



HAL
open science

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

Justyna Frelichowska

► **To cite this version:**

Justyna Frelichowska. Émulsions stabilisées par des particules solides: études physico-chimiques et évaluation pour l'application cutanée.. Sciences pharmaceutiques. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009. Français. NNT: . tel-00370654

HAL Id: tel-00370654

<https://theses.hal.science/tel-00370654>

Submitted on 24 Mar 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

soutenue publiquement le 21 Janvier 2009

par

Mlle FRELICHOWSKA Justyna

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

JURY : Monsieur CHEVALIER Yves (directeur de thèse)
Madame BOLZINGER Marie-Alexandrine (co-directeur de thèse)
Madame MARTI-MESTRES Gilberte (rapporteur)
Monsieur BINKS Bernard Paul (rapporteur)
Madame BRIANCON Stéphanie (président du jury)
Madame BRUN Catherine (examineur)
Monsieur GOTTSCHALK-GAUDIG Torsten (examineur)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université

Vice-président du Conseil Scientifique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie
Universitaire

Secrétaire Général

M. le Professeur L. COLLET

M. le Professeur J.F. MORNEX

M. le Professeur J. LIETO

M. le Professeur D. SIMON

M. G. GAY

SECTEUR SANTE

Composantes

UFR de Médecine Lyon R.T.H. Laënnec

Directeur : M. le Professeur P. COCHAT

UFR de Médecine Lyon Grange-Blanche

Directeur : M. le Professeur X. MARTIN

UFR de Médecine Lyon-Nord

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

UFR de Médecine Lyon-Sud

Directeur : M. le Professeur F.N. GILLY

UFR d'Odontologie

Directeur : M. O. ROBIN

Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques

Directeur : M. le Professeur F. LOCHER

Institut Techniques de Réadaptation

Directeur : M. le Professeur MATILLON

Département de Formation et Centre de
Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. FARGE

SECTEUR SCIENCES

Composantes

UFR de Physique

Directeur : Mme. le Professeur S. FLECK

UFR de Biologie

Directeur : M. le Professeur H. PINON

UFR de Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

UFR de Génie Electrique et des Procédés

Directeur : M. le Professeur G. CLERC

UFR Sciences de la Terre

Directeur : M. le Professeur P.

HANTZPERGUE

UFR de Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. GOLDMAN

UFR d'Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

UFR de Chimie Biochimie

Directeur : Mme. le Professeur H. PARROT

UFR STAPS

Directeur : M. C. COLLIGNON

Observatoire de Lyon

Directeur : M. le Professeur R. BACON

Institut des Sciences et des Techniques de
l'Ingénieur de Lyon

Directeur : M. le Professeur J. LIETO

IUT A

Directeur : M. le Professeur M. C. COULET

IUT B

Directeur : M. le Professeur R. LAMARTINE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur J.C. AUGROS

*Moim rodzicom
Barbarze Frelichowskiej (Nowak)
Zygmuntowi Frelichowskiemu*

*A ma mère, Barbara Frelichowska
A mon père, Zygmunt Frelichowski*

Remerciements

Je tiens à remercier tout d'abord Yves Chevalier et Marie-Alexandrine Bolzinger, pour m'avoir permis de faire ce travail et de découvrir le milieu si passionnant qu'est la recherche.

D'autre part, je remercie Pr Gilberte Marti-Mestres et Pr Bernard Binks d'avoir accepté d'être rapporteur de ce travail de thèse. Bien évidemment, je remercie Pr Stéphanie Briançon de m'avoir fait l'honneur de présider le jury.

I want also to thank Dr Catherine Brun and Dr Torsten Gottschalk-Gaudig that they kindly accepted to participate in the jury.

Je souhaite remercier Pr Hatem Fessi de m'avoir accueilli au sein du LAGEP, où j'ai pu travailler dans de très bonnes conditions.

Je ne saurais oublier de remercier très chaleureusement toutes les personnes que j'ai eu le plaisir de connaître au cours de ces années, Emilie, Lama, Abir, Mi-Yeon, Nadia, Jean-Pierre, Alexandre, Samy, Wassim, Walid, Nader, Olivier, ... (liste non exhaustive). Une pensée toute particulière envers l'amie irremplaçable, Jocelyne Pelletier. Enfin, je tiens à remercier profondément ma famille et Roland pour leur soutien et leurs encouragements.

...et enfin un petit mot en polonais pour ma famille :

Podziękowania dla rodziny

Dziękuję całej mojej rodzinie, a w szczególności Tobie, Mamo, za wsparcie podczas tej mojej dłuuuugiej przygody z nauką. Dziękuję również za życzliwość i bezwarunkowe wsparcie Halinie, Hannie, Henrykowi i Zbigniewowi Frelichowskim – bez was nie byłoby tego doktoratu.

Table de matières

Introduction générale.....	p.1
Partie bibliographique.....	p.4
Chapitre 1. L'application cutanée.....	p.5
1.1 La peau humaine : la structure et les fonctions.....	p.5
1.1.1 Les fonctions de la peau humaine.....	p.5
1.1.2 La structure de la peau.....	p.6
1.1.2.1 L'épiderme.....	p.7
1.1.2.2 Le derme.....	p.11
1.1.2.3 L'hypoderme.....	p.11
1.1.2.4 Les annexes cutanées.....	p.12
1.2 Les enjeux de l'application topique.....	p.13
1.2.1 Les buts.....	p.13
1.2.2 La complexité de la voie topique.....	p.13
1.2.3 Les formulations utilisées dans l'application topique.....	p.15
1.3 Les facteurs influençant l'absorption percutanée.....	p.16
1.3.1 La structure de la peau et la perméation.....	p.16
1.3.1.1 La perméation à travers la couche cornée.....	p.17
1.3.1.2 La perméation à travers les couches viables de l'épiderme.....	p.19
1.3.1.3 La perméation à travers le derme.....	p.19
1.3.1.4 La perméation à travers des annexes.....	p.20
1.3.2 L'influence des propriétés physico-chimiques du principe actif sur perméation.....	p.20
1.3.3 L'effet réservoir de la peau.....	p.24
1.3.4 Influence de la formulation sur perméation.....	p.24
1.3.5 Autres facteurs influençant la perméation percutanée.....	p.27
1.4 Modèles mathématiques.....	p.29
1.4.1 Les buts.....	p.29
1.4.2 Perméation à travers la peau : description mathématique.....	p.30
1.4.2.2 Le début d'expérience (la phase I)	p.31
1.4.2.1 L'équilibre (la phase II).....	p.31
1.4.2.3 La fin d'expérience (la phase III).....	p.34
1.5 Etat de l'art : application topique d'émulsions.....	p.35
1.5.1 La stabilisation d'émulsions.....	p.35

1.5.2 Les émulsions dans l'application topique.....	p.37
1.5.3 L'influence des tensioactifs sur l'absorption percutanée.....	p.40
1.6 Etat de l'art : application topique des micro- et nanoparticules.....	p.42
1.6.1 Notions générales.....	p.42
1.6.2 La structure des systèmes particuliers et la libération d'un principe actif.....	p.43
1.6.3 La pénétration des systèmes particuliers dans la peau.....	p.45
1.6.4 La modification de l'absorption des principes actifs.....	p.48
Chapitre 2. Les émulsions de Pickering.....	p.51
2.1 Les émulsions de Pickering : notions générales.....	p.51
2.2 Mécanismes de stabilisation des émulsions de Pickering.....	p.52
2.2.1 Le mouillage des particules et la position à l'interface.....	p.52
2.2.2 Les aspects énergétiques.....	p.55
2.2.3 La structure de l'interface et les mécanismes de stabilisation de l'interface.....	p.57
2.3 Facteurs expérimentaux influençant la stabilité des émulsions de Pickering.....	p.60
2.3.1 La mouillabilité des particules.....	p.60
2.3.2 L'état de dispersion des particules.....	p.63
2.3.3 La concentration des particules.....	p.64
2.3.4 La localisation initiale des particules.....	p.65
2.3.5 Le type de phase huileuse et aqueuse.....	p.67
2.3.6 Taille et forme des particules.....	p.69
2.4 Les applications des émulsions de Pickering.....	p.70
2.4.1 Les matériaux poreux.....	p.70
2.4.2 Les matériaux composites.....	p.71
2.4.3 L'industrie du pétrole.....	p.71
2.4.4 L'industrie pharmaceutique et cosmétique.....	p.72
Partie expérimentale.....	p.74
Introduction.....	p.75
Chapitre 3. L'étude physico-chimique des émulsions stabilisées par la silice modifiée.....	p.77
3.1 Introduction.....	p.77
3.2 Partie expérimentale.....	p.79
3.3 Conclusion.....	p.102
Chapitre 4. L'étude physico-chimique des émulsions stabilisées par la silice non-modifiée.....	p.103
4.1 Introduction.....	p.103
4.2 Partie expérimentale.....	p.104
4.3 Conclusion.....	p.116

Chapitre 5. L'étude du comportement rhéologique des émulsions de Pickering	p.118
5.1 Introduction.....	p.118
5.2 Rappels théoriques sur la rhéologie.....	p.119
5.3 Partie expérimentale.....	p.123
5.3.1 Matériel et méthodes.....	p.123
5.3.1.1 Produits.....	p.123
5.3.1.2 Préparation des suspensions de silice.....	p.123
5.3.1.3 Emulsification.....	p.124
5.3.1.4 Mesure de granulométrie.....	p.125
5.3.1.5 Suivi visuel de la gélification et de la stabilité.....	p.125
5.3.1.6 Centrifugation.....	p.125
5.3.1.7 Rhéologie des émulsions.....	p.125
5.3.2 Résultats et discussion.....	p.126
5.3.2.1 Formulation et caractérisation des émulsions.....	p.126
5.3.2.1.1 Emulsions formulées avec la suspension à 1% en poids de silice.....	p. 126
5.3.2.1.2 Emulsions formulées avec la suspension à 3% en poids de silice.....	p.129
5.3.2.1.3 Emulsions formulées avec la suspension à 5% en poids de silice.....	p.131
5.3.2.1.4 Variation de la fraction d'huile.....	p.133
5.3.2.1.5 Conclusions.....	p.135
5.3.2.2 Rhéologie des émulsions.....	p.137
5.3.2.2.1 Emulsions centrifugées : l'influence de l'ajout de NaCl	p.137
5.3.2.2.2 Influence de la quantité d'huile.....	p.139
5.3.2.2.3 Conclusion.....	p.142
5.4 Conclusion.....	p.143
Chapitre 6. L'application topique des émulsions de Pickering de type eau-dans-huile	p.145
6.1 Introduction.....	p.145
6.2 Partie expérimentale.....	p.147
6.3 Conclusion.....	p.157
Chapitre 7. L'application topique des émulsions de Pickering de type huile-dans-eau	p.159
7.1 Introduction.....	p.159
7.2 Partie expérimentale.....	p.160
7.3 Conclusion.....	p.169
Conclusion générale	p.170
Références	p.182

Introduction générale

Dans de nombreux secteurs industriels tels que la pharmacie, la cosmétique, l'agro-alimentaire et la chimie, les émulsions sont des formulations utilisées afin d'obtenir des propriétés d'usage ou des compositions adéquates. La connaissance des mécanismes de stabilisation des émulsions et le développement des nouvelles formulations sont alors d'une grande importance. Les études physico-chimiques permettent la caractérisation des propriétés des émulsions et de leurs excipients et principes actifs.

La stabilisation des émulsions peut être réalisée, entre autres, par des molécules de tensioactifs, ou bien par des particules colloïdales. Un d'avantages des émulsions stabilisées par des particules est leur très bonne stabilité. L'absence des molécules de tensioactifs est également intéressante pour des raisons toxicologiques et environnementales. Ces émulsions sont connues dans l'industrie du pétrole, l'agroalimentaire, d'encre et de peintures.

Depuis peu de temps, les possibilités d'application d'émulsions stabilisées par des particules sont considérées dans l'industrie pharmaceutique. Ce type de formulation peut être un système potentiel d'encapsulation des principes actifs, permettant la libération contrôlée et ciblée de l'actif depuis la phase interne. Cependant, ce type d'émulsions n'est pas encore commercialisé. Il existe des nombreuses études sur la formulation et les propriétés physico-chimiques des émulsions stabilisées par des particules solides, mais à ce jour des études dans un milieu biologique n'ont pas été décrites dans la littérature.

Dans ce contexte, nous avons choisi d'étudier la possibilité d'utilisation de cette formulation pour l'application cutanée. L'application sur la peau a, bien évidemment, un grand intérêt dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique. Selon la nature du principe actif (son action et ses propriétés physico-chimiques), il est nécessaire de développer des émulsions permettant une absorption du principe actif dans les couches superficielles ou profondes de la peau. Les formulations permettant la libération prolongée et/ou contrôlée dans la peau sont toujours

particulièrement intéressantes pour les médicaments utilisés en dermatologie et pour les principes actifs utilisés en cosmétique. L'évaluation des émulsions stabilisées par des particules solides pour l'application cutanée est alors le premier but de cette thèse.

Le deuxième challenge de ce travail est d'étudier les aspects physico-chimiques des émulsions obtenues avec des excipients utilisés couramment dans la formulation pharmaceutique et cosmétique. Nous essayons d'obtenir des émulsions stables de taille contrôlée avec différents types de particules (hydrophiles et hydrophobes) en faisant varier les propriétés qualitative et quantitative des excipients. Par ailleurs le comportement rhéologique des émulsions est étudié en fonction de l'ajout d'éventuels additifs tels que les électrolytes.

Dans ce travail, nous présentons tout d'abord les études physico-chimiques des émulsions stabilisées par des nanoparticules de silice. Puis nous étudions, dans un deuxième temps, l'absorption des principes actifs modèles dans la peau à partir de ces formulations.

La partie bibliographique est divisée en deux chapitres. Dans le Chapitre I, nous résumons les principales notions présentes dans la littérature concernant l'application cutanée. Les mécanismes d'absorption dans la peau y sont donc présentés, ainsi que les études concernant l'application de formulations telles que les émulsions et les particules sur la peau. Ensuite, dans le Chapitre II, nous présentons les principes physico-chimiques des émulsions stabilisées par des particules solides. Les applications possibles de ce type d'émulsions sont aussi discutées.

La partie expérimentale est présentée en cinq chapitres.

Le Chapitre III présente les études des propriétés physico-chimiques des émulsions stabilisées avec de la silice pyrogénée hydrophobe. Les conditions de stabilisation des émulsions, telles que la quantité de phase huileuse, la quantité de particules, et enfin la nature des particules et des phases huileuses sont présentées.

Le Chapitre IV présente l'effet de la stabilisation des émulsions avec de la silice pyrogénée complètement hydrophile. La polarité de la phase huileuse et l'angle de contact entre trois phases sont étudiées.

Le Chapitre V présente les études du comportement rhéologique des émulsions. L'effet de l'ajout d'électrolytes dans la formulation, des pourcentages en silice et en phase huileuse sur la stabilité des émulsions et sur leurs propriétés rhéologiques est étudié.

Les Chapitres VI et VII présentent les études d'absorption cutanée des principes actifs modèles à partir des émulsions stabilisées par des particules. Les résultats sont comparés avec l'absorption à partir des émulsions stabilisées par des molécules de tensioactifs. Le Chapitre VI concerne l'étude biopharmaceutiques des émulsions de type eau-dans-huile contenant de la caféine (molécule modèle hydrophile) en phase dispersés et la Chapitre VII concerne les émulsions de type huile-dans-eau contenant du rétinol comme molécule modèle lipophile « encapsulée » en phase interne.

Partie bibliographique

Chapitre 1

L'application topique

Dans ce chapitre nous présentons dans une première partie la structure et les fonctions de la peau. Ensuite les enjeux de l'application topique pour des usages pharmaceutiques et cosmétiques et les mécanismes de l'absorption percutanée sont présentés. Finalement, nous présentons l'état de l'art concernant l'application topique d'émulsions et des systèmes contenant des microparticules et nanoparticules.

1.1 La peau humaine : la structure et les fonctions

La peau est l'organe le plus important de l'organisme, avec la surface environ 1,8 m² et un poids d'environ 4 kg pour un adulte de 70 kg (Pannatier et coll., 1978). C'est un organe hétérogène, composé de plusieurs couches et annexes. Structurellement et en relation avec son origine embryologique, la peau est divisée en deux régions très différentes : l'épiderme qui a une origine ectodermique et le derme d'origine mésodermique (Maibach et Patrick, 2001 ; Monteiro-Riviere, 2005).

1.1.1 Les fonctions de la peau humaine

La peau permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Ses fonctions peuvent être divisées en 3 catégories majeures : la fonction barrière, le contrôle de la température et la fonction de la réparation.

La fonction de barrière

La peau assure une barrière efficace entre le milieu intérieur et l'environnement extérieur, et protège les organes internes d'influences externes. Elle prévient la perte en eau et empêche la pénétration des substances toxiques et pathogènes. Elle protège aussi contre les forces mécaniques (la fonction d'élasticité).

Le contrôle de la température

La peau joue un rôle essentiel dans la régulation de la température ; cette dernière est régulée par la transpiration et par le flux sanguin. Le flux sanguin $250-300 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ peut augmenter jusqu'à $6000-8000 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$ en réponse à une élévation de la température (Cross et Roberts, 2005).

La protection contre les facteurs extérieurs et la réparation

La peau contient des structures qui confèrent la sensibilité au toucher (cellules de Merkel et nocirécepteurs), l'immunité (cellules de Langerhans), la protection contre les radiations UV (mélanocytes), la réparation et le métabolisme. Enfin, la peau est un organe vivant en continuelles régénération et réparation. Son renouvellement dure 28 jours. Il est continu et peut être accéléré en cas de blessures (Melissopoulos et Levacher, 1998).

1.1.2 La structure de la peau

La peau est composée de trois couches principales : l'épiderme, le derme et l'hypoderme (Figure 1).

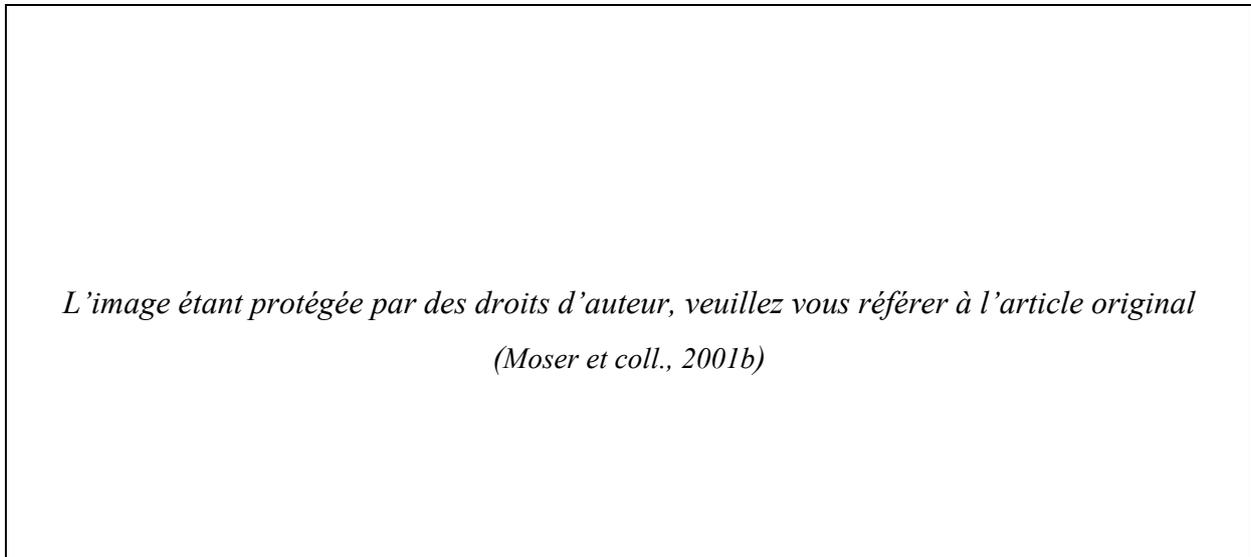


Figure 1. Structure de la peau (adaptée de Moser et coll., 2001b).

1.1.2.1 L'épiderme.

L'épiderme est un épithélium pavimenteux pluristratifié et kératinisé en perpétuel renouvellement. Il se renouvelle en 28 jours. De sa surface au derme on retrouve 5 ou 6 couches, basées sur les propriétés des cellules (Figure 2). Le nombre de couches varie selon les localisations corporelles. La plupart des cellules épidermiques sont des kératinocytes qui sont formés par différenciation des cellules de la couche basale.

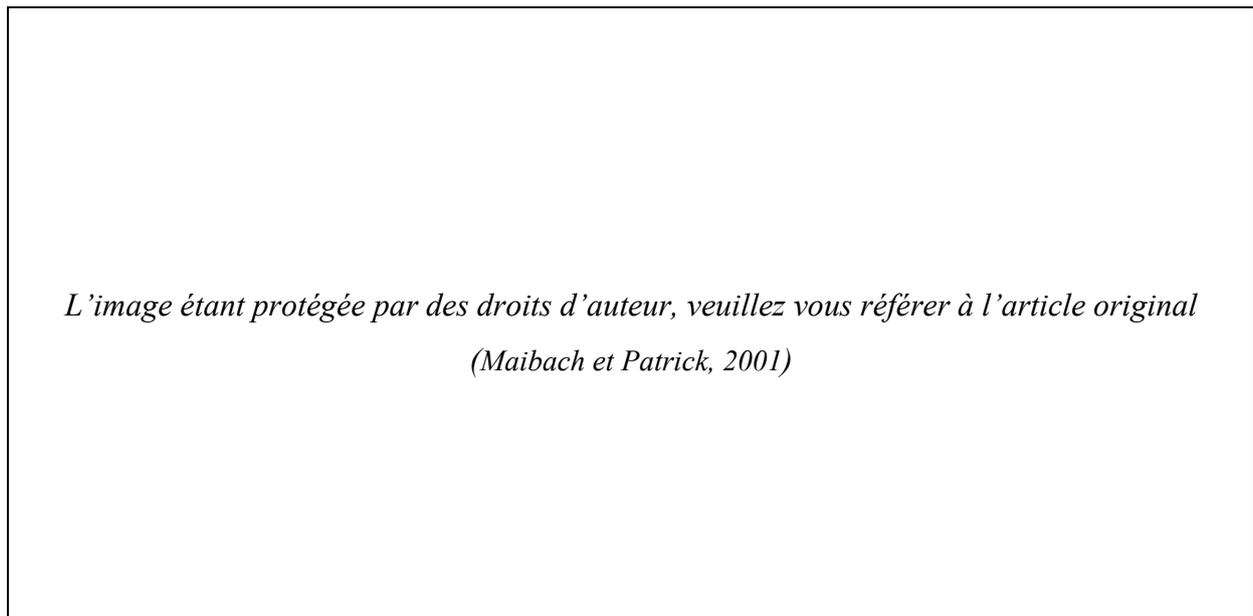


Figure 2. Structure de l'épiderme. A – mélanocytes B – cellules de Langerhans.
Adapté de Maibach et Patrick, 2001.

- **La couche cornée ou *stratum corneum*.**

La couche cornée est la couche la plus superficielle de la peau et son épaisseur est de 10 – 20 μm . Elle est composée de cellules mortes, les cornéocytes, qui sont empilés sous forme de couches superposées. Ces cellules sont hexagonales, 40 μm en longueur et 0,5 μm d'épaisseur. Elles sont enveloppées d'une couche protéique qui est particulièrement insoluble et très stable à cause du degré élevé de liaisons des protéines (Watkinson et coll., 2002).

L'épaisseur de la couche cornée est variable selon l'endroit du corps. Elle plus épaisse au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds. La densité de la couche cornée est élevée (1,4 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ de tissu sec) et le niveau d'hydratation est bas (15 – 20 %), par rapport aux 70 % retrouvés en moyenne pour les autres tissus. Les cellules de la couche cornée sont

composées majoritairement de kératine (environ 70 %) et de lipides (environ 20 %), localisés aussi dans la membrane cellulaire (5 %) (Guy et Hadgraft, 1989). La cohésion de cellules est assurée par des desmosomes appelés cornéodesmosomes. La couche cornée est une couche desquamante ce qui assure son renouvellement chaque 2 - 3 semaines.

La couche cornée est composée de deux sous-couches :

- la couche compacte (*stratum compactum*) est formée de cellules kératinisées étroitement soudées par les cornéodesmosomes formant une structure compacte. La cohésion cellulaire du *stratum compactum* est assurée par des cornéodesmosomes et des lipides. Cette couche assure la fonction barrière de l'épiderme.
- la couche desquamante ou *stratum disjonctum* est la couche la plus extérieure de la peau. Elle a une épaisseur de 5 µm et à sa surface les cornéocytes desquament. La desquamation est assurée d'une part par la destruction des cornéodesmosomes et d'autre part par le remaniement des lipides.

Les lipides remplissent les espaces intracellulaires entre les cornéocytes. Ces espaces ont une largeur moyenne de 0,1 µm. Les lipides sont un mélange hétérogène et ils proviennent des corps d'Odland, organites lamellaires contenus dans les cellules du *stratum granulosum* (Madison, 2003). Le mélange des lipides intercellulaires est constitué de 45 - 50 % de céramides, 25 % de cholestérol, 15 % d'acides gras à chaînes longues (majoritairement C₂₂ et C₂₄) et 5 % d'autres lipides (sulfate de cholestérol, esters de cholestérol, glucosylcéramides) (Wertz et coll., 1987 ; Law et coll., 1995 ; Madison, 2003 ; de Jager et coll., 2003 ; Ponc et coll., 2003).

La composition des lipides intercellulaires est variable selon la profondeur dans la couche cornée. À partir de la couche basale, les kératinocytes produisent des quantités croissantes de lipides, parmi lesquelles prédominent progressivement (et au détriment des phospholipides) les acides gras libres, le cholestérol-3-sulfate, le cholestérol, les esters de stérol et les sphingolipides (les céramides). Dans la couche supérieure (desquamante) des glucosidases et des sulfatases transforment respectivement les glucosylcéramides en céramides et le cholestérol sulfate en cholestérol. Cela conduit à la desquamation. Les lipides jouent un rôle dans la cohésion entre les cornéocytes (Menon et Ghadially, 1997 ; Haftek, 2003).

Les lipides de la couche cornée humaine sont organisés en bicouches lamellaires. Dans la structure de ces couches, on peut distinguer *in vivo* deux formes d'organisation des lipides : l'état cristallin (arrangement orthorhombique) et un état gélifié (arrangement hexagonal). L'état cristallin représente la conformation la plus dense conférant au stratum corneum des propriétés barrière optimales. La plus grande proportion de lipides dans un ordre hexagonal se situent dans les couches les plus superficielles de la surface de la couche cornée (Pilgram et coll., 1999).

Les lipides sont plus organisés dans les couches plus profondes qu'à la surface. La microscopie électronique des stripes de stratum corneum a démontré la perte d'organisation lamellaire des lipides dans les couches les plus superficielles de la couche cornée (Rawlings et coll., 1994 ; Berry et coll., 1999 ; Warner et Boissy, 2000). La relation entre l'organisation des lipides et la composition dans la peau malade a aussi été démontrée (Bouwstra et coll., 2001 ; Kalinin et coll., 2002 ; Madison, 2003). Par exemple, dans la dermatite atopique, on observe une diminution du contenu en céramides, en acides gras oméga-6 à longue chaîne et une augmentation de la teneur en cholestérol (Di Nardo et coll., 1998).

La couche cornée assure la fonction barrière de la peau et notamment vis-à-vis de la perméation de substances (voir aussi §1.3.1). La fonction barrière empêche aussi l'évaporation par diffusion passive de l'eau de la peau, appelée le PIE ou perte insensible en eau. Chez un sujet sain, cette évaporation est inférieure à $15 \text{ g.cm}^{-2}.\text{h}^{-1}$. La fonction barrière et la relative imperméabilité à l'eau de la couche cornée dépendent largement de la composition du *ciment* lipidique et de ses propriétés structurales uniques (Garson et coll., 1991, Potts et Francoeur 1991). Les acides gras essentiels polyinsaturés qui sont incorporés dans les phospholipides, et les lipoprotéines de la membrane de l'épiderme vivant participent à la perméabilité membranaire. La présence d'acide linoléique dans les bicouches de céramides accroît l'effet barrière (Menon et coll., 1992).

La fonction barrière de la peau quand elle est lésée, est restaurée par la peau chez un sujet sain grâce à la synthèse du cholestérol et des acides gras libres, puis des sphingolipides de façon plus retardée (Holleran et 1991, Yang et coll., 1995). La destruction mécanique de la couche cornée augmente la valeur de la perte sensible en eau. Par exemple, après stripping* de la peau la valeur de la PIE

***Le stripping** est une procédure qui consiste à enlever la couche cornée à l'aide d'une bande adhésive spéciale sur une surface limitée. Il peut être effectué *in vitro* mais également *in vivo*. C'est une des techniques qui permet de déterminer l'intégrité de la couche cornée et aussi la distribution de substances actives dans la couche cornée (Surber et coll., 2005).

double (profondeur 6 μm) (Russel et coll., 2008). Des perturbations de la teneur en céramides sont aussi étroitement liées dans l'augmentation de PIE (Di Nardo et coll., 1998). La couche cornée joue aussi un rôle de réservoir pour certaines substances absorbées (§1.3.1).

- **L'épiderme viable**

L'épiderme viable est composé de couches de kératinocytes de niveau de différenciation variable. L'épaisseur de l'épiderme viable est d'environ 150 μm (Ridout et coll., 1990).

La membrane basale (ou lame basale) est située entre le derme et l'épiderme viable. Elle constitue la jonction dermo-épidermique. Elle consiste en de fins feuillets de matrice extracellulaire et est divisée en deux couches, visibles au microscope électronique: la lamina lucida et la lamina densa. Elles contiennent majoritairement des protéines comme le collagène de type IV, la laminine, le nidogène et la fibronectine. Les hémidesmosomes assurent la jonction avec les cellules de l'épiderme. Du côté du compartiment dermique, les fibres d'ancrage composées de collagène assurent la jonction avec le derme.

La couche basale (couche germinative, *stratum germinativum*) adhère à la membrane basale par des cellules spécifiques. Elle contient des kératinocytes qui possèdent une activité métabolique et sont capables de se diviser. Les cellules subissent la différenciation et progressent vers les couches les plus superficielles de l'épiderme : *stratum spinosum*, *stratum granulosum* et finalement *stratum corneum*.

La couche épineuse (*stratum spinosum*) est constituée de 3 - 4 couches de cellules au dessus de la couche basale. Ces cellules sont liées par des desmosomes (jonctions adhésives, Hatsell et Covin, 2001). Dans cette couche on trouve des mélanocytes et des cellules de Langerhans et de Merkel. Les mélanocytes produisent la mélanine le pigment principal de la peau humaine. Les cellules de Langerhans jouent un rôle important dans la défense immunologique. Elles peuvent métaboliser les substances chimiques exogènes (Romani et coll., 2003). Les cellules de Merkel ont un rôle de récepteur sensoriel du toucher.

Les cellules du *stratum spinosum* migrent vers la troisième couche de l'épiderme : couche granuleuse *stratum granulosum*. Ces cellules produisent les lipides extracellulaires de la couche cornée. La couche claire (*stratum lucidum*) est présente uniquement au niveau des paumes des mains et de la plante des pieds. Elle est composée de cellules aplaties et

compactes. La dernière couche de l'épiderme viable est en contact avec des cellules mortes de la couche cornée.

1.1.2.2 Le derme

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

Parmi les cellules du derme, les fibroblastes sont les plus nombreux et ils sont responsables de la synthèse du matériel extracellulaire. Ils synthétisent le collagène, l'élastine, la substance fondamentale de la matrice extracellulaire et les glycoprotéines de structure. Leur activité est intense lors de la cicatrisation. Dans le derme on retrouve aussi des mastocytes, macrophages et leucocytes qui jouent un rôle dans les réponses inflammatoire et immunologique.

La matrice extracellulaire est constituée de glycosaminoglycannes, protéoglycannes, de composants fibreux et de glycoprotéines de structure. Des glycosaminoglycannes (l'acide hyaluronique, entre autres) et protéoglycannes forment un gel souple très hydraté. La pression exercée par ce gel très hydraté s'oppose aux forces de compression. Les composants fibreux sont le collagène (70 %) et les fibres élastiques (élastine). Les glycoprotéines de structure sont la fibronectine et la ténascine.

A part de son rôle de soutien, le derme assure la nutrition de l'épiderme (parce qu'il est richement vascularisé), mais aussi joue un rôle dans la régulation de la température, de la pression et de la sensation de douleur. Il assure également un rôle de réservoir en eau. (Singh et Singh, 1993)

1.1.2.3 L'hypoderme

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

1.1.2.4 Les annexes cutanées

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

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

Des glandes sudoripares excrètent la sueur. Elles ont une structure tubulaire. Chez l'homme en moyenne on trouve 200 - 250 glandes sudoripares par 1 cm^2 . On distingue deux types de glandes sudoripares:

- les glandes sudoripares eccrines, présentes sur toute la surface corporelle. Ces glandes sont responsables de la transpiration, dont la régulation dépend de l'état nerveux.
- les glandes sudoripares apocrines, annexées aux glandes sébacées et aux poils, sont abondantes dans les régions axillaires (aine, aisselle) et urogénitales. Leur rôle chez l'homme reste mal connu.

Les glandes sébacées sont des glandes acineuses en grappe, réparties dans le derme moyen sur toute la surface corporelle (sauf au niveau des paumes des mains et de la voûte plantaire). Les glandes sébacées sont en nombre variable selon la région cutanée, pouvant aller jusqu'à 900 par cm^2 . Les lipides du sébum sont constitués de cires, de triglycérides, d'acides gras, de squalènes et en faible quantité, de cholestérol et d'esters de cholestérol. Le sébum protège et lubrifie la peau et maintient le pH de la peau autour de 5. La surface cutanée est recouverte d'un film hydrolipidique défini comme une émulsion sébum – sueur, la phase lipidique étant composée de sébum excrété par les glandes sébacées et la phase aqueuse ayant pour origine la sueur et l'eau provenant de la perte insensible en eau. (Melissopoulos et Levacher, 1998)

1.2 Les enjeux de l'application topique

1.2.1 Les buts

L'application d'un produit sur la peau est appelée "application topique". Cette voie d'administration concerne des formulations pharmaceutiques et cosmétiques.

La peau peut être la cible des principes actifs en elle-même ou bien elle peut être considérée comme une voie d'administration systémique des médicaments. L'usage pharmaceutique consiste à appliquer des formulations sur la peau dans plusieurs buts :

- a) pour obtenir une action locale en traitement des maladies dermatologiques de type eczémateux (par exemple des corticostéroïdes dans le cas de dermatite),
- b) pour obtenir des effets systémiques en utilisant le passage transdermique (par exemple des patches de nicotine pour cesser de fumer, des patches contenant des dérivés œstrogéniques),
- c) pour protéger la surface cutanée (par exemple antisolaires, désinfectants),
- d) pour obtenir une action des principes actifs dans les couches profondes de la peau (par exemple des anti-inflammatoires non-stéroïdiens pour le traitement des états inflammatoires musculaires).

L'usage cosmétique selon la Directive européenne (76/768/CEE) consiste à appliquer des formulations sur la peau afin de la maintenir en bon état : pour des raisons d'hygiène, dans le but de l'hydrater, de la maquiller ou d'obtenir une protection contre d'éventuels effets néfastes (produits antisolaires, antirides, antipollution, etc.).

1.2.2 La complexité de la voie topique

L'absorption percutanée est un terme assez général qui décrit le transport de substances de la surface de la peau vers les couches profondes de la peau, voire dans la circulation sanguine (OECD, 2004a ; SCCP, 2006). Cela prend en compte plusieurs termes différents :

- la pénétration – décrit l'entrée de la substance dans une couche ou structure particulière, par exemple dans la couche cornée
- la perméation – décrit la pénétration d'une couche vers une autre, qui est fonctionnellement et structurellement différente de la première couche
- la résorption – décrit le transport de la substance vers les vaisseaux sanguins et/ou lymphatiques ; dans la plupart des cas ce processus conduira la substance résorbée vers la circulation sanguine générale

- l'absorption – concerne l'ensemble des processus mentionnés ci-dessus, indiquant la quantité finale de la substance qui se retrouve dans la peau après son application sur la surface de la peau.

La connaissance des processus d'absorption percutanée est obligatoire pour évaluer les profils toxicologiques de plusieurs classes de produits, tels que les excipients cosmétiques ou pharmaceutiques (Yourick et Bronaugh, 2005), les principes actifs (Guy et Hadgraft, 1989) ou encore les solvants et autres matières premières destinées à l'industrie chimique (Hughes et coll., 1992 ; Brain et coll., 1995). Par ailleurs, ces études sont utiles pour évaluer les formulations contenant les principes actifs d'intérêt.

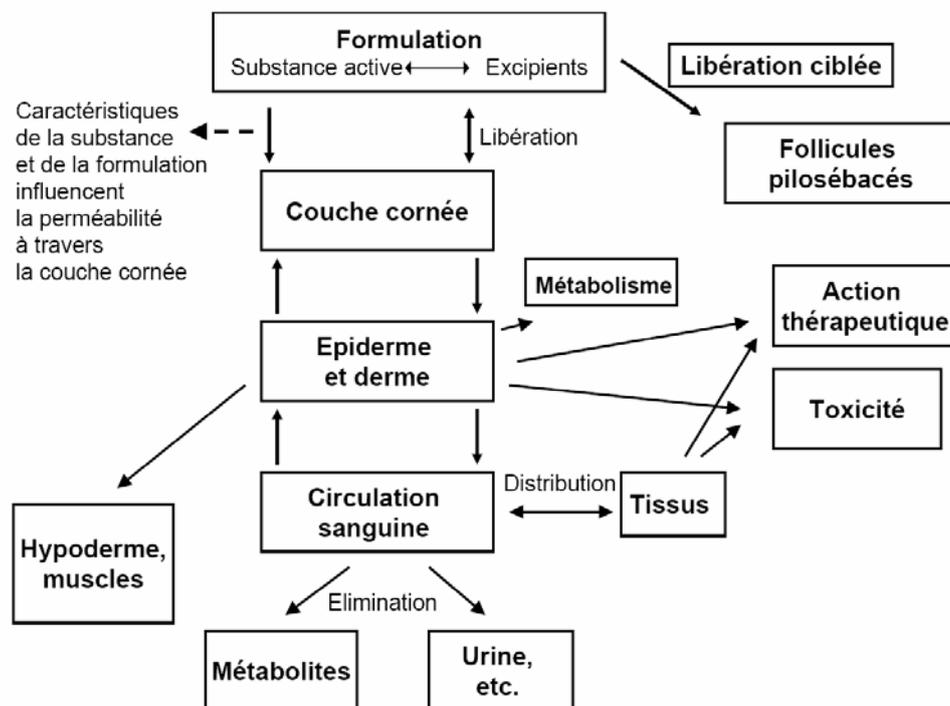


Figure 3. Les processus d'absorption à travers la peau en fonction de différents facteurs, ainsi que différents résultats possibles. Adaptée de Walters et Roberts, 2002.

Pour des études d'absorption percutanée, il faut prendre en compte la complexité des phénomènes qui se déroulent dès l'application d'une substance sur la peau (Figure 3). Dans les paragraphes suivants, nous présenterons en détail les étapes de l'absorption percutanée et les modèles mathématiques permettant de décrire l'ensemble des processus de perméation percutanée, l'influence des caractéristiques de la peau sur ces processus et finalement les

effets des formulations sur l'absorption cutanée. La formulation contient des substances actives et des excipients, et tous ces éléments peuvent interagir avec la peau. La connaissance de la physiologie cutanée et la compréhension des mécanismes biologiques impliqués dans les maladies cutanées est également nécessaire (Fredon et Mallard, 2007).

1.2.3 Les formulations utilisées dans l'application topique

La "formulation à l'usage topique" consiste en l'administration d'une substance sur la peau. Il existe une grande variété de formulations qui peuvent être utilisées sur la peau. On peut distinguer différentes formes : solides (par exemple patches), semi-solides (par exemple sticks, pommades, crèmes) et liquides (par exemple lotions, laits et shampooings). D'un point de vue physicochimique, nous parlons d'émulsions, de mousses, de gels, de suspensions, de poudres et de solutions aqueuses et huileuses (Pharmacopée Européenne 5.5 ; Marti-Mestres et Neilloud, 2002 ; Seiller et Martini, 1996 ; Zerrouk et Arnaud, 2007).

Dans les formulations pour application topique on peut incorporer des vecteurs de substances actives. Cela peut considérablement modifier la biodisponibilité d'un actif. On peut accélérer son passage à travers la peau, cibler une couche particulière ou favoriser un effet réservoir avec une libération modifiée. Parmi les vecteurs de substances actives il existe les nanoparticules lipidiques solides (SLN) (Charcosset et coll., 2005 ; Maia et coll., 2002), les liposomes (Betz et coll., 2005), les émulsions multiples (Ferreira, 1994 ; Tedajo et coll., 2005), les cristaux liquides (Caquet et Bernoud, 1990), les microémulsions (Fevrier et coll., 1991 ; Bolzinger et coll., 2008 ; Kweon et coll., 2004), les micro- et nanoparticules polymériques (Alvarez-Román et coll., 2001, 2004a,b ; Duclairoir et coll., 2002 ; Lekki et coll., 2007). L'influence des micro- et nanoparticules et des émulsions sur le passage cutané est décrite en détails à la fin de ce chapitre (§1.6).

Le développement de formulations permettant d'obtenir l'absorption contrôlée et ciblée de substances actives est toujours d'un grand intérêt (Marti-Mestres et coll., 2007). De plus, la voie topique, qui est la moins invasive, semble être la voie d'avenir pour l'administration de certains principes actifs, tels que des vaccins. Récemment il a été démontré que les immunomodulateurs administrés sous forme des patches transdermiques ont été une formulation efficace pour l'immunisation contre le virus de la grippe H5N1 chez les souris (Garg et coll., 2007).

1.3 Les facteurs influençant l'absorption percutanée

Plusieurs facteurs influencent l'absorption des substances dans la peau humaine (Tableau 1). Il s'agit de facteurs physiologiques relatifs à la cible et de facteurs galéniques avec notamment les caractéristiques physicochimiques de formulation.

Tableau 1. Facteurs principaux influençant l'absorption dans la peau humaine.

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

1.3.1 La structure de la peau et la perméation

En termes de perméation, la peau est constituée de trois couches successives qui jouent un rôle barrière très différent.

- 1) la couche cornée est la barrière la plus externe, très résistante, peu perméable et lipophile,
- 2) l'épiderme viable a les propriétés d'un gel aqueux,
- 3) le derme est très hydrophile et riche en vaisseaux sanguins,
- 4) les annexes cutanées de structures différentes.

Dans ce paragraphe, nous présentons les mécanismes de perméation à travers ces structures, soulignant la fonction de barrière de la couche cornée.

1.3.1.1 La perméation à travers la couche cornée

Prenant en compte la structure et composition chimique de la couche cornée et les propriétés physico-chimiques du perméat, on distingue deux voies de perméation possibles: intercellulaire et transcellulaire (Figure 4). Il a été observé que la plupart des substances empruntent la route intercellulaire, ce que souligne le rôle des lipides du *stratum corneum* dans le processus de perméation (Bouwstra et coll., 2001 ; Ponec et coll., 2003).

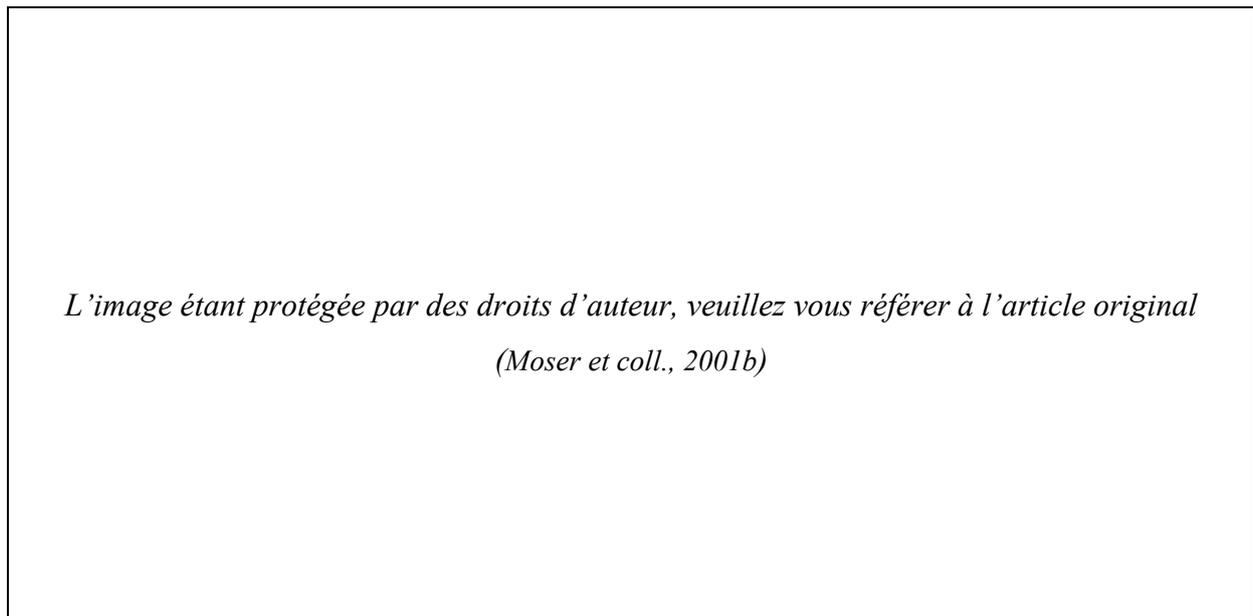


Figure 4. Routes de perméation à travers la couche cornée : la voie intercellulaire et la voie transcellulaire (adaptée de : Moser et coll., 2001b).

Etape 1 : Le partage. Une molécule placée sur la peau, par exemple sous la forme d'une solution aqueuse, subira d'abord le partage entre la formulation et la couche cornée (Figure 3). Quand la substance étudiée possède une solubilité supérieure dans la couche cornée que dans la formulation, le coefficient de partage est important. La couche cornée constitue une barrière lipophile à cause de présence des lipides intercellulaires. Les molécules lipophiles auront un coefficient de partage en faveur de la couche cornée. Ce résultat est inverse pour des molécules hydrophiles. Pour des molécules trop lipophiles un effet de rétention dans la couche cornée peut apparaître (§1.3.3). Finalement, la vitesse de perméation d'une substance et son taux d'absorption sont influencés par la solubilité des molécules dans les lipides de la couche cornée (voir aussi §1.3.2).

Le coefficient de partage entre l'eau et l'octanol ($K_{oct/eau}$) a été plusieurs fois proposé dans les modèles de prédiction de l'absorption percutanée pour exprimer le caractère lipophile du perméat. Le coefficient de partage exprime la propriété d'une substance de se séparer entre deux phases non miscibles. D'autres huiles ont été aussi proposées comme modèles (par exemple le chloroforme et l'éther), mais le coefficient octanol/eau donne une très bonne corrélation avec la perméation à travers la peau (Potts et Guy, 1992 ; Hodgson, 2004).

Etape II : la diffusion. La diffusion de la molécule dans la couche cornée est freinée par des obstacles tels que la viscosité de la matrice lipidique et la présence des cornéocytes. Le chemin diffusionnel est alors tortueux. La diffusion dans un tel environnement peut être expliquée par la théorie "du volume libre", où la diffusion se traduit par l'échange des molécules avec des volumes libres existants dans la membrane. Ce processus est dépendant de la taille des molécules (Stein, 1986) :

$$D_m = D_o \cdot \exp(-\beta \cdot M_V) \quad (Eq. 1)$$

Où D_m est la diffusivité du perméat dans la membrane, D_o est la diffusivité d'une molécule hypothétique du volume moléculaire nul, β est une constante caractéristique de la membrane, M_V est le volume moléculaire du perméat.

La diffusivité du perméat diminue exponentiellement quand le volume moléculaire (donc la masse moléculaire) augmente (Potts et Guy, 1992 ; Guy et Potts, 1993). Cela explique la très bonne pénétration des petites molécules non-ionisées : elles ont une très bonne diffusivité dans la peau (voir Tableau 2 et §1.3.2). (Stein, 1986 ; Potts et Guy, 1992).

La relation entre le partage et la diffusion : coefficient de perméabilité. Les deux phénomènes suivants sont étroitement liés:

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

La relation entre les deux est défini le coefficient de perméabilité (K_p) (voir aussi Eq. N°2, §1.3.2). La valeur du coefficient de perméabilité (K_p) exprime la vitesse avec laquelle la molécule traverse la peau. Elle dépend du chemin diffusionnel des molécules dans la peau.

La longueur du chemin diffusionnel est difficile à déterminer. Le chemin transcellulaire est d'environ 15 μm . Le chemin dans l'espace intercellulaire entre cornéocytes est assez tortueux (voir Figure 3). Des études sur le nicotinate de méthyle ont montré que, selon la loi de Fick, elle est de 350 μm (Albery et Hadgraft, 1979a,b,c). Les travaux de Potts et Francoeur (1991) ont démontré que le chemin diffusionnel de l'eau est de 500 μm . Par conséquent, le calcul de la valeur du coefficient de perméabilité selon l'équation N°12 (§1.4.2.2) présente une incertitude (Dias et coll., 1999).

1.3.1.2 La perméation à travers les couches viables de l'épiderme

Une fois la substance dans la couche cornée, celle-ci diffuse ensuite vers les couches viables de la peau (l'épiderme viable et le derme) selon un gradient de concentration. Le deuxième procédé de partage se produit : à partir des lipides bien structurés dans l'espace intercellulaire de la couche cornée vers un tissu majoritairement hydrophile. La solubilité dans l'eau est en effet nécessaire pour qu'une molécule puisse pénétrer dans cette couche hydrophile de la peau. Ensuite, la diffusion de la substance dans les couches viables de la peau se produit. Les molécules de caractère lipophile modéré diffusent facilement (Tableau 2). L'influence des caractéristiques physico-chimiques du perméat sur le passage transcutané a été décrite dans le paragraphe 1.3.2.

La desquamation de la couche cornée, par stripping ou par des lésions mécaniques (Ohman et Vahlquist, 1994), expose l'épiderme viable à l'environnement extérieur, donc aussi aux substances qui peuvent être absorbées à travers la peau. Il est reconnu que la desquamation est un élément défavorable au passage des molécules lipophiles dans les assises profondes de l'épiderme. Cependant, il n'y a pas d'études d'absorption sur peau lésée (Surber et coll., 2005). D'un point de vue thérapeutique et toxicologique, cet aspect de l'absorption percutanée nécessite encore des études approfondies.

1.3.1.3 La perméation à travers le derme

La substance rejoint, ensuite, le derme qui contient les vaisseaux sanguins et le phénomène de résorption se produit (Figure 3). L'absorption d'une molécule par le derme a été récemment décrite par Krestos et coll. (2008), en soulignant la relation entre la masse moléculaire, le caractère lipophile du perméat, les liaisons du perméat avec des structures dermiques, et l'importance de l'élimination *via* les capillaires. Par exemple, le glucose ($M_m = 180.2 \text{ Da}$, $K_{oct/eau} = -3.24$) a un coefficient de diffusion à travers le derme de $26.4 \times 10^7 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$. Par

contre, la testostérone ($M_m = 288.4$ Da, $K_{oct/eau} = 3.32$) a un coefficient de diffusion à travers le derme de $4.1 \times 10^7 \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Cross et Roberts (1993) ont montré que les vaisseaux sanguins permettaient l'élimination de petites molécules comme par exemple la lidocaïne et l'eau, mais pour les molécules de taille plus importante (une protéine telle que l'interféron de masse moléculaire 24000 Da) l'élimination par des vaisseaux lymphatiques est prépondérante. Les molécules peuvent pénétrer aussi dans les couches plus profondes, par exemple des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens pénètrent à la profondeur de 3 – 4 mm (Lee et Maibach, 2006). La profondeur de pénétration d'une molécule dépend de sa masse moléculaire (Magnusson et coll., 2004) et de la fraction libre de la molécule dans la peau (Higaki et coll., 2002).

1.3.1.4 La perméation à travers des annexes

Plusieurs auteurs ont souligné le rôle des annexes dans l'absorption cutanée (glandes sudoripares, follicules pilosébacés) (Lauer et coll., 1995 ; Lademann et coll., 2001 ; Schaefer et Lademann, 2001 ; Genina et coll., 2002 ; Ogiso et coll., 2002). La surface relative des annexes cutanées de la peau humaine est que 0,1 – 1 %, donc cette voie n'est pas considérée comme prédominante pour l'absorption cutanée (Hadgraft, 2001). Cependant, dans les zones de forte pilosité ce transport peut être important (Maibach et coll., 1971 ; Hueber et coll., 1994 ; Tenjarla et coll., 1999 ; Otberg et coll., 2004). Les annexes pourtant peuvent constituer des voies de "shunt", permettant le transport transcutané rapide pour de grandes molécules polaires (Scheuplein, 1967 ; Feldman et Maibach, 1967). L'efficacité immunisante de l'ADN après application topique a été observée. Puisque la taille de cette molécule est importante, la voie transfolliculaire a été la seule possibilité de transport vers des couches profondes de la peau (Hoffman, 2000 ; Fan et coll., 1999). Les annexes peuvent aussi constituer des réservoirs pour des molécules et des vecteurs tels que les micro- et nanoparticules (Li et coll., 1993 ; Lieb et coll., 1994). (voir aussi §1.6)

1.3.2 L'influence des propriétés physico-chimiques du principe actif sur perméation

Il a été démontré dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo* que les molécules idéales pour la perméation dans les couches viables ont pour caractéristiques physicochimiques un caractère lipophile modéré, une certaine solubilité dans l'eau et une relative petite volume moléculaire

(une longueur comprise entre 0,7 et 1,5 nm et un volume moléculaire compris entre 0,2 et 1,8 nm³) (Tableau 2 et 3) (Naik et coll., 2000).

Tableau 2. Exemples des perméats et leurs constantes physico-chimiques.

M_m - masse moléculaire (Da); P_f - point de fusion (°C);
 $\log K_{oct/eau}$ - logarithme du coefficient de partage entre l'octanol et l'eau ;
 S_{aq} - solubilité dans l'eau (mg.ml⁻¹); K_p - coefficient de perméabilité (cm.h⁻¹·10³)
 Adapté de Naik et coll., 2000.

Perméat	M_m	P_f	$\log K_{oct/eau}$	S_{aq}	K_p
Scopolamine	303	59	1,24	75	0,5
Clonidine	230	140	0,83	30	35
Trinitrate de glycérol	227	13,5	2,05	1,25	20
Œstradiol	272	176	2,49	<0,1	5,2
Fentanyl	337	83	2,93	0,2	10
Nicotine	162	80	1,17	100	3
Testostérone	288	153	3,31	<0,1	400

Tableau 3. Caractéristiques du perméat favorables au passage cutané. $K_{oct/eau}$ – le coefficient du partage entre l'octanol et l'eau.

Propriété	Valeur
Solubilité dans l'eau	> 1 mg.ml ⁻¹
Le caractère lipophile	10 < $K_{oct/eau}$ < 1000
Masse moléculaire	< 500 Da
Point de fusion	< 200 °C
pH de la solution aqueuse saturée	5 - 9

Plusieurs chercheurs ont étudié la relation entre perméabilité d'une molécule et ses propriétés physico-chimiques pour construire un modèle. Premièrement, la perméabilité d'une substance à travers la couche cornée peut être estimée à partir du coefficient $K_{oct/eau}$ et la masse moléculaire (Potts et Guy, 1992):

$$\text{Log}K_p(\text{cm.h}^{-1}) = -2,74 + 0,71\log K_{oct/eau} - 0,0061M_m \quad (\text{Eq. 2})$$

Où K_p est le coefficient de perméabilité, $K_{oct/eau}$ est le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau et M_m est la masse moléculaire du perméat.

Cette équation est utilisée pour prédire le coefficient de perméabilité à partir d'une solution aqueuse du perméat. La signification physique de cette équation empirique est la suivante : les

molécules les plus lipophiles ont la meilleure perméabilité parce que le partage dans la couche cornée est favorable. Cependant, pour les molécules de masse moléculaire plus importante la diffusion est freinée pour les molécules de masse moléculaire plus importante. Il a été aussi démontré que le flux maximal que l'on peut obtenir dépend de la masse moléculaire : le flux le plus élevé a été obtenu pour des molécules de masse inférieure à 100 Da (Magnusson et coll., 2004a).

D'autres équipes ont développé des modèles permettant de séparer les effets du partage et de la diffusion (Pugh et coll., 1996 ; Roberts et coll., 1995, 1996). Il a été démontré que le nombre de groupements fonctionnels du perméat influence la perméation à travers la peau, probablement en raison des liaisons hydrogène qui se créent entre les groupements polaires des céramides des lipides intercellulaires. Par conséquent, la charge de la molécule a une influence importante sur la diffusion (Pugh et coll., 2000). Elle s'exprime par la relation suivante :

$$\log(D/h) = -2,66 - 0,00269M_m \cdot Q \quad (\text{Eq. 3})$$

Où D est le coefficient de diffusion ($\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$), h est la longueur du chemin diffusionnel (cm), M_m est la masse moléculaire et Q la somme des charges de la molécule entrante.

La quantité du perméat qui traverse la peau est importante pour obtenir l'effet thérapeutique désiré. Cela est lié à la valeur du coefficient de perméabilité et à la concentration dans la formulation. Le flux maximal sera, alors, fonction du coefficient de perméabilité et de la solubilité du principe actif dans l'eau à une température donnée (on considère toujours la solution aqueuse comme formulation de référence) (Valvani et coll., 1981) :

$$\log S_{\text{aq}} = -\log K_{\text{oct/eau}} \frac{1,11\Delta S_f(P_f - T)}{4,577(273 + T)} - 0,54 \quad (\text{Eq. 4})$$

Où S_{aq} est la solubilité aqueuse du perméat à la température T , $K_{\text{oct/eau}}$ est le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau, ΔS_f est l'entropie de fusion, P_f est le point de fusion du perméat.

La comparaison des équations N° 2, 3 et 4 montre le problème principal qui se pose pour la sélection du principe actif idéal en absorption percutanée. Quand $K_{\text{oct/eau}}$ augmente, la

perméabilité augmente aussi, mais la solubilité diminue. Le meilleur compromis est obtenu pour la valeur de $\log K_{oct/eau} = 2$. L'Equation N° 4 indique aussi que le perméat idéal doit avoir un point de fusion bas. Effectivement, la nitroglycérine ($P_f = 13,5$ °C, $\log K_{oct/eau} = 2,2$) et la nicotine ($\log K_{oct/eau} = 1,17$) sont de bons perméats (Hadgraft, 2001). Par conséquent, il existe même des formes patches pour ces deux principes actifs.

Tableau 4. La solubilité et perméabilité (K_p) de l'ibuprofène en fonction du pH (Watkinson et coll., 1993)

pH	2,2	2,3	4,0	5,0	6,0	7,0	9,0	9,2
Solubilité (mg.ml ⁻¹)	0,024	0,027	0,029	0,096	0,52	3,70	7,83	14,8
K_p (cm.h ⁻¹)	0,06	0,053	0,045	0,036	0,019	0,0066	0,0024	0,0012

Les substances ionisées ne pénètrent pas bien à travers la peau. De nombreuses expériences ont démontré que les substances ionisées sont moins liposolubles que leurs espèces non ionisées et pénètrent moins bien à travers la peau sous leur forme dissociée (Cooper et Berner, 1985). Dans ce cas, l'influence du pH sur l'absorption sera très importante. Par exemple, l'ibuprofène ($pK_a = 4,4$) aux faibles valeurs de pH n'est pas ionisé mais la solubilité est faible (Tableau 4). Aux pH élevés, l'ibuprofène est ionisé et la solubilité est importante. Il a été démontré que pour la perméation le facteur de solubilité était le plus important. Par conséquent, l'absorption cutanée augmente quand le pH est élevé (Watkinson et coll., 1993 ; Hadgraft et Valenta, 2000). Le coefficient de perméabilité à travers la couche cornée pour les perméats non-ionisés est 10-100 fois plus élevé que pour la forme ionisée du même perméat (Vecchia et Bunge, 2003).

Des études récentes ont démontré que les molécules ionisées pouvaient pénétrer à travers la peau, par la route intercellulaire. Cela a été expliqué par la nature dipolaire des lipides intercellulaires. Le changement de la nature dipolaire des lipides par l'addition de la phloretine a amélioré la perméation des ions lipophiles mais aussi de la lignocaïne (Valenta et coll., 2001). Ce mécanisme demande des investigations supplémentaires.

1.3.3 L'effet réservoir de la peau

La substance peut s'accumuler partiellement ou entièrement dans la peau et agir comme "un réservoir", avec une libération retardée ou non (Vickers, 1972; Roberts et coll., 2004). La libération peut être par exemple provoquée par un facteur appliqué *a posteriori* : les stéroïdes se libèrent du réservoir cutané après occlusion (Roberts et coll., 2004). La durée dépend de la nature du perméat, du véhicule, de la température de la peau, et de l'humidité relative (Vickers, 1972). De nombreuses études ont démontré le rôle de la couche cornée dans l'effet réservoir, mais l'épiderme viable, le derme, les annexes cutanées ou encore les tissus plus profonds peuvent agir de la même façon (Roberts et coll., 2004).

Le potentiel d'une molécule pour la création d'un effet réservoir peut être en partie prédit par sa liaison avec les protéines de la peau, le taux d'absorption percutanée et les propriétés de solubilité (Miselnicky et coll., 1988). L'effet réservoir est très important pour de nombreuses molécules lipophiles (Miselnicky et coll., 1988). Le parfum xylol a montré une diffusion importante dans la peau 72 heures après application (Hood et coll., 1996). Un effet identique a été aussi observé pour des molécules polaires et non polaires qui se lient dans les structures de la peau telles que des kératinocytes (Yourick et coll., 2004). Ainsi que la nicotine, la caféine, les bêtabloquants cationiques, les tensioactifs, la testostérone, les colorants capillaires, l'acide lactique et l'acide glycolique peuvent être stockés dans la peau (Roberts et coll., 2004).

1.3.4 Influence de la formulation sur perméation

Une fois le principe actif choisi pour son activité thérapeutique, nous avons la possibilité de modifier sa perméation à travers la peau en changeant les paramètres de la formulation. Pour certaines molécules on souhaite les faire pénétrer dans les couches profondes de la peau (par exemple les œstrogènes pour obtenir une phase de résorption par des vaisseaux sanguins du derme) alors que la pénétration d'autres principes actifs n'est pas souhaitable (désinfectants, filtres solaires).

Pour illustrer l'influence de la formulation sur le flux de la substance, la première loi de Fick peut être présentée sous la forme suivante (Moser et coll., 2001b ; voir aussi §1.4.2) :

$$J = \frac{D_m \cdot c_{s,m}}{L} \cdot \frac{c_v}{c_{s,v}} \quad (\text{Eq. 5})$$

Où J est le flux de la substance ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$), D_m est le coefficient de diffusion dans la peau ($\text{cm}^2\cdot\text{h}^{-1}$), $c_{s,m}$ est la solubilité du principe actif dans la membrane (peau) ($\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$), L le chemin diffusionnel (μm), c_v la concentration du principe actif dissout dans la formulation ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$), $c_{s,v}$ est la solubilité du principe actif dans la formulation ($\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$).

La diffusivité de la molécule dans la membrane (D_m) peut être modifiée par l'ajout de promoteurs d'absorption dans la formulation. C'est la stratégie la plus étudiée. Des molécules lèsent de façon réversible la fonction barrière de la peau. Cela permet une meilleure perméation des médicaments. La nature chimique des promoteurs d'absorption est variable : on distingue des alcools, des polyalcools, des pyrrolidones, des amines, des amides, des acides gras, des sulfoxides, des esters, des terpènes, des alcanes, des tensioactifs et des phospholipides (Walters et Hadgraft, 1993 ; Smith et Maibach, 1995). Leur modes d'action sont variées et souvent complexes. Par exemple, les alcools, tels que l'éthanol, peuvent solubiliser et extraire des lipides de la couche cornée (Kai et coll., 1990 ; Bommannan et coll., 1991). Des acides gras (e.g. acide oléique) peuvent provoquer la fluidisation des lipides, c'est-à-dire que l'arrangement en bicouches est perturbé (Ongpipattanakul et coll., 1991 ; Naik et coll., 1995 ; Lieckfeldt et coll., 1994). Un autre promoteur d'absorption, Azone[®], (1-dodecylazacycloheptan-2-one) agit par fluidisation des lipides et par création des paires d'ions (Bouwstra et Boddé, 1995 ; Hadgraft et coll., 1985).

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

stéroïdiens. Par exemple, l'acétonide de triamcinolone est 1000 fois plus active que la triamcinolone en raison de sa solubilité plus élevée dans les lipides. Cela permet de diminuer la dose appliquée. De même, la valérate de 17-betaméthasone est 450 fois plus puissant que la betaméthasone, à la même dose appliquée (Sloan, 1992).

La solubilité du perméat dans la membrane peut être aussi améliorée par l'ajout des co-solvants dans la formulation. Ces agents pénètrent dans les espaces intercellulaires en se mélangeant avec des lipides et augmentent la solubilité du médicament dans les lipides de la couche cornée (Irwin et coll., 1990). Le solvant comme le Transcutol[®] (diéthyl éther de diéthylène glycol) améliore la solubilité des molécules dans la couche cornée plutôt qu'il n'améliore la diffusivité (Harrison et coll., 1996). Les autres exemples sont : des propylène glycols, l'éthanol, le monoéthyl éther de diéthylène glycol et la N-méthyle pyrrolidone (Hadgraft, 1999).

Le degré de saturation (le ratio $c_v/c_{s,v}$) peut être changé par l'augmentation de la concentration du principe actif dans la formulation ou par la diminution de sa solubilité. Cela augmente l'activité thermodynamique de la molécule dans la formulation et, par conséquent, augmente le flux (Higuchi, 1960) :

$$J = \frac{Da}{\gamma h} \quad (\text{Eq. 6})$$

Où J est le flux de la substance à travers la membrane, a est l'activité thermodynamique de la molécule dans la formulation, γ est l'activité thermodynamique effective de la molécule dans la membrane, D est le coefficient de diffusion dans la couche cornée, h est l'épaisseur de la couche cornée.

Selon Higuchi (1960), comme a/γ est équivalent à la concentration du perméat dans la formulation, dans les conditions idéales, pour chaque formulation saturée le flux obtenu sera le même. La dépendance du flux à l'activité thermodynamique a été aussi démontrée par Twist et Zatz (1988). La formulation saturée (avec une activité thermodynamique égale à 1) donne le flux maximal à travers la peau. Par exemple, la formulation supersaturée d'hydrocortisone est dermatologiquement aussi active qu'une formulation 20 fois plus concentrée utilisée habituellement (Marks et coll., 1992).

Les solutions supersaturées peuvent être obtenues par évaporation du solvant volatil (Coldman et coll., 1969), par utilisation des mélanges de co-solvants (Davis et Hadgraft, 1991), par changements de la température (Henmi et coll., 1994) et par absorption de l'eau dans la formulation de la surface de la peau (Kemken et coll., 1992). Les formulations supersaturées sont thermodynamiquement instables, c'est à dire qu'il y a un risque de précipitation. Cela peut être empêché par l'ajout de polymères qui empêchent la nucléation, par exemple l'hydroxypropyl méthyl cellulose qui améliore la stabilité pour plusieurs heures (Iervolino et coll., 2000; Raghavan et coll., 2000). La supersaturation peut être obtenue aussi par évaporation des composantes volatiles de la formulation au moment de l'application ou bien par le système de co-solvants mélangés immédiatement avant administration (Moser et coll., 2001a,b). **Le type de vecteur** joue également un rôle important. On peut obtenir des concentrations importantes de perméat dans la formulation en préparant par exemple des microémulsions (Osborne et coll., 1990) et des liposomes (Uster, 1990).

Les mélanges eutectiques constituent une autre approche pour augmenter le flux d'une substance à travers la peau. Cela est basé sur l'abaissement de la valeur du point de fusion (voir §1.3.2). Le système eutectique est constitué de deux substances mélangées dans une certaine proportion, et le point de fusion de ce mélange est plus bas que celui de chaque ingrédient pris séparément. Par exemple, cette propriété peut être appliquée au mélange du menthol et du nicotinate de méthyle (Stott et coll., 1998).

1.3.5 Autres facteurs influençant la perméation percutanée

L'espèce. Il y a des différences entre les animaux et les humains. Pour la majorité des substances, la peau des animaux de laboratoire est plus perméable (ECETOC, 1993; Vecchia et Bunge, 2005). Les raisons sont attribuées aux différences qualitatives et quantitatives de composition des lipides, la structure et l'épaisseur de la couche cornée (Walters et Roberts, 1993). Les animaux ont plus d'annexes cutanées. La peau des souris, des rats et des cochons d'Inde donne souvent des taux d'absorption plus élevés que pour la peau humaine (Dick et Scott, 1992 ; Grosse-Siestrup et coll., 2002). Une revue de la littérature concernant des propriétés des peaux animales utilisées pour ce type d'études est présenté par Vecchia et Bunge (2005).

L'âge, le sexe et la race. Les nourrissons prématurés et de petit poids corporel ont une couche cornée très peu développée mais après 4 semaines elle se développe (Kalia et coll.,

1996). Bien évidemment, il n'y a pas d'études d'absorption cutanée sur la peau de nourrisson, mais il faut être conscient de la fragilité de sa barrière cutanée. En revanche, la peau âgée subit des changements qui comprennent les éléments suivants : une sécheresse cutanée, en raison de la diminution de la production du sébum ; des glandes sébacées moins productives en sébum ; une jonction dermo-épidermique est aplatie et le réseau capillaire est atrophié. Certaines études ont démontré que la barrière cutanée augmente mais il y a peu d'études sur ce sujet (Roskos et coll., 1989 ; Marzulli et Maibach, 1984). En général, les propriétés de barrière sont équivalentes, en fonction de la race, du sexe ou des conditions environnementales. Par exemple, il n'y a pas de différences observées pour l'absorption de l'acide benzoïque, de la caféine et de l'acide acétylsalicylique chez les Asiatiques, les Africains et les Caucasiens (Lotte et coll., 1993).

Le site anatomique. Les variations dans la perméation viennent de l'épaisseur variable selon les endroits du corps : sur la paupière l'épaisseur de la peau est de 0,05 cm et sur l'intérieur de la main elle est de 0,4 cm (Maibach et Patrick, 2001). L'épaisseur importante de la couche cornée diminue l'absorption de plusieurs molécules, telles que le salicylate de méthyle par rapport à l'application sur d'autres régions du corps (Walters et coll., 1997 ; Scott et coll., 1991 ; Wester et Maibach, 1999).

L'état de la peau a une influence significative sur l'absorption cutanée surtout si la barrière est abîmée. La perméabilité peut être augmentée par des facteurs physiques (le froid, le soleil, l'occlusion), chimiques (les solvants, détergents, acides, bases) et pathologiques (mécaniques, maladies) (Wiechers, 1989). (Voir aussi §1.3.1.1.)

La température et le flux sanguin. La température a une influence sur la perméation de deux façons (Bunge et McDougal, 1999). Premièrement, elle augmente la diffusion dans la peau par la modification de la structure des bicouches lipidiques de la couche cornée (Scheuplein et Blank, 1971, Pilgram et coll., 1999; de Jager et coll., 2003). Deuxièmement, l'augmentation de température augmente le flux sanguin cutané. Ce mécanisme influence la quantité de substances lipophiles absorbées (Cross et Roberts, 2005). Aussi l'élimination de molécules absorbées par la peau peut être influencée : elle est plus rapide pour des molécules petites, moyennement lipophiles qui pénètrent la peau rapidement mais qui passent dans le sang lentement (Siddiqui et coll., 1989).

L'hydratation. Le contenu de l'eau dans la couche cornée peut augmenter jusqu'à 50 % contre 13 % en moyenne. Cela influence la perméation des substances à travers la peau (Scheuplein et Blank, 1971; Roberts et Walker, 1993; Bouwstra et coll., 2003b; Warner et coll., 2003). Idson (1971) a démontré que l'hydratation augmentait la perméation à travers la peau, mais il existe aussi des études montrant l'effet inverse. Bucks et coll. (1991) a démontré que l'absorption diminue pour les molécules hydrophiles quand l'hydratation augmente. C'est le cas pour l'hydrocortisone ($\log K_{oct/eau} = 1.61$). A l'inverse, Wurster et Kramer (1961) ont observé que l'occlusion prévient la perte en eau et la perméation des molécules hydrophiles augmentent.

1.4 Modèles mathématiques

1.4.1 Les buts

La modélisation de l'absorption percutanée est nécessaire pour les applications pharmaceutique, cosmétique et toxicologique. Pour l'usage pharmaceutique et/ou cosmétique, cela permet d'optimiser les formulations et de créer les systèmes transdermiques par évaluation de l'efficacité et de la biodisponibilité des substances actives administrées sur la peau. Plus précisément, l'utilisation de modèles mathématiques permet de déterminer entre autres l'influence de promoteurs d'absorption, du métabolisme cutané (Guy et Hadgraft, 1982), de l'évaporation de la substance de la surface de la peau (Guy et Hadgraft, 1984) et de l'épaisseur de formulation appliquée (Guy et Hadgraft, 1980) sur le profil d'absorption. Pour l'usage toxicologique, il est nécessaire d'évaluer le pourcentage de la dose appliquée pour déterminer le niveau sans effets secondaires (« No Observable Effect Levels », NOEL) des substances (OECD, 2004b).

Les mécanismes exacts de l'absorption et perméation cutanée sont toujours mal connus. Il est cependant important d'avoir des modèles assez simples et faciles à valider. Cela permet d'avoir accès à des paramètres calculés, qui peuvent être utilisées pour la comparaison de deux formulations de façon objective. Les données obtenues grâce aux études de perméation sont toujours marquées par une variabilité biologique importante. Dans le même temps, il est possible avec des simplifications et approximations justes, d'obtenir des solutions et d'interpréter des données.

1.4.2 Perméation à travers la peau : description mathématique

La perméation de substances à travers la peau est un phénomène cinétique. Dans ce paragraphe, nous décrivons les processus de diffusion passive. Dans les expériences de la perméation percutanée la quantité de substance qui a traversé la peau est mesurée en fonction du temps. Souvent, des données sont recueillies pendant 24, 48 ou 72 heures (rarement). La courbe des résultats obtenus pendant l'expérience est présentée sur la Figure 5. Les étapes présentées sur la courbe sont décrites par la suite.

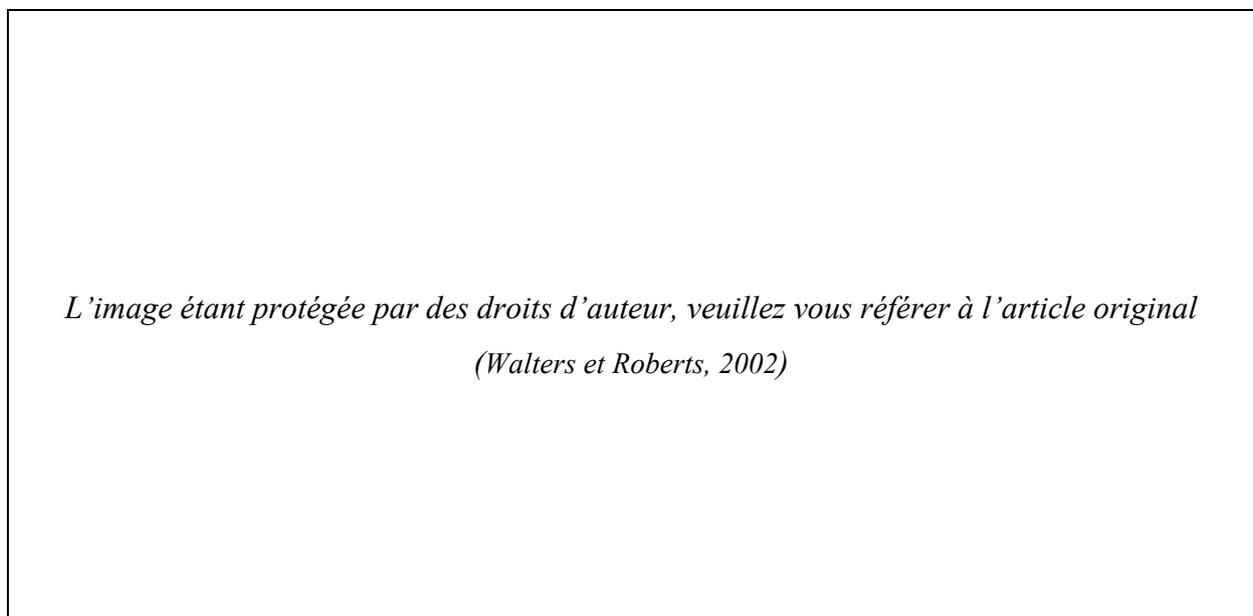


Figure 5. Cinétique d'absorption à travers la peau - quantité de substance cumulée dans la peau en fonction de temps (d'après Walters et Roberts, 2002).

1.4.2.1 Le début d'expérience (la phase I)

Dans cette étape, la substance commence à traverser les couches de la peau. L'équilibre n'est pas encore fixé, et le transport à travers les annexes cutanées est prédominant sur le transport dans les espaces intercellulaires de la couche cornée (§1.3.1.1). La quantité de substance absorbée dans la peau en fonction de temps n'est pas une fonction linéaire et elle peut être décrite par la deuxième loi de diffusion de Fick :

$$\frac{dC}{dt} = D \frac{d^2C}{dx^2} \quad (\text{Eq. 7})$$

Où C est la concentration du perméat ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$), t le temps (h), D le coefficient de diffusion ($\text{cm}^2\cdot\text{h}^{-1}$), x la longueur du chemin diffusionnel (μm).

Cette loi est valable si la molécule n'est ni liée aux structures de la peau ni métabolisée, et si le coefficient de diffusion est le même dans chaque endroit de la peau (Crank, 1975).

1.4.2.2 L'équilibre (la phase II)

Pendant la phase II la quantité accumulée dans la peau est une fonction linéaire du temps. Un pseudo-équilibre s'installe parce qu'il existe un gradient linéaire de la substance à travers la peau. Cette partie du graphique est décrite par la loi de diffusion passive de Fick (première loi de Fick) qui décrit la diffusion des substances à travers une membrane:

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (\text{Eq. 8})$$

Où J est le flux de la substance à travers la peau ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$), ∂C décrit la variation de concentration de la substance ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^3$) sur la distance ∂x (cm), D est le coefficient de diffusion ($\text{cm}^2\cdot\text{h}^{-1}$). Le signe négatif signifie que le flux a lieu dans le sens décroissant de la concentration (le compartiment donneur s'épuise).

La première loi de Fick peut être appliquée pour décrire la diffusion passive dans chaque couche de la peau, parce qu'elles sont considérées comme des membranes pseudo-homogènes. C'est-à-dire que chaque couche n'est pas homogène dans le sens de structure interne, mais elle est homogène dans le sens des caractéristiques de diffusion (Scheuplein et Blank, 1971).

A partir de la phase II, on peut déterminer des paramètres importants, permettant de décrire de façon mathématique les caractéristiques du perméat et l'influence de la formulation sur l'absorption percutanée : le flux à l'équilibre, le coefficient de diffusion, le coefficient de partage et le temps de rétention.

Le flux à l'équilibre est déterminé à partir de la partie linéaire du schéma de la cinétique d'absorption (phase II). Pour une membrane d'épaisseur h (μm), le flux à l'équilibre (J_{ss} , $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$) peut être représenté par l'équation :

$$J_{ss} = \frac{D(C_1 - C_2)}{h} \quad (\text{Eq. 9})$$

Où C_1 et C_2 sont les concentrations des deux cotés de la membrane ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$), D est le coefficient de diffusion ($\text{cm}^2\cdot\text{h}^{-1}$).

Typiquement, le flux à l'équilibre et le coefficient de perméabilité sont déterminés à partir des données des expériences *in vitro* dans lesquelles la concentration dans le compartiment donneur est maintenue constante (conditions de la dose infinie) et le liquide récepteur garantit des conditions "sink" (c'est-à-dire, la concentration de la substance dans le liquide récepteur est égale à zéro $C_2 = 0$, ou très faible). La pente de la phase II représente le flux à l'équilibre.

Le coefficient de diffusion (D) exprime la mobilité d'une substance à travers la couche cornée. Il est calculé à partir de l'équation N° 9. Ce sont les propriétés physico-chimiques de la molécule elle-même qui influencent cette vitesse. La composition de la formulation a également une influence importante sur la valeur du coefficient de diffusion (§1.3.4).

Le coefficient de partage (K_m) de la substance est le rapport de la solubilité de la substance dans la formulation et dans la couche cornée. En général, c'est la couche cornée qui limite l'absorption (§1.3.1.1). Si h est l'épaisseur de la couche cornée (μm) et si la concentration dans le liquide récepteur durant le temps de l'expérience est négligeable ($C_2 = 0$) alors la concentration dans la couche est à l'équilibre avec la formulation, et l'équation 3 devient :

$$J_{ss} = \frac{D \cdot K_m \cdot C_v}{h} \quad (\text{Eq. 10})$$

Où D est le coefficient de diffusion ($\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$), C_v est la concentration dans la formulation ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$), K_m le coefficient de partage entre la formulation et la couche cornée (sans unité).

Le coefficient de partage entre une solution aqueuse du principe actif et la couche cornée peut être exprimé par une fonction empirique prenant en compte le coefficient de partage eau/octanol (Roberts et coll., 1996) :

$$\log K_{sc} = -0,024 + 0,59 \log K_{\text{oct/eau}} \quad (\text{Eq. 11})$$

Où K_{sc} est le coefficient de partage entre une solution aqueuse constituant le perméat et la couche cornée, $K_{\text{oct/eau}}$ est le coefficient de partage entre l'octanol et l'eau.

Le flux à l'équilibre (J_{ss}) peut être aussi exprimé comme suit :

$$J_{ss} = K_p \cdot C_v \quad (\text{Eq. 12})$$

Où C_v est la concentration dans la formulation ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$) et K_p le coefficient de perméabilité ($\text{cm} \cdot \text{h}^{-1}$). Le coefficient de perméabilité (K_p) exprime une vitesse de perméation et permet d'établir le bilan d'une expérience d'absorption cutanée : sa valeur est influencée par des paramètres de formulation et des caractéristiques de la peau (par exemple l'épaisseur).

En comparant les équations 3 et 4, nous pouvons également exprimer le coefficient de perméabilité (K_p) comme suit :

$$K_p = \frac{D \cdot K_m}{h} \quad (\text{Eq. 13})$$

Où D est le coefficient de diffusion ($\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$), K_m le coefficient de partage entre la formulation et la couche cornée (sans unité) et h l'épaisseur de la membrane (μm).

Le temps de rétention du perméat

La partie linéaire de la phase II indiquée sur la Figure 4 peut être extrapolée à l'axe de temps. Cela permet de déterminer le temps de rétention ou "lag-time", lequel selon la deuxième loi de diffusion de Fick peut être mathématiquement exprimé par :

$$t_r = \frac{h^2}{6D} \quad (\text{Eq. 14})$$

Où t_r est le temps de rétention (h), D le coefficient de diffusion ($\text{cm}^2 \cdot \text{h}^{-1}$) et h l'épaisseur de la couche cornée (μm).

1.4.2.3 La fin d'expérience (la phase III)

La phase III sur la Figure 4 correspond à la fin de l'expérience de perméation percutanée. Une application de substance en une quantité telle que la molécule est encore disponible à la surface de la peau durant tout l'expérience permet d'être dans une condition dite de dose infini. Il est alors possible d'obtenir un flux maximum et constant durant la phase II, on observe ensuite dans la phase III que la quantité de substance cumulée atteint un plateau.

Par contre, dans une condition dite de dose finie, le flux observé est inférieur à celui de la condition infinie et dure relativement peu de temps puis décroît (OECD, 2004a ; SCCP, 2006).

1.5 Etat de l'art : application topique d'émulsions

1.5.1 La stabilisation des émulsions

Les émulsions sont des systèmes hétérogènes dans lesquels deux liquides non-miscibles sont dispersés sous forme de gouttelettes. Ce système est thermodynamiquement instable et nécessite l'addition d'un stabilisant, appelé émulsifiant.

Il existe plusieurs types d'émulsifiants. On peut utiliser des tensioactifs qui sont des molécules amphiphiles. Les molécules du tensioactif s'adsorbent à l'interface de deux phases. Les plus utilisés dans la formulation sont des tensioactifs monomériques (Figure 6A) et des macromolécules (Figure 6B). La stabilisation d'émulsions par des particules solides est aussi possible (Figure 6C), ce que nous présenterons en détail dans le Chapitre II.

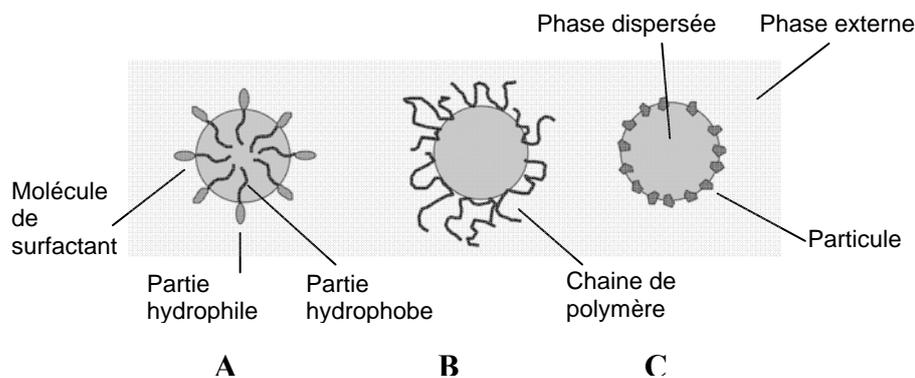


Figure 6. Les mécanismes de stabilisation des émulsions : A – par des tensioactifs monomériques, B – par des chaînes polymériques, C – par des particules solides (Myers, 2006). Exemple de stabilisation d'une émulsion de type H/E.

Parmi les stabilisants macromoléculaires d'émulsions (Figure 6B), on distingue des substances naturelles (protéines, amidons, gommages) et synthétiques (alcool polyvinylique, acide polyacrylique, polyvinylpyrrolidone). Ces macromolécules peuvent diminuer la tension interfaciale et provoquer une stabilisation mécanique des gouttelettes (Myers, 2006).

Les tensioactifs monomériques (Figure 6A) diminuent la tension interfaciale entre la phase dispersée (interne) et dispersante (externe) de l'émulsion. La stabilisation est aussi effectuée par la création d'une barrière stérique, mécanique et électrique entre des gouttelettes, ce qui empêche leur coalescence. Il existe quatre types de composés tensioactifs, qui sont regroupés selon la nature de la partie hydrophile :

- Les tensioactifs anioniques : la partie hydrophile est chargée négativement.

- Les tensioactifs cationiques : la partie hydrophile est chargée positivement
- Les tensioactifs zwitterioniques ou amphotères : la partie hydrophile comporte une charge positive et une charge négative, la charge globale est nulle.
- Les tensioactifs non ioniques : la molécule ne comporte aucune charge nette.

Des tensioactifs sont caractérisés par leur propriétés hydro- ou lipophiles. La valeur de HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) permet de classer les tensioactifs selon l'importance de la partie hydrophile dans la molécule. La valeur de HLB est élevée lorsque la partie hydrophile est prédominante.

Les caractéristiques hydro/lipophiles d'un tensioactif déterminent aussi le type d'émulsion. En fait, la courbure de l'interface eau-huile est régie par l'arrangement des molécules de tensioactifs à l'interface. En effet, en fonction de la géométrie de ces molécules hydratées par l'eau d'un côté ou solvatées par l'huile de l'autre côté, l'interface reste plane ou se courbe vers l'eau ou vers l'huile. Pour les tensioactifs monomériques hydrophiles de HLB élevé, la surface occupée par la partie polaire de la molécule est supérieure à celle des chaînes carbonées de la partie lipophile et la formation d'émulsion huile-dans-eau (H/E) est favorisée. Pour les tensioactifs lipophiles l'inverse est observé conduisant à des émulsions eau-dans-huile (E/H) (Myers, 2006).

Il existe plusieurs types d'émulsions. Les émulsions simples sont des dispersions de deux phases : huileuse et aqueuse. Elles peuvent être de type huile-dans-eau (H/E) et eau-dans-huile (E/H).

Des émulsions multiples (doubles) contiennent dans la phase dispersée une deuxième phase dispersée. Donc l'émulsion multiple de type eau-dans-huile-dans-eau (E/H/E) est un système dans lequel des gouttelettes d'eau sont dispersées dans des gouttelettes d'huile (émulsion primaire), et l'émulsion primaire est ensuite dispersée dans l'eau, formant une émulsion secondaire. De la même façon, il existe des émulsions de type huile-dans-eau-dans-huile (H/E/H) (Figure 7). Le plus grand problème associé à ce type d'émulsions est leur instabilité à cause de la présence de deux types de tensioactifs (hydrophile et hydrophobe). Les molécules de tensioactifs peuvent diffuser et provoquer l'instabilité de l'émulsion.

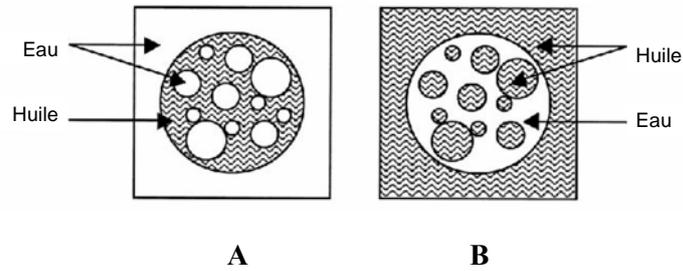


Figure 7. Emulsions multiples : A - E/H/E, B - H/E/H.

La taille des gouttelettes d'une émulsion dépend de sa composition et du procédé de fabrication. Un type particulier d'émulsions est la nanoémulsion, dans laquelle la taille des gouttelettes est inférieure au 1 μm (Sadurni et coll., 2005 ; Shakeel et coll., 2007).

1.5.2 Les émulsions dans l'application topique

L'émulsion est la forme galénique la plus souvent utilisée dans l'application topique. Ce type de formulation présente l'avantage d'associer dans la même formulation des substances solubles dans l'eau et dans l'huile, de donner un toucher agréable, de protéger certains principes actifs et de modifier le profil de libération et de perméation de principes actifs (Smith et coll., 2000 ; Magdassi, 1997 ; Garti et Aserin, 1996).

Le principe actif de l'émulsion peut être dissous dans la phase interne ou externe de l'émulsion, ceci dépend de la nature hydrophile ou lipophile du principe actif. Si ce dernier se trouve dans la phase interne (dans les gouttelettes), la libération du principe actif est fondée dans un premier temps sur sa diffusion des gouttelettes vers la phase externe, ce qui conduit à une distribution en concentration dans la phase externe. Ces deux étapes conditionnent la vitesse de libération (Eros et coll., 2003 ; Clément et coll., 2000), qui peut être également contrôlée par des paramètres physico-chimiques de la formulation, comme la taille des gouttelettes, la viscosité et la polarité des phases (Eros et coll., 2003).

Après l'application d'une émulsion sur la peau, les ingrédients de l'émulsion peuvent entrer dans la couche cornée par diffusion passive. Cette diffusion influence la dissolution et la diffusion des principes actifs dans les structures de la peau, donc leur perméabilité. De plus, l'eau présente en formulation hydrate les cellules de la couche cornée. Cela peut influencer la diffusion des principes actifs. Des véhicules occlusifs, tels que des émulsions E/H, peuvent

avoir le même effet. De plus, l'évaporation de l'eau de l'émulsion peut avoir lieu à la surface de la peau (Smith et coll., 2000).

La taille des gouttelettes de l'émulsion a une influence sur la vitesse de libération. Des gouttelettes de petite taille ont une grande surface de contact avec la phase externe de l'émulsion, ce qui augmente la vitesse de libération. Cependant, l'influence sur l'absorption percutanée n'a pas été démontrée. Izquierdo et coll. (2007) ont étudié des émulsions H/E de composition identique contenant de la tetracaine comme principe actif. La distribution granulométrique des gouttelettes des émulsions était différente (48 nm, 68 nm, 88 nm, 1 µm, 1,8 µm et 3,5 µm). Aucune différence significative en termes de perméation (flux et quantité totale absorbée) n'a été observée.

La viscosité de la formulation influence également la libération du principe actif. Welin-Berger et coll. (2001) ont étudié des émulsions H/E contenant un médicament anesthésique liposoluble, avec et sans agent épaississant à différentes concentrations. La viscosité des émulsions était comprise entre 0,3 et 5 Ps.s. L'émulsion la plus visqueuse a donné le pourcentage d'absorption de l'anesthésique le plus faible et donc l'effet thérapeutique obtenu était la plus faible. Ceci est dû probablement à la libération retardée du principe actif.

Les émulsions multiples permettent d'encapsuler des substances afin d'obtenir une libération contrôlée de celle-ci (Tedajo et coll., 2005). Elles offrent la possibilité d'encapsuler des principes actifs dans des gouttelettes d'émulsion primaire. La phase externe de l'émulsion primaire constitue une barrière à la diffusion du principe actif, ce qui correspond à un système d'encapsulation. Par exemple, pour une émulsion de type E/H/E, l'émulsion interne E/H est un réservoir d'eau où des substances hydrophiles peuvent être dissouts. L'huile agit comme une barrière au transport des molécules hydrophiles (Ferreira et coll., 1995a,b ; Pays et coll., 2002).

Puisque les émulsions multiples sont stabilisées avec deux types de tensioactifs (un hydrophile et un hydrophobe) ceci dans une même formulation, ces molécules peuvent migrer d'une interface vers l'autre, entraînant l'instabilité. Ce mécanisme peut aussi participer au transport de molécules actives dans l'émulsion, par formation de micelles. Des micelles mixtes peuvent solubiliser des principes actifs hydrophiles et les transporter vers la phase externe. Ce type de micelles a été détecté dans la phase huileuse de l'émulsion primaire (pour

une émulsion de type E/H/E) prouvant ce type de transport (Tedajo et coll., 2005 ; Garti, 1997a). D'autres auteurs suggèrent que le mûrissement d'Ostwald est responsable pour la déstabilisation des émulsions multiples (Rosano et coll., 1998).

A cause de problèmes d'instabilité des émulsions multiples, il existe peu d'études sur l'absorption cutanée depuis ce type de formulation. Des émulsions E/H/E, H/E et E/H contenant du glucose comme molécule hydrophile modèle ont été comparées dans une étude d'absorption percutanée. Le flux maximal de glucose à travers la peau a été obtenu pour l'émulsion H/E, intermédiaire pour l'émulsion E/H/E, et le plus faible pour l'émulsion E/H (Youenang Piemi et coll., 1998). Dans une autre étude, l'absorption cutanée de caféine était environ deux fois plus faible (2,6 fois pour la peau humaine) lorsque l'émulsion multiple était utilisée comme véhicule, par rapport à une solution aqueuse (Doucet et coll., 1998). Cela démontre la possibilité de modifier le profil d'absorption cutané des principes actifs à travers la peau en utilisant des émulsions multiples comme formulations.

Les nanoémulsions représentent une autre possibilité assez récente dans la formulation pour l'application topique (Calvo et coll., 1996 ; Müller-Goymann, 2004 ; Sonneville-Aubrun et coll., 2004 ; Yilmaz et Borchert, 2005). Récemment, Kotyla et coll. (2008) ont observé l'influence des nanoémulsions sur la biodisponibilité d'un principe actif lipophile modèle (delta-tocopherol). Deux émulsions H/E, micronique et submicronique (2,788 μm et 65 nm) ont été comparées sur la peau de hamster *in vivo*. Deux heures après l'application de l'émulsion le niveau de tocopherol dans le plasma était 4 fois plus élevé par rapport à l'émulsion de taille micronique. Une autre étude récente (Shakeel et coll., 2007) a démontré une efficacité anti-inflammatoire augmentée *in vivo* de l'acéclofénac depuis une nanoémulsion par rapport à un gel. Les nanoémulsions ont été aussi proposées comme véhicules potentiels pour le passage transcutané du diazépam (Schwarz, 1995), de la testostérone, de l'ibuprofène, du 5-fluorouracile, du chlorhydrate de vérapamil, du métronidazole, du sulfate de vincristine et du citrate de fentanyl (Flockart, 1998).

Les nanoémulsions permettent aussi d'obtenir le ciblage du principe actif après application topique. Par exemple, Amselem et Zwoznik (1998) ont déterminé la quantité de kétoprofène et du diclofenac dans différents organes : la peau, les muscles et le sang, après application topique des nanoémulsions et après administration orale de ces médicaments. Pour les nanoémulsions appliquées sur la peau, les quantités de principes actifs ont été 60-80 fois plus

importantes dans les muscles, 9 fois plus importantes dans les articulations et 4-6 fois moins importantes dans le sang par rapport à l'administration orale.

1.5.3 L'influence des tensioactifs sur l'absorption percutanée

Les tensioactifs qui sont utilisés pour stabiliser les émulsions peuvent interagir avec des structures de la peau après l'application à sa surface. Il a été observé que ces molécules solubilisent des lipides de la couche cornée et interagissent avec la kératine par adsorption (Ashton et coll., 1992b ; Bouwstra et coll., 2003b ; Hagedorn-Leweke et Lippold, 1998). Cela provoque la diminution de la propriété barrière de la peau. Sur la peau lésée, des tensioactifs non ioniques ont provoqué une diminution de la valeur de la perte insensible en eau, suggérant l'absorption de ces molécules dans les bicouches lipidiques (Barany et coll., 2000).

Puisque les tensioactifs diminuent la fonction barrière de la couche cornée, ils peuvent augmenter la pénétration d'autres composés présents dans la formulation. Cet effet est appelé l'effet promoteur d'absorption cutanée (voir aussi §1.3.4). Les molécules de tensioactifs doivent avoir une certaine affinité pour les lipides intercellulaires pour agir comme promoteurs d'absorption. Cette affinité est dépendante des caractéristiques physico-chimiques des molécules de tensioactif, ce qui sera ensuite illustré avec des exemples.

Des modèles d'interactions des molécules de tensioactifs avec des membranes lipidiques ont été développés. Des molécules de tensioactifs monomériques en solution peuvent pénétrer dans la membrane lipidique et augmenter la fluidité des lipides. Au delà de la concentration micellaire critique, le phénomène de solubilisation apparaît. Si le principe actif a une affinité pour les micelles, l'absorption cutanée de ce dernier diminue. Cela est expliqué par la diminution de l'activité thermodynamique du principe actif dans la formulation (Walters, 1990 ; Ktistis et Niopas, 1998).

L'effet promoteur d'absorption est plus important pour les tensioactifs cationiques que pour les tensioactifs anioniques ou non ioniques. Par contre, les tensioactifs cationiques sont plus irritants donc leur utilisation est plus limitée (Cooper et coll., 1984 ; Gershbein et coll., 1979). Les tensioactifs non ioniques ont moins d'effet promoteur comparé aux tensioactifs ioniques (Tupker et coll., 1990), mais ils sont largement utilisés dans la formulation parce qu'ils sont bien tolérés.

Les tensioactifs ioniques pénètrent la barrière lipidique de la peau plus lentement que les tensioactifs non-ioniques, donc les effets seront retardés. Ashton et coll. (1992a) ont confirmé ce mécanisme en étudiant l'influence de tensioactifs ioniques et non ioniques en fonction de leur longueur de chaîne (C10-12) et en fonction des différents groupements hydrophiles (le bromure de cetyl trimethyl ammonium, le laurylsulfate de sodium, decyl methyl sulfoxide, nonylphenol éther ethoxylates) sur l'absorption percutanée du nicotinate de méthyle. Les tensioactifs ioniques sont responsables de l'augmentation du flux de principe actif, alors que les tensioactifs non-ioniques ont un effet moindre sur le flux, mais plus rapide (le temps de latence est écourté).

Les autres facteurs influençant l'absorption percutanée en présence de tensioactif sont la concentration et la structure chimique. Par exemple, Cappel et Kreuter (1991a) ont testé une série de polysorbates, lipophiles et hydrophiles, comme promoteurs d'absorption cutanée. Ils ont démontré que la perméation du méthanol, utilisé comme traceur hydrophile, a été augmentée en présence de polysorbates, mais uniquement en présence des plus lipophiles de la gamme testée (polysorbate 80, HLB 15, et polysorbate 21, HLB 13,3). L'effet de la promotion d'absorption a été réversible. Par contre, la perméation de l'octanol, utilisé comme traceur lipophile, n'a pas été changée en présence de polysorbates et a même diminué avec une concentration plus importante en tensioactifs.

Dans une étude plus récente (Lopez et coll., 2000), il a été confirmé que le choix du tensioactif en tant que promoteur d'absorption dépend de la nature du principe actif. Le Tween[®] 20 est bien adapté pour les composés hydrophiles, et les Span[®] pour des composés de caractère lipophile moyen. L'effet a été aussi fortement dépendant de la concentration en tensioactif. A titre d'exemple, Mukherjee et coll. (2005) ont démontré que le monolaurate de sorbitan (Span[®] 20) a augmenté le taux de perméation du diclofenac diéthylamine à partir d'une émulsion jusqu'à 30 % sur la peau du rat.

Pour les tensioactifs de type nonyl phenol éther éthoxylates (Brij[®]) il a été observé que l'altération de la barrière dépend de la longueur de la chaîne ethoxy (Walters et coll., 1981, 1983). En comparant avec des tensioactifs de classe chimique différente, le polyoxyéthylène-2-oleyl éther a eu l'effet promoteur le plus important quand il a été incorporé dans des gels bioadhésifs (Shin et coll., 2005) et des patches (Shin et Choi, 2005).

Calderilla-Fajardo et coll. (2006) ont suggéré que la présence d'un tensioactif dans la formulation et sa nature chimique n'étaient pas les seuls facteurs influençant l'absorption de l'octylmethoxycinnamate (OMC) dans la peau. Les tensioactifs étudiés étaient : le laurate et l'oléate de sucrose, formulés en nanosuspensions, nanocapsules et émulsions H/E. Les nanoémulsions formulées avec la laurate de sucrose ont eu le taux d'absorption dans la couche cornée le plus élevé par rapport aux autres formulations. Les effets sur l'absorption cutanée sont souvent mixtes : le type de formulation, la taille des particules, les caractéristiques physico-chimiques du principe actif et la nature chimique du tensioactif ont une influence sur le processus d'absorption.

1.6 Etat de l'art : application topique des micro- et nanoparticules

1.6.1 Notions générales

Dans ce paragraphe, nous présentons les enjeux de l'application topique des micro- et nanoparticules polymériques et inorganiques. Les mécanismes décrits ici sont nécessaires pour comprendre les enjeux de l'application des émulsions stabilisées par des particules solides, ce qui est le sujet de cette thèse.

Les systèmes particuliers tels que micro- et nanoparticules renferment un principe actif dans le cœur de la particule, ce qui est appelée *l'encapsulation*. Le but de l'encapsulation est de protéger des principes actifs non stables, d'obtenir une libération modifiée, le plus souvent prolongée, et de cibler l'action des principes actifs. Selon les caractéristiques physico-chimiques de la particule et de la nature chimique du principe actif, ces vecteurs peuvent être utilisés en dermatologie ou en cosmétologie. Ils peuvent être préparés à partir de différents matériaux (Tableau 5). Les micro- et nanoparticules ont notamment été étudiées comme alternatives aux formulations topiques classiques telles que les émulsions contenant des promoteurs d'absorption (Asbill et Michniak, 2000 ; Foldvari, 2000 ; Santoyo et Ygartua, 2000).

Tableau 5. Exemples des matériaux utilisés récemment dans la fabrication des nano et microparticules pour l'application topique.

Type de particule	Matériau	Référence
Microparticule	silice	Hwang et coll., 2005 Wang et coll., 2008b
	dérivés de la cellulose	Giandalia et coll., 2001 Jelvehgari et coll., 2006
	PLGA	Haddadi et coll., 2008
	lipides	El-Kamel et coll., 2007
	polyamides	Fredon et Mallard, 2007
Nanoparticule	PCL	Alvarez-Roman et coll., 2001, 2004b Jiménez et coll., 2004
	PLGA	Perugini et coll., 2002
	PCL-PEG	Shim et coll., 2004
	polycyanoacrylate de butyle	Simeonova et coll., 2003
	polycyanoacrylate d'éthyle	Diaz-Torres et coll., 2005
	dérivés de cellulose	Perugini et coll., 2002 Calderilla-Fajardo et coll., 2006
	PVA conjugué avec des acides gras	Luppi et coll., 2004

L'intérêt des systèmes particuliers en application topique est double :

- 1) La modulation de la biodisponibilité des principes actifs est possible. La présence des systèmes particuliers dans une formulation peut moduler la diffusion du principe actif à travers la peau, par modification de l'activité thermodynamique des molécules et/ou par modification de son partage entre la formulation et la couche cornée et de sa diffusivité. Par conséquent, les cinétiques d'absorption et de biodistribution dans la peau sont modifiées (Cevc, 2004).
- 2) L'accumulation dans les annexes de la peau et dans la couche cornée permet une libération prolongée des principes actifs.

Ces deux phénomènes sont fortement dépendants de la taille des particules. D'autres propriétés physico-chimiques, telles que la structure interne des particules, le type de matériau et les propriétés de surface jouent aussi un rôle important (Guterres et coll., 2007).

1.6.2 La structure des systèmes particuliers et la libération d'un principe actif

Parmi les micro- et nanoparticules deux structures internes différentes peuvent être distinguées : des capsules et des sphères. Pour des particules polymériques, la présence d'huile dans les capsules donne une structure vésiculaire et son absence donne la formation d'une matrice polymérique. Le principe actif encapsulé peut être dispersé, dissous ou adsorbé à la surface des particules (Figure 8) (Soppimath et coll., 2001 ; Couvreur et coll., 2002 ; Lopes et coll., 2001 ; Schaffazick et coll., 2003 ; Cruz et coll., 2006a,b).

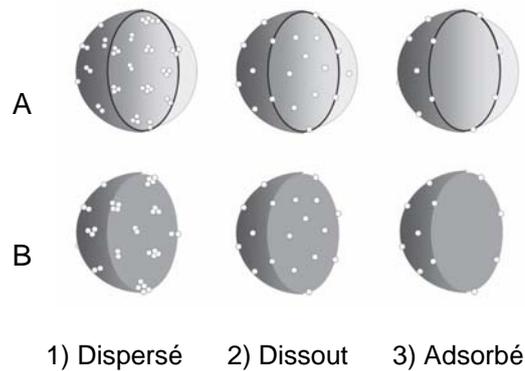


Figure 8. Mécanismes d'encapsulation : le principe actif est dispersé, dissout, ou bien adsorbé : A) capsules et B) sphères.

La libération d'un principe actif est le résultat de la structure interne de la particule et du mécanisme d'encapsulation :

- a) Pour un principe actif dispersé ou dissout dans une matrice polymérique (Figure 8B₁ et 8B₂), la libération de celui-ci s'établit selon deux mécanismes possibles : la diffusion à travers la matrice vers le milieu de libération et la bioérosion si le polymère est biodégradable. Cela peut donner une libération lente et contrôlée.
- b) Pour des molécules adsorbées à la surface de la particule (Figure 8A₃ et 8B₃), la libération est due à la diffusion du principe actif vers le milieu externe. Cette diffusion est rapide et totale quand des conditions *sink* sont assurées. L'adsorption d'un principe actif à la surface d'une particule est aussi responsable de l'effet *burst*, c'est-à-dire une libération rapide observée dans les premières minutes d'une expérience de libération.
- c) La libération à partir des capsules (Figure 8A₁ et 8A₂) est liée aux phénomènes de partage entre les phases non miscibles, c'est-à-dire entre le cœur huileux et le milieu aqueux de dispersion. L'équilibre de ce partage est dépendant de deux facteurs : du coefficient de partage du principe actif entre la phase aqueuse externe et le cœur huileux, et du rapport volumique de ces deux phases. Donc la libération est totale et immédiate quand des conditions *sink* existent. La diffusion des molécules à travers la membrane polymérique d'une capsule n'est pas une étape limitante à la libération (Ammoury et coll., 1993).
- d) La surface spécifique importante des systèmes particuliers, surtout des nanoparticules, permet la diffusion rapide des principes actifs. Cela constitue un avantage surtout dans

le cas des principes actifs peu solubles dans l'eau, en permettant une libération homogène (Bouchemal et coll., 2004).

1.6.3 La pénétration des systèmes particuliers dans la peau

La pénétration des particules dans la peau est déterminée principalement par leur taille. Des particules peuvent être accumulées dans les différentes structures de la peau, tel que la couche cornée et follicules pilosébacés.

Une des premières études sur la pénétration des microparticules dans la peau a mis en évidence l'influence de taille. Rolland et coll. (1993) ont étudié le passage percutané de microsphères de PLGA contenant l'adapalène *in vitro* et *in vivo*. L'étude a été menée sur la peau humaine et sur la peau de rat hairless. Ils ont observé l'accumulation de particules de taille de 5 µm dans les follicules pilosébacés. En revanche, aucune pénétration des particules dans la couche cornée n'a été mise en évidence.

Dans les études suivantes, plusieurs auteurs ont observé que les microparticules et les nanoparticules s'accumulaient à la surface de la peau et ne pénétraient pas dans les couches viables de la peau. Récemment, il a été démontré que des microparticules d'une taille inférieure à 7 µm contenant d'insuline restaient à la surface de la peau (Wang et coll., 2008a). D'autres études, menées sur des nanoparticules inorganiques, ont démontré que des nanoparticules de dioxyde de titane recouvertes de silice (taille 100 nm) restaient à la surface de la couche cornée (Pflucker 2001, Gamer 2006) sous forme d'une couche dense (Lademann et coll., 1999).

L'application sur la peau peut provoquer le passage par la voie transfolliculaire. Son importance dans le processus d'accumulation des microparticules dans la peau a été confirmée par Toll et coll. (2003). La perméation a été étudiée sur deux types de peau différents : une peau normale et une peau où l'entrée des follicules pilosébacés a été bouchée avec une colle acrylique. Cette méthode permet de différencier la voie folliculaire de la voie trans- ou intercellulaire. Des microparticules de polystyrène de taille de 0,75 à 6,0 µm ont été appliquées sur la peau. Les particules qui se sont accumulées dans les follicules pilosébacés avaient une taille de 1,5 µm en moyenne, et la profondeur de leur pénétration était de 2300 µm. Pour les échantillons de peau où les follicules ont été obturés, il a été mesuré deux fois moins de particules dans la peau et la profondeur maximale était de

1000 μm . Plus récemment, Pitaksuteepong et coll. (2007) ont étudié le passage transfolliculaire de particules d'alginate/chitosan. La taille optimale pour le ciblage folliculaire était situé dans l'intervalle entre 2 et 6 μm . Il existe donc une taille optimale pour l'accumulation des particules dans les follicules pilosébacés (Lademann et coll., 1999).

La voie transfolliculaire peut être une de passage privilégié pour les principes actifs. A titre d'exemple, l'absorption cutanée du minoxidil encapsulé dans des nanoparticules de PCL-PEG sur la peau hairless de rat et sur la peau normale de rat (en présence des follicules pilosébacés) a été étudiée (Shim et coll., 2004). Pour la peau normale, l'absorption du minoxidil était 1,5 fois plus élevée dans l'épiderme et 1,7 fois dans le liquide récepteur pour des nanoparticules de 40 nm de diamètre comparativement à des nanoparticules de 130 nm. Pour la peau sans follicules pilosébacés, la perméation n'est pas dépendante de la taille des particules, et la quantité totale absorbée est beaucoup moins importante. Cette étude montre donc que la pénétration des nanoparticules dans la peau se fait principalement *via* les follicules pilosébacés.

Dans le cas de nanoparticules de dioxyde de titane (Lademann 1999, Lekki 2007 ; Mavon et coll., 2007) et de polystyrène (Alvarez-Román et coll., 2004a). Il a été démontré que la distribution peut être mixte : avec une couche dense de particules à la surface de la peau, et une accumulation simultanée importante dans des follicules pilosébacés.

Cependant, les propriétés de la formulation dans laquelle des microparticules sont incorporées influencent beaucoup sur la distribution dans la peau. Grams et Bouwstra (2002) ont démontré que des véhicules lipophiles amélioreraient le ciblage vers les follicules pilosébacés, et Illel (1997) a démontré que des véhicules polaires tels que le propylène glycol favorisaient l'accumulation des particules dans l'infundibulum des follicules pilosébacés.

Il existe peu d'études portant sur la pénétration des particules intactes dans des couches profondes de la peau (épiderme viable et derme). De Jalon et coll. (2001b) ont démontré que des microparticules de PLGA d'un diamètre de $4,6 \pm 0,8 \mu\text{m}$ peuvent pénétrer la couche cornée et atteindre l'épiderme viable. En effet, les coupes verticales et horizontales de peau ont montré la présence de ces microparticules dans la couche cornée, l'épiderme et le derme, l'accumulation la plus importante ayant été observée dans la couche cornée. En revanche, les particules de taille plus importante (environ 10 μm) n'ont pas pénétré la peau et sont restées à

la surface de la peau. Miyazaki et coll. (2003) ont découvert la présence des nanoparticules intactes dans le derme. Cependant, les nanoparticules qui ont pénétré à travers la peau, n'ont pas été détectées dans la circulation systémique (Hoet et coll., 2004 ; Borm et coll., 2006 ; Mavon et coll., 2007). D'autres auteurs discutent la possibilité de pénétration des microparticules à travers la peau, en soulignant que seules des particules déformables de taille de l'ordre du nanomètre passent à travers la peau (Cevc, 2004).

Cependant, les chercheurs s'inquiètent sur le facteur responsable de la pénétration des nanoparticules intactes à travers la peau. Deux mécanismes ont été proposés : 1) basé sur le potentiel électrique transépidermique 2) basé sur le gradient d'hydratation. Concernant le premier mécanisme, l'étude de Kohli et Alpar (2004) a montré que des particules chargées négativement de taille comprise entre 50 nm et 500 nm ont pénétré à travers la peau, alors que des particules neutres et chargées positivement n'ont pas pu pénétrer. De façon surprenante, les particules chargées négativement de taille comprise entre 100 nm et 200 nm n'ont pas pénétré. Une étude supplémentaire a démontré que la concentration en charge à la surface est un paramètre important. Le potentiel zêta et la cristallinité de la matrice des particules sont des paramètres critiques pour la pénétration (Souto et coll., 2004). Le potentiel électrique transépidermique est donc une force motrice (Vutla et coll., 1996 ; Essa et coll., 2002 ; Li et coll., 2001). Le gradient d'hydratation à travers la couche cornée a été aussi suggéré comme une force motrice, à condition que la surface de la particule colloïdale soit hydrophile et que la peau ne soit pas sous occlusion (Cevc et Blume, 1992).

La force mécanique externe peut être un facteur favorisant la pénétration des microparticules intactes dans la peau. Des microparticules ont été retrouvées dans des ganglions lymphatiques et le derme des personnes qui marchent pieds nus sur du sable en Afrique. Cela suggère que la force mécanique externe est nécessaire à la pénétration des microparticules dans la peau (Corachan et coll., 1988 ; Blundell et coll., 1989). L'association de la pression extérieure et de la translocation des particules d'une taille de l'ordre de 1 μm a été confirmée par des études *in vitro* avec des particules fluorescentes (Tinkle et coll., 2003).

Un autre facteur influençant la pénétration des particules est l'état de la peau. Quand la couche cornée est lésée, des particules colloïdales pénètrent rapidement dans les couches profondes de la peau (Ghahary et coll., 2000). Cependant, aujourd'hui il n'existe pas d'études sur la peau lésée (Nohynek et coll., 2007).

1.6.4 La modification de l'absorption des principes actifs

L'influence des particules sur l'absorption des principes actifs dépend des caractéristiques physico-chimiques des particules et du principe actif. Trois mécanismes sont possibles :

- un effet promoteur d'absorption,
- un effet réservoir,
- une diminution de l'absorption.

Ces effets sont dus soit au changement des propriétés physico-chimiques de la formulation, soit à la libération contrôlée, soit à l'amélioration de l'adhésivité. Par conséquent, la diffusion du principe actif et le partage entre la formulation et la peau sont modifiés (Cevc, 2004).

Dans une des premières études, la question était de savoir si la seule présence des nanoparticules dans la formulation avait une influence sur l'absorption cutanée (Cappel et Kreuter, 1991b). Dans cette étude, le principe actif étudié n'était pas encapsulé dans les particules, mais il était juste en mélange physique avec des particules de poly(méthylméthacrylate) et poly(butylcyanoacrylate). La perméation de substances hydrophiles et lipophiles modèles: respectivement le méthanol et l'octanol, a été étudiée. Ils ont ainsi observé que la perméabilité du méthanol à travers la peau augmentait en présence de nanoparticules. En revanche pour l'octanol la présence de nanoparticules entraînait soit une diminution, soit aucune modification de sa perméabilité. La perméabilité dépend dans ce cas de la concentration en particules et de la lipophilie du polymère. Les auteurs suggèrent que cela est dû au changement du coefficient de partage entre la formulation et la peau en présence de nanoparticules. L'adsorption des molécules de principe actif sur des particules n'est pas non plus exclue.

L'effet promoteur d'absorption peut être de deux types : 1) des particules libèrent le principe actif encapsulé plus rapidement par rapport aux autres formulations, 2) l'accumulation des particules dans la peau facilite le transport vers les couches plus profondes. Dans les deux cas, la quantité totale absorbée peut être significativement plus importante que pour d'autres formulations. Par exemple, dans le cas du rétinol encapsulé dans des microsphères, la quantité de rétinol absorbé a été deux fois plus élevée par rapport à un hydrogel contenant du rétinol libre (Swatschek et coll., 2002). Un gel contenant des nanoparticules de poly(*n*-butyl cyanoacrylate) encapsulant de l'indométhacine a été comparé avec un gel contenant de

l'indométacine libre (Miyazaki et coll., 2003). Uniquement pour la formulation avec le principe actif encapsulé, le transport dans les couches profondes de la peau a été observé.

L'effet réservoir dans la peau peut être de deux natures : 1) des particules s'accumulent à la surface de la peau, dans les couches superficielles de la couche cornée 2) des particules s'accumulent dans les follicules pilosébacés. Dans les deux cas, l'accumulation conduit à un contact prolongé avec la peau et à une libération prolongée (Torrado et coll., 1992). Par exemple, des microparticules de PLGA contenant de l'acyclovir ont créé un réservoir de principe actif dans la couche basale de l'épiderme 88 h après l'application. La quantité de principe actif était supérieure dans la couche basale de l'épiderme et dans le liquide récepteur par rapport à une suspension. Cela améliore le confort thérapeutique du patient, en prolongeant le temps de résidence du médicament dans la peau et en limitant la distribution du principe actif à son site d'action (De Jalon et coll., 2001a ; Santoyo et coll., 2002 ; Rolland et coll., 1993).

L'effet réservoir peut aussi concerner les couches plus profondes de la peau, l'épiderme et le derme. Par exemple, l'absorption cutanée de l'acide flufénamique encapsulé a été comparée avec une solution aqueuse de ce principe actif sur la peau humaine (Luengo et coll., 2006). Dans la couche cornée, aucune différence entre la forme encapsulé et libre n'a été observée. Dans l'épiderme et le derme, l'absorption a été retardée pour les nanocapsules : dans les premières heures d'expérience moins de principe actif a été détecté par rapport à la forme libre. Par contre, après 12 heures une concentration plus importante a été retrouvée pour les nanocapsules. Le principe actif libre a été éliminé plus rapidement de couches profondes que depuis la forme encapsulée.

L'effet de diminution de la quantité absorbée dans la peau est intéressant pour des principes actifs qui agissent à la surface de la peau, ou encore dans le cas de substances qui ont une certaine toxicité cutanée et qui sont irritants. A titre d'exemple, l'encapsulation du peroxyde de benzoyle diminue son absorption dans la peau du *rhésus* par rapport à une suspension de ce médicament. L'irritation de la peau après application a été diminuée et l'efficacité antimicrobienne a été conservée (Wester et coll., 1991).

La diminution de la quantité absorbée est aussi importante dans le cas des répellents qui sont appliquées habituellement sous forme d'une solution sur la peau. Par exemple, le (N,N-diéthyl-3-méthylbenzamide, DEET) encapsulé dans des microcapsules en polysaccharides a

donné un taux d'absorption de 30 % plus faible qu'une solution éthanolique (Kasting et coll., 2008).

L'effet de rétention du principe actif dans la couche cornée ajouté à une diminution de l'absorption totale de principe actif est particulièrement souhaitable pour les filtres anti-UV organiques. Alvarez-Román et coll. (2001, 2004a,b) ont étudié pour la première fois l'absorption d'un filtre UV encapsulé, l'octylmethoxycinnamate (OMC), qui est une molécule lipophile. Par rapport à la pénétration d'OMC dans la peau, 3,4 fois plus d'OMC a été détecté dans la couche cornée depuis les nanocapsules que pour l'émulsion. L'OMC n'a pas pénétré dans le derme pour des nanocapsules. Ils ont aussi démontré que les nanocapsules étaient plus efficaces dans la protection anti-UV que la forme non encapsulée, par rapport à l'induction d'un érythème. Jiménez et coll. (2004) ont mené une autre étude sur l'absorption cutanée d'OMC sous forme encapsulée et non encapsulée. Le type d'émulsion (H/E et E/H) comme véhicule d'OMC a été aussi pris en compte dans cette étude. Des émulsions de deux types (H/E et E/H) ont été préparées, et l'OMC a été incorporé soit sous forme libre, soit encapsulée. Pour la forme libre l'absorption dans la peau a été de $127,8 \pm 22,8 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ (une émulsion H/E) et $172,1 \pm 12,9 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ (une émulsion E/H). Pour l'OMC encapsulé, l'absorption dans la peau a été significativement diminuée : $50,3 \pm 13,1 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ pour des nanocapsules en suspension dans émulsion H/E, et $43,0 \pm 6,5 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ pour des nanocapsules en suspension dans une émulsion E/H. Ces études montrent donc que l'encapsulation est un moyen efficace pour contrôler l'absorption des filtres anti-UV organiques dans la peau.

Chapitre 2

Les émulsions de Pickering

2.1 Les émulsions de Pickering : notions générales

Les émulsions de Pickering sont des dispersions de deux liquides non miscibles stabilisées par des particules solides. L'effet de stabilisation des émulsions par des particules fines est connu depuis environ un siècle. Ces émulsions sont appelées « émulsions de Pickering » du nom d'un des premiers chercheurs qui a décrit ce type de stabilisation (Pickering, 1907). Il a établi que des particules peuvent agir comme des tensioactifs et stabilisent des émulsions huile-dans-eau. Cependant, la première description de ce phénomène est due à Ramsden (1903); son article est cité par Pickering.

L'adsorption des particules à l'interface de deux phases est responsable de la stabilisation des émulsions de Pickering (Figure 1). Les émulsions de Pickering peuvent être de type huile-dans-eau, eau-dans-huile ou multiples.

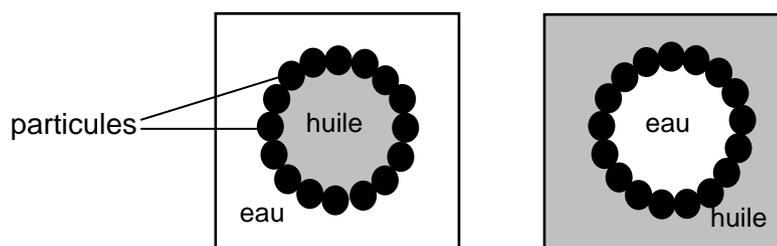


Figure 1. Schéma des émulsions stabilisées par des particules : huile-dans-eau et eau-dans-huile.

Dans les chapitres suivants, nous décrivons les mécanismes physico-chimiques de stabilisation des émulsions de Pickering, leurs propriétés physico-chimiques et enfin des applications pratiques de ce type d'émulsions.

2.2 Mécanismes de stabilisation des émulsions de Pickering

2.2.1 Le mouillage des particules et la position à l'interface

Le mouillage partiel de particules par les deux phases d'émulsion est nécessaire pour obtenir une adsorption à l'interface. L'angle de contact θ entre la phase aqueuse, la phase huileuse et le solide caractérise le mouillage. Pour obtenir une stabilisation optimale des émulsions, sa valeur doit être proche de 90° (mesuré du côté de la phase aqueuse). La valeur de l'angle de contact détermine le positionnement de la particule à l'interface (Figure 2).

Des particules avec un angle de contact plus petit que 90° sont appelées habituellement hydrophiles et dans le cas où l'angle de contact est supérieur à 90° elles sont dites hydrophobes.

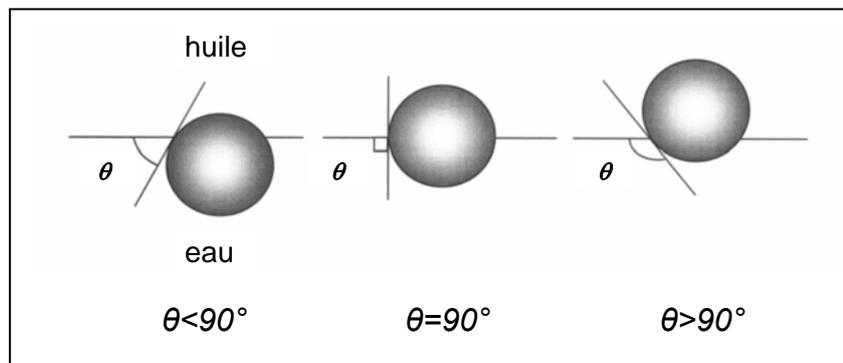


Figure 2. La position d'une petite particule sphérique à l'interface huile-eau pour des angles de contact θ : inférieur, égal ou supérieur à 90° . Adapté d'Aveyard et coll., 2003a.

Les propriétés de mouillage des particules déterminent le type des émulsions : H/E ou bien E/H. Pour obtenir une stabilisation optimale des émulsions, des particules solides doivent être plus mouillées par le liquide de la phase externe de l'émulsion que par celui de la phase interne. Si des particules sont trop mouillées par une des phases, la stabilisation n'est pas efficace (Finkle et coll., 1923 ; Binks et Horozov, 2006).

La présence des particules à l'interface provoque sa courbure, et par conséquent on obtient des émulsions E/H ou H/E (Figure 3). Des particules avec un angle de contact inférieur à 90° stabilisent des émulsions de type H/E. Des particules avec un angle de contact supérieur à 90° stabilisent des émulsions de type E/H. Le sens de l'émulsion est aussi fixé par le milieu où les particules solides sont introduites lors de la préparation de l'émulsion (Binks et Lumsdon, 2000b). La valeur de l'angle de contact est alors le paramètre correspondant au HLB du

tensioactif, puisque il indique le type d'émulsion (voir aussi §1.5.1 sur les émulsions classiques).



Figure 3. Le mouillage des particules détermine la courbure de l'interface et le type des émulsions. Adapté d'Aveyard et coll., 2003a.

La valeur de l'angle de contact en équilibre peut être déterminée expérimentalement sur la surface plane d'un solide (Figure 4). Mais à cause de l'hystérésis de l'angle de contact, c'est à dire la différence angulaire à l'étalement et au retrait du liquide, la particule à l'interface dans émulsion peut ne pas avoir la même position qu'indiquée par la mesure sur une surface plate.

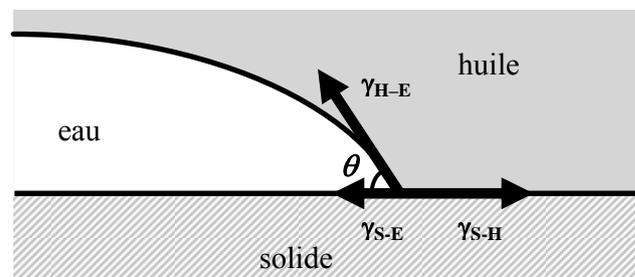


Figure 4. La mesure de l'angle de contact θ sur une surface plate : $\gamma_{h/e}$ – énergie de surface huile-eau, $\gamma_{s/e}$ – énergie de surface solide-eau, $\gamma_{s/h}$ – énergie de surface solide-huile.

La mesure de l'angle de contact de particules de taille colloïdale est difficile. Il existe quelques méthodes, par exemple la mesure de la vitesse de pénétration capillaire basée sur la théorie de Washburn (Xu et Masliyah, 2002). La méthode mesurant la chaleur d'immersion des particules dans un liquide a été aussi décrite (Yan et coll., 2000). Récemment, une méthode basée sur l'influence d'une particule sur un film fin de liquide a été décrite par Horozov et coll. (2008).

La valeur d'angle de contact peut être calculée à partir de la loi de Young en fonction des énergies interfaciales du solide et des deux liquides.

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{sh} - \gamma_{se}}{\gamma_{he}} \quad \text{Eq. 1}$$

où θ est l'angle de contact entre huile-eau-solide défini dans la phase aqueuse, γ_{sh} est l'énergie de surface entre solide et huile, γ_{se} est l'énergie de surface entre solide et eau et γ_{he} est l'énergie de surface entre huile et eau.

La rugosité ou l'inhomogénéité chimique des surfaces influencent la mesure de l'angle de contact. Dans ce cas, la valeur de l'angle de contact ne reflète pas les propriétés de mouillage de surface (Pakhovchychyn et Shimansky, 1995). La validité de l'angle de contact pour décrire le mouillage partiel de particules solides très petites ou agrégées a été ainsi remise en question.

Si les valeurs d'énergies interfaciales entre solide-eau et solide-huile ne peuvent pas être déterminées expérimentalement, elles peuvent être estimées par un calcul effectué à partir de composantes de dispersion (W^d) et polaire (W^p) des énergies libres selon l'hypothèse de Owens-Wendt (Owens et Wendt, 1969).

Cette approche consiste à exprimer l'énergie de surface comme la somme de composantes dues aux forces de dispersion (γ^d) et polaires (γ^p) :

$$\gamma = \gamma^d + \gamma^p \quad \text{Eq. 2}$$

où γ est l'énergie de surface, γ^d est la composante de dispersion de cette énergie et γ^p la composante polaire de cette énergie.

L'hypothèse de la moyenne géométrique de Owens-Wendt postule que l'interaction entre deux milieux A et B est la moyenne géométrique des énergies d'interaction de chaque milieu avec lui-même (A-A et B-B) (Owens et Wendt, 1969 ; Fowkes, 1963) :

$$W_{A-B}^d = \sqrt{W_{A-A}^d W_{B-B}^d} \quad \text{et} \quad W_{A-B}^p = \sqrt{W_{A-A}^p W_{B-B}^p} \quad \text{Eq. 3}$$

où W_{A-B} est l'énergie d'interaction entre les corps A et B, W_{A-A} est l'énergie d'interaction du corps A, W_{B-B} est l'énergie d'interaction du corps B. Les exposants "d" et "p" désignent les interactions "de dispersion" et "polaires".

Pour un solide donné, des valeurs des composantes polaire et de dispersion sont déterminées expérimentalement par la méthode de Owens, Wendt, Rabel et Kaelble (Owens et Wendt, 1969; Rabel, 1971; Kaelble, 1970). Pour une huile donnée, la composante polaire et de dispersion sont déterminées à partir de valeurs expérimentales de la tension interfaciale avec de l'eau (γ_{he}) et superficielle (γ_h) (Clint, 2001). La solution a été proposée par Binks et Clint (2002) :

$$\gamma_{se} = \gamma_s + \gamma_e - 2\sqrt{\gamma_s^d \gamma_e^d} - 2\sqrt{\gamma_s^p \gamma_e^p} \quad \text{Eq. 4}$$

$$\gamma_{he} = \gamma_h + \gamma_e - 2\sqrt{\gamma_h^d \gamma_e^d} - 2\sqrt{\gamma_h^p \gamma_e^p} \quad \text{Eq. 5}$$

où γ_{se} et γ_{he} sont, respectivement, des énergies de surface entre solide-eau et huile-eau; γ_h , γ_e , γ_s sont, respectivement, les énergies de surface de l'huile, de l'eau et du solide; γ_h^d , γ_e^d , γ_s^d sont, respectivement, les composantes de dispersion de l'énergie de surface de l'huile, de l'eau et du solide; γ_h^p , γ_e^p , γ_s^p sont, respectivement, les composantes polaires de l'énergie de surface de l'huile, de l'eau et du solide. Par exemple, pour le cyclohexane, à une température de 25 °C, $\gamma_h = 24,1 \text{ mJ.m}^{-2}$; $\gamma_{he} = 50,9 \text{ mJ.m}^{-2}$; $\gamma_h^d = 24,1 \text{ mJ.m}^{-2}$; $\gamma_h^p = 0 \text{ mJ.m}^{-2}$ et la valeur de θ calculée est 109°, par rapport a une valeur expérimentale égale à 110° (Binks et Clint, 2002).

2.2.2 Les aspects énergétiques

La mouillabilité des particules (exprimée par la valeur de l'angle de contact) influence la quantité d'énergie nécessaire pour enlever une particule de l'interface. En faisant l'hypothèse qu'une particule solide sphérique est de petite taille (submicronique) et que l'effet de la masse est donc négligeable, l'énergie nécessaire pour déplacer une particule de rayon r de l'interface huile/eau vers une des phases volumiques est donnée par l'équation (Binks, 2002c ; Clint et Taylor, 1992 ; Levine et coll., 1989) :

$$\Delta E = \pi r^2 \gamma_{he} (1 \pm \cos \theta_{he})^2 \quad \text{Eq. 6}$$

Le signe positif dans l'équation correspond à l'extraction vers la phase huileuse et le signe négatif à l'extraction vers la phase aqueuse. Cette équation montre qu'en fonction de l'angle de contact, l'adsorption d'une particule à la surface peut être élevée ou faible. Elle est faible ($10kT$) pour des angles compris entre 0 et 20° ou 160 et 180° et maximale pour des angles proches de 90° (Binks, 2002c). Pour l'angle proche de 90° l'énergie nécessaire pour enlever une particule de l'interface est de l'ordre de quelques $1000kT$. Alors l'adsorption peut être considérée comme irréversible.

Pour des particules très petites, de taille au dessous de $0,5$ nm (la taille similaire à la taille de molécules de tensioactifs) l'énergie d'adsorption est très faible (inférieure à 7 kT) (Binks, 2002c). Le détachement de l'interface est alors est facile et ces particules ne sont pas efficaces comme émulsifiants.

L'énergie nécessaire pour déplacer des particules latéralement à l'interface est plus faible que celle nécessaire pour les déplacer vers une phase volumique (Tambe et Sharma, 1994). Il est donc possible que des particules à l'interface aient une certaine mobilité. Les articles de Tarimala et Dai (2004) montrent que la mobilité est réduite, en particulier quand l'interface est très courbée.

Plusieurs auteurs ont étudié le changement de l'énergie libre d'émulsification qui est liée au partage des particules entre une phase volumique, et l'interface (Levine et Sanford, 1985 ; Levine et coll., 1989 ; Aveyard et coll., 2003a). Levine et coll. (1989) ont démontré que l'adsorption des particules de taille micronique est favorisée thermodynamiquement. Aveyard et coll. (2003b) ont démontré que des effets de tension de ligne et des forces dues à la courbure de l'interface contribuent à la stabilisation des émulsions par des particules solides lors d'émulsification.

2.2.3 La structure de l'interface et les mécanismes de stabilisation de l'interface

L'arrangement des particules à l'interface n'est pas unique, il existe de nombreuses possibilités différentes (Figure 5).

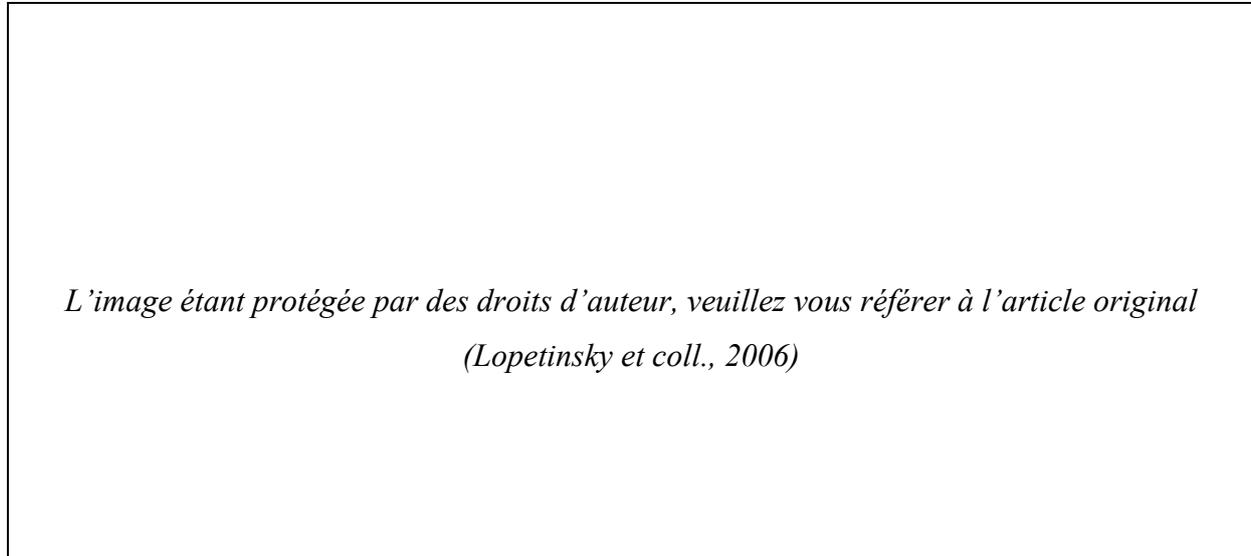


Figure 5. Les cinq configurations principales de particules adsorbées à l'interface huile-eau dans une émulsion de Pickering (source : Lopetinsky et coll., 2006):

- A – une monocouche, recouvrement total de la surface des gouttelettes ;
- B – une monocouche formant un pont ;
- C – une agrégation à l'interface, recouvrement partiel ;
- D - une formation de domaines denses, recouvrement partiel ;
- E – un réseau 3D autour des gouttelettes.

Des expériences montrent que les particules peuvent être arrangées selon cinq configurations principales :

- a) les particules individuelles forment une mono- ou multicouche couvrant complètement l'interface (Figure 5A) (Simovic et Prestidge, 2003a,b et 2004). Par exemple, des photos de microscopie électronique à balayage ont démontré que des nanoparticules de silice formaient une couche dense autour des gouttelettes d'émulsion E/H et H/E dans le système eau-triglycéride (Binks et Kirkland, 2002).
- b) une monocouche de particules forme un pont entre des gouttelettes (Figure 5B)
- c) les particules forment des agrégats bidimensionnels à l'interface (Figure 5C). Vignati et coll. (2003) ont obtenu des émulsions stables avec de la silice pour un taux de recouvrement de l'interface de 5 %. Il a été observé que les particules peuvent former un réseau 2D de particules agrégées à l'interface.

- d) les particules s'arrangent en domaines denses à l'interface, en laissant une partie de la surface des gouttelettes non recouverte (Figure 5D). Tarimala et Dai (2004) ont observé ce type d'arrangement, sur une vidéo obtenue par microscopie, de particules fluorescentes de polystyrène (1 μm). Ces particules forment des structures hexagonales et ne couvrent pas complètement la surface de la gouttelette, même si la quantité de particules dans le système est suffisante (Tarimala et Dai, 2004 ; Leunissen et coll., 2007).
- e) des particules forment une multicouche qui se répand dans la phase externe en formant un réseau tridimensionnel (Figure 5E).

*L'image étant protégée par des droits d'auteur, veuillez vous référer à l'article original
(Lopetinsky et coll., 2006)*

Figure 6. Les mécanismes responsables de la stabilité des émulsions de Pickering :

- A – L'énergie d'adhésion empêche la désorption des particules de l'interface vers le volume
 - B – La proximité d'autres particules gêne le mouvement latéral
 - C – La pression capillaire $P_c = P_2 - P_1$ prévient la rupture du film entre des gouttelettes
 - D – Les propriétés rhéologiques de l'interface stabilisent le film entre des gouttelettes.
- Source : Lopetinsky et coll., 2006.

L'adsorption des particules et leur structure à l'interface dépend de la compétition entre les forces de répulsion et d'attraction entre les particules. De plus, le mouvement Brownien pour les petites particules contribue à l'arrangement des particules à l'interface. La stabilisation des gouttelettes peut être donc assurée de plusieurs façons (Figure 6) :

- a) Pour des gouttelettes recouvertes complètement de particules, la stabilisation est assurée grâce à la formation d'une barrière mécanique qui empêche la coalescence. Cette barrière a des propriétés viscoélastiques; la composante élastique croît quand la concentration en particules augmente (Tambe et Sharma, 1994). La formation d'une barrière rigide permet aussi d'obtenir des gouttelettes déformées, par exemple ellipsoïdales, et stables (Bon et coll., 2007).

- b) Si deux couches de particules en contact fusionnent en une seule couche, des gouttelettes peuvent rester intactes. Ce phénomène s'appelle pontage (Ashby et coll., 2004 ; Stancik et coll., 2004 ; Gautier et coll., 2007).
- c) Pour des mono- et multicouches, le mouvement des particules de l'interface vers le volume (*bulk*) et à l'interface peut être empêché stériquement.
- d) La stabilité du film de phase continue entre les gouttelettes peut aussi empêcher la coalescence. Le film peut être stabilisé par des forces capillaires et/ou les propriétés rhéologiques de l'interface elle-même (Figure 6D) (Diggins et coll., 1990 ; Kaptay, 2006 ; Kralchevsky et Denkov, 2001).
- e) Le mécanisme de la stabilisation dans le cas des interfaces non complètement recouvertes est peu compris. Vignati et coll. (2003) montrent la formation de ponts par des particules entre des gouttelettes. Arditty et coll. (2003) montrent que des gouttelettes non complètement recouvertes par des particules subissent la coalescence, jusqu'à ce que l'interface soit complètement recouverte.

Leunissen et coll. (2007) ont souligné que la stabilisation provenant uniquement des effets électrostatiques entre des particules est possible, même si des particules sont complètement hydrophobes.

Même si on observe des phénomènes d'agrégation de particules à l'interface et dans la phase externe de l'émulsion, il est important de noter la différence qui existe avec des molécules de tensioactifs. Des particules ne peuvent pas former des micelles, parce que leur mobilité est réduite en raison de leur taille plus importante et en raison d'absence de propriétés amphiphiles. Par conséquent, le phénomène de solubilisation n'existe pas dans le cas de particules. Cela donne une stabilité améliorée, notamment dans le cas des émulsions multiples (voir aussi §1.5.1 sur les émulsions classiques).

Contrairement aux tensioactifs, des particules solides de taille micronique n'influencent pas la tension interfaciale entre deux liquides. Seul Okubo (1995) a publié une étude sur l'influence de particules sur la tension interfaciale air - eau. Pour des nanoparticules sphériques de polystyrène, l'abaissement de la tension interfaciale a été dépendant de la fraction des particules dans l'eau et de la taille des particules. Pour des concentrations faibles (0,5 %) la tension interfaciale n'est pas influencée. Pour des concentrations plus importantes la tension baisse, le plus (de 20 mN.m⁻¹) pour des particules de 100 nm. Il a également observé que des

particules forment des structures cristallines dans la phase aqueuse, et uniquement dans ce cas l'influence sur la tension interfaciale est présente. Pour des particules de silice de diamètres 6 - 184 nm, soit la tension était constante, soit elle augmentait. L'abaissement de tension interfaciale n'est donc pas le mécanisme principal de stabilisation des émulsions de Pickering (Wang et coll., 2004 ; Okubo, 1995 ; Miller et coll., 2006).

2.3 Facteurs expérimentaux influençant la stabilité des émulsions de Pickering

Plusieurs facteurs expérimentaux influencent la position des particules à l'interface, et par conséquent la stabilité des émulsions. Parmi ces facteurs, nous pouvons distinguer les caractéristiques des particules (la mouillabilité, la concentration, la taille, la localisation initiale, la forme), la polarité de l'huile, les propriétés rhéologiques des phases et enfin la présence d'additifs (électrolytes, tensioactifs, agents flocculants).

2.3.1 La mouillabilité des particules

Plusieurs types de particules peuvent être utilisés pour la stabilisation des émulsions de Pickering : oxyde de fer, hydroxydes métalliques, silice, argiles, carbone (Aveyard et coll., 2003a ; Wang et Hobbie, 2003). Les particules stabilisantes ne sont pas obligatoirement solides. Une stabilisation efficace a été observée avec des particules de microgels (Fujii et coll., 2005), des cristaux liquides, mais aussi avec des particules naturelles telles que des bactéries et des spores (Binks et coll., 2005 ; Dorobantu et coll., 2004).

Les propriétés physico-chimiques de surface des particules déterminent leur mouillabilité par des liquides. Schulman et Leja (1954) ont fait varier pour la première fois la mouillabilité des particules de sulfate de baryum et ont étudié l'influence de l'angle de contact sur la stabilisation des émulsions. La valeur d'angle de contact entre solide, phase huileuse et aqueuse influence le type d'émulsion obtenu. Plusieurs exemples sont présentés dans le Tableau 1.

Le traitement chimique de surface peut changer la mouillabilité, par exemple dans le cas de la silice, le traitement de surface avec des chaînes hydrocarbonées la rend hydrophobe. Selon le taux de substitution de groupements hydrophobes, il est possible d'obtenir toute une gamme

de silices, hydrophiles, partiellement hydrophobes ou totalement hydrophobes (Tableau 2). Des particules avec ce type de traitement de surface ne sont pas amphiphiles, pourtant elles ont une affinité à l'interface huile/eau.

Tableau 1. Relation entre le type d'émulsion (rapport huile : eau égal à 1) et la valeur de l'angle de contact pour différents solides et huiles. Adapté d'Aveyard et coll., 2003a.

Particule	Huile	θ_{he} (°)	Type d'émulsion
Sulfate de baryum	Dodécane	0	H/E
	Myristate d'isopropyle	0	H/E
Carbonate de calcium	Dodécane	43	H/E
	Myristate d'isopropyle	39	H/E
Silice hydrophile	Dodécane	38	H/E
	Cyclohexane	37	H/E
	Myristate d'isopropyle	32	H/E
	Undécanol	38	H/E
Silice partiellement hydrophobe	Dodécane	83	H/E
	Cyclohexane	87	H/E
	Myristate d'isopropyle	101	E/H
	Undécanol	110	E/H
Silice hydrophobe	Dodécane	135	E/H
	Cyclohexane	135	E/H
	Myristate d'isopropyle	175	E/H
	Undécanol	151	E/H
Polytétrafluoroéthylène	Dodécane	147	E/H
	Myristate d'isopropyle	175	E/H
	Undécanol	130	E/H

Tableau 2. Stabilité à la coalescence et taille moyenne des gouttelettes d'émulsions eau-toluène (1:1) stabilisées avec des particules de silice de caractère hydrophobe différent. La concentration de silice est 1 %. Adapté de Binks et Lumsdon (2000c).

% Si-OH	Type d'émulsion	La taille des gouttelettes d'émulsion (μm)	% de coalescence	Temps de coalescence
100	H/E	150	90	2 min
79	H/E	120	5	8 min
76	H/E	75	0	3 ans
67	E/H	1	0	3 ans
50	E/H	0,7	0	3 ans
20	E/H	200	89	2 min

Les propriétés hydrophobes – hydrophiles de la silice peuvent être exprimées par la quantité de groupements hydroxyles libres à la surface qu'on peut doser par une base. 100 % de Si-OH libres correspondent à une silice non-traitée hydrophile. Une diminution de ce pourcentage reflète une augmentation de la propriété hydrophobe. Une autre manière d'exprimer le

caractère hydrophobe est le contenu massique de carbone qu'on peut déterminer par analyse élémentaire.

Pour des phases aqueuse et huileuse données, le type de particules détermine la stabilité de l'émulsion formée. La mouillabilité différente des particules peut provoquer une coalescence rapide ou bien le changement du sens de l'émulsion. Par exemple, des particules de silice hydrophile ou très hydrophobe ne stabilisent pas efficacement des émulsions contenant du toluène et de l'eau, mais celles ayant une hydrophobicité moyenne peuvent stabiliser des émulsions soit E/H, soit H/E pendant au moins 2 ans (Tableau 2 ; Binks et Lumsdon, 2000).

La modification de la surface des particules peut avoir lieu *in situ* (Gonzenbach et coll., 2007 ; Akartuna 2008). La surface des particules tels que les oxydes, les métaux et le ciment est modifiée chimiquement par l'adsorption d'acides carboxyliques à chaîne courte ou des amines. La formation d'émulsions et de mousses est aussi envisageable. Il est possible de transformer des particules hydrophobes en particules hydrophiles par changement du pH (Wang et coll., 2005). Cela permet le contrôle de l'adsorption des particules à l'interface.

La mouillabilité relative des particules peut être aussi changée en variant le pH de la phase aqueuse dans le cas des émulsions stabilisées par des particules de silice. Pour des valeurs de pH en dessous de 9, les particules stabilisent des émulsions de type E/H, et à pH supérieur à 12,5 elles stabilisent des émulsions H/E. Cette inversion de phase est due au changement de la distribution des particules de silice entre la phase aqueuse et huileuse. A pH élevé, les groupements silanol SiOH se dissocient en SiO⁻, ce qui augmente le mouillage de particules par l'eau (Binks et Lumsdon, 2000b). Ce mécanisme reflète la règle de Bancroft dans le cas des tensioactifs : la phase externe d'une émulsion est celle qui contient le plus de molécules d'émulsifiants.

Des particules de surface non homogène appelées particules Janus sont un cas particulier. Un des cotés a été modifié chimiquement pour rendre une moitié de la particule hydrophile ou hydrophobe (Perro et coll., 2005 ; Glaser et coll., 2006). Ces particules ont une partie possédant une affinité pour la phase aqueuse et une autre pour la phase huileuse (elles sont amphiphiles). Dans une étude théorique, Binks et Fletcher (2001) ont démontré que pour ces particules amphiphiles l'activité à l'interface augmente jusqu'à 3 fois par rapport aux particules homogènes avec des angles de contact d'environ 90°. De plus, les particules Janus

peuvent avoir une activité interfaciale pour des angles de contact de valeurs extrêmes, de 0 à 180°.

Dans le cas des mélanges de particules (hydrophobes et hydrophiles) pour une émulsion avec un rapport huile/eau fixé, l'augmentation de la fraction d'un type de particules peut conduire à une inversion transitionnelle des phases. Par exemple, dans une émulsion E/H stabilisée par la silice hydrophobe, on peut ajouter de la silice hydrophile, et on obtient une émulsion H/E (Binks et Lumsdon, 2000a,c). Cela est un phénomène similaire à celui observé dans le cas des émulsions stabilisées par les tensioactifs : l'ajout d'un co-émulsifiant hydrophobe en présence d'un émulsifiant hydrophile provoque une inversion d'émulsion de type H/E vers E/H.

2.3.2 L'état de dispersion des particules

Les particules agrégées s'adsorbent plus fortement à l'interface. Cela signifie que la suspension de particules optimale est à sa limite de stabilité. Des particules qui ne sont pas floculées ont plus de mobilité à l'interface que des particules floculées (Tambe et Sharma, 1994). Dans ce cas, la coalescence sera plus facile.

Puisque la plupart des colloïdes en dispersions aqueuses sont chargés, l'addition d'électrolyte réduit le potentiel de surface et provoque la floculation. Des premiers travaux ont démontré que des particules faiblement floculées par du sel stabilisent bien des émulsions de type H/E (Briggs, 1921). Pour des émulsions E/H stabilisées avec des cristaux de tristéarate de glycérol, la meilleure stabilisation a été obtenue quand les particules étaient légèrement floculées en présence de tensioactif (Lucassen-Reynders et van den Tempel, 1963). Dans deux cas, les émulsions les moins stables ont été obtenues pour des particules complètement floculées.

Dans les études plus récentes, une plus grande attention a été portée à l'état de floculation des particules de silice et son influence sur la stabilité des émulsions. Binks et Lumsdon (1999) ont étudié la silice pyrogénée hydrophile (Aerosil® 200, la taille des particules primaires est de 12 nm) à pH 10, pH auquel les particules sont chargées négativement. La stabilité au crémage et à la coalescence des émulsions obtenues dépend de la concentration en électrolytes (chlorure de lanthane). Les émulsions les plus stables ont été obtenues avec 2–5 mM d'électrolyte. En dessous et au dessus de cette plage de concentration, la déstabilisation des émulsions a été observée. Il est possible que pour des concentrations faibles en électrolyte, de

petits floccs pouvant stabiliser l'interface se forment. Pour des concentrations trop importantes, des floccs volumineux sont formés et ils ne peuvent pas stabiliser des émulsions.

La structure des particules à l'interface des gouttelettes est aussi influencée par la présence d'électrolytes et par le changement du pH. Dans le système : silice hydrophile ou hydrophobe de taille 50 nm et polydiméthylsiloxane (PDMS) comme huile, la cinétique d'adsorption des silices à l'interface et la structure de cette dernière sont influencées par la concentration en électrolyte et le pH (Simovic et Prestidge, 2003a,b et 2004; Prestidge et coll., 2004). Par conséquent, il est possible d'obtenir une monocouche avec des particules partiellement agrégées pour une silice hydrophile aux concentrations élevées en électrolyte (10^{-2} M de NaCl). Pour la silice partiellement hydrophobe, plusieurs structures ont été obtenues : multicouche de particules non agrégées pour 10^{-4} M NaCl, ou une couche rigide dense de particules agrégées pour 10^{-3} – 10^{-2} M, et enfin une couche très épaisse pour 10^{-1} M NaCl.

Des résultats similaires à ceux concernant la silice ont été obtenus avec des particules d'argile hydrophiles de taille de 30 nm – il existe aussi une concentration optimale en électrolyte pour obtenir une stabilité optimale des émulsions (Ashby et Binks, 2000). Un optimum de stabilité a été aussi obtenu pour une émulsion stabilisée par des particules d'hydroxyde de Mg et Al par ajustement du pH (Yang et coll., 2007). Une description théorique de l'adsorption des particules chargées à l'interface indique que l'adsorption est plus favorable en présence d'électrolytes quand les particules sont partiellement hydrophobes (Paunov et coll., 2002).

2.3.3 La concentration des particules

La taille des gouttelettes de l'émulsion diminue quand la quantité de particules augmente par rapport à la quantité constante de phase dispersée. Cela a lieu jusqu'à une taille limite minimale des gouttelettes et l'excès de particules apparaît dans la phase externe (Binks et Whitby, 2004 ; Tambe et Sharma, 1994).

La concentration importante en particules ne signifie pas un recouvrement dense de l'interface. Yan et Masliyah (1993) et Levine et coll. (1989) ont observé que des particules sont dans la phase extérieure d'émulsion, même quand la surface des gouttelettes n'est pas entièrement recouverte.

La formation d'un réseau tridimensionnel de particules flocculées dans la phase externe autour des gouttelettes a été observée quand la quantité de particules est suffisante. Cela améliore la stabilité en gênant le contact mutuel des gouttelettes (Abend et Lagaly, 2001). Par exemple, des particules d'argile forment un réseau dans l'eau et entourent les gouttelettes d'huile (Thieme et coll., 1999).

Pour une concentration trop faible en particules, la taille moyenne des gouttelettes augmente dans le temps (Arditty et coll., 2003). L'ajout des particules dans la phase externe après préparation d'émulsion provoque la gélification de la phase externe et ne provoque pas de diminution de la taille (Binks et Lumsdon, 2000a,c).

2.3.4 La localisation initiale des particules

La valeur d'angle de contact seule ne détermine pas le sens de l'émulsion, E/H ou H/E. Les interactions entre les deux phases de l'émulsion et les particules stabilisantes jouent un rôle important lors de l'introduction de la deuxième phase de l'émulsion.

Des particules présentant un angle de contact proche de 90° peuvent stabiliser les deux types d'émulsion. Yan et coll. (2001) ont démontré que les particules doivent résider dans la phase externe d'émulsion avant l'émulsification pour stabiliser des émulsions. Si les particules hydrophobes sont dispersées dans l'eau avant l'émulsification, elles ont peu de probabilité de passer la barrière de l'interface et d'entrer dans la phase huileuse. Un apport d'énergie important serait nécessaire pour forcer ces particules à traverser l'interface (Asekomhe et coll., 2005).

*L'image étant protégée par des droits d'auteur, veuillez vous référer à l'article original
(Binks et Lumsdon, 2000b)*

Figure 7. Conductivité des émulsions d'eau et toluène stabilisées par des particules de silice d'hydrophobicité moyenne (67 % de groupements hydroxyles libres) de concentration 0,5 % en masse en fonction de la fraction volumique d'eau : \circ – particules dispersées dans l'eau, \bullet - particules dispersées dans l'huile. Adapté de Binks et Lumsdon (2000b).

Des particules d'hydrophobicité intermédiaire, telles que des particules de silice avec 67 % de groupements hydroxyles libres à la surface, sont mouillées également par l'eau et par l'huile. Elles peuvent donc être dispersées soit dans la phase aqueuse, soit dans la phase huileuse. Dans ce cas, la phase continue de l'émulsion favorisant une stabilité maximale sera celle dans laquelle les particules ont été préalablement dispersées (Figure 7 ; Binks et Lumsdon, 2000b).

Une explication possible de l'influence de la localisation initiale des particules est la différence du caractère hydrophobe pour des particules mouillées par l'eau et par l'huile. Pour des particules qui s'adsorbent à l'interface en entrant du côté de l'eau, l'angle de contact au recul (dans l'eau) est mesuré. L'angle à l'avancée (dans l'eau) est mesuré quand des particules sont adsorbées à partir de l'huile. Puisque les angles au recul sont plus petits que des angles à l'avancée (Figure 8), les mêmes particules se comportent comme si elles étaient plus hydrophiles, donc avec une préférence pour la stabilisation des émulsions H/E. La situation inverse est observée pour des particules avec un angle à l'avancée – elles sont plus hydrophobes, donc avec une préférence pour des émulsions E/H. Il a été aussi démontré que des émulsions “préférées” ont des gouttelettes de taille plus petite que des émulsions “non-préférées” (H/E avec la dispersion dans la phase aqueuse, et, respectivement, E/H avec la dispersion dans la phase huileuse) (Binks et Rodrigues, 2003). Donc la stabilité optimale peut être obtenue par un simple changement de la localisation initiale des particules.

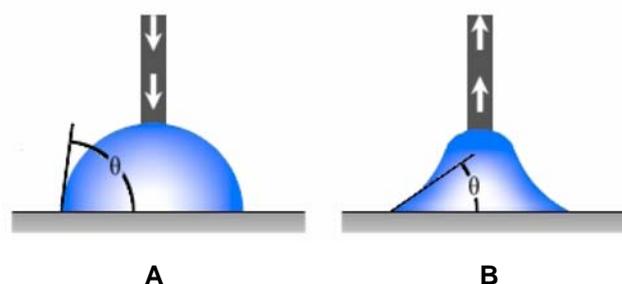


Figure 8. La mesure de l'angle de contact à l'avancée (A) et au recul (B). L'angle de contact maximal est observé quand le liquide est ajouté dans la goutte posée sur la surface (A). L'angle minimal est observé pendant la diminution de volume de goutte (B).

Pour des particules d'hydrophobie intermédiaire et dispersées dans la phase huileuse, des émulsions E/H peuvent être inversées par l'augmentation de la fraction d'eau et nous obtenons des émulsions H/E (Figure 7). Ce phénomène est appelé l'inversion catastrophique des phases. Les émulsions sont plus stables quand la fraction volumique en eau est proche de point d'inversion de phase. Le point d'inversion dépend de la nature des particules, leur mouillabilité et du type d'huile, spécialement si elle est polaire. Pour un type de particule donné, des émulsions stables des deux types (H/E et E/H) peuvent être préparées, dépendant uniquement du ratio huile/eau (Binks et Lumsdon, 2000a). Dans le cas des émulsions classiques (stabilisées par des molécules d'un surfactant), il est également possible d'obtenir un phénomène d'inversion catastrophique des phases, notamment par deux procédés : a) par l'addition de la phase interne d'émulsion et b) par l'agitation d'une émulsion inversée (c'est-à-dire d'une émulsion de type contraire à la règle de Bancroft) (Rondón-González et coll., 2006 ; Salager et coll., 2003).

Une fois que des particules sont dispersées dans la phase huileuse ou aqueuse, on peut observer leur redistribution dans les deux phases. Le type d'émulsion est alors fixé pour une composition d'émulsion donnée. Au titre de contre-exemple, dans le cas de tensioactifs, le type d'émulsion ne dépend pas de la localisation initiale du tensioactif.

2.3.5 Le type de phase huileuse et aqueuse

Le type d'huile influence la tension interfaciale, l'angle de contact avec des solides, les interactions chimiques entre la surface des particules et les liquides, et l'énergie d'adsorption des particules à l'interface (Aveyard et coll., 2003a ; Binks et Lumsdon, 2000b).

L'effet du type d'huile sur la stabilisation des émulsions avec la silice modifiée (67 % de groupements hydroxyles libres à la surface) a été étudié (Binks et Lumsdon, 2000b). Des huiles variées ont été étudiées: depuis des huiles non polaires comme des hydrocarbures jusqu'à des alcools polaires. Les valeurs d'angle de contact sur une surface plate ont été comparées avec des résultats de stabilité d'émulsions (Tableau 3). Les particules stabilisent préférentiellement des émulsions E/H avec des huiles polaires, et H/E avec des huiles non polaires. Une émulsion E/H se forme pour l'undécanol qui a une tension interfaciale très basse et un angle de contact élevé ($9,5 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ et 160°). Une séparation de phases est observée dans le temps.

Tableau 3. L'influence du type d'huile utilisée sur la stabilité des émulsions (Binks et Lumsdon, 2000b).

Huile	γ_{he} (mN.m ⁻¹)	θ_{he} (°)	Stabilité d'émulsion
Perfluoroheptane	56,7	92	w/o instable, o/w stable
Dodécane	52,5	122	w/o instable, o/w stable
PDMS (0,65 cSt)	38,7	105	w/o instable, o/w stable
PDMS (50 cSt)	38	123	w/o stable, o/w stable
Toluène	36	125	w/o stable, o/w stable
Myristate de méthyle	25,3	164	Stabilité w/o diminue avec la fraction d'eau
Undécanol	9,5	160	w/o instable
Eugénol	9	144	Stabilité w/o diminue avec la fraction d'eau

Les mêmes mesures ont été effectuées en remplaçant l'eau par un solvant non-aqueux, en conservant le toluène comme phase grasse et les particules de silice d'hydrophobie intermédiaire comme stabilisants. Les résultats sont regroupés dans le Tableau 4. Dans ce cas, on voit que les meilleures conditions de stabilité sont obtenues pour les deux types d'émulsions formées avec l'eau. Le formamide permet de former une émulsion huile dans eau stable. L'éthylène glycol et le glycérol ne conviennent pas, on n'observe pas de formation d'émulsion. Donc la stabilité des émulsions dépend non seulement de la phase huileuse utilisée, mais également de la phase polaire choisie.

Tableau 4. Influence du type de phase polaire utilisée sur la stabilité des émulsions (Binks et Lumsdon, 2000b).

Phase polaire	γ_{he} (mN.m ⁻¹)	θ_{he} (°)	Stabilité émulsion
Eau	36	125	w/o stable, o/w stable
Ethylène glycol	8,8	106	Pas d'émulsification
Glycérol	20,1	122	Pas d'émulsification
Formamide	14,2	118	w/o instable, o/w stable

La distribution des particules entre les phases huileuse et aqueuse dépend des types de phase huileuse et aqueuse utilisés, et plus précisément de l'angle de contact et de la tension interfaciale huile/eau. Pour des tensions interfaciales de l'ordre de 36 mN.m⁻¹ (toluène - eau) et des particules de 10 nm, les particules hydrophiles ($\theta_{he} < 90^\circ$) sont retrouvées uniquement à

l'interface et dans l'eau. Les particules hydrophobes ($\theta_{he} > 90^\circ$) sont distribuées préférentiellement dans la phase huileuse. Pour les tensions interfaciales très basses, $0,05 \text{ mN.m}^{-1}$, la distribution peut avoir lieu dans deux phases (Binks, 2002c). Dans le cas des tensioactifs, les tensioactifs ioniques se distribuent dans l'eau. Les molécules de tensioactifs non ioniques avec des chaînes éthylénoxy se distribuent dans les deux phases sous forme monomérique, mais avec une distribution préférentielle dans la phase huileuse.

2.3.6 Taille et forme des particules

La taille des particules détermine leur potentiel à rester en suspension et leur adsorption à l'interface. Expérimentalement il a été prouvé que la diminution de taille des particules augmentait la stabilité des émulsions et diminuait la taille des gouttelettes jusqu'à une taille critique. Tambe et Sharma (1994) ont étudié des particules d'alumine de $4 \mu\text{m}$ et $37 \mu\text{m}$ avec le décane et l'eau. Les petites particules stabilisent l'émulsion alors que les plus grosses sont peu efficaces.

A ce jour, il n'y a pas d'étude systématique dans la littérature sur l'influence de la polydispersité des nanoparticules sur la stabilisation des émulsions de Pickering.

La forme et la rugosité de la surface des particules ont une influence sur leur mouillabilité. Ces deux facteurs influencent également l'hystérèse de la valeur de l'angle de contact.

Des particules sphériques sont utilisées comme des modèles de stabilisation d'émulsions de Pickering pour simplifier les calculs et l'analyse. En pratique, des particules stabilisantes sont rarement sphériques. Par exemple, des particules d'argile ont une forme de disques. Des particules de silice pyrogénée forment des agrégats tridimensionnels stables composés de particules sphériques (Yan et coll., 2001 ; Binks et Lumsdon, 1999). En ce moment il n'y a pas d'étude systématique sur le rôle de la forme des particules dans la stabilisation des émulsions de Pickering. C'est le facteur le moins compris.

2.4 Les applications des émulsions de Pickering

Même si le phénomène de la stabilisation des émulsions par les particules est connu depuis longtemps, leurs applications sont toujours en cours de développement. La connaissance des mécanismes de stabilisation des émulsions de Pickering est nécessaire dans plusieurs branches de l'industrie, quand la formation de ces émulsions est escomptée ou bien quand elle constitue un problème technologique. Dans ce chapitre nous présenterons des applications principales déjà existantes et des applications possibles dans le futur.

2.4.1 Les matériaux poreux

Le contrôle de l'évaporation des phases huileuse et aqueuse des émulsions est intéressant dans le cas des formulations de produits chimiques volatiles et dangereux, dans des procédés de séchage, et dans des autres procédés qui entraînent la libération d'ingrédients volatils tels que parfums et arômes de produits cosmétiques et alimentaires (Aranberri et coll., 2002). Il a été observé que l'huile émulsionnée s'évapore moins vite que l'huile non-émulsionnée. Après l'évaporation complète des deux phases liquides d'une émulsion de Pickering, le résidu est constitué de particules solides agrégées. Dans des conditions précises de séchage, elles peuvent former une matrice. La porosité de la matrice obtenue dépend du type de constituants de l'émulsion et de la distribution de taille des gouttelettes.

Des matériaux poreux aux propriétés intéressantes peuvent être préparés lors du séchage d'émulsions stabilisées par des particules solides. Ce type de matériaux est caractérisé par une rigidité importante, la capacité importante d'absorption des vapeurs, une résistance à la température et une grande surface spécifique. Par conséquent, ils peuvent être utilisés comme des supports de catalyseurs, capteurs de gaz et d'humidité. Dans la littérature, il existe des exemples de matériaux poreux en silice (Binks, 2002a ; Arditty et coll., 2004).

Ce type de matériaux peut aussi servir pour la préparation de mousse métallique, de mousse à partir de verre fondu et de mousse de ciment (Wu et coll., 1990). La nouvelle possibilité, est d'utiliser des émulsions stabilisées par des particules comme des supports de forme pour créer des répliques d'arrangements de particules autour des gouttelettes et ensuite préparer des matériaux poreux d'arrangement bien précis (Aveyard et coll., 2003a ; Velikov et Velev, 2006).

2.4.2 Les matériaux composites

Des émulsions de Pickering peuvent constituer une étape préalable pour obtenir des matériaux composites. La gouttelette d'émulsion peut être un milieu de réaction chimique, par exemple de polymérisation. De cette façon, on obtient un polymère sous des formes sphérique ou bien cylindrique. Les particules qui entourent les gouttelettes constituent la couche extérieure dans ce matériau composite. Le procédé avec utilisation des émulsions de Pickering comme support de forme permet de contrôler la microstructure de ces composites. Xiao et coll. (2007) ont obtenu de cette manière des matériaux composites de polyaniline et des nanoparticules d'oxyde de fer (Fe_3O_4); He et Yu (2007) ont fait de même avec de la silice. Liu et coll. (2006) ont obtenu des microsphères de polymère stabilisées par des nanoparticules de dioxyde de titane. Les matériaux de ce type peuvent être utilisés potentiellement comme photocatalyseurs pour la purification d'air et d'eau. Des microcapsules de silice avec des particules d'argile adsorbées à la surface ont été obtenues par Bon et Chen (2007). Les études récentes rapportent le contrôle de la nanostructure de microparticules d'oxydes métalliques de MgO , ZnO et CuO en utilisant des émulsions de Pickering comme support de forme pour leur préparation (He, 2005, 2006, 2007).

Un cas particulier utilisant des émulsions de Pickering comme support de forme est la préparation de colloïdosomes, c'est-à-dire de capsules composées de nanoparticules (Dinsmore et coll., 2002). Après préparation des émulsions, les phases aqueuse et huileuse sont éliminées par centrifugation. Ces capsules peuvent être de taille de l'ordre du micromètre ou du millimètre et leur élasticité et perméabilité sont contrôlées par la structure et la nature des particules (Velikov et Velev, 2006).

2.4.3 L'industrie du pétrole

Des émulsions eau-dans-pétrole sont un souci dans l'industrie pétrolière durant les étapes de récupération du pétrole. Ces émulsions sont stabilisées par des particules fines de roches. Lee (1999) a décrit la formation d'émulsions E/H avec de l'eau de mer et du pétrole brut. Ces émulsions peuvent être stabilisées par de l'argile et des particules de cires.

Dans des procédés d'extraction du bitume, des particules d'argile stabilisent des émulsions bitume-dans-eau pendant l'extraction (Levine et Sanford, 1985). Des asphaltènes qui ont une activité interfaciale participent avec des solides dans la stabilisation des émulsions eau-dans-bitume (Yan et coll., 1999).

La déstabilisation de ces émulsions pourrait améliorer le taux de récupération du pétrole (Menon et Wasan, 1988). Il a été démontré que la déstabilisation de ces types d'émulsions est très difficile, et nécessite l'ajout de quantités importantes de tensioactifs. De plus, la présence des particules fines pose des problèmes d'usure de l'appareillage dans cette branche de l'industrie.

2.4.4 L'industrie pharmaceutique et cosmétique

Pour des applications pharmaceutiques et cosmétiques, deux propriétés des émulsions de Pickering semblent être particulièrement intéressantes : la très bonne stabilité et des propriétés interfaciales spécifiques.

L'adsorption irréversible des particules à l'interface de la phase huileuse et aqueuse permet d'obtenir une très bonne stabilité des émulsions. Cela est particulièrement intéressant dans le cas des émulsions multiples, qui sont peu stables dans le cas des tensioactifs classiques. Des émulsions multiples sont une formulation intéressante dans l'application pharmaceutique et cosmétique (voir Chapitre 1). Barthel et coll. (2003) ont breveté la stabilisation des émulsions multiples à l'aide de particules de silice de deux types : plus et moins hydrophobe. Ils ont suggéré aussi que ce type de système peut servir pour la libération contrôlée des principes actifs.

L'assemblage de nanoparticules aux interfaces fluides, comme c'est le cas lors de la stabilisation des émulsions de Pickering, est une méthode pour former une coque autour des gouttelettes (Simovic et Prestidge, 2004 et 2007). Ce type de structure correspond aux systèmes d'encapsulation. La cinétique de libération du principe actif encapsulé peut être contrôlée, suivant la quantité de particules présentes à l'interface et la densité de la couche adsorbée.

Dans la littérature il existe peu de rapports sur des émulsions stabilisées par des particules comme véhicules de principes actifs pharmaceutiques et cosmétiques. Oza et Frank (1989a, b) ont étudié la libération de la lidocaïne depuis des émulsions multiples E/H/E stabilisées par un mélange de cellulose microcristalline et de tensioactifs. Des émulsions sèches stabilisées par des particules de silice hydrophile et hydrophobe contiennent la phase aqueuse et huileuse adsorbée sur la silice (Chambin et coll., 2000, 2002; Rollet et Bardou, 2000). Plusieurs

auteurs ont suggéré que la présence des particules solides à l'interface dans des émulsions peut permettre une libération contrôlée des électrolytes à partir d'émulsions multiples car la structure de l'interface est plus étanche que dans le cas d'adsorption de tensioactif à l'interface (Garti, 1997a,b ; Barthel et coll., 2003 ; Binks, 2002b).

Simovic et Prestidge (2007) ont récemment effectué l'étude de libération d'une molécule modèle lipophile à partir des gouttelettes d'une émulsion H/E stabilisée par des particules de silice. La vitesse de libération dans un milieu aqueux a été reliée à la densité et à l'épaisseur de la couche de silice autour de gouttelettes de polydiméthylsiloxane (PDMS). Avec une densité moins importante, la libération a été plus rapide. La densité de la couche de silice a été contrôlée par l'ajustement de la concentration des électrolytes dans la formulation.

De plus, la présence des particules dans la formulation peut renforcer la protection contre les UV. Des études ont été menées pour obtenir des émulsions stabilisées exclusivement par des particules de dioxyde de titane pour obtenir des émulsions sans tensioactif et avec une protection solaire forte (Stiller et coll., 2004 ; Gers-Barlag et Müller, 2004).

Enfin, l'ajout des particules dans des formulations cosmétiques peut améliorer leur texture et leur toucher. Dans ce cas, l'utilisation de particules solides à la place des tensioactifs pour la stabilisation des émulsions permet de créer des formulations innovantes. Ce sujet est l'objet d'intérêt des industriels et des brevets ont été déposés. Le plus souvent des particules de silice pyrogénée sont utilisées (Collin et Candau, 1997 ; Gers-Barlag et Müller, 2004) mais aussi de dioxyde de titane et de zinc (Gers-Barlag et Müller, 2004). Les brevets revendiquent la stabilisation des émulsions en absence de tensioactif, mais aussi l'effet matifiant sur la peau.

Partie expérimentale

Introduction

Le travail présenté dans la partie expérimentale de cette thèse est divisé en deux parties majeures :

1. Une étude de formulation couplée à une étude physicochimique.

Les paramètres physicochimiques susceptibles de permettre une stabilité maximale des émulsions de Pickering à base de silices de caractère hydrophile ou hydrophobes variables ont été étudiés selon la nature qualitative et quantitative des composants des émulsions.

Dans un premier temps, nous étudierons l'influence des paramètres d'émulsification sur les propriétés des émulsions stabilisées avec de la silice pyrogénée partiellement hydrophobe. L'influence du rapport de la quantité d'huile sur la quantité de la silice sur la distribution granulométrique des émulsions H/E sera étudiée. Nous présentons aussi la détection de la silice dans la phase externe d'émulsion avec la diffusion de la lumière.

Ensuite, nous avons découvert que la silice pyrogénée complètement hydrophile stabilisait des émulsions de type H/E, sans l'addition d'électrolytes ou de tensioactifs et avec un procédé d'émulsification classique. Les facteurs influençant la stabilité des émulsions de Pickering tels que l'angle de contact entre trois phases et la polarité de la phase huileuse seront étudiées.

Nous présenterons aussi les études du comportement rhéologique des émulsions, en régime permanent et à vitesse imposée. L'effet d'ajout d'électrolytes dans la formulation, du pourcentage de la silice et de la phase huileuse sur la stabilité des émulsions et sur leurs propriétés rhéologiques sera étudié.

Cette partie du travail a donné lieu à 2 articles et 1 brevet français (N° 70840BFR77LS).

2. Une étude biopharmaceutique.

Dans cette partie, des études in vitro en cellules de Franz ont été effectuées afin d'apprécier la perméation puis la distribution d'actifs hydrophiles et lipophiles présents uniquement en phase interne des émulsions comparativement à des émulsions stabilisées avec des tensioactifs. La question posée est la suivante : quel est le rôle de l'interface solide sur la libération des actifs modèles emprisonnés en phase interne ?

Afin de valoriser les émulsions de Pickering en tant que formulation pour l'application cutanée, les études d'absorption cutanée des principes actifs modèles ont été effectuées.

Les émulsions de type H/E et E/H stabilisées par des particules de silice pyrogénée partiellement hydrophobes ont été préparées. Les émulsions stabilisées par des molécules de tensioactifs, avec la composition la plus similaire possible, sauf l'agent stabilisant, ont été aussi formulées. Les formulations ont été optimisées afin d'obtenir la même distribution granulométrique et la même viscosité.

Les émulsions de type E/H contenaient de la caféine comme molécule modèle hydrophile, et les émulsions de type H/E du rétinol comme molécule modèle lipophile. Les études d'absorption cutanée ont été effectuées sur la peau du porc en cellules de Franz pendant 24 heures.

Cette partie du travail a donné lieu à 2 articles.

Chapitre 3

L'étude physico-chimique des émulsions stabilisées par la silice modifiée

3.1 Introduction

Les émulsions de Pickering peuvent être stabilisées avec des particules de silice pyrogénée partiellement hydrophobes (modifiées). L'état de dispersion de ces particules et leur quantité relative par rapport à la quantité de la phase dispersée d'émulsion influencent la taille des gouttelettes d'émulsion. Dans ce chapitre, nous étudions l'influence de la quantité de particules, de leur nature et de la nature de la phase huileuse sur le contrôle de la taille des gouttelettes.

De nombreux auteurs montrent que l'adsorption des particules solides sur la surface des gouttelettes est très forte et que, par conséquent, la totalité des particules est ancrée à la surface. Certains autres auteurs ont montré que même pour une quantité des particules importante, la surface des gouttelettes n'est pas entièrement recouverte, et pourtant des émulsions sont stables. Un équilibre est créé avec une certaine quantité de particules dans la phase externe d'émulsion. Des particules dans la phase externe peuvent contribuer à la stabilisation d'émulsion par la formation d'un réseau tridimensionnel autour de gouttelettes (Simovic et Prestidge, 2003a,b, 2004 ; Prestidge et coll., 2004).

Le diamètre moyen de gouttelettes, D , dépend de l'aire interfaciale par unité de volume d'émulsion A/V , et de la fraction volumique de la phase dispersée ϕ_v :

$$D = \frac{6\phi_v V}{A} \quad \text{Eq. 1}$$

Si la quantité de particules décide de la stabilisation de l'aire interfaciale créée pendant l'émulsification, alors le diamètre des gouttelettes dépend du rapport silice sur huile. Pour des émulsions de Pickering, il a été démontré qu'une quantité plus importante de particules dans la formulation permet d'obtenir des gouttelettes de taille plus petite (Tambe et Sharma, 1994 ; Aveyard et coll., 2003b ; Arditty et coll., 2003).

Pour des quantités faibles en particules, dans des conditions d'émulsification données, il est possible que la totalité d'interface créée n'est pas recouverte de particules. Arditty et coll. (2003, 2004, 2005) ont démontré que dans ce cas, les émulsions avec des gouttelettes de taille micrométrique, subissaient le phénomène de coalescence limitée, jusqu'à atteindre la taille millimétrique. Autrement dit, la coalescence des gouttelettes entraîne la diminution de l'aire interfaciale et la coalescence continue jusqu'à ce que la surface des gouttelettes soit complètement recouverte de particules.

Dans d'autres études, le phénomène de coalescence limitée n'a pas été observé. En particulier, les données de Binks et Whitby (2004) sur des émulsions fines ne montrent pas la variation linéaire espérée (selon l'Eq. 1) de $1/D$ en fonction de la concentration de silice (figure ci-dessous et fichier joint). Les émulsions sont stables même pour des taux de recouvrement faibles en silice (Figure 1).

*L'image étant protégée par des droits d'auteur, veuillez vous référer à l'article original
(Binks et Whitby, 2004)*

Figure 1. La relation $1/D$ en fonction de concentration en silice hydrophobe pour une émulsion avec 33 % de phase huileuse (polydiméthylsiloxane, 350 cSt). La phase aqueuse contient 0,01 M NaCl. Adapté de Binks et Whitby (2004).

Cependant, quelques aspects comme le contrôle de la taille des gouttelettes par la quantité de silice, n'est toujours pas explicitement expliqué dans la littérature : l'aire interfaciale est-elle proportionnelle à la quantité de la silice adsorbée à l'interface ? Quel sont les conséquences du recouvrement partiel ? Que deviennent les particules si le procédé d'émulsification n'est pas assez efficace pour créer l'aire interfaciale nécessaire pour les accueillir ?

Dans ce chapitre, nous présentons le contrôle de la taille des gouttelettes par la concentration en silice. Nous avons travaillé avec deux types de silice modifiée, une très hydrophobe (55 % de groupements hydroxyles libres) et une moyennement hydrophobe (71 % de groupements hydroxyles libres). L'importance du rapport huile/silice a été démontrée par la variation de contenu en silice à quantité d'huile fixée, et par la variation de la concentration en huile à quantité de silice fixée. L'effet de partage des particules de silice entre la phase externe d'émulsion et l'interface a été étudié par l'analyse des données de distribution de taille des particules et gouttelettes, et notamment aux concentrations en silice élevées. L'agrégation des particules de silice a été étudiée par la combinaison de la centrifugation des émulsions, la diffusion de la lumière aux petits angles et la spectroscopie infrarouge.

3.2 Partie expérimentale

La partie expérimentale est présentée sous la forme d'un article soumis bientôt pour publication. L'article étant protégé par des droits d'auteur, veuillez vous référer à l'article original pour les résultats de la partie expérimentale.

3.2 Conclusion

Cette étude a démontré que la taille des gouttelettes d'émulsion de Pickering dépend des quantités relatives en particules et en huile. La variation de la quantité de particules à quantité en huile fixée, et la variation de contenu en huile à quantité de silice fixée donnent des résultats équivalents.

La stabilité des émulsions est faible pour des rapports silice/huile faibles. Pour les rapports intermédiaires, la stabilité est satisfaisante et on peut contrôler la taille des gouttelettes par la variation du taux de silice. Pour des rapports silice/huile importants, on peut obtenir des tailles de gouttelettes fines et l'excès de silice dans la phase externe d'émulsion est important. Dans ce troisième cas, la taille des gouttelettes peut être contrôlée avec des procédés d'émulsification variés. La silice moyennement hydrophobe a donné le recouvrement le plus dense de l'interface des gouttelettes d'huile de silicone. La silice plus hydrophobe a donné le taux de recouvrement le plus faible.

L'agrégation des particules de silice contribue à la stabilisation des émulsions de Pickering. Ce type de structure est capable de retenir des molécules d'huile à l'intérieur de la structure grâce aux interactions spécifiques. Des études en infrarouge ont confirmé la présence des molécules d'huile adsorbées sur la silice et mis en évidence la présence d'huile libre absorbée par condensation capillaire. Ce mécanisme peut contribuer à la stabilisation de l'interface, mais aussi à l'agrégation des particules de silice dans la phase externe de l'émulsion.

Chapitre 4

L'étude physico-chimique des émulsions stabilisées par la silice non-modifiée

4.1 Introduction

Dans ce chapitre, nous présenterons la possibilité de stabiliser les émulsions huile-dans-eau avec des particules de silice pyrogénée non-modifiée. Ce type de silice est totalement hydrophile, ce qui suggère l'impossibilité d'obtenir le mouillage partiel des particules par la phase aqueuse et par la phase huileuse de l'émulsion.

Selon la littérature, pour obtenir des émulsions stables avec ce type de silice, des conditions très particulières de préparation ont été proposées. Certains auteurs ont recherché à obtenir avec les silices hydrophiles des émulsions de Pickering en présence de phase huileuse peu polaire (Binks et Lumsdon, 1999 ; Prestidge et Simovic, 2006 ; Prestidge et coll., 2004 ; Simovic et Prestidge, 2004). Pour des émulsions avec le toluène comme phase huileuse, le système requiert l'ajout de LaCl_3 pour être stable (Binks et Lumsdon, 1999). Prestidge et Simovic (2006) ont obtenu des émulsions stables avec l'Aerosil[®]200 en présence de polydiméthylsiloxane uniquement à pH alcalin (pH = 9) et en présence d'électrolytes (NaCl). Certains auteurs ont utilisé autres stabilisateurs additionnels (polymères ou tensioactifs) pour améliorer la stabilité d'émulsions de Pickering formulées avec de la silice non modifiée. Les particules de la silice nue sous la forme de dispersion Ludox[®]HS40 étaient étudiées pour la préparation des émulsions avec l'huile de paraffine. Un stabilisateur additionnel (polivinylopyrrolidone ou bromure de cetyltriméthylammonium) était nécessaire pour obtenir des émulsions suffisamment stables (Hassander et coll., 1989). Binks et Whitby (2005) ont essayé de changer la polarité de la phase huileuse des émulsions pour améliorer la stabilité des émulsions de Pickering. La silice hydrophile précipitée de taille comprise entre

25 nm et 34 nm était étudiée. La phase huileuse était composée d'un mélange de myristate d'isopropyle/heptane, et l'émulsion était formulée, à pH 3 et avec 4 % en masse de silice. 10 % de l'émulsion avait subi une coalescence après préparation. Dans ce chapitre nous démontrons que la stabilisation satisfaisante des émulsions est obtenue sans l'addition d'électrolytes, de polymères ou de tensioactifs et sans changement de pH.

Xu et coll. (2005) ont obtenu des émulsions stables en utilisant des particules de silice hydrophile par un procédé d'émulsification par extrusion dans des microcanaux. Nous avons démontré qu'avec des procédés classiques d'émulsification et en utilisant des phases huileuses polaires une stabilisation satisfaisante des émulsions était obtenue.

Dans ce chapitre, l'influence de la polarité de la phase huileuse et de la concentration en silice sur la stabilité d'émulsion et la taille des gouttelettes est étudiée en détail. Nous avons identifié les huiles favorables qui sont de nature polaire. Afin de mieux décrire les huiles favorables, nous avons recherché un critère qui permette la sélection pratique de telles huiles, c'est à dire une propriété physicochimique de ces huiles qui soit facile à mesurer. Afin de rechercher les paramètres critiques qui gouvernent la stabilisation de ces émulsions, nous avons effectué des mesures de tension interfaciale de la phase huileuse avec de l'eau et des mesures de mouillage de la silice nue par l'huile et l'eau; ces dernières mesures d'angle de contact ont été réalisées sur la surface plane de wafers de silicium. Ces résultats sont comparés aux calculs de valeurs de l'angle de contact estimés selon une méthode proposée par Binks et Clint (2002).

4.2 Partie expérimentale

La partie expérimentale est présentée sous la forme d'un article accepté pour publication à *Colloids and Surfaces A: Physicochemical Aspects*. Cette partie a fait aussi l'objet d'un brevet N°70840BFR77LS. Ces articles étant protégés par des droits d'auteur, veuillez vous référer aux articles originaux pour les résultats de la partie expérimentale.

4.3 Conclusion

Des émulsions de type huile-dans-eau stabilisées exclusivement par des particules de silice hydrophile ont été préparées avec des huiles polaires comme constituants de la phase huileuse. Les procédés classiques d'émulsification ont été utilisés : des ultrasons et des systèmes de type rotor-stator.

Dans la série d'huiles étudiées, uniquement les huiles les plus polaires ont permis d'obtenir des émulsions stables sans séparation de phases pendant au moins 18 mois de stockage à la température ambiante. Ces huiles sont notamment l'acétate d'éthyle ; le lactate de butyle ; le butanol ; l'adipate de diéthyle, de diisopropyle et de diisobutyle. Les huiles moins polaires testées ne donnent pas d'émulsions stables: l'adipate, le succinate, le laurate et palmitate de diethylhexyle ; le benzoate d'octyle ; le triglycéride caprylique-caprique ; huile de silicone et huile minérale. La polarité des huiles a été décrite par la valeur de la tension interfaciale avec de l'eau. Des huiles ou des mélanges d'huiles présentant une tension interfaciale avec l'eau inférieure à 15 mN.m^{-1} ont permis la stabilisation des émulsions huile-dans-eau.

Nous avons aussi effectué des mesures de l'angle de contact sur une surface plane de silice hydrophile. Dans un système à trois phases (silice-huile-eau), le très bon mouillage de la silice par la phase huileuse a été observé. Cela constitue un résultat surprenant, parce que l'eau est plus polaire que les huiles et que dans ce cas le sens préféré des émulsions serait plutôt eau-dans-huile. Dans notre cas, toutes les émulsions ont été préparées avec 20 % de phase huileuse et ont été de sens huile-dans-eau. Cependant, il est possible que la mesure de l'angle de contact sur une surface plane ne reflète pas les phénomènes qui ont lieu pendant la stabilisation des émulsions par des agrégats de particules de taille nanométrique.

Les mesures de l'angle de contact ont été comparées aux valeurs calculées théoriquement à partir des valeurs d'énergie de surface. Pour toute la série d'huiles étudiées, les valeurs ont été similaires et cela n'a pas permis d'obtenir un critère de sélection des huiles qui permettent la stabilisation des émulsions. De plus, pour les huiles les plus polaires (le butanol, le lactate de butyle, l'acétate d'éthyle) le système d'équations qui relie la tension interfaciale huile-eau et les composantes de dispersion et polaire de la tension superficielle de l'huile n'a pas de solution; il n'est alors pas possible d'appliquer la méthode de Binks et Clint qui repose sur les hypothèses de Owens - Wendt.

Une théorie sur le mécanisme de stabilisation d'émulsion avec des huiles polaires a été présentée par Binks et Whitby (2005). Les groupements polaires des molécules de la phase huileuse interagissent avec les groupes hydroxyles de la silice en surface. Les études en spectroscopie infrarouge ont démontré que les triglycérides, les esters et les cétones peuvent s'adsorber sur l'interface silice-phase huileuse par liaison hydrogène entre les groupements OH et le groupe carbonyle. Cela crée une certaine hydrophobicité des particules de silice par l'adsorption des molécules de la phase huileuse, permettant l'adsorption des particules à l'interface.

Généralement, la stabilisation des émulsions avec des huiles très polaires à l'aide de tensioactifs est difficile. La stabilisation avec de la silice hydrophile est une alternative, potentiellement intéressante dans l'industrie chimique et dans la formulation des encres et des peintures. Les travaux présentés dans ce chapitre ont conduit au dépôt d'un brevet français (Frelichowska et coll., 2008, demande de dépôt N° 70840BFR77LS).

Chapitre 5

L'étude du comportement rhéologique des émulsions de Pickering

5.1 Introduction

Les émulsions de Pickering sont stabilisées par des particules solides. Puisque l'interface huile-eau est rigide, nous pouvons attendre que ce paramètre ait de l'influence sur le comportement rhéologique des émulsions.

Les émulsions de Pickering stabilisées par la silice peuvent avoir une viscosité relativement importante par rapport à la faible concentration de particules utilisée (quelques pourcent massique). Le comportement rhéologique est influencé par la présence éventuelle de particules solides en excès dans la phase continue. Les gouttelettes d'huile sont alors capturées dans le réseau de particules et leur mobilité est réduite. Dans de nombreux cas, une émulsion de Pickering a la consistance d'une crème et ne s'écoule pas, même à faible fraction de volume de phase dispersée (Aveyard et coll., 2003a ; Lagaly et coll., 1999).

Le comportement de l'écoulement et de la déformation des émulsions stabilisées par des particules dépend de facteurs qui affectent la structure de l'émulsion : la taille et la forme des gouttes, la fraction de volume de la phase dispersée, la concentration en particules, la structure de la région interfaciale et la nature des interactions entre les particules et les gouttes dans la phase continue (Binks et coll., 2005).

De plus, il est connu que les émulsions flocculées peuvent avoir un comportement rhéologique "à seuil", à cause de la formation d'un réseau tridimensionnel (gel) entre les particules (ou les gouttelettes). Cela peut supprimer la sédimentation et le crémage. La limite d'écoulement augmente avec la fraction volumique de particules (ou de gouttelettes) et est dépend fortement de l'équilibre entre les interactions attractives et répulsives qui sont à leur tour influencées par la présence d'électrolytes (Horozov et coll., 2007).

Dans les études précédentes, il a été démontré que des émulsions de Pickering avec des particules de silice pyrogénée ont un comportement rhéofluidifiant avec un seuil d'écoulement. Des émulsions de Pickering ont également des propriétés élastiques. L'élasticité résulte de la déformation des surfaces des gouttelettes due à leur empilement dans le cas des émulsions contenant une concentration d'huile importante. Pour déformer les gouttes, il faut déformer la surface des gouttelettes qui a une certaine rigidité (Horozov et coll., 2007 ; Torres et coll., 2007). Le comportement rhéologique est aussi influencé en présence d'électrolytes dans la phase aqueuse d'émulsion (Gottschalk-Gaudig, 2007).

Dans ce chapitre, nous présentons l'étude du comportement rhéologique des émulsions huile-dans-eau en fonction de concentration en électrolyte et en huile. Nous avons observé l'épaississement important de certaines émulsions en fonction de l'ajout d'électrolyte (NaCl). Après la publication de Horozov et coll. (2007) qui décrit exactement ce phénomène, nous avons porté notre attention sur deux aspects peu étudiés par Horozov et coll.:

- L'étude systématique de l'influence des électrolytes par des mesures rhéologiques en régime permanent,
- L'influence de la concentration d'huile sur la manifestation de l'épaississement par le sel ajouté.

5.2 Rappels théoriques sur la rhéologie

L'étude du comportement rhéologique consiste à mesurer la vitesse de déformation d'un corps sous l'influence d'une force extérieure. La sollicitation appliquée est généralement un cisaillement. Comme résultat, on obtient alors une valeur de contrainte en fonction du gradient de vitesse (ou vitesse de déformation) appliqué. Cette fonction caractérise les propriétés d'écoulement du matériau.

La relation générale entre la contrainte de cisaillement (*shear stress*) τ et la déformation (*shear strain*) γ est :

$$\tau = G\gamma \quad \text{Eq. 1}$$

où G est le module complexe. G comprend une partie réelle G' , le module élastique (ou module de conservation, *storage modulus*) qui représente la réponse élastique à la sollicitation et une partie imaginaire G'' , le module visqueux (ou module de perte, *loss modulus*) qui

exprime la réponse visqueuse ($G = G' + iG''$). Pour un solide élastique, $G'' = 0$ (ou $G' \gg G''$); pour un liquide, $G' = 0$ (ou $G'' \gg G'$); G' et G'' ont des valeurs significatives pour des matériaux viscoélastiques (pâteux). Le rapport est égal à la tangente de l'angle de perte δ :

$\text{tg } \delta = \frac{G''}{G'}$. Un échantillon est qualifié de liquide viscoélastique si $G' < G''$ ($\text{tg } \delta < 1$) ou de gel

si $G'' > G'$ ($\text{tg } \delta > 1$). Le gradient de vitesse ou vitesse de déformation (*shear rate*) est $\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt}$.

La viscosité η (Pa.s) est exprimée par le rapport de la contrainte sur le gradient de vitesse :

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad \text{Eq. 2}$$

η et G'' sont liés par $\eta = \frac{G''}{\omega}$ en régime sinusoïdal où ω est la pulsation ($\omega = 2\pi \times \text{fréquence}$).

Le comportement rhéologique est représenté soit sous la forme d'une relation entre la contrainte et la vitesse de cisaillement, soit sous la forme d'une relation entre la viscosité et la vitesse de cisaillement.

Il existe deux méthodes classiques de mesure du comportement rhéologique :

- a) en régime permanent, quand un mobile effectue des mouvements rotatifs dans une seule direction dans le milieu étudié. Il existe deux modes de contrôle de ce mouvement : soit à vitesse imposée (où on mesure la contrainte), ou à contrainte imposée (où on mesure la vitesse). Le résultat de cette mesure est une courbe d'écoulement.
- b) en régime oscillatoire, quand la direction des mouvements rotatifs du mobile change périodiquement. Le résultat de cette mesure est un spectre en fréquence des modules élastique et visqueux (G' et G'') du matériau étudié.

Sous l'influence de la force extérieure, les matériaux étudiés peuvent présenter un des trois comportements classiques en rhéologie :

- a) le comportement Newtonien, qui est celui des liquides simples. La viscosité est constante en fonction de la force appliquée, et elle ne dépend pas du gradient de vitesse. La courbe contrainte en fonction du gradient de vitesse est alors une droite.
- b) le comportement rhéoépaississant, où la viscosité augmente en fonction de la vitesse d'écoulement. Ce comportement est très rare. On l'obtient avec certaines formulations

de suspensions de suspensions de particules anisotropes (argiles) où quand l'écoulement provoque la floculation des suspensions.

- c) le comportement rhéofluidifiant (ou pseudo-plastique), où la viscosité diminue quand le gradient de vitesse augmente. L'écoulement est donc plus facile avec l'augmentation du cisaillement. Le comportement rhéofluidifiant est le plus fréquent dans le domaine des émulsions. C'est celui que nous allons rencontrer dans cette étude.

Un cas particulier est le comportement à seuil de contrainte (ou plastique) quand il existe une contrainte critique. Le matériau ne s'écoule qu'au delà de cette contrainte critique qui est appelée : *le seuil d'écoulement*.

La présentation d'un rhéogramme sous la forme d'une relation entre la viscosité et la vitesse de cisaillement permet d'observer les plateaux newtoniens, c'est-à-dire des régimes où l'écoulement devient newtonien (Figure 1). Il est possible de déterminer la contrainte du seuil d'écoulement τ_c (Pa) selon le modèle de Bingham (Eq. 3) :

$$\tau = \tau_c + \eta_{pl} \dot{\gamma} \quad \text{Eq. 3}$$

Où τ est la contrainte (Pa), η_{pl} est la viscosité plastique (Pa.s) et $\dot{\gamma}$ est la vitesse de cisaillement (s^{-1}).

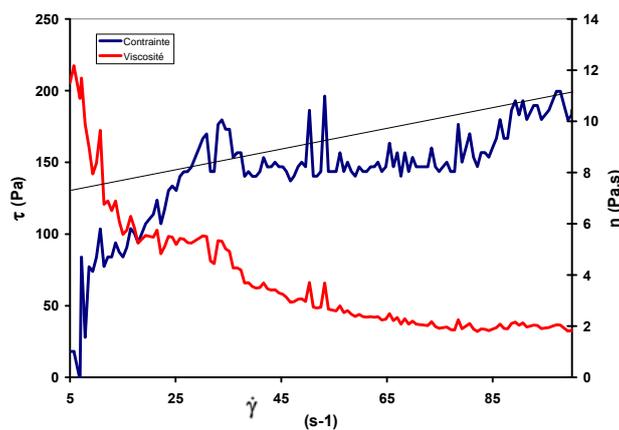


Figure 1. Courbes expérimentales représentatives de l'écoulement des émulsions de Pickering. En rouge $\eta = f(\dot{\gamma})$; en bleu $\tau = f(\dot{\gamma})$; en noir tangente à la courbe d'écoulement $\tau = \tau_c + \eta_{pl} \times \dot{\gamma}$.

La contrainte du seuil d'écoulement (τ_c) correspond à la force nécessaire pour vaincre les forces d'interaction entre les particules en suspension, elle varie en fonction de la nature des interactions et de leur fréquence. Lorsqu'on s'approche de la fraction volumique d'empilement compact, on peut s'attendre à observer interactions entre particules plus importantes car les particules sont en contact permanent. Pour calculer le seuil d'écoulement, on trace la tangente (droite noire sur la Figure 1) à la zone linéaire de la courbe d'écoulement : $\tau = f(\dot{\gamma})$. Le seuil d'écoulement correspond à l'ordonnée à l'origine de cette droite.

De plus, à l'aide de cette tangente nous pouvons également déterminer la valeur de la viscosité plastique η_{pl} qui correspond à la pente de la droite. Enfin, nous pouvons également calculer la valeur de la viscosité à vitesse infinie (η_∞) qui correspond à la viscosité du pallier observé aux fortes vitesses de cisaillement dans la courbe : $\eta = f(\dot{\gamma})$. Cette viscosité pourra ensuite être comparée à la viscosité η calculée d'après la loi de Krieger-Dougherty (1959) :

$$\eta = \eta_s \left(1 - \frac{\phi}{\phi_m} \right)^{-[\eta]\phi_m} \quad \text{Eq. 4}$$

Où ϕ_m est la fraction volumique à empilement compact égale à 0,66, $[\eta]$ est la viscosité intrinsèque égale à 2,5, ϕ est la fraction de phase dispersée, η_s est la viscosité du solvant pur.

Si on prend comme exemple les courbes représentées sur la Figure 1 et que l'on trace la tangente à la courbe $\tau = f(\dot{\gamma})$, on obtient les valeurs suivantes : $\tau_c = 130$ Pa, $\eta_{pl} = 0,77$ Pa.s, $\eta_\infty = 1,8$ Pa.s. Dans les études présentées dans les paragraphes suivants nous allons donc chercher à comparer ces valeurs.

Dans ce chapitre, nous étudions les émulsions huile-dans-eau stabilisées par des particules de silice pyrogénée partiellement hydrophobe. La phase huileuse est constituée d'huile silicone. Nous étudions le comportement rhéologique en fonction des concentrations en électrolyte et en huile. Ces études sont réalisées en régime permanent, à vitesse imposée. Nous allons tenter

de décider quel facteur influence le plus les propriétés rhéologiques : la présence d'électrolytes ou la concentration en huile.

5.3 Partie expérimentale

5.3.1 Matériel et méthodes

5.3.1.1 Produits

Nous avons utilisé de l'eau déminéralisée, l'huile silicone le poly(diméthylsiloxane) (viscosité 20 cSt, nom commercial : DMP S2X , Sigma Aldrich, Allemagne) et la silice pyrogénée hydrophobe (HDK[®] H30 Wacker Chemie, Allemagne) ayant une quantité relative de groupement silanols (SiOH) libres à la surface de 48 %.

5.3.1.2 Préparation des suspensions de silice

Les suspensions ont été préparées à partir de particules de silice hydrophobes et d'eau déminéralisée. Le mélange particules de silice-eau déminéralisé est préparé sous agitation magnétique, jusqu'à ce que la totalité de la silice soit mouillée par l'eau (environ 4-5 jours). Ensuite on soumet la dispersion aux ultrasons pendant 2 minutes (Sonics VibraCell, 500W, amplitude de 80 %). La taille des particules de silice est mesurée à l'aide d'un granulomètre laser (Coulter LS 230, Beckman). Selon ce procédé nous avons réalisé plusieurs suspensions avec différentes concentrations en particules de silice : 1 %, 3 % et 5 % en masse.

5.3.1.3 Emulsification

Les émulsions étudiées sont composées d'un mélange contenant la suspension de silice dans l'eau 1%, 3% ou 5% et l'huile silicone, dont on fait varier la concentration en utilisant successivement : 10%, 20%, 30%, 40%, 50% et 60%.

En résumé, on peut regrouper les séries d'émulsions et leur formulation par étude menées :

- 1) Etude de l'influence de l'ajout de NaCl : pour toutes les émulsions, on mélange 90 g de suspension aqueuse de silice (1, 3 ou 5 %) et 10 g de poly(diméthylsiloxane). Après l'émulsification, on ajoute une quantité connue de chlorure de sodium. On utilise une gamme très large de concentrations en chlorure de sodium. Dans chaque série d'émulsion nous avons donc tout d'abord réalisé un échantillon de référence sans NaCl, puis nous avons ajouté le chlorure de sodium aux concentrations suivantes : 0,5 ; 5 ; 50 ; 500 et 5000 mmol/L. Une fois l'électrolyte ajouté, on agite l'échantillon à

l'aide d'un agitateur magnétique pendant environ 30 minutes pour obtenir la dissolution complète du NaCl dans le mélange.

- 2) Etude de l'influence de l'huile : dans ce cas on modifie la quantité d'huile. La formulation de la série d'émulsion est présentée dans le Tableau 1.

Tableau 1. Composition des émulsions avec variation de l'huile et du sel.

Masse d'huile (g)	Masse de suspension aqueuse de silice (g)	Masse de NaCl (g)
10	90	$2,9 \cdot 10^{-3}$
10	90	$290 \cdot 10^{-3}$
20	80	$2,9 \cdot 10^{-3}$
20	80	$290 \cdot 10^{-3}$
30	70	$2,9 \cdot 10^{-3}$
30	70	$290 \cdot 10^{-3}$
40	60	$2,9 \cdot 10^{-3}$
40	60	$290 \cdot 10^{-3}$
50	50	$2,9 \cdot 10^{-3}$
50	50	$290 \cdot 10^{-3}$
60	40	$2,9 \cdot 10^{-3}$
60	40	$290 \cdot 10^{-3}$

On réalise l'émulsification à l'aide d'un mélangeur de type rotor-stator Ultra-Turrax[®] T25 (Ika-Janke-Kunkel, Allemagne), avec une tige de 18 mm de diamètre et à une vitesse de 22000 rpm. Pour les mélanges de 100g, l'agitation dure 3 minutes.

On répartit ensuite l'échantillon dans différents récipients munis d'un couvercle :

- Des boîtes de stockage de 4,5 cm de diamètre environ où on place l'émulsion sur une épaisseur de 1,3 cm environ. Ces échantillons seront utilisés pour les mesures rhéologiques.
- Des vials de 2 cm de diamètre, dans lesquels on dispose l'échantillon sur 1,5 cm de hauteur. Ces vials vont par la suite nous permettre de réaliser une étude visuelle de l'évolution de l'écoulement dans le temps.

5.3.1.4 Mesure de granulométrie

Un granulomètre laser COULTER LS 230 (Beckman Coulter, USA) a été utilisé. Il permet la mesure de la distribution granulométrique de 0,04 à 2000 μm , nous permettant ainsi de mesurer la taille des particules dans les suspensions (inférieure à 1 μm) et la taille des

gouttelettes d'émulsion (supérieure à 1 μm). L'indice de réfraction des particules de silice est de 1,46 et celui de l'eau est 1,33. La mesure de taille a été réalisée immédiatement après la préparation des émulsions et 3 semaines plus tard afin de déterminer la formation d'agrégats et donc la présence d'un phénomène de floculation.

5.3.1.5 Suivi visuel de la gélification et de la stabilité

Afin de déterminer le temps de gélification et la stabilité des différentes émulsions formulées, nous avons réalisé un suivi visuel des échantillons au cours du temps. En effet, une fois l'émulsion formulée, on la répartit dans deux vials de 2 cm de diamètre, sur 1,5 cm de hauteur. Ces vials nous permettent de réaliser un suivi visuel dans le temps à l'aide de photographies et de déterminer la stabilité et le crémage. On réalise ensuite des photos en inclinant le vial de 45° environ pour déterminer la présence ou non d'un écoulement. Si on n'observe aucun écoulement on considère alors que l'émulsion est gélifiée.

5.3.1.6 Centrifugation

On réalise la centrifugation à l'aide de l'Ultracentrifugeuse Optima MAX-E (Beckman, USA) sur différents échantillons non gélifiés, afin d'accélérer les phénomènes de crémage et de sédimentation. Les paramètres de centrifugation sont : la vitesse de 10000 rpm, la durée de 20 minutes et la température de 20°C. On récupère les échantillons crémés après la centrifugation. On prélève la crème de chaque échantillon et on la dispose dans un récipient pour la laisser gélifier. On réalisera par la suite des mesures de rhéologie sur ces gels.

5.3.1.7 Rhéologie des émulsions

Les mesures rhéologiques ont été faites avec un rhéomètre Rheomat 180 (Lamy, France), équipé d'un système cône-cône. L'échantillon est placé sur le support et le cône de mesure est mis en position. Pour réaliser la mesure on choisit une gamme de vitesses allant de 5 à 100 tours par minutes sur une durée de 300 secondes. On obtient pour chaque mesure la courbe représentant l'évolution de la viscosité en fonction du gradient de vitesse.

5.3.2 Résultats et discussion

Nous avons travaillé avec différentes formulations d'émulsion. Ces émulsions étaient toutes de type huile-dans-eau. Les modifications de formulation que nous avons réalisées concernaient :

- la concentration en silice de la suspension utilisée pour former l'émulsion,
- la concentration en sel,
- la concentration en huile.

Ainsi, nous avons pu étudier l'effet de certaines modifications de la composition des émulsions stabilisées par des particules de silice hydrophobes sur la stabilité, la granulométrie, l'évolution du comportement d'écoulement dans le temps et les propriétés rhéologiques.

5.3.2.1 Formulation et caractérisation des émulsions

La première partie de l'étude a consisté à préparer des séries d'émulsions avec différentes concentrations de silice, chlorure de sodium et huile, afin d'étudier leur stabilité. Les résultats obtenus nous ont permis de choisir, parmi les séries d'émulsions, la formulation la plus stable en apparence et la concentration en chlorure de sodium optimale pour étudier ensuite les propriétés rhéologiques.

5.3.2.1.1 Emulsions formulées avec la suspension à 1% en poids de silice

Les émulsions ont tout d'abord été formulées à l'aide de 90 % de la suspension contenant 1% en poids de silice hydrophobe et 10 % d'huile de silicone. Nous leur avons ensuite ajouté différentes concentrations de chlorure de sodium : 0 ; 0,5 ; 5 ; 50 ; 500 et 5000 mmol/L. La différence de stabilité au crémage des échantillons après trois semaines est représentée sur la Figure 2 et les résultats obtenus après les mesures de granulométrie sont regroupés dans le Tableau 2.

Les échantillons présentent le crémage (Figure 2). Pour certains échantillons comme le 1a et le 1b, on observe en plus dans la partie du bas une zone plus trouble au fond (Figure 2a et 2b). Cette zone correspond aux particules de silice qui ont sédimenté. La vitesse, le taux de crémage et donc la concentration en huile de l'émulsion crémée sont différents selon la quantité de NaCl ajouté (Tableau 2).

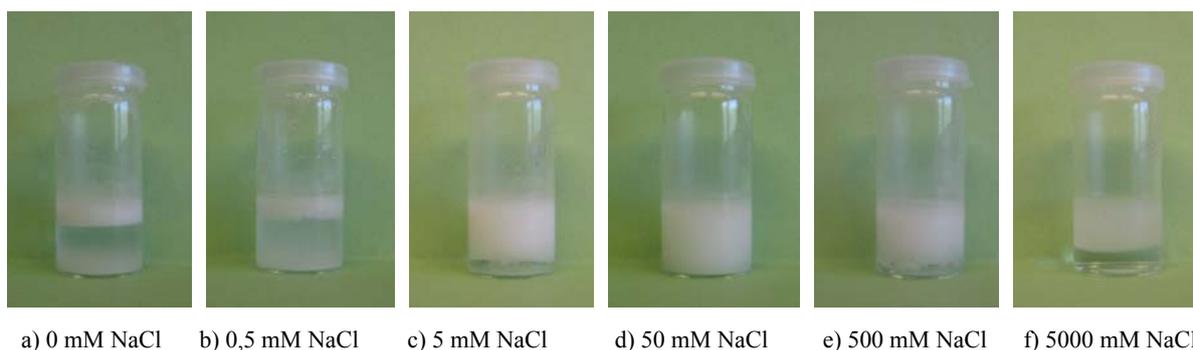


Figure 2. Evolution du crémage des émulsions formulées avec la suspension à 1 % de silice et différentes concentrations de NaCl.

Le pourcentage d'huile dans l'émulsion crémée diminue quand on augmente la concentration en électrolyte. On voit que dans l'émulsion 1 qui ne contient pas de NaCl, 80 % du volume total d'eau se sépare de l'émulsion et l'émulsion concentrée obtenue après le crémage contient 36 % d'huile. Alors que, l'émulsion 3, contenant 5mM de NaCl, est beaucoup moins sensible au crémage, 12 % de l'eau se sépare de l'émulsion et l'émulsion crémée obtenue est beaucoup moins concentrée en huile : elle en contient 11 % (Tableau 2).

Tableau 2. Tableau regroupant les résultats obtenus pour l'étude de la stabilité et de l'évolution de la granulométrie de la série d'émulsions formulée avec la suspension à 1 % en poids de silice hydrophobe.

Concentration NaCl (mM)	Taille moyenne des gouttelettes (μm)	Stabilité au crémage	Pourcentage d'huile de l'émulsion crémée
0	8,9	Crémage après 5min	36 %
0,5	8,2	Crémage après 15min	32 %
5	8,8	Crémage après 24h	11 %
50	8,6	Crémage faible après 1 semaine	~ 10 %
500	8,2	Crémage après 12h	12 %
5000	8,6	Crémage après 30min	14,5 %

On observe également un changement rapide du comportement de crémage qui se produit dans une gamme de concentration en NaCl allant de 0,5 à 5 mM. En effet, l'émulsion crème rapidement à des concentrations en NaCl inférieures à 1 mM et la fraction d'eau qui se sépare

de l'émulsion est de l'ordre de 0,7. Au contraire, le crémage des émulsions contenant environ 5 mM de NaCl est plus long à se produire et la fraction d'eau séparée à la fin est de l'ordre de 0,2. Donc le taux de crémage initial diminue considérablement avec de faibles différences de concentrations en NaCl.

Enfin, nous avons vu précédemment que l'émulsion contenant 50 mM de NaCl est peu sensible au crémage. Donc même une faible quantité de NaCl peut avoir de l'effet sur la stabilité au crémage de ces émulsions.

Cependant, à des concentrations supérieures à 50 mM de NaCl, le taux de crémage augmente. En effet, plus on augmente la concentration en NaCl dans l'émulsion, plus le taux de crémage augmente. Ainsi, à une concentration de 500 mM, la fraction d'eau qui se sépare de l'émulsion est de 0,2 et à la concentration la plus élevée que nous avons utilisée, c'est à dire à 5 M, elle est de l'ordre de 0,35.

Il est donc préférable d'ajouter une faible quantité de NaCl, environ 50 mM pour améliorer la stabilité au crémage d'une émulsion, car à de trop importantes concentrations les émulsions sont à nouveau sensibles au crémage.

La vitesse de crémage des émulsions est déterminée par des observations visuelles. Après l'émulsification on laisse les émulsions au repos et on note le temps à partir duquel la séparation entre la crème et l'eau est bien visible.

Ainsi, on voit que l'émulsion 4 contenant 50 mM de NaCl est la moins sensible au crémage, il se produit environ une semaine après la préparation (Figure 2d), toutes les autres subissent le crémage rapidement. On voit que le phénomène est ralenti en présence de NaCl. L'émulsion ne contenant pas de NaCl est très sensible au crémage qui a lieu dans les 5 minutes suivant la préparation. Alors que, l'émulsion contenant 5mM de NaCl, est beaucoup moins sensible au crémage qui a lieu après 24 h.

Cependant, à des concentrations supérieures à 50 mM, on observe le contraire. Ainsi, à une concentration de 500 mM le crémage a lieu après environ 12h et à la concentration la plus élevée que nous avons utilisée, c'est à dire à 5 M il se produit après 30 minutes.

La taille des gouttelettes peut affecter le taux de crémage des émulsions, les émulsions avec les plus petites gouttes crèment plus lentement. Les mesures de granulométrie laser montrent que les émulsions sont polydisperses avec des gouttelettes allant de 1 à 50 μm . Leur taille moyenne, immédiatement après l'émulsification est de 8,5 μm environ et elle reste identique après 3 semaines de repos. Donc dans notre cas ce n'est pas la taille des gouttelettes qui influence la vitesse de crémage mais bien la quantité d'électrolyte ajouté.

5.3.2.1.2 Emulsions formulées avec la suspension à 3% en poids de silice

Pour obtenir de meilleures conditions de stabilité au crémage nous avons réalisé la même série d'émulsions avec une suspension plus concentrée en silice. La suspension utilisée contient 3 % en poids de silice. Comme, dans l'étude précédente, les émulsions contiennent 90 % de suspension de silice et 10 % d'huile de silicone. Les mêmes mesures ont été réalisées sur la série d'échantillons.



a) Exemple d'échantillon instable :
(0,5 mM de NaCl)



b) Exemple d'échantillon stable
(5 mM de NaCl)

Figure 3. Photographies de la série d'émulsion formulée avec la suspension à 3 % en poids de silice, après 3 semaines de repos.

On observe que les échantillons sans sel et avec 0,5 mM de NaCl, ne sont pas stables à la coalescence car ils présentent une légère couche d'huile à la surface. Ils sont également

sensibles au crémage car on observe une partie émulsionnée au centre de l'échantillon et une zone plus claire en bas (Figure 3a). Les autres échantillons sont apparemment stables au crémage et à la coalescence (Figure 3b).

La taille moyenne des gouttes est de 6 μm environ. Elle ne varie pas dans le temps. Donc la taille des gouttes n'est pas la cause de l'instabilité à la coalescence et au crémage (Tableau 3).

Les échantillons stables, ne possèdent pas de silice en excès à $t=0$ (pas de pic inférieur à 1 μm sur le graphique). En effet, la suspension utilisée est peu concentrée en silice et on ne se trouve pas dans des conditions d'excès. Donc toute la silice est adsorbée à la surface des gouttes. Cependant, après 3 semaines, les échantillons avec 5, 500 et 5000 mM de NaCl possèdent de la silice en excès. Seul l'échantillon qui contient 50 mM de NaCl, n'a toujours pas d'excès de silice. On peut donc dire que cette libération de silice est due à une instabilité de l'émulsion invisible à l'œil nu, qui aurait lieu très lentement.

Tableau 3. Evolution de la granulométrie de la série d'émulsions formulée avec la suspension à 3 % en poids de silice hydrophobe et différentes quantités de sel.

Concentration NaCl (mM)	Taille moyenne des gouttes (μm)	Stabilité
0	6,2	Déphasage partiel
0,5	6,2	Déphasage partiel
5	6,1	Stable
50	6,4	Stable
500	6,1	Stable
5000	6,1	Stable

Sur les échantillons stables, c'est à dire les échantillons contenant 5, 50, 500 et 5000 mM de NaCl, on réalise un suivi visuel pour étudier l'évolution de l'écoulement dans le temps et déterminer la présence ou non du processus de gélification (Figure 4).

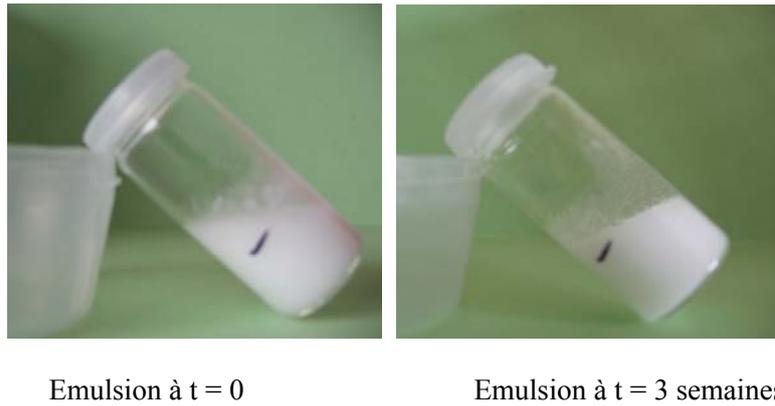


Figure 4. Suivi visuel dans le temps du comportement d'écoulement des émulsions formulées avec la suspension à 3 % en poids de silice.

Tous les échantillons stables de la série, présentent le même comportement. Les émulsions de cette série ne gélifient pas rapidement. En effet, après 3 semaines de repos, on voit que l'émulsion s'écoule moins qu'à $t = 0$, mais elle s'écoule encore. Elle n'est pas gélifiée.

5.3.2.1.3 Émulsions formulées avec la suspension à 5% en poids de silice

Les émulsions, apparemment stables, obtenues précédemment n'ont pas gélifié dans le temps. Or, notre but est d'obtenir des gels afin de pouvoir par la suite réaliser des mesures de rhéologie. Nous avons donc formulé une nouvelle série d'émulsions, à partir d'une suspension de silice hydrophobe plus concentrée, 5 % en poids, pour se trouver dans les conditions d'excès de silice. Pour cette nouvelle série, on conserve les mêmes quantités de suspension, d'huile et de NaCl que dans les séries précédentes.

On observe tout d'abord que toutes les émulsions de la série sont stables au crémage, il n'y a aucune séparation de phase. De plus, les mesures de granulométrie laser montrent que la distribution granulométrique des gouttelettes s'étend de 1 à 30 μm et que la taille moyenne est de 6 μm . Ces mesures ne varient ni en fonction de la concentration en sel, ni en fonction du temps. Cependant, pour les échantillons contenant 0,5 ; 5 et 50 mM de NaCl, on observe la disparition de l'excès de silice (pic $< 1 \mu\text{m}$) après trois semaines de repos (Tableau 4). Cela est dû à la formation d'agrégats entre les particules de silice. Les échantillons contenant 0, 500 et 5000 mM de NaCl, ne sont pas concernés. Pour le premier, c'est à dire celui ne contenant pas de sel cela s'explique par le fait qu'en absence de NaCl il n'y a pas de

formation d'agrégats, pour les deux autres (500 et 5000 mM) cela est peut être dû à la forte concentration en sel qui n'est apparemment pas favorable à la stabilité de l'émulsion.

Tableau 4. Tableau regroupant la distribution granulométrique des émulsions formulées avec la suspension à 5 % en poids de silice hydrophobe et différentes quantités d'huile.

Concentration NaCl (mM)	Distribution granulométrique à t = 0 (% de Volume)		Distribution granulométrique à t = 3 semaines (% de Volume)	
	< 1 μm	> 1 μm	< 1 μm	> 1 μm
0	4,1 %	95,9 %	3.1 %	96.9 %
0,5	3,6 %	96,4 %	0	100 %
5	7,2 %	92,8 %	0	100 %
50	4,2 %	95,8 %	0	100 %
500	1,7 %	98,3 %	4.8 %	95.2 %
5000	0	100 %	1.8 %	98.2 %

Ensuite, nous avons suivi visuellement l'évolution de l'écoulement de cette série d'échantillons pour déterminer la formation éventuelle d'un gel (Figure 5). On observe, après trois semaines de repos, que les émulsions sont plus visqueuses qu'à l'origine, mais elles ne sont pas complètement gélifiées. Il n'est donc pas possible de réaliser les mesures rhéologiques sur cette série.

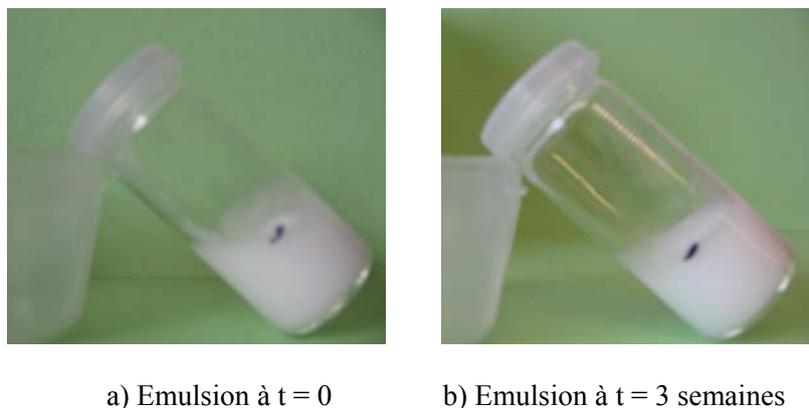


Figure 5. Suivi visuel dans le temps du comportement d'écoulement des émulsions formulées avec la suspension à 5 % en poids de silice hydrophobe.

Pour obtenir un gel, on centrifuge trois échantillons de cette série. On choisit l'échantillon sans sel et ceux contenant 0,5 et 50 mM de NaCl, pour pouvoir réaliser des comparaisons. La centrifugation nous permet d'accélérer le crémage et d'obtenir une émulsion crémée, plus concentrée. On récupère ces émulsions, qui sont plus épaisses, plus visqueuses et plus concentrées que les échantillons d'origine. Afin de connaître la concentration en huile et en silice de l'émulsion après centrifugation, on réalise un extrait sec. Les résultats présentés dans le Tableau 5, nous permettent de voir qu'après la centrifugation, l'émulsion obtenue est environ deux fois plus concentrée que l'émulsion de départ. De plus, ces émulsions gélifient rapidement, en une semaine environ.

Tableau 5. Evolution de la concentration en huile après centrifugation

Concentration en NaCl (mM)	Pourcentage huile + silice avant centrifugation	Pourcentage huile + silice après centrifugation
0	14,5 %	32 %
0,5	14,5 %	28 %
50	14,5 %	33 %

Nous pouvons donc conclure que le paramètre critique pour obtenir une gélification rapide des émulsions est la concentration d'huile.

5.3.2.1.4 Variation de la fraction d'huile

Nous avons réalisé une série d'émulsions formulées avec la suspension à 5 % en poids de silice, où nous avons fait varier la quantité d'huile de 10 à 60 % et la concentration en NaCl de 0,5 à 50 mM. Les émulsions obtenues sont toutes stables, mais présentent des différences au niveau de leur aspect après émulsification et de la taille des gouttes (Tableau 6).

En effet, les mesures de granulométrie montrent, tout d'abord, la disparition de l'excès de silice et l'augmentation de la taille moyenne des gouttes avec l'augmentation de la quantité d'huile (Tableau 6). On peut expliquer cela par le fait que l'augmentation de la quantité d'huile lors de la formulation de l'émulsion, implique la diminution de la quantité de silice en excès. Donc, nous ne sommes plus en conditions d'excès et les gouttelettes formées sont plus

grosses et moins nombreuses. Enfin, les mesures de granulométrie nous permettent également de voir, que dans ces conditions, il n'y a ni variation de la taille moyenne des gouttes, ni variation de stabilité avec l'ajout de NaCl.

Tableau 6. Tableau regroupant les résultats obtenus pour l'étude de granulométrie des émulsions formulées avec la suspension à 5 % en poids de silice hydrophobe, avec variation de la quantité d'huile et de NaCl.

Pourcentage d'huile	Concentration NaCl (mM)	Taille moyenne des gouttes à $t = 0$ (μm)	Taille moyenne des gouttes à $t = 3$ semaines (μm)
10 %	0,5	5,5	6,5
10 %	50	5,9	6,5
20 %	0,5	6,5	6,8
20 %	50	6,5	6,7
30 %	0,5	6,6	7,1
30 %	50	6,5	7,2
40 %	0,5	7,1	7,1
40 %	50	6,5	6,6
50 %	0,5	9,1	9,4
50 %	50	9,3	9,2
60 %	0,5	8,9	9,2
60 %	50	9,3	9,7

Les émulsions contenant 10 et 20 % d'huile s'écoulent facilement. A 30 % d'huile, l'émulsion est plus épaisse mais s'écoule toujours. Par contre, à partir de 40 % l'émulsion ne s'écoule plus, elle est très épaisse et on doit la répartir dans le récipient de stockage à l'aide d'une spatule. Il n'a pas été possible de concentrer au-delà de 60 % d'huile; en effet à cette concentration, il est très difficile d'homogénéiser à l'aide de l'Ultra-Turrax car l'émulsion trop épaisse reste collée aux parois du récipient.

Les émulsions à 20, 30 et 40 % d'huile gélifient donc rapidement (environ 1 semaine) (Figure 6), les autres échantillons à 50 et 60 % d'huile sont tellement épais dès l'émulsification qu'on ne peut pas faire de suivi visuel, ils sont gélifiés à $t = 0$.



Figure 6. Emulsion formulée à partir de la suspension à 5 % en poids de silice, contenant 20 % d'huile et 50 mmol/L de NaCl complètement gélifiée après 3 semaines de repos.

Nous avons également remarqué une légère différence au niveau du temps de gélification, pour les échantillons contenant la même quantité d'huile et des concentrations différentes en sel (Figure 7). En effet, sur les photographies, on peut voir que l'échantillon avec 0,5 mM de NaCl contenant moins de sel, s'écoule un peu plus que l'échantillon avec 50 mM de NaCl. Donc, l'ajout d'électrolyte à l'émulsion, a une influence sur la vitesse de gélification.



a) échantillon à 0,5 mM NaCl



b) échantillon à 50 mM NaCl

Figure 7. Comparaison de l'écoulement de deux échantillons à 20 % d'huile, et différentes concentration en NaCl, après 4 jours de repos.

5.3.2.1.5 Conclusions

A la suite de cette première étude, nous pouvons déjà tirer quelques conclusions afin de définir les meilleures conditions de formulation et de stabilité. Nous avons, tout d'abord, observé à l'aide des mesures de granulométrie laser, que pour une concentration en silice donnée et en variant la quantité de NaCl ajoutée, la différence de taille entre chaque émulsion est très faible et ne peut pas être une explication à la différence de taux et de vitesse de

crémage. La différence observée est donc due à la quantité de sel ajoutée dans l'émulsion comme l'a montré Horozov et coll. (2007).

Nous avons également vu que le sel peut avoir un effet plus ou moins important sur les émulsions suivant leur formulation. En effet, dans le cas des émulsions peu concentrées en silice hydrophobe, l'ajout de NaCl joue un rôle sur la stabilité et le taux de crémage des émulsions. Lorsqu'on augmente la quantité de sel, le taux de crémage diminue jusqu'à un maximum qui correspond à une concentration de 50 mM de NaCl dans notre cas.

Torres et coll. (2007) ont obtenu la même concentration optimale en sel dans leurs recherches concernant les mesures de rhéologie oscillatoire sur des émulsions hexane-dans-eau stabilisées par des particules d'argile. Au delà de cette concentration optimale de sel, le taux de crémage augmente de nouveau.

En effet, l'ajout de sel dans une émulsion réduit le potentiel de surface et entraîne la floculation des particules. En fait, les particules colloïdales qui se trouvent dans l'émulsion, portent des charges négatives sur leur surface et se repoussent très fortement, empêchant ainsi l'agglomération des particules. Quand on ajoute du sel, on diminue la répulsion entre les particules colloïdales et cela entraîne la formation d'agrégats. Aveyard et coll. (2003) ont montré que l'ajout de sel permet la floculation partielle des particules qui augmentent la stabilité des émulsions en s'adsorbant aux interfaces. Mais l'ajout de sel en trop grande quantité, entraîne la formation de particules complètement floculées qui s'adsorbent moins aux interfaces et entraînent la déstabilisation de l'émulsion. Il faut donc une attraction raisonnable pour stabiliser les émulsions qui est dans notre cas la plus adaptée à une concentration de 50 mM de NaCl.

Cependant, dans le cas des émulsions un peu plus concentrées en silice hydrophobe, qui ne sont pas sensibles au crémage, l'influence du sel est beaucoup moins importante. Il y a un léger effet sur la vitesse de gélification contrairement à ce qu'a montré Torres et coll. (2007).

Enfin, l'augmentation de la quantité d'huile dans l'émulsion est le paramètre qui influence le plus la gélification des émulsions en présence de sel. Nous avons pu le voir, tout d'abord en

centrifugeant les émulsions peu concentrées en huile, puis en réalisant des séries d'émulsion avec différentes teneurs d'huile. En effet, dans les émulsions classiques concentrées en huile, les gouttelettes d'huile sont tellement serrées qu'elles se déforment et adoptent une structure à facettes. La phase continue est réduite en un réseau de films minces comme ceux d'une mousse. Elles présentent des propriétés rhéologiques intéressantes, jusqu'au comportement purement élastique sous l'action d'une faible contrainte de cisaillement.

A la suite de ces études, nous pouvons en conclure que dans le cas des émulsions de Pickering, les émulsions concentrées en huile sont les plus adaptées pour étudier l'effet de la composition sur les propriétés rhéologiques.

5.3.2.2 Rhéologie des émulsions

Nous avons réalisé l'étude des propriétés rhéologiques de ces émulsions en fonction de leur composition. Nous avons étudié les échantillons centrifugés et les échantillons contenant différentes quantités d'huile et de sel.

5.3.2.2.1 Emulsions centrifugées : l'influence de l'ajout de NaCl

La première étude que nous avons menée concerne l'influence de l'ajout d'un électrolyte (NaCl) sur les propriétés rhéologiques des émulsions formulées. Nous avons tout d'abord réalisé les mesures de rhéologie sur les échantillons formulés avec la suspension à 5 % en poids de silice, 10% d'huile et avec 0 ; 0,5 ; et 50 mM de NaCl, après centrifugation et trois semaines de repos, pour qu'ils soient bien gélifiés. La Figure 8 représente l'évolution de la viscosité en fonction du gradient de vitesse de cisaillement pour les trois échantillons.

Les émulsions contenant 0 et 0,5 mM de NaCl, ont environ la même évolution de viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement. Cependant, lorsqu'on augmente un peu plus la quantité de NaCl jusqu'à 50 mM, la viscosité de l'émulsion est plus élevée aussi bien aux faibles vitesses de cisaillement qu'aux fortes (η_{∞}).

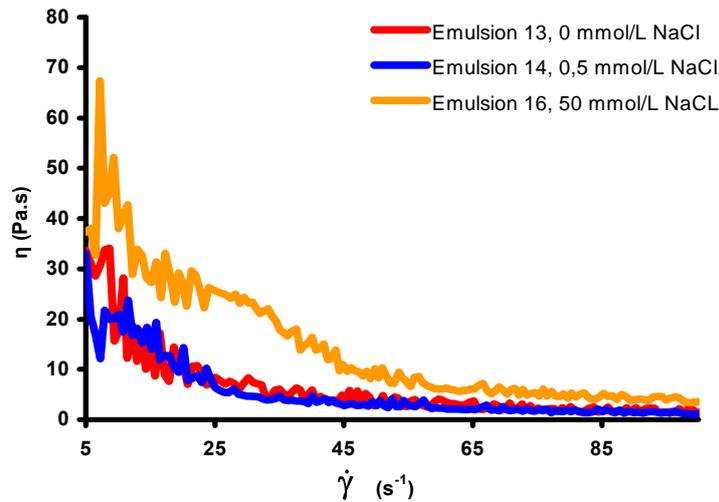


Figure 8. Comparaison de l'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement et de la concentration en sel, réalisée sur les échantillons centrifugés.

Enfin, nous avons vu que pour chaque mesure de contrainte de cisaillement enregistrée par le rhéomètre, il existe une contrainte seuil τ_c . Le Tableau 7 montre l'évolution de cette contrainte seuil en fonction de la quantité de sel ajouté. On voit que le seuil de cisaillement est plus élevé pour les plus fortes concentrations en sel. L'émulsion est gélifiée aux fortes teneurs en NaCl. Il y a donc présence d'une structure en réseau avec de plus en plus d'interactions entre les particules et les gouttelettes qui sont de plus en plus difficiles à rompre. Les valeurs de viscosité plastique semblent être peu pertinentes; la pente des courbes d'écoulement $\tau = f(\dot{\gamma})$ est souvent nulle.

Tableau 7. Evolution de la contrainte du seuil d'écoulement τ_c . des échantillons centrifugés en fonction de la concentration en NaCl ajoutée.

Concentration en NaCl (mmol.L ⁻¹)	τ_c (Pa)
0	160
0,5	170
50	300

Nous avons réalisé les mêmes mesures sur les échantillons formulés à partir de la suspension à 5 % en poids de silice et de différents pourcentages d'huile et nous les avons comparées deux à deux, pour observer l'effet du sel sur les propriétés rhéologiques plutôt que celui de l'huile. Deux concentrations en NaCl différentes : 0,5 et 50 mM ont été étudiées pour chaque teneur d'huile. On compare les résultats en fonction de la quantité d'électrolyte ajouté et on observe les mêmes résultats qu'avec les échantillons précédents. Plus la quantité de sel ajouté

dans l'émulsion est importante, plus la viscosité de l'émulsion est importante. Un exemple représentatif est donné en Figure 9. Les mesures ont été réalisées sur les échantillons contenant 40% d'huile et réciproquement 0,5 et 50 mM de NaCl. Sur ce graphique, on voit très bien la différence de viscosité entre l'émulsion contenant 0,5 mM de NaCl et celle en contenant 50. La viscosité extrapolée à vitesse infinie est plus élevée pour l'émulsion contenant une plus grande quantité d'électrolyte.

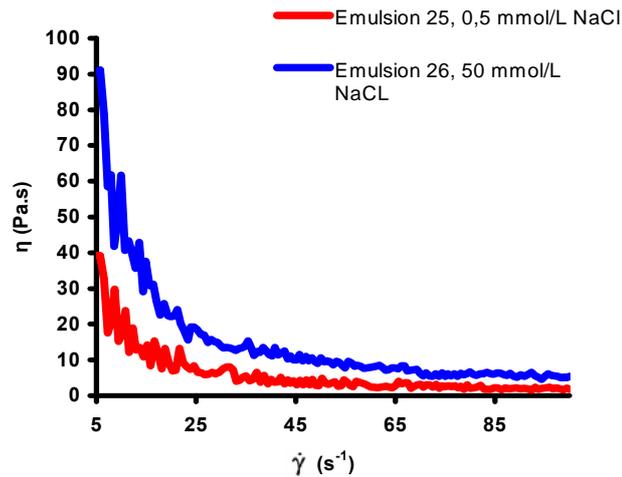


Figure 9. Comparaison de l'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement et de la concentration en NaCl sur des émulsions contenant 40% d'huile.

L'ajout de NaCl, même en faible quantité, dans les émulsions stabilisées par des particules de silice hydrophobe, modifie les propriétés rhéologiques de ces émulsions en augmentant leur viscosité et leur seuil d'écoulement. En effet, lorsqu'on augmente la concentration en sel, l'agrégation des particules de silice augmente. Cela est dû, comme nous l'avons vu précédemment, à la diminution des répulsions entre les particules. A une forte concentration en NaCl, des agrégats plus grands et plus rigides se forment au sein de l'émulsion, entraînant la formation d'un réseau de plus en plus difficile à rompre; cela est l'origine de l'augmentation de la contrainte seuil de cisaillement. Torres et coll. (2007) ont observé les mêmes résultats avec des mesures de rhéologie oscillatoire sur des émulsions hexane-dans-eau stabilisées par des particules d'argile.

5.3.2.2.2 Influence de la quantité d'huile

La deuxième partie de l'étude concerne l'effet de l'augmentation de la quantité d'huile sur les propriétés rhéologiques des émulsions étudiées. D'après la première partie, nous avons vu que le paramètre qui joue le rôle le plus important dans le phénomène de gélification des

émulsions est la quantité d'huile présente dans l'émulsion. Il est donc intéressant d'étudier l'effet de ce paramètre sur l'écoulement des émulsions.

Nous avons donc tout d'abord comparé les courbes représentant l'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement réalisées sur des échantillons contenant la même quantité de NaCl (50 mM) et des quantités croissantes d'huile (Figure 10). Nous avons choisi cette concentration de NaCl (50 mM) car nous avons vu précédemment que les effets rhéologiques sont les plus importants pour cette concentration.

La viscosité de l'émulsion augmente en fonction de la teneur d'huile. A 60 % d'huile, l'effet est le plus marqué, c'est à cette concentration d'huile que la viscosité est la plus élevée et ce aussi bien aux faibles qu'aux grandes vitesses de cisaillement. Pour les échantillons contenant des quantités inférieures d'huile, la viscosité à faible vitesse de cisaillement décroît avec la quantité d'huile et à grande vitesse, les courbes se chevauchent, la viscosité infinie est à peu près identique pour tous les échantillons.

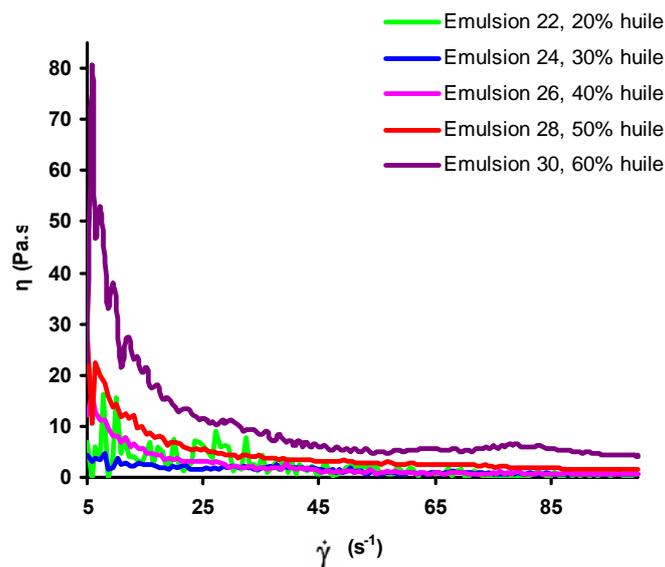


Figure 10. Comparaison de l'évolution de la viscosité des émulsions contenant 50 mM de NaCl, en fonction de la vitesse de cisaillement et de la concentration en huile.

Nous pouvons donc comparer la viscosité extrapolée à vitesse infinie à la viscosité calculée théoriquement par l'équation de Krieger-Dougherty, en fonction de la quantité d'huile ajoutée. La viscosité de la phase continue est celle de la suspension contenant 5% de silice que nous avons utilisée pour formuler les émulsions : $\eta_{\text{susp}} = 1,14 \cdot 10^{-3} \text{ Pa.s}$. A partir de cette valeur de viscosité nous pouvons calculer les viscosités de chaque émulsion. On obtient les résultats

présentés dans le Tableau 8, comparés aux mesures expérimentales de viscosités à vitesse infinie. Ces résultats nous permettent de voir que plus on augmente la quantité d'huile dans l'émulsion, lors de la formulation, plus les viscosités calculées et expérimentale à vitesse infinie des émulsions augmentent. De plus, on voit que l'augmentation de viscosité est faible de 10 à 50 % d'huile et qu'elle est plus importante entre 50 et 60 %. Les valeurs de viscosité calculée et expérimentale sont différentes, cela peut être dû au phénomène de gélification qui n'est pas pris en compte dans le calcul théorique. Cependant, elles évoluent dans le même sens, ce qui prouve non seulement d'un point de vue théorique mais également d'un point de vue expérimental que l'augmentation de la fraction de phase dispersée augmente la viscosité des émulsions.

Tableau 8. Evolution de la viscosité relative et de la viscosité infinie des émulsions en fonction de la fraction d'huile ajoutée.

Fraction d'huile (%)	Viscosité théorique η_r (Pa.s)	Viscosité à vitesse infinie η_∞ (Pa.s)
10	$1,49.10^{-3}$	≈ 0
20	$2,07.10^{-3}$	0,4
30	$3,10.10^{-3}$	0,7
40	$5,30.10^{-3}$	0,7
50	$11,81.10^{-3}$	1,5
60	$59,60.10^{-3}$	4,3

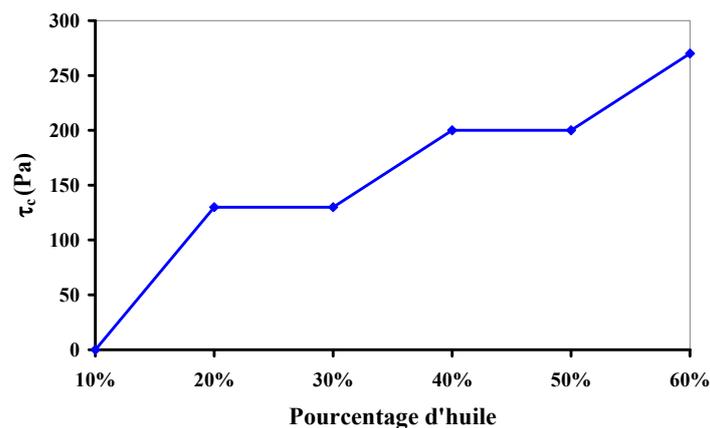


Figure 11. Evolution du seuil d'écoulement en fonction de la quantité d'huile ajoutée dans l'émulsion contenant 50 mM de NaCl.

Enfin pour conclure l'étude, nous pouvons également représenter l'évolution du seuil d'écoulement en fonction du pourcentage d'huile de l'émulsion (Figure 11). Plus la fraction

d'huile augmente, plus le seuil d'écoulement de l'émulsion est grand, plus il est donc difficile de rompre la structure établie au sein de l'émulsion. Dans les émulsions concentrées, il y a seulement une faible quantité de phase continue. Par conséquent, les gouttelettes d'huiles sont confinées et concentrées sur une petite fraction de volume, permettant le stockage de l'énergie interfaciale. Le système de gouttelettes minimise son énergie libre totale en diminuant la répulsion et en augmentant la surface de contact, en déformant l'interface des gouttelettes (Arditty et coll., 2004). Ainsi, plus l'émulsion est concentrée en huile, plus la phase continue est faible, plus les gouttelettes d'huile sont grosses et plus le réseau, formé par ces gouttes, est étendu. L'augmentation de la compacité des gouttes d'huiles entraîne donc l'augmentation de la viscosité et du seuil d'écoulement des émulsions.

5.3.2.2.3 Conclusion

Les résultats obtenus au cours de ces études sur la rhéologie des émulsions stabilisées par des particules de silice hydrophobes, nous ont permis de déterminer le type d'écoulement des émulsions étudiées. Dans tous les cas on observe un comportement rhéofluidifiant.

Nous avons également étudié l'influence de la composition de l'émulsion sur ces propriétés rhéologiques. En effet, nous avons vu que l'ajout de NaCl et l'augmentation de la fraction d'huile dans l'émulsion, permettent d'augmenter la viscosité et le seuil d'écoulement. Cela est dû au fait que la présence de sel diminue les répulsions électrostatiques entre particules de silice et entre gouttelettes d'émulsion, ce qui confère plus d'importance relative aux attractions de Van der Waals entre les particules de silice. Ces forces sont à l'origine de la floculation entraînant l'agrégation des particules de silice et la formation d'un réseau tridimensionnel de particules. Il se produit un phénomène similaire entre les gouttelettes des émulsions concentrées, car elles sont stabilisées par des particules de silice. Plus on augmente la concentration en huile dans l'émulsion et plus les gouttelettes sont proches, formant ainsi un réseau traversé par de minces films de phase continue. Enfin, lorsqu'on ajoute un électrolyte aux émulsions concentrées, on combine les deux phénomènes et on obtient un gel très visqueux avec un seuil d'écoulement élevé car il est plus difficile de rompre les interactions dues aux particules et aux gouttelettes d'huile. Nous pouvons donc dire que les mesures réalisées sont également une indication de la gélification des émulsions qui intervient immédiatement après l'émulsification, à partir d'une concentration en huile de 50 %.

5.4 Conclusion

Les résultats des études menées parallèlement sur la stabilité et les propriétés rhéologiques des émulsions huile de silicone-dans-eau stabilisées par des particules de silice hydrophobes, révèlent le rôle de l'ajout d'électrolyte et de la variation de la fraction d'huile sur les propriétés des émulsions stabilisées par les particules de silice hydrophobe solides en faible concentration.

L'addition d'électrolyte dans les émulsions permet l'augmentation des forces attractives entre les particules et donc la formation d'agrégats et d'un réseau de particules. Ainsi, l'ajout de sel stabilise les émulsions préalablement sensibles au crémage et augmente la viscosité et le seuil d'écoulement des émulsions.

La fraction de silice présente dans l'émulsion joue également un rôle dans la stabilité des émulsions. En effet, nous avons fait varier la quantité de silice dans les émulsions en gardant une fraction constante d'huile (10 %). Les résultats montrent que les émulsions contenant de la silice en excès sont moins sensibles au crémage et plus stables à la coalescence. Cela s'explique par le fait que lorsque la silice se trouve en excès dans l'émulsion, une plus grande quantité de particules de silice est adsorbée à l'interface huile-eau, formant une barrière rigide à la coalescence. Dans ce cas, les gouttelettes ont également une plus petite taille et en général les émulsions avec des plus petites gouttes crèment plus lentement (Horozov et coll., 2007 ; Melle et coll., 2005).

Enfin, l'augmentation de la fraction d'huile conduit à la formation d'émulsions concentrées. Ce type d'émulsion est composé d'un réseau compact de gouttelettes déformées. Plus la quantité d'huile est importante et plus les interactions entre les gouttelettes sont fortes. Ces propriétés spécifiques aux émulsions concentrées permettent d'obtenir une gélification rapide et complète, contrairement aux émulsions peu concentrées qui gélifient très lentement et qui sont sensibles à la moindre perturbation. De plus, la structure des émulsions contenant une fraction d'huile élevée permet d'obtenir des gels avec des propriétés rhéologiques qui leurs sont propres.

Ces résultats suggèrent qu'une excellente stabilité, ainsi qu'un gel avec des propriétés d'écoulement variées pourraient être obtenus en déterminant les quantités optimales

d'électrolyte, de silice et d'huile à ajouté à la formulation. Ainsi, en combinant les propriétés observées pour chaque étude, il serait possible de formuler des gels avec des propriétés viscoélastiques permettant d'obtenir une émulsion fluide après agitation, qui récupérerait ses propriétés de gel après un temps de relaxation très court. La continuation de cette étude concerne le comportement rhéologique des émulsions concentrées en huile avec des quantités d'électrolyte variées.

Chapitre 6

L'application topique des émulsions de Pickering de type eau-dans-huile

6.1 Introduction

Les émulsions de Pickering sont stabilisées par des particules solides. L'application des émulsions de Pickering dans le domaine pharmaceutique et cosmétique a été peu étudiée jusqu'à présent et présente un des aspects novateurs de cette thèse. L'adsorption de particules solides telles que de la silice autour des gouttelettes d'émulsion donne des propriétés interfaciales différentes par rapport aux émulsions stabilisées par des molécules d'émulsifiant. Il a été démontré que des particules peuvent former une coque rigide autour des gouttelettes, dense ou moins dense, plus ou moins épaisse en fonction de paramètres de formulation. Cela donne des propriétés variables de perméabilité de cette couche adsorbée à l'interface (Simovic et Prestidge, 2007). Par conséquent, la libération des principes actifs depuis les gouttelettes est influencée. Il est ainsi possible que des émulsions de Pickering appliquées sur la peau donnent un profil d'absorption des principes actifs différent de celui des émulsions classiques.

L'objectif du travail présenté dans ce chapitre consiste à étudier le profil d'absorption sur la peau d'une molécule hydrophile modèle à partir d'émulsion de Pickering de type eau-dans-huile. Le comportement d'une émulsion de Pickering est comparé à celui d'une émulsion classique. Cette émulsion a la même composition que l'émulsion de Pickering hormis le choix d'agent stabilisant, qui est un tensioactif. Cela permet de comparer deux types d'émulsions et d'identifier les spécificités des émulsions de Pickering dans le domaine de l'absorption et du transport cutané. Nos travaux se divisent en trois parties :

- 1) Dans une première partie, la formulation d'émulsion de Pickering E/H a été développée. La caféine a été incorporée dans la phase aqueuse de l'émulsion. La

caféine est utilisée comme molécule modèle hydrophile; elle a néanmoins une utilisation cosmétique.

La formulation d'émulsion stabilisée avec un émulsifiant adapté a été aussi développée. La taille des gouttes, la viscosité et le coefficient de partage du principe actif entre la phase aqueuse et huileuse ont été ajustés afin d'obtenir des propriétés physicochimiques identiques entre les deux types d'émulsions. Cela permet d'isoler l'effet d'influence de la nature de stabilisation de l'interface sur l'absorption cutanée.

- 2) Dans une deuxième partie, l'absorption cutanée de la caféine à partir d'émulsions de Pickering et d'émulsions stabilisées par l'émulsifiant a été étudiée et comparée.
- 3) Dans une troisième partie, afin de comprendre les mécanismes qui peuvent jouer un rôle dans le processus de perméation, les propriétés physico-chimiques des émulsions de Pickering ont été étudiées, en particulier les propriétés en interaction avec la peau. Nous avons également suivi le devenir des particules de silice dans la peau.

Pour la formulation des émulsions cosmétiques de Pickering, nous avons utilisé des particules de silice pyrogénée pour les stabiliser. En cosmétologie, les silices pyrogénée sont largement utilisées. Ces silices sont modifiées en surface par des groupements chimiques qui rendent les particules plus ou moins hydrophobes. Cela permet de préparer des émulsions stables en choisissant les particules correspondant le mieux à la nature de la phase huileuse et aqueuse utilisée.

Des études d'absorption cutanée sont effectuées dans des cellules de diffusion statique (cellules de Franz, Figure 1 ; Franz, 1975, 1978). Nous pouvons détecter le principe actif étudié (la caféine) dans le liquide récepteur de la cellule et aussi l'extraire des couches de la peau. La peau utilisée est de la peau de porc (OECD, 2004a ; Bronaugh et Maibach, 1999).

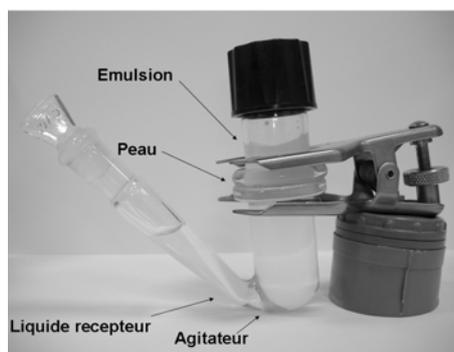


Figure 1. La cellule de diffusion statique.

Afin d'expliquer les mécanismes d'absorption possibles, nous avons comparé des profils de libération à partir d'émulsion de Pickering et classique dans une cellule de diffusion, en plaçant les émulsions en contact direct avec le liquide récepteur. Nous avons aussi mesuré les angles de contact entre les gouttelettes d'émulsions et la peau. Les angles ont été mesurés par analyse d'images de gouttes posées et discutées en utilisant les équations de Young-Laplace. Enfin, la profondeur de pénétration des nanoparticules de silice dans la couche cornée a été étudiée par la méthode de stripping associée à l'observation au microscope électronique à balayage.

6.2 Partie expérimentale

La partie expérimentale de ce travail est présentée sous la forme d'article qui a été accepté pour publication dans *International Journal of Pharmaceutics*, 368 (2009) 7–15 ([doi:10.1016/j.ijpharm.2008.09.057](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.057)). L'article étant protégé par des droits d'auteur, veuillez vous référer à l'article original pour les résultats de la partie expérimentale.

6.3 Conclusions

L'adsorption cutanée de la molécule hydrophile modèle (caféine) à partir des émulsions eau-dans-huile est plus importante pour l'émulsion de Pickering que pour l'émulsion classique. La quantité totale de caféine absorbée par la peau a été 2 fois plus importante pour l'émulsion de Pickering et le flux 3 fois plus important. Ce résultat nous a paru plutôt surprenant, parce que l'émulsion de Pickering peut être considérée comme un système d'encapsulation à cause de la nature solide de l'interface.

Nous avons développé quelques hypothèses pour expliquer la meilleure pénétration à partir des émulsions de Pickering. Nous avons aussi effectué des expériences supplémentaires de physico-chimie. La libération *in vitro* de caféine a été retardée pour l'émulsion de Pickering. Cela signifie qu'effectivement l'effet d'encapsulation est réel.

Donc la meilleure absorption de la caféine n'est pas la conséquence de la libération plus rapide à partir des gouttelettes d'émulsion. Elle doit être le résultat des interactions spécifiques des ingrédients de la formulation avec les structures de la peau. Cette hypothèse a été confirmée par des expériences supplémentaires. L'énergie d'adhésion des gouttelettes d'eau d'émulsion de Pickering a été plus importante que pour l'émulsion classique. La meilleure adhésion aux structures de la peau permet la libération plus rapide du principe actif dans la couche cornée.

De plus, des observations au microscope à balayage de la couche cornée ont révélé la présence d'agrégats de silice jusqu'à environ la moitié de son épaisseur. Il est donc possible que des particules présentes dans l'émulsion participent au transport de la caféine à travers la peau.

Des particules de silice ont été retrouvées uniquement dans les couches extérieures de la couche cornée. Cela démontre que des émulsions stabilisées par des particules peuvent être considérées comme des formulations relativement sans danger.

Cette étude comparative des émulsions de Pickering et stabilisées par un tensioactif donne la possibilité de comprendre mieux les mécanismes de pénétration percutanée dans les termes de physico-chimie et sur l'influence de paramètres de formulation. Vu qu'il y a des différences

significatives entre les deux types de formulations étudiées, il est possible de considérer les émulsions de Pickering comme une formulation potentiellement innovante pour l'usage pharmaceutique ou cosmétique.

Chapitre 7

L'application topique des émulsions de Pickering de type huile-dans-eau

7.1 Introduction

Les émulsions de Pickering sont stabilisées par des particules solides. L'application des émulsions de Pickering dans le domaine pharmaceutique et cosmétique a été peu étudié jusqu'à présent et présente un des aspects novateurs de cette thèse. Dans le chapitre précédent, nous avons étudié les émulsions de type eau-dans-huile. Ce chapitre présente l'évaluation des émulsions de Pickering de type huile-dans-eau pour l'application topique.

Les molécules lipophiles pénètrent généralement difficilement dans les couches profondes de la peau. Après application à la surface de la peau, le partage entre la formulation et la couche cornée se produit. Les couches les plus profondes (l'épiderme viable et le derme) sont de nature hydrophile, donc la pénétration d'une molécule lipophile est problématique (pour détails voir le Chapitre 1). Beaucoup de molécules lipophiles sont alors stockées dans la couche cornée. Grâce à une formulation adaptée, il est possible d'améliorer leur transport dans la peau.

Dans notre étude, la molécule modèle lipophile est le rétinol. Le rétinol est nécessaire pour la différenciation des cellules de la peau. En dermatologie, il est utilisé pour le traitement du psoriasis et des états acnéiques (Bailly et coll., 1998). En raison de son instabilité chimique, notamment sa sensibilité aux UV, à l'oxygène et à la température, il est intéressant de développer des formulations permettant son encapsulation (Failloux et coll., 2004).

L'objectif du travail présenté dans ce chapitre consiste à étudier le profil d'absorption sur la peau d'une molécule hydrophobe modèle à partir d'émulsion de Pickering de type huile-dans-

eau. Le comportement d'une émulsion de Pickering est comparé à celui d'une émulsion classique équivalente stabilisée avec des émulsifiants afin d'identifier les spécificités des émulsions de Pickering dans le domaine de l'absorption et du transport cutané d'une molécule lipophile. Nos travaux se divisent en deux parties :

- 1) Dans une première partie, la formulation d'une émulsion de Pickering huile-dans-eau a été développée. Le rétinol a été incorporé dans la phase huileuse de l'émulsion. Le rétinol est utilisé comme molécule modèle lipophile en raison de son logP élevé (5,68) ; il a néanmoins une utilisation cosmétique et dermatologique. Formulation d'émulsion stabilisée avec un émulsifiant adapté a été aussi développée. La taille des gouttes et la viscosité ont été ajustés afin d'obtenir des propriétés physicochimiques identiques entre les deux types d'émulsions. Cela permet d'isoler l'effet de l'influence de la nature du stabilisant placé à l'interface sur l'absorption cutanée. Comme formulation de référence, nous avons aussi préparé une solution huileuse du rétinol.
- 2) Dans une deuxième partie, l'absorption sur la peau du rétinol à partir d'une émulsion de Pickering et d'une émulsion stabilisée par un émulsifiant, et d'une solution huileuse à été étudiée et comparée.

Les études d'absorption cutanée sont effectuées dans des cellules de diffusion statique (cellules de Franz). Nous pouvons détecter le principe actif étudié (le rétinol) dans les couches de la peau. Il ne pénètre pas dans le liquide récepteur de la cellule de diffusion à cause de sa nature très lipophile. A la fin de l'expérience d'absorption percutanée, la distribution du rétinol a été détectée dans la couche cornée par la technique de stripping. La peau utilisée est de la peau de porc (OECD, 2004a ; Bronaugh et Maibach, 1999).

7.2 Partie expérimentale

La partie expérimentale est présentée sous la forme d'un article, qui vient d'être accepté pour la publication dans *International Journal of Pharmaceutics* (doi:10.1016/j.ijpharm.2008.12.017). L'article étant protégé par des droits d'auteur, veuillez vous référer à l'article original pour les résultats de la partie expérimentale.

7.2 Conclusion

L'adsorption cutanée de la molécule lipophile modèle (rétinol) à partir des émulsions huile-dans-eau (Pickering et classique) est plus importante que pour la solution huileuse. La quantité totale absorbée par la peau est cinq fois plus importante pour les deux émulsions. Ce résultat montre qu'il y a un effet certain des excipients de la formulation sur les processus d'absorption cutanée.

Il n'a pas été observé de différence significative concernant la quantité totale de rétinol absorbée par la peau entre l'émulsion de Pickering et l'émulsion classique. Par contre, la distribution du rétinol dans les couches de la peau a été différente pour ces deux émulsions. L'émulsion classique a favorisé la pénétration du rétinol dans les couches plus profondes (épiderme viable et derme). L'émulsion de Pickering a provoqué un stockage important du rétinol dans la couche cornée.

Les différences entre émulsion classique et émulsion de Pickering étant très significatives, nous considérons les émulsions de Pickering comme une formulation innovante. Pour l'usage pharmaceutique ou cosmétique, parfois il est désirable d'obtenir un effet de rétention des principes actifs dans les couches supérieures de la peau (épiderme), ce que donne une possibilité de libération prolongée vers des couches plus profondes. Dans le cas de filtres anti-UV, le blocage de la pénétration dans les couches profondes de la peau est aussi recherché.

Conclusion générale

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'intérêt et les spécificités des émulsions stabilisées par des particules solides en tant que formulations pour application cutanée. Pour mieux comprendre les mécanismes de stabilisation de ces émulsions et leurs caractéristiques, des études physico-chimiques ont été réalisées sur des émulsions stabilisées par de la silice. Après l'étape de formulation, des études biopharmaceutiques cutanées ont été entreprises avec des traceurs hydrophiles et lipophiles présents uniquement dans la phase dispersée des émulsions. Cela permettait d'étudier l'influence de l'interface sur la libération de l'actif modèle « piégé » en phase interne. Ce travail a été effectué comparativement à des émulsions contrôles stabilisées par des tensioactifs et contenant les mêmes traceurs.

Dans un premier temps, nous avons travaillé sur les mécanismes de stabilisation des émulsions de Pickering en étudiant l'influence du type de particules stabilisantes et de la nature chimique des phases huileuses.

Le choix de particules modèles s'est imposé. Nous avons travaillé sur des particules de silice pyrogénée, qui sont disponibles sur le marché. Ces particules sont amorphes et forment des agrégats de taille 80 – 200 nm, composés de particules primaires de 12 – 20 nm. Il existe un grand choix de ce type de particules : complètement hydrophiles, de caractère partiellement hydrophobe, et enfin très hydrophobes. La modification du caractère hydrophile des particules de silice est obtenue par le traitement de surface avec des chaînes alkyles. Dans nos études, nous avons utilisé des silices hydrophiles : Aerosil 200[®], Aerosil 380[®], HDK[®]N20, et partiellement hydrophobes : HDK[®]HKS D (71 % de groupements silanol libres à la surface), HDK[®]H20 (55 % de groupements silanol libres à la surface) et HDK[®] H30 (48 % de groupements silanol libres à la surface).

Nous pouvions ainsi choisir les particules stabilisantes en fonction des caractéristiques des phases huileuse et aqueuse utilisées. Comme phases huileuses, nous avons utilisé un ester, le stéarate d'éthyle-2-hexyle, et une huile de silicone (diméthicone) (Chapitre 3). Les émulsions

de type H/E ont été obtenues avec des silices partiellement hydrophobes (HDK[®]HKS D et HDK[®]H30). Ces émulsions ont été obtenues après dispersion de silice dans la phase aqueuse. L'émulsion E/H a été obtenue avec de la silice partiellement hydrophobe (HDK[®]H20) dispersée dans l'huile de silicone (Chapitre 6). Ces résultats sont en accord avec les études décrites déjà dans la littérature : la phase dans laquelle les particules de caractère hydrophobe intermédiaire sont dispersées préalablement à l'émulsification, devient la phase externe de l'émulsion (Binks et Lumsdon, 2000b).

La stabilisation d'émulsions par des particules de silice pyrogénée a été plusieurs fois citée dans la littérature (Aveyard et coll., 2003a ; Binks et Horozov, 2006 ; Yan et coll., 2001). Cependant, le mécanisme de stabilisation n'est pas complètement clair : la plupart des études portant sur les théories de stabilisation et sur les aspects énergétiques envisagent les particules idéalement sphériques (Clint et Taylor, 1992 ; Levine et coll., 1989). Nous avons vu au microscope électronique à balayage que la suspension de silice soit dans l'huile, soit dans l'eau, forme toujours des agrégats irréguliers tridimensionnels. Il a été suggéré par Binks et Kirkland (2002) que ces particules subissent une adhésion latérale très forte quand elles sont adsorbées à la surface de gouttelettes (Figure 1), formant une couche dense à l'interface. Cependant, l'effet stérique sur la stabilisation des émulsions de Pickering est peu connu.

*L'image étant protégée par des droits d'auteur, veuillez vous référer à l'article original
(Binks et Kirkland, 2002)*

Figure 1. Image de microscopie électronique à balayage d'une gouttelette d'émulsion H/E. La phase huileuse est le triglycéride caprique/caprylique et les particules de silice partiellement hydrophobe ont 76 % de groupements silanol libres (Binks et Kirkland, 2002).

Nous avons choisi d'étudier les conditions de contrôle de distribution de taille des gouttelettes. Le diamètre moyen de gouttelettes dépend de l'aire interfaciale, créé pendant l'émulsification, par unité de volume d'émulsion, et de la fraction volumique de la phase

dispersée. Les études physico-chimiques sur les émulsions contenant la silice partiellement hydrophobe (Chapitre 3) ont démontré que le contrôle de la distribution granulométrique est possible avec les quantités relatives de particules dans la formulation et de la phase huileuse. Selon la concentration, on peut distinguer trois régimes différents :

- a) aux faibles concentrations l'émulsion n'est pas stable. Contrairement aux d'autres auteurs, nous n'avons pas observé le phénomène de coalescence limitée. La coalescence limitée apparaît quand la quantité de particules n'est pas suffisante pour couvrir toute l'interface et l'augmentation de taille moyenne des gouttelettes d'émulsion apparaît jusqu'au recouvrement total de l'interface (Wiley, 1954; Arditty et coll., 2003, 2004). Dans notre étude, nous avons utilisé un procédé d'émulsification très énergétique (ultrasons), qui permet de créer une interface importante. Dans les études d'Arditty et coll. (2003, 2004), le procédé d'émulsification est très doux (agitation manuelle) et permet l'ancrage des particules à l'interface et la stabilisation des gouttelettes de taille millimétrique. Dans leurs conditions un processus de coalescence limitée apparaît.
- b) aux concentrations plus importantes la taille des gouttelettes dépend du rapport huile/silice, et décroît progressivement avec l'augmentation de la concentration en silice. Les variations de la concentration de silice à quantité d'huile fixée et de la quantité d'huile à quantité en silice fixée donnent des résultats similaires concernant la taille des gouttelettes. Ces émulsions ont une taille micrométrique et ne subissent pas de phénomène de coalescence pendant le stockage (18 mois).
- c) pour les concentrations les plus importantes – la taille atteint une valeur minimale et ne décroît plus en fonction de la quantité de silice. L'ajout de silice ne provoque pas la diminution de taille. Cette silice reste dans la phase externe d'émulsion, en excès, et ne s'adsorbe plus à l'interface. Elle peut être qualitativement observée par des mesures de distribution granulométrique en diffusion statique de la lumière, ce qui se manifeste par une population de taille inférieure à 1 μm . L'importance de cette population est proportionnelle à la concentration en silice.

Nous avons aussi démontré que la silice à la surface des gouttelettes est fortement agrégée, et forme une couche très dense. La silice en excès, dans la phase externe d'émulsion, est aussi agrégée, et nous avons prouvé que l'adsorption des molécules d'huile peut provoquer cette agrégation. Nous avons observé que des molécules d'huile (ester, stéarate d'éthyl-2-hexyle) se lient par liaison hydrogène aux groupements silanols présents à la surface de la silice en excès. Le deuxième mécanisme est la condensation capillaire, puisque nous avons aussi

montré la présence d'ester qui n'est pas lié à la surface des particules. Tarimala et Dai (2004) et Binks et Kirkland (2002) ont observé directement au microscope une telle agrégation à la surface des gouttelettes.

Cette partie de notre étude a permis de réfléchir sur les mécanismes de stabilisation des gouttelettes. La connaissance des conditions dans lesquelles on peut obtenir une coquille dense autour des gouttelettes permet d'optimiser la formulation pour les applications souhaitées : nous pouvons contrôler soit le taux de recouvrement de la surface des gouttelettes, soit le mode d'arrangement des particules à l'interface.

Le contrôle de l'arrangement des particules autour des gouttelettes est nécessaire pour obtenir, par exemple, des matériaux composites. Dans ce cas, nous voulons obtenir un cœur solide, par exemple polymérique, entouré des particules (He, 2005, 2006, 2007). Ce type de structures peut servir comme additif permettant d'améliorer des propriétés rhéologiques, par exemple d'obtenir le renfort mécanique, pour des matériaux de types variés (béton, matières plastiques, gommés) (Ajrula et Harsha, 2006 ; Katsikis et coll., 2007 ; Orange et coll., 2004). On peut par exemple envisager d'obtenir des latex recouverts de particules solides par une réaction de polymérisation radicalaire en selon de procédé dit "en miniémulsion" (Landfester et coll., 1999 ; Ramirez et coll., 2006). Dans ce cas, on obtient d'abord une émulsion H/E du monomère, stabilisée par des nanoparticules de silice. Après la réaction on obtient des particules du polymère (par exemple du polyuréthane), avec un arrangement dense de particules de silice autour des particules du polymère (Dubois et coll., 2006 ; Tissot et coll., 2001 ; van Hohenesche et coll., 2004). Un exemple d'application concerne les particules de polyméthylmethacrylate entourées par des particules d'hydroxyapatite; ce matériau composite est étudié pour le remplacement du tissu osseux (Jaeger et Wilke, 2003 ; Albano et coll., 2006 ; Singh et coll., 2008).

Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'influence de la nature de la phase huileuse sur la stabilisation d'émulsions. Les études sur la silice pyrogénée hydrophile (Chapitre 4) ont démontré que la stabilisation efficace des émulsions de type H/E est possible avec les silices non modifiées. Il convient de choisir des phases huileuses polaires, telles que l'adipate d'éthyle, l'adipate de diisopropyle, l'adipate de diisobutyle, le lactate de butyle, l'acétate d'éthyle et le butanol. Les émulsions stabilisées par de la silice hydrophile ont été obtenues avec un procédé d'émulsification classique (rotor-stator) et sans ajout de co-stabilisant. Cela présente un aspect innovant par rapport aux publications précédentes, parce que les

chercheurs ont jusqu'à présent soit utilisé un procédé d'émulsification spécifique, soit ont ajouté des électrolytes pour obtenir une floculation partielle de silice ; enfin, ils ont ajouté dans certains cas un tensioactif (Hassander et coll., 1989 ; Midmore, 1998 ; Binks et Lumsdon, 1999 ; Prestidge et coll., 2004 ; Binks et Whitby, 2005 ; Eskandar et coll., 2007 ; Binks et coll., 2007).

Nous avons cherché un critère descriptif des huiles qui permettent d'obtenir des émulsions stables (sans séparation de phases à une concentration en silice fixée et en utilisant un procédé d'émulsification classique de type rotor-stator). Nous avons alors étudié le mouillage partiel de la silice par l'eau et l'huile car il est responsable de l'ancrage des particules de silice à la surface des gouttelettes. Nous avons effectué pour cela des estimations de l'angle de contact à l'aide de mesures d'angle de contact sur une surface plane de silice et des calculs théoriques de sa valeur. Les valeurs obtenues sur la surface plate ont été très élevées ($\approx 150^\circ$). Cela démontre que des huiles étudiées ont un très bon étalement sur la surface de la plaque de silice, c'est-à-dire que la surface est mieux mouillée par l'huile que par l'eau. Cela contredit la règle selon laquelle la phase qui a le meilleur mouillage sur le solide est la phase externe de l'émulsion (nous avons bien obtenu des émulsions H/E). Il est possible que la mesure sur une surface plane ne reflète pas les phénomènes qui prennent place pendant la stabilisation par des particules (les forces inter-particulaires et les effets stériques).

Les valeurs calculées n'ont pas permis de distinguer une limite entre des huiles qui donnent des émulsions stables et instables. Les équations adaptées par Binks et Clint (2002) n'ont pas de solution pour des huiles avec une tension interfaciale avec de l'eau très basse (pour des huiles très polaires). Cela est dû au calcul de valeurs à partir de l'hypothèse des moyennes géométriques.

Puisque les valeurs d'angle de contact n'ont pas permis d'isoler un groupe d'huiles donnant des émulsions stables, nous avons cherché un autre paramètre descriptif. Des mesures systématiques de la tension interfaciale des huiles avec l'eau ont démontré que des huiles avec une tension interfaciale avec l'eau inférieure à 15 mN.m^{-1} permettent d'obtenir des émulsions H/E stables avec la silice pyrogénée hydrophile.

Les applications des émulsions stabilisées avec de la silice hydrophile sont envisageables dans les industries pharmaceutique, cosmétique et pour l'élaboration d'encre et de peintures.

Une théorie sur le mécanisme de stabilisation d'émulsion avec des huiles polaires a été présentée par Binks et Whitby (2005). Les groupements polaires des molécules de la phase huileuse par liaison hydrogène interagissent avec les groupes hydroxyles de la silice en surface. Cela crée une certaine hydrophobicité des particules de silice par l'adsorption des molécules de la phase huileuse, permettant l'adsorption des particules à l'interface.

Cependant, il est possible que d'autres facteurs jouent aussi un rôle important pour la stabilisation des émulsions avec de la silice hydrophile. L'étude des mécanismes de stabilisation des émulsions par des agrégats très stables de nanoparticules de silice pyrogénée s'impose. Il existe de nombreuses études sur le mécanisme de stabilisation des émulsions de Pickering par des particules idéalement sphériques et des théories de stabilisation ont été développées. Par contre, dans le cas de la stabilisation par des agrégats tridimensionnels, tels que de la silice pyrogénée, le mécanisme de stabilisation n'est pas clair. Par exemple, il serait intéressant d'étudier l'importance du facteur stérique pour la stabilisation d'émulsion.

Un deuxième facteur important dans la stabilisation des émulsions par des nanoparticules est la condensation capillaire, comme nous avons démontré dans la partie précédente de l'étude. Pour des émulsions avec la silice partiellement hydrophobe, les molécules d'huile ont contribué à l'agrégation des particules de silice, ce qui influence aussi la stabilité de l'émulsion. Il est fortement possible que le même mécanisme apparaisse dans le cas des émulsions préparées avec de la silice hydrophile et des huiles polaires.

Les résultats de l'étude sur la silice pyrogénée hydrophile relèvent aussi une autre problématique : les conditions de mesure de l'angle de contact ont été mises en cause. Dans notre cas, les valeurs obtenues par la mesure sur une surface plane de wafers de silicium naturellement oxydés à leur surface, ne correspondent pas à nos attentes : on obtient des valeurs très élevées, qui indiquent que le sens préférentiel des émulsions devrait être E/H. Au contraire, nous obtenons toujours des émulsions H/E. De plus, des valeurs expérimentales et les valeurs calculées théoriquement (selon le modèle proposé par Binks et Clint, 2002) sont très différentes. Nous concluons que des valeurs obtenues sur une surface plane de silicium ne sont pas fiables. Cependant, ce type de mesure est souvent cité dans la littérature, surtout sur une surface plane en verre (borosilicate de sodium) (Aveyard et coll., 1994). Il existe deux méthodes proposées pour la mesure d'angle de contact de particules de taille nanométrique : la méthode de Washburn (Xu et Masliyah, 2002) et la méthode calorimétrique (Yan et coll., 2000). La méthode de Washburn consiste à mesurer la vitesse de pénétration d'un liquide

entre les particules compactées en un bouchon poreux dans un tube. La difficulté consiste à obtenir un état de compactage reproductible dans le tube pour des particules variées. La deuxième méthode, calorimétrique (Yan et coll., 2000), consiste à mesurer la chaleur d'immersion des nanoparticules dans un liquide. Il est surprenant que cette méthode n'ait pas été utilisée alors que sa description date de 2000. Cette méthode mériterait qu'on y consacre une étude méthodologique détaillée afin de préciser son domaine d'application, ses limites, les contraintes d'échantillonnage et ses caractéristiques métrologiques (précision, sensibilité). Cette année, Horozov et coll. (2008), ont présenté une méthode basée sur la formation d'un pont par des particules dans un film du liquide. Cette méthode semble être plus simple dans sa réalisation, et est adaptée pour des nanoparticules sphériques de latex et des microparticules de silice. Le développement de méthodes de mesure d'angle de contact faciles à mettre en œuvre et reproductibles pour des nanoparticules de silice pyrogénée agrégées est nécessaire.

Nous avons démontré dans la première partie des travaux de cette thèse que l'agrégation des particules par les molécules d'huile a un rôle important dans la stabilisation des émulsions. Un autre facteur qui provoque aussi l'agrégation des particules est la présence d'électrolytes. Dans le Chapitre 5, nous avons observé que la présence d'électrolytes influence la vitesse du crémage et le déphasage des émulsions huile de silicone-dans-eau stabilisées avec de la silice partiellement hydrophobe (HDK[®] HKS D, 71 % de groupements silanol libres). En faisant varier la concentration d'électrolyte (NaCl), nous avons observé qu'il existe une concentration optimale en électrolyte pour une composition d'émulsion donnée. Nous pouvons de cette façon contrôler le taux et la vitesse de crémage, ce qui est en accord avec des travaux de Horozov et coll. (2007).

Nous avons étudié les propriétés rhéologiques d'émulsions H/E stabilisées avec de la silice partiellement hydrophobe (Chapitre 5). Ces études ont été effectuées en régime permanent. Les émulsions ont un comportement rhéologique rhéofluidifiant, pour les émulsions de 10 % à 50 % de phase huileuse. L'écoulement des émulsions a présenté un seuil pour des émulsions avec des concentrations en huile importantes (60 %). Dans les études précédentes, il a été démontré que des émulsions de Pickering avec des particules de silice pyrogénée ont un comportement rhéofluidifiant avec un seuil d'écoulement. Le comportement de l'écoulement et de la déformation des émulsions stabilisées par des particules dépend de facteurs qui affectent la structure de l'émulsion : la taille et la forme des gouttes, la fraction volumique de phase dispersée, la concentration en particules, la structure de la région interfaciale et la

nature des interactions entre les particules et les gouttes dans la phase continue (Binks et coll., 2005). Le comportement rhéologique "à seuil" est dû à la formation d'un réseau tridimensionnel entre les particules (ou les gouttelettes). La limite d'écoulement augmente avec la fraction volumique de particules et dépend fortement de l'équilibre entre les interactions attractives et répulsives qui sont à leur tour influencées par la présence d'électrolytes (Horozov et coll., 2007 ; Gottschalk-Gaudig, 2007).

A la suite de l'étude présentée dans cette thèse, nous pouvons conclure que les émulsions de Pickering concentrées en huile sont les plus adaptées pour étudier l'effet de la composition sur les propriétés rhéologiques. Cette étude devra être poursuivie par des mesures du comportement rhéologique des émulsions concentrées en huile avec des quantités d'électrolyte variées.

L'étape d'évaluation des émulsions de Pickering comme formulation ayant un potentiel pour une application topique a consisté à effectuer les études d'absorption cutanée. Nous avons démontré l'influence significative de la formulation sur le profil d'absorption comparativement à des émulsions classiques stabilisées par des tensioactifs (Chapitre 6 et 7). La seule différence entre les émulsions étudiées était la nature de l'agent stabilisant (un tensioactif adapté dans le cas de l'émulsion classique et une silice partiellement hydrophobe dans le cas de l'émulsion de Pickering). Les formulations ont été optimisées afin d'obtenir les mêmes valeurs de viscosité et la même distribution de taille des gouttelettes.

Pour des émulsions de type E/H (Chapitre 6), la caféine ($\log P = -0,07$) a été choisie comme principe actif modèle hydrophile. Les propriétés hydrophiles de la caféine garantissent qu'elle reste dans la phase aqueuse de l'émulsion, c'est-à-dire à l'intérieur des gouttelettes.

Dans cette étude nous avons effectué une étude cinétique sur 24 h puis nous avons étudié la distribution de la caféine dans les compartiments cutanés à 24 h. La quantité de caféine qui a pénétré dans l'épiderme et le derme était significativement plus importante dans le cas des émulsions stabilisées par des particules. Cette étude montre l'intérêt des émulsions de Pickering pour le transport des principes actifs hydrophiles dans le cas où cette pénétration est souhaitée (exemples : le diclofénac de sodium ($\log P = 0,07$) et l'acyclovir ($\log P = -1,02$)).

Dans l'étude de libération de caféine *in vitro*, la vitesse de libération de la caféine est plus importante pour l'émulsion classique que pour l'émulsion de Pickering. Cela suggère un

phénomène d'encapsulation du principe actif dans les gouttelettes des émulsions. Simovic et Prestidge (2007) ont démontré que des particules de silice adsorbées à interface huile/eau peuvent ralentir la libération des molécules lipophiles depuis des émulsions H/E, quand la couche adsorbée est dense. Dans l'étude présentée dans le Chapitre 3, nous avons aussi démontré que le contrôle de densité de recouvrement de l'interface par des particules peut être effectué avec le contrôle de la concentration en silice. L'absence de molécules de tensioactif dans l'émulsion de Pickering évite aussi la solubilisation du principe actif et par conséquent son transport dans les micelles. Donc la meilleure absorption de la caféine est plutôt due aux interactions spécifiques de la formulation avec les structures de la peau, et non à une libération plus rapide.

L'affinité des gouttelettes d'émulsions à la surface de la peau a été significativement différente pour l'émulsion de Pickering que pour l'émulsion classique. Nous avons observé que l'énergie d'adhésion sur la peau des gouttelettes stabilisées par des particules de silice est plus importante que pour des gouttelettes stabilisées par un tensioactif. Cela suggère que la meilleure adhésion des gouttelettes à la surface est un des mécanismes potentiellement responsable de l'augmentation de l'absorption cutané de la caféine à partir des émulsions de Pickering.

Le principal intérêt des émulsions de Pickering pour un usage dermatopharmaceutique est l'absence d'émulsifiant, c'est à dire l'absence de phénomènes d'irritation dus à l'émulsifiant. La silice peut aussi présenter des problèmes d'irritation ou d'inflammation si elle pénètre trop profondément dans la peau et y reste pendant de longues périodes. Nous avons alors ainsi suivi le devenir des particules de silice dans la couche cornée après l'application de l'émulsion de Pickering E/H contenant de la caféine. Nous avons observé que les particules forment des agrégats de taille de 200 nm qui se sont accumulées uniquement dans les couches les plus externes de la couche cornée. Cela indique que ces particules seront éliminées dans le temps par le phénomène de desquamation naturel. Des résultats similaires ont été obtenus par plusieurs auteurs : les nanoparticules inorganiques ont été retrouvées soit dans la couche cornée, soit dans les orifices des follicules pilosébacés (Lademann et coll., 1999; Pflucker et coll., 2001; Mavon et coll., 2007)

Cependant, la présence des particules dans la couche cornée peut participer au transport des principes actifs dans la peau, si ces molécules s'adsorbent de façon réversible sur des particules. La caféine peut s'adsorber sur la surface de la silice (Korn et coll., 1980). La libération du principe actif (qui est hydrophile) pourrait avoir lieu dans la couche cornée à la

proximité de l'épiderme viable. Puisque les nanoparticules pénètrent dans la couche cornée, il serait nécessaire de déterminer la voie de pénétration prédominante : il faudrait étudier leur pénétration à travers les annexes cutanées. Cela est possible en utilisant des méthodes permettant de différencier deux voies de pénétration (transcutanée et transfolliculaire), soit en utilisant la peau hairless en comparaison avec la peau ayant des follicules pilosébacés, soit en bloquant l'orifice de follicules pilosébacées avec une colle acrylique (par exemple selon la méthode présentée par Toll et coll., 2003).

Pour des émulsions de type H/E (Chapitre 7) le principe actif modèle lipophile choisi a été le rétinol ($\log P = 5,68$). Dans cette étude nous avons appliqué l'émulsion de Pickering et l'émulsion classique sur la peau pendant 24 h, puis nous avons étudié la distribution du rétinol dans les compartiments cutanés à 24 h. Pour l'émulsion de Pickering, l'accumulation importante du rétinol a été observée dans la couche cornée. L'émulsion stabilisée par le tensioactif a permis une meilleure pénétration du principe actif dans l'épiderme et le derme. Il est possible que l'absence de tensioactif dans la formulation constitue un élément freinant l'absorption des principes actifs lipophiles. Les tensioactifs peuvent agir comme des promoteurs d'absorption (Cappel et Kreuter, 1991a; Lopez et coll., 2000), ce qui expliquerait la meilleure absorption cutanée à partir de l'émulsion classique. Un autre mécanisme est aussi à considérer : les molécules de rétinol peuvent être fortement adsorbées à la surface des particules de silice (Korn et coll., 1980), et leur libération vers l'épiderme est très lente à cause de leur caractère lipophile.

Les émulsions stabilisées par des particules solides sont alors des formulations intéressantes pour l'application topique. Il est possible d'obtenir des profils de libération du principe actif modifiés. Les différences avec les émulsions stabilisées par des tensioactifs sont de deux ordres: pour des principes actifs hydrophiles, l'absorption dans la peau peut être améliorée ; pour des molécules lipophiles, l'accumulation est observée dans les couches les plus externes de la peau. Ces résultats démontrent l'intérêt des émulsions de Pickering dans les formulations cosmétiques et pharmaceutiques. Ce type de formulation a les caractéristiques d'un système d'encapsulation, en raison de la formation d'une barrière rigide autour des gouttelettes.

L'effet de rétention des molécules lipophiles dans les couches extérieures de la peau est intéressant dans le cas de substances qui exercent leur action à la surface de la peau. Les

émulsions de Pickering sont alors des formulations antisolaires prometteuses. La présence de particules solides minérales à visée antisolaires permettrait de stabiliser les émulsions et exercer leur propriété écran (Popov et coll., 2005). Nous pouvons aussi envisager les émulsions stabilisées par des particules pour l'application cutanée de substances qui nécessitent une libération longue et contrôlée, telles que des dérivés d'œstradiol et de progestérone. Le contrôle de la dose libérée peut être effectué par la nature de l'interface (plus ou moins dense), et l'émulsion peut être incorporée dans un système de patches, à la place d'un système matriciel traditionnel. Nous pouvons aussi envisager l'utilisation de particules dans lesquelles un principe actif est encapsulé, ce qui permettrait d'incorporer deux principes actifs incompatibles dans une même formulation : un dans des gouttelettes d'émulsion, et l'autre dans des nanoparticules stabilisantes. Pour l'application cutanée, pharmaceutique ou cosmétique, le remplacement des particules de silice par un autre type des nanoparticules qui donnent un toucher plus agréable sur la peau est souhaitable.

Le remplacement des particules de silice par des particules organiques, voire biodégradables, est une perspective intéressante. Cela permettrait d'envisager d'autres voies d'application, par exemple injection locale (orale, sous-cutanée, intramusculaire). L'absorption des nanoparticules par les cellules intestinales est bien connue (Borm et coll., 2006), donc il faut choisir un type de particules sans aucune toxicité possible. Des particules de silice administrées dans une culture cellulaire peuvent provoquer une diminution significative de l'activité métabolique et de la prolifération cellulaires (Brunner et coll., 2006). Il a été démontré que des nanoparticules de gélatine de taille 60-100 nm entourées de particules de silice peuvent être internalisées par des fibroblastes (Allouche et coll., 2006). Récemment, une action toxique sur les organismes aquatiques provoquée par des nanoparticules de silice de taille 12 – 20 nm a été décrite dans la littérature (van Hoecke et coll., 2008). Il semble donc que dans le cas de la silice, l'utilisation des microparticules pour l'application orale soit moins dangereuse que celle des nanoparticules. De plus, il a été démontré qu'en présence des microparticules de silice de taille 2,7 µm, l'absorption intestinale du principe actif (lansoprazole) est améliorée par rapport à un système contenant uniquement des tensioactifs (Ito et coll., 2005).

Pour conclure, les travaux présentés dans cette thèse permettent d'émettre de nombreuses perspectives, tant au niveau de l'amélioration de la formulation pour l'usage topique que pour

le développement dans d'autres domaines. Les idées les plus importantes sont présentées ci-dessous :

- L'étude des mécanismes de stabilisation des émulsions par des agrégats très stables de nanoparticules de silice pyrogénée s'impose. Il existe de nombreuses études sur le mécanisme de stabilisation des émulsions de Pickering par des particules idéalement sphériques et des théories de stabilisation ont été développées. Par contre, dans le cas de la stabilisation par des agrégats tridimensionnels, tels que dans le cas de la silice pyrogénée, le mécanisme de stabilisation n'est pas clair. Par exemple, il serait intéressant d'étudier l'importance du facteur stérique pour la stabilisation d'émulsion.
- Pour l'usage pharmaceutique et cosmétique, le remplacement des particules de silice par des particules organiques, voire biodégradables, serait souhaitable. Cela permettrait d'envisager d'autres voies d'application, par exemple injection locale. Nous pouvons aussi envisager l'utilisation des particules dans lesquelles un principe actif est encapsulé, ce qui permettrait d'incorporer deux principes actifs incompatibles dans une même formulation : un dans des gouttelettes d'émulsion, et l'autre dans des nanoparticules stabilisantes.
- L'effet de rétention des molécules lipophiles dans les couches extérieures de la peau est intéressant dans le cas de substances qui exercent leur action à la surface de la peau.
- Puisque les nanoparticules pénètrent dans la partie extérieure de la couche cornée, il serait nécessaire d'étudier leur pénétration à travers des annexes cutanées.
- Le développement des émulsions stabilisées par des nanoparticules de silice pour des applications en procédés chimiques, par exemple comme des microréacteurs, est envisageable.

Références

- Abend S, Lagaly G (2001) Bentonite and double hydroxides as emulsifying agents. *Clay Miner*, 36: 557-570.
- Akartuna I, Studart AR, Tervoort E, Gonzenbach UT, Gauckler LJ (2008) Stabilization of oil-in-water emulsions by colloidal particles modified with short amphiphiles. *Langmuir*, 24: 7161-7168.
- Albano C, Karam A, Gonzalez G, Dominguez N, Sanchez Y (2006) Study of gamma radiation effect on PMMA/HA composites prepared by solution. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 448: 243 - 249.
- Albery WJ, Hadgraft J (1979a) Percutaneous absorption: in vivo experiments. *J Pharm Pharmacol*, 31: 140-7.
- Albery WJ, Hadgraft J (1979b) Percutaneous absorption: interfacial transfer kinetics. *J Pharm Pharmacol*, 31: 65-8.
- Albery WJ, Hadgraft J (1979c) Percutaneous absorption: theoretical description. *J Pharm Pharmacol*, 31: 129-39.
- Allouche J, Boissiere M, Helary C, Livage J, Coradin T (2006) Biomimetic core-shell gelatine/silica nanoparticles: a new example of biopolymer-based nanocomposites. *J Materials Chem*, 16: 3120-3125.
- Alvarez-Román R, Barre G, Guy RH, Fessi H (2001) Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection. *Eur J Pharm Biopharm* 52: 191-195.
- Alvarez-Román R, Naik A, Kalia YN, Guy RH, Fessi H (2004a) Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *J Control Release*, 99: 53–62.

- Alvarez-Román R, Naik A, Kalia YN, Guy RH, Fessi H (2004b) Enhancement of topical delivery from biodegradable nanoparticles. *Pharm Res*, 21: 1818–24.
- Ammoury N, Dubrasquet M, Fessi H (1993) Indomethacin-loaded poly (d,l-lactide) nanocapsules: protection from gastrointestinal ulcerations and anti-inflammatory activity evaluation in rats. *Clin Mat*, 13: 121–127.
- Amselem S, Zwoznik E (1998) Enhanced skin penetration and site specificity of ketoprofen and diclorofenac formulated in submicron emulsion topical creams. *Pharm Sci, Suppl*: 65.
- Aranberri I, Beverley KJ, Binks BP, Clint JH, Fletcher PDI (2002) How do emulsions evaporate? *Langmuir*, 18: 3471-3475.
- Arditty S, Whitby CP, Binks BP, Schmitt, V, Leal-Calderon F (2003) Some general features of limited coalescence in solid-stabilized emulsions. *Eur Phys J E*, 11: 273-281.
- Arditty S, Schmitt V, Giermanska-Kahn J, Leal-Calderon F (2004) Materials based on solid-stabilized emulsions. *J Colloid Interface Sci*, 275: 659-664.
- Arditty S; Schmitt V; Lequeux F; Leal-Calderon F (2005) Interfacial properties in solid-stabilized emulsions. *Eur Phys J B*, 44: 381-393.
- Arjula S, Harsha AP (2006) Study of erosion efficiency of polymers and polymer composites. *Polymer Testing*, 25: 188-196.
- Asbill CS, Michniak BB (2000) Percutaneous penetration enhancers: local versus transdermal activity. *Pharm Sci Tech Today*, 3: 36-41.
- Asekomhe SO, Chiang R, Masliyah JH, Elliott JAW (2005) Some observations on the contraction behavior of a water-in-oil drop with attached solids. *Ind Eng Chem Res*, 44: 1241-1249.
- Ashby NP, Binks BP (2000) Pickering emulsions stabilised by Laponite clay particles. *Phys Chem Chem Phys*, 2: 5640-5646.
- Ashby NP, Binks BP, Paunov VN (2004) Bridging interaction between a water drop stabilised by solid particles and a planar oil/water interface. *Chem Comm*, 4: 436-437.
- Ashton P, Walters KA, Brain KR, Hadgraft J (1992a) Surfactant effects in percutaneous absorption I. Effects on the transdermal flux of methyl nicotinate. *Int J Pharm*, 87: 261-264.
- Ashton P, Walters KA, Brain KR, Hadgraft J (1992b) Surfactant effects in percutaneous absorption II. Effects on protein and lipid structure of the stratum corneum. *Int J Pharm*, 87: 265-269.

- Aveyard R, Binks BP, Fletcher PDI, Rutherford CE (1994) Measurement of contact angles of spherical monodisperse particles with surfactant solutions. *Colloids Surfaces A*, 83: 89-98.
- Aveyard R, Binks BP, Clint JH (2003a) Emulsions stabilised solely by colloidal particles. *Adv Colloid Interface Sci*, 100-102: 503-546.
- Aveyard R, Clint JH, Horozov TS (2003b) Aspects of the stabilization of emulsions by solid particles: effects of line tension and monolayer curvature energy. *Phys Chem Chem Phys*, 5: 2398-2409.
- Bailly J, Crettaz M, Schifflers MH, Marty JP (1998) In vitro metabolism by human skin and fibroblasts of retinol, retinal and retinoic acid. *Exp Dermatology*, 7: 27-34.
- Barany E, Lindberg M, Loden M (2000) Unexpected skin barrier influence from nonionic emulsifiers. *Int J Pharm*, 195: 189-195.
- Barthel H, Binks BP, Dyab A, Fletcher P (2003) Multiple emulsions. US0175317.
- Berry N, Charneil C, Goujon C, Silvy A, Girard P, Corcuff P, Montastier C (1999) A clinical, biometrological and ultrastructural study of xerotic skin. *Int J Cosmet Sci*, 21: 241-252.
- Betz G, Aeppli A, Menshutina N, Leuenberger H (2005) In vivo comparison of various liposome formulations for cosmetic application. *Int J Pharm*, 296: 44-54.
- Binks BP (2002a) Macroporous silica from solid-stabilized emulsion templates. *Adv Materials*, 14: 1824-1827.
- Binks BP (2002b) Multiple emulsions stabilised solely by nanoparticles. In: *Proceedings of 3rd World Congress on Emulsions*, Lyon.
- Binks BP (2002c) Particles as surfactants - similarities and differences. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 7: 21-41.
- Binks BP, Clint JH (2002) Solid wettability from surface energy components: relevance to Pickering emulsions. *Langmuir*, 18: 1270-1273.
- Binks BP, Clint JH, Mackenzie G, Simcock C, Whitby CP (2005a) Naturally occurring spore particles at planar fluid interfaces and in emulsions. *Langmuir*, 21: 8161-8167.
- Binks BP, Clint JH, Whitby CP (2005b) Rheological behaviour of water-in-oil emulsions stabilized by hydrophobic bentonite particles. *Langmuir*, 21: 5307-5316.
- Binks BP, Desforges A, Duff DG (2007) Synergistic stabilization of emulsions by a mixture of surface-active nanoparticles and surfactant. *Langmuir*, 23: 1098-1106.

- Binks BP, Fletcher PDI (2001) Particles adsorbed at the oil-water interface: a theoretical comparison between spheres of uniform wettability and "Janus" particles. *Langmuir*, 17: 4708-4710.
- Binks BP, Horozov TS (2006) *Colloidal particles at liquid interfaces*. Cambridge University Press.
- Binks BP, Kirkland M (2002) Interfacial structure of solid-stabilised emulsions studied by scanning electron microscopy. *Phys Chem Chem Phys*, 4: 3727-3733.
- Binks BP, Lumsdon SO (1999) Stability of oil-in-water emulsions stabilised by silica particles. *Phys Chem Chem Phys*, 12: 3007-3016.
- Binks BP, Lumsdon SO (2000a) Catastrophic phase inversion of water-in-oil emulsions stabilized by hydrophobic silica. *Langmuir*, 16: 2539-2547.
- Binks BP, Lumsdon SO (2000b) Effects of oil type and aqueous phase composition on oil-water mixtures containing particles of intermediate hydrophobicity. *Phys Chem Chem Phys*, 2: 2959-2967.
- Binks BP, Lumsdon SO (2000c) Influence of particle wettability on the type and stability of surfactant-free emulsions. *Langmuir*, 16: 8622-8631.
- Binks BP, Rodrigues JA (2003) Types of phase inversion of silica particle stabilized emulsions containing triglyceride oil. *Langmuir*, 19: 4905-4912.
- Binks BP, Whitby CP (2004) Silica particle-stabilized emulsions of silicone oil and water: aspects of emulsification. *Langmuir*, 20: 1130-1137.
- Binks BP, Whitby CP (2005) Nanoparticle silica-stabilised oil-in-water emulsions: improving emulsion stability. *Colloids Surf A*, 253: 105-115.
- Blundell G, Henderson WJ, Price EW (1989) Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs. *Ann Trop Med Parasitol*, 83: 381-385.
- Bolzinger MA, Briançon S, Pelletier J, Fessi H, Chevalier Y (2008) Percutaneous release of caffeine from microemulsion, emulsion and gel dosage forms. *Eur J Pharm Biopharm*, 68: 446-451.
- Bommannan D, Potts RO, Guy RH (1991) Examination of the effect of ethanol on human stratum corneum in vivo using infrared spectroscopy. *J Control Release*, 16: 299-304.
- Bon SAF, Chen T (2007) Pickering stabilization as a tool in the fabrication of complex nanopatterned silica microcapsules. *Langmuir*, 23: 9527-9530.
- Bon SAF, Mookhoek SD, Colver PJ, Fischer HR, van der Zwaag S (2007) Route to stable non-spherical emulsion droplets. *Eur Polymer J*, 43: 4839-4842.

- Borm PJA; Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins R, Stone V, Kreyling W, Lademann J, Krutmann J, Warheit D, Oberdorster E (2006) The potential risks of nanomaterials: A review carried out for ECETOC. *Particle and Fibre Toxicology*, 3: No pp. given.
- Bouchemal K, Briançon S, Perrier E, Fessi H, Bonnet I, Zydowicz N (2004) Synthesis and characterization of polyurethane and poly(ether urethane) nanocapsules using a new technique of interfacial polycondensation combined with spontaneous emulsification. *Int J Pharm*, 269: 89–100.
- Bouwstra J, Boddé H (1995) Human SC barrier impairment by N-alkyl azacycloheptanones: a mechanistic study of drug flux enhancement, Azone mobility, and protein and lipid perturbation. In: *Percutaneous Penetration Enhancers*. Ed. Smith E, Maibach H. CRC Press, pp. 137–157.
- Bouwstra J, Pilgram G, Gooris G, Koerten H, Ponec M (2001) New aspects of the skin barrier organization. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14(Suppl. 1): 52–62.
- Bouwstra JA, de Graaff A, Gooris GS, Nijssse J, Wiechers JW, van Aelst AC (2003a) Water distribution and related morphology in human stratum corneum at different hydration levels. *J Invest Dermatol*, 120: 750–758.
- Bouwstra JA, Honeywell-Nguyen PL, Gooris GS, Ponec M (2003b) Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Progress in Lipid Research*, 42: 1-36.
- Brain KR, Walters KA, James VJ, Dressler WE, Howes D, Kelling CK, Moloney SJ, Gettings SD (1995) Percutaneous penetration of dimethylmitrosamine through human skin in vitro: application from cosmetic vehicles. *Food Chem Toxicol*, 33: 315-322.
- Briggs TR (1921) Emulsions with finely divided solids. *J Ind Eng Chem*, 13: 1008-10.
- Bronaugh RL, Maibach HI (1999) *Percutaneous absorption. Drugs–Cosmetics–Mechanisms–Methodology*. 3rd Ed, Marcel Dekker.
- Brunner TJ, Wick P, Manser P, Spohn P, Grass RN, Limbach LK, Bruinink A, Stark WJ (2006) In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. *Environ Sci Technol*, 40: 4374-4381.
- Bucks D, Guy R, Maibach H (1991) Effects of occlusion. In: *In vitro percutaneous absorption: principles, fundamentals, and applications* Ed. Bronaugh RL, Maibach HI. CRC Press, pp 85–114.

- Bunge A, McDougal J (1999) Dermal uptake. In: Exposure to contaminants in drinking water: estimating uptake through the skin and by inhalation. Ed. Olin SS. CRC Press, pp 137–181.
- Calderilla-Fajardo SB, Cazares-Delgadillo J, Villalobos-García R, Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A, Robles R (2006) Influence of Sucrose Esters on the In Vivo Percutaneous Penetration of Octyl Methoxycinnamate Formulated in Nanocapsules, Nanoemulsion, and Emulsion. *Drug Dev Ind Pharm*, 32: 107–13.
- Cappel MJ, Kreuter J (1991a) Effect of nonionic surfactants on transdermal drug delivery. *Int J Pharm* 69, 155–167.
- Cappel MJ, Kreuter J (1991b) Effect of nanoparticles on transdermal drug delivery. *J Microencaps*, 8: 69–374.
- Caquet JP, Bernoud T (1990) Les cristaux liquides dans les cosmétiques. *Parf Cosmet Aromes*, 91: 77-84.
- Cevc G (2004) Lipid vesicles and other colloids as drug carriers on the skin. *Adv Drug Deliv Rev*, 56: 675-711.
- Cevc G, Blume G (1992) Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force. *Biochim Biophys Acta*, 1104: 226–232.
- Chambin O, Bellone C, Champion D, Rochat-Gonthier MH (2000) Dry adsorbed emulsion: 1. Characterisation of an intricate physico-chemical structure. *J Pharm Sci*, 89: 991–999.
- Chambin O, Berard V, Rochat-Gonthier MH, Pourcelot Y (2002) Dry adsorbed emulsion: 2. Dissolution behaviour of an intricate formulation. *Int J Pharm*, 235: 169–178.
- Charcosset C, El-Harati A, Fessi H (2005) Preparation of solid lipid nanoparticles using a membrane contactor. *J Control Release*, 108: 112-120.
- Clement P, Laugel C, Marty J-P (2000) In vitro release of caffeine from concentrated W/O emulsions: effect of formulation parameters. *Int J Pharm*, 207: 7-20.
- Clint JH (2001) Adhesion and components of solid surface energies. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 6: 28-33.
- Clint JH, Taylor SE (1992) Particle size and interparticle forces of overbased detergents: a Langmuir trough study. *Colloids Surf*, 65: 61-67.
- Coldman MF, Poulsen BJ, Higuchi T (1969) Enhancement of percutaneous absorption by the use of volatile: nonvolatile systems as vehicles. *J Pharm Sci*, 58: 1098– 1102.
- Collin N, Candau D (1997) Surfactant-free water-in-oil emulsion. US5643555.

- Cooper ER, Berner B (1985) Skin permeability. *Methods in skin research*. Ed. Skerrow D, Skerrow CJ. John Wiley and Sons, pp. 407-432.
- Corachan M, Tura JM, Campo E, Soley M, Traveria A (1988) Podoconiosis in Equatorial Guinea. Report of two cases from different geological environments. *Trop Geogr Med*, 40: 359–364.
- Couvreur P, Barratt G, Fattal E, Legrand P, Vauthier C (2002) Nanocapsule technology: a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Systems*, 19: 99-134.
- Crank J (1975) *The Mathematics of Diffusion*. 2nd Ed. Oxford Univ. Press.
- Cross SE, Roberts MS (1993) Subcutaneous absorption kinetics of interferon and other solutes. *J Pharm Pharmacol*, 45: 606-609.
- Cross SE, Roberts MS (2005) Effects of dermal blood flow, lymphatics and binding as determinants of topical absorption, clearance and distribution. In: *Dermal absorption models in toxicology and pharmacology*. Ed. Riviere JE. Taylor & Francis, pp. 249–279.
- Cruz L, Schaffazick SR, Dalla Costa T, Soares LU, Mezzalira G, da Silveira NP, Schapoval EES, Pohlmann AR, Guterres SS (2006) Physico-chemical characterization and in vivo evaluation of indomethacin ethyl ester-loaded nanocapsules by PCS, TEM, SAXS, interfacial alkaline hydrolysis and antiedematogenic activity. *J Nanosci Nanotech*, 6: 3154-3162.
- Cruz L, Soares LU, Dalla Costa T, Mezzalira G, da Silveira NP, Guterres SS, Pohlmann AR (2006) Diffusion and mathematical modeling of release profiles from nanocarriers. *Int J Pharm*, 313: 198-205.
- Davis AF, Hadgraft J (1991) Effect of supersaturation on membrane transport. 1. Hydrocortisone acetate. *Int J Pharm*, 76: 1–8.
- Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S (1998) Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 78: 27–30.
- Dias M, Farinha A, Faustino E, Hadgraft J, Pais J, Toscano C (1999) Topical delivery of caffeine from some commercial formulations. *Int J Pharm*, 182: 41-47.
- Diaz-Torres R, Castano VM, Ganem-Quintanar A, Quintanar-Guerrero D, Rodriguez-Romo S (2005) Oscillations in the kinetics of ethylcyanoacrylate nanoparticles intended as skin drug carriers. *Nanotechnology*, 16: 2612-2618.
- Dick IP, Scott RC (1992) Pig ear skin as an in vitro model for human skin permeability. *J Pharm Pharmacol*, 44: 640-5.

- Diggins D, Fokkink LGJ, Ralston J (1990) The wetting of angular quartz particles: capillary pressure and contact angles. *Colloids Surf*, 44: 299-313.
- Dingler A, Hildebrand G, Niehus H, Muller RH (1998) Cosmetic anti-aging formulation based on vitamin E – loaded solid lipid nanoparticles. *Proc Intl Symp Cont Rel Bioact Mater*, 25: 433–434.
- Dinsmore AD, Hsu MF, Nikolaidis MG, Marquez M, Bausch AR, Weitz DA (2002) Colloidosomes: selectively permeable capsules composed of colloidal particles. *Science*, 298: 1006-1009.
- Dorobantu LS, Yeung AKC, Foght JM, Gray MR (2004) Stabilization of oil-water emulsions by hydrophobic bacteria. *Appl Environ Microbiology*, 70: 6333-6336.
- Doucet O, Ferrero L, Garcia N, Zastrow L (1998) O/W emulsion and W/O/W multiple emulsion: physical characterization and skin pharmacokinetic comparison in the delivery process of caffeine. *Int J Cosmetic Sci*, 20: 283-295.
- Dubois C, Rajabian M, Rodrigue D (2006) Polymerization compounding of polyurethane-fumed silica composites. *Polymer Eng Sci*, 46: 360-371.
- Duclaroir C, Orecchioni AM, Depratere P, Nakache E (2002) Alpha tocopherol encapsulation and in vitro release from gliadin nanoparticles. *J Microencapsul*, 19: 53-60.
- ECETOC (1993) Monograph No. 20 Percutaneous absorption.
- El-Kamel AH, Al-Fagih IM, Alsarra IA (2007) Testosterone solid lipid microparticles for transdermal drug delivery. Formulation and physicochemical characterization. *J Microencaps*, 24: 457 - 475.
- Eros I, Abu-Eida EY, Csoka I, Santa Z, Cserne A, Kover T (2003) Optimization of drug release from dermatological semisolid preparations. *Drug Dev Res*, 59: 316–325.
- Eskandar NG, Simovic S, Prestidge CA (2007) Synergistic effect of silica nanoparticles and charged surfactants in the formation and stability of submicron oil-in-water emulsions. *Phys Chem Chem Phys*, 9: 6426-6434.
- Essa EA, Bonner MC, Barry BW (2002) Iontophoretic estradiol skin delivery and tritium exchange in ultradeformable liposomes. *Int J Pharm*, 240: 55–66.
- Failloux N, Bonnet I, Perrier E, Baron MH (2004) Effects of light, oxygen and concentration on vitamin A₁. *J Raman Spectroscopy*, 35: 140-147.
- Fan HR, Lin Q, Morrissey GR, Khavari PA (1999) Immunization via hair follicles by topical application of naked DNA to normal skin. *Nature Biotechnol*, 17: 870–872.
- Feldmann RJ, Maibach HI (1967) Regional variation in percutaneous penetration of ¹⁴C cortisol in man. *J Invest Dermatol*, 48: 181–183.

- Ferreira LAM (1994) Emulsions multiples H/L/H et simples L/H et H/L. Etude comparative pour l'approche de la voie topique. Thèse Université Paris-Sud, No. 370.
- Ferreira LAM, Doucet J, Seiller M, Grossiord JL, Marty JP, Wepierre J (1995b) In vitro percutaneous absorption of metronidazole and glucose: comparison of o/w, w/o/w and o/w systems. *Int J Pharm*, 121: 169–179.
- Ferreira LAM, Seiller M, Grossiord JL, Marty JP, Wepierre J (1995a) Vehicle influence on in vitro release of glucose: w/o, w/o/w and o/w systems compared. *J Control Release*, 33: 349–356.
- Fevrier F, Bobin MF, Lafforgue C, Martini MC (1991) Advances in microemulsion and transepidermal transport of tyrosine. *STP Pharma Sci*, 1: 60-63.
- Finkle P, Draper HD, Hildebrand JH (1923) The theory of emulsification. *J Am Chem Soc*, 45: 2780-8.
- Flockart IR, Steel I, Kitchen G (1998) Nanoemulsions derived from lanolin show promising drug delivery properties. *J Pharm Pharmacol*, 50: 141.
- Foldvari M (2000) Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. *Pharm Sci Tech Today*, 3: 417-425.
- Fowkes FM (1963) Additivity of intermolecular forces at interfaces. I. Determination of the contribution to surface and interfacial tensions of dispersion forces in various liquids. *J Phys Chem*, 67: 2538-2541.
- Franz TJ (1975) On the relevance of in vitro data. *J Invest Dermatol*, 64: 190-195.
- Franz TJ (1978) The finite dose technique as a valid in vitro model for the study of percutaneous absorption in man. *Curr Probl Dermatol*, 7: 58-68.
- Fredon L, Mallard C (2007) Nouvelles formulations en dermatologie. *Ann Dermatol Venerol*, 134: 2S30-6.
- Frelichowska J, Bolzinger MA, Chevalier Y, Fessi H (2008) Emulsions stables de type huile-dans-eau comprenant des particules de silice hydrophile non modifiée. French patent application N°70840BFR77LS.
- Fujii S, Read ES, Binks BP, Armes SP (2005) Stimulus-responsive emulsifiers based on nanocomposite microgel particles. *Adv Mater*, 17: 1014-1018.
- Gamer AO, Leibold E, van Ravenzwaay B (2006) The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicology in Vitro*, 20: 301-307.
- Garg SN, Hoelscher M, Belser JA, Wang C, Jayashankar L, Guo Z, Durland RH, Katz JM, Sambhara S (2007) Needle-free skin patch delivery of a vaccine for a potentially

- pandemic influenza virus provides protection against lethal challenge in mice. *Clin Vaccine Immunol*, 14: 926-928.
- Garson JC, Doucet J, Levèque JL, Tsoucaris G (1991) Oriented structure in human stratum corneum revealed by X-ray diffraction. *J Invest Dermatol*, 96: 43-9.
- Garti N (1997a) Double emulsions – scope, limitations and new achievements. *Colloids Surf A*, 123-124: 233-246.
- Garti N (1997b) Progress in stabilization and transport phenomena of double emulsions in food applications. *Lebensmittel Wissenschaft und Technologie*, 30: 222-235.
- Garti N, Aserin A (1996) Pharmaceutical emulsions, double emulsions and microemulsions. In: *Microencapsulation, Methods and Industrial Applications*. Ed. Benita S. Marcel Dekker, pp. 412-534.
- Gautier F, Destribats M, Perrier-Cornet R, Dechezelles JF, Giermanska J, Heroguez V, Ravaine S, Leal-Calderon F, Schmitt V (2007) Pickering emulsions with stimuable particles: from highly- to weakly-covered interfaces. *Phys Chem Chem Phys*, 9: 6455-6462.
- Genina EA, Bashkatov AN, Sinichkin YP, Kochubey VI, Lakodina NA, Altshuler GB, Tuchin VV (2002) In vitro and in vivo study of dye diffusion into human skin and hair follicles. *J Biomed Opt*, 7: 471-477.
- Gers-Barlag H, Müller A (2004) Emulsifier-free finely disperse systems of the oil-in-water and water-in-oil type. US6709662.
- Gershbein LL (1979) Percutaneous toxicity of thioglycolate mixtures in rabbits. *J Pharm Sci*, 68: 1230-5.
- Ghahary A, Tredget EE, Shen Q, Kilani RT, Scott PG, Takeuchi M (2000) Liposome associated interferon-alpha-2b functions as an anti-fibrogenic factor in dermal wounds in the guinea pig. *Mol Cell Biochem*, 208: 129-137.
- Giandalia G, De Caro V, Cordone L, Giannola LI (2001) Trehalose-hydroxyethylcellulose microspheres containing vancomycin for topical drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*, 52: 83-89.
- Glaser N, Adams DJ, Boker A, Krausch G (2006) Janus particles at liquid-liquid interfaces. *Langmuir*, 22: 5227-5229.
- Gonzenbach UT, Studart AR, Tervoort E, Gauckler LJ (2007) Tailoring the microstructure of particle-stabilized wet foams. *Langmuir*, 23: 1025-1032.
- Gottschalk-Gaudig T (2007) Rheology control of Pickering emulsions by electrolytes. US20070209552.

- Grams YY, Bouwstra JA (2002) Penetration and distribution of three lipophilic probes in vitro in human skin focusing on the hair follicle. *J Control Release*, 83: 253-262.
- Grosse-Siestrup C, Wiemer PM, Fischer TC, Fehrenberg C, Unger V, Fischer A, Groneberg DA (2002) Isolated Hemoperfused Porcine Skin as a Valid Model to Assess Percutaneous Absorption. *J Invest Dermatol*, 119: 197-199.
- Guterres SS, Alves MP, Pohlmann AR (2007) Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. *Drug Target Insights*, 2: 147–157.
- Guy RH, Hadgraft J (1980) A theoretical description relating skin penetration to the thickness of the applied medicament. *Int J Pharm*, 6: 321-332.
- Guy RH, Hadgraft J (1982) Percutaneous metabolism with saturable enzyme kinetics. *Int J Pharm*, 11: 187-197.
- Guy RH, Hadgraft J (1984) A theoretical description of the effects of volatility and substantivity on percutaneous absorption. *Int J Pharm*, 18: 139-147.
- Guy RH, Hadgraft J (1989) *Transdermal Drug Delivery*. Ed. Hadgraft J, Guy RH. Marcel Dekker.
- Guy RH, Potts R (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med*, 23: 711–719.
- Haddadi A, Aboofazeli R, Erfan M, Farboud ES (2008) Topical delivery of urea encapsulated in biodegradable PLGA microparticles: O/W and W/O creams. *J Microencaps*, 1: 1-8.
- Hadgraft J (1999) Passive enhancement strategies in topical and transdermal drug delivery. *Int J Pharm*, 184: 1-6.
- Hadgraft J (2001) Skin, the final frontier. *Int J Pharm*, 224: 1-18.
- Hadgraft J, Valenta C (2000) pH, pK(a) and dermal delivery. *Int J Pharm*, 200: 243–247.
- Hadgraft J, Walters KA, Wotton PK (1985) Facilitated transport of sodium salicylate across an artificial lipid membrane by Azone. *J Pharm Pharmacol*, 37: 725–727.
- Haftek M (2003) Données structurales et ultrastructurales sur les lipides cutanés humains. *Pathologie Biologie*, 51: 264-266.
- Hagedorn-Leweke UC, Lippold B (1998) Accumulation of sunscreens and other compounds in keratinous substrates. *Eur J Pharm Biopharm*, 46: 215-221.
- Harrison JE, Watkinson AC, Green DM, Hadgraft J, Brain K (1996) The relative effect of Azone[®] and Transcutol[®] on permeant diffusivity and solubility in human stratum corneum. *Pharm Res*, 13: 542–546.

- Hassander H, Johansson B, Tornell B (1989) The mechanism of emulsion stabilization by small silica (Ludox) particles. *Colloids Surf*, 40: 93-105.
- Hatsell S, Cowin P (2001) Deconstructing desmoplakin. *Nat Cell Biol*, 3: E270–E272.
- He Y (2005) Preparation and modification of ZnO microspheres using a Pickering emulsion as template. *Materials Letters*, 59: 114-117.
- He Y (2006) MgO nanostructured microspheres synthesized by an interfacial reaction in a solid-stabilized emulsion. *Materials Letters*, 60: 3511-3513.
- He Y (2007) A novel solid-stabilized emulsion approach to CuO nanostructured microspheres. *Materials Res Bull*, 42: 190-195.
- He Y, Yu X (2007) Preparation of silica nanoparticle-armored polyaniline microspheres in a Pickering emulsion. *Materials Letters*, 61: 2071-2074.
- Henmi T, Fujii M, Kikuchi K, Yamanobe N, Matsumoto M (1994) Application of an oily gel formed by hydrogenated soybean phospholipids as a percutaneous absorption-type ointment base. *Chem Pharm Bull*, 42: 651–655.
- Higaki K, Asai M, Suyama T, Nakayama K, Ogawara K, Kimura T (2002) Estimation of intradermal disposition kinetics of drugs: II. Factors determining penetration of drugs from viable skin to muscular layer. *Int J Pharm*, 239: 129-141.
- Higuchi T (1960) Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments. *J Soc Cosmet Chem*, 11: 85–97.
- Hodgson E (2004) A textbook of modern toxicology. 3rd Ed. John Wiley & Sons.
- van Hoecke K, de Schaphelaere KAC, van der Meeren P, Lucas S, Janssen CR (2008) Ecotoxicity of silica nanoparticles to the green alga *PSEUDOKIRCHNERIELLA SUBCAPITATA* importance of surface area. *Environ Toxicol Chem*, 27: 1948–1957.
- Hoet PHM, Brueske-Hohlfeld I, Salata OV (2004) Nanoparticles-known and unknown health risks. *J Nanobiotechnology*, 2: 12.
- Hoffman RM (2000) The hair follicle as a gene therapy target. *Nature Biotechnol*, 18: 20–21.
- von Hohenesche CF, Unger KK, Eberle T (2004) Agglomerated non-porous silica nanoparticles as model carriers in polyethylene synthesis. *J Molecular Catalysis A*, 221: 185-199.
- Holleran WM, Feingold KR, Man MQ, Gao WN, Lee JM, Elias PM (1991) Regulation of epidermal sphingolipid synthesis by permeability barrier function. *J Lipid Res*, 32: 1151–8.

- Hood HL, Wickett RR, Bronaugh RL (1996) In vitro percutaneous absorption of the fragrance ingredient musk xylol. *Food Chem Toxicol*, 34: 483-488.
- Horozov TS, Binks BP, Gottschalk-Gaudig T (2007) Effect of electrolyte in silicone oil-in-water emulsions stabilised by fumed silica particles. *Phys Chem Chem Phys*, 9: 6398-6404.
- Horozov TS, Braz DA, Fletcher PDI, Binks BP, Clint JH (2008) Novel film-calliper method of measuring the contact angle of colloidal particles at liquid interfaces. *Langmuir*, 24: 1678-1681.
- Hueber F, Besnard M, Schaefer H, Wepierre J (1994) Percutaneous absorption of estradiol and progesterone in normal and appendage-free skin of hairless rat: Lack of importance of nutritional blood flow. *Skin Pharmacol*, 7: 245-256.
- Hughes MF, Shrivastava SP, Sumler MR, Edwards BC, Goodwin JH, Shah PV, Fisher HL, Hall HL (1992) Dermal absorption of chemicals: effect of application of chemicals as a solid, aqueous paste, suspension, or in volatile vehicle. *J Toxicol Environ Health*, 37: 57-71.
- Hwang Y-J, Oh C, Oh S-G (2005) Controlled release of retinol from silica particles prepared in O/W/O emulsion: The effects of surfactants and polymers. *J Control Rel*, 106: 339-349.
- Idson B (1971) Biophysical factors in skin penetration. *J Soc Cosm Chem*, 22: 615-34.
- Iervolino M, RaghavanSL, Hadgraft J (2000) Membrane penetration enhancement of ibuprofen using supersaturation. *Int J Pharm*, 198: 229-238.
- Illel B (1997) Formulation for transfollicular drug administration: Some recent advances. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 14: 207-219.
- Irwin WJ, Sanderson FD, LiWanPo A (1990) Percutaneous absorption of ibuprofen: Vehicle effects on transport through rat skin. *Int J Pharm*, 66: 193-200.
- Izquierdo P, Wiechers JW, Escribano E, Garcia-Celma MJ, Tadros TF, Esquena J, Dederen JC, Solans C (2007) A study on the influence of emulsion droplet size on the skin penetration of tetracaine. *Skin Pharmacol Physiol*, 20: 263-270.
- Jaeger M, Wilke A (2003) Comprehensive biocompatibility testing of a new PMMA-HA bone cement versus conventional PMMA cement in vitro. *J Biomaterials Sci*, 14: 1283-1298.
- de Jager MW, Gooris GS, Dolbnya IP, Bras W, Ponc M, Bouwstra JA (2003) The phase behaviour of skin lipid mixtures based on synthetic ceramides. *Chem Phys Lipids*, 124: 123-134.

- de Jalón EG, Blanco-Príeto MJ, Ygartua P, Santoyo S (2001a) Topical application of acyclovir-loaded microparticles: quantification of the drug in porcine skin layers. *J Control Rel*, 75: 191-197.
- de Jalón EG, Blanco-Príeto MJ, Ygartua P, Santoyo S (2001b) PLGA microparticles: possible vehicles for topical drug delivery. *Int J Pharm*, 226: 181-184.
- Jelvehgari M, Siah-Shadbad MR, Azarmi S, Martin GP, Nokhodchi A (2006) The microsp sponge delivery system of benzoyl peroxide: Preparation, characterization and release studies. *Int J Pharm*, 308: 124-132.
- Jimenez MM, Pelletier J, Bobin MF, Martini MC (2004) Influence of encapsulation on the in vitro percutaneous absorption of octyl methoxycinnamate. *Int J Pharm*, 272: 45-55.
- Kaelble DH (1970) Dispersion-polar surface tension properties of organic solid. *J Adhesion*, 2: 66-81.
- Kai T, Mak VHW, Potts RO, Guy RH (1990) Mechanism of percutaneous penetration enhancement: effect of n-alkanols on the permeability barrier of hairless mouse skin. *J Control Release*, 12: 103-112.
- Kalia YN, Nonato LB, Lund CH, Guy RG (1996) Development of skin barrier function in low birthweight infants. *Pharm Res*, 13: S382.
- Kalinin AE, Kajava AV, Steinert PM (2002) Epithelial barrier function: assembly and structural features of the cornified cell envelope. *BioEssays*, 24: 789-800.
- Kaptay G (2006) On the equation of the maximum capillary pressure induced by solid particles to stabilize emulsions and foams and on the emulsion stability diagrams. *Colloids Surf A*, 282-283: 387-401.
- Kasting GB, Bhatt VD, Speaker TJ (2008) Microencapsulation decreases the skin absorption of N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Toxicol in Vitro*, 22: 548-552.
- Katsikis N, Zahradnik F, Helmschrott A, Munstedt H, Vital A (2007) Thermal stability of poly(methyl methacrylate)/silica nano- and microcomposites as investigated by dynamic-mechanical experiments. *Polymer Degr Stab*, 92: 1966-1976.
- Kemken J, Ziegler A, Muller BW (1992) Influence of supersaturation on the pharmacodynamic effect of bupranolol after dermal administration using microemulsions as vehicle. *Pharm Res*, 9: 554-558.
- Kohli AK, Alpar HO (2004) Potential use of nanoparticles for transcutaneous vaccine delivery: effect of particle size and charge. *Int J Pharm*, 275: 13-17.

- Korn M, Killmann E, Eisenlauer J (1980) Infrared and microcalorimetric studies of the adsorption of monofunctional ketones, esters, ethers, and alcohols at the silica/carbon tetrachloride interface. *J Colloid Interface Sci*, 76: 7-18.
- Kotyla T, Kuo F, Moolchandani V, Wilson T, Nicolosi R (2008) Increased bioavailability of a transdermal application of a nano-sized emulsion preparation. *Int J Pharm*, 347: 144-148.
- Kralchevsky PA, Denkov ND (2001) Capillary forces and structuring in layers of colloid particles. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 6: 383-401.
- Krestos K, Miller MA, Zamora-Estrada G, Kasting GB (2008) Partitioning, diffusivity and clearance of skin permeants in mammalian dermis. *Int J Pharm*, 346: 64-79.
- Krieger IM, Dougherty TJ (1959) A mechanism for non-Newtonian flow in suspensions of rigid spheres. *Trans Soc Rheology*, 3: 137-52.
- Ktistis G, Niopas I (1998) A study on the in-vitro percutaneous absorption of propranolol from disperse systems. *J Pharm Pharmacol*, 50: 413-418.
- Kweon JH, Chi SC, Park ES (2004) Transepidermal delivery of diclofenac using microemulsions. *Arch Pharm Res*, 27: 351-356.
- Lademann J, Otberg N, Richter H, Weigmann HJ, Lindemann U, Schaefer H, Sterry W (2001) Investigation of follicular penetration of topically applied substances. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 17-22.
- Lademann J, Weigmann H, Rickmeyer C, Barthelmes H, Schaefer H, Mueller G, Sterry W (1999) Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 12: 247-256.
- Lagaly G, Reese M, Abend S (1999) Smectites as colloidal stabilizers of emulsions. *Appl Clay Sci*, 14: 279-298.
- Landfester K, Bechthold N, Tiarks F, Antonietti M (1999) Formulation and stability mechanisms of polymerizable miniemulsions. *Macromolecules*, 32: 5222-5228.
- Lauer AC, Lieb LM, Ramachandran C, Flynn GL, Weiner ND (1995) Transfollicular drug delivery. *Pharm Res*, 12: 179-186.
- Law S, Wertz PW, Swartzendruber DC, Squier CA (1995) Regional variation in content, composition and organization of porcine epithelial barrier lipids revealed by thin-layer chromatography and transmission electron microscopy. *Arch Oral Biol*, 40: 1085-1091.

- Lee CM, Maibach HI (2006) Deep percutaneous penetration into muscles and joints. *J Pharm Sci*, 95: 1405-1413.
- Lee RF (1999) Agents which promote and stabilize water-in-oil emulsions. *Spill Sci Tech Bull*, 5: 117-126.
- Lekki J, Stachura Z, Dabros W, Stachura J, Menzel F, Reinert T, Butz T, Pallon J, Gontier E, Ynsa MD, Moretto P, Kertesz Z, Szikszai Z, Kiss AZ (2007) On the follicular pathway of percutaneous uptake of nanoparticles: Ion microscopy and autoradiography studies. *Nuclear Instr Meth Phys Res B*, 260: 174-177.
- Leunissen ME, van Blaaderen A, Hollingsworth AD, Sullivan MT, Chaikin PM (2007) Electrostatics at the oil-water interface, stability, and order in emulsions and colloids. *PNAS*, 104: 2585-2590.
- Levine S, Bowen BD, Partridge SJ (1989) Stabilization of emulsions by fine particles I. Partitioning of particles between continuous phase and oil/water interface. *Colloids Surf*, 38: 325-343.
- Levine S, Sanford E (1985) Stabilization of emulsion droplets by fine powders. *Can J Chem Eng*, 63: 258-268.
- Li GL, Danhof M, Bouwstra JA (2001) Effect of elastic liquid state vesicle on apomorphine iontophoresis transport through human skin in vitro. *Pharm Res*, 18: 1627–1630.
- Li L, Lishko VK, Hoffman RM (1993) Liposomes can specifically target entrapped melanin to hair follicles in histocultured skin. *In Vitro Cell Dev Biol*, 29: 192–194.
- Lieb L, Ramachandran C, Flynn G, Weiner N (1994) Follicular (pilosebaceous unit) deposition and pharmacological behaviour of cimetidine as a function of formulation. *Pharm Res*, 11: 1419–1423.
- Lieckfeldt R, Villalain J, Gomez-Fernandez JC, Lee G (1994) Influence of oleic acid on the structure of a mixture of hydrated model stratum corneum fatty acids and their soaps. *Colloids Surf A*, 90: 225–234.
- Liu Y, Chen X, Wang R, Xin JH (2006) Polymer microspheres stabilized by titania nanoparticles. *Materials Letters*, 60: 3731-3734.
- Lopes E, Pohlmann AR, Bassani V, Guterres SS (2000) Polymeric colloidal systems containing ethionamide: preparation and physico-chemical characterization. *Pharmazie*, 55: 527-530.
- Lopetinsky RGJ, Masliyah JH, Xu Z (2006) Solid-stabilized emulsions: a review. In: *Colloidal particles at liquid interfaces*. Ed. Binks BP, Horozov TS. Cambridge University Press, pp. 186-224.

- Lopez A, Llinares F, Cortell C, Herraes M (2000) Comparative enhancer effects of Span[®] 20 with Tween[®] 20 and Azone[®] on the in vitro percutaneous penetration of compounds with different lipophilicities. *Int J Pharm*, 202: 133-140.
- Lotte C, Wester RC, Rougier A, Maibach HI (1993) Racial differences in the in vivo percutaneous absorption of some organic compounds: a comparison between black, Caucasian and Asian subjects. *Arch Dermatol Res*, 284: 456–459.
- Lucassen-Reynders EH, van den Tempel M (1963) Stabilization of water-in-oil emulsions by solid particles. *J Phys Chem*, 67: 731-734.
- Luengo J, Weiss B, Schneider M, Ehlers A, Stracke F, Koenig K, Kostka K-H, Lehr C-M, Schaefer UF (2006) Influence of nanoencapsulation on human skin transport of flufenamic acid. *Skin Pharmacol Physiol*, 19: 190-197.
- Luppi B, Cerchiara T, Bigucci F, Basile R, Zecchi V (2004) Polymeric nanoparticles composed of fatty acids and polyvinylalcohol for topical application of sunscreens. *J Pharm Pharmacol*, 56: 407-411.
- Madison KC (2003) Barrier function of the skin: “La raison d’etre” of the epidermis. *J Invest Dermatol*, 121: 231–241.
- Magdassi S (1997) Delivery Systems in Cosmetics. *Colloids Surf A*, 123-124: 671-679.
- Magnusson B, Anissimov YG, Cross SE, Roberts MS (2004a) Molecular size as the main determinant of solute maximum flux across the skin. *J Invest Dermatol*, 122: 993-999.
- Magnusson B, Pugh WJ, Roberts M (200b) Simple Rules Defining the Potential of Compounds for Transdermal Delivery or Toxicity. *Pharm Res*, 21: 1047-1054.
- Maibach HI, Feldmann RJ, Milby TH, Serat WF (1971) Regional variation in percutaneous penetration in man. *Arch Environ Health*, 23: 208–211.
- Maibach HI, Patrick E (2001) Dermatotoxicology. In: Principles and methods of toxicology, 4th ed. Ed Hayes WA. Taylor and Francis, pp 1039–1046.
- Marks R, Dykes PJ, Gordon J, Hanlan G, Davis AF (1992) Percutaneous Penetration from a Low Dose Supersaturated Hydrocortisone Acetate Formulation. *British Society of Investigative Dermatology*, Sheffield.
- Marti-Mestres G, Mestres JP, Bres J, Martin S, Ramos J, Vian L (2007) The "in vitro" percutaneous penetration of three antioxidant compounds. *Int J Pharm*, 331: 139-144.
- Marti-Mestres G, Nielloud F (2002) Emulsions in health care applications: an overview. *J Disp Sci Techn*, 23: 419-439.

- Marzulli FN, Maibach HI (1984) Permeability and reactivity of skin as related to age. *J Soc Cosmet Chem*, 35: 95-102.
- Mavon A, Miquel C, Lejeune O, Payre B, Moretto P (2007) In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin Pharmacol Physiol*, 20: 10-20.
- Melissopoulos A, Levacher Ch (1998) *La peau : structure et physiologie*. Tec & Doc Lavoisier; Editions Médicales internationales.
- Melle S, Lask M, Fuller GG (2005) Pickering emulsions with controllable stability. *Langmuir*, 21: 2158-2162.
- Menon G, Ghadially R (1997) Morphology of lipid alterations in the epidermis: a review. *Microsc Res Techn*, 37: 180-92.
- Menon GK, Ghadially R, Williams ML, Elias PM (1992) Lamellar bodies as delivery systems of hydrolytic enzymes: implications for normal and abnormal desquamation. *Br J Dermatol*, 126: 337-45.
- Menon VB, Wasan DT (1988) A review of the factors affecting the stability of solids-stabilized emulsions. *Sep Sci Tech*, 23: 2131-2142.
- Midmore BR (1998) Preparation of a novel silica-stabilized oil/water emulsion. *Colloids Surf A*, 132: 257-265.
- Miller R, Fainerman VB, Kovalchuk VI, Grigoriev DO, Leser ME, Michel M (2006) Composite interfacial layers containing micro-size and nano-size particles. *Adv Colloid Interface Sci*, 128-130: 17-26.
- Miselnicky SR, Lichtin JL, Sakr A, Bronaugh RL (1988) The influence of solubility, protein binding, and percutaneous absorption on reservoir formation in skin. *J Soc Cosmet Chem*, 39: 167-177.
- Miyazaki S, Takahashi A, Kubo W, Bachynsky J, Loebenberg R (2003) Poly n-butylcyanoacrylate (PNBCA) nanocapsules as a carrier for NSAIDs: in vitro release and in vivo skin penetration. *J Pharm Pharm Sci*, 6: 240-245.
- Monteiro-Riviere N (2005) Structure and function of skin. In: *Dermal absorption models in toxicology and pharmacology*. Ed. Riviere JE. Taylor & Francis, pp 1-19.
- Moser K, Kriwet K, Froehlich Ch, Naik A, Kalia YN, Guy RH (2001a) Permeation enhancement of a highly lipophilic drug using supersaturated systems. *J Pharm Sci*, 90: 607-616.
- Moser K, Kriwet K, Naik A, Kalia YN, Guy RH (2001b) Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *Eur J Pharm Biopharm*, 52: 103-112.

- Mukherjee B, Kanupriya, Mahapatra S, Das S, Patra B (2005) Sorbitan monolaurate 20 as a potential skin permeation enhancer in transdermal patches. *J Appl Res*, 1: 96–108.
- Müller-Goymann CC (2004) Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. *Eur J Pharm Biopharm*, 58: 343–56.
- Murray BS, Ettelaie R (2004) Foam stability: proteins and nanoparticles. *Curr Opinion Interface Sci*, 9: 314-320.
- Myers D (2006) *Surfactant science and technology*. 3rd ed. John Wiley and Sons.
- Naik A, Kalia YN, Guy RH (2000) Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharm Sci Tech Today*, 3: 318-326.
- Naik A, Pechtold LARM, Potts RO, Guy RH (1995) Mechanism of oleic-acid induced skin penetration enhancement in vivo in humans. *J Control Release*, 37: 299–306.
- Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS (2007) « Grey Goo » on the Skin? Nanotechnology, Cosmetic and Sunscreen Safety. *Crit Rev Toxicol*, 37: 251-277.
- OECD (2004a) Guidance document for the conduct of skin absorption studies N° 28.
- OECD (2004b) Guideline for the testing of chemicals N° 435. In Vitro Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion.
- Ogiso T, Shiraki T, Okajima K, Tanino T, Iwaki M, Wada T (2002) Transfollicular drug delivery: Penetration of drugs through human scalp skin and comparison of penetration between scalp and abdominal skins in vitro. *J Drug Target*, 10: 369–378.
- Ohman H, Vahlquist A (1994) In vivo studies concerning a pH gradient in human stratum corneum and upper epidermis. *Acta Derm Venereol*, 74: 375-9.
- Okubo T (1995) Surface tension of structured colloidal suspensions of polystyrene and silica spheres at the air-water interface. *J Colloid Interface Sci*, 171: 55-62.
- Ongpipattanakul B, Burnette RR, Potts RO, Francoeur ML (1991) Evidence that oleic acid exists in a separate phase within stratum corneum lipids. *Pharm Res*, 8: 350–354.
- Orange G, Bordes B, Bouquerel F (2004) Manufacture of fiber-reinforced composites containing cement or chemical binder, polyamide fibers and/or additives for improved strength. WO2004007389
- Osborne D, Ward AJI, O'Neill KJ (1990) Surfactant association colloids as topical drug delivery vehicles. In: *Topical Drug Delivery Formulations*. Ed. Osborne D. Marcel Dekker, pp. 349–379.

- Otberg N, Richter H, Schaefer H, Blume-Peytavi U, Sterry W, Lademann J (2004) Variations of hair follicle size and distribution in different body sites. *J Invest Dermatol*, 122: 14–19.
- Owens DK, Wendt RC (1969) Estimation of the surface free energy of polymers. *J Appl Polym Sci*, 13: 1741-1747.
- Oza KP, Frank SG (1989a) Multiple emulsions stabilized by colloidal microcrystalline cellulose. *J Disp Sci Technol*, 10: 163–185.
- Oza KP, Frank SG (1989b) Drug release from emulsions stabilized by colloidal microcrystalline cellulose. *J Disp Sci Technol*, 10: 187–210.
- Pakhovychyn SV, Shimansky AP (1995) Wettability of highly dispersed silica and alumina. *Colloids Surf A*, 101: 211-215.
- Pannatier A, Jenner P, Testa B, Etter JC (1978) The skin as a drug-metabolizing organ. *Drug Metab Rev*, 8: 319–343.
- Paunov VN, Binks BP, Ashby NP (2002) Adsorption of Charged Colloid Particles to Charged Liquid Surfaces. *Langmuir*, 18: 6946-6955.
- Pays K, Giermanska-Kahn J, Pouligny B, Bibette J, Leal-Calderon F (2002) Double emulsions: how does release occur? *J Control Rel*, 79: 193–205
- Perro A, Reculosa S, Ravaine S, Bourgeat-Lami E, Duguet E (2005) Design and synthesis of Janus micro- and nanoparticles. *J Mater Chem*, 15: 3745-3760.
- Perugini P, Simeoni S, Scalia S, Genta I, Modena T, Conti B, Pavanetto F (2002) Effect of nanoparticle encapsulation on the photostability of the sunscreen agent, 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate. *Int J Pharm*, 246: 37-45.
- Pflucker F, Wendel V, Hohenberg H, Gartner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Gers-Barlag H (2001) The human stratum corneum layer: an effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronized titanium dioxide. *Skin Pharmacol Applied Skin Physiol*, 14(S1): 92-97.
- Pickering SU (1907) Emulsions. *J Chem Soc*, 91: 2001-2021.
- Pilgram GSK, Engelsma-van Pelt AM, Bouwstra JA, Koerten HK (1999) Electron diffraction provides new information on human stratum corneum lipid organisation studied in relation to depth and temperature. *J Invest Dermatol*, 113: 403–409.
- Pitaksuteepong T, Somsiri A, Waranuch N (2007) Targeted transfollicular delivery of artocarpin extract from *Artocarpus incisus* by means of microparticles. *Eur J Pharm Biopharm*, 67: 639-645.

- Ponec M, Weerheim A, Lankhorst P, Wertz P (2003) New acylceramide in native and reconstructed epidermis. *J Invest Dermatol*, 120: 581–588.
- Popov AP, Priezzhev AV, Lademann J, Myllyl R (2005) TiO₂ nanoparticles as an effective UV-B radiation skin-protective compound in sunscreens. *J Physics D*, 38: 2564-2570.
- Potts RO, Francoeur ML (1991) The influence of stratum corneum morphology on water permeability. *J Invest Dermatol*, 96: 495–9.
- Potts RO, Guy RH (1992) Predicting skin permeability. *Pharm Res*, 9: 663–669.
- Prestidge CA, Barnes T, Simovic S (2004) Polymer and particle adsorption at the PDMS droplet-water interface. *Adv Colloid Interface Sci*, 108-109: 105-118.
- Prestidge CA, Simovic S (2006) Nanoparticle encapsulation of emulsion droplets. *Int J Pharm*, 324: 92-100.
- Pugh WJ, Degim IT, Hadgraft J (2000) Epidermal permeability-penetrant structure relationships: 4, QSAR of permeant diffusion across human stratum corneum in terms of molecular weight, H-bonding and electronic charge. *Int J Pharm*, 197: 203–211.
- Pugh WJ, Roberts MS, Hadgraft J (1996) Epidermal permeability-penetrant structure relationships. 3. The effect of hydrogen-bonding interactions and molecular-size on diffusion across the stratum-corneum. *Int J Pharm*, 138: 149–165.
- Rabel W (1971) Wetting theory and its application to the study and use of the surface properties of polymers. *Farbe und Lack*, 77: 997-1006.
- Raghavan SL, Trividic A, Davis AF, Hadgraft J (2000) Effect of cellulose polymers on supersaturation and in vitro membrane transport of hydrocortisone acetate. *Int J Pharm*, 193: 231–237.
- Ramírez LP, Antonietti M, Landfester K (2006) Formation of novel layered nanostructures from lanthanide-complexes by secondary interactions with ligating monomers in miniemulsion droplets. *Macromolecular Chem Phys*, 207: 160-165.
- Ramsden W (1903) The separation of solid materials on the surface of solutions and suspensions. Observations concerning surface diaphragms, foam blisters, emulsions and mechanical coagulation. *Proc Roy Soc*, 72: 156-164.
- Rawlings AV, Watkinson A, Rogers J, Mayo AM, Hope J, Scott IR (1994) Abnormalities in stratum corneum structure lipid composition and desmosome degradation in soap-induced winter xerosis. *J Soc Cosmet Chem*, 45: 203–220.

- Ridout G, Hadgraft J, Guy RH (1990) Model membranes to predict the percutaneous absorption. In: Prediction of Percutaneous Penetration. Vol.1. Ed. Scott RC, Guy RH, Hadgraft J. IBC Technical Services, pp. 84- 92.
- Roberts MS, Cross SE, Anissmov YG (2004) Factors affecting the formation of a skin reservoir for topically applied solutes. *Skin Pharmacol Physiol*, 17: 3–16.
- Roberts MS, Pugh WJ, Hadgraft J (1996) Epidermal permeability: Penetrant structure relationships. 2. The effect of H-bonding groups in penetrants on their diffusion through the stratum corneum. *Int J Pharm*, 132: 23–32.
- Roberts MS, Pugh WJ, Hadgraft J, Watkinson AC (1995) Epidermal permeability penetrant structure relationships. 1. An analysis of methods of predicting penetration of monofunctional solutes from aqueous solutions. *Int J Pharm*, 126: 219–233.
- Roberts MS, Walker M (1993) Water - the most natural penetration enhancer. In: Pharmaceutical skin penetration enhancement. Ed. Walters KA, Hadgraft J. Marcel Dekker, pp 1–30.
- Rolland A, Wagner N, Chatelus A, Shroot B, Schaefer H (1993) Site-specific drug delivery to pilosebaceous structures using polymeric microspheres. *Pharm Res*, 10: 1738–1744.
- Rollet M, Bardon J (2000) Dry Adsorbed Emulsions. In: Pharmaceutical Emulsions and Suspensions. Marcel Dekker, pp. 361–381.
- Romani N, Holzmann S, Tripp CH, Koch F, Stoitzner P (2003) Langerhans cells - dendritic cells of the epidermis. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*, 111: 725–740.
- Rondón-González M, Sadtler V, Choplin L, Salager J-L (2006) Emulsion inversion from abnormal to normal morphology by continuous stirring without internal phase addition: Effect of surfactant mixture fractionation at extreme water-oil ratio. *Colloids Surfaces A*, 288: 151-157.
- Rosano HL, Gandolfo FG, Hidrot J-DP (1998) Stability of W1/O/W2 multiple emulsions: Influence of ripening and interfacial interactions. *Colloids Surf A*, 138 :109-121.
- Roskos KV, Maibach HI, Guy RH (1989) The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Biopharm*, 17: 617–630.
- Russell LM, Wiedersberg S, Delgado-Charro BM (2008) The determination of stratum corneum thickness An alternative approach. *Eur J Pharm Biopharm*, 69: 861-870.
- Sadurní N, Solans C, Azemar N, García-Celma MJ (2005) Studies on the formation of O/W nanoemulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci*, 26: 438-445.

- Sakakibara Y, Jikuya T, Mitsui T (1997) Application of lipid microspheres containing prostaglandin E1 ointment to peripheral ischemic ulcers. *Dermatology*, 195: 252–257.
- Salager J-L, Anton RE, Briceno MI, Choplin L, Marquez L, Pizzino A, Rodriguez MP (2003) The emergence of formulation engineering in emulsion making - transferring know-how from research laboratory to plant. *Polym Int*, 52: 471-478.
- Santoyo S, de Jalón EG, Ygartua P, Renedo MJ, Blanco-Príeto MJ (2002) Optimization of topical cidofovir penetration using microparticles. *Int J Pharm*, 242: 107-113.
- Santoyo S, Ygartua P (2000) Effect of skin pretreatment with fatty acids on percutaneous absorption and skin retention of piroxicam after its topical application. *Eur J Pharm Biopharm*, 50: 245-250.
- SCCP (Scientific Committee on Consumer Products, European Commission) (2006) Opinion on basic criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients. SCCP/0970/06
- Schaefer H, Lademann J (2001) The role of follicular penetration. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 14: 23–27.
- Schaffazick SR, Guterres SS, Freitas LL, Pohlmann AR (2003) Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. *Quimica Nova*, 26: 726-737.
- Scheuplein RJ (1967) Mechanism of percutaneous absorption. II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration. *J Invest Dermatol*, 48: 79-88.
- Scheuplein RJ, Blank IH (1971) Permeability of the skin. *Physiol Rev*, 51: 702–747.
- Schulman JH, Leja J (1954) Control of contact angles at the oil-water-solid interfaces. Emulsions stabilized by solid particles (barium sulfate). *Trans Faraday Soc*, 50: 598-605.
- Schwarz JS, Weisspapir MR, Friedman DL (1995) Enhanced transdermal delivery of diazepam by submicrom emulsion (SME) creams. *Pharm Res*, 12: 687–692.
- Scott RC, Corrigan MA, Smith F, Mason H (1991) The influence of skin structure on permeability: an intersite and interspecies comparison with hydrophilic penetrants. *J Invest Dermatol*, 96: 921-925.
- Seiller M, Martini MC (1996) *Formes pharmaceutiques pour l'application locale*. Tec & Doc.

- Shakeel F, Baboota S, Ahuja A, Ali J, Aqil M, Shafiq S (2007) Nanoemulsions as Vehicles for Transdermal Delivery of Aceclofenac. *AAPS PharmSciTech*, 8: 1-9.
- Shim J, Kang HS, Park W, Han S, Kim J, Chang I (2004) Transdermal delivery of mixnoxidil with block copolymer nanoparticles. *J Control Release*, 97: 477–84.
- Shin SC, Choi JS (2005) Enhanced efficacy of triprolidine by transdermal application of the EVA matrix system in rabbits and rats. *Eur J Pharm Biopharm*, 61: 14–19.
- Shin SC, Kim HJ, Oh IJ, Cho CW, Yang KH (2005) Development of tretinoin gels for enhanced transdermal delivery. *Eur J Pharm Biopharm*, 60: 67–71.
- Siddiqui O, Roberts MS, Polack AE (1989) Percutaneous absorption of steroids: relative contributions of epidermal penetration and dermal clearance. *J Pharmacokinet Biopharm*, 17: 405–424.
- Simeonova M, Velichkova R, Ivanova G, Enchev V, Abrahams I (2003) Poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles for topical delivery of 5-fluorouracil. *Int J Pharm*, 263: 133-40.
- Simovic S, Prestidge CA (2003a) Hydrophilic silica nanoparticles at the PDMS droplet-water interface. *Langmuir*, 19: 3785-3792.
- Simovic S, Prestidge CA (2003b) Adsorption of hydrophobic silica nanoparticles at the PDMS droplet-water interface. *Langmuir*, 19: 8364-8370.
- Simovic S, Prestidge CA (2004) Nanoparticles of varying hydrophobicity at the emulsion droplet-water interface: adsorption and coalescence stability. *Langmuir*, 20: 8357–8365.
- Simovic S, Prestidge CA (2007) Nanoparticle layers controlling drug release from emulsions. *Eur J Pharm Biopharm*, 67: 39-47.
- Singh S, Singh J (1993) Transdermal drug delivery by passive diffusion and iontophoresis: a review. *Med Res Rev*, 13: 569–621.
- Singh MK, Shokuhfar T, Gracio J, de Almeida J, Mendes de Sousa AC, Ferreira JM, Garmestani H, Ahzi S (2008) Hydroxyapatite modified with carbon-nanotube-reinforced poly(methyl methacrylate): a nanocomposite material for biomedical applications. *Adv Functional Materials*, 18: 694-700.
- Sloan K (1992) *Prodrugs, Topical and Ocular Delivery*. Marcel Dekker.
- Smith EW, Maibach HI (1995) *Percutaneous Penetration Enhancers*. CRC Press.
- Smith EW, Maibach HI, Surber C (2000) Use of emulsions as topical drug delivery systems. In: *Pharmaceutical emulsions and suspensions*. Marcel Dekker, pp. 259-270

- Sonneville-Aubrun O, Simonnet J-T, L'Alloret F (2004) Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. *Adv Colloid Interface Sci*, 108-109: 145-149.
- Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE (2001) Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Release*, 70: 1-20.
- Souto EB, Wissing SA, Barbosa CM, Muller RH (2004) Comparative study between the viscoelastic behavior of different lipid nanoparticle formulations. *J Cosmet Sci*, 55: 463-471.
- Stancik EJ, Kouhkan M, Fuller GG (2004) Coalescence of Particle-Laden Fluid Interfaces. *Langmuir*, 20: 90-94.
- Stiller S, Gers-Barlag H, Lergenmueller M, Pflucker F, Schulz J, Wittern KP, Daniels R (2004) Investigation of the stability in emulsions stabilized with different surface modified titanium dioxides. *Colloids Surfaces A*, 232: 261-267.
- Stott PW, Williams AC, Barry BW (1998) Transdermal delivery from eutectic systems: enhanced permeation of a model drug, ibuprofen. *J Control Release*, 50: 297-308.
- Surber Ch, Schwarb FP, Smith E (2005) Tape-stripping technique. In: *Percutaneous absorption: drugs-cosmetics-mechanisms- methodology*, 4th ed. Ed. Bronaugh RL, Maibach HI. Marcel Dekker, pp. 395-409.
- Swatschek D, Schatton W, Müller WEG, Kreuter J (2002) Microparticles derived from marine sponge collagen (SCMPs): preparation, characterization and suitability for dermal delivery of all-trans retinol. *Eur J Pharm Biopharm*, 54: 125-133.
- Tambe DE, Sharma MM (1994) The effect of colloidal particles on fluid-fluid interfacial properties and emulsion stability. *Adv Colloid Interface Sci*, 52: 1-63.
- Tarimala S, Dai LL (2004) Structure of Microparticles in Solid-Stabilized Emulsions. *Langmuir*, 20: 3492-3494.
- Tedajo GM, Bouttier S, Fourniat J, Grossiord JL, Marty JP, Seiller M (2005) Release of antiseptics from the aqueous compartments of a w/o/w multiple emulsion. *Int J Pharm*, 288: 63-72.
- Tenjarla SN, Kasina R, Puranajoti P, Omar MS, Harris WT (1999) Synthesis and evaluation of N-acetylproline esters—novel skin penetration enhancers. *Int J Pharm*, 192: 147-158.
- Thieme J, Abend S, Lagaly G (1999) Aggregation in Pickering emulsions. *Colloid Polymer Sci*, 277: 257-260.

- Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, Roberts JR, Salmen R, Depree K, Adkins EJ (2003) Particle penetration of the skin as a route of exposure in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect*, 119: 1202–1208.
- Tissot I, Novat C, Lefebvre F, Bourgeat-Lami E (2001) Hybrid latex particles coated with silica. *Macromolecules*, 34: 5737-5739.
- Toll R, Jacobi U, Richter H, Lademann J, Schaefer H, Blume-Peytavi U (2003) Penetration Profile of Microspheres in Follicular Targeting of Terminal Hair Follicles. *J Investig Dermatol*, 123: 168-176.
- Torrado S, Torrado JJ, Cadorniga R (1992) Topical application of albumin microspheres containing vitamin A. Drug release and availability. *Int J Pharm*, 86: 147–152.
- Torres LG, Iturbe R, Snowden MJ, Chowdhry BZ, Leharne SA (2007) Preparation of o/w emulsions stabilized by solid particles and their characterization by oscillatory rheology. *Colloids Surf A*, 302: 439-448.
- Tupker RA, Pinnagoda J, Nater JP (1990) The transient and cumulative effect of sodium lauryl sulphate on the epidermal barrier assessed by transepidermal water loss: inter-individual variation. *Acta Derm Venereol*, 70: 1-5. 21.
- Twist JN, Zatz JL (1988) Membrane-solvent-solute interaction in a model permeation system. *J Pharm Sci*, 77: 536-40.
- Uster P (1990) Liposome-based vehicles for topical delivery. In: *Topical Drug Delivery Formulations* Ed. Osborne D. Marcel Dekker, pp. 327–348.
- Valenta C, Cladera J, O’Shea P, Hadgraft J (2001) Effect of phloretin on the percutaneous absorption of lignocaine across human skin. *J Pharm Sci*, 90: 485–492.
- Valvani SC, Yalkowsky SH, Roseman TJ (1981) Solubility and partitioning. 4. Aqueous solubility and octanol–water partition-coefficients of liquid non-electrolytes. *J Pharm Sci*, 70: 502–507.
- Vecchia BE, Bunge AL (2003) Skin absorption databases and predictive equations. In: *Transdermal drug delivery*, 2nd ed. Ed. Guy R, Hadgraft J. Marcel Dekker, pp 57–141.
- Vecchia BE, Bunge AL (2005) Animal models: a comparison of permeability coefficients for excised skin from humans and animals. In: *Dermal absorption models in toxicology and pharmacology*. Ed. Riviere JE. Taylor & Francis, pp 303–365.
- Velikov KP, Velev OD (2006) Novel materials derived from particles assembled on liquid surfaces. In: *Colloidal particles at liquid interfaces*. Ed. Binks BP, Horozov TS. Cambridge University Press, pp. 225-297.

- Vickers CF (1972) Stratum corneum reservoir for drugs. *Adv Biol Skin*, 12: 177–189.
- Vignati E, Piazza R, Lockhart TP (2003) Pickering emulsions: interfacial tension, colloidal layer morphology, and trapped-particle motion. *Langmuir*, 19: 6650-6656.
- Vutla NB, Betageri GV, Banga AK (1996) Transdermal iontophoretic delivery of enkephalin formulated in liposomes. *J Pharm Sci*, 85: 5– 8.
- Walters KA (1990) Surfactants and percutaneous absorption. In: *Prediction of Percutaneous Penetration*. Vol.1. Ed. Scott RC, Guy RH, Hadgraft J. IBC Technical Services, pp. 148-162.
- Walters KA, Brain KR, Howes D, James VJ, Kraus AL, Teetsel MM, Toulon M, Watkinson AC, Gettings SD (1997) Percutaneous penetration of octyl salicylate from representative sunscreen formulations through human skin in vitro. *Food Chem Toxicol*, 35: 1219-1225.
- Walters KA, Dugard PH, Florence AT (1981) Non-ionic surfactants and gastric mucosal transport of paraquat. *J Pharm Pharmacol*, 33: 207–213.
- Walters KA, Florence AT, Dugard PH (1983) Interaction of polyoxethylene alkyl ethers with cholesterol monolayers. *Colloid Interface Sci*, 89: 584–587.
- Walters KA, Hadgraft J (1993) *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*. Marcel Dekker.
- Walters KA, Roberts MS (1993) Veterinary applications of skin penetration enhancers. In: *Pharmaceutical skin penetration enhancement*. Ed. Walters KA, Hadgraft J. Marcel Dekker, pp 345–364.
- Walters KA, Roberts MS (2002) The structure and function of the skin. In: *Dermatological and transdermal formulations*. Marcel Dekker, p. 1-39.
- Wang D, Duan H, Moehwald H (2005) The water/oil interface: the emerging horizon for self-assembly of nanoparticles. *Soft Matter*, 1: 412-416.
- Wang F, Chen Y, Benson HAE (2008a) Formulation of nano and micro PLGA particles of the model peptide insulin: preparation, characterization, stability and deposition in human skin. *The Open Drug Deliv J*, 2: 1-9.
- Wang P, Zhu Y, Yang X, Chen A (2008b) Prolonged-release performance of perfume encapsulated by tailoring mesoporous silica spheres. *Flavour Frag J*, 23: 29–34
- Wang H, Hobbie EK (2003) Amphiphobic carbon nanotubes as macroemulsion surfactants. *Langmuir*, 19: 3091-3093.

- Wang W, Zhou Z, Nandakumar K, Xu Z, Masliyah JH (2004) Effect of charged colloidal particles on adsorption of surfactants at oil-water interface. *J Colloid Interface Sci*, 274: 625-630.
- Warner RR, Boissy YL (2000) Effect of moisturizing products on the structure of lipids in the outer stratum corneum of humans. In *Dry Skin and Moisturizers: Chemistry & Function*. Ed. Loden M, Maibach HI. CRC Press, pp. 349–372.
- Warner RR, Stone KJ, Boissy YL (2003) Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. *J Invest Dermatol*, 120: 275–284.
- Watkinson A, Harding CR, Rawlings AV (2002) The cornified envelope: its role on stratum corneum structure and maturation. In: *Skin Moisturization*. Ed. Leyden JJ, Rawlings AV. Taylor and Francis, pp. 95–117.
- Watkinson AC, Brain KR, Walters KA (1993) The penetration of ibuprofen through human skin in vitro: vehicle, enhancer and pH effects. In: *Prediction of Percutaneous Penetration*, vol. 3B. Ed. Brain KR, James V, Walters KA. STS Publishing, pp. 335–341.
- Welin-Berger K, Neelissen J, Bergenstahl B (2001) In vitro permeation profile of a local anaesthetic compound from topical formulations with different rheological behaviour - verified by in vivo efficacy data. *Eur J Pharm Sci*, 14: 229-236.
- Wester RC, Maibach HI (1999) Regional variation in percutaneous absorption. In: *Percutaneous absorption: drugs–cosmetics–mechanisms– methodology*, 3rd ed. Ed. Bronaugh RL, Maibach HI. Marcel Dekker, pp 107–116.
- Wester RC, Rajesh P, Nacht S, Leyden J, Melendres J, Maibach HI (1991) Controlled release of benzoyl peroxide from a porous microsphere polymeric system can reduce topical irritancy. *J Am Acad Dermat*, 24: 720–726.
- Wiechers JW (1989) The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs. *Pharm Week Sci*, 11: 185–198.
- Wiley RM (1954) Limited coalescence of oil droplets in coarse oil-in-water emulsions. *J Colloid Sci*, 9: 427-437.
- Wu M, Fujii T, Messing GL (1990) Synthesis of cellular inorganic materials by foaming sol-gels. *J Non-Crystalline Solids*, 121: 407-412.
- Wurster DE, Kramer SF (1961) Investigation of some factors influencing percutaneous absorption. *J Pharm Sci*, 50: 288–293.

- Xiao Q, Tan X, Ji L, Xue J (2007) Preparation and characterization of polyaniline/nano-Fe₃O₄ composites via a novel Pickering emulsion route. *Synthetic Metals*, 157: 784-791.
- Xu QY, Nakajima M, Binks BP (2005) Preparation of particle-stabilized oil-in-water emulsions with the microchannel emulsification method. *Colloids Surf A*, 262: 94-100.
- Xu Z, Masliyah JH (2002) In: *Encyclopedia of Surface and Colloid Science*. Ed. Hubbard AT. Marcel Dekker, pp. 1228-1241.
- Yan N, Gray MR, Masliyah JH (2001) On water-in-oil emulsions stabilized by fine solids. *Colloids Surf A*, 193: 97-107.
- Yan N, Maham Y, Masliyah JH, Gray MR, Mather AE (2000) Measurement of contact angles for fumed silica nanospheres using enthalpy of immersion data. *J Colloid Interface Sci*, 228: 1-6.
- Yan Y, Masliyah JH (1993) Solids-stabilized oil-in-water emulsions: Scavenging of emulsion droplets by fresh oil addition. *Colloids Surf A*, 75: 123-132.
- Yan Z, Elliott JAW, Masliyah JH (1999) Roles of Various Bitumen Components in the Stability of Water-in-Diluted-Bitumen Emulsions. *J Colloid Interface Sci*, 220: 329-337.
- Yang F, Niu Q, Lan Q, Sun D (2007) Effect of dispersion pH on the formation and stability of Pickering emulsions stabilized by layered double hydroxides particles. *J Colloid Interface Sci*, 306: 285-295.
- Yang L, Mao-Qiang M, Taljebini M, Elias PM, Feingold KR (1995) Topical stratum corneum lipids accelerate barrier repair after tape stripping, solvent treatment and some but not all types of detergent treatment. *Br J Dermatol*, 133: 679-85.
- Yilmaz E, Borchert H-H (2005) Design of a phytosphingosine-containing, positively-charged nanoemulsion as a colloidal carrier system for dermal application of ceramides. *Eur J Pharm Biopharm*, 60: 91-98.
- Youenang Piemi MP, de Luca M, Grossiord JL, Seiller M, Marty JP (1998) Transdermal delivery of glucose through hairless rat skin in vitro: effect of multiple and simple emulsions. *Int J Pharm*, 171: 207-215.
- Yourick JJ, Bronaugh RL (2005) Percutaneous penetration as it relates to the safety evaluation of cosmetic ingredients. In: *Percutaneous absorption Drugs - Cosmetics – Mechanisms - Methodology*. Ed. Bronaugh RL, Maibach HI. Taylor and Francis, pp. 659-671.

Yourick JJ, Koenig ML, Yourick DL, Bronaugh RL (2004) Fate of chemicals in skin after dermal application: does the in vitro skin reservoir affect the estimate of systemic absorption? *Toxicol Appl Pharmacol*, 195: 309-320.

Zerrouk N, Arnaud P (2007) Formes pharmaceutiques topiques. *Ann Dermatol Venerol*, 134: 24-6.

RESUME: La stabilisation des émulsions peut être assurée par des particules solides plutôt qu'avec des molécules d'émulsifiant. Les émulsions stabilisées par des particules solides sont aussi appelées "les émulsions de Pickering". Ce travail est divisé en deux parties :

1) l'étude des aspects physico-chimiques des émulsions ; 2) l'évaluation des émulsions stabilisées par des solides pour l'application cutanée.

Les émulsions ont été stabilisées avec des nanoparticules de silice de caractère hydrophobe varié. Les émulsions huile-dans-eau obtenues avec de la silice partiellement hydrophobe ont été caractérisées en termes de stabilité, rhéologie et de quantité optimale de particules nécessaires pour la stabilisation. Les particules de silice hydrophile stabilisent les émulsions H/E avec des huiles très polaires. Le rôle de l'agrégation des particules en présence d'huile et d'électrolyte dans la stabilisation des émulsions a été souligné. Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'absorption de principes actifs dans la peau, à partir des émulsions de Pickering, et nous avons comparé les résultats avec les émulsions classiques stabilisées par les tensioactifs. Les émulsions H/E et E/H avec des principes actifs modèles (rétinol comme molécule lipophile et caféine comme molécule hydrophile) ont été étudiées en terme d'absorption dans la peau. L'absorption des principes actifs a été significativement différente pour les émulsions stabilisées par des particules solides et pour les émulsions stabilisées par des molécules de tensioactif. Les émulsions de Pickering constituent une nouvelle formulation pour l'application cutanée.

MOTS-CLES: émulsion de Pickering, absorption cutanée, nanoparticules

Solid-stabilized emulsions: physical chemistry studies and application to skin drug delivery.

SUMMARY: The stabilization of emulsions can be realized using the solid particles instead of emulsifier molecules. Solid-stabilized emulsions are called also "the Pickering emulsions". The aims of this work are: 1) to investigate the physical chemistry aspects of these emulsions; 2) to evaluate them for topical drug delivery purposes.

The emulsions were stabilized with fumed silica nanoparticles within a range of hydrophobic - hydrophilic properties. The oil-in-water emulsions obtained with partially hydrophobic silica were characterized in the terms of stability, rheology and optimal particle quantity necessary for emulsion stabilization. The role of particle aggregation caused by oil and by electrolytes in emulsion stabilisation was emphasized. Completely hydrophilic silica particles can effectively stabilize oil-in-water emulsions with very polar oils, using a classical emulsification process.

The second part of the studies concerns the evaluation of solid-stabilized emulsions in the terms of drug delivery to the skin, comparing them to the classical surfactant-stabilized systems. The oil-in-water and water-in-oil emulsions with model active ingredients (retinol as lipophilic molecule and caffeine as hydrophilic molecule) were prepared and formulations were optimized. The delivery of drugs to the skin was significantly different for solid-stabilized and surfactant stabilized systems. Pickering emulsions can be considered as a potential formulation for topical applications.

KEY WORDS: Pickering emulsion, skin absorption, nanoparticles

DISCIPLINE: génie pharmaceutique - dermatologie

Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP), UMR CNRS 5007,
Université Claude Bernard Lyon 1,
43 bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex, France