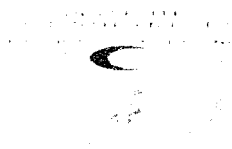


REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

# Les surfactifs en pharmacie

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie

Session : Juin 2016.

Présenté par :

- AHMINE Abdeldjelil.
- AMAROUCHE Mohamed Lamine.
- HAMZIOU Celia.

Devant le jury :

- Dr. BENAZIZ Ouarda : maitre assistante en pharmacie galénique, présidente de jury.
- Dr. GUERFI Bahdja : maitre assistante en chimie thérapeutique, examinatrice.
- Dr. REGGABI Feriel : maitre assistante en Biophysique, examinatrice.
- Dr. KHADER Nadia : maitre assistante en Biophysique, promotrice.

*Dr. BENAZIZ*  
*[Signature]*

## Dédicace

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail :

Aux êtres les plus chers à mon cœur, mes parents, qui m'ont tellement donné et appris, je les remercie énormément pour leurs amour, patience, courage, soutien et leurs encouragements tout au long de mes études. Ils n'ont jamais cessé de croire en moi et m'ont permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui. Que dieu les garde et les protège.

A mon cher frère Amine qui a toujours été d'un incroyable soutien.

A mon adorable sœur Ferial, qui m'a toujours épaulée, soutenue, encouragée à donner le meilleur de moi-même.

A toute ma famille, mes cousins, ma cousine, mes oncles et mes tantes, en particulier ma tante Hakima, ma source d'inspiration, qui m'a toujours encouragé à explorer de nouveaux horizons.

A mes frères et sœurs qui ne partagent pas mon sang, avec j'ai partagé tant de moments de joie, fous rires et quelques douleurs.

A ma famille du « Algerian Youth Camp », en particulier AYC Tlemcen et Chréa.

A ma famille des « Randonneurs de Bejaia » en particulier Mr. Samir Ait Amar.

Au Docteur KHADER pour son enthousiasme, sa rigueur et son encadrement durant cette année. Merci pour sa grande disponibilité et ses compétences scientifiques.

A mes trinômes Lamine et Djalil qui ont fait preuve de patience, de courage et de dévouement afin que notre travail soit accompli.

A toutes les personnes qui m'ont soutenu, encouragé, et épaulé.

A toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

A tous ceux qui me sont chers.

**Hamziou Celia**

A ma petite famille,

A mes parents, auxquels je dois tout, et qui n'hésitent pas de payer de leur existence afin que la mienne soit meilleure.

A mes deux joyeuses soeurs, Rihab et Radjaa, que j'aime comme rien et personne au monde.

A mon frère Mounaim, un précoce, auprès de qui j'apprends des choses de la vie, en dépit de son jeune âge.

A Sun tzu, le chardonneret miraculé, que j'aime énormément.

A ma deuxième petite famille,

A ma tante Naima, ma deuxième mère tout simplement.

A son mari Mustapha, un homme d'exception, un saint vertueux ayant le malheur de vivre à une époque vulgairement profane.

A leurs enfants, Abdenour, Houda, Sidali et Yacine.

Aux meilleurs "surfactants" sur terre,

A Celia, à l'intelligence calme, à la force tranquille, à la bonté sublime.

A Lamine, à l'intellect inexploité, au géant charmant, au frère de la tourmente "pharmaceutique".

Aux sœurs et frères qui ne portent pas mon nom, aux amis, aux connaissances, à toutes celles et ceux pour qui j'ai une once de respect ou d'affection.

Je dédie ce travail.

Je voudrais également rendre hommage :

A mes deux grand-mères Fatima et Zineb, deux braves femmes pour qui la vie n'a pas été facile.

Au poète et militant de la cause amazighe Matoub Lounes, dont la ferveur et la verve vivront à jamais dans les cœurs des femmes et des hommes libres.

**Ahmine Abdeldjelil**

*Je dédie ce mémoire à :*

*Mes chers parents, que nulle dédicace ne peut exprimer l'étendue de mon respect, ma considération, et mon amour éternel pour les sacrifices qu'ils ont consenti pour mon instruction et mon bien être.*

*Votre générosité et votre bonté ont toujours été un exemple pour nous tous.*

*Trouvez en ce travail le fruit de votre dévouement, de votre patience et l'expression de ma gratitude et mon profond amour.*

*Je t'aime papa, je t'aime maman, je vous suis très reconnaissant.*

*Mes frères Samy et Yanis, en témoignage de fraternité, je vous offre ce travail pour vous remercier de l'affection et du soutien dont vous m'avez toujours entouré.*

*Mes chers Binômes Célia et Djalil, qui sans leur persévérance et courage ce travail n'aurait jamais vu le jour, vous m'avez soutenu lors de la conception du mémoire, je vous souhaite une vie pleine de joie, de bonheur et de réussite.*

*Et à toute ma famille et tous ceux que j'aime.*

*Amarouche Mohamed Lamine*

## Remerciements

Nos remerciements vont s'adresser à notre promotrice Docteur KHADER Nadia, maitre assistante en biophysique au sein de l'université de Blida -1-.

Nous tenons à lui exprimer notre plus profonde gratitude pour sa gentillesse et le temps précieux qu'elle nous a accordé.

On la remercie énormément pour sa grande disponibilité, sa patience, son dynamisme, ses remarques très pertinentes ainsi que pour la confiance qu'elle nous a accordé tout au long de notre travail.

On la remercie également pour sa passion du métier qu'elle a su rendre contagieuse, sa joie de vivre car nos séances de travail furent des plus agréables à vivre.

On remercie Dr Benaziz, maitre assistante en Galénique, qui nous a fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance.

On remercie Dr Guerfi, maitre assistante en Chimie thérapeutique, d'avoir accepté notre requête afin qu'elle puisse juger et enrichir notre travail par ses remarques pertinentes.

On tient également à remercier Dr Reggabi, maitre assistante en Biophysique, qui a aimablement accepté d'être membre du jury de notre soutenance. Recevez notre sincère reconnaissance.

## Table des matières

### Chapitre I : Généralités

1- Introduction .....	1
2- Historique des surfactifs et de leur industrie.....	1
3- Le marché des surfactifs .....	8

### Chapitre II : Chimie des surfaces et des surfactifs

I- Phénomènes de surface .....	9
I-1- Définition.....	9
I-2- Origines des phénomènes de surface.....	9
II- Surfactifs .....	10
II-1- Définition.....	10
II-2- Origines et matières premières pour surfactifs .....	12
II- 2-1- Huiles et graisses naturelles : triglycérides.....	12
II-2-2- Autres substances naturelles.....	15
II-2-2-1- Huiles extraites du bois.....	15
II-2-2-2- Lignine et dérivés.....	16
II-2-2-3- Saponine.....	16
II-2-2-4- Lécithine.....	17
II-2-3- Matières premières d'origine pétrolières.....	18
II-2-3-a-Alkylats pour alkyl benzène.....	18
II-2-3-b- Paraffines, oléfines et alkylats linéaires.....	19
II- 2-4- Substances intermédiaires.....	19
II-2-4-a- Oxyde d'éthylène.....	19
II-2-4-b- Alcools éthoxylés.....	20
II-3- Les différents types de Surfactifs .....	22
II-3-1- Les surfactifs anioniques.....	22
II-3-1-1- Les carboxylates.....	22
II-3-1-2- Les sulfates.....	23

II-3-1-3- Les sulfonates.....	25
II-3-1-4- Les surfactifs anioniques contenant du phosphate.....	26
II-3-2- Les surfactifs cationiques.....	26
II-3-3- Les surfactifs amphotères (Zwitterioniques).....	28
II-3-4- Les surfactifs non ioniques.....	29
II-3-4-1- Les éthoxylates d'alcool.....	30
II-3-4-2- Les éthoxylates d'alkyl phénol.....	30
II-3-4-3- Les éthoxylates d'acide gras.....	30
II-3-4-4- Les esters de Sorbitan et leurs dérivés éthoxylés (les Spans et les Tweens).....	30
II-3-4-5- Les graisses et huiles éthoxylées.....	33
II-3-4-6- Les amino-éthoxylates.....	33
II-3-4-7- Les copolymères d'oxyde d'éthylène-oxyde de propylène.....	33
II-3-4-8- Les surfactifs dérivés des mono et polysaccharides.....	34
II-3-5- Surfactifs Spécifiques- Surfactifs à base de Fluorocarbone et de Silicone.....	35
II-3-6- Les surfactifs polymériques.....	35

### **Chapitre III : Propriétés des surfactifs.**

I- Propriétés des surfactifs.....	37
I-1- Propriété solubilisante.....	37
I-2- Propriété détergente.....	38
I-3- Propriété mouillante.....	39
I-4- Propriété dispersante.....	41
I-5- Propriété moussante.....	41
I-6- Propriété émulsionnante.....	42
II- Critères de sélection des surfactifs .....	45
II-1- Micelles et concentration micellaire critique (CMC) .....	45
II-2- HLB : Balance lipophile hydrophile .....	50
II-3- Influence de la température.....	56
II-3-1- Température de Krafft (Surfactifs ioniques).....	56
II-3-2- Point de trouble des surfactifs non-ioniques.....	58

II-4- Diagramme de Winsor.....	59
II-5- HLD : Différence lipophile hydrophile.....	62
II-6- Mobilité électrophorétique : Potentiel zêta.....	63
II-6-1- Définition du potentiel zêta.....	63
II-6-2- Mesure du potentiel zêta.....	64

#### **Chapitre IV : Applications des surfactifs en pharmacie.**

I - L'implication biologique de la présence des surfactifs dans les formulations pharmaceutiques .....	66
II - Application des surfactifs en pharmacie.....	67
II-1- Les émulsions .....	67
II-1-1- Choix des émulsifiants.....	68
II-1-2- Exemples de quelques produits pharmaceutiques formulés comme émulsion.....	69
II-1-2-1- Les émulsions parentérales.....	70
a- Formulation.....	70
b- Emulsions lipidiques.....	70
c- Agents de contraste radiologique.....	71
d- Les émulsions perfluorochimiques utilisées comme substituts sanguins artificiels.....	72
II-1-2-2- Les émulsions topiques.....	72
a- Les pommades.....	72
b- Les crèmes.....	73
II-2- Les suspensions .....	74
II-2-1- Solubilité des principes actifs.....	74
a- Définition de la solubilité d'un principe actif.....	74
b- Classification biopharmaceutique.....	75
II-2-2- Rôle des surfactifs dans les suspensions.....	75
a- Les lotions.....	75
b- Les collyres.....	76
c- Les suspensions buvables.....	76
d- Les suspensions pour administration parentérale.....	77
II-3- Autres utilisations des surfactifs en pharmacie.....	77



II-3-1- Solutions de nettoyage des lentilles de contact.....	77
III- Les agents solubilisants des PA pour la voie IV et leurs effets toxiques.....	78
1- Introduction.....	78
1-1- Problématique de l'administration par voie intraveineuse.....	78
1-2- Exigences de la voie intraveineuse (IV).....	78
2- Quels sont les risques liés à l'utilisation des systèmes micellaires.....	79
2-1- Toxicité des agents solubilisants commercialisés.....	79
2-2- Cibles de toxicité des systèmes micellaires.....	80
2-3- Détermination de la toxicité des systèmes micellaires.....	84
2-3-1- Tests de toxicité in vitro.....	84
2-3-2- Tests de toxicité in vivo.....	86
3- Réglementation et recommandations pour les systèmes micellaires.....	86
4- Conclusion.....	88
 <b>Chapitre V : Les nouvelles technologies et perspectives d'avenir.</b>	
1- Les liposomes et les vésicules.....	89
1-1- Introduction.....	89
1-2- Classification de liposomes.....	91
a)- Classification de liposomes selon leurs critères morphologiques.....	91
b)- Classification de liposomes selon leur mécanisme d'action.....	92
• Les liposomes de première génération.....	92
• Les liposomes de deuxième génération.....	93
• Les liposomes de troisième génération.....	94
2- Nanoparticules.....	96
 <b>Conclusion</b> .....	97
<b>Résumé</b> .....	98
<b>Références bibliographiques</b> .....	99

## Liste des tableaux

### Chapitre II :

Tableau 1 : Composition (%) en acides gras de certains Triglycérides.....	15
Tableau 2 : Les différentes familles et classes de surfactifs.....	36

### Chapitre III :

Tableau 1 : Les valeurs de groupe HLB. ....	53
Tableau 2 : HLB des surfactifs les plus utilisés en Pharmacie.....	54
Tableau 3 : Propriétés fonctionnelles des surfactifs en fonction du HLB.....	55

### Chapitre IV :

Tableau 1 : Valeurs de HLB donnant un effet émulsifiant.....	68
Tableau 2 : HLB requis pour émulsifier certaines huiles.....	69
Tableau 3 : Classification des PA selon la classification biopharmaceutique.....	75
Tableau 4 : Structure chimique du polysorbate 80 et du crémosphor EL.....	8

### Chapitre V :

Tableau 1 : Les différents types de liposomes .....	91
Tableau 2 : Composition du CAELYX.....	95

## Liste des figures

### Chapitre I :

<b>Figure 1</b> : Réaction de saponification des corps gras .....	2
<b>Figure 2</b> : Huile de ricin ou Turkey red oil .....	3
<b>Figure 3</b> : Structure d'un sulfonate d'alkylaryl.....	4
<b>Figure 4</b> : Structure d'un sulfonate d'alkylbenzène (ABS).....	5
<b>Figure 5</b> : Structure d'un sulfonate d'alkylbenzène linéaire (LABS).....	6
<b>Figure 6</b> : Découverte et évolution des surfactifs.....	7
<b>Figure 7</b> : Répartition des différentes classes de surfactifs dans le monde en 1999 .....	8

### Chapitre II :

<b>Figure 1</b> : Schéma des forces s'exerçant sur les molécules d'un liquide près de la surface et à l'intérieur du liquide .....	9
<b>Figure 2</b> : Structure simplifiée d'un surfactif .....	11
<b>Figure 3</b> : Principe d'une molécule amphiphile.....	11
<b>Figure 4</b> : 2-oléo-palmito-stéarine .....	12
<b>Figure 5</b> : Structure de l'acide oléique, acide linoléique, acide linoléique.....	14
<b>Figure 6</b> : Acide abiétique.....	16
<b>Figure 7</b> : Structure de différentes lécithines.....	17
<b>Figure 8</b> : Procédé d'oligomérisation de Ziegler.....	19
<b>Figure 9</b> : Oxyde d'éthylène noté OE dans les formules.....	20
<b>Figure 10</b> : Origines et matières premières pour surfactifs.....	21
<b>Figure 11</b> : Stéarate de sodium.....	23
<b>Figure 12</b> : Sulfate dodécyl de sodium.....	24
<b>Figure 13</b> : Alpha-oléfine sulfonate.....	25
<b>Figure 14</b> : Sulfosuccinate.....	26
<b>Figure 15</b> : Chlorure d'alkyl diméthyle benzyle d'ammonium.....	27
<b>Figure 16</b> : Ditalow quaternisé avec le diméthyle sulfate.....	27
<b>Figure 17</b> : Chlorure de dodécyl méthyle poly (éthylène oxyde) d'ammonium.....	27
<b>Figure 18</b> : Variation de la charge d'un surfactif amphotère en fonction du pH.....	28

**Figure 19** : Surfactifs dérivés du sorbitol. Ester de sorbitan et polysorbates.....31  
**Figure 20** : Formule générale d'un monoester .....31  
**Figure 21** : Formule générale d'un surfactif amino-éthoxylé.....33  
**Figure 22** : Structure d'un Poloxamer.....33  
**Figure 23** : Ester de sucrose.....34  
**Figure 24** : Structure d'un alkyl polyglucosides.....34

**Chapitre III :**

**Figure 1**: Solubilisation de molécules insolubles dans les micelles.....38  
**Figure 2**: Pouvoir détergent des surfactifs .....39  
**Figure 3**: Schéma d'une goutte de liquide sur une surface solide idéale. L'angle entre la surface fluide et la surface solide est appelé angle de contact.....40  
**Figure 4**: Schéma du mouillage d'une surface par des gouttes de différentes solutions.....40  
**Figure 5** : Agitateur de paillasse.....42  
**Figure 6** : Mécanismes de déstabilisation d'une émulsion.....43  
**Figure 7**: Homogénéiseur de paillasse.....44  
**Figure 8**: La variation de la tension superficielle en fonction de la concentration de surfactif permet de déterminer la concentration micellaire critique (CMC).....46  
**Figure 9**: Agrégation de molécules de de surfactifs sous forme de micelles.....47  
**Figure 10** : Tensiomètre .....49  
**Figure 11**: Mesure de la CMC par calcul de la tension superficielle à l'interface eau/air.....50  
**Figure 12**: Variation de la solubilité d'un surfactif ionique dans l'eau en fonction de la température; la ligne pointillée indique l'extrapolation de la tendance dans le cas de la non formation de micelles.....57  
**Figure 13**: Inversion de phase d'une émulsion huile dans l'eau vers une émulsion eau dans l'huile à la PIT.....58  
**Figure 14** : Diagramme de Winsor.....60  
**Figure 15** : Différents comportements de phase à T=25°C .....61  
**Figure 16** : Représentation schématique d'une particule chargée dans un milieu liquide.....64  
**Figure 17** : Appareil de mesure du potentiel zêta.....65

## Chapitre IV :

<b>Figure 1 :</b> Effet des surfactifs sur l'absorption du médicament et son activité .....	66
<b>Figure 2 :</b> Schéma représentant un vaisseau sanguin et les cellules du compartiment sanguin.....	81
<b>Figure 3 :</b> Représentation de la répartition des phospholipides dans la membrane érythrocytaire.....	82
<b>Figure 4:</b> Hypothèse de la composition de la couche à la surface des cellules endothéliales.....	83

## Chapitre V :

<b>Figure 1 :</b> Structure d'un liposome constitué de phospholipides dans une phase aqueuse.....	90
<b>Figure 2 :</b> Représentation schématique des différents types de liposomes.....	92
<b>Figure 3:</b> Liposome de 1 <sup>ère</sup> génération.....	93
<b>Figure 4 :</b> Liposome de 2 <sup>ème</sup> génération.....	94
<b>Figure 5 :</b> Liposome de 3 <sup>ème</sup> génération.....	95

## Liste des abréviations

- A** : Pourcentage pondéral d'alcool éventuellement ajouté (Formule du HLD).
- a** : Constante caractéristique de l'alcool et du type de surfactif (Formule du HLD).
- b** : Constante caractéristique du sel éventuellement ajouté (Formule du HLD).
- a**: Rayon de particules (m). (Formule d'Henry).
- ABS**: Sulfonate d'alkyl benzène.
- ASH**: Interactions moléculaires Surfactif / Huile par unité d'aire interfaciale.
- ASE** : Interactions moléculaires Surfactif / Eau par unité d'aire interfaciale.
- ALFOL**: Alpha olefin alcohol.
- APG**: Alkyl polyglucosides.
- ACN** : Nombre d'atomes de carbone de la molécule de n-alcane.
- ADN**: Acide désoxyribonucléique.
- ATP** : Adénosine triphosphate.
- C** : concentration (g/l).
- CMC** : Concentration micellaire critique.
- CMR** : Cancérigène-Mutagène-Reprotoxique.
- DCI** : Domination commun international.
- DTAB** : Dodécyl triméthyl ammonium bromide.
- E** : Champ électrique ( $V.m^{-1}$ ).
- E/H** : Eau-en-huile.
- EMA** : Agence européenne du médicament.
- EON** : Nombre de groupes d'oxyde d'éthylène des surfactifs non-ionisés éthoxylés.
- FDA**: Food and Drug Administration.
- GUV** : Giant Unilamellar vesicle.
- HDL** : Lipoprotéine de haute densité.
- H/E** : Huile-en-eau.
- HLB** : Balance hydrophile lipophile.
- IM** : Intramusculaire.
- IV** : Intraveineuse.

- J.C** : Jésus christ.
- LABS** : Sulfonate d'alkyl benzène linéaire.
- LCP**: Lysophosphatidylcholine.
- LPE** : Lysophosphatidyl éthanolamine.
- LUV** : Large Unilamellar vesicle.
- MLV** : Multi lamellar large vesicle.
- MTT**: 3-[4, 5-dimethylthiazol-2-yl]-3, 5-diphenyl tetrazolium bromide.
- MVV** : Multi vesicler vesicle.
- NaCl** : Chlorure de sodium.
- NaOH** : Hydroxyde de sodium.
- OLV** : Oligo lamellar vesicle.
- PA** : Principe actif.
- PC**: Phosphatidylcholine.
- PE** : Phosphatidyl éthanolamine.
- PEG** : Polyéthylène glycol.
- PI**: Phosphatidylinositol.
- PIT** : Température d'inversion de phase.
- PS** : Phosphatidylsérine.
- PT** : Propylène tétramère.
- P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>** : Pentoxyde phosphorique.
- R** : Constante des gaz parfaits.
- RES** : Système réticulo-endothélial.
- SDS** : Sulfate dodécyl de sodium.
- Sel** : Salinité de l'eau exprimée en pourcentage massique de NaCl dans la phase aqueuse.
- SP**: Sphingomyéline.
- SUV**: Small unilamellar vesicle.
- T** : Température.
- TBET** : Test d'exclusion du bleu trypan.
- UIPAC** : Union internationale pour la chimie pure et appliquée.
- Ve<sub>o</sub>**: Vitesse maximale de la particule (m.s<sup>-1</sup>).

**Symboles grecs :**

$\mu e$  : Mobilité électrophorétique ( $\mu\text{m.cm/Vs}$ ).

$\varepsilon$  : Permittivité du milieu.

$\zeta$  : Potentiel zêta (V).

$f(\kappa a)$  : Fonction de Henry.

$\eta$  : Viscosité (Pa.s).

$\Delta T$  : Différence de température par rapport à la température de référence ( $25^\circ\text{C}$ ).

$\alpha, \sigma, k, t$  : Paramètres caractéristiques du surfactif considéré.

$\gamma$  : Tension superficielle (N/m).

$\Gamma$  : L'excès de surface ( $\text{mol/m}^2$ ).

$\theta$  : Angle de contact.



## INTRODUCTION

Les surfactifs constituent une classe de produits chimiques jouant un rôle prépondérant dans notre vie quotidienne. Ils sont présents dans nos aliments, nos boissons, dans les produits que l'on utilise pour notre hygiène, comme détergents pour le nettoyage des habits que nous portons et des voitures que nous conduisons. Ils sont abondamment utilisés en industrie pharmaceutique, ils rentrent en effet dans la formulation des crèmes, des pommades, des gels, des collyres et des suspensions entre autres. [11]

Cet usage à grande échelle dans les différents domaines de l'industrie, ne peut que susciter des interrogations sur leur innocuité. Par conséquent, dans notre étude, nous allons explorer les différents champs d'applications des surfactifs en pharmacie, et nous ponctuerons par une brève investigation des éventuels effets toxiques liés à leur usage comme agents solubilisants dans les préparations pour administration intraveineuse.

Notre travail comporte cinq (5) chapitres :

- Chapitre 1 : Généralités.
- Chapitre 2 : Chimie des surfaces et des surfactifs.
- Chapitre 3 : Propriétés des surfactifs.
- Chapitre 4 : Applications des surfactifs en pharmacie.
  - Exemple de la toxicité des agents solubilisants utilisés dans les préparations pour administration intraveineuse.
- Chapitre 5 : Les nouvelles technologies et perspectives d'avenir.

# Chapitre I : Généralités

## Chapitre I : Généralités

### 1) Introduction :

Les surfactifs constituent un groupe de produits chimiques qui ont la particularité d'être amphiphiles, c'est-à-dire qu'ils présentent une double affinité pour les solvants polaires et les solvants apolaires. Ils présentent également la caractéristique de s'adsorber aux interfaces et c'est ainsi qu'ils permettent de mélanger deux phases non miscibles comme l'huile et l'eau à titre d'exemple. On dit qu'ils ont une activité superficielle ou interfaciale, se traduisant par une baisse de la tension superficielle. Dans la littérature scientifique, on peut croiser les termes "Tensioactifs", "Agents de surface" ou "Tensides". Les anglo-saxons utilisent quant à eux le terme "Surfactant" (d'usage courant chez les francophones également), résultat de la contraction de "Surface active agent".

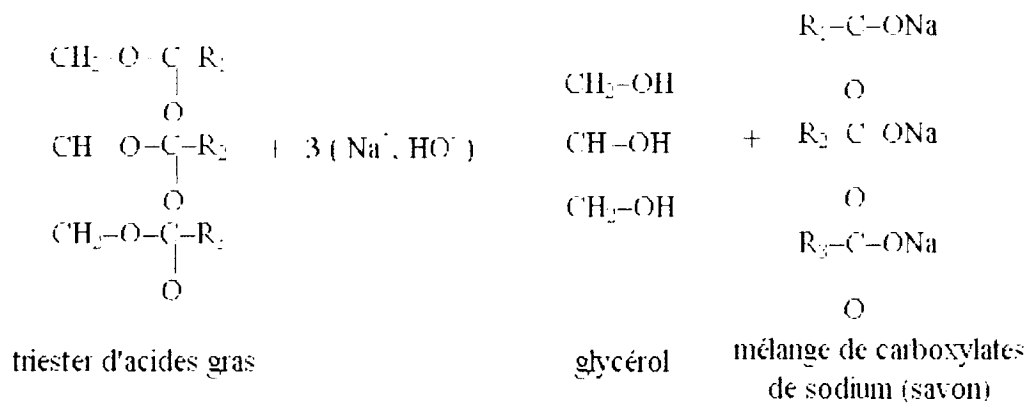
Les surfactifs ont de telles propriétés qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans plusieurs opérations et procédés. Au cours de ces dernières années, le but d'un grand nombre de recherches a été de comprendre leur rôle dans plusieurs procédés chimiques et opérations de Génie Chimique en particulier dans l'industrie pharmaceutique.

### 2) Historique des surfactifs et de leur industrie : [14]

La généalogie de l'industrie des surfactifs synthétiques est raisonnablement bien documentée, contrairement à celle, plus ancienne, du savon « naturel » alcalin. Il n'est cependant pas facile de donner la date exacte de l'avènement de cette industrie.

Dans un sens strictement chimique, un savon est un composé formé par la réaction d'un acide gras insoluble dans l'eau avec un métal alcalin ou une base organique pour donner un sel acide carboxylique ayant une capacité à se solubiliser dans l'eau, suffisamment considérable pour produire une activité interfaciale.

Dans cet exemple, un triester d'acides gras est mis en présence d'une solution d'hydroxyde de sodium, ce qui va induire la formation du Glycérol (glycérine ou propane-triol) et du savon (mélange de carboxylates de sodium).



**Figure 1** : Réaction de saponification des corps gras.

Etant donné que les savons requièrent une certaine modification chimique pour être utiles en tant que surfactants, on pourrait les considérer comme synthétiques, mais la tradition voudrait qu'ils ne soient pas classés dans la même catégorie que les produits préparés au bout de procédés plus sophistiqués.

Le savon alcalin métallique fut utilisé depuis au moins 2300 ans. Son introduction comme objet de marchandage par les phéniciens remonte à l'an 600 avant J.C. Il fut également utilisé par les Romains, bien que les historiens pensent que les Romains l'ont emprunté aux Celtes ou à un autre peuple méditerranéen. Jadis, les producteurs de savon utilisaient de la graisse animale, des cendres de bois et d'autres plantes contenant des carbonates de potassium pour produire un sel neutralisé. Lorsque le mélange de graisse, de cendres et d'eau est porté à ébullition, la graisse était saponifiée en acides gras libres, qui étaient neutralisés par la suite.

Selon la documentation, les premiers produits synthétiques (non savon) employés spécifiquement pour leurs propriétés tensio-actives étaient les huiles sulfatées. L'huile de ricin sulfatée, produite par l'action de l'acide sulfurique sur l'huile de ricin, était originellement connue sous le nom de «turkey red oil ». Elle a été introduite à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle comme agent de teinture et est encore utilisée dans l'industrie du textile et du cuir aujourd'hui.

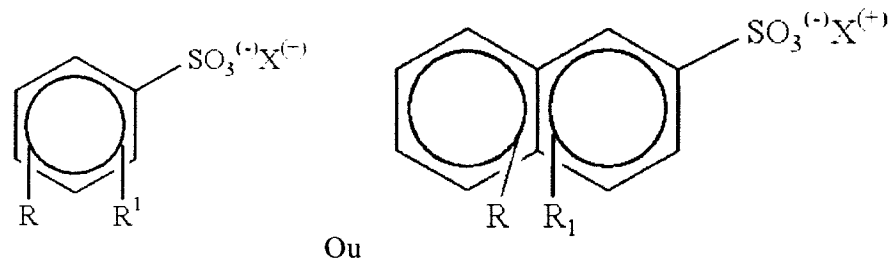


**Figure 2 :** Huile de ricin ou Turkey red oil.

Les premiers surfactifs synthétiques à usage général furent développés en Allemagne lors de la première guerre mondiale, pour pallier à la pénurie des graisses animale et végétale. Ces matériaux étaient de courtes chaînes de sulfonates d'alkylnaphtalène préparées par la réaction du propyl ou butyle alcool avec le naphtalène, suivie d'une sulfonation.

Les produits, qui ne se sont avérés utiles que d'une façon marginale comme détergents, ont fait preuve de bonnes capacités de mouillabilité et sont encore utilisés à cet effet. Ils sont toujours vendus sous différents noms commerciaux en Europe et aux Etats Unis.

Au début des années trente, la sulfatation des alcools à longues chaînes était devenue courante et les produits qui en résultaient étaient vendus comme des sels de sodium. Les sulfonates d'alkylaryl à longues chaînes avec le benzène comme groupe aromatique sont apparus aux Etats unis. Les deux produits, à savoir les sulfates d'alcool et les sulfonates d'alkylbenzène étaient utilisés comme agents de nettoyage à cette époque-là, mais ils n'étaient pas d'une grande importance dans le marché des surfactifs.



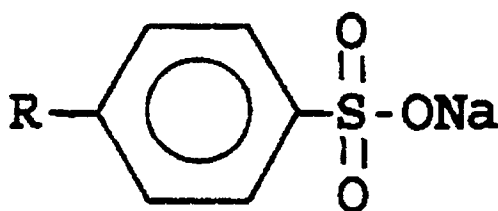
**Figure 3 :** Structure du sulfonate d'alkylaryl.

Au terme de la seconde guerre mondiale, les sulfonates d'Alkylaryl avaient pris le dessus sur les sulfates d'alcool et les ont pratiquement chassés de l'usage comme agent de nettoyage général, mais les sulfates d'alcool commençaient à émerger comme composant essentiel dans les shampoings et autres formulations de soin personnel.

L'avènement de nouveaux procédés organicochimiques et l'abondance de nouvelles matières premières ont conduit au développement d'une large variété de composés surfactifs.

Simultanément à l'envahissement du marché par les sulfonates d'alkylaryl, les recherches aux Etats unis et en Allemagne ont permis le développement des dérivés de la taurine( acide 2-amino-éthane-1-sulfonique) et des sulfates d'Alcane, respectivement. Au Royaume uni, les sulfates d'oléfine dérivés du pétrole étaient largement produits. Chacun avait ses avantages et ses inconvénients ; mais en évaluant leur faisabilité, le producteur tenait en compte plusieurs facteurs comme la disponibilité et le coût des matières premières, la facilité du procédé de production, les coûts de production et de distribution, et surtout la stabilité du produit.

Du fait de la facilité de leur production et de leur versatilité, les sulfonates d'alkylbenzène (ABS) ayant un propylène tétramère (PT) comme base, se sont rapidement imposés sur le marché mondial. Après la seconde guerre mondiale, le propylène tétramère, couplé au benzène est devenu un composé prédominant. Par conséquent, les ABS ont très rapidement détrôné tous les autres détergents et ont constitué la moitié des détergents utilisés à travers le monde entre 1950 et 1965.



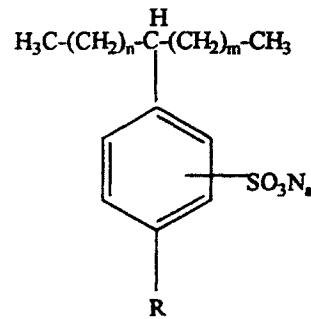
**Figure 4** : Structure d'un sulfonate d'alkylbenzène (ABS).

Vers 1960, on a remarqué que les effluents des égouts produisaient des quantités considérables d'écume au niveau des rivières, des ruisseaux, et des lacs de par le monde. En outre, dans les ménages qui se procuraient l'eau des puits situés à proximité des points de décharge des eaux usées, on remarquait que l'eau moussait en ouvrant le robinet. Les investigations menées pour découvrir les agents responsables de la formation de mousse ont mené à l'inculpation des ABS, en effet, ils n'étaient pas complètement dégradés par les bactéries et autres procédés naturellement présents dans les conduits et stations de traitement des eaux usées. Il s'est avéré par la suite que le propylène tétramère constituait un obstacle à l'attaque des microorganismes.

Les sulfates d'acides gras, à contrario, faisaient preuve d'une excellente dégradabilité, et vu que tous les acides gras naturels dont on produisait les acides gras étaient tous des chaînes droites, l'idée est venue qu'un alkylbenzène à chaîne droite serait plus enclin à se dégrader dans la nature.

Après moult recherches et tests, il s'est avéré que les sulfonates d'alkyl benzène linéaires (LABS) avaient significativement plus de propension à se dégrader, et étaient donc écologiquement plus acceptables. On a assisté subséquemment, de manière volontaire ou suite à une législation, à un abandon des ABS au profit des LABS comme principaux détergents. En 1980, plus de 75% des détergents synthétiques étaient issus de la famille des LABS.

Cette substitution s'est montrée plus avantageuse encore, car l'on a observé que l'effet détergent était de 10% meilleur avec les LABS qu'avec les ABS.



**Figure 5 :** Structure d'un sulfonate d'alkylbenzène linéaire (LABS).

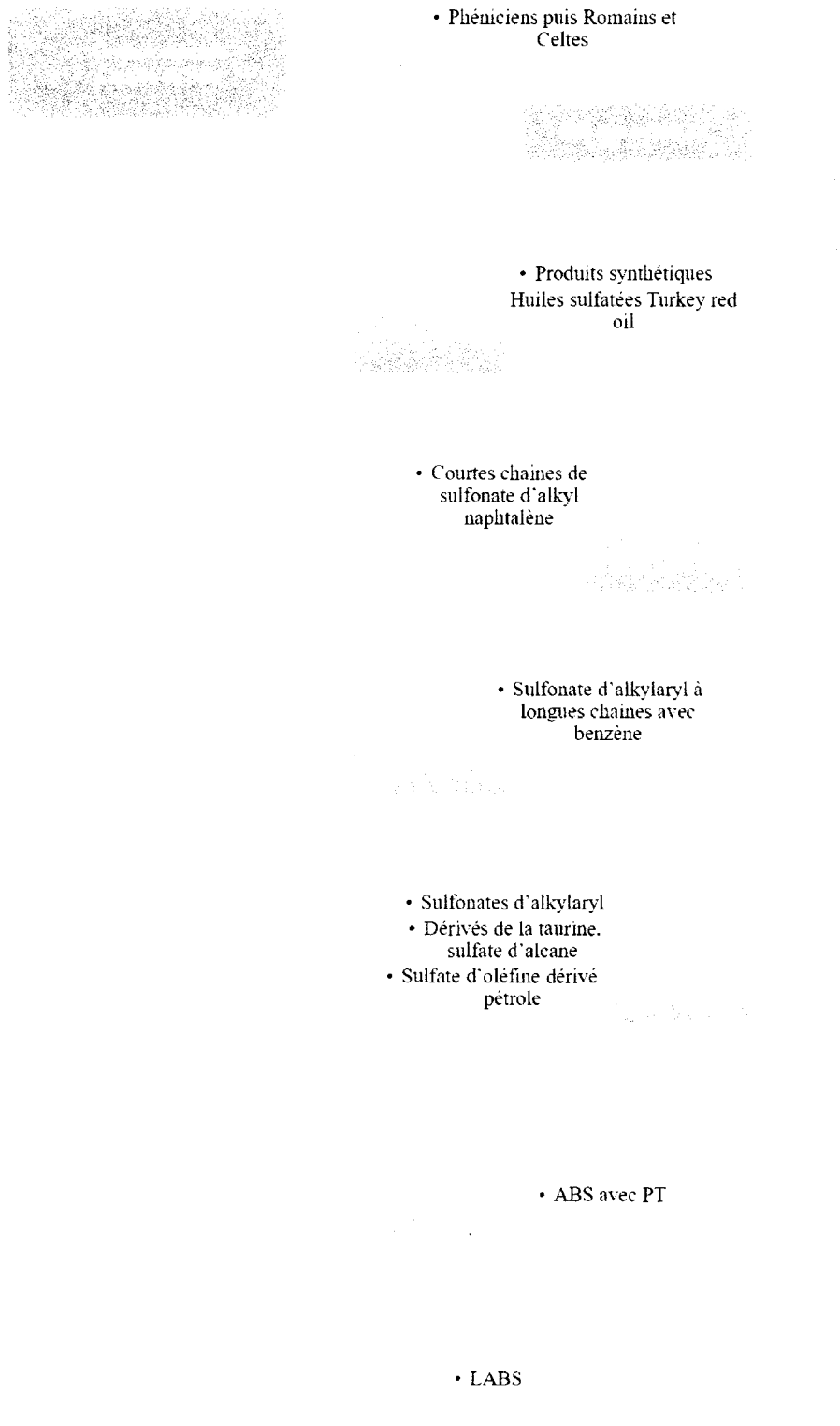
De nos jours, bien que plusieurs domaines d'application comme les détergents et les produits de nettoyage soient considérés comme des industries « matures », les demandes grandissantes de l'écologie, le développement démographique, la mode et les ressources font que la technologie des surfactifs soit en développement perpétuel avec les hauts et les bas qui accompagnent chaque industrie.

Alors qu'une grande partie de l'industrie des surfactifs est concernée par les opérations de nettoyage d'un type ou d'un autre, les exigences des autres domaines technologiques ont grandement contribué au renforcement du rôle des surfactifs dans notre existence moderne. Les produits pharmaceutiques deviennent une force économique de plus en plus grande en termes de valeur et de volume total, des applications aussi diverses que les produits parapharmaceutiques, des applications de haute technologie, et de la médecine mettent davantage de demandes sur notre capacité à comprendre et à manipuler des interfaces grâce à l'action des surfactifs.

En conséquence, de plus en plus de scientifiques et d'ingénieurs ayant peu ou aucune connaissance en chimie des surfaces sont appelés à faire usage des propriétés uniques des surfactifs.

La découverte et l'évolution des surfactifs au fil du temps seront résumées dans la figure 6 ci-dessous :



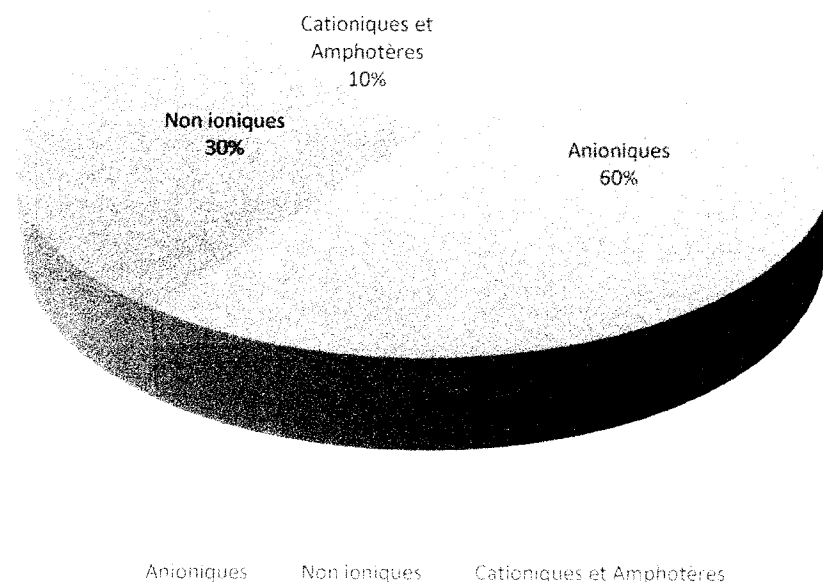


**Figure 6 : Découverte et évolution des surfactifs.**

### 3) Le marché des surfactifs :

En 2007, toutes les applications des surfactifs représentent, à travers le monde, une consommation de 11 millions de tonnes par an dont environ 3 millions pour l'Europe contre 2,6 millions de tonnes en 2002, ce qui représente une augmentation de 3% par an. [4]

Les composés **anioniques** représentent la plus grande part de la production mondiale. Les surfactifs non ioniques, sur le plan du tonnage, sont moins importants mais rassemblent une variété bien plus large d'espèces chimiques.



**Figure 7 :** Répartition des différentes classes de surfactifs dans le monde en 1999. [37]

# **Chapitre II : Chimie des surfaces et des surfactifs**

## Chapitre II : Chimie des surfaces et des surfactifs

### I) Phénomènes de surface :

#### I-1- Définition :

La dénomination de « phénomènes de surface » ou « d'interface » est généralement utilisée pour désigner les phénomènes physiques qui apparaissent à la surface limite d'un fluide avec un gaz, un autre liquide ou un solide.

Ces phénomènes sont dus aux forces intermoléculaires qui ne sont plus également réparties autour des molécules de surface comme elles le sont autour des molécules situées au sein du liquide. Il en résulte, lorsque l'étendue de l'interface varie, des phénomènes mécaniques (tension superficielle) et thermiques (chaleur latente de surface, entropie de surface).

Les phénomènes d'interface se rencontrent dans les domaines les plus divers de la chimie ou de la physico-chimie : catalyse, électrochimie, échange d'ions, etc. Ils se rencontrent aussi dans de nombreux domaines de l'industrie pharmaceutique et parapharmaceutique. [5].

#### I-2- Origines des phénomènes de surface :

Les phénomènes de surface prennent leur origine dans les interactions moléculaires. A l'intérieur d'un liquide, Chaque molécule est soumise à l'attraction de toutes les molécules environnantes : elle les maintient à distance grâce à l'agitation thermique et au total les actions ont un effet statistique nul dans toutes les directions (figure 1). [5]



**Figure 1:** Schéma des forces s'exerçant sur les molécules d'un liquide près de la surface et à l'intérieur du liquide.

En revanche, les molécules en surface sont soumises à une action asymétrique.

Elles sont plus attirées vers l'intérieur du liquide que vers l'extérieur. Il en résulte pour la surface du liquide une tendance à se restreindre, le liquide atteint ainsi la surface minimale compatible avec les liaisons.

Naturellement, les états d'équilibre correspondent à des états d'équilibre statistique, les molécules sont dans une agitation brownienne perpétuelle et il y a un échange continu avec le gaz situé au-dessus du liquide comme avec l'intérieur du liquide. Les surfaces peuvent se renouveler ainsi plusieurs milliers de fois par seconde. [5]

D'une manière générale, toutes les propriétés dites « de surface » sont fondamentalement la conséquence de la différence de structure qui existe entre le cœur d'une face homogène et la zone superficielle.

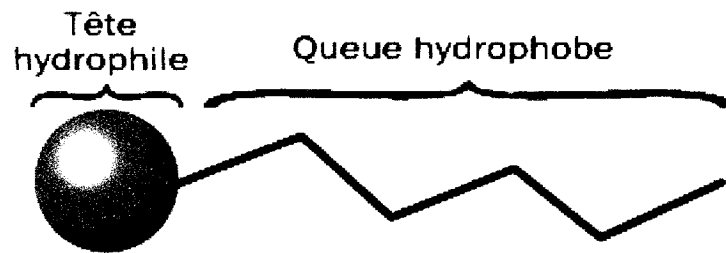
Les phénomènes de surface ou d'interface peuvent mettre en jeu, de façon directe ou indirecte, tous les types de force se rencontrant en chimie ou en physique. Cependant, lorsqu'on parle de phénomènes de surface ou d'interface, il s'agit surtout de phénomènes se rapportant à ce que l'on appelait autrefois « La chimie capillaire » et que les anglo-saxons appellent aujourd'hui « Surface and Colloid chemistry ». [5]

## **II- Surfactifs :**

### **II-1-Définition :**

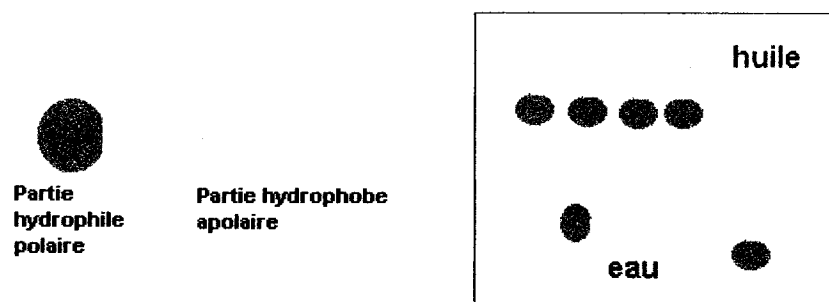
On les appelle également "Tensioactifs", "Agents de surface" ou "Tensides". Les anglo-saxons utilisent le terme "Surfactant", résultat de la contraction de "Surface active agent". [35]

Les surfactifs sont des composés organiques avec au moins un groupe lyophile (affinité pour le solvant) et un autre lyophobe (craignant le solvant) dans sa structure. Si le solvant en question est l'eau, alors les termes « hydrophile » et « hydrophobe » sont utilisés. En d'autres termes, un surfactif contient au moins un groupe apolaire et un groupe polaire (ou ionique). [12]



**Figure 2:** Structure simplifiée d'un surfactif.

Du fait de sa double affinité, la molécule de surfactif "ne se sent pas bien" au sein d'un solvant, qu'il soit polaire ou apolaire; en effet, il y aura toujours une interaction qui ne sera pas satisfaite. C'est pour cela que les molécules d'amphiphiles ont une très forte tendance à migrer aux interfaces, de façon à ce que leur groupe polaire se trouve dans l'eau et que leur groupe apolaire se trouve dans un solvant organique ou à la surface.



**Figure 3 :** Principe d'une molécule amphiphile.

La partie lipophile est constituée par une ou plusieurs chaînes hydrocarbonée(s) aliphatique(s), linéaire(s) ou ramifiée(s), aromatique(s) ou encore alkylaromatique(s). Le caractère hydrophobe de la partie hydrocarbonée varie avec le nombre d'atomes de carbone, le nombre d'insaturations et les ramifications. En règle générale, le caractère hydrophobe croît avec le nombre d'atomes de carbone et

diminue avec le nombre d'insaturations. La partie hydrophile, ou tête polaire, est constituée par un ou plusieurs groupements polaire (s), ionique (s) ou non ionique (s). [28]

## II-2-Origines et matières premières pour surfactifs : [36]

Le marché des surfactifs présente aujourd'hui des produits de structure chimique et de coût extrêmement variés. Les matières premières utilisées dans leur fabrication ont des origines diverses, et la transformation de cette matière première peut-être très légère ou très profonde suivant les cas. A l'exception des huiles de résine ("tall oil, "rosin oil"), aucune matière première ne dépend significativement du marché des surfactifs; en effet dans aucun cas l'industrie des surfactifs n'utilise plus de 10 % de la production mondiale d'une matière première ou d'un intermédiaire chimique.

Pour des raisons de commodité, on classe les matières premières utilisées dans la fabrication des surfactifs suivant leur origine (naturelle, ou synthétique à partir d'une coupe pétrolière). Cette classification correspond aussi à l'ordre chronologique.

Dans ce qui suit, on ne traitera que les matières premières d'origine organique, utilisées dans la partie hydrophobe ou lipophile des surfactifs, à l'exception de l'oxyde d'éthylène. Les autres matières premières utilisées dans les groupes hydrophiles (composés de l'azote, de l'oxygène, du soufre ou du phosphore) sont des produits chimiques courants dont la production n'a rien à voir avec l'industrie des surfactifs.

### II- 2-1. Huiles et graisses naturelles : triglycérides [36]

La grande majorité des huiles et des graisses naturelles animales et végétales sont des **triglycérides**, c'est-à-dire des triesters\* de glycérol (glycérine ou propane-triol) et d'acides gras. Par exemple:

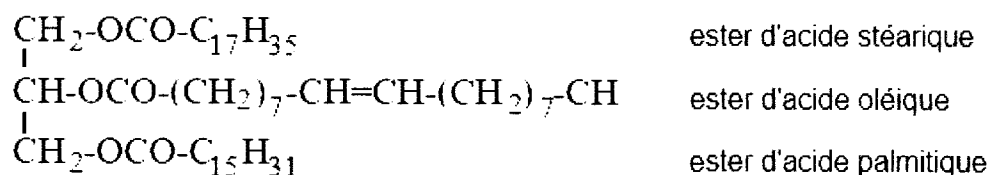


Figure 4: 2-oléo-palmito-stéarine.

Dans certains cas on trouve des mono et di-glycérides, dans lesquels seulement un ou deux groupes alcool du glycérol ont été estérifiés.

Parfois on trouve même des produits naturels qui sont des esters de polyalcools plus complexes que le glycérol. Dans tous les cas la réaction d'hydrolyse permet de séparer le polyalcool des acides gras.

La grande majorité des triglycérides naturels contiennent les cinq acides gras les plus courants en proportion diverses: C16:0 et les quatre acides en C18.

La notation consiste à mettre après la lettre C le nombre d'atomes de carbones de l'acide, suivi de deux points, suivi du nombre de doubles liaisons.

Le nom UIPAC (Union Internationale pour la Chimie Pure et Appliquée) des acides se forme à partir du nom de l'hydrocarbure correspondant en ajoutant le suffixe "-oïque".

Alcane en C12: DODECANE → C12:0 acide dodécanoïque.  
Alcane en C16: HEXADECANE → C16:0 acide hexadécanoïque.

Quand il y a une ou plusieurs doubles liaisons, on indique leur position au début de la formule:

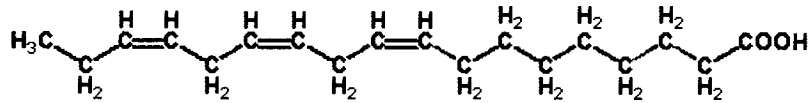
Alcène en C18: OCTADECENE → C18:1 acide 9-Octadécénoïque.  
Diène en C18: OCTADECADIENE → C18:2 acide 9,12-Octadécadiénoïque.

En fait cette nomenclature s'utilise assez peu car elle est assez lourde et qu'il est souvent plus pratique d'apprendre les noms communs qui ont un rapport avec l'origine naturelle des triglycérides.

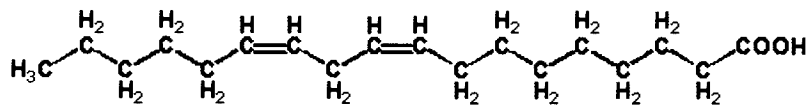
On trouve de l'acide **butyrique** (C04:0) dans le beurre, des acides **caproïque** (C06:0), **caprylique** (C08:1) et **caprique** (C10:0) dans le lait particulièrement celui des chèvres. L'acide C16:0 à deux noms communs: on l'appelle acide **palmitique** car c'est un des composants principaux de l'huile de palme, et d'autre part acide **cétylique** car on le trouve aussi dans l'huile de foie de certains cétacés (cétane = hexadécane).



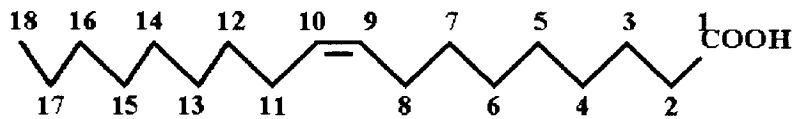
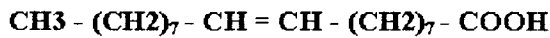
Les acides C18:1, principalement le 9-octadécénoïque ou **oléique**, se trouvent en grande quantité dans la plupart des huiles végétales et des graisses animales. On trouve aussi une forte proportion d'acides en C18:2 (**linoléiques**) et C18:3 (**linoléniques**) dans certaines huiles végétales comme celles de lin, soja, maïs et arachide. Le tableau 1 indique les pourcentages des différents acides dans des huiles et graisses naturelles.



Acide linoléniq.ue.



Acide linoléique.



Acide oléique.

**Figure 5** : Structure de l'acide oléique, acide linoléique, acide linoléniq.ue.

Les acides gras en C12-C18, en particulier ceux d'origine naturelle, ont une grande importance comme matière première dans l'industrie des savons et surfactifs spéciaux. Ils permettent, en effet, d'introduire un groupe lipophile non-toxique tout à fait adapté aux surfactifs à usage cosmétique, pharmaceutique et alimentaire.

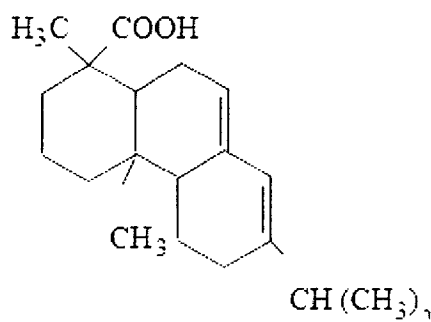
**Tableau 1:** Composition (%) en acides gras de certains Triglycérides.

		Noix de Coco	Amande	Arachide	Soja	Olive	Maïs	Palme	Lard	Beurre
<b>Caprylique</b>	C08:0	07	04	-	-	-	-	-	-	<b>01</b>
<b>Caprique</b>	C10:0	08	04	-	-	-	-	-	-	<b>03</b>
<b>Laurique</b>	C12:0	48	50	-	-	-	-	-	-	<b>04</b>
<b>Myristique</b>	C14:0	17	16	-	-	-	-	01	01	<b>12</b>
<b>Palmitique</b>	C16:0	09	08	11	11	14	12	46	26	<b>29</b>
<b>Stéarique</b>	C18:0	02	02	03	04	03	02	04	11	<b>11</b>
<b>Oléique</b>	C18:1	06	12	46	25	68	27	48	49	<b>25</b>
<b>Linoléique</b>	C18:2	03	03	31	59	13	57	10	12	<b>02</b>
<b>Linoléinique</b>	C18:3	-	-	<b>02</b>	<b>08</b>		<b>01</b>	-	<b>01</b>	-

## II-2-2. Autres substances naturelles :

### II-2-2-1- Huiles extraites du bois : [36]

Certaines essences comme le pin et autres conifères contiennent des esters de glycérol (ou d'autres alcools) et d'acides carboxyliques. On leur donne souvent le nom d'acides d'huile de pin ou de résine, en anglais "*rosin oil*" ou "*tall oil*"; on notera toutefois que le mot "*tall*" n'est autre que le mot "pin" en suédois. Durant le pulpage du bois, les esters sont hydrolysés et les acides libérés. Typiquement on obtient 50 % d'acides gras et 50 % d'autres acides carboxyliques, tel l'acide abiétique et ses dérivés saturés.



**Figure 6** : Acide abiétique.

### II-2-2-2- Lignine et dérivés : [36]

La lignine représente environ 30 % de la matière première non-pétrolière des surfactifs. La lignine est un polymère tridimensionnel du groupe 3-hydroxy-4-méthoxy-phényl-propane qui atteint des poids moléculaires élevés (5000-10000). Durant le procédé de pulpage du bois, la lignine est solubilisée sous forme de sulfonates ou d'autres dérivés surfactifs.

### II-2-2-3- Saponine :

Les saponines sont généralement connues comme des composés non-volatils, tensio-actifs qui sont principalement distribués dans le règne végétal [19]. Le nom «saponine» est dérivé du mot latin «sapo» qui signifie «savon». En effet, les molécules de saponines dans l'eau forment une solution moussante. C'est d'ailleurs sur leur tensio-activité qu'est fondée l'utilisation multiséculaire de certaines plantes qui renferment : la saponaire (*Saponaria officinalis* L.) [6]

Structuralement, les saponines peuvent être classées en deux groupes selon la nature de la génine : saponine stéroïdique et saponine triterpénique.

Les saponines sont largement utilisées à l'échelle industrielle grâce à leurs propriétés pharmacologiques.

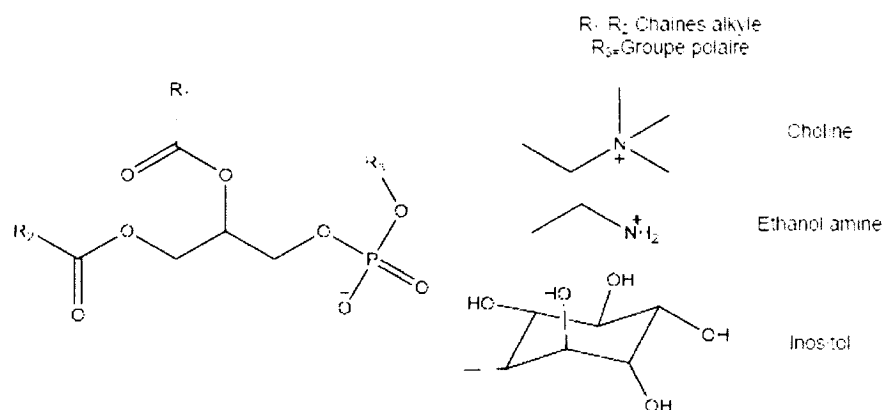
Plusieurs plantes à saponines sont utilisées par l'industrie pharmaceutique pour l'obtention de formes galéniques, d'autres ont des applications en phytothérapie.

Les saponines trouvent également de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire et dans l'industrie cosmétique en raison de leur propriété moussante et émulsifiante.

#### II-2-2-4- Lécithine :

La lécithine est un groupe de phospholipides dont la structure correspond à deux chaînes d'acides gras ( $R_1$  et  $R_2$ ), un groupe glycérol lié à un groupe phosphate (chargé négativement) et un groupe choline (chargé positivement). Bien que ce soit la définition scientifique acceptée par l'IUPAC, au niveau industriel la lécithine désigne un mélange de phospholipides dont le groupe polaire ( $R_3$ ) n'est pas seulement la choline, mais aussi l'éthanolamine, la sérine et l'inositol. [30]

Le nom de la famille des composés vient du grec « lekithos » qui signifie le jaune d'œuf. La lécithine a été isolée en 1846 par Théodore Gobley. [20]



**Figure 7 :** Structure de différentes lécithines.

La longueur des chaînes alkyle et le mélange de groupes polaires présent dans la lécithine dépendent de son origine, qui peut être végétale (à partir des huiles de soja, colza, tournesol, maïs) ou animale (à partir des œufs). La proportion entre les différentes chaînes et groupes polaires déterminent le caractère hydrophobe ou hydrophile du surfactif.

La lécithine est utilisée dans de nombreux produits alimentaires tels que les huiles, les pâtes, biscuits, et dans les produits chocolatiers.

La lécithine peut être utilisée comme émulsifiant ou pour modifier la mouillabilité d'une surface, mais sa principale utilisation est pour motifs « sensoriels ». En pharmacie elle est utilisée comme émulsifiant en particulier pour les émulsions grasses par voie intraveineuse,

préparation des liposomes ou dans des suspensions orales [30]. La lécithine est aussi utilisée dans la formulation des patchs transdermiques pour doser l'estradiol. [3]

### II-2-3. Matières premières d'origine pétrolières : [36]

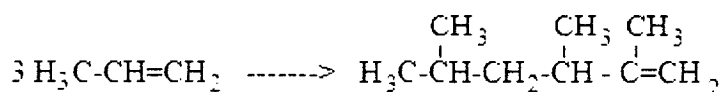
Du fait de l'augmentation considérable de la production des surfactifs depuis la dernière guerre mondiale, particulièrement les détergents, on a cherché à utiliser des matières premières pétrolières qui sont en général meilleur marché que les produits naturels.

Pour former un groupe lipophile adéquat, on a besoin d'une chaîne hydrocarbonée possédant entre 12 et 18 atomes de carbone. On trouve ce type de substance dans les coupes légères de distillation atmosphérique et de craquage catalytique ou on peut le produire par tri ou tétramérisation d'oléfines (alcènes) en C3 ou C4.

#### II-2-3-a-Alkylats pour alkyl benzène : [36]

Après la seconde guerre mondiale, les procédés de cracking catalytique se développèrent pour augmenter la production d'essence de haut indice d'octane. Ces procédés produisaient des oléfines courtes (en particulier du propylène) dont on n'avait pas beaucoup d'utilisation à ce moment-là. Une forme de les utiliser était de produire des polymères courts de 3 ou 4 maillons pour obtenir des alpha-oléfines en C12, C15 ou C18.

Du fait de la différence de 3 carbones entre le trimère, le tétramère et le pentamère, il était très facile de les séparer par distillation. L'alpha-oléfine produite servait d'alkylat dans la réaction de Friedel-Crafts pour obtenir un alkylbenzène. Cette réaction fut à la base de l'essor de la production des détergents synthétiques du type dodécyl-benzène sulfonate pour poudre à laver.



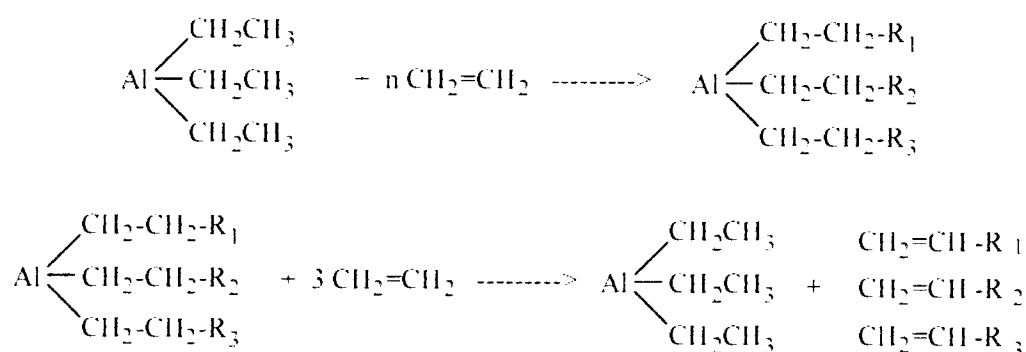
On remarquera toutefois que l'alkylat est ramifié, ce qui est un inconvénient puisque seules les chaînes linéaires sont suffisamment biodégradables. Depuis 1965, la plupart des pays industrialisés ont une législation qui limite considérablement la ramification des alkylats. On trouve donc maintenant seulement des chaînes linéaires dans les groupes lipophiles, qu'ils soient de type alkylbenzène ou de type oléfine.

### II-2-3-b- Paraffines, oléfines et alkylats linéaires : [36]

On a donc été amené à produire des alkylats linéaires soit par séparation de ceux-ci dans les coupes correspondantes de paraffines ou d'oléfines, soit par oligomérisation de l'éthylène. On extrait les paraffines linéaires des mélanges de distillation.

On peut d'autre part synthétiser une oléfine linéaire soit par oligomérisation de Ziegler soit par déshydratation d'alcools primaires provenant de la réduction catalytique d'acides gras. De ces deux procédés, le second qui se base sur une matière première naturelle est trop coûteux et n'est plus exploité.

Le procédé d'oligomérisation de Ziegler consiste à former une chaîne de polycondensation de l'éthylène sur un organométallique de type triéthyl-aluminium, et à casser ces chaînes pour les récupérer.



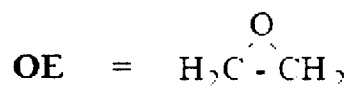
**Figure 8 :** procédé d'oligomérisation de Ziegler.

### II- 2-4. Substances intermédiaires : [36]

#### II-2-4-a- Oxyde d'éthylène : [36]

L'oxyde d'éthylène fut découvert il y a plus de cent ans. Toutefois, ce n'est qu'après la première guerre mondiale que l'on a appris à le fabriquer par oxydation directe de l'éthylène par l'air sur un catalyseur à base d'argent (300 °C, 10 atm.).

L'oxyde d'éthylène est un gaz très instable et de manipulation dangereuse, car il possède une structure moléculaire cyclique qui est en permanence sous tension. La Figure 4 indique la formule développée de l'oxyde d'éthylène et les valeurs des angles.



**Figure 9:** Oxyde d'éthylène noté **OE** dans les formules.

#### II-2-4-b- Alcools éthoxylés: [36]

Les alcools linéaires en C12-16 s'utilisent pour fabriquer les ester-sulfates employés comme détergents ou agents moussants dans les shampoings, les pâtes de dentifrices et les produits lave-vaisselle.

On les utilise aussi de plus en plus comme groupe lipophile dans les surfactifs non-ioniques sans benzène, depuis que l'industrie essaie d'éliminer le groupement aromatique à la fois pour des raisons de coût et parce qu'il a été démontré qu'il avait des propriétés cancérigènes.

On peut fabriquer ces alcools par hydrogénation modérée des acides gras naturels, mais cela n'est pas suffisant, et c'est en plus trop coûteux.

On a donc recours à des méthodes de synthèse organique. Il en existe deux. La première consiste à oxyder le complexe tri-alkyl aluminium de Ziegler et d'hydrolyser l'éther formé. C'est le procédé ALFOL (*alpha-olefin-alcohol*) de CONOCO.

La deuxième est le procédé OXO, qui consiste à une hydroformilation d'une oléfine. C'est le plus important du point de vue industriel; il produit un mélange d'alcools primaires et secondaires.



Les origines des surfactifs sont résumées dans la figure suivante :

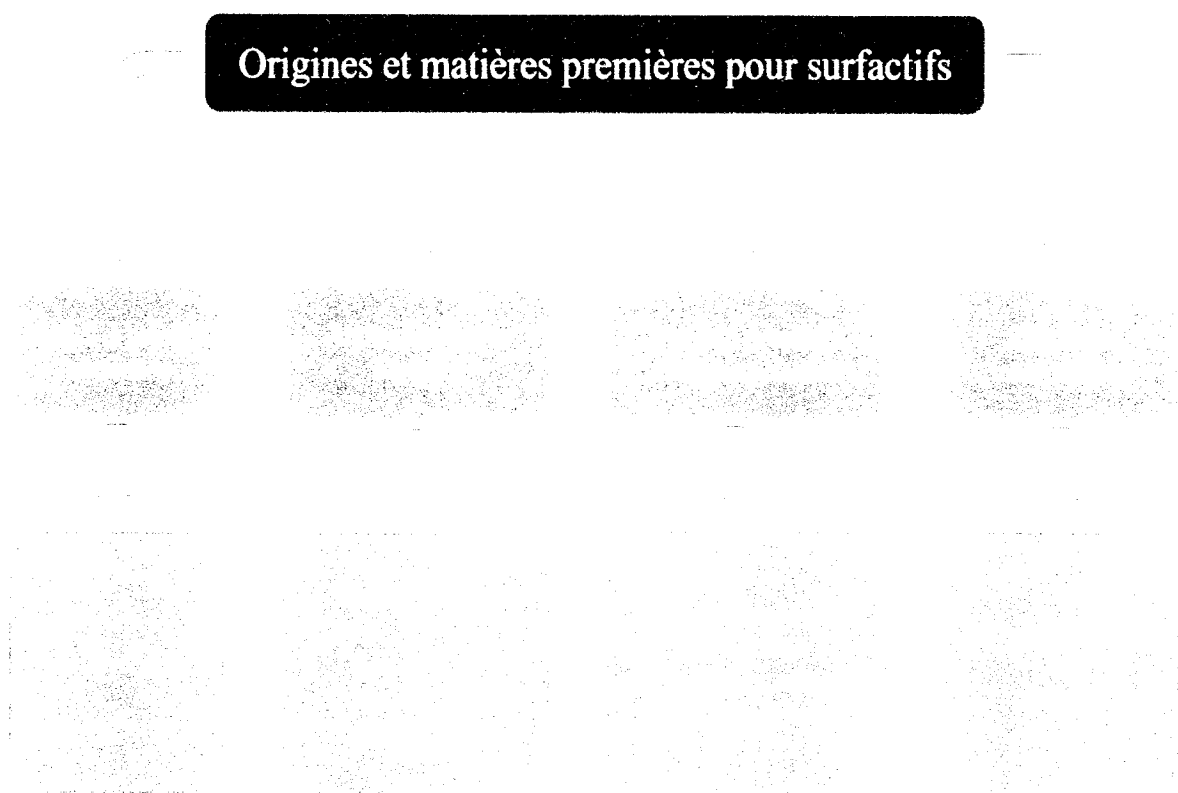


Figure 10 : Origines et matières premières pour surfactifs.



## II-3-Les différents types de Surfactifs: [18]

Les agents surfactifs sont généralement classés selon la nature du groupe hydrophile.

On distingue quatre classes principales : les surfactifs anioniques, cationiques, amphotères et non ioniques.

### II-3-1- Les surfactifs anioniques : [18]

Ce sont les surfactants les plus largement utilisés en industrie, en raison du faible coût de leur fabrication. Ils rentrent ainsi dans la formulation de tous les types de détergents pratiquement. Pour obtenir un effet détergent optimal, la chaîne hydrophobe doit être un groupe alkyl linéaire d'une longueur de 12-16 atomes de carbones. Les industriels préfèrent les chaînes linéaires car elles présentent une plus grande efficacité et sont plus enclines à se dégrader dans la nature que les chaînes ramifiées. Les groupes hydrophiles les plus couramment utilisés sont les carboxylates, les sulfates, les sulfonates et les phosphates. La formule générale des surfactifs anioniques peut être présentée comme suit :

- Carboxylates:  $C_nH_{2n+1}COO^- X$
- Sulfates:  $C_nH_{2n+1}OSO_3^- X$
- Sulfonates:  $C_nH_{2n+1}SO_3^- X$
- Phosphates :  $C_nH_{2n+1}OPO(OH)O^- X$

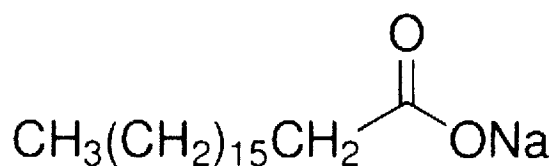
Avec  $n = 8-16$  atomes et  $X$  généralement  $Na^+$ .

Plusieurs autres surfactifs anioniques sont commercialisés, comme les sulphosuccinates, les isethionates, et les taurates, et ils sont parfois utilisés pour des applications spéciales.

#### II-3-1-1- Les carboxylates : [18]

Ce sont probablement les premiers surfactifs connus puisqu'ils constituent les savons antiques, exemple : les stéarates de potassium ou de sodium,  $C_{17}H_{35}COONa$ , les myristates de sodium  $C_{14}H_{29}COONa$ . Le groupe alkyl pourrait comprendre des parties insaturées comme l'oléate de sodium qui présente une double liaison au niveau du  $C17$  de la chaîne alkyl.

La majorité des savons commerciaux sont un mélange d'acides gras extraits du suif, de l'huile de noix de coco, de l'huile de palme, etc.



**Figure 11:** Stéarate de sodium.

L'engouement pour ces savons simples est dû à leur faible coût, leur biodégradabilité et leur faible toxicité. Leur principal inconvénient étant leur forte propension à se précipiter dans les eaux contenant des ions bivalents comme  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$ .

Pour éviter cette précipitation dans les eaux dures, les carboxylates sont modifiés en introduisant des chaînes hydrophiles, par exemple : les éthoxy-carboxylates avec une structure générale  $\text{RO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{COO}^-$ , les esters carboxylates contenant un groupe hydroxyle ou multi  $\text{COOH}$ , les sarcosinates qui contiennent un groupe amide ayant la structure générale  $\text{RCON}(\text{R}')\text{COO}^-$ .

L'ajout de groupes éthoxylés augmente la solubilité de l'eau et renforce la stabilité chimique (absence d'hydrolyse). Les éther-carboxylates modifiés sont également plus compatibles avec les électrolytes et avec d'autres surfactifs non ioniques, amphotères et quelques surfactifs cationiques. Les ester-carboxylates sont très solubles dans l'eau, mais subissent l'hydrolyse. Les sarcosinates ne sont pas très solubles dans l'acide ou les solutions neutres mais se solubilisent bien dans les milieux alcalins. Ils sont compatibles avec les autres surfactifs anioniques, non ioniques et cationiques. Les phosphates d'ester ont des propriétés intéressantes vu qu'ils sont des intermédiaires entre les surfactants non ioniques éthoxylés et les dérivés sulfatés. Ils présentent une bonne compatibilité avec les adjuvants inorganiques et peuvent être de bons émulsifiants. Un sel spécifique d'acide gras est l'acide 12-hydroxystéarique de lithium, qui constitue le composant majeur des lubrifiants.

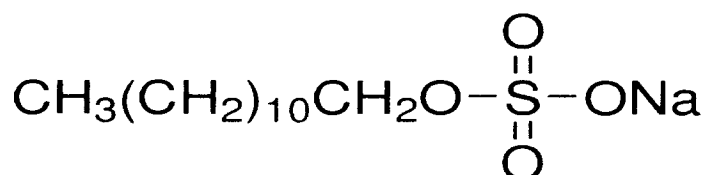
### II-3-1-2- Les sulfates : [18]

Les sulfates constituent la plus grande et plus importante classe de surfactifs synthétiques, produits par la réaction d'un alcool avec l'acide sulfurique, ce qui en fait des esters d'acide sulfuriques. En pratique, l'acide sulfurique est rarement utilisé et est remplacé par des mélanges dioxyde/air chlorosulfonique ou sulfurique. Cependant, vu leur instabilité chimique

(hydrolysant l'alcool, notamment en solutions acides), ils sont désormais détrônés par les sulfonates, stables chimiquement.

Les propriétés des surfactants sulfatés dépendent de la nature de la chaîne alkyl et du groupe sulfate. Les sels de métal alcalin présentent une bonne solubilité dans l'eau, mais tendent à être affectés par la présence d'électrolytes.

Le surfactif sulfaté le plus courant est le sulfate dodécyl de sodium (parfois appelé sulfate lauryl de sodium), qui est abondamment utilisé pour diverses applications industrielles. A température ambiante (25°C), ce surfactif est bien soluble et 30% des solutions aqueuses sont assez fluides (viscosité basse). En revanche, au-dessus de 25°C, le surfactif peut s'isoler et former une pâte molle lorsque la température tombe par-dessus le point de Kraft (La température au-dessus de laquelle la solubilité du surfactif augmente rapidement suivant l'augmentation de la température).



**Figure 12** : Sulfate dodécyl de sodium.

A l'instar des carboxylates, les sulfates sont chimiquement modifiés pour changer leurs propriétés. La modification la plus courante est l'introduction d'unités d'oxyde d'éthylène dans la chaîne, par exemple : le dodécyl 3-mole éther sulfate de sodium, qui est essentiellement un dodécyl alcool traité par 3 moles d'oxyde d'éthylène puis sulfaté et neutralisé à l'aide de la soude. La présence du poly oxyde d'éthylène confère à la molécule une solubilité meilleure que celle des alcools sulfatés linéaires. De plus, le surfactif devient plus compatible avec les électrolytes dans les milieux aqueux. Les éthers sulfates sont en outre plus stables chimiquement que les sulfates d'alcool.

### II-3-1-3- Les sulfonates : [18]

Dans les sulfonates, l'atome de soufre est directement lié à l'atome de carbone du groupe alkyl, conférant à la molécule une stabilité à l'encontre de l'hydrolyse, comparée aux sulfates (où l'atome de soufre est indirectement lié au carbone de la partie hydrophobe via un atome d'oxygène). Les sulfonates d'alkyl aryle sont les plus courants de cette classe (exemple : le sulfonate d'alkyl benzène de sodium) et ceux-ci sont habituellement préparés par la réaction de l'acide sulfurique avec les hydrocarbures d'alkyl aryle, exemple : dodécyl benzène. Une classe spéciale de surfactifs sulfonates sont les sulfonates de naphthalène et d'alkyl naphthalène, couramment utilisés comme dispersants.

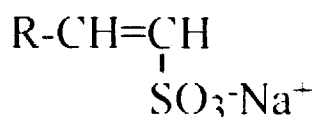
Comme avec les sulfates, une modification chimique est effectuée en introduisant des unités d'oxyde d'éthylène, par exemple : le sodium nonyl phénol 2-mole éthoxylate éthane sulfonate,  $C_9H_{19}C_6H_4(OCH_2CH_2)_2 SO_3^- Na^+$ .

Les sulfonates de paraffine sont produits par sulfo-oxydation de paraffines linéaires à l'aide de dioxyde de soufre et d'oxygène, catalysée par l'ultraviolet ou les radiations gamma.

L'acide d'alcane sulfonique résultant est neutralisé avec le NaOH. Ces surfactants ont une excellente solubilité dans l'eau et une bonne biodégradabilité. Ils sont également compatibles avec plusieurs ions aqueux.

Les sulfonates d'alkyl benzène linéaires (LABS) sont produits à partir de l'alkyl benzène, et la longueur de la chaîne d'alkyl peut varier de C8 à C15 ; leurs propriétés sont essentiellement influencées par le poids moléculaire moyen et le nombre de carbones de la chaîne d'alkyl latérale. L'inconvénient fondamental des LABS est leur effet nocif sur la peau, d'où l'impossibilité de les utiliser dans les produits de soin personnel.

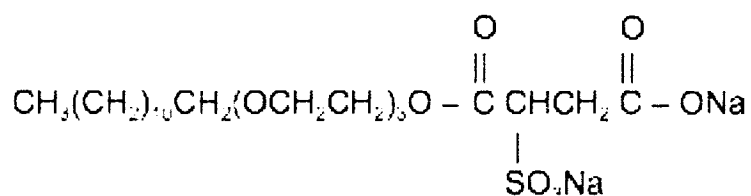
Une autre classe de sulfonates est la classe des alpha-oléfine sulfonates, préparés par la réaction d'alpha-oléfine linéaire avec le trioxyde de soufre.



**Figure 13** : Alpha-oléfine sulfonate.

Une classe spéciale de sulfonates est celle des sulfosuccinates, qui sont des esters d'acide sulfosuccinique. Aussi bien les mono que les diesters sont produits. Un diester largement utilisé dans plusieurs formulations est le di (2-éthylhexyl) sulfosuccinate de sodium,

commercialisé sous le nom d'Aérosol OT. Les diesters sont à la fois solubles dans l'eau et dans plusieurs solvants organiques. Ils sont particulièrement utiles pour la préparation de microémulsions eau dans l'huile.



**Figure 14 :** Sulfosuccinate.

#### II-3-1-4- Les surfactifs anioniques contenant du phosphate : [18]

Les alkyl phosphates et les alkyl éther phosphates sont fabriqués en traitant un alcool gras ou des éthoxylates d'alcool avec un agent phosphorylant, usuellement du pentoxyde phosphorique,  $\text{P}_4\text{O}_{10}$ . La réaction engage un mélange de mono et diesters d'acide phosphorique. Les proportions des deux esters sont déterminées par les proportions des réactifs et par la quantité d'eau présente dans le mélange de la réaction. Les propriétés physicochimiques des surfactifs à alkyl phosphate dépendent du ratio des deux esters. Ils sont utilisés en industrie métallique pour leur effet anticorrosif.

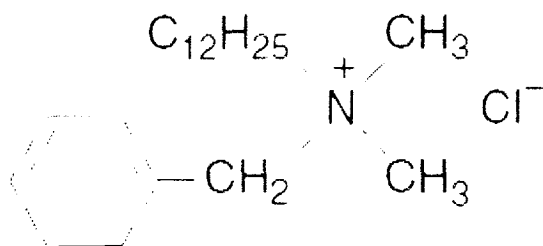
#### II-3-2- Les surfactifs cationiques: [18]

Les surfactants cationiques les plus connus sont les composés d'ammonium quaternaire ayant la formule générale  $\text{R}'\text{R}''\text{R}'''\text{R}''''\text{N}^+\text{X}^-$ , où  $\text{X}^-$  est généralement un ion chlorure et R représente les groupes d'alkyl.

Une classe de surfactifs anioniques très courante est celle des Chlorure d'alkyl triméthyle ammonium, où R contient de 8- 18 atomes de carbone, exemple : le chlorure de dodécyl triméthyle d'ammonium,  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}(\text{CH}_3)_3\text{NCl}$ .

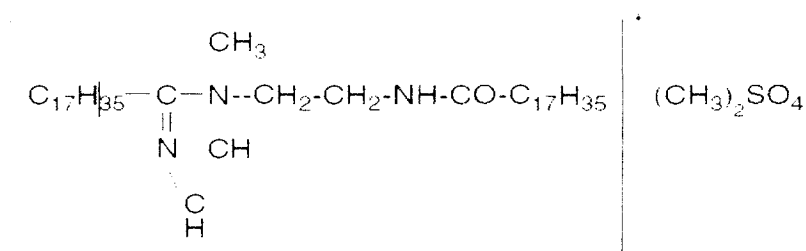
Une autre classe de surfactifs cationiques est celle contenant deux groupes d'alkyl à longue chaîne, chlorure de dialkyl diméthyle d'ammonium, les groupes d'alkyl ayant une longueur de chaîne de 8-18 atomes de carbone. Ces surfactifs dialkyl sont moins hydrosolubles que les composés monoalkyl quaternaires, mais sont communément utilisés dans l'industrie des détergents.

Un surfactant cationique très largement utilisé est le chlorure d'alkyl diméthyle benzyle d'ammonium (dit chlorure de benzalkonium et largement utilisé comme bactéricide).



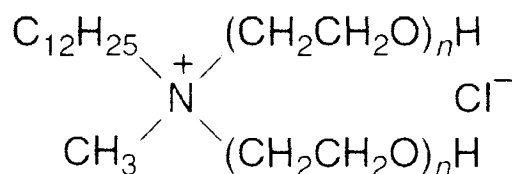
**Figure 15 :** Chlorure d'alkyl diméthyle benzyle d'ammonium.

Les imidazolines peuvent aussi former des produits quaternaires, le produit le plus commun étant le dérivé « *ditallow* » quaternisé avec le diméthyle sulfate.



**Figure 16 :** Ditallow quaternisé avec le diméthyle sulfate.

Les surfactifs cationiques peuvent également subir une modification par incorporation de chaînes de poly (éthylène oxyde), par exemple : le chlorure de dodécyl méthyle poly (éthylène oxyde) d'ammonium.



**Figure 17 :** Chlorure de dodécyl méthyle poly (éthylène oxyde) d'ammonium.

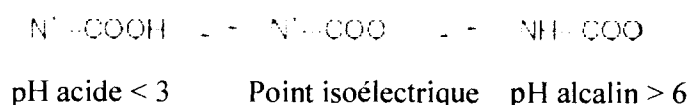
Les surfactifs cationiques sont généralement hydrosolubles lorsqu'il s'agit d'un seul groupe alkyl à longue chaîne. Ils sont généralement compatibles avec la majorité des ions inorganiques et l'eau dure, mais sont incompatibles avec les métasilicates et les phosphates condensés. Ils sont également incompatibles avec les structures de nature protéiniques.

Les surfactants cationiques sont généralement stables vis-à-vis des variations du pH, acides ou alcalines. Ils sont incompatibles avec la plupart des surfactifs anioniques, mais sont compatibles avec les non ioniques. Ils sont insolubles dans les huiles d'hydrocarbure. En revanche, les surfactifs cationiques ayant deux chaînes alkyl ou plus sont solubles dans les solvants à hydrocarbures, mais deviennent seulement dispersibles dans l'eau (peuvent former des bicouches). Ils sont généralement stables chimiquement et tolèrent bien les électrolytes. L'usage principal des surfactifs cationiques tient au fait qu'ils ont tendance à s'adsorber aux surfaces chargées négativement, par exemple : anticorrosifs pour l'acier, dispersants pour les pigments inorganiques, agents antistatiques pour les plastiques, bactéricides...etc.

### II-3-3- Les surfactifs amphotères (Zwitterioniques) : [18]

Ces surfactifs comprennent des groupes cationiques et anioniques. Les amphotères les plus connus sont les N-alkyl bétaïnes, qui sont des dérivés de triméthyle glycine  $(\text{CH}_3)_3\text{NCH}_2\text{COOH}$ . Le lauryl amido-propyl diméthyle bétaïne  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{CON}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOH}$ . Ces alkyl bétaïnes sont parfois dits glycinates d'alkyl diméthyle.

La caractéristique principale des surfactifs amphotères est leur dépendance du pH de la solution dans laquelle ils sont dissouts. Dans les solutions à pH acide, la molécule acquiert une charge positive et se comporte comme un surfactant cationique, alors que dans les solutions alcalines, ils deviennent chargés négativement et se comportent comme des surfactifs anioniques. Un pH spécifique au niveau duquel les deux groupes ioniques sont ionisés (point isoélectrique de la molécule).



**Figure 18** : Variation de la charge d'un surfactif amphotère en fonction du pH.

Les surfactifs amphotères sont dits Zwitterioniques.

Ils sont solubles dans l'eau, mais la solubilité est à son minimum au point isoélectrique. Ils présentent une excellente compatibilité avec les autres surfactifs, formant des micelles mixtes. Ils sont chimiquement stables aussi bien dans les acides que dans les alcalins. L'activité superficielle des amphotères varie considérablement suivant la distance entre les groupes chargés, ayant son apogée au niveau du point isoélectrique.

Une autre classe d'amphotères est celle des N-alkyl amino-propionates ayant la structure suivante :  $R-NHCH_2CH_2COOH$ . Le groupe NH peut réagir avec un autre acide (exemple : acrylique) pour former un amino-di-propionate  $R-N(CH_2CH_2COOH)_2$ .

Les produits à base d'alkyl imidazoline peuvent être obtenus par la réaction d'alkyl imidazoline avec un chloro-acide. Toutefois, le noyau d'imidazoline se brise lors de la formation de l'amphotère.

Les variations de la charge des surfactifs amphotères affectent leur propriétés, comme le mouillage, la détergence, la production de mousse, ...etc. Au point isoélectrique, les propriétés des amphotères ressemblent étroitement à celles des non ioniques. Au-dessous et au-dessus du point isoélectrique, les propriétés sont celles des cationiques et des anioniques respectivement. Les surfactifs zwitterioniques ont d'excellentes propriétés dermatologiques. Ils ont un très faible effet irritant sur les yeux, et sont fréquemment utilisés dans les shampoings et autres produits cosmétiques.

#### **II-3-4- Les surfactifs non ioniques : [18]**

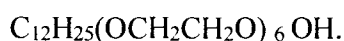
Les surfactifs non ioniques les plus connus sont ceux à base d'oxyde d'éthylène, dits surfactifs éthoxylés. Plusieurs classes peuvent être distinguées : Les éthoxylates d'alcool, les éthoxylates d'alkyl phénol, les éthoxylates d'acides gras, les éthoxylates de monoalkaolamide, les ester éthoxylates de sorbitan, les amines éthoxylates, et les surfactants polymériques (copolymères d'oxyde d'éthylène- oxyde de propylène).

Une autre importante classe des non ioniques est celle des produits poly-hydroxylés comme les esters de glycol, les esters de glycérol (et polyglycérols), les esters de glucosides (et polyglucosides) et les esters de sucrose.



**II-3-4-1- Les éthoxylates d'alcool : [18]**

Ils sont généralement produits par l'éthoxylation de chaînes d'alcool gras comme le dodécanol. Plusieurs nom génériques sont donnés à cette classe, comme « Alcools gras éthoxylés », alkyl polyoxyéthylène glycol,...etc. L'exemple typique est le dodécyl hexaoxyéthylène glycol mono éther qui a la formule chimique suivante :



La solubilité des éthoxylates d'alcool dépend à la fois de la longueur de la chaîne alkyl et du nombre d'unités d'oxyde d'éthylène dans sa structure. Les molécules avec une chaîne moyenne de 12 atomes de carbone et contenant plus de cinq unités d'oxyde d'éthylène sont généralement solubles dans l'eau à température ambiante.

**II-3-4-2- Les éthoxylates d'alkyl phénol : [18]**

Ils sont préparés par la réaction de l'oxyde d'éthylène avec un alkyl phénol. Les plus courants produits de cette classe sont ceux à base de nonyl phénol. Ils ont un faible coût de fabrication, mais leur biodégradabilité est médiocre et leur effet toxique est considérablement important (le produit de dégradation, le nonyl phénol, est d'une redoutable toxicité). En dépit de ces inconvénients, les éthoxylates de nonyl phénol sont encore utilisés en industrie, pour leur aptitude à se solubiliser à la fois en milieux aqueux et non-aqueux, pour leurs excellentes propriétés émulsifiante et dispersante.

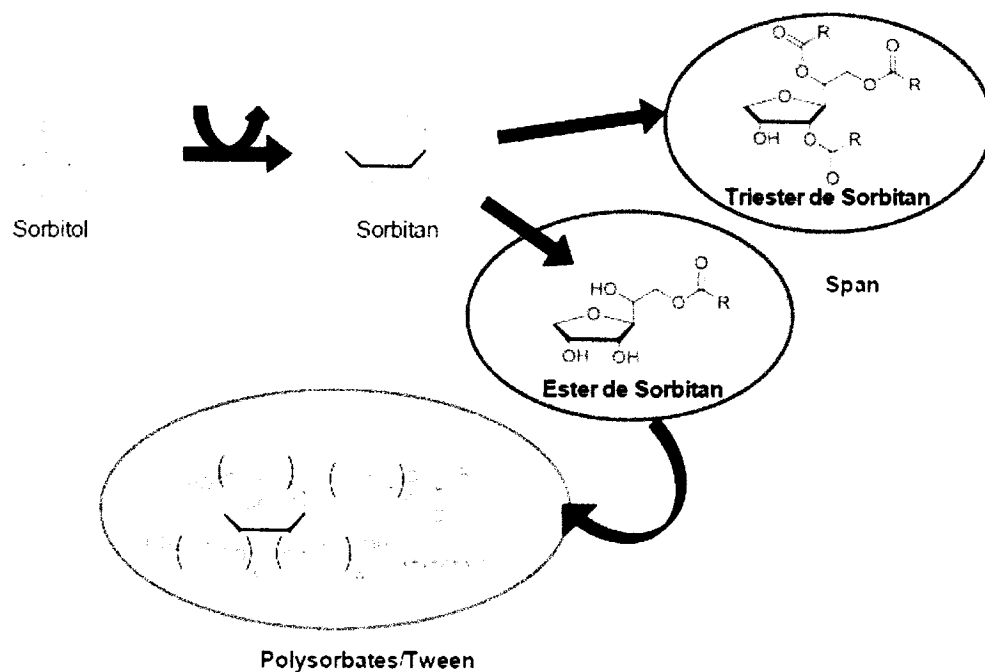
**II-3-4-3- Les éthoxylates d'acide gras : [18]**

Ils sont produits par la réaction de l'éthylène oxyde avec un acide gras ou un polyglycol, ils ont la formule générale suivante :  $RCOO-(CH_2CH_2O)_n H$ . Quand un polyglycol est utilisé, un mélange de mono et diesters ( $RCOO-(CH_2CH_2O)_n -OCOR$ ) est obtenu. Ces surfactifs sont généralement solubles dans l'eau, à condition que la chaîne alkyl ne soit pas trop longue et qu'il y ait assez d'unités d'éthylène glycol.

**II-3-4-4- Les esters de Sorbitan et leurs dérivés éthoxylés (les Spans et les Tweens) : [18]**

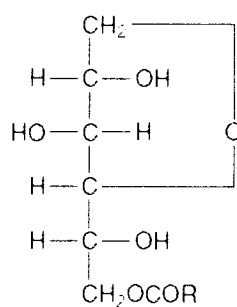
Les esters d'acide gras de sorbitan (Spans) et leurs dérivés éthoxylés (Tweens) sont très couramment utilisés.

Les esters de sorbitan sont obtenus par la réaction du sorbitol avec un acide gras à une très haute température (> 200°C). Après la déshydratation, le sorbitol donne le 1,4-sorbitan puis une estérification s'ensuit.



**Figure 19 :** Surfactifs dérivés du sorbitol. Ester de sorbitan et polysorbates.

Si une mole d'acide gras est mise en réaction avec une mole de sorbitol, on obtient un monoester ayant la formule générale suivante :



**Figure 20 :** Formule générale d'un monoester.

Les groupes OH peuvent subir une estérification pour donner des di et triesters. Plusieurs produits sont disponibles suivant la nature du groupe alkyl de l'acide et celle de l'ester en lui-même (mono, di ou triester) :

- Monolaurate de Sorbitan – Span 20
- Monopalmitate de Sorbitan – Span 40
- Monostéarate de Sorbitan – Span 60
- Mono-oléate de Sorbitan – Span 80
- Tristéarate de Sorbitan – Span 65
- Trioléate de Sorbitan – Span 85

Les dérivés éthoxylés des Spans (Les Tweens) sont obtenus par la réaction de l'oxyde d'éthylène avec l'un des groupes hydroxyle restants.

- Polyoxyéthylène (20) mono-lauréate de sorbitan– Tween 20
- Polyoxyéthylène (20) mono-palmitate de sorbitan – Tween 40
- Polyoxyéthylène (20) mono-stéarate de sorbitan – Tween 60
- Polyoxyéthylène (20) mono-oléate de sorbitan – Tween 80
- Polyoxyéthylène (20) tri-stéarate de sorbitan – Tween 65
- Polyoxyéthylène (20) tri-oléate de sorbitan – Tween 85

Dans l'appellation Tween 20, 40, 60, 65, 80,85 les numéros font référence au nombre total de groupe d'oxyéthylène ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) dans la molécule.

Le numéro suivant le polysorbate est relié au type d'acide gras associé avec la partie « polyoxyéthylène sorbitan » de la molécule.

Les surfactifs Span sont lipophiles. Ils sont généralement solubles ou dispersibles dans l'huile, formant des émulsions E/H. Les surfactifs Span sont très utilisés pour leurs excellentes propriétés d'émulsification.

Les surfactifs 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 émulsification H/E, dispersions ou solubilisations d'huiles, et mouillages.

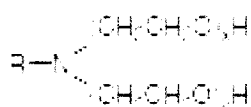
L'un des plus gros avantages des esters de sorbitan et de leurs dérivés est qu'ils sont approuvés comme additifs dans l'agro-alimentaire. Ils sont également largement utilisés dans les cosmétiques et les préparations pharmaceutiques.

#### II-3-4-5- Les graisses et huiles éthoxylées : [18]

Plusieurs graisses et huiles naturelles ont été éthoxylées, comme la lanoline (graisse de laine) et l'huile de ricin, pour être ensuite utilisées dans les produits pharmaceutiques comme solubilisants notamment.

#### II-3-4-6- Les amino-éthoxylates : [18]

Ils sont préparés par l'addition d'un oxyde d'éthylène à une amine grasse primaire ou secondaire. Avec les amines primaires, les deux atomes d'hydrogène du groupe amine réagissent avec l'oxyde d'éthylène pour donner le surfactif suivant :

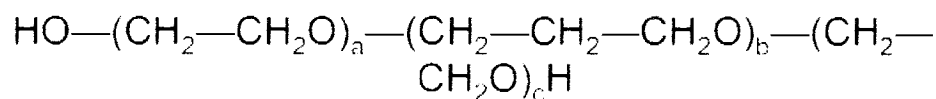


**Figure 21** : Formule générale d'un surfactif amino-éthoxylé.

Ces surfactifs se comportent comme des surfactifs cationiques s'il n'y a que peu d'unités d'oxyde d'éthylène et si le pH est bas. Cependant, à un pH neutre et avec un nombre important d'unités d'oxyde d'éthylène, ils tendent à se comporter comme des surfactifs non-ioniques. Ils ne sont pas solubles dans l'eau si le nombre d'unités d'oxyde d'éthylène est grand, mais sont solubles dans les solutions acides. A des valeurs de pH élevées, les éthoxylates d'amine sont hydrosolubles à condition que la chaîne alkyl ne soit pas trop longue.

#### II-3-4-7- Les copolymères d'oxyde d'éthylène-oxyde de propylène : [18]

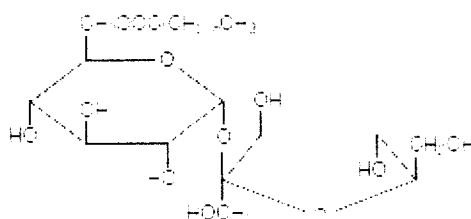
Ils pourraient être considérés comme des surfactifs polymériques. Ils sont commercialisés sous différents noms commerciaux : Pluronic, Synperonic, Poloxamers,...etc.



**Figure 22** : Structure d'un Poloxamer.

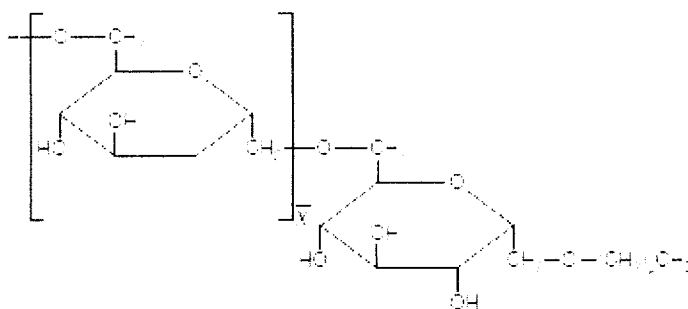
### II-3-4-8- Les surfactifs dérivés des mono et polysaccharides : [18]

Plusieurs surfactifs ont été synthétisés à partir de mono ou oligosaccharides suite à la réaction avec des groupes hydroxyle multifonctionnels. Le défi à surmonter est d'arriver à lier un groupe hydrophobe à la structure poly-hydroxyle. Plusieurs surfactifs ont été ainsi obtenus, par exemple : estérification du sucrose avec des acides gras ou des glycérides gras pour produire des esters de sucrose.



**Figure 23 :** Ester de sucrose.

Les surfactifs à base de sucre les plus intéressants sont les alkyl polyglucosides (APG) possédant la structure suivante :



**Figure 24 :** Structure d'un alkyl polyglucosides.

Ils sont produits par la réaction d'alcool gras avec le glucose. Ils sont bien estimés d'un point de vue écologique vu leur composition purement naturelle (glucose et alcools gras extraits d'huiles végétales). Les APG sont hydrosolubles. Ils sont stables en solutions neutres et alcalines, mais instables dans des solutions fortement acides.

### **II-3-5- Surfactifs Spécifiques- Surfactifs à base de Fluorocarbone et de Silicone : [18]**

Ces surfactifs ont la particularité de diminuer la tension superficielle de l'eau à moins de 20 mN m<sup>-1</sup> (la majorité des surfactifs décrits plus haut ne descendent pas au-delà de 20 mN m<sup>-1</sup>, typiquement aux environs de 25-27 mN m<sup>-1</sup>). Les surfactifs à base de fluorocarbone et de silicone sont parfois décrits comme des super-mouillants puisqu'ils ont un immense effet mouillant. Ils sont toutefois beaucoup plus chers que les surfactants traditionnels et ne sont ainsi utilisés que lorsqu'une très basse tension superficielle est désirée.

Les surfactifs à base de fluorocarbone jouissent d'une bonne stabilité et sont d'excellents agents mouillants.

Les surfactifs à base de silicone, parfois appelés « organo-silicones », sont largement utilisés comme agents de propagation.

### **II-3-6- Les surfactifs polymériques : [18]**

Les surfactifs de cette classe ont suscité un grand intérêt récemment, notamment pour leur application comme stabilisants dans les suspensions et les émulsions. Plusieurs surfactants polymériques sont commercialisés sous différentes appellations, comme « Hypermers ». On pourrait considérer les copolymères oxyde d'éthylène-oxyde de propylène EO/PO comme des surfactifs polymériques, mais ils ont un bas poids moléculaire et présentent rarement des propriétés spécifiques. Les surfactifs à base de silicone pourraient également être vus comme polymériques. Toutefois, l'avènement de nouveaux surfactifs polymériques comme celui vendu sous le nom de « Hypermer CG6 » a permis d'avoir des applications spécifiques dans les dispersions.

Il existe de nombreuses variétés de familles des surfactifs, ces dernières sont différentes entre-elles que ce soit sur le plan structurel ou fonctionnel, et elles seront résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 2** : Les différentes familles et classes de surfactifs.

<b>Surfactifs ioniques</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Carboxylates.</li> <li>2. Sulfates.</li> <li>3. Sulfonates.</li> <li>4. Phosphates.</li> </ol>
<b>Surfactifs cationiques</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ammonium quaternaire.</li> <li>2. Chlorure d'alkyl triméthyl ammonium.</li> <li>3. Chlorure de dialkyl diméthyl d'ammonium.</li> </ol>
<b>Surfactifs amphotères</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. N-alkyl bétaine.</li> <li>2. Imidazolines.</li> </ol>
<b>Surfactifs non-ioniques</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ethoxylates d'alcool.</li> <li>2. Ethoxylates d'alkyl phénol.</li> <li>3. Ethoxylates d'Acides gras.</li> <li>4. Esters de sorbitan et leurs dérivés éthoxylés (Spans et les tweens).</li> <li>5. Graisses et huiles éthoxylées.</li> <li>6. Amino éthoxylates.</li> <li>7. Copolymères d'Oxyde d'éthylène- Oxyde de propylène.</li> <li>8. Surfactifs dérivés de mono, polysaccharides.</li> </ol>
<b>Surfactifs spécifiques</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Surfactifs à base de Fluorocarbone et de silicone.</li> </ol>
<b>Surfactifs polymères</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hypermers.</li> <li>2. Copolymères oxyde d'éthylène-oxyde de propylène EO/PO.</li> <li>3. Surfactifs à base de silicone.</li> </ol>

# Chapitre III : Propriétés des surfactifs



## Chapitre III : Propriétés des surfactifs.

Depuis quelques années, les structures colloïdales formées spontanément sont devenues un groupe important des matériaux avancés. De nombreux produits industriels tels les détergents, les peintures, les lubrifiants, les émulsions et les produits pharmaceutiques sont des dispersions colloïdales technologiques qui nécessitent la présence de surfactifs. En règle générale, le surfactif sert à contrôler la tension interfaciale, à émulsionner et à stabiliser les systèmes colloïdaux.

### I- Propriétés des surfactifs :

Les propriétés des surfactifs diffèrent d'un surfactif à un autre, et la connaissance de ces propriétés est importante car elle permet de choisir le surfactif le plus adéquat pour la préparation souhaitée :

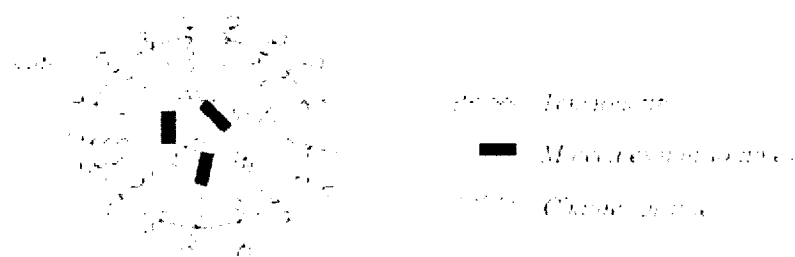
- Propriété solubilisante.
- Propriété détergente.
- Propriété mouillante.
- Propriété dispersante.
- Propriétés moussantes.
- Propriété émulsionnante.

#### I-1- Propriété solubilisante : [10]

Les effets solubilisants des surfactifs ont suscité une vive attention en raison de leurs action potentielle sur des composés relativement peu hydrosolubles comme le Phénol et le Benzène, les molécules aliphatiques et aromatiques, les molécules aromatiques polycycliques et les molécules hydrocarbonées à faible poids moléculaire.

Les surfactifs peuvent augmenter la solubilisation de certaines matières organiques pratiquement insolubles dans l'eau. Ce phénomène, est dû à l'incorporation de ces matières organiques dans les micelles des surfactifs. (Figure 1).

Les micelles sont des agrégats de molécules de surfactifs, qui se forment au sein du solvant, une fois que l'interface est saturée de monomères. La concentration à laquelle apparaissent les micelles est la concentration micellaire critique (CMC). L'importance pratique de cette application réside dans le fait qu'il est possible de solubiliser des composés déterminés dans des solvants dans lesquels ils seraient insolubles. Ainsi, il est possible de solubiliser des huiles dans des milieux polaires (eaux de toilette, lotions toniques, ... etc.) ou des substances hydrosolubles dans des milieux non polaires (maquillages, fards, ... etc.).



**Figure 1:** Solubilisation de molécules insolubles dans les micelles. [10]

## I-2-Propriété détergente:

La détergence est le processus correspondant à la séparation des salissures de leur substrat, par mise en solution ou en dispersion. De ce fait la détergence a pour effet le nettoyage des surfaces, et pour ceci elle fait intervenir plusieurs phénomènes physico-chimiques.

La capacité d'un surfactif à diminuer la tension interfaciale et la solubilisation induit des propriétés de détergence. Pour obtenir une bonne détergence, il est nécessaire non seulement d'abaisser la tension interfaciale mais aussi d'augmenter la concentration en surfactifs pour former des micelles.

Les détergents possèdent la propriété de diminuer les forces de tension superficielle car ils contiennent des surfactifs. Exemple : les surfactifs entourent les gouttes d'huile et se fixent à celles-ci par leur partie hydrophobe. L'ensemble goutte d'huile – surfactif forme une micelle. Sur la périphérie de la micelle se trouvent les parties hydrophiles qui rendent l'ensemble soluble dans l'eau. La micelle peut ainsi être éliminée au cours du lavage. Les micelles étant chargées électriquement, elles se repoussent, ce qui permet leur dispersion

dans l'eau.

En abaissant les forces de tension superficielle, le détergent facilite le mouillage des matériaux, et donc la pénétration de l'eau et du détergent lui-même à l'intérieur.

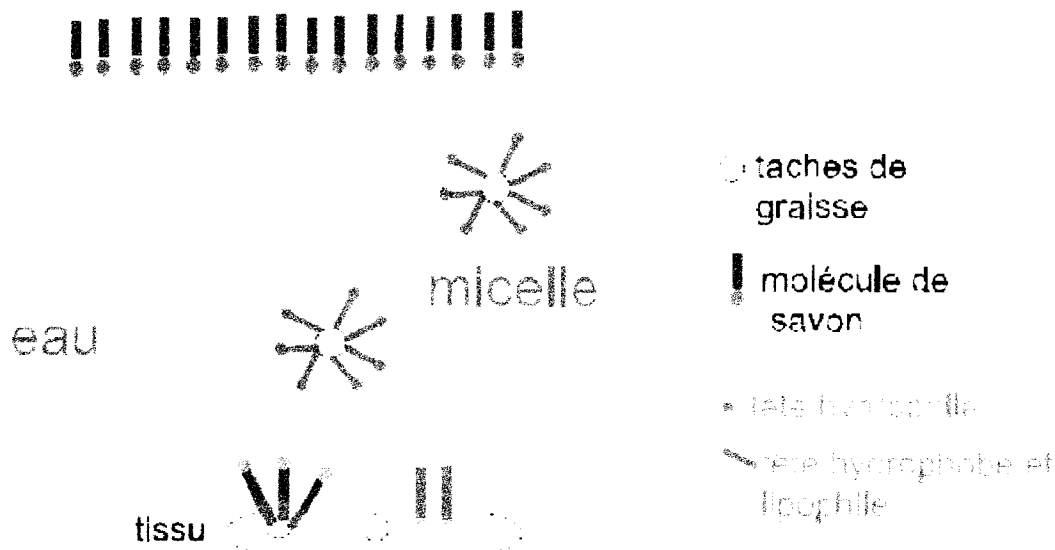


Figure 2: Pouvoir détergent des surfactifs.

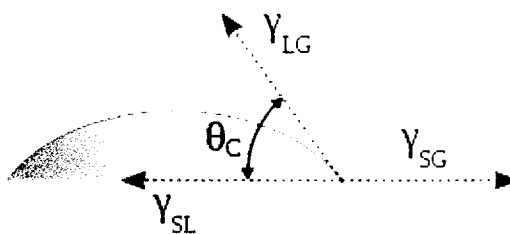
### I-3- Propriété mouillante : [34]

L'action mouillante est très importante dans les formes galéniques solides, dans lesquelles l'adsorption du surfactif sur la surface des particules hydrophobes facilitera leur mobilité et augmentera la vitesse de désagréation de celles-ci et libérera les principes actifs

Il est rare que cette activité se déroule seule (crèmes à raser, bains d'huile), on l'associe généralement à l'action nettoyante et dispersante d'autres préparations.

#### Méthode de mesure :

Le mouillage est lié au module d'Young-Dupré, Dans cette équation, l'angle de contact est exprimé en fonction des tensions de surface aux interfaces qui se dessinent entre l'air (V), le solide (S) et le liquide (L).



**Figure 3:** Schéma d'une goutte de liquide sur une surface solide idéale. L'angle entre la surface fluide et la surface solide est appelé angle de contact.

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{SV} - \gamma_{SL}}{\gamma_{LV}}$$

$\gamma_{SV}$ ,  $\gamma_{SL}$  et  $\gamma_{LV}$  désignent respectivement la tension superficielle des interfaces solide/vapeur, solide/liquide et liquide/vapeur. Cette loi théorique n'est cependant observée qu'avec des solides parfaits.

Plus l'angle de contact est faible et plus le liquide mouille la surface.

Cet angle de contact, permet de définir un type de mouillage (Figure 4 ci-dessous).

- $\theta = 180^\circ$ , le solide adhère simplement au liquide (mouillage nul).
- $\theta < 90^\circ$ , le solide est immergé par le liquide.
- $\theta < 1^\circ$ , il y a submersion (mouillage presque parfait).

Non  
mouillant

Mouillant

Parfaitement  
mouillant

$\theta = 180^\circ$

$\theta = 90^\circ$

$\theta < 1^\circ$

**Figure 4:** Schéma du mouillage d'une surface par des gouttes de différentes solutions.

#### **I-4-Propriété dispersante : [34]**

Ces propriétés sont utilisées pour préparer des dispersions en milieu liquide de solides finement divisés. L'instabilité d'une suspension peut se manifester par sédimentation et agglomération du solide (difficilement réversibles), par floculation (réversible). On estime que ce processus se déroule en étapes successives: mouillage du solide par le liquide par action humectante, fragmentation des agrégats de particules solides et inhibition de leur agglomération grâce à la formation d'une barrière énergétique.

#### **I-5- Propriété moussante : [34]**

##### **Généralités :**

Les mousses sont des dispersions de gaz dans une phase continue fluide. Elles peuvent être produites par introduction de bulles de gaz dans un liquide (bullage) mais, dans la majorité des cas, les mousses sont formées par battage. Dans ce cas, de larges bulles de gaz sont incorporées dans le liquide puis, elles sont fractionnées en bulles plus petites, par agitation violente. La formation des bulles, qui constituent la phase dispersée, engendre l'apparition d'une aire interfaciale importante, avec une tension superficielle élevée qui va tendre immédiatement à faire grossir les bulles, pour minimiser cette aire et donc, réduire l'énergie libre du système. La persistance des bulles n'est possible que si des agents surfactifs s'adsorbent à l'interface liquide/air et abaissent ainsi la tension interfaciale. La formation de mousse requiert donc la présence d'agents surfactifs qui s'adsorbent à l'interface eau-air. [2]

##### **Mesure des propriétés moussantes : [31]**

Les propriétés moussantes sont mesurées à l'aide de la méthode décrite par Padmashree and al.

3 g de surfactifs sont mélangés à 300 mL d'eau dans une éprouvette graduée d'1 L.

La suspension est agitée à 1600 tr/min pendant 5 min à l'aide d'un agitateur mélangeur.

Le volume est mesuré 30 s après l'agitation.



**Figure 5 :** Agitateur de pailleasse.

La capacité moussante (CM) est exprimée en pourcentage de volume (liquide + mousse) en utilisant la formule suivante :

$$CM = \frac{\text{Volume après agitation} - \text{Volume avant agitation}}{\text{Volume avant agitation}} \cdot 100$$

Le volume de mousse est enregistré à 5, 30, 60, 120 et 300 min après agitation.

La stabilité moussante (SM) est calculée en utilisant la formule suivante :

$$SM = \frac{\text{Volume de la mousse après un temps "t"}}{\text{Volume de mousse initial}} \times 100$$

## **I-6- Propriété émulsionnante : [34]**

### **Généralités :**

Les émulsions sont constituées d'un mélange de deux liquides non miscibles: une phase aqueuse et une phase lipidique.

Il existe deux types d'émulsions simples: les émulsions formées de gouttelettes d'eau contenues dans une phase dispersante d'huile (émulsion eau dans l'huile) et les émulsions

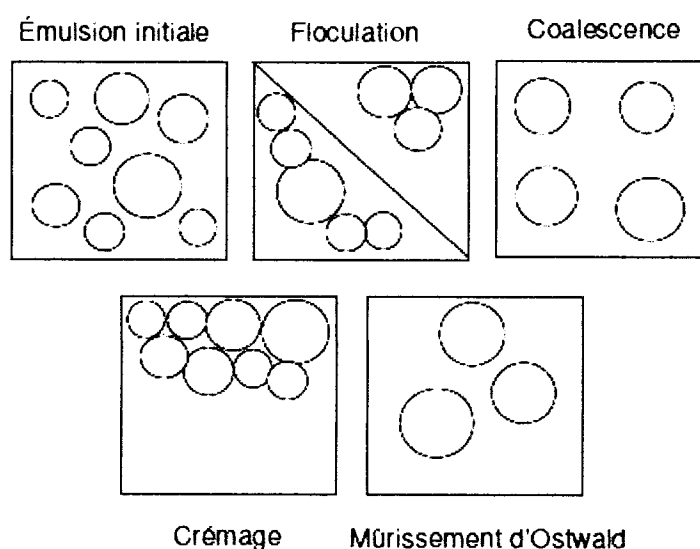
formées de gouttelettes d'huile contenues dans une phase dispersante aqueuse (émulsion huile dans l'eau).

Les émulsions sont des systèmes thermodynamiques instables.

Leur déstabilisation est principalement due à la conséquence de quatre mécanismes : la sédimentation ou le crémage, la floculation, la coalescence et le mûrissement d'Ostwald.

Le mûrissement d'Ostwald est le processus qui conduit au grossissement des grosses gouttelettes au détriment des plus petites, par transport de matière à travers la phase continue.

Ce phénomène est souvent négligeable dans les émulsions car les matières grasses présentes sont peu solubles dans l'eau. [2]



**Figure 6 :** Mécanismes de déstabilisation d'une émulsion.

La fonction émulsionnante est la fonction la plus importante pour la formulation des produits pharmaceutiques et parapharmaceutiques, vu que les émulsions présentent des avantages considérables sur les autres types de préparation : elles sont faciles à appliquer, relativement économiques grâce à leur concentration élevée en eau, et rendent possible l'usage simultané de substances hydrosolubles et liposolubles. Enfin elles présentent généralement un aspect agréable.

### Mesure des propriétés émulsionnantes : [21]

Les propriétés émulsifiantes sont mesurées en utilisant une méthode inspirée de celle décrite par Yasamatsu and al.

Les surfactifs (1,25 g) sont homogénéisés avec 50 mL d'eau pendant 30 s, avec un homogénéiseur à 11 000 tr/min.

De l'huile de tournesol (25 mL) est ajoutée à chaque échantillon, et le mélange est homogénéisé de nouveau à 11 000 tr/min pendant 90 s.

Le volume de l'émulsion est mesuré 30 s après l'homogénéisation.

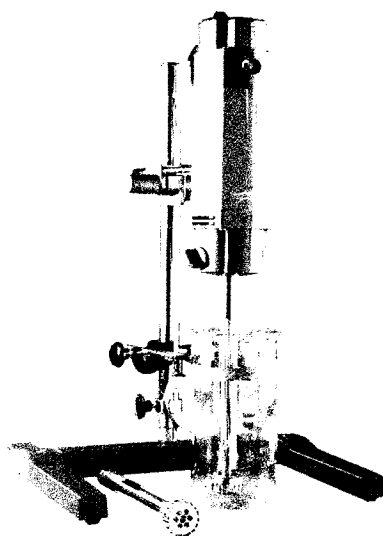


Figure 7: Homogénéiseur de paillasse.

La capacité émulsionnante (CE) est exprimée en pourcentage de volume en utilisant la formule suivante :

$$CE = \frac{\text{Volume de l'émulsion après agitation}}{\text{Volume total avant agitation}} \times 100$$

Les émulsions obtenues sont ensuite divisées de façon égale dans 3 tubes.

Le volume de l'émulsion est enregistré à 5, 30, 60, 120 et 300 min après homogénéisation.

La stabilité émulsionnante (SE) est exprimée en pourcentage de volume en utilisant la formule suivante :



$$SE = \frac{\text{Volume de l'émulsion après un temps "t"}}{\text{Volume initial de l'émulsion}} \times 100$$

Après agitation, **toutes les émulsions formées ont une capacité émulsionnante de 100%**.

La stabilité des émulsions au cours du temps est ensuite mesurée.

Les surfactifs cationiques possèdent de meilleures propriétés émulsifiantes que les surfactifs anioniques. [32]

## II- Critères de sélection des surfactifs :

Il existe différents concepts qui constituent des critères de choix du surfactif le plus approprié pour une formulation donnée :

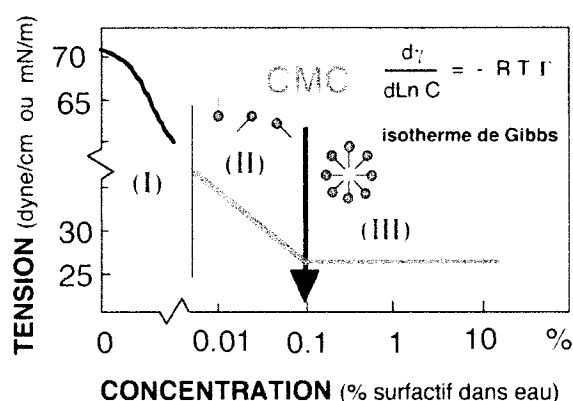
- CMC : Concentration Micellaire Critique.
- HLB : Balance lipophile hydrophile.
- Influence de la température (Température de Krafft pour les surfactifs ioniques et point de trouble pour les surfactifs non-ioniques).
- Diagramme de Winsor.
- HLD : différence lipophile hydrophile.
- Mobilité électrophorétique : potentiel zêta.

### II-1-Micelles et concentration micellaire critique (CMC) : [33]

#### Généralités :

À la surface eau-air, ou à l'interface huile-eau, on peut observer une brusque transition de polarité, ce qui est particulièrement favorable pour l'orientation, perpendiculairement à l'interface, des molécules L-H; dans cette situation, le groupe hydrophile H "baigne" dans la phase aqueuse, alors que le groupe lipophile L, se trouve dans un environnement non-polaire.

Ici, on traitera seulement de la variation de la tension superficielle avec la concentration du surfactif. Dans le cas d'une interface huile-eau, le problème est plus complexe, car le surfactif peut se solubiliser dans les deux phases; cependant, les phénomènes sont basiquement les mêmes.



**Figure 8** : La variation de la tension superficielle en fonction de la concentration de surfactif permet de déterminer la Concentration Micellaire Critique (CMC).

$$\frac{d\gamma}{d\ln C} = -RT\Gamma$$

Avec :

$\gamma$  : tension superficielle (N/m).

C : concentration.

R : constante des gaz parfaits.

T : température.

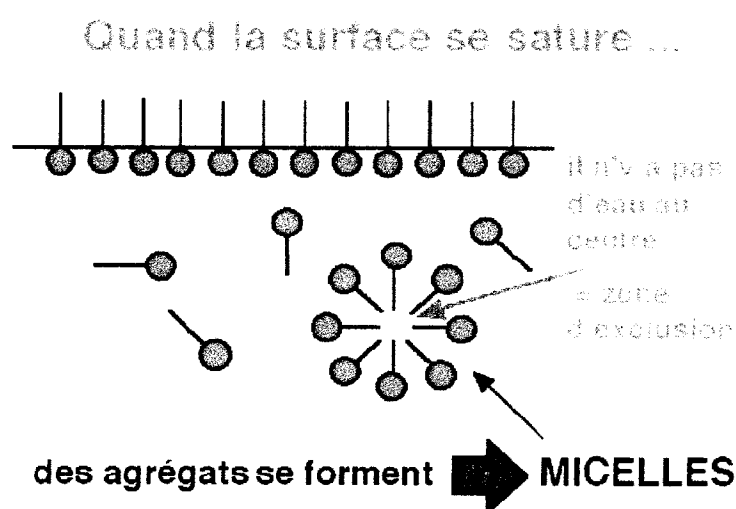
$\Gamma$  : l'excès de surface (mol/m<sup>2</sup>).

La **figure 8** indique la variation de la tension superficielle en fonction de la concentration du surfactif. À partir de la valeur qui correspond à l'eau pure (72 dynes/cm), on peut observer une **diminution** de la tension superficielle quand la concentration du surfactif augmente; dans cette première zone (I), la plus grande partie des molécules de surfactif sont adsorbées à la surface eau-air, et la concentration superficielle décroît rapidement.

À partir d'une certaine valeur, la surface est occupée par une couche monomoléculaire de surfactif et la tension interfaciale décroît de façon linéaire avec le logarithme de la concentration; selon l'**isotherme de Gibbs**, ceci indique que la concentration superficielle reste constante. Dans cette seconde zone (II) la surface est ainsi saturée et les molécules supplémentaires de surfactif doivent se solubiliser en phase aqueuse, ce qui est peu favorable du point de vue énergétique, du fait de la présence du groupe non-polaire L.

A partir d'une certaine concentration, la phase aqueuse se "sature" en molécules individuelles L-H, et l'on observe le passage à la troisième zone (III) de la figure 1, dans laquelle la tension superficielle reste constante. Dans cette région, n'importe quelle molécule supplémentaire de surfactif se trouve au-dessus de sa limite de "saturation" en phase aqueuse et sa "solubilisation" se produit en agrégats de type colloïdal, appelés micelles.

En milieu aqueux, les micelles peuvent regrouper plusieurs dizaines voire plusieurs centaines de molécules ; la dimension et la géométrie de ces conglomerats dépendent essentiellement de la structure du surfactif et de l'environnement physico-chimique. [13]



**Figure 9** : Agrégation des molécules de surfactifs sous forme de micelles.

La **figure 9** montre schématiquement que la structure micellaire satisfait la double affinité des molécules de surfactif.

La concentration micellaire critique (abrégée CMC) correspond à la **transition** entre les zones II et III de la Figure 1 ; en réalité ce n'est pas une valeur exacte, sinon un certain intervalle de concentration, qui peut être relativement large si le surfactif est un mélange d'espèces chimiques très différentes entre elles.

La concentration micellaire critique, qui correspond à la zone d'apparition des premières micelles peut-être détectée par de nombreuses méthodes, du fait que plusieurs propriétés présentent dans cette zone une discontinuité dans leur variation.

Du fait que la transition ne soit pas toujours très nette, on obtient en général la concentration micellaire critique en extrapolant les tendances observées au-dessus et au-dessous de la zone de changement de variation.

L'adjectif "critique" suggère qu'il s'agisse d'une sorte de transition de phase, laquelle peut s'assimiler à une "micro-précipitation".

La littérature spécialisée contient de nombreux articles sur les micelles et leurs possibles structures [16, 17].

Récemment, O'Connell et Brugman (1977) ont publié une analyse historique-bibliographique à ce sujet. En ce qui concerne le présent texte, on soulignera quatre propriétés fondamentales :

- 1) Au-dessus de la CMC, toute molécule supplémentaire de surfactif s'incorpore à l'intérieur des micelles et la concentration de surfactif en état moléculaire "monomérique" ou non-associé reste pratiquement constante; cependant il faut souligner que l'équilibre monomère-micellaire est de type dynamique, c'est-à-dire qu'il existe un échange permanent de molécules entre les micelles et la phase aqueuse [16,17]
- 2) La dimension des micelles (10-100 Å) et le nombre de molécules par micelle ou nombre d'agrégation dépendent du type de surfactif et de l'environnement physico-chimique (électrolyte, alcool, température).
- 3) La tension superficielle et interfaciale d'un système qui contient un surfactif pur ne varie pas quand la concentration de ce dernier dépasse sa CMC; en d'autres termes, on peut dire qu'un excès de micelles ne change en rien l'activité superficielle ou interfaciale. Cependant, l'amplitude des phénomènes de solubilisation micellaire varie en fonction de la quantité de micelles.
- 4) En dessous de la CMC, les propriétés thermodynamiques des solutions de surfactif (pression osmotique, abaissement cryoscopique, etc...) suivent des lois idéales ou régulières du même type que celles des solutions qui contiennent un soluté de grande dimension moléculaire.

À l'inverse, au-dessus de la CMC, on peut observer un comportement nettement non idéal et une activité pratiquement constante; dans certains cas extrêmes, on peut même obtenir des structures de type gel ou cristal liquide, avec à peine quelques pourcents de surfactif, ce qui indique qu'il existe des interactions très fortes.

### Mesure de la CMC: [33]

Il existe plusieurs méthodes de calcul de la CMC. La mesure de la tension superficielle entre l'air et une solution aqueuse contenant l'amphiphile, peut être mise en place.

La tension de surface est mesurée à l'aide d'un tensiomètre et est enregistrée en continue à 20°C.

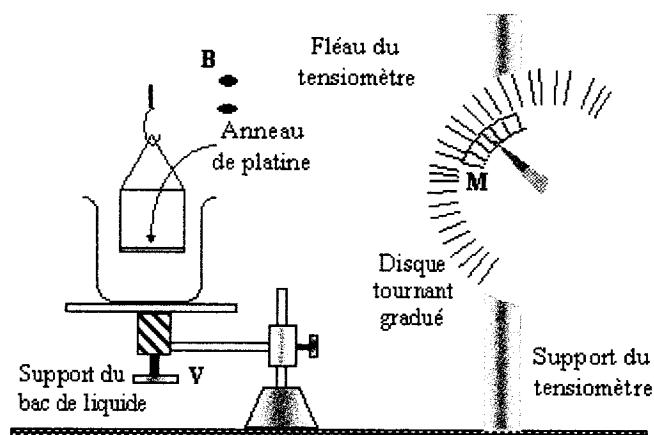
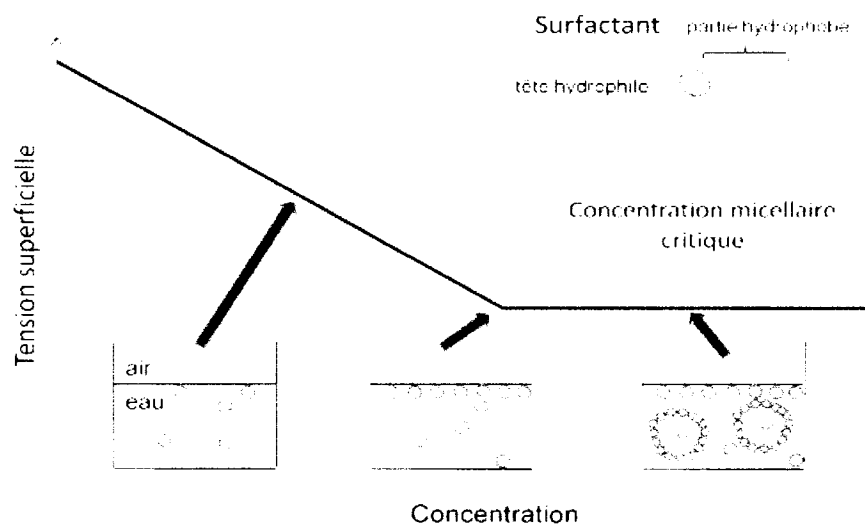


Figure 10 : Tensiomètre.

Plusieurs mesures sont réalisées avec une concentration croissante en amphiphile.

Lorsque ces concentrations sont inférieures à la CMC, l'amphiphile est libre en solution et la valeur de la tension superficielle diminue avec l'ajout d'amphiphiles.

Quand les concentrations sont supérieures à la CMC, des micelles se forment en solution et la valeur de la tension superficielle ne varie plus. (Figure 11).



**Figure 11:** Mesure de la CMC par calcul de la tension superficielle à l'interface eau/air.

La CMC est obtenue au point de rupture de la courbe: tension de surface en fonction du logarithme de la concentration du mélange.

**Remarque :**

- La CMC des éthers sulfates est moins élevée que celle du surfactif correspondant sans les unités d'éthylène oxyde.
- La CMC des surfactifs cationiques est proche de celle des surfactifs anioniques ayant la même longueur de chaîne alkyl.
- La CMC des surfactifs non ioniques est moins élevée que celle des anioniques correspondants avec la même longueur de la chaîne alkyl.

## II-2- HLB (hydrophilic/lipophilic balance): [40]

**Généralités:**

En 1949, Griffin a remarqué qu'une relation existait entre la nature d'un surfactif et ses propriétés comme agent tensioactif et émulsionnant. Il a introduit le concept de HLB (le Bilan Hydrophile-Lipophile), dans cette époque, qui a révolutionné les méthodes de formulation des émulsions et le maniement des surfactifs (Griffin, 1949).

La balance hydrophile–lipophile d'un surfactif ou HLB est un système de classification des surfactifs mis au point par Griffin. 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. [40]

Trente ans plus tard, ce concept ingénieux continue d'être utilisé, et malgré les imprécisions, on peut le considérer comme le milieu le plus répandu pour caractériser un surfactif. Becher et Griffin (1970, 1974) ont compilé quelques centaines d'articles qui se rapportent au HLB.

Le concept HLB se base sur une méthode expérimentale qui consiste à attribuer un certain nombre HLB aux agents émulsionnants à partir des données relatives à la stabilité d'une émulsion. Ce nombre HLB représente implicitement quelques paramètres et se rend compte du bilan Hydrophile-Lipophile du système.

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

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

- l'interaction pôle lipophile-phase grasse  $E_{co}$ ,
- l'interaction pôle hydrophile-phase polaire  $E_{cw}$ .

La méthode HLB simplifie ces interactions et ne s'intéresse qu'à la contribution du surfactif, c'est-à-dire ne prend en compte que l'importance relative du pôle hydrophile et du pôle hydrophobe le constituant. [24]

#### **Mesure et méthodes de calcul du HLB:**

La méthode HLB est donc basée sur cette compensation entre hydrophilie et lipophilie et associe à chaque surfactif le rapport:

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

Les surfactifs sont souvent utilisés en mélange : la valeur HLB d'un mélange binaire se calcule en première approximation par la relation linéaire suivante : [24]

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

Avec :

$m_1$  : masse du surfactif 1 dans la formulation,

$m_2$  : masse du surfactif 2 dans la formulation,

$HLB_1$  : valeur HLB du surfactif 1,

$HLB_2$  : valeur HLB du surfactif 2.

Plusieurs équations empiriques permettent de calculer la HLB à partir de la formule chimique du surfactif. [27]

- Pour les surfactifs non ioniques poly-éthoxylés (esters d'acides gras ou polyols poly-éthoxylés), la HLB est donnée par l'équation :

$$HLB = E + P / 5$$

Avec :

E : pourcentage en masse des motifs éthoxy,

P : pourcentage en masse de polyol.

- Lorsque la chaîne poly-éthoxylée est la seule partie hydrophile, la formule se simplifie :

$$HLB = E / 5$$

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

$$HLB = 20 [(1 - S) / A]$$



Avec:

S : indice de saponification de l'ester,

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

Les équations simples ci-dessus ne peuvent pas être utilisées pour des surfactifs contenant l'oxyde du propylène ou l'oxyde de butylène. En outre, ils ne peuvent pas être appliqués pour les surfactifs ioniques.

Davies a conçu une méthode pour calculer le nombre HLB des surfactifs de leurs formules chimiques, à l'aide de numéros de groupe empiriquement déterminés. Une valeur de groupe est attribuée à divers groupes de composants. Le tableau 1 ci-dessous résume les valeurs de groupe pour certains surfactifs.

**Tableau 1 : Les valeurs de groupe HLB. [40]**

-OSO <sub>3</sub> Na	38,7
-CO <sub>2</sub> K	21,1
-CO <sub>2</sub> Na	19,1
Sulfonate	11
Ester (cycle Sorbitan)	6,8
Ester (libre)	2,4
-CO <sub>2</sub> H	2,1
-OH (libre)	1,9
-O-	1,3
-OH (cycle Sorbitan)	0,5
-(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O)-	0,33
-CH-, -CH <sub>2</sub> -, -CH <sub>3</sub> , =CH-	0,475

Le HLB est donné par l'équation empirique suivante :

$$\text{HLB} = \sum \text{HLB}_{\text{groupes hydrophiles}} - \sum \text{HLB}_{\text{groupes hydrophobes}} + 7$$

Davies a montré que l'accord entre les nombres de HLB calculée à partir de l'équation ci-dessus et celles déterminées expérimentalement est tout à fait satisfaisant.

Une échelle de valeurs de HLB de 0 à 40 a ainsi été définie. [15]

[HLB de 0 à 8 : molécules à caractère lipophile

De 8 à 12 : intermédiaire

De 12 à 40 : molécules à caractère hydrophile. ]

**Tableau 2** : HLB des surfactifs les plus utilisés en Pharmacie. [40]

<b>Trioléate de sorbitan (Span 85)</b>	<b>1,8</b>
<b>Monostéarate de glycérol</b>	<b>3,8</b>
<b>Monostéarate de sorbitan (Span 60)</b>	<b>4,7</b>
<b>Monolaurate de sorbitan (Span 20)</b>	<b>8,6</b>
<b>Monostéarate de macrogol 400</b>	<b>11,6</b>
<b>Oléate de triéthanolamine</b>	<b>12</b>
<b>Polysorbate 80</b>	<b>14,9</b>
<b>Polysorbate 60</b>	<b>15</b>
<b>Polysorbate 20</b>	<b>16,7</b>
<b>Oléate de sodium</b>	<b>18</b>
<b>Lauryl sulfate de sodium</b>	<b>40</b>

Les Spans sont lipophiles, ils ont un HLB bas.

Les Tweens sont hydrophiles, ils ont un HLB relativement élevé.

Le tableau 3 ci-dessous résume les gammes HLB et il donne un guide pour la sélection des surfactifs pour une application particulière.

**Tableau 3** : Propriétés fonctionnelles des surfactifs en fonction du HLB. [40]

1,5 – 3	Anti-mousses
3 – 6	Emulsionnants eau dans huile
7 – 9	Agents de mouillage
8 – 18	Emulsionnants huile dans eau
13 – 15	Détergents
15 – 18	Solubilisants

#### **HLB critique :**

Le HLB critique d'une phase huileuse correspond au HLB du mélange de surfactif qui dans des conditions opératoires bien précises, permet d'obtenir avec cette phase huileuse et de l'eau, l'émulsion la plus stable. Il est encore appelé HLB optimal ou requis.

#### **Détermination du HLB critique d'une phase huileuse :**

Il ne peut se faire que par voie expérimentale. Sa détermination consiste à réaliser une série d'émulsions contenant chacune un mélange de surfactif de HLB différents.

Le HLB du mélange qui donne l'émulsion la plus stable est alors considéré comme le HLB critique de l'huile utilisée.

Les mélanges de surfactifs de HLB différents sont obtenus en tenant compte de la formule d'additivité des surfactifs :

*La formule d'additivité des surfactifs :*

$$HLB_m = x HLB_L + (1-x) HLB_H$$

$HLB_m$  :  $HLB_{\text{mélange}}$ .

$HLB_L$  : HLB du surfactif lipophile.

$HLB_H$  : HLB du surfactif hydrophile.

X : masse du surfactif lipophile.

1- X: la masse du surfactif hydrophile.

Pour déterminer le HLB critique ou optimal, les émulsions tests sont contrôlées de la manière suivante :

- Examen macroscopique.
- Examen microscopique.
- Détermination de la stabilité de l'émulsion.

Malgré ces limitations et son caractère empirique, il est certain que le concept de HLB est extrêmement utile ; sa généralité, en tenant en compte de certaines approches, indique qu'il possède une signification fondamentale; bien que quelques tentatives n'aient pas eu un succès, sa relation avec beaucoup de modèles récents tend à lui donner une base théorique plus solide.

## **II-3- Influence de la température :**

### **II-3-1- Température de Krafft (Surfactifs ioniques) : [33]**

Lorsque la température augmente, on constate que la solubilité des surfactifs ioniques a tendance à augmenter. Cette augmentation est relativement lente (voir Figure 12).

Cependant, à partir d'une certaine température, appelée « température de Krafft », on observe que la solubilité augmente très rapidement ; en réalité, on réalise la miscibilité dans tout l'intervalle de composition quelques degrés au-dessus.

Ceci indique que le mode de solubilisation du surfactif change à la température de Krafft: de solubilisation mono-moléculaire, il passe à une solubilisation micellaire.

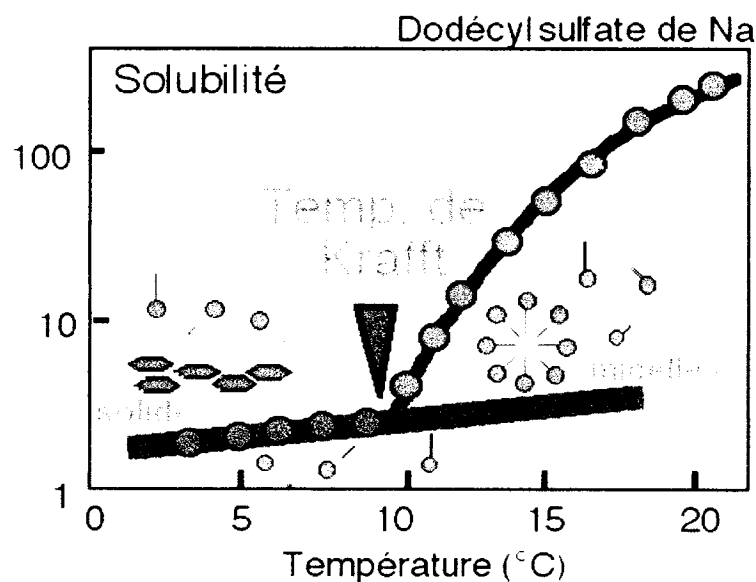
**Donc la température de Krafft correspond au point où la solubilité du surfactif atteint sa CMC.**

En dessous de la température de Krafft, le surfactif n'est pas assez soluble pour qu'il soit en concentration suffisante pour former des micelles, donc l'équilibre se fait entre une solution mono-moléculaire et le surfactif solide précipité.

Du fait que la température de Krafft correspond au point d'intersection de la courbe de solubilité et de la courbe de la CMC en fonction de la température, elle dépend de n'importe quel effet susceptible d'affecter la CMC.

Ainsi on observe que la température de Krafft augmente avec la longueur du groupe lipophile du surfactif.

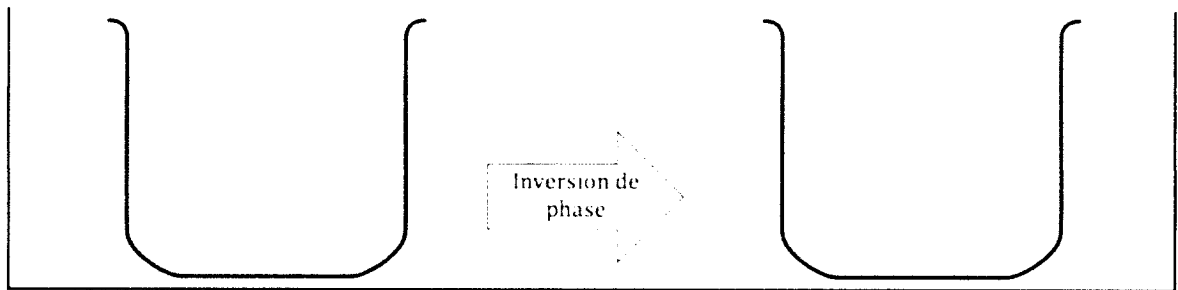
Quant à l'effet des électrolytes, il est plus difficile à interpréter, car ceux-ci produisent un effet tant sur la CMC que sur la courbe de solubilité. Selon l'effet dominant, il se produit une augmentation de solubilité (salting-in) qui peut conduire jusqu'à une solubilisation micellaire, ou une diminution de solubilité (salting-out) ayant pour résultat la précipitation d'une partie du surfactif.



**Figure 12** : Variation de la solubilité d'un surfactif ionique dans l'eau en fonction de la température ; la ligne pointillée indique l'extrapolation de la tendance dans le cas de la non formation de micelles.

### II-3-2- Point de trouble des surfactifs non-ioniques : [38]

La température d'inversion de phase (PIT) a été introduite par Shinoda et Arai en 1964, et elle représente la deuxième tentative, après le HLB, pour quantifier la formulation. La température d'inversion de phase est la température à laquelle l'affinité d'un surfactif non ionique change de la phase aqueuse vers la phase huileuse pendant le chauffage, produisant le changement du type d'émulsion par inversion de phase.



**Figure 13:** Inversion de phase d'une émulsion huile dans l'eau vers une émulsion eau dans l'huile à la PIT. [38]

La température à laquelle intervient ce changement d'affinité est en général celle à laquelle **l'émulsion s'inverse**, raison pour laquelle elle a été appelée température d'inversion de phase (PIT) par Shinoda en 1969. [38]

Les solutions aqueuses de surfactifs **non ioniques** qui possèdent des groupes hydrophiles poly éthoxylés sont sensibles à la température, car ces groupes se déshydratent progressivement au cours du chauffage.

Quand la température du système est inférieure à la PIT, l'affinité du surfactif est plus importante pour la phase aqueuse, et des émulsions H/E sont formées. Si la température est supérieure à la PIT, le surfactif n'est plus soluble dans l'eau et se sépare sous forme d'une phase distincte, et ce sont des émulsions E/H qui sont obtenues, car le surfactif a une plus grande affinité pour la phase huileuse.

La PIT de Shinoda est le premier paramètre qui prend en compte de façon quantitative les différentes variables de formulation (huile, nature du surfactif, concentration, salinité, rapport eau/huile) pour des surfactifs non-ioniques dont le groupe polaire dépend fortement de la

température.

La PIT possède l'avantage d'être mesurable précisément et de prendre en compte le surfactif dans son environnement physico-chimique. Elle peut être **déterminée** aisément en suivant l'évolution de la conductivité avec la température, en ajoutant un électrolyte à la phase aqueuse (NaCl). [33]

Buzier et Ravey ont établi une corrélation empirique pour estimer la valeur de la PIT, quand le système n'est pas très éloigné de la température d'inversion.

$$\text{PIT} = - A_0 + 15.5 \text{ HLB} + 1.8 \text{ ACN}$$

Où :

**PIT** : Température d'inversion de phase (°C).

**HLB** : Balance hydrophile-lipophile.

**ACN** : Pour une huile linéaire, l'ACN est le nombre d'atomes de carbone.

**A<sub>0</sub>**: 160 ou 170 selon que l'on utilise une huile linéaire ou cyclique respectivement.

#### **II-4- Comportement de phase – Diagramme de Winsor : [34]**

Les 2 principaux types d'émulsions, H/E et E/H, impliquent la présence de deux phases non-miscibles et sont donc associés au comportement bi-phasique à l'équilibre.

C'est aussi généralement le cas pour les émulsions multiples, bien qu'elles soient plus complexes.

Les systèmes eau / huile / surfactif peuvent également présenter une ou trois phases.

Les systèmes monophasiques comme les microémulsions ou les cristaux liquides ne forment pas d'émulsion même après agitation.

Les systèmes tri-phasiques contiennent une phase riche en surfactif (microémulsion bicontinue), en équilibre avec un excès d'eau ou d'huile quasiment pure. Cette microémulsion est stable thermodynamiquement. Les systèmes tri-phasiques donnent des émulsions très instables qui coalescent rapidement. [18]

Winsor a défini les relations entre le comportement de phase d'un mélange eau/huile/surfactif et la nature des différents composés (variables de formulation) dans un diagramme. Il a ainsi

classé les comportements en 4 différents diagrammes de phase selon la valeur de R.

R est le rapport entre les interactions des molécules de surfactif localisées à l'interface avec les molécules voisines d'huile et d'eau respectivement : [34]

$$R = A_{SH} / A_{SE}$$

Avec :

$A_{SH}$  : interactions moléculaires Surfactif/Huile par unité d'aire interfaciale,

$A_{SE}$  : interactions moléculaires Surfactif/Eau par unité d'aire interfaciale.

Quatre situations sont possibles en fonction de la valeur de R. Les diagrammes de phase représentant ces cas de figure sont présentés dans la Figure 14 :

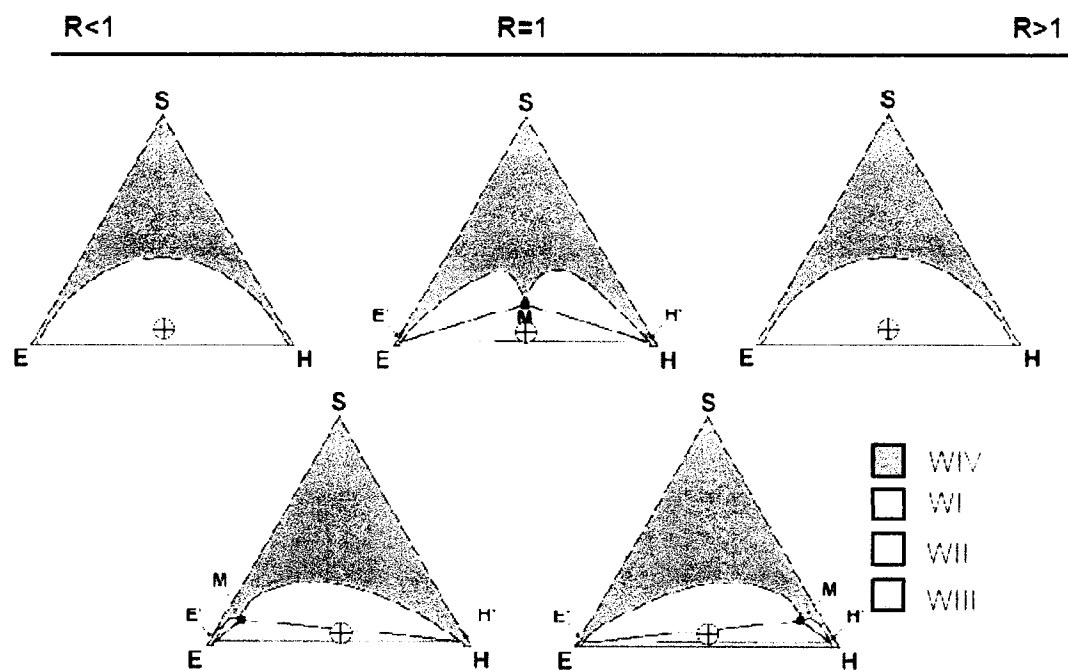


Figure 14 : Diagramme de Winsor.

1)  $R < 1$ . La phase aqueuse contient la majorité du surfactif et la phase huileuse solubilisée ; elle est en équilibre avec une phase huileuse presque pure. Ce système forme une émulsion H/E et correspond à un système en équilibre du type **Winsor I**.



2)  $R > 1$ . C'est la phase huileuse qui dissout l'essentiel du surfactif et qui solubilise la phase aqueuse ; elle est en équilibre avec une phase aqueuse presque pure. Des émulsions E/H sont formées avec ce système, définies comme du type **Winsor II**.

Les lignes tracées dans la zone bi-phasique sont appelées lignes de conjugaison ou de partage: leur inclinaison indique si le surfactif se trouve dans l'eau (**Winsor I**) ou dans l'huile (**Winsor II**).

3)  $R = 1$ . Il y a formation d'une troisième phase contenant presque tout le surfactif et solubilisant à la fois la phase aqueuse et la phase huileuse, en équilibre avec les phases aqueuse et huileuse presque pures. Ce système est défini comme étant du type **Winsor III** et peut former, sous agitation, des émulsions E/H ou H/E. Cependant ces émulsions ne sont pas stables, car toutes les molécules de surfactifs sont emprisonnées dans la troisième phase et ne sont pas disponibles pour stabiliser les interfaces. La condition  $R=1$  correspond à la PIT des surfactifs non-ioniques.

4) A forte concentration en surfactif, Il n'y a pas de phases aqueuse et huileuse en excès. Une seule phase, qui solubilise le surfactif et les phases aqueuse et huileuse, est formée. Ce système est défini comme étant du type **Winsor IV**.



Figure 15 : Différents comportements de phase à  $T=25^{\circ}\text{C}$ .

Pour Winsor, le rapport « R » détermine la courbure du film interfacial, cette relation ne prend en compte que les interactions entre le surfactif et les phases.

## II-5- HLD - Hydrophilic Lipophilic Difference: [34]

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

La formulation « optimale » est choisie comme **point zéro** de l'échelle HLD.

Elle exprime quantitativement l'écart entre une formulation quelconque et une formulation optimale.

Donc un:

HLD = 0 correspond à un comportement de phase de type Winsor III

HLD < 0 correspond à un comportement de phase de type Winsor I

HLD > 0 correspond à un comportement de phase de type Winsor II.

Dans le cas simplifié où la phase aqueuse est une solution de chlorure de sodium et l'huile un n-alcane, le HLD s'exprime pour un surfactif ionique [34] :

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

Et pour un surfactif non-ionique (éthoxylé) :

$$HLD = \alpha - EON + b\text{Sel} - kACN + t\Delta T + aA$$

Avec :

**EON** : nombre de groupes « oxyde d'éthylène » des surfactifs non ioniques éthoxylés.

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

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

**$\Delta T$**  : différence de température par rapport à la température de référence (25°C).

**A** : pourcentage pondéral d'alcool éventuellement ajouté,

$\alpha, \sigma, k, t$  : paramètres caractéristiques du surfactif considéré,  
 $a$  : constante caractéristique de l'alcool et du type de surfactif,  
 $b$  : constante caractéristique du sel éventuellement ajouté.

Cet outil de formulation permet de:

- Comparer quantitativement les influences relatives de chacun des paramètres.
- Etablir expérimentalement des échelles de classification des huiles ou des surfactifs.
- Formuler des microémulsions possédant des propriétés « sur mesure ».

## II-6- Détermination de la mobilité électrophorétique :

### II-6-1- Définition du potentiel zêta : [26]

Le potentiel zêta représente la charge électrostatique que les micelles ou les particules colloïdales acquièrent quand elles sont mises en suspension dans un liquide contenant des ions. Ainsi, le signe du potentiel zêta permet de savoir si l'on est en présence d'une solution anionique ou cationique. [26]

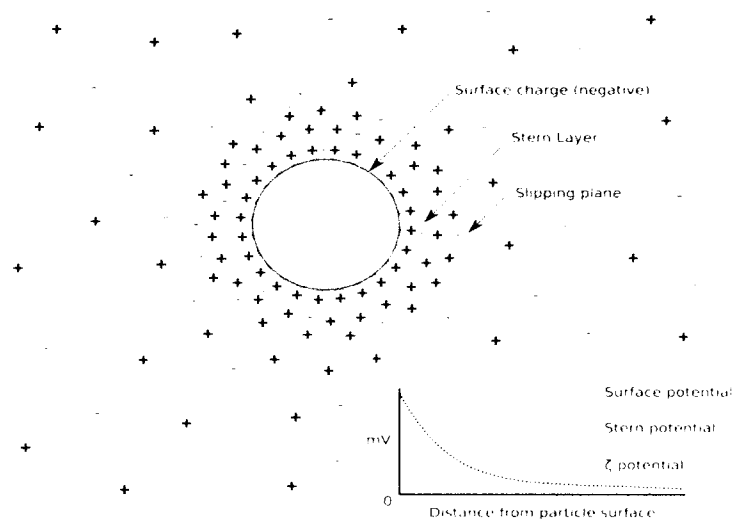


Figure 16 : Représentation schématique d'une particule chargée dans un milieu liquide.

## II-6-2- Mesure du potentiel zêta : [26]

La mesure du potentiel zêta ( $\zeta$ ) s'effectue grâce à un appareil par électrophorèse.

Elle permet d'évaluer la charge de surface des colloïdes ainsi que leur stabilité.

En effet, les particules sont considérées comme stables si leur potentiel est supérieur à +30 mV ou inférieur à -30 mV.

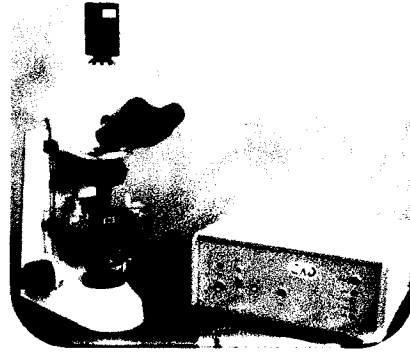


Figure 17 : Appareil de mesure du potentiel zêta.

La mobilité électrophorétique pour une particule chargée soumise à un champ électrique est définie par :

$$\mu_E = \frac{V_{ec}}{E}$$

$V_{ec}$  : vitesse maximale de la particule (m.s<sup>-1</sup>)

$E$  : champ électrique (V.m<sup>-1</sup>)

L'unité de mobilité la plus couramment utilisée est le  $\mu\text{m.cm.V}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

Le potentiel zêta,  $\zeta$  est déduit par la loi de Henry :

$$\mu_e = \frac{2 \cdot \varepsilon \cdot \zeta \cdot f(\kappa a)}{3 \cdot \eta}$$

$\mu_e$  : mobilité électrophorétique.

$\epsilon$ : permittivité du milieu.

$\zeta$  : potentiel zêta.

$f(\kappa a)$  : fonction de Henry.

$\eta$  : viscosité.

La fonction de Henry  $f$  dépend du rapport du rayon de la particule ( $a$ ) et de l'épaisseur de la double couche ( $\kappa^{-1}$ ).

Afin de connaître la charge de surface à partir des mesures de mobilités électrophorétiques, certaines hypothèses sont nécessaires : [26]

- le solide ou la micelle est supposé de forme sphérique ou cylindrique.
- le liquide est assimilé à un liquide newtonien.
- les particules sont suffisamment petites pour négliger les forces de gravité.
- les déplacements sont suffisamment lents pour négliger la turbulence ainsi que les effets non linéaires.

Dans ce modèle, il est nécessaire d'introduire un plan de cisaillement correspondant à une surface imaginaire à l'intérieur de laquelle le liquide entourant la particule migre avec elle. Cette surface est supposée avoir un potentiel électrostatique constant appelé potentiel zêta  $\zeta$ .

L'équation de Poisson-Boltzmann décrit la distribution du potentiel en supposant que :

- les ions sont des charges ponctuelles.
- le liquide est un milieu continu caractérisé par sa seule permittivité indépendante du champ appliqué.
- le travail exercé pour déplacer la particule en un point où le potentiel électrostatique est  $\psi$ , est le travail électrique.

Avant chaque série d'analyse, l'appareil est contrôlé avec une solution étalon (Zeta potentiel transfert solution) dont la valeur est  $-50 \pm 5$  mV à 25°C. Les mesures de potentiel  $\zeta$  sont réalisées 5 fois à l'aide de 50 mL de solution de surfactifs à 500 mg/L.

# Chapitre IV : Applications des surfactifs en pharmacie

## Chapitre IV : Applications des surfactifs en pharmacie.

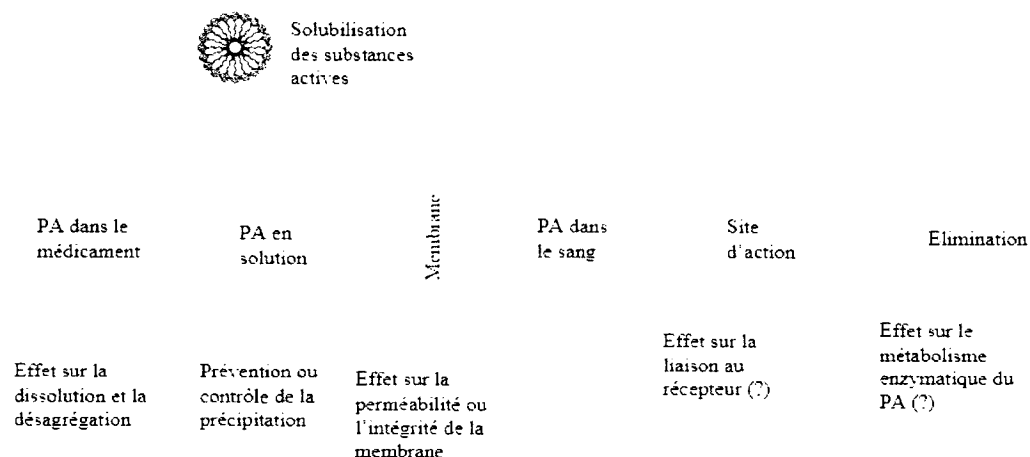
### Introduction :

Depuis une trentaine d'années, les surfactifs n'ont eu de cesse d'attirer l'attention des industriels et des chercheurs vu l'extrême largeur de leur champ d'application, champ qui s'étend de l'industrie pharmaceutique à l'industrie pétrolière, en passant par la cosmétique, l'agro- alimentaire, la manufacture des détergents, des peintures, des pesticides, etc...

Nous tenterons donc de mettre en exergue le rôle des surfactifs dans les différentes formulations et préparations pharmaceutiques, et nous prendrons l'exemple des agents solubilisants dans les préparations pour administration intraveineuse afin d'étudier leur toxicité.

### I. L'implication biologique de la présence des surfactifs dans les formulations pharmaceutiques: [18]

L'utilisation des surfactifs dans la formulation d'un médicament, en tant qu'agents émulsionnants, solubilisants, dispersants pour des suspensions et en tant qu'agents mouillants, peut conduire à des changements significatifs de l'activité biologique du médicament. Les surfactifs incorporés dans la formulation peuvent affecter de plusieurs façons la disponibilité du médicament et son interaction avec les différents sites. (Figure 1)



**Figure 1 :** Effet des surfactifs sur l'absorption du médicament et son activité.

Le surfactif peut influencer la désagrégation et la dissolution d'une forme pharmaceutique solide en contrôlant le degré de précipitation des médicaments administrés dans une solution, en augmentant la perméabilité membranaire et affectant l'intégrité de la membrane.

La libération de principes actifs peu solubles à partir des comprimés et capsules, peut être augmentée par la présence d'un surfactif, qui va diminuer l'aggrégation des particules du PA et donc augmenter la surface des particules disponibles pour la dissolution.

La diminution de la tension de surface peut être un facteur aidant la pénétration de l'eau dans le médicament. L'effet mouillant prend effet à de faibles concentrations de surfactif.

Les surfactifs peuvent influencer la liaison du médicament au site récepteur. Certains surfactifs ont une activité physiologique directe, et peuvent affecter l'environnement physiologique de tout l'organisme (ex : en altérant le temps de séjour gastrique).

De nombreuses études sur l'influence des surfactifs sur l'absorption des médicaments, ont démontré que les surfactifs peuvent augmenter, diminuer, ou exercer aucun effet sur le transport des médicaments à travers les membranes. [18]

## **II. Application des surfactifs en pharmacie :**

Les surfactifs sont utilisés dans tous les systèmes dispersants employés dans les formulations pharmaceutiques. Ce titre traite l'utilisation des surfactifs dans les classes suivantes : émulsions et suspensions.

### **II-1- Les émulsions :**

Une émulsion est un système hétérogène consistant en un liquide dispersé dans un autre liquide sous forme de petites gouttelettes d'un diamètre inférieur à 0.1 mm.

Ces deux liquides étant non miscibles à la base, la stabilisation du mélange est donc assurée par un troisième acteur : un surfactif dit « émulsifiant ». [14]



Etant donné qu'au moins un liquide sera de l'eau ou une solution aqueuse, il est de coutume de décrire une émulsion soit comme « huile-en-eau » ou bien « eau-en-huile » où le premier liquide représente la phase dispersée, et le second la phase continue. Les émulsions « huile-en-huile », pour n'être pas inexistantes, sont extrêmement rares en raison de la miscibilité très élevée de la plupart des liquides organiques. [14]

### II-1-1- Choix des émulsifiants : [18]

Lors de la préparation d'une émulsion, le choix du surfactif est une étape décisive non seulement dans l'aboutissement de l'opération d'émulsification, mais aussi pour garantir une stabilité à long terme de l'émulsion.

Ce choix est donc dicté par la nature de l'émulsion qu'on entend produire (E/H, H/E,...), et se fait souvent de manière empirique ( en s'appuyant sur l'observation et l'expérience). On se base également sur la valeur du HLB ( Bilan Hydrophile Lipophile), que l'on pourrait concevoir comme une méthode semi-empirique. Comme il a été expliqué dans le chapitre précédent, suivant la valeur de son HLB, un surfactif tend à avoir un effet spécifique qui est mis à profit en industrie.

Voici les valeurs de HLB qui donnent un effet émulsifiant.

**Tableau 1 : Valeurs de HLB donnant un effet émulsifiant. [40]**

3-6	Emulsifiant E/H
8-18	Emulsifiant H/E

Ce choix est aussi dicté par la nature des composants de notre préparation, en l'occurrence l'huile à émulsifier, le tableau 2 indique la valeur du HLB requise pour émulsifier certaines huiles.

**Tableau 2 : HLB requis pour émulsifier certaines huiles. [18]**

<b>Huile de paraffine</b>	4	10
<b>Cire d'abeille</b>	5	9
<b>Lanoline</b>	8	12
<b>Cyclohexane</b>	-	15
<b>Toluène</b>	-	15

En outre, vu qu'on traite ici des préparations à usage humain, il est naturel qu'elles doivent répondre à des exigences rigoureuses, ainsi, l'émulsifiant choisi doit faire preuve d'innocuité (ne présentant aucun effet toxique) et doit avoir l'approbation des organismes compétents, voici, à titre illustratif, quelques exemples des émulsifiants approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) : [18]

- Les Chélates de sodium– Les sels biliaires (classe des anioniques).
- La lécithine (classe des zwitterioniques).
- Stéarates de polyéthylène glycol – Les monostéarates de polyoxyéthylène, les Spans et les Tweens, les poloxamères (classe des surfactifs non ioniques).

En pratique, les émulsions sont extrêmement intéressantes en ce qu'elles se composent d'au moins deux phases, une huileuse et l'autre aqueuse, elles sont par conséquent convenables pour la solubilisation des substances actives hydrophiles et lipophiles. D'où leur importance dans l'industrie du médicament. [18]

### **II-1-2- Exemples de quelques produits pharmaceutiques formulés comme émulsion :**

Plusieurs produits pharmaceutiques sont formulés comme émulsions, en voici quelques exemples :

## II-1-2-1- Les émulsions parentérales :

### a- Formulation :

Ce sont des émulsions avec des gouttelettes de diamètre moyen de 200 à 500 nm. Pour les applications intraveineuses, la taille des gouttes ne doit pas excéder le diamètre des capillaires (5  $\mu\text{m}$  environ). [13]

Plusieurs types d'émulsions, H/E et E/H et émulsions multiples, sont utilisés pour former des émulsions parentérales. Le type d'émulsion employé est déterminé par le rôle que va jouer l'émulsion et la voie d'administration. Par exemple, une émulsion E/H peut être utilisée pour améliorer et contrôler la libération d'un médicament injecté par voie intramusculaire (IM). Inversement, une émulsion H/E sera utilisée comme transporteur de médicaments par voie intraveineuse (IV). [7]

Les huiles et surfactifs utilisables pour la voie parentérale sont limités. Pour la voie IM, on utilise des huiles végétales comme l'huile de paraffine purifiée et des surfactifs non ioniques (Span, Tween). Pour la voie IV, on utilise des huiles végétales et des surfactifs naturels (phospholipides). Par exemple, les émulsions lipidiques utilisées pour la nutrition parentérale sont stabilisées par de la lécithine d'œuf, une mixture complexe de phospholipides. [7]

### b- Emulsions lipidiques:

Les émulsions lipidiques sont destinées à la nutrition parentérale, l'avantage de ce type d'émulsions est qu'elles permettent de délivrer une énorme quantité d'énergie dans de tout petits volumes de fluides isotoniques via la veine périphérique. En revanche, leur stabilité à long terme est délicate à assurer.

Les émulsions lipidiques injectables sont généralement constituées d'huiles végétales purifiées dispersées dans l'eau grâce à des surfactifs naturels ou synthétiques.

Destinées à la nutrition parentérale, elles peuvent en outre contenir d'autres nutriments et notamment des acides aminés. [16]

Ce sont des émulsions extrêmement fines dont les particules doivent être de l'ordre du micron. Elles ne doivent pratiquement pas contenir, du fait de leur mode d'administration, des particules de plus de 5 µm. Leur mise au point est extrêmement délicate. [40]

L'émulsifiant de choix utilisé dans les émulsions lipidiques destinées à la nutrition parentérale est : la lécithine d'œuf, « *egg lecithin* » en Anglais, un mélange de phospholipides ayant la composition suivante : phosphatidylcholine (PC), 7.3%, lysophosphatidylcholine (LPC) 5.8%, phosphatidyl éthanolamine 15.0%, lysophosphatidyl éthanolamine (LPE) 2.1%, phosphatidylinositol (PI) 0.6%, et la sphingo-myéline (SP) 2.5%. [18]

Exemple d'émulsion lipidique destinée à la nutrition parentérale :

**Intralipid®**, qui a la composition suivante : [18]

Grains de Soja	10-20%
Lécithine d'œuf	1.2%
Glycérol	2.5%

Récemment, les émulsions parentérales lipidiques ont été utilisées pour le transport de vaccins. Dans les formulations de vaccins, les émulsions servent au transport des adjuvants. [1]

Les adjuvants sont des composés qui permettent de renforcer la réponse immunitaire, les plus utilisés sont des dérivés d'aluminium. Les applications sont principalement vétérinaires mais de plus en plus de vaccins humains sont développés, notamment dans les vaccins contre la grippe. La plupart des adjuvants utilisés dans les vaccins sont très hydrophobes, c'est pourquoi les émulsions sont utilisées pour leur transport.

La phase qui contient l'antigène est la phase aqueuse et la phase huileuse contient l'adjuvant.

#### **c- Agents de contraste radiologique :**

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

Ceci permet de visualiser le foie et la rate par scanographie. Des huiles iodées sont utilisées, ainsi que des perfluorocarbures bromés. [13]

#### **d- Les émulsions perfluorochimiques utilisées comme substituts sanguins artificiels : [18]**

Les émulsions perfluorochimiques peuvent dissoudre de grandes quantités d'oxygène, c'est pourquoi elles sont utilisées comme substituts sanguins. Elles présentent une multitude d'avantages :

- Bonne conservation.
- Excellente stabilité lors des opérations chirurgicales.
- Aucun problème d'incompatibilité sanguine.
- Aucun risque d'hépatite.

Il convient de préciser que les émulsions perfluorochimiques sont encore à un stade industriel précoce, et les recherches sont toujours en cours afin de mettre au point l'émulsion la plus adéquate, la plupart de ces recherches ont été effectuées chez les animaux uniquement. Le choix de l'émulsifiant est en effet délicat, plusieurs surfactifs ont été testés, celui qui a donné la meilleure stabilité est le copolymère de bloc de polyoxyde d'éthylène polyoxyde de propylène (les poloxamères).

A titre illustratif, on cite un produit japonais qui a été approuvé par la FDA, le **Fluosol-DA®**.

#### **II-1-2-2- Les émulsions topiques :**

Les formulations topiques sont utilisées pour un usage externe. Elles englobent notamment les pommades et les crèmes.

##### **a) Les pommades : [18]**

Les pommades sont des formulations médicamenteuses destinées à l'application sur une peau saine, malade ou blessée (lésée). Certaines pommades ayant un effet curatif local, ne pénètrent que les premières couches dermiques, à l'instar des pommades à base de corticostéroïdes, d'autres en revanche sont désignées pour atteindre des couches plus profondes de la peau.

Ces pommades sont des systèmes monophasiques généralement faits de paraffine, de vaseline, d'huiles et de graisses végétales. La substance active y est directement incorporée.

Exemple de pommade à usage cutanée :

**Bepanthen®**      Principe actif: Dexpanthénol (Vitamine B5)

Excipients : alcool cétylique, alcool stéarylique, amande douce huile, cire d'abeille blanche, eau purifiée, lanoline, paraffine liquide, protegin XN, vaseline. [41]

Nous avons aussi les pommades ophtalmiques, qui doivent être non irritantes, relativement moins grasses et ne devraient pas causer de vision trouble.

Exemple de pommade ophtalmique :

**Clomycine®**      Pommade ophtalmique. Tube de 5 g.

Principe actif : Chlortétracycline (DCI) chlorhydrate 50 mg.

Excipients: vaseline blanche, huile de vaseline. [43]

#### b) Les crèmes : [18]

Les crèmes sont faites à base d'émulsions huile-en-eau (H/E) ou eau-en-huile (E/H), elles doivent jouir d'une stabilité physique et chimique et d'un effet cosmétique acceptable.

Les crèmes les plus courantes sont faites d'un mélange d'un surfactif ionique, comme le cétrimide, avec l'alcool céstéarylique ou bien d'un surfactif non ionique comme le cétomacrogol (un éthoxylate d'alcool) avec un alcool cétylique ou stéarylique.

Exemple de crème :

**Lamidaz®**      Crème dermique. Tube de 15 g.

Principe actif: Terbinafine chlorhydrate.

Excipients : Myristate d'isopropyle, polysorbate 60, alcool stéarylique, alcool cétylique, palmitate de cétyle, mono-stearate de sorbitan (Span 60), alcool benzylique, NaOH, eau déminéralisée. [43]

## **II-2- Les suspensions : [18]**

Les suspensions sont des préparations généralement liquides constituées par un ou plusieurs solides dispersés sous forme de fines particules dans un milieu de dispersion encore appelé phase dispersante ou externe ou continue.

Les suspensions renferment généralement des adjuvants tels que : mouillants, épaississants, agents flocculants, substances tampons, colorants, substances antimicrobiennes, conservateurs...

Les préparations destinées à la voie orale peuvent contenir aussi des édulcorants et des aromatisants.

Les caractères des suspensions varient avec différents facteurs, notamment avec la nature et la proportion des deux phases et des adjuvants et avec la taille des particules dispersées. [18]

Ces préparations sont généralement liquides ; cependant, il existe des suspensions formées de particules solides dispersées dans un milieu plus ou moins consistant (certaines pommades ou certains suppositoires, par exemple).

Les particules d'une suspension ont une taille sensiblement identique, généralement inférieure à 50  $\mu\text{m}$ . Au cours de la conservation, leur taille doit rester pratiquement constante et la suspension homogène ; toutefois, en cas de sédimentation, le dépôt doit être tel que les particules puissent être aisément remises en suspension au moment de l'emploi par agitation manuelle. [8]

### **II-2-1- Solubilité des principes actifs :**

#### **a) Définition de la solubilité d'un principe actif : [29]**

La solubilité d'un principe actif correspond à la concentration maximale pouvant être dissoute dans un solvant ou un mélange de solvants à une température et une pression donnée.

### b) Classification biopharmaceutique : [29]

La classification biopharmaceutique, introduite par Amidon *et al* classe les principes actifs en fonction de leur perméabilité à travers les membranes ainsi que de leur solubilité en milieu aqueux. Quatre classes de principes actifs y sont définies en fonction de leurs solubilités et perméabilités plus ou moins grandes (Tableau 3).

Les classes II et IV sont particulièrement intéressantes car les principes actifs y figurant sont caractérisés par une faible solubilité dans l'eau.

**Tableau 3** : Classification des PA selon la classification biopharmaceutique. [29]

Classe I	Classe III
Classe II	Classe IV

### II-2-2- Rôle des surfactifs dans les suspensions :

La dispersion de la poudre dans le véhicule aqueux (généralement) nécessitant le mouillage de la poudre, les surfactifs sont utilisés comme agents mouillants. Les surfactifs non ioniques sont les plus utilisés : les Tweens et les Spans, les surfactifs polymériques tiennent également une place importante (comme les Poloxamers).

La valeur de HLB qui donne un effet mouillant se situe entre 7 et 9. [18]

En pharmacie galénique, on retrouve ce type de formulation dans des formes galéniques à usage externe (lotions, collyres) et à usage interne (oral, parentéral).

#### a) Les lotions :

Une lotion est une préparation de soin liquide (suspension aqueuse) que l'on applique sur la peau (voie cutanée) ou les cheveux pour soigner ou entretenir notamment l'épiderme.



Exemple de lotion en pharmacie :

**FUNGIZONE®** : lotion 3 % Suspension pour application cutanée. Tube de 30 ml.

Principe actif : Amphotéricine B.

Excipients : Mercuriothiolate sodique, titane dioxyde (E171), gomme guar (E412), propylène glycol (E1520), alcool cétylique, alcool stéarylique, palmitine de sodium, polysorbate 20 (Tween 20), parahydroxybenzoate de propyle (E216), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), diméticone, eau distillée. [41]

#### **b) Les collyres :**

Les collyres ou gouttes ophtalmiques sont des préparations pharmaceutiques destinées à une application par voie ophtalmique. Ce sont des médicaments liquides qu'on applique sur la conjonctive de l'œil.

Les collyres ont une action locale et permettent de traiter les infections des yeux ou des paupières.

Nous avons les collyres en suspension (l'objet de notre étude), et les collyres en solution. Les collyres à base d'émulsion sont très rares.

Exemple de collyre en suspension :

**Azopt®** 10 mg/mL. Collyre en suspension, boîte de 1 flacon de 5 ml.

Principe actif : Brinzolamide.

Excipients : Benzalkonium chlorure, mannitol (E421), carbomère, tyloxapol, édétate disodique (E385), chlorure de sodium, acide chlorhydrique (E507), hydroxyde sodium (E524), Eau purifiée. [41]

#### **c) Les suspensions buvables :**

Destinées à l'administration par voie orale.

Exemple :

SMECTA® 3 g : Principe actif : Diosmectite.

Excipients : glucose, saccharine sodique (E954), arôme orange : maltodextrine, saccharose, gomme arabique (E414), acides gras, dioxyde de silicium (E551), parfum orange, arôme vanille: maltodextrine, saccharose, triacétate de glycéryle, dioxyde de silicium (E551), alcool éthylique, lecithine de soja, parfum vanille. [41]

**d) Les suspensions pour administration parentérale :**

Seront détaillés dans la partie des agents solubilisants utilisés dans la formulation des médicaments pour administration intraveineuse.

**II-3- Autres utilisations des surfactifs en pharmacie :**

**II-3-1- Solutions de nettoyage des lentilles de contact : [9]**

Les solutions de nettoyage utilisent des surfactifs (cationiques, anioniques et non-ioniques), associés ou non à un chélateur EDTA qui complexe les ions  $\text{Ca}^{+}$  et augmente l'efficacité des antiseptiques.

La décontamination consiste à éliminer les germes qui risquent de provoquer une affection. On procédera à une décontamination chimique, tout en s'assurant de la compatibilité des produits avec le type de lentilles, par un antiseptique, on peut citer :

**-Le chlorure de Benzalkonium**, surfactif cationique, renforce le nettoyage mais peut être toxique pour la cornée et est incompatible avec le port de lentilles hydrophiles, il est conseillé de le laisser en contact avec les lentilles par trempage, le plus souvent pendant la nuit. [9]

## **Les agents solubilisants des PA pour la voie IV et leurs effets toxiques**

### **1- Introduction : [29]**

#### **1-1- Problématique de l'administration par voie intraveineuse : [29]**

Aujourd'hui, 40 % des principes actifs (PA) en développement sont insolubles en milieu aqueux (Rupp et al, 2010). Cette insolubilité est à l'origine de nombreux problèmes de formulation pour la mise au point de médicaments pour la voie intraveineuse (IV).

De nombreuses études consistent à améliorer la solubilisation de principes actifs insolubles de façon à permettre leur administration par voie IV en toute sécurité pour le patient.

Dans ce qui suivra, nous allons définir quelques notions et concepts autour de la solubilité des PA pour voie intraveineuse et déterminer l'étendue de toxicité des surfactifs solubilisants rentrant dans la formulation de ces médicaments.

#### **1-2- Exigences de la voie intraveineuse (IV) : [29]**

La voie IV est une voie d'administration entraînant de nombreuses exigences en termes de formulation :

- Les préparations destinées à une administration IV doivent être limpides.
- La taille des particules en suspension ne doit pas excéder 200 nm, pour éviter le risque d'embolie.
- Ces préparations doivent également répondre au critère de neutralité et avoir un pH proche du pH sanguin, compris entre 7,35 et 7,45, le respect de la neutralité de la solution permet de limiter les douleurs au moment de l'injection chez le patient.
- Ces préparations doivent également être isotoniques au sang pour éviter l'hémolyse en cas d'hypotonie ou la plasmolyse en cas d'hypertonie.
- Ces préparations doivent répondre au critère de stérilité pour éviter tout problème d'infection (la filtration stérilisante 0.22µm est la méthode la plus courante).

## 2- Quels sont les risques liés à l'utilisation des systèmes micellaires ? [29]

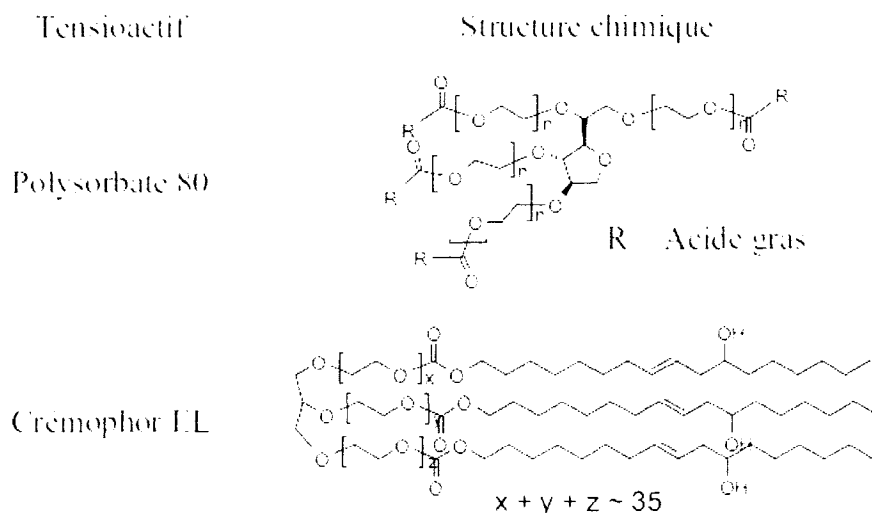
### 2-1- Toxicité des agents solubilisants commercialisés :

Il existe peu d'excipients autorisés par la Pharmacopée Européenne pour solubiliser les principes actifs insolubles et permettre leur injection par voie IV. La Pharmacopée Européenne autorise, par exemple, l'utilisation du *polysorbate 80 (Tween 80)* (Tableau 2). Il s'agit d'un surfactif non ionique à quatre chaînes, largement utilisé au sein des formulations pharmaceutiques en raison de sa capacité à solubiliser efficacement les principes actifs insolubles. Cet excipient est par exemple utilisé dans la formulation d'un anticancéreux insoluble destiné à une administration par voie IV, le docétaxel, commercialisé par Sanofi-Aventis sous le nom de Taxotere® (Gaucher et al. 2010). Le polysorbate 80 est également utilisé pour solubiliser le ritonavir et le lopinavir (Kaletra®), deux agents antirétroviraux utilisés pour lutter contre la multiplication du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). De nombreuses études rapportent les effets toxiques liés à l'utilisation de ce surfactif par voie IV. En effet, le polysorbate 80 est responsable d'effets indésirables incluant des réactions d'hypersensibilité aiguës, la survenue d'œdèmes ainsi que des neuropathies périphériques.

Le *crémophor EL* est également un agent solubilisant autorisé par la Pharmacopée Européenne (Tableau 4). Cet excipient est composé d'huile de ricin polyoxyéthylénée. Il s'agit d'un surfactif non-ionique synthétique, composé de trois chaînes hydrophobes, utilisé dans la formulation de nombreux principes actifs insolubles dont le téniposide, l'échinomycine, la didemnin B et le paclitaxel (Taxol®). De nombreuses études montrent que le crémophor EL n'est pas un excipient inerte.

L'administration par voie IV de cet agent solubilisant entraîne une libération d'histamine induisant des réactions d'hypersensibilité. Ces cas d'hypersensibilité ont nécessité une interruption du traitement anticancéreux pour administrer en urgence des agents antihistaminiques. Il est également responsable d'hyperlipidémies, d'agréations érythrocytaires et de neuropathies périphériques.

En raison des effets toxiques rapportés pour ces surfactifs, il est nécessaire de poursuivre les efforts de recherche afin de découvrir de nouveaux surfactifs capables de solubiliser les principes actifs insolubles avec une faible toxicité. [29]

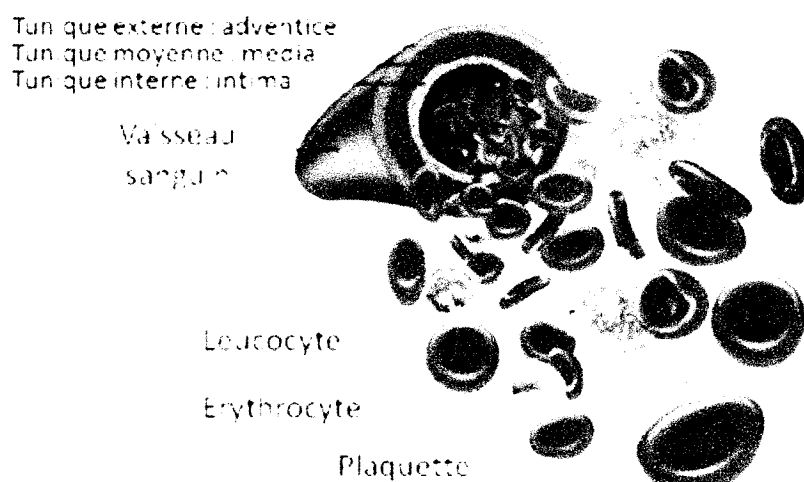
**Tableau 4 :** Structure chimique du polysorbate 80 et du crémophor EL. [29]

## 2-2- Cibles de toxicité des systèmes micellaires : [29]

Après leur administration par voie IV, les systèmes micellaires, constitués des surfactifs libres et des micelles, sont susceptibles d'interagir avec de nombreuses cibles et d'exercer des effets toxiques indésirables. Au niveau cellulaire, les systèmes micellaires entrent directement en contact avec les cellules du compartiment sanguin.

Ils peuvent donc interagir avec les érythrocytes, présents à 99 % dans le sang, les leucocytes (0,2 %) ou encore les plaquettes (0,8 %) (Figure 2). Les systèmes micellaires sont également susceptibles d'interagir avec les cellules endothéliales composant la paroi des vaisseaux sanguins. Les deux cibles de toxicité des surfactifs sont donc les érythrocytes (cellules majoritaire du sang) et les cellules endothéliales. Pour faciliter la compréhension des interactions avec ces deux types cellulaires, la composition de leurs membranes est décrite ci-dessous.

➤ **Composition de la membrane des érythrocytes :**

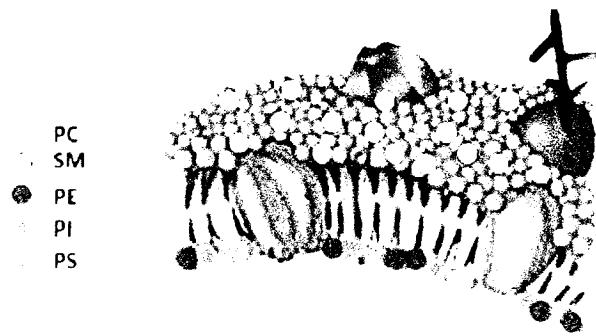


**Figure 2 :** Schéma représentant un vaisseau sanguin et les cellules du compartiment sanguin. [29]

La membrane des érythrocytes est composée d'une bicouche lipidique constituée de cholestérol et de phospholipides en proportions équivalentes en masse. La composition membranaire des érythrocytes détermine leur perméabilité ainsi que leur fluidité. Le cholestérol se partage dans la partie interne et externe de la bicouche lipidique. Les cinq phospholipides, présents de façon majoritaire, sont répartis de façon asymétrique dans la bicouche lipidique (Figure 3).

On retrouve en particulier la phosphatidylcholine (PC) et la sphingomyéline (SM) distribuées dans la partie extérieure de la bicouche. La phosphatidyl éthanolamine (PE), le phosphatidylinositol (PI) et la phosphatidylsérine (PS) sont quant à eux distribués dans la partie interne de la bicouche. Cette répartition asymétrique des phospholipides dans la bicouche membranaire est primordiale pour assurer l'intégrité et les fonctions des érythrocytes (Kuypers, 2008).

La bicouche membranaire comprend aussi des structures spécialisées, appelées 'rafts lipidiques', structures riches en cholestérol et en sphingolipides associés à des protéines membranaires. Hanss *et al.* ont étudié le rôle des lipides membranaires dans le déformabilité des érythrocytes (Hanss and Koutsouris, 1985). En effet, le diamètre terminal des capillaires sanguins étant inférieur à celui des érythrocytes, la déformabilité de ce type cellulaire est donc un paramètre important pour la microcirculation. La composition membranaire et, en particulier, le ratio entre les phospholipides et le cholestérol est le paramètre majeur influençant la rigidité des membranes érythrocytaires.

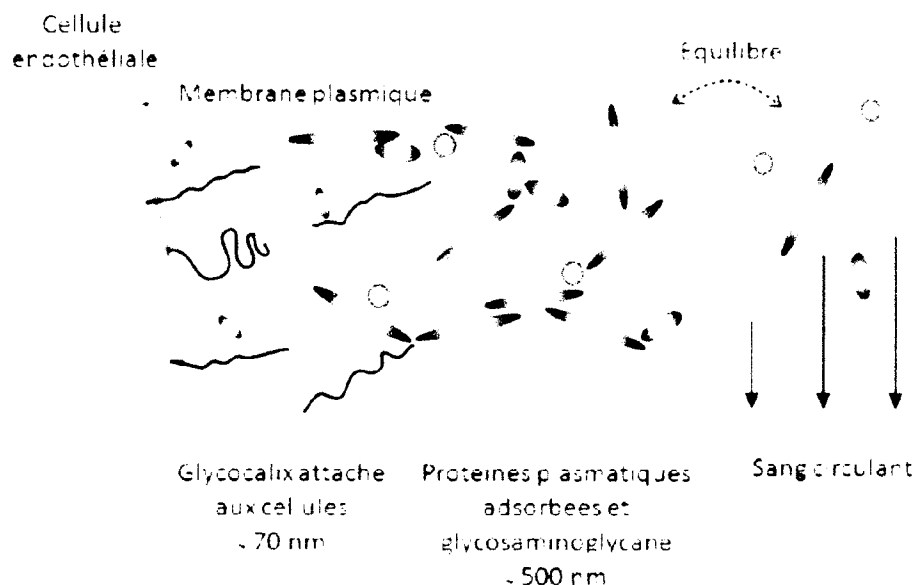


**Figure 3** : Représentation de la répartition des phospholipides dans la membrane érythrocytaire. [29]

➤ **Composition de la membrane des cellules endothéliales** : [29]

Les cellules endothéliales sont des cellules polarisées, composant les parois des vaisseaux sanguins. La partie basale de ces cellules repose sur les couches basales.

La surface luminale de l'endothélium vasculaire, orientée vers la lumière des vaisseaux sanguins, est composée du glycocalyx, une couche de macromolécules liées à la membrane des cellules endothéliales. Le glycocalyx est composé de protéines, de glycolipides, de glycoprotéines et du protéoglycane. Il présente une forte exposition de groupements chargés. L'épaisseur de cette couche a été déterminée, par des observations au microscope électronique à environ 70 nm. Cependant, les expérimentations *in vivo* ont permis de mettre en évidence la présence d'une couche supplémentaire, beaucoup plus épaisse (500 nm), correspondant aux protéines plasmatiques adsorbées et au glycosaminoglycane (Figure 3) (Pries et al., 2000).



**Figure 4 :** Hypothèse de la composition de la couche à la surface des cellules endothéliales (Pries et al., 2000) [29]

➤ **Interaction des systèmes micellaires avec les membranes :** [29]

La cible principale des surfactifs est la membrane cellulaire (Jones, 1999). Pour qu'un surfactif soit capable de perturber les membranes cellulaires, il doit être capable de se partager de façon importante dans la membrane. Gruber *et al.* indiquent que les acides gras possédant plus de 12 atomes de carbone dans leur chaîne hydrophobe se répartissent intégralement au sein des bicouches membranaires. De plus, la longueur de la chaîne hydrophobe a une influence considérable sur la capacité intrinsèque des surfactifs à déstabiliser les membranes cellulaires (Gruber and Low, 1988). Des quantités inappropriées de surfactifs sont susceptibles d'entraîner une hémolyse, une précipitation du principe actif, des phlébites ou encore des douleurs.

Dans leur étude, Vives *et al.* expliquent les 3 étapes impliquées dans l'hémolyse médiée par les surfactifs. En effet, le procédé d'hémolyse consiste en une adsorption du surfactif à la surface de la cellule, suivi de son insertion dans la membrane cellulaire. Cela induit des modifications au niveau de l'organisation de la membrane et en particulier une augmentation de la perméabilité membranaire. Enfin, l'étape finale est la rupture de l'érythrocyte (Vives et al., 1997). [36]

Les surfactifs interagissent donc avec les membranes des érythrocytes selon les trois étapes décrites précédemment. Aux faibles concentrations, les monomères sont incorporés dans les



membranes des érythrocytes, en fonction de leur coefficient de partage entre la solution aqueuse et les phases lipidiques des membranes, ce qui modifie la perméabilité de la membrane et permet le passage des petites molécules.

Cette première étape est ensuite suivie par une pénétration de l'eau et une hémolyse osmotique. Aux plus fortes concentrations, l'hémolyse osmotique et la solubilisation des membranes, au sein de micelles mixtes, ont lieu de façon simultanée.

Aux concentrations supérieures à la CMC, la membrane cellulaire est intégralement solubilisée et une hémolyse rapide a lieu. Seules des micelles mixtes sont présentes en solution après cette étape. Le paramètre le plus important qui détermine l'interaction des surfactifs avec les membranes cellulaires est donc le coefficient de partage des surfactifs entre la membrane et la solution (Shalel et al., 2003).

Après avoir été injectés par voie IV, les systèmes micellaires peuvent ensuite s'accumuler au niveau de certains organes tels que le foie, la rate, etc. Les systèmes micellaires peuvent induire des effets toxiques au niveau de ces organes cibles.

### **2-3- Détermination de la toxicité des systèmes micellaires : [29]**

Pour commercialiser des compositions pharmaceutiques à base de systèmes micellaires, il est primordial de les caractériser et surtout de déterminer leur toxicité avec différents types de tests. Aujourd'hui, l'industrie du médicament cherche à limiter, dans la mesure du possible, l'utilisation des animaux pour étudier la toxicité de nouveaux composés. La mise en place de nouveaux tests *in vitro*, permettant l'évaluation de la toxicité des nouveaux excipients, est donc nécessaire. Cette partie présente une revue des tests de toxicité *in vitro* les plus couramment utilisés dans la littérature.

#### **2-3-1- Tests de toxicité *in vitro* : [29]**

Une grande majorité des surfactifs développés pour solubiliser les principes actifs insolubles sont destinés à une administration par voie IV. Pour cette raison, la mesure de l'activité hémolytique des surfactifs est pertinente pour étudier les effets toxiques exercés par les surfactifs ou les micelles sur les globules rouges. (Brito et al., 2009).

Le test d'hémolyse sur des érythrocytes de lapin a été utilisé par Gandhi *et al.*, pour déterminer la toxicité d'une huile. Gandhi *et al.*, ont également mesuré la libération de la LDH, un marqueur de cytotoxicité membranaire, à l'extérieur des globules rouges.

Ils ont observé une bonne corrélation entre le test d'hémolyse et la libération du LDH. [29]

Ce test d'hémolyse peut être utilisé comme test *in vitro* pour déterminer la toxicité de nouveaux produits. En revanche, ce test possède une limite : il permet de détecter uniquement un mécanisme de toxicité par rupture de la membrane des globules rouges, en mesurant la libération de l'hémoglobine. Ce test ne permet donc pas de détecter d'autres mécanismes de toxicité (Gandhi and Cherian, 2000). [29]

Shalel *et al.* ont étudié le phénomène hémolytique induit par des surfactifs cationiques comme le « dodécyl triméthyl ammonium bromide » (DTAB) ou anioniques comme le « sulfate dodécyl de sodium » (SDS), par des mesures de tension de surface. Ces expériences ont permis la mise en évidence des trois étapes du procédé d'hémolyse.

Au cours de la première étape, l'augmentation de la tension de surface indique une diminution de la concentration en surfactifs présents dans la solution en raison de leur adsorption et intercalation dans les membranes cellulaires.

La deuxième étape est caractérisée par une valeur constante de tension de surface. Cela indique l'obtention d'un équilibre entre les surfactifs libres en solution et ceux liés aux membranes cellulaires. [29]

Au cours de la troisième étape, la tension de surface diminue, simultanément avec la libération du contenu intracellulaire. Dans le cas du SDS, des fluctuations de la tension de surface ont été observées aux fortes concentrations, indiquant l'adsorption du SDS aux fragments membranaires libérés au cours de la troisième étape. La mesure de la tension de surface a donc permis d'élucider les détails du procédé d'hémolyse (Shalel et al., 2002). [29]

#### **Tests de viabilité cellulaire : [29]**

La viabilité cellulaire peut être mesurée, à la suite de traitements avec de nouvelles formulations, par des tests rapides et efficaces. Une majorité de ces tests est basée sur l'utilisation de colorants. La plupart s'intéressent à l'inclusion, l'exclusion ou la conversion d'un colorant par les cellules vivantes en comparaison avec les cellules mortes qui peuvent ainsi être distinguées par colorimétrie ou par fluorescence. Les tests de cytotoxicité les plus couramment rapportés dans la littérature sont cités ci-dessous :

- MTT : méthode rapide de numération des cellules vivantes au sel de tétrazolium MTT.
- Test du rouge neutre.
- Test d'exclusion du bleu trypan (TBET).
- Test lactate déshydrogénase (LDH).

### 2-3-2- Tests de toxicité *in vivo* : [29]

Différentes études *in vivo* sont réalisées pour tester la toxicité de nouveaux composés pharmaceutiques. En général, une dose unique du produit est administrée dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë. Le comportement de l'animal et les signes cliniques observés sont étudiés. De plus, il est possible de mesurer les paramètres biochimiques et hématologiques après un prélèvement sanguin.

Des études par administration répétée du produit peuvent être réalisées à différentes doses permettant le choix de la dose finale n'induisant pas d'effets toxiques *in vivo*. Enfin, après le choix de la dose finale, une étude de toxicité par administration réitérée est réalisée, pour les produits en cours d'études précliniques, sur une durée de 6 semaines avec une fréquence d'une administration par jour. Dans le cadre de cette étude de toxicité chronique, le comportement ainsi que les signes cliniques sont enregistrés.

Les paramètres biochimiques et hématologiques sont également analysés pour détecter toute anomalie liée au produit administré. De plus, une analyse anatomique et histologique est réalisée après autopsie des animaux. Il s'agit des études les plus courantes.

D'autres études s'intéressent à la cancérogénicité, la mutagénicité et la reprotoxicité des nouveaux excipients entrant dans les compositions pharmaceutiques. [29]

### 3- Réglementation et recommandations pour les systèmes micellaires : [29]

Le comité chargé de la réglementation des produits médicaux à usage humain auprès de l'agence européenne du médicament (EMA) (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), a défini des règles concernant l'étude des risques potentiels des excipients pharmaceutiques destinés à une utilisation chez l'homme.

Pour commercialiser un nouvel excipient, il est nécessaire d'apporter des informations concernant la caractérisation physico-chimique, de réaliser des études de toxicité générale, des études de génotoxicité (incluant la mutagénicité) et des études concernant la reprotoxicité. De plus, dans le cas d'une administration chronique, il sera nécessaire d'étudier le potentiel cancérigène de l'excipient, selon la directive 2001/83/EC. Dans le cas précis où une toxicité de type Cancérogène-Mutagène-Reprotoxique (CMR) serait identifiée pour un excipient, la règle à suivre est de ne pas l'utiliser dans la formulation et de le remplacer. A titre d'information, sur 400 dossiers enregistrés avec la procédure centralisée sur les 12 dernières années, seul un cas d'excipient avec un effet potentiel génotoxique a été rapporté. La section

3.2.2.4 (d) du module 3 requiert certaines exigences concernant le contrôle des nouveaux excipients.

En effet, pour les excipients utilisés pour la première fois dans une formulation pharmaceutique ou administrés par une nouvelle voie d'administration, les détails complets concernant la fabrication, la caractérisation, le contrôle, ainsi que les données concernant la sécurité, les études cliniques et non cliniques doivent être apportées, de manière identique aux exigences pour les principes actifs.

De plus, des informations supplémentaires concernant les études de toxicité avec ce nouvel excipient doivent être apportées dans le module 4. Dans la section 4.2 (3), il est décrit que la toxicologie et la pharmacocinétique d'un excipient utilisé pour la première fois dans le domaine pharmaceutique doivent faire l'objet d'une recherche.

De plus, les études cliniques doivent être incluses dans le module 5. Les recommandations concernant la 'qualité' indique que la présence de chacun des excipients doit être justifiée en termes qualitatif (fonctionnalité) et quantitatif (quantité optimale).

De plus, la compatibilité des excipients entre eux et avec le principe actif doit être établie.

L'agence européenne du médicament mène actuellement un travail de réflexion sur le développement pharmaceutique pour l'administration par voie IV de principes actifs solubilisés au sein de systèmes micellaires, dans le cas des surfactifs non polymères.

Ce texte s'applique aux produits destinés à une injection IV, contenant des substances actives avec une faible solubilité dans l'eau, qui sont, par conséquent, solubilisés dans ces systèmes micellaires, pour lesquels le principal objectif en termes de développement est de solubiliser le principe actif.

Etant donné la complexité de ces systèmes micellaires, un développement pharmaceutique complet et détaillé est nécessaire. Il est particulièrement important d'étudier le devenir de ces produits après administration. Il est reconnu que ce type de développement implique des tests spécifiques qui, actuellement, ne sont pas harmonisés.

L'agence européenne du médicament encourage donc fortement les personnes impliquées dans le développement pharmaceutique de systèmes micellaires, à développer et à valider de telles techniques, en particulier, celles qui apportent des informations sur l'état de ces systèmes *in vivo*.

La lipophilie et la solubilité d'un principe actif doivent être caractérisées ainsi que sa distribution *in vivo*. Chaque excipient doit être décrit et son utilisation justifiée. Certains paramètres critiques tels que la polydispersité et la pureté du surfactif doivent être décrits.

Les propriétés physico-chimiques du surfactif doivent être rapportées en détail. Il est utile de connaître la CMC du surfactif qui peut être déterminée par mesure de la tension de surface, diffusion dynamique de la lumière ou solubilisation de colorants.

La CMC doit être mesurée dans un milieu qui doit être le plus proche possible de la composition de la solution qui sera injectée. La CMC dans l'eau ou dans une solution saline étant différente de celle en milieu plasmatique, il faut considérer la CMC comme une information indiquant la présence de micelles en solution avant injection du produit. De plus, il est important de connaître la capacité de solubilisation d'un système micellaire. La solution micellaire pour injection doit être mise en contact avec des quantités croissantes de principe actif à 15°C et 25°C pour avoir une indication de la marge de sécurité qui permet d'éviter les risques de précipitation du principe actif, en tenant compte des différences de température inter-hôpitaux.

Il est nécessaire de caractériser la distribution de taille de ces systèmes micellaires ainsi que les fractions de principe actif à l'état libre ou solubilisé au sein du système micellaire. De plus, le dossier clinique doit justifier le temps nécessaire à l'administration du produit et les conditions de l'injection qui tiennent compte des risques d'hémolyse. [29]

#### **4-Conclusion :**

Nous constatons donc qu'en dépit des normes et exigences rigoureusement formulées en ce qui concerne l'approbation de l'utilisation d'un surfactif solubilisant dans la formulation d'un médicament contenant un PA pour voie intraveineuse, un certain impact toxique subsiste toutefois, et aussi minime soit-il, on ne peut se permettre de le négliger. C'est pourquoi, les recherches actuelles ont en ligne de mire les surfactifs solubilisants naturels, dans l'espoir qu'ils présentent une toxicité moindre ou nulle.

**Chapitre V : Les nouvelles  
technologies et  
perspectives d'avenir**

## Chapitre V : Les nouvelles technologies et perspectives d'avenir

Ayant constaté les dégâts considérables de la chimiothérapie sur les cellules saines, et peinant à contrôler les quantités injectées, les chercheurs ont exploré la piste de la nanotechnologie qui nous propose un nouveau procédé : les liposomes ou la nano-vectorisation des médicaments.

La vectorisation est un procédé qui consiste à administrer des médicaments directement à la cellule malade (à l'aide de capteurs), afin d'éviter aux cellules saines d'être affectées par ce médicament.

Elle présente plusieurs avantages :

- La protection du médicament du métabolisme et du système immunitaire.
- La réduction des effets secondaires toxiques, notamment ceux des substances de chimiothérapie et des médicaments ayant une faible spécificité tissulaire.
- Amélioration de l'observance en évitant l'administration répétitive et en permettant un dosage précis des quantités administrées. [18]

### 1. Les liposomes et les vésicules : [18]

#### 1-1- Introduction :

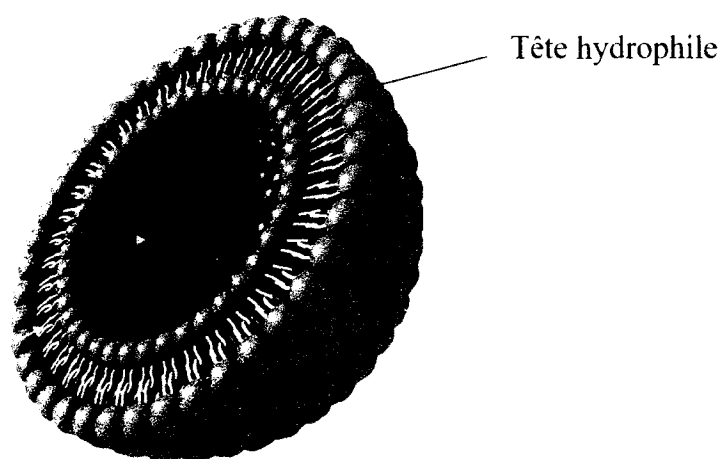
Les liposomes sont des structures multilamellaires qui consistent en plusieurs bicouches lipidiques. Ils sont produits par simple agitation d'une solution aqueuse de phospholipides (ex : lécithine de l'œuf), les phospholipides contenant du glycérol sont utilisés pour la préparation de liposomes et des vésicules (phosphatidylcholine, phosphatidylsérine, phosphatidyl éthanolamine, phosphatidylinositol, phosphatidylglycérol, acide phosphatidique et cholestérol).

Après une sonication (une procédure accélérée de nettoyage de pièces ou de dissolution de produits par l'effet mécanique d'ondes ultrasonores), les structures multilamellaires produisent des structures unilamellaires appelées liposomes.

Les liposomes et les vésicules sont des systèmes idéaux pour l'administration de médicaments, grâce à leur degré élevé de biocompatibilité, en particulier pour l'administration intraveineuse. Les liposomes ont été utilisés comme des membranes permettant de transporter des substances médicamenteuses, de l'ATP, des enzymes et des agents de diagnostic.

Les liposomes peuvent solubiliser les médicaments hydrosolubles et liposolubles.

L'un des problèmes majeurs de l'utilisation des liposomes pour la distribution des médicaments est leur interaction avec les molécules de haut poids moléculaire comme l'insuline ou l'albumine.



**Figure 1 :** Structure d'un liposome constitué de phospholipides dans une phase aqueuse.

Le principe actif est placé dans la phase aqueuse quand il est hydrophile et dans la bicouche quand il est lipophile.

L'instabilité des liposomes dans le plasma est due au transfert de la bicouche lipidique à l'albumine et HDL (lipoprotéine de haute densité). Certaines protéines sont aussi transférées des lipoprotéines aux liposomes. La lécithine et le cholestérol peuvent échanger avec les membranes des globules rouges sanguins.



La susceptibilité des phospholipides des liposomes et des phospholipases est très dépendante de la taille et du type de liposome.

Ils sont utilisés pour l'administration parentérale, percutanée, traitement par inhalation, traitement du cancer et les formes à libération contrôlée.

Afin de palier à ce problème d'instabilité, des surfactifs du type Poloxamers or Pluronic (PEO-PPO-PEO) sont incorporés aux vésicules, et le résultat s'avère plutôt satisfaisant.

**En effet, l'ajout de ces surfactants garantit une meilleure stabilité des vésicules.[15]**

### 1-2- Classification de liposomes : [42]

Il existe différents classe des liposomes. Leur classification se fait le plus souvent selon des critères structuraux (taille, lamellaire), mais on peut aussi les classer selon leur mécanisme d'action.

#### a) Classification de liposomes selon leurs critères morphologiques :

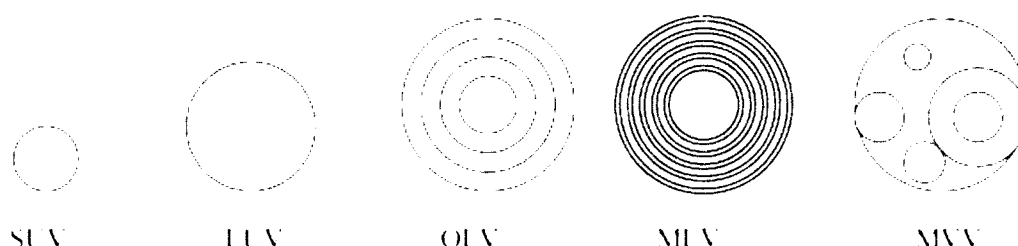
Les différents liposomes se distinguent soit par leur taille, soit par leur lamellarité, c'est-à-dire par le nombre de bicouche lipidiques qui les composent (figure et tableau ci-dessous), plusieurs abréviations sont utilisées pour les désigner d'après ces deux critères :

**Tableau 1 : Les différents types de liposomes. [42]**

<b>MLV</b>	Multi lamellar large vesicle	> 0,5 $\mu\text{m}$
<b>OLV</b>	Oligo lamellar vesicle	0,1-1 $\mu\text{m}$
<b>SUV</b>	Small Unilamellar vesicle	20-100 nm
<b>LUV</b>	Large Unilamellar vesicle	>100 nm
<b>GUV</b>	Giant Unilamellar vesicle	> 1 $\mu\text{m}$
<b>MVV</b>	Multi vesicler vesicle	généralement >1 $\mu\text{m}$

-Les liposomes multilamellaires sont des liposomes comportant soit plusieurs bicouches concentriques (OLV pour « Oligo lamellar vesicle » qui ont environ 5 bicouches, MLV pour « Multi lamellar large vesicle » qui ont 5 et 20 bicouches), soit plusieurs bicouches non concentriques délimitant plusieurs compartiments aqueux (MVV pour « Multi vesicler vesicle »). Leur diamètre total, suivant le nombre de lamelles, est compris entre 400 et 3500 nm.

-Les liposomes unilamellaires ne comportent qu'une seule paroi et une seule cavité aqueuse, ils peuvent être de grande taille (LUV pour « Large Unilamellar vesicle ») avec un diamètre moyen allant de 100 nm à 1µm, ou de petite taille (SUV pour « Small Unilamellar vesicle ») avec un diamètre variant de 20 à 100 nm.



**Figure 2** : Représentation schématique des différents types de liposomes.

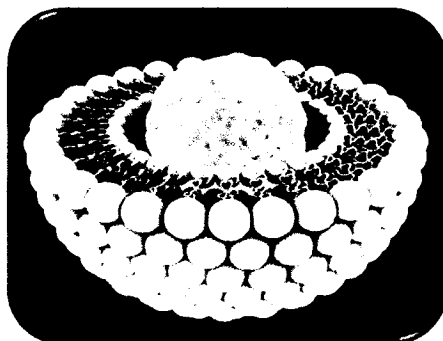
#### b) Classification de liposomes selon leur mécanisme d'action :

- **Les liposomes de première génération** : [42]

Les liposomes de première génération contenant le principe actif du médicament sont injectés au patient par voies intraveineuses. Ces liposomes vont rentrer en contact avec des protéines plasmatiques d'opsonines qui vont venir s'absorber à leur surface et les marqueront comme « non-soi ». Suivant leur trajet dans les voies sanguines, les liposomes seront intégrés dans les macrophages ou cellule de Kupffer (anticorps du foie) car ces liposomes sont répertoriés comme « corps étranger ».

Les cellules de Kupffer ont des récepteurs à opsonine ce qui permet aux liposomes opsonisés de rentrer à l'intérieur de ce macrophage. Les nano-vecteurs sont donc détruits et le principe actif est libéré. En fonction de ces caractéristiques physico-chimiques, le principe actif se propage à travers la membrane plasmique du macrophage. Il atteint alors les cellules hépatiques malades.

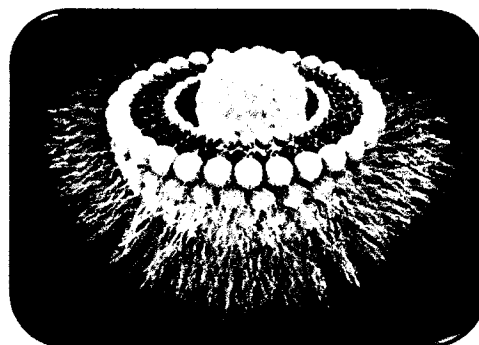
Le liposome de première génération est donc, une alternative très efficace au cancer du foie.



**Figure 3:** Liposome de 1<sup>ère</sup> génération.

- **Les liposomes de deuxième génération :** [42]

Les liposomes de deuxième génération contiennent également le principe du médicament mais en plus il est entouré d'un polymère hydrophile. Ces liposomes sont appelés « liposomes pégylés » du nom du polymère qui leur a été fixé : le polyéthylène glycol ou PEG. Dans la circulation sanguine, les opsonines ne reconnaissent pas les liposomes pégylés grâce au polymère qui leur empêche l'absorption et donc ces liposomes ne sont pas reconnus comme « corps étranger ». C'est pourquoi les liposomes pégylés sont aussi appelés liposomes furtifs, l'organisme ne les reconnaissant pas comme étant des corps étrangers. Au niveau du foie, la reconnaissance par les récepteurs des cellules de Kupffer ne va pas se faire, ils ne sont donc pas captés par ces macrophages hépatiques et ils continuent leur chemin dans la circulation sanguine. En arrivant à proximité d'un tissu malade, porteur d'une infection ou d'une tumeur, les liposomes pégylés rencontrent un épithélium vasculaire discontinu (c'est à dire que la paroi entre tissu sanguin et le reste du corps est rompue en quelques endroits formant des orifices). Ils vont alors pouvoir passer au travers de cet épithélium vasculaire et atteindre le tissu malade. La cellule cancéreuse absorbe les liposomes et les détruit ce qui va provoquer la libération du principe actif et donc la mort de la cellule sous l'effet de ce dernier.



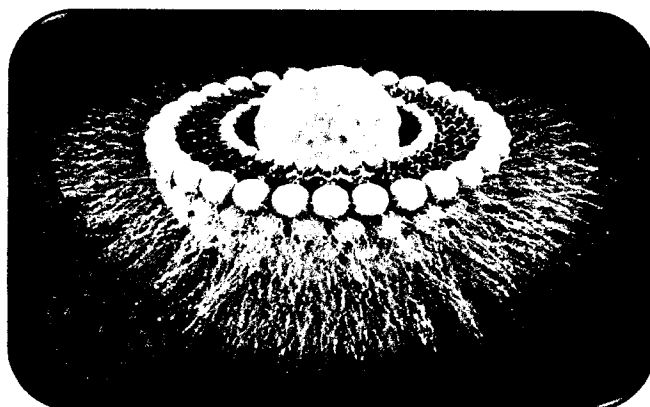
**Figure 4 :** Liposome de 2<sup>ème</sup> génération.

- **Les liposomes de troisième génération :** [42]

Les liposomes de troisième génération ont bien évidemment le principe actif du médicament et du PEG pour éviter d'être considéré comme « corps étranger ». En plus de cela ils ont également des marqueurs à acide folique qui leur permettront de reconnaître et de localiser précisément les cellules cancéreuses car ces dernières ont une caractéristique qui est l'hyper expression des récepteurs d'acide folique. C'est pour cela que ces nano-vecteurs sont également appelés « liposomes pégylés et décorés ».

Tout comme les liposomes de deuxième génération les liposomes pégylés et décorés passent à travers la barrière des opsonines et continuent leur route dans le système sanguin. En arrivant à proximité d'un tissu tumoral, les liposomes pégylés et décorés rencontrent un épithélium vasculaire discontinu. Ils vont alors pouvoir passer au travers de l'épithélium vasculaire et atteindre la tumeur.

Grâce à l'acide folique présent à leur surface, les liposomes se fixent sélectivement sur les cellules tumorales, porteuses, excessivement du récepteur à l'acide folique. Ils sont ensuite internalisés par la cellule malade et le médicament est alors libéré et la cellule détruite.



**Figure 5** : Liposome de 3<sup>ème</sup> génération.

**Exemple :**

CAELYX 2 mg/mL Solution à diluer pour perfusion IV Boîte de 1 Flacon de 25 ml.

**Tableau 2** : Composition du CAELYX.

<b>Principes actifs</b>	Doxorubicine liposomale pégylée
<b>Excipients</b>	MPEG-DSPE, soja, cholestérol, sulfate d'ammonium, saccharose, histidine, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique (E507), hydroxyde de sodium (E524).

## 2. Nanoparticules : [18]

Comme il a été mentionné plus haut, les liposomes ont été utilisés comme des systèmes de livraison de médicament, en raison de l'origine naturelle de leurs composants principaux (phospholipides et cholestérol). Cependant, les liposomes souffrent du problème de la stabilité à long terme, bien que des tentatives pour améliorer leur stabilité aient eu lieu, par exemple via l'incorporation de copolymères de bloc.

C'est pourquoi, la possibilité d'utiliser des nanoparticules comme transporteurs de médicaments a été considérée, les nanoparticules polymères ont quelques avantages en ce qu'ils présentent une certaine stabilité physique à long terme et une stabilité in vivo également. Le principal problème à surmonter est leur élimination par les cellules phagocytaires (macrophages) du système réticulo-endothélial (RES), et en particulier les cellules de Kupffer du foie. [18]

L'objectif principal de toute recherche sur les nanoparticules est de modifier la surface des particules de manière à éviter leur reconnaissance par le RES.

Il existe plusieurs techniques de modification de la surface, on cite par exemple l'adsorption de copolymères de bloc PEO-PPO-PEO (les poloxamères) contenant du PEG ou le greffage des chaînes de PEG sur la surface des particules, le PEG présente l'avantage d'être non toxique et il a été approuvé par la FDA [44]. Ces modifications ont eu comme résultat des temps de circulation prolongés et la prévention de l'élimination phagocytaire.

En bref, les recherches sont toujours en cours afin d'obtenir des particules encore plus performantes.

## Conclusion

De par la diversité de leurs propriétés physico-chimiques, qui les dote de riches pouvoirs, les surfactifs se sont rendus incontournables en industrie, notamment dans celle du médicament, où ces pouvoirs sont mis à profit afin de pallier aux divers obstacles pouvant surgir le long du procédé de fabrication des différentes formes pharmaceutiques, en effet, les surfactifs sont dits émulsifiants lorsqu'on y fait appel pour stabiliser deux phases non miscibles dans une émulsion, mélange nécessaire à la solubilisation d'une large palette de principes actifs. Ils sont dits mouillants quand ils sont utilisés pour mouiller les particules solides de substance active en suspension afin de faciliter leur dispersion, donc leur solubilisation...

Cette prédominance sur le plan pratique ne peut se passer de risques toxiques, comme nous l'avons constaté dans notre exemple, d'où les restrictions de leur usage exprimées dans les différentes réglementations en vigueur. Par ailleurs, c'est ce qui a mené les chercheurs à intensifier leurs investigations dans l'espoir de minimiser ces risques.

## Résumé

Les surfactifs représentent un groupe de produits chimiques ayant la capacité de réduire la tension superficielle. Ils sont dotés de nombreuses propriétés qui leur ont permis d'occuper une place primordiale dans l'industrie pharmaceutique. Cependant, leur utilisation n'est pas sans conséquences, notamment lorsqu'ils sont utilisés comme agents solubilisants pour les administrations intraveineuses.

**Mots clés :** surfactifs, pharmacie, application, agents solubilisants, toxicité.

## Summary

Surfactants are a group of chemicals that have the ability to reduce surface tension. They have many properties that allow them to hold a primordial place in the pharmaceutical industry. However, their use is not without consequences, especially when used as solubilizing agents for intravenous administrations.

**Key words:** surfactants, pharmacy, application, solubilizing agents, toxicity.



## Bibliographie

### Les ouvrages :

- [1] AUCOUTURIER J, DUPUIS L, GANNE V (2001) Adjuvants designed for veterinary and human vaccines. *Vaccine* **19**: 2666-2672.
- [2] AXELOS M., BEROT S., SCHMIDT I. and GUEGUEN J. Propriétés tensioactives et détergentes de biopolymères amphiphiles. In *La chimie verte*. P. Colonna, Ed. Lavoisier: Paris, p 271. (2006).
- [3] BAREL, A.O, PAYE, M & MAIBACH H.I Handbook of cosmetics science and technology (informa Healthcare, 2009).
- [4] BOGNOLO G. (2008). Surfactants market trends in Europe. CESIO, Paris.
- [5] BRIANT.J (Phénomènes d'interface, Agents de surface : Principes et modes d'action (Introduction-Page1).
- [6] BRUNETON, J. (2009). Pharmacognosie – Phytochimie, Plantes médicinales, Tec & Doc, Médicales internationales (Eds.), 4e édition.
- [7] DAVIS SS, Hadgraft J, Palin KJ (1983) Medical and pharmaceutical applications of emulsions. en : *Encyclopedia of emulsion technology*. Bécher P éd, vol 2, Marcel Dekker, New York.
- [8] Direction Européenne de la Qualité du Médicament & Soins de Santé-Pharmacopée européenne - 8ème Édition (2013). 7 allée Kastner F-67081, Strasbourg
- [9] GAZENGEL Jean-Marie, ORECCHIONI Anne-Marie, *Le préparateur en pharmacie - Guide théorique et pratique* (2<sup>ème</sup> édition).
- [10] HO TAN TAÏ, *Détergents et produits de soins corporels*, Ed Dunod 1999, p 15-54.
- [11] HOUSTON Joel, *Chemistry and Technology of Surfactants*, page 14.
- [12] KARSA David R., *Chemistry and technology of surfactants*, page 1
- [13] LUCKS JS, Müller BW, Klütsch K (2000) Parenteral fat emulsions: structure, stability, and applications. en : *Pharmaceutical Emulsions and suspensions* ; Nielloud F, Marti-Mestres G éd, Chapter 6, p. 229-257, Marcel Dekker, NewYork.
- [14] MEYERS Drew, *Surfactant science and technology*
- [15] PORE J ; *Emulsions, micro émulsions, émulsions multiples: tensioactifs, HLB, tension superficielle,...*

- [16] PUISIEUX F, SEILLER M (1983) Galenica 5. Les systèmes dispersés. Agents de surface et émulsions Techniques et Documentation. Editions Lavoisier, France.
- [17] ROSEN M., [1978] Surfactants and interfacial phenomena, J. Wiley.
- [18] THARWAT F. Tadros. Applied Surfactants: Principles and Applications.
- [19] VINCKEN, J.-P., HENG, L. DE GROOT, A., GRUPPEN, H. (2007). Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. *Phytochemistry*, 68:275–297.
- [20] WHITEHURST, R.J Emulsifiers in food technology (Blackwell Pub, 2004).
- [21] YASAMATSU K., SAWADA K., MORITAKA S., MISAKI M., Toda J., WADA T. and ISHII K. Whipping and emulsifying properties of soybean products. *Agricultural and Biological Chemistry*. 36(5):719 (1979).

### **Les articles :**

- [22] ANIANSON E. et WALL S. [1974] *J. Phys. Chem.*, 78, 1024.
- [23] ANIANSON E. et al. [1976] *J. Phys. Chem.*, 80, 905.
- [24] BROCHETTE P (1999) Emulsification : Elaboration et étude des émulsions. Techniques de l'ingénieur, traité Génie des procédés **J2150** : 1-18
- [25] BUZIER M, RAVEY JC (1983): Solubilization Properties of Nonionic Surfactants (Evolution of the Ternary Phase Diagrams with Temperature, Salinity, HLB and ACN, *Journal of Colloid and Interface Science*, Vol. 91, pp. 20-33.
- [26] HUNTER R.J. (1981) Zeta potentiel in colloid science: principles and applications. London, San Diego, New York, Berkeley, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto, Academic Press.
- [27] LARPENT C (1995) Tensioactifs. Techniques de l'ingénieur, traité constantes physicochimiques K342 : 1-14.
- [28] LARPENT C (1999): Tensioactifs, Techniques de l'ingénieur, Traité Génie des Procédés, K342.
- [29] MENARD N. Thèse de doctorat intitulée : Tensioactifs d'origine naturelle pour la solubilisation de principes actifs : synthèse, physico-chimie et toxicité. Soutenue le 02/12/2011.
- [30] NIELLOUD, F. Pharmaceutical emulsions and suspensions: Revised and expanded (CRC press, 200).
- [31] PADMASHREE T.S., VIJAYALAKSHMI L. and PUTTARAJ S. Effect of the traditional processing on the functional properties of cowpea (*Vigna catjang*) flour. *Journal of Food Science and Technology*. 24:221. (1987).
- [32] ROUANET J. and BLET C. Fatty amines, cationic surfactants. *Informations Chimie*.

No.110:73. (1972).

[33] SALAGER Jean Louis, Surfactifs en solution aqueuse, Cahier FIRP N° F201A, version #2, 1993

[34] SALAGER J.L. et al, Anton R, Anderez JM, Aubry JM, Formulation des microémulsions par la méthode du HLD. Techniques de l'ingénieur, traité Génie des procédés **J2157** :1-20. (2001).

[35] SALAGER Jean-Louis, « Surfactifs-Types et Usages », Cahier FIRP N°300A, version # 2 (07/08/2002).

[36] SALAGER J.L y Alvaro.F., Surfactantes, generalidades y materias primas, cahier FIRP S301-PP (2002).

[37] Statistiques CESIO, 1999 et Dolkemeyer, 2000.

[38] 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, 1964, 68 (12), 3485-6490.

[39] SHINODA K. et HUTCHINSON E. [1962] J. Phys. Chem., 66, 577.

[40] Le HIR.A, J-C Chaumeil, D. Brossard, Abrégé de Pharmacie galénique Bonnes pratiques de fabrication des médicaments, P89 A. 9<sup>ème</sup> édition, Edition Elsevier Masson).

### **Les sites web :**

[41] <http://eurekasante.vidal.fr/>

[42] <http://tpe-nano-cancer2.e-monsite.com/pages/les-therapies/les-liposomes.html>

[43] <https://www.saidalgroup.dz/>

[44] <http://www.fda.gov/>

## Glossaire

**Adjuvant** : vient du latin *adjuvare*, « aider, seconder, assister ». L'adjuvant aide le principe actif à jouer son rôle et renforce son action.

**Adsorption** : un phénomène de surface par lequel des molécules de gaz ou de liquide se fixent sur les surfaces solides des adsorbants.

**Agitation brownienne** : qualifie le mouvement des particules dans un liquide, lié à l'agitation thermique.

**Amphiphile** : se dit de certaines molécules qui ont une moitié hydrophile (qui aime l'eau) et une moitié hydrophobe (qui n'aime pas l'eau).

**Bullage** : introduire des bulles dans un liquide.

**Charge ponctuelle** : c'est une charge électrique localisée en un point sans dimensions.

**Cracking catalytique** : Procédé de raffinage du pétrole brut qui consiste à briser les molécules du pétrole puis à en reconstituer d'autres, correspondant aux produits recherchés.

**Coalescence** : union des granules d'une suspension colloïdale ou des gouttelettes d'une émulsion.

**Eau dure** : désigne une eau à forte teneur en calcium et en magnésium.

**Emulsifiant** : une substance qui favorise la formation et/ou la stabilisation d'une émulsion.

**Floculation** : phénomène par lequel deux substances identiques, mais dispersées, ont tendance à se réunir.

**Indice de saponification**: Cet indice représente le nombre de mg de KOH nécessaire pour saponifier 1g de graisse. Il est le reflet de l'inverse du poids moléculaire moyen des acides gras, autrement dit, il indique l'inverse de la longueur des chaînes des acides gras.

**Liquide Newtonien** : fluide dont la viscosité est constante quelle que soit l'intensité du cisaillement qui lui est appliqué.

**Micelle** : agrégat de molécules de forme sphéroïdale à tête hydrophile et chaîne hydrophobe.

**Point de Kraft** : La température au-dessus de laquelle la solubilité du surfactif augmente rapidement suivant l'augmentation de la température.

**Substantivité**: capacité de se fixer dans la couche cornée, ce qui permet d'espérer une absence de pénétration trans-épidermique.

**Suif** : graisse de certains animaux, dont on se sert principalement pour faire des chandelles et des bougies.

**Sonication** : une procédure accélérée de nettoyage de pièces ou de dissolution de produits par l'effet mécanique d'ondes ultrasonores.

**Tall oil** : C'est un sous-produit de l'industrie papetière. Le tall oil brut contient essentiellement des acides gras libres (environ 30 %), des acides résiniques (colophanes) et des matières insaponifiables.

**Solubilisation micellaire** : les substances peu solubles sont prises en charge par les micelles au sein de la phase continue (hydrophile ou lipophile).

- AHMINE Abdeldjelil.

- Djalil.ahmine@aiesec.net

- AMAROUCHE Mohamed  
Lamine.

- Bylkos06@hotmail.com

- HAMZIOU Celia.

- Celia.hamziou@aiesec.net

#### Résumé :

Les surfactifs représentent un groupe de produits chimiques ayant la capacité de réduire la tension superficielle. Ils sont dotés de nombreuses propriétés qui leurs ont permis d'occuper une place primordiale dans l'industrie pharmaceutique. Cependant, leur utilisation n'est pas sans conséquences, notamment lorsqu'ils sont utilisés comme agents solubilisants pour les administrations intraveineuses.

**Mots clés :** surfactifs, pharmacie, solubilisants, application, toxicité.

#### Summary:

Surfactants are a group of chemicals that have the ability to reduce surface tension. They have many properties that allow them to hold a primordial place in the pharmaceutical industry. However, their use is not without consequences, especially when used as solubilizing agents for intravenous administrations.

**Key words:** surfactants, pharmacy, solubilizing, application, toxicity.