....	64
III.8.1. Fabrication.....	64
III.8.1.1. Les étapes de fabrication.....	65
A. Ajout d'une phase interne à une phase externe.....	65
B. Ajout de la phase externe à la phase interne, la technique de la gomme sèche.....	65
C. Mélange des deux phases après le chauffage.....	65
D. Ajout alternatif des deux phases à l'agent émulsifiant.....	66
III.8.1.2. Procédés d'émulsifiassions.....	66
III.8.1.2.1. Emulsification par agitation mécanique.....	66
A. Disperseurs	
B. Homogénéisateurs.....	67
III.8.1.2.2. Emulsification par cavitation.....	68
III.8.1.2.3. Procédés à membrane.....	68
III.8.2. Contrôle.....	69
III.8.2.1. Détermination du sens de l'émulsion.....	69
III.8.2.2. Taille des gouttes.....	70
III.8.2.3. Détermination du pH.....	70
III.8.2.4. Viscosité des émulsions.....	70
III.8.2.5. Essais microbiologique.....	71
III.8.2.6. Evaluation de la stabilité.....	71
III.8.2.7. Dosage du principe actif.....	71

Deuxième partie : Etude expérimentale

I. Objectifs de l'étude.....	71
I.1. Objectif principal.....	74
I.2. Objectifs secondaires.....	74
I.3. Type de l'étude.....	74
I.4. Cadre de l'étude.....	75
I.5. Limites de notre étude.....	75
II. Matériel et équipement.....	77
II.1. Matériels utilisés.....	77
II.2. Equipement.....	77
III. Méthodologie.....	80
III.1. Etude de Pré formulation.....	81
III.1.1. Définition et objectif.....	81
III.1.2. Etude des paramètres des principes actifs.....	81
III.1.2.1. L'acide ascorbique (vitamine C).....	81
A. Historique.....	81
B. Définition et structure.....	82
C. Propriétés physico-chimiques.....	83

D. Application de la vitamine C en cosmétologie.....	83
III.1.2.2. Le glycérol.....	84
A. Historique.....	84
B. Définition et structure.....	84
C. Propriétés physico-chimiques.....	85
D. Applications de glycérol en cosmétologie.....	86
III.2. Etude de Formulation.....	86
III.2.1. Choix de la forme galénique.....	87
III.2.2. Choix de la concentration des actifs.....	87
III.2.3. Choix de type de l'émulsion.....	87
III.2.4. Choix des excipients.....	88
III.2.4.1. Choix de la phase aqueuse.....	88
III.2.4.2. Choix de la phase grasse.....	88
III.2.4.3. Choix des tensioactifs.....	88
III.2.4.4. Choix de conservateur.....	89
III.2.4.5. Choix de l'épaississant et gélifiant.....	89
III.2.5. Conditionnement.....	89
III.2.6. Choix de la méthode de préparation.....	90
III.3 Préparation.....	90
III.3.1. Protocole de préparation.....	90
III.3.2. Préparation des émulsions à différents HLB.....	91
III.3.3. Evaluation des émulsions.....	91
III.3.3.1. Propriétés organoleptiques.....	94
III.3.3.2. Le sens de l'émulsion.....	94
A. Méthode par dilution.....	94
B. Méthode par conductimétrie.....	94
C. Méthode aux colorants.....	94
III.3.3.3. Essai à la centrifugation.....	95
III.3.3.4. Evaluation de la granulométrie.....	95
III.3.3.5. Mesure du pH.....	95
IV. Résultats et discussion.....	96
IV.1. Résultats des émulsions à différents HLB sans Agar agar.....	97
IV.1.1. Propriétés organoleptiques.....	97
IV.1.2. Sens de l'émulsion.....	97
IV.1.3. Evaluation de la granulométrie.....	100
IV.1.4. Essais à la centrifugation.....	104
IV.1.5. Mesure du pH.....	104
IV.2. Les résultats à différents HLB avec l'Agar agar.....	105
IV.2.1. Les propriétés organoleptiques.....	105
IV.2.2. Sens de l'émulsion.....	106
IV.2.2.1. Méthode aux colorants.....	106
IV.2.2.2. La conductivité.....	107
IV.2.2.3. Essai à la dilution.....	108

IV.2.3. Essai à la centrifugation.....	108
IV.2.4. Mesure du pH.....	110
IV.2.5. Evaluation de la granulométrie.....	110
IV.2.6. Stabilité des préparations après deux mois de conservation.....	113
IV.2.6.1. Examen macroscopique.....	113
IV.2.6.2. Mesure de la conductivité.....	114
V. Discussion.....	116
Bibliographie.....	124
Annexe.....	135
Résumé.....	139

Introduction

Introduction :

La demande de cosmétique et de dermocosmétique ne cesse de croître dans nos sociétés où le paraître et le bien-être ont une place prépondérante. La cosmétique est développée de façon exponentielle depuis quelques années grâce, notamment, à la recherche scientifique et à la demande des consommateurs. Désormais, tout le monde peut et doit avoir accès aux produits cosmétiques, à la dermatologie ou à la chirurgie esthétique.

En effet la composition des cosmétiques est complexe, soumise à une réglementation stricte afin d'assurer au consommateur le maximum de sécurité. Réglementairement, les cosmétiques ne doivent pas nuire à la santé, mais selon les individus, ils peuvent induire des effets indésirables.

Pour cela, il est bien évidemment nécessaire de connaître la structure et la physiologie cutanées, ainsi que la nature et les fonctions des matières premières qui composent ces produits.

De nos jours, les émulsions constituent 60% des formes utilisées comme des produits de dermopharmacie et cosmétique. Elles sont aussi bien très utilisées dans d'autres industries, notamment l'industrie pharmaceutique, agroalimentaire, les peintures, l'agrochimie et l'industrie pétrolière. Dans l'industrie pharmaceutique, les applications sont nombreuses : émulsions parentérales, topiques, orales ou ophtalmiques, et ceci du fait de leurs excellentes capacités de solubilisation des ingrédients actifs lipophiles et hydrophiles, et du fait de leur bonne tolérance.

Les émulsions sont des systèmes formés par la dispersion de fines gouttelettes d'un liquide dans un autre, elles contiennent ainsi une phase dispersée et une phase continue. Selon la consistance de l'émulsion, on distingue les sticks, les crèmes et les laits, qui sont respectivement des préparations solides, semi-solides (pâteuses) et fluides. L'intérêt des émulsions provient de l'importance de l'aire interfaciale créée, permettant de contrôler les transferts de matière entre phases, mais aussi d'apporter des propriétés de texture recherchées.

Le but de cette pratique est de préparer une crème cosmétique qui est une forme d'émulsion aqueuse simple ayant une certaine consistance qui lui confère une bonne acceptabilité et une confortabilité d'utilisation, rendues ainsi cette forme très utilisable en cosmétique, cette crème est à base d'acide ascorbique et de glycérol, deux actifs ont un effet antiradicalaire et hydratant à la peau. La question qu'on s'est posée est :

La préparation des crèmes cosmétique est elle basée sur la recherche du HLB critique de l'huile utilisée qui est une méthode de formulation des émulsions ou c'est par tâtonnement des différents ingrédients qu'on peut réussir à la préparer ?

Pour répondre à cette question, ce mémoire est porté à traiter 2 grandes parties :

Une partie bibliographique exposée en trois chapitres : le premier chapitre est un rappel sur la physiologie de la peau et la pénétration cutanée. Dans le deuxième, une introduction sur les cosmétiques par voie percutanée. Le troisième, c'est des généralités sur les émulsions

Introduction :

portantes sur les instabilités, les paramètres de formulation et ces méthodologies ainsi que la fabrication et le contrôle.

Dans la partie expérimentale, on traitera notre expérience de formulation d'une émulsion simple huile-dans-eau par la méthode de HLB critique. Après des études de préformulation et formulation justifiant les choix des composants et du contenant, nous présentons les différentes formulations réalisées et les essais de sélection. Nous terminerons par une interprétation et une discussion de tous les résultats obtenus.

Et enfin, nous clôturons par une conclusion générale.

Etude
bibliographique

Chapitre I :
Physiologie de la peau et
pénétration cutanée

L'utilisation des produits cosmétiques par souci d'esthétique de la clientèle est en constante progression et parallèlement la sensibilité de la peau aux influences extérieures ne cesse de se développer. Pour cela il est bien évidemment nécessaire de connaître la structure et la physiologie cutanées.

I.1. Anatomie et physiologie de la peau :

La peau est un des organes les plus complexes du corps humain. La surface cutanée varie selon la taille et le poids du sujet et se situe aux environs de 2 m² pour un poids d'environ 3kg **(1)**.

C'est un organe hétérogène, composé de plusieurs couches et annexes. La peau permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Elle agit comme une **barrière efficace** entre le milieu intérieur et l'environnement extérieur, et protège les organes internes des agressions externes. Elle prévient la perte en eau et empêche la pénétration des substances toxiques et pathogènes **(2)**.

La peau est constituée de trois couches bien distinctes auxquelles sont associées des annexes, tel que les glandes sudoripares et les follicules pilosébacés. On peut donc distinguer, de l'extérieur vers l'intérieur **(3)** :

- l'épiderme ;
- le derme ;
- l'hypoderme.

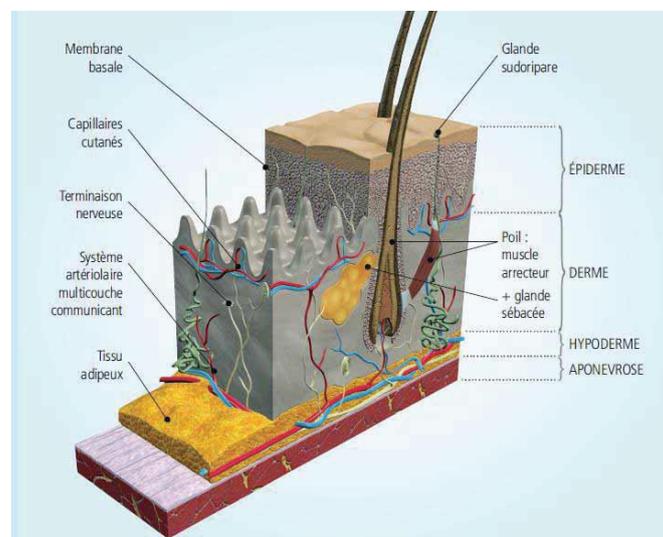


Figure 1 : Schéma représentant les différents constituants de la peau **(2)**.

I.1.1.L'épiderme :

L'épiderme est la couche superficielle de la peau. De nature épithéliale, son épaisseur varie de 0,05 mm à 1,5 mm. Recouvrant le derme, il assure l'imperméabilité et la résistance de la peau (4).

L'épiderme, en commun avec d'autres épithéliums comme le tractus intestinal, la vessie, la cavité buccale et le vagin, se compose de cellules associées pour former une feuille continue. Une des régions les plus minces est le visage, et les plus épais sont les palmiers et les semelles.

Au fur et à mesure de leur ascension, ils subissent une série de changements qui aboutissent finalement à leur mort et à la formation d'une couche de kératine. Cette mort cellulaire programmée est une caractéristique des tissus épithéliaux qui n'est pas observée dans d'autres organes (5).

Il n'est irrigué par aucun vaisseau sanguin et les cellules qui le composent sont alimentées par diffusion depuis le derme. En revanche, il contient de nombreuses terminaisons nerveuses qui sont responsables de douleurs en cas de lésions superficielles de la peau (4).

I.1.1.1. Les différentes couches de l'épiderme :

On peut distinguer au sein de l'épiderme quatre couches cellulaires, de l'intérieur vers l'extérieur :

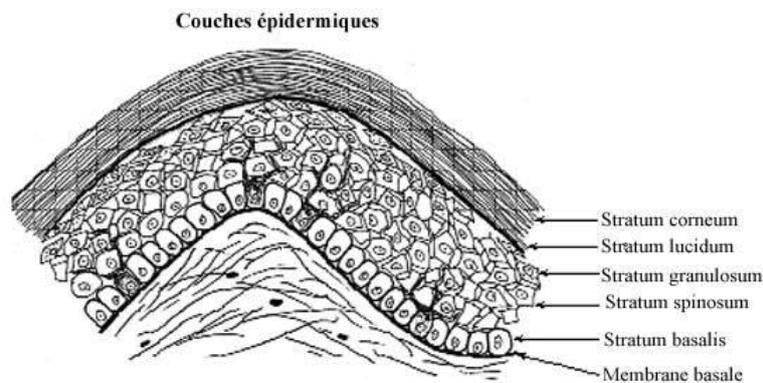


Figure 2 : Couches cellulaires de l'épiderme
(<http://mapageweb.umontreal.ca/cabanat/bio2412/Images/Pageh084.jpeg>)

A. La couche basale ou germinative = stratum germinativum : (1)

Cette couche est formée d'une seule assise de cellules cubiques implantées sur les papilles du derme superficiel, ce sont les kératinocytes.

Le *stratum germinativum* est le siège d'une intense activité mitotique puisque 10% de ses cellules se divisent chaque jour, les cellules qui en dérivent étant empilées par groupes d'environ 10 cellules.

B. La couche épineuse (corps muqueux de Malpighi) = stratum spinosum : (6)

Elle est constituée de 5 à 6 couches de cellules de formes polyédriques qui sont attachées entre elles par les desmosomes.

Ces cellules sont des kératinocytes (cellules amplificatrices) de la couche basale qui ont migré. Elles possèdent en général un gros noyau vésiculeux contenant souvent deux nucléotides et de nombreux ribosomes.

La quantité de kératine présente dans les kératinocytes est plus importante que dans les kératinocytes de la couche basale.

C. La couche granuleuse = stratum granulosum :

A son niveau, il y a élaboration de molécules fondamentales responsables des caractères physicochimiques des couches supérieures avec formation des grains de kératohyaline et apparition des corps d'Odland (7).

Ces éléments se réunissent aux pôles cellulaires, fusionnent avec la membrane plasmique et déversent leurs lamelles dans les espaces intercellulaires. Ils sont riches en phospholipides, en lipides non polaires et en protéines et contribueraient à former, à la surface externe des lamelles cornées, un ciment intercellulaire. Egalement très riches en hydrolase, ils pourraient participer à la séparation et à la desquamation des cellules de la couche cornée (1).

D. La couche cornée = stratum corneum :

C'est la couche la plus superficielle de l'épiderme. Son épaisseur varie selon les zones du corps en fonction des besoins (6).

Son épaisseur est d'environ 10 µm sauf au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds où il est environ 10 fois plus épais (8).

Elle est composée de cellules mortes, les cornéocytes, qui sont empilées sous forme de couches superposées et sont constituées principalement de kératine.

Les cornéocytes contiennent cependant un certain nombre d'enzymes qui participent aux phénomènes de métabolisation. De plus elles sont riches en un mélange de substances plus ou moins hygroscopiques qui assurent la fixation de l'eau. Le ciment qui les unit est de type lipidique et constitué d'un mélange d'acides gras polyinsaturés, de cholestérol et de céramides. C'est à ce niveau que nous observons le phénomène de desquamation (7).

Le stratum corneum est complètement renouvelé tous les 15 jours et son pH varie entre 4,2 et 6,8, ce qui confère à la peau ses propriétés antibactériennes et antifongiques.

Les cornéocytes sont responsables de la fixation de l'eau de part leur richesse en kératine très hydrophile et en facteur d'hydratation naturelle (NMF= Natural Moisturizing Factor), ayant la propriété de retenir l'eau.

Le NMF est constitué d'un mélange de substances hygroscopiques dont le PCA Na (*Sel de sodium de l'acide pyrrolidone carboxylique* provenant de la cyclisation de l'acide glutamique libéré par la décomposition de la profilaggrine) les lactates sont les substances les plus

hygroscopiques. Les lactates, l'urée, les acides aminés et le NaCl proviennent de la sueur eccrine (3).

I.1.1.2. Les cellules de l'épiderme :

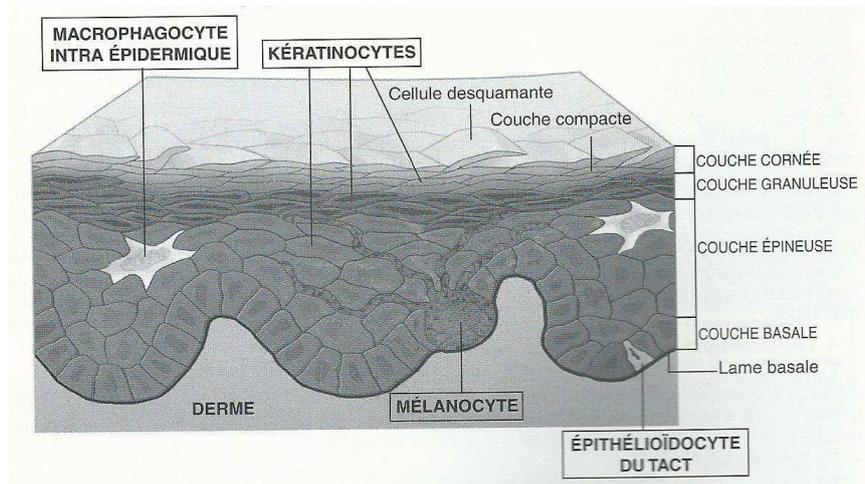


Figure 3 : Les différentes populations cellulaires de l'épiderme (9).

A. Les kératinocytes :

Les kératinocytes ont un rôle de renouvellement grâce aux cellules souches. Ils assurent une fonction barrière entre le milieu extérieur et intérieur grâce à leur différenciation en cornéocytes et une photoprotection grâce aux mélanosomes qu'ils ont phagocytés (10).

B. Les mélanocytes :

Les mélanocytes se trouvent dans la couche basale et représentent environ 3 à 5 % des cellules de l'épiderme. La densité des mélanocytes est variable selon les zones du corps, elle sera plus élevée au niveau du visage, du cuir chevelu et des zones génitales (10).

Elles produisent la mélanine. Substance responsable de la couleur de la peau, son rôle est de protéger les tissus des effets du soleil (4).

C. Les cellules de Langerhans :

Ce sont des cellules dendritiques jouant un rôle dans l'immunité. Elles capturent, transportent et présentent les antigènes aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques (10).

Elles assurent la défense immunologique de la peau en déclenchant une réponse immunitaire de type cellulaire. C'est l'allergie de contact de type IV ou hypersensibilité retardée (HSR).

Elles représentent environ 2 à 4 % de la population cellulaire totale (7).

D. Les cellules de Merkel :

Elles sont présentes dans la couche basale et dispersées entre les kératinocytes. Ces cellules sont assez rares et ne représentent que 1% des cellules épidermiques. Ce sont des récepteurs sensitifs : elles enregistrent les stimuli vibratoires qu'elles transmettent à la terminaison nerveuse avec laquelle elles sont en rapport (7) (10) (3).

Elles produisent également des neuromédiateurs comme la sérotonine, la somatostatine, la substance P, la neurotensine, le Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) et le Calcitonine Gene Related Peptide (CGRP) (3).

I.1.2. La jonction dermo-épidermique :

Cette structure particulière permet l'adhérence entre le derme et l'épiderme. Elle se trouve aux frontières de deux tissus, l'un épithélial, l'autre conjonctif (3).

Cette jonction est constituée de deux couches : la couche basale et la couche réticulaire ou respectivement *lamina densa* et *sub lamina densa*.

La première est composée de fibres de collagène de type IV, et de glycoprotéine. Le collagène de type IV permet de rendre cette lame rigide et forte. La seconde couche est composée de fibres de collagène de type III et VII (7).

Le rôle de cette jonction est d'assurer une cohésion entre le derme et l'épiderme, d'assurer les échanges entre les deux que ce soit des échanges d'éléments nutritifs, de l'eau, des électrolytes... Au cours du vieillissement, cette structure s'aplatit et la peau se distend (3).

I.1.3. Le derme :

Le derme est un tissu conjonctif, constitué d'une substance fondamentale dans laquelle baignent des cellules, des fibres de collagène et des fibres élastiques. Contrairement à l'épiderme le derme contient des vaisseaux sanguins, lymphatiques et des nerfs (2).

Son épaisseur est d'environ 1 à 4 mm et varie selon les zones du corps. Il est plus épais au niveau des paumes des mains et plus fin au niveau des paupières mais son épaisseur reste indépendante de l'épaisseur de l'épiderme (11).

Les *fonctions* du derme sont d'assurer le maintien des propriétés mécaniques de la peau, grâce au collagène et à l'élastine, et de servir de réservoir d'eau, par l'intermédiaire du gel de protéoglycanes (7).

I.1.4. L'hypoderme :

C'est un tissu conjonctif lâche qui possède la même structure que le derme mais on observe une prédominance de fibres de collagène, de protéoglycanes et de tissu graisseux ce qui engendre une brusque transition entre ces deux couches (3).

La particularité de l'hypoderme est que nous retrouvons aussi des adipocytes regroupés en lobes graisseux qui forment une couche de graisse de réserve. Il est appelé aussi tissu adipeux blanc sous cutané.

L'hypoderme est composé de deux catégories de cellules, les cellules dites **stromavasculaires** et les **adipocytes**. Il a plusieurs fonctions importantes pour le corps qui sont plus ou moins actives suivant les localisations (6).

La première fonction de l'hypoderme est une fonction métabolique qui lui permet d'être un important réservoir énergétique. Il a la capacité de capter et de stocker les triglycérides après les repas et de les libérer pour fournir de l'énergie en cas de jeûne grâce à la lipolyse (libération des triglycérides sous forme d'acides gras et de glycérol) (6).

L'hypoderme possède aussi une fonction de sécrétion. Il sécrète par exemple des adipokines qui sont des molécules produites par les adipocytes qui vont réguler le métabolisme énergétique, la sensibilité à l'insuline et jouer un rôle dans l'inflammation (3).

I.1.5. Les annexes cutanées :

Ce sont des invaginations profondes dans le derme, allant jusqu'à l'épiderme. Les annexes sont présentes sur tout le corps mais leur nombre varie beaucoup selon l'endroit (12).

Des follicules pilosébacés sont des invaginations tubulaires épidermiques produisant les poils ou les cheveux et le sébum. Ils se trouvent sur le corps entier à l'exception des lèvres, de la paume des mains et la plante des pieds. La peau humaine contient 40 à 70 follicules pilosébacés par cm² (2).

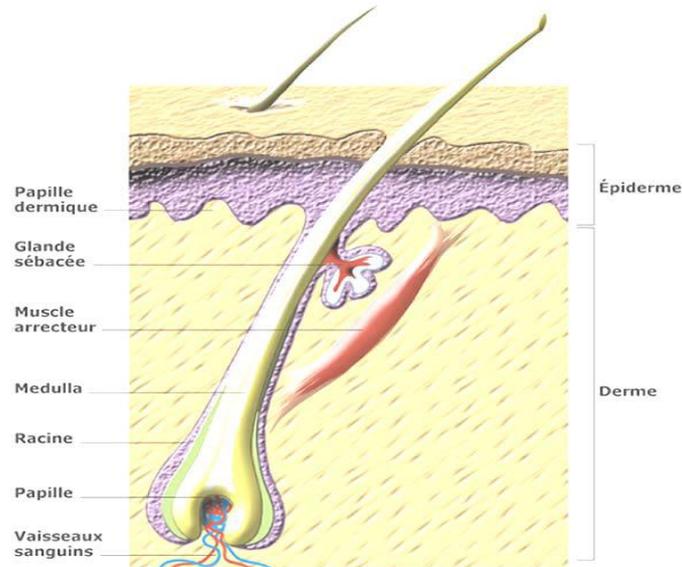


Figure 4 : Schéma d'un follicule pilosébacé.

(<http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/doschim/imgArt/cheveux/racine.html>)

La glande sébacée est située dans le derme moyen, c'est une glande de type holocrine, c'est-à-dire que le produit de sécrétion est excrété avec les cellules qui le contiennent (8).

Mono-, di- et triglycérides	57,5%
Acides gras libres	10-25%
Cires et esters supérieurs	26%
Squalène	12%
Cholestérol estérifié	3%
Cholestérol libre	1,5%

Tableau I : Composition du sébum (12).

Le sébum a plusieurs rôles : (3)

- Lubrification du poil.
- Bactéri- et fongistatique par maintien de l'acidité du pH cutané grâce à ses acides gras libres.
- Protection, souplesse et hydratation de la peau en participant à l'élaboration du film hydrolipidique.

I.1.6 .Vascularisation :

La vascularisation ; lymphatique et artérioveineuse ; parcourt l'hypoderme, le derme et s'arrête au dessous de la jonction dermoépidermique **(3) (7)**.

L'épiderme est donc n'est pas irrigué directement mais reçoit ses nutriments par diffusion à partir du derme **(7)**.

Le système vasculaire du derme comporte :

I.1.6.1.La vascularisation artério-veineuse :

Des artères, branche latérale des artères sous-cutanée, constituant le plexus artériel dermique profond installé au niveau de la jonction derme-hypoderme. Les artères sont positionnées parallèlement à la surface cutanée. A partir de ces artères, des artéioles montent dans le derme verticalement. Ces dernières vont irriguer les follicules pilo-sébacés et les glandes sudoripares. Le système vasculaire comporte aussi des veines situées parallèlement aux artères **(7)**.

Ce réseau artério-veineux intervient dans différentes fonctions comme la thermorégulation, le maintien de la pression artérielle, la nutrition, l'hémostase, l'angiogenèse et l'immunité **(13)**.

I.1.6.2. La vascularisation lymphatique :

Les voies lymphatiques, parallèles aux voies veineuses, créent un plexus sous-dermique uni par des vaisseaux communicants à un plexus sous-papillaire. Ces vaisseaux permettent de se défendre contre les agressions microbiennes, de maintenir un équilibre hydrique en relation avec les réseaux artério-veineux, de drainer des produits du métabolisme cellulaire **(13) (3)**.

La circulation ne dépend que des mouvements du corps, de la contraction des muscles et des contractions des fibres lisses des parois des vaisseaux de ce système **(3)**.

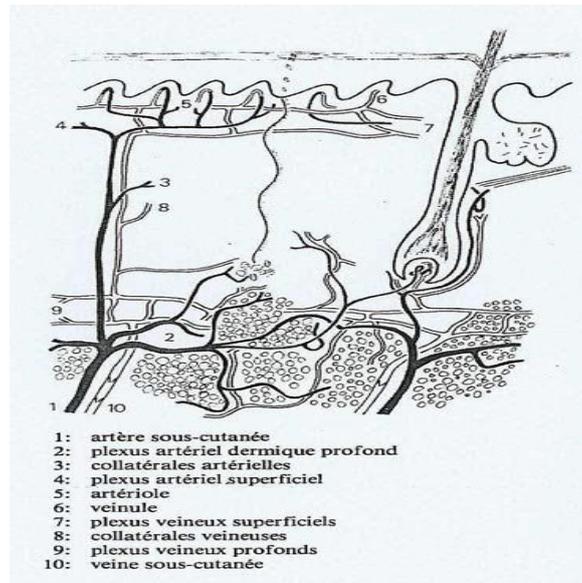


Figure 5 : Vascularisation cutanée (14).

I.1.7. Innervation :

Elles concernent à la fois le derme et l'épiderme, ce dernier ne recevant toutefois que des terminaisons nerveuses sans renfermer un réseau de nerfs comme le derme (7) (6).

On distingue dans le derme (3) :

- Une innervation de type végétatif, constituée de fibres neurovégétatives. Elles innervent principalement les annexes cutanées et les vaisseaux sanguins ;
- Une innervation cutanée sensorielle, qui est la base du sens du toucher. Elles forment des terminaisons libres, dilatées ou corpusculaires.

L'information nerveuse est transmise par des courants électriques (influx nerveux) et par des petites molécules : les neuromédiateurs. Elle est transporté par trois neurones successifs : du stimulus cutané aux ganglions rachidiens et à la moelle épinière, de la moelle épinière au thalamus, du thalamus au cortex cérébral qui traite l'information (7).

I.1.8. pH cutané : (7)

Le pH du derme, voisin de 7, se transforme en un pH acide voisin de 5 à la surface de la peau. Cette augmentation considérable de l'activité en ion H^+ est due aux hydrolases de l'épiderme qui génèrent plusieurs acides hydrosolubles, en particulier l'acide urocanique. L'acide pyrrolidone carboxylique et l'acide lactique. On considère que les acides gras n'interviennent pas de façon sensible dans l'établissement du pH de la peau.

L'acidité cutanée est une caractéristique importante de la peau, et on observe presque toutes les dermatoses sont accompagnés d'une alcalisation.

Le pH cutané est variable selon les individus et les zones corporelles. Il se situe généralement entre **4** et **7**. En moyenne, il est de **5.5**.

Il est influencé par divers facteurs : il augmente avec l'âge, il est plus alcalin chez les femmes (chez l'homme, le pH cutané avoisinerait 4.5), il augmente enfin avec divers facteurs extérieurs comme le lavage par les détergents.

Le pH cutané est régulé par l'excrétion sudorale qui représente un moyen de défense de la peau vis-à-vis des micro-organismes.

En conséquence les préparations alcalines ne sont pas recommandées bien que la peau possède un pouvoir tampon efficace. Ce pouvoir tampon rétablit rapidement le pH initial, environ de deux heures après le lavage, mais les agressions successives par des substances alcalines vont en altérer l'efficacité. Ce pouvoir tampon est moins efficace chez les vieillards et les nourrissons.

I.1.9. La flore cutanée :

La peau est colonisée dès après la naissance par des micro-organismes, bactéries, levures, champignons dont le nombre et la nature varient au cours de l'avancée en âge (7).

- La flore cutanée du **jeune enfant** se compose de *Staphylococcus albus* et *aureus*, de streptocoques, de corynébactéries, d'*Escherichia coli*. Elle s'enrichit ensuite, chez l'adolescent, de sarcines (3).
- **Chez l'adulte**, la flore résidente est surtout composé de bactéries Gram + dont essentiellement (3):
 - Le genre *Staphylococcus* (S) : *S. epidermis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*.
 - Le genre corynébactéries.

 - Le genre *Propionibacterium* (P) : *P. acnés*, *P. granulosum*, *P. avidum*.

La flore cutanée fongique est moindre par rapport à la flore bactérienne.

Dans certaines circonstances (modification de l'humidité ou du pH cutané, manque d'hygiène, altération de l'épithélium), la population fongique augmente et peut être responsable de mycoses.

On y trouvera surtout : *Pityrosporum ovale* = *Malassezia furfur*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton*, *Candida albicans*.

- **Chez le vieillard**, Chez le vieillard, on note principalement une augmentation du nombre de *Candida albicans*.

Les zones les plus riches en micro-organismes sont, par ordre décroissant : la main (10⁸/cm²), le cuir chevelu, les aisselles, le front, les membres, le dos (10²/cm²) (3).

Cette flore saprophyte, constituée en partie de germes pathogènes, participe à la défense de la peau. Seule une prolifération exagérée des germes est dangereuse. C'est pourquoi les mesures d'hygiène sont indispensables mais elles ne doivent pas être de nature, par leur nombre et/ou leur qualité, à rompre l'équilibre du milieu (7).

A titre d'exemple, une augmentation du nombre de colonies de *Propionibacterium acnes* sera responsable de l'acné (3).

I.2. Rôle de la peau : fonction barrière :

Chaque cellule, chaque couche cutanée et tous les éléments constituant la peau vont avoir une fonction et un métabolisme différent, en relation étroite avec leur architecture et leur milieu environnant.

Ainsi, différents phénomènes vont être rencontrés au sein de la peau : la pigmentation cutanée ainsi que les phénomènes contribuant à l'effet barrière de la peau vis-à-vis de la pénétration des substances extérieures.

I.2.1. Le film hydrolipidique :

Le film hydrolipidique se situe à la surface du *stratum corneum* (donc à la surface de la peau). Il est défini comme une émulsion sébum – sueur, la phase lipidique étant composée de sébum excrété par les glandes sébacées et la phase aqueuse ayant pour origine la sueur et l'eau provenant de la perte insensible en eau (7).

<i>Constituants</i>	<i>Proportion (%)</i>	<i>Origine</i>
Triglycérides	43	Sébum+++ Epiderme+
Acides gras libres	16	Sébum+++ Epiderme+
Cires	25	Sébum
Squalénes	12	Sébum
Cholestérol (libre et estérifié)	4	Epiderme

Tableau II : Composition de la phase lipophile du film hydrolipidique (3).

Il est important de souligner que le sébum natif ne contient pas d'acides gras libres : ils proviennent de l'hydrolyse des triglycérides au niveau du canal pilosébacé et à la surface de la peau par des lipases bactériennes.

L'ensemble triglycérides+acides gras libres représente environ 60 % du film lipidique et est constant chez tous les individus. Ce qui varie est la proportion de chacun selon l'activité enzymatique bactérienne de *Propionibacterium acnes*.

La phase aqueuse est constituée essentiellement de sueur. On y trouve des substances dissoutes qui peuvent être des substances minérales (chlorure de sodium, chlorure de potassium, calcium, ions phosphates et oligoéléments) mais également des substances organiques représentées par des

composés azotés (urée, ammoniacale, acides aminés) et des métabolites du glucose (acide lactique, acide pyruvique) (15).

Rôles du film hydrolipidique : (7)

De part sa composition en acides gras qui lui confèrent un pH entre 5 et 6, il a un rôle dans le maintien du pH acide de la peau.

Sa composante lipophile crée une barrière à l'évaporation de l'eau et freine ainsi la perte insensible en eau.

Ainsi, il joue un rôle dans l'établissement de la barrière cutanée en freinant également la pénétration de substances hydrophiles.

Il intervient enfin dans l'aspect esthétique de la couche cornée. En effet, un excès de substances grasses à la surface de la peau lui confère un aspect luisant et huileux déplaisant.

En revanche, il n'a aucun rôle dans la protection contre les rayonnements solaires.

La faible quantité d'acide urocanique contenu dans la sueur est insuffisante pour assurer une absorption convenable des ondes les plus dangereuses.

I.2.2. Pigmentation cutanée : (3) (16)

Le phénomène de pigmentation cutanée constitue un élément fondamental dans la protection de la peau. La couleur de la peau résulte de la superposition de 4 couleurs : le *jaune* des caroténoïdes, le *rouge* de l'oxyhémoglobine des capillaires dermiques, le *bleu* de l'hémoglobine des veinules dermiques et surtout le *brun* de la mélanine des kératinocytes.

Celle-ci est responsable de la pigmentation cutanée qui s'intensifie sous l'effet des rayonnements solaires, c'est le phénomène de bronzage qui assure la photoprotection de la peau. Un ensemble de structures sont impliquées dans le phénomène de pigmentation cutanée.

I.2.3. Autres fonctions barrière : (3) (6)

La peau, comme nous l'avons vu précédemment, est dotée d'une structure élaborée lui permettant de se protéger contre toutes les agressions extérieures.

L'effet barrière est donc multiple et malgré le rôle prépondérant du *stratum corneum* à ce niveau, toutes les couches cellulaires entrent en jeu afin de protéger les structures sous-jacentes des agressions diverses.

1.2.3.1. Barrière thermique

Notre peau contribue efficacement au maintien de la température constante de notre corps.

« La thermorégulation est l'ensemble des mécanismes qui permettent à l'homme de maintenir sa température interne constante (c'est l'homéothermie), voisine de 37°C ».

Pour lutter contre la chaleur l'organisme produit une vasodilatation (amenant le sang vers la surface cutanée et entraînant une diminution de sa température grâce aux échanges avec l'extérieur) et une sudation qui permettra une évaporation sudorale.

La vasoconstriction des petits vaisseaux, le coussin graisseux de l'hypoderme et la contraction des muscles arrecteurs des follicules pilosébacés (chair de poule) s'opposent au refroidissement de l'organisme.

1.2.3.2. Barrière immunologique :

La peau est à la fois une barrière cutanée antimicrobienne et immunitaire. En effet grâce à ses propriétés elle empêche les microorganismes de pénétrer dans les différentes couches de la peau.

La présence d'un système immunitaire permet de combattre les éventuels corps étrangers qui seraient arrivés à pénétrer, malgré la première barrière, par des coupures ou lésions de la peau.

La desquamation de la couche cornée permanente et le renouvellement du film hydrolipidique permettent d'éliminer les germes présents, ce qui entraîne un rôle important dans sa fonction de barrière.

De plus, la peau possède un système immunitaire assez performant permettant de protéger l'individu des agressions extérieures. Ce système immunitaire comprend :

- les kératinocytes qui déclenchent une réaction inflammatoire en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires et activent les lymphocytes T,
- les cellules de Langerhans,
- les cellules dendritiques du derme,
- les lymphocytes T qui déclenchent la cascade immunologique et gardent en mémoire l'antigène,
- les macrophages qui vont éliminer les corps étrangers qui ont traversé l'épiderme,
- les autres cellules de l'immunité innée (mastocytes et cellules Natural Killer).

1.2.3.3. Barrière mécanique :

Les agressions mécaniques sont nombreuses et variées : tiraillement, pincement, choc, griffure, frottement, coupure...

Chaque couche cutanée permet une protection vis-à-vis de ce type d'agression.

- Au niveau de l'épiderme, la kératine, protéine fibreuse et résistante, offre une certaine souplesse à la peau et lui permet de se déformer sous l'effet de contraintes mécaniques afin de retrouver sa structure initiale lorsque les contraintes ont cessé.
- Les fibres du derme telles que le collagène, l'élastine et la réticuline lui offrent une certaine résistance et élasticité ce qui permet de maintenir la tension de la peau.
- La couche grasseuse de l'hypoderme offre une structure de protection des muscles et des os sous-jacents contre les pressions et les chocs importants.

I.3. Absorption cutanée ou le passage transcutané :

Le terme de « pénétration » ou de « perméation cutanée » décrit le cheminement d'une molécule appliquée sur la peau, depuis sa fixation au sein du *stratum corneum* jusqu'à son éventuel passage systémique.

Les substances cosmétiques, selon leur définition, ne devraient pas traverser la peau dans toute son épaisseur, cette action étant réservée aux produits thérapeutiques. Cependant, certaines molécules actives peuvent dépasser cette limite et se retrouver dans la circulation générale d'où l'importance de connaître la réalité et les proportions de ce passage.

I.3.1. Les différentes étapes du processus de pénétration cutanée :

Le passage transcutané d'un composé chimique, quel qu'il soit, résulte d'une succession d'étapes de distribution et de diffusion. Un composé chimique est habituellement appliqué sur la peau dans un véhicule. Il peut s'agir d'un simple solvant (eau, solvant hydrophile ou lipophile), d'un gel, d'une formulation pâteuse ou d'un dispositif transdermique.

Etape I : Le partage (17) (18).

Une molécule placée sur la peau, par exemple sous la forme d'une solution aqueuse, subira d'abord le partage entre la formulation et la couche cornée.

Quand la substance étudiée possède une solubilité supérieure dans la couche cornée que dans la formulation, le coefficient de partage est important. La couche cornée constitue une barrière lipophile à cause de présence des lipides intercellulaires. Les molécules lipophiles auront un coefficient de partage en faveur de la couche cornée.

Ce résultat est inversé pour des molécules hydrophiles. Pour des molécules trop lipophiles un effet de rétention dans la couche cornée peut apparaître. Finalement, la vitesse de perméation d'une substance et son taux d'absorption sont influencés par la solubilité des molécules dans les lipides de la couche cornée.

Le coefficient de partage entre l'eau et l'octanol ($K_{oct/eau}$) a été plusieurs fois proposé dans les modèles de prédiction de l'absorption percutanée pour exprimer le caractère lipophile du

perméat. Le coefficient de partage exprime la propriété d'une substance de se séparer entre deux phases non miscibles.

D'autres huiles ont été aussi proposées comme modèles (par exemple le chloroforme et l'éther), mais le coefficient octanol/eau donne une très bonne corrélation avec la perméation à travers la peau.

Etape II : la diffusion

La diffusion de la molécule dans la couche cornée est freinée par des obstacles tels que la viscosité de la matrice lipidique et la présence des cornéocytes, cette diffusion d'une couche à l'autre est appelée « perméation » (1) (12).

La diffusivité du perméat diminue exponentiellement quand le volume moléculaire (donc la masse moléculaire) augmente. Cela explique la très bonne pénétration des petites molécules non-ionisées : elles ont une très bonne diffusivité dans la peau (17) (18).

Les deux phénomènes : partage et diffusion sont étroitement liés:

- la diffusivité à travers la peau (exprimés par un coefficient de diffusion, D),
- le partage entre les couches de la peau (exprimé par un coefficient de partage entre l'octanol et l'eau, $K_{oct/eau}$).

La relation entre les deux est définie par le coefficient de perméabilité (Kp). La valeur du coefficient de perméabilité (Kp) exprime la vitesse avec laquelle la molécule traverse la peau. Elle dépend du chemin diffusionnel des molécules dans la peau (17) (18).

La longueur du chemin diffusionnel est difficile à déterminer. Le chemin transcellulaire est d'environ 15 μm . Le chemin dans l'espace intercellulaire entre cornéocytes est assez tortueux (17) (18).

I.3.2. Mécanismes de l'absorption cutanée :

I.3.2.1. Voies de passage transcutanée :

Il existe plusieurs voies de passage franchissant la barrière de couche cornée.

Deux voies majoritaires se détachent : la voie intercellulaire et la voie transcellulaire, sont les voies les plus empruntées. Une troisième voie minoritaire est la voie empruntant les annexes cutanées (3) :

- **Le passage transcellulaire** est surtout emprunté par les molécules de petite taille. Les substances doivent être capables de s'intégrer à la double couche de phospholipides constituant les membranes cellulaires pour pouvoir y pénétrer. Cette voie pourrait donc être suivie par des molécules amphiphiles ou plus ou moins lipophiles. La vitesse de pénétration par cette voie est très lente mais elle est compensée par le fait que la surface est très importante (3).

- Le **passage intercellulaire** emprunte la voie tortueuse du ciment lipidique. Celle-ci serait la plus couramment utilisée par toutes les molécules amphiphiles ou lipophiles, non chargées et de faible poids moléculaire (3).
- Le **passage par les annexes de la peau** : correspond :

✓ **Au passage transfolliculaire :**

Les molécules diffusent à travers la sécrétion lipophile des follicules pileux et des pores sébacés. Les molécules dont la diffusion à travers le Stratum Corneum est très faible, par leur tendance à former des enchaînements avec la kératine, utilisent la voie transfolliculaire, ce qui réduit leur vitesse de transport. De grosses molécules ayant un groupement polaire comme les stéroïdes, sont celles qui utilisent le plus cette route. Cependant, cette dernière constitue moins de 1% de la surface corporelle (19).

✓ **Au passage par les glandes sudoripares :**

Quelques composés hydrophiles de faibles poids moléculaires, ainsi que les électrolytes, diffusent au sein du liquide aqueux que contiennent les conduits sudoripares pour atteindre la base de la glande qui se trouve au contact de nombreux vaisseaux sanguins du derme. Cependant, cette voie de pénétration représente uniquement 0,1 % de la surface corporelle (20).

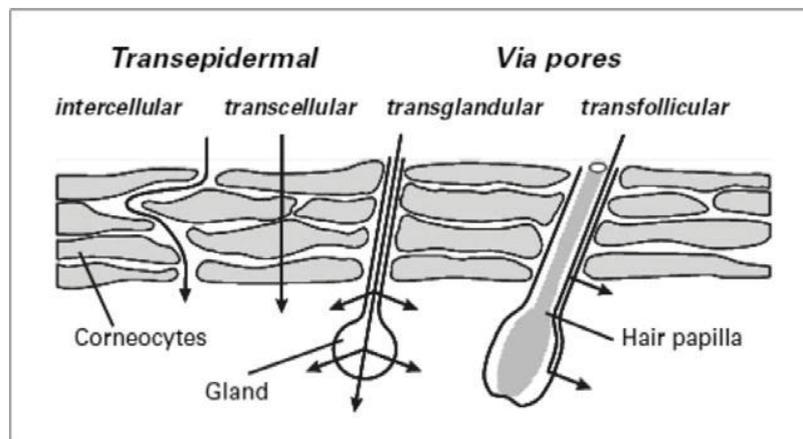


Figure 6 : Voies de perméation à travers la peau (21).

1.3.2.2. Cinétique du passage transcutané :

L'absorption transcutanée est un phénomène de diffusion passive qui s'exerce au niveau de chacune des couches de la peau. Les molécules doivent d'abord traverser la barrière cutanée de nature lipidique, puis diffusent dans les différentes couches de l'épiderme totalement hydrophile (7).

La diffusion d'une substance à travers une membrane semi-perméable est proportionnelle à la différence de concentration de part et d'autre de la membrane. Elle obéit à la loi de *Fick* (7).

$$J_{eq} = K_p \times \Delta C = \frac{K_m \times D \times \Delta C}{e}$$

Avec :

J_{eq} = flux percutané d'une substance à l'équilibre exprimé en (µg/cm²/h)

K_p = coefficient de perméabilité exprimé en (cm/h) = (K_m × D) / e.

Il traduit la vitesse de diffusion. Il est fonction de l'épaisseur de la membrane (plus elle augmente plus K_p diminue) et de la nature de la molécule et des excipients. La valeur de K_p des substances liposolubles serait 50 fois supérieure à celle des substances hydrosolubles.

ΔC = différence de concentration de part et d'autre de la membrane (C₁-C₂).

K_m = coefficient de partage couche cornée/véhicule.

Il est appliqué à la distribution d'une substance entre deux différentes phases adjacentes à l'équilibre. Une valeur élevée de K_m indique une affinité importante de la substance pour le *stratum corneum*, et par conséquent une meilleure diffusion.

D = coefficient de diffusion exprimé en (cm²/s).

$$D = e^2 / 6T_L \quad \text{dont} \quad T_L = \text{temps de latence}$$

Il traduit la facilité avec laquelle une substance peut traverser les couches de l'épiderme et atteindre la circulation systémique. Plus la molécule a une masse moléculaire élevée et plus la diffusion est faible.

Ce paramètre traduit également la valeur de l'imperméabilité des différentes couches de la peau. (D = 10⁻⁹ cm²/s pour le *stratum corneum* et 10⁻⁶ cm²/s pour l'épiderme et le derme, ce qui signifie que la couche cornée est 1000 fois plus imperméable que les couches sous-jacentes).

e = épaisseur de la couche cornée exprimé en (µm).

Le flux est inversement proportionnel à e. Ce paramètre n'est donc pas constant, l'épaisseur du *stratum corneum* pouvant varier considérablement d'une région du corps à une autre.

La vitesse d'absorption transcutanée est fonction de plusieurs processus pouvant se développer simultanément : (3)

- diffusion de la molécule active dans le véhicule.
- libération de la molécule de son véhicule.
- changement d'activité thermodynamique de la molécule à la surface de la peau.
- changement du taux d'hydratation de la peau.
- diffusion de la molécule dans la couche cornée.
- diffusion de la molécule dans les autres couches cutanées.

Les principaux paramètres à prendre en compte sont donc : (7)

- la dose cumulée absorbée qui est égale à l'aire sous la couche en $\mu\text{g}/\text{cm}^2$;
- le temps requis pour atteindre un flux maximal en h ;
- la valeur du flux maximal en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

I.3.3. Facteurs influençant la pénétration cutanée :

La pénétration d'une substance à travers la peau est dépendante de multiples paramètres, qui peuvent interagir entre eux. Certains vont agir en synergie ayant la même influence sur la pénétration (augmentation ou diminution) ; d'autres au contraire vont annuler leurs effets, l'augmentation de l'absorption due à un facteur étant contrecarrée par une inhibition due à l'autre (22).

Élément	Paramètre
Propriétés du perméat	poids moléculaire coefficient de partage eau/huile ionisation concentration distribution dans la couche cornée
Formulation	solubilité - polarité volatilité excipients vecteurs promoteurs d'absorption pH
Application	surface de peau exposée dose par unité de surface durée de contact occlusion applications multiples
Peau	race, âge, sexe site anatomique température hydratation de la couche cornée métabolisme vitesse de desquamation

Tableau III : Facteurs principaux influençant l'absorption dans la peau humaine (22).

I.3.3.1. Etat de la peau et âge : (3)

Une altération de l'intégrité de la peau aura pour conséquence une augmentation de la pénétration.

Ainsi, le stripping, technique consistant à arracher successivement avec un adhésif les différentes couches cellulaires du *stratum corneum*, multiplie l'absorption par 4. L'occlusion suivie d'un stripping multiplie l'absorption par 20.

Les lavages fréquents avec des savons, détergents rendent la couche cornée moins épaisse et augmentent sa perméabilité.

Le dégraissage superficiel par des solvants ôte le film hydrolipidique, barrière à la pénétration des substances.

L'exposition au soleil provoquant un épaissement de la barrière cornée engendre aussi une diminution de l'absorption cutanée.

Il est important de retenir que la peau de l'enfant semble plus perméable que celle de l'adulte.

En tout cas, avant la puberté, la surface de la peau n'est pas recouverte par des produits de la sécrétion sébacée, encore faible. Ainsi, elle est moins acide et résiste moins aux produits basiques.

I.3.3.2. Site d'application : (3)

La pénétration cutanée s'effectue selon un ordre décroissant dans les zones suivantes : plantes, paumes, front, dos de la main, scrotum et région rétro-auriculaires, creux axillaires et cuir chevelu, tronc, bras et jambes.

En fait, les cellules cornées de ces régions sont sphéroïdales et non aplaties : leur agglomération et leur empilement sont donc moins importants. En effet, le rôle principal de la couche cornée à ce niveau est la protection mécanique et non l'imperméabilité vis-à-vis des substances chimiques.

Ainsi, la variabilité de la pénétration selon le site anatomique ne s'explique pas uniquement par l'épaisseur du *stratum corneum* mais aussi par sa structure, la densité des annexes cutanées, le contenu en lipides du ciment intercellulaire, le flux sanguin cutané, l'exposition au soleil.

I.3.3.3. Epaisseur de la couche appliquée, surface et fréquence d'application : (3)

Plus la couche cornée est épaisse, plus l'absorption sera longue.

Le renouvellement des cornéocytes de la couche cornée participe également à ralentir la pénétration.

L'absorption consécutive à une seule application de haute concentration est supérieure à celle obtenue après l'application de la même concentration divisée en doses égales.

La peau est en effet saturée après les premières administrations, ce qui tend à altérer l'absorption pour les suivantes.

C'est pourquoi la plupart des formulations cosmétiques sont à appliquer 1, parfois 2 fois par jour.

Exception faite des crèmes solaires, dont le but est de rester en surface et de couvrir le plus possible la surface cutanée. Il est donc recommandé de les appliquer toutes les deux heures et après chaque baignade.

Le fait d'appliquer la crème, pommade ou gel en couche épaisse crée un effet occlusif qui accroît la vitesse d'absorption.

1.3.3.4. Occlusion et hydratation de la peau :

La peau est composée de cornéocytes, de facteurs d'hydratation naturels (Natural Moisturizing Factor : NMF), de ciments intercellulaires, d'un film hydrolipidique qui vont permettre de capter, fixer et de maintenir l'eau au niveau de la couche cornée. Le film hydrolipidique exerce un effet occlusif qui évite la déshydratation de la peau (3).

Chaque étape de maturation menant à la formation d'une barrière humectante efficace, incluant le renforcement des cornéocytes, le traitement lipidique et la génération du NMF est influencée par le niveau d'hydratation du *Stratum Corneum* (23).

En effet, une bonne hydratation de la couche cornée induit une bonne turgescence des cornéocytes (hydrophiles), ce qui facilite le passage transcellulaire des molécules.

L'occlusion va augmenter la teneur en eau du *stratum corneum* et faire « gonfler » les cornéocytes qui deviennent alors hyper perméables, ce qui multiplie l'absorption par 10 (24).

1.3.3.5. Influence des propriétés des actifs sur leur pénétration cutanée :

a) Les propriétés physico-chimiques :

✓ Etat physico-chimique : (25)

La disponibilité d'un actif pour la peau varie selon qu'il soit sous forme solide ou en solution. L'absorption à partir de poudres peut survenir même en l'absence d'hydratation de la peau. Cependant, l'absorption d'actifs en solution est rapide que sous forme de poudre.

✓ Poids moléculaire / Taille moléculaire et forme : (26)

La prise en compte de la taille et de la forme d'une molécule est un facteur important pour déterminer son aptitude à pénétrer par voie percutanée.

Alors que le volume moléculaire est le terme le plus approprié à considérer, le poids moléculaire est plus fréquemment utilisé en raison de la commodité et la praticité, et suppose que les molécules sont essentiellement sphériques.

Il existe une relation inverse entre la diffusivité d'une molécule et son poids moléculaire et, en tant que telles, de petites molécules peuvent diffuser relativement plus rapidement au sein

d'un milieu particulier avec une limite de coupure à l'absorption généralement associée à un poids moléculaire de 500 Da.

Les modifications chimiques apportées à une molécule pénétrante peuvent entraîner des modifications substantielles dans sa capacité à pénétrer la barrière cutanée.

Il a également été démontré que la perméabilité des stéroïdes diminue lorsqu'ils sont modifiés par incorporation des groupements fonctionnels plus polaires, telles que des groupes hydroxyle.

✓ **La solubilité de la molécule dans la membrane : (26)**

Elle dépend du caractère lipophile de la molécule. Cette caractéristique décide de la perméation d'une molécule dans la couche cornée mais aussi de sa libération de cette couche. Donc le transport à travers la peau n'est pas favorisé pour des molécules très lipophiles : elles seront stockées dans les structures de la couche cornée. Le caractère lipophile d'une molécule peut être modifié chimiquement par la synthèse des pro-drogues. Ce sont des molécules avec une perméation améliorée, qui après le passage à travers la peau sont modifiées par des réactions chimiques ou enzymatiques pour obtenir la molécule finale. Cette stratégie est utilisée notamment pour des anti-inflammatoires stéroïdiens.

La solubilité du perméat dans la membrane peut être aussi améliorée par l'ajout des cosolvants dans la formulation.

✓ **Degré d'ionisation :**

Les espèces ionisées pénètrent très peu la peau. Les coefficients de perméabilité dans le *stratum corneum* des composés à l'état non ionisé sont 1 à 2 fois supérieurs à ceux mesurés pour les mêmes composés à l'état ionisés (27).

Cependant, l'effet de l'ionisation d'une molécule est moins marqué lors de l'estimation des flux maximaux. La relation entre les formes ionisée et non ionisée d'une molécule dépend de la lipophilie de la forme non ionisée, et en particulier du véhicule et de l'existence du sel correspondant (28).

✓ **Le coefficient de partage : (26)**

Un coefficient de partage plus élevé représente une molécule plus lipophile, et est habituellement associé avec une augmentation de la perméation via les domaines lipidiques du *Stratum Corneum*.

Cependant, un coefficient de partage élevé n'est pas toujours indicateur d'une plus grande perméabilité puisque des substances hautement lipophiles peuvent s'accumuler dans le *Stratum Corneum*, ce qui complique l'absorption postérieure.

Le coefficient de partage d'un pénétrant, influencera le chemin qu'il faut en traversant la peau.

En pratique, le pénétrant transdermique idéal doit posséder à la fois la lipophilie et l'hydrophilie.

Le flux maximal de pénétration peut être estimé à partir des propriétés physico-chimiques du pénétrant, y compris le coefficient de partage. Il a été aussi démontré que la pénétration de la peau dépend du coefficient de partage pour une série de dérivés d'acide salicylique.

✓ **pH : (29)**

Puisque beaucoup de médicaments sont des acides et des bases faibles, il est important de tenir compte de l'influence du pH. En effet, la proportion dans laquelle ils se trouvent ionisés dépend autant du pKa du composé que du pH du liquide biologique dans lequel se trouve le médicament.

b) Concentration appliquée / Dose :

Il est généralement reconnu que l'augmentation de la charge en médicament (supersaturation) dans un véhicule augmente la quantité de médicament absorbé à travers la peau **(26)**.

L'augmentation de la concentration du principe actif dans la formulation ou la diminution de sa solubilité sont influencés par le degré de saturation. La réalisation d'une super saturation dans une formule appliquée à la peau peut être une approche intéressante afin d'optimiser le passage transdermique sans affecter les propriétés de barrière de la peau, ceci peut être réalisé en utilisant soit des actifs sous leur forme amorphe ou par la formation de complexes avec les cyclodextrines. **(30)**

c) Activité thermodynamique :

L'activité thermodynamique d'un perméat est à l'unité quand le perméat est à saturation dans le véhicule **(31)**.

Pour une vitesse maximale de pénétration, le principe actif doit être à son activité thermodynamique la plus haute dans le véhicule **(32)**.

En comparant deux véhicules sursaturés contenant la même substance active, il a été observé que l'activité thermodynamique était augmentée lorsque l'actif était faiblement soluble dans son véhicule ce qui permet de prédire la tendance d'un actif à quitter son véhicule (son activité thermodynamique) seulement en connaissant sa solubilité dans le véhicule et en la corrélant au flux. Ceci n'est valable qu'en l'absence d'interactions entre le véhicule et la peau. **(31)**.

I.3.3.6. Influence du véhicule : (26)

Les taux de pénétration percutanée reposent sur les effets que la peau, le pénétrant et le véhicule exercent collectivement sur le processus de diffusion.

Le véhicule permet l'optimisation et le contrôle de la libération à une vitesse suffisante pour fournir une dose thérapeutique suffisante de médicament. La nature physique et chimique du véhicule influencera l'étendue de la migration du médicament sur la peau et peut exacerber cela en exerçant des changements sur la physiologie cutanée en général et la fonction barrière en particulier.

Les propriétés physico-chimiques du médicament influenceront le taux de diffusion. Le véhicule doit donc présenter le médicament d'une manière qui facilitera sa sortie rapide et contrôlée du véhicule vers la peau.

Le choix du solvant affectera également la libération du médicament d'un véhicule. L'éthanol a été largement utilisé comme solvant ou co-solvant pour augmenter le flux de molécules à travers la peau.

1.3.3.7. Influence de la forme galénique : (12) (33)

En ce qui concerne la pénétration cutanée des substances actives, la forme galénique est presque aussi importante que la nature du ou des véhicules.

Selon le désir des industriels de faire pénétrer ou non leurs principes actifs, ceux-ci vont élaborer diverses formulations.

En effet, le choix d'une formulation n'a pas pour unique but d'augmenter la pénétration des substances actives jusqu'à leurs cibles mais d'optimiser l'efficacité de la thérapeutique en tenant compte de la pathologie ainsi que du mécanisme d'action de la substance active.

Les émulsions H/L ont un effet plus occlusif que les émulsions L/H. Elles augmentent l'hydratation cutanée en diminuant la perte insensible en eau. La pénétration cutanée des substances actives est augmentée à son tour.

Les émulsions multiples (L/H/L ou H/L/H) sont des dispersions d'émulsions et peuvent conduire à une libération prolongée de la substance active.

Les microémulsions, quant à elles, sont des dispersions dont la taille des particules est comprise entre 10 et 100 nm et contiennent une forte proportion de tensioactifs (10 à 30%). Ce sont des promoteurs d'absorption.

Les gels hydrophiles déposent un film de polymère à la surface de la peau mais ceci n'est pas suffisant pour faciliter l'absorption. C'est pourquoi ils contiennent souvent une assez forte proportion d'éthanol ce qui permet une meilleure effraction de la barrière cutanée.

Les liposomes transportent ainsi les principes actifs hydrophiles dans le cœur aqueux et les substances lipophiles au sein des bicouches de phospholipides. En s'insinuant entre les cornéocytes grâce à leur affinité pour le ciment intercellulaire lipophile, ils aident considérablement au franchissement de la barrière.

I.3.3.8. Evaporation : (34)

Lorsque des crèmes ou des lotions contenant une certaine proportion d'eau sont appliquées à la surface de la peau, l'eau s'évapore rapidement après application.

Le taux d'évaporation des composants volatiles dépend de l'humidité et de la température du milieu extérieur, de la température de la peau et de la quantité appliquée.

A la surface de la peau restera donc une fine pellicule contenant principalement des résidus non volatiles.

Il a été démontré que lorsqu'on limite l'évaporation de ces solvants volatiles (par occlusion par exemple), l'absorption cutanée était assez faible. Au contraire, sans occlusion, le taux de pénétration était proportionnel à la quantité de solvants volatiles présents dans la formulation. Ceci montre que l'évaporation permet une augmentation de la concentration des substances actives à la surface de la peau ce qui augmente leur pénétration.

I.3.3.9. Température et humidité : (3) (26)

L'augmentation de la température corporelle permet une augmentation de la pénétration des molécules. C'est notamment le cas lors de phénomènes inflammatoires, qu'il faudra donc prendre en compte pour éviter une trop forte concentration du produit. En effet, en créant une vasodilatation, le flux sanguin superficiel et la résorption par le système capillaire du derme se trouvent augmentés, ce qui pourrait conférer à la molécule un effet systémique. Cet effet sera plus important pour les molécules ayant déjà une forte pénétration cutanée.

Le transport passif à travers la peau dépend de la température, car il s'agit d'abord d'un processus de diffusion, la constante de diffusion d'un pénétrant est liée à la température de l'environnement par l'équation de Stokes-Einstein.

I.3.3.10. Modalité d'application et durée d'exposition : (3) (26)

Le mode d'application du produit cosmétique peut influencer la pénétration. En effet, l'application par massage permet une meilleure pénétration, grâce à une augmentation superficielle de la température de la surface de la peau.

Dès qu'une substance est appliquée à la surface de la peau, le taux de pénétration devient rapidement très important. Puis elle s'accumule dans le *stratum corneum* qui se sature et le flux diminue. Même si l'exposition à une substance est relativement courte (de l'ordre de quelques minutes), la pénétration en elle-même peut durer une journée voire plus.

L'augmentation de la surface disponible pour la perméation augmente le potentiel pour une molécule appliquée topiquement d'être absorbé à travers la peau. La fréquence d'application affectera également la dose administrée. Bien qu'une grande

application entraîne habituellement une dose absorbée plus élevée, comparativement à des doses plus faibles et plus fréquentes dont l'application peut présenter un potentiel toxicologique plus important. L'occlusion et la durée du contact peuvent également augmenter la dose absorbée par voie percutanée.

1.3.3.11. Pathologies cutanées: ichtyose, psoriasis, dermatite atopique : (15)

Certaines maladies de peau peuvent avoir une influence sur les propriétés de la couche cornée par une altération de la composition des protéines, lipides ou encore une anomalie de prolifération des kératinocytes.

La dermatite atopique se caractérise par une anomalie de maturation des lipides, notamment des céramides. Ceci modifie la structure des bicouches membranaires ce qui augmente la perte insensible en eau et la sécheresse cutanée.

Lors d'une exposition à des solvants organiques, la fonction barrière diminue par altération voire disparition des lipides. En réponse à cette agression, la synthèse d'ADN augmente, ce qui induit une hyperprolifération des kératinocytes.

Ce même mécanisme se retrouve dans les pathologies telles que l'ichtyose (hyperkératose due à une hyperprolifération ou à un défaut de desquamation) ou encore le psoriasis, où l'on peut observer de nombreuses plaques de cellules mortes, dues à une desquamation excessive.

I.3.4. Les méthodes d'évaluation de la pénétration cutanée : (7)

L'évaluation du degré de pénétration cutanée d'une molécule active après application topique est de la première importance.

- En **thérapeutique**, afin de connaître le lieu d'action de cette molécule : à la surface de la peau, dans l'épiderme, le derme, ou transdermique, ainsi que le pourcentage de substance ayant traversé la peau par rapport à la quantité appliquée ;
- En **cosmétique**, afin de pouvoir évaluer la limite de diffusion de la molécule et son pourcentage de pénétration par rapport à la quantité appliquée, ceci dans le but d'éviter un passage systémique et de connaître la quantité fixée dans les différentes couches de la peau. De plus, en cosmétique, la connaissance du degré de pénétration cutanée permet d'autoriser ou non l'utilisation d'un ingrédient. Elle est maintenant systématiquement demandée pour les nouveaux ingrédients et même pour les plus classiques dont le dossier toxicologique est insuffisant. En l'absence d'une valeur fiable de pénétration cutanée celle-ci est considéré comme étant de 100% pour le calcul de la marge de sécurité.

I.3.4.1. Méthode in vitro

Il existe une méthode in vitro officielle de mesure de la pénétration cutanée.

Elle a été proposée par le SCCP (Scientific Committee for Consumer Products) au niveau européen. Elle est valable pour tous les produits de consommation courante.

C'est une méthode *in vitro* utilisant des fragments de peau humaine excisée en provenance de la chirurgie esthétique ou des fragments de peau de porc jeunes (30 Kg maximum). L'intégrité de la peau doit être contrôlée soit par examen microscopique, soit par mesure de la PIE (perte insensible de l'eau) à l'aide d'un évaporimètre après montage sur une cellule de diffusion (tels que de Franz, les cellules dynamiques, les cellules statiques).

L'absorption cutanée est exprimée le plus souvent en pourcentage de molécule active retrouvée par rapport à la quantité déposée.

Les avantages de la méthode in vitro sont nombreux: elle peut être utilisée tout aussi bien avec de la peau humaine qu'avec de la peau d'autres espèces, plusieurs mesures peuvent être faites du même sujet ou de sujets différents, aucune expérimentation n'est réalisée sur l'animal de son vivant, les conditions d'étude peuvent être contrôlées, une gamme plus large de formes physiques peut être examinée (c'est-à-dire par exemple des formes solides ou granules), et enfin, l'impact des dommages à la peau peut être évalué.

Par contre, une des limites associées à une approche in vitro vient du fait que le flux sanguin périphérique ne peut pas être entièrement reproduit.



Figure 7 : cellules de Franz (35).

I.3.4.2. Méthode in vivo

Une méthode in vivo semble se développer pour l'étude des molécules à usage topique. Il s'agit de la méthode de strippings qui consiste à prélever, à l'aide de ruban ou de pastilles adhésives, les différentes couches cellulaires du stratum corneum des sujets sur la peau desquels ont été appliqué sur les produits à étudier.

La quantité de substance présente dans les strippings est ensuite dosée par une méthode analytique classique. Il existe une bonne corrélation entre les résultats des strippings et l'absorption transcutanée et l'on estime que l'absorption totale d'une substance au bout de 4 jours correspond à 1.8 fois la quantité trouvée dans les bandes adhésives après une durée d'application de 30minutes.

***Le stripping est une procédure qui consiste à enlever la couche cornée à l'aide d'une bande adhésive spéciale sur une surface limitée. Il peut être effectué in vitro mais également in vivo. C'est une des techniques qui permet de déterminer l'intégrité de la couche cornée et aussi la distribution de substances actives dans la couche cornée.*

D'autres techniques biophysiques comme la microscopie électronique, la microscopie confocale CLSM « confocal laser scanning microscopy », et la microscopie à deux photons TPFM « two-photon fluorescence microscopy », ont fourni des informations intéressantes concernant la vitesse de diffusion et l'interaction des molécules exogènes avec les différentes structures et composantes de la peau (36).

La **microdialyse** est une autre méthode récemment utilisée pour l'absorption cutanée ; elle consiste à insérer dans le derme une micro-sonde stérile, ayant à son extrémité une membrane semi-perméable perfusée en continu par un liquide physiologique stérile. Cette membrane permet, par gradient de concentration, d'analyser le fluide interstitiel dermique, que ce soit pour des composés endogènes ou pour des composés exogènes (37).

Et comme méthode très récente, la *microspectroscopie Raman confocale* apparait un outil à fort potentiel pour l'analyse *in vivo* de la peau, avec des applications innovantes en dermatologie et cosmétologie. Cette technique biophotonique permet d'accéder à des informations moléculaires très spécifiques d'un échantillon ; et ceci de façon totalement non destructive et sans aucun marquage ni préparation particulière (38).

Chapitre II :
Les cosmétiques par
voie percutanée

La cosmétologie, longtemps considérée comme une science empirique et intuitive, est devenue aujourd'hui une science à part entière, bénéficiant des progrès constants des disciplines fondamentales que sont la biologie, la pharmacologie, la physique ou la chimie.

II.1. Définition :

Le mot français « cosmétique » dérive du mot grec *kosmêtikos*, qui signifie « habile pour parer ». Dans l'état des connaissances actuelles, force est de constater que l'homme a toujours eu le désir de se constituer une belle parure, usant à cet effet de toutes sortes de ressources à disposition afin d'en faire des objets d'embellissement et de soins (39).

« Un produit cosmétique est une substance ou une préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain, notamment 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 » (40).

II.2. Exigences réglementaires relatives aux produits cosmétiques :

II.2.1. Les exigences réglementaires en Algérie :

L'Algérie est un marché de 35 millions de consommateurs, dont plus de 16,5 millions de femmes. Influencé par l'étranger et ouvert à la modernité, le marché algérien ne cesse de croître. En perpétuelle augmentation, les importations algériennes de parfums et de produits cosmétiques sont estimées à 91 M EUR en 2008, et l'Algérie constitue le premier marché d'Afrique du Nord. Majoritairement distribués par le biais de grossistes multicartes, les parfums et produits cosmétiques sont fortement concurrencés par l'économie informelle et la contrefaçon. Néanmoins, les produits français, gages de qualité et de luxe, bénéficient d'une excellente image de marque auprès des consommateurs algériens. En témoignent la croissance continue des exportations françaises vers l'Algérie et le rang occupé par les entreprises hexagonales sur ce marché (41).

✓ Les conditions de production et d'importation des cosmétiques en Algérie : (42)

Avant la commercialisation de produits cosmétiques sur le marché algérien, une autorisation préalable du ministère du commerce est maintenant requise.

Un décret du ministère du commerce impose ainsi de nouvelles conditions pour l'importation, la vente et la fabrication des produits cosmétiques et d'hygiène corporelle en Algérie.

Selon ce texte, publié le 21 avril 2010 au Journal officiel, les producteurs et les importateurs devront désormais obtenir une autorisation du ministère du commerce, préalablement à la mise sur le marché de tout nouveau produit. Ils devront pour cela présenter un dossier comprenant une quinzaine de pièces, parmi lesquelles :

- La dénomination et la désignation du produit,
- l'usage et le mode d'emploi du produit, ainsi que les précautions particulières,
- l'indication de la composition qualitative du produit ainsi que la qualité analytique des matières premières,
- les résultats des analyses et des tests effectués sur les matières premières et les produits finis,
- les résultats des essais effectués et méthodes utilisées en ce qui concerne, notamment, le degré de toxicité cutanée, transcutanée ou muqueuse,
- le mode d'identification des lots de fabrication,
- le modèle et/ou la maquette de l'étiquetage,
- le nom, la fonction et la qualification professionnelle de la ou des personnes physiques responsables de la fabrication, du conditionnement ou de l'importation et des contrôles de conformité.

Cette autorisation est délivrée après « avis de la commission scientifique et technique du centre algérien du contrôle de la qualité et de l'emballage », sans que les critères retenus soient précisés dans le texte.

Toujours selon le décret, le ministère du commerce dispose d'un délai de 45 jours, à compter de la date de délivrance du récépissé de dépôt de la demande d'autorisation, pour accorder ou refuser l'autorisation de mise sur le marché.

Les autorités algériennes ont décidé aussi de renforcer le contrôle des cosmétiques commercialisés dans leur pays.

II.2.2. Les exigences réglementaires européenne : (7)

Au niveau européen, les institutions qui s'occupent de la réglementation des produits cosmétiques sont la commission européenne et le conseil européen. Le conseil européen met en place des recommandations sur l'utilisation et la composition des produits cosmétiques pour protéger le consommateur. La commission européenne donne des directives sur les méthodes d'analyse et sur l'adaptation au progrès technique des annexes du règlement. Nous retrouvons aussi au niveau européen une association professionnelle des industries cosmétiques, la Cosmetics Europe, anciennement appelée la COLIPA.

Selon l'article 11 du règlement, la constitution d'un dossier est obligatoire lors de la mise sur le marché d'un produit cosmétique. Ce dossier comporte beaucoup moins de données que le dossier d'AMM pour les médicaments. Il peut être demandé par les inspecteurs aux fabricants lors de contrôle. Ce dossier d'information sur le produit cosmétique doit obligatoirement comporter :

- Une description du produit cosmétique, avec la formule qualitative et quantitative du produit, le nom exact du produit, les noms de code, d'identification ou de formule permettant d'identifier le produit.
- Le rapport sur la sécurité du produit cosmétique établi conformément à l'annexe I du règlement cosmétique.

- Une description de la méthode de fabrication et de conditionnement et une déclaration de conformité aux *Bonnes Pratiques de Fabrication*.
- Les preuves de l'effet revendiqué lorsque la nature ou l'effet du produit le justifie.
- Les données relatives aux expérimentations animales réalisées par le fabricant, ses agents ou fournisseurs. L'interdiction de l'utilisation de l'expérimentation animale a débuté le 11 Mars 2013. En revanche, les données provenant de tests sur les animaux réalisés avant le 11 Mars 2013 peuvent continuer à être utilisées.

Pour l'étiquetage des produits cosmétiques certaines mentions doivent obligatoirement apparaître sur le conditionnement et sur l'emballage. Ces mentions sont décrites par l'Article *R5 131-4 du code de la santé publique* et sont les suivantes :

- Le nom ou la raison sociale et la ou les adresses du fabricant ou du responsable de la mise sur le marché établi dans un Etat membre de la Communauté européenne ou participant à l'accord sur l'Espace économique européen, doivent être présents.
- Le pays d'origine doit être inscrit si la fabrication n'a pas lieu dans un état membre de l'Union Européenne ou ne faisant pas partie de l'accord sur l'Espace économique européen.
- Le contenu nominal au moment du conditionnement. Il est exprimé en masse ou en volume. Cette mention n'est pas obligatoire pour les récipients de contenance inférieure à 5 grammes ou inférieure à 5 millilitres ainsi que pour les échantillons, les unidoses et les produits préemballés contenant un ensemble de pièces.
- La date de durabilité minimale doit apparaître obligatoirement pour les produits dont la date de durabilité est inférieure à trente mois.
- Les précautions particulières d'emploi.
- Le numéro de lot de fabrication ou la référence permettant l'identification de la fabrication.
- La fonction du produit. Mention non obligatoire si la fonction ressort de la présentation du produit.
- La liste des ingrédients entrant dans la composition du produit.
- Pour les produits cosmétiques sous forme d'aérosol un pictogramme doit apparaître sur le conditionnement ainsi que la mention « INFLAMMABLE ».

II.3.Composition :

La forme finale d'un produit cosmétique résulte du mélange d'ingrédients judicieusement choisis et associés, appartenant à trois grandes familles de composés **(12)** :

- Le principe actif qui définit l'efficacité du produit cosmétique,
- L'excipient, qui définit la forme finale du produit et vectorise les actifs,
- Les additifs, qui contribuent à l'amélioration des propriétés du produit fini.

II.3.1. Actifs : (12)

L'activité et l'efficacité ciblées des produits cosmétiques dépendent tout particulièrement du ou des principes actifs introduits. Le pourcentage en actifs est généralement de 2 à 3 %.

Les principes spécifiques les plus utilisés dans les produits cosmétiques sont détaillés dans leur nature chimique, leurs propriétés, leur efficacité et leur tolérance. Sont envisagés les produits *hydratants* (occlusifs, hygroscopiques, filmogènes hydrophiles, filmogènes hydrophobes, régulateurs du flux hydrique) les *antirides ou antiâge* (favorisant la desquamation, écrans et filtres solaires, antiradicaux libres, stimulants cellulaires, antiélastases, antiglycation, tenseurs, raffermissant), les *anti-inflammatoires ou apaisants*, les *immunorégulateurs*, les *séborégulateurs*, les *antistress*, les *amincissants*, les *bronzants artificiels*, les *dépigmentants*.

II.3.2 Excipients : (12)

L'excipient joue le rôle de support dans le produit, il définit la forme finale (gel, émulsion fluide ou épaisse, émulsion huile/eau ou eau/huile et donne une texture). Il participe en particulier à la pénétration de l'actif dans l'épiderme, au dépôt des actifs sur les fibres capillaires, sur les dents, etc.

Il peut être de nature hydrophobe (huiles, cires, acides et alcools gras, gélifiants), hydrophile (gélifiants) ou amphiphile (tensioactifs). Par exemple, les tensioactifs, quasi omniprésents dans la formulation des émulsions, modulent la pénétration des molécules actives tout en ayant une capacité de pénétration propre.

II.3.3. Additifs : (12)

Les additifs regroupent les ingrédients ayant pour objectif de conserver, parfumer, colorer le produit cosmétique.

- Les conservateurs ont pour but d'empêcher la prolifération des microorganismes. Aujourd'hui, ils sont majoritairement d'origine synthétique, mais de plus en plus de « conservateurs » d'origine naturelle sont présents dans les cosmétiques.
- Les parfums sont des compositions liposolubles de substances odorantes, participant au plaisir de l'utilisation du produit. Ils apportent également une spécificité propre au produit dont l'utilisateur se souvient. De plus, certaines substances parfumantes (huiles essentielles) peuvent présenter une activité.
- Les colorants confèrent au produit une couleur adaptée et un aspect plus attractif.

II.3.4.La conservation du produit cosmétique : (39)

Les conservateurs jouent plusieurs rôles dans la protection des produits cosmétiques. Ils permettent tout d'abord la protection des produits cosmétiques des contaminations pouvant être apportées lors de leur production par :

- les matières premières (principes actifs, eau, colorants...)

- les articles de conditionnement ;
- l'atmosphère des locaux ;
- le personnel.

Or, les contaminations génèrent la dégradation anticipée du produit cosmétique, le rendant inapte à l'utilisation, voire dangereux pour le consommateur.

Ils ont également un rôle de protection lors de l'utilisation du produit par le consommateur qui le pollue lors du prélèvement.

La majorité des produits cosmétiques doivent donc contenir des conservateurs. Néanmoins, selon leur nature, composition ou packaging, leur présence et concentration peuvent être très différentes. Certains produits font exception et ne nécessitent pas de conservateur. C'est le cas par exemple des lotions alcooliques dont la concentration en alcool est supérieure à 20 %.

II.4. Les principales formes galéniques :

Il existe une grande variété de formulations qui peuvent être utilisées sur la peau. On peut distinguer différentes formes : *solides* (par exemple patches), *semi-solides* (par exemple sticks, pommades, crèmes) et *liquides* (par exemple lotions, laits et shampooings). D'un point de vue physicochimique, nous parlons d'émulsions, de mousses, de gels, de suspensions, de poudres et de solutions aqueuses et huileuses (43).

Nous s'intéressons aux émulsions qui se présentent sous la forme de fluides, de crèmes, de lotions, de laits, en fonction de leur composition et de la fraction volumique occupée par les gouttes.

II.4.1. Les crèmes : (4)

Les crèmes, du fait de leurs propriétés rhéologiques, sont souvent considérées comme "semi-solides". Les micelles présentes à haute concentration sont immobilisées dans une très faible quantité de liquide ; ainsi le fluide visqueux obtenu ne peut que difficilement s'écouler sous l'action de la pesanteur.

En revanche, les crèmes se déforment de façon irréversible sous l'action de forces suffisantes, ce qui permet leur étalement sous forme de films adhérents à la surface de la peau.

Les crèmes sont fabriquées en agitant plus ou moins violemment les phases aqueuse et huileuse et les molécules amphiphiles, puis en laissant le système revenir au repos. Dans l'industrie, ce mélange est réalisé sous contrainte de cisaillement.

II.4.2. Gels : (44)

Les gels sont constitués de liquides gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés.

Gels lipophiles

Les gels lipophiles (oléogels) sont des préparations dont l'excipient est habituellement de la paraffine liquide additionnée de polyéthylène, ou des huiles grasses gélifiées par de la silice colloïdale ou des savons d'aluminium ou de zinc.

Gels hydrophiles

Les gels hydrophiles (hydrogels) sont des préparations dont l'excipient est habituellement de l'eau, du glycérol ou du propylène glycol gélifiés à l'aide d'agents gélifiants appropriés tels que l'amidon, des dérivés de la cellulose, des carbomères ou des silicates de magnésium-aluminium.

II.4.3. Pâtes : (44)

Les pâtes sont des préparations semi-solides pour application cutanée contenant de fortes proportions de poudres finement dispersées dans l'excipient.

Le choix des ingrédients détermine le type et les propriétés des émulsions. La diversité des fonctions des crèmes dermocosmétiques et la multiplicité des constituants rendent difficile l'établissement d'une liste exhaustive.

II.4.4. Lotions : (7)

C'est une préparation dermatologique liquide, simple, appliquée avec ou sans friction. L'excipient est généralement aqueux ou hydro-alcoolique, son évaporation à la surface de la peau apporte un effet rafraîchissant et calmant.

Dans une base hydroalcoolique, les actifs seront surtout des extraits végétaux et/ou des huiles essentielles choisis en fonction de la revendication. Certaines lotions de ce type peuvent être épaissies par un gélifiant et se présenter sous forme de gels fluides.

II.4.5. Laits : (45)

Ce sont des préparations dermatologiques multiphasiques, comprenant au moins deux phases liquides non miscibles: une phase hydrophile ou aqueuse et une phase lipophile ou huileuse. Ce sont donc des émulsions fluides, c'est-à-dire des systèmes dispersés dans lesquels une des deux phases liquides, appelée phase dispersée ou interne ou discontinue, est fragmentée en fines gouttelettes (1 à 100 micromètres) qui sont distribuées de façon homogène dans l'autre liquide (phase externe, continue ou dispersante).

Selon la consistance de l'émulsion, les laits sont des préparations solides, semi-solides fluides. Lorsque les laits ne contiennent pas de principes actifs, ils répondent aux termes «produit cosmétique».

Chapitre III :
Généralités sur les
émulsions

Les crèmes sont des préparations multiphasées composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, c'est le fruit d'une émulsion. Les émulsions sont des systèmes complexes très fréquemment rencontrés en cosmétologie, la compréhension des mécanismes de leur formation est essentielle pour assurer la maîtrise de leur fabrication ou de leur traitement.

Plus de 90% des formules de soins ont pour base l'émulsion. Le grand avantage des émulsions est qu'elles sont bien tolérées par la peau car leur composition est très proche de celle du film hydrolipidique de l'épiderme (46).

Les émulsions eau dans huile ont pour particularité d'être riches en composés lipophiles ce qui les rend adaptées aux soins de nuit. Elles sont intéressantes car elles permettent de répondre aux problèmes de déshydratation, de sensibilité et d'irritation des peaux sèches et des peaux mûres. Elles laissent à la surface de la peau un film huileux protecteur, à effet occlusif, qui permet une hydratation intense en réduisant la perte d'eau trans-épidermique (47).

III.1. Définition : (48)

Une émulsion est un système biphasique préparé en combinant deux liquides non miscibles, dans lesquels de petits globules d'un liquide sont dispersés uniformément dans l'autre liquide. Le liquide dispersé en petites gouttelettes est appelé la phase dispersée, interne ou discontinue.

L'autre liquide est le milieu de dispersion, la phase externe ou la phase continue. Lorsque l'huile est la phase dispersée et une solution aqueuse est la phase continue, le système est désigné comme une émulsion huile-dans-eau (H/E). Inversement, lorsque l'eau ou une solution aqueuse est la phase dispersée et que l'huile ou la matière grasse est la phase continue, le système est désigné comme une émulsion eau dans huile(E/H).

Les émulsions peuvent être utilisées par voie orale, topique ou parentérale, en fonction des ingrédients de la formulation et de l'application prévue.

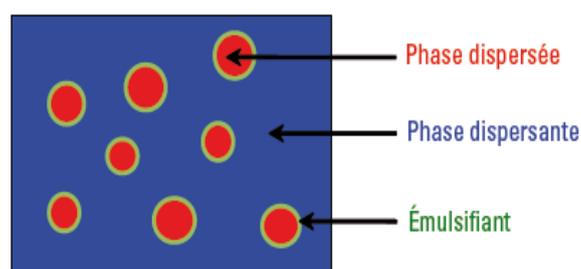


Figure 8 : Schémas d'une émulsion (49).

Les émulsions possèdent un certain nombre d'avantages importants par rapport aux autres formes liquides (49):

- Les médicaments peu solubles dans l'eau peuvent être facilement incorporés avec des taux de dissolution et une biodisponibilité améliorés.
- Le goût désagréable ou l'odeur des huiles peut être masquée partiellement ou totalement, par émulsification.
- Le taux d'absorption et la perméation des médicaments peuvent être contrôlés.
- L'absorption peut être augmentée par la taille diminuée de la phase interne.
- La formulation et la technologie pour la livraison ciblée d'organe est disponible.

III.2. Les différents systèmes sous le terme « émulsion » :

III.2.1. Les macroémulsions ou émulsions :

Il s'agit de systèmes dispersés hors équilibre comportant deux phases liquides non miscibles. Les émulsions sont des systèmes instables du point de vue thermodynamique, car la séparation des deux phases conduit à une diminution de l'énergie libre. Cependant, la cinétique de grossissement de gouttes peut être suffisamment retardée pour que l'émulsion reste stable pendant une durée déterminée. Le diamètre moyen de ces émulsions classiques est supérieur ou égal au micromètre. Compte tenu de leur taille, et en fonction de la viscosité de la phase continue, les gouttes des émulsions sédimentent (ou crèment) sous l'effet de la gravité (50).

III.2.2. Les nano/mini émulsions :

Ces deux termes sont utilisés pour nommer des systèmes biphasiques, de taille de gouttes comprises entre 20 et 200 nm (51).

En raison de la taille des gouttes, les nanoémulsions sont transparentes ou translucides à l'œil et sont stables à la sédimentation ou au crémage. La préparation des nanoémulsions exige soit l'utilisation de méthodes hautement énergétiques, comme la microfluidisation, ou bien l'utilisation de méthodes non conventionnelles et complexes, mais de faible consommation énergétique, comme l'inversion de phase (50).

L'avantage des miniémulsions est leur extraordinaire stabilité au vieillissement et à la dilution (52).

III.2.3. Les microémulsions :

Ce sont des émulsions simples dans lesquelles les particules dispersées sont si fines qu'elles paraissent solubilisées dans la phase aqueuse. En effet, la taille des particules, qui est comprise entre 10 et 100 nanomètres (nm), confère une transparence aux préparations et une pénétration plus favorable des substances actives à travers la couche cornée de la peau (53).

Il convient de bien distinguer les émulsions de ces systèmes particuliers que l'on appelle microémulsions. L'une des principales caractéristiques qui différencie les émulsions des microémulsions est que ces dernières sont des systèmes dispersés thermodynamiquement stables (formation spontanée, sans apport d'énergie contrairement aux émulsions) (54).

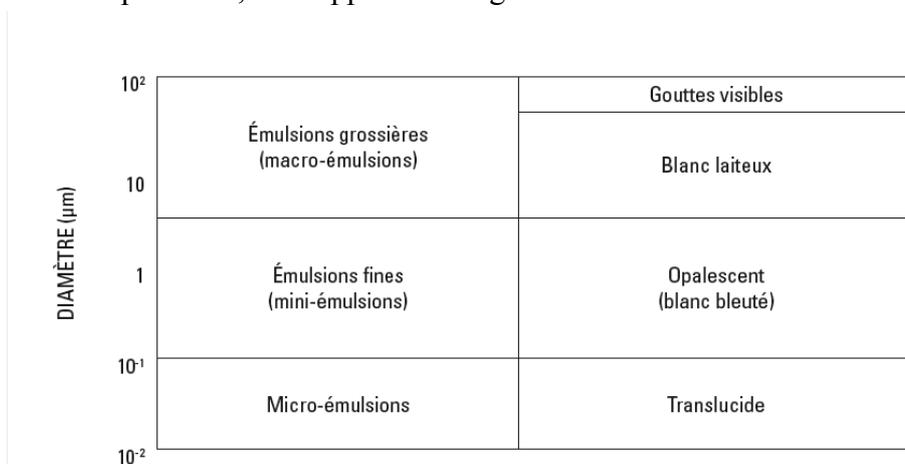


Tableau IV : aspect des émulsions (49).

III.3. Les différents types d'émulsions :

Il existe plusieurs types d'émulsions. Les émulsions simples composées de deux phases (hydrophile et lipophile) et les émulsions multiples constituées de deux phases lipophiles et d'une phase hydrophile ou de deux phases hydrophiles et d'une phase lipophile. Etant donné la complexité des émulsions multiples (49).

III.3.1 Les émulsions simples :

Une émulsion simple est une émulsion composée d'une phase hydrophile, d'une phase lipophile et d'un émulsifiant (Tableau 5) (49).

Les émulsions simples sont appelées eau-dans-huile (E/H) quand des gouttelettes d'eau sont dispersées dans la phase huileuse, et huile-dans-eau (H/E) pour l'inverse (50).

Tableau V – Les différents types d'émulsion simple

Sens de l'émulsion	Phase dispersée	Phase dispersante	Symbole
<i>Emulsion Huile dans Eau</i> = émulsion de type aqueuse	Lipophile	Hydrophile	H/E, L/H, O/W,
<i>Emulsion Eau dans huile</i> = émulsion de type huileuse	Hydrophile	Lipophile	E/H, H/L, W/O

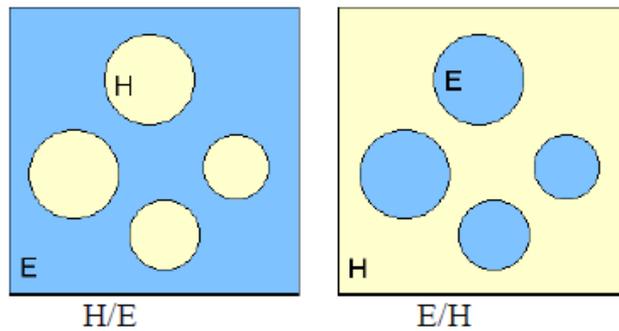


Figure 9 : les différents types d'émulsion simple (55).

III.3.2. Les émulsions multiples :

Les émulsions multiples sont des systèmes multiphasiques comprenant au moins deux liquides non miscibles, à savoir, deux émulsions H/L et L/H siègent des tensio-actifs hydrophiles et lipophiles qui sont utilisés pour stabiliser ces deux émulsions, respectivement et dont l'un est dispersé sous forme de fines gouttelettes uniforme dans l'autre , ainsi sont appelées «émulsions d'émulsions ». Le diamètre des gouttelettes dans les émulsions multiples peut varier de 0,1 à 100 µm (56).

Les gouttelettes de l'émulsion double E/H/E devraient être d'une taille comprise entre 10-60µm, de façon à optimiser sa stabilité. Le diamètre des globules d'huile devrait atteindre préférentiellement au moins 6 fois celui du diamètre des gouttelettes aqueuses internes. Ces valeurs sont les paramètres optimaux pour obtenir une émulsion multiple stable. De façon plus générale, les gouttelettes aqueuses internes devraient être inférieures à 10 microns et les gouttelettes externes, de taille inférieure à 100 microns (57).

Ce sont des systèmes thermodynamiquement instables, leur formulation constitue un paramètre critique à leur préparation (58).

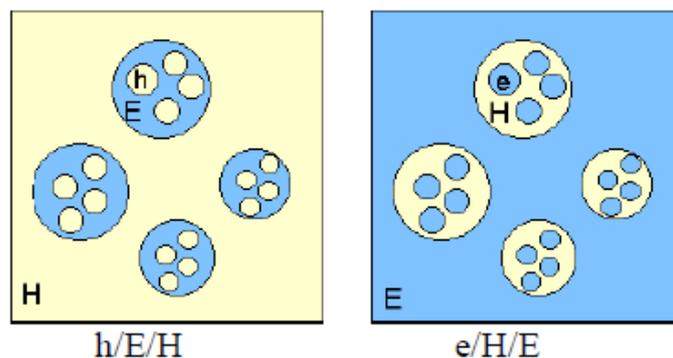


Figure 10: Schémas d'une émulsion multiple (55).

III.4. Instabilité des émulsions :

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

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

Enfin, la formulation, pour être stable microbiologiquement, ne doit pas être un milieu de culture pour levures, moisissures, et germes bactériens (52).

Les émulsions étant thermodynamiquement instables, leurs propriétés vont se modifier dans le temps (59).

Les différentes formes d'instabilités sont les suivantes :

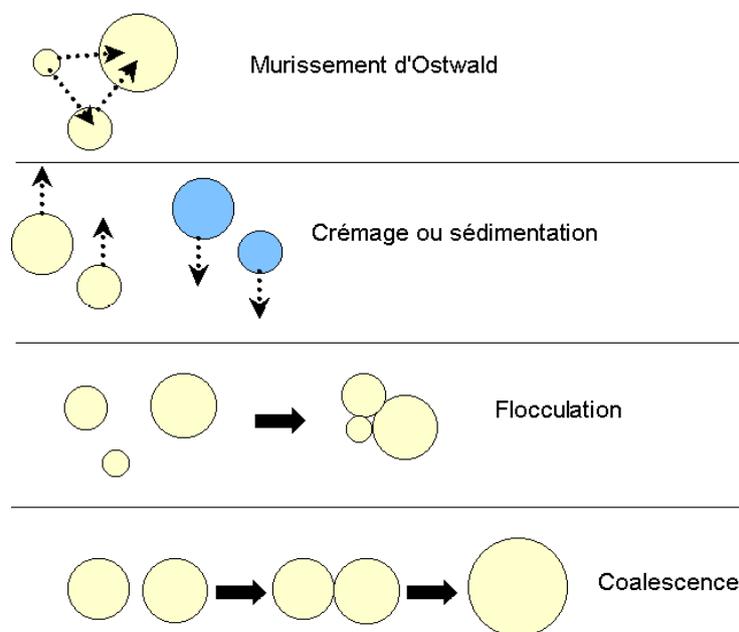


Figure 11 : Processus de déstabilisation d'une émulsion (55).

III.4.1. Flocculation et Coalescence :

La flocculation et la coalescence sont deux formes d'instabilité des émulsions liées à la présence à la surface des globules, d'une part, d'un film interfacial et, d'autre part, de charges électriques (60).

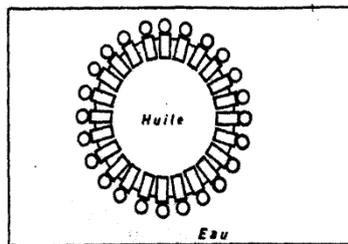
III.4.1.1. Film interfacial et charge électrique:

A. Le film interfacial :

Il est présent autour de chaque particule dans une émulsion contenant un émulsifiant, résulte de l'adsorption des molécules d'émulsifiants (les surfactifs) plus ou moins orientées et plus ou moins liées les unes aux autres par des forces d'attraction du type *Van der Waals* aux interfaces (60).

Le rôle du film interfacial est très important. Il peut se résumer en trois points principaux (60):

- Il permet de diminuer la tension interfaciale et favoriser l'émulsification en permettant au formateur de fournir moins de travail pour disperser une phase dans l'autre.
- Il permet d'assurer une protection mécanique des globules et de les empêcher de fusionner.
- Il joue enfin un rôle dans les phénomènes électriques.



B. La charge électrique des globules dans une émulsion :

Les globules d'une émulsion sont chargés. Cette charge peut provenir des surfactifs ioniques ou adsorption de certains ions provenant de la phase dispersante (60).

La couche de liquide qui entoure la particule est constituée de deux parties : une couche interne où les contre-ions sont fortement liés, appelée la couche de *Stern*, et une couche extérieure diffuse dite de *Gouy*, où les ions sont plus libres. Il existe une limite dans cette couche diffuse, appelée plan de cisaillement, où les contre-ions et les particules forment une entité stable (59).

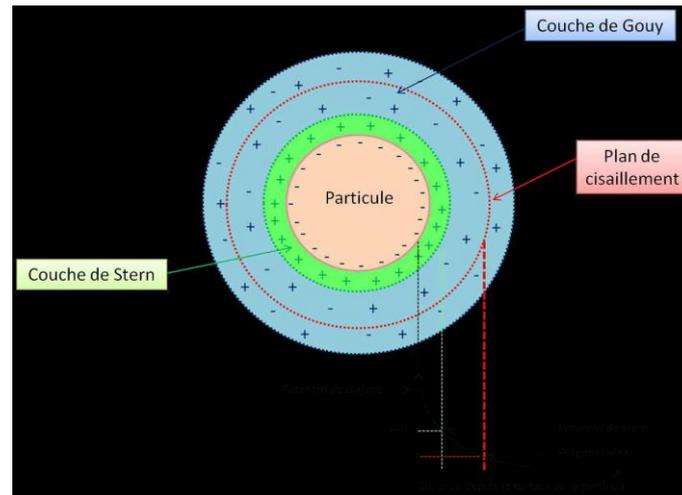


Figure 12 : charges de surface d'une particule (61).

Le potentiel mesuré à ce plan de cisaillement est appelé le potentiel zêta. Il caractérise la charge de surface des colloïdes en solution. Il représente la charge que la particule acquiert grâce aux ions qui l'entourent lorsqu'elle est en solution (60).

L'adsorption de tensioactifs ou polymères peut décaler le plan de cisaillement quasiment jusqu'à la couche diffuse, si bien que la valeur mesurée zêta est bien inférieure au potentiel de Stern (61).

La baisse du potentiel zêta avec l'âge de l'émulsion serait aussi corrélée avec une augmentation du diamètre moyen des gouttelettes et à une baisse de la viscosité des émulsions (62).

On considère habituellement qu'une émulsion est stable lorsque son potentiel zêta est supérieur ou égal à 25-30 mV en valeur absolue. Une valeur élevée de potentiel zêta ne conduit pas nécessairement à la stabilité de l'émulsion. En revanche, la vitesse de diminution du potentiel zêta contrôle la stabilité de l'émulsion (63).

III.4.1.2. Flocculation: (64)

Ce processus se réfère à l'agrégation des gouttelettes (sans changement de la taille des gouttelettes primaire) dans des unités plus grandes. Elle est le résultat des attractions de *van der Waals* qui sont universelles avec tous les systèmes dispersés. La flocculation se produit lorsqu'il ne suffit pas de répulsion pour maintenir les gouttelettes en dehors à des distances où l'attraction de *Waals* est faible. La flocculation peut être soit forte ou faible, selon l'amplitude de l'énergie attrayante en cause. La loi qui régit la vitesse de flocculation dans une émulsion est la loi de *Smoluchowski*. Selon cette loi :

$$\frac{1}{n} = at + \frac{1}{n_0}$$

n : nombre de particules ou d'agrégats au temps t ,

n_0 : nombre de particules au temps zéro,

a : coefficient qui dépend, entre autres, de l'agitation thermique, des forces de répulsion et des dimensions des particules.

II.4.1.3. Coalescence :

Ce phénomène dépend de la tension interfaciale entre les deux phases liquides. La tension interfaciale entre deux liquides tend à rendre la surface de séparation aussi petite que possible. En faisant une émulsion, on augmente la surface de séparation de façon considérable et ceci d'autant plus que les gouttelettes dispersées sont très fines. On accroît ainsi l'énergie libre du système donc son instabilité (65).

La vitesse de coalescence dépend de deux facteurs essentiels, d'une part, de la vitesse de floculation puisque celle-ci est une étape préalable à la coalescence, d'autre part, du film interfacial qui, suivant sa structure, s'oppose plus ou moins à la coalescence (65).

Au total, la vitesse de coalescence suit la loi de *Smoluchowski* lorsque la floculation est lente par rapport à la coalescence mais suit la loi de *VAN DER TEMPEL* lorsque c'est la coalescence qui est lente par rapport à la floculation. Dans ce dernier cas, la décroissance du nombre de particules en fonction du temps est donnée par la relation (64):

$$n = n_0 e^{-kt}$$

Il est important de noter que, contrairement au crémage et à la floculation, la coalescence est une forme d'instabilité toujours irréversible. A la limite, le phénomène de coalescence se traduit par la séparation complète des deux phases (l'émulsion se sépare en deux couches).

III.4.2. Crémage et sédimentation :

Ce processus résulte de forces externes, habituellement gravitationnelle ou centrifuge. Lorsque ces forces sont supérieures au mouvement thermique des gouttelettes (mouvement brownien), un gradient de concentration crée dans le système de telle sorte que les grosses gouttelettes se déplacent plus rapidement, soit vers le haut (si leur densité est inférieure à celle du milieu) ou au fond (si leur densité est supérieure à celle de la Moyenne) du récipient (64).

La vitesse de crémage ou de sédimentation est donnée par la *loi de Stokes* (65) :

$$V = \frac{2r^2g(D1 - D2)}{9\eta}$$

V : en cm.S^{-1}

r : rayon des gouttelettes ou des globules d'émulsion en **cm**

$D1, D2$: densité des phases dispersée et dispersante en **g.cm^3** à 20°C

g : accélération de la gravité **981cm.S^{-1}**

η : viscosité de la phase dispersante ou continue en **Pa.S**

Pour limiter ce phénomène, on a plusieurs possibilités **(65)** :

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

III.4.3. Inversion de phase :

L'inversion de phase est un phénomène de déstabilisation où la phase dispersante devient la phase dispersée, et inversement. Dans le cas des émulsions concentrées, une forte agitation ou homogénéisation peut créer une rupture d'émulsion et aboutir à une inversion de phase.

A partir d'une certaine température, le tensioactif n'est plus soluble dans l'eau et migre dans la phase grasse. Cette température est appelée température d'inversion de phase (PIT). Cette température est fonction de la longueur de la chaîne carbonée de l'huile utilisée et de celle du tensioactif **(66)**.

L'émulsion doit généralement être réalisée quelques degrés en dessous de cette température critique **(67)**.

Le mécanisme de l'inversion de phase est schématisé ci dessous en prenant comme exemple l'inversion d'une émulsion H/E. Dans un premier temps, les globules d'huile flocculent et emprisonnent une certaine quantité d'eau à l'intérieur d'un film interfacial. Dans un second temps, les globules d'huile subissent le phénomène de la coalescence et l'huile devient la phase continue **(60)**.

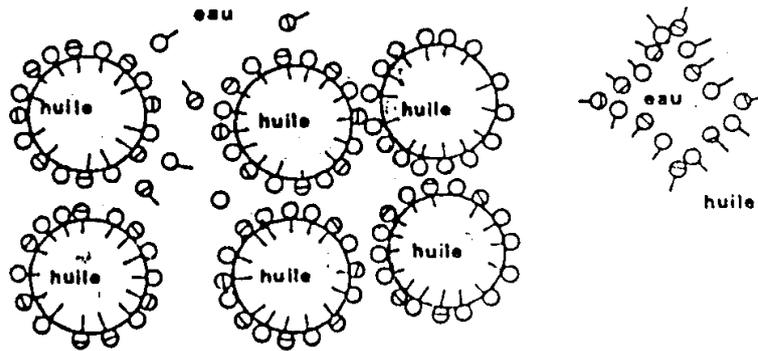


Figure 13 : Mécanisme de l'inversion de phase (59).

III.4.4. Mûrissement d'Ostwald : (68)

Ce phénomène irréversible est essentiellement dû aux différences de pression de Laplace existant à l'intérieur des gouttelettes de différentes tailles. Le contenu des petites gouttelettes va donc naturellement diffuser vers les gouttelettes de plus grande taille, dont la pression interne est plus faible.

Ce phénomène se traduit par la modification de la granulométrie au cours du temps où les populations de gouttelettes de petites tailles disparaissent au profit des plus grosses.

La vitesse de ce phénomène décroît avec le temps, car elle favorise une dispersion homogène de grosses gouttelettes.

III.5. Caractères des émulsions : (50)

Les caractères des émulsions varient avec différents facteurs, notamment avec la nature et la proportion des deux phases, des émulsifiants ou des autres constituants, et avec la taille des globules dispersés.

- ✓ Ces préparations sont généralement liquides, cependant il existe des émulsions formées de globules dispersées dans un milieu plus ou moins consistant (certaines pommades par exemple).
- ✓ Elles ont le plus souvent un aspect laiteux. Elles peuvent présenter un reflet bleuté (effet Tyndall). Elles sont translucides lorsque la taille des globules est très faible.
- ✓ Les globules d'une émulsion, sont d'une taille sensiblement identique, celle-ci variant, selon l'émulsion de 0.5 à 50 μm en général.
- ✓ La stabilité des émulsions est telle que leur aspect macroscopique reste inchangé au cours de la conservation. Exceptionnellement, suivant la densité des phases, un léger crémage ou une faible sédimentation peut apparaître, dans ce cas les émulsions doivent reprendre leur aspect initial après agitation manuelle.

III.6. Etude rhéologique :

La rhéologie (du grec *rhoe*, couler et *logos*, étude) est la science de l'écoulement et de la déformation de la matière sous l'action de contraintes. La rhéologie joue un rôle important dans les procédés de mise en œuvre des produits cosmétiques, à savoir notamment la rationalisation des opérations de mélange et de dispersion. Elle fournit une caractérisation fine de la structure des émulsions, permettant des corrélations et des interprétations moléculaires et un suivi au cours du vieillissement (69).

III.6.1. Les grandeurs : (70)

Les différentes grandeurs permettant de caractériser les propriétés d'écoulement des matériaux sont :

- La **contrainte** σ , exprimée en Pa, définie comme la force de cisaillement F par unité de surface S créée ou produite par l'écoulement : $\sigma = F/S$
- La **déformation** γ , sans dimension, définie comme la variation du déplacement, quand on se déplace d'une couche à l'autre : $\gamma = l / l_0$
- Le **taux de cisaillement** $\dot{\gamma}$ (également nommé gradient de cisaillement ou taux de déformation), exprimé en s^{-1} , défini par : $\dot{\gamma} = dv / dx$

Il correspond à la dérivée de la déformation par rapport au temps.

-La **viscosité** η , exprimée en Pa.s, définie comme le rapport de la contrainte de cisaillement sur la vitesse de cisaillement correspondante. Elle correspond à la résistance du matériau à l'écoulement : $\eta = \sigma / \dot{\gamma}$

III.6.2. Les méthodes de mesure :

Il existe deux méthodes classiques de mesure du comportement rhéologique :

- La rhéologie linéaire ou en régime oscillatoire.
- La rhéologie non-linéaire ou en régime permanent.

- Régime oscillatoire : (71)

Dans la majorité des cas, on détermine la transition entre le comportement élastique et visqueux par observation des modules élastique G' et visqueux G'' ainsi que de la tangente de l'angle de perte δ ; il faut noter que cette transition n'est pas toujours liée à la rupture des globules d'une émulsion, mais peut correspondre à leur déformation et être réversible.

La relation entre G' , G'' et $\tan \delta$ est donnée par l'équation suivante : $\tan \delta = G'' / G'$.

La valeur de δ est d'autant plus faible que le caractère élastique est prononcé et vice versa

En effet, l'angle de perte δ qui permet de caractériser l'équilibre entre le comportement visqueux et élastique, varie de 0 degrés (matériau élastique parfait avec $G''=0$) à 90 degrés

(liquide visqueux entièrement dépourvu d'élasticité $G' = 0$).

On estime que le matériau est plus élastique que visqueux lorsque la tangente de perte est inférieure à 1, l'inverse est vérifié lorsque δ est supérieur à 45° ($\tan\delta > 1$).

- **Régime permanent : (72)**

Quand un mobile effectue des mouvements rotatifs dans une seule direction dans le milieu étudié, il existe deux modes de contrôle de ce mouvement : soit à vitesse imposée (où on mesure la contrainte), ou à contrainte imposée (où on mesure la vitesse).

III.6.3. Classification des fluides :

- *Fluides newtoniens : (48)*

La viscosité des liquides simples (par exemple : l'eau, glycérine, huile d'olive) ne dépend que de la composition, la température et la pression.

Elle augmente modérément avec l'augmentation de la pression et nettement avec la diminution de la température. Les liquides simples suivent la loi de Newton de proportionnalité directe entre la contrainte de cisaillement et la vitesse de cisaillement, de sorte que leur viscosité est indépendante de la contrainte de cisaillement ou la vitesse de cisaillement. Leur comportement d'écoulement est ainsi dénommé newtonien.

- *Fluides non newtoniens (Indépendants du temps) : (73)*

La majorité des produits pharmaceutiques fluides ne sont pas des liquides simples et ne suivent pas la loi de Newton de l'écoulement. Ces systèmes sont considérés comme des non newtoniens. Le comportement non-newtonien est généralement représenté par des dispersions hétérogènes telles que les solutions colloïdales, les émulsions, les suspensions et les pommades liquides.

Leurs viscosités dites «apparentes» dépendent de la contrainte ou la vitesse de cisaillement.

- *Fluides non newtoniens (Dépendants du temps) :*

Thixotropie : (73)

Les fluides thixotropes ont une viscosité qui diminue avec le temps quand une contrainte constante est appliquée. Après suppression de la contrainte, la viscosité ne reprend que très lentement sa valeur initiale.

III.6.4. Outils de caractérisation : (74)

Les appareils permettant de caractériser les propriétés rhéologiques des crèmes et lotions cosmétiques sont principalement de deux types :

- Les rhéomètres rotatifs

- Les rhéomètres oscillants.

✓ Rhéomètre rotative :

Le fluide est soumis à un cisaillement entre deux surfaces solides, l'une en rotation autour de son axe (nommée rotor), et l'autre immobile (nommée stator). Les surfaces solides peuvent être de trois types ; Géométrie de Couette (cylindres coaxiaux), Géométrie plan-plan, Géométrie cône-plan.

✓ Les rhéomètres oscillants :

Contrairement aux rhéomètres rotatifs, le fluide est ici soumis à un mouvement oscillant. Les géométries utilisées avec ces rhéomètres sont les mêmes qu'en rhéomètres rotative, à savoir les géométries *plan-plan*, *cône-plan* et *Couette*.

III.7. Formulation :

Un cosmétique est constitué d'une base (supérieur à 80%), d'adjuvants et de principes actifs qui participent à la mise en œuvre de la préparation. La formulation recouvre l'ensemble des opérations nécessaires à la réalisation d'un produit par mélange de matières premières. Elle consiste à associer les constituants d'un produit afin d'obtenir des propriétés spécifiques (qui répondent à un cahier des charges déterminé) (47).

Dans une émulsion pharmaceutique, aux trois éléments de base (huile, eau et émulsionnant) viennent s'ajouter des constituants divers : principes actifs, épaississants, aromatisants, colorants, conservateurs... Dans chaque cas, les trois constituants de base doivent être choisis avec beaucoup de soin pour avoir une émulsion aux caractéristiques bien déterminées. La formulation d'une crème est la même qu'une émulsion (65).

III.7.1. Les matières premières :

Les matières premières fréquemment rencontrées dans les formulations des crèmes sont les solvants, les corps gras, les tensioactifs, les conservateurs antimicrobiens, les antioxydants, les agents viscosifiants, les aromatisants et les colorants.

Pour être utilisées en cosmétologie, elles doivent répondre à un certain nombre de critères tels que la propreté microbienne, l'absence d'impuretés chimiques nuisibles, la stabilité vis-à-vis de la lumière, de la chaleur, de l'oxydation par l'air et des caractéristiques physico-chimiques reproductibles.

III.7.1.1. La phase lipophile : (49)

La phase huileuse, appelée également *phase grasse*, *phase lipophile* ou *phase organique*, comporte des huiles, des cires et des graisses (respectivement liquides, solides ou semi-solides à température ambiante) d'origine végétale, animale ou minérale. Des substances synthétiques dérivées ou non de substances naturelles sont aussi utilisées. La phase huileuse d'une émulsion est généralement composée d'un mélange d'ingrédients. Le tableau 6 donne quelques exemples d'ingrédients pouvant être utilisés dans la phase lipophile.

Les huiles dérivées de sources végétales sont biodégradables, tandis que ceux à base minérales ne sont retirés du corps très lentement et sont utilisées à des concentrations de 15 à 30%.

Origine	Huiles	Graisses	Cires
Végétale	Huile d'olive, d'amande, d'arachide, de soja, de palme, de tournesol...	Beurre de Karité, de cacao, de mangue...	Cire de Carnauba (cactus), de soja, de jojoba, de candela (palmier)...
Animale	Huile de baleine, de cachalot, de foie de requin, de vison, de morue	Lanoline , lait de phoque, de baleine, suif	Cire d'abeille, Blanc de baleine...
Minérale	Vaseline et paraffine	Vaseline	Paraffine
Synthétique	Huile de silicone , Esters et alcool gras	Esters gras	Cire de silicone, Esters gras

Tableau VI : Exemples d'ingrédients de la phase lipophile (49).

III.7.1.2. La phase hydrophile : (75)

La phase aqueuse ou *phase hydrophile* contient l'eau et divers composants hydrosolubles. Les solutés de la phase aqueuse sont de nature diverse : ions minéraux, acides, bases, vitamines, glucides, protéines, etc.

En fonction du type d'émulsion (alimentaire, cosmétique, pharmaceutique) des substances peuvent être ajoutées à l'une ou l'autre phase pour conférer au produit diverses propriétés (augmentation de la durée de conservation, modification du goût, de la texture, de l'aspect, maintien de l'humidité, etc....).

Parmi les solvants rencontrés dans la formulation des crèmes, l'eau est la plus utilisée à cause de ces propriétés de solvation, hydratantes et adoucissantes.

Principal composant de la phase aqueuse, sa teneur dans la formulation des émulsions à usage cosmétique est de l'ordre de **60 à 85 %**.

On peut retrouver également, dans la phase aqueuse des émulsions, des *polyols* (composés organiques oxygénés, dérivés des hydrocarbures) utilisés comme solvants, hydratants ou humectants (**5 % à 10 % m/m**). Les principaux polyols utilisés dans la formulation des crèmes et laits sont le glycérol, le sorbitol et le propylène glycol.

III.7.1.3. Les émulsionnants : (60)

Les émulsions conventionnelles sont des systèmes thermodynamiquement instables qui se séparent, plus ou moins rapidement, en deux phases. On parle de systèmes *hors équilibre*. En raison de cette instabilité les émulsions industrielles comportent toujours des émulsifiants, ou

émulsionnants, formant un film interfacial, ou *film mince*, ou *membrane interfaciale*, autour des globules de phase dispersée.

Les émulsionnants utilisés pour préparer des émulsions sont divisés en trois groupes dont le plus important est celui des surfactifs.

III.7.1.3.1. Surfactifs :

Les surfactifs, encore appelés agents tensioactifs, ou mieux, agents de surface sont des substances naturelles ou synthétiques, amphiphiles, ont la propriété de s'adsorber aux différentes interfaces et selon leur hydrophilie ce sont des tensioactifs, mouillants, détergents, moussants, solubilisant, émulsionnants, bactériostatiques, etc... (60)

Ce sont des substances qui forment un « film *interfacial* » autour des gouttelettes se trouvant dans la phase dispersée. En règle générale, un émulsifiant est d'autant plus efficace à stabiliser une émulsion, qu'il diminue la tension interfaciale (76).

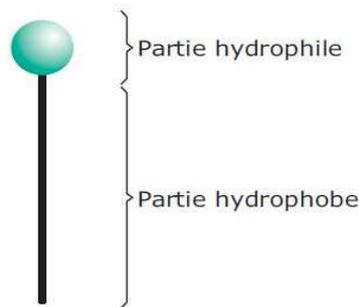


Figure 17: Schémas d'un tensioactif (77).

La tête hydrophile forme des liaisons hydrogènes et ioniques avec la phase hydrophile tandis que la queue hydrophobe forme des liaisons de *Van der Waals* et des interactions hydrophobes avec la phase lipophile. Ce phénomène a pour effet de diminuer la tension interfaciale.

La partie hydrophile, ou tête polaire, est constituée par un ou plusieurs groupements polaires (s), ionique (s) ou non ioniques (s). On distingue les tensioactifs ioniques (anioniques, cationiques, zwitterioniques ou amphotères) et les non ioniques (78).

A. Classification : (46)

La classification des surfactants a toujours posé des problèmes du fait de la grande diversité des produits existants. De part la complexité croissante de leur molécule, on aboutit à une codification assez vaste, incapable de renseigner ou d'orienter de façon satisfaisante le formulateur. Mais la classification la plus employée est celle qui différencie les tensioactifs selon la présence ou non de charges électriques négative ou positive. On distingue :

✓ *Les tensioactifs cationiques*, dont la partie hydrophile est chargée positivement.

Ils sont employés dans les shampoings, après-shampoings ainsi que pour leurs propriétés antibactériennes. Ce sont de très bons démêlants car ils ont la capacité de diminuer

l'électricité statique des cheveux. Mais ils se révèlent très irritants pour la peau et les yeux. Ils sont peu employés en cosmétologie à cause de leur rémanence et de leur toxicité, où alors sont associés à d'autres composés plus doux (certains co-émulsifiants). Ce sont les polyquaterniums par exemple.

✓ *Les tensioactifs anioniques*, dont la partie hydrophile est chargée négativement.

Ils s'avèrent plus doux car moins toxiques que les précédents. Ils sont couramment utilisés dans les shampoings pour leurs propriétés moussante et mouillante. Les plus courants sont les alkylsulfates comme le Lauryl Sulfate de Sodium. Les lipo-amino-acides qui dérivent de certains acides aminés comme la sarcosine ou l'acide glutamique sont aussi intéressants. Les acylglutamates sont les tensioactifs les plus doux pour la peau mais ils se font encore rares dans les produits de soin pour le corps en raison de leur prix élevé.

Les tensioactifs amphotères, dont le groupement hydrophile présente une charge positive ou négative en fonction du pH de la solution. Ils sont cationiques en milieu acide et anioniques en milieu alcalin. Ils sont utilisés dans la formulation de shampoings doux pour enfant, ce sont par exemple les dérivés de la bétaine (cocamydopropyl bétaine notamment).

✓ *Les tensioactifs amphotères*, dont le groupement hydrophile présente une charge positive ou négative en fonction du pH de la solution.

Ils sont cationiques en milieu acide et anioniques en milieu alcalin. Ils sont utilisés dans la formulation de shampoings doux pour enfant, ce sont par exemple les dérivés de la bétaine (cocamydopropyl bétaine notamment).

✓ *Les tensioactifs non ioniques*, par définition sont non-ionisables.

Ce sont surtout des émulsionnants, mouillants et solubilisants. On peut trouver dans ce groupe une très grande variété de composés qui vont de substances très lipophiles jusqu'à des produits très hydrophiles voire hydrosolubles, en passant par des composés intermédiaires. Ce sont les plus utilisés en tant qu'émulsionnants, en formulation cosmétique : les esters d'acides gras et de polyols, les alcools gras éthoxylés, les esters de sucre, etc.

➤ *Critères de choix des tensioactifs*

Pour stabiliser une émulsion, le tensioactif doit présenter une bonne affinité pour la phase continue. C'est la règle de *Bancroft* : l'obtention d'une émulsion huile-dans-eau nécessite un tensioactif à caractère hydrophile prépondérant, et inversement une émulsion eau-dans-huile fera appel à un tensioactif à caractère lipophile **(80)**.

Les théories fondées sur des émulsions modèles simples sont irréelles dans le sens que les émulsions cosmétiques contiennent toujours des excès d'émulsifiants comparé à la quantité requise pour former le film interfacial. Le surplus de tensioactifs interagit avec d'autres composants de l'émulsion, aussi bien au niveau des interfaces de gouttelettes que dans l'émulsion, pour donner des formulations polyphasiques complexes **(81)**.

Tableau 1 – Classes de tensioactifs	
	
Partie lipophile	Tête hydrophile
apolaire chaîne hydrocarbonée C ₄ – C ₃₀	polaire ionique ou non ionique
Aliphatique : – linéaire – ramifiée – insaturée Aromatique Alkylaromatique Origine : – pétrochimie – huiles végétales – graisses animales	Anionique – CO ₂ ⁻ M ⁺ – OSO ₃ ⁻ M ⁺ – SO ₃ ⁻ M ⁺ – (RO) _n PO ₄ ⁽³⁻ⁿ⁾⁻ (3-n) M ⁺
	Cationique – (R) _n NH _(4-n) ⁺ , X ⁻ – R ₄ N ⁺ , X ⁻
	Zwitterionique – $\overset{+}{N} \sim \sim \sim \text{CO}_2^-$ – $\overset{+}{N} \sim \sim \sim \text{SO}_3^-$
	Non ionique – OR, –OH, –CO ₂ R, –CONHR – (CH ₂ –CH ₂ –O) _n – polyol

Tableau VII : Classement des tensioactifs (78).

B. Mode d'action des surfactifs : (60)

L'emploi d'agents de surface lipophile et hydrophile a pour but de diminuer la tension entre les liquides non miscibles et ainsi assurer une certaine stabilité à ces systèmes.

Les parties apolaires des agents de surface se trouvent dans l'huile alors que les parties polaires se trouvent dans la phase aqueuse interne ou externe.

Il s'en suit que, les émulsionnants se présentent selon une couche bi-moléculaire, formant avec l'huile, l'enveloppe même de la vésicule ; en effet, l'agent de surface lipophile, introduit dans l'émulsion H/L, constituant de l'interface interne Eau/Huile, s'oriente en structure lamellaire et aurait ainsi un rôle prépondérant dans la stabilisation de la membrane huileuse, alors que l'agent de surface hydrophile, en s'adsorbant surtout au niveau de l'interface externe Huile/Eau, aurait lui, un rôle important dans la dispersion des globules huileux.

➤ **Ils agissent : (60)**

- Soit en diminuant la tension interfaciale. C'est le cas des surfactifs dont les molécules viennent former un film à l'interface.
- Soit en augmentant la viscosité de la préparation (épaississant, gommés).
- Soit en agissent à la fois sur la tension interfaciale et sur la viscosité.

➤ **Notion d' HLB : (79)**

Le HLB est étroitement lié à la structure de la molécule du tensioactif. Sa valeur est d'autant plus élevée que celui-ci est hydrophile. Les valeurs sont déterminées selon une échelle arbitraire allant de 0 à 20 dans laquelle on admet que les émulsionnants présentant une valeur de HLB entre 0 et 8 sont lipophiles, ceux compris entre 8 et 12 sont dits « intermédiaires » et ceux entre 12 et 20 hydrophiles. Cette détermination est importante car elle simplifie le travail du formulateur. Selon la valeur de leur HLB, on peut déterminer les propriétés fonctionnelles des émulsifiants.

Agent	HLB	Class
Oleic Acid	1.0	Anionic
Ethylene glycol distearate	1.5	Nonionic
Sorbitan tristearate (Span 65)	2.1	Nonionic
Glyceryl monooleate	3.3	Nonionic
Propylene glycol monostearate	3.4	Nonionic
Glyceryl monostearate	3.8	Nonionic
Sorbitan monooleate (Span 80)	4.3	Nonionic
Sorbitan monostearate (Span 60)	4.7	Nonionic
Diethylene glycol monolaurate	6.1	Nonionic
Sorbitan monopalmitate (Span 40)	6.7	Nonionic
Acacia	8.0	Anionic
Polyoxyethylene lauryl ether (Brij 30)	9.7	Nonionic
Polyoxyethylene monostearate (Myrj 45)	11.1	Nonionic
Triethanolamine oleate	12.0	Anionic
Polyoxyethylene sorbitan monostearate (Tween 60)	14.9	Nonionic
Polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80)	15.0	Nonionic
Polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Tween 20)	16.7	Nonionic
Pluronic F 68	17.0	Nonionic
Sodium oleate	18.0	Anionic
Potassium oleate	20.0	Anionic
Cetrimonium Bromide	23.3	Cationic
Cetylpyridinium chloride	26.0	Cationic
Poloxamer 188	29.0	Nonionic
Sodium lauryl sulfate	40.0	Anionic

Tableau VIII : les valeurs d'HLB des émulsifiants utilisés en système pharmaceutiques (48).

III.7.3.1.2. Polymères : (60)

Les polymères les plus utilisés comme émulsionnants sont Les gommes, notamment la gomme arabique et, plus rarement, la gomme adragante, Les dérivés de la cellulose, notamment la méthylcellulose carboxyméthylcellulose, Les alginates, les carraghénates, etc

Tous ces produits assurent essentiellement la stabilité de l'émulsion par augmentation de la viscosité de la phase dispersante.

III.7.3.1.3. Solides insolubles finement divisés : (60)

Ces produits sont beaucoup plus rarement utilisés comme émulsionnants. Le plus employé est la silice. Ces produits assurent essentiellement la stabilité des émulsions par formation d'un film solide à l'interface des deux liquides.

III.7.1.4. Les additifs :**A. Les antioxydants :**

On ne doit pas avoir recours à des antioxydants sans avoir prouvé que leur emploi ne peut être évité, même en améliorant les conditions de fabrication (65).

Leur présence est obligatoire dans la formulation des émulsions contenant des corps gras insaturés qui, sous l'action de l'oxygène de l'air, s'oxydent et provoquent le rancissement et/ou la dénaturation de la préparation, parmi les principaux agents antioxydants rencontrés dans les préparations cosmétiques et pharmaceutiques : *acide ascorbique* avec une concentration usuelle comprise entre **0.1 à 0.5%** (82).

B. Les agents viscosifiants : (75)

Appelés aussi substances *épaississantes*, ils contribuent à la stabilisation des émulsions, en ralentissant la sédimentation ou le crémage des gouttelettes dispersées. Dans les émulsions H/E, on utilise surtout les *polyosides* d'origine végétale (alginates, les celluloses et dérivés, les gommes, les pectines, le gel d'aloès) ou synthétique (méthylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose,) et les carbomères.

Pour les émulsions E/H, les agents épaississants sont des *huiles minérales* telles la silice colloïdale (Aérosil® 200).

C. Les adjuvants (matières aromatiques et colorantes) : (75)

Selon les caractéristiques organoleptiques (odeur, couleur) recherchées, le formulateur peut ajouter les matières aromatiques et / ou colorantes.

Les arômes, utilisés à raison de **0,1 à 0,3 %**, sont des substances odorantes et volatiles, d'origine naturelle (extraits de fleurs, de feuilles, de fruits, résines, le castoréum, le musc,) ou synthétique (vanilline,).

Les colorants sont des molécules capables de colorer un support grâce à leur aptitude à absorber une partie de la lumière visible. Les plus utilisés dans les formulations des crèmes sont les colorants hydrosolubles (sels) autorisés par la pharmacopée :

=> *Les colorants d'origine végétale*: Les chlorophylles (E140), les antioxydants (E163), l'indigo (E132), ...

=> *Les colorants de synthèse*: ils sont très nombreux et appartiennent à une douzaine de familles chimiques différentes.

On peut citer le bleu patente V (E 131), le vert acide brillant B5 (E 142), la rouge cochenille A (E 124),

D. Les conservateurs antimicrobiens : (75)

Ce sont des substances capables de s'opposer au développement des germes bactériens et fongiques qui peuvent se retrouver dans les préparations pharmaceutiques et cosmétiques. L'efficacité des conservateurs dépend entre autres de leur concentration et du pH de la préparation.

Parmi les agents fréquemment rencontrés dans les préparations cosmétiques (Tableau 9), les plus utilisés sont les Parabens ou sels sodiques des esters de l'acide parahydroxybenzoïque (esters méthyliques, éthyliques, propyliques). En effet, l'aqua conservans, très utilisée et très efficace dans la protection des préparations dermatologiques, est obtenu en dissolvant 1% de Parabens dans de l'eau purifiée.

Agents microbiens	Concentration usuelle (% m / m)	Zone de pH d'activité optimale
Phénol	0.3	2 – 4
Alcool phényléthylique	1	
Alcool benzylique	1	
Acide sorbique	0.2	2 – 3
Acide benzoïque	0.1	
Parabens	0.2	2 – 7
Thiomersal	0.02	

Tableau IX : les principaux agents antimicrobiens utilisés en Cosmétologie et en Pharmacie, avec leurs concentrations usuelles d'utilisation et leurs zones de pH d'activité optimale (82).

III.7. 2. Méthodes de formulation :

Lors de la formulation des émulsions, le principal problème qui se pose est celui du choix des émulsionnants et, pour faciliter ce dernier, plusieurs méthodes sont actuellement utilisées:

- Méthode fondée sur les notions de HLB et HLBcritique.
- Méthode fondée sur l'établissement des diagrammes ternaires eau-surfactif-huile.

III.7.2.1. Méthode basée sur le HLB et HLB critique :

La balance hydrophile–lipophile d'un surfactif ou HLB est un système de classification des surfactifs mis au point par Griffin, permet de formuler des émulsions stables. La valeur du HLB d'un surfactif est une fonction directe de l'importance de la partie hydrophile dans sa

molécule. Elle est élevée lorsque la fraction hydrophile est prédominante. Elle est faible si la molécule est plus lipophile qu'hydrophile (65).

Contrairement à la notion de HLB qui est une caractéristique des surfactifs, la notion de HLB critique est une caractéristique des phases huileuses.

D'après GRIFFIN Le HLB critique d'une phase huileuse ou HLB requise ou critique correspond au HLB du mélange de surfactifs qui, dans des conditions opératoires bien précises, permet avec cette phase huileuse et de l'eau, l'émulsion la plus stable. Il est appelé HLB optimal ou requis (60).

Admettons que, pour une formule donnée (phase polaire + phase grasse + nature des émulsifiants), la variation de composition du mélange d'émulsifiants permette de passer par un optimum de stabilité après émulsification. Cet optimum est donc caractérisé par la valeur HLB du mélange le plus efficace. Le principe de la valeur HLB optimale impose alors qu'un maximum de stabilité existe encore, même si la nature des émulsifiants est changée : la composition optimale du mélange est fixée par la valeur HLB déterminée à l'équation suivante : (83)

$$HLB_m = (HLB_a \times X) + (HLB_b \times (1-X))$$

HLB_m : valeur du HLB du mélange du surfactif

HLB_a : valeur du HLB du surfactif lipophile

HLB_b : valeur du HLB du surfactif hydrophile

X : pourcentage du surfactif lipophile

L'HLB **critique (HLB_c)** est une caractéristique des phases lipophiles et il est indispensable de connaître l'HLB critique de l'huile ou du mélange d'huiles à émulsionner pour faire le choix de l'émulsionnant ou, le plus souvent, du couplage des émulsionnants à utiliser.

Sa connaissance facilite le choix d'un surfactif au moment de l'emploi. Très approximativement, en effet, on peut admettre les domaines d'utilisation suivants selon le HLB : (65)

Les émulsionnants	Valeurs HLB
émulsionnants <i>H/L</i>	3 à 6
mouillants	7 à 9
anti moussants	< 8 (surtout 1,5 à 3)
émulsionnants <i>L/H</i>	8 à 18
Détergents	13 à 15
Solubilisant	15 à 18

Tableau X : Classification fonctionnelle des tensioactifs selon leur HLB (65).

Dans le cas d'émulsions de type *eau dans l'huile*, on utilise des tensioactifs de faible HLB (HLB < 7). Pour des émulsions de type *huile dans l'eau*, on choisit des tensioactifs de plus forte HLB (HLB ≥ 8) (65).

III.7.2.2. Diagramme ternaire : (65)

On fait des mélanges en proportions diverses ; on note les caractères des mélanges obtenus et les résultats sont portés sur un triangle équilatéral dont chaque point de la surface correspond à des proportions bien définies des trois constituants.

La connaissance complète du diagramme n'est pas nécessaire. On peut étudier seulement la zone des émulsions délimitée par le linge des émulsions limites, cette dernière est tracée en déterminant tout d'abord sur le coté émulsionnant- eau la position du point correspondant à la limite de la solution isotrope, cette recherche se fait en augmentant progressivement la concentration de l'émulsionnant dans l'eau et en détectant à l'aide du microscope polarisant l'apparition d'une seconde phase généralement anisotrope.

Le diagramme ternaire nous permet d'obtenir une zone d'émulsion la plus stable dont chaque point correspond à certaines proportions en huile, en eau et en surfactif. Le mélange de ces composants donne une émulsion stable ayant les qualités requises (en traçant les parallèles d'un point de cette zone on obtient les proportions correspondantes).

On peut résumer cette méthode de formulation en trois points :

- Détermination du HLB critique de l'huile à émulsionner;
- Etablissement (en se limitant à la zone habituelle des émulsions) de diagrammes ternaires avec des mélanges de surfactifs de HLB égal au HLB critique de l'huile ou proche de celui-ci;
- Recherche, parmi les émulsions obtenues, de celles présentant les caractères souhaités.

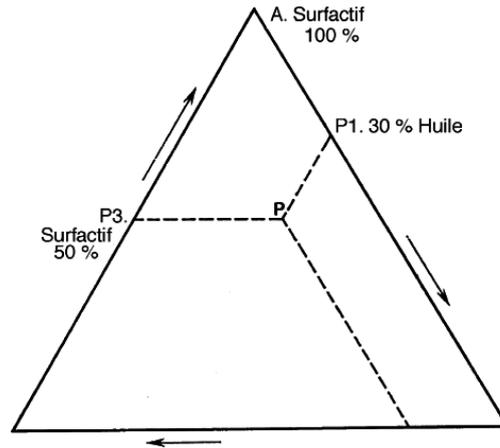


Figure 15 : proportions des trois constituants pour chaque point d'un diagramme ternaire.

En général, on n'obtient des émulsions que pour certaines proportions, c'est-à-dire pour les mélanges correspondant à une certaine région du triangle, la zone des émulsions fines et stables étant assez réduite.

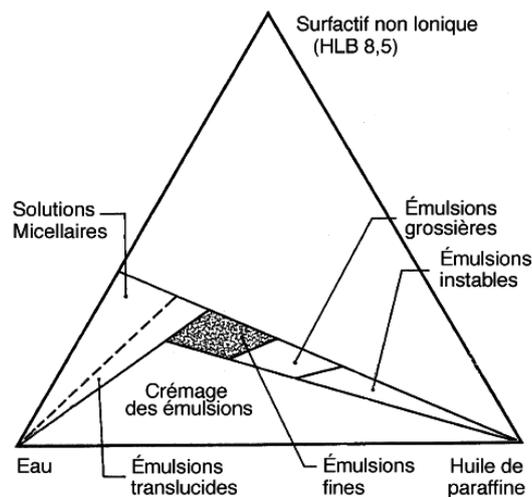


Figure 16 : diagramme ternaire : zones des émulsions (65).

III.7.3. préparation proprement dite : (48)

Après que l'objectif des émulsions a été déterminé (par exemple, orale ou topique), le type d'émulsions (O / W ou W / O) et les ingrédients choisis, et la théorie de l'émulsification, on peut préparer des formulations expérimentales. Une méthode est suggérée par Griffin :

1. Regrouper les ingrédients sur la base de leur solubilité dans les phases aqueuse et non aqueuse.
2. Déterminer le type d'émulsion nécessaire et calculer une valeur HLB approximative.

3. Mélangez un émulsifiant HLB faible et un émulsifiant HLB élevé à la valeur calculée. Pour des formulations expérimentales, utiliser une concentration plus élevée d'émulsifiant (par exemple 10-30% de la phase huileuse) nécessaire pour produire un produit satisfaisant. Les émulsifiants doivent être stables chimiquement, non toxiques et de couleur, d'odeur et de goût convenables. L'émulsifiant est choisi sur la base de ces caractéristiques, ainsi que le type d'équipement utilisé pour mélanger les ingrédients et les caractéristiques de stabilité du produit final. Les émulsions ne doivent pas coalescer à température ambiante, congelés et décongelés à plusieurs reprises ou à des températures élevées allant jusqu'à 50 ° C.
4. Dissoudre les ingrédients solubles dans l'huile et les émulsifiants dans l'huile. Si nécessaire, chauffer à environ 5-10 ° C l'ingrédient de point de fusion le plus élevé ou à une température maximale de 70-80 ° C.
5. Dissoudre les ingrédients solubles dans l'eau (sauf les acides et les sels) dans une quantité suffisante d'eau.
6. Chauffer la phase aqueuse à une température supérieure de 3 à 5 ° C à celle de la phase huileuse.
7. Ajouter la phase aqueuse à la phase huileuse avec agitation appropriée.
8. Si des acides ou des sels sont employés, les dissoudre dans l'eau et ajouter la solution à l'émulsion froide.
9. Examiner l'émulsion et faire des ajustements dans la formulation, si le produit est instable. Il peut être nécessaire d'ajouter plus d'émulsifiant.

Le principe général de la préparation d'une émulsion est pratiquement toujours identique. Il consiste : **(60)**

- ✓ A introduire le ou les émulsionnants dans l'une ou l'autre phase;
- ✓ A disperser l'une des phases dans l'autre;
- ✓ A procéder éventuellement à une homogénéisation.

Les problèmes qui se posent sont cependant nombreux. Les plus importants concernant :

- *Le mode d'introduction des émulsionnants;*

Les émulsifiants peuvent être dissous dans l'une des deux phases ou dans leurs solvants préférentiels ou ils sont additionnées de façon alternative de l'huile puis de l'eau ou ils sont formés insitu en utilisant un acide et une base dans l'eau.

- *La température de fabrication;*

Elle est choisie en fonction de la mise en solution des surfactifs dans les phases respectives et du point de fusion des corps gras solides présents dans la préparation. Le mélange peut être fait à température ordinaire ou après chauffage de l'une des phases ou les deux phases à une température de 50-80°C.

- *Le mode d'introduction des phases;*

Il existe trois possibilités:

- Introduire la phase dispersée dans la phase dispersante.
- Introduire la phase dispersante dans la phase dispersée et provoquer une inversion de phase par addition progressive de la phase externe.
- Addition alternée l'eau et l'huile aux tensioactifs.

- *Le mode de refroidissement;*

Le refroidissement d'une émulsion doit être effectué lentement et l'agitation doit être poursuivie jusqu'à ce que la préparation atteigne la température du laboratoire.

- *Le choix de l'appareillage ;*

Il est choisi selon l'importance de l'énergie nécessaire pour réduire la phase à disperser en gouttelettes fines de taille bien fixée.

De nombreux agitateurs sont disponibles et différent par la nature de la partie mobile, ceux qui produisent des courants tangentiels et très turbulents sont les plus efficaces. La vitesse et le temps d'agitation doivent être optimisés.

Des homogénéisateurs peuvent être utilisés afin d'affiner le pré mélange nécessaire pour les émulsions difficiles à préparer les plus utilisés sont les homogénéisateurs à filière et moulins colloïdales.

III.8. Fabrication et Contrôle

III.8.1. Fabrication :

En fonction de la nature de l'émulsion que l'on souhaite obtenir, la fabrication implique une série de choix tels que :

- Le type d'émulsion (E/H ou H/L).
- Les ingrédients (nature des 2 phases, tensioactifs émulsifiants, concentration, *additifs*, etc.)
- Le procédé (ordre d'incorporation des ingrédients, vitesse d'agitation, température d'émulsification et de refroidissement, etc.).

III.8.1.1. Etapes de fabrication d'une émulsion :

Généralement, l'émulsification se décompose en deux étapes successives : d'abord une étape de dispersion-mélange, que l'on appelle pré-émulsification et qui va conduire à une simple mise en suspension des gouttelettes de la phase dispersée vers la phase continue (gouttes de l'ordre de 100 μm), puis une étape dite d'homogénéisation dont le but est de réduire la taille des gouttes de façon à conférer à l'émulsion les propriétés requises et à la stabiliser (50).

La préparation d'une émulsion nécessite un travail bien précis pour réduire la phase en petites gouttelettes et les disperser dans l'ensemble de cette phase. L'addition d'agents émulsifiants non seulement réduit ce travail, mais stabilise également l'émulsion finale.

Les émulsions sont préparées par quatre méthodes principales (48):

A. Ajout d'une phase interne à une phase externe :

C'est le procédé le plus satisfaisant pour la préparation d'émulsions, comme il ya toujours un excès de la phase externe présente que favorise le type d'émulsion souhaitée. Si la phase externe est l'eau et la phase interne est l'huile, les substances hydrosolubles sont dissous dans l'eau et les substances solubles dans l'huile mélangées complètement dans l'huile. Le mélange d'huile est ajouté par portions à la phase aqueuse sous agitation.

Pour donner un meilleur cisaillement pendant la préparation, parfois toute l'eau n'est pas mélangée avec l'agent émulsionnant, jusqu'à ce que l'émulsion primaire avec l'huile soit formée; par la suite, le reste de l'eau est ajouté.

B. Ajout de la phase externe à la phase interne, la technique de la gomme sèche :

En utilisant une émulsion H / E comme exemple, l'addition de l'eau (Phase externe) à l'huile (phase interne) favorisera la formation d'une émulsion E / H, en raison de la prépondérance du phase huileuse. Après addition supplémentaire de l'eau, inversion de phase doit avoir lieu.

Cette méthode est utile et réussie lorsque des agents hydrophiles, tels que l'acacia, Tragacathe, ou la méthylcellulose, sont d'abord mélangés avec l'huile, affectant la dispersion sans mouillage. L'eau est ajoutée, et finalement une émulsion O / W est formée. Cette technique de «gomme sèche» rapide pour la préparation de petites quantités d'émulsion (48).

C. Mélange des deux phases après le chauffage : (48)

Cette méthode est utilisée lorsque des cires ou d'autres substances nécessitent la fusion. Les agents émulsionnants solubles dans l'huile, les huiles, et les cires sont fondues et mélangées soigneusement. Les ingrédients dissous dans l'eau sont chauffés à une température légèrement supérieure à la phase huileuse. Les deux phases sont alors mélangées et remué jusqu'à froid. Par commodité, mais pas par nécessité, la solution aqueuse est ajoutée au mélange d'huile. Cette méthode est fréquemment utilisée dans la préparation des crèmes.

D. Ajout alternatif des deux phases à l'agent émulsifiant :

Une partie de l'huile, si une émulsion O / W est en préparation, est ajoutée à tous les agents émulsionnants solubles dans l'huile avec mélange, puis une quantité égale d'eau contenant toutes les substances hydrosolubles émulsionnants est ajoutée sous agitation, jusqu'à ce que l'émulsion soit formée.

D'autres portions de l'huile et de l'eau sont ajoutées alternativement, jusqu'à ce que le produit final soit formé. Cette méthode est souvent utilisée avec succès avec les savons.

D'autres auteurs classent l'inversion de phase comme méthode de préparation séparée de la gomme sèche, dans ce procédé, la phase aqueuse est d'abord ajoutée à la phase huileuse afin de former une émulsion W / O. Au point d'inversion, l'addition de plus d'eau entraîne l'inversion de l'émulsion qui donne lieu à une émulsion O / W (84).

III.8.1.2. Procédés d'émulsification :

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

III.8.1.2.1. Emulsification par agitation mécanique :**A. Disperseurs :**

Le but de ces appareils est de créer un bon cisaillement pour favoriser la rupture des gouttes tout en assurant une bonne circulation, afin de fournir une distribution assez étroite car lorsque les gouttes s'éloignent de l'agitateur elles ont tendance à coalescer.

Les mélangeurs à hélice et à turbine qui ont une hélice attachée à un arbre entraîné par un moteur électrique sont pratiques et portables et peuvent être utilisés à la fois pour remuer et émulsifier. Ils sont utiles pour préparer des émulsions.

Un mélangeur à turbine possède un certain nombre de pales qui peuvent être droites ou courbes, avec ou sans tangage, montées sur un arbre. La turbine tend à donner un cisaillement plus important que les hélices.

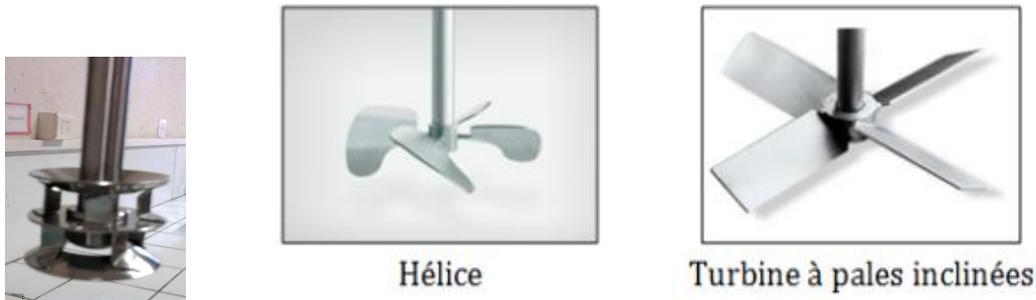
Le cisaillement peut être augmenté en utilisant des anneaux de diffuseur perforés et entourant la turbine, de sorte que le liquide de la turbine doit passer à travers les trous.

Les turbines peuvent être utilisées à la fois pour des mélanges à faible viscosité et des liquides de viscosité moyenne (48).

Les mobiles bien adaptés sont nombreux comme la *turbine à pales inclinées* ou la *turbine de Rushton* générant un fort cisaillement accompagné d'un bon débit de pompage. La turbine centripète, à thyphon...etc sont aussi bien utilisées et le choix entre eux dépend de plusieurs

paramètres comme les propriétés physicochimiques des produits à mélanger et la viscosité des mélange (85).

Lorsque la dispersion est facile à mettre en œuvre, l'utilisation de mobiles axiaux, comme les hélices est suffisante.



Turbine centripète

Figure 17 : Exemples de système d'agitation (85).

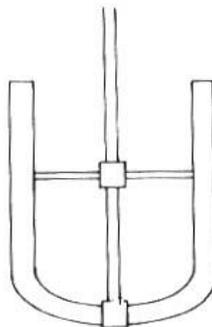


Figure 18 : La turbine de Rushton

B. Homogénéiseurs : (50)

L'homogénéisation des dispersions doit permettre de conférer au produit fini la granulométrie et la stabilité requises, au moyen d'outils à très fort taux de cisaillement, la taille des gouttes passant de l'ordre de 10 à 100 μm à une valeur inférieure au micromètre. Une des technologies est le dispositif *rotor-stator*. C'est le système le plus couramment utilisé. Il est constitué d'un stator percé d'orifices ou de fentes plus ou moins serrées et d'un rotor tournant à grande vitesse. Le produit est aspiré dans la tête de travail, puis expulsé après avoir traversé les lames du rotor et du stator, où il subit de très forts cisaillements du fait de l'entrefer entre le rotor et le stator (de l'ordre du millimètre ou moins) et de la vitesse très élevée.

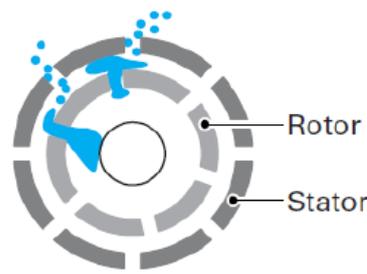


Figure 19 : Dispersion par une géométrie rotor/stator type Ultra-Turrax (86).

III.8.1.2.2. Emulsification par cavitation

✓ Homogénéisateurs à ultrasons : La sonication (87)

Son principe de fonctionnement est basé sur le fait qu'une haute intensité d'ultrason fournit la puissance nécessaire pour disperser une phase liquide (phase dispersée) en petites gouttelettes dans une seconde phase (phase continue).

L'utilisation d'ondes ultrasonores permet la fabrication d'émulsions grâce au phénomène de cavitation. C'est-à-dire, dans la zone de dispersion, l'implosion des bulles de cavitation provoque des ondes de choc très intense dans le milieu liquide et entraîne la formation de jets liquide à haute vitesse. A niveau de densité d'énergie approprié, l'ultrason permet d'atteindre des tailles de gouttelettes inférieures au micron (micro-émulsions).



III.8.1.2.3. Procédés à membranes : (88)

Pour assurer un détachement régulier de gouttelettes à partir des sorties des pores, la contrainte de cisaillement est générée le long de la membrane à l'aide d'une pompe à faible cisaillement.

Le taux de mélange doit être élevé et suffisant pour assurer le cisaillement tangentiel requis sur la surface de la membrane, mais pas trop excessive pour induire davantage la rupture de gouttelettes.

La formation de gouttes repose sur l'équilibre entre la force de cisaillement exercée par la phase continue sur la phase dispersée, et la force de la tension interfaciale qui tend à s'opposer

à la rupture des gouttes. Les paramètres jouant un rôle essentiel sur la formation des gouttes par ces procédés sont : les pores (taille et distribution de taille), les propriétés de la membrane (caractère hydrophobe), la vitesse de la phase continue et la pression transmembranaire (89).

La phase continue est habituellement agitée par un agitateur magnétique et la phase dispersée est mise sous pression soit à l'intérieur ou en dehors de la membrane tube. Récemment, une cellule agitée avec une palette tournant au-dessus d'un fil à membrane était utilisé pour l'émulsification.

Une autre approche utilise des appareils équipés d'une membrane en mouvement, où le détachement de gouttelettes à partir des sorties des pores est stimulée par la rotation ou des vibrations de la membrane à l'intérieur d'un cylindre fixe de phase continue.

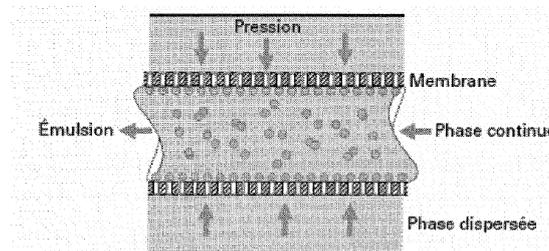


Figure 20 : Représentation schématique d'une membrane pour une émulsification (88).

III.8.2. Contrôle d'une émulsion :

III.8.2.1. Détermination du sens de l'émulsion : (90)

Elle est réalisée soit par :

A. Méthode de dilution : Le contact avec l'émulsion se faisant par la phase externe, les propriétés de mouillabilité et de dispersion sont celles de la phase continue. Par exemple, une petite quantité d'émulsion H/E va s'étaler sur un substrat hydrophile comme un morceau de verre propre ou de papier filtre, alors que l'émulsion E/H ne s'étalera pas. Si une petite quantité d'émulsion H/E est versée dans un milieu aqueux, sa phase externe va se dissoudre dans la phase aqueuse et les gouttelettes d'huile vont se disperser, ce qui n'est pas le cas pour une émulsion E/H.

B. Méthode par les colorants : On peut aussi utiliser la méthode des colorants, c'est-à-dire qu'on ajoute à l'émulsion un colorant liposoluble en poudre (du soudan III par exemple) : si l'émulsion est du type E/H, la coloration se propage dans l'émulsion, si elle est du type H/E, elle ne s'étend pas.

C. conductivité électrique : La variation de conductivité est proportionnelle à la variation de proportion de phase externe quand il s'agit d'une émulsion H/E et la conductivité ne varie quasiment pas pour des changements de proportion d'une émulsion E/H. Cela est dû au fait que la conductivité d'une phase huileuse est 100 à 1000 fois inférieure à celle d'une phase

aqueuse salée. Par conséquent le point où l'émulsion change de type correspond à une grosse variation de conductivité qui peut être détectée facilement, à la seule condition qu'il y ait une agitation suffisante pour assurer un système homogène.

III.8.2.2. Taille des gouttes : (50)

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

La taille des gouttes peut être mesurée par plusieurs techniques : turbidité, diffraction laser, atténuation ultrasonore, comptage individuel ou fractionnement capillaire.

III.8.2.3. Détermination du pH : (85)

La mesure du pH est nécessaire, car il peut réagir, soit sur l'aspect technologique, soit sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique.

En effet, il peut avoir une influence sur la stabilité physique d'une crème ou d'un gel, ou sur celle d'un principe actif, ou modifier les caractères rhéologiques ou l'activité des conservateurs, ou être responsable d'une incompatibilité entre excipient et substances médicamenteuses.

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

Cette mesure est effectuée, soit directement sur la préparation, soit sur une dilution ou une dispersion, le plus souvent au dixième dans de l'eau distillée bouillie. Toutes fois des électrodes, de forme adaptée, peuvent rendre cette dilution inutile. La mesure du pH peut se faire aussi avec des réactifs colorés.

III.8.2.4. Viscosité des émulsions : (91)

La viscosité des émulsions est principalement assujettie à celle de sa phase externe. Le volume de la phase interne des émulsions a également une très grande importance : si celle-ci est inférieure à 20%, toutes les gouttes sont indépendantes, le rapport volumique est favorable à la formation de l'émulsion dans le sens désiré, dans ce cas la viscosité est faible. Avec une phase interne comprise entre 50% et 70%, les interactions gouttes/ gouttes seront dominantes. Dans le cas extrême où la phase interne dépasse 75%, le rapport volumique est défavorable à la stabilité et les émulsions seront très visqueuses.

La viscosité est aussi fonction de la taille moyenne et de la distribution des gouttes, elles-mêmes dépendantes de la formulation et de l'appareillage utilisé. La polydispersité induit une

augmentation de la de la viscosité, les petites gouttes auront tendance à s'insinuer entre les grandes. La rhéologie des émulsions qui traite de l'écoulement, des déformations et plus généralement de la viscosité des matériaux sous l'action de contraintes qui leur sont appliquées, permet une analyse très fine des formulations.

III.8.2.5. Essais microbiologique : (85)

Ils concernent l'étude de l'efficacité de la conservation antimicrobienne ou « challenge test », par un test de contamination artificielle, et le contrôle de la contamination microbienne dite propreté microbiologique, par numération des germes.

Le développement galénique doit justifier la concentration utilisée par l'efficacité des conservateurs, dont le maintien à péremption doit être démontré par les essais de stabilité.

La propreté microbiologique doit être réalisée en routine ou en périodique, selon le risque de contamination de la préparation.

III.8.2.6. Evaluation de la stabilité : (91)

Le concept de stabilité dans le domaine des émulsions est une notion toute relative, aussi une émulsion sera-t-elle définie comme stable par une absence de changements visibles de façon macroscopique ou microscopique durant la période d'utilisation. Plusieurs tests permettent de mesurer la stabilité des émulsions.

La coalescence des gouttes ou le déphasage pourront être mis en évidence par centrifugation, celle-ci pouvant être à vitesse constante et temps variable ou inversement (10min à 2000, 4000,6000 tr /min).

Les émulsions peuvent également être analysées en microscope ou en spectroscopie de corrélation de photons afin de mesurer la taille moyenne des globules au cours du temps mais aussi pour éventuellement repérer les phénomènes de floculation ou de coalescence.

Au microscope optique, la présence de fissures pour les émulsions H/L est un facteur prédictif d'instabilité très net, car ces fissures sont un signe de synérèse. En dernier, les émulsions doivent être soumises à l'influence de la température, en général 35 et 50°C dans une étuve, mais aussi subir des cycles alternant 5°C et 50°C.

Une augmentation de la température tendra à diminuer la viscosité des émulsions et donc à augmenter la sédimentation gravitationnelle.

III.8.2.7. Dosage du principe actif : (92)

L'essai est destiné à vérifier que le contenu du médicament en principe actif est dans une certaine tolérance par rapport à la teneur spécifiée. Ceci, pour vérifier que le produit contient la quantité correcte de la substance médicamenteuse. Les principales techniques analytiques utilisées pour le dosage sont la spectrophotométrie UV, HPLC, et le titrage.

La spectrophotométrie UV est fréquemment utilisée pour les dosages, soit pour des formulations solides ou liquides.

*Etude
expérimentale*

I. Les Objectifs de l'étude

Nous utilisons quotidiennement des soins qui portent des noms différents. Chaque appellation répond à une définition et, par sa spécificité, à une indication précise des crèmes, lotions, gels, laits et pommades.....etc

Dans cette pratique nous avons essayé de formuler une crème de jour stable, en utilisant au premier lieu la notion de HLB critique pour la formulation des émulsions et ceci pour cerner les émulsions les plus stables. Ensuite on voulait améliorer la consistance de ces émulsions en utilisant un agent épaississant et suivre leurs stabilités dans la mesure du temps possible en réel.

Nous avons pensé de rajouter l'agent épaississant aux différents HLB pour faire une étude comparative et pour connaître et apprécier l'influence de l'agent épaississant sur la stabilité des émulsions même si elles ne présentent pas le HLB requis de l'huile utilisé.

Le choix des excipients et leurs proportions respectives ont été basés sur des considérations théoriques et de disponibilité. Leurs spécifications sont annexées à la fin du document.

I. Les objectifs de l'étude :

I.1. Objectif principal :

Formuler une crème de jour stable en utilisant la formulation de l'émulsion par la méthode HLB critique et avec la méthode de préparation d'inversion de phase, en utilisant comme matière première de base : l'huile de vaseline comme phase huileuse, des tensioactifs non ioniques douée de propriétés stabilisantes (Span 60, Tween 80), d'agar agar comme épaississant et comme principe actif l'acide ascorbique et glycérol .

I.2. Objectifs secondaires :

- Évaluer la stabilité de l'émulsion ;
- Découvrir les difficultés liées à la préparation des émulsions ;
- Savoir formuler une émulsion stable ;
- Déceler l'influence des paramètres de fabrication et de formulation sur le HLB critique.
- Déceler et corriger pratiquement la différence entre préparation d'une émulsion liquide (laits) et une émulsion épaisse (crème).

I.3 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude essentiellement expérimentale.

I.4 Cadre de l'étude :

Cette partie expérimentale a été réalisée à la Faculté de Médecine Tlemcen, exclusivement dans le Laboratoire de Pharmacie Galénique du Département de Pharmacie.

I.5. limites de notre étude :

Tous les contrôles étudiés en littérature pour caractériser une émulsion n'ont pas pu être effectués dans cette pratique en raison de l'indisponibilité des équipements adaptés et le temps réduits :

- La mesure précise de la taille des globules dispersés ;
- Essai microbiologique ;
- Etude de la stabilité à la chaleur et au froid ;
- Dosage du principe actif ;
- Etude rhéologique ;
- Evaluation de l'efficacité de la crème ;
- Test de tolérance cutanée.

II. Matériels et équipements

II.1. Matières premières :

Acide ascorbique, huile de vaseline, eau distillée, glycérol, acide benzoïque, Agar agar, Tween 80, Span 60.

II.2. Equipements :

✓ Les équipements qu'on a utilisés :

1. Bain marie;
2. Centrifugeuse ;
3. pH mètres ;
4. Agitateur à turbine ;
5. Conductimètre ;
6. Microscope optique ;
7. Agitateur magnétique chauffant ;
8. Distillateur à simple effet.

✓ Verrerie et autres petits matériels: béchers, spatules, verres de montre, baguettes en verre, lames et lamelles.



Figure 21: pH mètres.



Figure 22 : Agitateur à turbine.



Figure 23 : Conductimètre.



Figure 24 : Bain marie.



Figure 25 : Microscope optique.



Figure 26 : Agitateur magnétique
Chauffant.



Figure 27 : Distillateur à simple effet
marque « PO3EL ».



Figure 28 : Centrifugeuse.

III. Méthodologie

III.1. Etude de pré formulation :

III.1.1. Définition et objectif :

L'objectif du développement pharmaceutique est la réalisation, dans les plus brefs délais, d'une forme pharmaceutique présentant les meilleures garanties possibles d'activité, de stabilité, d'acceptabilité et d'innocuité. La préformulation n'est que le premier maillon du long enchaînement d'opérations nécessaires pour atteindre ce résultat, mais il s'agit d'un maillon essentiel car c'est durant cette phase que sont déterminées les caractéristiques du principe actif susceptibles d'affecter la conception et la formulation du futur produit fini. La préformulation fait donc partie de la phase d'élaboration de la formule, elle est orientée vers l'amont, c'est-à-dire vers la caractérisation des matières premières et peut se diviser en deux séries d'études : la première porte sur le principe actif et la seconde sur le choix qualitatif des excipients(93).

On peut donc définir la préformulation comme « l'étape de développement qui consiste à optimiser les performances d'une matière première (principe actif ou excipient) à travers la détermination des propriétés physiques et chimiques en vue de la formulation d'une forme stable, efficace et sûre »(94).

L'objectif des études de préformulation est de réunir les données nécessaires à un développement rationnel de la forme pharmaceutique souhaitée. Dès lors, il paraît évident que l'étude de formulation sera d'autant plus aisée et rapide qu'elle pourra s'appuyer sur une préformulation aussi précise et complète que possible. C'est en cela que réside l'intérêt fondamental des études de préformulation(93).

Cette phase de développement aide les scientifiques à dépister les candidats principaux d'une formulation en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et biopharmaceutiques(96).

Les études de préformulation commencent par une exploration de la solubilité, de la perméabilité, de la stabilité, de l'hygroscopicité, de la granulométrie, du polymorphisme, etc. Certaines de ces caractéristiques sont interdépendantes et leur analyse peut devoir être envisagée en combinaison ou simultanément(95).

III.1.2. Etude des paramètres des principes actifs :

III.1.2.1. L'acide Ascorbique (Vitamine C) :

A. Historique :

La vitamine C ou acide ascorbique a été identifiée pour la première fois dans les années 1920 par *Albert Szent-Györgyi*, biochimiste hongrois, dans les fruits (agrumes), les légumes et les glandes surrénales comme l'acide hexuronique. À l'aide d'un médecin américain nommé *Joseph Svibely*, *Szent-Györgyi* a pu identifier que l'acide hexuronique était la vitamine C grâce à la recherche sur le scorbut de cobayes. Il a été plus tard nommé acide ascorbique (signifiant "sans scorbut" du latin) par *Szent-Györgyi* et *Norman Haworth*, un scientifique qui a également étudié la vitamine C(97).

B. Structure et définition :

L'acide ascorbique appartient au groupe des sucres à six atomes de carbone elle contient une fonction cétone, un cycle ène-diol et deux fonctions alcool. La vitamine C existe sous deux formes optiques. La forme lévogyre(L)et la forme dextrogyre(d).Seule la forme lévogyre (acide L-ascorbique) est biologiquement active(98).

C'est un antioxydant qui a une forte action réductrice. Cette molécule agit sur l'oxygène par oxydoréduction grâce à sa fonction ène-diol et se transforme en acide déhydroascorbique qui a la même activité biologique que l'acide ascorbique. L'oxydation de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique est réversible (l'acide déhydroascorbique subit une hydrolyse irréversible qui conduit à la formation de l'acide 2,3dicétogulonique. Ce dernier, en solution aqueuse, après décarboxylation, peut donner de l'hydroxy-3 pyrone-2 et de l'acide furoïque(99). Les deux principaux composants de la vitamine C sont l'ascorbate et l'acide déhydroascorbique (DHA) (100).

Donc c'est un élément essentiel à la santé humaine. Cette vitamine particulière est soluble dans l'eau et ne peut pas être synthétisée par les humains; Il est donc essentiel que la vitamine C soit incorporée à notre alimentation(101).

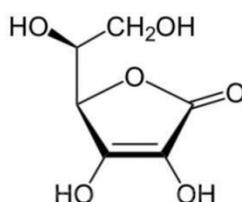


Figure29: ACIDE ASCORBIQUE-Acidumascorbicum(44).

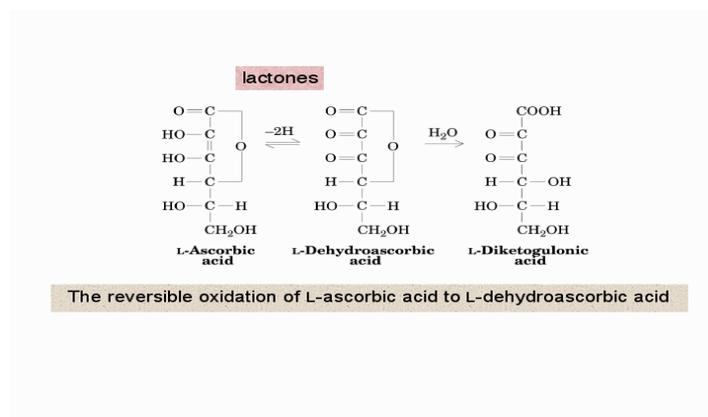


Figure 30: Transformation réversible de l'acide ascorbique en acide déhydroascorbique par oxydation puis hydrolyse irréversible de DHA en acide 2,3dicétogulonique.<https://www3.nd.edu/~aseriann/CHAP11B.html/sld009.htm>

C. Propriétés physico-chimique : (102) (44) (103)

Dénomination chimique	(5R)-5-[(1S)-1,2-Dihydroxyéthyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5H) one
Formule brute	C ₆ H ₈ O ₆
Classification	Antioxygène E300
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou cristaux incolores se colorant par exposition à l'air et à l'humidité
Acidité	diacide (pK _a de 4,1 et 11,8)
Teneur	99,0 % à 100,5 %
Densité	0,95 g/cm ³
Intervalle de fusion	190 °C avec légère décomposition
Solubilité	Soluble dans :Eau : 330 g/L. Éthanol : à 96 %. Insoluble dans : Éther diéthylique, benzène, chloroforme, éther de pétrole
Masse molaire	176,13 g/mol
Stabilité	Sensible à la chaleur et à la lumière
Pouvoir rotatoire spécifique (à 10 % dans l'eau)	+ 20,5° à + 21,5°
Absorption infrarouge	197K
Pureté	99 % au minimum
Impureté E	au maximum 0,2 %.
Métaux lourds	10ppm au maximum
Ph	2,1 à 2,6 dans une solution aqueuse à 2 %
Cendres sulfatées	0,1% au maximum
Teinte	incolore (à 5% dans l'eau)
Humidité	0,4 % au maximum
Conservation	En récipient non métallique, à l'abri de la lumière

D. Application de la vitamine C en cosmétologie :

L'acide L-ascorbique et ses dérivés ont souvent été incorporés sous forme d'émulsions pharmaceutiques et cosmétiques. Il est un antioxydant important qui protège la peau en balayant et en détruisant les radicaux libres et les espèces réactives dérivées de l'oxygène(104).

Il pourrait améliorer la morphogénèse de la jonction épidermique-dermique, il est également connu pour ses propriétés éclaircissantes de la peau(105).

La vitamine C améliore également l'élasticité de la peau et réduit les rides en stimulant la synthèse de collagène(20) (106).

En neutralisant les radicaux-libres, il aide à lutter contre les lésions cellulaires et le vieillissement accéléré(107).

En raison de sa capacité à supprimer la pigmentation de la peau et la décomposition de la mélanine, elle peut être utilisée comme agent de blanchiment. En raison de ces effets favorables, l'acide L-Ascorbique a longtemps été utilisé dans les préparations pharmaceutiques et cosmétiques(108).

L'utilisation d'acide ascorbique dans les produits cosmétiques et pharmaceutiques est limitée en raison de sa faible stabilité. Dans des conditions aérobies, il est oxydé de façon réversible en acide L-déhydroascorbique, qui peut être irréversiblement dégradé en acide oxalique. Pour résoudre ce problème de stabilité, des dérivés de la vitamine C, certains esters tels que **Le phosphate d'ascorbyle de sodium** et **Le phosphate d'ascorbyle de magnésium** ont été synthétisés ayant une action similaire à l'acide ascorbique mais avec une stabilité chimique améliorée(109) ces deux dérivés ont le même potentiel que la vitamine C pour favoriser la synthèse du collagène de la peau, prévenir les dommages des radicaux libres et d'inhiber le mélanique(110).

E. Pourcentages d'utilisation en cosmétologie :

Pour une activité anti-radicalaire ou comme agent antioxydant dans une formulation cosmétique, les concentrations d'utilisation vont de **0,5 % à 3 %** pour l'acide ascorbique et ses esters hydrosolubles et de **0.1 % à 0,5 %** pour ses esters liposolubles. Pour une activité dépigmentante, restructurante et régénérante du collagène ou pour la réparation des dommages provoqués par les UV, les concentrations conseillées vont de **1 à 5%**(111).

III.1.2.2. Le glycérol :

A. Historique :

Le glycérol a été identifiée en 1779 par le chimiste suédois *Carl W Scheele*, qui a découvert un nouveau liquide transparent sirupeux en chauffant l'huile d'olive avec de la litharge (PbO, Utilisé dans les émaux de plomb sur céramique). Il est complètement soluble dans l'eau et les alcools, est légèrement soluble dans de nombreux solvants courants tels que l'éther et le dioxane, mais il est insoluble dans les hydrocarbures.

B. Structure et définition :

Le glycérol est dérivé des matières premières naturelles et pétrochimiques. Le nom de glycérine est dérivé du mot grec glykys «sweet». Les termes glycérol, glycérine et glycérol ont tendance à être utilisés de façon interchangeable dans la littérature. D'autre part, les expressions « glycérol ou glycérine désignent généralement une solution commerciale de glycérol dans l'eau dont le constituant principal est le glycérol. Le glycérol est l'une des substances chimiques les plus polyvalentes et les plus précieuses connues de l'homme(112).

Le glycérol contient trois groupes hydroxyliques alcooliques hydrophiles qui sont responsables de sa solubilité dans l'eau et de son caractère hygroscopique. Il s'agit d'une molécule hautement flexible formant des liaisons hydrogène intra- et intermoléculaires. Il existe 126 conformères possibles de glycérol, qui ont tous été caractérisés dans une étude récente utilisant des méthodes de théorie de la densité fonctionnelle (DFT)(113).

En effet, le glycérol a plus de 1500 utilisations finales connues, y compris les applications comme ingrédient ou auxiliaire de traitement dans les cosmétiques, les produits de toilette, les produits de soins personnels, les formulations pharmaceutiques(114).

En outre, le glycérol est très stable dans des conditions de stockage normales, compatible avec de nombreuses autres substances chimiques, pratiquement non irritant dans ses diverses utilisations et n'a pas d'effets environnementaux négatifs connus(113).

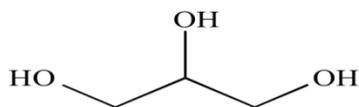


Figure 31 : GLYCÉROL (Glycerolum)(44).

C. Propriétés physico-chimique : (44) (103) (112)

Dénomination chimique	Propane-1, 2,3-triol
Classification	E422
Formule brute	C ₃ H ₈ O ₃ [56-81-5]
Aspect :	liquide sirupeux, onctueux au toucher, incolore ou sensiblement incolore, limpide, très hygroscopique
Teneur :	98,0 % m/m à 101,0 % m/m
Masse molaire :	92,1 g/mol
Densité :	1,261g.cm ⁻³
Viscosité :	1,5Pa.s
Point de fusion :	18,21°C
Point d'ébullition :	290°C
Point de rupture	160°C (Tasse fermée)
Tension superficielle	64,00mNm ⁻¹
Coefficient de température	- 0.0598 mN(mK) ⁻¹
Solubilité	miscible à l'eau et à l'alcool, peu soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et dans les huiles essentielles
Aldéhydes	au maximum 10 ppm
Composés halogénés	au maximum 35 ppm
Chlorures	au maximum 10 ppm
Métaux lourds	au maximum 5 ppm
Eau	au maximum 2,0%/ 1,000 g de glycérol
Cendres sulfuriques	au maximum 0,01 % / 5,0 g de glycérol chauffés à ébullition puis enflammés
Indice de réfraction	1,470 à 1,475
Conservation	En récipient étanche

D. Applications de glycérol en cosmétologie :

Les produits pharmaceutiques, les dentifrices et les cosmétiques représentent environ 28% du marché du glycérol(115).

La fonction principale du glycérol est souvent, en tant que produit humectant, de retenir l'humidité et de rendre douce. Le glycérol attire l'eau de son entourage et produit une chaleur. Il est utilisé dans des préparations cosmétiques, principalement comme moyen d'améliorer la lisse, de fournir la lubrification et en tant qu'agent humectant, c'est-à-dire comme une substance hygroscopique qui maintient la préparation humide. Le glycérol aide à maintenir la texture et l'humidité, contrôle l'activité de l'eau et prolonge la durée de conservation dans une foule d'applications. Dans les produits de soins personnels, le glycérol joue le rôle d'émollient, d'humectant, de solvant et de lubrifiant dans une énorme variété de produits. Il agit également comme un support et émollient dans les cosmétiques(115).

E. Pourcentages d'utilisation en cosmétologie :

Le glycérol est utilisé à des concentrations de 1% à 10% dans les cosmétiques ou plus dans les macérâthhydroglycérinés(116).

Pour une crème visage avec une bonne action hydratante et un toucher agréable, nous recommandons un dosage de 2 à 5% de glycérine végétale. Vous pouvez augmenter ce dosage jusqu'à 8% pour des soins spécifiques à effet très adoucissant sur les zones rugueuses comme les mains et les pieds(117).

III.2. Etude de formulation :

La formulation proprement dite consiste à élaborer une forme plus ou moins complexe qui, aux impératifs de stabilité et de degré de pénétration à conférer, devra dans toute la mesure du possible, ajouter des critères d'ordre cosmétiques, importants pour l'observance et donc l'efficacité du traitement.

Dans une émulsion , aux trois éléments de base (huile, eau et émulsionnant) viennent s'ajouter des constituants divers : principes actifs, épaississant, aromatisants, colorants, conservateurs,... dans chaque cas, les trois constituants de base doivent être choisis avec beaucoup de soin pour avoir une émulsion aux caractéristiques bien déterminées.

Pour ce qui est des proportions, c'est souvent par tâtonnements qu'on arrive à une formule stable et de consistance adaptée à l'utilisation(65).

Un des principaux problèmes rencontré par le formateur lors de la réalisation d'émulsions, qu'elles soient de type conventionnel ou naturel, est de faire coexister, dans un même système, des substances qui n'ont pas la même solubilité. La stabilité du produit est très difficile à maîtriser.

III.2.1. Choix de la forme galénique:

Les émulsions sont potentiellement utilisés en cosmétiques, pour cela nous avons choisi comme forme galénique une émulsion. En plus de la disponibilité des matières premières nécessaires à leur préparation.

Le grand avantage des émulsions est qu'elles sont bien tolérées par la peau car leur composition est très proche de celle du film hydrolipidique de l'épiderme. Plus de 90% des formules de soins ont pour base l'émulsion et les crèmes sont une des formes émulsionnés, préparées dans notre pratique(46).

Les crèmes aqueuses tendent à être préférées par les patients car elles sont facilement applicables, rafraîchissent et pénètrent bien la peau grasse qui est caractérisée par une production excessive de Sébum(125).

III.2.2. Choix de la concentration des actifs :**➤ L'acide ascorbique :**

En tenant compte des pourcentages d'utilisation de la vitamine C comme antioxydant ou anti radicalaire dans les formulations cosmétiques nous avons retenu la concentration de 1% (m/m) (cette concentration se situe dans l'intervalle d'utilisation qui de 0.5 à 3%)(111).

➤ Humectant : hydratant

Les humectant font partie de presque toutes les préparations pour application topique, d'une part pour éviter l'évaporation de l'eau du milieu aqueux, d'autre part pour ralentir l'évaporation de l'eau de la peau. Le glycérol est l'hydratant le plus courant. C'est une substance hygroscopique capable de fixer environ 10% d'eau. Il évite le dessèchement de la préparation et de la peau (7).

Il est utilisé dans notre cas à une concentration de 3%.

III.2.3. Choix de type de l'émulsion :

Notre choix est orienté vers une émulsion aqueuse de type L/H pour les raisons suivants : (79)

- elles ont une bonne tolérance ;
- elles ont un fort pouvoir pénétrant (contrairement aux émulsions H/L qui est faible), grâce aux substances auxiliaires (les agents de surfaces mouillants et les émulsionnants) ;
- elles sont lavables à l'eau ce qui n'est pas le cas pour les émulsions H/L.

Les émulsions H/E subissent plus de métamorphoses du véhicule après application : le frottement provoque l'évaporation de la phase aqueuse et entraîne un effet rafraîchissant. Comme ces émulsions ne déposent pas de film huileux à la surface de la peau, elles peuvent libérer des matériaux lipophiles dans la peau aussi bien que des molécules solubles dans l'eau à partir de la phase continue(118).

III.2.4. Choix des excipients:

III.2.4.1. Choix de la phase aqueuse :

➤ **Eau**

Nous avons choisi comme liquide de dispersion de l'eau distillée fraîchement préparée afin d'éviter l'utilisation d'une eau contaminée au départ. L'eau distillée est bien disponible et elle est préparée par distillation de l'eau potable en utilisant un distillateur à simple effet au niveau de laboratoire.

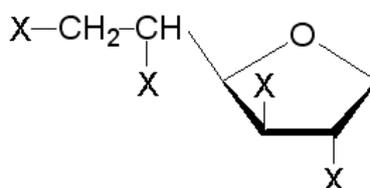
III.2.4.2. Choix de la phase huileuse :

Nous avons utilisé l'huile de vaseline comme phase huileuse.

L'huile de vaseline est une des huiles minérales, qui sont des hydrocarbures de viscosité variable. Elles entrent dans la composition de nombreuses dispersions. Elles sont utilisées à la concentration de 10 à 40%, ce sont des bases de formulation. Elles s'émulsionnent facilement, d'où l'obtention des produits de bonne stabilité(12).

III.2.4.3. Choix des tensioactifs :

Nous avons utilisé dans notre formulation les tensioactifs de la famille Span® et Tween®.



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

Ce sont des tensioactifs non ioniques : mixtures d'esters partiels de sorbitol et de ses anhydrides et sont fabriqués à partir d'acides gras comme l'acide laurique, palmitique, stéarique, ou oléique. Les tensioactifs Span® sont lipophiles. Ils sont généralement solubles ou dispersibles dans l'huile, formant des émulsions E/H. Les tensioactifs Span® sont très utilisés pour leurs excellentes propriétés d'émulsification(119).

Les tensioactifs **Tween®** sont des esters d'acides gras et d'anhydrosorbitoléthoxylés. (X = OH ou O-(CH2CH2)n-H ou RCO2 (résidus d'acides gras)).

Ce sont des tensioactifs non ioniques dérivés polyoxyéthylène des tensioactifs Span®.

Les tensioactifs Tween® sont hydrophiles, généralement solubles ou dispersibles dans l'eau, et solubles à des degrés variés dans les liquides organiques. Ils sont utilisés pour des émulsifications H/E, dispersions ou solubilisations d'huiles, et mouillages(120).

Les tensioactifs utilisés à 5% sont :

- Span® 60 : est le nom commercial de Sorbitanemonostéarate, solide et soluble dans l'huile à chaud, HLB de 4.7 ;
- Tween®80 : ou PEG(20)- sorbitanemonooléate, liquide et soluble dans l'eau, HLB de 15.

III.2.4.4. Choix de conservateur :

L'émulsion étant fluide, contenant des substances facilement altérables par les proliférations microbiennes, l'addition d'un conservateur antimicrobien semble indispensable.

On a choisi *l'acide benzoïque* à concentration usuelle de 0.1% (**121**) comme conservateur pour les raisons suivantes :

- Très utilisé et le plus disponible;
- Hydrosoluble pour protéger la phase aqueuse ;
- C'est un conservateur acide, il est donc actif à un pH inférieur à 5 ;
- Présente une tolérance cutanée.

III.2.4.5. Choix de l'épaississant et gélifiant:

Nous avons choisi comme épaississant l'Agar Agar qui est obtenue par extraction à l'eau à partir des algues, puis séchage du gel obtenu et broyage pour obtenir une poudre incolore ou jaune pâle, translucides, ayant une saveur mucilagineuse, soluble dans l'eau bouillante pour former une solution visqueuse, plus stable à pH 4-10 (**121**).

Selon l'effet désiré, cette gomme peut être utilisé à des doses allant de 0.1 à 3%, elle est soluble dans l'eau et les solutions aqueuses, insoluble dans l'huile (**127**).

Dans l'usage cosmétique, l'agar-agar agit comme émulsifiant dans les cosmétiques et produit une belle crème transparente. Il permet de diluer les crèmes grasses, de les rendre plus fluides et d'y intégrer une quantité importante d'eau.

III.2.5. Conditionnement :

Étant donné que l'acide ascorbique est sensible à la lumière, on a choisi comme conditionnement primaire un pot opaque.

III.2.6. Choix de la méthode de préparation :

Nous avons choisi comme méthode de préparation l'inversion de phase qui est la technique la plus utilisée dans la préparation des émulsions.

L'intérêt principal du procédé d'émulsification par inversion de phase est la taille des gouttes, généralement plus faible qu'avec un procédé d'émulsification direct, en apportant moins d'énergie mécanique(122).

III.3.Préparation :

Pour préparer des émulsions à différents HLB, on a suivi la formule type suivante :(59)

Huile..... 20%

Surfactif 1 }
Surfactif 2 } 5%

Eau distilléeqsp..... 100%

III.3.1. Protocole de préparation :

Toutes les formules sont préparées selon le même protocole et selon la méthode d'inversion de phase :

- La première étape est la pesée des différents ingrédients à l'aide d'une balance électrique ;
- Ensuite le chauffage des deux phases huileuse et aqueuse au bain marie jusqu'à atteindre la température 70°C ;
- A ce moment on rajoute les autres ingrédients chacun dans sa phase dont il est soluble :

La phase aqueuse externe (Eau distillée) est additionnée de Tween80, glycérol, gomme Agar agar et la phase huileuse (huile de vaseline) est additionnée de Span60 ;

- Lorsque la température de la phase huileuse est d'environ 70°C et la température de la phase aqueuse est supérieure que celle-ci de (3°-5°C), nous avons procédé à l'émulsification à l'aide d'une baguette en verre: la phase aqueuse est versée lentement sous agitation manuelle à la phase huileuse maintenue dans le bain-marie ;
- A la fin de l'addition de la phase externe, la préparation était retirée du bain-marie et laissée à l'air libre dont l'agitation poursuit pendant 10min jusqu'au complet refroidissement ;
- l'acide ascorbique et l'acide benzoïque sont additionnée à ce moment sous agitation magnétique et à température ambiante ;

- La dernière étape est l'homogénéisation de la préparation en utilisant l'agitateur à turbine pendant environ 5 min à une vitesse de 10000 tours/min ;
- Toutes les préparations ont été stockées dans des conditions similaires, pour les analyses ultérieures.

III.3.2. Préparation des émulsions à différents HLB :

En respectant la formule type décrit précédemment, on a préparé des émulsions sans l'agar afin de déterminer le HLB requis de l'huile utilisé et des émulsions avec l'Agar agar afin d'augmenter leur consistance.

La formule générale sans l'Agar agar est la suivante :

Acide ascorbique.....	1g	
Huile de vaseline.....	20g	
Tween 80.....	Y	} 5g
Span 60.....	Y'	
Acide benzoïque.....	0.1g	
Glycérol à 98%.....	3g	
Eau distillée	qsp 100g	

Les concentrations respectives de chaque émulsionnant ont été calculées de façon à obtenir 5g d'un mélange ayant le HLB désiré, grâce à la formule suivante décrite en paragraphe (§ IV.2.1) :

$$HLB_m = \frac{(HLB_{lipo}X) + (HLB_{hyd}(100-X))}{100}$$

Avec ;

X est le pourcentage du surfactif lipophile.

$$HLB_{lipo} = Y' = 4.7$$

$$HLB_{hyd} = Y = 15$$

Et donc ;

$$X \% \longrightarrow 100\%$$

$$Y \text{ g} \longrightarrow x \text{ g}$$

Au total, une série de quinze émulsions est préparée avec des mélange d'émulsifiants aux HLB =

6-6.5-7-7.5-8-8.5-9-9.5-10-10.5-11-11.5-12-12.5-13.

Les masses exprimées en grammes d'émulsifiant correspondant à ces HLB sont groupées dans le tableau 11.

HLBm	Y	Y'
6	0.32	2.18
6.5	0.44	2.06
7	0.56	1.93
7.5	0.68	1.82
8	0.81	1.69
8.5	0.93	1.57
9	1.04	1.46
9.5	1.17	1.33
10	1.29	1.21
10.5	1.40	1.09
11	1.53	0.97
11.5	1.66	0.84
12	1.78	0.72
12.5	1.90	0.60
13	2.02	0.48

Tableau XI : Concentrations respectives des émulsifiants lipophiles et hydrophiles dans le mélange.

La formule générale avec l'Agar agar est la suivante :

Acide ascorbique.....	1g	
Huile de vaseline.....	20g	
Tween 80.....	Y	} 5g
Span 60.....	Y'	
Acide benzoïque.....	0.1g	
Glycérol à 98%.....	3g	
Agar agar	1 à 3g	
Eau distillée	qsp 100g	

Avec 1 g d'agar agar les valeurs de Y et Y' sont toutes retenues.

Avec 2 g d'agar agar les valeurs de Y et Y' sont comprises dans les valeurs de HLB de 7,5-12,5.

Avec 3 g d'agar agar les valeurs de Y et Y' sont comprises dans les valeurs de HLB de 9,5-12,5.

III.3.3. Description des essais réalisés :

III.3.3.1. Propriétés organoleptiques :

L'observation macroscopique des émulsions est un des tests d'acceptabilité de l'utilisateur. L'examen est pratiqué à l'œil nu directement sur les émulsions conservées.

Les principaux caractères observés sont : la couleur, les aspects physiques, la consistance et l'homogénéité de la préparation.

III.3.3.2. Le sens de l'émulsion :

Le sens de l'émulsion est déterminé par les méthodes suivantes :

A. Méthode par dilution :

Elle consiste à introduire dans un tube à essai 1ml de la préparation et on ajoute 9 ml de l'eau distillée. Si l'émulsion forme avec l'eau une dispersion homogène, il s'agit d'une émulsion à phase continue aqueuse. Si l'émulsion ne se mélange pas, il s'agit d'une émulsion H/L.

B. Méthode par conductimétrie :

La conductivité électrique de l'émulsion est celle de sa phase aqueuse.

Une émulsion du type L/H est plus conductrice que sa phase aqueuse tandis que celle du type H/L est beaucoup moins conductrice.

La conductivité de la préparation a été mesurée à température ambiante (environ 25°C) en utilisant un conductimètre et elle est exprimée en microSiemens ($\mu\text{S}/\text{cm}$).

C. Méthode aux colorants :

Le principe de cette méthode repose sur le fait qu'une goutte de colorant hydrophile ou lipophile mélangée à une goutte de l'émulsion se dissout ou non dans sa phase externe en colorant de façon homogène ou non cette dernière. Le colorant qu'on a utilisé est le bleu de méthylène(65).

III.3.3.3. Essai à la centrifugation :

Cinq millilitres de chaque émulsion sont introduits dans des tubes à essai. Ils sont soumis à trois centrifugations successives de 10 minutes chacune ; la première à 1600 tours/minute, la deuxième à 3000 tours/minute et la dernière à 4000 tours/minute.

Après chaque centrifugation, la présence ou non, de crémage ou de coalescence est notée(91).

III.3.3.4. Evaluation de la granulométrie :

La taille des globules est déterminée à l'aide d'un microscope optique (objectif x40) disponible au laboratoire.

Une goutte d'émulsion (ni diluée, ni colorée) de la grosseur d'une tête d'épingle est déposée entre lame et lamelle, l'examen est fait immédiatement. L'homogénéité ou l'hétérogénéité de l'émulsion ainsi que la forme des globules dispersés sont notées(50).

III.3.3.5. Mesure du pH :

Pour chaque valeur d'HLB du mélange, elle a été effectuée à trois reprises en plongeant l'électrode du pH-mètre dans les préparations à examiner et on fait la lecture(85).

IV. Résultats

IV.1. Résultats des émulsions à différents HLB sans l'Agar Agar :

IV.1.1. Propriétés organoleptiques :

<i>HLBm</i>	<i>Aspect</i>	<i>Couleur</i>	<i>Homogénéité</i>	<i>Toucher</i>	<i>Etallement</i>	<i>Texture</i>	<i>Fluidité</i>
6	Opaque	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Epaisse	-
6.5	Opaque	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Epaisse	-
7	Onctueux	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	+/-
7.5	Onctueux	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	+/-
8	Onctueux	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	+
8.5	Onctueux	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	+
9	Onctueux	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	+
9.5	Liquide	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	+
10	Liquide	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	+
10.5	Liquide	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	++
11	Liquide	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	++
11.5	Liquide	Blanchâtre	Bonne	Collante	Facile	Inconsistant	++
12	Liquide	Blanchâtre	Bonne	Peu collante	Facile	Inconsistant	++
12.5	Liquide	Blanchâtre	Bonne	Peu collante	Facile	Inconsistant	++
13	Liquide	Blanchâtre	Bonne	Peu collante	Facile	Inconsistant	++

Tableau XII : Les propriétés organoleptiques des préparations à différents HLB.

➤ *La fluidité :*

N.B : (-) : Non fluide, (+/-) : peu fluide, (+) : fluide, (++) : très fluide

IV.1.2. Sens de l'émulsion

<i>HLB</i>	<i>Résultats de la dilution</i>
6	+
6.5	+
7	+
7.5	+
8	+
8.5	+
9	+
9.5	+
10	+
10.5	+
11	-
11.5	-
12	+
12.5	+
13	+

Tableau XIII : Résultats de la dilution à différents HLB.

N.B : (+) séparation de phase, (-) pas de séparation de phase.

<i>HLB</i>	<i>Méthode aux colorants</i>	<i>Résultats</i>
6		Bonne diffusion du colorant
6.5		Bonne diffusion du colorant
7		Bonne diffusion du colorant

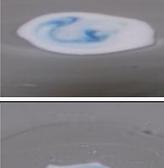
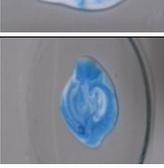
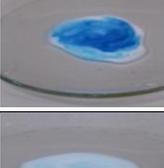
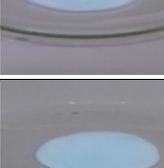
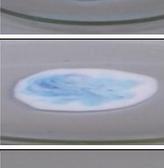
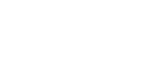
7.5		Bonne diffusion du colorant
8		Bonne diffusion du colorant
8.5		Bonne diffusion du colorant
9		Bonne diffusion du colorant
9.5		Bonne diffusion du colorant
10		Bonne diffusion du colorant
10.5		Bonne diffusion du colorant
11		Bonne diffusion du colorant
11.5		Bonne diffusion du colorant
12		Bonne diffusion du colorant
12.5		Bonne diffusion du colorant
13		Bonne diffusion du colorant

Tableau XIV : Résultats de la coloration au bleu de méthylène.

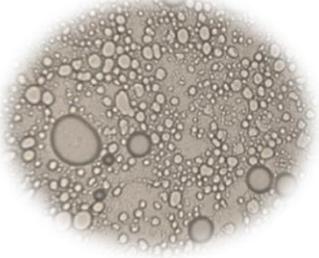
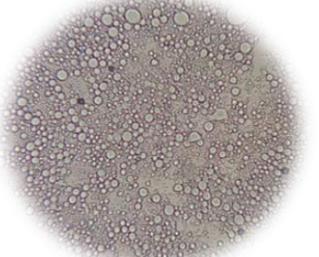
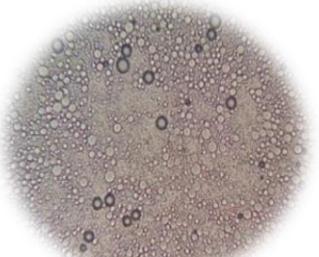
<i>HLB_m</i>	<i>Conductivité en $\mu\text{S}/\text{cm}$ à la température du laboratoire.</i>
6	323
6.5	385
7	615
7.5	960
8	963
8.5	975
9	985
9.5	1019
10	1068
10.5	1308
11	1420
11.5	1356
12	1242
12.5	1356
13	1503

Tableau XV : Les valeurs de la conductivité à différents HLB.

IV.1.3. Evaluation de la granulométrie

La taille des globules est appréciée par la mise au point au microscope optique (objectif x40) :

Dans toutes les émulsions, il y avait des bulles d'air gênant l'observation au microscope (l'absence d'un système de dégazage).

<i>HLBm</i>	<i>photos des émulsions au microscope optique (grossissement x 40)</i>	<i>Résultats</i>
6		<p>Il y a des globules de taille différentes ; petite ; moyenne et des globules grosse ; donc pas d'homogénéité des globules.</p> <p>L'apparition du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
6.5		<p>Il y a des globules de taille différentes ; petite ; moyenne et des globules grosse ; donc pas d'homogénéité des globules.</p> <p>L'apparition du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
7		<p>Il y a des globules de taille différentes ; petite ; moyenne et des globules grosse ; donc pas d'homogénéité des globules.</p> <p>L'apparition du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
7.5		<p>La taille des globules est plus homogène que la précédente.</p> <p>L'apparition du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
8		<p>Elle présente presque le même aspect que la précédente.</p> <p>La taille des globules est plus homogène.</p> <p>L'apparition du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>

8.5		<p>La taille des globules est plus homogène.</p> <p>L'apparition du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
9		<p>La taille des globules est plus homogène.</p> <p>L'apparition du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
9.5		<p>Les globules ont à presque la même taille.</p> <p>L'apparition du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
10		<p>Les globules ont des différentes tailles.</p> <p>L'absence du phénomène de floculation.</p>
10.5		<p>Les globules ont des différentes tailles.</p> <p>L'absence du phénomène de floculation.</p>

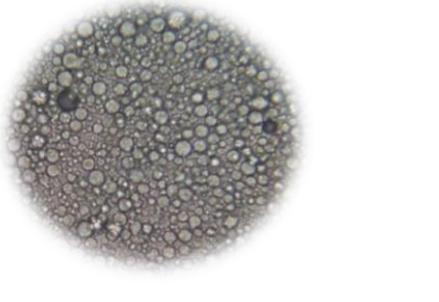
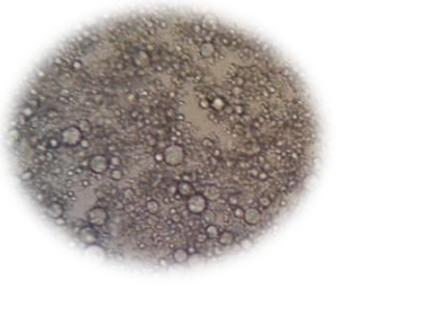
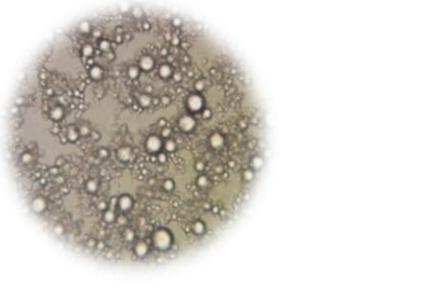
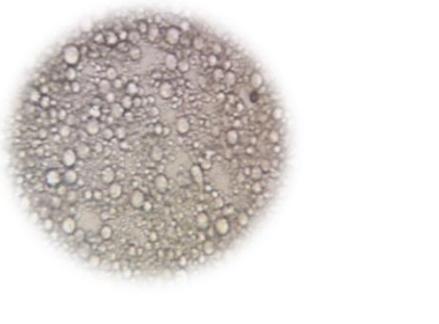
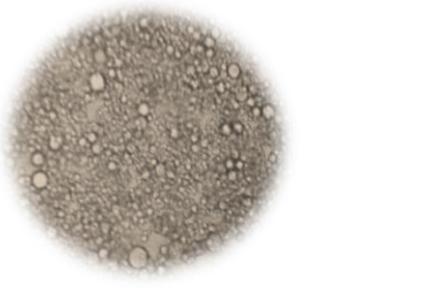
11		<p>Les globules sont homogène ayants une taille plus importante que les autres préparations.</p> <p>L'absence du phénomène de floculation.</p>
11.5		<p>Les globules ont un diamètre différent.</p> <p>La présence du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
12		<p>Les globules ont un diamètre différent.</p> <p>La présence du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
12.5		<p>Les globules ont un diamètre différent.</p> <p>La présence du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>
13		<p>Les globules sont peu homogènes.</p> <p>La présence du phénomène de floculation après 2 min entre lame et lamelle.</p>

Tableau XVI: Résultats de l'observation au microscope optique à différent HLB.

IV.1.4. Essai à la centrifugation :

HLB	1600 tours/min	3000tours/min	4000tors/min
6	+	+	+
6,5	+	+	+
7	+	+	+
7,5	-	+	+
8	-	+	+
8,5	-	+	+
9	-	+	+
9,5	-	+	+
10	-	+	+
10,5	+	+	+
11	-	-	-
11,5	-	-	-
12	+	+	+
12,5	+	+	+
13	+	+	+

Tableau XVII : Résultats de l'essai à la centrifugation à différents HLB sans l'Agar agar.

N.B : Séparation de phase (+) ; pas de séparation de phase (-)

IV.1.5. Mesure du pH

Cette mesure est effectuée à l'aide d'un pH mètre à température ambiante :

<i>HLBm</i>	<i>pH</i>
6	2.64
6.5	2.66
7	2.70
7.5	2.70
8	2.70
8.5	2.73
9	2.70
9.5	2.70
10	2.71
10.5	2.71
11	2.70
11.5	2.90
12	2.72
12.5	2.82
13	2.75

Tableau XVIII : Résultats du pH à différents HLB sans l'Agar agar.

IV.2. Les résultats à différents HLB avec l'Agar Agar :

IV.2.1. Les propriétés organoleptiques :

Les propriétés organoleptiques sont quasiment identiques à différents HLB et à différents pourcentages de l'Agar agar : aspect opaque, homogénéité bonne, toucher collant, étalement facile. Par contre la fluidité se différencie :

<i>HLBm</i> % de gomme	Agar agar à 1%	Agar agar à 2%	Agar agar à 3%
6	-		
6.5	-		
7	+/-		
7.5	+	-	
8	+	-	
8.5	+	+/-	
9	+	+/-	
9.5	++	+	+
10	++	+	+
10.5	++	+	+
11	++	+	+
11.5	++	+	+
12	++	+	+
12.5	++	+	+

Tableau XIX : Résultats de la fluidité à différents HLB avec l'Agar agar.

N.B : Préparation fluide (+) ; plus fluide (++) ; peu fluide (+/-) ; très peu fluide (-)

Les préparations pour lesquelles la viscosité était suffisante, On a évité d'augmenter le pourcentage d'Agar agar.

IV.2.2. Sens de l'émulsion :

IV.2.2.1. Méthode aux colorants :

L'ajout du bleu de méthylène à la préparation donne un résultat positif c'est-à-dire il y'avait une bonne diffusion ; elle est lente avec les premières valeurs d'HLB et devient plus rapide tout en augmentant leur valeur, et ceci est pareil pour toute les préparations renfermant la gomme.

IV.2.2.2. La conductivité :

		<i>La valeur de la conductivité à T° ambiante</i>		
<i>HLBm</i>	<i>% de gomme</i>	<i>Agar agar à 1%</i>	<i>Agar agar à 2%</i>	<i>Agar agar à 3%</i>
6		688 µS/cm		
6.5		1374 µS/cm		
7		1841 µS/cm		
7.5		1869 µS/cm	495 µS/cm	
8		1946 µS/cm	903 µS/cm	
8.5		1982 µS/cm	1364 µS/cm	
9		1127 µS/cm	1466 µS /cm	
9.5		1275 µS/cm	1520 µS/cm	1420 µS/cm
10		1985 µS/cm	1600 µS/cm	1535 µS/cm
10.5		1988 µS/cm	1682 µS/cm	1580 µS/cm
11		1972 µS/cm	1757 µS/cm	1613 µS/cm
11.5		1990 µS/cm	1789 µS/cm	1635 µS/cm
12		1952 µS/cm	1846 µS/cm	1715 µS/cm
12.5		1983 µS/cm	1864 µS/cm	1760 µS/cm

Tableau XX : les valeurs de la conductivité à différents HLB avec l'agar agar à différents pourcentage.

IV.2.2.3. Essai à la dilution :

		<i>Résultats de la dilution</i>		
<i>HLBm</i>	<i>% de gomme</i>	<i>Agar agar à 1%</i>	<i>Agar agar à 2%</i>	<i>Agar agar à 3%</i>
6		+		
6.5		+		
7		+		
7.5		+	+	
8		+	+	
8.5		+	+	
9		+	+	
9.5		+	+	+
10		+	+	+
10.5		+	+	+
11		-	-	-
11.5		-	-	-
12		+	+	+
12.5		+	+	+

Tableau XXI : les résultats de la dilution à différents HLB avec l'agar agar.

N.B : Essai à la dilution : il y a séparation de phase (+) ; absence de séparation de phase (-)

IV.2.3. Essai à la centrifugation :

HLB	1600 tours/ 10 minutes.			3000 tours/10 minutes.			4000 tours/10 minutes.		
	Agar agar à 1%	Agar agar à 2%	Agar agar à 3%	Agar agar à 1%	Agar agar à 2%	Agar agar à 3%	Agar agar à 1%	Agar agar à 2%	Agar agar à 3%
6	-	/	/	-	/	/	-	/	/
6.5	-	/	/	-	/	/	-	/	/
7	-	/	/	+	/	/	+	/	/
7.5	+	-	/	+	-	/	+	-	/
8	+	-	/	+	-	/	+	-	/
8.5	+	-	/	+	+	/	+	+	/
9	-	-	/	+	+	/	+	+	/
9.5	+	-	-	+	+	+	+	+	+
10	-	-	-	-	-	-	-	-	+
10.5	-	-	-	+	+	-	+	+	-
11	-	-	-	+	+	-	+	+	-
11.5	-	-	-	+	+	-	+	+	-
12	-	-	-	-	-	-	+	+	+
12.5	-	-	-	-	-	-	+	+	+

Tableau XXII : Résultats de la centrifugation à différents HLB avec l'Agar agar à différent pourcentage.

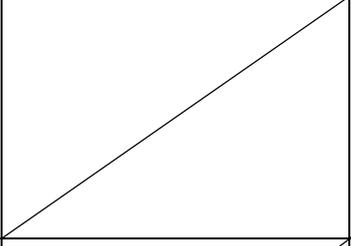
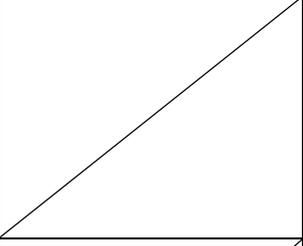
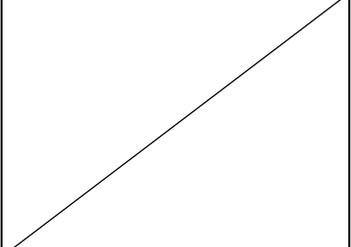
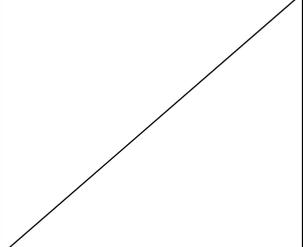
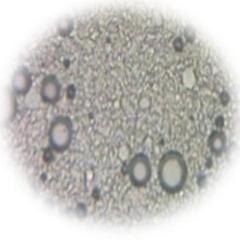
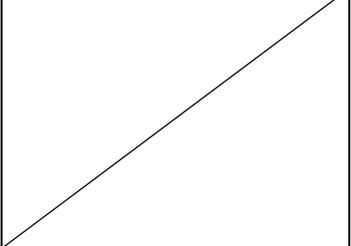
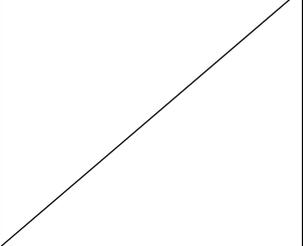
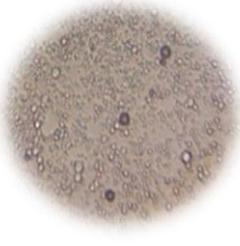
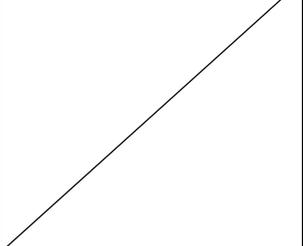
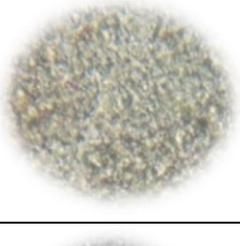
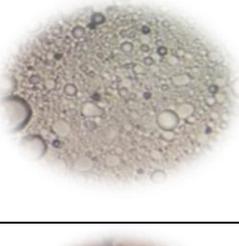
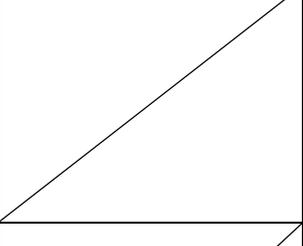
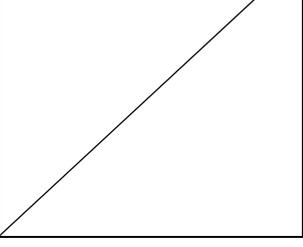
Séparation de phase (+) ; pas de séparation de phase (-)

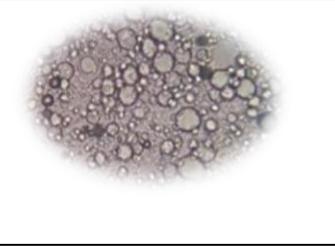
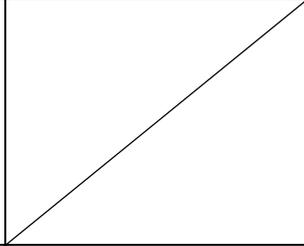
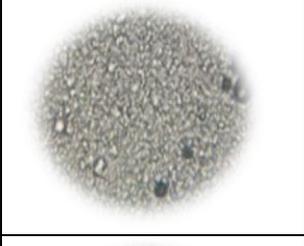
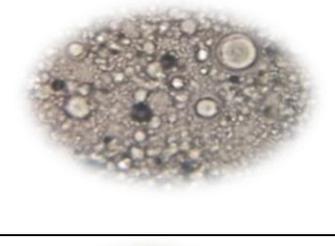
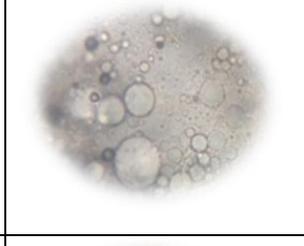
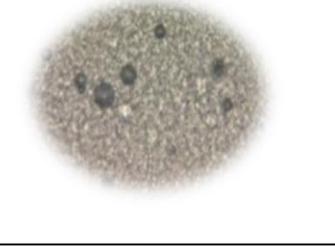
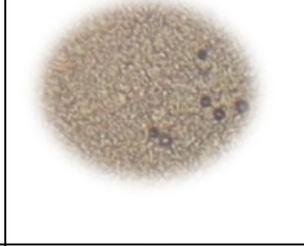
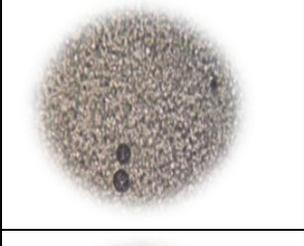
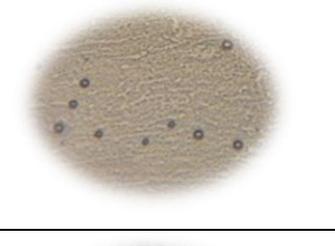
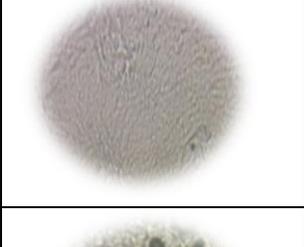
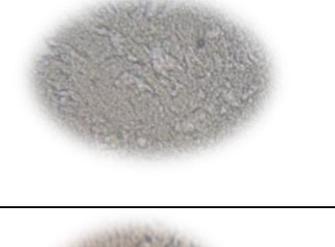
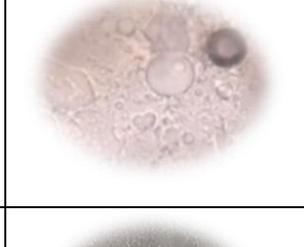
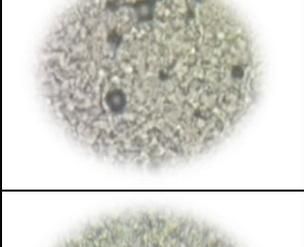
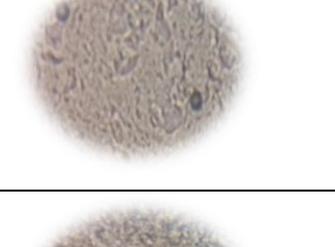
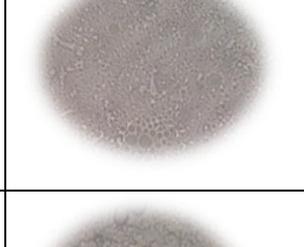
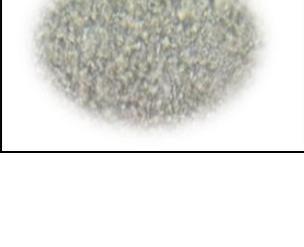
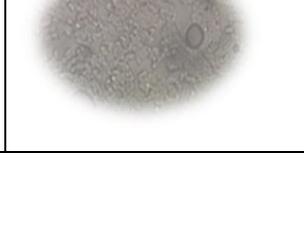
IV.2.4. Mesure du pH :

		<i>Valeurs du pH à T° ambiante</i>		
<i>HLBm</i>	<i>% de gomme</i>	Agar agar à 1%	Agar agar à 2%	Agar agar à 3%
6		2.70		
6.5		2.99		
7		2.93		
7.5		3.04	2.95	
8		2.83	3.06	
8.5		3.04	2.95	
9		2.92	2.92	
9.5		2.90	2.89	3.09
10		2.89	2.89	3.09
10.5		2.89	2.89	2.90
11		2.82	2.90	2.93
11.5		2.86	2.81	2.93
12		2.89	2.90	2.93
12.5		2.84	2.90	2.97

Tableau XXIII : les valeurs du pH à différents HLB avec l'agar agar à différents pourcentage.

IV.2.5. Evaluation de la granulométrie :

<i>Valeurs HLB</i>	<i>Résultats</i>		
	<i>Agar agar à 1%</i>	<i>Agar agar à 2%</i>	<i>Agar agar à 3%</i>
6			
6.5			
7			
7.5			
8			
8.5			

9			
9.5			
10			
10.5			
11			
11.5			
12			

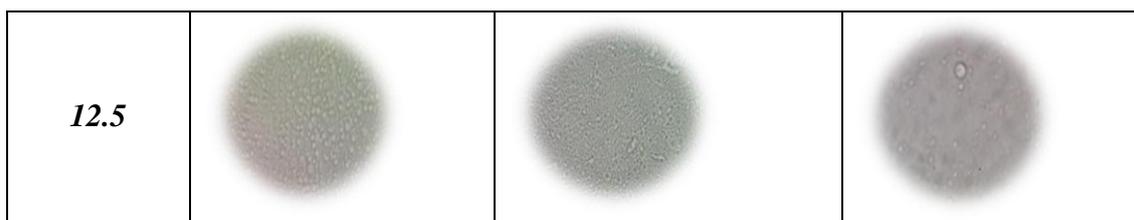


Tableau XXIV : Résultats de l’observation au microscope optique à différents pourcentages d’Agar agar.

IV.2.6. Stabilité des préparations après deux mois de conservation :

IV.2.6.1. Examen macroscopique :

Les résultats ci-dessous sont obtenus par l’observation macroscopique pour confirmer une éventuelle instabilité (crémage) et ceci après deux mois de conservation à température ambiante :

<i>HLB</i>	<i>A 1%</i>	<i>A 2%</i>	<i>A 3%</i>
6	Stable		
6.5	Stable		
7	Instable		
7.5	Instable	Stable	
8	Instable	Stable	
8.5	Instable	Stable	
9	Instable	Stable	
9.5	Instable	Stable	Pas très stable avec apparition de l’huile à la surface de la crème.
10	Instable	Stable	Stable
10.5	Instable	Stable	Stable
11	Instable	Stable	Stable
11.5	Instable	Stable	Stable
12	Instable	Stable	Stable
12.5	Instable	Stable	Stable

Tableau XXV : Résultats de la stabilité des préparations après deux mois de conservation (macroscopiquement).

IV.2.6.2. Mesure de la conductivité:

Les valeurs de la conductivité en μS après deux mois de la conservation			
HLB	Agar agar à 1%	Agar agar à 2%	Agar agar à 3%
6	1591		
6,5	1378		
7			
7,5		496	
8		909	
8,5		-	
9		-	
9,5		-	1657
10		1298	1722
10,5		1222	1598
11		1857	1603
11,5		1854	1634
12		1683	1758
12,5		1564	1750

Tableau XXVI : les valeurs de la conductivité des préparations après deux mois de conservation.

Remarque : on n'a pas réalisé les mesures de la conductivité pour les émulsions d'HLB= 8,5-9-9,5 pour des problèmes techniques.

V. Interprétation et Discussion

- **La première série des émulsions sans l'agar agar :**
 - L'examen macroscopique de la gamme obtenue avec la formule précédente (§ **III.3.2. sans l'Agar agar**) permet de distinguer trois groupes d'émulsions :
 - ✓ *Le premier groupe* : les émulsions obtenues aux HLB= 6- 6,5 sont des crèmes très blanches, épaisses, homogènes, ne présentant au bout d'une semaine aucune instabilité.
 - ✓ *Le deuxième groupe* : les émulsions obtenues aux HLB= 7-7,5-8-8,5-9-9,5-10-10,5-12-12,5-13 sont blanches, fluides et nettement instables après une semaine. Toutes sont caractérisées par le phénomène de clarification, c'est-à-dire par la présence, à la partie inférieure d'une couche aqueuse avec un crémage.
 - ✓ *Le troisième groupe* : les émulsions obtenues aux HLB= 11-11,5 ont un aspect macroscopique homogène, elles sont fluides et stables jusqu'à deux mois.
 - ✓ *Après 3 mois de conservation*, les préparations ayant un HLB variant de 7,5- 12 avaient un crémage réversible et le reste des HLB avaient une séparation de phase irréversible.
 - Toutes les émulsions obtenues étaient de type aqueux L/H :
 - ✓ Pour l'essai de la dilution, on a remarqué qu'il y a une miscibilité lors de l'ajout de l'eau à la préparation et au bout d'une heure, il y avait une séparation de phase sauf pour les formules aux HLB= 11-11,5.
 - ✓ Pour la coloration, au bleu de méthylène, le résultat était positif pour toutes les formulations avec une bonne diffusion qui a augmenté tout en augmentant la valeur d'HLB.
 - La conductivité cependant a varié pour ces émulsions de 323 à 1503 μS , elles augmentent en même temps que la valeur de HLB augmente ceci pourrait être expliqué par la viscosité, puisque plus l'émulsion est fluide, plus la conductivité est élevée (**123**).
 - L'examen microscopique a montré que la taille des globules de toutes les émulsions était hétérogène avec l'apparition du phénomène de floculation après deux minutes de leur mise entre lame et lamelle sauf pour les préparations ayant des HLB= 10 - 10,5-11 pour lesquelles la taille des globules est plus homogène avec absence de floculation lors de leur mise entre lame et lamelle.
 - L'essai à la centrifugation à différentes vitesses a montré que les émulsions à différents HLB étaient instables sauf les émulsions à HLB= 11-11,5 se sont restées stables.
 - Le pH acide des préparations, dont les valeurs sont comprises entre 2,64 et 2,90 à la température de laboratoire, était compatible avec le pH optimal (2,5 à 4) de la stabilité de l'acide ascorbique (**111**) et l'activité du conservateur (**82**).

En conclusion, d'après ces résultats obtenus on peut dire que le HLB critique de l'huile de vaseline est au tour de 11 compatibles avec ce qui est rapporté dans la littérature compris entre 10.5 et 12 lorsque les émulsionnants sont des esters de sorbitane (**124**).

Les HLB 10 et 10,5 sont éliminés par défaut de l'essai à la centrifugation et le 11.5 par défaut d'examen microscopique.

La viscosité des formules n'a pas été suffisante pour la majorité des émulsions préparées même celle avec le HLB critique pour une utilisation sous forme de crème. Pour cela, on a procédé à garder la même formule avec les mêmes pourcentages des ingrédients tout en rajoutant un agent épaississant : l'*Agar agar* pour améliorer sa consistance et ceci pour toute la série d'HLB afin de pouvoir comparer la stabilité des différentes crèmes et laits obtenues à différentes HLB et celles obtenues avec le HLB critique.

- **Les préparations obtenues avec addition de l'agar agar :**

L'Agar agar est un agent épaississant ajouté à des pourcentages de 1 à 3%, dont on a obtenu 3 séries (1%, 2%, 3%) et le passage à la préparation d'une série à une autre est basée sur la vérification de la fluidité de la préparation et la sensation au toucher. L'examen macroscopique et l'essai à la centrifugation ont été également réalisés pour compléter l'évaluation des préparations.

- **L'examen macroscopique :**

- ✓ *Les préparations avec Agar agar à 1% :*

Les crèmes obtenues avec 1% d'Agar agar étaient blanches et onctueuses. Elles avaient une très bonne sensation au toucher avec un aspect brillant, un très bon étalement et une très bonne pénétration après application à la main.

Les émulsions à HLB= 6-6,5 ont présenté une consistance suffisante d'une crème, mais pour le reste des HLB, elle était faible, on devrait augmenter le pourcentage de l'agar agar pour atteindre la consistance d'une crème.

La fluidité des préparations a augmenté à partir de HLB= 7,5 et les émulsions obtenues étaient des laits de faible viscosité.

Les émulsions à HLB= 6-6,5 ont été gardés pour prévoir des instabilités dans le temps.

- ✓ *Les préparations avec Agar agar à 2% :*

Les crèmes obtenues avec 2% d'Agar agar étaient blanches et onctueuses. Elles avaient une très bonne sensation au toucher avec un aspect brillant, un très bon étalement et une très bonne pénétration après application à la main.

L'agar agar est ajouté aux émulsions à partir d' HLB= 7,5.

Les émulsions ayant des HLB= 7,5- 9 ont présenté une consistance suffisante d'une crème, elles ont été gardées pour prévoir leurs instabilités dans le temps.

A partir de HLB= 9,5, les émulsions sont plus fluides ayant l'aspect de laits. On a augmenté encore le pourcentage d'agar agar pour améliorer la consistance.

✓ *Les préparations avec Agar agar à 3% :*

Toutes les préparations avec 3% d'Agar agar avaient un aspect granuleux et ferme et non lisse ceci peut être due à la quantité excessive de l'Agar agar ce qui était perceptible au moment de la préparation ou la phase aqueuse était difficile à l'émulsionner dans la phase huileuse, l'émulsification était de plus en plus difficile tout en augmentant la valeur du HLB.

Dans cette série, la consistance crémeuse était nettement suffisante.

➤ **Les crèmes obtenues sont des émulsions de type L/H puisque :**

- Le colorant a diffusé pour toutes les préparations,
- La miscibilité à l'eau est confirmée mais toutes les préparations sont caractérisées par le phénomène de clarification ; exception pour les émulsions aux HLB= 11-11,5 où elles sont stables même après une heure de temps.

➤ **Pour la conductivité :**

Les valeurs de la conductivité varient selon la fluidité. Elles diminuent tout en augmentant le pourcentage de l'Agar agar pour les formulations aux HLB concernés et ceci est expliqué par la viscosité puisque plus l'émulsion est fluide, plus la conductivité est élevée (123).

➤ **Concernant la stabilité à la centrifugation des émulsions préparées à différents pourcentages de l'Agar agar :**

- ✓ Les émulsions à 1% de l'agar agar ont présenté une différence de stabilité. Les émulsions à HLB= 6-6,5-10 étaient stables à différentes vitesses et le reste étaient instables et ceci est surtout apprécié à la vitesse de 4000 tours /min.
- ✓ Les émulsions à 2% de l'agar agar ont présenté aussi une différence de stabilité. Les émulsions à HLB= 7,5-8-10 étaient stables à différentes vitesses et le reste étaient instables et ceci est surtout apprécié à la vitesse de 4000 tours/min mais sont tous stables à 1600 tours/min.
- ✓ Les émulsions à 3% de l'agar agar ont présenté une stabilité aux HLB= 10,5-11-11,5 à différentes vitesses et le reste étaient stables à 1600 tours/min ainsi qu'à 3000 tours/min (exception pour l'émulsion à HLB= 9,5 qui était instable à cette vitesse) et étaient instables à 4000 tours/min.

➤ **Concernant le pH :**

Le pH acide des préparations, dont les valeurs sont comprises entre 2,70 et 3,09 à la température de laboratoire, est compatible avec le pH optimal (2,10 – 2,60) de stabilité de l'acide ascorbique (111) et d'activité du conservateur (82).

Pour le rendre compatible au pH de la peau aux allants tours de 4, (7) on avait besoin d'un ajusteur de pH, donc il fallait l'alcaliniser avec du bicarbonate de sodium. Cet essai n'a pas été effectuée vue le temps réduit pour refaire les préparations qui sont connues comme stable après deux mois de conservation et afin de garder le pH dans la zone de l'activité du notre conservateur.

➤ **Examen microscopique :**

Vue la fermeté et l'opacité des crèmes obtenues, l'examen microscopique de ces préparations n'a pas montré réellement la présence des globules et on n'a pas pu apprécier la taille approximative.

➤ **La stabilité après deux mois de conservation :**

- ✓ Les crèmes avec 1% Agar agar : Seuls les émulsions à HLB= 6-6,5 ont présenté une stabilité après deux mois de conservation à température ambiante ;
- ✓ Les crèmes avec 2% Agar agar : Toutes les émulsions à différents HLB ont présenté une stabilité après deux mois de conservation à température ambiante ;
- ✓ les crèmes avec 3% Agar agar avaient un aspect granuleux, non onctueux et ceci peut être dû à la quantité rajouté de l'agar agar qui a trop épaissi les préparations. Par conséquent, on a constaté que plus la valeur d' HLB augmente plus la fluidité augmente plus est la quantité d'épaississant pour améliorer la consistance.
- ✓ Les variations du pH des crèmes sont minimales.
- ✓ Les préparations qui n'ont pas montré un changement significatif dans la valeur de la conductivité sont : HLB 6,5 avec 1% agar agar, HLB : 7,5-8-11-11,5 avec 2% agar agar, HLB : 10,5-11-11,5-12-12,5 avec 3% agar agar. L'absence de l'évolution de la conductivité indique un signe de bonne stabilité (73).

VI. Conclusion et perspective

Les crèmes sont très utilisées en cosmétologie. Une crème est avant tout une émulsion, donc elle est régit par les même paramètres de formulation et de contrôle de celle-ci avec addition de quelques ingrédients qui lui confère une consistance et un aspect adapté à son utilisation, le but précis de ce mémoire est de contribuer à formuler une crème hydratante, anti âge ,en utilisant tout d'abord la notion de HLB critique des émulsions puis en utilisant l'agar agar comme matière améliorante de la consistance et l'apparence .

A l'issue de cette étude expérimentale, on a pu montrer que :

- Le HLB critique de l'huile de vaseline est de 11, malgré les limites d'utilisation de cette notion dans la formulation des émulsions, il dépend fortement de la nature chimique des surfactifs utilisés, de leur concentration et des conditions de fabrication (température, durée d'agitation, vitesse de refroidissement).
- l'utilisation de l'agar agar comme épaississant a permis de mieux stabiliser nos émulsions, toutes les préparations à 1% (HLB= 6- 6,5), 2% et 3% d'agar agar sont restées stables macroscopiquement et seuls les crèmes à HLB 6,5 (1% agar agar) 7,5 - 8- 11- 11,5 (2 % agar agar) 10,5 -11-11,5-12 -12,5 (3% agar agar) ont montré une stabilité au niveau de la conductimétrie et ceci après deux mois de conservation malgré qu'elles ne correspondent pas tous au HLB critique.

Ceci nous permettra de suggérer qu'il n y a pas de relation étroite entre le HLB critique et la formulation des crèmes. Il n'est pas donc essentiel de déterminer le HLB critique de l'huile utilisé pour préparer une crème, il faut juste utiliser des tensioactifs et des agents de consistance : épaississants (notre cas) ou des alcools gras,... à des quantités permettant au mieux de stabiliser les crèmes le maximum du temps.

Les crèmes correspondants au HLB critique avaient la particularité d'avoir un aspect plus brillant et plus onctueux et une stabilité à l'essai de dilution mais ça n'empêche pas que les autres crèmes retenues comme stables avaient aussi de bonnes propriétés organoleptiques, donc elles sont aussi acceptables.

Le mauvais caractère organoleptique des crèmes à 3% agar agar a rendu ces préparations inutiles à être utiliser puisque ce caractère conditionne leur acceptabilité par l'utilisateur.

L'originalité de ce travail est de montrer l'effet stabilisant de l'agar agar sur les émulsions en association avec des tensioactifs non ioniques en dehors du HLB critique de l'huile utilisé et ceci on a pu le démontrer par le faite d'avoir plusieurs crèmes stables à la fois. L'agar agar a les mêmes propriétés gélifiantes que la gomme xanthane , qui est très largement utilisé en cosmétologie et surtout les crèmes de beauté ,sans les inconvénients plus chère et moins "liante" mais 100% pure et naturelle.

Toutes les préparations avaient une bonne pénétration nécessitant pas beaucoup du temps de massage et une bonne sensation après application (effet adoucissant) et pas d'effet allergisant même après 6 h d'application par un essai d'application à la main.

Le temps de conservation (deux mois) était insuffisant pour avoir des constatations plus sûres et plus robustes. Toute conclusion était basée sur ces deux mois de conservation.

Le manque de certaines matières premières, de matériels et d'équipements pour faire certains tests a contrarié le bon déroulement de notre travail.

Afin de compléter cette étude expérimentale, il serait également intéressant :

- d'étudier la stabilité à différents temps et sous différentes conditions de température pour estimer la durée de stabilité de nos crèmes ;
- de changer les différents paramètres de formulation comme le pourcentage total des tensioactifs ou le pourcentage des phases huileuse et aqueuse pour étudier l'influence de ces paramètres sur la qualité des formulations ;
- de réaliser des essais sensoriels et rhéologiques afin de mieux évaluer leur acceptabilité.

Bibliographie

- [1]. **ROBERT Pierre, et al.** *Dermopharmacologie clinique*. Sainte-Hyacinthe : Edisem, 985.-313p.
- [2]. **Faiza Laredj Bourezg.** *Emulsions stabilisées par des particules polymériques biodégradables : études physico-chimiques et évaluation pour l'application cutanée*. Thèse pour obtenir le diplôme de Doctorat. L'université Claude Bernard. LYON 1. 2015.
- [3]. **Amandine GEORGEL.** *Pénétration transcutanée des substances actives. Application en dermocosmétologie*. Thèse pour l'obtention de Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université HENRI POINCARÉ - NANCY 1; 2008.
- [4]. **Carole BARUS.** *Etude électrochimique de molécules antioxydantes et de leur association en milieux homogène et biphasique - Application aux produits dermocosmétiques*. Thèse En vue de l'obtention du Doctorat de L'université de TOULOUSE. Paul Sabatier. 2008.
- [5]. **VAN ABBÉ. N. J, R. I. C. SPEARMAN, A. JARRETT.** *Pharmaceutical and cosmetic products for topical administration*. WILLIAM HEINEMANN MEDICAL BOOKS LTD LONDON. PHARMACEUTICAL MONOGRAPHS. First published 1969. p.9.
- [6]. **Charlotte Montagnat-Rentier.** *Vieillesse de la peau et les produits cosmétiques anti-âge actuels en pharmacie : la réglementation, leur composition, leur efficacité et l'attente des clients*. Thèse En vue de l'obtention du Doctorat de L'université de TOULOUSE. Pharmaceutical sciences. 2014. p.19.
- [7]. **Martini M-C.** *Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie*. Cachan, France: Éd. Médicales internationales : Lavoisier; 2011. 500 p.
- [8]. **AGACHE Pierre, et al.** *Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées*. Cachan : Editions médicales internationales, 2000.-706p.
- [9]. **Peyrefitte G, Camponovo J.** *Esthétique-cosmétique. Tome 1 : biologie générale et cutanée - BTS esthétique-cosmétique*. Paris, France: Elsevier-Masson; 2008. 352 p.
- [10]. **Méliopoulos A, Levacher C, Robert L, Ballotti R.** *La peau : structure et physiologie*. Paris, France: Éd. Tec & Doc: Lavoisier, DL . 2012. 272 p.
- [11]. **Prost-Squarcioni C, Fraitag S, Heller M, Boehm N.** *Histologie fonctionnelle du derme*. Ann Dermatol Vénéréologie. janv 2008. 135(1, Part 3):5-20.
- [12]. **Martini, Marie-Claude.** *Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie*. Paris: Editions médicales internationales, 2003. 401p.
- [13]. **Hernandez M, Mercier-Fresnel M-M.** *Le nouveau précis d'esthétique cosmétique : préparation aux examens d'états*. Paris: Vigot; 2006. p.389.

- [14]. **PRUNIERAS, M.** *Précis de Cosmétologie Dermatologique*. Paris : Masson, 1981.- 210p.
- [15]. **FREINKEL, R.K. and D.T. WOODLEY.** *The biology of skin*. New York: The partenon publishing group. 2001.
- [16]. **ORTONNE, J.P.**, *Biologie du système mélanocytaire de la peau*. In Encyclopédie Médico Chirurgicale Dermatologie. 1984. p. 11.
- [17]. **Hodgson E.** *A textbook of modern toxicology*. 3rd Ed. John Wiley & Sons. 2004.
- [18]. **Potts RO, Guy RH.** *Predicting skin permeability*. Pharm Res. 1992. 9: 663–669.
- [19]. **Scheuplein, R.J. et I.H. Blank.** *Mechanism of percutaneous absorption. IV. Penetration of nonelectrolytes (alcohols) from aqueous solutions and from pure liquids*. J Invest Dermatol, 1973. 60(5): p. 286-96.
- [20]. **Pinnagoda, J., et coll.** *Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement*. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis, 1990. 22(3): p. 164-78.
- [21]. **Trommer, H. & Neubert, R.H.H.** *Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration*. Skin Pharmacology and Physiology, 19(2). 2006. p.106-121.
- [22]. **FRELICHOWSKA Justyna.** *Émulsions stabilisées par des particules solides: études physico-chimiques et évaluation pour l'application cutanée*. L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE. 2009. P.17-18.
- [23]. **Rawlings, A.V. , CR. Harding.** *Moisturization and skin barrier function*. Dermatol Ther, 2004. 17 Suppl 1: p. 43-8.
- [24]. **ZHANG, J. and al,** *Penetration enhancement by skin hydration*, in *Percutaneous penetration enhancer* E.W. Smith and H.I. MAIBACH, Editors. 2006, Taylor & Francis Group: Boca Raton.
- [25]. **Romonchuk, W.J. & Bunge, A.L.** *Permeation of 4-cyanophenol and methyl paraben from powder and saturated aqueous solution through silicone rubber membranes and human skin*. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2006. 95(11), p.2526–2533.
- [26]. **Singh, R. F.** *Novel Delivery Systems for Transdermal and Intradermal Drug Delivery*. School of Pharmacy, Queen's University Belfast, UK. 2015. p.14-15.
- [27]. **Hadgraft. Jonathan.** *Transdermal Drug Delivery Systems: Revised And Expanded*, CRC Press. 2002.

- [28]. **Magnusson, B.M. et al.** *Molecular Size as the Main Determinant of Solute Maximum Flux Across the Skin.* Journal of Investigative Dermatology, 122(4), 2004. p.993-999.
- [29]. **Grouthamel, W.G., et coll.** *Drug absorption IV. Influence of pH on absorption kinetics of weakly acidic drugs.* J Pharm Sci, 1971. 60: p. 1160-1163.
- [30]. **Pellett, M. et al.** *The penetration of supersaturated solutions of piroxicam across silicone membranes and human skin in vitro.* Journal of Controlled Release. 1997. 46(3), p.205-214.
- [31]. **Shahi, V. & Zatz, J.L.,.** *Effect of formulation factors on penetration of hydrocortisone through mouse skin.* Journal of Pharmaceutical Sciences, 67(6). 1978. p.789–792.
- [32]. **BARRY B.W.** *Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery.* European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2001, 14: 1001-114.
- [33]. **SCHAEFER Thomas, REDELMEIER Thomas E.** *Skin barrier : principles of percutaneous absorption Bâles .* Karger, 1996.-310p.
- [34]. **BARAN Robert, MAIBACH Howard I.** *Cosmetic dermatology Londres : Martin Dunitz.* 1994. 584p.
- [35]. **ALEXANDRA DUQUE FERNANDEZ.** *Validation d'un modele de substituts cutanés pathologiques pour des études dermopharmacologiques.* Mémoire présenté pour l'obtention du grade de Maître des Sciences (M.Se.). Faculté des études supérieures de l'Université Laval dans le cadre du programme de maîtrise en pharmacie. 2008. p.14.
- [36]. **Hofland HE, Bouwstra JA, Bodde HE, Spies F, Junginger HE.** *Interactions between liposomes and human stratum corneum in vitro: freeze fracture electron microscopical visualization and small angle X-ray scattering studies.* Br J Dermatol. 1995. 132:853-866.
- [37]. **Wagner H, Kostka K-H, Lehr C-M, Schaefer UF.** *Interrelation of permeation and penetration parameters obtained from in vitro experiments with human skin and skin equivalents.* Journal of Controlled Release 75:283-295. 2001.
- [38]. **Van de Sandt JJM, van Burgsteden JA, Cage S, Carmichael PL, Dick I, Kenyon S, et al.** *In vitro predictions of skin absorption of caffeine, testosterone, and benzoic acid: a multi-centre comparison study.* Regulatory Toxicology and Pharmacology 39:271-281. 2004.
- [39]. **Audrey Kerdudo.** *Optimisation de la conservation des cosmétiques : Impact de la formulation, recherche de nouveaux conservateurs naturels, encapsulation.* Thèse pour obtenir le titre de Docteur en Sciences d'UNIVERSITE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS - UFR SCIENCES. 2014. p.18.

[40]. Article L.5131-1 du Code de la santé publique.

[41]. **Le secteur des cosmétiques en Algérie.** Actualisation du 19 août 2009 MINEIE – DGTPE – UBIFRANCE et les émissions économiques.

[42]. **Journal officiel de la république algérienne** N°26. 21 avril 2010. p.6-7.

[43]. **Marti-Mestres G, Nielloud F.** *Emulsions in health care applications: an overview.* J Disp Sci Techn, 2002. 23: 419-439.

[44]. **Pharmacopée européenne** 6^{ème} édition édition supplément 6.3 -page 4315, 808-01/2009:0253.

[45]. **Coumont H, Delfosse M, Duyckaerts B, Feront-Vanslambrouck J.** *Mémento de Pharmacie Galénique.* Bruxelles: APB / Service Scientifique. 1995. 481 P.

[46]. **Rita Stiens.** *Guide pratique : La vérité sur les cosmétiques naturels.* Leduc.S Editions, 2007,313p, Clamecy.

[47]. **Hélène KEROMNES.** *Formulation d'une émulsion Eau dans Huile avec des ingrédients naturels.* Thèse pour le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE Présentée et soutenue publiquement le 7 Avril 2008. p.59.

[48]. **Felton L. Remington.** *Essentials of pharmaceuticals.* Philadelphia. Pharmaceutical press; 2013. p.448- 449.

[49]. **Doumeix, O.** *Opérations Unitaires En Génie Biologique. Tome 1: Les Émulsions.* CRDP d'Aquitaine. 2011.

[50]. **Nadine PIERAT.** *PREPARATIONS D'EMULSIONS PAR INVERSION DE PHASE INDUITE PAR AGITATION.* Thèse de Doctorat. UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1. 2010. p.7.

[51]. **Solans C, Izquierdo P, Nolla J, Azemar N, Garcia-Celma MJ.** *Nano-emulsions.* Current Opinion in Colloid and Interface Science. 10 . 2005. 102-110.

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

[53]. **Beylot C.** *Place de la cosmétologie et de l'esthétique en dermatologie.* Dans Nouv Dermatol. 1998 ; 4 : 244-48.

- [54]. **Salager J.L., Anton R., Andérez J.M.** *Formulation des microémulsions par la méthode du HLD, Technique de l'Ingénieur*. Traité Génie des procédés. 2001. J2, 157.
- [55]. **Joachim Allouche.** *Développement de nouvelles méthodes pour l'élaboration d'émulsions multiples eau/huile/eau*. INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE Ecole National Supérieure des Industries Chimique. Discipline : Génie des Procédés. 2003. p.8.
- [56]. **Bhandari, B.R., Dumoulin, E. et H. Richard.** *Techniques de préparation d'arômes élaborés (chapitre 7) dans Les arômes alimentaires*, Éd. Lavoisier, Paris, 1992. 438p.
- [57]. **Guimberteau, F., Dagleish, D. et J.M.J. Bibette.** *Emulsion multiple alimentaire composée d'une emulsion primaire inverse dispersée au sein d'une phase continue aqueuse*. Brevet FR 2 828 378-A1. 2001. 22p.
- [58]. **Anisha Agrawal, Sunisha Kulkarni, Shyam Bihari Sharma.** *Recent advancements and applications of multiple emulsions*. School of Studies in Pharmaceutical Sciences, Jiwaji University, Gwalior, Madhya Pradesh, India. International Journal of Advances in Pharmaceutics. 2015.
- [59]. **Rachid Denine.** Professeur. *Cours de pharmacie galénique* .Office des publications universitaires. 2008. p.149.
- [60]. **Denine . R; Ghanassi. F ; Boudendouna . H ; Nouas . M, Dgeraba . S.** *Cours de pharmacie galénique* ; Université d'Alger ; département de pharmacie Faculté de médecine ; 2002.
- [61]. **Jacobasch, H.-J., Simon, F. & Weidenhammer, P.** *Adsorption of ions onto polymer surfaces and its influence on zeta potential and adhesion phenomena*. Colloid and Polymer Science, 1998. 276, 434–442.
- [62]. **Rambhau, D., Phadke & Dorle.** *Evaluation of O/W emulsion stability through zeta potential-I*. Journal of the Society of Cosmetic Chemists. 1977. 28, 183–196.
- [63]. **Roshan Lal Deshmukh.** *Multiple emulsion: Stratagic and technology*. Asian Journal of Pharmaceutical Education and Research. REVIEW ARTICLE. 2014.
- [64]. **Tharwat F. Tadros.** *Emulsion Science and Technology*. Industrial Applications of Emulsions: A General Introduction. 2009. p. 2-3.
- [65]. **LE HIR A.** *Pharmacie Galénique : Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments*. 9^e édition. Paris : Masson, 2009. P.151.

- [66]. **Shinoda, K. & Arai, H.** *The Correlation between Phase Inversion Temperature in Emulsion and Cloud Point in Solution of Nonionic Emulsifier.* The Journal of Physical Chemistry, 68. 1964. 3485–3490.
- [67]. **Rieger, M. & Rhein, L.D.** *Surfactants in Cosmetics.* 1997.
- [68]. **Ariyaprakai, S, S.R. Dungan.** *Influence of surfactant structure on the contribution of micelles to Ostwald ripening in oilin- water emulsions.* Journal of Colloid and Interface Science. 2010, 343, 102-108.
- [69]. **TRANCHANT, J-F., POULIN, A. & GROSSIORD, J-L.** *Des crèmes au vernis à ongles. In Comprendre la rhéologie: de la circulation du sang à la prise du béton.* Les Ulis: EDP Sciences. 2001.
- [70]. **NAÉ, H. N.** *Introduction to rheology. In Rheological properties of cosmetics and toilettries*vol. 13, Cosmetic science and technology series. D. Laba. 1993. pp. 9–33.
- [71]. **Courraze G., Grossiord J.L.** *Initiation à la rhéologie.* Tec & Doc 3ème édition. 2000.
- [72]. **Ostwald P.** *Rhéophysique : ou comment coule la matière.* Belin. 2005.
- [73]. **Moussaoui Khedam Nassima.** *Mise au point d'une émulsion multiple à base d'insuline appréciation de l'effet protecteur lors d'une administration orale.* Thèse de doctorat. Université de médecine Oran. 2013. p.100.
- [74]. **Guilemen, J.-P.** *Rhéologie de suspensions concentrées de matériaux énergétiques recyclables – Modélisation du temps de coulée.* Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne. 2008.
- [75]. **Le Hir A.** *Pharmacie Galénique.* 6^{ème} édition. Paris: Masson, 1992. 377 P.
- [76]. **Rosen . M. J.** *Livre – Surfactants and interfacial Phenomena.* Third Edition. Editions Wiley-Interscience. 2004.
- [77]. **Antoni, M, J. Krägel, L. Liggieri, R. Miller, A. Sanfeld, J.D. Sylvain.** *Binary emulsion investigation by optical tomographic microscopy for FASES experiments, Colloids and Surfaces A : Physicochem.* Eng. Aspects, Vol. 309, 2007, 280-285.
- [78]. **Larpent C.** *Tensioactifs.* Techniques de l'ingénieur, traité constantes physicochimiques. 1995. K342: 1-14.
- [79]. **Harlay A., Huard A., Ridoux L., Rolland V.,** *Guide du préparateur en pharmacie.* Edition Masson, Condé sur Noireau. 2004. p.794.

- [80]. **Bancroft, W.D.** *The theory of emulsification*, V. The Journal of Physical Chemistry. 1913. 17, 501–519.
- [81]. **Eccleston, G.M.** *Multiple-phase oil-in-water emulsions*. Journal of the Society of Cosmetic Chemists, 41, 1–22. 1990.
- [82]. **TOÉ Siessina Lawaldlia Natacha Tchaida Martine.** Essais de mises au point de formulation de crèmes et laits corporels a base du beurre de karité du Burkina Faso. Thèse de Doctorat : UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN SCIENCES DE LA SANTE UNINERSITE DE OUAGADOUGOU. 2004. p.11-12.
- [83]. **Chabni M.** *Etude de la stabilité physique des systèmes dispersés*. Thèse de doctorat en génie chimie. TiziOuzou : Université mouloud maameri; 2012. p.57.
- [84]. **Barkat Ali Khan, Naveed Akhtar, Haji Muhammad Shoaib Khan1, Khalid Waseem1, Tariq Mahmood1, Akhtar Rasul, Muhammad Iqbal and Haroon Khan.** *Basics of pharmaceutical emulsions*. African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 30 December 2011. Vol. 5(25), pp. 2715-2725.
- [85]. **Monique Seiller- Marie Claude Martini.** *Formes pharmaceutiques pour application locale*. 1996. p.98,101-102,141-142.
- [86]. **Riechers. B, F. Wittbracht, A. Hutten, T. Koop.** *The homogeneous ice nucleation rate of water droplets produced in a microfluidic device and the role of temperature uncertainty*, Phys. Chem., Vol. 15, 2013, 58-73.
- [87]. **Mathieu Zongo. W.** *Etude de l'oxydation des huiles de poisson microencapsulées par DSC sous p pression* Expert. Filière Technologies du vivant. Orientation Chimie analytique. Diplôme 2009.
- [88]. **Kandori. K.** *In Food Processing: Recent Developments*. A.G. Gaonkar Ed., Elsevier Science, Vol. 199, 1994.
- [89]. **Carrier. O.** *De la formation de gouttelettes à l'émulsification: approche expérimentale à microéchelle*. Thèse de Doctorat. Université de Lorraine, Laboratoire Réactions et Génie des Procédés. 2012.
- [90]. **Le Hir A.** *Pharmacie Galénique-Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Abrégés MASSON, France. 8^e édition. 2001. p 158-167.
- [91]. **Maloine.** *Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique*. Collection Etudes et Diplômes en pharmacie dirigée par Jean-François d'Ivernois. Sous la direction de Pascal Wehrlé. 2007. p.124-125.

- [92]. **Hansen SH., Pedersen Bjergaard S., Rasmussen K.** *Introduction to pharmaceutical chemical analysis*. Chichester: Wiley. 2012. p. 427.
- [93]. **Bentejac R.** *La préformulation : définition ; inventaire des besoins et des méthodes*. Labo-Pharma - Problèmes et Techniques, 1981, 307, pp 147-149.
- [94]. **Pourcelot - ROUBEAU Y., ROCHAT MH.** *Excipient ou substance auxiliaire et développement pharmaceutique*. STP Pharma, 1990, 6 (Hors Série), pp 190-193.
- [95]. **Lin JH, Lu AYH.** *Role of pharmacokinetics and metabolism in drug discovery and development*. *Pharmacol Rev* 1997;49:403-49.
- [96]. **Sonali S Bharate & Ram A Vishwakarma.** *Impact of preformulation on drug development*. Indian Institute of Integrative Medicine (CSIR). Jammu, India. Source: 2013- Informa UK, Ltd. ISSN 1742-5247, e-ISSN 1744-7593.
- [97]. **Grzybowski A, Pietrzak K: Albert Szent-Györgyi.** *The scientist who discovered vitamin C*. *Clinics in Dermatology*. 2013, 31(3):327-331.
- [98]. **Le Grusse11.1 Watier. B.** *Les Vitamines- Données biochimiques, nutritionnelles et chimiques*. Centre d'étude et d'information sur les vitamines. Neuilly Sur Seine. 1993.
- [99]. **Manfred et Nicole MOLL.** *Additifs alimentaires et auxiliaires technologiques*, 2ème édition. Collection Agro-Alimentaire. Editions DUNOD. Paris, 1998. p.217.
- [100]. **Mandl J, Szarka A, Bánhegyi G.** *Vitamin C: update on physiology and pharmacology*. *British Journal of Pharmacology* 2009, 157:1097-1110.
- [101]. **Gallie DR.** *Increasing vitamin C content in plant foods to improve their nutritional valuesuccesses and challenges*. *Nutrients* 2013, 5:3424-3446.
- [102]. **Pharmacopée américaine.** USP30-NF25 page1441.
- [103]. **David R. Lide,** *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 88th edition (2007-2008). ISBN 978-0-8493-0488-0.
- [104]. **Darr. D, S. Combs, T. Manning and S. Pinnell.** *British Journal of Dermatology*, 127, 247. 1992.
- [105]. **Pinnel. S. Di, H. Yang, M. Omar, N. M. Riviere, H. V. Debuys, L. C. Walker, Y. Wang and M. Levine.** *Dermatologic Surgery*. 2001. 27, 137.

- [106]. **Murad. S, D.,Grove, K. A. Lindberg, G. Reynolds, A. Sivarajah and S. R. Pinnell.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1981. 78, 2879.
- [107]. **Reginald H. Garrett,Charles M. Grisham.** *Biochimie-chap 27 –les vitamines.* 2000.
- [108]. **Pinnell. S. R and D. L. Madey.** *Aesthetic Surgery Journal.* 18, 468. P. S. Walter, International Journal of Cosmetic Science. 1999. 21, 33.
- [109]. **Jentzsch. A, H. Streicher and K. Engelhart.** *Cosmetics and Toiletries.* 2001. 116, 55.
- [110]. **Kawada. A, H. Kameyama, M. Asai, H. Shiraishi, Y. Aragane, T. Tezuka and K. Iwakiri.** *Journal of Dermatological Science.* 29, 10 2002.
- [111]. **Marie - Claude Martini.** *Actifs et additifs en cosmétologie*, 2^{ème} édition Monique Seiller, technique and documentation .1999 ISBN: 2-7430-0191-7.
- [112]. **Bonnardeaux. J, Glycerin Overview.** *Report for the Western Australia Department of Agriculture and Food.* November 2006.
- [113]. **Callam. S. C, S. J. Singer, T. L. Lowary and C. M. Hadad.** *Computational analysis of the potential energy surfaces of glycerol in the gas and aqueous phases: Effects of level of theory, basis set, and solvation on strongly intramolecularly hydrogen-bonded systems.* J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 11743.
- [114]. **David. M. A , G. S. Henry Academy.** *Glycerol: A Jack of all Trades.* This nice 1996 essay can be accessed at the URL. yorku.ca/hall_of_fame/essays96/glycerol.htm#litharge.
- [115]. **RSC Green Chemistry Book Series.** *The Future of Glycerol: New Uses of a Versatile Raw Material/ Mario Pagliaro and Michele Rossi* 2008-104 p / ISBN : 978-0-85404-124-4.
- [116]. **Jean-Marie Aubry et Henri Sebag.** *Cahier de formulation.* Vol 12/ Formulation cosmétique. 2005. P. 50.
- [117]. **Hélène Baron et Tiphaine Chagnoux.** *Cosmétiques naturels.* Editions Sully - octobre 2005 ISBN : 978-2-911074-83-7.
- [118]. **HUGUES F.C., LE JEUNNE CI., LA BATIDE ALANORE S.** *Thérapeutique Générale – Du développement à la prescription des médicaments.* Edition Frison-Roche, Paris, 1993: 59-64, 79-80.
- [119]. **Whitehurst, R.J.** *Emulsifiers in food technology.* **Blackwell Pub., 2004.**

- [120]. **Hasenhuettel, G.** *In Food Emulsion*. 11-37 Springer New York, 2008.
- [121]. **Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn.** *HandBook Of Pharmaceutical Excipients*. 6eme édition. Benzoic Acid. 2009. P 61.
- [122]. **Dalmazzone. C.** *Génération mécanique des émulsions. Oil & Gas Science and Technology – Rev. IFP*, Vol., No. 3. 2000. p.285.
- [123]. **Beghdadi F. Zohra.** *Rationalisation d'une émulsion Huile/Eau. Etude de l'influence des électrolytes sur la stabilité de l'émulsion*. Alger 1998.
- [124]. **Rambhau, D., Phadke & Dorle.** *Evaluation of O/W emulsion stability through zeta potential-I*. Journal of the Society of Cosmetic Chemists. 1977. 28, 183–196.
- [125]. <http://byreo.canalblog.com/archives/2008/11/27/11025219.html>.
- [126]. http://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/gomme-agar-agar-aroma-zone#in_practice.

Annexes

D'après la pharmacopée 6ème édition et le Hand book (agar agar) les spécifications des excipients utilisés dans notre travail sont représentés dans les tableaux ci-dessous.

Spécifications du Tween 80	
Aspect	Huileux, incolore ou jaune brunâtre, clair ou liquide légèrement opalescente.
Solubilité	Se disperse dans l'eau, l'éthanol anhydre, l'acétate d'éthyle et dans le méthanol, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et la paraffine liquide.
Densité relative	1.10
Viscosité à 25°C	400 mPa.s
Indice d'acide	2.0
Indice d'hydroxyle	65 – 80
Indice de peroxyde	≤ 10
Indice de saponification	45 -55
Métaux lourds	≤ 10 ppm
Eau	≤ 3%
Cendres totales	≤ 0.25%

Spécification du Span 60	
Aspect	solide jaune pâle, cireux
Solubilité	pratiquement insoluble mais dispersible dans l'eau, peu soluble dans l'alcool
Point de fusion	50 °C à 60 °C
Indice d'acide	10.0
Indice d'hydroxyle	235 à 260
Indice de peroxyde	≤ 5.0
Indice de saponification	147 à 157
Métaux lourds	≤ 10 ppm
Eau	≤ 1.5 %
Cendres totales	≤ 0.5 %

Spécifications de l'Acide Benzoïque	
Aspect	Blanc ou presque blanc, poudre cristalline ou cristaux incolores.
Solubilité	Faiblement soluble dans l'eau, soluble dans l'eau bouillante, dans l'éthanol (96 %) et dans les huiles grasses.
Point de fusion	121 à 124 °C.
Substances carbonisables	+
Substances oxydables	+
Composés halogénés et les halogénures	≤ 300 ppm
Métaux lourds	≤ 100 ppm
Cendres sulfuriques	0.1%

Spécification du Glycérol à 98%	
Aspect	Liquide sirupeux, onctueux au toucher, incolore ou presque incolore, clair, très hygroscopique.
Solubilité	Miscible à l'eau et à l'éthanol 96%, légèrement soluble dans l'acétone, pratiquement insoluble dans les huiles grasses et des huiles essentielles.
Indice de réfraction	1,470 à 1,475
Aldéhydes	≤ 10 ppm
Composés halogénés	≤ 35 ppm
Chlorures	≤ 10 ppm
Métaux lourds	≤ 5 ppm
Eau	≤ 2, 0 %
Cendres sulfuriques	≤ 0, 01 %

Spécification de la gomme Agar-Agar	
Aspect	poudre, rubans chiffonnés d'une largeur de 2-5 mm, ou parfois flocons, incolores ou jaune pâle, translucides, plutôt résistants et difficiles à rompre, devenant cassants au séchage. Saveur mucilagineuse.
Solubilité	Soluble dans l'eau bouillante pour former une solution visqueuse; Pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%) et l'eau froide. Une solution aqueuse à 1% en poids / volume forme une gelée raide lors du refroidissement.
Indice de gonflement	≥ 10
Matières insolubles	$\leq 1.0 \%$
Perte à la dessiccation	$\leq 20.0 \%$
Cendres totales	$\leq 5.0\%$
Contamination microbienne	L'agar-agar satisfait à une limite du nombre de germes aérobies viables totaux de 10^3 microorganismes par gramme, déterminé par dénombrement sur plaques de gélose. L'agar-agar satisfait aux essais d' <i>Escherichia coli</i> et des salmonelles.
Stabilité	Les solutions d'agar sont les plus stables à pH 4-10
Incompatibilités	L'agar est incompatible avec les agents oxydants forts. L'agar est déshydraté et précipité de la solution par l'éthanol (95%). L'acide tannique provoque des précipitations; Les électrolytes provoquent une déshydratation partielle et la diminution de la viscosité des sols.

Spécification de l'huile de vaseline *	
Propriétés	Incolore, inodore, insipide. Inertie chimique et biologique : résistance à l'oxydation et au rancissement. Caractère apolaire et hydrophobe. Effet émollient. Stabilité thermique.
Acidité ou alcalinité	+
Densité relative à 15°C	0.810-0.875
Viscosité dynamique à 20°C	25-80 mPa.s
Hydrocarbures arom. Polycycl	+
Substances carbonisables	+
Paraffines solides	+
Indice de réfraction à 20° C	1,462 - 1,479
Point d'aniline	104°C
Point d'écoulement	- 15°C
Point éclair	195°C

(*) INCI - PARAFFINUM LIQUIDUM. N° Cas 8042-47-5 - N° EINECS/ELINCS 232-455-8.
INTERCHIMIE.

Abstract:

The present work is more particularly oriented towards the formulation of a cosmetic cream which is a simple form of emulsion, chosen in our case with an external aqueous phase, the active ingredients of which are added: ascorbic acid, an anti-free radical agent and Glycerol as moisturizer of the skin.

At first, we chose the concept of critical HLB of the oil used as a method of formulation, we were able to find the formula corresponding to the critical HLB.

Secondly, in order to improve the consistency, agar agar was used as a thickening agent at different concentrations on all the formulas obtained during the search for the critical HLB and this for the purpose of making a comparative study.

The evaluation of the stability of our formulas is based essentially on the monitoring of the organoleptic properties, the direction of the emulsion, the microscopic evaluation, the centrifugation test, the conductivity and pH measurement. It allowed us to find formulas of creams as stable as that obtained with the critical HLB.

The conductivity control after two months of conservation, allowed us to better identify the domain of stability of our formulations and to reinforce our findings.

Key words: Ascorbic acid, glycerol, critical HLB, single aqueous emulsion, L / H cosmetic cream, stability.

Résumé :

Le présent travail est plus particulièrement orienté vers la formulation d'une crème cosmétique qui est une forme d'émulsion simple, choisie dans notre cas à phase externe aqueuse, dont les actifs additionnés sont : l'acide ascorbique, un agent anti radicalaire et le glycérol comme hydratant de la peau.

Au premier temps, nous avons choisis comme méthode de formulation la notion de HLB critique de l'huile utilisé, nous avons pu trouver la formule correspondant au HLB critique.

Dans un deuxième temps, afin d'améliorer la consistance, nous avons utilisé l'agar agar comme agent épaississant à différentes concentrations sur toutes les formules obtenues lors de la recherche du HLB critique et ceci dans le but de faire une étude comparative.

L'évaluation de la stabilité de nos formules repose essentiellement sur le suivi des propriétés organoleptiques, le sens de l'émulsion, l'évaluation microscopique, l'essai à la centrifugation, la mesure de la conductivité et du pH. Elle nous a permis de trouver des formules de crèmes aussi stables que celle obtenue avec le HLB critique.

Le contrôle la conductivité après deux mois de conservation, nous a permis de mieux cerner le domaine de stabilité de nos formulations et de renforcer nos constatations.

Mots clés : Acide ascorbique, glycérol, HLB critique, émulsion aqueuse simple, crème cosmétique L/H, stabilité.

ملخص:

يوجه هذا العمل على وجه الخصوص نحو صياغة كريم التجميل الذي هو شكل من أشكال مستحلب بسيط، الذي تم اختياره في حالة زيت / ماء، والمواد الفعالة المستعملة هي: حمض الاسكوربيك، عامل مضاد الاكسدة والجلسرين بمثابة مرطب للبشرة.

في البداية، اخترنا كطريقة للعمل مفهوم ال HLB حاسم للزيت المستخدم، وقد تمكنا من اجادة صيغة ال HLB الحاسم الموافقة. ثانياً، لتحسين الصلابة، قد استخدمنا مادة هلامية طحليبية في مختلف التركيز على كل الصيغ التي تم الحصول عليها في البحث وذلك من أجل إجراء دراسة مقارنة.

لتقييم استقرار الصيغ لدينا نستند أساساً على تحليل الخصائص الحسية، واتجاه المستحلب والتقييم المجهرى و اختبار الطرد المركزي، وقياس درجة الحموضة، و قياس الناقلية. لقد سمح لنا إيجاد صيغ الكريماستقرة.

مراقبة الناقلية بعد شهرين من التخزين مكنتنا من تحديد أفضل مجال استقرار لصيغنا وتعزيز النتائج التي توصلنا إليها. كلمات البحث: الجلسرين، حمض الاسكوربيك، HLB حاسم، مستحلب مائي بسيط، الاستقرار، كريم التجميل.