



Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de dextrane et application à la stabilisation d'émulsions directes et inverses

Rudy Covis

► To cite this version:

Rudy Covis. Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de dextrane et application à la stabilisation d'émulsions directes et inverses. Autre. Institut National Polytechnique de Lorraine, 2011. Français. NNT : 2011INPL006N . tel-01748877

HAL Id: tel-01748877

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01748877>

Submitted on 29 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques

Ecole Doctorale Sciences et Ingénierie Ressources Procédés Produits Environnement

Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire UMR CNRS-INPL 7568

THESE

Présentée publiquement pour obtenir le grade de

DOCTEUR

DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : Génie des procédés et des produits

par

Rudy COVIS

**« Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de
dextrane et application à la stabilisation d'émulsions
directes et inverses »**

Soutenue publiquement le 04 février 2011 devant la Commission d'Examen

MEMBRES DU JURY

M. Didier LE CERF, Professeur, Université de Rouen, Rouen	Rapporteur
M. Yves LE GUER, Maître de Conférences, UPPA, Pau	Rapporteur
M. Jacques DESBRIERES, Professeur, UPPA, Pau	Président
M. Christophe BARAVIAN, Professeur, UHP, Nancy	Examineur
M. Alain DURAND, Professeur, INPL, Nancy	Directeur de thèse
Mme Emmanuelle MARIE-BEGUE, Chargée de Recherche, CNRS, Paris	Co-directrice de thèse

A ma famille,

Les travaux de recherche présentés dans ce mémoire ont été réalisés au sein du groupe « Matériaux et Polymères de Spécialité » du Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (UMR 7568 CNRS-Nancy Université, INPL-ENSIC).

Je remercie Madame Brigitte Jamart-Grégoire, Directeur de ce laboratoire et Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques (ENSIC) pour m'y avoir accueilli. Je lui suis particulièrement reconnaissant pour m'avoir conseillé de participer à ce travail de recherche si intéressant. Je lui adresse tous mes remerciements pour la confiance, les encouragements et les conseils scientifiques qu'elle m'a apportés.

J'adresse ma reconnaissance à Monsieur Alain Durand, Professeur à l'Ecole Nationale Supérieure des Industries Chimiques (ENSIC), pour m'avoir encadré et avoir rendu ce travail si exaltant. Je le remercie pour la confiance qu'il m'a accordée au cours de ces cinq années et la qualité scientifique de ses nombreux conseils qui m'ont permis d'aboutir à la réalisation de ce travail.

J'adresse également mes plus sincères remerciements à Madame Emmanuelle Bégué-Marie pour sa patience, ses nombreux conseils, sa rigueur scientifique, sa formation scientifique et son soutien inconditionnel aussi bien scientifique que personnel qui m'ont permis d'aboutir à la réalisation de ce travail.

Que Monsieur Didier Lecerf, Professeur au laboratoire Polymères, Biopolymères, Membranes (PBM, UMR 6522 CNRS-Université de Rouen) et Monsieur Yves Le Guer, Maître de conférences à l'Université de Pau et des Pays de l'Adour (UPPA), trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail et d'en être rapporteur.

Je remercie Monsieur Jacques Desbrières, Professeur à l'Institut Pluridisciplinaire de Recherche sur l'Environnement et des Matériaux (IPREM, UMR 5254 CNRS-Université de Pau) d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et d'être le président du jury.

Une partie de ces travaux de recherche a été réalisée au Laboratoire d'Energétique et de Mécanique Théorique et Appliquée (UMR 7563 CNRS-Nancy Université) en collaboration avec Monsieur Christophe Baravian, Professeur à l'Institut National Polytechnique de

Lorraine (INPL), que je remercie vivement pour son investissement dans cette partie, son aide, ses conseils, la mise à disposition du rhéomètre couplé à son dispositif optique et son appui théorique et technique.

Je n'oublierai pas de remercier Monsieur Nadjim Moumini. Notre grande campagne d'expérience a permis de finaliser ce projet dans le temps qui nous était alloué.

Merci aussi au personnel du LCPM, qui par leur appui technique a contribué à la réalisation de ce travail. Je pense plus particulièrement à Marie Christine Grassiot pour la chromatographie d'exclusion stérique et sa gentillesse, Olivier Fabre pour toutes les analyses par spectroscopie de RMN.

Que Madame Axelle Arrault et à Monsieur Jacques Bodiguel, trouvent ici toute l'expression de ma profonde reconnaissance pour leur confiance et leur soutien durant ces années au laboratoire. Je remercie Monsieur Jean Lux Six pour les vacances qu'il m'a permis d'effectuer au sein de l'Ecole Européenne d'Ingénieurs du Génie des Matériaux (EEIGM).

Un grand merci à tous mes collègues passés et présents avec qui j'ai passé de très bons moments et qui ont su mettre une bonne ambiance dans le bureau. Je n'oublie pas de remercier Odile Cherrier et Paramaporn Chiewpattanakul.

Mes derniers remerciements, et non les moindres, s'adressent à toute ma famille et plus particulièrement à Marie thérèse (Tatie Maité) qui a fais de moi l'homme que je suis actuellement. Je lui dois énormément pour son soutien permanent. Puis un grand merci à ma mère (Andréa), Henri-Claude, Jean-Paul et ceux qui ne sont pas nommés mais qui resteront toujours dans mon cœur...

Sommaire

Introduction générale	17
Chapitre I : Etude bibliographique	23
1. Introduction	25
2. Les polysaccharides neutres	27
2.1 Principales modifications chimiques de polysaccharides neutres	28
2.1.1 La cellulose	28
2.1.2 L'amidon	29
2.1.3 Le pullulane	32
2.1.4 L'inuline	34
2.1.5 Le dextrane	36
2.1.5.a Propriétés physicochimiques du dextrane	37
2.1.5.b Les applications cliniques et biomédicales du dextrane	38
2.2 Modification chimique du dextrane	38
3. Les émulsions stabilisées par des polysaccharides amphiphiles	41
3.1 Formation des émulsions en présence de stabilisants macromoléculaires	41
3.2 Emulsification par agitation mécanique.....	43
3.3 Emulsification par sonication	45
3.4 Stabilité des émulsions : processus de vieillissement et rôle des polysaccharides	47
4. Conclusions	49
5. Références	51
Chapitre II : Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de dextrane	65
1. Introduction	67
2. Matériels et méthodes de caractérisation	68
2.1 La chromatographie d'exclusion stérique couplée à la diffusion de la lumière ...	68
2.2 La résonance magnétique nucléaire	69
3. Modifications chimiques du dextrane par des chaînes hydrocarbonées aliphatiques	71
3.1 Synthèse chimique du dextrane en milieu diphasique en présence d'un agent de transfert de phase	72
3.1.1 Mise au point des conditions de réaction et de purification	72
3.1.2 Modification du dextrane par l'époxydodécane en milieu diphasique ...	74
3.1.2.1 Caractérisation des produits formés.....	74
3.1.2.2 Examen de l'efficacité des étapes de purification	77
3.1.2.3 Confirmation de la structure chimique des oligomères formés	78

3.1.3 Synthèse de DexC4 _τ et de DexC6 _τ , comparaison à la synthèse de DexC10 _τ	81
3.1.4 Mise en évidence de l'homopolymérisation des époxyalcanes dispersés en milieu aqueux basique	84
3.1.5 Solubilité des homopolymères d'époxyalcanes aliphatiques et aromatique	89
3.1.6 Etude de la dégradation du dextrane	90
3.2 Synthèse de dérivés du dextrane (DexC10 _τ) en milieu organique monophasique, en présence d'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH)	92
3.2.1 Mise au point des conditions de réaction	92
3.2.2 Modification du dextrane par l'époxydodécane	94
3.3 Synthèse de dérivés du dextrane (DexC10 _τ) en milieu organique monophasique, en présence de <i>t</i> -BuOK	98
3.3.1 Mise au point des conditions de réaction.....	98
3.3.2 Modification du dextrane par l'époxyde dans le DMSO commercial	99
3.3.3 Modification du dextrane par l'époxyde dans le DMSO anhydre	102
3.4 Etude de la dégradation du dextrane	103
4. Etude de la solubilité des DexCn_τ en milieu aqueux et organique	105
5. Etude du comportement en solution par viscosimétrie capillaire	106
5.1 Rappels théoriques	106
5.2 Résultats antérieurs obtenus avec des dextrans modifiés	108
5.3 Comportement des DexC10 _τ en solution dans l'eau	109
5.4 Mesures viscosimétriques des solutions de DexC10 ₁₆₂	110
6. Adsorption aux interfaces liquide-liquide	113
7. Conclusions	117
8. Références	110
Chapitre III : Préparation d'émulsions submicroniques	123
1. Les processus de vieillissement des émulsions	126
2. Méthodes de caractérisations des émulsions	133
2.1 Mesure de la taille des émulsions directes par granulométrie (Mastersizer)	133
2.2 Mesure de la taille des émulsions inverses par granulométrie (HPPS)	135
3. Méthodes de préparation d'émulsions submicroniques	136
3.1 Effet de la sonication sur le dextrane	136
3.2 Emulsions directes (hexadécane / eau) stabilisées par les dérivés du dextrane ..	139
3.2.1 Optimisation des conditions de sonication	139
3.2.2 Taille des gouttelettes après sonication	143
3.3 Emulsions directes (nujol / eau) stabilisées par du DexC10 ₇	152
3.3.1 Taille des gouttelettes après sonication	152
3.3.2 Préparation d'émulsions sèches stabilisées par du DexC10 ₇	153

3.3.3 Taille des gouttes après dispersion	154
3.4 Emulsions inverses (E/H) stabilisées par les dérivés du dextrane	155
3.4.1 Influence de la nature et de la quantité de tensioactif sur la taille des gouttelettes	156
3.4.1.a Taille des gouttelettes après sonication	156
3.4.1.b Evolution de la taille des gouttes au cours du temps	157
3.4.1.c Comparaison des tensioactifs	159
3.4.2 Influence de la fraction volumique sur la taille des gouttes	159
3.4.2.a Taille des gouttes après sonication	160
3.4.2.b Evolution de la taille des gouttes au cours du temps	160
4. Rhéologie des émulsions directes stabilisées par les dérivés du dextrane	162
4.1 Caractéristiques rhéologiques des solutions	163
4.1.1 Rappels	163
4.1.2 Test de cisaillement de faible amplitude	164
4.1.3 Effet de la concentration en polymère sur la viscosité de la phase aqueuse	165
4.1.4 Etude du comportement viscoélastique du DexC10 ₇ en solution aqueuse	167
4.2 Influence de la fraction volumique d'huile sur la viscosité des émulsions	168
4.3 Etude du comportement viscoélastique des émulsions	175
4.3.1 Emulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10 ₇	175
4.3.2 Emulsions (nujol / eau) stabilisées par du DexC10 ₇	176
5. Conclusions	178
6. Références	180
Chapitre IV : Suivi dynamique de l'émulsification par diffusion de la lumière	185
1. Introduction	187
1.1 Présentation du dispositif	192
1.2 La longueur de transport l_{tr}	195
1.3 Mesure du rayon moyen des gouttes par inversion de l_{tr}	196
1.4 Etude de l'émulsification avec les dextrans amphiphiles	197
2. Application au suivi dynamique de l'émulsification dans un fluide non newtonien ou newtonien	198
2.1 Systèmes étudiés	198
2.1.1 Phases continues choisies	198
2.1.2 Mesures de viscosité des phases continues	199
2.1.3 Phase dispersée choisie	200
2.1.4 Mesure de tension interfaciale	200
2.2 Etude des propriétés instationnaires	200

2.2.1 Influence du gradient de vitesse ($\dot{\gamma}$) sur le processus d'émulsification	201
2.2.2 Influence de la fraction volumique (ϕ) sur le processus d'émulsification	208
2.3 Modélisation de la contrainte mesurée au cours et à la fin du processus d'émulsification	211
3. Propriétés finales des émulsions	214
3.1 Viscosité finale des émulsions	214
3.1.1 Conversion de l'énergie mécanique en énergie de déformation	214
4. Conclusions	216
5. Annexes	219
5.1 Synthèse de dérivés du dextrane (DexC6 _r) en présence de TBAOH	219
5.2 Mesures de taille des émulsions	220
5.2.1 Tailles finales des gouttelettes pour différents gradients de vitesse	220
5.2.2 Tailles des gouttelettes pour différentes fractions volumiques (cas du Emkarox)	223
5.2.3 Tailles des gouttelettes pour différentes fractions volumiques (cas de l'alginate).....	225
6. Références	227
Conclusions et perspectives	231
Liste des figures et des tableaux	237
Annexe	251

Abréviations et symboles

Abréviations et symboles

Bases

NEt ₃	Triéthylamine
TBAOH	Hydroxyde de tétrabutylammonium
<i>t</i> -BuOK	<i>Tertio</i> -butanolate de potassium

Divers

<i>A</i>	Aire du signal RMN
<i>C</i>	Concentration du tensioactif en volume (mol/L)
<i>C</i> ^{ass}	Concentration d'association (g/L)
<i>CC</i>	Concentration critique (g/L)
<i>Ca</i>	Nombre capillaire
<i>Ca_{cr}</i>	Nombre capillaire critique
<i>Ca_{ini}</i>	Nombre capillaire initial
<i>C_{sca}</i>	Section efficace de dispersion (rapport entre la vitesse de dispersion de l'énergie lumineuse et l'intensité incidente)
<i>C_∞</i>	Solubilité de la phase dispersée dans la phase continue (mol/m ³)
<i>D</i>	Coefficient de diffusion des molécules de phase dispersée dans la phase continue (m ² /s)
<i>d_H</i>	Diamètre hydrodynamique (m)
<i>D</i> [3,2]	Diamètre en surface ou de Sauter (m)
<i>D</i> [4,3]	Diamètre en volume (m)
$\overline{DP}$	Degré de polymérisation moyen
<i>DS</i>	Degré de substitution
$\frac{dn}{dC}$	Incrément d'indice de réfraction pour un polymère dans un solvant (cm ³ /g)
<i>G'</i>	Module élastique (Pa)
<i>G''</i>	Module visqueux (Pa)
<i>g</i>	Facteur d'anisotropie

Abréviations et symboles

I_p	Indice de polymolécularité
$I_R(\rho)$	Intensité rétrodiffusée (mm^{-2})
k_H	Constante de Huggins
l_{tr}	Longueur de transport (mm)
MM	Monomyristate de glycérol
$\overline{M}_w$	Masse molaire moyenne en masse (g/mol)
$\overline{M}_n$	Masse molaire moyenne en nombre (g/mol)
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
t_e	Temps caractéristique d'émulsification (s)
t_i	Temps inertiel (s)
t_v	Temps d'établissement de l'écoulement (s)
Re	Nombre de Reynold
R_f	Rayon final (m)
R_g	Rayon moyen en nombre des gouttes (m)
U	Vitesse d'agitation (m.s^{-1})
V_m	Volume molaire de la phase dispersée (m^3/mol)
We	Nombre de Weber
$\dot{\gamma}$	Gradient de vitesse (s^{-1})
$\dot{\gamma}_m$	Gradient de vitesse minimum (s^{-1})
γ_{inter}	Tension interfaciale (N/m)
η	Viscosité dynamique (Pa.s)
η_c	Viscosité de la phase continue (Pa.s)
η_d	Viscosité de la phase dispersée (Pa.s)
η_f	Viscosité finale de l'émulsion (Pa.s)
η_{inh}	Viscosité inhérente
$[\eta]$	Viscosité intrinsèque (L/g)
η_{red}	Viscosité réduite (L/g)
η_{sp}	Viscosité spécifique
λ	Longueur d'onde (m)

Abréviations et symboles

ρ	Rayon polaire (distance au barycentre, m)
ρ_m	Masse volumique du mélange (kg.m ⁻³),
σ	Contrainte (Pa)
σ_f	Contrainte finale (Pa)
τ	Taux de substitution du polymère modifié par fixation de chaînes hydrocarbonées aliphatiques ou aromatiques
ϕ	Fraction volumique (%)
ω	Vitesse de mûrissement d'Ostwald (m ³ /s)

Polymères

CDI	<i>N, N'</i> -Carbonyldiimidazole
CHP	Cholestérylpullulane
CMC	Carboxyméthylcellulose
Dextrane T40	Echantillon de dextrane dont la masse molaire moyenne en masse $\overline{M}_w$ est égale à 40 kg/mol
DexCn _{τ}	Dextrane T40 modifié par des chaînes alkyles aliphatiques à n carbones, dont le taux de substitution est égal à τ %
DexP	Dextrane T40 modifié par fixation de phényglycidyléther
DMA	2-(Diméthylamino)-éthyl-méthacrylate
HEC	Hydroxyéthylcellulose
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose
MC	Méthylcellulose
PGE	Phénylglycidyléther
PLA	Polyl(acide lactique)
POE	Poly(oxyde d'éthylène)
POP	Poly(oxyde de propylène)
PVA	Alcool polyvinylique

Abréviations et symboles

Solvants

DMAc	<i>N, N</i> -Diméthylacétamide
DMF	<i>N, N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSO-d ₆	Diméthylsulfoxyde deutérié
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Ether diéthylique
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
THF	Tétrahydrofurane

Tensioactifs

Brij 700	Ether oléique de polyoxyéthylène (100 unités oxyde d'éthylène)
CTAB	Bromure de cétyltriméthylammonium
DTAB	Bromure de docéyltriméthylammonium
SDS	Dodécylsulfate de sodium
Tween 80	Monooléate de polyoxyéthylène sorbitan

Techniques d'analyses

DWS	Diffusion Wave Spectroscopy
GPC	Gel Permeation Chromatography
HPPS	High Performance Particle Sizer
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
RMN ¹ H	Résonance Magnétique Nucléaire du proton
RMN ¹³ C	Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13
SALS	Small Angle Light Scattering
SEC-MALLS	Size Exclusion Chromatography- Multi-Angle Laser Light Scattering

Introduction générale

Les polysaccharides ont suscité un vif intérêt chez les scientifiques depuis une trentaine d'années. Ces macromolécules proviennent de sources renouvelables et abondantes telles que les végétaux (cellulose, amidon, alginat...), les animaux (chitine, acide hyaluronique...), les microorganismes (pullulane, dextrane...). Ces biopolymères sont généralement très hydrophiles, dans un certain nombre de cas hydrosolubles, mais aussi biodégradables et biocompatibles. Ainsi, les polysaccharides ont pris une place importante dans le monde des polymères comme le prouve le nombre croissant des études les concernant et qui touchent à des applications de plus en plus diversifiées. La modification chimique de ces polymères hydrophiles par fixation de groupements hydrophobes leur apporte un caractère amphiphile qui leur confère des propriétés physico-chimiques nouvelles qui sont reliées d'une part à leur capacité d'auto-organisation en solution aqueuse et d'autre part à leurs propriétés d'adsorption aux interfaces séparant une phase liquide aqueuse d'une phase liquide nettement moins polaire. A l'heure actuelle, les polysaccharides amphiphiles trouvent de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire, cosmétiques, mais aussi dans les peintures, le papier, le textile, le forage pétrolier grâce à leurs propriétés gélifiantes, épaississantes, hydratantes, émulsifiantes... En particulier, les propriétés émulsifiantes des polysaccharides amphiphiles sont intéressantes pour améliorer la stabilité des émulsions directes (huile dans eau) ou inverses (eau dans huile). Les applications de ces émulsions se situent dans des domaines comme la médecine (vaccins), la pharmacie (crème, pommade, dérivés vitaminés ou hormonaux), les cosmétiques (shampooing, lotions), l'agroalimentaire (crème glacée, vinaigrette), l'agrochimie (herbicides, insecticides), la synthèse de biomatériaux (élaboration de nanoparticules amphiphiles à cœur hydrophobe). Dans l'industrie chimique, des émulsions peuvent également intervenir transitoirement au cours d'un procédé, comme par exemple la polymérisation en émulsion ou encore l'extraction liquide/liquide. Cependant, les émulsions sont le plus souvent des produits finaux pour une application directe. Les émulsions sont devenues d'un intérêt majeur pour les industriels car elles permettent de transporter, sous forme liquide et majoritairement aqueuse, des produits qui ne sont solubles que dans l'huile.

Le Laboratoire de Chimie-Physique Macromoléculaire (LCPM) étudie depuis plusieurs années le comportement en solution et aux interfaces de polysaccharides amphiphiles dérivés du dextrane. Au cours de ces études, la capacité de ces dextrans amphiphiles à s'adsorber aux interfaces liquide / liquide et à abaisser de manière significative la tension interfaciale a été mise en évidence. Les propriétés tensioactives et émulsifiantes de ces polymères peuvent être ajustées en contrôlant le taux de substitution des macromolécules (rapport de la quantité de groupements hydrophobes fixés sur la quantité d'unités de

répétition) ainsi que la nature des groupements hydrophobes. Les résultats obtenus ont permis d'envisager leur utilisation en tant que polymères tensioactifs pour la stabilisation d'émulsions submicroniques ainsi que comme stabilisants pour la polymérisation en miniémulsion. Cependant, les travaux précédents se sont centrés sur des dispersions d'huile dans l'eau et avec des fractions volumiques de phase dispersée n'excédant pas 20 %.

Les dérivés amphiphiles du dextrane sont également capables de s'adsorber aux interfaces liquide / solide et de recouvrir des particules à base de polymères hydrophobes. Les particules obtenues ont donc une écorce hydrophile (polymère adsorbé) susceptible d'être fonctionnalisée ultérieurement et un cœur hydrophobe dans lequel il est possible d'encapsuler un principe actif. De tels systèmes peuvent être utilisés pour la vectorisation de médicaments.

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans la continuité des études précédentes et ont pour objectif la synthèse contrôlée d'une nouvelle famille de dextrans amphiphiles obtenus par fixation covalente de groupements hydrocarbonés aliphatiques le long des chaînes du polysaccharide. Dans ce travail nous avons centré nos efforts sur la fixation de groupements hydrocarbonés aliphatiques très hydrophobes (10 atomes de carbone) avec des taux de substitution variant sur un très large intervalle (entre 1 et 200 %). Ceci a permis d'obtenir une famille de dérivés du dextrane allant de polymères très hydrosolubles jusqu'à des polymères solubles en solvants organiques peu polaires (chloroforme, dichlorométhane, tétrahydrofurane). En fonction de la solubilité de ces dérivés, ils ont été utilisés pour la préparation d'émulsions submicroniques directes (pour les polymères hydrosolubles) ou inverses (pour les polymères organosolubles) avec des fractions volumiques de phase dispersée comprises entre 5 et 50 %. Les caractéristiques initiales des émulsions obtenues ainsi que leur stabilité dans le temps ont été étudiées en fonction de la structure chimique des polymères employés. Par ailleurs, un effort particulier a été porté sur l'étude des mécanismes impliqués lors de la fabrication d'une émulsion micronique sous cisaillement dans le but de comparer le comportement des polymères amphiphiles préparés ici à celui d'un tensioactif moléculaire neutre. Un dispositif rhéo-optique non intrusif et utilisable pour des échantillons sous écoulement, mis au point au Laboratoire d'Energétique et de Mécanique Théorique et Appliquée (LEMTA), a été utilisé pour cette partie du travail.

Ce manuscrit s'articule autour de 4 parties :

Le chapitre 1 rassemble les données disponibles dans la littérature concernant les polysaccharides tensioactifs et neutres employés pour la stabilisation d'émulsions. Nous dressons ensuite le bilan des modifications chimiques réalisées sur le dextrane. Enfin, nous faisons un rappel sur les mécanismes impliqués durant le processus d'émulsification.

Dans le chapitre 2, nous décrivons les différentes voies de synthèses développées pour obtenir les dérivés amphiphiles du dextrane. La modification chimique du polysaccharide est réalisée par fixation de groupements hydrocarbonés aliphatiques hydrophobes de longueurs différentes. Deux voies de modification ont été explorées, une en milieu diphasique (dans laquelle le dextrane est en solution aqueuse et l'époxyde dispersé sous agitation) et l'autre en milieu monophasique organique (diméthylsulfoxyde, solvant qui permet de dissoudre tous les réactifs). Le comportement des copolymères très hydrophobes obtenus a été plus particulièrement considéré d'une part en solution organique et d'autre part aux interfaces liquide-liquide.

Le troisième chapitre est consacré à la préparation d'émulsions directes ou inverses stabilisées par les dérivés du dextrane synthétisés au chapitre 2. Seuls les dérivés obtenus par la voie en milieu organique monophasique ont été utilisés dans cette partie du travail. Nous nous sommes attachés à comprendre l'influence du procédé d'émulsification (temps, procédure), de la structure du dérivé du dextrane utilisé et de la fraction volumique d'huile sur les propriétés finales de l'émulsion obtenue ainsi que sur sa stabilité colloïdale au cours du temps. Des mesures de distribution de tailles de gouttes et de rhéologie (en écoulement et en oscillation) ont permis de caractériser les émulsions ainsi obtenues.

Le chapitre 4 aborde le suivi dynamique d'émulsification sous cisaillement et la variation de la taille des gouttes au cours du temps par rétrodiffusion de la lumière en utilisant un dispositif rhéo-optique mis au point par C. Baravian (LEMTA, Nancy). L'influence de divers paramètres tels que le gradient de vitesse, la concentration en huile, la structure du tensioactif et l'influence du comportement newtonien ou non newtonien sur le processus d'émulsification sont abordés.

Enfin, nous dresserons un bilan des résultats obtenus et tracerons les perspectives les plus immédiates de ce travail. Un premier développement concernant les dérivés organosolubles du dextrane a donné lieu à une publication qui est annexée à ce manuscrit.

Chapitre I

Etude bibliographique

1. Introduction

Une émulsion est définie comme un système hétérogène formé par la dispersion de fines gouttelettes d'un liquide dans un autre liquide immiscible. On appelle phase dispersée, le liquide qui forme les gouttes et phase continue le liquide dans lequel ces gouttes sont dispersées ^[1, 2]. Dans tout ce qui suit, les émulsions considérées seront constituées d'une phase organique (désignée par « huile ») et d'une phase aqueuse (désignée par « eau »). Les émulsions sont stabilisées par la présence de tensioactifs moléculaires ou de polymères tensioactifs adsorbés à l'interface entre les deux liquides. Avec les polymères tensioactifs, l'abaissement de la tension interfaciale est souvent plus faible qu'avec des tensioactifs moléculaires. Cependant, ils s'adsorbent de manière-quasi irréversibles à la surface des gouttes par de multiples points d'ancrage qui rendent la désorption de la macromolécule peu probable. Utiliser un tensioactif neutre permet de stabiliser l'émulsion en formant une couche protectrice autour de la gouttelette, ce qui limite les phénomènes de coalescence par répulsion stérique. L'utilisation d'un tensioactif polyélectrolyte apporte une contribution supplémentaire à la stabilité de l'émulsion grâce aux répulsions électrostatiques qu'il crée entre les gouttelettes. Il existe de plus en plus d'études approfondies sur les polymères amphiphiles synthétiques mais on en compte beaucoup moins concernant ceux obtenus à partir de polysaccharides ^[3-6]. Ces derniers sont pourtant largement employés comme stabilisant, particulièrement dans l'industrie alimentaire car ils sont connus pour être biocompatibles et souvent biodégradables. Les polysaccharides modifiés sont de plus en plus utilisés comme agents émulsifiants. Les études ont commencé depuis plus d'une trentaine d'années ^[7].

Landoll ^[8, 9] fût le premier auteur à étudier les propriétés tensioactives et viscosifiantes d'une série de dérivés de polysaccharides neutres. Ces composés possédaient différents squelettes hydrophiles (méthylcellulose, MC, hydroxyéthylcellulose, HEC, hydroxypropylcellulose, HPC) greffés par diverses chaînes hydrocarbonées aliphatiques (variant de 12 à 24 carbones). Par exemple, la synthèse de dérivés amphiphiles de HEC est basée sur la modification chimique du squelette par fixation de différents époxydes en milieu basique. L'originalité de ces travaux a consisté à synthétiser de nouveaux polymères tensioactifs formant une « famille évolutive » (dont les caractéristiques chimiques varient de façon régulière sur un intervalle assez étendu pour que certaines propriétés physico-chimiques soient modifiées). Le contrôle du nombre et de la nature des substituants hydrophobes, liés de manière covalente aux groupements fonctionnels du polysaccharide, élargit le nombre des dérivés possibles ainsi que leurs propriétés. Dès lors démarraient les études physico-

chimiques basées sur des familles évolutives de polymères amphiphiles, synthétisés dans des conditions relativement bien définies. Les quelques travaux antérieurs à ceux de Landoll avaient jusque là porté sur des polysaccharides amphiphiles obtenus par production bactérienne ^[10, 11]. A la suite de ce travail pionnier, d'autres biopolymères tels que la carboxyméthylcellulose (CMC), le hyaluronate, l'alginate, le chitosane, le carraghénane, le pullulane, l'amidon ou le dextrane ont été utilisés pour réaliser des modifications sur leur squelette par fixation de chaînes hydrocarbonées. Une revue détaillée de l'ensemble de ces travaux dépasserait largement le cadre de ce mémoire, ce qui fait que nous serons amenés à recentrer ce chapitre.

De la littérature disponible, il ressort que les principaux paramètres structuraux qui doivent être appréhendés sont : le nombre et la nature des groupements hydrocarbonés fixés sur la chaîne principale de polysaccharide, la masse molaire du polysaccharide de départ, la distribution des groupements hydrocarbonés le long de la chaîne principale. Dans ce qui suit, nous utiliserons la notion de *degré de substitution (DS)*, qui correspond au rapport du nombre de groupements hydrophobes fixés sur les chaînes macromoléculaires (d'un échantillon de polymère) au nombre total d'unités glucoses contenues dans l'échantillon de polysaccharide amphiphile considéré. Selon le nombre de groupements réactifs présents dans une unité de répétition et selon la nature du réactif hydrocarboné employé, une substitution totale du polysaccharide peut correspondre à un DS égal à 1 ou plus. Une autre définition consisterait à considérer non pas le nombre total d'unités glucose mais le nombre total de groupements réactifs, ce qui donnerait des valeurs comprises entre 0 et 1.

Actuellement les travaux dans le domaine sont centrés sur l'utilisation de ces polymères naturels pour le recouvrement de nanoparticules ou de nanogouttelettes notamment dans l'optique d'applications biomédicales telles que la vectorisation de principes actifs. Nous en donnerons quelques exemples dans ce qui suit.

Nous avons décidé, dans ce travail, de nous intéresser plus particulièrement aux polymères amphiphiles obtenus à partir de polysaccharides neutres, c'est-à-dire ne comportant pas de groupements ionisables (acide carboxylique, amine...) dans leurs chaînes. En effet, dans ce cas, en faisant varier le DS sur un intervalle très large (entre 0 et 1 ou plus), il est possible d'obtenir des polymères amphiphiles hydrosolubles ou organosolubles. Par exemple, les acétates de pullulane faiblement modifiés ^[12] sont solubles dans l'eau alors que les dérivés plus modifiés sont solubles en milieu organique ^[13]. Un des objectifs de ce travail étant d'obtenir une famille de polysaccharides amphiphiles susceptibles de stabiliser des émulsions

directes ou inverses selon leurs caractéristiques structurales, les polysaccharides neutres apparaissaient comme une piste prometteuse.

En conséquence, ce chapitre tentera d'établir un rapide état de l'art de la synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de polysaccharides neutres. Nous examinerons également quels sont les résultats rapportés sur l'emploi de ces polysaccharides amphiphiles pour la stabilisation d'émulsions directes ou inverses. Notre étude se concentrera ensuite sur un polysaccharide neutre d'origine bactérienne : le dextrane. La modification chimique de ce dernier lui confère des propriétés tensioactives qui ont été clairement mises en évidence au laboratoire par Rotureau^[14]. Les dérivés très hydrophobes du dextrane sont solubles en milieu organique à des concentrations pouvant aller jusqu'à 50 g/L^[15]. Nous considérerons le rôle du polysaccharide dans la stabilisation d'émulsions submicroniques. Enfin, nous montrerons comment notre travail se positionne par rapport à l'état de l'art et vient étendre les travaux réalisés précédemment au Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire.

2. Les polysaccharides neutres

Les polysaccharides neutres, macromolécules encore appelées glycanes, sont constitués par l'enchaînement d'oses (monosaccharides tels que le glucose, le mannose, le fructose...). Ils présentent une grande diversité dans leur structure, aussi bien en termes d'unités oses que de nature de leur enchaînements, longueur des chaînes, taux de ramification^[16]... La plupart des polysaccharides naturels possèdent des masses molaires élevées (10^6 g/mol). Les polysaccharides naturels sont soit des constituants de la paroi des cellules, soit excrétés par ces dernières. Dans ce cas, les polysaccharides, en général produits par des microorganismes, sont nommés endo- ou exopolysaccharides. D'une large diversité, les exopolysaccharides sont utilisés comme rhéo-épaississants, tensioactifs, stabilisants, additifs alimentaires ... Cependant, en dépit d'un intérêt grandissant pour l'utilisation de polymères d'origine naturelle, certains inconvénients demeurent. Ces inconvénients sont liés en particulier au manque de reproductibilité d'un échantillon à un autre, en termes de masse molaire, de structure, voire de composition chimique. De plus, les conditions de dégradabilité sont spécifiques à chaque type de polysaccharides.

Les polymères naturels d'origine animale, végétale ou encore bactérienne, possèdent de nombreux groupements réactifs (hydroxyle, acide carboxylique, amine) qui peuvent servir de base à une fonctionnalisation dont le but est de conférer de nouvelles propriétés aux

macromolécules elles-mêmes. Beaucoup de modifications chimiques sur les polysaccharides sont maintenant contrôlées, c'est le cas des pullulanes que Carpov et coll. a modifiés par des groupements ioniques ^[17-19], de la cellulose ^[20] ou encore du dextrane ^[21-25]. Les applications visées pour ces polysaccharides fonctionnalisés concernent l'ingénierie tissulaire, l'encapsulation de principes actifs, etc. Dans ce qui suit nous détaillerons plus particulièrement la synthèse de polymères amphiphiles à partir de différents polysaccharides.

2.1 Principales modifications chimiques de polysaccharides neutres

Les polysaccharides forment un groupe diversifié de polyosides et peuvent provenir de source animale, végétale, bactérienne ou algale. Nous présentons ici les principaux polysaccharides neutres rapportés dans la littérature et leur utilisation pour la synthèse de polymères amphiphiles ainsi que quelques unes de leurs applications.

2.1.1 La cellulose

La cellulose est le polymère naturel le plus abondant. Les chaînes sont composées d'unités d'anhydroglucopyranoses liées en β -(1 $\rightarrow$ 4) (voir la figure I.1).

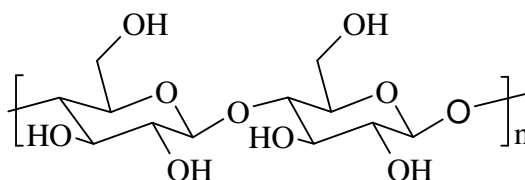


Figure I.1 : Représentation schématique de la structure générale de la cellulose.

Chaque unité a trois groupes hydroxyle qui ont chacun une réactivité différente et qui peuvent être substitués. La cellulose, très cristalline, est insoluble dans l'eau. Néanmoins, on peut préparer plusieurs dérivés hydrosolubles de la cellulose tels que la méthylcellulose (MC), la carboxyméthylcellulose (CMC), l'hydroxyéthylcellulose (HEC), l'hydroxypropylcellulose (HPC), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), etc. Depuis les premiers travaux de Landoll, beaucoup de dérivés cellulosiques ont été modifiés par de longues chaînes hydrocarbonées ^[26] en employant des réactifs variés (isocyanates, époxydes, chlorure d'acyle, dérivés halogénés). Certains d'entre eux ont été commercialisés ^[8, 27-33] et employés ^[26] notamment en tant que tensioactifs, agents de dispersion, adhésifs... Les dérivés cellulosiques sont probablement les polysaccharides modifiés les plus étudiés ces vingt dernières années.

Les propriétés tensioactives et émulsifiantes de ces dérivés cellulosiques ont été mises en évidence et nous nous limiterons ici à quelques exemples. Dans le cas de la HPMC, ce dérivé de la cellulose a permis de stabiliser des émulsions de triglycérine (huile de miglyol) dans l'eau ^[3]. Des émulsions sèches stabilisées par de la HMPC ont été préparées par séchage par atomisation ^[34]. Pour des applications médicales, le phtphalate d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMCP) a été utilisé pour l'administration d'insuline par voie orale ^[35].

Sun et coll. ^[36] ont préparé des émulsions huile dans eau stabilisées par de la HEC modifiée par des chaînes hydrocarbonées de 16 carbones et de fraction volumique d'huile fixée à 50 %. Ils montrent que ces dérivés hydrophobes d'hydroxyéthylcellulose par leur comportement associatif augmentent la viscosité du milieu ce qui fait d'eux de meilleurs stabilisants d'émulsions que la HEC de départ. L'adsorption des chaînes alkyle à l'interface eau / huile permet de former un film élastique qui empêche la coalescence des gouttelettes. La taille des gouttelettes mesurée par photomicrographie et par diffusion de la lumière diminue de 30 μm à 10 μm lorsque la concentration en polymère augmente de 0,2 g/L à 1 g/L.

2.1.2 L'amidon

L'amidon est en réalité composé de deux polysaccharides, l'amylose et de l'amylopectine, qui sont constitués principalement d'enchaînements linéaires d'unités glucopyranose liées en α -(1 $\rightarrow$ 4). L'amylopectine diffère de l'amylose par la présence de ramifications d'unités glucopyranose liées en α -(1 $\rightarrow$ 6). L'amylopectine possède une structure cristalline et s'organise sous forme de feuillets tandis que l'amylose forme des zones amorphes entre les différents feuillets. La proportion d'amylose et d'amylopectine dépend de l'espèce végétale. Les structures chimiques de l'amylose et de l'amylopectine sont représentées sur la figure I.2.

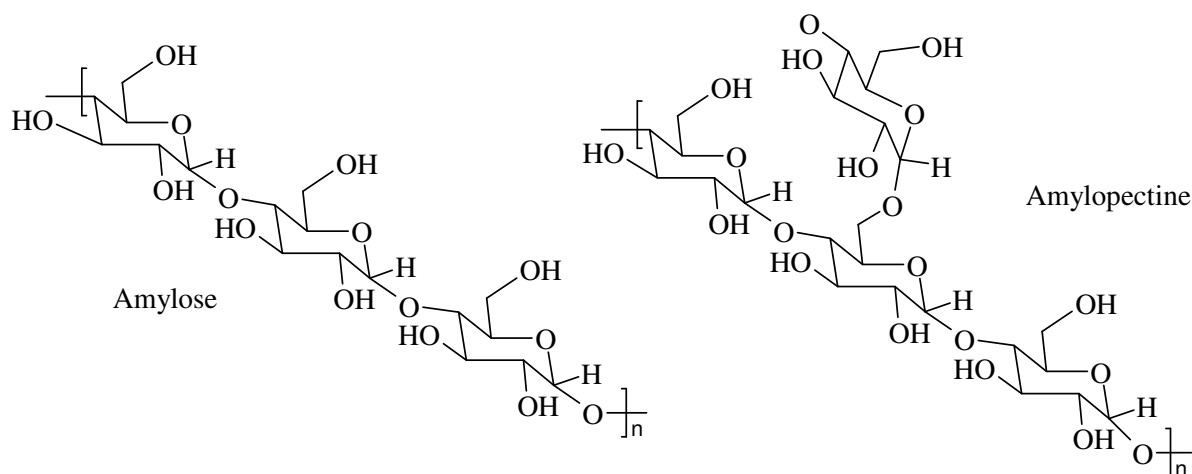


Figure I.2 : Structures chimiques de l'amylose et de l'amylopectine.

L'amylose et l'amylopectine sont séparés l'un de l'autre soit par cristallisation fractionnée dans le butanol ^[37] ou par chromatographie d'exclusion stérique ^[38-41].

L'amidon est l'une des matières premières issues de sources renouvelables les plus abondantes puisqu'il est obtenu à partir de pomme de terre ou de céréales telles que le blé, le maïs... C'est une réserve énergétique pour les végétaux et un des constituants essentiels de l'alimentation humaine. Pour des applications dans l'agroalimentaire, l'amidon non modifié est souvent utilisé en tant qu'épaississant. En effet, à des températures supérieures à l'ambiante, les grains d'amidon gonflent et provoquent une augmentation de la viscosité de la solution. Il permet de former des hydrogels qui contiennent une forte quantité d'eau et des films hydrophiles. L'eau dans ce cas est utilisée comme plastifiant. L'amidon, de par sa structure chimique, possède de faibles propriétés mécaniques car il est cassant. Pour des applications telles que l'emballage, il est nécessaire de modifier chimiquement l'amidon par ajout de plastifiants pour améliorer ses propriétés mécaniques ^[42].

Dans la littérature, l'amidon est modifié chimiquement par voie enzymatique ^[43] ou par voie chimique en solution aqueuse basique ^[44] ou encore en solution organique basique ^[45]. La plupart des modifications chimiques effectuées sur l'amidon concernent l'amylose. La solubilité de l'amylose dans l'eau est modifiée par greffage de groupements hydrophobes. Diverses molécules hydrophobes (époxyalcanes aliphatiques de C4 à C12 ^[44, 46], anhydride alkényle succinique ^[47-50], halogénures de carboxyméthyle) ont pu être fixées sur la chaîne macromoléculaire de l'amylose. Ainsi, des esters, des hydroxyalkyle éthers d'amylose ont été obtenus comme l'illustre la figure I.3. Bien souvent, les modifications chimiques de l'amylose sont réalisées en milieu organique dans le diméthylsulfoxyde.

Peu d'études ont été réalisées sur les propriétés émulsifiantes des dérivés d'amidon de différents DS ^[47, 51, 52]. Seul l'amylose modifié par des groupements alkenyles succinates et des carboxyméthyles montre des activités tensioactives et émulsifiantes ^[53]. Ces dérivés tensioactifs ont un DS qui varie entre 0,006 et 0,8. Par exemple, Wang et coll. ^[47] ont étudié l'influence du DS sur les propriétés émulsifiantes des esters d'amyloses. Ils montrent que lorsque le DS augmente la tension interfaciale eau / huile diminue et que ces dérivés d'amylose sont d'excellents stabilisants d'émulsions. De plus, Wang et coll. montrent que ces dérivés d'amylose augmentent la viscosité de la phase continue ce qui rend meilleure la stabilisation des émulsions directes (paraffine / eau) par rapport à un tensioactif moléculaire tel que le dodécylsulfate de sodium (SDS).

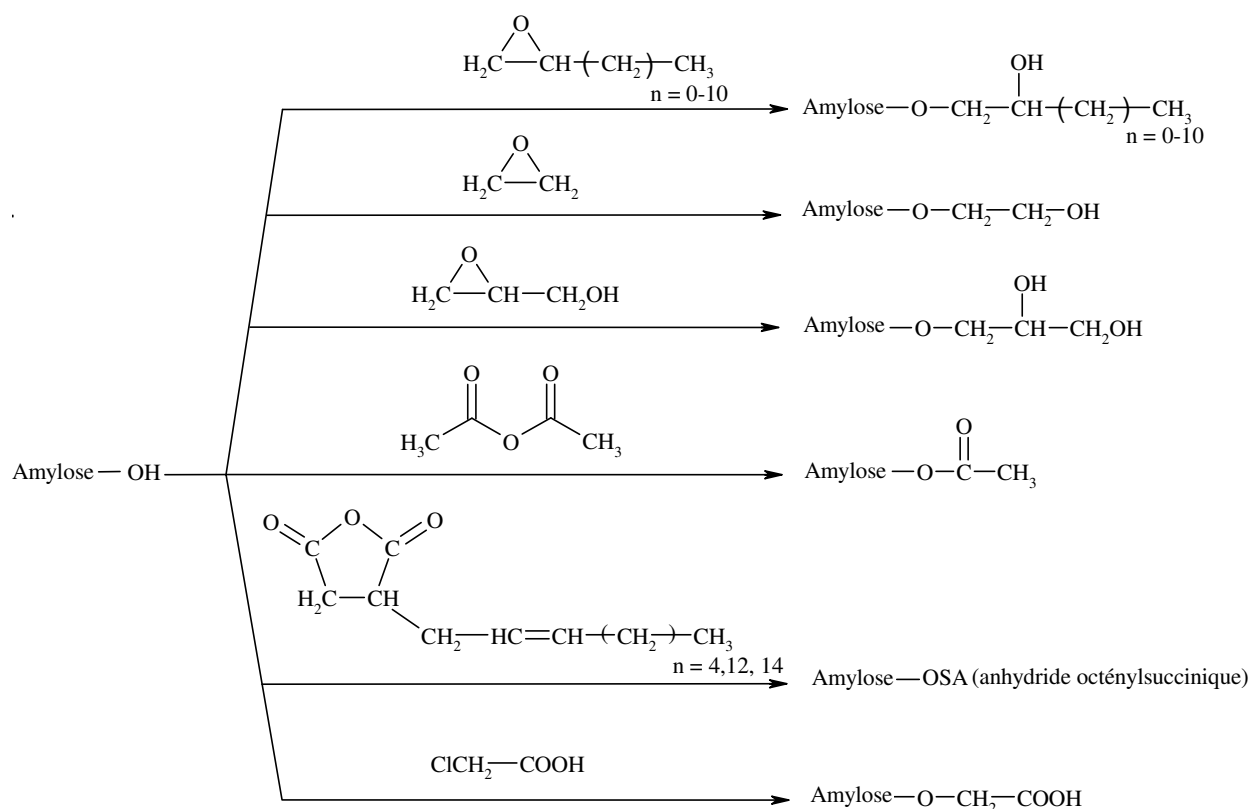


Figure I.3 : Structure chimique de quelques dérivés de l'amylose.

Les applications non alimentaires de l'amidon sont assez répandues dans l'industrie ^[54], notamment dans la papeterie ^[55, 56] et les matières plastiques biodégradables ^[57-59]. Actuellement, les matières plastiques sont distribuées et commercialisées par l'entreprise Biotech ^[60, 61]. Les dérivés d'amylose ont été employés pour la fabrication de matériaux

composites ^[62, 63]. Ces dérivés ont également trouvé des applications biomédicales, en particulier pour préparation de particules destinées à la vectorisation de médicaments ^[64-67]. Par exemple, des microsphères à base d'amidon ont été employés pour la libération contrôlée d'insuline ^[68] pour le traitement du diabète par voie orale ou pour la libération contrôlée d'ampicilline utilisée pour traiter les infections gastriques ou intestinales ^[69]. Ces produits dérivés d'amidon sont connus pour leur biodégradabilité car la chaîne macromoléculaire peut être dégradée par les enzymes du pancréas ^[70] ou du colon ^[71].

2.1.3 Le pullulane

Le pullulane est un polysaccharide neutre hydrosoluble qui est produit à partir de l'amidon par la levure *Aureobasidium pullulans* ^[72]. Il est constitué d'unités maltotriose reliées par des liaisons chimiques α -(1 $\rightarrow$ 6). L'unité maltotriose est constituée de trois unités glucopyranose liées en α -(1 $\rightarrow$ 4). La structure chimique est présentée sur la figure I.4.

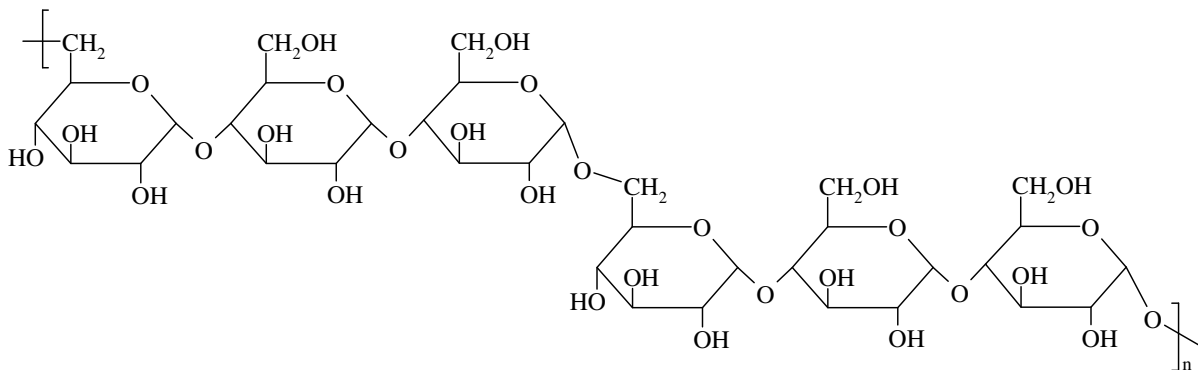


Figure I.4 : Structure chimique du pullulane.

Le pullulane se dégrade approximativement à une température de 250 °C sans montrer de température de transition vitreuse ni de température de fusion.

A l'instar du dextrane, la présence des nombreux groupements hydroxyle sur le pullulane a permis de l'utiliser comme substitut du plasma sanguin ^[73-75]. Les études réalisées ont permis de conclure qu'il faut utiliser pour une injection intraveineuse, un pullulane possédant une masse molaire moyenne en masse de 60 000 g/mol et une distribution étroite avec un indice de polymolécularité $\overline{M}_w/\overline{M}_n = 1,2$. En effet, l'utilisation de pullulane de fortes masses molaires et d'une distribution plus large conduit à une augmentation de la pression intraveineuse et peut être préconisée pour corriger la chute de pression intraveineuse lors d'hémorragies. Bien que les résultats obtenus montrent que le pullulane possède une

efficacité thérapeutique supérieure au dextrane en tant que substitut du plasma sanguin, il n'a pas été développé pour une telle application. En effet pour des concentrations faibles, par exemple de 6 g/L, la viscosité engendrée par la solution de pullulane est supérieure à celle du plasma sanguin. Cette viscosité peut être ajustée à celle du plasma sanguin, soit en diminuant la masse molaire ou la concentration en solution du polysaccharide mais ceci conduit à une rapide élimination du pullulane de l'organisme ce qui provoque un deuxième choc hémorragique.

Les modifications chimiques sur le pullulane sont réalisées dans le DMSO qui permet de dissoudre le polysaccharide et le réactif hydrophobe. Brunel et Schacht^[76,77,78] ont montré que la fonction hydroxyle (fonction alcool primaire libre) en position 6 sur l'unité glucopyranose est la plus réactive pour des réactions d'oxydation^[76], de carbonylation^[77] ou de succinylation^[78]. La plus grande réactivité de cette fonction alcool en position 6 et la répartition des groupements fixés ont été mise en évidence par spectrométrie RMN pour des composés d'isocyanate à base de pullulane^[79]. Pour des réactions de carbométhylation du pullulane, la réactivité de la fonction hydroxyle en position 2 est majoritaire par rapport à la réactivité de la fonction hydroxyle en position 6. Ceci s'explique par la proximité spatiale de l'oxygène de l'unité glucopyranose qui rend l'hydrogène de la fonction alcool en position 2 plus labile. Cette réactivité est similaire à celle observée pour le dextrane^[80]. Les produits dérivés du pullulane sont prometteurs pour le transport de principes actifs vers des organes cibles de l'organisme^[81-84].

Des dérivés du pullulane modifiés par des groupements cholestéryle ont été préparés par Sunamoto^[85] et les études réalisées Demé et coll.^[86, 87] ont montré que ces composés possèdent de bonnes propriétés tensioactives. Ils ont étudié la capacité des cholestérylpullulane (CHP) à diminuer la tension interfaciale à l'interface air / eau pour différents DS compris entre 0,6 et 2,5 et pour des masses molaires du polysaccharide comprises entre 40 000 g/mol et 52 000 g/mol. La plus basse tension interfaciale est obtenue avec le polysaccharide de plus forte masse molaire et le plus substitué.

D'autres études montrent que les cholestérylpullulanes peuvent être utilisés comme stabilisants d'émulsions directes. C'est le cas d'émulsions de trioctanoylglycéride stabilisées par des CHP possédant différentes masses molaires et des degrés de substitution allant de 2 à 6 %. Ces émulsions stables sont obtenues par sonication et les diamètres des gouttelettes sont compris entre 100 nm et 200 nm^[88]. Les CHP sont aussi utilisés pour la stabilisation d'émulsion d'acide α -linoléique, médicament anticancéreux destiné au traitement du cancer

du colon ^[6, 89]. Les CHP ont aussi trouvé des applications pour la stabilisation d'émulsions de lécithine ^[90, 91] pour encapsuler des médicaments lipophiles ou encore pour la solubilisation de protéines membranaires ^[92].

2.1.4 L'inuline

Plusieurs végétaux (ail, asperge, poireau...) renferment l'inuline mais c'est essentiellement de la racine de chicorée qu'il est excrété à des fins commerciales. L'inuline est un polysaccharide neutre constitué principalement d'un enchainement d'unités fructosyle fructose reliées par des liaisons chimiques en β -(2 $\rightarrow$ 1) et d'une unité glucopyranose en fin de chaîne. Les études structurales effectuées sur l'inuline de chicorée ou de dahlia montrent qu'il existe des branchements en β -(2 $\rightarrow$ 6) qui représentent respectivement 1 – 2 % et 4 – 5 % des liaisons chimiques selon la source (chicorée ou dahlia) ^[93, 94]. Le degré de polymérisation de la chaîne varie entre 2 et 70 unités fructose selon la source. La structure chimique est représentée sur la figure I.5.

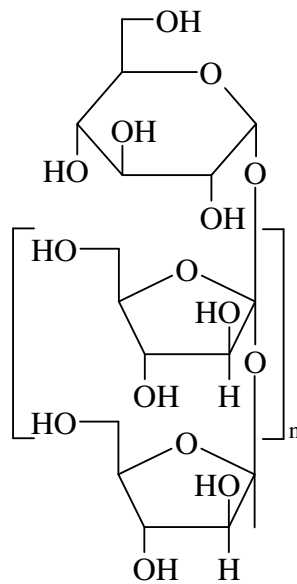


Figure I.5 : Structure chimique de l'inuline (n variant entre 2 et 70).

L'inuline est largement employée dans l'agroalimentaire pour sa capacité à former des fibres. Lors d'ingestion d'inuline non modifiée dans l'estomac ou le petit intestin, les études réalisées montrent que le taux d'insuline dans le sang et la glycémie n'augmentent pas. Ainsi, l'inuline peut être préconisée comme ingrédient dans des formulations à destination de

personnes atteintes de diabète. De plus, l'inuline présente des effets prébiotiques, ce qui stimule la microflore intestinale.

Dans la littérature, les modifications chimiques des fonctions hydroxyle de l'inuline se font aisément en milieu aqueux ^[95]. Ainsi, de nombreux dérivés d'inuline cationiques, anioniques et neutres sont obtenus sans utiliser de solvants organiques souvent proscrits pour des applications dans l'agroalimentaire ou le médical. Les études réalisées, par exemple lors de la synthèse de O-(cyanoéthyl)inuline, montrent que la chaîne se dégrade en milieu alcalin. Les réactions d'éthérification de l'inuline en milieu aqueux, avec des époxyalcane de longueurs de chaînes hydrocarbonées variées, donnent souvent des réactions secondaires indésirables. De plus, tant la réactivité que la solubilité des époxyalcane diminuent lorsque la longueur de chaîne augmente. Toutefois, ce problème de solubilité peut être résolu en ajoutant une faible quantité d'isopropanol. En modifiant la longueur de chaîne alkyle et le DS, on obtient des dérivés d'inuline tensioactifs qui possèdent des caractéristiques variées en termes de solubilité et d'abaissement de la tension de surface. Ces éthers d'inuline ont trouvé des applications industrielles intéressantes en cosmétique ^[96, 97] (agents stabilisants) ou en pharmacie pour la vectorisation de principe actif.

La plupart des modifications chimiques sur l'inuline ont été réalisées en milieux organiques afin de dissoudre l'inuline et les réactifs hydrophobes qui sont insolubles dans l'eau. Ceci permet d'obtenir le produit désiré en minimisant les réactions secondaires. La variation du degré de substitution permet d'obtenir des dérivés d'inuline hydrosolubles pour des DS inférieurs à 1,5 ou des dérivés très hydrophobes pour des DS supérieurs. Dans le cas de faibles DS, les dérivés d'inuline sont hydrosolubles et possèdent des propriétés tensioactives et émulsifiantes. C'est le cas des esters ^[98, 99], carbamates d'inuline dont les DS sont inférieurs à 1 et qui ont été synthétisés en milieu organique ^[95, 100] (DMSO, NMP, DMF, pyridine...). Par exemple, de nombreuses études sur les carbamates d'inuline connus sous le nom industriel d'INUTECH[®] SP1 et de longueurs de chaînes alkyle comprises entre 4 et 18 carbones, ont montré qu'ils étaient des tensioactifs efficaces ^[100, 101]. Des émulsions directes de fraction volumique $\phi = 50 \%$ en huile d'isoparaffine et stabilisées par ces dérivés d'inuline ont ainsi été préparées ^[101-104]. La taille des gouttes varie entre 1 μm et 10 μm lorsqu'on utilise comme stabilisant le carbamate d'inuline seul. L'ajout d'un cotensioactif comme le Span 20 dans la phase dispersée permet de réduire de façon significative la taille des gouttes ^[102]. Récemment, Tadros et coll. ^[105] ont préparé des nanoémulsions eau dans l'huile stabilisées par INUTECH[®] SP1 et dont la taille des gouttelettes est comprise entre 50 nm et

200 nm. Les études montrent que, pour de fortes concentrations en sel (NaCl) et une température allant jusqu'à 50 °C, les émulsions sont stabilisées par INUTECH® SP1 contre la coalescence ^[103], la floculation et le mûrissement d'Ostwald ^[105, 106] sur une durée d'observation d'un an. Les principales causes de cette stabilité sont : (1) les multiples points d'ancrage du polymère tensioactif à la surface des gouttelettes grâce aux chaînes alkyle greffées le long de la chaîne du polysaccharide, (2) la forte hydratation du polyfructose pour des concentrations en électrolyte élevées et (3) les répulsions stériques créées par le squelette du polyfructose.

2.1.5 Le dextrane

Le dextrane est un polysaccharide bactérien neutre. Cet exopolysaccharide (polysaccharide excrété à l'extérieur de la paroi cellulaire de la bactérie) est majoritairement commercialisé sous sa forme linéaire où les unités glucosidiques sont reliées par des liaisons chimiques en α -(1 $\rightarrow$ 6). Le dosage de ces liaisons chimiques par réaction d'oxydation au periodate a été réalisé par Jeanes et coll. ^[107]. Ils ont montré que, selon la souche bactérienne, les liaisons chimiques en α -(1 $\rightarrow$ 6) constituaient 50 % à 97 % du nombre total de liaisons glucosidiques ^[108]. La structure chimique du dextrane est représentée dans la figure I.6.

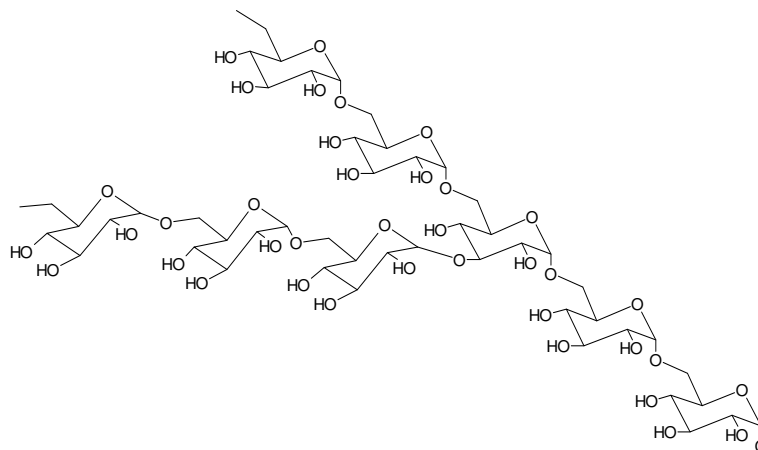


Figure I.6 : Représentation schématique de la structure générale du dextrane synthétisé à l'aide de la bactérie *Leuconostoc Mésentéroïdes* et constitué d'un enchaînement d'unité α -D-glucopyranose lié par des liaisons chimiques en α -(1 $\rightarrow$ 6) et d'une ramification en α -(1 $\rightarrow$ 3).

D'autres liaisons chimiques et branchements ou ramifications existent en α -(1 $\rightarrow$ 2), α -(1 $\rightarrow$ 3) et α -(1 $\rightarrow$ 4) ^[109-112]. Ces différentes ramifications du dextrane dépendent de la souche bactérienne utilisée ^[113]. En général, les espèces de bactéries «gram positif» sont les plus connues pour former du dextrane et sont du genre *Leuconostoc*, *Streptococcus* et

Lactobacillus ^[114]. En particulier, la bactérie *Leuconostoc Mésentéroïdes* (souche B512-F) est fréquemment utilisée pour la production commerciale des dextranes ^[115], notamment dans les secteurs pharmaceutique, cosmétique et alimentaire ^[107, 116-120].

Les dextranes sont produits industriellement par fermentation d'un substrat spécifique, le sucrose, catalysé par la dextranase-sucrase ^[119]. Le dextrane dit «natif» engendré par ce procédé possède une masse molaire moyenne élevée avec une large distribution de masses molaires (de quelques centaines à plusieurs dizaines de millions de g/mol). Par conséquent, il ne peut pas être directement utilisé pour des applications pharmaceutiques car la fraction de dextrane de très faibles masses molaires va être trop rapidement éliminée par le sang, alors que celle de fortes masses molaires peut entraîner une coagulation ^[121]. C'est pourquoi le dextrane «natif» subit une hydrolyse sous l'action d'acide chlorhydrique dans des conditions douces pour finalement produire différents dextranes de plus faibles masses molaires moyennes. Ces derniers sont séparés par fractionnement en utilisant un mélange eau / éthanol ^[122]. Les dextranes ainsi obtenus possèdent des masses molaires adaptées aux applications visées. Ainsi, les dextranes sont nommés en fonction de leur masse molaire moyenne en masse à l'instar du dextrane T40[®] dont la masse molaire moyenne en masse est 40 000 g/mol ^[107, 121, 122]. Le taux de ramification en α -(1 $\rightarrow$ 3) est généralement inférieur à 5 % et les branches comportent souvent 1 ou 2 unités glucose ^[107, 123].

2.1.5.a Propriétés physicochimiques du dextrane

Le dextrane est un polysaccharide très hydrophile. Tout comme de nombreux autres polysaccharides, il est soluble dans l'eau et dans quelques solvants organiques polaires tels que le diméthylsulfoxyde (DMSO), le formamide et l'éthylène glycol. La présence de chlorure de lithium permet aussi de solubiliser le dextrane dans le *N, N*-Diméthylformamide (DMF) ou le *N, N*-Diméthylacétamide (DMAc). Des études par diffusion de rayons X aux petits angles ont démontré que le dextrane adopte en solution aqueuse et à faible concentration, une conformation de type pelote statique ^[124, 125]. En dehors des conditions extrêmes de pH (pH < 2) ^[126], la chaîne macromoléculaire du dextrane peut être sensible à l'hydrolyse. Dans des conditions de pH basique et pour des températures supérieures à l'ambiante, la chaîne macromoléculaire du dextrane est également sensible à l'hydrolyse.

2.1.5.b Les applications cliniques et biomédicales du dextrane

Les applications cliniques ou biomédicales du dextrane sont nombreuses. Nous nous limiterons à quelques exemples.

Les dextrans de masses molaires inférieures à 7000 g/mol sont éliminés de l'organisme par le système de filtration rénale ^[127-129]. Par ailleurs, quelle que soit sa masse molaire, le dextrane est entièrement dégradé en glucose par la dextranase (α -1 glucosidase). Cette enzyme est présente dans les organes du système des phagocytes mononuclées (foie, rate et du rein) ^[128, 130, 131]. Le glucose est lui-même totalement hydrolysé en CO₂ et en H₂O. Le dextrane est totalement biocompatible, faiblement antigénique, biodégradable et bioéliminable. Toutes ces qualités permettent d'utiliser le dextrane pour des applications *in vivo*. Le dextrane est hémocompatible et possède également des effets anti-thrombiques (empêche la formation de caillots sanguin) et activateurs du flux sanguin (dilution et diminution de la viscosité du sang, diminution de l'agrégation des plaquettes), ce qui a permis de l'utiliser comme substitut du plasma sanguin. En France, ces substituts sont commercialisés sous les noms de Rhémacrodex et Macrodex dont les masses molaires moyennes en masses sont respectivement de 40 000 g/mol et 70 000 g/mol.

Le dextrane peut être couplé à un principe actif grâce aux trois fonctions hydroxyle portés par les unités glucose du polymère. Le dextrane assure ainsi le transport du principe actif et prolonge la circulation de ce dernier dans le sang, limite sa dispersion hors des vaisseaux sanguins et le protège contre les dégradations chimiques ou biologiques. Le principe actif est libéré après hydrolyse de la liaison entre le dextrane et le principe actif. L'insuline fut l'un des premiers principes actifs étudiés et d'autres agents thérapeutiques (antibiotiques, peptides, enzymes...) ont été fixés par la suite au dextrane ^[128, 132-134].

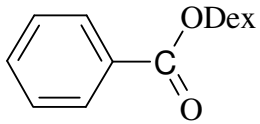
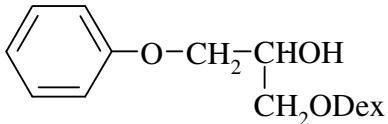
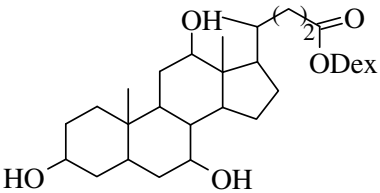
2.2 Modification chimique du dextrane

Le dextrane possède trois fonctions hydroxyle qui peuvent être modifiées chimiquement par divers groupements hydrophobes ou hydrophiles selon les propriétés souhaitées. Les premiers dérivés hydrophobes du dextrane ont été préparés par estérification partielle des groupements hydroxyle avec l'acide benzoïque et ont été utilisés pour des extractions par partage de phases impliquant des systèmes diphasiques aqueux ^[135]. D'autres groupements hydrophobes neutres ont pu être greffés sur le dextrane et les résultats rapportés

dans la littérature sont rassemblés dans le tableau I.1. Ces groupements hydrophobes sont des chaînes alkyle ^[136, 137], des groupements phénoxy ^[138], laurylestes ^[139], des groupement cyclique ou alkyle carbonates ^[140, 141] ou encore des dérivés de l'acide biliaire ^[24] ou du cholestérol ^[142].

Zhang et coll. ^[136] montrent que les esters de dextrane modifiés par l'acide butyrique sont solubles dans l'eau jusqu'à un degré de substitution de 0,5 et les esters de dextrane modifiés par l'acide hexanoïque sont solubles jusqu'à un DS de 0,26. Les groupements éthyle (0,81) et butyle (0,69) carbonate révèlent une tendance identique aux composés précédents mais avec des DS plus élevés.

Tableau I.1 : Groupements hydrophobes fixés au dextrane et solubilité des dérivés du dextrane dans l'eau.

Groupements hydrophobes	Liaison chimique	$\overline{Mw}$ du dextrane précurseur (g/mol)	Taux de modification τ (%)	Solubilité dans l'eau (g/L)	Réf
	Ester	500 000	≤ 14	≤ 130	126
$H_3C-(CH_2)_n-C(=O)-ODex$ Pour n = 3, 4, 6, 11	Ester	74 000 / 167 000	Pour n = 4, $\tau \leq 50 \%$ Pour n = 6, $\tau \leq 25 \%$	≤ 25	127-130
$H_3C-(CH_2)_n-CH(OH)-CH_2-ODex$ Pour n = 3, 5, 9	Ether	40 000	≤ 25	≥ 75	128
	Ether	40 000	≤ 20	≤ 100	129
$R-O-C(=O)-O-Dex$ R = groupes cycliques ou alkyle	Carbonate	-	-	-	131-132
	Ester	30 000	≤ 6	≤ 30	22

Les travaux de Heinze et coll. ont permis de préparer des esters de dextrane substitués par des anhydrides d'acides carboxyliques ^[143], de l'acide pyroglutamique ^[144] en présence d'agents de couplage comme le *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI), des β -cyclodextrine couplées à des agents soufrés ^[145] en présence de bases diverses dans le DMSO. Ils ont atteint des degrés de substitution élevés variant entre 0,2 et 3,0 ^[146, 147] avec des dextrans de différentes masses molaires, ce qui a permis de les utiliser pour la préparation de nanoparticules. Ces nanoparticules sont fabriquées par le procédé de dialyse ^[148]. Ils montrent dans leurs études que la nature du groupe greffé, le degré de substitution, la masse molaire du dextrane et les conditions de préparation des particules influencent la taille finale obtenue qui varie entre 60 nm et 600 nm.

Des réactions d'éthérification du dextrane sont réalisables comme le montrent les travaux de Pitha et coll. ^[149] qui ont fait réagir une série de composées organiques porteurs d'une fonction époxyde sur plusieurs polysaccharides tels que le dextrane en milieu aqueux basique (NaOH 1 M). Par cette voie de synthèse le LCPM s'est intéressé à la modification chimique du dextrane par des groupements hydrophobes de diverses natures. C'est le cas des dextrans modifiés par des groupements phénoxy qui ont été utilisés pour contrôler les caractéristiques de surface des microparticules de polystyrène divinylbenzène dans le but d'empêcher l'adsorption des protéines ^[138, 150]. Ces dérivés étaient préparés en deux étapes. Tout d'abord, la réaction de l'épichlorhydrine sur le dextrane T40[®], en milieu acide à pH = 1-2 et en présence de tétrafluoroborate de zinc Zn(BF₄) utilisé comme catalyseur, a permis d'obtenir le dextrane-chlorhydrine. Ce dernier possède un atome de chlore qui est substitué par les ions phénolates en milieu basique à pH = 11. Cependant ce protocole expérimental conduit à la dégradation de la chaîne macromoléculaire du dextrane. Ainsi, il a été envisagé de préparer des dextrane-phénoxy en une seule étape, à partir de 1,2-époxy-3-phénoxypropane en milieu basique (NaOH 1M) ^[151, 152] ce qui permet d'éviter une dégradation importante du polymère à température ambiante. Les études de tension interfaciale ont montré que ces dextrane-phénoxy diminuent la tension interfaciale entre le dodécane et l'eau ^[151]. Lorsque le degré de substitution augmente la tension interfaciale est plus faible pour une concentration donnée. Pour des concentrations supérieures à 1 g/L, la tension interfaciale ne varie plus significativement. Ces dérivés ont été utilisés pour la stabilisation de nanoparticules d'acide polylactique (PLA) obtenues par émulsion/évaporation de solvant.

Récemment, Rotureau et coll. ^[15, 137, 153-155] ont préparé des dextrans modifiés par des chaînes hydrocarbonées aliphatiques (1,2-époxyalcanes de 8 et 12 carbones) au LCPM. Ces dextrans modifiés par ces époxyalcanes sont nommés respectivement DexC6_τ et DexC10_τ. Des groupements ioniques (propylsulfonate de sodium) ont également été fixés permettant d'accroître la solubilité des polymères notamment en milieu aqueux de forte force ionique ^[14]. Les conditions opératoires (temps de réaction, quantité d'époxyalcane ajouté) ont été modulées de telle manière à avoir des taux de substitution différents, variant entre 12 et 83 % pour les DexC6_τ et entre 11 et 31 % pour les DexC10_τ. De plus, en changeant la masse molaire moyenne du dextrane parent, il a été possible d'obtenir des DexC6_τ de masses molaires différentes avec un même taux de modification.

Ces travaux constituent la base sur laquelle nous nous sommes appuyés pour commencer ce travail. Nous avons cherché à obtenir des dextrans modifiés par du 1,2-époxydodécane et qui posséderaient des taux de substitution variant sur un intervalle significativement plus étendu que précédemment (jusqu'à 200 %). Ceci permettrait d'avoir des solubilités différentes en solution aqueuse ou organique et d'obtenir de nouvelles propriétés tensioactives et émulsifiantes, non encore étudiées.

3. Les émulsions stabilisées par des polysaccharides amphiphiles

Dans ce paragraphe nous examinons rapidement quelles sont les propriétés physico-chimiques des polysaccharides amphiphiles qui contrôlent leur capacité à stabiliser des émulsions directes ou inverses lors de l'étape de préparation de l'émulsion puis au cours du temps. D'autre part, nous nous intéressons à deux procédés d'émulsification particuliers : l'agitation mécanique et la sonification.

3.1 Formation des émulsions en présence de stabilisants macromoléculaires

Pour fabriquer une émulsion, il faut fournir l'énergie nécessaire pour déformer l'interface localisée entre les deux liquides. Cette interface est généralement occupée par les molécules ou polymères amphiphiles qui sont en équilibre avec les phases dispersée et continue. En dehors de la biocompatibilité ou de la biodégradabilité des polysaccharides amphiphiles, ils présentent un intérêt majeur pour la préparation d'émulsions car la chaîne macromoléculaire modifiée par des groupements hydrophobes permet d'avoir une couche de

macromolécules adsorbées de façon irréversible aux échelles de temps considérées. En outre, comme dans le cas de tensioactifs moléculaires, l'adsorption des macromolécules amphiphiles permet de diminuer le travail nécessaire pour générer l'aire interfaciale, ce qui facilite l'obtention de gouttes de faibles diamètres durant l'étape d'émulsification. Bien sûr, à tout instant, les gouttelettes formées doivent être rapidement protégées par les macromolécules amphiphiles contre les processus de coalescence. Pour cela, il faut que le temps d'adsorption des macromolécules à l'interface des gouttes soit plus petit que le temps de collision et que la quantité de macromolécules adsorbées soit suffisante pour empêcher la coalescence. Ces considérations simples nous amènent à cerner les caractéristiques physico-chimiques clés dans le contrôle des propriétés émulsifiantes : l'effet tensioactif à l'interface considérée (eau/huile le plus souvent), la cinétique d'adsorption, l'isotherme d'adsorption en lien avec la conformation des macromolécules à l'interface. Ces propriétés macromoléculaires interviennent lors de la préparation de l'émulsion, à côté des paramètres dits de formulation (température, volumes des phases en présence, force ionique, pH...) et des paramètres dits de procédé (dispositif d'émulsification, procédure adoptée...) et participent à la détermination de la distribution de taille de goutte initiale. D'après Rulison et Lochhead ^[156], un bon émulsifiant doit être non seulement capable de s'insérer aux interfaces eau / huile mais également être ancré de façon irréversible afin d'éviter toute désorption du polymère au moment où des gouttelettes se rapprochent les unes des autres. Rotureau et coll. ^[15] ont étudié la cinétique d'adsorption des dérivés du dextrane à l'aide d'un tensiomètre dynamique. Ils ont montré que l'équilibre est atteint plus rapidement lorsqu'on augmente d'une part la concentration en tensioactif et d'autre part le nombre de groupements hydrophobes fixés sur le dextrane.

Il existe peu d'études détaillées des mécanismes d'émulsification en présence de polysaccharides amphiphiles. Il faut noter les travaux d'une équipe suédoise portant sur l'émulsification par homogénéiseur haute pression en présence d'esters d'amidon ^[157, 158]. Par ailleurs, des essais de suivi *in situ* d'émulsification sous cisaillement en présence de dérivés amphiphiles de dextrane ont été publiés récemment ^[159]. Cependant, l'influence des caractéristiques structurales des polymères amphiphiles n'a pas encore été analysée en détail ni comparée aux résultats obtenus avec des tensioactifs moléculaires.

3.2 Emulsification par agitation mécanique

Lorsque les deux liquides non miscibles sont mis en présence sous agitation, l'une des phases se déforme puis se fractionne dans l'autre, formant une dispersion de gouttelettes de différentes tailles. Cette première étape de mélange est réalisée assez facilement et c'est à partir de cet état « pré-émulsifié » que commence l'analyse du processus d'émulsification, c'est-à-dire en dessous d'une taille où la tension interfaciale devient un paramètre critique. La cinétique du processus d'émulsification est contrôlée notamment par le temps de rupture des gouttes. L'équilibre des tailles est atteint au bout d'un certain temps de séjour pour des conditions données d'agitation. L'agitation a un double rôle dans le procédé d'émulsification : d'un part réaliser le mélange homogène des deux phases et d'autre part fournir l'énergie mécanique indispensable à la déformation et à la rupture des gouttes de la phase interne. Dans ce qui suit, nous nous limiterons à une approche qualitative simple des phénomènes mis en jeu sans la prétention de décrire de façon détaillée les processus physiques que se déroulent durant une étape d'émulsification. Davantage de détails seront donnés dans le chapitre 4 sur les situations spécifiquement rencontrées dans ce travail.

Pour comprendre les mécanismes, il est indispensable d'identifier les forces qui sont mises en jeu. Selon la manifestation et l'importance relative des ces différentes forces, certains mécanismes prévaudront dans la formation de l'émulsion. Ces rapports de forces peuvent se quantifier grâce à des nombres adimensionnels, qui permettent de cerner les tendances contrôlant le diamètre moyen de gouttes de l'émulsion. Pour cela il est nécessaire d'introduire des échelles caractéristiques du procédé, soit une échelle de vitesse U et une échelle de longueur D , dont le choix sera discuté plus loin. Ainsi, il est possible de calculer les contraintes mécaniques externes liées au mouvement du fluide, qu'il soit en écoulement laminaire, turbulent ou support d'une onde acoustique. Elle se quantifie d'une part en contraintes visqueuses (de cisaillement ou d'élongation) proportionnelles à la viscosité de la phase continue et à la vitesse de déformation, et d'autre part en contraintes d'origine inertielle. Ces dernières sont faibles voir négligeables par rapport aux contraintes visqueuses en régime laminaire, et à l'inverse largement dominantes en régime turbulent. Il est possible de calculer les forces capillaires, s'appliquant au contact entre au moins deux phases non miscibles. Elles induisent une différence de pression entre les phases qui tend à maintenir la forme de la goutte. Enfin, il est possible de calculer les forces de résistance à la déformation de la phase interne liées aux déformations induites par l'écoulement principal.

Les nombres sans dimension qui permettent de représenter les phénomènes mis en jeu lors de la dispersion de phase, sont donc définis par les rapports entre ces forces :

(1) le nombre de Reynold permet de caractériser la nature laminaire ou turbulente de l'écoulement. Re quantifie le rapport entre les forces de viscosité et les forces d'inertie et s'exprime comme suit :

$$Re = \frac{\rho_m U D}{\eta} \quad \text{Equation I.2}$$

où ρ_m est la masse volumique du mélange (kg.m^{-3}), η la viscosité du mélange des deux phases (Pa.s), et U la vitesse d'agitation (m.s^{-1}), D la longueur caractéristique du système d'écoulement (m).

(2) le rapport entre les contraintes visqueuses appliquées sur la goutte par l'écoulement externe et la pression de Laplace définit le nombre capillaire Ca qui est donné par la relation suivante :

$$Ca = \eta_c \dot{\gamma} R_{goutte} / 2 \gamma_{inter} \quad \text{Equation I.3}$$

où η_c est la viscosité de la phase continue (Pa.s), $\dot{\gamma}$ le gradient de vitesse (s^{-1}), R_{goutte} rayon de la goutte et γ_{inter} la tension interfaciale (N.m^{-1}). En régime laminaire c'est Ca qui contrôle le mécanisme de rupture des gouttes.

(3) le rapport entre les contraintes inertielles ou turbulentes sur les forces capillaires définit le nombre de Weber We :

$$We = \rho_m U^2 R / 2 \gamma_{inter} \quad \text{Equation I.4}$$

En régime inertiel ou turbulent c'est We qui contrôle le mécanisme de rupture des gouttes.

(4) le rapport des viscosités permet de prendre en compte la transmission des déformations de la phase externe à la phase interne (utile seulement en régime laminaire).

Dans le mécanisme de déformation et de rupture des gouttes en écoulement laminaire, le rôle des viscosités de chacune des phases est prédominant. Deux types d'écoulement peuvent être distingués : l'écoulement de cisaillement (écoulement couette) et l'écoulement élongationnel (hyperbolique plan) (voir la figure I.7).

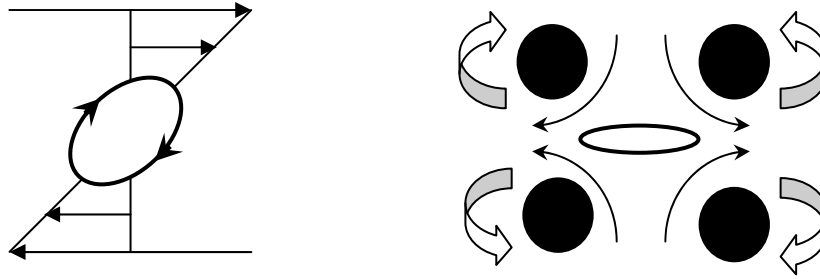


Figure I.7 : à gauche, déformation d'une goutte en écoulement cisaillé et à droite déformation d'une goutte en écoulement élongationnel.

Les travaux de Taylor ^[160] présentent en détail l'influence des différents types d'écoulement laminaire sur la déformation et la rupture des gouttes. Il se place dans l'hypothèse d'un écoulement externe stationnaire et dans le cas d'un système dilué. En écoulement cisaillé, la goutte se déforme en ellipsoïde inclinée par rapport à la direction des vitesses. Le fractionnement de la goutte est possible tant que le nombre capillaire est supérieur à une valeur critique notée Ca_{cr} . Le nombre capillaire critique Ca_{cr} correspond au diamètre maximal de la goutte qui peut survivre aux contraintes extérieures et celui-ci dépend du rapport des viscosités. L'écoulement élongationnel confère également une déformation ellipsoïdale aux gouttes, dont le grand axe est dirigé dans le sens du gradient. Pour un même taux de déformation, l'écoulement élongationnel est plus efficace pour le fractionnement que l'écoulement cisaillé.

3.3 Emulsification par sonification

Le modèle théorique qui décrit l'émulsification par sonication est basé sur la déformation et la rupture des gouttelettes d'huile exposées aux ondes de chocs dues à la cavitation. La cavitation est un phénomène physique qui se manifeste dans un liquide notamment lorsque celui-ci est soumis à des ultrasons, et qui se caractérise par la formation de microbulles qui implosent ensuite violemment, entraînant une hausse de la pression et de la température du liquide. Li et Fogler ^[161, 162] ont développé un modèle de la sonification qui se décrit en deux étapes comme l'illustre la figure I.8.

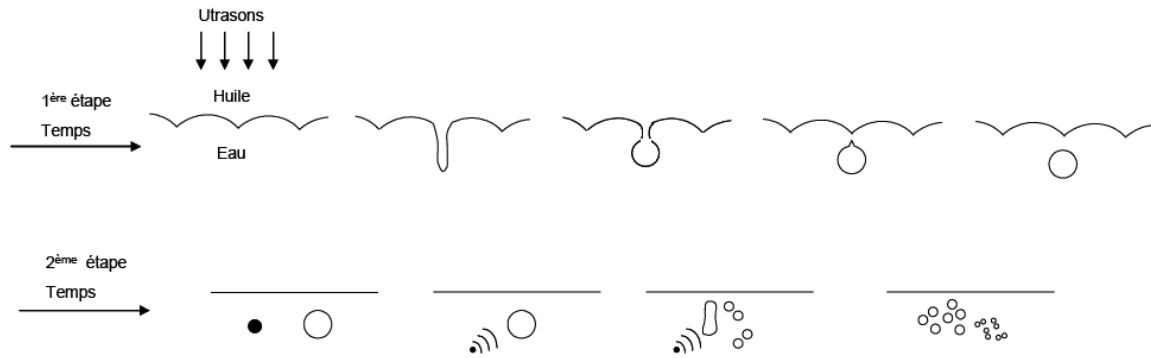


Figure 1.8 : Représentation schématique du principe de la sonication. (Adaptation par Li et Fogler).

Dans un premier temps, l'application d'un champ acoustique produit une ondulation de l'interface liquide/liquide qui devient alors instable. Il résulte de cette instabilité la formation de grosses gouttelettes d'huile dans la phase aqueuse. La deuxième étape implique la rupture des grosses gouttelettes en plus petites par les ondes de chocs produites par les microbulles formées par le phénomène de cavitation.

L'émulsification par ultrasons a été évoquée pour la première fois il y a environ 80 ans par Wood et Loomis ^[163] ainsi que Richards ^[164]. Récemment, une étude comparative a été menée sur la stabilité des émulsions et la distribution de taille des émulsions préparées par sonification et par agitation mécanique ^[165]. Par sonification, la taille des gouttelettes des émulsions obtenues est beaucoup plus petite, avec une distribution plus étroite que celle obtenue par agitation.

D'après les auteurs, la sonification a l'avantage de former de fines suspensions en absence de tensioactifs dans la phase aqueuse. Cependant, l'ajout de tensioactifs permet d'améliorer la stabilité des gouttes. L'adsorption des tensioactifs sur l'interface qui vient de se créer, permet d'éviter la coalescence par répulsion électrostatique (dans le cas d'un tensioactif ionique) ou barrière stérique (dans le cas d'un tensioactif neutre) et de diminuer le mûrissement d'Ostwald. Il est en effet probable qu'il y ait simultanément coalescence des gouttelettes non recouvertes et disparition des plus petites gouttelettes par mûrissement d'Ostwald pour conduire à des gouttes de plus grandes tailles à l'issue de l'étape d'émulsification. Ceci souligne la différence existant entre les « particules primaires » produites par le dispositif ultrasonore et les particules présentes dans l'émulsion recueillie après la fin de la sonification ainsi que le rôle clé que joue le tensioactif sur la distribution de tailles « initiale » (qui est en réalité la première observable).

Par ailleurs, la viscosité de la phase continue peut avoir une certaine influence sur la taille des gouttes obtenue ^[166].

Contrairement aux dispositifs d'agitation mécanique, la sonification permet d'obtenir facilement des émulsions dont la taille moyenne des gouttes est significativement inférieure au micromètre. Cependant, le problème toujours non résolu est celui de l'extrapolation. En effet, si la sonification est de mise en œuvre très simple au laboratoire, ce n'est pas le cas à l'échelle industrielle, ce qui limite encore de façon importante son développement.

3.4 Stabilité des émulsions : processus de vieillissement et rôle des polysaccharides amphiphiles

Les émulsions vieillissent par divers processus : floculation, crémage/sédimentation, coalescence et mûrissement d'Ostwald (voir chapitre III). Parmi ces quatre processus, nous nous intéresserons essentiellement à la coalescence et au mûrissement d'Ostwald qui sont à l'origine d'une augmentation irréversible de la taille des gouttes. Nous analyserons quel rôle peu avoir le polysaccharide amphiphile dans le ralentissement de ces deux processus.

La stabilité des émulsions est assurée, au moment de sa préparation, par la présence du polysaccharide adsorbé à l'interface liquide / liquide qui empêche la coalescence (fusion entre les gouttes qui s'entrechoquent). Le polysaccharide neutre modifié forme une couche d'adsorption qui se comporte comme une barrière stérique ^[102-104]. Cette dernière, si elle se maintient durant le stockage de l'émulsion, limite de façon significative les phénomènes de coalescence. Ceci est particulièrement vrai lorsque des émulsions submicroniques sont considérées. Dans ce cas, les phénomènes induisant un rapprochement des gouttes sont très lents (crémage/sédimentation) car l'agitation thermique vient compenser de façon efficace l'action de la pesanteur.

Le phénomène de mûrissement d'Ostwald concerne plus spécifiquement les émulsions submicroniques puisqu'il trouve son origine dans l'effet du rayon de courbure des gouttes sur le potentiel chimique de l'huile dispersée ^[167]. Ainsi, dans une émulsion polymétrique et avec une phase dispersée possédant une certaine solubilité dans la phase continue (même très faible), les molécules de phase dispersée tendent à diffuser des plus petites gouttes vers les plus grandes, induisant ainsi un glissement irréversible de la distribution des tailles de gouttes. La cinétique d'augmentation de la taille des gouttes a été initialement établie par plusieurs auteurs et prévoit que le cube du rayon moyen en nombre évolue linéairement avec le temps selon la relation :

$$R_g^3(t) = R_g^3(0) + \omega t \quad \text{Equation I.5}$$

$$\omega = k(\phi) \frac{8\gamma_i D V_m^2 C_\infty}{9RT} \quad \text{Equation I.6}$$

où R_g est le rayon moyen en nombre des gouttes (m), ω est la « vitesse de mûrissement d'Ostwald » (m^3/s), γ_i est la tension interfaciale (N/m), D est le coefficient de diffusion des molécules de phase dispersée dans la phase continue (m^2/s), V_m est le volume molaire de la phase dispersée (m^3/mol), C_∞ est la solubilité de la phase dispersée dans la phase continue (mol/m^3) et $k(\phi)$ est un facteur correctif qui prend en compte l'influence de la fraction volumique d'huile (ϕ). Ce dernier facteur n'était pas présent dans la théorie initiale mais a été ajouté dans des développements ultérieurs ^[168]. La nécessité du facteur $k(\phi)$ n'est pas unanimement reconnue en particulier au regard d'études expérimentales ^[167].

La tendance donnée par l'équation I.5 est souvent considérée comme le caractère distinctif du phénomène de mûrissement d'Ostwald. Cependant, les développements théoriques disponibles montrent également que la distribution de tailles de gouttes normée par la taille moyenne initiale demeure invariante (ce qui est la traduction mathématique d'un simple « glissement » de la distribution de tailles sans élargissement de celle-ci). Enfin, la forte influence de la solubilité de la phase dispersée dans la phase continue (C_∞) sur la vitesse de variation de la taille des gouttes est aussi un trait caractéristique de ce processus.

Peu de travaux sont actuellement disponibles sur les effets spécifiques des polymères amphiphiles sur la cinétique des processus de diffusion moléculaire ^[169]. L'équation I.6 montre que la seule contribution prévue d'un polymère amphiphile au ralentissement du processus de mûrissement d'Ostwald se situe dans la valeur de γ_i , c'est-à-dire dans l'effet tensioactif du polymère. Ceci vient de ce que le traitement théorique initial du phénomène de mûrissement d'Ostwald ne prenait pas en compte la présence d'un tensioactif à l'interface (pas autrement que par la valeur de γ_i). Cependant, des travaux récents, tant expérimentaux que théoriques ont suggéré que le processus de mûrissement d'Ostwald pouvait être significativement ralenti via la contribution des espèces adsorbées à l'interface et tout particulièrement dans le cas des polymères ^[170, 171]. En particulier, dans le cas de dérivés amphiphiles de l'inuline, Tadros indique que l'emploi de ces polymères tensioactifs diminue de façon très importante la vitesse de mûrissement d'Ostwald comparativement à l'emploi de tensioactifs moléculaires. L'effet a été attribué au comportement viscoélastique des couches superficielles ^[103]. D'autre part, dans le cas des dérivés amphiphiles du dextrane, un effet spécifique de la nature des groupements hydrocarbonés a été mis en évidence ^[154].

4. Conclusion

Actuellement, il y a une demande croissante pour les polymères biocompatibles et biodégradables pour de nombreuses applications, notamment pharmaceutiques, cosmétiques. Les recherches sur les polymères tensioactifs issus des polysaccharides sont donc de plus en plus développées.

Nous avons présenté dans ce chapitre, les principaux polysaccharides neutres trouvés dans la nature et quelques modifications chimiques réalisées sur leur squelette hydrophile. Nous avons exploré les différentes voies de synthèse en milieu aqueux ou organique. La voie de synthèse en milieu organique permet d'obtenir le produit désiré avec des taux de substitution élevés sans trop de réactions secondaires, contrairement à ce qui est observé en milieu aqueux. La solubilité des dérivés de polysaccharides dépend du nombre de groupements hydrophobes fixés sur la chaîne macromoléculaire. Pour de faibles degrés de substitution ($DS \leq 0,3$), ces polymères amphiphiles sont solubles dans l'eau et sont capables d'abaisser la tension interfaciale entre deux liquides non miscibles. Le caractère amphiphile de ces polysaccharides permet d'obtenir d'excellentes propriétés tensioactives et émulsifiantes. Ainsi, des émulsions directes ont été stabilisées par ces polymères amphiphiles. Des réactions de polymérisation en émulsion ont été réalisées pour obtenir des nanoparticules à propriétés de surface contrôlées. Avec des degrés de substitution élevés ($DS \geq 0,4$), ces polymères insolubles dans l'eau s'organisent pour former des nanoparticules pour la libération contrôlée de principes actifs.

Nous avons présenté l'avantage d'utiliser des polysaccharides amphiphiles afin de se substituer aux tensioactifs moléculaires pour la préparation d'émulsions. Ces polymères s'adsorbent à l'interface liquide / liquide de façon quasi irréversible et permettent de mieux abaisser la tension interfaciale que certains tensioactifs moléculaires. La tension interfaciale est d'autant plus basse que le taux de modification du polymère est élevé. De plus, ces polymères s'adsorbent à une interface liquide / liquide grâce à plusieurs points d'ancrage rendant la désorption du polymère impossible. Nous avons regardé les aspects physiques intervenant au cours du processus de dispersion afin de comprendre les mécanismes impliqués pour former l'émulsion. Il est essentiel de connaître les paramètres physiques qui sont à l'origine du phénomène d'élongation et de rupture des gouttes.

Au laboratoire, le dextrane a été particulièrement étudié depuis plusieurs années pour la fabrication d'émulsions directes ou de nanoparticules recouvertes de polysaccharide. Dans

le cas du dextrane, Rotureau et coll. ^[151, 155] ont montré que des dérivés hydrosolubles permettaient de préparer des émulsions directes avec des tailles de gouttes comprises entre 100 et 200 nm et contenant des fractions volumique d'huile allant jusqu'à 20 %. Le principal processus de vieillissement de ces émulsions était le mûrissement d'Ostwald.

Nous proposons dans ce travail d'étendre les travaux portant sur l'obtention de dextrans amphiphiles et leur application à la préparation d'émulsions. Nous avons reconsidéré les conditions de synthèse des dextrans amphiphiles de façon à obtenir des degrés de substitution variant sur un intervalle plus étendu que précédemment (allant jusqu'à 200 %) en utilisant l'époxydodécane. L'objectif était d'obtenir des DS suffisamment élevés afin d'employer les dextrans amphiphiles pour la préparation d'émulsions inverses. Des émulsions submicroniques (directes ou inverses) ont été obtenues par sonification avec des fractions volumiques de phase dispersée allant jusqu'à 50 %. Ceci a permis d'étudier la stabilité d'émulsions stabilisées par des dextrans amphiphiles et beaucoup plus concentrées que dans les travaux antérieurs.

5. Références

- [1] P. Becher, *Emulsions : Theory and Practice*, Oxford : Oxford University Press **2001**.
- [2] E. Friberg, K. Larsson, *Food Emulsions*, New York, USA : Marcel Dekker **1997**.
- [3] C. Wollenweber, A. V. Makievski, R. Miller, R. Daniels, *Adsorption of hydroxypropylmethylcellulose at the liquid / liquid interface and the effect on emulsion stability*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2000**, 172, 91-101.
- [4] E. Rotureau, M. Leonard, E. Dellacherie, A. Durand, *Emulsifying properties of neutral and ionic polymer surfactants based on dextran*, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2004**, 6, 1430-1438.
- [5] E. Rotureau, M. Leonard, E. Dellacherie, A. Durand, *Surface activity and emulsification properties of hydrophobically modified dextrans*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2002**, 253, 217-223.
- [6] H. Fukui, K. Akiyoshi, J. Sunamoto, *O/W emulsion of α -linolenic acid stabilized with hydrophobized polysaccharide. Its effect on the growth of human colon cancer cells*, *Journal of Biomaterials Science, Polymer edition* **1996**, 7 (10), 829-838.
- [7] T. Zhang, R. Marchant, *Novel polysaccharide surfactants, synthesis of model compounds and dextran-based surfactants* *Macromolecules* **1994**, 27, 7302-7308.
- [8] L. M. Landoll, *Cellulose derivatives*, *German Patent* **1980**.
- [9] L. M. Landoll, *Non ionic polymer surfactant*, *Journal of Polymer Science* **1982**, 20 (2), 443-445.
- [10] I. Belsky, D. L. Gutnick, E. Rosenberg, *Emulsifier of Anthrobacter RAG-1: determination of emulsifier bound fatty acids*, *FEBS Letters* **1979**, 101 (1), 175-178.
- [11] E. Rosenberg, C. Rubinovitz, D. L. Gutnick, A. Zuckerberg, *Emulsifier of Anthrobacter RAG-1: isolation and emulsifying properties*, *Applied and Environmental Microbiology* **1979**, 37, 402-408.
- [12] N. Teramoto, M. Shibata, *Synthesis and properties of pullulan acetate. Thermal properties, biodegradability, and a semi-clear gel formation in organic solvents*, *Carbohydrate Polymers* **2006**, 63, 476-481.
- [13] S.-W. Jung, Y.-I. Jeong, S.-H. Kim, *Characterization of hydrophobized pullulan with various hydrophobicities*, *International Journal of Pharmaceutics* **2003**, 254, 109-121.

- [14] E. Rotureau, *Dextrane amphiphiles : adsorption aux interfaces liquide / liquide et application à la stabilisation d'émulsions*, Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, Nancy Université **2005**.
- [15] E. Rotureau, E. Marie, E. Dellacherie, A. Durand, *From polymeric surfactants to colloidal systems (3): Neutral and anionic polymeric surfactants derived from dextran*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2007**, 301, 229-238.
- [16] A. Morin, *In Polysaccharides*, Ed. Marcel Dekker, Inc: N. Y., Basel, Hong-Kong **1998**, 275-296.
- [17] D. Mihai, G. Mocanu, A. Carpov, *Chemical reactions on polysaccharides I. Pullulan sulfation*, *European Polymer Journal* **2001**, 37, 541-546.
- [18] G. Mocanu, D. Vizitiu, D. Mihai, A. Carpov, *Chemical reaction on polysaccharides V. Pullulan chloroalkylation*, *Carbohydrate Research* **1999**, 39, 283-288.
- [19] I. Bataille, J. Huguet, G. Muller, G. Mocanu, A. Carpov, *Associative behaviour of hydrophobically modified carboxypullulan derivatives*, *Biological Macromolecules* **1997**, 20, 179-191.
- [20] Z. M. Zhang, *New water-soluble cellulosic polymers: A review*, *Macromolar Materials and Engineering* **2001**, 286, 267-275.
- [21] T. Zhang, R. Marchant, *Novel polysaccharide surfactants: synthesis of model compounds and dextran-based surfactants*, *Macromolecules* **1994**, 27, 7302-7308.
- [22] X. Zhang, R. Mehvar, *Dextran-methylprednisolone succinate as a prodrug of methylprednisolone: dose-dependent pharmacokinetics in rats*, *International Journal of Pharmaceutics* **2001**, 229, 173-182.
- [23] M. S. Chaves, F. Arranz, *Water-insoluble dextran by grafting reaction of dextrans with n-alkyl chloroformates Chemical and enzymatic hydrolysis*, *Makromolekular Chemie* **1985**, 186, 17-29.
- [24] M. Nichifor, A. Carpov, *Bile acids covalently bound to polysaccharides I. Esters of bile acids with dextran*, *European Polymer Journal* **1999**, 35, 2125-2129.
- [25] I. V. Levi, W. L. Hawkins, H. Hibbert, *Studies on reactions relating to carbohydrates and polysaccharides. LXVI. Structure of the Dextran synthesized by the action of Leuconostoc Mesenteroides on sucrose*, *Journal of American Chemical Society* **1942**, 64, 1959-1962.
- [26] L. M. Zhang, *New water-soluble cellulosic : a review*, *Macromolar Materials and Engineering* **2001**, 286, 267-275.
- [27] E. M. Partain, G. L. Brode, R. C. Hoy, *Preparation and uses of polysaccharides having alkyl aryl hydrophobic substitution*, *European Patent Application* **1990**.

- [28] C. L. M. Cormick, *Water soluble polymers : synthesis, solution properties and application*, *Advances in Chemistry Series Eds* **1989**, 467, 2.
- [29] D. N. Schulz, J. Bock, P. Valint, *Synthesis and characterization of hydrophobically associating water-soluble polymers*, *Macromolecular Complexes Chemistry and Biology* **1994**, 3-13.
- [30] D. Charpentier, G. Mocanu, A. Carpov, S. Chapelle, L. Merle, G. Muller, *New hydrophobically modified carboxymethylcellulose derivatives*, *Carbohydrate Polymers* **1997**, 33, 177-186.
- [31] L. Merle, D. Charpentier, G. Mocanu, S. Chapelle, *Comparison of the distribution pattern of associative carboxymethylcellulose derivatives*, *European Polymer Journal* **1999**, 35, 1-7.
- [32] M. Blasutto, F. Delben, R. Milost, T. J. Painter, *Novel cellulosic ethers with low degrees of substitution I. Preparation and analysis of long-chain alkyl ethers*, *Carbohydrate Polymers* **1995**, 27, 53-62.
- [33] G. Mocanu, L. Merle, A. Carpov, G. Muller, *Immobilisation de biomolécules dans des microparticules de carboxyméthylcelluloses "hydrophobiquement modifiées"*, *European Polymer Journal* **2000**, 36, 2381-2386.
- [34] K. L. Christensen, G. P. Pedersen, H. G. Kristensen, *Preparation of redispersible dry emulsions by spray drying*, *International Journal of Pharmaceutics* **2001**, 212, 187-194.
- [35] E. Toorisaka, M. Hashida, N. Kamiya, H. Ono, Y. Kokazu, M. Goto, *An enteric-coated dry emulsion formulation for oral insulin delivery*, *Journal of Controlled Release* **2005**, 107, 91-96.
- [36] W. Sun, D. Sun, Y. Wei, S. Liu, S. Zhang, *Oil-in-water emulsions stabilised by hydrophobically modified hydroxyethylcellulose : Adsorption and thickening effect*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2007**, 311, 228-236.
- [37] R. S. Higginbotham, G. A. Morrison, *Fractionation of starch. II. Separation of amylose and amylopectin*, *Journal of the Textile Institute* **1949**, 40, 208-219.
- [38] T. Yasuhito, H. Susumu, J. Bienvenido O, *Purification and structure of amylose from rice starch*, *Carbohydrate Research* **1986**, 148 (2), 299-308.
- [39] D. Xianfeng, X. Shiying, W. Zhang, *Separation and purification of amylose and amylopectin from Pueraria lobata (willd.) ohwi starch*, *School of Food Science and Technology, Wuxi University of Light Industry, Wuxi, Peop. Rep. China. Shipin Yu Fajiao Gongye* **1998**, 24 (4), 18-21.
- [40] A. Zihua, W. Zhang, X. Shiying, *Extraction and purification of amylose and amylopectin from Ginkgo biloba starch*, *Shipin Kexue (Beijing)* **2001**, 22 (1), 23-26.

- [41] S. Zhongwei, Z. Yanping, X. Chuanwan, *Separation and purification of amylose and amylopectin from taro starch.*, *Shipin Yu Fajiao Gongye* **2004**, 30 (3), 117-121.
- [42] N. Follain, C. Joly, P. Dole, C. Bliard, *Mechanical properties of starch based materials. Part 1. Short review and complementary experimental analysis*, *Journal of Applied Polymer Science* **2005**, 97, 1783-1794.
- [43] L. Q. 1, Q. M. Gu, H. N. Cheng, *Enzyme-catalyzed synthesis of hydrophobically modified starch*, *Carbohydrate Polymers* **2006**, 66, 135-140.
- [44] F. Bien, B. Wiege, S. Warwel, *Hydrophobic modification of starch by alkali-catalyzed addition of 1,2-epoxyalkanes*, *Starch/Stärke* **2001**, 53, 555-559.
- [45] R. Narayan, S. T. Bloembergen, A. Lathia, *Biodegradable modified starch moldable products and films and their manufacture*, **1995**, WO 9504083.
- [46] K. B. Wesslen, B. Wesslen, *Synthesis of amphiphilic amylose and starch derivatives*, *Carbohydrate Polymers* **2002**, 47, 303-311.
- [47] J. Wang, L. Su, S. Wang, *Physicochemical properties of octenylsuccinic anhydride-modified potato starch with different degrees of substitution*, *Journal of the Science of Food and Agriculture* **2010**, 90, 424-429.
- [48] X. Y. Song, G. Q. He, H. Ruan, Q. H. Chen, *Preparation and properties of octenyl succinic anhydride modified early indica rice starch*, *Starch/Stärke* **2006**, 58, 109-117.
- [49] R. L. Shogren, A. Viswanathan, F. Felker, R. A. Gross, *Distribution of octenyl succinate group in octenyl succinic anhydride modified waxy maize starch*, *Starch/Stärke* **2000**, 52, 196-204.
- [50] Y. S. Jeon, A. Viswanathan, M. Lowell, R. A. Gross, *Studies of Starch esterification : Reaction with alkenylsuccinates in aqueous slurry systems*, *Starch/Stärke* **1999**, 51 (2-3), 90-93.
- [51] A. Lehmann, B. Volkert, S. Fisher, A. Schrader, H. Nerenz, *Starch based thickening agents for personal care and surfactant systems*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2008**, 331, 150-154.
- [52] R. Bhosale, R. Singhal, *Process optimization for the synthesis of octenyl succinyl derivative of waxy corn and amaranth starches*, *Carbohydrate Polymers* **2006**, 66, 521-527.
- [53] R. Shogren, G. Biresawb, *Surface properties of water soluble maltodextrin, starch acetates and starch acetates/alkenylsuccinates*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2007**, 298, 170-176.

- [54] J. N. BeMiller, *Starch-Based Gums, Industrial gums (3rd ed.)* **1993**, In R. L. Whistler & J. N. BeMiller (EDS), 579-600.
- [55] J. Brander, I. Thorn, *Surface application of paper chemicals*, London: Blackie Academic **1997**.
- [56] W. F. Reynolds, *The sizing of paper (2nd ed.)*, Atlanta: TAPPI **1989**.
- [57] Z. Shunsheng, *Plasticizer - modified starch and biodegradable thermoplastics using the same*, Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu **2007**.
- [58] R. A. D. Graaf, P. B. M. Janssen, *The production of a new partially biodegradable starch plastic by reactive extrusion*, *Polymer Engineering and Science* **2000**, 40 (9), 2086-2094.
- [59] P. A. Perry, A. M. Donald, *The Role of Plasticization in Starch Granule Assembly*, *Biomacromolecules* **2000**, 1, 424-432.
- [60] *Biotech GmbH, Product information, Emmerich* **1999**, Germany.
- [61] J. Lörcks, *Durchbruch für biologisch abbaubare Kunststoffe*, *Mais* **1999**, 27, 40-41.
- [62] R. L. Whistler, *Starch : Chemistry and technology*, New York: Academic press **1984**.
- [63] K. Tamura, K. Maeda, E. Yashima, *Chemical modification of a luminescent poly(phenylenevinylene)-amylose composite*, *Macromolecules* **2008**, 41, 5065-5069.
- [64] E. Bjoërk, P. Edman, *Characterization of degradable starch microspheres as a nasal delivery for drugs*, *International Journal of Pharmaceutics* **1990**, 62, 187-192.
- [65] C. Elvira, J. F. Mano, J. S. Roman, R. L. Reis, *Starch-based biodegradable hydrogels with potential biomedical applications as drug delivery systems*, *biomaterials* **2002**, 23, 1955-1966.
- [66] M. G. Duarte, D. Brunel, M. H. Gil, E. Schacht, *Microcapsules prepared from starch derivatives*, *Journal of Materials Science : Materials in Medicine* **1997**, 8, 321-323.
- [67] P. B. Malafaya, F. Stappers, R. L. Reis, *Starch-based microspheres produced by emulsion crosslinking with a potential media dependent responsive behavior to be used as drug delivery carriers*, *Journal of Materials Science : Materials Medicine* **2006**, 17, 371-377.
- [68] E. Bjork, P. Edman, *Characterization of degradable starch microspheres as a nasal delivery for drugs*, *International Journal of Pharmaceutics* **1990**, 62, 187-192.
- [69] R. C. Mundargi, N. B. Shelke, A. P. Rokhade, S. A. Patil, T. M. Aminabhavi, *Formulation and in-vitro evaluation of novel starch-based tableted microspheres for controlled release of ampicillin*, *Carbohydrate Polymers* **2008**, 71, 42-53.

- [70] V. D. Vilivalam, C. M. Adeyeye, *Development and evaluation of controlled-release diclofenac microspheres and tableted microspheres*, *Journal of Microencapsulation* **1994**, 11, 455-470.
- [71] L. F. Siew, A. W. Basit, J. M. Newton, *The properties of amylose-ethylcellulose film cast from organic-based solvents as potentiel coatings for colonic drug delivery*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2000**, 11, 133-139.
- [72] M. A. J. Finkelman, A. Vardanis, *Pullulan elaboaration by Aureobasidium pullulans protoplasts*, *Applied and Environmental Microbiology* **1982**, 44, 121-127.
- [73] G. S. Alekseeva, T. N. Telkova, S. M. Yarovaya, M. A. Chlenov, V. A. Yanin, V. A. Dombrovski, *Impact of molecular weight characteritics of pullulan on its hemodynamic efficiency*, *Chim.-Pharm. Zhurn* **1989**, 23 (7), 789-793.
- [74] K. Xi, Y. Tabata, K. Uno, M. Yoshimoto, T. Kishida, Y. Sokawa, Y. Ikada, *Liver targeting of interferon through pullulan conjugation*, *Pharmaceutical research* **1996**, 13 (12), 1846-1850.
- [75] Y. Tabata, Y. Matsui, K. Uno, Y. Sokawa, Y. Ikada, *Simple mixing of IFN with a polysaccharide having high liver affinity enables IFN to target to the liver*, *Journal of Interferon and Cytokine Research* **1999**, 19 (3), 287-292.
- [76] D. Bruneel, E. Schacht, *Chemical modification of pullulan 1 : Periodate oxidation*, *Polymer* **1993**, 34 (12), 2628-2632.
- [77] D. Bruneel, E. Schacht, *Chemical modification of pullulan 2 : Chloroformate activation*, *Polymer* **1993**, 34 (12), 2633-2638.
- [78] D. Bruneel, E. Schacht, *Chemical modification of Pullulan 3 : Succinoylation*, *Polymer* **1994**, 35 (12), 2656-2661.
- [79] M. Shibata, M. Asahina, M. Teramoto, R. Yosomiya, *Chemical modification of pullulan by isocyanate compounds*, *Polymer* **2001**, 42, 59-64.
- [80] K. Glinel, J. P. Sauvage, H. Oulyadi, J. Huguest, *Determination of substituents distribution in carboxymethylpullulans by NMR spectroscopy*, *Carbonhydrate Research* **2000**, 328, 343-354.
- [81] K. Horie, M. Sakagami, K. Kuramochi, K. Hasaki, H. Hamana, T. Ito, *Enhanced accumulation of sialyl Lewis X-carboxymethylpullulan conjugate in acute inflammatory lesion*, *Pharmaceutical research* **1999**, 16 (2), 314-319.
- [82] K. Masuda, M. Sakagami, K. Horie, H. Nogusa, H. Hamana, K. Hirano, *Evaluation of carboxymethylpullulan-peptide-doxorubicin conjugates and their properties*, *Pharmaceutical research* **2001**, 18 (2), 217-223.

- [83] H. T. Nogusa, T. Yano, N. Kashima, K. Yamamoto, S. Okuno, H. Haman, *Structure activity relationships of carbomethylpullulan-peptide-doxorubicin conjugates-systematic modification of peptide spacers*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2000**, 10 (3), 227-230.
- [84] H. Nogusa, T. Yano, S. Okuno, H. Hamana, K. Inoue, *Synthesis of carboxymethylpullulan-peptide-doxorubicin conjugates and their properties*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1995**, 43 (11), 1931-1936.
- [85] J. Sunamoto, T. Sato, T. Taguchi, H. Hamazaki, *Naturally Occurring Polysaccharide Derivatives Which Behave as an Artificial Cell Wall on an Artificial Cell Liposome*, *Macromolecules* **1993**, 25, 5665-5670.
- [86] B. Demé, V. Rosilio, A. Baszkin, *Polysaccharides at interfaces 1. Adsorption of cholesteryl-pullulan derivatives at the solution-air interface. Kinetic study by surface tension measurements*, *Colloid and Surface B : Biointerfaces* **1995**, 4, 357-365.
- [87] B. Demé, V. Rosilio, A. Baszkin, *Polysaccharides at interfaces 2. Surface potential of adsorbed cholesteryl-pullulan monolayers at the solution-air interface*, *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces* **1995**, 4, 367-373.
- [88] S. Yamaguchi, H. Fukui, K. Akiyoshi, T. Sato, J. Sunamoto, *O/W emulsion as formed by cholesterol-bearing pullulan*, *Nippon Kagaku Kaishi* **1992**, 2, 186-190.
- [89] H. Fukui, K. Akiyoshi, J. Sunamoto, *O/W Emulsion stabilized by hydrophobized polysaccharide*, *Bulletin of the chemical society of Japan* **1996**, 69, 3659-3665.
- [90] A. Carlsson, T. Sato, J. Sunamoto, *Physicochemical stabilization of lipid microspheres by coating with polysaccharide derivatives*, *Bulletin of the chemical society of Japan* **1989**, 62, 791-796.
- [91] K. Iwamoto, T. Kato, M. Kawahara, N. Koyama, S. Watanabe, Y. Miyake, J. Sunamoto, *Polysaccharide-coated oil droplets in oil-in-water emulsions as targetable carriers for lipophilic drugs*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1991**, 80, 219-224.
- [92] C. Duval-Terrie, J. Huguet, G. Muller, *Self-assembly and hydrophobic clusters of amphiphilic polysaccharides*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2003**, 220, 105-115.
- [93] D. Leenheer, *Production and use of inulin : industrial reality with a promising future*, *Carbohydrate as Organic Raw Materials III* **1996**, 67-92.
- [94] A. D. Bruyn, A. P. Alvarez, P. Sandra, L. D. Leenheer, *Isolation and identification of O- β -D-fructofuranosyl-(2-1)-O- β -D-fructofuranosyl-(2-1)-D-fructose, a product of the enzymic hydrolisis of the inulin from Cichorium Intybus*, *Carbonhydrate Research* **1992**, 235, 525-552.

- [95] C. V. Stevens, A. Meriggi, K. Booten, *Chemical modification of Inulin, a valuable renewable resource, and its industrial applications*, *Biomacromolecules* **2001**, 2 (1), 1-16.
- [96] J. Morros, B. Levecke, M. R. Infante, *Chemical hydrophobic modification of Inulin in aqueous media : synthesis of β -Hydroxyalkylethers of Inulin*, *Carbohydrate Polymers* **2010**, 1-26.
- [97] T. F. Tadros, E. Vandekerckhove, A. Vandamme, B. Levecke, K. Booten, *A hydrophobically modified inulin surfactant for preparing and stabilizing nanoemulsions*, *Cosmetics & Toiletries* **2005**, 120 (2), 45-50.
- [98] T. Rogge, C. V. Stevens, A. Colpaert, B. Levecke, K. Booten, *Use of acyl phosphonates for the synthesis of Inulin esters and their use as emulsion stabilizing agents*, *Biomacromolecules* **2007**, 8, 485-489.
- [99] T. M. Rogge, C. V. Stevens, K. Booten, B. Levecke, A. Vandamme, C. Vercauteren, B. Haelterman, J. Corthouts, C. D'hooze, *Improved synthesis and physicochemical properties of alkoxylated inulin*, *Topics in Catalysis* **2004**, 27 (1-4), 39-47.
- [100] C. V. Stevens, A. Meriggi, M. Peristeropoulou, P. P. Christov, K. Booten, B. Levecke, A. Vandamme, N. Pittevels, T. F. Tadros, *Polymeric surfactants based on Inulin, a polysaccharide extracted from chicory. 1. Synthesis and interfacial properties*, *Biomacromolecules* **2001**, 2, 1256-1259.
- [101] D. Exerowa, G. Gotchev, T. Kolarov, K. Kristov, B. Levecke, T. Tadros, *Oil-in-water emulsion films stabilized by polymeric surfactants based on inulin with different degree of hydrophobic modification*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2009**, 334, 87-91.
- [102] T. F. Tadros, A. Vandamme, B. Levecke, K. Booten, C. V. Stevens, *Stabilization of emulsion using polymeric surfactants based on Inulin*, *Advances in Colloid and interface Science* **2004**, 108-109, 207-226.
- [103] T. F. Tadros, *Polymeric surfactants in disperse systems*, *Advances in Colloid and interface Science* **2009**, 147-148, 281-299.
- [104] T. F. Tadros, A. Vandamme, K. Booten, B. Levecke, C. V. Stevens, *Stabilisation of emulsion using hydrophobically modified Inulin (polyfructose)*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2004**, 250, 133-140.
- [105] T. F. Tadros, M. Lemmens, B. Levecke, K. Booten, *Formulation and stabilization of nanoemulsions using hydrophobically modified inulin (polyfructose) polymeric surfactant*, *Colloids and Interface Science Series* **2008**, 4, 35-50.
- [106] T. F. Tadros, *Colloid aspects of cosmetic formulations with particular reference to polymeric surfactants*, *Colloids and Interface Science Series* **2008**, 4, 1-34.

- [107] A. R. Jeanes, W. C. Haynes, C. A. Wilham, J. C. Rankin, E. H. Melvin, M.L. Austin, J. E. Cluskey, B. E. Fisher, H. M. Tsuchiya, C. E. Rist, *Characterization and classification of dextrans from ninety six strains of bacteria*, *Journal of American Chemical Society* **1954**, 76, 5041-5052.
- [108] T. Heinze, T. Lierbert, A. Koschella, *Esterification of polysaccharides*, Springer ed. **2006**, p 8.
- [109] E. Khalikova, P. Susi, T. Korpela, *Microbial dextran-hydrolyzing enzymes fundamentals and application*, *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **2005**, 69 (2), 306-325.
- [110] P. Monsan, S. Bozonnet, C. Albenne, G. Joucla, R. M. Willemot, M. Remaud-Simeon, *Homopolysaccharides from lactic acid bacteria*, *International Dairy Journal* **2001**, 11 (9), 675-685.
- [111] A. G. D. Segura, M. Alcalde, N. Lopez-Cortes, F. J. Plou, *Modulating the synthesis of Dextran with the acceptor reaction using native and encapsulated dextransucrases*, *Food Technology and Biotechnology* **2004**, 42 (4), 337-342.
- [112] C. Taylor, N. W. H. Cheetham, G. J. Walker, *Carbohydrate Research* **1985**, 137:1.
- [113] R. L. Sidebotham, *Dextrans*, *Advances in Carbohydrates Chemistry and Biochemistry* **1974**, 30, 371-444.
- [114] N. H. Maina, M. Tenkanen, H. Maaheimo, R. Juvonen, L. Virkkia, *NMR spectroscopic analysis of exopolysaccharides produced by Leuconostoc Citreum and Weisella Confusa*, *Carbohydrate Research* **2008**, 343, 1446-1455.
- [115] P. A. Sandford, J. K. Baird, *Industrial Utilization of Polysaccharides in The Polysaccharides*, G. O. Aspinall ed., Academic Press **1983**, 2, p 474.
- [116] M. E. Slodki, R. E. England, R. D. Plattner, W. E. Dick, *Carbohydrate Research* **1986**, 156, 199-206.
- [117] T. Heinze, T. Lierbert, B. Heublein, S. Hornig, *Functional polymers based on Dextran*, *Advances in Polymer Science* **2006**, 205, 199-291.
- [118] M. Naessens, A. Cerdobbel, W. Soetaert, E. J. Vandamme, *Leuconostoc dextransucrase and Dextran : production, properties and applications*, *Journal of Chemical Technology and Biotechnology* **2005**, 80, 845-860.
- [119] J. F. Robyt, *Dextran*, In *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering. J. I. Kroschwitz ed.*, Wiley-VCH: New York: **1986**, 4, 752-767.

- [120] F. R. Seymour, R. D. Knapp, S. H. Bishop, *Determination of the structure of Dextran by ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy*, *Carbohydrate Research* **1976**, 51, 179-194.
- [121] R. M. Alsop, G. J. Vlachogiannis, *Determination of the molecular weight of clinical Dextran by gel permeation chromatography on TSK PW type columns*, *Journal of Chromatography* **1982**, 246 (2), 227-240.
- [122] P. E. Barker, K. S. Bhambra, R. M. Alsop, R. Gibbs, *Fractionation of Dextran using ethanol*, *Chemical Engineering Research and Design* **1987**, 65 (5), 390-395.
- [123] L. Simonsen, L. Hovgaard, P. B. Mortensen, H. Brondsted, *Dextran hydrogels for colon specific drug delivery. V.Degradation in human intestinal incubation models*, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **1995**, 3 (6), 329-337.
- [124] Y. Hirata, Y. Sano, M. Aoki, H. Shohji, S. Kato, J. Abe, S. Hitsukuri, H. Yamamoto, *Small-angle-X-ray scattering studies of moderately concentrated dextran solution*, *Carbohydrate Polymers* **2003**, 53, 331-335.
- [125] Y. Hirata, Y. Sano, M. Aoki, H. Kobatake, S. Kato, H. Yamamoto, *Structural change in Dextran : Mechanis of insolubilization by adsorption on the air-liquide interface*, *Journal of Colloid and Interface Science* **1999**, 213, 530-534.
- [126] S. Olav, H. Arne, L. Bjoern, *The influence of pH on the rate of hydrolysis of acidic polysaccharides*, *Acta Chemica Scandinavica* **1966**, 20 (4), 1026-1034.
- [127] C. Nouvel, *Synthèse contrôlée de copolymères dextrane-g-polyactide: de leur utilisation comme surfactifs biodégradables à la mise en oeuvre de système de vectorisation particulaire*, *Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, Nancy Université* **2002**.
- [128] R. Mehvar, *Dextrans for targeted and sustained delivery of therapeutic and imaging agents*, *Journal of Controlled Release* **2000**, 69 (1), 1-25.
- [129] E. Dellacherie, *Polysaccharides in oxygen-carrier blood substitutes*, In *Polysaccharides in medicinal applications*, S.Dumitriu **1996**, Ed. Marcel Dekker, Inc : N.Y. Basel, Hong-Kong, 524-544.
- [130] H. M. Tsuchiya, H. J. Koepsell, G. B. J. Corman, M. O. Bogard, V. H. Feger, R. W. Jackson, *The effect of certain cultural factors on production of dextransucrase by Leuconostoc mesenteroides*, *Journal of bacteriology* **1952**, 64 (4), 521-526.
- [131] E. L. Rozenfel'd, A. S. Senko, *Metabolism in vivo of clinical dextran*, *Clinica Chimica Acta* **1964**, 10 (3), 223-228.
- [132] R. Cassano, S. Trombino, R. Muzzalupo, L. Tavano, N. Picci, *A novel dextran hydrogel linking trans-ferulic acid for the stabilization and transdermal delivery of vitamin E*, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2009**, 72 (1), 232-238.

- [133] X. Zhang, R. Mehvar, *Dextran-methylprednisolone succinate as a prodrug of methylprednisolone : dose-dependent pharmacokinetics in rats*, *International Journal of Pharmaceutics* **2001**, 229 (1-2), 173-182.
- [134] S. M. Derkaoui, A. Labbé, A. Purnama, V. Gueguen, C. Barbaud, T. Avramoglou, D. Letourneur, *Films of dextran-graft-polybutylmethacrylate to enhance endothelialization of materials*, *Acta Biomateriali* **2010**, 6 (9), 3506-3513.
- [135] M. Lu, G. Johansson, P. Albertsson, F. Tjernel, *Partitioning of proteins in dextran / hydrophobically modified dextran aqueous two-phase systems* *Bioseparation* **1995**, 5, 351-358.
- [136] J. Zhang, R. Pelton, L. Wagberg, *Aqueous biphasic formation by mixtures of dextran and hydrophobically modified dextran*, *Colloid and Polymer Science* **1998**, 276, 476-482.
- [137] E. Rotureau, C. Chassenieux, A. Durand, E. Dellacherie, *Neutral polymeric surfactants derived from Dextrans : a study of their aqueous solution behaviour*, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2005**, 206 (20), 2038-2046.
- [138] C. Fournier, M. Leonard, I. Lecoq-Leonard, E. Dellacherie, *Coating polystyrene particles by adsorption of hydrophobically modified dextran*, *Langmuir* **1995**, 11, 2344-2347.
- [139] K. H. Bauer, T. Reinhart, R. Stenz, *Dextran fatty acid esters as polymeric surfactants with low hemolytic activity*, *Macromolecules* **1997**, 120, 39-45.
- [140] J. C. Ramirez, M. Sanchez-Chaves, F. Arranz, *Dextran functionalized by cyclic carbonate groups as supports of bioactive compounds*, *Angewandte Makromolekulare Chemie* **1993**, 206, 77-85.
- [141] J. C. Ramirez, M. Sanchez-Chaves, F. Arranz, *Dextran functionalized by 4-nitrophenyl carbonate groups. Aminolysis reactions*, *Angewandte Makromolekulare Chemie* **1995**, 225, 123-130.
- [142] T. Hidetoshi, Y. Kimitoshi, M. Kenji, E. Kazuhisa, *Bile acid - adsorbable polymer sterol derivatives*, *Japan Kokai Tokyo Koho* **1998**, 1-6.
- [143] T. Liebert, S. Hornig, S. Hesse, T. Heinze, *Nanoparticles on the basis of highlyfunctionalized dextrans*, *Journal of American Chemical Society* **2005**.
- [144] S. Hornig, T. Heinze, *Nanoscale*, *Carbohydrate Polymers* **2007**, 68, 280-286.
- [145] S. Hornig, T. Liebert, T. Heinze, *Synthesis and characterization of sulfur containing dextran and cyclodextrin derivatives*, *Polymer Bulletin* **2007**, 59, 65-71.

- [146] S. Hornig, H. Bunjes, T. Heinze, *Preparation and characterization of nanoparticles based on dextran–drug conjugates*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2009**, 338, 56-62.
- [147] S. Hornig, T. Heinze, S.Hesse, T. Liebert, *Novel nanoparticles based on dextran esters with unsaturated moieties*, *Macromolar Rapid Communication* **2005**, 26, 1908-1912.
- [148] H. Wondraczek, T. Heinze, *Efficient synthesis and characterization of new photoactive dextran esters showing nanosphere formation*, *Macromolecular Bioscience* **2008**, 8, 606-614.
- [149] J. Pitha, K. Kociolek, M. Caron, *Detergents linked to polysaccharides: preparation and effects on membranes and cells*, *European Journal of Biochemistry* **1979**, 94, 11-18.
- [150] C. Fournier, M. Leonard, E. Dellacherie, M. Chikhi, H. Hommel, A. P. Legrand, *EPR spectroscopy analysis of hydrophobically modified dextran-coated polystyrene*, *Journal of Colloid and Interface Science* **1998**, 198, 27-33.
- [151] C. Rouzes, A. Durand, M. Leonard, E. Dellacherie, *Surface activity and emulsification properties of hydrophobically modified dextrans*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2002**, 253, 217-223.
- [152] C. Rouzes, R. Gref, M. Leonard, A. P. D. S. Delgado, E. Dellacherie, *Surface modification of poly(lactic acid) nanospheres using hydrophobically modified dextrans as stabilizers in an O/W emulsion / evaporation technique*, *Journal of Biomedical and Materials Research* **2000**, 50, 555-565.
- [153] E. Rotureau, M. Leonard, E. Dellacherie, A. Durand, *Amphiphilic derivatives of dextran : Adsorption at air/water and oil/water interfaces*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2004**, 279, 68-77.
- [154] E. Rotureau, M. Léonard, E. Marie, A. Durand, E. Dellacherie, T. A. Camesano, *From polymeric surfactants to colloidal systems (1) : Amphiphilic Dextrans for emulsion preparation*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2006**, 288 (1), 62-70.
- [155] E. Rotureau, M. Léonard, E. Marie, A. Durand, E. Dellacherie, T. A. Camesano, *From polymeric surfactants to colloidal systems (2) : Preparation of colloidal dispersions*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2006**, 288 (2), 131-137.
- [156] C. J. Rulison, R. Y. Lochhead, *Kinetic study of the adsorption of nonionic and anionic surfactants and hydrophobically modified water-soluble polymers to oil-water interfaces*, *ACS Symposium Series* **1995**, 615, 280-313.
- [157] L. Nilsson, B. Bergenstahl, *Adsorption of hydrophobically modified starch at oil/water interfaces during emulsification*, *Langmuir* **2006**, 22, 8770-8776.

- [158] L. Nilsson, B. Bergenstahl, *Emulsification and adsorption properties of hydrophobically modified potato and barley starch*, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2007**, 55, 1469-1474.
- [159] C. Baravian, J. Mougel, F. Caton, A. Durand, *Characterization of dynamical emulsification process in concentrated conditions*, *AIChE Journal* **2007**, 53, 1994-2000.
- [160] G. I. Taylor, *The formation of emulsion in definable fields of flow*, *Proceedings of the Royal Society London A* **1934**, 146, 501-523.
- [161] M. K. Li, H. S. Fogler, *Acoustic emulsification. Part 1. The instability of the oil-water interface to form the initial droplets*, *Journal of Fluid Mechanics* **1978**, 88, 499-511.
- [162] M. K. Li, H. S. Fogler, *Acoustic emulsification. Part 2. Breakup of the large primary oil droplets in a water medium*, *Journal of Fluid Mechanics* **1978**, 88, 513-528.
- [163] R. W. Wood, A. L. Loomis, *Physical and biological effects of high-frequency sound waves*, *Philosophical Magazine* **1927**, 4, 417-436.
- [164] W. T. Richards, A. L. Loomis, *The chemical effect of high frequency sound waves I. A preliminary survey*, *Journal of American Chemical Society* **1929**, 49, 3086-3100.
- [165] B. Abismaïl, J. P. Canselier, A. M. Wilhelm, H. Delmas, C. Gourdon, *Emulsification by ultrasound: drop size distribution and stability*, *Ultrasonics sonochemistry* **1999**, 6, 75-83.
- [166] O. Behrend, K. Ax, H. Schubert, *Influence of continuous phase viscosity on emulsification by ultrasound*, *Ultrasonics sonochemistry* **2000**, 7, 77-85.
- [167] P. Taylor, *Ostwald ripening in emulsions*, *Advances in Colloid and Interface Science* **1998**, 75, 107.
- [168] Y. Enomoto, M. Tokuyama, K. Kawasaki, *Finite volume fraction effects on Ostwald ripening*, *Acta Metallurgica* **1986**, 34, 2119.
- [169] A. Durand, E. Marie, *Macromolecular surfactants for miniemulsion polymerization*, *Advances in Colloid and Interface Science* **2009**, 150, 90-105.
- [170] M. B. J. Meinders, W. Kloek, T. van Vliet, *Effect of surface elasticity on Ostwald ripening in emulsions*, *Langmuir* **2001**, 17, 3923.
- [171] M. B. J. Meinders, T. Van Vliet, *The role of interfacial rheological properties on Ostwald ripening in emulsions*, *Advances in Colloid and Interface Science* **2004**, 108-109, 119-126.

Chapitre II

Synthèse de polymères amphiphiles à partir de dextrane

1. Introduction

Depuis plus d'une trentaine d'années, de nombreuses modifications chimiques ont été réalisées sur le dextrane en vue d'obtenir des polymères aux applications les plus diverses, notamment dans le domaine pharmaceutique, biomédical et analytique (agent de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique nucléaire ^[1]) ou encore les procédés de séparation de protéines par électrophorèse ^[2] ou de métaux en biochimie ^[3].

Depuis une quinzaine d'années, le Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire (LCPM, UMR 7568-Nancy Université) s'intéresse à la modification chimique de polysaccharides, notamment à celle du dextrane, sur lequel des groupements hydrophobes et ioniques ont été greffés avec succès. Ces dérivés du dextrane ont suscité un vif intérêt pour la fabrication de biomatériaux biodégradables ou biorésorbables, destinés à la vectorisation de principes actifs. Grâce aux travaux de thèses réalisés au laboratoire, le comportement et les performances de ce polysaccharide modifié par des chaînes hydrocarbonées aliphatiques ou aromatiques ont été mis en relief. Les travaux de thèse de Rotureau montrent que les dextrans modifiés chimiquement par des groupements hydrophobes ^[4-6] (1,2-époxyalcane de 8 et 12 carbones) et ioniques (propylsulfonate de sodium) ^[7] possèdent des propriétés tensioactives et émulsifiantes. L'influence de la structure des dérivés du dextrane sur leur comportement en solution aqueuse et sur leur pouvoir tensioactif a ainsi été décrite. Au cours de ces études, la capacité de ces dextrans amphiphiles à s'adsorber aux interfaces liquide/liquide et à abaisser de manière significative la tension interfaciale a été mise en évidence. Ainsi, ces polymères ont été utilisés pour stabiliser des émulsions submicroniques stables ^[8].

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons au greffage de 1,2-époxyalcane et plus essentiellement au greffage du 1,2-époxydodécane sur les unités glucose, ce qui correspond à la fixation de groupements très hydrophobes. Nous avons cherché à obtenir de nouveaux polysaccharides modifiés et à optimiser les conditions de réaction. Par rapport aux résultats de Rotureau, nous avons tenté d'atteindre des taux de substitution beaucoup plus élevés ($\tau \geq 60$ %) de façon à obtenir des propriétés émulsifiantes nouvelles. De façon générale, on définit le taux de substitution comme le rapport molaire d'époxyalcane fixé sur une chaîne au nombre total d'unité glucose. Nous avons exploré deux voies de synthèses permettant d'obtenir les dérivés amphiphiles du dextrane en une étape. D'une part, nous avons réalisé la modification

de dextrane en milieu organique homogène et d'autre part, nous avons examiné la possibilité d'effectuer la modification du dextrane en milieu essentiellement aqueux (diphasique). L'influence de divers paramètres de la synthèse (nature et concentration en base, température, temps, milieu réactionnel) sur le taux de substitution sera ainsi étudiée.

Par ailleurs, les propriétés physicochimiques des dérivés du dextrane hydrosolubles et organosolubles ont été étudiées en solution.

2. Matériels et méthodes de caractérisation

2.1 La chromatographie d'exclusion stérique couplée à la diffusion de la lumière

La chromatographie d'exclusion stérique (SEC, size-exclusion chromatography), aussi appelée chromatographie à perméation de gel (GPC, gel permeation chromatography), est une technique analytique fondée sur la rétention sélective des macromolécules en solution en fonction de leur taille. Cette technique permet d'estimer la masse molaire moyenne et la polymolécularité des polymères par comparaison avec des polymères étalons. Le couplage avec la diffusion de la lumière permet d'évaluer précisément la masse molaire du polymère. La théorie fondamentale de diffusion de la lumière par des solutions de polymères découle des travaux de Debye et Zimm.

Équipements :

Le système de chromatographie d'exclusion stérique est constitué d' :

- une pompe Merck L6200A,
- un dégazeur (Degazys DG 1310, Uniflow),
- une boucle d'injection de 200 μ L,
- une pré-colonne Polymer Laboratories (PL aquagel-OH Guard d'une porosité de 8 μ m, 50 $\times$ 7,5mm) suivi de deux colonnes du même type (PL aquagel-OH 40 et PL aquagel-OH 50 de porosités de 8 μ m, 300 $\times$ 7,5mm).

A la sortie des colonnes, un photodiffusiomètre de modèle miniDawn (Wyatt Technology Corporation) est en place. La longueur d'onde du laser est fixée à 690 nm par le constructeur, et trois photodiodes mesurent l'intensité diffusée à 41,6 °, 90 ° et 138,4 °. Une double détection est effectuée à l'aide d'un réfractomètre différentiel Merck RI-71 installé en série. Les mesures sont pilotées et traitées avec le logiciel Astra.

Conditions expérimentales utilisées :

Afin de préparer une solution de concentration précise, le dextrane est mis 24 h à l'étuve à 60 °C et le poids sec de l'échantillon est déterminé. L'éluant utilisé est une solution aqueuse de NaNO₃ (0,1 mol/L) / NaN₃ (0,2 g/L) préparée avec de l'eau milli-Q (système de filtration Millipore). L'éluant est filtré sur une membrane Millipore de 0,22 μ m. Le débit de la pompe est fixé à 0,7 mL/min, et 24 h

sont nécessaires pour que le système soit équilibré. La solution de dextrane T40 est préparée la veille dans l'éluant utilisé à une concentration de 10 g/L. La solution est injectée deux fois et les courbes sont traitées selon la méthode de Zimm.

Le dextrane précurseur utilisé pour la synthèse des dérivés amphiphiles est commercialisé par AMERSHAM PHARMACIA (Uppsala Suède). Il est désigné sous le nom générique de dextrane T40 avec une masse molaire moyenne en masse $\overline{M}_w$ de 40 000 g/mol, une masse molaire moyenne en nombre $\overline{M}_n$ de 33 000 g/mol et un indice de polymolécularité I_p de 1,22. Ces valeurs de $\overline{M}_w$, $\overline{M}_n$ et I_p ont été déterminés par chromatographie d'exclusion stérique couplée à la diffusion de la lumière laser à multiples angles (SEC-MALLS). L'association des deux techniques permet d'évaluer précisément $\overline{M}_w$, $\overline{M}_n$ et I_p .

2.2 La résonance magnétique nucléaire

La spectrométrie de résonance magnétique nucléaire permet de calculer les taux de substitution des dérivés du dextrane à partir des spectres RMN ^1H .

Équipements :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ^1H du dextrane et de ces dérivés sont obtenus en utilisant un spectromètre de marque Brücker Avance 300 à 300,13 MHz et à 300 K. L'échantillon à analyser contient 10 mg de DexC10_r dissous dans 750 µL de diméthylsulfoxyde deutérié (DMSO-d₆) fourni par la société Euriso-Top. Le traitement des spectres est effectué à l'aide du logiciel WIN-NMR 6.1 de Brücker. Les déplacements chimiques sont mesurés à partir du solvant deutérié pris pour référence. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm.

Le spectre RMN ^1H du dextrane précurseur des dérivés amphiphiles est présenté sur la figure II.1 et sera utilisé comme référence pour attribuer les différents signaux des protons. Le proton anomérique est situé généralement à 4,73 ppm et ceux de fonction alcool sont situés habituellement à 4,44 ppm pour l'hydroxyle en position 2 (OH₂), 4,80 ppm pour l'hydroxyle en position 3 (OH₃) et 4,87 ppm pour l'hydroxyle en position 4 (OH₄). Les six hydrogènes glucosidiques résonnent sous le massif de la zone comprise entre [3,20-3,74] ppm.

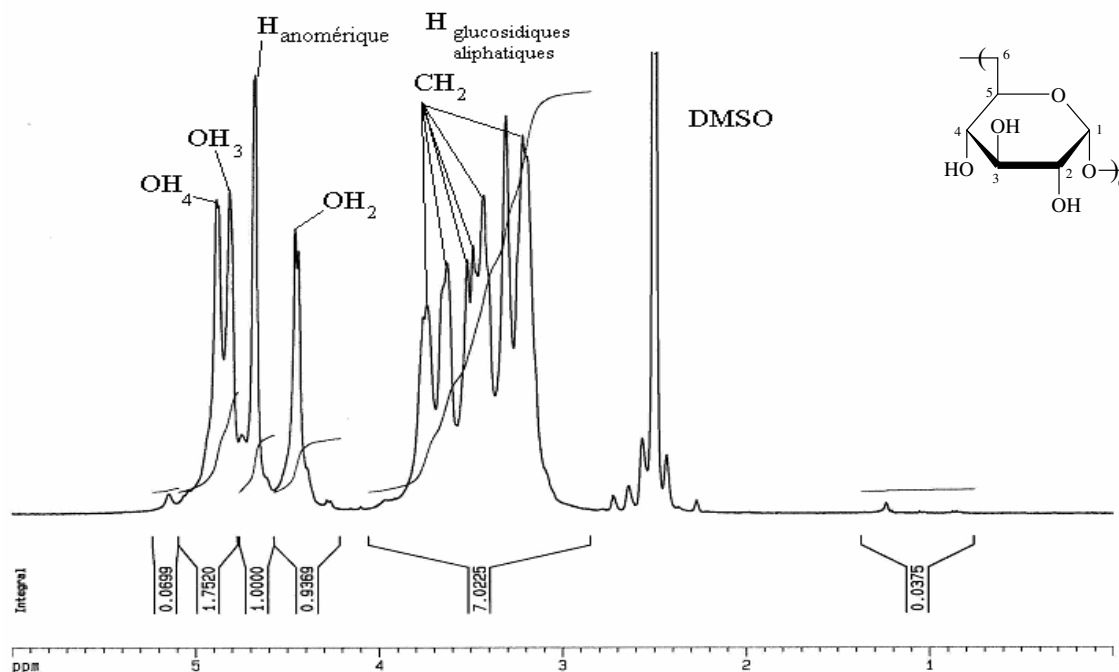


Figure II.1 : Spectre RMN ^1H du dextrane T40 précurseur dans le $\text{DMSO}-d_6$ à 25 °C.

Le spectre RMN ^1H d'un dextrane modifié par le 1,2-époxydodécane est présenté sur la figure II.2 et laisse apparaître deux massifs caractéristiques à [0,83-0,85] ppm et [1,17-1,30] ppm correspondant respectivement au CH_3 et aux CH_2 de la chaîne aliphatique greffée.

Le taux de substitution calculé à partir de ce spectre de résonnance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) s'exprime en pourcentage (%) et il est défini par :

$$\tau = \frac{ACH_3 + ACH_2}{(2(n-1) + 3) \times A_{H \text{ anomérique}}} \times 100 \quad \text{Equation II.1}$$

où A est l'aire des intégrales attribuées aux groupements CH_3 , CH_2 et des protons anomériques et n le nombre de carbones de la chaîne alkyle.

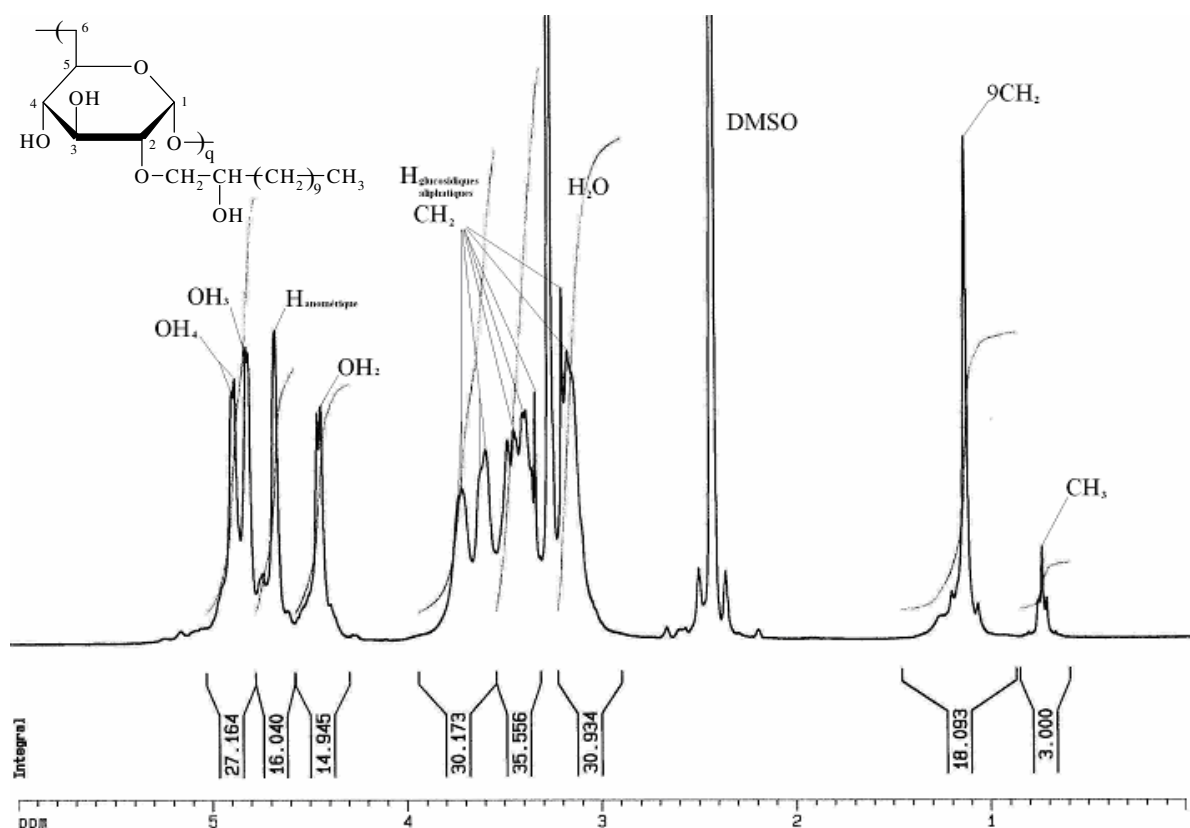


Figure II.2 : Spectre RMN ^1H d'un dextrane modifié par greffage de 1,2-époxydodécane à un taux de substitution de 6 % dans le DMSO- d_6 à 25 °C.

3. Modifications chimiques du dextrane par des chaînes hydrocarbonées aliphatiques

La modification chimique du dextrane T40 est réalisée par fixation de 1,2-époxyalcane sur les fonctions hydroxyle du dextrane par l'intermédiaire d'une liaison éther. Le nombre de groupements hydrophobes fixés pourra varier en moyenne entre 1 et 3 par unité glucose. Le dextrane est un polysaccharide hydrophile et neutre qui n'est soluble que dans l'eau et quelques solvants organiques polaires tels que le diméthylsulfoxyde (DMSO), le formamide et le *N,N*-diméthylformamide en présence de chlorure de lithium. Au contraire, l'époxyde est insoluble dans l'eau mais soluble en milieu organique.

Ainsi, deux voies de synthèse ont été envisagées :

- la première voie de synthèse est réalisée en milieu aqueux diphasique. Nous avons cherché à développer une nouvelle méthode de synthèse des dérivés amphiphiles du dextrane en milieu aqueux basique en présence d'un agent de transfert de phase, le bromure de dodécyltriméthylammonium (DTAB).

- la deuxième voie de synthèse est réalisée en milieu homogène. Deux stratégies de synthèse ont été plus particulièrement étudiées en milieu organique homogène : l'une utilisant comme base l'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH) et l'autre utilisant le *tertio*-butanolate de potassium (*t*-BuOK). Nous avons cherché à étudier l'influence de la base utilisée sur le taux de substitution et à obtenir des dérivés amphiphiles du dextrane, nommés DexC10_n, ayant des taux de modification très variés. Suivant le taux de substitution, nous pouvons obtenir des dérivés amphiphiles solubles en milieu aqueux ou organique.

3.1 Synthèse chimique du dextrane en milieu diphasique en présence d'un agent de transfert de phase

3.1.1 Mise au point des conditions de réaction et de purification

Avec un époxyde possédant une solubilité suffisante dans l'eau (phénylglycidyléther), il est possible d'obtenir une modification du dextrane en dispersant l'époxyde sous agitation dans une solution aqueuse basique du polysaccharide ^[9]. Si l'on considère des époxydes aliphatiques, leur solubilité dans l'eau est trop faible pour qu'une procédure comme celle-ci puisse conduire à une réaction significative avec le dextrane. Néanmoins, il a été montré au laboratoire que l'addition d'un tensioactif cationique dans la phase aqueuse permet d'effectuer la réaction et de conduire à l'obtention de polysaccharides amphiphiles ^[10]. En particulier, le bromure de dodécyltriméthylammonium (DTAB) a été utilisé dans ce but avec l'époxyoctane. Cette voie de modification a été reprise plus récemment dans le cas de l'inuline ^[11].

Dans ce travail, nous avons examiné s'il était possible d'étendre cette voie de synthèse à la modification du dextrane par l'époxydodécane en utilisant toujours le DTAB comme tensioactif.

Le mode opératoire a été conçu de manière à faciliter le greffage du 1,2-époxydodécane sur le dextrane en milieu aqueux. Petzold et coll. ^[12] ont étudié la gamme de pH sur laquelle les unités glucose de polysaccharides telles que l'hémicellulose et le dextrane sont sous forme ionisée. Dans le cas du dextrane, ils montrent que 2 % des unités glucose du dextrane se trouvent ionisées en milieu basique pour un pH = 12. Ainsi, nous avons choisi d'utiliser une solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) à une concentration de 1 M pour déprotoner les unités glucose du dextrane. Les conditions expérimentales sont les suivantes :

Protocole expérimental 1 :

5 g de dextrane sont dissous dans 50 mL d'une solution de soude à 1 M. 5,71 g de DTAB sont ajoutés au milieu réactionnel qui est maintenu sous agitation à température ambiante durant 16 h. Le milieu réactionnel est alors porté à 50 °C. La quantité requise de 1,2-époxydodécane est ajoutée en fonction du rapport molaire 1,2-époxyalcane par unité glucose choisi. Le mélange est maintenu sous agitation durant 96 h à 50 °C.

Le schéma réactionnel est donné sur la figure II.3.

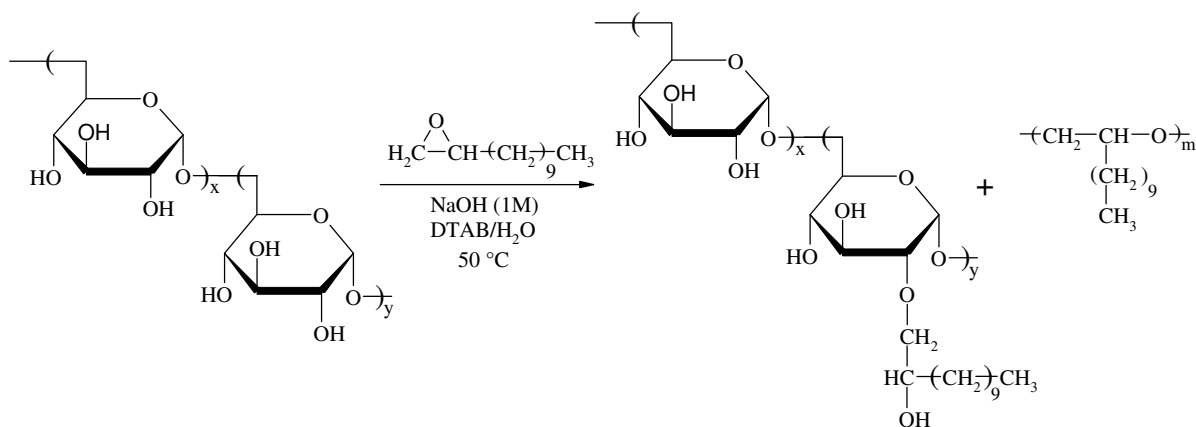


Figure II.3 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane dans l'eau en présence d'agent de transfert de phase et d'hydroxyde de sodium avec polymérisation partielle de l'époxydodécane.

Dans la littérature, l'homopolymérisation d'époxydodécane a été observée par Gagnaire et coll. ^[13] lors de la préparation d'hydroxyalkyléthers de sucrose en milieu aqueux basique (KOH), en présence d'un agent de transfert tel que le bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB). Ils montrent que la modification chimique du sucrose ne se produit qu'en présence d'agent de transfert de phase. Ce dernier peut favoriser la modification chimique du polysaccharide ou favoriser l'homopolymérisation de l'époxyde. Néanmoins, ils observent que l'hydrolyse de l'époxydodécane est la réaction prépondérante. Il se forme principalement le dodécandiol et un oligomère de degré de polymérisation égal à 4 unités. Le moyen de purification utilisé, pour séparer les disaccharides substitués des produits secondaires, est la chromatographie liquide haute performance.

Dans notre cas, l'hydroxyde de sodium utilisé pour déprotoner le dextrane est aussi une base nucléophile qui pourrait provoquer l'amorçage de la polymérisation anionique de l'époxyde. Nous avons donc considéré de près la question de l'éventuelle formation d'oligomères de l'époxyde aliphatique employé et surtout tenté de mettre au point une méthode de purification permettant d'éliminer au maximum ces produits secondaires indésirables.

Après réaction, le milieu réactionnel est dialysé contre un mélange eau / éthanol ((50/50) v/v) durant une semaine et finalement contre de l'eau osmosée durant une autre semaine. L'hydroxyde de sodium, l'époxyde résiduel et le DTAB sont facilement éliminés par dialyse, cependant il peut ne pas en être de même pour les oligomères de l'époxyde dont la solubilité dans le mélange eau/éthanol est certainement limitée. Après dialyse, la solution aqueuse est lyophilisée puis le solide recueilli est soumis à un lavage par l'éthanol dans un extracteur de Soxhlet. Après cette extraction, le solide restant dans la cartouche et celui récupéré après évaporation de l'éthanol sont pesés et analysés par RMN.

3.1.2 Modification du dextrane par l'époxydodécane en milieu diphasique

3.1.2.1 Caractérisation des produits formés

Plusieurs réactions ont été effectuées en faisant varier la quantité d'époxydodécane introduit initialement. Le produit recueilli après dialyse et après lavage par l'extracteur de Soxhlet a été analysé. Dans tous les cas il s'agit d'un produit comportant les signaux du dextrane et ceux des groupements aliphatiques. Ceci conduit au calcul d'un taux de substitution après la dialyse (noté $\tau_{mél}$) et d'un autre à l'issue du lavage dans l'extracteur de Soxhlet (noté τ , tableau II.1). Le « taux de substitution » que l'on calcule à l'aide du spectre du produit recueilli après purification par dialyse est systématiquement beaucoup plus élevé que celui calculé pour le produit recueilli après l'étape de lavage par l'éthanol. Nous interprétons ceci par la présence d'oligomère de l'époxyde qui contribue à la valeur de $\tau_{mél}$ alors que le produit recueilli après lavage dans l'extracteur de Soxhlet ne contient plus que du dextrane modifié.

En juxtaposant les spectres RMN ^1H du produit obtenu après dialyse et du dextrane non modifié obtenu (figure II.4), nous remarquons que l'intensité du signal correspondant au groupement hydroxyle situé à 4,5 ppm est plus importante que celle du dextrane T40. En effet, nous aurions dû observer une diminution de l'intensité du signal du groupement hydroxyle lorsqu'on fixe une quantité importante d'époxydodécane sur le dextrane. De plus, l'intensité du signal des protons situé à 3,2 ppm et 3,5 ppm augmente également. Ceci est dû à la présence de l'homopolymère de l'époxydodécane dans le produit récupéré après dialyse.

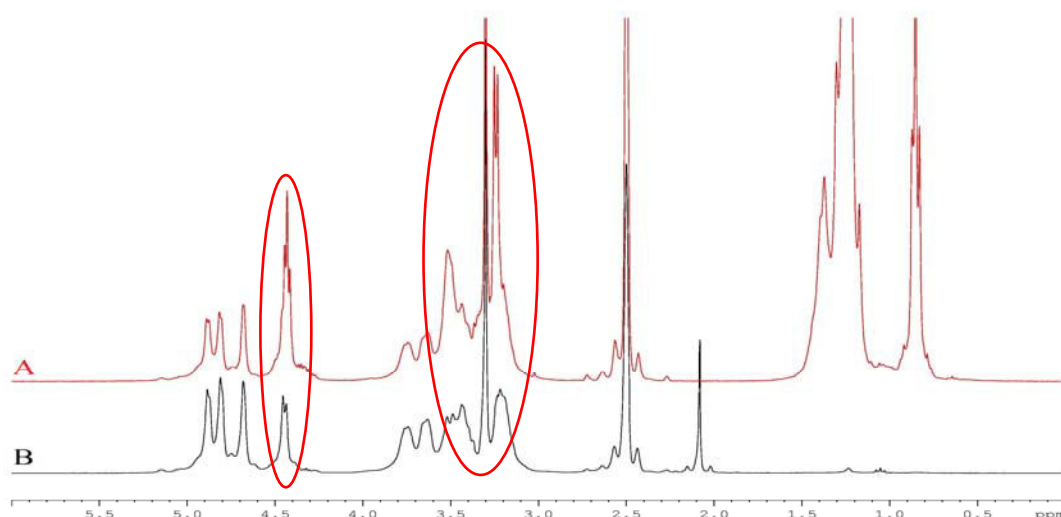


Figure II.4 : A) Spectre RMN ^1H du produit recueilli après dialyse Le rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose introduit en milieu aqueux diphasique est de 2; B) Spectre RMN ^1H du dextrane non modifié.

Nous retiendrons donc, dans la suite, les taux de substitution (τ) déterminés par RMN ^1H dans le DMSO deutérié à partir des produits purifiés par lavage à l'éthanol dans l'extracteur de Soxhlet.

Tableau II.1 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant la voie de synthèse en milieu diphasique.

Manipulation	Copolymère	Rapport molaire ^a	$\tau_{\text{mél}}$ (%) ^b	τ (%) ^c	Rendement massique de récupération (%) ^d
1	DexC10 ₁	0,3	6	1	79
2	DexC10 ₂	0,6	20	2	63
3	DexC10 ₅	1,0	44	5	62
4	DexC10 ₁₀	2,0	71	10	45

a : calculé sur la base des quantités de départ 1,2-époxydodécane / unité glucose

b : $\tau_{\text{mél}}$ = taux du mélange (DexC10 _{τ} et polymère de l'époxydodécane) déterminé par RMN ^1H avant purification à l'extracteur de Soxhlet

c : τ = taux de substitution déterminé par RMN ^1H après purification à l'extracteur de Soxhlet

d : calculé sur la base de quantité de polymère récupérée par rapport à la quantité théorique à obtenir de DexC10 _{τ}

Les masses d'homopolymères recueillies après extraction par lavage dans l'extracteur de Soxhlet pour les différentes synthèses sont compilées dans le tableau II.2.

Tableau II.2 : Quantité d'homopolymère d'époxydodécane recueillie après extraction à l'extracteur de Soxhlet.

Manipulation	Rapport molaire	Masse d'homopolymère de 1,2-époxydodécane (g)	Part de l'époxyde initial (%) ^a
1	0,3	0,480	11
2	0,6	1,400	29
3	1,0	2,260	36
4	2,0	6,635	58

a : calculée sur la base de la quantité d'homopolymère recueillie rapportée à la quantité d'époxydodécane introduite initialement

La quantité d'homopolymère augmente lorsqu'on augmente de façon significative le rapport molaire 1,2-époxyalcane par unité glucose. C'est pour un rapport molaire de 2 que la part d'époxyde convertie en oligomère est la plus grande (plus de la moitié de l'époxydodécane introduit initialement).

La figure II.5 décrit l'évolution du taux de mélange des polymères avant purification à l'extracteur de Soxhlet et du taux de substitution après purification à l'extracteur de Soxhlet en fonction du rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose utilisé.

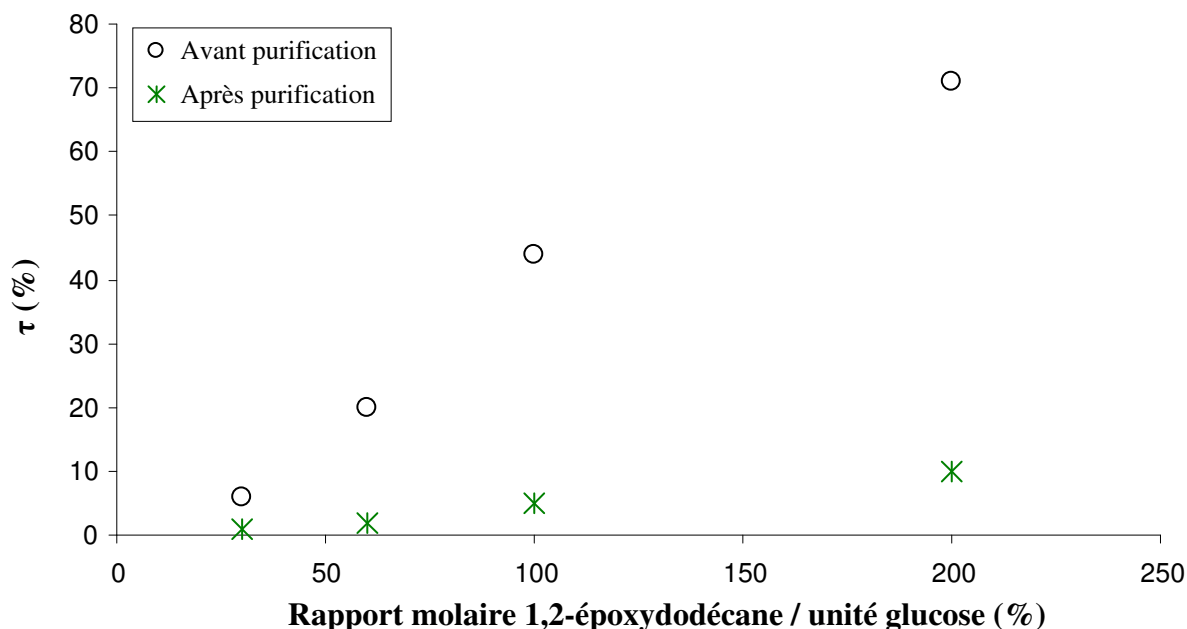


Figure II.5 : Taux de substitution des dextrans amphiphiles obtenus en milieu aqueux diphasique en fonction de la quantité d'époxyde ajoutée. Les taux du mélange de polymères sont mesurés avant purification à l'extracteur de Soxhlet et les taux de substitution sont mesurés après purification à l'extracteur de Soxhlet.

Ces taux de substitution sont relativement faibles. Ainsi, il faut ajouter de grandes quantités d'époxyde pour obtenir des taux de substitution convenables. Ces résultats nous montrent qu'il est difficile d'atteindre par cette voie de synthèse des taux de substitution supérieurs à 10 % puisqu'une grande part de l'époxydodécane se trouve consommé dans des réactions parasites (hydrolyse, oligomérisation). D'autres bases telles que du carbonate de potassium (Na_2CO_3), la triéthylamine (NEt_3) en présence de DTAB ont été testées pour modifier chimiquement le dextrane. Ces bases ne sont pas suffisamment basiques pour déprotoner le dextrane et favoriser le greffage de l'époxydodécane sur les unités glucose de la macromolécule.

3.1.2.2 Examen de l'efficacité des étapes de purification

Les résultats du paragraphe précédent montrent toute l'importance de soigner l'étape de purification des dextranes modifiés. Pour vérifier que notre procédure était assez efficace, nous nous sommes livrés à l'expérience suivante. Nous avons mélangé le dextrane commercial T40 et de l'oligomère de l'époxyde recueilli dans le solvant de lavage de l'extracteur de Soxhlet (manipulation n°4, tableau II.2). Le mélange est dissous dans le DMSO sous agitation durant 6 h. La solution est ensuite dialysée contre un mélange eau / éthanol ((50/50) v/v) durant une semaine et finalement contre de l'eau osmosée durant une autre semaine. Le mélange de polymères récupéré par lyophilisation est analysé par RMN ^1H . Le spectre A présenté sur la figure II.6 correspond au mélange de polymères dans le DMSO- d_6 . Nous observons les pics correspondant aux groupements CH_3 et CH_2 des chaînes hydrocarbonées aliphatiques du polymère de l'époxyde et des pics correspondant au dextrane T40. Le mélange de polymères est ensuite purifié à l'extracteur de Soxhlet pendant 48 h afin de séparer l'homopolymère du dextrane T40. Le dextrane T40 obtenu après purification à l'extracteur de Soxhlet est analysé par RMN ^1H . Le spectre B (figure II.6) montre que le dextrane T40 est exempt d'homopolymère. Nous avons donc séparé complètement l'homopolymère du dextrane précurseur.

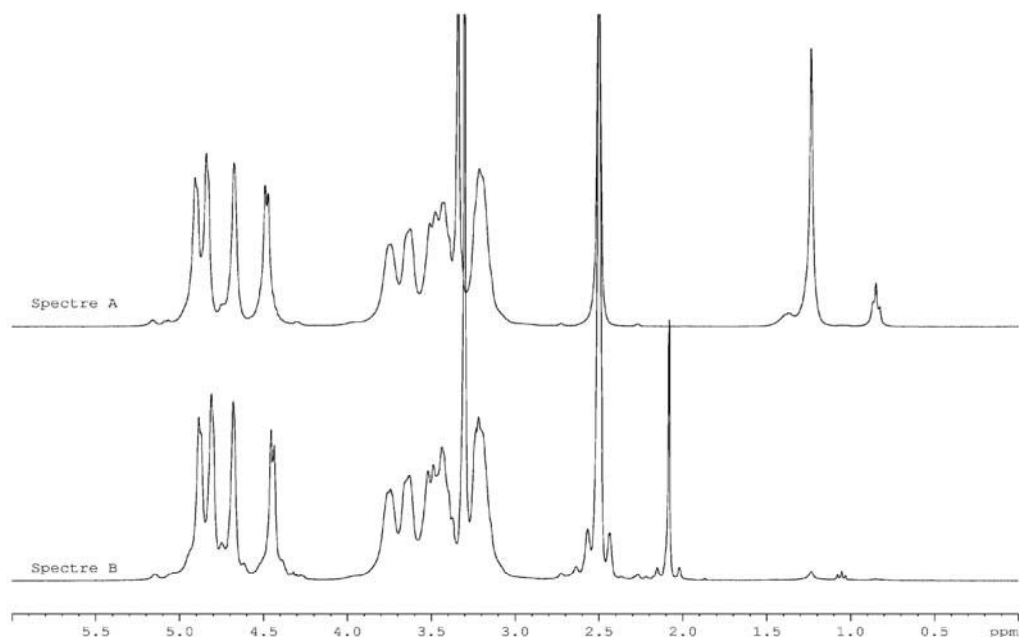


Figure II.6 : A : Spectre (RMN ^1H) dans le DMSO- d_6 du mélange dextrane T40 et homopolymère de l'époxydodécane après dialyse. B : Spectre (RMN ^1H) dans le DMSO- d_6 du mélange dextrane T40 et homopolymère de l'époxydodécane après extraction à l'extracteur de Soxhlet.

Cette technique de purification permet donc d'obtenir des dérivés du dextrane sans homopolymère. Plus quantitativement, le mélange initial contient 75 % en masse de dextrane et 25 % d'oligomère de l'époxydodécane. Après l'étape de dialyse, le produit recueilli contient 7 % en masse d'oligomère de l'époxyde. Ceci montre que l'étape de dialyse n'élimine que partiellement l'oligomère formé. Le lavage par l'éthanol dans l'extracteur de Soxhlet est donc bien nécessaire et s'avère efficace puisqu'il permet d'extraire totalement l'oligomère.

3.1.2.3 Confirmation de la structure chimique des oligomères formés

Afin de conforter notre hypothèse de formation d'oligomères de l'époxydodécane en milieu aqueux, nous avons caractérisé de façon plus détaillée la structure chimique des produits secondaires récupérés dans le solvant de lavage de l'extracteur de Soxhlet. Pour cela nous avons utilisé deux techniques, la RMN d'une part et la spectrométrie de masse MALDI-TOF d'autre part.

Le spectre RMN ^1H dans le chloroforme deutérié de l'homopolymère de l'époxydodécane présente un signal sous la forme d'un triplet correspondant au CH_3 de la chaîne aliphatique situé sur l'intervalle [0,85-0,90] ppm et un signal sous la forme d'un

multiplet correspondant aux CH_2 de la chaîne aliphatique situé sur l'intervalle [1,20-1,44] ppm. Ces déplacements chimiques sont identiques à ceux de l'époxydodécane. En revanche, les déplacements chimiques des groupements $-\text{CH}_2-\text{O}-$ en position **1** et le groupement $-\text{CH}-$ en position **2** de l'unité de répétition de l'homopolymère se présentent sous la forme de multiplet. Respectivement, ces déplacements chimiques vers les champs forts sont situés sur l'intervalle [3,30-3,56] ppm et [3,80-3,81] ppm. La figure II.7 montre le spectre d'analyse HSQC de l'homopolymère. Les signaux de corrélation entre les protons et les carbones sont bien visibles.

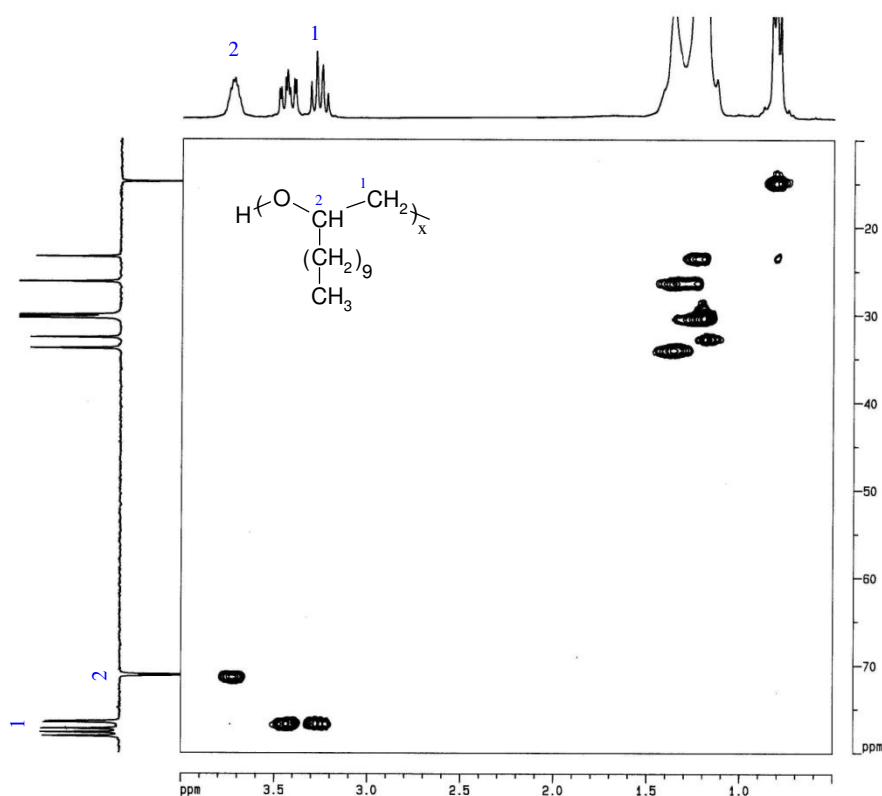


Figure II.7 : Spectre de corrélation carbone proton (HSQC) de l'homopolymère de l'époxydodécane dans le CDCl_3 .

Ainsi les résultats de RMN confirment la structure du produit secondaire formé durant la modification chimique du dextrane, il s'agit bien de l'homopolymère de l'époxydodécane.

La structure chimique du produit secondaire a enfin été caractérisée par spectrométrie de masse. Le spectre de masse de l'homopolymère de l'époxydodécane est obtenu en utilisant un spectromètre de masse de la marque Voyager-DE STR (Applied Biosystems). Les analyses ont été réalisées en collaboration avec C. Ladavière du Laboratoire des Matériaux et des Biomatériaux à Villeurbanne.

Equipement :

Le spectromètre de masse à désorption-ionisation par impact laser assisté par matrice (Maldi : Matrix-Assisted Laser Desorption / Ionisation) est couplé à une source d'ionisation par électrospray (ESI : Electrospray Source Ionization) et à un analyseur du temps de vol (Tof : Time-of-Flight). La technique utilise un faisceau laser pulsé ($\lambda = 337$ nm, pulsation de 4 ns) pour désorber et ioniser sous vide un mélange de matrice et d'échantillon séché sur une plaque métallique. L'analyse est effectuée en mode linéaire. Les ions positifs sont ainsi détectés dans tous les cas. La matrice utilisée est un mélange THF / Dithranol / NaI dont les rapports volumiques sont les suivants : 5 / 45 / 5.

Cette technique permet de déterminer la masse molaire en masse du polymère. La masse molaire est déterminée en multipliant le degré de polymérisation moyen ($\overline{DP}$) par la masse molaire (g/mol) de l'unité de répétition. Grâce à cette technique, on peut d'une part identifier avec précision les fins de chaînes obtenues après polymérisation de l'époxydodécane et d'autre part définir la structure chimique de l'unité de répétition.

Le spectre de masse de l'homopolymère d'époxydodécane formé lors de la synthèse en milieu dispersé du dérivé DexC10₁₀ puis extrait à l'extracteur de Soxhlet, est présenté sur la figure II.8.

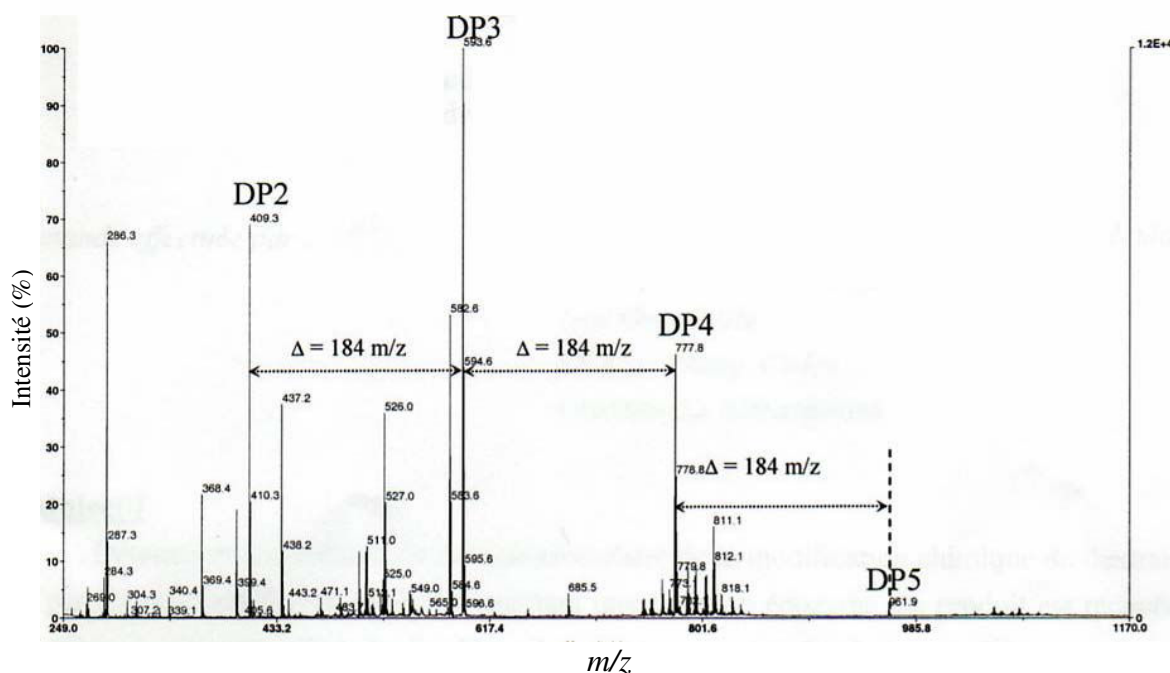


Figure II.8 : Spectre de masse de l'homopolymère de l'époxydodécane obtenu en milieu aqueux diphasique dans un mélange volumique THF / Dithranol / NaI (5 / 45 / 5)

La structure de l'homopolymère formé correspond bien à celle proposée sur la figure II.3. L'écart de 184,18 g/mol correspondant à l'unité de répétition (C₁₂H₂₄O) est retrouvé entre chaque pic monoisotopique. De plus, en admettant que les oligomères ont une formule

chimique du type $\text{HO}-(\text{CH}_2-\text{CH}((\text{CH}_2)_9-\text{CH}_3)-\text{O})_{\text{DP}}-\text{H}$, les valeurs m/z calculées pour les différents degrés de polymérisation sont les suivantes : $\text{DP} = 2$, $m/z = 409,4$; $\text{DP} = 3$, $m/z = 593,5$; $\text{DP} = 4$, $m/z = 777,7$; $\text{DP} = 5$, $m/z = 961,9$. Ces valeurs sont en très bon accord avec celles obtenues expérimentalement : 409,3, 593,6, 777,8 et 961,9. Ainsi la distribution en masse s'étend de $\text{DP} = 2$ à $\text{DP} = 5$. En plus des pics de l'homopolymère, d'autres pics sont détectés mais leur attribution est encore inconnue à ce jour.

Ces résultats confirment que la structure du produit secondaire formé durant la modification du dextrane est poly(époxydodécane). De plus, l'extrémité terminale de l'homopolymère est bien une fonction alcool primaire ce qui confirme que la polymérisation de l'époxydodécane se produit par attaque nucléophile du carbone en position 1 du cycle. Enfin, les résultats de MALDI-TOF indiquent que les degrés de polymérisation atteints sont faibles (jusqu'à 5), ce qui est cohérent avec les observations réalisées dans le cas de la synthèse d'éthers de sucrose en milieu aqueux avec l'époxydodécane ^[13].

3.1.3 Synthèse de DexC4_r et de DexC6_r, comparaison à la synthèse de DexC10_r

Dans le but de mieux cerner le rôle de la structure chimique de l'époxyde dans le déroulement de la modification en milieu diphasique, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés du dextrane qui possèdent des chaînes hydrocarbonées aliphatiques plus courtes que l'époxydodécane. La synthèse de DexC4_r et DexC6_r en milieu dispersé est réalisée respectivement avec du 1,2-époxyhexane et du 1,2-époxyoctane à température ambiante ou à 50 °C. Ces époxyalcane sont plus hydrosolubles que l'époxydodécane. Sachant que cette voie de synthèse en milieu dispersé nécessite une quantité importante d'époxyde, le rapport molaire 1,2-époxyalcane par unité glucose est fixé à 1.

Protocole expérimental 2 :

5 g de dextrane sont dissous dans 50 mL d'une solution de soude à 1 M. 5,71 g de DTAB sont ajoutés au milieu réactionnel qui est maintenu sous agitation à température ambiante durant 16 h. Le milieu réactionnel est alors laissé à température ambiante ou porté à 50 °C. La quantité requise de 1,2-époxyalcane (1,2-époxyhexane, 1,2-époxyoctane) est ajoutée et le rapport molaire 1,2-époxyalcane par unité glucose est fixé à 1. Le mélange est maintenu sous agitation durant 96 h à température ambiante ou à 50 °C.

Le schéma réactionnel est donné sur la figure II.9.

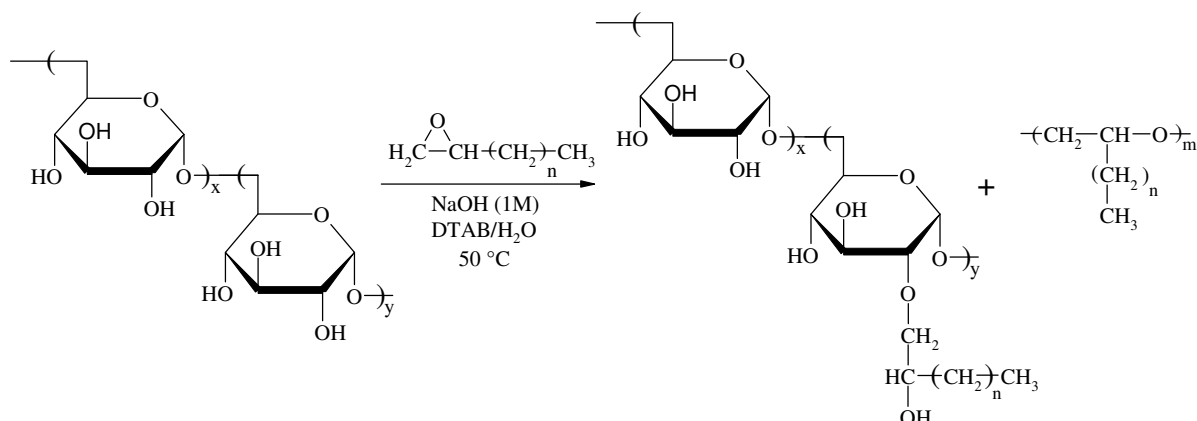


Figure II.9 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane, DexC4_τ et DexC6_τ, obtenus après fixation de 1,2-époxyhexane ($n = 3$) ou de 1,2-époxyoctane ($n = 5$) sur le dextrane T40 en présence d'agent de transfert de phase et d'hydroxyde de sodium.

Comme précédemment, le milieu réactionnel est dialysé contre un mélange eau / éthanol ((50/50) v/v) durant une semaine et finalement contre de l'eau osmosée durant une autre semaine. Le polymère modifié est récupéré par lyophilisation puis purifié par lavage à l'éthanol à l'aide d'un extracteur de Soxhlet.

Les taux de substitution obtenus aux différentes températures sont compilés dans le tableau II.3. Comme dans le cas des produits obtenus avec l'époxydodécane, nous distinguons le taux de substitution calculé après l'étape de dialyse (noté $\tau_{mél}$) qui est plutôt une grandeur à caractère indicatif et celui calculé après le lavage dans l'extracteur de Soxhlet (noté τ) qui est réellement une caractéristique structurale des dextrans modifiés. La comparaison des valeurs de $\tau_{mél}$ et τ indique clairement que l'efficacité de l'étape de dialyse augmente quand on diminue la longueur de la chaîne hydrocarbonée de l'époxyde. Ceci s'explique très bien par la plus grande solubilité des oligomères formés dans le mélange eau / éthanol.

Tableau II.3 : Taux de substitution des dérivés du dextrane synthétisés à des températures différentes pour un rapport molaire 1,2-époxyalcane / unité glucose de 1.

Nom du copolymère	T (°C)	$\tau_{mél}$ (%) ^a	τ (%) ^b	Rendement massique de récupération (%) ^c
DexC10 ₅	50	85	5	45
DexC10 ₁	25	ND	1	70
DexC6 ₇	50	20	7	87
DexC6 ₂	25	2	2	89
DexC4 ₁₀	50	10	10	74
DexC4 ₈	25	15	8	83

a : $\tau_{mél}$ = taux du mélange (copolymère et polymère de l'époxyde) déterminé par RMN ¹H avant purification à l'extracteur de Soxhlet

b : τ = taux de substitution déterminé par RMN ¹H après purification à l'extracteur de Soxhlet

c : calculé sur la base de quantité de polymère récupérée par rapport à la quantité théorique à obtenir en DexCn _{τ}

Par ailleurs, ces résultats indiquent que l'époxydodécane est nettement moins réactif que ses homologues dans ces conditions de synthèse. De plus pour chacun des époxydes utilisés, nous voyons que l'augmentation de la température permet d'améliorer le taux de substitution et ce d'autant plus que la chaîne hydrocarbonée de l'époxyde est longue.

La voie de synthèse en milieu aqueux diphasique a donc permis d'obtenir des dextrans amphiphiles en utilisant un agent de transfert de phase comme le DTAB. Les taux de substitution obtenus sont cependant faibles ($\tau \leq 10$ %). Par ailleurs, nous observons que la formation d'homopolymère d'époxyalcane est majoritaire par rapport à la formation des copolymères du dextrane, en particulier lorsqu'on utilise de l'époxydodécane. L'emploi d'époxydes ayant des chaînes hydrocarbonées plus courtes permet d'envisager la préparation de dextrans modifiés ayant des taux de substitution légèrement supérieurs à 10 % mais n'excédant certainement pas 20 %. Un des obstacles majeurs dans cette voie de synthèse semble être la tendance à l'oligomérisation des époxydes en milieu aqueux basique. Nous avons examiné ce dernier point en l'absence de dextrane.

3.1.4 Mise en évidence de l'homopolymérisation des époxyalcanes dispersés en milieu aqueux basique

Nous avons examiné ici l'oligomérisation des époxyalcanes aliphatiques ou aromatiques (1,2-époxyhexane, 1,2-époxyoctane, 1,2-époxydodécane, 1,2-époxy-3-phénoxypropane) lorsqu'il n'y a pas de dextrane dans la phase aqueuse. La polymérisation est réalisée en présence ou en absence de tensioactif pour deux températures différentes. Le schéma réactionnel de synthèse de l'homopolymère d'époxyalcanes aliphatiques est présenté sur la figure II.10 et celui de l'homopolymère de 1,2-époxy-3-phénoxypropane ou phénylglycidyléther (PGE) est présenté sur la figure II.11.

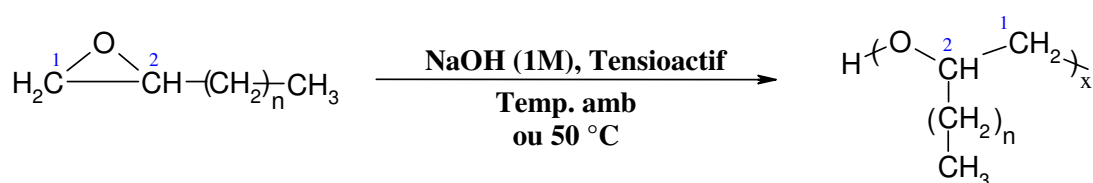


Figure II.10 : Schéma de synthèse de l'homopolymère d'époxydes aliphatiques ($n = 3, 5, 9$) en milieu dispersé ; Tensioactif = DTAB, SDS ou Tween 80.

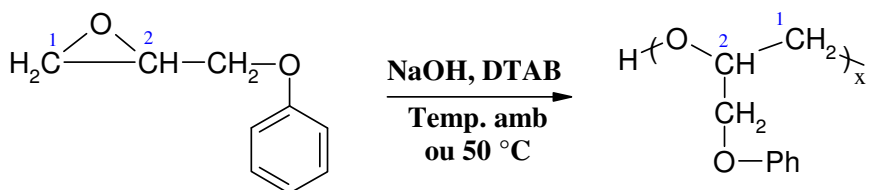


Figure II.11 : Schéma de synthèse de l'homopolymère de phénylglycidyléther en milieu dispersé.

Protocole expérimental 3 :

2,284 g d'agent de transfert de phase (DTAB, SDS ou Tween 80) sont dissous dans 50 mL d'une solution aqueuse de soude à 1 M. L'époxyalcanes aliphatique ou aromatique est ajoutée en proportions variables. Le milieu réactionnel est dialysé (voir le paragraphe 3.1.1). Les différents oligomères sont récupérés par lyophilisation.

Il faut souligner que ce travail ne visait pas à une étude détaillée de l'oligomérisation des époxydes en milieu aqueux par elle-même, mais à être replacée dans le cadre de la modification chimique du dextrane. De ce fait, l'étape de dialyse a été reprise ici alors qu'elle ne serait certainement pas la plus adaptée dans l'absolu s'il s'agissait d'isoler tous les oligomères formés. Les expériences réalisées sont compilées dans le tableau II.4

Tableau 4 : Quantités d'époxyalcane et de tensioactif utilisées pour les différents essais.

<i>Epoxyalcane</i>	<i>Quantité introduite (g)</i>	<i>Quantité de tensioactif (g) introduite et nom</i>
<i>1,2-époxydodécane</i>	1,136	0
<i>1,2-époxydodécane</i>	0,227	2,284 (DTAB)
<i>1,2-époxydodécane</i>	1,136	2,284 (DTAB)
<i>1,2-époxydodécane</i>	2,272	2,284 (DTAB)
<i>1,2-époxydodécane</i>	2,272	2,284 (SDS)
<i>1,2-époxydodécane</i>	2,272	2,284 (Tween 80)
<i>1,2-époxy-3-phénoxypropane</i>	1,852	2,284 (DTAB)
<i>1,2-époxyhexane</i>	1,285	2,284 (DTAB)
<i>1,2-époxyoctane</i>	1,580	2,284 (DTAB)

Parmi les époxydes utilisés dans ces essais, nous avons ajouté le 1,2-époxy-3-phénoxypropane (ou phénylglycidyléther) qui illustre le cas d'un époxyde dont nous avons montré qu'il pouvait réagir avec le dextrane en étant dispersé dans l'eau sans tensioactif (contrairement aux époxydes aliphatiques).

Nous avons déterminé les quantités d'homopolymère récupérées après réaction à température ambiante en présence ou en absence de tensioactif. Les masses récupérées sont rassemblées dans le tableau II.5.

Tableau II.5 : Quantité d'homopolymère d'époxydodécane formée en milieu dispersé à température ambiante.

<i>Quantité d'époxydodécane (g)</i>	<i>Quantité de DTAB (g)</i>	<i>Masse récupérée (g)</i>	<i>Rendement (%) ^a</i>
1,136	0	0	0
0,227	2,284	0	0
1,136	2,284	0,015	1
2,272	2,284	0,037	2

a : calculé sur la base de la quantité d'homopolymère recueillie par rapport à la quantité d'époxydodécane introduite initialement

En absence de DTAB, la quantité d'homopolymère récupérée est négligeable. L'époxyde est totalement éliminé lors de la dialyse. Par ailleurs, une faible quantité d'homopolymère est récupérée après réaction à température ambiante en présence de DTAB dans le milieu réactionnel pour les plus grandes quantités d'époxydodécane introduites.

En modifiant la nature de l'époxyde (1,2-époxyhexane, 1,2-époxyoctane, 1,2-époxy-3-phénoxypropane) mais en restant à température ambiante, nous avons estimé les quantités d'oligomère récupérées (tableau II.6).

Tableau II.6 : Quantité d'oligomère d'époxyalcane formée en milieu dispersé à température ambiante.

<i>Epoxyde</i>	<i>Masse d'époxyde (g)</i>	<i>Masse de DTAB (g)</i>	<i>Masse récupérée (g)</i>	<i>Rendement (%) ^a</i>	<i>Aspect</i>
<i>1,2-époxy-3-phénoxypropane (PGE)</i>	1,852	2,284	0,597	32	Poudre
<i>1,2-époxyoctane</i>	1,580	2,284	0	0	-
<i>1,2-époxyhexane</i>	1,235	2,284	0	0	-

a : calculé sur la base de la quantité d'homopolymère recueillie par rapport à la quantité d'époxydodécane introduite initialement

Seul l'homopolymère du phénylglycidyléther (PGE) se forme à température ambiante en quantité significative. Le PGE a en effet une réactivité plus forte que les époxyalcane aliphatiques. Cette réactivité s'explique par la proximité spatiale de l'oxygène près du cycle aromatique et du cycle de l'époxyde, ce qui favorise les attaques nucléophiles. En ce qui concerne l'époxyhexane et l'époxyoctane, nous pensons que nous formons leur homopolymère. Cependant, cet homopolymère formé doit être de faible masse molaire et diffuse à travers la membrane de dialyse. Il est donc éliminé.

La structure chimique du produit récupéré lors de l'essai réalisé avec le PGE a été caractérisée par RMN. Le spectre RMN ¹H de l'homopolymère du phénylglycidyléther par spectroscopie RMN ¹H permet d'attribuer des signaux sous la forme de multiplet correspondant aux -CH₂- de l'unité de répétition et au -CH₂O- proche du noyau aromatique situés sur l'intervalle [3,74-4,19] ppm. Les protons positionnés sur le noyau aromatique ont des déplacements chimiques caractéristiques situés sur l'intervalle [6,89-7,27] ppm. La figure II.12 montre le spectre d'analyse HSQC de l'homopolymère. Les signaux de corrélation entre les protons et les carbones sont bien visibles.

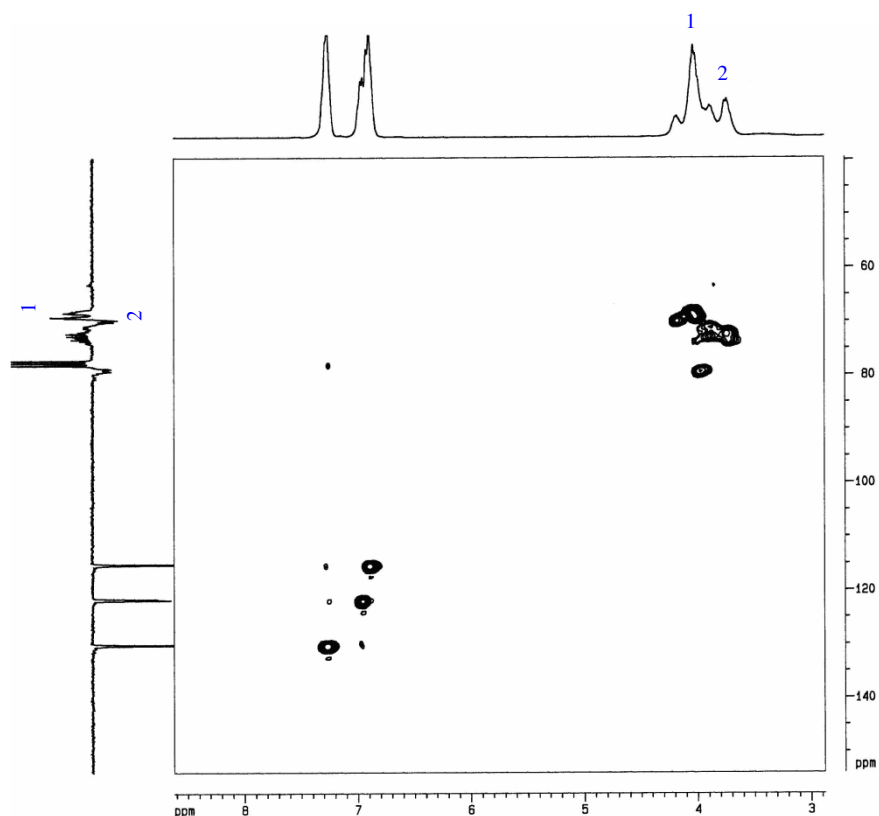


Figure II.12 : Spectre de corrélation carbone proton (HSQC) de l'homopolymère de phénylglycidyléther dans le $CDCl_3$.

Ces résultats confirment qu'il s'agit bien d'un oligomère de PGE.

Nous avons estimé les quantités d'homopolymère formées à 50 °C, pour les différents époxyalcanes, en présence ou en absence de tensioactif. Les masses récupérées sont compilées dans le tableau II.7.

Tableau II.7 : Quantité d'homopolymère d'époxyalcane formée en milieu dispersé à 50 °C.

<i>Epoxyde</i>	<i>Masse d'époxyde (g)</i>	<i>Masse de DTAB (g)</i>	<i>Masse récupérée (g)</i>	<i>Rendement (%)^a</i>	<i>Aspect</i>
<i>1,2-époxydodécane</i>	1,136	0	0	0	-
<i>1,2-époxydodécane</i>	0,227	2,284	0,063	28	Poudre
<i>1,2-époxydodécane</i>	1,136	2,284	0,532	47	Poudre
<i>1,2-époxydodécane</i>	2,272	2,284	1,447	64	Poudre
<i>1,2-époxy-3-phénoxypropane (PGE)</i>	1,852	2,284	0,990	53	Poudre
<i>1,2-époxyoctane</i>	1,580	2,284	0	0	-
<i>1,2-époxyhexane</i>	1,235	2,284	0	0	-

a : calculé sur la base de la quantité d'homopolymère recueillie par rapport à la quantité d'époxydodécane introduite initialement

En absence de DTAB, il n'y a pas d'homopolymère récupéré après la dialyse. Par ailleurs à 50 °C et en présence de tensioactif, la quantité d'homopolymère d'époxydodécane ou de phénylglycédyléther formée est plus importante que la quantité obtenue à température ambiante. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus en présence de dextrane et montrent que cette oligomérisation vient concurrencer la modification du polysaccharide en consommant l'époxyde.

Afin de montrer l'influence de la nature du tensioactif sur la réaction d'homopolymérisation de l'époxydodécane, nous avons remplacé le DTAB par du dodécylsulfate de sodium (SDS, tensioactif anionique) ou du Tween 80 (tensioactif neutre). Les expériences avec ces tensioactifs ont été réalisées à température ambiante et à 50 °C. Nous avons choisi de présenter les résultats les plus pertinents effectués à 50 °C car les synthèses réalisées à température ambiante avec du SDS et du Tween 80 n'ont pas permis de récupérer l'homopolymère. Les masses d'homopolymères obtenus à 50° C sont compilées dans le tableau II.8.

Tableau II.8 : Quantité d'homopolymère d'époxydodécane formée en milieu dispersé à 50 °C.

<i>Tensioactif</i>	<i>Masse d'époxydodécane (g)</i>	<i>Masse de tensioactif (g)</i>	<i>Masse récupérée (g)</i>	<i>Rendement (%) ^a</i>
<i>SDS</i>	2,272	2,284	0	0
<i>SDS</i>	2,272	1,142	0	0
<i>SDS</i>	2,272	0,761	0	0
<i>Tween 80</i>	2,272	2,284	0,315	14

a : calculé sur la base de la quantité d'homopolymère recueillie par rapport à la quantité d'époxydodécane introduite initialement

L'utilisation de SDS ne permet pas la synthèse de l'homopolymère d'époxydodécane à 50 °C. Les principales causes sont d'une part la faible solubilité du SDS aux concentrations utilisées en milieu aqueux basique et d'autre part les répulsions électrostatiques induites par le groupement sulfate. Ces répulsions électrostatiques empêchent ainsi le contact de l'anion hydroxyde avec l'époxyde. En revanche avec le Tween 80, nous formons l'homopolymère à 50 °C. Toutefois, la quantité formée est moindre par rapport au cas du DTAB.

Ces résultats soulignent le rôle joué par le caractère cationique du tensioactif. Son rôle dans la formation des oligomères d'époxyde semble majeur car la base à elle seule ne conduit pas à une récupération d'oligomère (à température ambiante ou à 50 °C). Cependant, les travaux précédents ont montré que le caractère cationique du tensioactif était également nécessaire pour la modification chimique du dextrane ^[10]. Un développement possible de cette voie de synthèse consisterait à faire appel à des mélanges de tensioactifs neutres et cationiques mais elle n'a pas été examinée dans le cadre de ces travaux.

3.1.5 Solubilité des homopolymères d'époxyalcanes aliphatiques et aromatique

La solubilité de ces homopolymères très hydrophobes a été évaluée dans quelques solvants polaires et apolaires. Les solutions d'homopolymères préparées ont une concentration de 10 g/L. Les résultats sont compilés dans le tableau II.9. Nous constatons que ces homopolymères sont solubles dans l'éthanol qui est un solvant polaire protique mais insoluble dans l'eau. Ces homopolymères sont totalement insolubles dans les solvants apolaires aprotiques tels que l'éther de pétrole ou l'acétate d'éthyle mais solubles dans les solvants aprotiques peu polaires tels que le THF et Et₂O. Par ailleurs, ils sont totalement

solubles dans les solvants aprotiques dipolaires tels que le DMSO, l'acétonitrile mais pas dans le *N,N*-diméthylformamide.

Tableau II.9 : Solubilité des homopolymères d'époxyalcanes aliphatiques et aromatiques.

Solvant ^a	Homopolymère de l'époxydodécane	Homopolymère du phénylglycidyléther
<i>Ether de pétrole</i>	--	--
<i>Diméthylformamide</i>	--	--
<i>Acétate d'éthyle</i>	--	--
<i>Eau</i>	--	--
<i>Acétonitrile</i>	++	++
<i>Tétrahydrofurane</i>	++	++
<i>Chloroforme</i>	++	++
<i>Dichlorométhane</i>	++	++
<i>Ethanol</i>	++	++
<i>Ether diéthylique</i>	++	++
<i>Diméthylsulfoxyde</i>	+/-	++

a : ++, solution limpide; +/-, solution trouble; --, composé insoluble

3.1.6 Etude de la dégradation du dextrane

Nous avons étudié la stabilité du dextrane en présence de soude à différentes températures. Les conditions expérimentales sont les suivantes :

Protocole expérimental 4 :

5,71 g de DTAB sont dissous dans 50 mL d'une solution de soude à 1 M. 5 g de dextrane T40 sont ajoutés au milieu réactionnel à température ambiante. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation durant 96 h pour les expériences réalisées à température ambiante ou à 40 °C ou encore à 50 °C. 10 mL du milieu réactionnel sont prélevés toutes les 24 h et dialysés contre un mélange eau / éthanol ((50/50) v/v) durant une semaine et finalement contre de l'eau osmosée durant une autre semaine. Une autre solution de dextrane T40 est dialysée dans ces conditions et servira de référence. Le polymère est récupéré par lyophilisation puis dissous dans l'éluant (solution aqueuse de NaNO₃ (0,1 mol/L) / NaN₃ (0,2 g/L) préparé avec de l'eau milli-Q) à une concentration de 5 g/L. Les masses molaires moyennes en masses du polymère sont déterminées selon la méthode de Zimm par chromatographie d'exclusion stérique couplée à la diffusion de la lumière multi-angle.

Le suivi de l'évolution de la masse molaire moyenne en masse $\overline{M}_w$ du dextrane par SEC-MALLS au cours du temps et pour des températures différentes est présenté sur la figure II.13.

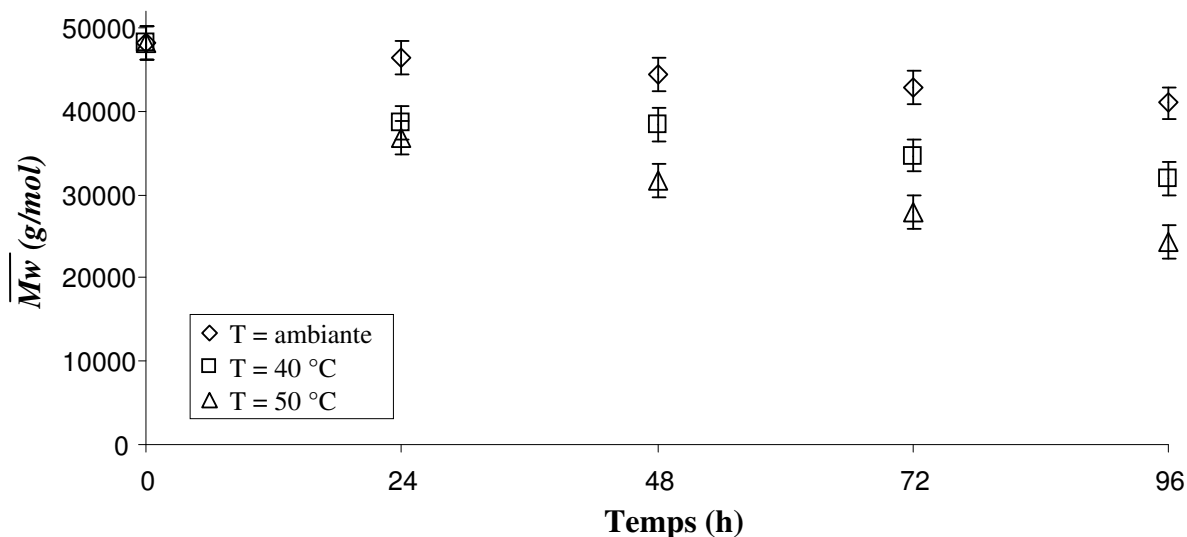


Figure II.13 : Suivi de la dégradation du dextrane par SEC-MALLS au cours du temps, en présence de soude à différentes températures.

Au temps $t = 0$ h, 24 h, 48 h, 72 h et 96 h, le dextrane a été dialysé afin d'éliminer les petites masses molaires moyennes. La chaîne macromoléculaire du dextrane s'hydrolyse de manière importante sous l'action de soude pour des températures supérieures à l'ambiante (notamment pour les températures de 40 °C et 50 °C). A température ambiante la perte de masse molaire $\overline{M}_w$ est de l'ordre de 15 %. A 40 °C cette perte de masse molaire est de l'ordre de 35 % et à 50 °C, elle est de 50 %.

Au vu de ces résultats, la synthèse des dextrans amphiphiles en milieu dispersé devrait être effectuée à température ambiante afin de réduire la dégradation du dextrane. Malheureusement, le greffage de l'époxydodécane sur le dextrane ne se produit pas, ce qui provient de la faible réactivité des époxydes employés.

Face aux difficultés multiples soulevées par la modification en milieu diphasique et compte tenu de l'objectif que nous avons de préparer des polysaccharides amphiphiles ayant des taux de substitution variant sur un intervalle large, nous nous sommes tournés vers une voie de synthèse en solvant organique polaire.

3.2 Synthèse de dérivés du dextrane (DexC10_τ) en milieu organique monophasique, en présence d'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH)

3.2.1 Mise au point des conditions de réaction

Les travaux réalisés auparavant au laboratoire sur la modification chimique du dextrane dans le DMSO, ont permis d'ajuster la quantité de l'époxydodécane introduite initialement, la quantité de base et la durée de réaction pour obtenir des taux de substitution du dextrane souhaités ^[7]. Cependant, les taux de substitution du dextrane n'ont jusque là pas excédé 60 % ^[14]. Nous avons cherché à obtenir des dérivés du dextrane, en milieu homogène, avec des taux de substitution variant sur un plus large intervalle. Nous avons fait le choix d'utiliser le TBAOH, une base nucléophile qui s'élimine facilement par dialyse et qui n'est pas sensible à la présence de traces d'eau dans le milieu réactionnel. Le mode opératoire a été conçu de façon à réduire les quantités résiduelles d'eau dans le milieu réactionnel. Pour ce faire, nous avons ajouté une étape de lyophilisation visant à retirer la plus grande partie de l'eau apportée lors de l'introduction du TBAOH (disponible uniquement sous la forme d'une solution aqueuse à 40 % en masse).

Protocole expérimental 5 :

5 g de dextrane sont dissous dans 100 mL d'eau distillée. La quantité requise de TBAOH est alors ajoutée au milieu. Cette dernière est calculée en fonction du rapport molaire 1,2-époxydodécane par unité glucose choisi, le rapport molaire TBAOH / 1,2-époxydodécane étant fixé à 1,5. Cette base est commercialisée sous la forme d'une solution aqueuse à 40 % en masse. Il est donc nécessaire de sécher le produit par lyophilisation. Le milieu réactionnel est maintenu durant 1 h sous agitation à température ambiante avant d'être lyophilisé. Le tétrabutylammonium de dextrane solide récupéré, est dissous dans 100 mL de diméthylsulfoxyde (DMSO) à température ambiante ou à 50 °C. Le 1,2-époxydodécane est ensuite introduit en proportion variable. La réaction est maintenue sous agitation durant 96 h à température ambiante ou à 50 °C.

Le schéma réactionnel est donné dans la figure II.14.

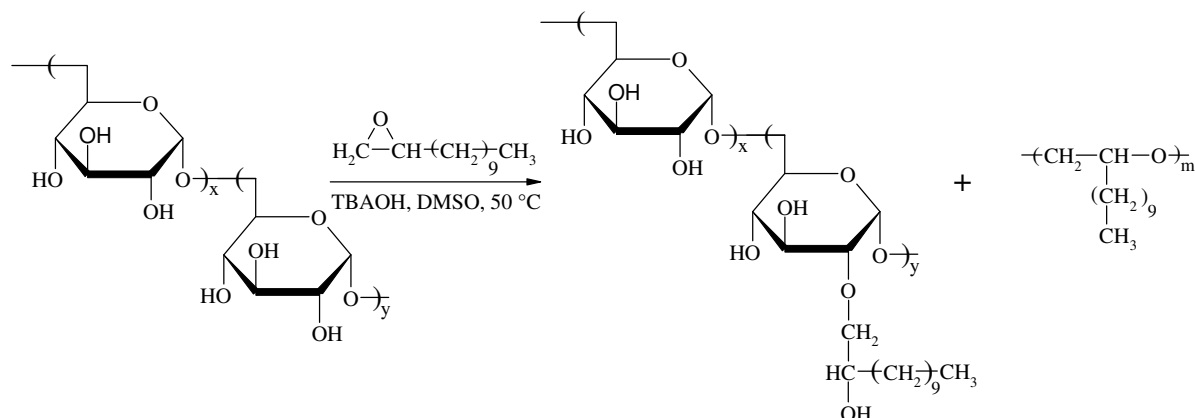


Figure II.14 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane, DexC10_n, obtenus après fixation de 1,2-époxydodécane sur le dextrane T40 en présence d'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH) en milieu organique homogène avec polymérisation partielle de l'époxyde.

La réaction de substitution nucléophile du dextrane sur l'époxydodécane se produit aisément en milieu basique, en une seule étape. Cependant, ces dérivés du dextrane sont obtenus avec l'homopolymère de l'époxyde. En effet, bien que le TBAOH soit légèrement moins nucléophile que la soude à cause de son encombrement stérique, il provoque la réaction de polymérisation anionique en chaîne de l'époxyde.

L'homopolymérisation d'époxydodécane a été observée lors de la préparation en milieu organique d'hydroxyalkyléther sucrose par Queneau et coll. ^[15, 16]. Ils montrent que l'utilisation de bases organiques, notamment les amines tertiaires, permettent de réduire la formation de l'homopolymère et favorise la formation d'un mélange de sucroéthers monosubstitués et di-substitués. Par ailleurs, l'utilisation de base minérale, dans certaines conditions, telle que l'hydroxyde de potassium dans le DMSO, conduit également majoritairement à la formation de sucroéthers ^[17] et minoritairement aux produits secondaires (1,2-époxydodécane diol et homopolymère).

Nous avons vu dans le paragraphe 3.1.1 que la purification au moyen de membrane de dialyse s'avère insuffisante pour éliminer complètement le polymère de l'époxydodécane. Nous avons donc employé une procédure de purification identique. Le milieu réactionnel est dialysé contre un mélange eau / éthanol ((50/50) v/v) durant une semaine et finalement contre de l'eau osmosée durant une autre semaine. Ainsi, le polymère de l'époxydodécane formé se trouve mélangé au DexC10_n. Le mélange de polymères est récupéré par lyophilisation puis analysé par RMN ¹H. Le polymère est ensuite purifié à l'aide d'un extracteur de Soxhlet (lavage du solide par l'éthanol à reflux) puis analysé par RMN ¹H.

3.2.2 Modification du dextrane par l'époxydodécane

Les taux de substitution déterminés à l'issue de l'étape de dialyse ($\tau_{mél}$) et après le lavage dans l'extracteur de Soxhlet (τ) à partir de différentes proportions d'époxydodécane sont rassemblés dans le tableau II.10.

Tableau II.10 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant le TBAOH à 50°C.

Expérience	Nom du copolymère	Rapport molaire ^a	$\tau_{mél}$ (%) ^b	τ (%) ^c	Rendement massique de récupération (%) ^d
1	DexC10 ₁₀	0,3	11	10	61
2	DexC10 ₅₂	0,6	60	52	80
3	DexC10 ₈₀	1,0	89	80	80
4	DexC10 ₁₃₇	2,0	140	137	69
5	DexC10 ₁₆₄	2,0	200	164	81

a : calculé sur la base des quantités de départ 1,2-époxydodécane / unité glucose

b : $\tau_{mél}$ = taux du mélange (DexC10 _{τ} et polymère de l'époxydodécane) déterminé par RMN ¹H avant purification à l'extracteur de Soxhlet

c : τ = taux de substitution déterminé par RMN ¹H après purification à l'extracteur de Soxhlet

d : calculé sur la base de quantité de polymère récupérée par rapport à la quantité théorique à obtenir de DexC10 _{τ}

Les dérivés hydrophobes du dextrane synthétisés avec le TBAOH dans le DMSO à 50 °C ont des taux de substitution élevés (jusqu'à 164%). L'introduction d'une étape de lyophilisation permettant de retirer la plus grande partie de l'eau apportée lors de l'addition de la solution aqueuse de TBAOH permet d'atteindre des valeurs nettement supérieures à 100 %, ce qui n'avait pas été possible jusqu'à présent ^[7].

Les masses d'homopolymères recueillies après extraction de l'homopolymère à l'extracteur de Soxhlet pour les différentes synthèses sont compilées dans le tableau II.11.

Tableau II.11 : Quantité d'homopolymère d'époxydodécane recueillie après extraction à l'extracteur de Soxhlet et présente avec les copolymères du dextrane synthétisés dans le DMSO.

Rapport molaire (%) 1,2 époxydodécane / unité glucose	Masse d'homopolymère de 1,2-époxydodécane (g)	Part de l'époxyde initial (%) ^a
0,3	0,06	2
0,6	0,21	3
1,0	0,308	5
2,0	2,296	20

^a : calculé sur la base de la quantité d'homopolymère recueillie par rapport à la quantité d'époxydodécane introduite initialement

Ainsi, il n'y a que pour des rapports molaires de l'ordre de 2 que l'on observe une homopolymérisation non négligeable de l'époxydodécane. Toutefois, la réaction d'homopolymérisation de l'époxyde reste minoritaire dans le DMSO par rapport au DexC10_τ formé. Ceci représente une différence très importante par rapport aux résultats obtenus en milieu diphasique.

La figure II.15 décrit l'évolution du taux de mélange des polymères avant purification à l'extracteur de Soxhlet et du taux de substitution après purification à l'extracteur de Soxhlet en fonction du rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose utilisé.

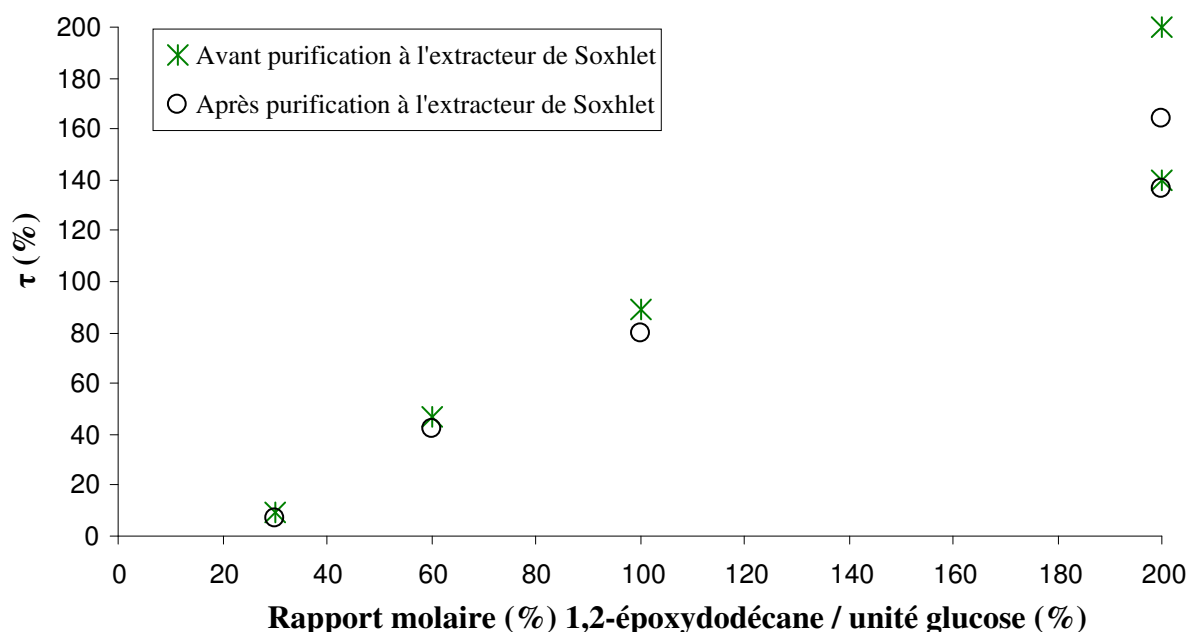


Figure II.15 : Taux de substitution des dextrans amphiphiles en fonction de la quantité d'époxyde ajoutée. Les taux de mélange des polymères sont mesurés avant purification à l'extracteur de Soxhlet. Les taux de substitution sont mesurés après purification à l'extracteur de Soxhlet. Le rapport TBAOH / 1,2-époxydodécane est fixé à 1,5.

Nous observons que le taux de substitution du DexC10₁₃₇ obtenu pour un rapport de 200 % est inférieur à celui que l'on pouvait espérer. En effet l'époxydodécane n'est que partiellement soluble dans le milieu réactionnel, en particulier dans les conditions utilisées au protocole expérimental 5. Nous avons alors évalué la solubilité de l'époxydodécane dans le DMSO avec ou sans dextrane de façon visuelle. Il est nécessaire d'augmenter le volume de DMSO d'environ 1,6 fois par rapport au volume fixé pour dissoudre la totalité de l'époxyde lors de la synthèse. Par ailleurs la présence de dextrane dissous dans le DMSO ne modifie pas la solubilité de l'époxyde. La synthèse réalisée avec un volume de DMSO suffisant permet d'augmenter le taux de substitution et d'obtenir avec succès des dérivés du dextrane très hydrophobes.

Pour confirmer la structure de l'homopolymère de l'époxydodécane donnée sur la figure II.14, nous avons réalisé des analyses avec un spectromètre de masse de la marque Voyager-DE STR (Applied Biosystems). Le spectre de masse de l'homopolymère de l'époxydodécane formé lors de la synthèse en milieu organique du dérivé DexC10₁₃₇ puis extrait à l'extracteur de Soxhlet, est présenté sur la figure II.16.

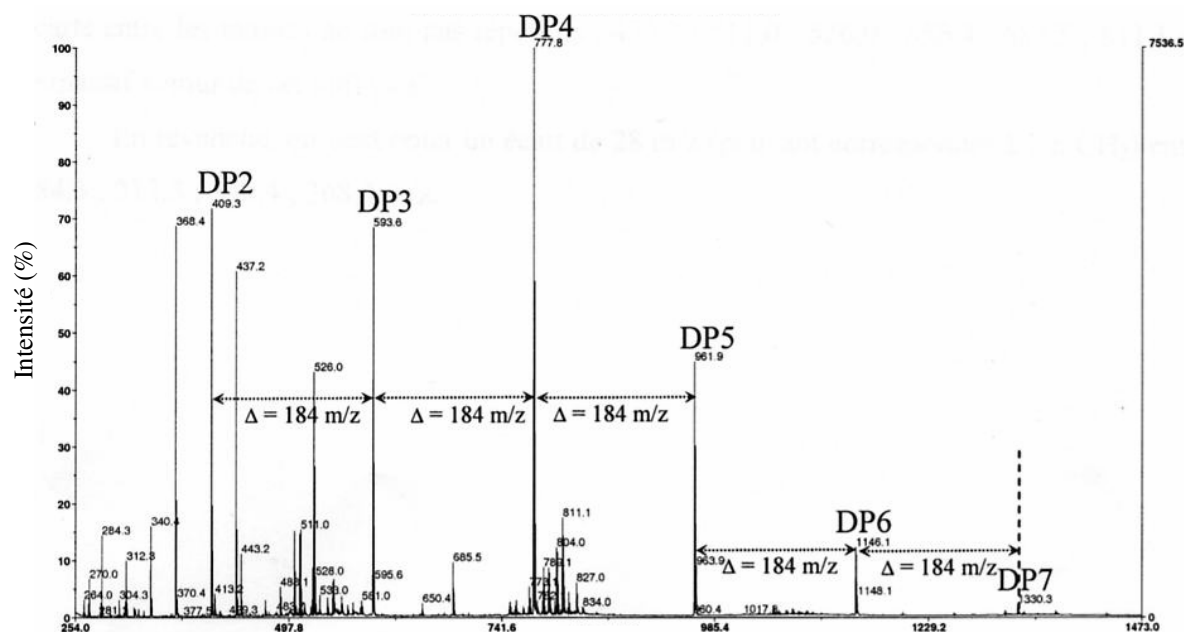


Figure II.16 : Spectre de masse de l'homopolymère de l'époxydodécane obtenu en milieu homogène dans un mélange volumique THF / Dithranol / NaI (5/ 45/ 5)

Le spectre de masse présenté sur la figure II.16 correspond bien à la structure de l'homopolymère proposée sur la figure II.14. En effet, l'écart de 184,18 g/mol correspondant à l'unité de répétition ($C_{12}H_{24}O$) est retrouvé entre chaque pic monoisotopique. De plus, en admettant que les oligomères ont une formule chimique du type

HO-(CH₂-CH(-(CH₂)₉-CH₃)-O)_{DP}-H, les valeurs m/z calculées pour les différents degrés de polymérisation sont les suivantes : DP = 2, m/z = 409,4 ; DP = 3, m/z = 593,5 ; DP = 4, m/z = 777,7 ; DP = 5, m/z = 961,9 ; DP = 6, m/z = 1146,1 ; DP = 7, m/z = 1330,3. Ces valeurs sont en très bon accord avec celles obtenues expérimentalement : 409,3, 593,6, 777,8, 961,9, 1146,1 et 1330,3. Ainsi la distribution en masse s'étend de DP = 2 à DP = 7. D'autres pics sont également détectés et sont pour la plupart identiques à ceux du spectre précédent (voir paragraphe 3.1.2.3).

Certains paramètres de la synthèse peuvent permettre de limiter la formation des oligomères d'époxyde. On peut citer la température, le choix de la base et la qualité du solvant organique. Dans ce qui suit, nous comparerons les différentes procédures de synthèse et leur influence sur le taux de substitution du dextrane ainsi que sur la formation d'oligomères d'époxyde.

Les essais de modification réalisés en milieu diphasique avaient montré qu'en effectuant la réaction à température ambiante il était possible de réduire significativement la quantité d'oligomères formés. Les taux de substitution des produits obtenus en effectuant la synthèse à température ambiante sont compilés dans le tableau II.12.

Tableau II.12 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant le TBAOH à température ambiante.

Nom du copolymère	Rapport molaire ^a	τ (%) ^b	Rendement massique de récupération (%) ^c	Masse d'homopolymère (g)
DexC10 ₂	0,3	2	80	0,089
DexC10 ₁₅	0,6	15	72	0,089
DexC10 ₃₂	1,0	32	61	1,326

a : calculé sur la base des quantités de départ 1,2-époxydodécane / unité glucose

b : τ = taux de substitution déterminé par RMN ¹H après purification à l'extracteur de Soxhlet

c : calculé sur la base de quantité de polymère récupérée par rapport à la quantité théorique de DexC _{τ} qu'on devrait obtenir après purification au Soxhlet.

Les dérivés hydrophobes du dextrane ainsi synthétisés ont des taux de substitution (τ < 32 %) nettement moins élevés que ceux obtenus à 50 °C avec la base TBAOH. Toutefois, ce n'est que pour un rapport molaire 1,2-époxydodécane par unité glucose de 100 % qu'on observe une quantité significative d'homopolymère.

3.3 Synthèse de dérivés du dextrane (DexC10_r) en milieu organique monophasique, en présence de *t*-BuOK

3.3.1 Mise au point des conditions de réaction

Nous avons cherché à limiter la réaction parasite consommant l'époxyde, en modifiant la nature de la base employée pour la synthèse. Le tertibutanolate de potassium (*t*-BuOK) semble être un candidat intéressant. En effet, le *t*-BuOK est plus fortement encombré que le TBAOH et possède un caractère nucléophile peu prononcé par rapport au TBAOH. La polymérisation anionique en chaîne du 1,2-époxydodécane pourrait être limitée. De plus, son utilisation permet de s'affranchir de l'étape de lyophilisation nécessaire lors de l'utilisation de TBAOH. Cependant le *t*-BuOK est très sensible à la présence d'eau. Nous avons d'abord réalisé la synthèse des dérivés du dextrane dans le DMSO commercial. Les conditions expérimentales sont les suivantes :

Protocole expérimental 6 :

5 g de dextrane sont dissous dans 100 mL de DMSO commercial à 50 °C sous courant d'azote. La quantité de *t*-BuOK nécessaire est ajoutée. Cette dernière dépend du rapport molaire 1,2-époxydodécane par unité glucose ajoutée. Le rapport molaire *t*-BuOK / 1,2-époxydodécane est fixé à 1,5. Après ajout de l'époxyde, le mélange est maintenu sous agitation durant 48 h à 50 °C.

Le schéma réactionnel est donné dans la figure II.17.

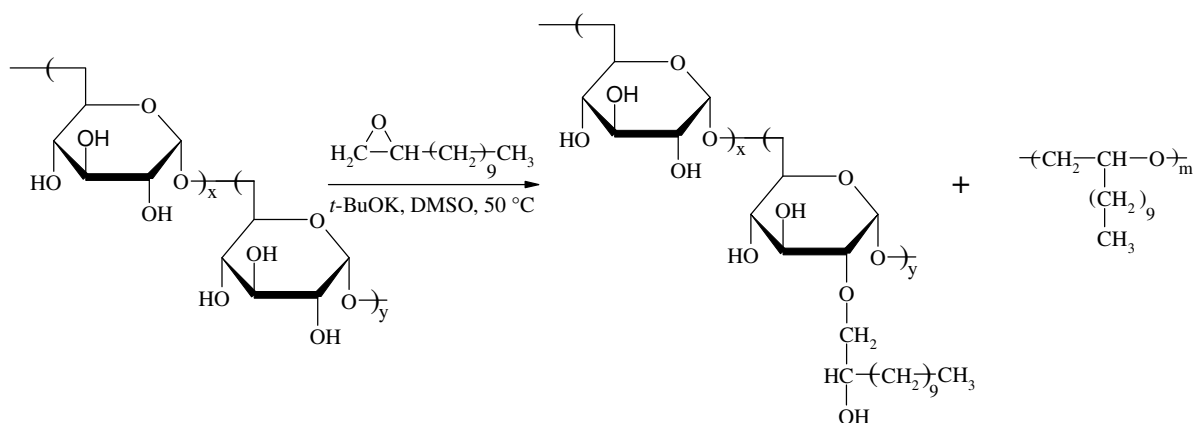


Figure II.17 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane, DexC10_r, obtenus après fixation de 1,2- de 1,2-époxydodécane sur le dextrane T40 en présence de tertibutanolate de potassium (*t*-BuOK) en milieu organique homogène avec polymérisation partielle de l'époxyde.

La réaction de substitution nucléophile du dextrane sur l'époxydodécane se produit aisément en milieu basique, en une seule étape. Cependant, le dérivé du dextrane se forme avec l'homopolymère de l'époxyde. Bien que le tertibutanolate de potassium soit moins

nucléophile que le TBAOH ou la soude, il provoque l'amorçage de la polymérisation anionique de l'époxyde.

Nous avons suivi une procédure de purification identique à celle décrite au paragraphe 3.1.1. Le milieu réactionnel est dialysé contre un mélange eau / éthanol ((50/50) v/v) durant une semaine et finalement contre de l'eau osmosée durant une autre semaine. Durant ces étapes, nous avons observé la présence d'huile qui s'avère être de l'époxydodécane qui n'a pas réagi. La dialyse ne permet pas d'éliminer entièrement l'époxydodécane en particulier lorsque le rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose est supérieur à 0,6. Le mélange de polymères et d'époxyde est récupéré par lyophilisation puis analysé par RMN ^1H dans le DMSO deutérié. Le mélange est ensuite purifié à l'aide d'un extracteur de Soxhlet (lavage du solide par l'éthanol à reflux) pour séparer le copolymère de l'époxydodécane.

3.3.2 Modification du dextrane par l'époxyde dans le DMSO commercial

Les taux substitution déterminés à l'issue de l'étape de dialyse ($\tau_{\text{mél}}$) et après le lavage dans l'extracteur de Soxhlet (τ) à partir de différentes proportions d'époxydodécane sont rassemblés dans le tableau II.13.

Tableau II.13 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant le *t*-BuOK.

Expérience	Nom du copolymère	Rapport molaire ^a	$\tau_{\text{mél}}$ (%) ^b	τ (%) ^c	Rendement massique de récupération (%) ^d
1	DexC10 ₆	0,3	15	6	62
2	DexC10 ₁₅	0,6	36	21	51
3	DexC10 ₃₃	1,0	55	33	79
4	DexC10 ₄₈	2,0	128	48	61

a : calculé sur la base des quantités de départ 1,2-époxydodécane / unité glucose

b : $\tau_{\text{mél}}$ = taux du mélange (DexC10 _{τ} et 1,2-époxydodécane) déterminé par RMN ^1H avant purification à l'extracteur de Soxhlet

c : τ = taux de substitution déterminé par RMN ^1H après purification à l'extracteur de Soxhlet

d : calculé sur la base de quantité de polymère récupérée par rapport à la quantité théorique de DexC _{τ} qu'on devrait obtenir après purification au Soxhlet.

Les dérivés du dextrane synthétisés avec le *t*-BuOK dans le DMSO commercial ont des taux de substitution nettement moins élevés que ceux obtenus précédemment, à rapport

molaire 1,2-époxydodécane par unité glucose équivalent. Ceci peut s'expliquer de la manière suivante : la base *t*-BuOK est extrêmement hygroscopique et se désactive au cours du temps pour donner l'alcool tertiaire correspondant. Par conséquent, peu d'unités glucose du dextrane sont sous forme alcoolate et réagissent sur l'époxyde.

La figure II.18 présente l'évolution du taux de mélange $\tau_{\text{mél}}$ de copolymère et d'époxydodécane avant purification à l'extracteur de Soxhlet et les taux de substitution après purification à l'extracteur de Soxhlet en fonction du rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose utilisé.

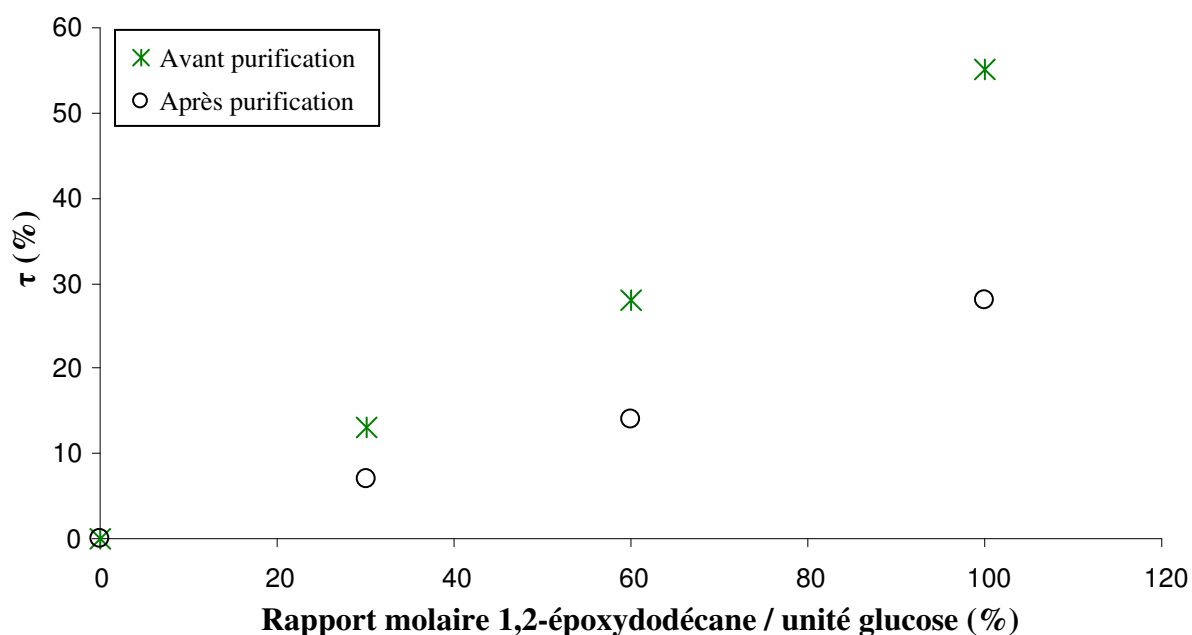


Figure II.18 : Taux de substitution des dextrans amphiphiles en fonction de la quantité d'époxyde ajoutée. Les taux de mélange $\tau_{\text{mél}}$ de copolymère et d'époxydodécane sont mesurés avant purification à l'extracteur de Soxhlet et les taux de substitution sont mesurés après purification à l'extracteur de Soxhlet. Le rapport *t*-BuOK / 1,2-époxydodécane est fixé à 1,5.

Nous observons que les taux de substitution des dextrans amphiphiles obtenus après le lavage dans l'extracteur de Soxhlet sont nettement inférieurs à ceux obtenus après la dialyse.

La quantité d'homopolymère n'a pas pu être estimée avec précision à cause de l'époxydodécane présent sous forme d'huile. Les quantités recueillies d'homopolymère et d'époxyde sont compilées dans le tableau II.14.

Tableau II.14 : Quantité de mélange d'époxydodécane et d'homopolymère recueillie après purification à l'extracteur de Soxhlet des dérivés hydrophobes du dextrane synthétisés avec la base *t*-BuOK (avec un rapport molaire *t*-BuOK / 1,2-époxydodécane de 1,5).

Rapport molaire 1,2 époxydodécane / unité glucose	Masse du mélange (g)	Aspect
0,3	0,425	Pâteux
0,6	0,69	Huile + précipité
1,0	3,544	Huile + précipité
2,0	9,401	Huile + précipité

Ainsi, nous récupérons de grandes quantités d'époxyde qui n'a pas réagi pour des rapports molaires 1,2 époxydodécane / unité glucose supérieurs à 0,6.

Le spectre RMN ^1H du mélange d'époxyde et d'homopolymère montre des signaux correspondant à l'époxydodécane ainsi que ceux correspondant à l'homopolymère. D'autres signaux sont présents mais leurs attributions restent complexes. Malheureusement aucun de ces composés n'a pu être séparé.

En utilisant le tertibutanolate de potassium à la place du TBAOH, la polymérisation de l'époxydodécane est donc observée en petite quantité et ce même pour des rapports d'époxyalcane par unité glucose élevés.

Dans la littérature, la polymérisation d'époxyde a déjà été décrite pour obtenir un homopolymère d'époxyalcane. Le tertibutanolate est alors utilisé pour amorcer la polymérisation anionique par ouverture de cycle de l'époxyde. A l'instar des oxyranes optiquement actives, Haubenstock et coll. ^[18] ont obtenu des composés de masses molaires moyennes en masse comprise entre 2000 g/mol et 5000 g/mol. Allgaier et coll. ^[19] ont effectué la polymérisation d'époxyalcane de longueur de chaînes hydrocarbonées variées. Ils ont obtenus des blocs de copolymères amphiphiles de fortes masses molaires.

Nous n'avons donc pas empêché la polymérisation de l'époxyde en faisant le choix de cette base bien qu'elle soit moins nucléophile que le TBAOH et la soude. De plus, l'utilisation du tertibutanolate de potassium n'a pas favorisé la réaction de l'époxyde sur le dextrane comme dans le cas du TBAOH.

3.3.3 Modification du dextrane par l'époxyde dans le DMSO anhydre

Nous avons alors choisi de travailler sous courant d'azote en milieu anhydre. Pour ce faire, le DMSO a été séché sur CaH_2 , puis distillé sous atmosphère inerte. Le rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose a été fixé à 0,6. Le taux de substitution est, à plusieurs reprises, quasiment identique à celui obtenu en utilisant le DMSO commercial. Ces conditions expérimentales n'ont malheureusement pas permis d'obtenir un meilleur taux de substitution.

Nous avons donc choisi de travailler toujours dans le DMSO anhydre avec un rapport molaire $t\text{-BuOK}$ / 1,2-époxydodécane plus élevé que précédemment. Les conditions expérimentales sont les suivantes :

Protocole expérimental 7 :

5 g de dextrane sont dissous dans 100 mL de DMSO anhydre à 50 °C sous courant d'azote. La quantité de $t\text{-BuOK}$ nécessaire est ajoutée. Cette dernière dépend du rapport molaire 1,2-époxydodécane par unité glucose ajouté. Le rapport molaire $t\text{-BuOK}$ / 1,2-époxydodécane est fixé à 3. Après ajout de l'époxyde, le mélange est maintenu sous agitation durant 48 h à 50 °C.

Avec un rapport molaire $t\text{-BuOK}$ / 1,2-époxydodécane fixé à 3, la majorité des fonctions hydroxyle du dextrane se trouve sous la forme alcoolate. Les taux de substitution déterminés à l'issue de l'étape de dialyse ($\tau_{\text{mél}}$) et après le lavage dans l'extracteur de Soxhlet à partir de différentes proportions d'époxydodécane sont rassemblés dans le tableau II.15.

Tableau II.15 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant le $t\text{-BuOK}$ avec un rapport molaire $t\text{-BuOK}$ / époxydodécane fixe de 3.

Expérience	Nom du copolymère	Rapport molaire ^a	$\tau_{\text{mél}}$ (%) ^b	τ (%) ^c	Rendement massique de récupération (%) ^d
1	DexC10 ₅	0,3	19	5	84
2	DexC10 ₁₄	0,6	39	14	82
3	DexC10 ₁₄	1,0	95	14	85

a : calculé sur la base des quantités de départ 1,2-époxydodécane / unité glucose

b : $\tau_{\text{mél}}$ = taux du mélange (DexC10 _{τ} et 1,2-époxydodécane) déterminé par RMN ¹H avant purification à l'extracteur de Soxhlet

c : τ = taux de substitution déterminé par RMN ¹H après purification à l'extracteur de Soxhlet

d : calculé sur la base de quantité de polymère récupérée par rapport à la quantité théorique à obtenir en DexC _{τ}

Les taux de substitution obtenus sont faibles par rapport aux cas précédents. L'ajout de base avec un rapport molaire fixé à 3 n'a pas permis d'augmenter le taux de substitution, en particulier pour un rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose de 1,0.

La figure II.19 présente l'évolution du taux de mélange $\tau_{\text{mél}}$ de copolymère et d'époxydodécane avant purification à l'extracteur de Soxhlet et les taux de substitution après purification à l'extracteur de Soxhlet en fonction du rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose utilisé.

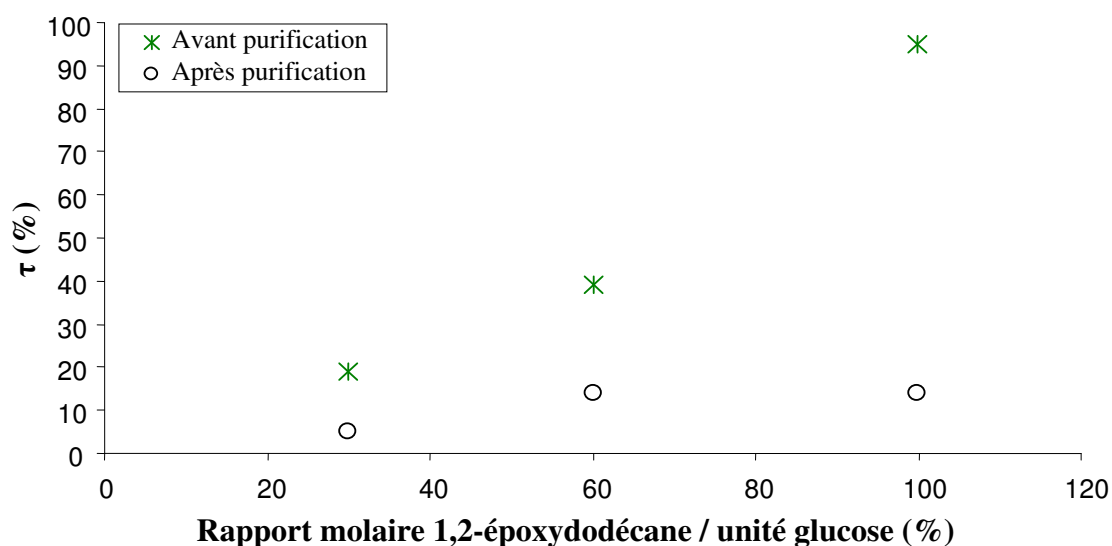


Figure II.19 : Taux de substitution des dextranes amphiphiles en fonction de la quantité d'époxyde ajoutée. Les taux de mélange $\tau_{\text{mél}}$ de copolymère et d'époxydodécane sont mesurés avant purification à l'extracteur de Soxhlet et les taux de substitution sont mesurés après purification à l'extracteur de Soxhlet. Le rapport $t\text{-BuOK}$ / 1,2-époxydodécane est fixé à 3.

Ainsi, la quantité de $t\text{-BuOK}$ n'a pas d'influence dans ce cas sur le greffage de 1,2-époxydodécane sur le dextrane.

Avec la base $t\text{-BuOK}$, on ne greffe pas davantage d'époxydodécane sur le dextrane et une grande partie de l'époxyde est récupérée dans le mélange. Ceci est visible notamment pour des rapports molaires 1,2-époxydodécane par unité glucose de 1,0 et 2,0. Par ailleurs, ces résultats indiquent que l'époxydodécane possède une faible réactivité.

3.4 Etude de la dégradation du dextrane

Nous avons étudié la stabilité du dextrane dans les conditions de synthèse choisies, notamment à 50 °C. Nous suivons la cinétique de dégradation du dextrane en milieu

organique basique à 50 °C en présence des deux bases TBAOH et *t*-BuOK. Les conditions expérimentales sont les suivantes :

Protocole expérimental 8 :

Cas du TBAOH : 2,5 g de dextrane sont dissous dans 50 mL d'eau. 15,5 mL de solution de TBAOH, correspondant à la quantité de base introduite pour un rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose de 100 %, sont ajoutés au milieu. Le milieu réactionnel est maintenu 1 h sous agitation à température ambiante puis lyophilisé. Le solide récupéré est dissous dans 50 mL de DMSO à 50 °C et la solution est maintenue 96 h sous agitation.

Cas du *t*-BuOK : 2,5 g de dextrane sont dissous dans 50 mL de DMSO commercial à 50 °C. 5,20 g de *t*-BuOK, correspondant à la quantité de base introduite pour un rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose de 100 %, sont ajoutés au milieu. Le milieu réactionnel est maintenu 48 h sous agitation à 50 °C.

Dans les deux cas, le milieu réactionnel est dialysé contre un mélange eau / éthanol ((50/50) v/v) durant une semaine et finalement contre de l'eau osmosée durant une autre semaine. Une autre solution de DMSO avec du dextrane dissous est dialysée dans ces conditions et servira de référence. Chaque polymère est récupéré par lyophilisation puis dissous dans l'éluant (solution aqueuse de NaNO₃ (0,1 mol/L) / NaN₃ (0,2 g/L) préparée avec de l'eau milli-Q) à une concentration de 5 g/L. Les masses molaires moyennes en masses du polymère sont déterminées selon la méthode de Zimm par chromatographie d'exclusion stérique couplée à la diffusion de la lumière multi-angle.

La figure II.20 décrit l'évolution de la masse molaire moyenne en masse du dextrane déterminée par SEC-MALLS.

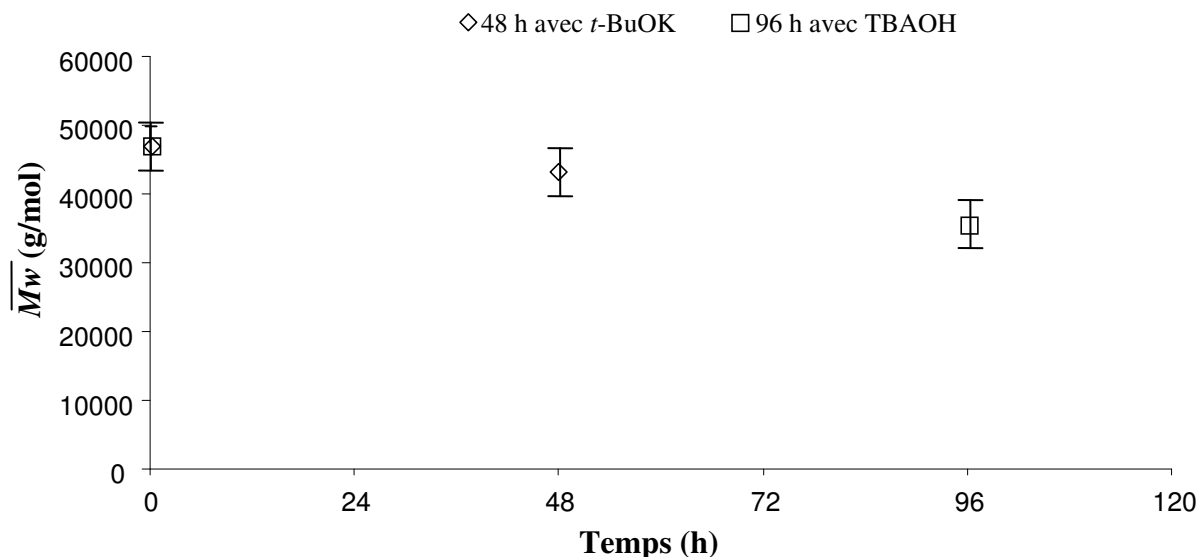


Figure II.20 : Suivi de la cinétique de dégradation du dextrane par SEC-MALLS avec différentes bases à 50 °C.

Les temps choisis correspondent aux conditions de synthèses utilisées pour ces deux bases. Au temps $t = 0$ h, 48 h et 96 h, le dextrane a été dialysé afin d'éliminer les petites masses molaires moyennes. Le dextrane se dégrade légèrement par hydrolyse des liaisons éthers dans les conditions de synthèse. La perte de masse molaire en masse est de l'ordre de 8

% avec le *t*-BuOK en 48 h et de l'ordre de 25 % avec le TBAOH en 96 h. Bien que significative, la dégradation du dextrane en milieu organique basique est nettement moins importante que celle observée en milieu aqueux basique où de plus faibles masses molaires moyennes $\overline{M}_w$ et $\overline{M}_n$ sont obtenues (voir le paragraphe 3.1.6).

4. Etude de la solubilité des DexCn_τ en milieu aqueux et organique

Au laboratoire, des études de solubilité, ont été réalisées sur les dérivés du dextrane modifiés par des chaînes alkyles (C6 et C10) ^[4, 20] ou par des groupements aromatiques (PGE) ^[5]. Ces études ont été approfondies à l'aide de la viscosimétrie capillaire en solution aqueuse ^[14, 20]. Le comportement de ces dérivés en solution dépend de la concentration en dextrane modifié ainsi que de la température ^[21].

Nous avons étudié la solubilité de nos produits dans divers solvants organiques ou polaires. Les composés dont le taux de substitution est inférieur à 30 %, sont hydrosolubles et ceux dont τ est supérieur sont organosolubles. Une partie des résultats visuels compilée dans le tableau II.16 concerne la solubilité de quelques dérivés du dextrane ayant des taux de substitution inférieurs à 30 % avec des concentrations allant de 1 g/L à 50 g/L.

Tableau II.16 : Solubilité dans l'eau des dextrans amphiphiles synthétisés en milieu aqueux

Solvant	Nom du copolymère	Test de solubilité ^a
H ₂ O	DexC4 ₈	+ +
	DexC4 ₁₀	+ +
	DexC6 ₁₂	+ +
	DexC6 ₃₀	+ +
	DexC10 ₁₀	+ +
	DexC10 ₁₅	+ +
	DexC10 ₂₅	+/-

^a : + +, solution limpide; +/-, solution limpide jusqu'à 20 g/L et trouble à partir de 30 g/L

Pour ces essais de solubilité dans l'eau, les polymères employés sont des dextrans modifiés en milieu diphasique. Cependant, quelle que soit la voie de synthèse utilisée, les

dérivés du dextrane ont le même comportement en milieu aqueux pour des taux de modification similaires.

L'autre partie compilée dans le tableau II.17 concerne la solubilité de quelques composés organosolubles avec des concentrations allant de 1 g/L à 80 g/L. Les dextrans modifiés utilisés pour ces essais ont été synthétisés en milieu organique.

Tableau II.17 : Solubilité des dextrans amphiphiles synthétisés en milieu organique.

<i>Solvant</i>	<i>DexC10₅₂</i>	<i>DexC10₈₀</i>	<i>DexC10₁₃₇</i>	<i>DexC10₁₆₄</i>
Acétate d'éthyle	--	--		--
Ether diéthylique	--	--		--
Acétonitrile	--	--		--
Triacétate glycérol				--
Ether de pétrole	--	--		--
Dioxanne ^b			++	++
Tétrahydrofurane			++	++
Dichlorométhane ^b				++
Chloroforme ^b				++

a : ++, solution limpide; --, composé insoluble ; en grisé, solubilité non testée

b : solvant utilisé tel quel ou saturé d'eau

Il faut enfin noter que tous les dextrans modifiés préparés au cours de ce travail, quel que soit leur taux de substitution (jusqu'à 164 %), présentent une très bonne solubilité dans le DMSO (jusqu'à 80 g/L).

5. Etude du comportement en solution par viscosimétrie capillaire

5.1 Rappels théoriques

La viscosimétrie capillaire est une technique permettant de déterminer les caractéristiques géométriques des pelotes macromoléculaires dans un solvant donné et à une température donnée. L'écoulement laminaire d'une solution diluée en polymère est perturbé par la présence des chaînes macromoléculaires qui provoque l'accroissement de la viscosité de la solution par rapport à celle du solvant pur. Par conséquent, le temps d'écoulement dans

un capillaire augmente avec la viscosité de la solution de macromolécules qui est directement reliée à sa concentration et aux caractéristiques géométriques des espèces dissoutes. En effet, en régime laminaire, la loi de Poiseuille donne dans un capillaire :

$$t = \frac{8\eta l V}{\pi r^4 \Delta P} \quad \text{Equation II.2}$$

Avec l , la longueur du capillaire ; R , le rayon du capillaire ; V , le volume de solution ; $\Delta P = \rho g \Delta h$, la perte de charge à travers le tube.

Ainsi, on obtient directement :

$$\eta = K \rho t \quad \text{Equation II.3}$$

Où K est une constante dépendant de la géométrie du tube capillaire. Deux approximations sont classiquement effectuées à ce niveau et qui sont raisonnables pour des solutions diluées : d'une part la masse volumique ρ est admise indépendante de la concentration et égale à celle du solvant pur, d'autre part la solution est admise avoir un comportement newtonien de sorte que la viscosité obtenue par cette technique peut être assimilée à la viscosité extrapolée à très faible vitesse de cisaillement.

Dans ces conditions, les viscosités réduites et inhérentes se définissent par :

$$\eta_{red} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 \cdot C} = \frac{t - t_0}{t_0 \cdot C} \quad \text{Equation II.4}$$

$$\eta_{inh} = \frac{1}{C} \ln\left(\frac{\eta}{\eta_0}\right) = \frac{1}{C} \ln\left(\frac{t}{t_0}\right) \quad \text{Equation II.5}$$

Pour des concentrations faibles, il est possible d'exprimer ces deux grandeurs par :

$$\eta_{red} = [\eta] + k_H [\eta]^2 C + \dots \quad \text{Equation II.6}$$

$$\eta_{inh} = [\eta] - k'' [\eta]^2 C + \dots \quad \text{Equation II.7}$$

Par mesure des temps d'écoulement, on accède à la viscosité intrinsèque $[\eta]$ du polymère et au coefficient de Huggins k_H décrivant le comportement du polymère dans un solvant donné. Ce coefficient de Huggins, k_H est d'autant plus faible que les interactions entre le solvant et la macromolécule sont favorables. Lorsque $0,3 \leq k_H \leq 0,8$ le polymère est dans un

bon solvant. Au contraire, k_H est d'autant plus élevé quand les interactions entre les chaînes macromoléculaires sont favorisées. Le polymère se trouve alors dans un solvant médiocre et k_H peut être supérieur à 1. C'est souvent le cas pour les polymères amphiphiles en solution dans l'eau.

Ainsi, des mesures de viscosimétrie capillaire sont une façon relativement simple d'évaluer le comportement en solution d'un polymère donné. Dans le cas de macromolécules rassemblant des éléments structuraux aussi différents que des polysaccharides modifiés par des groupements hydrocarbonés aliphatiques, les informations obtenues permettent de juger (dans la mesure du possible) du poids relatif des différentes interactions impliquées.

Protocole expérimental 9 :

Pour préparer une solution mère de dérivé du dextrane organosoluble : 2,5 g de DexC10₁₆₂ sont dissous dans 50 mL de solvant organique (CHCl₃ ou THF ou DMSO) mis sous agitation durant 6 h. Les solutions de concentrations différentes en DexC10₁₆₂ sont préparées par dilution successive de la solution mère qui est filtrée sur une membrane de PTFE d'une porosité de 0,2 µm. Des extraits secs ont été réalisés sur ces solutions afin de déterminer la concentration effective après filtration. Pour le CHCl₃ et le THF, les extraits secs sont réalisés en plaçant les échantillons dans une étuve à 100 °C. Les extraits secs des solutions préparées dans le DMSO ont été effectués par dialyse puis lyophilisation. Les mesures de viscosités des solutions de polymère ont été effectuées avec un viscosimètre automatique TL.1 (Sematech) muni d'un capillaire de type Ostwald (diamètre de 0,46 mm). La température est maintenue à 25 °C par bain thermostaté. 3 mL d'échantillon sont introduits dans le viscosimètre et une moyenne sur 8 mesures successives est effectuée.

5.2 Résultats antérieurs obtenus avec des dextrans modifiés

Les résultats disponibles sur les dérivés amphiphiles du dextrane concernent essentiellement leur comportement en solution dans l'eau et dans le DMSO. Rotureau et coll. [4, 5, 22] ont étudié le comportement des dextrans modifiés (DexP_τ, DexC6_τ, DexC10_τ) par viscosimétrie capillaire, en particulier en solution aqueuse. La viscosité intrinsèque $[\eta]$ est plus faible que celle du dextrane non modifié et cela d'autant plus que le taux de substitution du dextrane modifié est élevé [5]. Cependant l'évolution des coefficients de Huggins k_H peut être différente selon le groupement greffé. En effet, Rotureau et coll. [4] et Rouzes et coll. [23] ont respectivement montré que k_H augmentait pour les DexC6_τ et DexP_τ quand le taux de substitution augmente, ce qui traduit que le polymère est de moins en moins dans un bon solvant. Dans le cas des DexC6_τ, pour de faibles concentrations (domaine dilué), les interactions hydrophobes intramoléculaires sont favorisées tandis que pour des concentrations supérieures à la concentration d'association C^{ass} (domaine semi-dilué) ce sont les interactions

intermoléculaires qui sont prédominantes. De plus, ils ont observé par diffusion de lumière qu'il se forme des agrégats même en solution diluée et ce d'autant plus que le taux de substitution augmente ^[4, 24]. Ainsi, la faible viscosité intrinsèque obtenue avec des dextrans modifiés traduit d'abord la formation d'objets compacts en solution aqueuse, ces objets n'étant pas nécessairement des macromolécules isolées mais parfois des agrégats compacts d'une dizaine de macromolécules. Dans le cas des DexC10_τ, la compétition entre les associations intramoléculaires et intermoléculaires est plus significative. Même pour de faibles concentrations, le DexC10_τ a un comportement de type ségrégatif, ce qui indique que les interactions polymère-polymère sont favorisées. Lorsque le taux de substitution atteint 20 %, les macromolécules forment des agrégats compacts dont le comportement viscosimétrique se rapproche de celui d'une suspension de particules.

L'effet de la force ionique dépend fortement de la nature du substituant hydrophobe. Plus le groupement greffé est apolaire, plus l'effet est important et conduit à un renforcement de l'effet hydrophobe (conformations plus compactes, tendance à l'association plus accentuée) ^[5].

En solution dans le DMSO, les caractéristiques viscosimétriques du dextrane modifié neutre sont similaires à celles du dextrane T40 ^[25]. Ces résultats indiquent que la conformation du polysaccharide non modifié est identique à celle du polysaccharide modifié. Pour les DexP_τ plus particulièrement, à fort taux de substitution, le DMSO demeure un bon solvant et l'augmentation du taux de substitution entraîne une faible diminution de la viscosité intrinsèque.

5.3 Comportement des DexC10_τ en solution dans l'eau

Le comportement en solution aqueuse de dérivés amphiphiles du dextrane ayant été bien étudié précédemment au laboratoire, il n'est pas question ici de reprendre ce point de façon détaillée. Nous nous sommes limités à des mesures en solution aqueuse à 25 °C dans le but de comparer les caractéristiques viscosimétriques de dérivés amphiphiles hydrosolubles du dextrane obtenus par les deux voies de synthèse présentée, en milieu organique et en milieu diphasique aqueux (tableau II.18).

Tableau II.18 : Viscosité intrinsèque $[\eta]$ et coefficient de Huggins k_H de différents dérivés hydrosoluble du dextrane, en solution aqueuse à 25 °C.

Polymère	Synthèse	$[\eta]$ (mL/g)	k_H	$[\eta]_0$ (mL/g) ^a
DexC10 ₂	aqueuse	19,3	0,3	17,5
DexC10 ₄	aqueuse	19,5	0,5	17,5
DexC10 ₁₀	aqueuse	103,0	1,2	17,5
DexC10 ₁₀	organique	9,8	3,1	21,6

a : Viscosité intrinsèque du dextrane précurseur estimée d'après la relation de Ioan et al.^[26] en tenant compte de la réduction de masse molaire durant la réaction

Le DexC10₁₀ synthétisé en milieu organique (DMSO) en présence de *t*-BuOK présente un comportement en solution aqueuse typique des polymères amphiphiles associatifs et proche de celui décrit dans des travaux antérieurs^[4]. La concentration critique d'association a été déterminée égale à 20 g/L.

Les trois polymères préparés en milieu diphasique aqueux présentent des propriétés assez nettement différentes. En particulier, le DexC10₁₀ préparé en milieu aqueux conduit à une valeur très élevée de la viscosité intrinsèque qui ne peut s'interpréter que comme traduisant la formation d'agrégats. Le même phénomène pourrait aussi justifier les valeurs obtenues avec les deux autres polymères préparés en milieu aqueux ($\tau = 2$ et 4 %). Il semble donc que la voie de synthèse employée pour modifier le dextrane par l'époxydodécane ne soit pas sans conséquence sur les caractéristiques hydrodynamiques des polymères obtenus lorsqu'ils sont en solution aqueuse. Ce point nécessite clairement plus de développements expérimentaux pour dégager des tendances claires et des interprétations solides. Du fait des limitations rencontrées avec la modification en phase aqueuse, nous n'avons pas poursuivi plus avant l'étude de cette famille de dérivés du dextrane.

5.4 Mesures viscosimétriques des solutions de DexC10₁₆₂

Les dérivés du dextrane ayant des taux de substitution supérieurs à 100 % présentent des solubilités significatives dans des solvants tels que le THF ou encore le chloroforme. De telles propriétés de solubilité ont déjà été observées au laboratoire dans le cas de copolymères greffés ayant une chaîne principale de dextrane et des chaînes latérales de poly(acide lactique)^[27]. Cependant, actuellement aucune donnée viscosimétrique n'est disponible au sujet de

polysaccharides modifiés et solubles en solvant organique peu polaire. C'est pour cela que nous avons souhaité acquérir de telles informations.

Le comportement en solution organique du DexC10₁₆₂ a été étudié dans trois solvants : le chloroforme, le THF et le DMSO. Les figures II.21, II.22 et II.23 présentent respectivement les résultats obtenus avec le CHCl₃, le THF et le DMSO. Les droites obtenues pour l'évolution de la viscosité réduite η_{red} et de la viscosité inhérentes η_{inh} sont correctes.

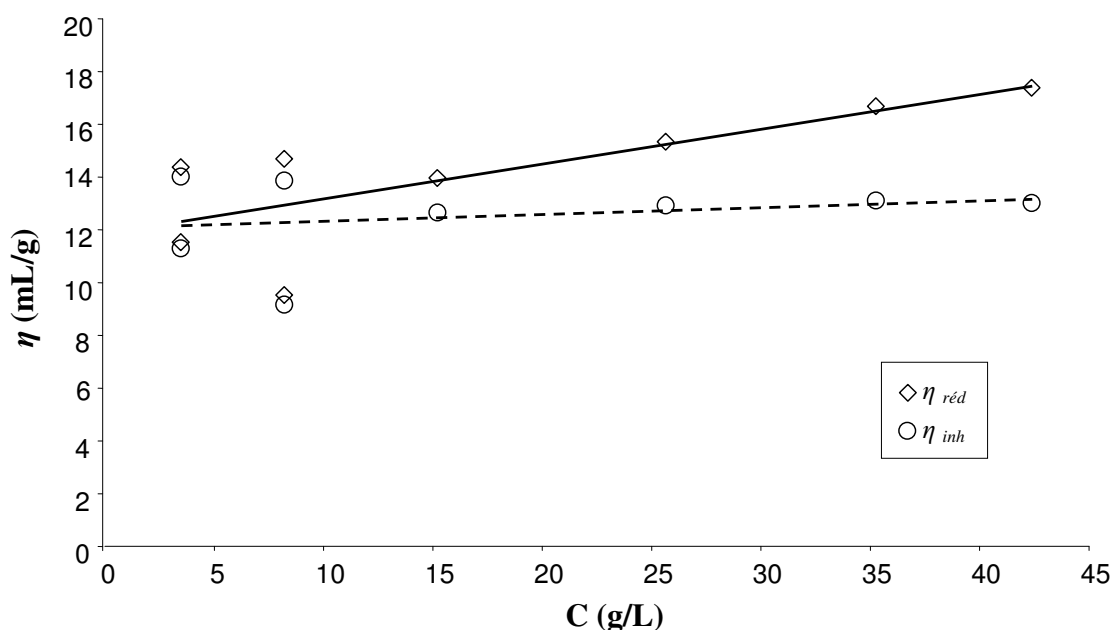


Figure II.21 : Evolution de la viscosité de DexC10₁₆₂ dans le CHCl₃ en fonction de la concentration en polymère à 25 °C.

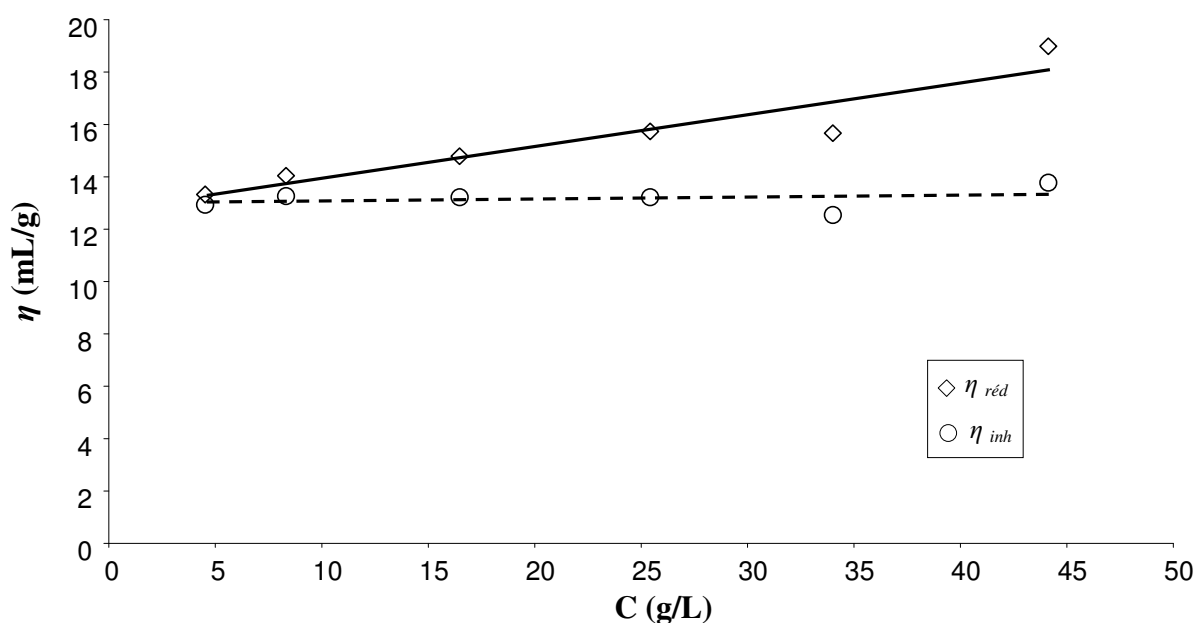


Figure II.22 : Evolution de la viscosité de DexC10₁₆₂ dans le THF en fonction de la concentration en polymère à 25 °C.

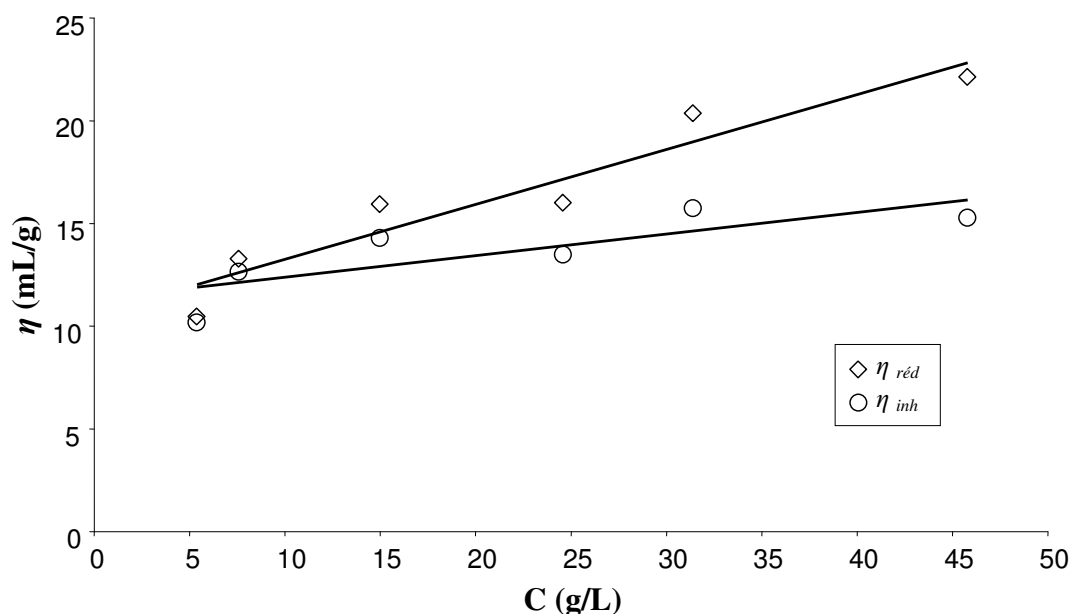


Figure II.23 : Evolution de la viscosité de DexC10₁₆₂ dans le DMSO en fonction de la concentration en polymère à 25 °C.

Dans le cas du chloroforme, nous observons qu'aux faibles concentrations la viscosité réduite mesurée varie peu. En effet, les temps d'écoulement mesurés sont proches du temps d'écoulement du solvant, ce qui entraîne lors du calcul une incertitude sur la valeur de la viscosité réduite.

Nous avons rassemblé dans le tableau II.19 les viscosités intrinsèques et les coefficients d'Huggins des solutions du DexC10₁₆₂ dans les trois solvants : CHCl₃, le THF et le DMSO.

Tableau II.19 : Viscosité intrinsèque $[\eta]$ et coefficient de Huggins k_H du DexC10₁₆₂ en solution organique à 25 °C.

Solvant	$[\eta]$ (mL/g)	k_H
CHCl ₃	11,9	0,9
THF	12,7	0,7
DMSO	10,6	2,4

Les valeurs de viscosité intrinsèque obtenues sont relativement proches les unes des autres, mais les disparités sont plus importantes pour le coefficient de Huggins. En particulier il faut noter la valeur élevée de k_H pour le DMSO. Pour commenter davantage ces valeurs, il

est utile de remarquer que le DMSO est le seul des trois solvants à dissoudre le dextrane natif. Si l'on considère les masses molaires moyenne en masse et en nombre de l'échantillon initial et que l'on utilise la relation de Mark-Houwink proposée pour le dextrane en solution dans le DMSO à 25 °C ^[28], en tenant compte de la dégradation des chaînes, on obtient une valeur de viscosité intrinsèque égale à 23,1 mL/g. Cette valeur est à comparer à celle trouvée pour le DexC10₁₆₂ soit 10,6 mL/g. Ceci indique que la fixation de groupements hydrocarbonés sur la chaîne de dextrane diminue notablement ses interactions avec un solvant polaire comme le DMSO. La valeur élevée du coefficient de Huggins s'interprète de la même façon. Dans le cas des deux autres solvants, THF et chloroforme, les valeurs de viscosité intrinsèque sont similaires, ce qui indique une conformation plutôt contractée des pelotes macromoléculaires. Cependant, le coefficient de Huggins, pour les deux solvants, indique une faible tendance des macromolécules à interagir entre elles. Ceci peut s'interpréter comme suit. D'une part, la fixation de groupements hydrocarbonés apolaires sur les chaînes de dextrane permet une solvation par le THF et le chloroforme, ce qui explique la faible tendance à l'auto-association des macromolécules. D'autre part, la chaîne principale de dextrane n'étant pas solvatée ni par le THF, ni par le chloroforme, celle-ci adopte une conformation globulaire compacte qui est à l'origine des faibles viscosités intrinsèques obtenues.

Dans le cas du chloroforme, nous avons pu déterminer la concentration limite à partir de laquelle le polymère ne se dissout plus et elle est égale à environ 65 g/L.

6. Adsorption aux interfaces liquide-liquide

Les travaux précédents du laboratoire ont exploré de façon approfondie les propriétés tensioactives des dextrans amphiphiles hydrosolubles ^[5]. Des données sont disponibles pour différents types de groupements hydrocarbonés et avec des taux de substitution allant jusqu'à 30 %. Il a été démontré que les dextrans amphiphiles présentaient des propriétés tensioactives comparables à celles de tensioactifs moléculaires classiques. D'autre part, le caractère tensioactif est accru quand on augmente le taux de substitution ou bien quand on accentue le caractère hydrophobe des groupements hydrocarbonés. Ces conclusions se sont avérées vérifiées tant pour les aspects cinétiques (abaissement de la tension superficielle ou interfaciale en fonction du temps de contact) que d'équilibre (isotherme de Gibbs) ^[29].

Cependant aucune étude n'avait encore été réalisée sur le caractère tensioactif d'un dextrane fortement modifié par des groupements hydrocarbonés aliphatiques. Des résultats

ont été obtenus avec des copolymères greffés comportant une chaîne principale de dextrane et des chaînes latérales de poly(acide lactique) à l'interface eau/dichlorométhane ^[27]. Un effet tensioactif a été démontré mais l'abaissement maximal de tension interfaciale atteint au maximum 6 mN/m pour une concentration de 10 g/L dans le dichlorométhane.

Nous avons effectué des mesures de tension interfaciale (CH₂Cl₂ / eau) pour le DexC10₁₆₄, sur une gamme de concentration massique allant de 10⁻³ g/L à 5 g/L.

La tension interfaciale a été déterminée par la méthode de l'anneau de Noüy. Cette méthode consiste à mesurer la force de traction s'exerçant sur un anneau plongeant dans le liquide. Les forces s'exerçant sur l'anneau étant les forces de gravité et superficielle, il est possible de relier la tension interfaciale à cette force de traction. Il est ainsi possible de mesurer la tension interfaciale statique par la relation suivante :

$$\gamma_{inter} = \frac{F^{max}}{4\pi R} J\left(\frac{R}{r}, \frac{\Delta\rho g R^3}{F^{max}}\right) \quad \text{Equation II.8}$$

Où γ_{inter} est la tension interfaciale ; F^{max} est une force de traction maximale, R est le rayon de l'anneau ; r est le rayon de la section de l'anneau ; $\Delta\rho$ est la différence de masse volumique et g, l'accélération de la pesanteur.

Protocole expérimental 10 :

Une solution mère de Span 80 ou de DexC10₁₆₄ à 5 g/L dans le CH₂Cl₂ est préparée 24 h avant de réaliser des solutions de concentrations différentes. Ces solutions sont obtenues par dilution successive de la solution mère. Ensuite, 20 mL de solution organique sont mis dans un cristalliseur puis 20 mL d'eau Milli-Q sont placés sur cette phase huileuse. L'anneau de Noüy (Pt/Ir, RI21, Krüss) est alors placé à l'interface entre le CH₂Cl₂ et l'eau. Nous laissons reposer la solution afin d'atteindre l'équilibre. La mesure est effectuée en enfonçant l'anneau dans la phase organique jusqu'à rupture du film interfacial. La tension interfaciale déterminée est une moyenne sur trois mesures successives.

Sur les figures II.24 et II.25, nous présentons l'abaissement de la tension interfaciale dichlorométhane / eau pour des solutions de concentrations en tensioactifs organosolubles croissantes.

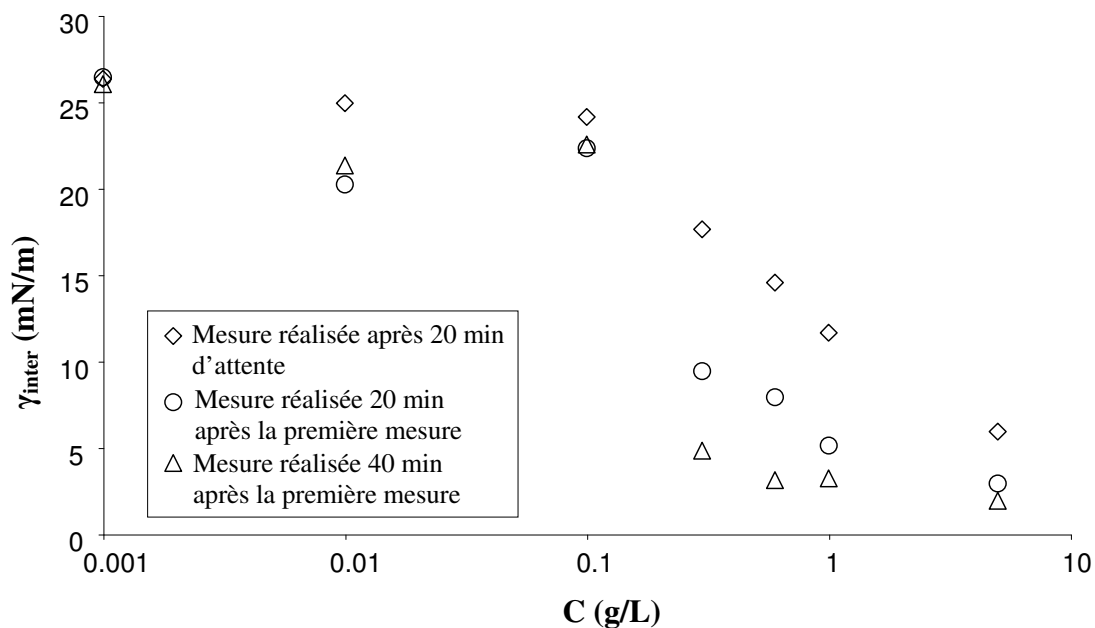


Figure II.24 : Evolution de la tension interfaciale entre le dichlorométhane et l'eau en fonction de la concentration en Span 80 à 25 °C.

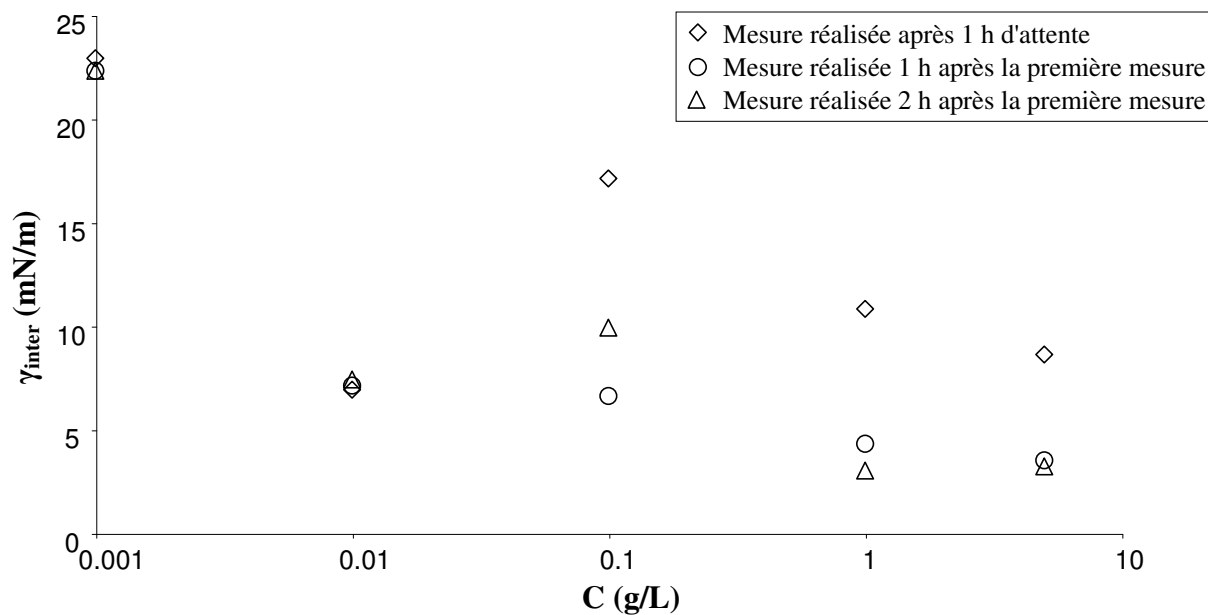


Figure II.25 : Evolution de la tension interfaciale entre le dichlorométhane et l'eau en fonction de la concentration en DexC10₁₆₄ à 25 °C.

En moyenne, la valeur de tension interfaciale entre l'eau et le dichlorométhane (qualité commerciale, utilisé sans autre purification) en absence de tensioactif est de 24 mN/m.

Dans le cas du Span 80 présenté sur la figure II.24, nous observons qu'un temps d'attente de 20 min n'est pas suffisant puisqu'on obtient des valeurs différentes pour les trois

séries de mesures. Seule l'expérience de la série 3, où le temps d'attente avant d'effectuer la mesure est de 40 min, est prise en compte. Pour la série 3, la tension interfaciale diminue très faiblement lorsque l'on augmente la concentration de Span 80 jusqu'à 0,1 g/L. Pour les concentrations inférieures, la quantité en tensioactif n'est pas suffisante pour saturer la surface. Quand la concentration de Span 80 est supérieure à 0,1 g/L, la tension interfaciale diminue de façon importante jusqu'à atteindre une valeur d'équilibre de 5 mN/m.

Dans le cas du DexC10₁₆₄ présenté sur la figure II.25, nous avons réalisé la mesure de tension interfaciale, 1 heure après avoir placé l'anneau à l'interface. Ce temps se justifie par le fait que les polymères diffusent lentement dans le milieu. Toutefois, même si l'attente entre les mesures est plus élevée que pour le Span 80, il y a toujours évolution entre les différentes séries de mesures. Les valeurs obtenues pour la concentration de 10⁻² g/L ne variant pas selon le même schéma que pour les autres concentrations, une nouvelle série de mesures a été faite (série 4, 5 et 6).

Contrairement au Span 80, la tension interfaciale commence à diminuer dès que la concentration en tensioactif atteint 10⁻² g/L. Le DexC10₁₆₄ est donc plus efficace en termes de concentration que le tensioactif moléculaire commercial. Le polymère permet d'atteindre également des valeurs de tension interfaciale inférieures à 5 mN/m. La cinétique permettant d'atteindre l'équilibre est cependant plus lente avec le polymère qu'avec le tensioactif moléculaire.

Ces résultats montrent que le dextrane modifié étudié, le DexC10₁₆₄, possède une tendance à s'adsorber à l'interface eau / dichlorométhane en provoquant une diminution de la tension interfaciale. D'autre part, nous pouvons noter que l'effet tensioactif semble plus important que celui rapporté dans le cas de copolymères greffés dextrane-g-poly(acide lactique).

7. Conclusions

Nous avons montré qu'il était possible d'obtenir une nouvelle famille de dérivés du dextrane avec un taux de substitution variant sur un large intervalle. La réaction employée implique le dextrane natif et l'époxydodécane, ce qui conduit à la fixation covalente de groupements hydrocarbonés via la formation de fonctions éther. Deux voies de synthèses ont été explorées, l'une en milieu aqueux où l'époxyde est dispersé sous agitation dans une solution basique de dextrane et l'autre en milieu organique homogène où tous les réactifs (dextrane, époxyde, base) sont dissous dans un solvant organique polaire (DMSO).

La synthèse en milieu aqueux diphasique n'a permis d'obtenir que des dérivés du dextrane avec des taux de substitution de 10 % au maximum. En effet, la réaction de polymérisation de l'époxyde est prépondérante par rapport à la modification du dextrane. Cette réaction a été mise en évidence pour l'époxydodécane mais n'est pas détectée pour des époxydes de chaînes hydrocarbonées plus courtes. Une procédure de purification du produit de réaction a été mise au point afin de séparer les oligomères d'époxyde du dextrane modifié. La formation de l'homopolymère peut être réduite en travaillant à faible température, cependant le taux de substitution du polysaccharide n'est pas significatif. Pour des synthèses réalisées à 50°C, les taux de substitution sont plus élevés que ceux obtenus à température ambiante. Cependant, nous avons observé la dégradation de la chaîne macromoléculaire du dextrane pour des températures supérieures à l'ambiante, notamment à 50 °C. Cette voie de synthèse en milieu diphasique essentiellement aqueux conserve son intérêt mais souffre de limitations avec des époxydes très hydrophobes pour lesquelles l'oligomérisation de l'époxyde semble favorisée. Le rôle du tensioactif cationique semble déterminant pour ce point, ce qui suggère que des progrès sont possibles en examinant de plus près cet aspect.

La synthèse en milieu organique a permis d'obtenir les résultats escomptés. Selon la base utilisée, les dérivés du dextrane ont des taux de substitution convenables voire élevés, en particulier pour le TBAOH. En utilisant cette base, la formation d'une petite quantité du polymère d'époxydodécane est observée uniquement pour de fortes quantités d'époxydes ajoutés. En utilisant le *t*-BuOK, les taux de substitution n'ont pu être améliorés et la formation de l'homopolymère n'a pu être évitée. Nous avons mis en évidence la faible réactivité de l'époxydodécane. Par ailleurs, les taux de substitutions obtenus sont nettement meilleurs

lorsque la synthèse est réalisée à 50 °C plutôt qu'à l'ambiante. La même procédure de purification a été appliquée aux produits issus de cette voie de synthèse, de façon à les débarrasser des oligomères d'époxydes. Cette voie de synthèse en milieu organique avait déjà été exploitée auparavant mais ici la limitation de l'eau présente dans le milieu réactionnel semble un point essentiel à l'obtention de taux de substitution supérieurs à 100 %.

Les dextranes amphiphiles hydrosolubles synthétisés en milieu organique conduisent à des propriétés viscosimétriques en milieu aqueux cohérentes avec celles qui avaient été rapportées dans des travaux antérieurs. Ce n'est pas le cas des dextranes modifiés en phase aqueuse pour lesquels la formation d'agrégats semble probable même en milieu dilué. Ce point n'a pas été étudié plus avant du fait des limitations rencontrées par la synthèse en milieu aqueux.

Par la suite, nous avons caractérisé le comportement en solution organique de dextranes très modifiés par l'époxydodécane par des mesures de viscosimétrie capillaire (DexC10₁₆₄). Les résultats obtenus dans trois solvants (DMSO, THF et chloroforme) suggèrent une conformation globulaire dans tous les cas mais avec une tendance associative uniquement dans le cas du solvant le plus polaire (DMSO).

Enfin, nous avons plus particulièrement caractérisé les propriétés tensioactives de dextranes modifiés organosolubles. Ces polymères permettent de diminuer significativement la tension interfaciale eau / dichlorométhane. Le Span 80, un tensioactif moléculaire commercial, permet d'atteindre la même valeur limite de tension interfaciale que le polymère avec une cinétique plus rapide mais avec une quantité plus importante de tensioactif.

La préparation d'émulsions directes et inverses en utilisant les dextranes amphiphiles est présentée dans le chapitre suivant. Seuls les polymères synthétisés par la deuxième voie (en milieu organique homogène) seront employés dans cette partie des travaux. En effet, c'est seulement par cette voie qu'il a été possible de préparer une famille de polysaccharides amphiphiles ayant des taux de substitution variant sur un très large intervalle.

8. Références

- [1] R. Mehvar, *Dextrans for targeted and sustained delivery of therapeutic and imaging agents*, *Journal of Controlled Release* **2000**, 69 (1), 1-25.
- [2] J.-J. Fenga, A.-J. Wanga, J. Fana, J.-J. Xub, H.-Y. Chenb, *Hydrophilic biopolymer grafted on poly(dimethylsiloxane) surface for microchip electrophoresis*, *Analytica Chimica Acta* **2010**, 658, 75-80.
- [3] T. Spychaj, A. Bartkowiak, *Polyvalent metal cation modified dextran hydrogels : non size exclusion application*, *Polymers for Advanced Technologies* **1998**, 9, 138-144.
- [4] E. Rotureau, C. Chassenieux, A. Durand, E. Dellacherie, *Neutral polymeric surfactants derived from dextrans : a study of their aqueous solution behaviour*, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2005**, 206 (20), 2038-2046.
- [5] E. Rotureau, M. Léonard, E. Marie, A. Durand, E. Dellacherie, T. A. Camesano, *From polymeric surfactants to colloidal systems (1) : Amphiphilic dextrans for emulsion preparation*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2006**, 288 (1), 62-70.
- [6] E. Rotureau, M. Léonard, E. Marie, A. Durand, E. Dellacherie, T. A. Camesano, *From polymeric surfactants to colloidal systems (2) : preparation of colloidal dispersions*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2006**, 288 (2), 131-137.
- [7] E. Rotureau, *Dextrane amphiphiles : adsorption aux interfaces liquide / liquide et application à la stabilisation d'émulsions*, *Thèse de doctorat de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, Nancy Université* **2005**.
- [8] E. Rotureau, A. Durand, E. Marie, M. Leonard, E. Dellacherie, *Amphiphilic polysaccharides : useful tools for the preparation of nanoparticles with controlled surface characteristics*, *Langmuir* **2004**, 20 (16), 6956-6963.
- [9] A. Durand, E. Dellacherie, *Neutral amphiphilic polysaccharides: chemical structure and emulsifying properties*, *Colloid and Polymer Science* **2006**, 284, 536-545.
- [10] A. Durand, *Synthesis of amphiphilic polysaccharides by micellar catalysis*, *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical* **2006**, 256, 284-289.
- [11] J. Morros, B. Levecke, M. R. Infante, *Synthesis of β -hydroxyalkyl ethers of inulin in aqueous surfactant media*, *Carbohydrate Polymers* **2010**, 82, 1168-1173.
- [12] J. C. Petzold, T. M. Herrington, *The measurement of concentration and stability of weak acids and a study of the ionisation of polysaccharides using buffer capacity curves*, *Makromolekulare Chemie* **1991**, 191, 1741-1748.

- [13] J. Gagnaire, G. Toraman, G. Descotes, A. Bouchu, Y. Queneau, *Synthesis in water of amphiphilic sucrose hydroxylalkyl ethers*, *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 2757-2760.
- [14] A. Aumelas, A. Serrero, A. Durand, E. Dellacherie, M. Leonard, *Nanoparticles of hydrophobically modified dextrans as potential drug carrier systems*, *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces* **2007**, 59, 74-80.
- [15] M. Danel, J. Gagnaire, Y. Queneau, *Interfacial aspects of the catalysis of the synthesis of amphiphilic sucrose ethers from 1,2-epoxydodacane and 1,2-epoxydodecan-3-ol in water*, *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical* **2002**, 184, 131-138.
- [16] P. Ronan, I. Adam, J. Fitremann, F. Jerome, A. Bouchu, G. Courtois, J. Barrault, Y. Queneau, *Catalytic etherification of sucrose with 1,2-epoxydodecane : investigation of homogeneous and heterogeneous catalysts*, *Comptes Rendus Chimie* **2004**, 7, 151-160.
- [17] N. Villandier, I. Adam, F. Jerome, J. Barrault, R. Pierre, A. Bouchu, J. Fitremann, Y. Queneau, *Selective synthesis of amphiphilic hydroxyalkylethers of disaccharides over solid basic catalyst. Influence of the superficial hydrophilic-lipophilic balance of the catalyst*, *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical* **2006**, 259, 67-77.
- [18] H. Haubenstock, W.-H. Yu, G. Wang, *Anionic polymerisation of optically active oxiranes. Analysis of carbon NMR spectra*, *Macromolecular Chemistry and Physics* **1998**, 199, 2465-2472.
- [19] J. Allgaier, S. Willbold, T. Chang, *Synthesis of hydrophobic poly(alkylene oxide)s and amphiphilic poly(alkylene oxide) block copolymers*, *Macromolecules* **2007**, 40, 518-525.
- [20] E. Rotureau, E. Dellacherie, A. Durand, *Viscosity of aqueous solutions of polysaccharides and hydrophobically modified polysaccharides : application of Fedors equation*, *European Polymer Journal* **2006**, 42, 1086-1092.
- [21] A. Durand, E. Dellacherie, *Aqueous solution of native and hydrophobically modified polysaccharides : temperature effect*, *Biomacromolecules* **2006**, 7, 958-964.
- [22] E. Rotureau, E. Dellacherie, A. Durand, *Concentration dependence of aqueous solution viscosities of amphiphilic polymers*, *Macromolecules* **2005**, 38, 4940-4941.
- [23] C. Rouzes, A. Durand, M. Leonard, E. Dellacherie, *Surface activity and emulsification properties of hydrophobically modified dextrans*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2002**, 253, 217-223.
- [24] A. Durand, *Aqueous solutions of amphiphilic polysaccharides : concentration and temperature effect on viscosity*, *European Polymer Journal* **2007**, 43, 1744-1753.
- [25] E. Rotureau, E. Marie, E. Dellacherie, A. Durand, *From polymeric surfactants to colloidal systems (3): neutral and anionic polymeric surfactants derived from dextran*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemical and Engineering Aspects* **2007**, 301, 229-238.

- [26] C. E. Ioan, T. Aberle, W. Burchard, *Structure properties of dextran. 2. Dilute solution*, *Macromolecules* **2000**, 33, 5730-5739.
- [27] C. Nouvel, C. Frochot, V. Sadtler, P. Dubois, E. Dellacherie, J.-L. Six, *Poly(lactide grafted dextrans: synthesis and properties at interfaces and in solution*, *Macromolecules* **2004**, 37 (13), 4981-4988.
- [28] E. Catiker, A. Güner, *Unperturbed molecular dimensions and theta temperature of dextran in dimethylsulfoxide (DMSO) solutions*, *Polymer Bulletin* **1998**, 41, 223-230.
- [29] E. Rotureau, M. Leonard, E. Dellacherie, A. Durand, *Amphiphilic derivatives of dextran : adsorption at air/water and oil/water interfaces*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2004**, 279, 68-77.

Chapitre III

Préparation d'émulsions submicroniques

Au chapitre précédent, nous avons réalisé la synthèse de dérivés du dextrane dont le taux de substitution varie sur un large intervalle. Bien que plusieurs voies de synthèse aient été examinées, nous n'utiliserons dans ce chapitre que des dextrans amphiphiles préparés par la voie en milieu organique homogène. Les dérivés hydrosolubles obtenus ($\tau \leq 30 \%$) seront utilisés pour stabiliser des émulsions directes (huile dans eau). Par ailleurs, nous avons montré que les dérivés organosolubles du dextrane ($\tau \geq 130 \%$) permettent également d'abaisser la tension interfaciale eau-huile. Nous avons donc mis à profit leurs propriétés tensioactives pour la stabilisation d'émulsions inverses (eau dans huile). Dans tout ce chapitre, l'objectif est de préparer des émulsions submicroniques qui pourraient servir à l'élaboration de dispersions colloïdales avec des applications biomédicales. Ce contexte fait que le procédé d'émulsification choisi sera la sonification.

Nous commencerons par rappeler les principaux phénomènes de vieillissement qui se produisent pendant le stockage d'une émulsion. Ceci nous conduira à des choix sur la composition des émulsions étudiées et notamment la composition de la phase dispersée tant pour les émulsions directes qu'inverses.

Ensuite, nous aborderons la fabrication d'émulsions directes stabilisées par les dérivés du dextrane hydrosolubles (τ allant de 7 à 30 %). Comme nous souhaitons faire varier la fraction volumique d'huile dispersée (hexadécane ou nujol) entre 10 et 50 %, il a été nécessaire de mettre au point une procédure d'émulsification par sonification permettant de disperser la totalité de l'huile introduite. Après optimisation des conditions opératoires, divers paramètres tels que le taux de substitution du dextrane, la fraction volumique et la nature de l'huile ont été examinés successivement. La distribution de taille des gouttes a été déterminée, immédiatement après la préparation de l'émulsion et au cours du temps. Dans le cas des dérivés organosolubles (DexC10₁₆₂ et DexC10₁₆₄), nous avons fait varier la fraction volumique de phase aqueuse entre 5 et 30 %.

Dans une dernière partie, nous avons étudié le comportement rhéologique d'émulsions directes en faisant varier la fraction volumique de la phase dispersée sur tout l'intervalle considéré (10 à 50 %). Les propriétés rhéologiques en écoulement et en oscillation ont été déterminées immédiatement après préparation des émulsions et au cours du temps. Elles ont été corrélées aux distributions de tailles de gouttes.

1. Les processus de vieillissement des émulsions

Les émulsions sont des systèmes thermodynamiquement instables qui tendent à revenir vers leur état initial, c'est-à-dire un état où les deux phases, eau et huile, sont séparées et supposées être à l'équilibre thermodynamique avec une aire interfaciale minimale. L'instabilité thermodynamique des émulsions est liée à l'importante création d'interface qui accompagne leur formation (composante enthalpique) et qui n'est pas compensée par le mélange des deux phases (composante entropique). La cinétique d'évolution spontanée des émulsions résulte de la contribution de différents phénomènes représentés dans la figure III.1 : le crémage, la floculation, la coalescence et le mûrissement d'Ostwald.

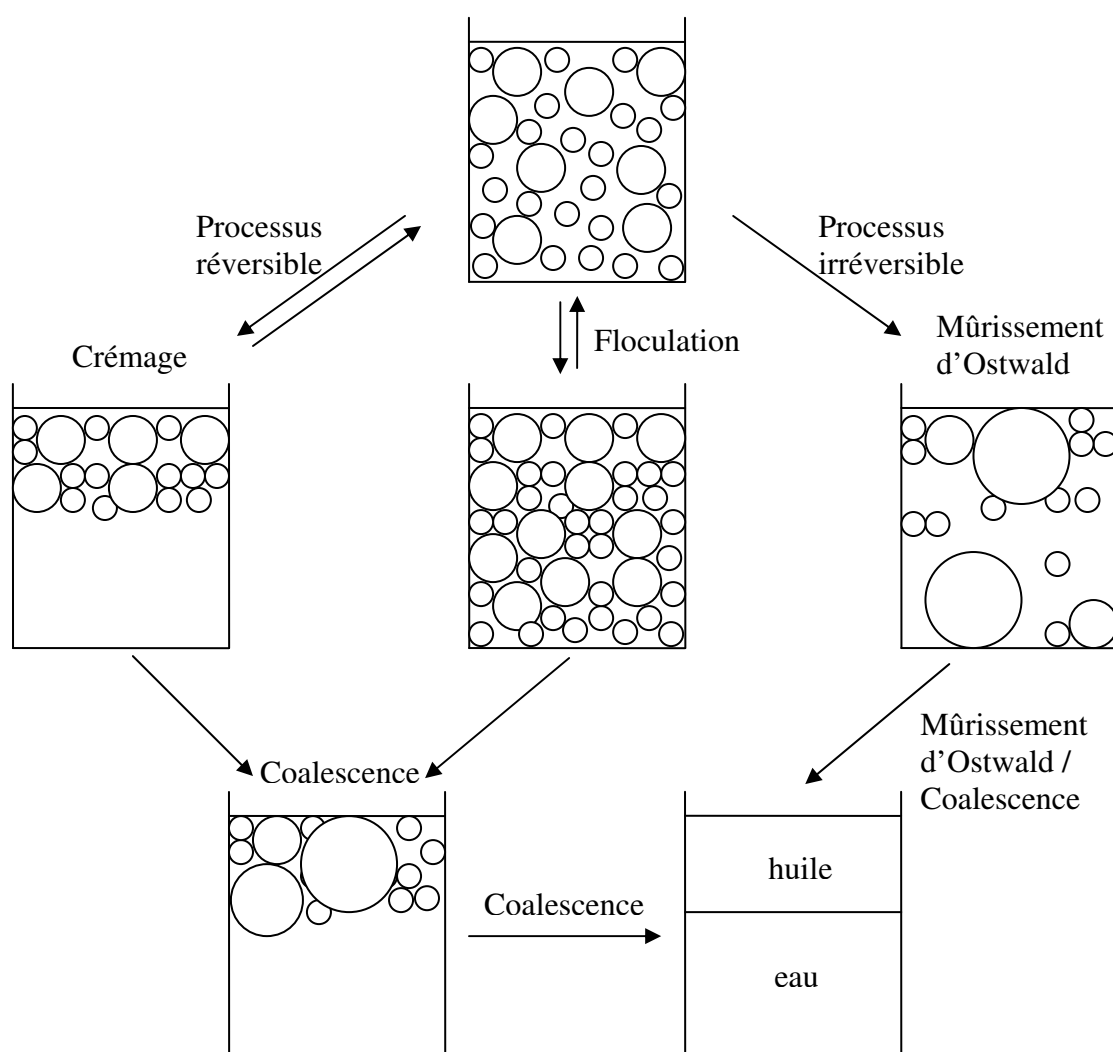


Figure III.1 : Représentation schématique des divers processus de vieillissement d'une émulsion dans le cas où l'huile est moins dense que l'eau.

La floculation et le crémage (ou sédimentation) sont deux processus réversibles :

☞ La floculation

La floculation est l'agrégation de différentes gouttelettes qui gardent toutefois leur intégrité sans rupture du film interfacial. Ce phénomène est souvent le précurseur de la sédimentation ou du crémage ^[1, 2]. Il est habituel de distinguer deux sortes de floculation :

La floculation par déplétion est causée par la présence de micelles ou de polymères dans la phase continue. Lorsque deux gouttelettes se rapprochent, il arrive un moment où aucun objet (micelles ou pelotes / agrégats de polymères initialement répartis dans tout le volume de la phase continue) ne peut accéder à l'espace séparant les deux gouttes. Cet espace est trop étroit pour permettre leur présence. Il y a alors déplétion, c'est-à-dire appauvrissement de cet espace en objets solvatés. Une différence de pression osmotique existe alors, créant un flux de liquide de la zone séparant les gouttes vers le reste de la phase continue. De ce fait le solvant quitte cette zone et entraîne le contact des gouttes. On peut essayer de contrer ce phénomène en utilisant des tensioactifs qui maintiennent, autour de la surface des gouttes, des couches ioniques ou des couches contenant des chaînes solvatées. Ces tensioactifs créent une forte pression osmotique qui s'oppose au rapprochement des gouttes.

La floculation par pontage est induite par l'adsorption sur plusieurs gouttes d'une même chaîne de polymères de forte masse molaire. Ainsi des jonctions sont établies entre les gouttes qui forment alors des amas. On peut essayer de contrer ce phénomène en utilisant un polymère de plus faible masse molaire. Après avoir formé l'émulsion, on peut diluer le milieu et augmenter la concentration en électrolyte de la phase continue afin d'induire une force ionique suffisamment importante pour empêcher l'adsorption du polymère sur d'autres gouttes.

☞ Le crémage (ou la sédimentation) d'une émulsion

Une émulsion crême si la densité de la phase dispersée est inférieure à la densité de la phase continue. Au contraire, si la densité de la phase dispersée est plus grande que la phase continue, il y a alors sédimentation. Ces deux processus réversibles sont le résultat de la poussée d'Archimède que subissent les gouttelettes. La compétition entre agitation brownienne et pesanteur aboutit à une inhomogénéité de l'émulsion laissée sans agitation. La simple agitation du système colloïdal permet de redisperser les gouttelettes. Dans le cas de la sédimentation ou du crémage, la vitesse de migration (v) des gouttelettes de rayon (R_{goutte}) est calculée à partir de l'équation de Stokes :

$$v = \frac{2}{9} \frac{R^2 \Delta \rho g F(\phi)}{\eta} \quad \text{Équation III.1}$$

où $\Delta \rho$ est la différence de densité entre la phase dispersée et celle de la phase continue, η est la viscosité de la phase continue, R le rayon des gouttes (m), g la constante gravitationnelle et $F(\phi)$ un terme correctif dépendant de la fraction volumique ϕ . Pour les émulsions diluées $F(\phi) = 1$ et pour les émulsions concentrées $F(\phi)$ ^[3] prend en compte les interactions hydrodynamiques entre les paires de particules et les interactions de plus d'une paire de particules. La relation de Stokes reste néanmoins un bon point de départ pour interpréter le vieillissement par crémage ou sédimentation d'une émulsion.

Lorsque la gouttelette se déplace à une vitesse v , elle est freinée par des forces hydrodynamiques, proportionnelles à la viscosité η de la phase continue. Ces forces hydrodynamiques sont des forces de pression et de frottement visqueux qui viennent s'ajouter au mouvement brownien. Pour ralentir la vitesse de migration, on peut jouer sur plusieurs paramètres tels que :

- la viscosité de la phase dispersante, en ajoutant des agents épaississants ;
- la taille des gouttelettes et la distribution de la taille. Plus les gouttelettes sont petites moins l'émulsion crémera ou sédimentera rapidement (Eq.III.1).

Bien qu'ils soient des processus réversibles, la floculation et le crémage/sédimentation prennent une part active à l'évolution irréversible des émulsions en contribuant à rapprocher les gouttes entre elles et en favorisant donc les deux processus irréversibles décrits ci-dessous, la coalescence et le mûrissement d'Ostwald.

La coalescence et le mûrissement d'Ostwald sont deux processus irréversibles : il en résulte une augmentation de la taille moyenne des gouttelettes de l'émulsion au cours du temps.

☞ La coalescence

La coalescence résulte de la fusion de plusieurs gouttes pour n'en former qu'une d'aire interfaciale plus faible. L'énergie d'adhésion entre les gouttelettes est plus grande que l'énergie d'agitation provoquant la dispersion. Le mécanisme comprend les étapes suivantes :

- (1) les gouttelettes se rapprochent sous l'effet de l'agitation thermique et entrent en collision ce qui provoque leur déformation ;
- (2) la phase continue entre les gouttes est alors drainée jusqu'à former un film mince ;
- (3) il y a alors rupture du film interfacial qui sépare les gouttelettes et ensuite du film de tensioactif adsorbé aux interfaces.

Pour ralentir le phénomène de coalescence, il faut que la quantité de tensioactif présente à l'interface soit suffisamment élevée ; ainsi l'élasticité de Gibbs du film est plus élevée et le drainage du film est empêché ^[4]. L'élasticité du film de tensioactif joue un rôle très important sur la stabilité de l'émulsion. Les émulsifiants constituent une barrière structurale et mécanique autour de la gouttelette. Dans le cas de polymères tensioactifs et adsorbés en quantité suffisante, l'émulsion est protégée contre la coalescence.

☞ Le mûrissement d'Ostwald

Lorsque la taille des gouttes est de l'ordre de 100 à 200 nm et que les gouttelettes sont convenablement stabilisées contre la coalescence, le principal processus de vieillissement de l'émulsion est généralement le mûrissement d'Ostwald. Il se traduit par diffusion moléculaire de l'huile contenue dans les petites gouttelettes vers les plus grosses gouttelettes à travers la phase continue. Le mûrissement d'Ostwald se produit dès lors qu'il existe une solubilité à l'échelle moléculaire, même très faible, de la phase dispersée dans la phase continue. D'un point de vue expérimental, les gouttes de petits diamètres disparaissent complètement et la tailles des gouttes de plus gros diamètre augmentent. C'est une conséquence de la différence de pression de Laplace entre deux gouttes de tailles différentes. La pression de Laplace P_l est égale à la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur d'une goutte sphérique de rayon R et vaut $P_l = 2\gamma/R$ où γ est la tension interfaciale. Elle est supérieure dans les gouttes de faible rayon, la matière va donc spontanément diffuser des plus petites gouttes vers les plus grosses. Ce phénomène est décrit par l'équation de Kelvin qui établit que le potentiel chimique d'une substance entourée par une interface courbée augmente lorsque le rayon de

courbure diminue. C'est ce qui représentera la force thermodynamique motrice de la diffusion moléculaire.

La théorie LSW développée par Lifshitz et Slyozov ^[5] et Wagner ^[6] permet de prévoir la vitesse d'augmentation du rayon des gouttes par diffusion moléculaire de la phase dispersée au travers de la phase continue. Elle est basée sur plusieurs hypothèses ^[7] :

- (1) la diffusion moléculaire est l'étape déterminante du transport de la matière entre les particules,
- (2) il n'y a pas d'interactions entre les particules, ce qui signifie que le système est infiniment dilué,
- (3) les particules sont sphériques,
- (4) la concentration de la phase dispersée dans la phase aqueuse est constante, excepté dans l'environnement proche des particules, qui correspond approximativement à l'épaisseur R d'une couche égale au rayon de la goutte.

Selon la théorie de ces auteurs, le cube du rayon moyen en nombre des gouttelettes augmente linéairement avec le temps :

$$\bar{R}^3(t) = \bar{R}^3(0) + \omega t \quad \text{Équation III.2}$$

où $\bar{R}$ est le rayon moyen en nombre des gouttelettes (m), t est le temps (s) écoulé depuis que l'émulsion a été préparée. Dimensionnellement, ω représente un débit volumique et correspond à l'huile transférée des plus petites gouttes vers les plus grandes par unité de temps. Cette grandeur caractérise le vieillissement plus ou moins rapide de l'émulsion. Par convention, ω est dénommé « vitesse de mûrissement d'Ostwald ». Ce paramètre peut être exprimé en fonction des propriétés physico-chimiques de l'huile et de l'interface :

$$\omega = \frac{8\gamma_i V_m^2 D_m C_\infty}{9RT} \quad \text{Équation III.3}$$

où γ_i est la tension interfaciale exprimée en N/m, D_m est le coefficient de diffusion de l'huile dans l'eau pure (m^2/s), V_m est le volume molaire de l'huile (m^3/mol), C_∞ la solubilité de l'huile dans l'eau pure (mol/m^3), R la constante des gaz parfaits ($R = 8,314 \text{ J}/\text{mol.K}$) et T la température (K).

Cette relation a été établie pour un système infiniment dilué. Une des hypothèses précédemment mentionnée est que l'épaisseur de la couche de diffusion est égale au rayon de

la gouttelette. Ce cas correspond à une goutte qui ne serait pas gênée par la présence d'autres gouttes dans son environnement proche.

Ce n'est évidemment plus valable pour des émulsions concentrées. Plusieurs études ont mis en évidence que le mûrissement d'Ostwald variait avec la fraction volumique d'huile [8-10]. Des corrections théoriques ont été proposées par Enomoto et coll. pour prendre en compte cette variation [9]. Elles mènent alors à l'expression de $\omega(\phi)$:

$$\omega(\phi) = k(\phi) \times \omega(0) \quad \text{Équation III.4}$$

où $\omega(0)$ correspond à la valeur calculée dans l'équation III.3 et $k(\phi)$ est le facteur correcteur qui dépend de la fraction volumique en huile. Cependant les variations de ω avec ϕ prédites par ces relations théoriques sont plus prononcées que celles observées notamment avec des émulsions (dodécane / eau) préparées à l'aide de dextrane portant des groupements phénoxy [11]. Toutefois, ces études ont été réalisées pour des émulsions dont la fraction volumique n'excédait pas 20 %.

Enfin, Taylor a montré la dépendance de ω avec ϕ pour des émulsions de décane dans l'eau stabilisées par du dodécylsulfate de sodium (SDS). Les gouttes sont supposées interagir au travers de leur champ de diffusion proche et aussi par de faibles collisions. Ce dernier type d'interaction est prédominant mais peut être remis en cause dans le cas de gouttes stabilisées par une couche de tensioactifs moléculaires.

Les caractéristiques du mûrissement d'Ostwald ont été vérifiées au cours de différents travaux sur des émulsions d'alcanes dans l'eau, stabilisées contre la coalescence. Des travaux ont été effectués majoritairement avec des tensioactifs moléculaires tels que le SDS [12], le benzène dodécylsulfonate de sodium (SDBS) [13], le Tween 20 [14, 15] où l'effet de la présence de micelles dans la phase aqueuse a été mis en évidence. Les résultats sont toutefois contradictoires. D'un côté, Taylor met par exemple en évidence que l'effet de la présence de micelles sur la vitesse de mûrissement d'Ostwald est négligeable [6, 16], notamment avec le SDS, en accord avec les travaux de Kabal'nov [17, 18]. Toutefois leur présence aurait un effet néfaste sur la stabilisation des émulsions lorsque la concentration en tensioactif dans la phase aqueuse est supérieure à la Concentration Micellaire Critique (CMC). On observe en effet une augmentation de la vitesse de mûrissement d'Ostwald avec l'accroissement de la concentration en tensioactif. Par ailleurs, Binks et coll. ont montré que les émulsions étaient au maximum de leur stabilité à la CMC [19]. Plusieurs hypothèses sont émises sur cet inconvénient des « petits » tensioactifs car les micelles formées peuvent participer au transfert

de masse de l'huile entre les gouttes et donc le favoriser, mais elles peuvent aussi augmenter la floculation des gouttelettes.

Notons aussi que la nature de l'huile a une forte influence sur la vitesse de mûrissement d'Ostwald et particulièrement pour la série des n-alcanes ^[20]. La diminution de ω suit la solubilité de l'huile dans l'eau. L'effet de la polarité de l'huile utilisée comme phase dispersée a été également prise en compte ^[21]. Par exemple, une huile avec une faible polarité et une faible solubilité dans l'eau telle que l'hexadécane permet d'avoir des émulsions stables indépendamment du tensioactif employé ^[21], alors qu'une huile plus soluble dans l'eau mais tout aussi apolaire (comme le décane) conduira plus facilement au mûrissement d'Ostwald ^[7, 22]. En augmentant la polarité de l'huile (décanol), la stabilité des émulsions dépend cette fois-ci du type de l'émulsifiant et de sa concentration. Dans notre cas, nous utilisons l'hexadécane ou le nujol, huiles peu polaires qui nous permettront de limiter le mûrissement d'Ostwald. D'après les travaux décrits précédemment, la nature du tensioactif employé n'aura probablement pas d'effet sur ω . Toutefois, peu d'études sur la stabilité des émulsions préparées à l'aide de polymères tensioactifs ont été effectuées. On peut mentionner que les dextrans modifiés par des groupements phénoxy (DexP) ont montré dans de précédentes études de bonnes propriétés émulsifiantes lorsque le taux de modification est suffisant et qu'ils empêchent la coalescence des émulsions ^[20, 23]. En effet, pour une concentration en tensioactif suffisante pour recouvrir les gouttelettes, les émulsions crèment lorsqu'elles sont stabilisées par des DexP avec de faibles taux de substitution ($\tau \leq 5 \%$). Au contraire lorsque les émulsions sont stabilisées par des DexP présentant de plus forts taux de substitution allant de $10 \% \leq \tau \leq 20 \%$, le phénomène de vieillissement prédominant des émulsions (dodécane dans eau) est le mûrissement d'Ostwald. Bien que le nombre de groupements phénoxy greffés sur le dextrane n'ait pas d'influence sur la taille des gouttelettes, il a été montré que le mûrissement d'Ostwald ralentit lorsque τ augmente. Cet effet est lié à la capacité des DexP _{τ} à diminuer la tension interfaciale entre l'huile et l'eau.

Dans ce travail visant à préparer des émulsions avec une fraction volumique de phase dispersée variant sur un large intervalle et en considérant les données obtenues précédemment sur le mûrissement d'Ostwald, nous avons souhaité nous concentrer sur les phénomènes de coalescence et sur l'efficacité des dérivés du dextrane à les limiter. De ce fait, nous avons choisi de ralentir au maximum le mûrissement d'Ostwald par le choix d'huiles très hydrophobes pour les émulsions directes (hexadécane et nujol) et par la dissolution d'un sel (Na_2SO_4) dans la phase aqueuse dans le cas des émulsions inverses.

2. Méthodes de caractérisations des émulsions

2.1 Mesure de la taille des émulsions directes par granulométrie (Mastersizer)

La taille des gouttelettes des émulsions directes obtenues a été mesurée à l'aide de la diffraction de la lumière, en utilisant le *Mastersizer 2000* de la société Malvern Instrument. Cet appareil est sensible au volume des particules et permet de déterminer la distribution de tailles de particules comprises entre 0,02 μm et 2000 μm . La méthode de calcul de l'appareil se base sur la théorie de Mie issue des équations d'électromagnétisme de Maxwell. La théorie de Mie prévoit comment la lumière laser Helium-Néon (onde électromagnétique) sera diffractée ou diffusée par la particule sphérique et tient compte de la manière dont la lumière traverse la particule ou est absorbée par celle-ci. La lumière laser n'est pas seulement diffractée ou diffusée mais elle est aussi réfléchiée ou réfractée et absorbée par la particule (voir la figure III.2).

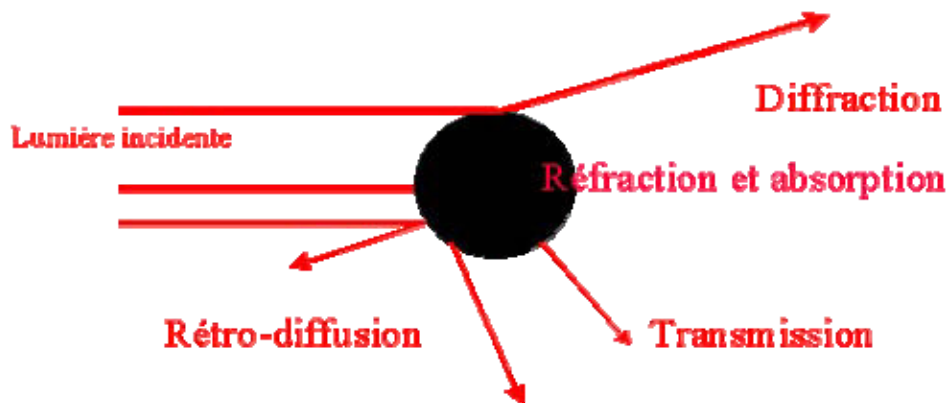


Figure III.2 : Interaction de la lumière laser avec une particule (source : Malvern Instrument).

Nous supposons que dans notre cas les gouttelettes n'absorbent pas la lumière. Cette théorie prend aussi en considération la forme de la particule, ce qui permet d'introduire un facteur de forme $P(\theta)$. Le facteur de forme permet d'interpréter la direction dans laquelle la lumière est diffusée ou diffractée. La diffraction par les gouttelettes cause des fluctuations rapides de l'intensité de la lumière diffractée autour d'une valeur moyenne, à cause de l'agitation imposée, et ce pour un certain angle θ donné. Le faisceau laser traversant la cellule remplie d'eau où circule l'échantillon va se propager sans déflexion jusqu'à ce qu'il rencontre une particule dont l'indice de réfraction est différent de l'indice du milieu. Ainsi pour réaliser les mesures de tailles des émulsions que nous avons obtenues, il est nécessaire de connaître les indices de réfractons de la particule (gouttelette d'huile) diffusant la lumière et du milieu dispersant dans lequel l'analyse est effectuée afin d'estimer de façon correcte la taille. L'angle auquel la lumière est déviée par une gouttelette, est inversement proportionnel

à la taille des gouttelettes. La quantité de lumière $I(\theta)$ est proportionnelle à la taille des particules, dans notre cas aux gouttelettes : les grosses gouttelettes diffractent de fortes quantités de lumière sur de petits angles alors que les petites gouttelettes diffractent de très faibles quantités de lumière sur de grands angles (voir la figure III.3).

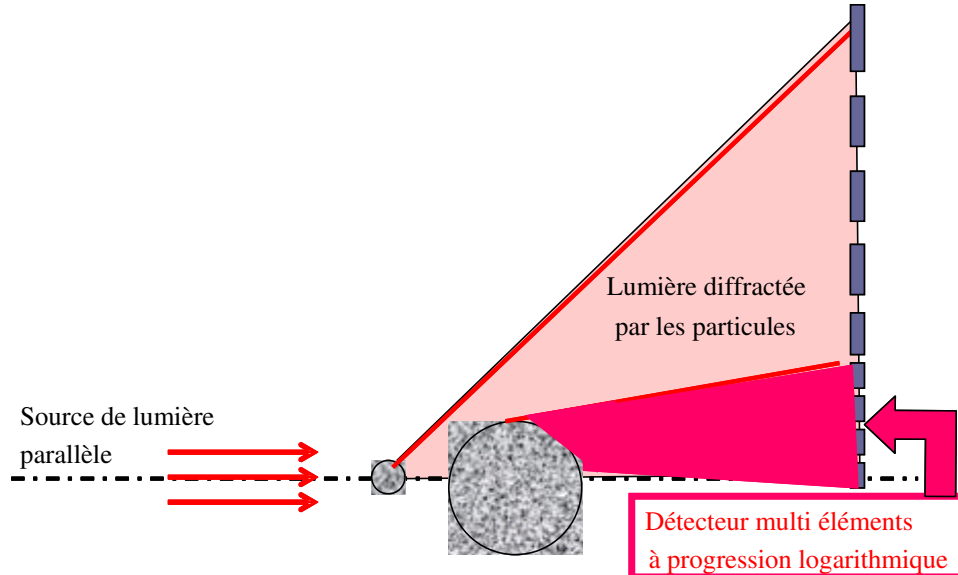


Figure III.3 : Principe de diffraction de la lumière par des particules de différentes tailles
(Source : Malvern Instrument).

Mode opératoire

L'analyse du diamètre des émulsions est effectuée de la façon suivante :

Quelques gouttes de l'émulsion ont été introduites dans le module de dispersion contenant une solution de NaCl dans l'eau milli-Q à une concentration de 10^{-3} mol/L. Le module est mis sous agitation à une vitesse de 1500 rpm pour diluer l'émulsion à température ambiante et permettre le passage du liquide au sein de la cellule optique. Chaque échantillon est analysé trois fois et les données sont présentées sous la forme d'une courbe de distribution en volume ou en nombre.

Nous pouvons exprimer le diamètre moyen des gouttelettes en fonction de la fraction volumique d'hexadécane dispersée par le diamètre de Sauter ou diamètre en surface D [3,2] et le diamètre en volume D [4,3]. Le diamètre de Sauter représente le diamètre qu'aurait une gouttelette sphérique dans un échantillon isométrique possédant une surface identique à celle développée par l'échantillon. Il est défini de la façon suivante :

$$D[3,2] = \frac{\sum_i^n n_i d_i^3}{\sum_i^n n_i d_i^2} (\mu m) \quad \text{Équation III.5}$$

Le diamètre moyen en volume représente le diamètre qu'aurait une gouttelette sphérique dans un échantillon isométrique possédant un volume identique au volume occupé par les gouttes. Il est défini de la façon suivante :

$$D_{[4,3]} = \frac{\sum_i^n n_i d_i^4}{\sum_i^n n_i d_i^3} (\mu m) \quad \text{Équation III.6}$$

avec n_i le nombre de gouttelettes de diamètre d_i .

2.2 Mesure de la taille des émulsions inverses par granulométrie (HPPS)

La taille des gouttelettes des émulsions inverses a été mesurée à l'aide de la diffusion de la lumière, en utilisant un High Performance Particle Sizer (HPPS), modèle HPP5002 de la société Malvern Instrument. Cet appareil est sensible à la fluctuation d'intensité lumineuse diffusée par les particules et permet de déterminer la distribution de taille des particules comprises entre quelques nanomètres et quelques micromètres. Cette technique est basée sur la mesure du mouvement brownien des particules. Ce dernier consiste en un mouvement aléatoire des particules provoqué par les impacts des molécules du solvant sur la surface de la particule. La fréquence et l'amplitude de ce mouvement brownien dépendent de la taille de la particule et la viscosité du solvant. A une viscosité du milieu dispersant donnée, les fluctuations de l'amplitude et de la fréquence du mouvement brownien sont relativement importantes (figure III.4).

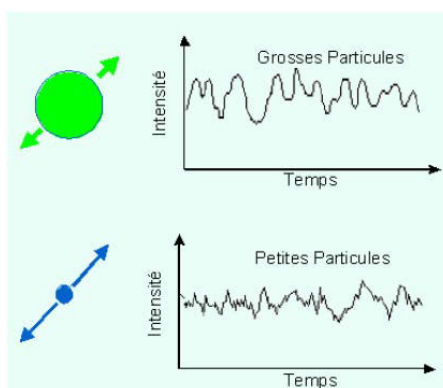


Figure III.4 : Mouvement brownien des particules : fluctuation de l'intensité en fonction de la taille (source : Malvern Instrument).

Ces fluctuations de l'intensité sont captées par l'appareil, puis traitées par un corrélateur, et enfin transformées en vitesse de déplacement des particules. Ce déplacement est défini par le coefficient de diffusion de translation D_t , qui d'après la loi de Stokes-Einstein est inversement proportionnel au diamètre hydrodynamique d_H de la particule :

$$d_H = \frac{k_B T}{3\eta\pi D_t} \quad \text{Equation III.7}$$

où k_B est la constante de Boltzmann; T la température absolue du milieu dispersant et η sa viscosité. La mesure du coefficient de diffusion de translation D_t permet par conséquent de déterminer le diamètre hydrodynamique d_H de la particule.

La particularité de cet appareil est qu'il mesure la lumière diffusée, non pas à 90° comme la plupart des appareils mais à un angle de 173° . La mesure en rétrodiffusion permet de travailler sur des échantillons relativement concentrés présentant une certaine opacité.

3. Méthodes de préparation d'émulsions submicroniques

D'un point de vue pratique, la fabrication d'émulsions submicroniques nécessite souvent l'utilisation d'une grande quantité de tensioactifs et d'appliquer aux deux liquides immiscibles une énergie mécanique importante. Cette énergie permet de générer une très grande aire interfaciale. De nombreux appareillages ont été conçus pour fabriquer des émulsions ^[24]. Les méthodes les plus utilisées dans les applications industrielles sont les systèmes de rotor-stator, les homogénéisateurs à haute pression qui permettent d'obtenir de fines émulsions dont les diamètres sont en dessous de 100 nm. Au laboratoire, les ultrasons sont couramment utilisés pour la fabrication d'émulsions submicroniques. C'est une méthode d'émulsification (de haute énergie) qui consiste à disperser un liquide en fine suspension dans un autre liquide sous l'influence d'un champ acoustique. Nous avons donc utilisé la sonification pour préparer les émulsions directes (E/H) stabilisées par les dérivés hydrosolubles du dextrane (DexC10₇, DexC10₁₀, DexC10₁₅, et DexC10₃₀). Les émulsions contenant le dérivé du dextrane et l'huile choisis sont préparées comme suit :

Protocole expérimental 1

Le dérivé tensioactif du dextrane est préalablement dissous dans une solution aqueuse (eau milli-Q contenant 10^{-3} g/L d'azoture de sodium NaN_3) qui est maintenue 48 h sous agitation à température ambiante. L'azoture de sodium est ajouté dans le milieu afin d'éviter la prolifération de bactéries pendant la conservation des émulsions à 4 °C. Les différentes solutions aqueuses sont préparées dans des tubes Falcon à des concentrations en polymère allant de 10 à 50 g/L. Chaque solution est mise en contact avec l'huile choisie (hexadécane ou nujol) pour des fractions volumiques ϕ d'huile dispersée comprises entre 10 et 50 %. Le rapport masse copolymère / masse huile est constant et égal à 10 %. Le volume total des tubes est constant et égal à 10 mL. Le tube contenant le mélange est introduit dans un bain de glace afin d'éviter une élévation brutale de la température de l'échantillon. La sonde à ultrasons utilisée est le modèle Vibracell (600 W) de Sonic & Matériel Incorporation, Danbury, CT. Le nombre de cycles actifs est fixé à 50 % d'amplitude et la puissance de sortie est fixée à 5 W.

3.1 Effet de la sonification sur le dextrane

La sonification est un procédé d'émulsification de forte énergie qui permet d'obtenir des émulsions fines. Le risque potentiel de cette technique est de dégrader le dérivé du dextrane en solution. Nous avons donc vérifié si le dextrane précurseur et un dérivé appelé DexC10₅ sont dégradés suite à l'application d'ultrasons et cela, dans les conditions d'émulsification qui seront utilisées par la suite. Nous avons comparé les masses molaires moyennes en masse du dextrane précurseur et du dérivé avant et après l'application d'ultrasons. La procédure pour vérifier la masse molaire par SEC/MALLS est la suivante :

Protocole expérimental 2 :

10 mL de solutions aqueuses de dextrane T40 et de DexC10₅ à une concentration de 20 g/L sont préparées en deux exemplaires pour chaque polymère. L'une des solutions est soniquée dans les conditions expérimentales d'émulsification et l'autre pas. Les 4 échantillons sont mis à l'étuve 24 h à 60 °C. Le poids sec est déterminé et le polymère est dissous dans 10 mL de DMSO (NaNO_3 (0,1 mol/L) utilisé comme éluant pour la chromatographie d'exclusion stérique. Cette solution est filtrée sur une membrane de téflon Millipore de 22 μm . Chaque solution de polymères d'une concentration de 20 g/L est injectée deux fois et les courbes sont traitées selon la méthode de Zimm.

Équipements :

Le système de chromatographie d'exclusion stérique est constitué de:

- une pompe Merck L-6200,
- un dégazeur (Degazys DG 1310, Uniflow),
- une boucle d'injection de 100 μL ,
- deux colonnes de Polymer Laboratories (PLgel 5 μm , l'une de porosité 10^{-3} Å° et l'autre de porosité 100 Å°, 300×7,5mm).

Le débit de la pompe est fixé à 0,7 mL/min, et 24 h sont nécessaires pour que le système soit équilibré. A la sortie des colonnes, un appareil de diffusion de lumière miniDawn (Wyatt Technology Corporation) est en place. La longueur d'onde du laser est fixée à 690 nm par le constructeur, et trois photodiodes mesurent l'intensité diffusée à 41,6 °, 90 ° et 138,4 °. Une double détection est effectuée à l'aide d'un réfractomètre différentiel Millipore Waters 410 installé en série. Les mesures sont pilotées et traitées avec le logiciel Astra.

Les résultats sont compilés dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Masses molaires moyenne en masse (g/mol) $\overline{M}_w$ mesurées par SEC/MALLS avant et après sonification de solutions aqueuses de dextrane et de DexC10₅.

Echantillon	Nom du polymère	$\overline{M}_w$ avant sonification (g/mol)	I_p	$\overline{M}_w$ après sonification (g/mol)	I_p
1	Dextrane T40	40600	1,5	41800	1,5
2	DexC10 ₅	37200	1,5	36500	1,7

L'indice de polymolécularité du dextrane précurseur reste inchangé avant et après sonification et la masse molaire moyenne en masse du dextrane ne diminue que de 5% (ce qui correspond à la marge d'erreur de l'appareil). Par conséquent, le squelette polysaccharide n'est pas dégradé au cours d'une sonification, avec les conditions expérimentales employées.

Ensuite, nous avons analysé le DexC10₇ avant et après l'application d'ultrasons par RMN dans le DMSO-d₆ afin de suivre le taux de substitution. La procédure de contrôle du taux de substitution par RMN ¹H est la suivante :

Protocole expérimental 3 :

200 mg de DexC10₇ sont préalablement dissous dans 10 mL d'eau milli-Q, 24 h à l'avance. On applique des ultrasons à la solution de polymère en suivant les conditions expérimentales d'émulsification utilisées par la suite. Après l'application d'ultrasons, un extrait sec est réalisé en plaçant la solution à l'étuve 24 h à 60 °C. Le polymère récupéré est mis en solution dans du DMSO-d₆ afin d'être analysé par un spectromètre de marque Brücker Avance 300 à 300,13 MHz et à 300 K.

Le spectre RMN ¹H du DexC10₇ présenté sur la figure III.5 est identique avant et après sonification, aussi bien en ce qui concerne l'allure du spectre que le taux de modification.

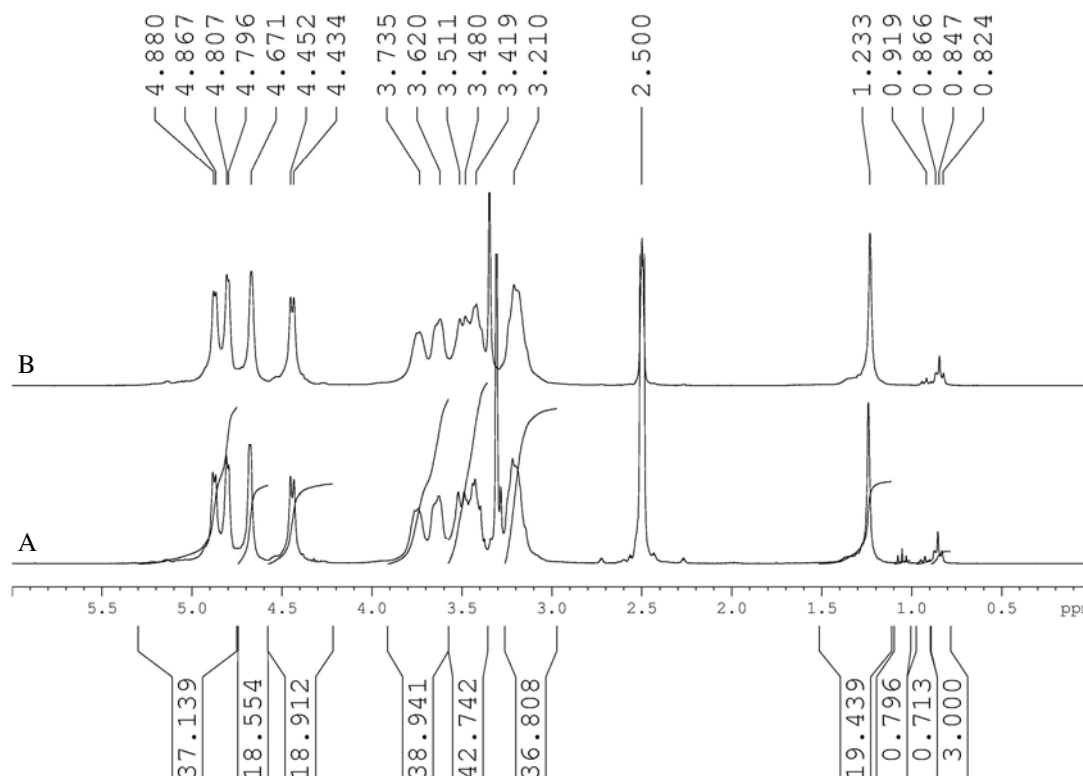


Figure III.5 : Spectre RMN ^1H du DexC10₇ dans le DMSO- d_6 . Le spectre A est réalisé avant l'application d'ultrasons et le spectre B est réalisé après l'application d'ultrasons.

En effet, dans les deux cas le taux de substitution est de l'ordre de 7 %. Ceci montre que les liaisons éthers du DexC10₇ ne sont pas dégradées.

3.2 Emulsions directes (hexadécane / eau) stabilisées par les dérivés du dextrane

Nous avons tout d'abord cherché à trouver les conditions opératoires de sonification permettant d'émulsifier toute l'huile. En effet, lorsque la fraction volumique d'huile devient supérieure à 20 %, la viscosité de l'émulsion formée devient importante et se pose alors un problème d'agitation du mélange durant la préparation de l'émulsion. Nous avons donc cherché à mettre au point une procédure d'émulsification combinant des étapes de sonification et des étapes d'agitation.

3.2.1 Optimisation des conditions de sonification

Pour la première série d'expériences, nous avons utilisé du DexC10₁₀ pour stabiliser les émulsions d'hexadécane dans l'eau. Le protocole expérimental **A** est le suivant :

- temps de sonification : 120 s

Avec cette façon de procéder, la dispersion de l'hexadécane est totale pour des fractions volumiques d'huile inférieures ou égales à 30 %. Au contraire, pour des fractions volumiques plus élevées, nous observons que l'hexadécane n'est pas entièrement dispersé. Pour l'émulsion de $\phi = 40$ %, nous avons observé après sonification une infime quantité d'huile non dispersée qu'il n'a pas été possible d'estimer. Pour l'émulsion de $\phi = 50$ %, nous avons récupéré 2,13 g d'hexadécane ce qui indique que seulement 22 % de l'huile a été émulsifiée. Ces résultats sont reproductibles. Ceci indique que l'utilisation des ultrasons reste problématique pour fabriquer des émulsions concentrées. L'énergie fournie lors de l'émulsification permet d'obtenir rapidement des gouttelettes de petits diamètres qui accroissent la viscosité du milieu. Nous observons que la viscosité de l'émulsion, autour de la sonde, est d'autant plus importante que l'on augmente la concentration en hexadécane. Ainsi, les gouttes d'huile les plus éloignées du centre de la sonde ne peuvent pas être scindées en plus petites gouttes. L'énergie fournie par ultrasons est dissipée sous forme de frottements visqueux.

Bien que nous ne soyons pas dans les conditions optimales d'émulsification, nous avons suivi au cours du temps l'évolution de la taille des gouttelettes pour toutes les émulsions fabriquées. Après 15 jours de conservation au réfrigérateur à 4 °C, nous avons récupéré de l'hexadécane. La quantité d'huile recueillie pour toutes les émulsions est rassemblée dans le tableau III.2. Nous observons qu'une grande partie de l'huile dispersée se sépare après 15 jours et le volume récupéré augmente lorsque la fraction volumique croît. Toutefois, après 30 jours de conservation à 4 °C, nous n'avons pas récupéré d'huile supplémentaire.

Tableau III.2 : Masses d'hexadécane récupérées après 15 jours de conservation au réfrigérateur à 4 °C. Les émulsions sont stabilisées par du DexC10₁₀ et sont de fractions volumiques croissantes.

ϕ (%)	Quantité recueillie (g)	ϕ dispersée (%) après 15 jours ^a	Part de l'huile introduite (%) ^b
10	0,333	6,7	33
20	0,396	16	19,8
30	0,328	26	11
40	2,228	17	55,7
50	2,13 + 0,43	28,4	43,1

a : calcul effectué sur le rapport de la quantité d'huile dispersée sur le volume total (ϕ_{aq} et ϕ_d)

b : rapport de la quantité d'huile recueillie sur la quantité d'huile introduite initialement

Pour cette série d'expériences, nous n'obtenons pas d'émulsions stables au cours du temps.

Pour la deuxième série d'expériences, nous avons utilisé du DexC10₁₅ comme stabilisant des émulsions directes (hexadécane / eau). Nous espérons émulsifier davantage d'huile et obtenir par la suite une meilleure stabilité de l'émulsion. En effet, les travaux réalisés au laboratoire ont montré que les dérivés du dextrane (DexC10_r) sont de meilleurs stabilisants d'émulsions submicroniques lorsqu'on augmente leur taux de substitution ^[25]. En suivant le protocole expérimental A, nous émulsifions effectivement la totalité de l'huile contrairement aux émulsions stabilisées par du DexC10₁₀. Cependant, la taille des gouttelettes obtenue n'est pas reproductible. Nous avons alors vérifié que ce manque de reproductibilité n'était pas lié à une quantité insuffisante de tensioactif pour recouvrir les gouttelettes lors de l'étape d'émulsification. Ainsi, nous avons fixé le rapport massique tensioactif sur huile à 0,2 au lieu de 0,1 pour une émulsion de $\phi = 10$ %. Les résultats obtenus ont été identiques. La quantité de polymère semble donc suffisante pour recouvrir une grande surface (eau / huile) et obtenir des gouttelettes de petite taille. Récemment, Rotureau et coll. ^[26] ont montré que seul le rapport massique tensioactif sur huile, noté α , influe sur le diamètre final de l'émulsion. Au dessous d'un rapport massique de 0,05, la quantité de polymère disponible pour l'adsorption à l'interface des gouttelettes n'est pas suffisante. Pour un rapport massique tensioactif sur huile supérieur à 0,05, le diamètre des gouttelettes atteint un minimum quel que soit le polymère utilisé. Bien que la quantité de polymère soit un paramètre pertinent pour obtenir de fines gouttelettes puisqu'il joue sur le taux de recouvrement (Γ) en polymère, ils ont montré que la quantité de tensioactif n'est pas l'unique paramètre limitant la taille des gouttelettes. Dans notre cas, le rapport massique tensioactif sur huile est supérieur à 0,05 ; nous sommes donc dans les conditions permettant d'atteindre le minimum de taille de gouttelettes.

Par ailleurs, nous observons que les émulsions ne sont pas stables au cours du temps. Après 15 jours de conservation à 4 °C, nous avons récupéré de l'hexadécane. La quantité d'huile récupérée pour toutes les émulsions est rassemblée dans le tableau III.3.

Tableau III.3 : Masses d'hexadécane récupérées pour les émulsions de fractions volumiques croissantes, après 15 jours de conservation au réfrigérateur à 4 °C.

ϕ (%)	Quantité recueillie (g)	ϕ dispersée (%) après 15 jours ^a	Part de l'huile introduite (%) ^b
10	0,289	7	29
20	0,290	7	14,5
30	1,736	13	58
40	1,178	28	29,5
50	0,930	40	19

a : calcul effectué sur le rapport de la quantité d'huile dispersée sur le volume total (ϕ_{aq} et ϕ_d)

b : rapport de la quantité d'huile recueillie sur la quantité d'huile introduite initialement

Après 30 jours de conservation à 4 °C, nous n'avons pas récupéré d'huile supplémentaire pour les émulsions de fractions volumiques comprises entre $10 \% \leq \phi \leq 40 \%$. Au contraire pour l'émulsion de $\phi = 50 \%$, 202 mg supplémentaires ont été recueillis.

A partir de ces résultats, nous avons supposé que l'instabilité observée est due aux conditions expérimentales de sonification. Il a donc été nécessaire d'optimiser ces conditions expérimentales pour former les émulsions.

Pour la troisième série d'expériences, nous avons utilisé du DexC10₁₅ comme stabilisant des émulsions directes (hexadécane / eau). Le protocole expérimental **B** est le suivant :

- 30 s de vortex, 60 s de sonification, 30 s de vortex et 60 s de sonification.

En insérant une étape d'agitation entre deux étapes de sonification, nous souhaitons favoriser la dispersion de l'huile pour les fractions volumiques les plus élevées, pour lesquelles la forte viscosité atteinte représente un obstacle.

En suivant cette procédure, nous avons obtenu une dispersion totale de l'huile jusqu'à une fraction volumique d'huile dispersée de 40 %. Pour $\phi = 50 \%$, la dispersion n'est pas complète et nous récupérons 2,545 g d'huile non émulsifiée après sonification. De plus, cette émulsion n'est pas stable au cours du temps contrairement aux émulsions de fractions

volumiques inférieures. Pour réussir à obtenir une émulsion de $\phi = 50 \%$ où la totalité de l'huile est dispersée, il nous a fallu changer à nouveau les conditions expérimentales.

Pour la quatrième série d'expériences, nous avons modifié la séquence de sonification en gardant fixe la puissance apportée et le nombre de cycles actifs. Le protocole expérimental C est le suivant :

- 4 étapes de sonification d'une durée de 30 secondes, soit une durée totale de 120 s séparées par 30 s au vortex afin d'homogénéiser l'échantillon.

Les émulsions obtenues pour des fractions volumiques comprises entre $10 \% \leq \phi \leq 50 \%$ ne présentent plus d'huile non dispersée. L'hexadécane est entièrement dispersé dans la phase aqueuse. Nous avons alors adopté cette dernière procédure pour fabriquer les émulsions stabilisées par différents dérivés du dextrane et obtenus des résultats similaires. Cette procédure est donc généralisable aux différentes formulations.

Nous allons donc étudier l'influence du taux de substitution sur les caractéristiques des émulsions obtenues en termes de taille des gouttes et de stabilité des émulsions. Différents dérivés hydrosolubles du dextrane ont été choisis (τ variant entre 7 et 30 %). Le DexC10₇ est faiblement modifié par des chaînes alkyles hydrocarbonées ; le nombre de groupements hydrophobes qui peuvent se fixer à l'interface des gouttelettes d'huile est faible. Au contraire, le DexC10₃₀ est fortement substitué par les chaînes alkyles hydrophobes. Malheureusement avec un tel taux de substitution, ce tensioactif est peu soluble dans la phase aqueuse et produit des solutions aqueuses troubles. Nous avons aussi utilisé du DexC10₁₀ synthétisé par une autre voie de synthèse, celle réalisée en milieu anhydre avec du *t*-BuOK.

3.2.2 Taille des gouttelettes après sonification

Nous présentons sur la figure III.6, la distribution en volume des diamètres pour les émulsions stabilisées par du DexC10₁₀ après sonification. Les émulsions ont des fractions volumiques en hexadécane croissantes. Nous observons que la majorité des gouttelettes a un diamètre compris entre 50 nm et 420 nm. La distribution en volume des diamètres est large puisque quatre autres populations de gouttelettes de diamètres supérieurs sont présentes. Cependant, leur proportion en volume dans l'échantillon est nettement inférieure aux gouttelettes dont la taille est voisine de 200 nm.

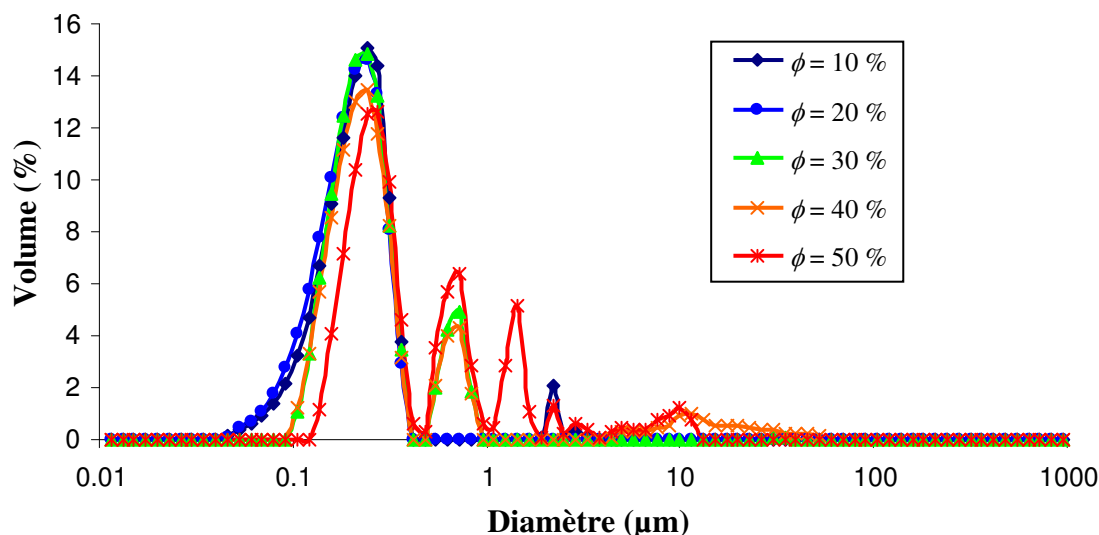


Figure III.6 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₀ et de fractions volumiques croissantes obtenues après sonification.

L'évolution de la distribution en volume des diamètres est suivie au cours du temps comme l'illustre la figure III.7. Après une durée d'observation de 45 jours, nous remarquons que la distribution en volume des diamètres n'a pas évolué de façon significative, notamment pour les émulsions de $\phi = 40\%$ et 50% qui sont stables.

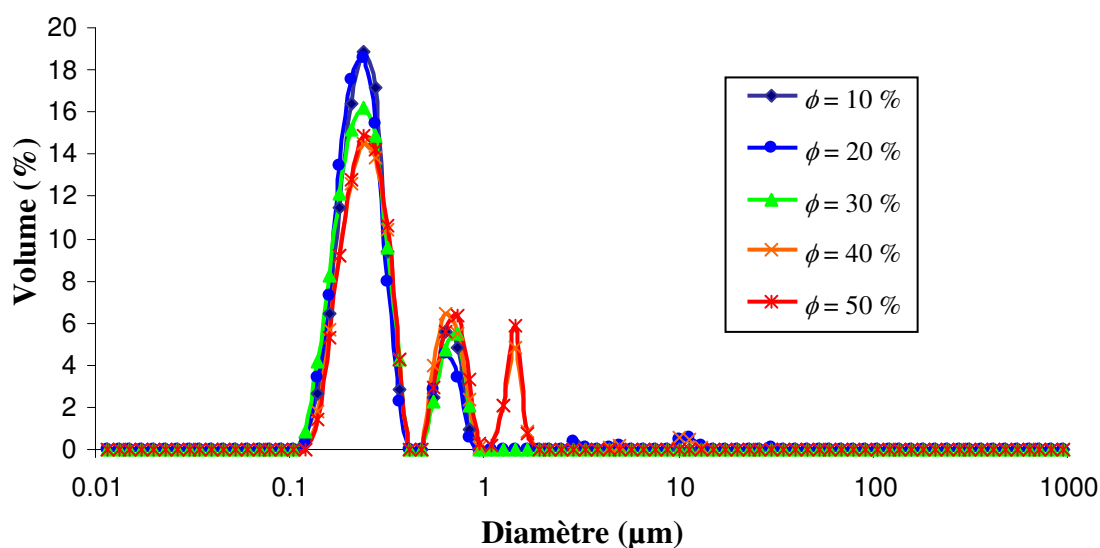


Figure III.7 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₀ et de fractions volumiques croissantes. Les émulsions ont été conservées durant 45 jours à 4 °C.

La figure III.8 présente l'évolution au cours du temps du rapport du diamètre moyen en volume sur le diamètre moyen en surface pour ces émulsions dont la fraction volumique d'hexadécane est comprise entre $10\% \leq \phi \leq 50\%$. Ce rapport représente la polymétrie du système pour une fraction volumique donnée. Nous observons que ce rapport diminue lorsque

la fraction volumique en hexadécane augmente pour les émulsions mesurées après sonification. Par ailleurs, la polymétrie reste sensiblement la même au cours du temps ce qui traduit que les émulsions sont relativement stables vis-à-vis de la coalescence. Nous remarquons une légère augmentation du rapport des diamètres moyens qui semble être liée à la floculation des émulsions.

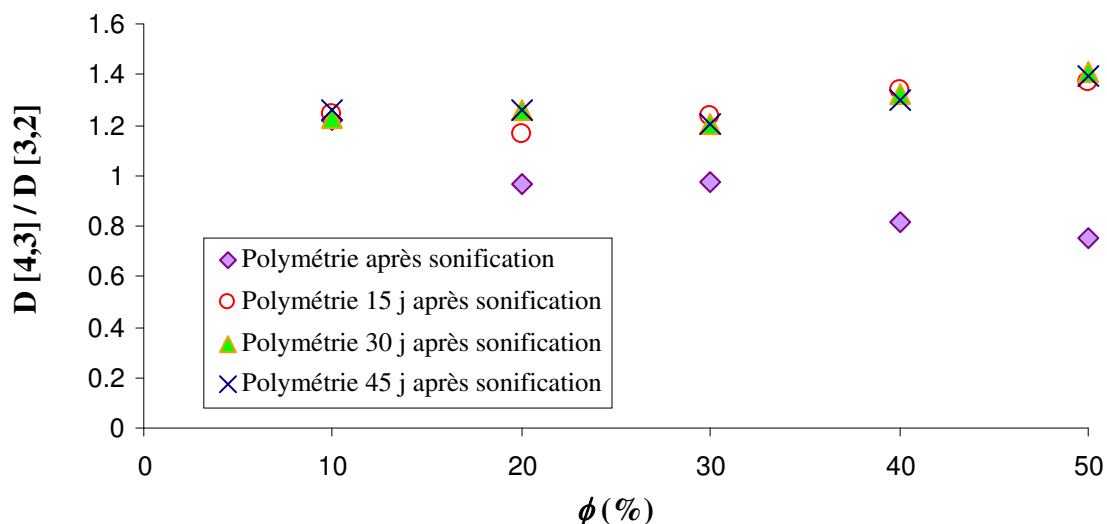


Figure III.8 : Evolution au cours du temps du rapport du diamètre moyen en volume sur le diamètre moyen surface en fonction de la fraction volumique d'hexadécane. Les émulsions (hexadécane / eau) sont stabilisées par du DexC10₁₀.

Nous présentons sur la figure III.9, la distribution en volume des diamètres obtenus après sonification en fonction de la fraction volumique pour les émulsions stabilisées par du DexC10₁₅. Nous observons que la majorité des gouttelettes a un diamètre compris entre 50 et 420 nm. Pour les émulsions de ϕ comprises entre 10 et 40 %, la distribution en volume des diamètres des émulsions stabilisées avec ce tensioactif est plus étroite que dans le cas précédent. Nous n'observons pas de population au dessus de 500 nm.

Sur tout l'intervalle de fraction volumique, une assez bonne stabilité est donc observée avec une relative invariance de la distribution de taille sur une période de 45 jours.

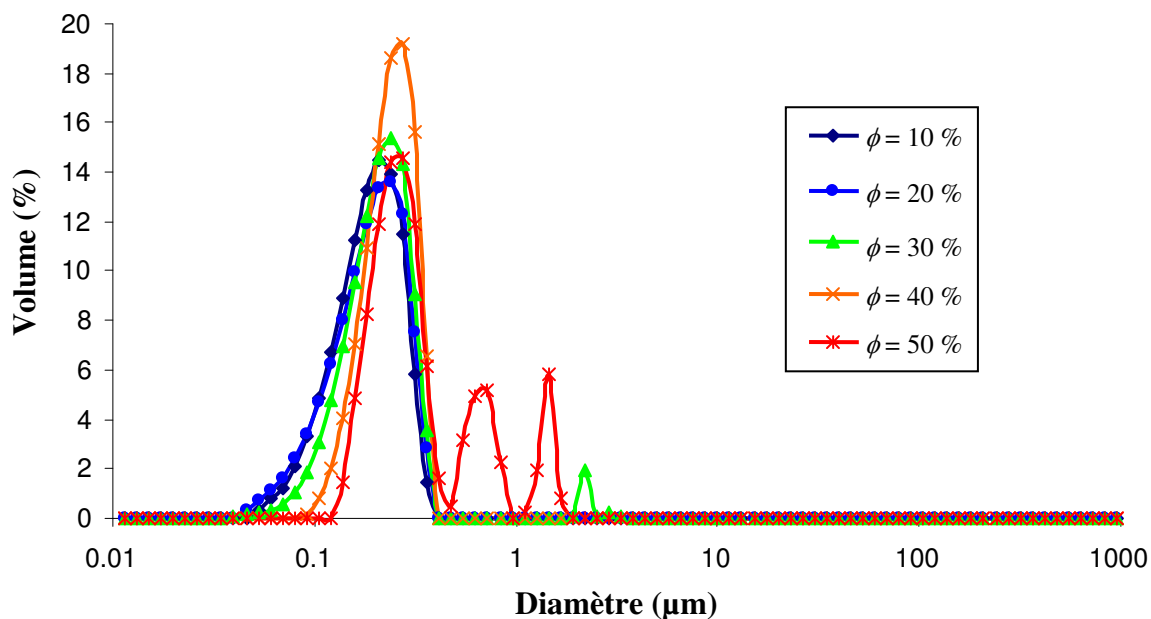


Figure III.9 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₅ et de fractions volumiques croissantes obtenues après sonification.

Pour l'émulsion de $\phi = 50 \%$, la distribution en volume des diamètres est large, nous remarquons deux autres populations de gouttelettes de diamètres supérieurs. Cependant, leur proportion en volume dans l'échantillon est nettement inférieure aux gouttelettes dont la taille est voisine de 200 nm.

Le suivi de la distribution en volume des diamètres en fonction de la fraction volumique après 60 jours est présenté sur la figure III.10. Nous remarquons que la distribution en volume des diamètres a légèrement évolué pour toutes les émulsions. Nous remarquons que les courbes de distribution des diamètres suivent une allure identique et que des populations de gouttelettes de plus grands diamètres sont apparues.

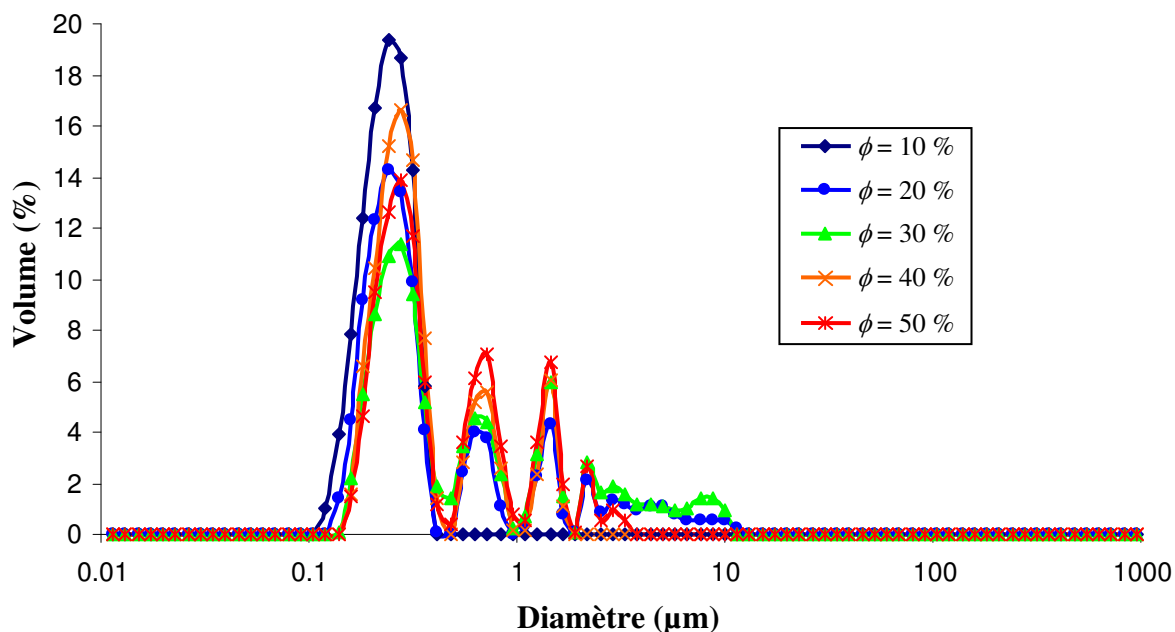


Figure III.10 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₅ et de fractions volumique croissantes. Les émulsions ont été conservées durant 60 jours à 6°C.

La figure III.11 présente l'évolution du rapport du diamètre en volume sur le diamètre en surface pour les émulsions de fractions volumiques comprises entre 10 et 50 %. Nous observons une légère augmentation de la polymétrie avec la fraction volumique. Pour $\phi \leq 20\%$, la polymétrie des émulsions est sensiblement la même entre le premier jour de fabrication et le 60^{ème} jour, ce qui indique que ces émulsions sont stables. Pour les émulsions de $\phi \geq 30\%$, nous constatons un écart entre les valeurs mesurées après sonification et les valeurs mesurées au cours du temps. Cependant, cet écart reste faible ce qui indique que ces émulsions sont relativement stables dans le temps vis-à-vis de la coalescence. La floculation des émulsions semble être à l'origine de l'augmentation des diamètres. Les résultats obtenus sont cependant reproductibles.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec le DexC10₁₀.

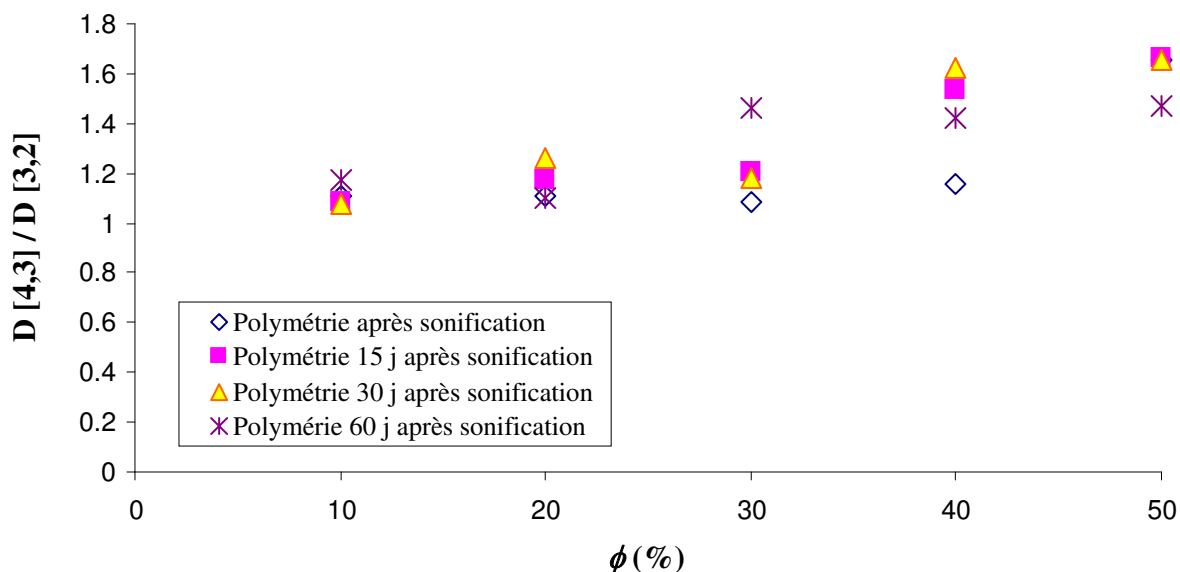


Figure III.11 : Evolution au cours du temps du rapport du diamètre en volume sur le diamètre en surface en fonction de la fraction volumique d'hexadécane. Les émulsions (hexadécane / eau) sont stabilisées par du DexC10₁₅.

Nous présentons sur la figure III.12, la distribution en volume des diamètres obtenus après sonification en fonction de la fraction volumique pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₇. Nous observons que la majorité des gouttelettes a un diamètre compris entre 50 nm et 420 nm. Pour les émulsions de $\phi = 10$ % et $\phi = 20$ %, nous observons une distribution assez étroite alors que pour les émulsions de fractions volumiques plus élevées, la distribution en volume des diamètres est large. Nous n'avons pas effectué de suivi dans le temps de ces émulsions.

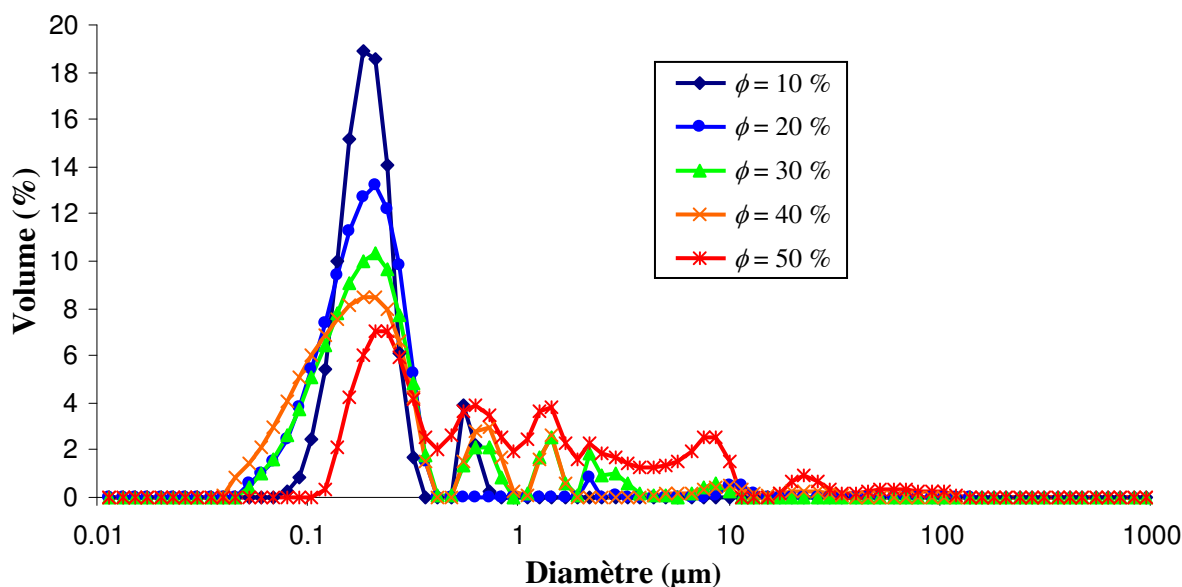


Figure III.12 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) de fractions volumiques croissantes et stabilisées par du DexC10₇ obtenues après sonification.

La figure III.13 présente l'évolution du rapport du diamètre en volume sur le diamètre en surface en fonction de la fraction volumique d'hexadécane pour les émulsions stabilisées par du DexC10₇. Nous remarquons que la polymétrie du système augmente avec la fraction volumique. Par rapport aux expériences précédentes, la polymétrie est nettement plus élevée, notamment pour les émulsions de fractions volumiques supérieures à 30 %.

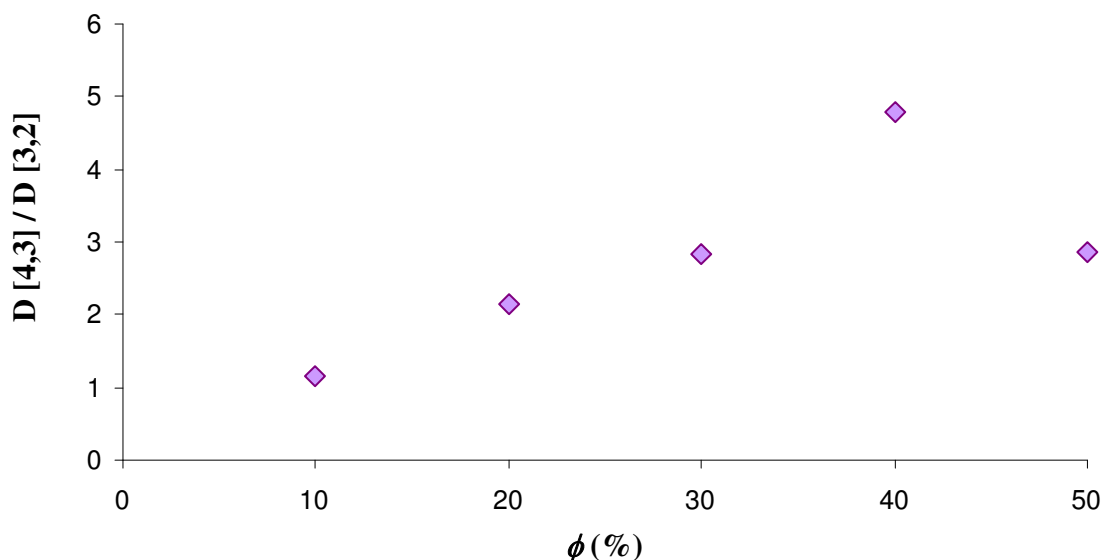


Figure III.13 : Evolution du rapport du diamètre en volume sur le diamètre en surface en fonction de la fraction volumique d'hexadécane. Les émulsions directes (hexadécane dans eau) sont stabilisées par du DexC10₇.

Ainsi, pour un rapport massique de tensioactifs (DexC10₇) sur l'huile et une énergie fournie donnés, le diamètre des gouttes dépend de la fraction volumique d'huile dispersée dans la phase aqueuse. De plus, on remarque avec ces derniers résultats que la polymétrie de l'émulsion dépend également du taux de substitution. En effet, les valeurs obtenues avec le DexC10₇ sont significativement plus élevées que celles déterminées, sur le même intervalle de fraction volumique, en présence du DexC10₁₀ ou du DexC10₁₅. Il semble que le plus faible nombre de points d'ancrage hydrophobes conduise à des émulsions plus polymétriques.

Enfin, nous présentons sur la figure III.14, la distribution en volume des diamètres obtenus en fonction de la fraction volumique pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par DexC10₃₀. Nous observons que la majorité des gouttelettes a un diamètre en volume compris entre 50 nm et 420 nm. De plus, nous observons que la distribution n'est pas large et que si des gouttelettes de plus grands diamètres sont présentes, elles restent minoritaires.

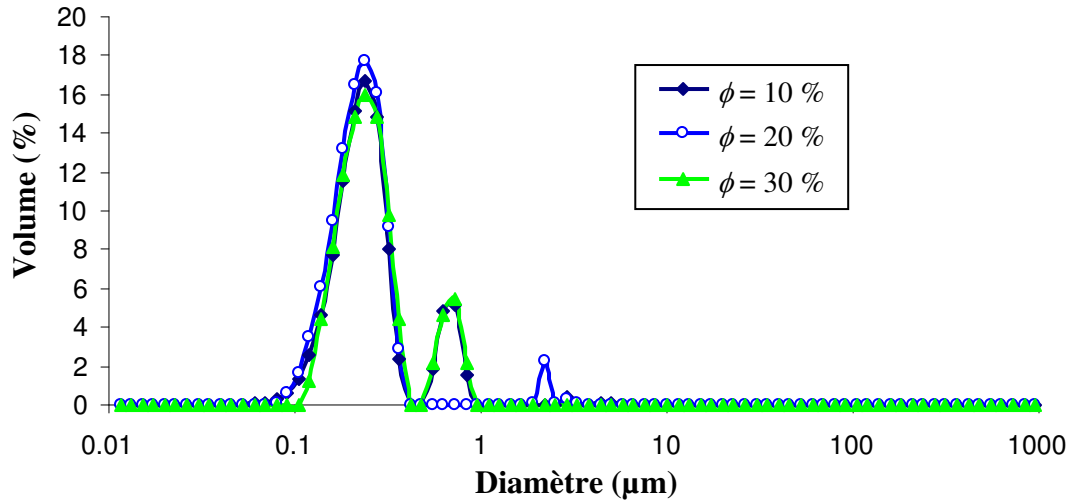


Figure III.14 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₃₀ et de fractions volumiques croissantes obtenues après sonification.

Pour obtenir des émulsions de fractions volumiques plus élevées, il est nécessaire de réaliser des solutions de polymère dont la concentration dépasse 30 g/L. Cependant, les solutions de DexC10₃₀ de concentrations élevées contiennent des microgels. Nous avons toutefois réalisé ces expériences pour $\phi = 40\%$ et $\phi = 50\%$. La figure III.15 présente l'évolution de la distribution en volume des diamètres pour ces émulsions. Nous observons que la majorité des gouttelettes a un diamètre compris entre 6 μm et 1 mm pour l'émulsion de $\phi = 40\%$. Pour l'émulsion de $\phi = 50\%$, nous distinguons deux populations, l'une comprise entre 300 nm et 1 μm et l'autre comprise entre 6 μm et 1 mm.

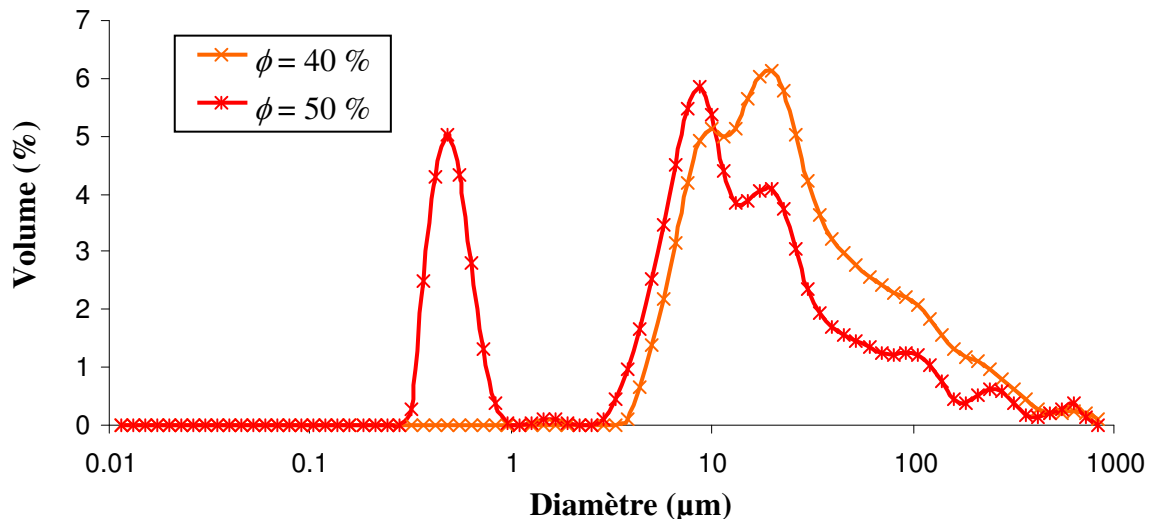


Figure III.15 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₃₀ et de fractions volumiques $\phi = 40\%$ et $\phi = 50\%$ obtenues après sonification.

Avec $\phi = 40\%$ et $\phi = 50\%$, les tailles sont plus grandes que celles obtenues pour les émulsions de fractions volumiques inférieures à 40% . Ceci peut s'expliquer par le manque de solubilité du DexC10₃₀ à forte concentration.

Pour toute cette série d'émulsions stabilisées par du DexC10₃₀, nous n'avons pas suivi l'évolution de la taille au cours du temps.

Pour résumer l'ensemble de ces résultats, la fraction volumique d'hexadécane dispersée dans la phase aqueuse a un effet sur le diamètre moyen des gouttelettes de l'émulsion à rapport polymère sur huile constant. Lorsqu'on augmente ϕ au-delà de 40% , on voit le diamètre des gouttelettes augmenter. Différentes raisons peuvent expliquer cette tendance :

- l'augmentation de la teneur en huile provoque une élévation de la viscosité du milieu pendant l'émulsification. Par conséquent, les gouttelettes ont plus de difficultés à se rompre ;
- à une concentration constante en DexC10₃₀, la diffusion du tensioactif à l'interface est ralentie par la viscosité du milieu qui croît avec ϕ ,
- et enfin la fréquence de collisions entre les gouttelettes augmente avec ϕ ce qui peut favoriser la coalescence mais cet effet reste assez faible en présence du polymère adsorbé.

L'influence du taux de modification sur le diamètre des gouttelettes a été étudiée pour un rapport massique de dérivés du dextrane sur l'huile constant et égal à 0,1. Les dérivés tensioactifs du dextrane possédant un taux de substitution inférieur à 30% permettent d'obtenir des solutions limpides sur une gamme de concentration allant de 10 g/L à 50 g/L , contrairement aux solutions préparées avec du DexC10₃₀ qui contiennent des microgels. Dans ce cas, les émulsions ne sont pas nanométriques lorsque la concentration du polymère dans la phase aqueuse est trop élevée. Pour des taux de substitution compris entre 10% et 20% , les gouttelettes des émulsions obtenues ont des diamètres proches à fraction volumique donnée. Toutefois, lorsque le taux de substitution est trop faible (7%), la taille des gouttes augmente. Ce composé ne stabilise pas suffisamment les émulsions. Ce type de comportement a déjà été observé lors de la polymérisation en miniémulsion du styrène stabilisée par les DexP.

L'utilisation de ces dérivés du dextrane permet d'obtenir des émulsions submicroniques stables mais le taux de substitution doit être bien choisi. L'intervalle $10 - 20$

% semble être le meilleur choix car il semble concilier de façon optimale un ancrage fort aux interfaces et une bonne solubilité dans l'eau.

3.3 Emulsions directes (nujol / eau) stabilisées par du DexC10₇

Les émulsions fabriquées avec l'huile de nujol et stabilisées par du DexC10₇ ont été préparées par sonification en suivant le protocole de sonification **C**. Nous avons fait varier la fraction volumique de nujol entre $10 \% \leq \phi \leq 50 \%$ afin d'étudier son influence sur la taille des gouttes obtenues. Bien que la viscosité de l'huile de nujol (120 mPa.s à 25 °C) soit plus élevée que celle de l'hexadécane (3,45 mPa.s à 25 °C), nous avons obtenu des émulsions homogènes. La totalité de l'huile est dispersée, notamment pour les fractions volumiques d'huiles comprises entre $30 \% \leq \phi \leq 50 \%$. Nous observons que, durant l'étape d'émulsification, la viscosité de l'émulsion devient importante à partir de $\phi = 30 \%$. Le mode opératoire décrit précédemment est donc transposable à toutes les expériences.

3.3.1 Taille des gouttelettes après sonification

La figure III.16 présente la distribution en volume des diamètres obtenus après sonification en fonction de la fraction volumique pour les émulsions stabilisées par du DexC10₇. Nous observons que la majorité des gouttelettes a un diamètre en volume compris entre 300 nm et 10 µm. Nous remarquons que la distribution des diamètres est large pour toutes les fractions volumiques. Les émulsions obtenues ont des diamètres nettement plus grands que les émulsions fabriquées avec de l'hexadécane. En effet, lorsqu'on augmente la viscosité de la phase dispersée, la déformation et la rupture des gouttelettes sont plus difficiles et par conséquent la taille des gouttes augmente ^[27].

Il serait intéressant de refaire des émulsions stabilisées par ce dérivé du dextrane dans d'autres conditions expérimentales de sonification, par exemple en fournissant plus de puissance. Par ailleurs, travailler avec un dérivé présentant un taux de modification plus élevé pourrait améliorer les résultats.

Nous avons suivi la stabilité des émulsions de $30 \% \leq \phi \leq 50 \%$ sur un mois. La distribution en volume des diamètres suit une allure identique à celle obtenue après sonification. Pour ces fractions volumiques d'huile, ces émulsions sont donc stables vis-à-vis du crémage et de la coalescence.

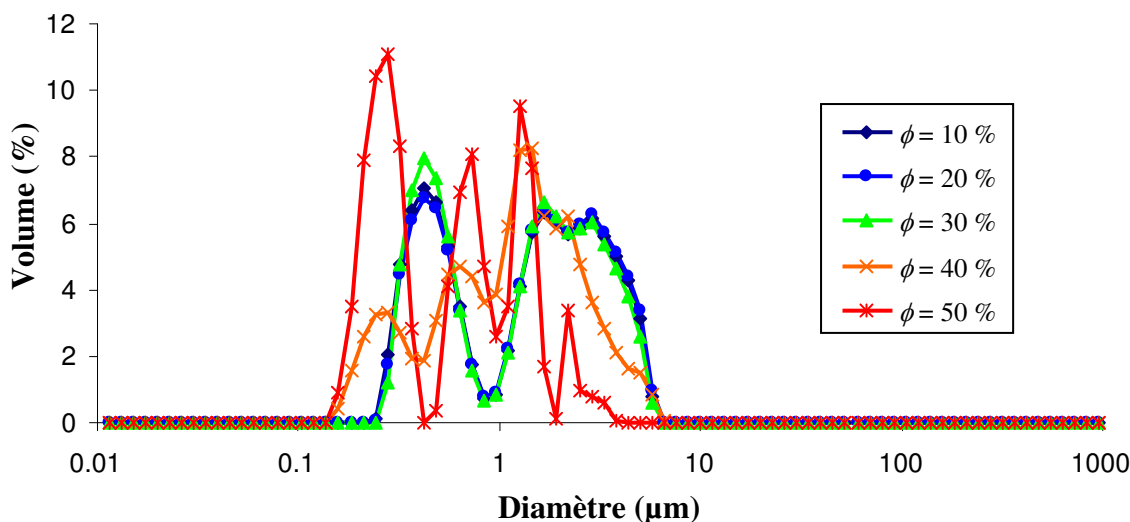


Figure III.16 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (nujol / eau) stabilisées par du DexC107 et de fractions volumiques croissantes obtenues après sonification.

3.3.2 Préparation d'émulsions sèches stabilisées par du DexC107

Actuellement, la biodisponibilité par voie orale ^[28-30] et la stabilité de composés faiblement solubles dans l'eau ^[31] peuvent être améliorées en fabriquant des émulsions sèches. Les émulsions sèches sous forme de comprimés ou de poudres sont une alternative assez répandue dans les domaines comme la pharmaceutique (vitamine ^[32, 33]...), la cosmétique (poudres d'argiles ^[34]) ou encore l'agroalimentaire (lait en poudre ^[35, 36]) pour reconstituer l'émulsion directe (huile dans eau) par simple dispersion dans l'eau. Dans la littérature, de nombreuses études portent sur les dérivés de polysaccharides comme les dérivés d'hydroxypropylmethyl-cellulose (HPMC) ^[31, 37, 38], les dérivés de la dextrine ^[39] et cyclodextrine ^[40], du lactose ou encore du sucrose pour obtenir des émulsions sèches (huile dans eau). Les procédés tels que l'évaporation rotative ^[41], le séchage par atomisation ^[31, 33] et la lyophilisation ^[42] sont les plus souvent utilisés pour sécher les émulsions en industrie. Dans le cas du séchage par atomisation, l'émulsion liquide introduite par pulvérisation en fines gouttelettes dans une chambre chaude est spontanément séchée par un gaz chaud. Dans le cas de la lyophilisation, l'émulsion (huile / eau) est congelée et l'eau solide est transformée en gaz par un processus de sublimation qui permet ainsi d'enlever l'eau de l'émulsion.

Pour notre étude, nous avons choisi d'utiliser les émulsions directes (nujol / eau) stabilisées par du DexC107 pour obtenir des émulsions sèches. Ces émulsions sèches ont été préparées par lyophilisation. Le tableau III.4 présente le bilan de matières des émulsions sèches de fractions volumiques croissantes obtenues avec le nujol.

Tableau III.4 : Bilan matière récapitulant les masses obtenues pour les émulsions sèches (nujol / eau) stabilisées par du DexC10₇. Les émulsions directes séchées sont de fractions volumiques croissantes.

ϕ (%)	Masse du volume d'émulsion prélevée (g)	Masse de l'émulsion sèche (g)	Masse théorique de l'émulsion sèche (g) ^a	Rendement (%) ^b
10	1,933	0,209	0,186	quantitatif
20	1,92	0,381	0,372	quantitatif
30	1,915	0,562	0,558	quantitatif
40	1,816	0,709	0,709	quantitatif
50	2,207	1,076	1,08	quantitatif

a : masse théorique du polymère et de l'huile que l'on devrait recueillir après lyophilisation du volume d'émulsion prélevée et exprimé en masse

b : calculée par rapport à la masse d'émulsions sèches sur la masse théorique d'émulsions sèches

Le bilan matière réalisé est correct. Nous récupérons le polymère et le nujol contrairement aux expériences réalisées avec l'hexadécane où le bilan massique effectué montre qu'il ne reste que du tensioactif, l'huile étant extraite lors de la lyophilisation.

3.3.3 Taille des gouttes après dispersion

Nous avons voulu reconstituer les émulsions de nujol de $10\% \leq \phi \leq 50\%$ à partir des poudres d'émulsions sèches obtenues par lyophilisation. Ces poudres ont été dispersées dans 5 mL d'eau. La suspension obtenue est mise sur banc d'agitation durant 2h à température ambiante. Les tailles des gouttes des émulsions sont mesurées par diffraction de la lumière. La figure III.17 présente la distribution en volume des diamètres en fonction de la fraction volumique pour ces émulsions reconstituées. Nous observons que les diamètres en volume sont plus grands que ceux obtenus juste après sonification (voir la figure III.16). La distribution des diamètres des émulsions s'étend sur une large gamme. Ainsi, l'utilisation du DexC10₇ ne permet pas de stabiliser parfaitement les gouttelettes lorsqu'on disperse l'émulsion sèche dans l'eau. Les émulsions sèches sont toutefois redispersables dans l'eau.

Il est probable que le DexC10₇ n'est pas le meilleur polymère pour obtenir une redispersion correcte des émulsions après séchage. Une étude plus détaillée de l'influence du taux de substitution sur la redispersion des émulsions serait nécessaire pour approfondir ce point du travail.

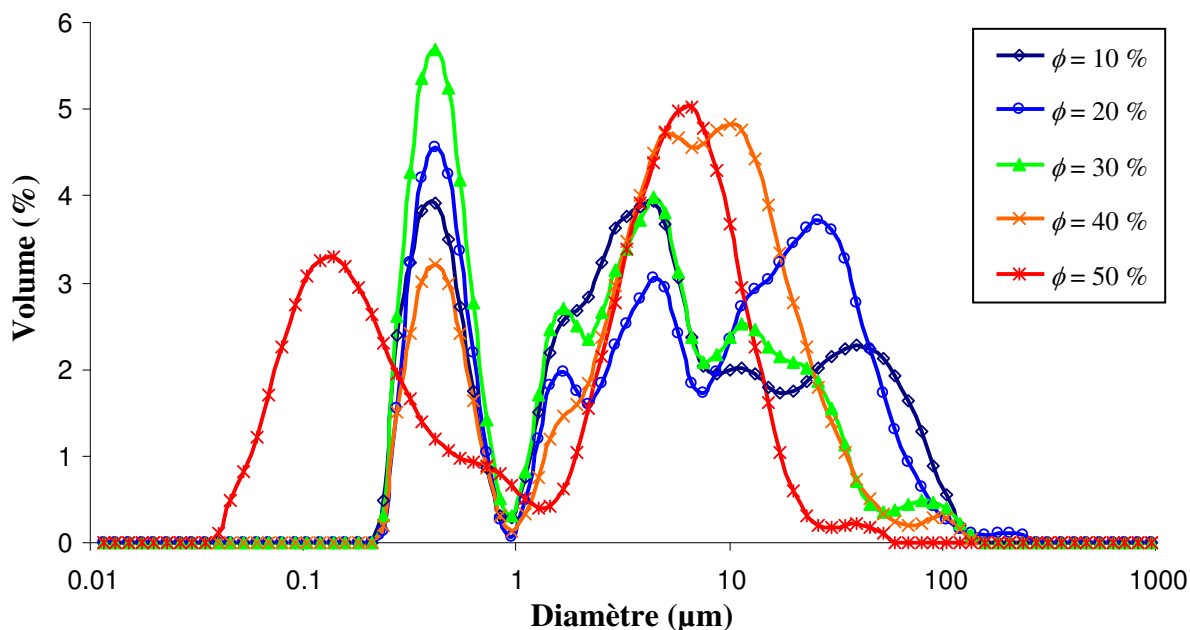


Figure III.17 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les des émulsions sèches de nujol reconstituées après dispersion dans l'eau.

3.4 Emulsions inverses (E/H) stabilisées par les dérivés du dextrane

Des émulsions inverses eau dans chloroforme ont été préparées, en présence de différents tensioactifs organosolubles : deux dérivés du dextrane tensioactifs : le DexC10₁₆₂ et DexC10₁₆₄ et un tensioactif moléculaire commercial : le Span80 dont la structure est présentée sur la figure III.18.

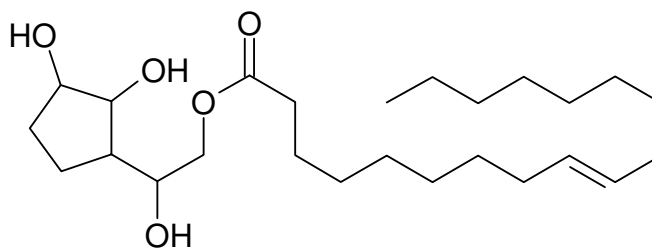


Figure III.18 : Structure chimique du Span 80 (sorbitan (Z)-mono-9-octandécenoate).

La procédure suivie est la suivante :

Protocole expérimental 4 :

Le tensioactif (polymère ou moléculaire) est mis en solution dans le chloroforme 24 h à l'avance. Cette phase continue est mélangée dans un flacon en verre avec la phase dispersée constituée par une solution aqueuse de sulfate de sodium Na₂SO₄. Le volume total représente 10 mL. Le mélange est préalablement agité par vortex pendant une minute. Le flacon est ensuite placé dans un bain de

glace de manière à limiter l'échauffement dû aux ultrasons. L'émulsification est effectuée après avoir réglé la puissance (5 W), le pourcentage de cycles actifs (50 %) et le temps de sonification (120 s).

Nous avons réalisé cette étude afin de mettre en évidence la capacité des dextrans hautement modifiés à stabiliser les émulsions inverses dans le temps. Nous avons comparé leurs performances avec le Span 80 qui est couramment utilisé pour préparer des émulsions inverses.

3.4.1 Influence de la nature et de la quantité de tensioactif sur la taille des gouttelettes

3.4.1.a Taille des gouttelettes après sonification

Les tailles des gouttelettes obtenues en présence de deux tensioactifs (DexC10₁₆₄ et Span 80) ont été mesurées juste après sonification par diffusion de la lumière, en utilisant un HPPS de la société Malvern Instrument. L'influence de la concentration en tensioactif sur la taille de gouttelettes d'émulsions inverses est présentée sur la figure III.19. La phase aqueuse contient 0,5 mol/L de sulfate de sodium. Lorsque la concentration de Span 80 double (de 5 g/L à 10 g/L), nous n'observons pas de différence significative sur la taille des gouttes mesurées. Au contraire, avec le DexC10₁₆₄, la taille des gouttes diminue fortement (100 nm environ). Cependant, une augmentation de la concentration en polymère jusqu'à 20 g/L ne permet plus de diminuer la taille des gouttes. Il apparaît donc que la taille des gouttes ne dépend plus de la concentration en DexC10₁₆₄ quand celle-ci dépasse 10 g/L.

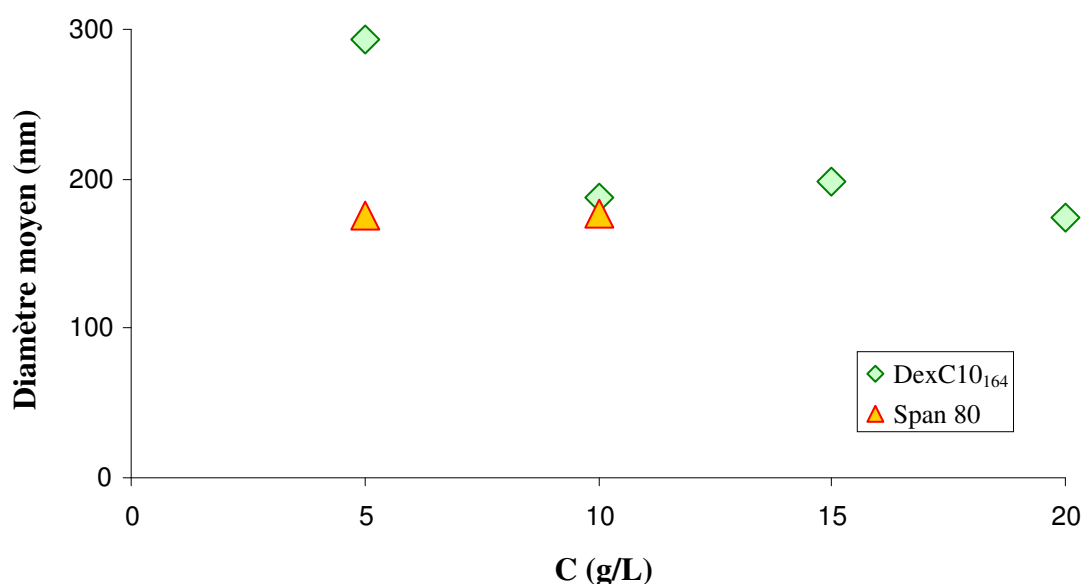


Figure III.19 : Evolution de la taille des gouttes en fonction de la concentration en tensioactif pour les émulsions inverses (eau /chloroforme) de $\phi = 5$ % obtenues après sonification. La concentration en sel (Na_2SO_4) dans la phase dispersée est de 0,5 mol/L.

En comparant les deux tensioactifs, nous observons que pour une concentration en tensioactif de 10 g/L, les gouttes obtenues ont une taille très proche : 177 ± 2 nm avec le Span 80 et 187 ± 7 nm pour le DexC10₁₆₄. Les performances du tensioactif moléculaire et du dextrane hydrophobisé sont donc très comparables.

3.4.1.b Evolution de la taille des gouttes au cours du temps

Nous avons suivi l'évolution de la taille des gouttes pendant un mois pour des émulsions préparées avec des concentrations en tensioactifs et en sel (Na₂SO₄) différentes. Ces émulsions ont été conservées à 4 °C.

La figure III.20 présente l'évolution de la taille des gouttes des émulsions inverses stabilisées par du Span 80. Nous observons que la taille des gouttes mesurées au bout d'un jour est plus petite que celle mesurée immédiatement après l'émulsification, mais la différence de taille observée est située dans la limite de précision de l'appareil (± 2 %) et n'est donc pas significative. Les émulsions formées et la taille des gouttes sont stables.

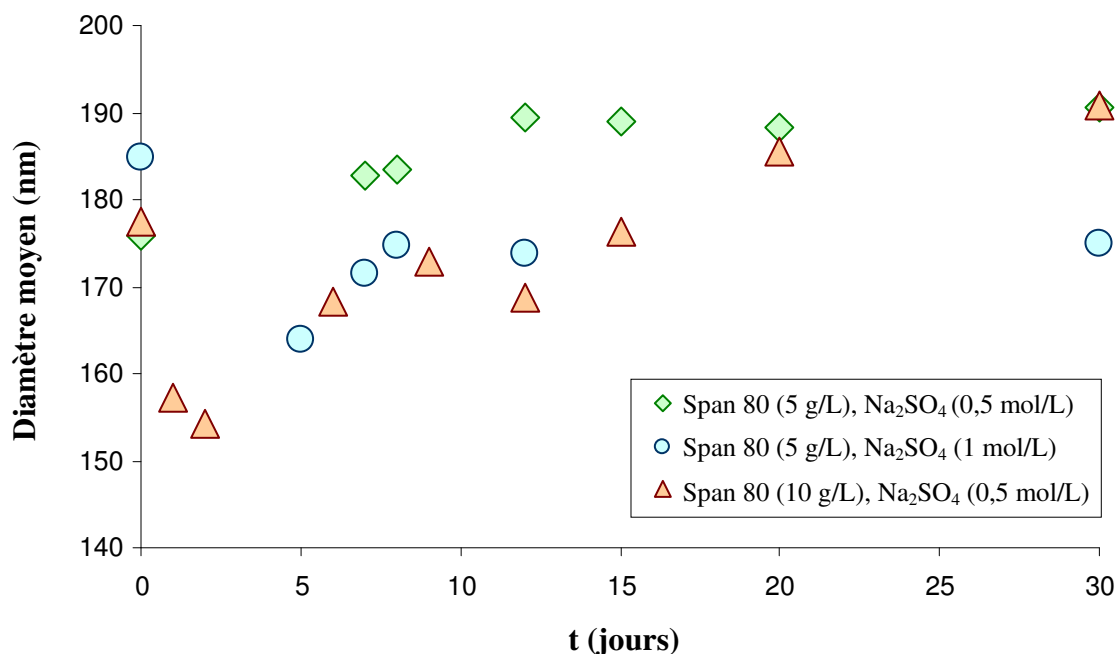


Figure III.20 : Evolution au cours du temps de la taille des gouttes des émulsions inverses (eau / chloroforme) de fraction volumique $\phi = 5$ % et stabilisées par du Span80.

Le fait d'augmenter la concentration en sel (Na₂SO₄) dans la phase aqueuse semble ralentir le vieillissement de l'émulsion. Toutefois, la différence de taille de gouttes observée

est faible (seulement 10 nm). La quantité de sel utilisée pour toutes les autres émulsions sera donc de 0,5 mol/L dans la phase aqueuse.

La figure III.21 présente l'évolution de la taille des gouttes d'émulsions inverses stabilisées par du DexC10₁₆₄ au cours du temps. Nous observons que la taille des gouttes augmente avec le temps avant de se stabiliser après 2 à 5 jours. Pour une concentration de polymère de 5 g/L, nous observons que les diamètres des gouttes augmentent de façon significative contrairement aux diamètres mesurés pour des concentrations de polymère supérieures ou égales à 10 g/L. En effet, en trois jours, avec 5 g/L de polymère, les gouttes augmentent de 90 nm, alors que cette augmentation n'est que de l'ordre de 20-30 nm pour des concentrations en tensioactif plus élevées. Pour des concentrations en polymère supérieures à 10 g/L, la taille des gouttes suit la même évolution quelle que soit la concentration en tensioactif. Les gouttes obtenues avec 20 g/L de DexC10₁₆₄ sont cependant légèrement plus petites d'une vingtaine de nanomètres par rapport aux émulsions contenant 10 g/L ou 15 g/L de polymère. De plus avec 5 g/L de polymère, nous observons que les émulsions commencent à crêmer après 2 jours tandis qu'avec 10 g/L de tensioactif, le crémage, beaucoup moins visible macroscopiquement, n'apparaît qu'après 7 jours. Ces observations macroscopiques sont en accord avec les mesures de tailles présentées sur la figure III.21.

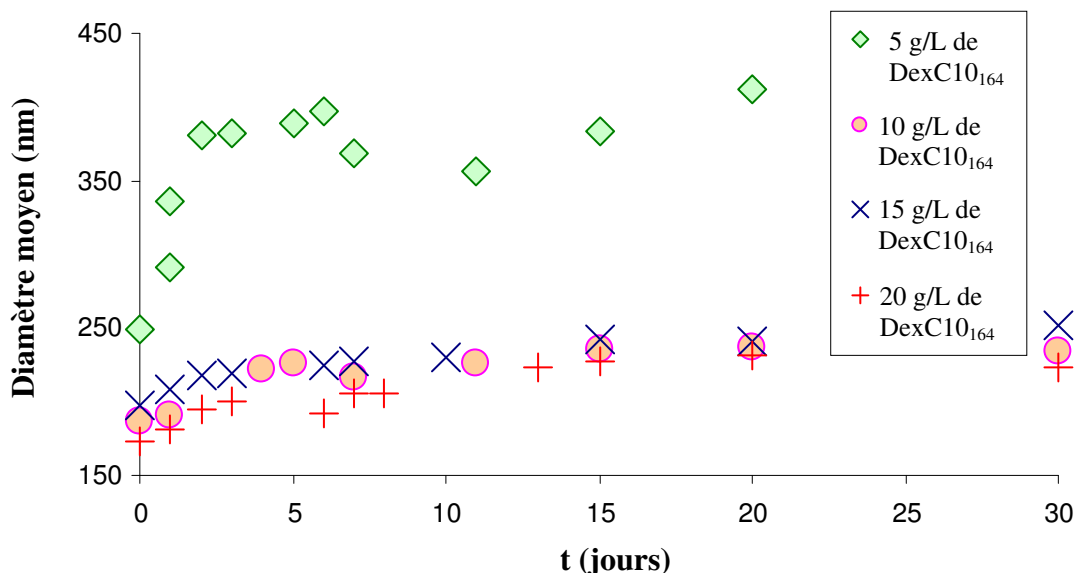


Figure III.21 : Evolution au cours du temps de la taille des gouttes des émulsions inverses de fraction volumique $\phi = 5\%$ (eau/chloroforme) et stabilisées par du DexC10₁₆₄. La concentration en sel (Na_2SO_4) de la phase dispersée est de 0,5 mol/L.

Il paraît plus avantageux d'utiliser une concentration en DexC10₁₆₄ de 10 g/L que 5 g/L, car les gouttes obtenues sont plus petites et le vieillissement est plus lent. Par ailleurs,

augmenter la concentration en polymère ne permet que de diminuer la taille des gouttes de 20 nm, pour une vitesse de vieillissement identique.

3.4.1.c Comparaison des tensioactifs

La figure III.22 présente l'évolution de la taille des gouttes au cours du temps pour les deux tensioactifs : Span 80 et DexC10₁₆₄. La taille initiale des gouttes est similaire pour le Span 80 et le DexC10₁₆₄, mais leur évolution au cours du temps mène à une différence d'une cinquantaine de nanomètres, pour une concentration en tensioactif de 10 g/L. Cette différence n'évolue cependant que très peu après dix jours, la majorité du vieillissement de l'émulsion se faisant lors des 5 premiers jours. Dans un cas comme dans l'autre, la taille des gouttes évolue assez peu sur 20 jours.

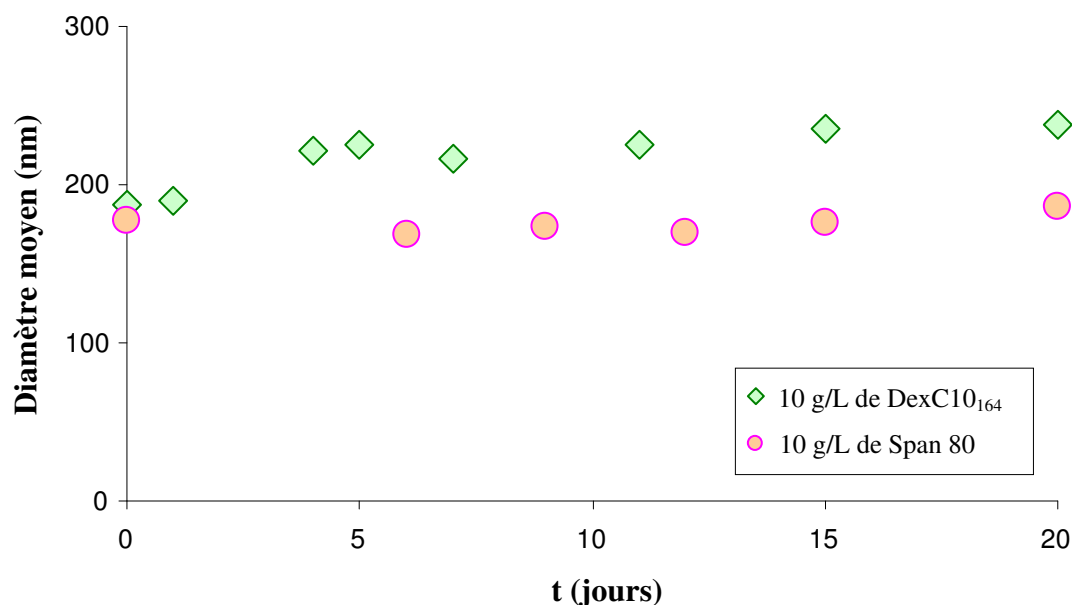


Figure III.22 : Evolution de la taille des gouttes des émulsions inverses (eau / chloroforme) de fraction volumique $\phi = 5\%$ et stabilisées par 10 g/L de tensioactif (Span 80 ou DexC10₁₆₄) au cours du temps. La concentration en sel (Na_2SO_4) de la phase dispersée est de 0,5 mol/L.

3.4.2 Influence de la fraction volumique sur la taille des gouttes

Nous avons étudié l'influence de la fraction volumique d'eau dispersée (contenant 0,5 mol/L de Na_2SO_4) dans le chloroforme. Les émulsions de $5\% \leq \phi \leq 20\%$ ont été préparées avec un rapport de masse de tensioactifs sur masse d'eau de 0,2. Avec ce rapport, il n'a toutefois pas été possible de faire des émulsions inverses possédant une fraction volumique de phase dispersée supérieure à 25 % à cause de la limite de solubilité du polymère dans le

chloroforme. Cependant, une émulsion de $\phi = 30 \%$ a été préparée en diminuant le rapport masse tensioactif sur masse de phase aqueuse à 0,1. Nous présentons d'abord les résultats obtenus après émulsification et ensuite l'évolution de la taille des gouttes sur une dizaine de jours.

3.4.2.a Taille des gouttes après sonification

Le tableau III.5 présente la taille des gouttes pour des émulsions de fractions volumiques en phase aqueuse croissantes. Les diamètres correspondent à une moyenne faite sur trois mesures.

Tableau III .5 : Taille moyenne des gouttes mesurée après sonification pour les émulsions inverses (eau / chloroforme) stabilisées par du DexC10₁₆₄ et de fraction volumique croissante. Pour $5\% \leq \phi \leq 20\%$, le rapport masse de polymère sur masse de phase dispersée est égal à 0,2 et pour $\phi = 30\%$, ce rapport est égal à 0,1. La phase dispersée contient 0,5 mol/L de Na₂SO₄.

$\phi (\%)$	Diamètre moyen (nm) des gouttes ^a
5	187
10	225
20	249
30	332

a : Moyenne effectuée sur trois mesures de diamètres des gouttes

Plus la fraction volumique de phase dispersée est élevée, plus la taille des gouttes augmente, même pour un rapport masse de tensioactif sur masse de phase dispersée plus petit. La différence reste cependant dans une gamme raisonnable (une cinquantaine de nanomètres).

3.4.2.b Evolution de la taille des gouttes au cours du temps

La figure III.23 présente l'évolution au cours du temps de la taille des gouttes pour des émulsions de $5\% \leq \phi \leq 25\%$ avec un rapport de 0,2 et $\phi = 30\%$ avec un rapport de 0,1. Nous observons que la taille des gouttes des émulsions augmente au cours du temps.

Pour des fractions volumiques supérieures à 20 %, la taille des gouttes étant déjà initialement supérieure à 300 nm augmente de plus de 100 nm après 2 jours jusqu'à ce qu'il soit impossible de mesurer une taille par HPPS après 10 jours. La précision des mesures de

taille par HPPS devient faible lorsque la distribution de taille devient importante. L'augmentation des diamètres ne semble pas être liée au crémage des émulsions stabilisées par le DexC10₁₆₄ mais plus à une désorption du polymère de l'interface. En effet, nous observons la formation de précipité sur les parois du flacon.

Pour une fraction volumique de 20 %, la taille des gouttes atteint assez vite 300 nm au bout de 10 jours. La précision des mesures de taille par HPPS pour cette fraction volumique est mauvaise car l'indice de polymétrie est supérieur à 0,4 ce qui traduit une large distribution des diamètres.

Pour une fraction volumique de 10 %, l'évolution de la taille de gouttes au cours du temps est proche de celle observée pour une fraction volumique de 5 %. Les tailles n'augmentent que d'une cinquantaine de nanomètres sur un mois. Ces deux émulsions sont les plus stables.

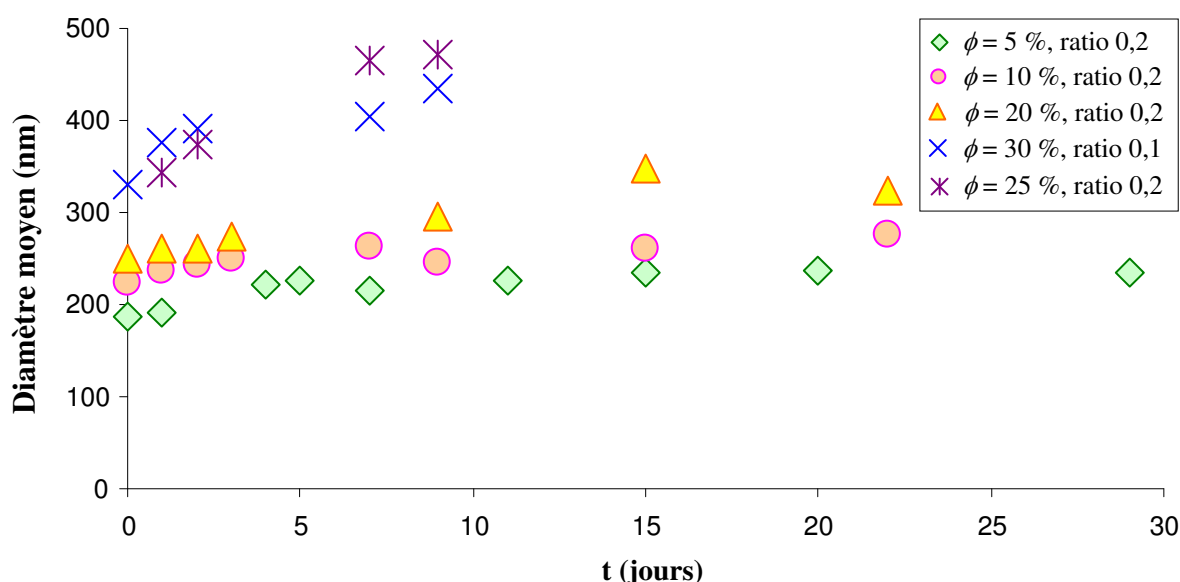


Figure III.23 : Evolution de la taille des gouttes des émulsions inverses (eau /chloroforme) stabilisées par du DexC10₁₆₄ au cours du temps pour des fractions volumiques de phase dispersée différentes et des rapports masse de tensioactif sur masse de phase aqueuse (contenant 0,5 mol/L de Na₂SO₄) différents.

Ainsi, pour des fractions volumiques relativement faibles, inférieures à 20 %, l'augmentation de taille de gouttes reste raisonnable au cours du temps. Il est possible d'obtenir des émulsions stables. Au contraire, lorsque la fraction volumique augmente, la taille des gouttes augmente rapidement. Le DexC10₁₆₄ ne permet pas de stabiliser à long terme des émulsions de fractions volumiques supérieures à 10 %.

4. Rhéologie des émulsions directes stabilisées par les dérivés du dextrane

Issue du besoin de comprendre l'écoulement de fluides complexes, la rhéologie est aujourd'hui une science utilisée dans des domaines d'applications vastes et variés. L'étude de l'écoulement des émulsions sous l'application d'une contrainte présente un intérêt particulier dans des domaines tels que la pharmaceutique, l'alimentaire, les peintures, le génie civil, l'industrie du bois, les colles et pour les industries pétrolières... Pour certaines applications, il est nécessaire de comprendre comment s'organise la matière, lorsqu'elle est soumise à des déformations de faibles ou de fortes amplitudes et les propriétés physicochimiques qui régissent la formation de cette structure. Les techniques permettant d'obtenir des informations sur celle-ci sont nombreuses mais ne sont efficaces que pour des dimensions d'objets précises ou des formulations adaptées. La difficulté est donc de pouvoir relier le comportement macroscopique en écoulement à la structure créée à l'échelle microscopique. Bien que la rhéologie des émulsions possède des caractéristiques similaires à celles des suspensions, il existe cependant trois aspects principaux différents ^[43] :

1) L'interface liquide / liquide mobile qui contient la couche de polymère tensioactive présente une réponse à la déformation ; par conséquent, la rhéologie interfaciale doit être considérée.

2) La présence de polymère en excès peut augmenter la viscosité de la phase continue qui a un effet sur la rhéologie de l'émulsion.

3) La capacité des gouttelettes à se déformer lorsqu'une couche de polymère est adsorbée à l'interface, particulièrement pour de grosses gouttelettes, a un effet sur la rhéologie des émulsions pour des fractions volumiques élevées.

On peut tout d'abord différencier les émulsions concentrées, où la fraction volumique d'huile dispersée est supérieure ou égale à la fraction d'empilement maximum ϕ_m , des émulsions de fraction volumique en huile inférieure à ϕ_m . Ces dernières peuvent se comporter de deux manières suivant la gamme de concentration en huile dispersée considérée. Le comportement rhéologique peut être fonction de la dimension des gouttelettes formées ^[44-46] et des interactions entre les gouttelettes. Pour $\phi \leq 20$ %, on observe classiquement un comportement de fluide newtonien, c'est-à-dire que la viscosité reste constante quel que soit la contrainte appliquée. Pour $\phi > 20$ %, le comportement observé est celui de fluides visqueux

qui se caractérisent par l'écoulement de l'émulsion lorsqu'on applique une contrainte nettement supérieure à la contrainte seuil σ_s .

La viscosité d'émulsions d'hexadécane peu concentrées ($\phi \leq 20 \%$) stabilisées par des dérivés amphiphiles du dextrane (modifié par l'époxyoctane) a déjà été rapportée ^[47]. Il s'agit ici d'étendre ces premiers travaux à d'autres dérivés du dextrane et à des émulsions beaucoup plus concentrées en phase dispersée.

Dans le paragraphe suivant, nous commençons par étudier l'effet de la concentration en DexC10₇ sur la viscosité de la phase aqueuse. Ensuite, nous abordons l'effet de la fraction volumique ($10 \% \leq \phi \leq 50 \%$) sur le comportement rhéologique des émulsions obtenues avec des dérivés du dextrane dont les taux de substitution varient entre 7 et 15 %.

4.1 Caractéristiques rhéologiques des solutions

4.1.1 Rappels.

De façon générale, l'écoulement d'une solution en présence de polymère est influencé par les chaînes macromoléculaires qui induisent une augmentation de la viscosité (Pa.s). L'augmentation de la viscosité est fonction de la concentration du polymère en solution. En régime dilué, les chaînes macromoléculaires se présentent idéalement avec une conformation de pelotes statiques relativement séparées les unes des autres (dans le cas des dérivés amphiphiles du dextrane, des agrégats polymoléculaires compacts peuvent se former même en régime dilué). Les interactions entre les chaînes de polymère sont rares. En régime semi-dilué, les chaînes de polymère se recouvrent voire s'enchevêtrent et ce d'autant plus que la concentration augmente. Des interactions intermoléculaires peuvent se développer et conduire à la formation de gels physiques dans le cas des polymères amphiphiles comme ceux étudiés dans ce travail. Ces transitions peuvent être facilement observées au travers des propriétés rhéologiques des solutions aqueuses de polymères.

Lorsque le fluide est placé entre deux plans d'épaisseur e , l'un fixe et l'autre mobile sur laquelle une contrainte σ (Pa) constante est appliquée à des temps longs à la surface du fluide, il se produit une déformation importante du matériau qui se déplace d'une distance dx (figure III.24). Ce mouvement du fluide en écoulement provoque des forces hydrodynamiques qui sont essentiellement des forces visqueuses.

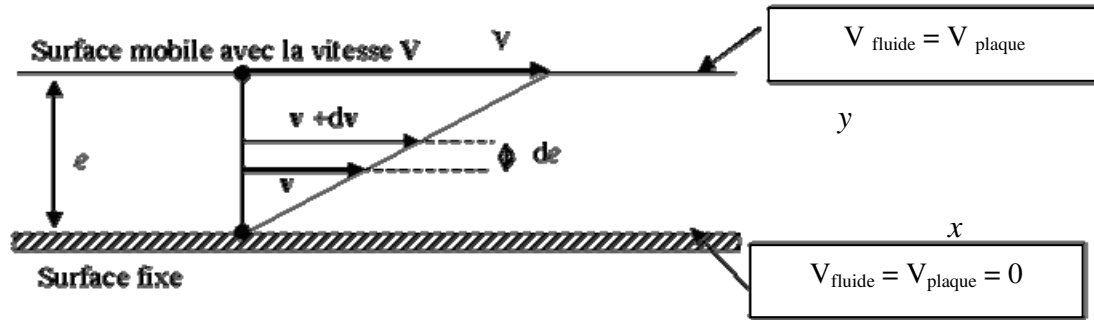


Figure III.24 : Schéma du mouvement de cisaillement.

La contrainte est proportionnelle au gradient de vitesse $\dot{\gamma}$ et la viscosité dépend seulement de la température. Sous une vitesse de cisaillement suffisamment élevée, les chaînes macromoléculaires se déstructurent et perdent toute mémoire de leur orientation spatiale.

4.1.2 Test de cisaillement de faible amplitude

Pour de très faibles déformations, la structure du matériau polymère n'est pas modifiée et sa réponse à cette sollicitation nous permet d'obtenir des informations sur ses propriétés mécaniques dans son état d'équilibre. Une des mesures les plus usitées en rhéologie, après les mesures en écoulement, est la mesure en oscillation. Cela consiste à imposer au fluide une contrainte constante en oscillation autour de son état d'équilibre et à mesurer la déformation induite par la contrainte. La déformation correspondante oscille à la même fréquence et est proportionnelle à l'amplitude de la contrainte σ_0 appliquée. Cette dernière ne peut pas prendre des valeurs trop élevées et doit être suffisamment faible pour laisser le matériau dans son état d'équilibre ce qui permet de rester dans le régime linéaire de déformation $\dot{\gamma}_0$.

Les propriétés viscoélastiques du polymère en solution peuvent être ainsi évaluées à partir de la contrainte et de la déformation, ce qui permet de déterminer le module élastique G' (Pa) et module visqueux G'' (Pa) :

$$G'(\omega) = \frac{\sigma_0}{\dot{\gamma}_0} \cos \delta \quad \text{Équation III.8}$$

$$G''(\omega) = \frac{\sigma_0}{\dot{\gamma}_0} \sin \delta \quad \text{Équation III.9}$$

Ces propriétés mesurées fournissent des indications directes sur la structuration des macromolécules à l'échelle colloïdale au sein du fluide.

4.1.3 Effet de la concentration en polymère sur la viscosité de la phase aqueuse

Les mesures de viscosités de la phase continue contenant du DexC10₇ ont été réalisées à 13 °C et à pression atmosphérique avec un rhéomètre AR2000 (Advanced Rheometer) de TA instrument, une géométrie plan-plan d'un diamètre de 4 cm et un entrefer e fixé à 500 μm (figure III.25). Le rhéomètre est équipé d'un palier à air qui permet de mesurer de faibles couples dont la gamme est $0,1 \mu\text{N.m} \leq \Omega \leq 200 \text{ mN.m}$. La gamme de vitesse angulaire accessible s'étend de 10^{-8} rad/s et 300 rad/s et la résolution angulaire est du rhéomètre est de 40.10^{-9} rad .

Une rampe de contrainte σ (montée et descente) est effectuée entre 0,01 Pa et 10 Pa en régime permanent.

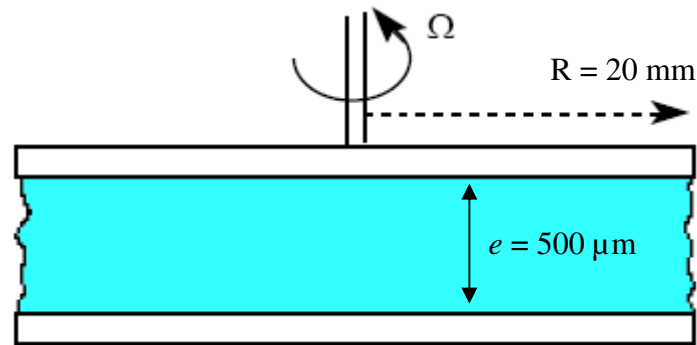


Figure III.25 : Schéma d'une géométrie plan – plan.

La figure III.26 décrit l'évolution de la viscosité dynamique en fonction de la contrainte appliquée pour des solutions de concentration en DexC10₇ croissantes. Nous observons que, quelle que soit la concentration en polymère, les courbes de viscosité sont constantes en fonction de la contrainte, mettant en avant un comportement newtonien. La viscosité mesurée est indépendante de la contrainte appliquée. De plus, la viscosité augmente avec la concentration en DexC10₇.

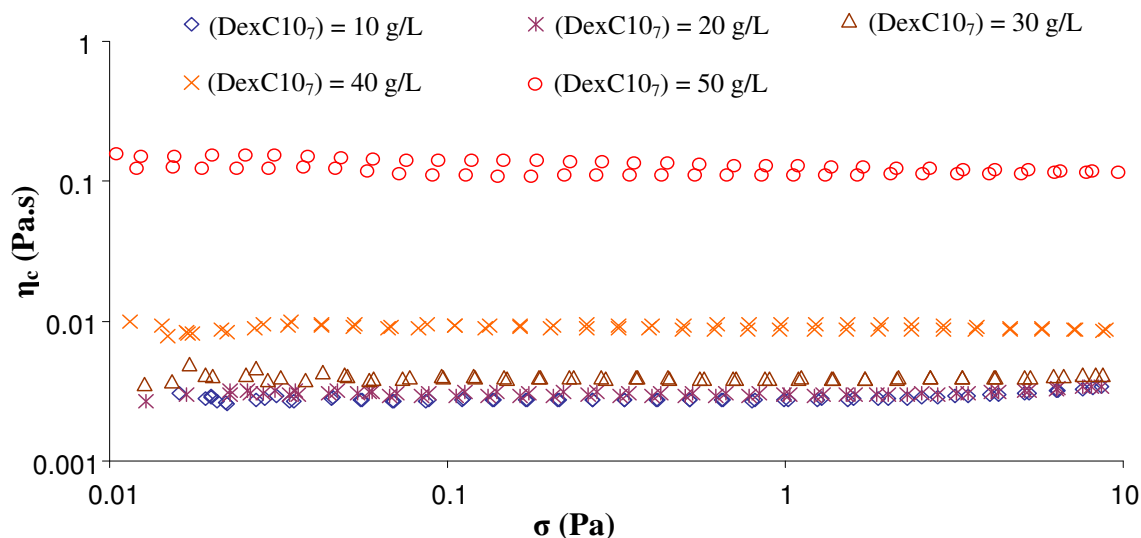


Figure III.26 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour différentes concentration en DexC10₇. Les mesures sont réalisées à 13 °C en appliquant un gradient de contrainte (montée et descente) avec une géométrie plane de 40 mm en régime permanent. L'entrefer est fixé à 500 μm.

Nous avons reporté sur la figure III.27, l'évolution de la viscosité dynamique en fonction de la concentration en DexC10₇.

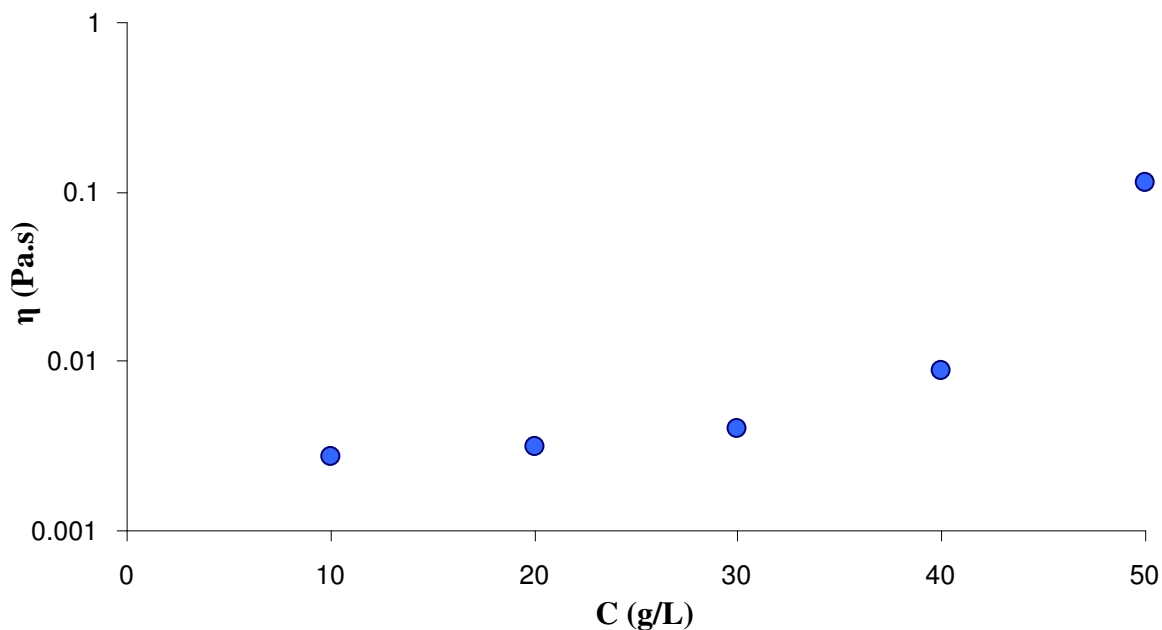


Figure III.27 : Evolution de la viscosité dynamique en fonction de la concentration en DexC10₇ mesurée à 13 °C.

Pour des concentrations inférieures à 30 g/L, la viscosité augmente proportionnellement à la concentration en polymère ce qui correspond au domaine dilué. Les chaînes de polymère sont sous forme de pelotes séparées les unes des autres. Pour des concentrations en polymères plus élevées, nous observons une rupture de pente ce qui

correspond à un domaine semi-dilué où les chaînes de polymères se recouvrent puis s'enchevêtrent pour des concentrations encore plus grandes.

4.1.4 Etude du comportement viscoélastique du DexC10₇ en solution aqueuse

Les mesures en oscillation ont été réalisées avec un rhéomètre AR2000 (Advanced Rheometer) de TA instrument et une géométrie plan-plan d'un diamètre de 4 cm.

Nous avons d'abord réalisé un balayage en contrainte sur les solutions de polymère de concentrations comprises entre 10 g/L et 50 g/L afin de rester dans le domaine de réponse linéaire du matériau. Cette expérience permet de fixer la contrainte sinusoïdale d'amplitude à 1 Pa à 13 °C pour réaliser un balayage en fréquence des solutions de DexC10₇. La figure III.28 présente l'évolution des modules élastique (G') et visqueux (G'') de ces solutions en fonction de la fréquence pour différentes concentrations de DexC10₇. Nous observons que le module visqueux est supérieur au module élastique pour toutes les solutions de polymères.

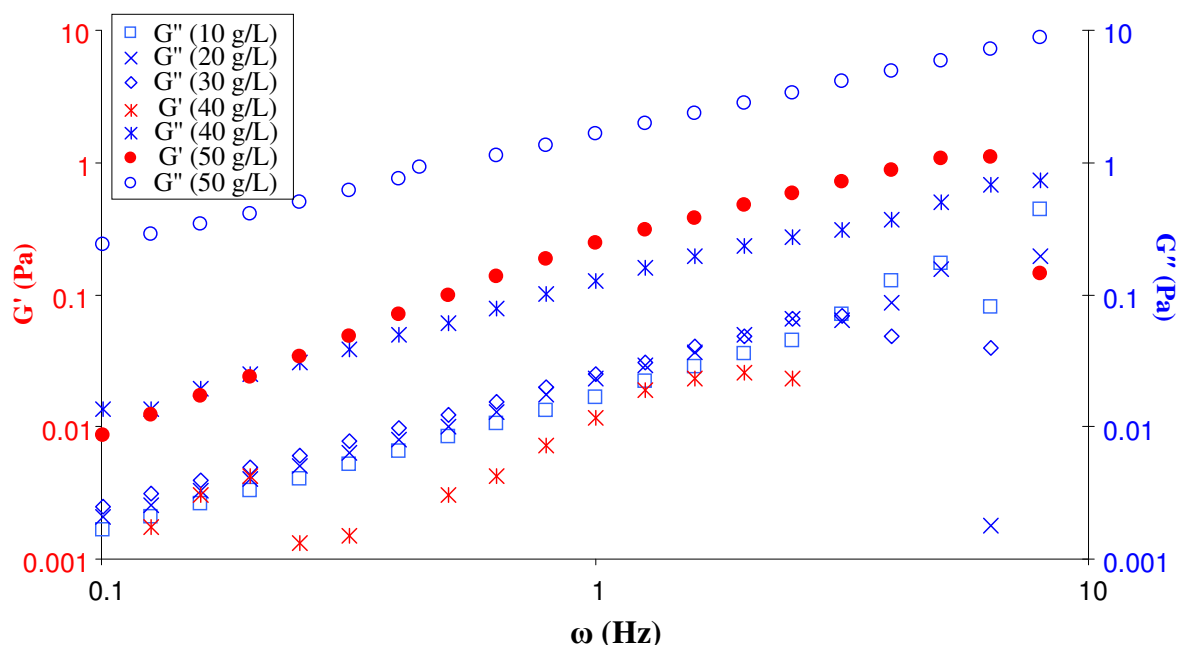


Figure III.28 : Evolution du module élastique G' et du module visqueux G'' pour différente concentration en DexC10₇ en fonction de la fréquence. Les mesures sont réalisées à une contrainte en oscillation de 1 Pa à 13 °C avec une géométrie plane de 40 mm en appliquant un balayage en fréquence croissant dans le temps.

Pour des quantités de polymère inférieures ou égales à 30 g/L, le module élastique n'est pas mesurable et le module visqueux augmente proportionnellement à la fréquence. Pour des quantités de polymère supérieures à 30 g/L, le module élastique augmente proportionnellement à la fréquence au carré. Le comportement viscoélastique des solutions de

DexC10₇ n'est visible que pour des concentrations de 40 g/L et 50 g/L. Le dispositif n'est pas suffisamment sensible et la géométrie n'est pas adaptée pour réaliser les mesures de viscoélasticité à des concentrations en polymère plus faibles.

Nous avons représenté sur la figure III.29, l'évolution du module visqueux G'' en fonction de la concentration en polymère à une fréquence de 1 Hz. Pour des concentrations de DexC10₇ comprise entre 10 g/L et 30 g/L, G'' augmente linéairement avec la concentration. Au dessus de 30 g/L, nous observons une rupture de pente ce qui traduit que l'enchevêtrement entre chaînes de polymère est plus élevé.

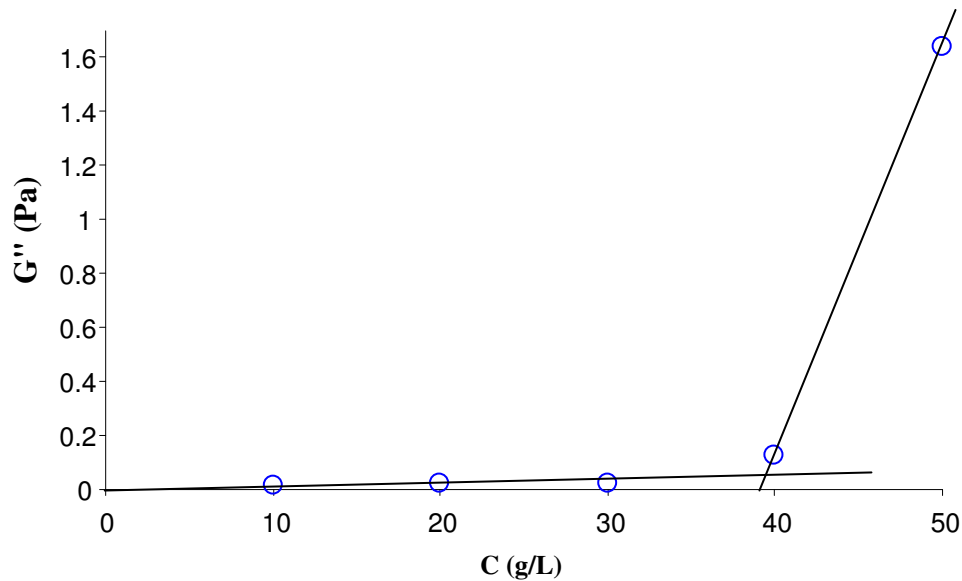


Figure III.29 : Evolution du module visqueux G'' (1Hz) en fonction de la concentration en DexC10₇.

4.2 Influence de la fraction volumique d'huile sur la viscosité des émulsions

La viscosité des émulsions de $10 \% \leq \phi \leq 50 \%$ stabilisées par du DexC10₇ a été mesurée en fonction de la contrainte appliquée avec un rhéomètre AR2000 (Advanced Rheometer) de TA instrument à 13 °C. A cette température, nous ne rencontrons pas de problèmes dus à l'évaporation de la phase aqueuse pour les émulsions de fractions volumiques supérieures à 20 %. Au contraire à 25 °C, on observe une évaporation de l'eau. L'évaporation est un problème d'autant plus important que le volume d'eau offert à l'air libre a une grande surface et une faible épaisseur. De plus, ce phénomène est d'autant plus marqué que la fraction volumique d'huile est élevée. Pour des expériences longues, il est nécessaire d'avoir un environnement d'air saturé en eau permettant de limiter l'évaporation et de travailler à une température inférieure à l'ambiante.

La figure III.30 présente l'évolution de la viscosité de ces émulsions en fonction de la contrainte appliquée. Une rampe de contrainte σ (montée et descente) est effectuée entre 0,01 Pa et 220 Pa en régime d'écoulement stationnaire en 20 min. Nous remarquons que la viscosité augmente avec la fraction volumique ϕ en hexadécane. Lorsque ϕ croît, les interactions hydrodynamiques ainsi que la probabilité de collision entre les gouttelettes deviennent importantes. Le mouvement de chaque particule est gêné par la présence de ses voisines, les gouttelettes ne pouvant que diffuser lentement dans le milieu. A cette gêne correspond une croissance rapide de la viscosité de l'émulsion avec ϕ .

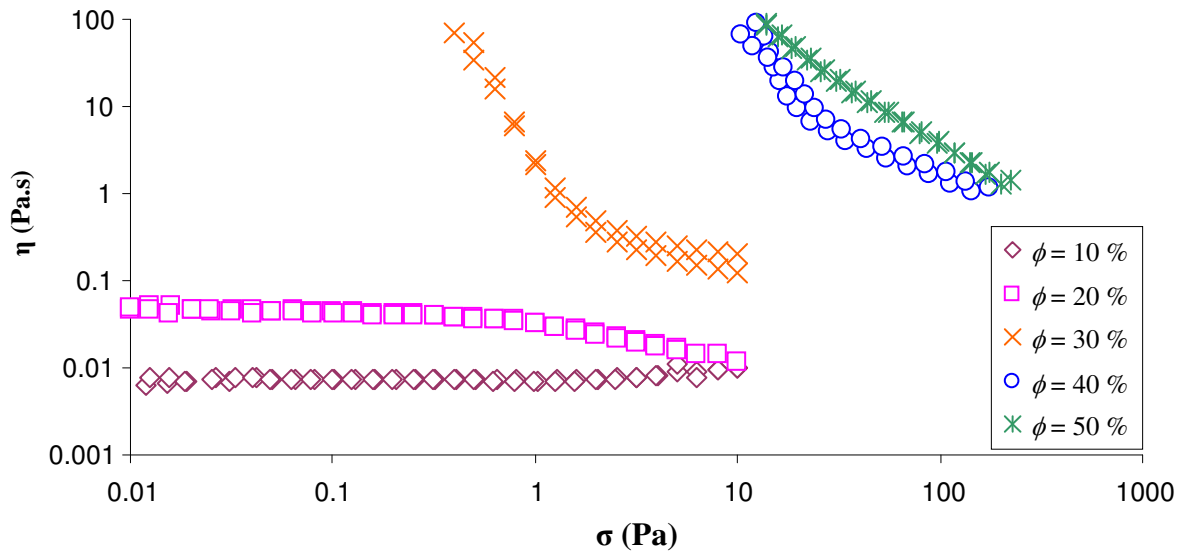


Figure III.30 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour les émulsions directes (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC107 et de fractions volumiques en huile croissantes. Les mesures sont réalisées à 13 °C en régime d'écoulement stationnaire avec une géométrie plan-plan d'un diamètre de 4 cm.

Nous observons par ailleurs que la viscosité de l'émulsion de $\phi = 10\%$ est constante sur tout l'intervalle de contrainte appliquée ce qui traduit un comportement de fluide newtonien. Pour $\phi = 20\%$, la viscosité de l'émulsion est constante (plateau newtonien) sur un large intervalle de contrainte allant jusqu'à 1 Pa. Au dessus de 1 Pa, la viscosité diminue ce qui correspond à une diminution des interactions entre les gouttelettes. Pour les émulsions de $30\% \leq \phi \leq 50\%$, nous observons l'apparition d'un seuil d'écoulement. Pour $\phi = 30\%$, l'émulsion ne s'écoule qu'au dessus de 0,5 Pa et la viscosité diminue avec la contrainte appliquée. Pour les émulsions de fractions volumiques supérieures à 30 %, les émulsions s'écoulent qu'à partir d'une contrainte seuil de 10 Pa. Les gouttelettes des émulsions se réarrangent selon une configuration leur assurant un état d'équilibre par rapport à la sollicitation imposée. À partir d'un état de référence donné, sous une vitesse de déformation

croissante, on parle d'une "déstructuration". Dans le cas inverse (vitesse décroissante), on parle d'une "structuration" ou "restructuration".

Nous avons mesuré la viscosité des émulsions (nujol / eau) stabilisées par du DexC10₇ et de fractions volumiques comprises entre $10 \% \leq \phi \leq 50 \%$. La figure III.31 présente l'évolution de la viscosité en fonction de la contrainte pour ces émulsions obtenues. Ainsi, nous pouvons comparer ces résultats avec ceux obtenus pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par le même tensioactif. L'influence de la viscosité de l'huile dispersée peut être étudiée. Nous observons que la viscosité des émulsions augmente avec la fraction volumique. Les émulsions de $10 \% \leq \phi \leq 40 \%$ ont une viscosité constante sur quasiment tout l'intervalle de contrainte appliquée ce qui traduit le comportement de fluide newtonien. Les rhéogrammes obtenus pour les émulsions de $\phi = 10 \%$ et $\phi = 20 \%$ ont la même allure que ceux obtenus pour les émulsions d'hexadécane, bien que la viscosité du nujol dispersée soit supérieure à celle de l'hexadécane. Nous ne constatons pas de différences significatives des viscosités finales des émulsions. Les rhéogrammes obtenus pour les émulsions de $\phi = 30 \%$ et $\phi = 40 \%$ ont une évolution différente de ceux obtenus pour les émulsions d'hexadécane qui ont le comportement d'un fluide à seuil d'écoulement. Pour l'émulsion de $\phi = 50 \%$, on observe un plateau newtonien jusqu'à l'apparition d'un seuil d'écoulement ce qui indique que l'émulsion se comporte comme un fluide rhéofluidifiant. Lorsque la contrainte appliquée est supérieure à la contrainte seuil, l'émulsion s'écoule et la viscosité diminue. Pour cette émulsion, le comportement de fluide à seuil apparaît pour une fraction volumique élevée contrairement à ce qui est observé pour les émulsions d'hexadécane pour lesquels ce comportement apparaît dès une fraction volumique de 30 %.

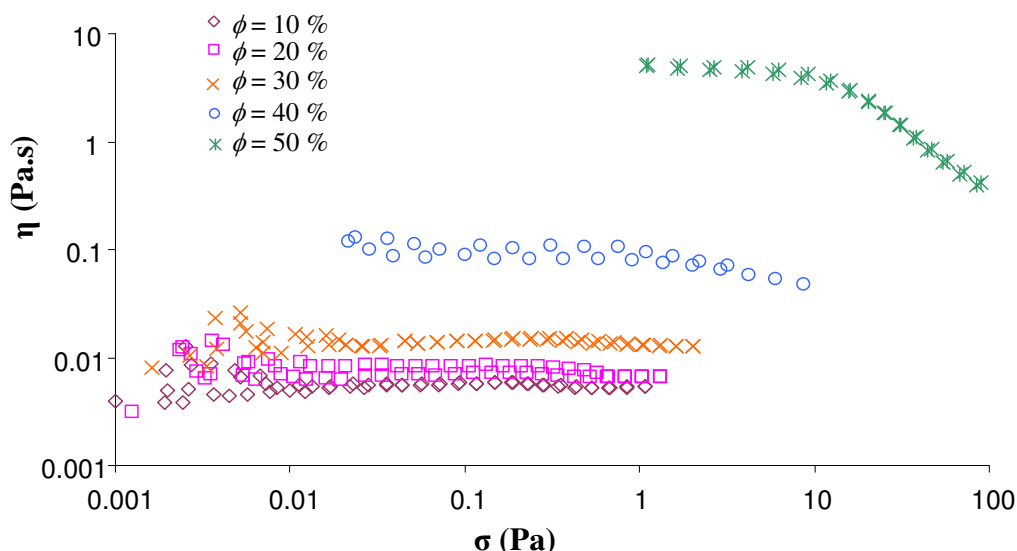


Figure III.31 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée des émulsions directes (nujol / eau) de fractions volumiques en huile croissantes et stabilisées par du DexC107. Les mesures sont réalisées à 13 °C en régime d'écoulement stationnaire. L'entrefer est fixé à 500 μm .

Ainsi, la viscosité des émulsions de nujol est nettement inférieure à la viscosité des émulsions d'hexadécane ce qui traduit que les interactions entre les gouttelettes sont moins importantes.

Les résultats présentés par la suite, ont été réalisés à 25 °C. Les mesures de viscosité ont été effectuées avec un rhéomètre AR2000 (Advanced Rheometer) de TA instrument et une géométrie cône-plan, d'angle 2°, tronquée de 52 μm et d'un diamètre de 40 mm. Le principe de cette géométrie est le cisaillement du fluide entre un cône tronqué coaxial en rotation à des vitesses différentes et un plan. Un schéma de la géométrie est présenté sur la figure III.32.

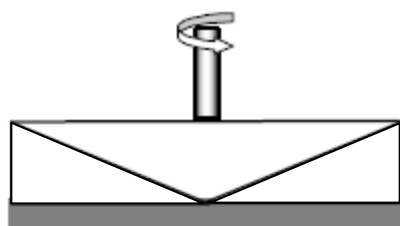


Figure III.32 : Schéma d'une géométrie cône-plan.

L'avantage de cette géométrie réside dans le fait que le gradient de vitesse est homogène dans l'intervalle tant que l'angle du cône est faible (inférieur à environ 6°). Cette géométrie permet d'effectuer des mesures sur de petits volumes d'échantillon avec une mise en place et un nettoyage aisé. Son inconvénient majeur est de ne permettre des expériences

que pour des suspensions dont les particules les plus grosses ont un diamètre assez petit devant l'intervalle entre le cône et le plan au niveau de la troncature pour éviter que les petites particules perturbent la mesure.

La figure III.33 présente l'évolution de la viscosité en fonction de la contrainte pour les émulsions stabilisées par du DexC10₁₀ et de fraction volumique d'hexadécane croissante. Une rampe de contrainte σ (montée et descente) est effectuée entre 0,01 Pa et 200 Pa en régime d'écoulement stationnaire. Nous observons que la viscosité des émulsions augmente avec la fraction volumique. Les émulsions de $\phi = 10 \%$ et $\phi = 20 \%$ ont une viscosité constante sur tout l'intervalle de contrainte appliquée ce qui traduit le comportement d'un fluide newtonien.

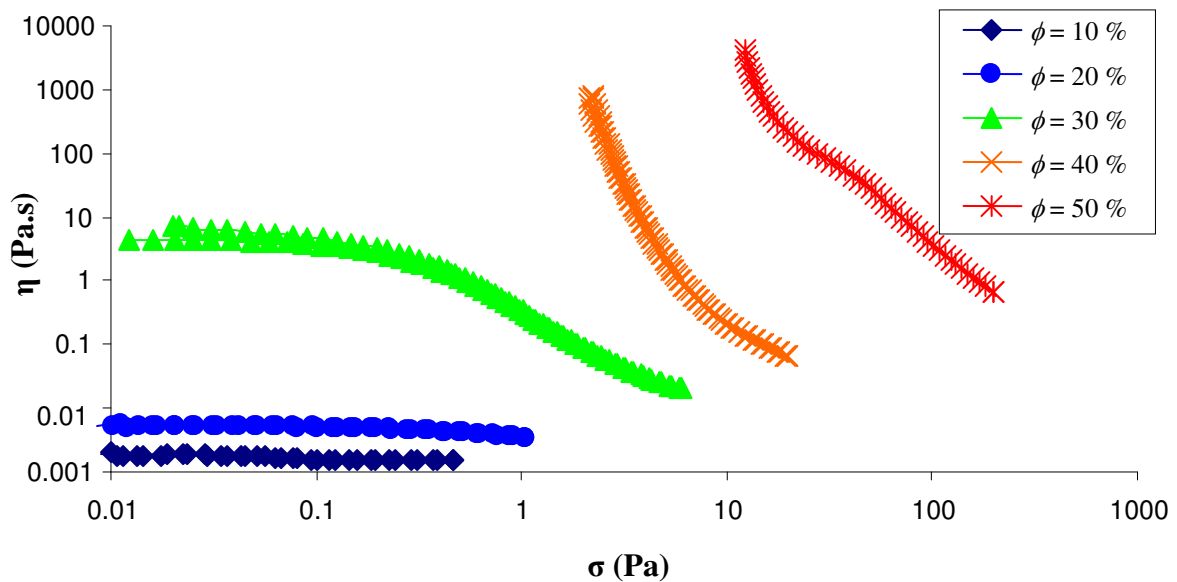


Figure III.33 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour les émulsions directes (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₀ et de fractions volumiques croissantes. Les mesures sont réalisées à 25 °C en régime d'écoulement stationnaire.

Pour l'émulsion de $\phi = 30 \%$, nous observons un plateau newtonien où la viscosité est constante pour des contraintes inférieures à 0,15 Pa et au dessus de cette valeur la viscosité diminue. La viscosité dépend alors de la contrainte appliquée.

Pour les émulsions de $\phi = 40 \%$ et $\phi = 50 \%$, nous observons l'apparition d'un seuil d'écoulement. En appliquant une contrainte supérieure à la contrainte seuil, la viscosité diminue en fonction de la contrainte appliquée.

En résumé, les émulsions de fractions volumiques croissantes fabriquées, soit avec du DexC10₇ ou du DexC10₁₀, présentent toutes des tendances similaires. Lorsque la fraction

volumique d'huile augmente, la viscosité de l'émulsion augmente indépendamment du tensioactif utilisé. Pour des fractions volumiques inférieures à 30 %, la viscosité de l'émulsion est indépendante de la contrainte appliquée ce qui traduit que les gouttelettes n'ont pas d'organisation particulière. Au contraire, pour des fractions volumiques supérieures ou égales à 30 %, il existe un seuil d'écoulement donc une contrainte seuil à partir de laquelle les gouttelettes de l'émulsion se déstructurent en induisant l'écoulement du fluide.

Nous avons suivi au cours du temps, l'évolution de la viscosité pour quelques émulsions (hexadécane / eau) de fractions volumiques différentes stabilisées par du DexC10₁₀.

Par exemple, la figure III.34 présente l'évolution de la viscosité en fonction de la contrainte pour les émulsions de $\phi = 10\%$ entre le 1^{er} et le 60^{ème} jour après fabrication. Nous observons que l'émulsion de $\phi = 10\%$ est stable, la viscosité mesurée est quasiment identique entre le 15^{ème} et le 60^{ème} jour d'observation. Il n'y a donc pas eu d'évolution significative de la structure de l'émulsion durant cette durée d'observation.

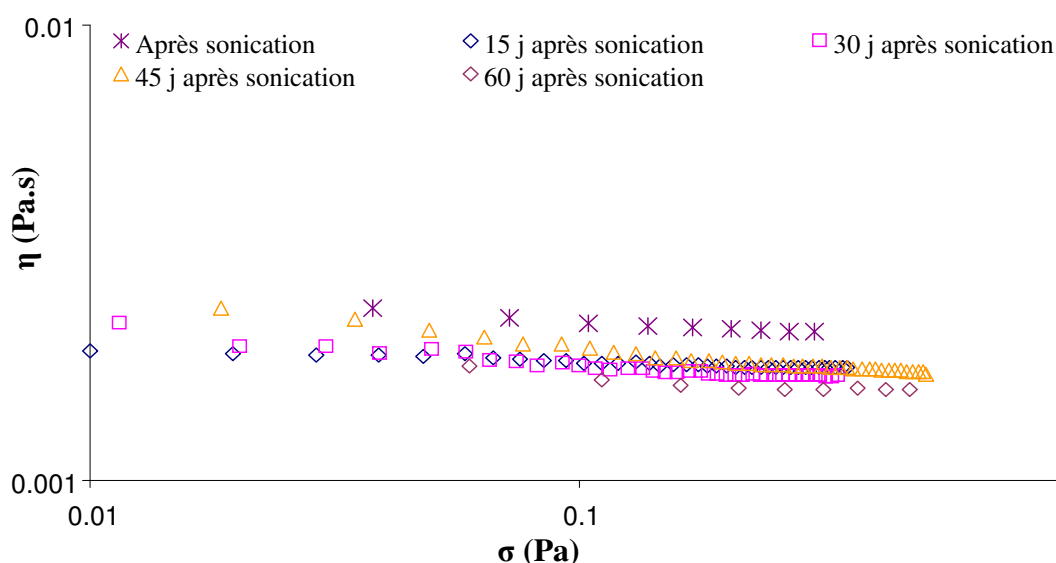


Figure III.34 : Evolution au cours du temps de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour l'émulsion directe (hexadécane / eau) de $\phi = 10\%$ stabilisée par du DexC10₁₀. Les mesures de viscosité de l'émulsion sont réalisées à 25 °C en régime d'écoulement stationnaire.

La figure III.35 présente l'évolution de la viscosité en fonction de la contrainte pour les émulsions de $\phi = 50\%$ entre le 1^{er} et le 60^{ème} jour après fabrication.

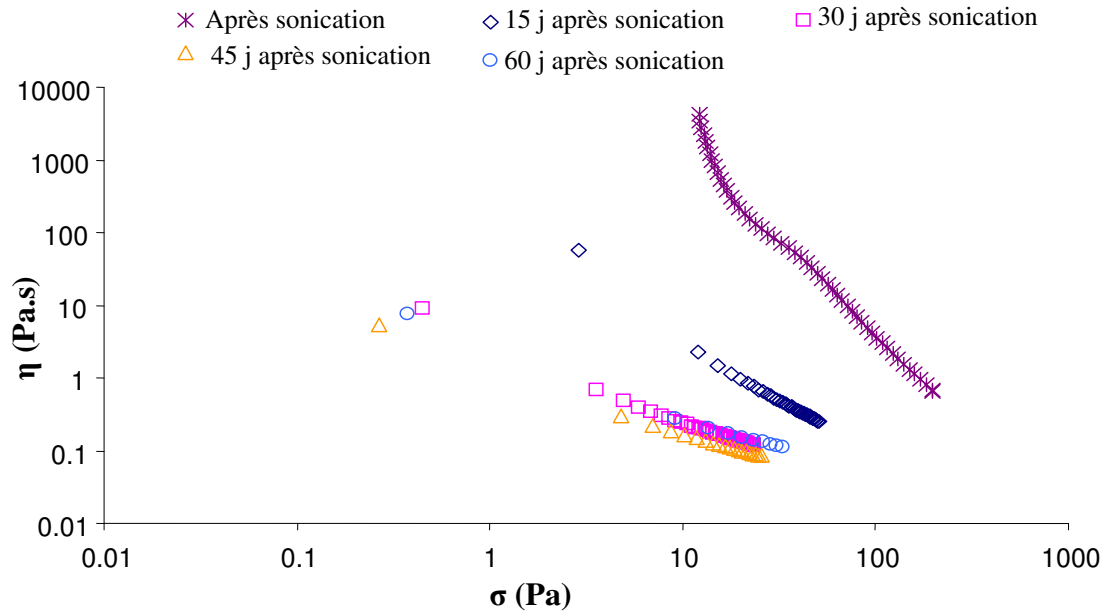


Figure III.35 : Evolution au cours du temps de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour l'émulsion directe (hexadécane / eau) de $\phi = 50 \%$ stabilisées par du DexC10₁₀. Les mesures de viscosité de l'émulsion sont réalisées à 25 °C en régime d'écoulement stationnaire.

L'émulsion de $\phi = 50 \%$ a une viscosité qui diminue entre le 1^{er} et le 30^{ème} jour d'observation. Les interactions entre les gouttelettes diminuent au cours du temps. Entre le 30^{ème} jour et le 60^{ème} jour, la viscosité mesurée est relativement identique. Nous interprétons ces résultats par un réarrangement des gouttelettes de l'émulsion qui se produit lentement au cours des premiers jours. Ce réarrangement est lié à un temps de relaxation de l'émulsion qui est d'autant plus long que la fraction volumique augmente. Nous avons observé une tendance identique pour les émulsions de $\phi = 30 \%$ et 40% .

La figure III.36 décrit l'évolution de la viscosité en fonction de la contrainte pour les émulsions stabilisées par du DexC10₁₅. Nous observons que la viscosité des émulsions augmente lorsque la fraction volumique en hexadécane croît. L'émulsion de $\phi = 10 \%$ a une viscosité constante sur tout l'intervalle de contrainte appliquée. Les émulsions de $20 \% \leq \phi \leq 40 \%$ ont leur viscosité qui diminue légèrement lorsque la contrainte appliquée augmente. Nous observons que la viscosité de l'émulsion de $\phi = 40 \%$ est à peu près identique à celle de $\phi = 30 \%$ ce qui traduit que les interactions entre les gouttelettes sont identiques. L'émulsion de $\phi = 50 \%$ présente un seuil d'écoulement à partir de 8 Pa.

Pour toutes ces émulsions, l'évolution de la viscosité est proche de celle que nous avons observée pour les émulsions de nujol.

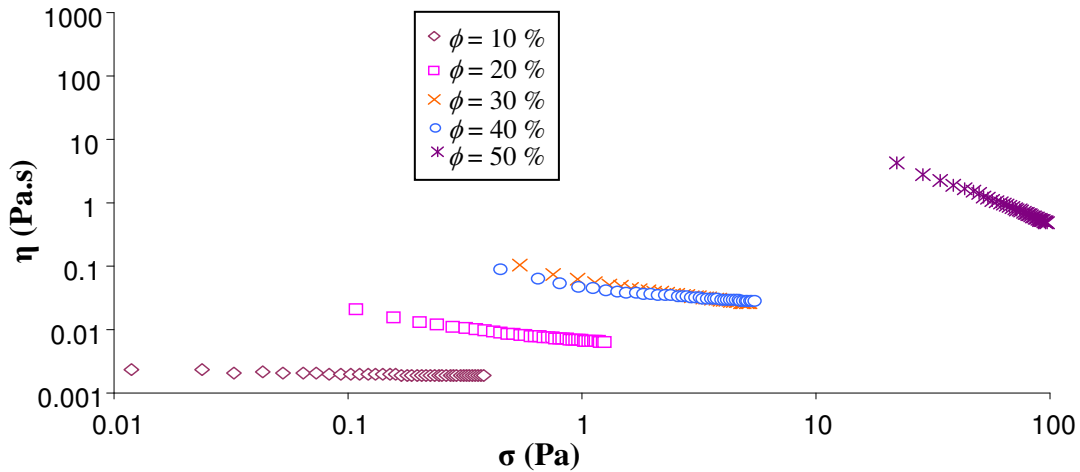


Figure III.36 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour les émulsions directes (hexadécane / eau) de fractions volumiques en huile croissantes et stabilisées par du DexC10₁₅. Les mesures sont réalisées à 25 °C en régime d'écoulement stationnaire.

En résumé, nous avons étudié l'influence de la fraction volumique sur la viscosité finale des émulsions de fractions volumiques comprises entre 10 % et 50 % et stabilisées par des dérivés du dextrane de taux de substitution différents. Le taux de substitution ne semble pas avoir d'influence sur la viscosité qui dépend de la fraction volumique d'huile. Pour des fractions volumiques inférieures à 30 %, la viscosité est indépendante de la contrainte appliquée alors que pour des fractions volumiques supérieures, la viscosité diminue à partir d'une contrainte seuil.

4.3 Etude du comportement viscoélastique des émulsions

4.3.1 Emulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₇

Nous avons réalisé un balayage en contrainte pour les émulsions d'hexadécane de 30 % $\leq \phi \leq$ 50 % afin de rester dans le domaine de réponse linéaire du matériau. Cette expérience permet de fixer la contrainte à 1 Pa à 13 °C pour réaliser un balayage en fréquence sur les émulsions stabilisées par du DexC10₇ et de $\phi = 40$ % et $\phi = 50$ %. Cependant, pour $\phi = 30$ %, nous avons dû fixer la contrainte à 0,5 Pa à 13 °C afin de rester dans le domaine de réponse linéaire. La figure III.37 présente l'évolution des modules viscoélastiques G' et G'' en fonction de la fréquence pour les émulsions de 30 % $\leq \phi \leq$ 50 %. Nous observons qu'à faible fréquence, le module G' est inférieur au module G'' ce qui indique que les émulsions se comportent comme un liquide visqueux. A une fréquence plus élevée, G' est supérieur à G'' ce qui traduit que les émulsions se comportent comme un gel. Les émulsions ont un comportement typique de gel faible aux propriétés viscoélastiques.

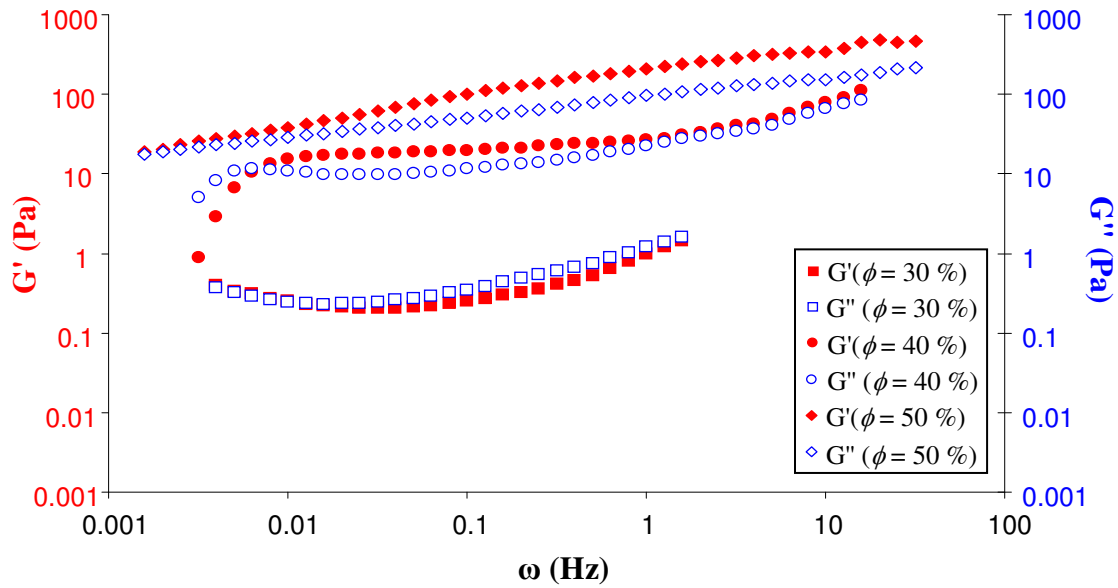


Figure III.37 : Evolution du module élastique G' et du module visqueux G'' en fonction de la fréquence pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisée DexC10₇. Le balayage en fréquence pour déterminer les modules des émulsions de $\phi = 40 \%$ et $\phi = 50 \%$ est réalisé à une contrainte en oscillation de 1 Pa et la mesure des modules de l'émulsion à $\phi = 30 \%$ est réalisée à une contrainte en oscillation de 0,5 Pa à 13 °C.

4.3.2 Emulsions (nujol / eau) stabilisées par du DexC10₇

La figure III.38 décrit l'évolution du module élastique G' et du module visqueux G'' en fonction de la fréquence pour les émulsions de nujol stabilisées par du DexC10₇. Le balayage en fréquence pour déterminer les modules des émulsions est réalisé à une contrainte en oscillation de 1 Pa à 13 °C. Nous observons sur la gamme de fréquence étudiée que le module G' est inférieur au module G'' . Ainsi, les émulsions de nujol ont uniquement un comportement de liquide visqueux aux propriétés viscoélastiques.

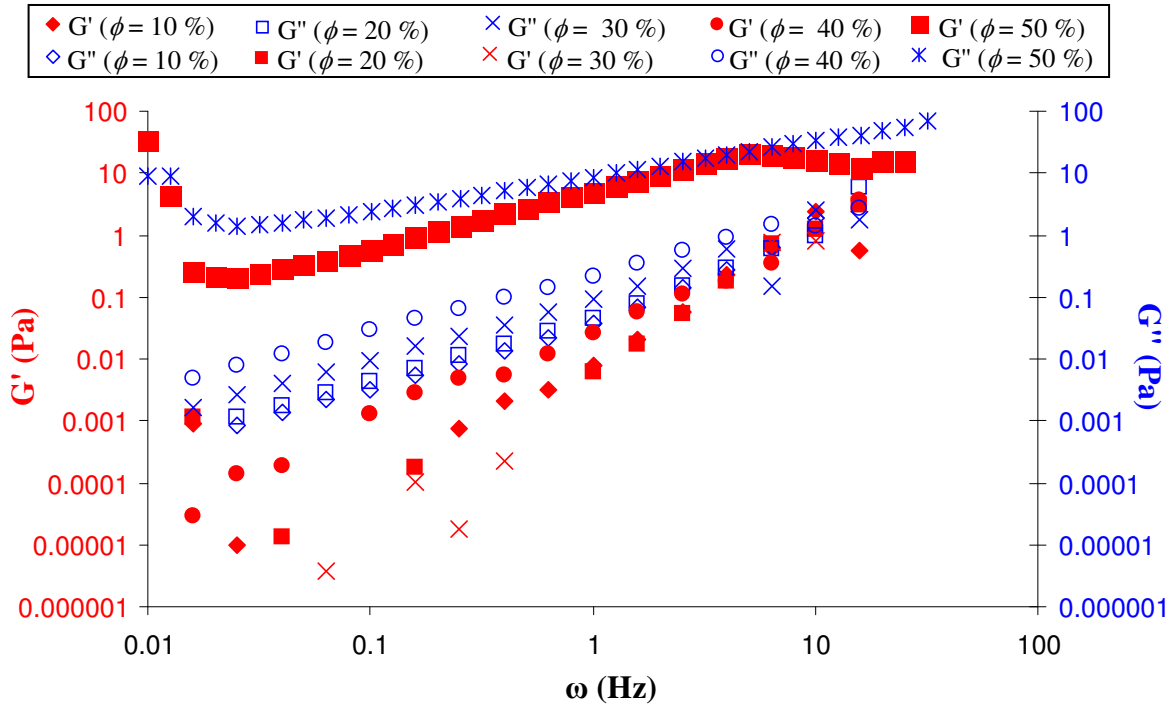


Figure III.38 : Evolution du module élastique G' et du module visqueux G'' en fonction de la fréquence pour les émulsions (nujol / eau) stabilisées DexC107. Le balayage en fréquence pour déterminer les modules des émulsions est réalisé à une contrainte en oscillation de 1 Pa à 13 °C.

5. Conclusions

Dans ce travail, nous avons montré la capacité des dérivés du dextrane à stabiliser des émulsions directes (hexadécane / eau ou nujol / eau) et des émulsions inverses (eau chloroforme). Les conditions expérimentales de sonification ont été optimisées pour fabriquer des émulsions de fraction volumique comprise entre 10 % et 50 %. Nous avons vérifié par SEC-MALLS et RMN que l'application d'ultrasons dans les conditions d'émulsification ne dégrade pas le polymère.

Nous avons étudié l'influence de la fraction volumique d'huile de viscosités différentes sur la taille des gouttes. Les résultats ont montré que la taille des gouttelettes des émulsions augmente lorsque la fraction volumique d'huile dispersée croît. Ceci s'explique par la difficulté à rompre les gouttelettes par sonification lorsque la viscosité de l'émulsion augmente avec la fraction volumique durant l'émulsification. De plus, la distribution de taille des gouttelettes augmente lorsqu'on utilise du nujol qui possède une viscosité plus élevée que l'hexadécane. Nous observons par ailleurs que la viscosité finale de l'émulsion augmente avec la fraction volumique d'huile ce qui traduit que les interactions entre gouttelettes sont de plus en plus fortes. Les émulsions de fractions volumiques inférieures à 30 % ont une viscosité constante quelle que soit la contrainte appliquée et ont un comportement newtonien. Pour les émulsions de fractions volumiques supérieures ou égales à 30 %, la viscosité décroît à partir d'une contrainte seuil et l'émulsion présente un comportement de fluide à seuil d'écoulement avec un comportement non newtonien.

Ensuite, nous avons montré que le taux de substitution n'a aucun effet sur la taille des gouttes des émulsions stabilisées par des dextrans amphiphiles possédant des taux de substitution compris entre 10 % et 20 %. Ce paramètre influe uniquement sur la stabilité de l'émulsion.

Nous avons étudié l'influence de la nature de l'huile sur la stabilité des émulsions. Lorsqu'une huile peu polaire est utilisée, le mûrissement d'Ostwald est ralenti et le principal phénomène de vieillissement des émulsions stabilisées par les dérivés du dextrane, conservées pendant deux mois au réfrigérateur, est la floculation. Les tailles mesurées pour les émulsions obtenues avec l'hexadécane sont plus petites que celles obtenues pour les émulsions fabriquées avec le nujol. Cependant, le suivi de la taille des gouttes au cours du temps montre qu'elles sont relativement stables.

Nous avons préparé des émulsions sèches de nujol par lyophilisation. Ces émulsions sèches de fractions volumiques comprises entre 10 % et 50 % ont été stabilisées par du DexC10₇. Les poudres obtenues ont été dispersées dans l'eau afin d'obtenir l'émulsion fabriquée après sonification. Les résultats ont montré que la taille des émulsions directes obtenues après sonification n'est pas identique à la taille des émulsions reconstituées. Nous avons observé ceci pour toutes les fractions volumiques de nujol dispersées. Ainsi, avec ce dérivé du dextrane faiblement substitué il n'a pas été possible d'obtenir des émulsions sèches stables.

Par ailleurs, la capacité des dérivés du dextrane fortement modifiés à stabiliser des émulsions inverses (eau / dichlorométhane) a été mise en évidence. Les émulsions sont stables sur une durée d'observation de 2 mois. Le principal vieillissement de ces émulsions est le crémage. La quantité de sel de sulfate de sodium a été optimisée pour permettre d'obtenir des émulsions stables.

Enfin, nous avons étudié le comportement rhéologique des solutions de polymères ainsi que le comportement des émulsions fabriquées. Nous montrons que les solutions de DexC10₇ ont un comportement de polymère viscoélastique ce qui permet d'obtenir des émulsions possédant une bonne stabilité. Les émulsions préparées avec ces polymères pour des fractions volumiques supérieures à 30 % ont un comportement de gel et les émulsions de fractions volumiques inférieures à 30 % se comportent comme des liquides viscoélastiques.

6. Références

- [1] P. Manoj, A. J. Fillery-Travis, A. D. Watson, D. J. Hibberd, M. M. Robins, *Characterization of a depletion-flocculated polydisperse emulsion*, *Journal of Colloid and Interface Science* **1998**, 207, 283-293
- [2] R. Chanamai, D. J. McClements, *Creaming stability of flocculated monodisperse oil-in-water emulsions*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2000**, 225, 214-218.
- [3] R. J. Hunter, *Foundations of Colloid Science*, Clarendon Press, Oxford, **1986**, vol. 1.
- [4] J. W. Gibbs, *Collected Works*, Dover Publishing Co. Inc **1961**, vol. 1, 301.
- [5] I. M. Lifshitz, V. V. Slyozov, *The kinetics of precipitation from supersaturated solid solution*, *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **1961**, 19, 35-50.
- [6] C. Wagner, *Theory of precipitate change by redissolution*, *Zeitschrift fuer Elektrochemie und Angewandte Physikalische Chemie* **1961**, 65, 581-591.
- [7] P. Taylor, *Ostwald ripening in emulsions*, *Advances in Colloid and Interface Science* **1998**, 75, 107-163.
- [8] M. Tokuyama, K. Kawasaki, Y. Enomoto, *Kinetic equations for Ostwald ripening*, *Physica A* **1986**, 134, 323-338.
- [9] Y. Enomoto, M. Tokuyama, K. Kawasaki, *Finite volume fraction effects on Ostwald ripening*, *Acta Metallurgica* **1986**, 34, 2119-2128.
- [10] A. D. Brailsford, P. Wynblatt, *The dependence of Ostwald ripening kinetics on particle volume fraction*, *Acta Metallurgica* **1979**, 27, 489-497.
- [11] A. Durand, E. Marie, E. Rotureau, M. Leonard, E. Dellacherie, *Amphiphilic polysaccharides: useful tools for the preparation of nanoparticles with controlled surface characteristics*, *Langmuir* **2004**, 20, 6956-6963.
- [12] J. Soma, K. D. Papadopoulos, *Ostwald ripening in sodium dodecyl sulfate-stabilized decane-in-water emulsions*, *Journal of Colloid and Interface Science* **1996**, 181, 225-231.
- [13] T. K. N. Hoang, V. B. La, L. Deriemaeker, R. Finsy, *Ostwald ripening of alkane in water emulsions stabilized by sodium dodecyl benzene sulfonate*, *Langmuir* **2002**, 18, 10086-10090.
- [14] Y. D. Smet, L. Deriemaeker, *On the determination of Ostwald ripening rates from dynamic light scattering measurements*, *Langmuir* **1999**, 15, 2327-2332.

- [15] T. K. N. Hoang, V. B. La, L. Deriemaeker, R. Finsy, *Ostwald ripening of alkane in water emulsions stabilized by polyoxyethylene (20) sorbitan monolaurate*, *Langmuir* **2002**, 18, 1485-1489.
- [16] P. Taylor, *Ostwald ripening in emulsions*, *Colloids and Surfaces A* **1995**, 99, 175-185.
- [17] A. Kabal'nov, *Ostwald ripening and related phenomena*, *Journal of Dispersion Science and Technology* **2001**, 22, 1-12.
- [18] A. Kabal'nov, *Can micelles mediate a mass transfer between oil droplets?*, *Langmuir* **1994**, 10, 680-684.
- [19] B. P. Binks, P. D. I. Fletcher, D. I. Horsup, *Effect of microemulsified surfactant in destabilising water-in-oil emulsions containing C12E4*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemistry and Engineering Aspects* **1991**, 61, 291-315.
- [20] E. Rotureau, M. Leonard, E. Dellacherie, A. Durand, *Emulsifying properties of neutral and ionic polymer surfactants based on dextran*, *Physical Chemistry Chemical Physics* **2004**, 6, 1430-1438.
- [21] R. Chanamai, G. Horn, J. McClements, *Influence of oil polarity on droplet growth in oil-in-water emulsion stabilized by weakly adsorbing biopolymer or a nonionic surfactant*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2002**, 247 (1), 167-176.
- [22] D. J. McClements, S. R. Dungan, J. B. German, J. E. Kinsella, *Oil exchange between oil-in-water emulsions droplets stabilized with a nonionic surfactant*, *Food Hydrocolloids* **1992**, 6, 415-422.
- [23] V. Sadler, P. Imbert, E. Dellacherie, *Ostwald ripening of oil-in-water emulsions stabilized by phenoxy-substituted dextrans*, *Journal of Colloid and Interface Science* **2002**, 254, 355-361.
- [24] P. Becher, *In Emulsions : Theory and pratique*, 2e edition Reinhold **1965**, Chapitre 7, New York.
- [25] E. Rotureau, E. Marie, M. Leonard, E. Dellacherie, T. A. Camesano, A. Durand, *From polymeric surfactants to colloidal systems (2) : Preparation of colloidal dispersions*, *Colloids and Surfaces A : Physicochemistry and Engineering Aspects* **2006**, 288, 62-70.
- [26] E. Rotureau, M. Leonard, E. Marie, E. Dellacherie, T. A. Camesano, A. Durand, *From polymeric surfactants to colloidal systems (1) : Amphiphilic dextrans for emulsion preparation*, *Colloids and Surfaces A: Physicochemistry and Engineering Aspects* **2006**, 288, 131-137.
- [27] O. Behrend, K. Ax, H. Schubert, *Influence of continuous phase viscosity on emulsification by ultrasound*, *Ultrasonics sonochemistry* **2000**, 7, 77-85.

- [28] Y. Nakamoto, M. Hashida, S. Muranishi, H. Sezaki, *Studies on pharmaceutical modification of anticancer agents. Enhanced delivery of bleomycin into lymph by emulsions and drying emulsions*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1975**, 23, 3125-3131.
- [29] S. Corveleyn, J. P. Remon, *Bioavailability of hydrochlorothiazide : conventional versus freeze-dried tablets.*, *International Journal of Pharmaceutics* **1998**, 173, 149-155.
- [30] M. L. Shively, D. C. Thompson, *Oral bioavailability of vancomycin solid-state emulsions*, *International Journal of Pharmaceutics* **1995**, 117, 119-122.
- [31] K. L. Christensen, G. P. Pedersen, H. G. Kristensen, *Preparation of redispersible dry emulsions by spray drying*, *International Journal of Pharmaceutics* **2001**, 212, 187-194.
- [32] L. Jong-Pyo, H. Kun, *Preparation and evaluation of a vitamin A palmitate dry emulsion*, *Korean Society of Pharmaceutics* **2000**, 30 (4), 259-266.
- [33] H. Takeuchi, H. Sasaki, T. Viwa, T. Hino, Y. Kawashima, K. Uesugi, H. Ozawa, *Design of redispersable dry emulsion as an advanced dosage form of oily drug (Vitamin E nicotinate) by spray drying technique*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1992**, 18 (9), 919-937.
- [34] T. Kazuo, Y. Michihiro, *Preparation of the spherical clay and its applications to the functional powder*, *Journal of Society Cosmetics Chemists Japan* **1990**, 24 (2), 119-128.
- [35] A. Millqvist-Fureby, *Characterisation of spray-dried emulsions with mixed fat phases*, *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces* **2003**, 31, 65-79.
- [36] C. Vega, E. H. J. Kim, D. X. Chen, Y. H. Roosa, *Solid-state characterization of spray-dried ice cream mixes*, *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces* **2005**, 45, 66-75.
- [37] T. Hansen, P. Holm, M. Rohde, K. Schultz, *In vivo evaluation of tablets and capsules containing spray-dried o/w-emulsions for oral delivery of poorly soluble*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2005**, 293, 203-211.
- [38] K. L. Christensen, G. P. Pedersen, H. G. Kristensen, *Technical optimisation of redispersible dry emulsion*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2001**, 212 (2), 195-202.
- [39] S. Corveleyn, J. P. Remon, *Formulation and production of rapidly disintegrating tablets by lyophilisation using hydrochlorothiazide as a model*, *International Journal of Pharmaceutics* **1997**, 152, 215-225.
- [40] G. P. Pedersen, P. Faldt, B. Bergenstahl, H. G. Kristensen, *Dry emulsions as a potential drug delivery system*, In: *Proceedings of the 1st World Meeting APGI:APV, Budapest* **1995**, 641-642.

- [41] S. L. Myers, M. L. Shively, *Preparation and characterization of emulsifiable glasses : oil-in-water and water-in-oil-in-water emulsions*, *Journal of Colloid and Interface Science* **1992**, 149, 271-278.
- [42] C. Molina, R. Cadorniga, *Physical stability of lyophilized and sterilized emulsions*, *S.T.P. Pharma Pratiques* **1995**, 5, 63-72.
- [43] S. R. Derkach, *Rheology of emulsions*, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2009**, 151, 1-23.
- [44] H. M. Princen, A. D. Kiss, *Rheology of foam and highly concentrated emulsions II. Experimental study of the yield stress and wall effects for concentrated oil-in-water emulsions*, *Journal of Colloid and Interface Science* **1985**, 105, 150-171.
- [45] H. M. Princen, A. D. Kiss, *Rheology of foam and highly concentrated emulsions III. Static shear modulus*, *Journal of Colloid and Interface Science* **1986**, 112, 427-437.
- [46] H. M. Princen, A. D. Kiss, *Rheology of foam and highly concentrated emulsions IV. An experimental study of the shear viscosity and yield stress of concentrated emulsions*, *Journal of Colloid and Interface Science* **1989**, 128, 176-187.
- [47] A. Durand, *Viscosity of dilute colloidal dispersions involving-based stabilizers*, *Colloid and Polymer Science* **2008**, 286, 1505-1510.

Chapitre IV

Suivi dynamique de l'émulsification par diffusion de la lumière

1. Introduction

Le chapitre précédent se plaçait dans la continuité des travaux du laboratoire sur les émulsions submicroniques préparées par sonification en présence de dextrans amphiphiles. Dans le cadre de ce travail, nous avons étendu l'application des dextrans amphiphiles à la préparation d'émulsions microniques sous cisaillement. Plus précisément nous avons examiné la cinétique d'émulsification sous cisaillement dans le cas d'émulsions concentrées et en présence de dextrans amphiphiles. Très peu de données sont actuellement disponibles dans la littérature sur ces aspects et, à notre connaissance, aucun article ne traite le cas de l'utilisation de polymères amphiphiles comme stabilisants. Pour des raisons de cohérence avec des travaux antérieurs (mentionnés plus loin), les dextrans amphiphiles employés dans ce chapitre n'est pas un DexC10_τ mais un DexC6_τ. Le dérivé utilisé, DexC6₂₅, a été préparé par réaction du dextrane en présence d'époxyoctane et d'hydroxyde de tétrabutylammonium dans le DMSO à 50 °C (voir annexe).

Nous commencerons par quelques rappels sur les processus de fractionnement de gouttes sous cisaillement avant de décrire le dispositif expérimental employé pour cette étude réalisée en grande partie au Laboratoire d'Energétique et de Mécanique Théorique et Appliquée.

La compréhension des mécanismes de formation des émulsions est essentielle pour assurer la maîtrise de leur fabrication. La fabrication d'une émulsion nécessite l'apport d'une certaine quantité d'énergie fournie par exemple par un système d'agitation. Cette énergie permet de déformer et de rompre les gouttes. La rupture des gouttes et les propriétés de l'émulsion qui en résultent, sont conditionnées non seulement par le procédé choisi (géométrie du système d'agitation, type d'agitateur, vitesse d'agitation, temps d'émulsification) ^[1, 2], mais aussi par le choix de formulation (nature et concentration d'huile ; nature et propriétés mécaniques de la phase continue ^[3, 4], nature et concentration du tensioactif). Jusqu'à présent, peu d'études ont été consacrées à la compréhension du processus physique transitoire qui se produit entre l'état initial où les deux phases sont séparées et l'état final où l'une est dispersée dans l'autre en régime concentré. Néanmoins, de nombreuses publications concernent la formation et la fragmentation de gouttes individuelles ainsi que l'émulsification de suspensions diluées ^[4, 5].

Rappel sur les travaux antérieurs en milieu dilué

Les travaux de Taylor ^[5] montrent qu'à taux de cisaillement constant et pour de faibles déformations, une goutte initialement sphérique se déforme en une ellipsoïde de longueur L et de largeur B (voir la figure IV.1).

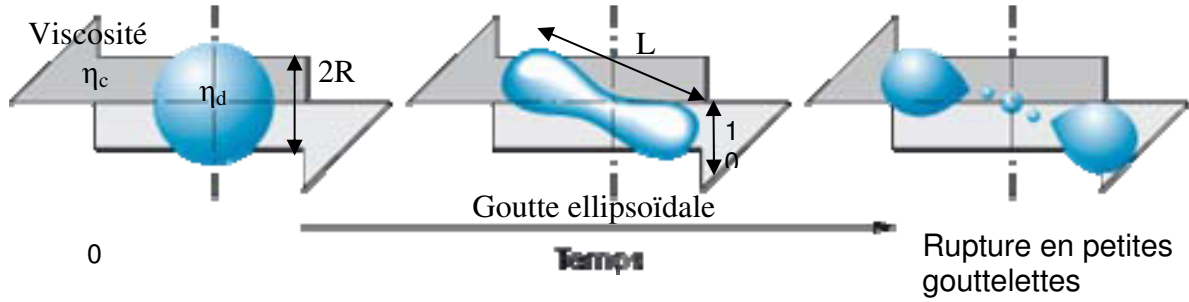


Figure IV.1 : Représentation schématique de la déformation et de la rupture d'une goutte à vitesse de cisaillement et à déformation constantes (Taylor 1934).

La déformation s'exprime de la façon suivante :

$$(L - B) / (L + B) = Ca \cong \dot{\gamma} \eta_c R / \gamma_{inter} \quad \text{Equation IV.1}$$

où Ca est le nombre capillaire, $\dot{\gamma}$ est le gradient de vitesse, η_c est la viscosité de la phase continue, R le rayon des gouttes et γ_{inter} la tension interfaciale. Il y a rupture des gouttes si Ca est supérieur à un nombre capillaire critique, noté Ca_{cr} , correspondant à un gradient de vitesse minimum $\dot{\gamma}_m$ nécessaire à la fragmentation d'une goutte qui s'écrit :

$$Ca_{cr} = \dot{\gamma}_m \eta_c R / \gamma_{inter} = \sigma_m R / \gamma_{inter} \quad \text{Equation IV.2}$$

où σ_m est la contrainte de cisaillement.

Ce nombre capillaire critique correspond également à une contrainte minimum, σ_m , nécessaire pour surmonter la pression de Laplace γ_{inter} / R à l'intérieur d'une goutte. Ca_{cr} dépend du rapport des viscosités entre la phase dispersée η_d et la phase continue η_c avec un minimum asymptotique $Ca_{cr} \cong 1$. Au dessous de cette valeur la goutte s'allonge sous cisaillement sans se rompre. Grace ^[6] a effectué une analyse détaillée du mécanisme d'allongement-rupture d'une goutte en régime dynamique et pour des écoulements variés (cisaillement simple, élongationnel et jet). Dans l'ensemble de son étude, Grace s'est intéressé à l'effet de différents types d'écoulements sur une goutte isolée, en faisant varier la viscosité de la phase continue et la tension superficielle, obtenant une large gamme de nombres

capillaires initiaux (Ca_{ini}). Ces nombres capillaires initiaux correspondent au début du processus d'émulsification durant lequel les gouttes s'allongent jusqu'à la rupture en gouttes de plus petit diamètre. Grace montre aussi que l'application d'un cisaillement durant un certain temps t_B provoque la rupture d'une goutte et le rapport $t_B \gamma_{inter} / 2R\eta_c$ se réduit si le rapport des viscosités augmente. Plus récemment, Mabilie et coll. ^[4] ont étudié des systèmes dilués, dont la fraction massique en huile est inférieure à 3%, à contrainte constante. Ils ont suivi le rayon des gouttes à différents temps, au cours du mécanisme d'émulsification et ont montré qu'il est possible d'obtenir en quelques secondes des émulsions quasi-monodisperses dont le rayon est indépendant de la polymétrie initiale. Le rayon final des gouttes, R_f , est proportionnel au rapport de la tension interfaciale à la contrainte appliquée, pour un rapport η_d / η_c fixé et aussi pour des viscosités de phase dispersée variables. Cependant peu d'études concernent l'émulsification en milieu concentré.

Emulsification en milieu concentré

Mougel et coll. ^[7] se sont intéressés à des systèmes concentrés, dont la fraction volumique en huile dispersée (hexadécane) a été fixée à 50 %. Les émulsions obtenues ont été stabilisées par un dérivé du dextrane nommé DexC6₂₀. Ils ont préparé ces émulsions à gradient de vitesse constant (990 s⁻¹). Ainsi, ils ont suivi l'évolution temporelle simultanée de la contrainte et de la taille des gouttes au cours du processus d'émulsification par rétrodiffusion de la lumière pour des milieux concentrés généralement opaques à la lumière. Cette opacité, couplée à l'agitation, empêche la mesure de la taille des gouttes par des méthodes optiques classiques (*Small Angle Light Scattering (SALS)*, *Diffusing Wave Spectroscopy (DWS)*). La technique DWS est basée sur les fluctuations d'intensité de la lumière diffusée par les particules soumises au mouvement Brownien ainsi que la technique SALS qui est basée sur les fluctuations d'intensité de la lumière par des particules assimilées à des diffuseurs ponctuels. En milieu concentré sous cisaillement, les particules se déplacent à une vitesse qui ne permet pas à la DWS de calculer une fonction d'auto-corrélation du signal. Cette fonction d'auto-corrélation représente la probabilité de retrouver une goutte à un instant $t + dt$ au même endroit qu'à l'instant t . Afin de contourner ces difficultés, un dispositif rhéo-optique basé sur le transport incohérent de la lumière spécialement conçu à cet effet a été mis au point (sur le plan théorique et expérimental) ^[8-10] au Laboratoire d'Energétique et de Mécanique Théorique et Appliquée (LEMTA). Ce dispositif expérimental non-intrusif permet de réaliser des mesures rhéologiques au cours du processus d'émulsification et de suivre simultanément la

réduction de taille des gouttes *in situ* et en continu en utilisant le transport stationnaire incohérent de la lumière ^[9]. Au cours de ces travaux, il a été montré qu'il était opportun de séparer le processus macroscopique d'émulsification en 4 étapes successives (figure IV.2):

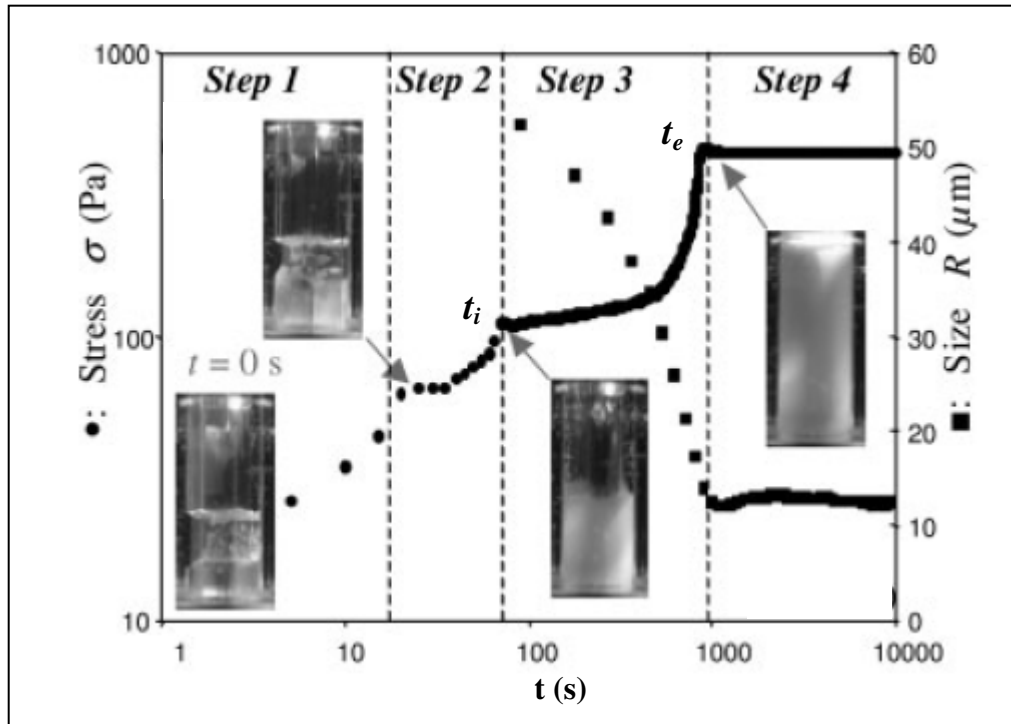


Figure IV.2: Identification des étapes au cours du processus d'émulsification pour une émulsion eau-hexadécane ($\phi = 50\%$), obtenue à 990 s^{-1} avec la phase continue constituée d'alginate-DexC6₂₀. Les photos ont été prises par Mougel ^[11].

- étape 1 : *établissement de l'écoulement* durant les premières secondes. Le temps d'établissement de l'écoulement t_v est en bon accord avec le temps observé expérimentalement. $t_v \approx h^2 \rho_{\text{huile}} / \eta_{\text{huile}} \approx 10\text{ s}$, avec $h = 2\text{ cm}$ qui représente la hauteur des deux fluides non miscibles, $\rho_{\text{huile}} / \eta_{\text{huile}}$ sont respectivement la masse volumique sur la viscosité dynamique de huile.

- étape 2 : *formation du prémix* qui correspond à la fabrication de grosses gouttes. Le milieu devient turbide et la contrainte augmente légèrement. Toute l'huile est dispersée à la fin de cette étape. A la fin de cette étape, on définit le temps inertiel t_i correspondant à la fin du prémix, c'est-à-dire avant le début de l'émulsification.

- étape 3 : *étape d'émulsification* durant laquelle la contrainte augmente brusquement jusqu'à atteindre une valeur de contrainte finale σ_f stable. La taille des gouttes diminue jusqu'à atteindre une valeur minimale. On détermine à la fin de cette étape un temps caractéristique d'émulsification t_e correspondant au temps au bout duquel on atteint un rayon final R_f des gouttes.

- étape 4 : *état stationnaire*. La contrainte et la taille des gouttelettes sont constantes. C'est une phase d'équilibre où les propriétés de l'émulsion ne changent plus. L'agitation par cisaillement n'a plus d'influence sur l'élongation et la rupture des gouttes, toute l'énergie mécanique est dissipée sous forme de frottements visqueux.

Les auteurs ont fait varier la viscosité de la phase continue par ajout d'alginate et gardé fixe la viscosité de la phase dispersée. Ainsi, ils ont étudié l'influence du rapport des viscosités η_d / η_c sur l'étape d'émulsification. Le rapport de viscosité permet de prendre en compte la transmission des déformations de la phase continue à la phase dispersée (seulement en régime laminaire). Ils montrent que le temps d'émulsification t_e (temps au bout duquel la taille d'une goutte est stable) diminue quand le rapport des viscosités η_d / η_c augmente. De plus, ils obtiennent différents nombres capillaires initiaux Ca_{ini} qui leur ont permis d'estimer le nombre capillaire critique Ca_{cr} au dessus duquel l'émulsification se produit (figure IV.3). Ca_{cr} dépend donc du rapport des viscosités ^[12], mais semble rester constant entre le début et à la fin du processus d'émulsification pour les différentes viscosités de phase continue étudiées ^[7].

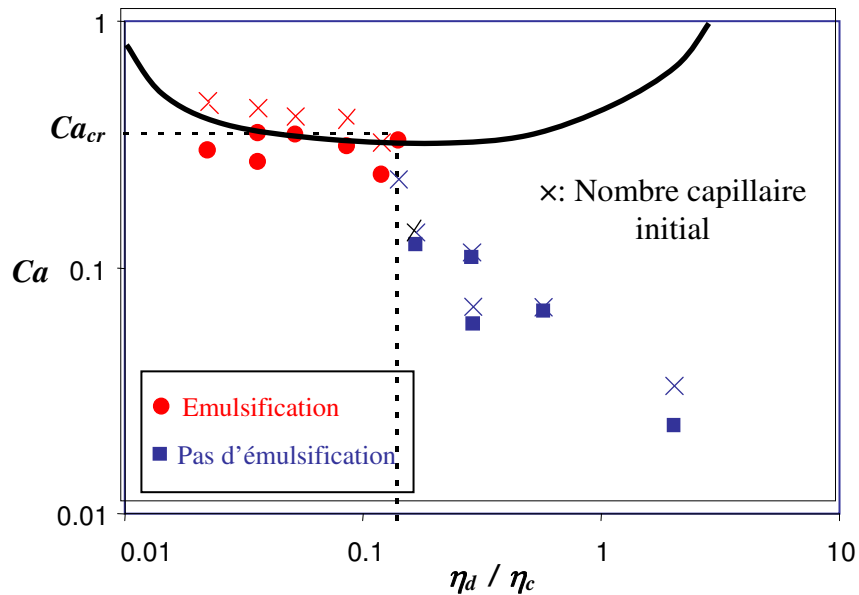


Figure IV.3 : Evolution du nombre capillaire (initial et critique) en fonction du rapport des viscosités de la phase dispersée sur la phase continue d'après Mougel et coll. ^[7].

Par ailleurs, Mougel et coll. ^[7] ont montré que la polymétrie de l'émulsion formée diminue quand le rapport des viscosités augmente. Enfin, ils montrent que le modèle de

Quémada ^[13] pour des sphères dures s'adapte aux mesures de viscosité des émulsions obtenues pour une fraction volumique de 50 %.

1.1 Présentation du dispositif

Le dispositif utilisé pour mesurer l'évolution de la contrainte et déterminer simultanément la taille moyenne des gouttes au cours du processus d'émulsification se compose de deux parties : un rhéomètre AR1000 de Texas Instrument (TA) et une cellule optique. Le rhéomètre contrôle une géométrie de type vanne dont le schéma est donné dans la figure IV.4.

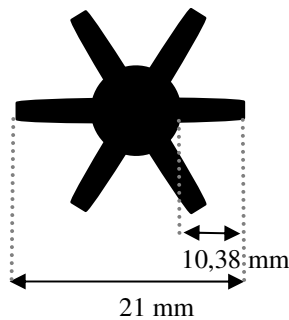


Figure IV.4 : Vanne à six pales utilisé pour étudier le mécanisme d'émulsification.

La géométrie vanne possède une hauteur de 50 mm avec un rayon R_v de 10,5 mm et elle est centrée à l'intérieur d'un cylindre de rayon R_c de 12,3 mm solidaire d'une cuve placée au dessus d'une plaque de verre (figure IV.5). La plaque de verre est traitée pour limiter les réflexions. La distance entre la géométrie et la plaque de verre est de 2 mm. L'étanchéité entre la plaque de verre et la cuve est assurée grâce à un joint torique. Pour éviter l'évaporation de la phase aqueuse soumis à un cisaillement constant durant l'émulsification, la cuve est remplie d'eau (à $T = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$) puis recouverte d'une plaque en plexiglas. Par ailleurs, le rhéomètre à contrainte imposée utilisé est équipé d'un palier à air qui permet de mesurer de faibles couples dans une gamme de $0,1\text{ N.m} \leq \Omega \leq 10^5\text{ N.m}$. La vitesse angulaire que nous pouvons imposer s'étend de 10^{-3} rad/s à 100 rad/s et la résolution angulaire du rhéomètre est de 5.10^{-6} rad/s .

La cellule optique se compose :

- d'un laser monochromatique de longueur d'onde $\lambda = 635\text{ nm} \pm 5\text{ nm}$ et d'une puissance de 0,5 mW. Cette puissance permet d'étudier nos émulsions qui diffusent efficacement la lumière. La taille du faisceau laser a un diamètre de 50 μm . La position du

point d'incidence du laser, située à environ 12 mm de l'axe de la géométrie, n'est pas quelconque. Elle correspond à une zone de recirculation du liquide entre la zone cisailée et le bas de la géométrie. La taille des gouttelettes mesurées dans cette zone sera donc représentative de la région cisailée.

- d'un polariseur circulaire permettant de contrôler la polarisation de l'onde incidente dans le milieu,
- de deux miroirs qui maintiennent la polarisation de la lumière à 1 % près. Le miroir semi-transparent permet de récupérer la lumière rétrodiffusée sur le détecteur,
- d'une caméra CCD MX12P (1024×1024 pixels) de la marque Adimec qui enregistre la lumière rétrodiffusée par l'échantillon sous forme d'image.

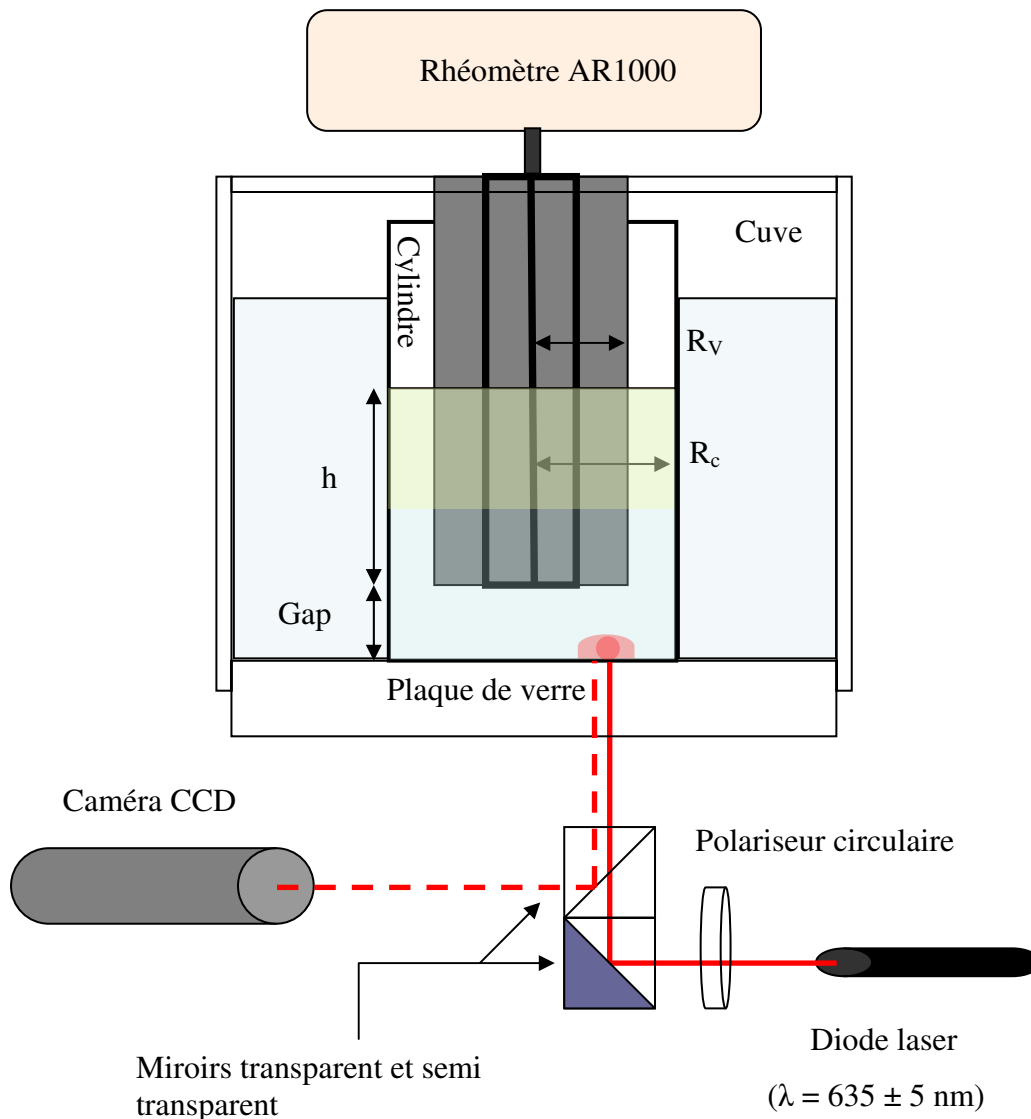


Figure IV.5 : Schéma du dispositif expérimental rhéo-optique utilisé pour suivre la dynamique d'émulsification à contrainte imposée constante par rétrodiffusion de la lumière.

Nous pouvons contrôler le temps d'intégration de l'image qui est compris entre 1 ms et 1000 ms. L'image obtenue en niveau de gris (12 bits) est un carré d'environ 4 mm ou 5 mm de côté suivant la focale choisie et elle est analysée par un logiciel mis au point par C. Baravian. L'image est constituée essentiellement de lumière incohérente et non polarisée (figure IV.6, gauche). Elle est discrétisée en éléments de surface en coordonnées polaires qui sont repérés par ρ , la distance au barycentre (centre de symétrie de l'image) et θ , l'angle par rapport à l'axe horizontal (figure IV.6, centre). La moyenne des intensités sur tous les angles θ est calculée pour chaque ρ afin d'obtenir la répartition radiale d'intensité lumineuse normalisée par le flux incident (en mm^{-2}). Le résultat de cette analyse donne la courbe de décroissance radiale d'intensité en fonction de la distance au barycentre ρ (figure IV.6, droite).

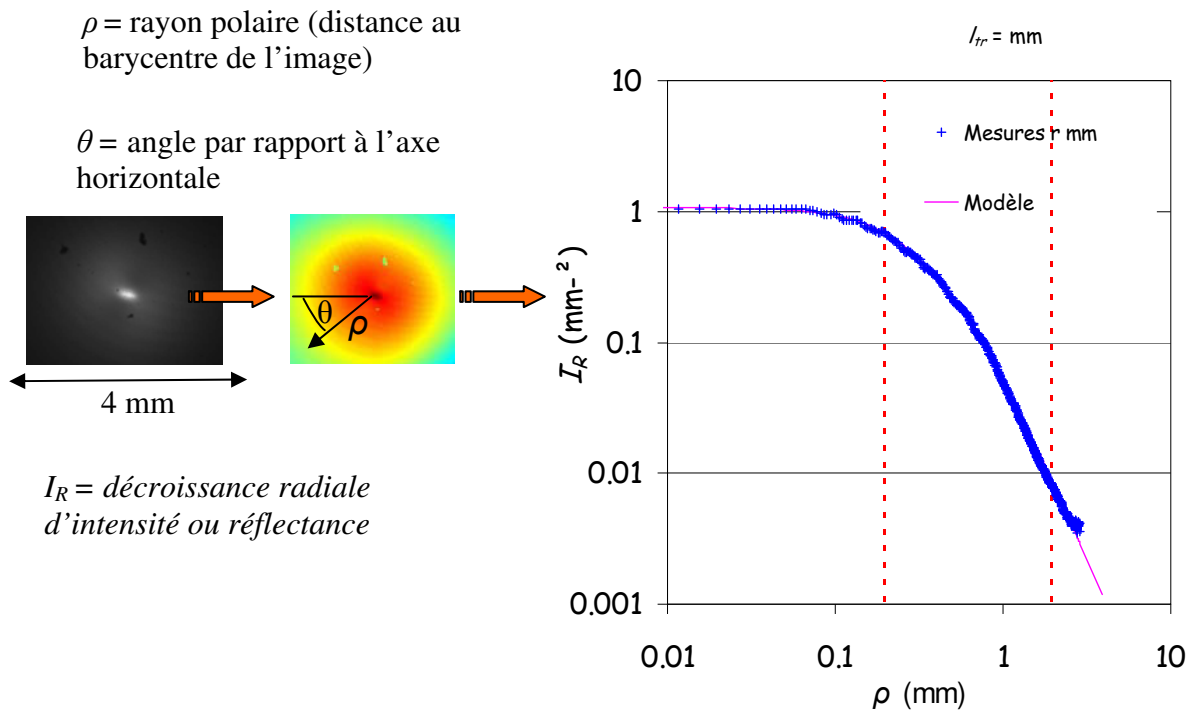


Figure IV.6 : A gauche, image obtenue en niveau de noir et de gris (12 bits) ; au centre, image discrétisée en éléments de surface en coordonnées polaires ; à droite, répartition radiale d'intensité calculée à partir de l'image et ajustement du modèle d'Haskell ($l_{tr} = 0.2$ mm).

Ainsi, nous pouvons utiliser le modèle de Haskell et coll. qui permet de résoudre les équations de transfert radiatif en approximation de diffusion pour une lumière rétrodiffusée par un milieu d'épaisseur semi-finie^[15]. Nous utilisons ce modèle pour déduire la valeur de l_{tr} (en mm) qui permet de déterminer le rayon moyen des gouttes. Le modèle d'Haskell est valable pour un échantillon non absorbant. L'expression analytique de ce modèle, adaptée par C. Baravian^[9, 10] donne l_{tr} , seul paramètre ajustable (voir courbe modèle figure IV.6).

1.2 La longueur de transport l_{tr}

Avant de définir la longueur de transport, nous faisons un bref rappel sur les interactions d'une lumière incidente monochromatique avec une particule sphérique. Les interactions d'une onde électromagnétique avec plusieurs particules de rayon R identique produisent des évènements de dispersion dans différentes directions de l'espace. Les particules, d'indice de réfraction connu et différent de celui du milieu environnant, pourront diffuser ou diffracter ou encore absorber la lumière incidente. La théorie de Gustave Mie (1908) fournit des équations qui prédisent le champ électromagnétique autour d'une sphère homogène, d'indice de réfraction connu, lorsqu'elle est irradiée par une onde électromagnétique de longueur d'onde et de polarisation connues en proposant une solution des équations de Maxwell.

La caractérisation de la diffusion de la lumière dans un milieu aléatoire est entièrement réalisée par la connaissance de trois paramètres :

- le paramètre de taille $x = 2 \pi n_{milieu} R / \lambda$ pour un diffuseur de rayon R dans un milieu d'indice de réfraction n_{milieu} donné et qui est traversé par une lumière de longueur d'onde λ dans le vide.
- le rapport des indices de réfraction $m = n_{particule} / n_{milieu}$
- la fraction volumique en objets diffusants ϕ .

La longueur de transport l_{tr} est la distance moyenne que parcourt un photon après le premier événement de diffusion. Il correspond au pas d'une marche aléatoire de photons dans le milieu (voir figure IV.8). Cet évènement de diffusion est caractérisé par une probabilité de diffusion uniforme dans tout l'espace. Dans le cas de particules n'absorbant pas la lumière, la longueur de transport dépend de trois paramètres physiques que sont la taille R , le rapport des indices de réfraction m , la fraction volumique ϕ en particules. L'expression de l_{tr} est donné par la relation suivante :

$$l_{tr} = \frac{4\pi R^3}{3\phi C_{scat}(R, m)[1 - g(R, m)]} \quad \text{Equation IV.3}$$

où g est appelé facteur d'anisotropie calculé grâce à la théorie de Mie et s'annule pour les particules qui dispersent la lumière de manière isotrope. Lorsque $g > 0$, la dispersion se

fait de façon privilégiée vers l'avant, c'est-à-dire dans la direction incidente du faisceau laser (figure IV.7). C_{scat} est le rapport entre l'énergie diffusée par la particule et l'énergie incidente de l'onde électromagnétique et il est également calculé par la théorie de Mie.

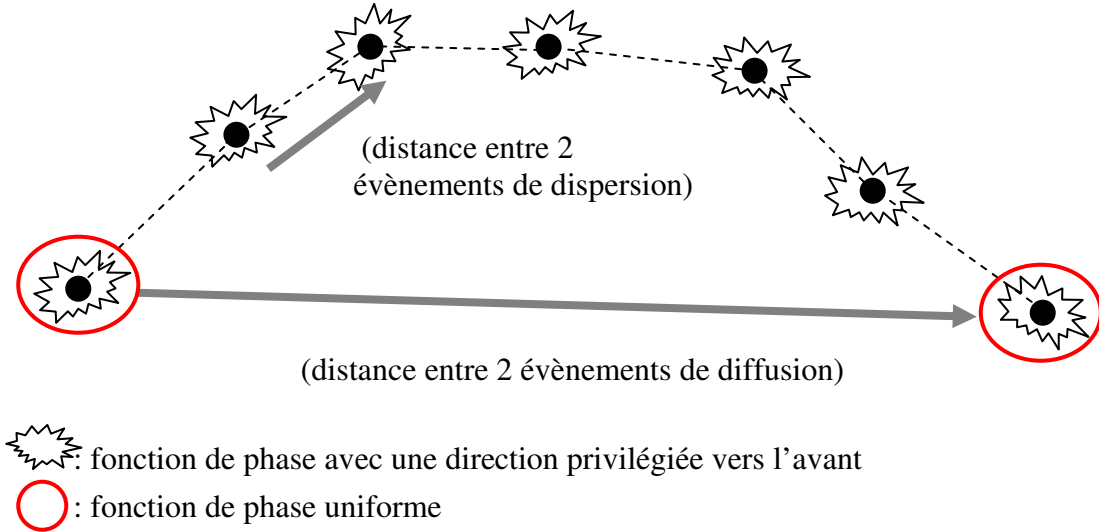


Figure IV.7 : Chemin parcouru par un photon ayant subi plusieurs évènements de dispersion et qui a « perdu mémoire » de sa direction incidente initiale.

1.3 Mesure du rayon moyen des gouttes par inversion de l_{tr}

Le rayon moyen des gouttes peut être estimé en inversant la longueur de transport à partir de la théorie de Mie. Pour cela, il est nécessaire de connaître les indices de réfraction de la phase continue φ_c et de la phase dispersée φ_d ainsi que la fraction volumique d'huile dispersée ϕ . Nous avons mesuré les indices de réfraction des phases continues (n_{milieu}) en présence du polymère choisi à l'aide d'un réfractomètre. Pour l'alginate, l'indice de réfraction vaut 1,35 à 25 °C et pour l'emkarox il vaut 1,4. L'indice de réfraction de l'hexadécane ($n_{particule}$) vaut 1,46 à 25 °C. Cette valeur est légèrement plus élevée que celle trouvée dans la littérature ^[16, 17] et qui vaut 1,43 à 25 °C. Pour toutes les expériences réalisées, le rapport des indices de réfraction est constant.

Nous présentons sur la figure IV.8, le rayon des gouttes en fonction de la longueur de transport pour une fraction volumique donnée, par exemple 50 %. En inversant la longueur de transport par la théorie de Mie, cette courbe permet d'obtenir le rayon des gouttes. La courbe d'équation : $R \text{ (}\mu\text{m)} = 4,6809.10^{-3} \times l_{tr}^2 \text{ (}\mu\text{m)} + 4,3397.10^{-3} \times l_{tr} \text{ (}\mu\text{m)} - 0,2659.10^{-3}$ est valable sur une gamme de rayon allant de $1 \mu\text{m} \leq R \leq 10 \mu\text{m}$, pour m et ϕ donnés. Le système étudié étant polydisperse, l_{tr} mesurée est une moyenne correspondant à plusieurs classes de

tailles granulométriques. Il a été montré par Mougel ^[11] que la taille obtenue correspond à la taille moyenne en volume.

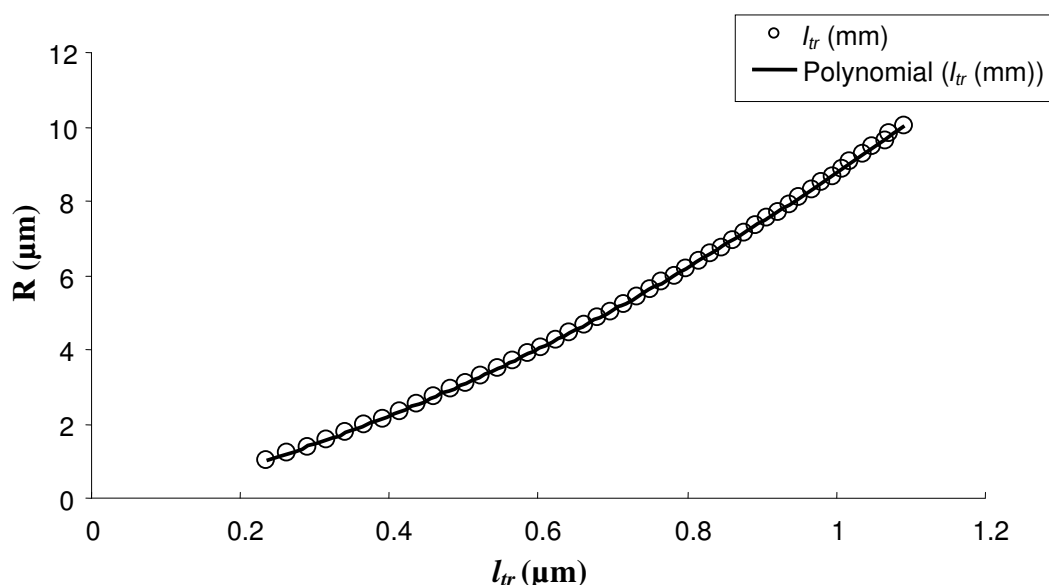


Figure IV.8 : Exemple de courbe utilisé pour obtenir le rayon des gouttelettes par inversion de la longueur de transport en utilisant la théorie de Mie. Le rapport des indices de réfraction est $m = 1,043$ et la fraction volumique d'hexadécane est de 50 %.

Nous avons utilisé cette démarche pour toutes les émulsions fabriquées, de fraction volumique comprise entre 10 et 60 %.

1.4 Etude de l'émulsification avec les dextranes amphiphiles

En collaboration avec C. Baravian, nous nous sommes intéressés au mécanisme dynamique d'émulsification sous cisaillement et à la variation de la taille des gouttes au cours du temps par rétrodiffusion de la lumière en utilisant le dispositif rhéo-optique. Pour nos travaux, nous avons choisi de considérer, en complément des études précédentes, l'influence du gradient de vitesse $\dot{\gamma}$ et l'influence de la fraction volumique ϕ d'hexadécane sur le processus d'émulsification. Le suivi *in situ* au cours du temps permet d'une part d'avoir un accès direct aux caractéristiques instantanées de l'émulsion (taille moyenne des gouttes et viscosité). D'autre part, cela permet de s'assurer que l'état stationnaire de l'émulsion est atteint et donc d'avoir les caractéristiques stationnaires de celle-ci sans devoir fixer arbitrairement une durée d'émulsification.

Pour ces études, deux systèmes différents ont été utilisés :

- dans un cas, la viscosité de la phase aqueuse est augmentée en utilisant l'alginate. La phase continue possède alors un comportement non newtonien. Le DexC6₂₅ est utilisé comme stabilisant des émulsions huile dans eau et permet d'empêcher la coalescence des gouttes qui s'entrechoquent sous agitation. De plus, le DexC6₂₅ permet d'abaisser significativement la tension interfaciale entre l'eau et l'hexadécane comparé au DexC6₂₀ utilisé par Mougel.

- dans l'autre cas, la viscosité de la phase aqueuse est augmentée en utilisant un mélange de polyoxyéthylène et de polyoxypropylène connu sous le nom commercial d'emkarox HV45^[14]. La phase continue possède alors le comportement d'un fluide newtonien. Le brij 700 (polymère synthétique tensioactif) illustré ci-dessous (figure IV.9) est utilisé comme stabilisant des émulsions eau dans huile.

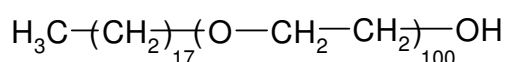


Figure IV.9 : Structure chimique du brij700.

Tous ces paramètres ($\dot{\gamma}$, ϕ , η_c , comportement newtonien ou non de la phase continue) peuvent avoir une incidence sur la taille finale des gouttes, la viscosité finale, sur le temps inertiel t_i qui correspond à la fin de formation du prémix et sur le temps caractéristique d'émulsification t_e qui correspond à la fin de l'étape d'émulsification. Nous cherchons à comprendre les mécanismes impliqués pendant le processus d'émulsification en milieu concentré et turbide en utilisant un tensioactif moléculaire ou macromoléculaire.

Dans ce qui suit, nous détaillerons les différentes parties du dispositif rhéo-optique qui permet d'enregistrer la lumière rétrodiffusée. Elle permet de suivre la diminution de la taille des gouttes au cours du processus d'émulsification et de mesurer simultanément les propriétés rhéologiques de l'émulsion au cours du temps. Enfin, nous exposerons les résultats obtenus dans le cas d'émulsions huile dans eau.

2. Application au suivi dynamique de l'émulsification dans un fluide Newtonien ou non Newtonien

2.1 Systèmes étudiés

2.1.1 Phases continues choisies

Pour toutes nos expériences, nous avons utilisé deux phases aqueuses dont les propriétés rhéologiques sont différentes. La procédure suivie pour préparer les phases continues, est la suivante :

Protocole expérimental suivi dans le cas de l'alginate et du DexC6₂₅:

Le DexC6₂₅ est préalablement dissous à une concentration de 20 g/l dans une solution aqueuse ($V = 50$ mL) maintenue 48h sous agitation à température ambiante. L'eau milli-Q contient 1mg d'azoture de sodium (NaN_3) utilisé pour empêcher la prolifération de bactéries. Ensuite, 750 mg d'alginate sont ajoutés à la solution aqueuse contenant le polysaccharide tensioactif. La solution est maintenue 48h sous agitation à température ambiante.

Protocole expérimental suivi dans le cas de l'emkarox et du brij 700 :

Le brij 700 est préalablement dissous à une concentration de 20 g/l dans une solution aqueuse ($V = 50$ mL) maintenue 48h sous agitation à température ambiante. L'eau milli-Q contient 1mg d'azoture de sodium (NaN_3) utilisé pour empêcher la prolifération de bactérie. Ensuite, l'emkarox est ajouté à la solution aqueuse contenant le tensioactif en quantité telle qu'il représente 25 % en masse de la phase aqueuse finale. La solution est maintenue 24 h sous agitation à température ambiante.

2.1.2 Mesures de viscosité des phases continues

Nous avons mesuré la viscosité des phases continues pour des gradients de vitesse compris entre $1 \text{ s}^{-1} \leq \dot{\gamma} \leq 1000 \text{ s}^{-1}$, à l'aide d'un rhéomètre AR2000 et d'une géométrie plan-plan d'un diamètre de 6 cm. L'entrefer (distance entre la géométrie et le plateau) est fixé à 500 μm . La figure IV.10 présente les mesures de viscosité pour les deux systèmes étudiés en absence ou en présence de tensioactifs (brij 700 ou DexC6₂₅).

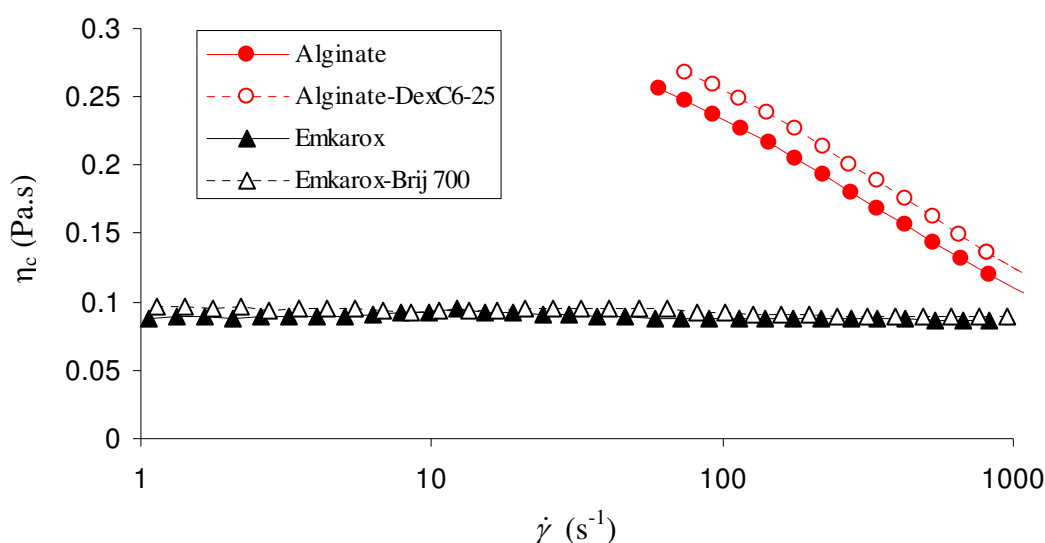


Figure IV.10 : Evolution de la viscosité des solutions d'alginate et d'emkarox en absence ou en présence de tensioactifs (20 g/l) en fonction du gradient de vitesse à 20 °C.

Les valeurs de gradients de vitesse appliquées correspondent à celles imposées durant le processus d'émulsification. Dans le cas de la solution d'emkarox, la viscosité est constante et égale à 88 mPa.s quel que soit le gradient de vitesse appliqué. La solution se comporte comme un fluide newtonien. De plus, la viscosité mesurée est identique en présence ou en absence de brij 700. Dans le cas de la solution d'alginate, nous observons que la viscosité diminue quand le gradient de vitesse augmente contrairement au cas précédent. La phase continue se comporte comme un fluide rhéofluidifiant. De plus, la viscosité de la solution d'alginate augmente légèrement en présence de DexC6₂₅.

Ainsi, l'étude de deux fluides possédant soit un comportement newtonien ou non newtonien permettra de voir l'influence du caractère rhéofluidifiant de la phase continue sur le processus d'émulsification.

2.1.3 Phase dispersée choisie

Nous avons choisi d'utiliser de l'huile d'hexadécane de masse volumique $\rho_{\text{huile}} = 773 \text{ kg/m}^3$, fournie par la société Sigma-Aldrich. La viscosité de l'huile d'hexadécane est de $3,45 \pm 0,1 \text{ mPa.s}$ et elle a été mesurée avec une géométrie cône-plan d'un diamètre de 6 cm, d'angle 1° et de troncature égal à 24 μm .

2.1.4 Mesure de tension interfaciale

Les mesures de tension interfaciale entre l'hexadécane et la phase aqueuse contenant le tensioactif (DexC6₂₅ ou brij 700) ont été effectuées à 25 °C avec un tensiomètre de la marque Krüss en utilisant un anneau de platine de Noüy. L'anneau de platine est immergé à l'interface des phases (eau contenant le tensioactif et l'hexadécane) durant 25 min. Trois mesures ont été effectuées avec un temps d'attente entre les mesures de 20 min. Pour une concentration de 20 g/l en DexC6₂₅, la tension interfaciale mesurée à l'équilibre atteint une valeur de 7 mN/m. Pour une concentration de 20 g/l en brij 700, la tension interfaciale mesurée à l'équilibre a une valeur de 15 mN/m.

2.2 Etude des propriétés instationnaires

Tout au long d'une expérience, la valeur du gradient de vitesse choisie reste constante ainsi que le rapport des viscosités η_d / η_c . Nous enregistrons à intervalle de temps régulier

deux types de données : l'intensité rétrodiffusée $I_R(\rho)$ par l'échantillon et la contrainte σ au bout des pales du Vanne. Les courbes $I_R(\rho)$ sont analysées avec le modèle d'Haskell afin d'obtenir l'évolution temporelle de l_{tr} (et donc celle du rayon moyen des gouttes) pour chaque expérience. Nous observons 4 étapes distinctes durant le processus d'émulsification, pour le système alginate-DexC6₂₅-hexadécane ou emkarox-brij 700-hexadécane, comme observée par Mougel (figure IV.2). Par exemple, le cas du système alginate-DexC6₂₅-hexadécane est représenté sur la figure IV.11, pour un gradient de vitesse de 555 s^{-1} . Nous allons étudier dans ce qui suit, l'influence du gradient de vitesse et de la fraction volumique sur le processus d'émulsification.

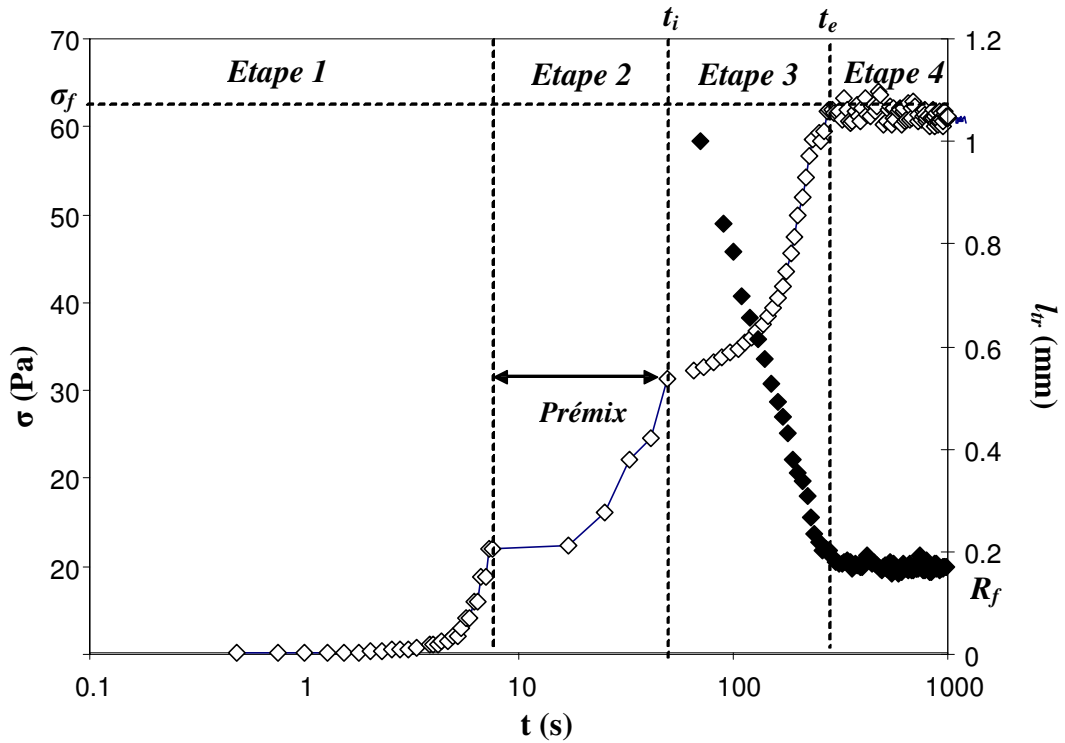


Figure IV.11: Identification des étapes au cours du processus d'émulsification. Exemple d'une émulsion eau-hexadécane ($\phi = 50 \%$), obtenue à 555 s^{-1} avec la phase continue constituée d'alginate-DexC6₂₅.

2.2.1 Influence du gradient de vitesse ($\dot{\gamma}$) sur le processus d'émulsification

Pour cette série d'expériences, nous avons appliqué différentes valeurs de gradients de vitesse $\dot{\gamma}$ comprises entre 347 s^{-1} et 695 s^{-1} pour préparer des émulsions de $\phi = 50 \%$. Les valeurs de $\dot{\gamma}$ sont maintenues constantes pendant le processus d'émulsification et la concentration en brij 700 est de 20 g/L . Nous présentons sur la figure IV.12 (A), l'évolution de la contrainte σ mesurée en fonction du temps dans le cas du système emkarox-brij 700. En parallèle, nous avons mesuré l'évolution du rayon des gouttes en fonction du temps (figure IV.12 (B)) pour ce système. Le rayon moyen en volume des gouttes est obtenu par inversion

de la longueur de transport en utilisant la théorie de Mie. Nous observons (figure IV.12 (A)) que la contrainte augmente pendant le processus d'émulsification jusqu'à atteindre une contrainte finale stable. Cette contrainte finale augmente lorsque le gradient de vitesse appliqué augmente. Ces résultats montrent que le gradient de vitesse a une influence sur la contrainte finale de l'émulsion.

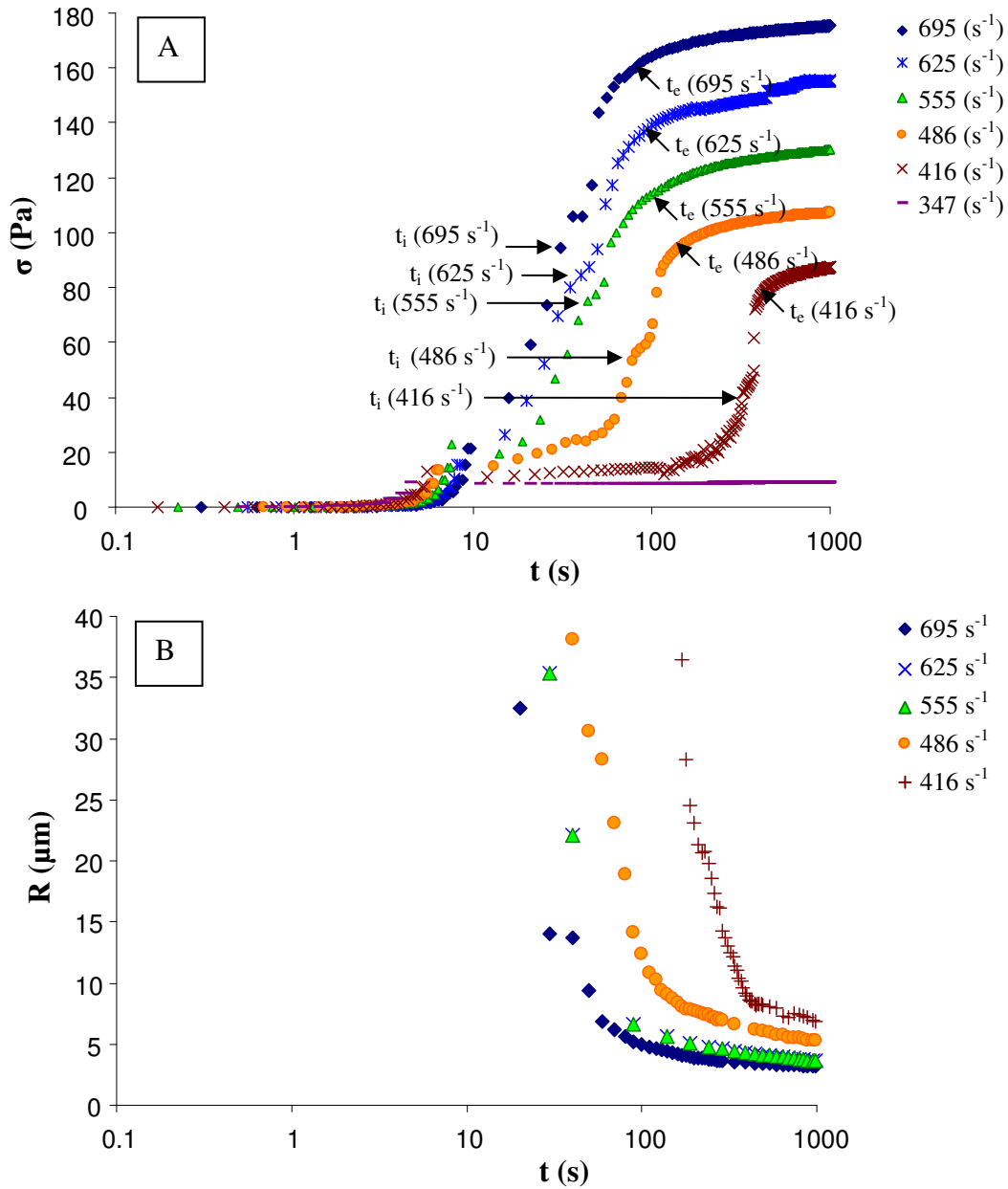


Figure IV.12 : (A) Evolution de la contrainte mesurée au cours du processus d'émulsification, en fonction du temps pour différents gradients de vitesse. (B) Evolution du rayon des gouttes en fonction du temps. Les rayons moyens en volume sont obtenus par inversion de la longueur de transport en utilisant la courbe d'équation $R(\mu m) = 4,6809.10^{-3} \times l_r^2(\mu m) + 4,3397.10^{-3} \times l_r(\mu m) - 0,2659.10^{-3}$. Les émulsions directes (huile / eau) obtenues avec $\phi = 50$ % en hexadécane sont stabilisées par du brij 700 (20 g/L). La viscosité de la phase aqueuse est de 88 mPa.s. L'ajout d'emkarox confère à la phase continue un comportement newtonien.

Pour l'expérience réalisée à 416 s^{-1} , nous observons une dépendance temporelle plus longue que pour les autres expériences et que l'émulsification ne se produit pas pour un gradient de vitesse inférieur. Ceci traduit qu'il existe un gradient de vitesse minimum pour fabriquer une émulsion. En effet, en appliquant un gradient de vitesse de 416 s^{-1} , nous obtenons un mélange des phases avec la formation de gouttes grossières et instables au cours du temps. Il faut fournir suffisamment d'énergie mécanique pour disperser les phases à l'étape 1 et 2.

Par ailleurs, nous remarquons que le temps inertiel t_i et le temps caractéristique d'émulsification t_e diminuent lorsque le gradient de vitesse augmente. Nous discuterons par la suite de l'influence du gradient de vitesse sur les temps t_i et t_e pour les deux systèmes étudiés.

Nous observons (figure IV.12 (B)) que le rayon des gouttes diminue au cours du processus d'émulsification jusqu'à atteindre un diamètre minimum constant. Cette diminution du rayon final des gouttes est associée à une augmentation significative de la contrainte finale lorsque le gradient de vitesse appliqué augmente. Pour des temps inférieurs au début de la fabrication du prémix (t_i), les deux phases, transparentes, ne permettent pas de déterminer de taille de gouttes.

Nous venons de présenter les résultats obtenus dans un système newtonien sur lequel nous avons constaté que la contrainte finale σ_f augmente lorsque la taille finale des gouttes diminue. Ainsi, pour différents gradients de vitesse appliqués, nous obtenons différentes tailles. Nous avons voulu comparer ces résultats avec un système non newtonien (alginate-DexC6₂₅-hexadécane).

Pour cette deuxième série d'expériences, nous avons fait varier le gradient de vitesse entre 277 s^{-1} et 695 s^{-1} . Les valeurs de $\dot{\gamma}$ sont maintenues constantes au cours du processus d'émulsification. Les émulsions obtenues ont une fraction volumique $\phi = 50 \%$ et la concentration en DexC6₂₅ est de 20 g/L . Nous présentons sur la figure IV.13 (A), l'évolution de la contrainte en fonction du temps dans le cas du système alginate-DexC6₂₅ et l'évolution du rayon des gouttes en fonction du temps sur la figure IV.13 (B). Nous observons sur la figure IV.13 (A) que la contrainte augmente pendant le processus d'émulsification jusqu'à atteindre une valeur de contrainte finale. En comparant ce système alginate-DexC6₂₅ avec le système emkarox-brij 700, nous constatons qu'en fin d'émulsification, les contraintes finales

sont proches allant de $60 \text{ Pa} \leq \sigma_f \leq 70 \text{ Pa}$, quel que soit le gradient de vitesse appliqué. Le gradient de vitesse n'a donc pas d'influence sur la contrainte finale des émulsions obtenues.

Pour $\dot{\gamma} = 277 \text{ s}^{-1}$, l'étape d'émulsification est plus longue que pour les autres expériences réalisées et nous n'atteignons pas de palier. Les gouttelettes sous cisaillement continuent à s'allonger et à se rompre. Il serait nécessaire dans ce cas, d'augmenter la durée de l'expérience pour atteindre la zone stationnaire (étape 4). L'émulsification se produit pour des gradients de vitesse allant de 695 s^{-1} à 277 s^{-1} . En dessous de 277 s^{-1} , nous n'observons pas l'étape d'émulsification mais simplement un mélange des phases. L'énergie mécanique fournie n'est pas suffisante pour émulsifier à l'étape 1 et 2.

Par ailleurs, le gradient de vitesse a une influence sur le temps inertiel (correspondant à la création du prémix) et le temps caractéristique d'émulsification comme ce que nous observons pour le système emkaro-brij 700. Nous remarquons, comme précédemment, sur la figure IV.13(B) que les rayons des gouttes diminuent au cours du processus d'émulsification. Nous observons qu'en fin d'émulsification, les rayons moyens en volume des gouttes sont quasiment identiques pour les expériences effectuées au dessus d'un gradient de vitesse de 347 s^{-1} .

Ces derniers résultats montrent que pour le système non newtonien étudié, la contrainte et le rayons finaux sont proches, quel que soit le gradient de vitesse appliqué contrairement à ce qui est observé pour le système newtonien.

En résumé, la contrainte augmente et les rayons des gouttes diminuent pour les deux systèmes durant l'émulsification jusqu'à atteindre des contraintes finales et des rayons finaux stables. Dans le cas du système newtonien, le gradient de vitesse a une influence sur la contrainte finale alors que dans le cas du système non newtonien l'influence du gradient de vitesse n'est pas observée. Par ailleurs, le gradient de vitesse influence le temps inertiel et le temps caractéristique d'émulsification pour les deux cas étudiés.

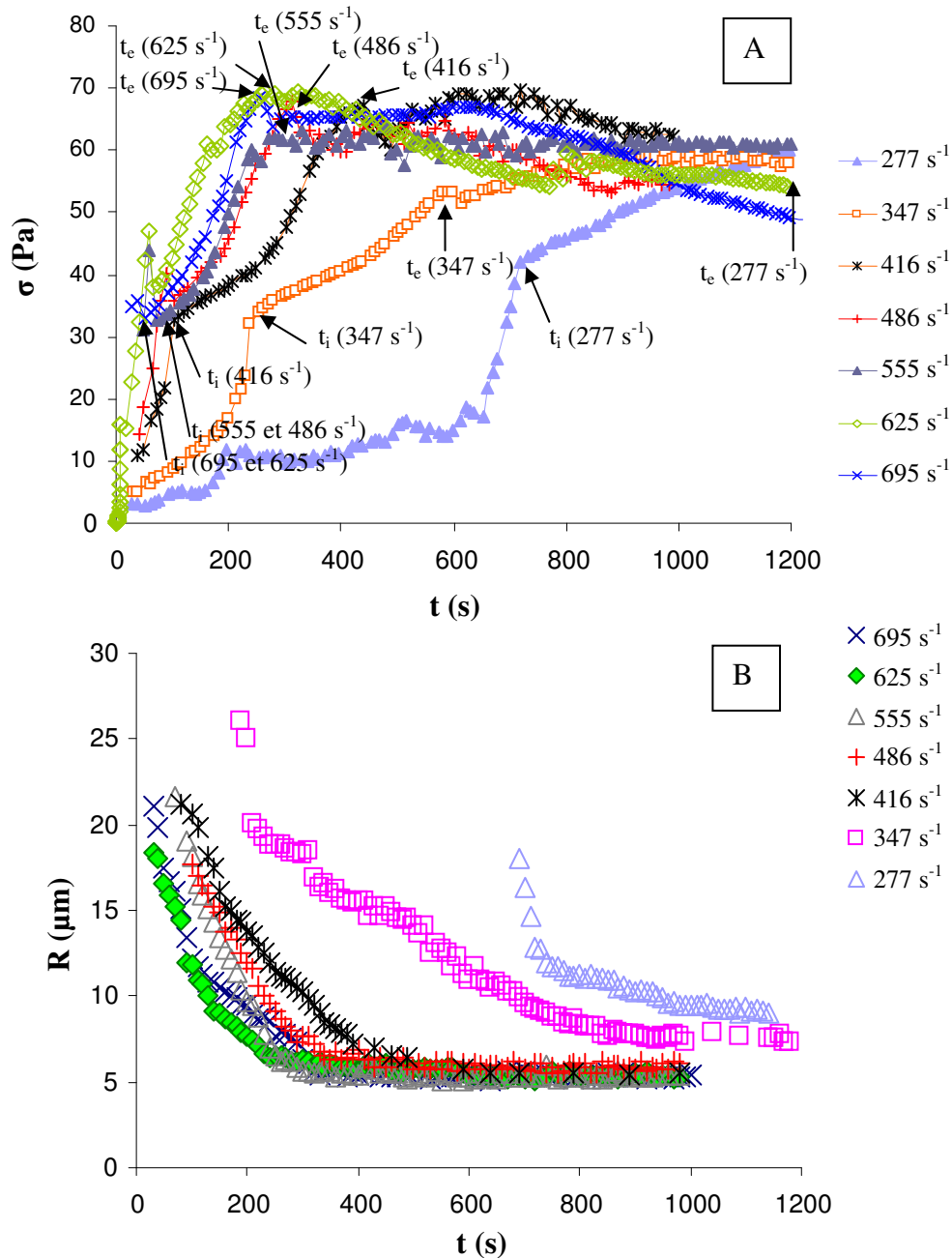


Figure IV.13 : (A) Evolution de la contrainte mesurée en fonction du temps durant le processus d'émulsification. (B) Evolution du rayon des gouttes en fonction du temps. Les rayons moyens en volume sont obtenus par inversion de la longueur de transport par la théorie de Mie. Les émulsions directes (huile / eau) obtenues avec $\phi = 50\%$ en hexadécane et pour différents gradients de vitesse sont stabilisées par du DexC6₂₅ (20 g/L). La viscosité de la phase aqueuse est ajustée par la concentration en alginate ($15 \cdot 10^{-3}$ g/L) ce qui lui confère un comportement non newtonien.

Nous présentons l'influence du gradient de vitesse sur le temps inertiel t_i déterminé à la fin du prémix pour les deux systèmes étudiés. Pour rappel, le temps inertiel est lié à la mise en mouvement de la géométrie et de l'écoulement puis à la formation du prémix. Durant t_i , la rupture des gouttes est donc gouvernée par les forces inertielles c'est-à-dire par la vitesse d'agitation de la géométrie pour mélanger les deux phases non miscibles. Nous avons

représenté $1/t_i$ en fonction du gradient de vitesse sur la figure IV.14. $1/t_i$ augmente lorsque la valeur de gradient de vitesse appliquée augmente pour les deux systèmes. Par conséquent, le temps inertiel diminue lorsque la valeur du gradient de vitesse augmente. De plus, il existe un gradient de vitesse minimum ($\dot{\gamma}_m \leq 277 \text{ s}^{-1}$) pour lequel l'émulsification se produit. En effet, au dessous de ce gradient de vitesse minimum, la phase dispersée ne se mélange pas à la phase continue.

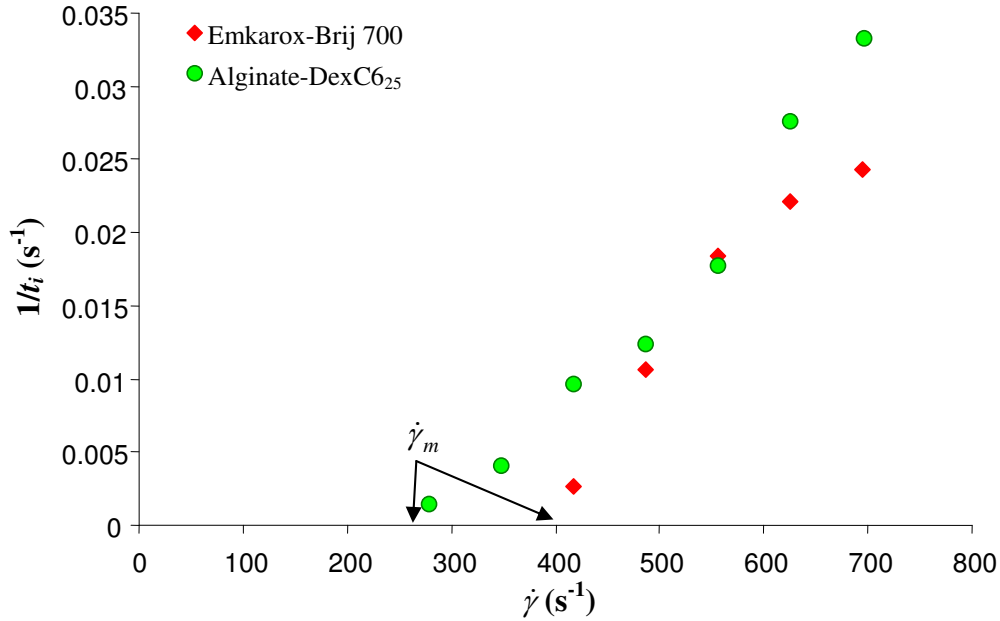


Figure IV.14 : Evolution de l'inverse du temps inertiel t_i en fonction du gradient de vitesse pour les émulsions élaborées en présence de emkarox ou d'alginate utilisés comme viscosifiant de la phase continue.

Nous avons déterminé au temps inertiel les rayons moyens des gouttes $R_{\text{prémix}}$ obtenus par inversion de la longueur de transport pour les deux systèmes. L'évolution des rayons moyens des gouttes à la fin du prémix en fonction de la vitesse de la pale est présentée sur la figure IV.15. Les rayons moyens diminuent lorsque la vitesse de la pale augmente ce qui traduit que la force appliquée, durant l'étape 2, a une influence sur la taille des gouttes.

Ces rayons ont été comparés aux rayons de goutte théorique calculés à l'aide de l'équation suivante pour différents gradients de vitesse :

$$R_{\text{prémix}} = 2 We \gamma_{\text{inter}} / \rho \Omega^2 \quad \text{Equation IV.4}$$

où We représente le rapport des forces mécaniques sur la pression de Laplace; $\rho_{\text{eau}} = 1000 \text{ kg/m}^3$ représente la masse volumique de la phase aqueuse; Ω est la vitesse de la pale c'est-à-dire le produit de la vitesse angulaire du vanne multiplié par le rayon de la pale.

Ces résultats montrent un assez bon accord du calcul théorique du rayon moyen en volume des gouttes obtenu avec les valeurs expérimentales et que le gradient de vitesse influence fortement l'émulsification. Le comportement newtonien ou non newtonien du milieu n'a aucune influence sur le rayon du prémix obtenu.

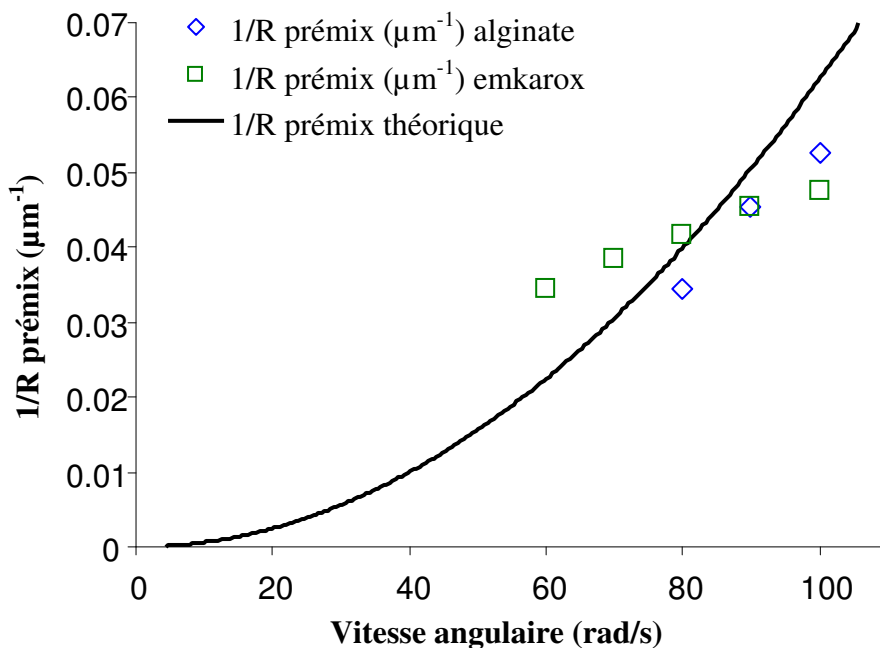


Figure IV.15 : Corrélation entre les rayons déterminés par inversion de Mie à la fin du prémix et les rayons théoriques obtenus pour différentes vitesses de la pale.

Nous avons étudié l'influence du gradient de vitesse sur le temps caractéristique d'émulsification pour les deux systèmes emkaroX-brij 700 et alginate-DexC6₂₅. t_e déterminé au début de l'étape 4 correspond à une situation où les gouttes formées ne font que se déformer sous la contrainte appliquée sans se rompre. Mougel a montré que ce temps caractéristique d'émulsification dépend du rapport des viscosités (η_d / η_c) et décroît lorsque le rapport des viscosités augmente dans le cas du système alginate-DexC6₂₅.

Nous avons représenté l'inverse du temps caractéristique d'émulsification en fonction du gradient de vitesse sur la figure IV.16. Le temps caractéristique d'émulsification diminue lorsque le gradient de vitesse augmente. Dans le cas du système emkaroX-brij 700, nous observons que le temps d'émulsification est plus court que dans l'autre système. Par ailleurs, la pente de la courbe est deux fois plus petite pour le système emkaroX-brij 700 que pour le système alginate-DexC6₂₅.

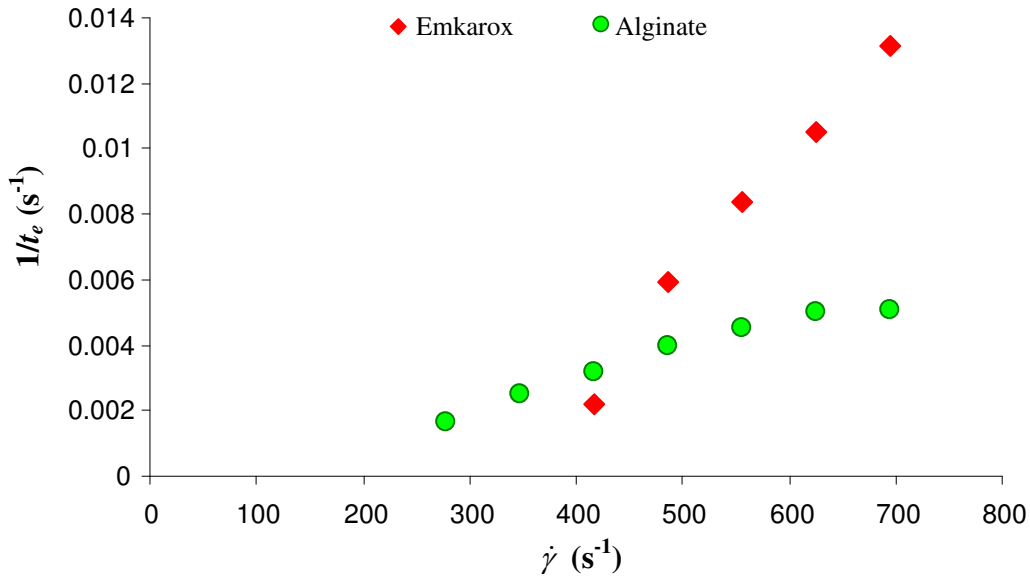


Figure IV.16 : Evolution de l'inverse du temps caractéristique d'émulsification en fonction du gradient de vitesse pour les émulsions élaborées en présence d'emkarox ou d'alginate utilisés comme viscosifiant de la phase continue.

Suite à cette série d'expériences, nous avons voulu étudier l'influence de la fraction volumique sur le processus d'émulsification et sur le temps caractéristique d'émulsification.

2.2.2 Influence de la fraction volumique (ϕ) sur le processus d'émulsification

Nous avons fait varier la fraction volumique d'hexadécane entre $10 \% \leq \phi \leq 60 \%$ pour les émulsions élaborées en présence d'emkarox. Tout au long d'une expérience, la valeur du gradient de vitesse est maintenue constante ($\dot{\gamma} = 695 s^{-1}$).

L'évolution de la contrainte en fonction du temps est présentée sur la figure IV.17 (A) pour le système emkarox-brij 700 et l'évolution du rayon en fonction du temps est présentée sur la figure IV.17 (B). Nous observons sur la figure IV.17 (A) que la contrainte augmente pendant le processus d'émulsification jusqu'à atteindre une contrainte finale stable. Comme pour les séries d'expériences réalisées à différents gradients de vitesse avec une fraction volumique de 50 %, la contrainte finale augmente lorsque la fraction volumique d'hexadécane augmente. Ceci s'explique par l'augmentation de la viscosité lorsque la fraction volumique croît. Les interactions entre les gouttelettes formées deviennent importantes lorsque la fraction volumique augmente. Par ailleurs, nous observons que le temps inertiel de l'ordre de 35 s est identique pour toutes les expériences. Le temps caractéristique d'émulsification est aussi identique pour toutes les fractions volumiques. Ces résultats montrent que t_i et t_e sont indépendants de la fraction volumique en huile.

Nous observons sur la figure IV.17 (B) que les rayons moyens en volume diminuent pendant le processus d'émulsification jusqu'à atteindre une valeur finale constante au temps caractéristique d'émulsification. Les rayons moyens en volume sont obtenus par inversion de la longueur de transport en utilisant la théorie de Mie pour cette série d'expériences. Nous remarquons que les rayons finaux obtenus à la fin du processus d'émulsification diminuent significativement lorsque la fraction volumique d'hexadécane augmente.

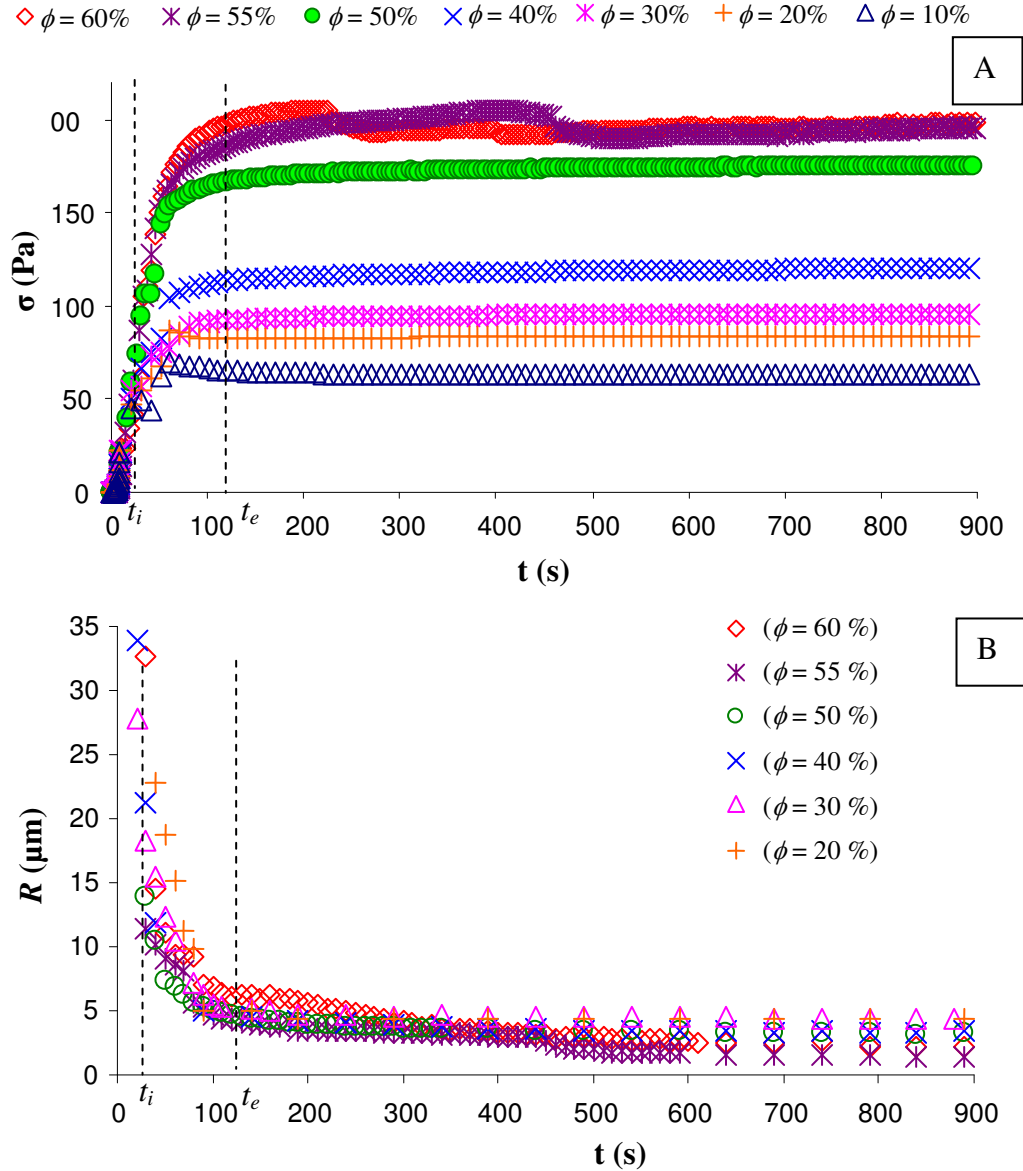


Figure IV.17 : (A) Evolution de la contrainte mesurée au cours du processus d'émulsification, en fonction du temps pour différentes fractions volumiques d'hexadécane. (B) Evolution du rayon moyen en volume des gouttes en fonction du temps pour des émulsions de fractions volumiques croissantes. Les gouttelettes des émulsions sont stabilisées par du brij 700 et la phase continue est constituée d'emkarox. Le gradient de vitesse est fixé à 695 s^{-1} durant toute l'expérience.

Dans le cas du système alginate-DexC6₂₅, nous avons tenté de réaliser une série d'expériences pour des fractions volumiques de 50 % et 40 % à 695 s⁻¹ ou à 625 s⁻¹. Malheureusement, ces expériences ne se sont pas avérées reproductibles. Toutefois, nous avons obtenu des expériences reproductibles pour un gradient de vitesse de 555 s⁻¹. Nous présentons sur la figure IV.18 (A), l'évolution de la contrainte en fonction du temps pour des fractions volumiques d'hexadécane croissantes et l'évolution du rayon en fonction du temps sur la figure IV.18 (B).

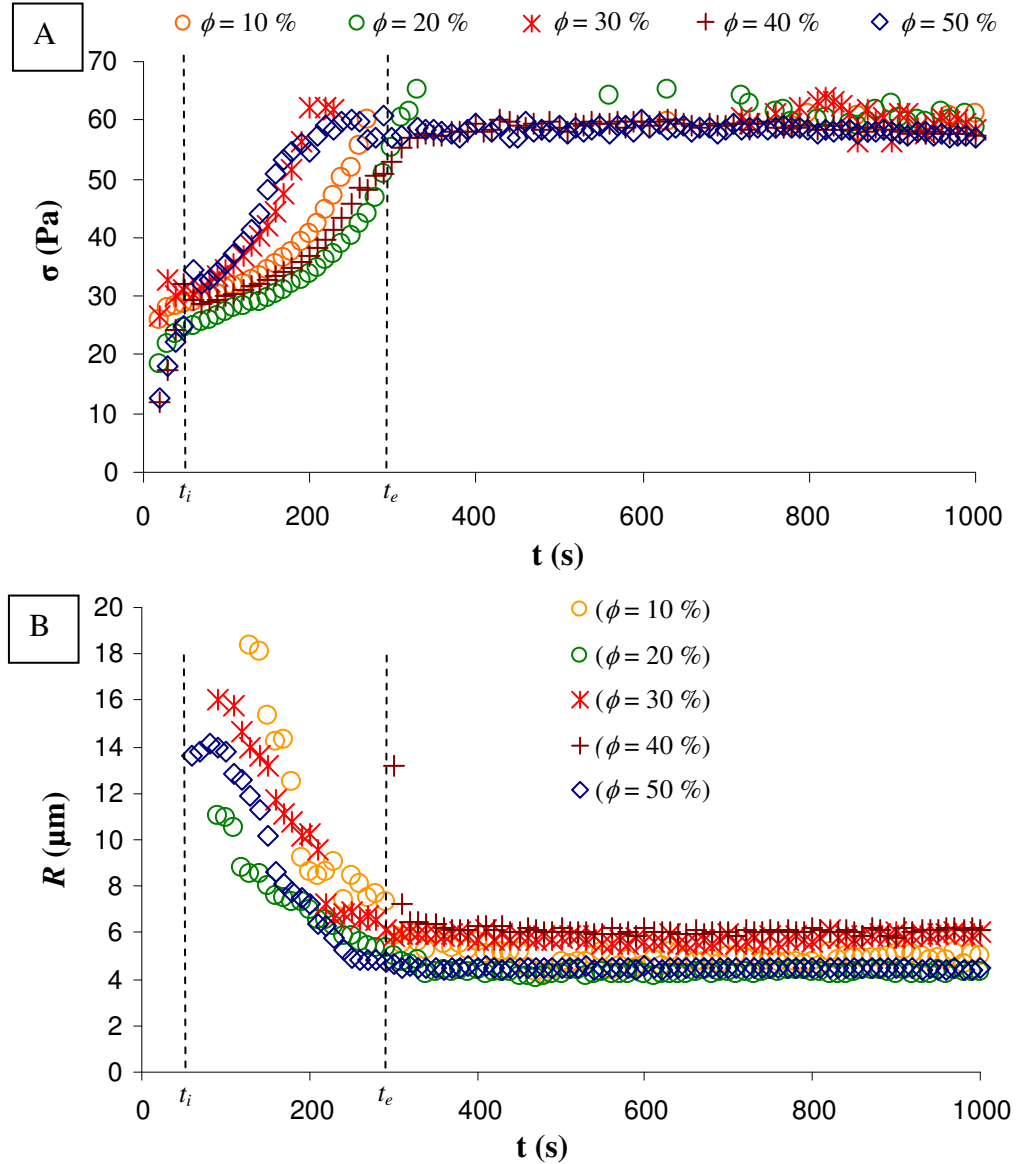


Figure IV.18 : (A) Evolution de la contrainte mesurée au cours du processus d'émulsification, en fonction du temps pour différentes fractions volumiques d'hexadécane. (B) Evolution du rayon moyen des gouttes en fonction du temps. Les gouttelettes des émulsions sont stabilisées par du DexC6₂₅ et la phase continue est constituée d'alginate ($15 \cdot 10^{-3}$ g/L). Le gradient de vitesse est fixé à 555 s⁻¹ durant toute l'expérience.

Nous observons sur la figure IV.18 (A) et contrairement au système emkarox-brij 700 que la contrainte finale est identique quelle que soit la fraction volumique en hexadécane. Il

n'y a pas d'influence de la fraction volumique sur la contrainte finale obtenue. Par ailleurs, nous observons que le temps inertiel t_i est de l'ordre d'une trentaine de secondes quelle que soit la fraction volumique. Ceci traduit que t_i est indépendant de la fraction volumique. Pour les temps caractéristiques d'émulsification, ils sont quasiment proches pour chaque fraction volumique étudiée. Ces résultats sont identiques à ceux observés dans le cas du système emkaro-brij 700. Ainsi, nous déduisons que la fraction volumique n'a pas d'influence sur le temps caractéristique d'émulsification pour les deux systèmes étudiés. Nous constatons sur la figure IV.18 (B) que le rayon moyen en volume diminue au cours du processus d'émulsification jusqu'à atteindre une valeur finale stable au temps caractéristique d'émulsification. En fin d'émulsification, ces rayons moyens en volume augmentent légèrement lorsque la fraction volumique d'huile augmente.

2.3 Modélisation de la contrainte mesurée au cours et à la fin du processus d'émulsification

Pour les deux systèmes étudiés, nous avons tenté de modéliser la contrainte au cours du processus d'émulsification en fonction du rayon des gouttes. La contrainte est reliée à la taille des gouttes par la relation suivante :

$$\sigma = Ca_{cr} \gamma_{inter} / R \quad \text{Equation IV.5}$$

La contrainte σ est inversement proportionnelle au rayon R des gouttes. Lorsque le nombre capillaire initial Ca est supérieur au nombre capillaire critique Ca_{cr} , il y a conversion de l'énergie mécanique en énergie de déformation des gouttes. En première approximation, nous considérons que la conversion de cette énergie est totale.

La figure IV.19 présente l'évolution temporelle, durant l'étape 3, de la contrainte en fonction du rayon des gouttes pour le système alginate-DexC6₂₅. A partir de l'équation IV.5, nous estimons $Ca_{cr} = 0,047$ et reste constant durant tout le processus d'émulsification.

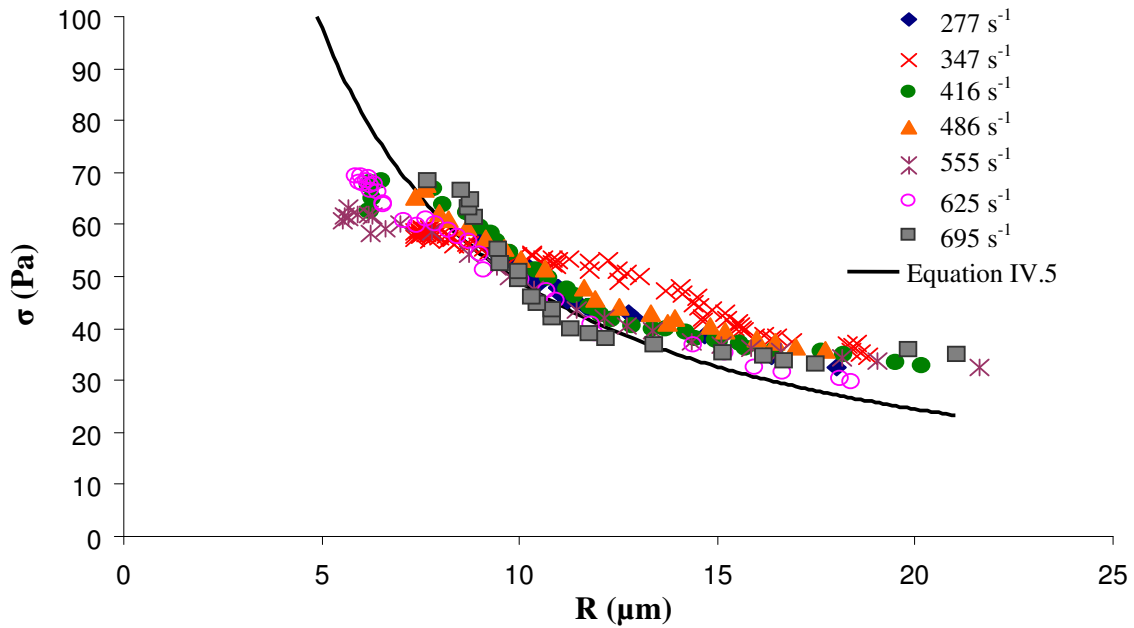


Figure IV.19 : Evolution de la contrainte en fonction du rayon des gouttes durant le processus d'émulsification pour le système alginate-DexC6₂₅. La fraction volumique d'hexadécane est constante et fixée à 50 %.

Nous avons également modélisé la contrainte au cours du processus d'émulsification en fonction du rayon des gouttes pour le système emkarox-brij 700. L'évolution temporelle durant l'étape 3, de la contrainte en fonction du rayon des gouttes est présentée sur la figure IV.20. Contrairement au cas précédent, nous observons que le nombre capillaire ne reste pas constant durant le processus d'émulsification. A partir de l'équation IV.5, nous estimons $Ca_{cr} = 0,036$. Cette valeur est très proche de celle obtenue pour le système alginate-DexC6₂₅. Les gouttes soumises à un cisaillement se déforment très peu.

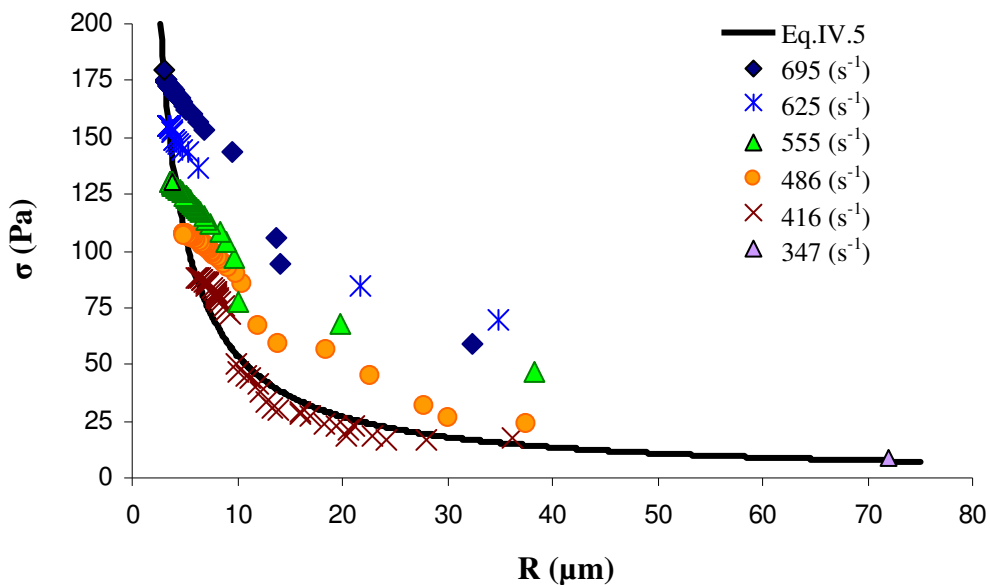


Figure IV.20 : Evolution de la contrainte en fonction du rayon des gouttes durant le processus d'émulsification pour le système emkarox-brij 700. La fraction volumique d'hexadécane est constante et fixée à 50 %.

Nous avons représenté sur la figure IV.21, l'évolution de la contrainte finale en fonction du rapport du rayon des gouttes sur la tension interfaciale, pour les séries d'expériences réalisées à différentes fractions volumiques et à différents gradients de vitesse pour les systèmes emkarox-brij 700 et l'alginate-DexC6₂₅. Durant l'étape 4, nous sommes dans une zone où les propriétés de l'émulsion ne changent plus, le nombre capillaire critique ($Ca_{cr} = 0,035$) est constant au cours du temps. Le rayon final R_f obtenu à cette étape correspond à la plus petite taille des gouttes pour une tension interfaciale et une contrainte appliquée données. Les gouttes subissent peu de déformation et ne se scindent pas.

Nous observons que la contrainte finale augmente lorsque le rapport rayon sur tension interfaciale diminue. Dans cette représentation, la contrainte dépend du rayon moyen des gouttes sur la tension interfaciale, que la phase continue soit newtonienne ou non et quel que soit le tensioactif utilisé. Par ailleurs, l'équation IV.5 s'ajuste correctement aux données expérimentales que l'on opère à différents gradients de vitesse ou à différentes fractions volumiques. Ceci traduit que les rayons obtenus dépendent uniquement de la contrainte appliquée pour former l'émulsion et de la capacité du tensioactif à diminuer la tension interfaciale.

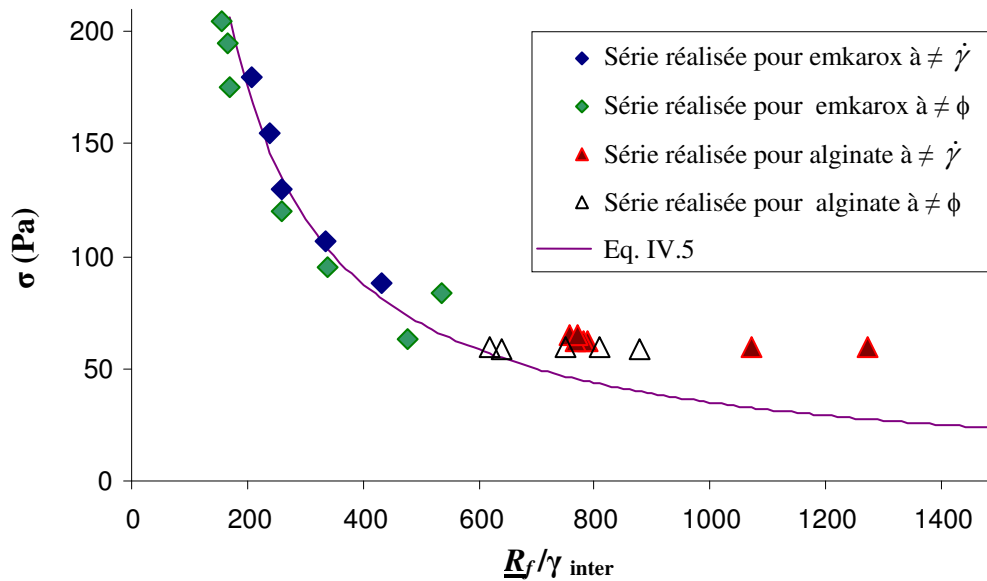


Figure IV.21 : Evolution de la contrainte en fonction du rapport du rayon des gouttes sur la tension interfaciale à la fin du processus d'émulsification. La σ_f est obtenue pour différents gradients de vitesse appliqués et pour différentes fractions volumiques pour les deux systèmes.

Le nombre capillaire ne dépend pas de la nature du tensioactif et du comportement newtonien ou non-newtonien de la phase continue mais seulement de la tension interfaciale et de la contrainte appliquée puis du rapport des viscosités pour les deux systèmes qui ont des valeurs voisines.

3. Propriétés finales des émulsions

3.1 Viscosité finale des émulsions

3.1.1 Conversion de l'énergie mécanique en énergie de déformation

Nous avons vu dans la section 2.2 que la fragmentation des gouttes s'arrête durant l'étape 4. Toute l'énergie fournie au système ne permet pas de provoquer la rupture des gouttes mais seulement leur étirement. L'énergie mécanique est convertie en énergie de dissipation visqueuse et la viscosité finale de l'émulsion suit le modèle de sphères dures de Quémada ^[13] valable pour un système monodisperse. La viscosité finale η_f de l'émulsion dépend alors de la fraction volumique ϕ d'huile dispersée mais aussi de la viscosité de la phase continue et peut être calculée à partir de la relation suivante :

$$\eta_f = \eta_c \left(1 - \frac{\phi}{\phi_m} \right)^{-2} \quad \text{Equation IV.6}$$

où ϕ_m est la fraction d'empilement aléatoire compacte sous cisaillement qui dépend de la polymétrie du système.

La figure IV.22 présente l'évolution de la viscosité finale en fonction de la fraction volumique pour le système alginate-DexC6₂₅ et le système emkarox-brij 700. Nous observons dans le cas du système non newtonien (alginate-DexC6₂₅) que le modèle s'applique uniquement pour la fraction volumique de 10 % et les données expérimentales s'éloignent du modèle pour des fractions volumiques dispersées plus élevées. Lorsque la fraction volumique augmente la viscosité reste constante. Ces résultats obtenus pour ce système montrent que la viscosité finale de l'émulsion ne dépend pas de la fraction volumique d'huile. La phase continue, fortement non newtonienne, semble compenser l'augmentation de viscosité due à la dispersion de l'huile.

Dans le cas du système emkarox-brij 700, nous observons que la viscosité finale augmente avec la fraction volumique d'huile dispersée. Nous avons utilisé le modèle de sphères dures pour un système monodisperse qui s'applique aux données expérimentales. Nous avons choisi $\phi_m = 72$ %. Cette valeur est identique à celle trouvée dans la littérature pour un milieu monodisperse en écoulement ^[18]. Cependant, les données expérimentales s'éloignent du modèle de Quémada à partir d'une fraction volumique 50 %. Cet écart peut

s'expliquer par la capacité des gouttes à se déformer sous cisaillement sous l'effet d'interactions hydrodynamiques.

Ces résultats confirment que le processus d'émulsification s'arrête lorsque l'énergie destinée à la déformation des gouttes est complètement convertie en énergie de dissipation visqueuse, du moins pour les systèmes composés d'une phase continue newtonienne.

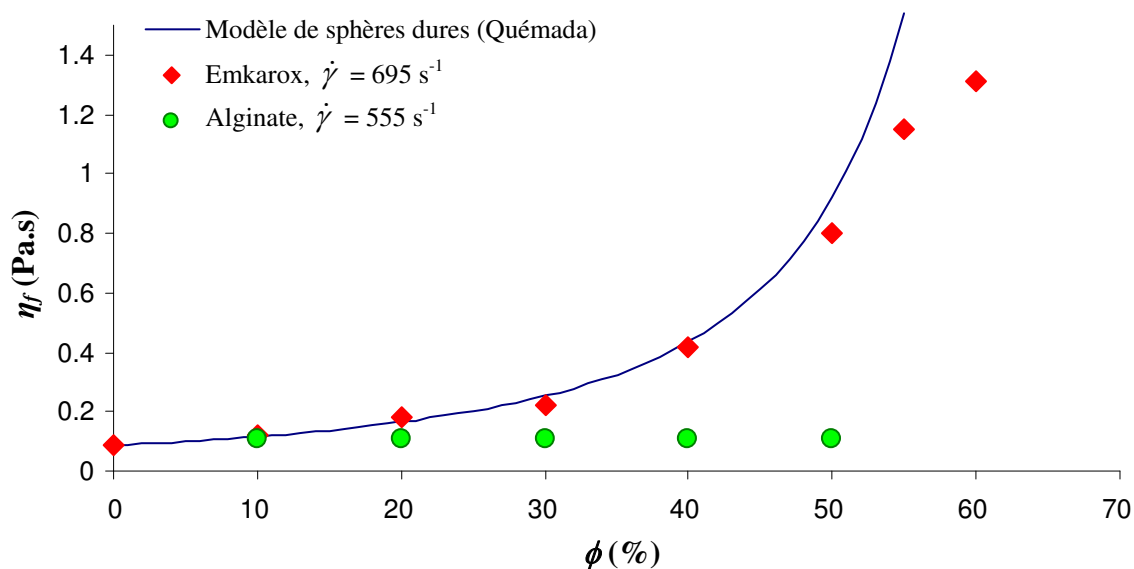


Figure IV.22 : Evolution de la viscosité finale des émulsions en fonction de la fraction volumique. Le modèle de sphères dures de Quémada s'adapte aisément à l'expérience avec $\phi_m = 0,72$.

4. Conclusions

Ce travail nous a permis d'étudier les mécanismes dynamiques d'émulsification en milieu concentré lorsqu'on applique un gradient de vitesse constant. L'évolution temporelle simultanée de la contrainte, ainsi que la taille des gouttes d'huile, est suivie *in-situ* à l'aide du dispositif rhéo-optique conçu à cet effet. Le transport stationnaire incohérent de lumière a permis d'étudier des émulsions concentrées opaques à la lumière. Ces émulsions sont stabilisées soit par un polysaccharide tensioactif (DexC6₂₅) ou un tensioactif moléculaire (brij 700) à une concentration de 20 g/L. Nous avons travaillé avec l'emkarox qui se comporte comme un fluide newtonien et qui contient le tensioactif moléculaire. Tandis que l'alginate se comporte comme un fluide non newtonien et contient le dérivé du dextrane tensioactif. A concentration identique, le brij 700 permet d'abaisser la tension interfaciale à 15 mN/m et le DexC6₂₅ permet d'abaisser la tension interfaciale à 7 mN/m. Pour toutes les expériences réalisées avec les deux systèmes étudiés, l'émulsification se produit en quatre étapes. L'influence du gradient de vitesse, de la fraction volumique et du comportement rhéologique de la phase continue (newtonien ou non) sur le processus d'émulsification a été étudiée.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence du gradient de vitesse sur le processus d'émulsification. Nous avons ainsi fait varier la valeur du gradient de vitesse qui est maintenue constante durant le processus d'émulsification et fixé la fraction volumique d'huile dispersée à 50 %. Nous avons observé pour les deux systèmes étudiés que la contrainte mesurée augmente lorsque la taille des gouttes diminue. Pour le système emkarox-brij 700, le gradient de vitesse a une influence sur la contrainte finale ainsi que sur le rayon final des gouttelettes. Lorsque la valeur du gradient de vitesse appliquée augmente, on obtient des tailles de plus en plus petites. Pour le système alginate-DexC6₂₅, la contrainte finale est identique quelle que soit la valeur du gradient de vitesse appliquée ce qui traduit que l'on obtient des rayons finaux proches. Dans ce cas, le gradient de vitesse n'a pas d'influence sur la contrainte finale. Le caractère non newtonien de la phase continue semble compenser l'effet du gradient de vitesse à diminuer la viscosité afin de maintenir une contrainte finale constante.

Ensuite, nous avons fait varier la fraction volumique en huile et fixé le gradient de vitesse durant le processus d'émulsification. Nous avons observé pour les deux systèmes que

la contrainte augmente pendant l'étape d'émulsification tandis que la taille des gouttes diminue. Pour le système emkarox-brij 700, la contrainte finale augmente lorsque la fraction volumique d'huile augmente. Ceci traduit que la fraction volumique a un effet sur la contrainte finale donc sur la viscosité finale de l'émulsion. Au contraire pour le système alginate-DexC6₂₅, la contrainte finale est identique lorsque la fraction volumique d'huile dispersée augmente. Ceci traduit que la viscosité de l'émulsion reste constante bien que la quantité d'huile dispersée augmente.

Par ailleurs, nous montrons pour les deux systèmes que le temps inertiel est inversement proportionnel au gradient de vitesse et qu'il est identique pour toutes les expériences réalisées avec des fractions volumiques d'huile différentes. Le temps de préparation du prémix est plus court lorsque le gradient de vitesse appliqué augmente et ces résultats sont indépendants des propriétés rhéologiques du fluide (newtonien ou non). Le début de l'émulsification dépend de cette étape de formation du prémix où le milieu devient turbide.

Nous avons ensuite montré l'influence du gradient de vitesse et de la fraction volumique sur le temps caractéristique d'émulsification. En effet, nous avons mis en évidence que le temps caractéristique est indépendant de la fraction volumique d'huile dispersée. Le temps caractéristique d'émulsification dépend du gradient de vitesse. Ces expériences ont complété les travaux réalisés par Mougel qui a montré que le temps caractéristique d'émulsification dépend aussi du rapport de viscosité (η_d / η_c). De plus, nous avons montré que le comportement rhéologique de la phase aqueuse influe sur le temps caractéristique d'émulsification.

Nous avons modélisé la contrainte en fonction du rayon des gouttes pour les deux fluides. Nous avons mis en évidence que les rayons moyens des gouttes dépendent de la contrainte appliquée pour une tension interfaciale fixée par le tensioactif. L'état final du processus d'émulsification correspond à un nombre capillaire constant dans le cas d'un système non newtonien et dans le cas d'un système newtonien, le nombre capillaire n'est pas constant. L'étape d'émulsification se produit lorsque le nombre capillaire est supérieur au nombre capillaire critique Ca_{cr} . Les gouttes s'étirent jusqu'à la fragmentation en gouttelettes de petits diamètres qui correspond à Ca_{cr} . Les gouttes se déforment peu sous cisaillement.

Pour conduire à nouveau à la rupture de ces gouttelettes, il faut appliquer des gradients de vitesse plus élevées.

La fin de l'émulsification se traduit par une viscosité finale constante qui peut être modélisée par le modèle de sphères dures de Quémada et dont la fraction volumique d'empilement compacte est de 0,72. L'élongation et la rupture des gouttes cessent lorsque l'énergie mécanique fournie pour rompre les gouttelettes est totalement transformée en énergie de dissipation visqueuse pour le système newtonien. En revanche, un comportement non newtonien marqué permet de compenser cet effet, y compris dans le cas de milieux concentrés.

5. Annexes

5.1 Synthèse de dérivés du dextrane (DexC6_r) en présence de TBAOH

Pour réaliser nos expériences, nous avons modifié chimiquement le dextrane avec de l'époxyoctane en suivant les conditions opératoires mises au point au laboratoire [7, 19]. Les conditions expérimentales sont les suivantes :

Protocole expérimental 7:

20 g de dextrane sont dissous dans 200 mL d'eau distillée et ensuite sont ajoutés 100 mL d'une solution de tétrabutylammonium (TBAOH) commercialisé à 40% en masse dans l'eau. Le milieu réactionnel est maintenu durant 1 h sous agitation à température ambiante avant d'être lyophilisé. Le tétrabutylammonium de dextrane, solide récupéré, est dissous dans 200 mL de DMSO pendant 2h à 40°C. Puis sont ajoutées 6,33 g de 1,2-époxyoctane dans un rapport molaire époxyalcane / unité glucose de 40 % selon le taux de modification souhaité.

Le schéma réactionnel est donné sur la figure IV.23.

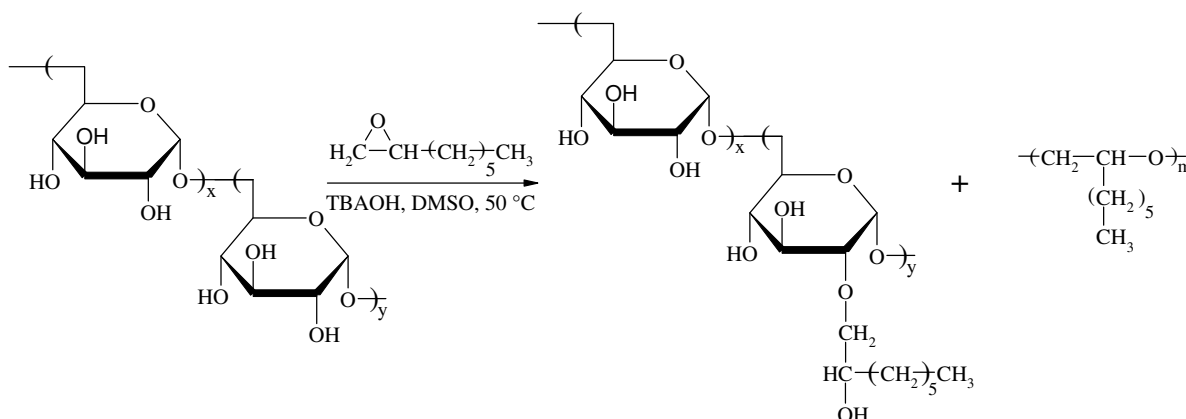


Figure II.23 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane, DexC6_r, obtenus après fixation de 1,2-époxyoctane sur le dextrane T40 en présence d'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH) en milieu organique homogène avec polymérisation partielle de l'époxyde.

La réaction de substitution nucléophile du dextrane sur l'époxyoctane est réalisée en une étape. Le milieu réactionnel maintenu sous agitation durant 48 heures à 30°C lors de la réaction avec l'époxyoctane est dialysé contre un mélange eau / éthanol ((50/50) v/v) durant 1 semaine afin d'éliminer les réactifs n'ayant pas réagi et les sels résiduels et finalement contre de l'eau osmosée durant 1 semaine. Le polymère modifié est récupéré par lyophilisation et analysé par RMN ¹H dans le DMSO deutérié. Le taux de substitution obtenu est de 25 %. Le rendement massique calculé sur la base des quantités de départ est de l'ordre de 70 %.

Ce dérivé du dextrane tensioactif sera utilisé pour l'étude du mécanisme d'émulsification dynamique sous cisaillement.

5.2 Mesures de taille des émulsions

5.2.1 Tailles finales des gouttelettes pour différents gradients de vitesse

Après émulsification, la taille finale des gouttes a été déterminée à l'aide de la technique de diffraction de la lumière en utilisant le *Mastersizer 2000* de la société Malvern Instrument, indépendamment du dispositif rhéo-optique. Le but était de comparer les valeurs données par les deux techniques de caractérisation employées. Pour effectuer les mesures avec le granulomètre, l'émulsion est diluée dans une solution saline de chlorure de sodium à 10^{-3} M avant d'être analysée.

La figure IV.24 présente l'évolution de la distribution en volume des diamètres des émulsions obtenues dans le système emkaro-brij 700. La distribution en volume des diamètres est large, notamment lorsque le gradient de vitesse appliqué décroît. Les tailles des gouttelettes varient entre 0,360 μm et 35 μm .

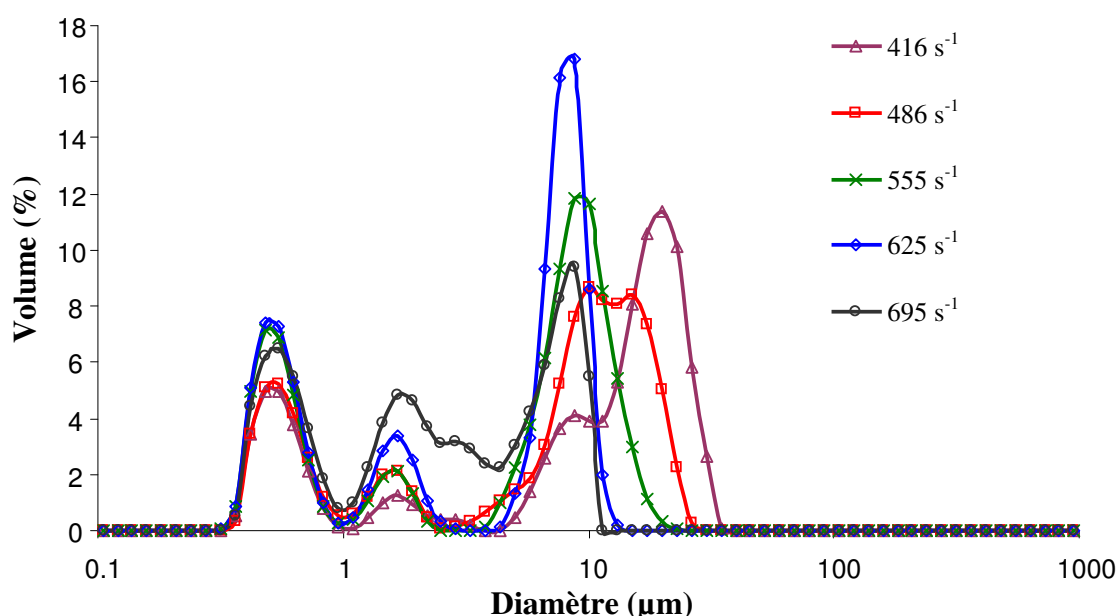


Figure IV.24 : Distribution de la taille en volume des émulsions obtenues dans le cas du système emkaro-brij 700 pour différents gradients de vitesse appliqués. La fraction volumique d'hexadécane est égale à 50 % pour toutes les expériences.

Nous avons reporté l'évolution des diamètres moyens en volume en fonction du gradient de vitesse sur la figure IV.25. Nous remarquons que le diamètre en volume obtenu après émulsification diminue lorsque $\dot{\gamma}$ appliqué augmente ce qui confirme que le gradient de vitesse influence les tailles finales des émulsions obtenues pour le système emkaro-brij 700.

Par ailleurs, les résultats obtenus par inversion de l_{tr} sont cohérents avec ceux obtenus par la technique de diffraction de la lumière.

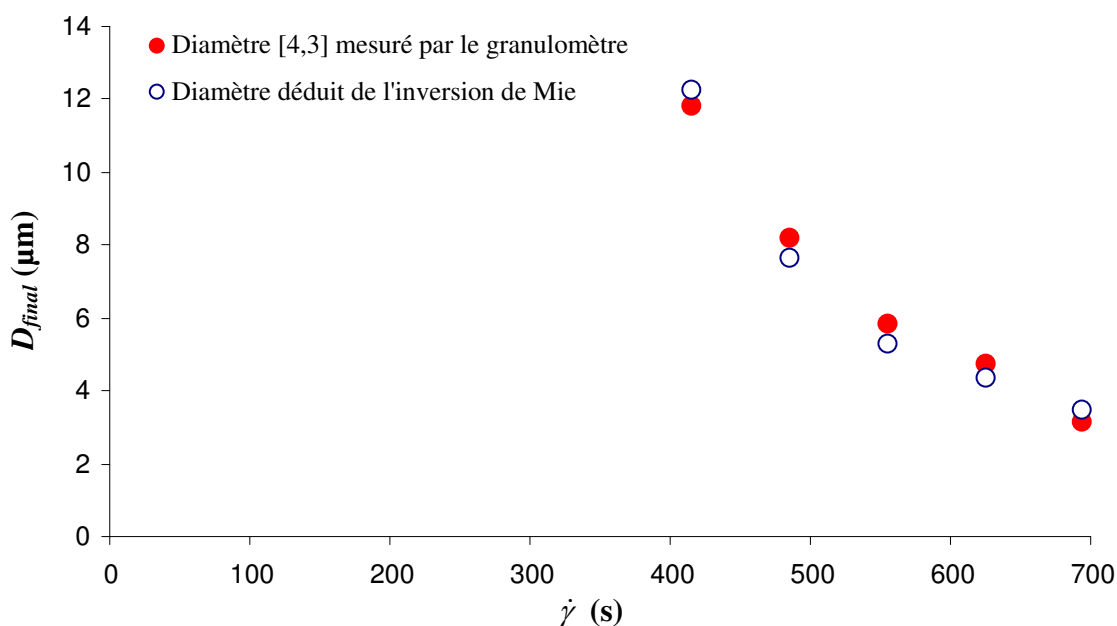


Figure 25 : Evolution des diamètres des émulsions en fin d'émulsification en fonction du gradient de vitesse appliqué. La fraction volumique d'hexadécane dispersée ($\phi = 50\%$) est constante pour le système emkarox-brij 700.

La figure IV.26 présente l'évolution de la distribution en volume des diamètres des émulsions obtenues à différents gradients de vitesse dans le système alginate-DexC6₂₅.

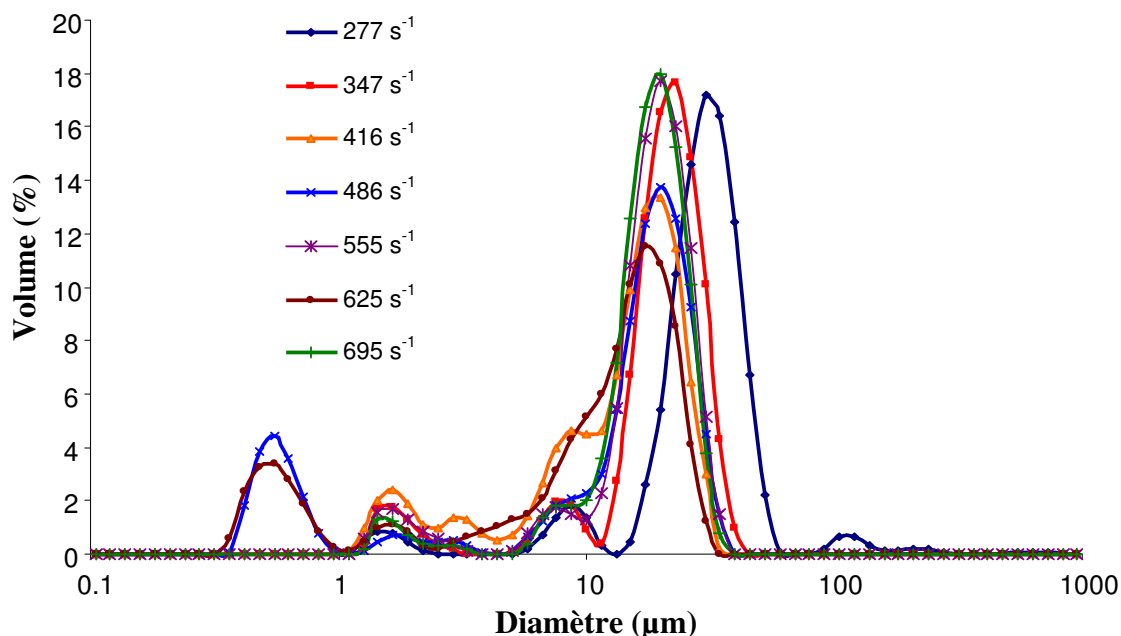


Figure IV.26 : Distribution de taille en volume des émulsions obtenues dans le cas du système alginate-DexC6₂₅ à différents gradients de vitesse. La fraction volumique d'hexadécane est fixée à 50 % pour toutes les expériences.

La largeur de la distribution des diamètres augmente lorsque le gradient de vitesse diminue, notamment pour l'émulsion fabriquée à 277 s^{-1} . Les diamètres des gouttelettes sont compris entre $0,360 \mu\text{m}$ et $45 \mu\text{m}$.

Nous avons superposé les diamètres moyens obtenus par le granulomètre avec ceux obtenus par inversion de l_{tr} en fonction de l'inverse du gradient de vitesse sur la figure IV.27.

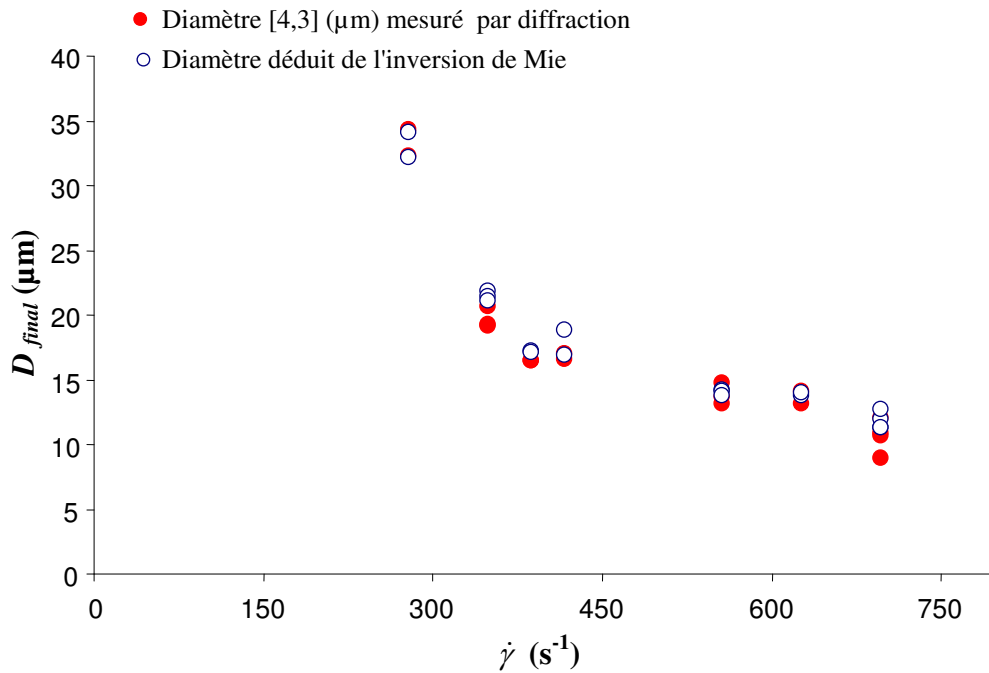


Figure IV.27 : Evolution des diamètres finaux des émulsions en fonction du gradient de vitesse appliqué. La fraction volumique d'hexadécane dispersée ($\phi = 50 \%$) est constante pour le système alginate-DexC6₂₅.

Les résultats obtenus par inversion de l_{tr} sont cohérents avec ceux obtenus par la technique de diffraction de la lumière. De plus, nous avons une bonne reproductibilité des expériences réalisées.

En résumé, nous obtenons une large distribution des diamètres moyens en volume pour les deux systèmes étudiés. Cette distribution est nettement moins large dans le cas du système alginate-DexC6₂₅ que dans l'autre système. Par ailleurs, nous obtenons en utilisant les deux techniques d'analyses des tailles moyennes en volume quasiment similaires. Par conséquent, nous faisons une bonne estimation des tailles moyennes mesurées par la technique de rétrodiffusion de la lumière.

5.2.2 Tailles des gouttelettes pour différentes fractions volumiques (cas du emkarox)

Nous avons mesurée la taille finale des gouttes pour ces émulsions de $10 \% \leq \phi \leq 60$ %. La figure IV.28 présente l'évolution de la distribution en volume des diamètres des émulsions obtenues pour le système emkarox-brij 700.

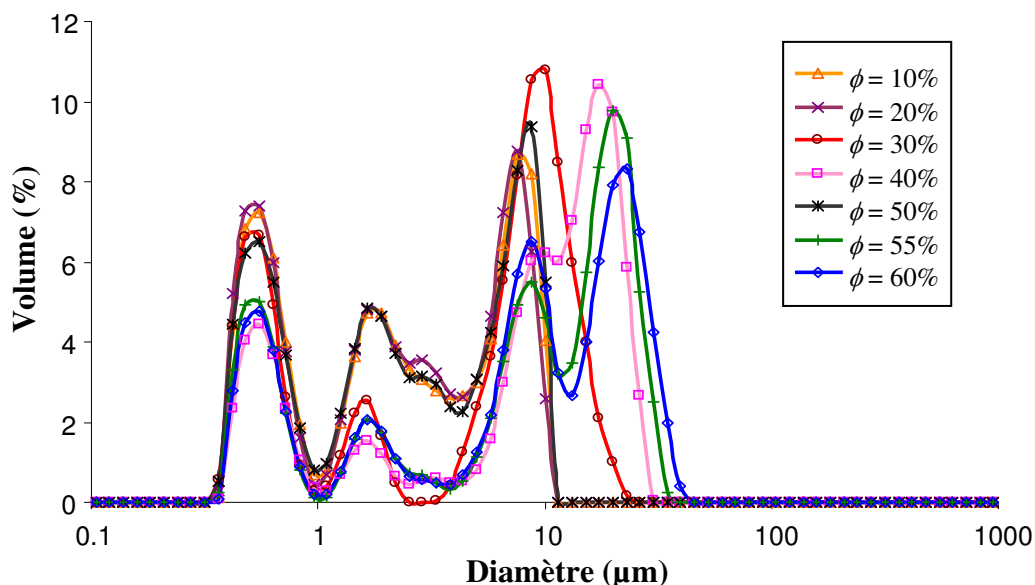


Figure IV.28 : Distribution de la taille en volume des émulsions obtenues dans le cas du système emkarox-brij 700. Le gradient de vitesse est fixé à 695 s^{-1} durant toutes les expériences.

Les tailles moyennes des gouttelettes sont comprises entre $0,360 \mu\text{m}$ et $45 \mu\text{m}$ avec une distribution large.

Nous avons suivi de façon visuelle la stabilité des émulsions fabriquées avec le système emkarox-brij 700. Les émulsions de $10 \% \leq \phi \leq 40 \%$ crèment au bout de 5 jours (figure IV.29). Les tailles moyennes des gouttes ont été mesurées après avoir agité les flacons comme l'illustre l'image B de la figure IV.29.

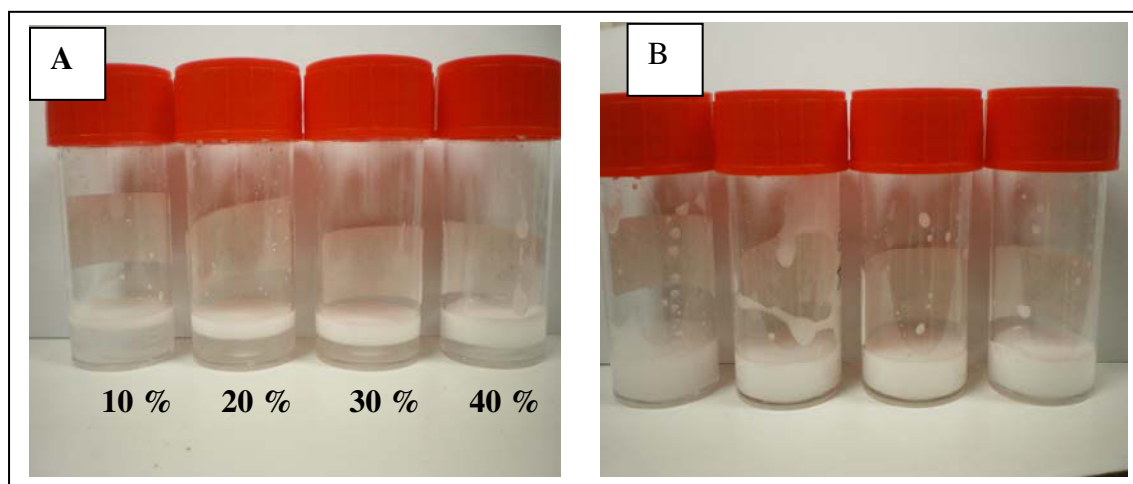


Figure IV.29 : Image A, observation du crémage des émulsions de $10 \% \leq \phi \leq 40 \%$ fabriquées dans le système emkaro-x-brij 700 de façon visuelle; image B, après agitation des émulsions.

La figure IV.30 présente l'évolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions de fraction volumique comprises entre 10 % et 40 %.

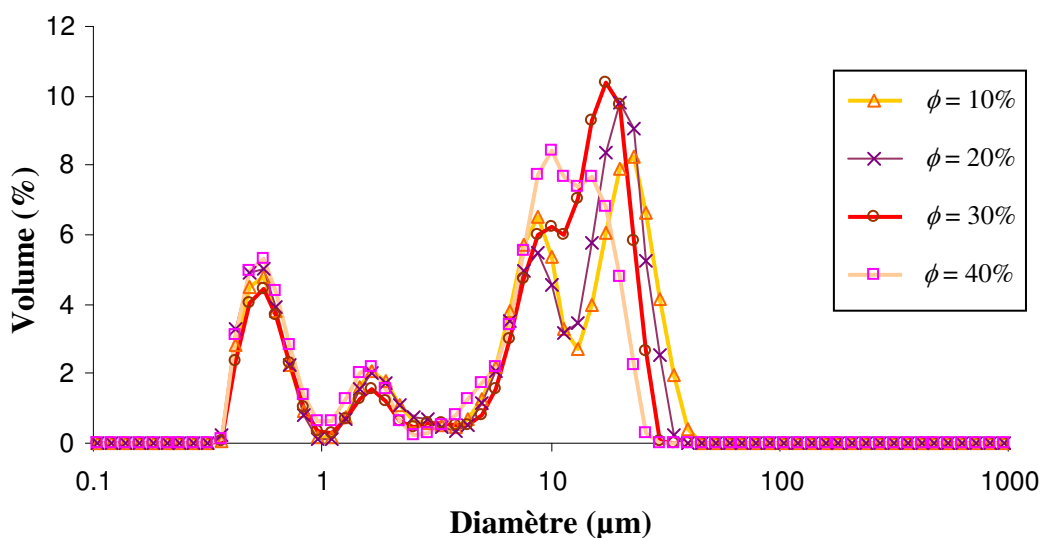


Figure IV.30 : Evolution de la taille moyenne en volume des émulsions de fractions volumiques comprises entre 10 % et 40 %. Les émulsions ont crémé 5 jours après leur fabrication et les mesures sont réalisées après avoir agité les flacons.

La distribution en volume des diamètres est large et identique à celle obtenue après émulsification. Ceci confirme que les émulsions ont crémé pour ce système étudié. Pour l'émulsion de $\phi = 50 \%$, la stabilité est d'environ une semaine.

5.2.3 Tailles des gouttelettes pour différentes fractions volumiques (cas de l'alginate)

La figure IV.31 présente l'évolution de la distribution en volume des diamètres des émulsions obtenues pour le système alginate-DexC6₂₅. Les tailles finales des émulsions mesurées par granulométrie sont variées peu.

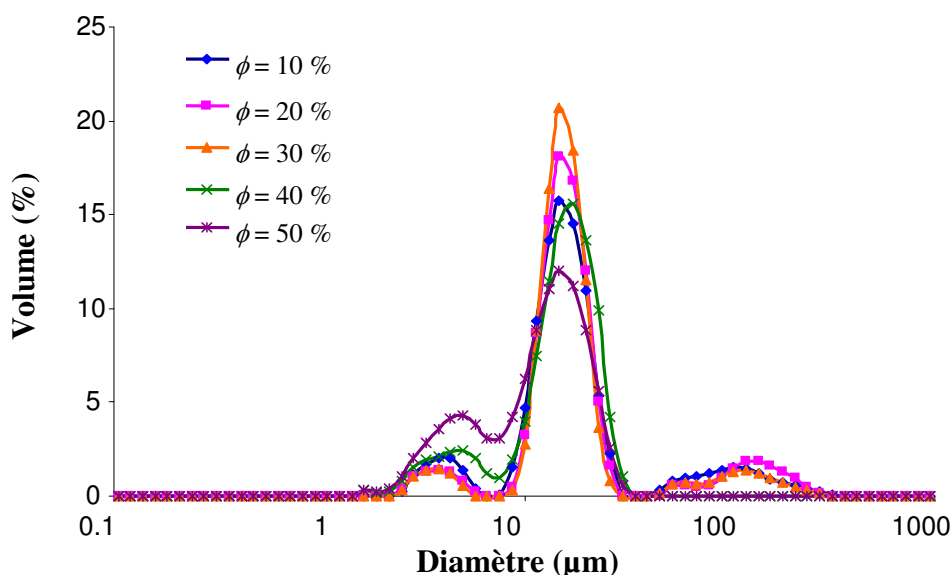


Figure IV.31 : Distribution de la taille en volume des émulsions obtenues dans le cas du système alginate-DexC6₂₅. Le gradient de vitesse est fixé à 555 s⁻¹ durant toutes les expériences.

Les tailles moyennes des gouttelettes varient sur une gamme de tailles identiques au cas précédent. Pour ce système, la distribution du diamètre en volume est moins large que pour le système emkaro-brij 700 quand la fraction volumique d'huile augmente. De plus, nous n'avons pas observé, de façon visuelle de phénomène de vieillissement sur cette même durée. Cependant, ces émulsions sont nettement plus stables au cours du temps que les émulsions fabriquées avec le système emkaro-brij 700. En effet, l'utilisation d'un dérivé tensioactif du dextrane permet de mieux stabiliser des émulsions contre la coalescence, qu'un tensioactif moléculaire tel que le brij 700.

Pour les deux systèmes étudiés, nous avons reporté sur la figure IV.32, les rayons finaux mesurés au temps caractéristique d'émulsification en fonction de la fraction volumique.

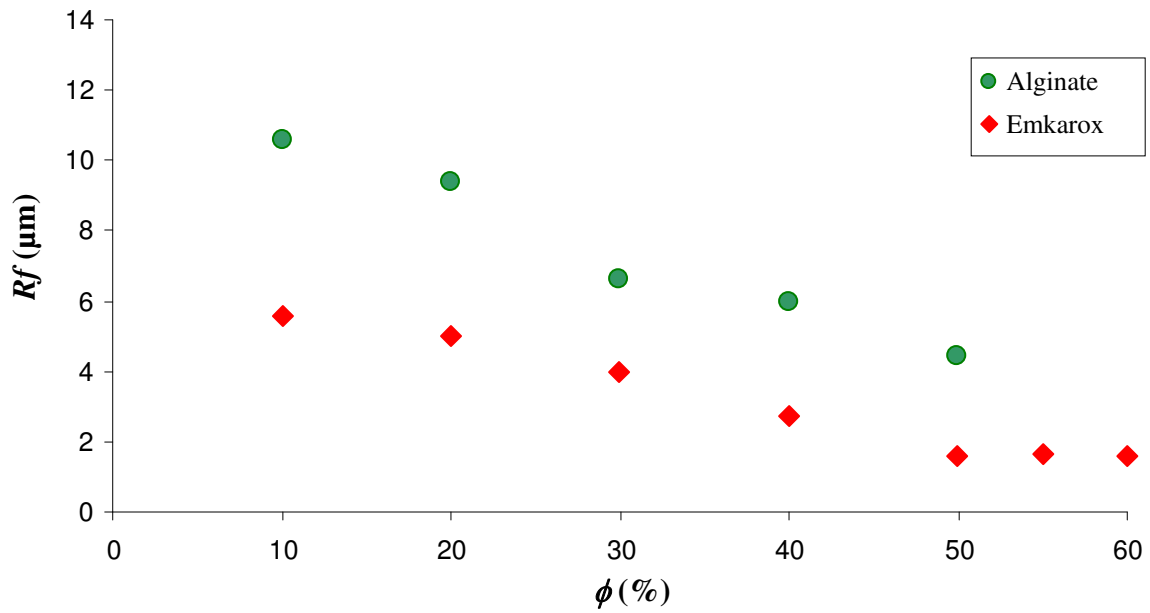


Figure IV.32 : Evolution des rayons finaux en fonction de l'inverse de la fraction volumique pour le système alginate-DexC6₂₅ et le système emkarox-brij 700.

Dans les deux cas, nous observons que les rayons finaux diminuent lorsque la fraction volumique augmente. Cependant les rayons finaux obtenus sont plus petits dans le cas du système emkarox-brij 700 que dans le cas du système alginate-DexC6₂₅.

6. Références

- [1] C. R. Shervin, D. A. Raughley, R. A. Romaszewsky, *Flow visualization scalup studies for the mixing of viscoelastic fluids*, *Chemical Engineering Science* **1991**, 46, 2867-2873.
- [2] M. C. Sanchez, M. Berjano, A. Guerrero, E. Brito, C. Callegos, *Evolution of microstructure and rheology of O/W emulsions process*, *Canadian Journal of Chemical Engineering* **1998**, 76, 479-485.
- [3] M. P. Aronson, *Highly concentrated water in oil emulsions : influence of electrolyte on their properties and stability*, *Journal of colloid interface science* **1993**, 159, 134-149.
- [4] C. Mabille, F. L. Calderon, J. Bibette, V. Schmitt, *Monodisperse fragmetation in emulsions : Mechanisms and Kinetics* *Europhysics letters* **2003**, 61 (5), 708-714.
- [5] G. I. Taylor, *The formation of emulsion in definable fields of flow*, *Proceedings of the Royal Society London A* **1934**, 146, 501-523.
- [6] H. P. Grace, *Dispersion phenomena in high viscosity immiscible fluid systems and application of static mixers as dispersion devices in such systems*, *Chemical Engineering Communication* **1982**, 14, 225-277.
- [7] J. Mougel, C. Baravian, F.Caton, A. Durand, *Characterization of dynamical emulsification process in concentrated conditions*, *AIChE* **2007**, 53 (8), 1994-2000.
- [8] J. Mougel, O. Alvarez, C. Baravian, F. Caton, P. Marchal, M. J. Stebe, L. Choplin, *Aging of an unstable w/o gel emulsion with a nonionic surfactant*, *Rheologica Acta* **2006**, 45, 555-560.
- [9] C. Baravian, F. Caton, J. Dillet, *Steady light transport under flow : characterisation of evolving dense random media*, *Physical Review E* **2005**, 71 (6).
- [10] C. Baravian, F. Caton, J. Dillet, *Steady light diffusion application to rheology : a new tool for the characterization of concentrated suspensions*, *Rheologica Acta* **2004**, 43, 427-432.
- [11] J. Mougel, *Rhéoptique. Transport incohérent de la lumière dans les milieux aléatoire ; application à la caractérisation dynamique d'émulsions concentrées*, *Thèse de l'université Henri Poincaré, Nancy Université* **2006**, 84-112.
- [12] J. J. M. Janssen, A. Boon, W. G. M. Agterof, *Influence of dynamic interfacial properties on droplet beakup in simple shear flow*, *AIChE* **1994**, 40, 1929-1939

- [13] D. Quemada, *Rheology of concentrated disperse systems and minimum energy dissipation principle I. Viscosity-concentration relationship*, *Rheologica Acta* **1977**, 16, 82-94.
- [14] F. Aloui, F. Rehim, E. Dumont, J. Legrand, *Inverse method applied for the determination of the wall shear rate in a scraped surface heat exchanger using the electrochemical technique*, *International Journal of Electrochemical Science* **2008**, 3, 676 - 690.
- [15] F. Caton, C. Baravian, J. Mougel, *The influence of the microscopic characteristics of a random medium on incoherent light transport*, *Optical Society of America* **2007** 15 (6), 2847-2872.
- [16] E. L. Heric, B. M. Coursey, *Densities and refraction in some binary systems of Hexadecane and normal chloroalkanes at 25 °C*, *Journal of Chemical and Engineering Data* **1971**, 16 (2), 185-187.
- [17] W. Chantrapornchai, F. M. Clydesdale, D. J. McClements, *Influence of relative index on optical properties of emulsions*, *Food Research International* **2001**, 34, 827-835.
- [18] D. A. Jones, B. Leary, D. V. Boger, *The rheology of concentrated colloidal suspension of hard spheres*, *Journal of Colloid and Interface Science* **1991**, 147, 479-495.
- [19] E. Rotureau, C. Chassenieux, A. Durand, E. Dellacherie, *Neutral polymeric surfactants derived from Dextrans : a study of their aqueous solution behaviour*, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2005**, 206 (20), 2038-2046.

Conclusions et perspectives

Au cours de ce travail de thèse, nous avons utilisé un polysaccharide hydrophile neutre et linéaire, le dextrane. L'objectif était de synthétiser une nouvelle famille de polymères en peigne avec des taux de substitution variant sur une plus large gamme que dans les travaux antérieurs. Deux voies de synthèse ont été explorées, l'une en milieu aqueux dispersé et l'autre en milieu organique homogène. Dans le cas de la réaction avec le 1,2-époxydodécane, la synthèse en milieu aqueux diphasique n'a permis d'obtenir que des dérivés du dextrane avec de faibles taux de substitution (moins de 10 %). En effet, la réaction de polymérisation de l'époxyde est prépondérante par rapport à la modification du dextrane. Le polymère de l'époxyde doit d'ailleurs être éliminé efficacement par lavage à l'extracteur de Soxhlet. Par ailleurs, le taux de modification du dextrane diminue avec la longueur de la chaîne de l'époxyde utilisé pour la réaction de greffage. La réaction en milieu organique homogène nous a permis d'obtenir des taux de modification élevés (jusqu'à 164 motifs hydrophobes greffés en moyenne pour 100 unités glucose). Les dérivés du dextrane très hydrophobes ($\tau = 164$ %) ont été caractérisés par viscosimétrie capillaire dans plusieurs solvants organiques (DMSO, CHCl_3 et THF). Une conformation très compacte a été mise en évidence, notamment dans les solvants qui ne permettent pas de dissoudre le dextrane natif (CHCl_3 et THF). De plus, ces dextrans hydrophobes possèdent des propriétés tensioactives à l'interface eau-dichlorométhane comparables à celles d'un tensioactif moléculaire (Span 80) et ce même pour de faibles concentrations en polymère.

Nous avons ensuite préparé par sonication des émulsions huile dans eau en présence de dérivés hydrosolubles du dextrane présentant des taux de substitution différents. La fraction volumique d'huile (hexadécane ou nujol) est comprise entre 10 % et 50 %. Les résultats ont montré que la taille des gouttelettes des émulsions augmente lorsque la fraction volumique d'huile dispersée croît. Ceci s'explique par la difficulté à rompre les gouttelettes par sonication lorsque la viscosité de l'émulsion augmente avec la fraction volumique ainsi que par l'augmentation de la probabilité de coalescence. Par ailleurs le taux de substitution du dérivé du dextrane n'a pas d'effet sur la taille des gouttes tant qu'il reste compris entre 10 et 25 %. En-dessous de 10 %, le nombre de points d'ancrage à l'interface semble insuffisant pour assurer une barrière stérique suffisante lorsque la fraction volumique d'huile dispersée dépasse 20 %. Au delà de 25 %, c'est la solubilité du polymère dans l'eau qui devient limitante et rend difficile la préparation d'émulsions avec des fractions volumiques d'huile supérieures à 30 %.

Les émulsions de fractions volumiques inférieures ou égales à 20 % ont une viscosité constante quelle que soit la contrainte appliquée et donc un comportement newtonien. Pour les émulsions de fractions volumiques supérieures ou égales à 30 %, les mesures des modules G' et G'' montre que les émulsions ont un comportement de gel faible.

Parallèlement, nous avons préparé par sonication des émulsions inverses (eau / dichlorométhane) en présence des dérivés du dextrane organosolubles, la fraction volumique de phase aqueuse allant jusqu'à 30 %. Les diamètres des gouttelettes obtenues sont inférieurs au micromètre et les émulsions sont stables durant au moins deux mois. Ces résultats permettent donc d'envisager ce type d'émulsions pour la préparation d'émulsions doubles eau dans huile dans eau et l'encapsulation de composés hydrophiles.

La dernière partie de notre étude a été consacrée au processus dynamique d'émulsification sous cisaillement pour des émulsions directes (hexadécane / eau) dont la fraction volumique d'huile était comprise entre 10 et 60 %, et pour différents gradients de vitesse. Deux types de tensioactifs ont été utilisés pour stabiliser les émulsions : un polymère tensioactif hydrosoluble dérivé du dextrane (DexC6₂₅) et un tensioactif moléculaire (brij700). La viscosité de la phase continue est ajustée par ajout d'emkarox qui a un comportement de fluide newtonien, ou bien d'alginate qui a un comportement de fluide non newtonien.

Nous avons suivi l'évolution de la contrainte et du rayon des gouttes des émulsions formées par rétrodiffusion de la lumière grâce au dispositif rhéo-optique mis au point au Laboratoire d'Energétique et de Mécanique Théorique Appliquée (LEMTA). Nous avons mis en évidence que les 4 étapes du processus d'émulsification s'observent aussi bien pour un système newtonien que non newtonien. Dans le cas du système newtonien, l'application de différents gradients de vitesse a un effet sur la contrainte finale et sur le rayon final des gouttes. Au contraire dans le cas de l'alginate, quel que soit le gradient de vitesse appliqué, nous obtenons des contraintes finales comparables et des rayons finaux identiques. Lorsque la fraction volumique augmente, la contrainte finale augmente dans le cas du système newtonien mais reste constante dans le cas du système non newtonien. Par ailleurs, les rayons finaux restent comparables.

Les travaux précédents de J. Mougel ont montré que le temps caractéristique d'émulsification t_e dépend du rapport des viscosités des deux phases. Nos résultats prouvent qu'il dépend également du gradient de vitesse appliqué et du comportement rhéologique de la phase continue mais qu'il est indépendant de la fraction volumique d'huile.

Plusieurs perspectives peuvent être proposées sur la base de notre travail.

Sur la synthèse de dextrans amphiphiles, la voie en phase aqueuse s'est avérée inadaptée à l'obtention de polymères possédant des degrés de substitution élevés. Toutefois, les polymères obtenus semblent avoir un comportement en solution aqueuse significativement différents de ceux préparés en milieu organique. Ce point mériterait une étude plus détaillée qui n'a pas pu être menée dans le cadre de ce travail de thèse.

En ce qui concerne la préparation d'émulsions submicroniques, en ayant montré que selon leur degré de substitution, les dextrans amphiphiles permettaient de préparer des émulsions submicroniques directes ou inverses, il apparaît opportun de considérer la préparation d'émulsions doubles ne faisant intervenir que des dextrans amphiphiles. De premiers essais réalisés à la fin de ce travail se sont avérés infructueux sans toutefois permettre de conclusions définitives. De nouveaux essais sont nécessaires sur ce point.

D'autre part, les dérivés organosolubles du dextrane pourraient également être employés comme matériaux du cœur de nanoparticules, en remplacement du poly(acide lactique) très largement utilisé. Il serait ainsi envisageable d'obtenir des nanoparticules dont le matériau de cœur peut former des liaisons hydrogène avec les molécules encapsulées. Ce point a fait le sujet de la thèse en co-tutelle de P. Chiewpattanakul dans le but d'encapsuler le monomyrisate de glycérol, un composé utilisé comme modèle d'un biosurfactant. Les polymères utilisés par P. Chiewpattanakul sont ceux synthétisés dans ce travail. Un premier article paru sur ce sujet en 2010 est annexé au présent mémoire.

Enfin, sur l'étude de l'émulsification sous cisaillement en milieu concentré, les résultats obtenus ont démontré que le comportement rhéologique de la phase continue influence assez directement les caractéristiques finales de la dispersion préparée. De ce fait, il ne nous a pas été possible de mettre en évidence la spécificité des polymères amphiphiles. Afin d'aller plus loin sur ce volet de nos travaux, il nous semblerait pertinent d'étudier la cinétique d'émulsification en présence d'un tensioactif moléculaire dans une phase aqueuse non-newtonienne de façon à mieux cerner la spécificité de l'emploi d'un tensioactif macromoléculaire. De même, il nous semblerait intéressant de faire varier la structure du dextrane amphiphile utilisé, en particulier en ayant des taux de substitution situés aux deux extrémités de l'intervalle 5-30 % et en considérant différents groupements hydrocarbonés.

Liste des figures et des tableaux

Chapitre I : Etude bibliographique

Figure I.1 : Représentation schématique de la structure générale de la cellulose.

Figure I.2 : Structure chimique d'amylose et d'amylopectine.

Figure I.3 : Structure chimique de quelques dérivés de l'amylose.

Figure I.4 : Structure chimique du pullulane.

Figure I.5 : Structure chimique de l'inuline (n variant entre 2 et 70).

*Figure I.6 : Représentation schématique de la structure générale du dextrane synthétisé à l'aide de la bactérie *Leuconostoc Mésentéroïdes* et constitué d'un enchaînement d'unité α -D-glucopyranose lié par des liaisons chimiques en α -(1 $\rightarrow$ 6) et d'une ramification en α -(1 $\rightarrow$ 3).*

Figure I.7 : à gauche, déformation d'une goutte en écoulement cisaillé et à droite déformation d'une goutte en écoulement élongationnel.

Figure I.8 : Représentation schématique du principe de la sonication. (Adaptation par Li et Fogler).

Tableau I.1 : Groupements hydrophobes fixés au dextrane et solubilité des dérivés du dextrane dans l'eau.

Chapitre II : Synthèse de polymères amphiphiles à partir de dextrane

Figure II.1 : Spectre RMN ^1H du dextrane T40 précurseur dans le DMSO-d6 à 25 °C.

Figure II.2 : Spectre RMN ^1H d'un dextrane modifié par greffage de 1,2-époxydodécane à un taux de substitution de 6 % dans le DMSO-d6 à 25 °C.

Figure II.3 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane dans l'eau en présence d'agent de transfert de phase et d'hydroxyde de sodium avec polymérisation partielle de l'époxydodécane.

Figure II.4 : A : Spectre (RMN ^1H) dans le DMSO-d6 du mélange dextrane T40 et homopolymère de l'époxydodécane après dialyse. B : Spectre (RMN ^1H) dans le DMSO-d6 du mélange dextrane T40 et homopolymère de l'époxydodécane extraction à l'extracteur de Soxhlet.

Figure II.5 : A) Spectre RMN ^1H réalisé après dialyse d'un dérivé du dextrane en présence du polymère de l'époxydodécane. Le rapport molaire 1,2-époxydodécane / unité glucose introduit en milieu aqueux diphasique est de 200 %; B) Spectre RMN ^1H du dextrane non modifié.

Figure II.6 : Taux de substitution des dextrans amphiphiles obtenus en milieu aqueux diphasique en fonction de la quantité d'époxyde ajoutée. Les taux du mélange de polymères sont mesurés avant purification à l'extracteur de Soxhlet et les taux de substitution sont mesurés après purification à l'extracteur de Soxhlet.

Figure II.7 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane, DexC4_n et DexC6_n, obtenus après fixation de 1,2-époxyhexane ($n = 3$) ou de 1,2-époxyoctane ($n = 5$) sur le dextrane T40 en présence d'agent de transfert de phase et d'hydroxyde de sodium.

Figure II.8 : Schéma de synthèse de l'homopolymère d'époxydes aliphatiques ($n = 3, 5, 9$) en milieu dispersé ; Tensioactif = DTAB, SDS ou Tween 80.

Figure II.9 : Schéma de synthèse de l'homopolymère de phénylglycidyléther en milieu dispersé.

Figure II.10 : Spectre de corrélation carbone proton (HSQC) de l'homopolymère de l'époxydodécane dans le CDCl₃.

Figure II.11 : Spectre de corrélation carbone proton (HSQC) de l'homopolymère de phénylglycidyléther dans le CDCl₃.

Figure II.12 : Spectre de masse de l'homopolymère de l'époxydodécane obtenu en milieu aqueux diphasique dans un mélange volumique THF / Dithranol / NaI (5/ 45/ 5).

Figure II.13 : Suivi de la dégradation du dextrane par SEC-MALLS au cours du temps, en présence de soude à différentes températures.

Figure II.14 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane, DexC10_n, obtenus après fixation de 1,2-époxydodécane sur le dextrane T40 en présence d'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH) en milieu organique homogène avec polymérisation partielle de l'époxyde.

Figure II.15 : Taux de substitution des dextrans amphiphiles en fonction de la quantité d'époxyde ajoutée. Les taux de mélange des polymères sont mesurés avant purification à l'extracteur de Soxhlet. Les taux de substitution sont mesurés après purification à l'extracteur de Soxhlet. Le rapport TBAOH / 1,2-époxydodécane est fixé à 1,5.

Figure II.16 : Spectre de masse de l'homopolymère de l'époxydodécane obtenu en milieu homogène dans un mélange volumique THF / Dithranol / NaI (5/ 45/ 5).

Figure II.17 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane, DexC10_n, obtenus après fixation de 1,2- de 1,2-époxydodécane sur le dextrane T40 en présence de tertio-butanolate de potassium (t-BuOK) en milieu organique homogène avec polymérisation partielle de l'époxyde.

Figure II.18 : Taux de substitution des dextrans amphiphiles en fonction de la quantité d'époxyde ajoutée. Les taux de mélange $\tau_{mél}$ de copolymère et d'époxydodécane sont mesurés avant purification à l'extracteur de Soxhlet et les taux de substitution sont mesurés après purification à l'extracteur de Soxhlet. Le rapport t-BuOK / 1,2-époxydodécane est fixé à 1,5.

Figure II.19 : Taux de substitution des dextrans amphiphiles en fonction de la quantité d'époxyde ajoutée. Les taux de mélange $\tau_{\text{mél}}$ de copolymère et d'époxydodécane sont mesurés avant purification à l'extracteur de Soxhlet et les taux de substitution sont mesurés après purification à l'extracteur de Soxhlet. Le rapport t-BuOK / 1,2-époxydodécane est fixé à 3.

Figure II.20 : Suivi de la cinétique de dégradation du dextrane par SEC-MALLS avec différentes bases à 50 °C.

Figure II.21 : Evolution de la viscosité de DexC10₁₆₂ dans le CHCl₃ en fonction de la concentration en polymère à 25 °C.

Figure II.22 : Evolution de la viscosité de DexC10₁₆₂ dans le THF en fonction de la concentration en polymère à 25 °C.

Figure II.23 : Evolution de la viscosité de DexC10₁₆₂ dans le DMSO en fonction de la concentration en polymère à 25 °C.

Figure II.24 : Evolution de la tension interfaciale entre le dichlorométhane et l'eau en fonction de la concentration en Span 80 à 25 °C.

Figure II.25 : Evolution de la tension interfaciale entre le dichlorométhane et l'eau en fonction de la concentration en DexC10₁₆₄ à 25 °C.

Tableau II.1 : Quantité d'homopolymère d'époxydodécane recueillie après extraction à l'extracteur de Soxhlet.

Tableau II.2 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant de la soude et du DTAB.

Tableau II.3 : Taux de substitution des dérivés du dextrane synthétisés à des températures différentes pour un rapport molaire 1,2-époxyalcane / unité glucose de 100 %.

Tableau II.4 : Quantité d'époxyalcane et d'agent de transfert de phase utilisée pour synthétiser les homopolymères.

Tableau II.5 : Quantité d'homopolymère d'époxydodécane formée en milieu dispersé à température ambiante.

Tableau II.6 : Quantité d'homopolymère d'époxyalcane formée en milieu dispersé à température ambiante.

Tableau II.7 : Quantité d'homopolymère d'époxyalcane formée en milieu dispersé à 50 °C.

Tableau II.8 : Quantité d'homopolymère d'époxydodécane formée en milieu dispersé à 50 °C.

Tableau II.9 : Solubilité des homopolymères d'époxyalcane aliphatiques et aromatiques.

Tableau II.10 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant le TBAOH à 50°C.

Tableau II.11 : Quantité d'homopolymère d'époxydodécane recueillie après extraction à l'extracteur de Soxhlet et présente avec les copolymères du dextrane synthétisés dans le DMSO.

Tableau II.12 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant le TBAOH à température ambiante.

*Tableau II.13 : Quantité de mélange d'époxydodécane et d'homopolymère recueillie après purification à l'extracteur de Soxhlet des dérivés hydrophobes du dextrane synthétisés avec la base *t*-BuOK (avec un rapport molaire *t*-BuOK / 1,2-époxydodécane de 1,5).*

*Tableau II.14 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant le *t*-BuOK.*

*Tableau II.15 : Dérivés amphiphiles du dextrane obtenus en utilisant le *t*-BuOK avec un rapport molaire *t*-BuOK / époxydodécane fixe de 3.*

Tableau II.16 : Solubilité des dextrans amphiphiles synthétisés en milieu aqueux.

Tableau II.17 : Solubilité des dextrans amphiphiles synthétisés en milieu organique.

Tableau II.18 : Viscosité intrinsèque $[\eta]$ et coefficient de Huggins k_H des solutions de DexC10₁₆₂.

Chapitre III : Préparation d'émulsions submicroniques

Figure III.1 : Représentation schématique des divers processus de vieillissement d'une émulsion dans le cas où l'huile est moins dense que l'eau.

Figure III.2 : Interaction de la lumière laser avec une particule (source : Malvern Instrument)

Figure III.3 : Principe de diffraction de la lumière par des particules de différentes tailles (Source : Malvern Instrument)

Figure III.4 : Mouvement brownien des particules : fluctuation de l'intensité en fonction de la taille (source : Malvern Instrument)

Figure III.5 : Spectre RMN ¹H du DexC10₇ dans le DMSO-d₆. Le spectre A est réalisé avant l'application d'ultrasons et le spectre B est réalisé après l'application d'ultrasons.

Figure III.6 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₀ et de fractions volumiques croissantes obtenues après sonication.

Figure III.7 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₀ et de fractions volumiques croissantes. Les émulsions ont été conservées durant 45 jours à 4 °C.

Figure III.8 : Evolution au cours du temps du rapport du diamètre moyen en volume sur le diamètre moyen surface en fonction de la fraction volumique d'hexadécane. Les émulsions (hexadécane / eau) sont stabilisées par du DexC10₁₀.

Figure III.9 : Evolution de la distribution des diamètres en volume pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₅ et de fractions volumiques croissantes obtenues après sonication.

Figure III.10 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₅ et de fractions volumique croissantes. Les émulsions ont été conservées durant 60 jours à 6°C.

Figure III.11 : Evolution au cours du temps du rapport du diamètre en volume sur le diamètre en surface en fonction de la fraction volumique d'hexadécane. Les émulsions (hexadécane / eau) sont stabilisées par du DexC10₁₅.

Figure III.12 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) de fractions volumiques croissantes et stabilisées par du DexC10₇ obtenues après sonication.

Figure III.13 : Evolution du rapport du diamètre en volume sur le diamètre en surface en fonction de la fraction volumique d'hexadécane. Les émulsions directes (hexadécane dans eau) sont stabilisées par du DexC10₇.

Figure III.14 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₃₀ et de fractions volumiques croissantes obtenues après sonication.

Figure III.15 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₃₀ et de fractions volumiques $\phi = 40\%$ et $\phi = 50\%$ obtenues après sonication.

Figure III.16 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les émulsions (nujol / eau) stabilisées par du DexC10₇ et de fractions volumiques croissantes obtenues après sonication.

Figure III.17 : Evolution de la distribution en volume des diamètres pour les des émulsions sèches de nujol reconstituées après dispersion dans l'eau.

Figure III.18 : Structure chimique du Span 80 (sorbitan (Z)-mono-9-octandécenoate).

Figure III.19 : Evolution de la taille des gouttes en fonction de la concentration en tensioactif pour les émulsions inverses (eau / chloroforme) de $\phi = 5\%$ obtenues après sonication. La concentration en sel (Na₂SO₄) dans la phase dispersée est de 0,5 mol/L.

Figure III.20 : Evolution au cours du temps de la taille des gouttes des émulsions inverses (eau / chloroforme) de fraction volumique $\phi = 5\%$ et stabilisées par du Span80.

Figure III.21 : Evolution au cours du temps de la taille des gouttes des émulsions inverses de fraction volumique $\phi = 5\%$ (eau/chloroforme) et stabilisées par du DexC10₁₆₄. La concentration en sel (Na₂SO₄) de la phase dispersée est de 0,5 mol/L.

Figure III.22 : Evolution de la taille des gouttes des émulsions inverses (eau / chloroforme) de fraction volumique $\phi = 5\%$ et stabilisées par 10 g/L de tensioactif (Span 80 ou DexC10₁₆₄) au cours du temps. La concentration en sel (Na₂SO₄) de la phase dispersée est de 0,5 mol/L.

Figure III.23 : Evolution de la taille des gouttes des émulsions inverses (eau /chloroforme) stabilisées par du DexC10₁₆₄ au cours du temps pour des fractions volumiques de phase dispersée différentes et des rapports masse de tensioactif sur masse de phase aqueuse (contenant 0,5 mol/L de Na₂SO₄) différents.

Figure III.24 : Schéma du mouvement de cisaillement.

Figure III.25 : Schéma d'une géométrie plan – plan.

Figure III.26 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour différentes concentration en DexC10₇. Les mesures sont réalisées à 13 °C en appliquant un gradient de contrainte (montée et descente) avec une géométrie plane de 40 mm en régime permanent. L'entrefer est fixé à 500 μ m.

Figure III.27 : Evolution de la viscosité dynamique en fonction de la concentration en DexC10₇ mesurée à 13 °C.

Figure III.28 : Evolution du module élastique G' et du module visqueux G'' pour différente concentration en DexC10₇ en fonction de la fréquence. Les mesures sont réalisées à une contrainte en oscillation de 1 Pa à 13 °C avec une géométrie plane de 40 mm en appliquant un balayage en fréquence croissant dans le temps.

Figure III.29 : Evolution du module visqueux G'' (1Hz) en fonction de la concentration en DexC10₇.

Figure III.30 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour les émulsions directes (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₇ et de fractions volumiques en huile croissantes. Les mesures sont réalisées à 13 °C en régime d'écoulement stationnaire avec une géométrie plan-plan d'un diamètre de 4 cm.

Figure III.31 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée des émulsions directes (nujol / eau) de fractions volumiques en huile croissantes et stabilisées par du DexC10₇. Les mesures sont réalisées à 13 °C en régime d'écoulement stationnaire. L'entrefer est fixé à 500 μ m.

Figure III.32 : Schéma d'une géométrie cône-plan.

Figure III.33 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour les émulsions directes (hexadécane / eau) stabilisées par du DexC10₁₀ et de fractions volumiques croissantes. Les mesures sont réalisées à 25 °C en régime d'écoulement stationnaire.

Figure III.34 : Evolution au cours du temps de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour l'émulsion directe (hexadécane / eau) de $\phi = 10\%$ stabilisée par du DexC10₁₀. Les mesures de viscosité de l'émulsion sont réalisées à 25 °C en régime d'écoulement stationnaire.

Figure III.35 : Evolution au cours du temps de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour l'émulsion directe (hexadécane / eau) de $\phi = 50\%$ stabilisées par du DexC10₁₀. Les mesures de viscosité de l'émulsion sont réalisées à 25 °C en régime d'écoulement stationnaire.

Figure III.36 : Evolution de la viscosité en fonction de la contrainte appliquée pour les émulsions directes (hexadécane / eau) de fractions volumiques en huile croissantes et stabilisées par du DexC10₁₅. Les mesures sont réalisées à 25 °C en régime d'écoulement stationnaire.

Figure III.37 : Evolution du module élastique G' et du module visqueux G'' en fonction de la fréquence pour les émulsions (hexadécane / eau) stabilisée DexC10₇. Le balayage en fréquence pour déterminer les modules des émulsions de $\phi = 40\%$ et $\phi = 50\%$ est réalisé à une contrainte en oscillation de 1 Pa et la mesure des modules de l'émulsion à $\phi = 30\%$ est réalisée à une contrainte en oscillation de 0,5 Pa à 13 °C.

Figure III.38 : Evolution du module élastique G' et du module visqueux G'' en fonction de la fréquence pour les émulsions (nujol / eau) stabilisées DexC10₇. Le balayage en fréquence pour déterminer les modules des émulsions est réalisé à une contrainte en oscillation de 1 Pa à 13 °C.

Tableau III.1 : Masses molaires moyenne en masse (g/mol) $\overline{M}_w$ mesurées par SEC/MALLS avant et après sonication de solutions aqueuses de dextrane et de DexC10₅.

Tableau III.2 : Masses d'hexadécane récupérées après 15 jours de conservation au réfrigérateur à 4 °C. Les émulsions sont stabilisées par du DexC10₁₀ et sont de fractions volumiques croissantes.

Tableau III.3 : Masses d'hexadécane récupérées pour les émulsions de fractions volumiques croissantes, après 15 jours de conservation au réfrigérateur à 4 °C.

Tableau III.4 : Bilan matière récapitulant les masses obtenues pour les émulsions sèches (nujol / eau) stabilisées par du DexC10₇. Les émulsions directes séchées sont de fractions volumiques croissantes.

Tableau III.5 : Taille moyenne des gouttes mesurée après sonication pour les émulsions inverses (eau / chloroforme) stabilisées par du DexC10₁₆₄ et de fraction volumique croissante. Pour $5\% \leq \phi \leq 20\%$, le rapport masse de polymère sur masse de phase dispersée est égal à 0,2 et pour $\phi = 30\%$, ce rapport est égal à 0,1. La phase dispersée contient 0,5 mol/L de Na₂SO₄.

Chapitre 4 : Suivi dynamique de l'émulsification par diffusion de la lumière

Figure IV.1 : Représentation schématique de la déformation et de la rupture d'une goutte à vitesse de cisaillement et à déformation constantes (Taylor 1934).

Figure IV.2 : Identification des étapes au cours du processus d'émulsification pour une émulsion eau-hexadécane ($\phi = 50\%$), obtenue à 990 s^{-1} avec la phase continue constituée d'alginate-DexC6₂₀. Les photos ont été prises par Mougel^[11].

Figure IV.3 : Evolution du nombre capillaire (initial et critique) en fonction du rapport des viscosités de la phase dispersée sur la phase continue d'après Mougel et coll.^[7].

Figure IV.4 : Vanne à six pales utilisé pour étudier le mécanisme d'émulsification.

Figure IV.5 : Schéma du dispositif expérimental rhéo-optique utilisé pour suivre la dynamique d'émulsification à contrainte imposée constante par rétrodiffusion de la lumière.

Figure IV.6 : A gauche, image obtenue en niveau de noir et de gris (12 bits) ; au centre, image discrétisée en éléments de surface en coordonnées polaires ; à droite, répartition radiale d'intensité calculée à partir de l'image et ajustement du modèle d'Haskell ($l_{tr} = 0.2\text{ mm}$).

Figure IV.7 : Chemin parcouru par un photon ayant subi plusieurs événements de dispersion et qui a « perdu mémoire » de sa direction incidente initiale.

Figure IV.8 : Exemple de courbe utilisé pour obtenir le rayon des gouttelettes par inversion de la longueur de transport en utilisant la théorie de Mie. Le rapport des indices de réfraction est $m = 1,043$ et la fraction volumique d'hexadécane est de 50% .

Figure IV.9 : Structure chimique du brij700.

Figure IV.10 : Evolution de la viscosité des solutions d'alginate et d'emkarox en absence ou en présence de tensioactifs (20 g/l) en fonction du gradient de vitesse à 20 °C .

Figure IV.11: Identification des étapes au cours du processus d'émulsification. Exemple d'une émulsion eau-hexadécane ($\phi = 50\%$), obtenue à 555 s^{-1} avec la phase continue constituée d'alginate-DexC6₂₅.

Figure IV.12 : (A) Evolution de la contrainte mesurée au cours du processus d'émulsification, en fonction du temps pour différents gradients de vitesse. (B) Evolution du rayon des gouttes en fonction du temps. Les rayons moyens en volume sont obtenus par inversion de la longueur de transport en utilisant la courbe d'équation $R\text{ (}\mu\text{m)} = 4,6809.10^{-3} \times l_{tr}^2\text{ (}\mu\text{m)} + 4,3397.10^{-3} \times l_{tr}\text{ (}\mu\text{m)} - 0,2659.10^{-3}$. Les émulsions directes (huile / eau) obtenues avec $\phi = 50\%$ en hexadécane sont stabilisées par du brij700 (20 g/L). La viscosité de la phase aqueuse est de 88 mPa.s . L'ajout d'Emkarox confère à la phase continue un comportement newtonien.

Figure IV.13 : (A) Evolution de la contrainte mesurée en fonction du temps durant le processus d'émulsification. (B) Evolution du rayon des gouttes en fonction du temps. Les rayons moyens en volume sont obtenus par inversion de la longueur de transport par la théorie de Mie. Les émulsions directes (huile / eau) sont obtenues avec $\phi = 50\%$ en hexadécane et pour différents gradients de vitesse et sont stabilisées par du DexC6₂₅ (20 g/L). La viscosité de la phase aqueuse est ajustée par la concentration en alginate (15.10^{-3} g/L) ce qui lui confère un comportement non newtonien.

Figure IV.14 : Evolution de l'inverse du temps inertiel t_i en fonction du gradient de vitesse pour les émulsions élaborées en présence d'emkarox ou d'alginate utilisés comme viscosifiant de la phase continue.

Figure IV.15 : Corrélation entre les rayons déterminés par inversion de Mie à la fin du prémix et les rayons théorique obtenus pour différentes vitesses de la pale.

Figure IV.16 : Evolution de l'inverse du temps caractéristique d'émulsification en fonction du gradient de vitesse pour les émulsions élaborées en présence d'emkarox ou d'alginate utilisés comme viscosifiant de la phase continue.

Figure IV.17 : (A) Evolution de la contrainte mesurée au cours du processus d'émulsification, en fonction du temps pour différentes fractions volumiques d'hexadécane. (B) Evolution du rayon moyen en volume des gouttes en fonction du temps pour des émulsions de fractions volumiques croissantes. Les gouttelettes des émulsions sont stabilisées par du brij 700 et la phase continue est constituée d'une solution d'emkarox. Le gradient de vitesse est fixé à 695 s^{-1} durant toute l'expérience.

Figure IV.18 : (A) Evolution de la contrainte mesurée au cours du processus d'émulsification, en fonction du temps pour différentes fractions volumiques d'hexadécane. (B) Evolution du rayon moyen des gouttes en fonction du temps. Les gouttelettes des émulsions sont stabilisées par du DexC6₂₅ et la phase continue est constituée d'alginate (15.10^{-3} g/L). Le gradient de vitesse est fixé à 555 s^{-1} durant toute l'expérience.

Figure IV.19 : Evolution de la contrainte en fonction du rayon des gouttes durant le processus d'émulsification pour le système alginate-DexC6₂₅. La fraction volumique d'hexadécane est constante et fixée à 50 %.

Figure IV.20 : Evolution de la contrainte en fonction du rayon des gouttes durant le processus d'émulsification pour le système emkarox-brij 700. La fraction volumique d'hexadécane est constante et fixée à 50 %.

Figure IV.21 : Evolution de la contrainte en fonction du rapport du rayon des gouttes sur la tension interfaciale à la fin du processus d'émulsification. La σ_f est obtenue pour différents gradients de vitesses appliqués et pour différentes fractions volumiques pour les deux systèmes.

Figure IV.22 : Evolution de la viscosité finale des émulsions en fonction de la fraction volumique. Le modèle de sphères dures de Quémada s'adapte aisément à l'expérience avec $\phi_m = 0,72$.

Figure II.23 : Schéma de synthèse de dérivés amphiphiles du dextrane, DexC6_n, obtenus après fixation de 1,2-époxyoctane sur le dextrane T40 en présence d'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAOH) en milieu organique homogène avec polymérisation partielle de l'époxyde.

Figure IV.24 : Distribution de la taille en volume des émulsions obtenues dans le cas du système emkarox-brij 700 pour différents gradients de vitesses appliquées. La fraction volumique d'hexadécane est égale à 50 % pour toutes les expériences.

Figure 25 : Evolution des diamètres des émulsions en fin d'émulsification en fonction du gradient de vitesse appliqué. La fraction volumique d'hexadécane dispersée ($\phi = 50\%$) est constante pour le système emkarox-brij 700.

Figure IV.26 : Distribution de taille en volume des émulsions obtenues dans le cas du système alginate-DexC6₂₅ à différents gradients de vitesse. La fraction volumique d'hexadécane est fixée à 50 % pour toutes les expériences.

Figure IV.27 : Evolution des diamètres finaux des émulsions en fonction du gradient de vitesse appliqué. La fraction volumique d'hexadécane dispersée ($\phi = 50\%$) est constante pour le système alginate-DexC6₂₅.

Figure IV.28 : Distribution de la taille en volume des émulsions obtenues dans le cas du système emkarox-brij 700. Le gradient de vitesse est fixé à 695 s⁻¹ durant toutes les expériences.

Figure IV.29 : Image A, observation du crémage des émulsions de 10 % $\leq \phi \leq$ 40 % préparées avec le système emkarox-brij 700 de façon visuelle; image B, après agitation des émulsions.

Figure IV.30 : Evolution de la taille moyenne en volume des émulsions de fractions volumiques comprises entre 10 % et 40 %. Les émulsions ont crémé 5 jours après leur fabrication et les mesures sont réalisées après avoir agité les flacons.

Figure IV.31 : Distribution de la taille en volume des émulsions obtenues dans le cas du système alginate-DexC6₂₅. Le gradient de vitesse est fixé à 555 s⁻¹ durant toutes les expériences.

Figure IV.32 : Evolution des rayons finaux en fonction de l'inverse de la fraction volumique pour le système alginate-DexC6₂₅ et le système emkarox-brij 700.

Annexe

Design of polymeric nanoparticles for the encapsulation of monoacylglycerol

Paramaporn Chiewpattanakul · Rudy Covis ·
Régis Vanderesse · Benjamas Thanomsub ·
Emmanuelle Marie · Alain Durand

Received: 27 January 2010 / Revised: 15 March 2010 / Accepted: 30 March 2010 / Published online: 25 April 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract Dextran-covered nanoparticles were produced by two different processes: emulsion/solvent evaporation and nanoprecipitation for the encapsulation of monomyristin. The inner core was formed by poly(lactic acid) or by a hydrophobically modified dextran (carrying *n*-decyl chains). According to the core materials and/or to the process, the average size of nanoparticles as well as the extent of aggregate formation was modulated. It was shown that the presence of monomyristin induced significant modifications on the characteristics of the resulting suspension (size and aggregate formation). Varying the matrix polymer as well as the amount of monomyristin in the feed allowed obtaining nanoparticles with convenient size. The use of hydrophobically modified dextran as the matrix material appeared promising.

Keywords Nanoparticles · Dextran · Monomyristin · Poly(lactic acid) · Emulsion solvent evaporation · Nanoprecipitation

Introduction

Polymer-covered nanoparticles (which will be defined here as particles with a diameter lower than 1 μm) are potential drug-delivery systems that have been widely studied over the last 20 years. Their colloidal characteristics and properties are closely related to the targeted applications. Indeed the distribution of particle diameters is of primary importance for the mode of ingestion. In addition, the covering layer should provide colloidal stability at the temperature and with the ionic strength of the living body. This superficial layer should also prevent the adsorption of certain proteins (called opsonins), which leads to the rapid elimination of injected particles. The superficial layer may also induce specific targeting of the nanoparticles provided that it is recognized by receptors of the treated organ [1]. The core material should allow encapsulation of sufficient amounts of the active molecule as well as its release with a convenient kinetics into the surrounding medium.

Poly(lactic acid) (PLA) is a widely studied polymer material for the preparation of drug-loaded nanoparticles. Its hydrophobicity and biodegradability are particularly adapted to the encapsulation and release of hydrophobic molecules. Other polyesters have also been used as core materials as well as other types of polymers. In particular, hydrophobically modified polysaccharides have been evaluated as materials for nanoparticles. Pullulan acetate was particularly investigated [2], and recently we examined hydrophobically modified dextran, a neutral bacterial polysaccharide consisting of mainly α -1,6-linked glucose units, as core material [3]. Changing the core material is an efficient way to vary the rate of degradation as well as the loading capacity of the prepared nanoparticles. Nevertheless, the corresponding material should also possess other properties like biocompatibility, a condition that restricts

P. Chiewpattanakul · R. Covis · R. Vanderesse · E. Marie ·
A. Durand (✉)
Laboratoire de Chimie Physique Macromoléculaire
CNRS—Nancy University, ENSIC,
1 rue Grandville, BP 20451,
54001 Nancy cedex, France
e-mail: Alain.Durand@ensic.inpl-nancy.fr

P. Chiewpattanakul · B. Thanomsub
Department of Microbiology, Faculty of Medicine,
Srinakharinwirot University,
Bangkok, Thailand

the variety of polymers to be considered. Thus, polyesters and modified polysaccharides appear as promising materials for engineering nanoparticles satisfying the preceding requirements and others [4–9].

For about 15 years, we have been studying the use of dextran as the covering polymer of polymeric nanoparticles [10–12]. When attached onto the surface of nanoparticles (covalently or physically), dextran chains have been shown to prevent protein adsorption and to provide convenient colloidal stability even at rather high ionic strengths (because of steric repulsions between particles) or upon significant dilutions (because of the relative irreversibility of the adsorption of macromolecules) [13, 14]. In addition, further particle functionalization is possible because of the reactive hydroxyl groups carried by the superficial chains. This makes a significant difference with the widely studied poly(ethylene oxide)-covered nanoparticles for which only end-functionalization is possible. The characteristics of adsorbed dextran layers have been studied in details and related to the conditions of nanoparticle preparation [11, 15, 16]. It seems that the surface layer is of primary importance for the colloidal stability of the suspension but does not have a direct influence on the kinetics of drug release. The importance of the chemical nature of anchoring groups and their compatibility with the core material as well as with the molecule to be encapsulated was also evidenced [17]. Hydrophobically modified dextrans thus appear as efficient tools for engineering surface characteristics of nanoparticles for drug delivery applications.

Many processes were developed for the preparation of polymer-covered nanoparticles. These processes can be divided into two main categories: reactive and nonreactive ones. In the case of reactive processes, nanoparticles are formed during a chemical reaction, essentially a polymerization in disperse medium, which involves the convenient stabilizers. Emulsion and miniemulsion polymerizations, as well as interfacial step-polymerization, are typical examples of such reactive processes. One of the main challenges of these processes is the control of the chemical structure of the inner core as well as the overall monomer conversion. On the other hand, nonreactive processes imply the use of preformed polymers, which are set under the form of nanoparticles either by a high-energy input dispersion method or by a well-controlled precipitation process. Emulsion/solvent evaporation and nanoprecipitation are common examples of nonreactive processes [18–20]. While the first can be considered as a rather general method, nanoprecipitation requires very specific conditions (solvent, temperature, concentration) to provide satisfactory results, although it has the great advantage of being a low-energy process. In particular, according to the chosen operating parameters, high proportions of aggregates can be formed

and must be separated before using the suspension for any drug delivery application.

In that work, we examined the preparation of dextran-covered polymeric nanoparticles for the encapsulation of monomyristin (MM), a polar non water-soluble molecule, able to establish hydrogen bonds. The aim of the present study was to examine the effect of the procedure followed for nanoparticle preparation as well as the effect of polymer structure on the characteristics of the final suspension and on the yield of drug encapsulation. MM was chosen as a model compound standing for biosurfactants produced by microorganisms, which exhibit specific biological activities [21–23]. Two polymeric materials were considered for the inner core: one polar polymer (PLA) and one hydrophobically modified dextran. Two processes were attempted for the preparation of nanoparticles, emulsion/solvent evaporation and nanoprecipitation. Three characteristics of nanoparticle suspensions were considered for assessing the efficiency of preparation: the average particle diameter, the proportion of big particles/aggregates in the final suspension, and the chemical composition of the final nanoparticles as compared with the feed.

Experimental

Materials

Dextran T40 was purchased from Amersham Pharmacia (Uppsala, Sweden). The weight-average molar mass was checked by size exclusion chromatography and found close to the value given by the supplier (40,000 g/mol). All other reagents were from Aldrich (Saint Quentin Fallavier, France) and used as received. Dialysis membrane Spectra/Por (MWCO: 6–8,000) was supplied by Spectrum laboratories, Inc.

Synthesis of modified dextrans

Synthesis of phenoxy-grafted dextran with a low degree of modification (DexP₂₀)

The attachment of aromatic groups on dextran backbone was performed as previously described [24]. Typically, 10 g of dextran T40 was allowed to react with 1,2-epoxy-3-phenoxypropane in 1 M NaOH at ambient temperature. The heterogeneous medium was stirred magnetically over 48 h. Then the crude products were precipitated twice with ethanol, dialyzed against deionized water for 24 h, and freeze-dried. In the recovered polymer, ¹H nuclear magnetic resonance (NMR) spectra showed that the molar ratio of attached phenoxy rings to sugar repeat unit was 0.20.

*Synthesis of *n*-decyl-grafted dextran with a high degree of modification (DexC10₁₆₄)*

Dextran T40 (5 g) was dissolved in 100 mL of MilliQ water. The required amount of tetrabutylammonium hydroxide (TBAOH) was added to the homogeneous medium. The amount of TBAOH was such that the molar ratio to 1,2-epoxydodecane was 1.5. This compound was commercially available under the form of an aqueous solution (40 wt%). The mixture was stirred during 1 h and freeze-dried. The recovered product was dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) at 50 °C. 1,2-Epoxydodecane was then added in such an amount that the molar ratio to glucose units was 2. The reaction medium was stirred over 96 h. The reaction medium was dialyzed against a 1:1 mixture of water and ethanol (in volume) and finally pure water. The modified polymer was recovered and freeze-dried. Further purification was carried out using a Soxhlet extractor with ethanol. The structure was analyzed by ¹H NMR in DMSO d₆. The molar ratio of attached *n*-decyl chains to sugar repeat unit was 1.64 in the recovered polymer.

Synthesis of monomyristin

Solketal (isopropylidene glycerol) of 1.32 g was mixed with 10 mL tetrahydrofurane (THF), and 4.94 g myristyl chloride was added dropwise. Then 1.6 g pyridine was added into the reaction as a catalyst. The mixture was extracted by diethyl ether and MilliQ water by ratio 1:1, three times. The organic phase, which dissolved in diethyl ether, was collected and dried over MgSO₄. The intermediate solution was evaporated and the obtained product purified by adsorption chromatography on silica gel column, checking the purity by thin-layer chromatography (sprayed with a phosphomolybdic acid reagent). The structure was analyzed by ¹H NMR in CDCl₃. The intermediate product was dissolved in 8 mL THF, and trifluoroacetic acid (4 mL) was added dropwise. The reaction was neutralized to pH 7 with NaHCO₃. The mixture was extracted by diethyl ether and MilliQ water by ratio 1:1, three times. The organic phase, which dissolved in diethyl ether, was collected and evaporated. The product was further purified by adsorption silica gel column chromatography. The product pattern was checked by thin-layer chromatography (as before). The structure was analyzed by ¹H NMR in CDCl₃.

Nuclear magnetic resonance

¹H NMR spectra were obtained with a BRUKER spectrometer Avance 300.

Interfacial tension measurements

Interfacial (chloroform/water) tension measurements were carried out at 25 °C using a K8 surface tensiometer (Krüss, Germany) with a platinum ring. All samples were equilibrated for a sufficient time (15 min to 1 h) to reach constant readings.

Preparation of nanoparticles

Emulsion/solvent evaporation procedure

The emulsion/solvent evaporation method was applied as follows: PLA, or DexC10₁₆₄, or MM, or mixtures of these compounds were dissolved in CH₂Cl₂ (5 to 50 g/L). Varying volumes of the previous solutions (0.5 to 2.5 mL) were added under vigorous stirring to 10 mL of an aqueous solution containing DexP₂₀ at various concentrations (0–10 g/L). The mixture was then sonicated (pulsed mode, 10W, 1 min in an ice bath) using a Vibracell model 600W (Sonics & Materials Inc, Danbury, CT). The organic solvent was evaporated by letting the emulsion at room temperature. When relevant, the suspension was centrifuged before size measurement.

Nanoprecipitation procedure

The nanoprecipitation method corresponds to the following procedure [25]. PLA, or DexC10₁₆₄, or MM, or mixtures of these compounds were dissolved in THF or in acetone at various concentrations (10–25 g/L). A constant volume (4.5 mL) of the organic solution was added dropwise under vigorous magnetic stirring to 9 mL of an aqueous solution containing DexP₂₀ at various concentrations (2–10 g/L). The organic solvents THF or acetone were then evaporated at room temperature. When relevant, the suspension was centrifuged before size measurement.

Size measurements

The size of nanoparticles (mean diameter and polydispersity index) was determined in 10^{−3} M NaCl at 30 °C by dynamic light scattering experiments, using a Malvern High Performance Particle Sizer. The diameter obtained is an average value based on the light intensity (“Z-average”) after three consecutive measurements (each measurement resulting itself from the accumulation of 10 successive acquisitions). Taking into account the observed variations between two consecutive measurements, we could consider that the obtained values are known within an interval of ±5 nm. Although dynamic light scattering does not provide direct information on the shape of droplet size distribution,

a “polydispersity index” was automatically calculated from the raw data, which provided a good indication about the width of the distribution. Values lower than 0.20 were considered as indications of rather narrow distributions. In most cases, polydispersity index was lower than 0.25, and no value was reported for values exceeding 0.5.

Results and discussion

Materials used for nanoparticle preparation: chemical structure and properties

For all modified dextrans, the degree of hydrophobic modification will be defined as the molar ratio of attached hydrocarbon groups to glucose repeat units within the polymer sample. The degree of hydrophobic modification will be noted τ . Taking into account the presence of three reactive hydroxyl groups within one glucose unit and excluding further reactions with already attached molecules, the value of τ is expected to range between 0 and 300%.

All nanoparticles were prepared with a polymeric stabilizer, which was a hydrophobically modified dextran carrying phenoxy groups (Fig. 1). This polymer was synthesized using a previously published procedure involving phenyl glycidyl ether in alkaline aqueous medium [14]. The polymeric stabilizer had a degree of hydrophobic modification equal to 20% (as determined by ^1H NMR) and will be noted DexP₂₀. It is fully soluble in pure water, up to concentrations of 100 g/L. The surface active and emulsifying properties of phenoxy-grafted dextran derivatives have been investigated previously. For degrees of modification up to 25%, they were shown to be efficient stabilizers of submicronic oil-in-water emulsions [14]. Phenoxy-grafted dextran macromolecules adsorb at oil/water interface as well as on the surface of hydrophobic nanoparticles because of hydrophobic phenoxy groups acting as anchoring points. Unmodified dextran sequences protrude into the aqueous phase and lead to steric repulsions between droplets/solid particles. Aromatic hy-

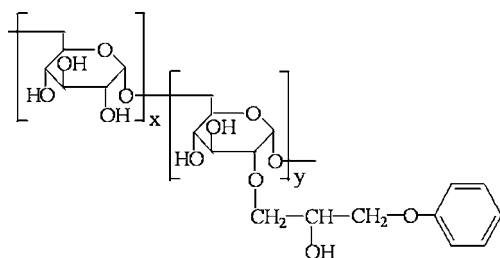


Fig. 1 Chemical structure of the modified dextran used as a polymeric stabilizer for nanoparticle preparation. For details, see text (“Materials used for nanoparticle preparation: chemical structure and properties”)

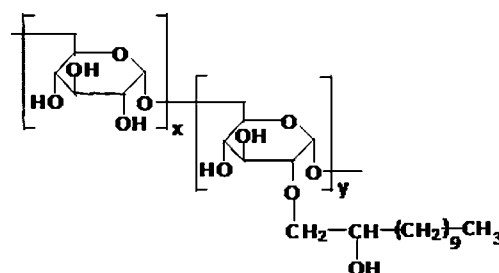


Fig. 2 Chemical structure of the modified dextran used as inner material for nanoparticle preparation. For the sake of clarity, only one hydrocarbon moiety has been represented (onto the most reactive hydroxyl group). Nevertheless, in the used sample, several hydroxyl groups of each glucose ring were etherified

drocarbon groups were reported to exhibit better compatibility with PLA. This was shown to be favorable to colloidal stability of nanoparticle suspensions in the presence of proteins in the bulk aqueous phase [17].

The PLA sample used for nanoparticle preparation was a commercial sample having a weight average molar mass of 100,000 g/mol.

Alternatively, a hydrophobically modified dextran was used for the core material (Fig. 2). This modified dextran was prepared following a procedure adapted from a previously published one and involving epoxydodecane in DMSO (see experimental) [26]. This polymer had a degree of hydrophobic modification equal to 164% and will be noted DexC10₁₆₄. It was soluble in several organic solvents like THF, 1,4-dioxane, dichloromethane (CH_2Cl_2), and DMSO but exhibited an almost negligible solubility in water. Since many of these solvents are also able to dissolve PLA, the same conditions could be used for the preparation of nanoparticles.

Monomyristin (MM) was the molecule to be encapsulated into the nanoparticles. It was synthesized following a well-known procedure (see experimental), and its chemical structure was checked by ^1H NMR and mass spectrometry. MM was soluble in chloroform, dichloromethane, THF, and almost insoluble in water.

PLA is a polar hydrophobic polymer, which is commonly used for the encapsulation of low water-soluble drugs. DexC10₁₆₄ combines hydroxyl groups available for establishing hydrogen bonds together with medium-length aliphatic hydrocarbon chains ($-\text{C}_{10}\text{H}_{21}$).

The interfacial tension lowering effects of DexP₂₀ and MM at chloroform/water interface were investigated (Fig. 3). It appears clearly that the surfactant effect of DexP₂₀ is much more pronounced than that of MM, which has a negligible effect on interfacial tension as compared with that of DexP₂₀. Although it was reported that MM exhibited strong surface active properties at the hexane/water interface [27], it was not possible to detect a comparable effect at the chloroform/water interface up to

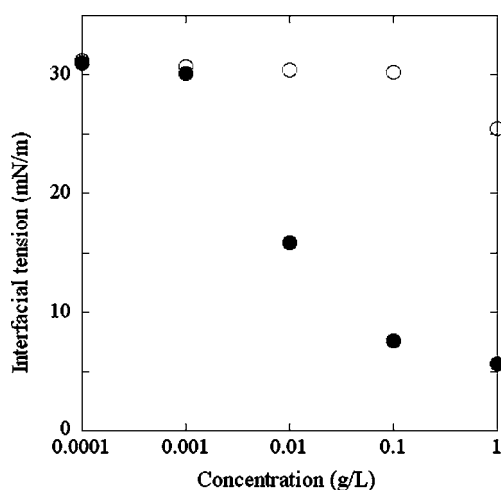


Fig. 3 Chloroform–water interfacial tension at 25 °C as a function of concentration of DexP₂₀ in the aqueous phase (•) or MM in the organic phase (◦)

concentrations of 1 g/L in chloroform. The lack of available experimental data about monoglycerides at chloroform/water interface did not allow clarifying that contradiction. Nevertheless, some authors showed that the monoglyceride content of soyaphospholipids did not influence significantly their effect at the chloroform/water interface [28].

Emulsion/solvent evaporation process

In that process, the polymer to form the inner core (PLA or DexC10₁₆₄) was dissolved together with the encapsulated molecule (MM) in an organic solvent, highly volatile, and slightly soluble in water (CH₂Cl₂). This organic phase was emulsified into an aqueous phase containing the polymeric stabilizer (DexP₂₀) to form a submicronic oil-in-water emulsion. This emulsion was allowed 24 hours at ambient temperature to reach a complete evaporation of the organic solvent, which led to the final suspension of nanoparticles. The average particle size should be mainly determined by the average diameter of the initial droplets. Thus, the formation of submicronic particles relies essentially on the efficiency of the stabilizer, on the energy input during the emulsification step, and on possible aggregation events [29]. In that work, sonication was employed as emulsification process (see experimental). Aggregation of nanoparticles should be limited by the steric repulsions resulting from the adsorption of DexP₂₀ at their surface. Previous results (see “Materials used for nanoparticle preparation: chemical structure and properties”) on interfacial tension showed that DexP₂₀ controls the interfacial tension during the initial emulsion formation. Nevertheless, nanoparticle formation implies solvent diffusion into the bulk aqueous phase and its evaporation. Thus, a progressive concentration of the dissolved material (poly-

mer and MM) occurs and may lead to specific organization in the solid core. It was previously shown that according to the nature of the core polymer several mechanisms of nanoparticle formation could take place [29].

A first series of experiments was carried out with PLA alone. The concentration of PLA in dichloromethane was varied between 5 and 50 g/L, the added volume of organic solvent between 0.5 and 2 mL, and the concentration of DexP₂₀ in the aqueous phase between 2 and 6 g/L. All the results condense into a single curve (to a good approximation) when particle diameter is plotted as a function of the weight ratio of DexP₂₀ to PLA (Fig. 4). Thus, this weight ratio is clearly the relevant parameter for controlling the average particle diameter. A similar trend has been observed in the case of alkane-in-water emulsions stabilized by phenoxy-grafted dextrans [30, 31], which is consistent with the intermediate formation of an emulsion during the process and with the postulated mechanism for PLA [29].

The comparison of average particle diameters after 24-h solvent evaporation and after 24 h of storage did not reveal any significant variation. A concentration of DexP₂₀ equal to 2 g/L in the aqueous phase was selected for the preparation of PLA nanoparticles.

When PLA was replaced by DexC10₁₆₄, it was only possible to obtain submicronic particles for DexP₂₀ concentrations at least equal to 5 g/L. It seems that the adsorption of DexP₂₀ onto the surface of DexC10₁₆₄ particles is not favored. Thus, surface coverage by DexP₂₀ being less dense, steric repulsions between particles are less efficient, which gives rise to the formation of significant amounts of aggregates. This fact may be explained by a lack of compatibility between phenoxy groups and the bulk material, which decreases

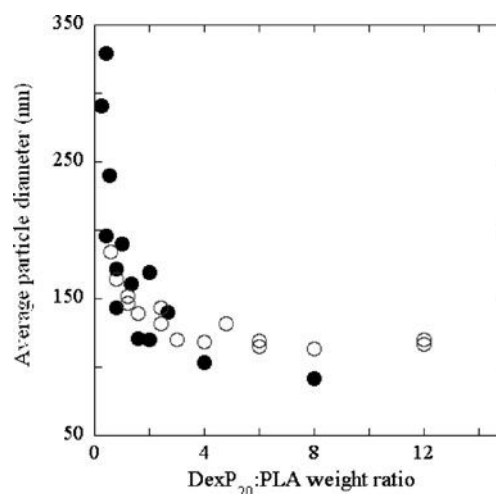


Fig. 4 Average diameter of PLA nanoparticles obtained by emulsion/solvent evaporation process, as a function of the weight ratio of polymeric stabilizer to PLA. The DexP₂₀ concentration in the aqueous phase was either 2 g/L (•) or 6 g/L (◦). The PLA concentration in the organic phase varied between 5 and 50 g/L

surface coverage for a given polymer concentration. Consequently, for the preparation of DexC10₁₆₄ nanoparticles, a higher concentration of DexP₂₀ stabilizer was necessary to provide enough surface coverage, i.e., 10 g/L.

Encapsulation of MM into polymeric nanoparticles was attempted by dissolving the glycerol monoester into CH₂Cl₂ together with the polymer to form the core of nanoparticles. When PLA and MM were both present in the organic phase, nanoparticles were recovered together with micronic/macrosopic aggregates, easily detected visually in the final suspension. These aggregates were extracted by centrifugation, providing a suspension of submicronic nanoparticles. Increasing the proportion of MM in the organic phase from 0 to 100 wt% decreased the average particle diameter of particles recovered in the supernatant (Fig. 5), while the weight fraction of aggregates increased from 9 to 16 wt%. The presence of MM thus triggered out either partial aggregation of primary particles or the formation of bigger primary particles. ¹H NMR analysis of the chemical composition of the solid recovered after centrifugation showed enrichment in MM as compared with the feed, while nanoparticles in the supernatant contained a lower proportion of MM than the feed (Fig. 6). This difference of composition between particles contained in the supernatant and in the centrifuged solid is consistent with the idea that MM is involved in the formation of bigger particles. The polar groups of MM may have a tendency to gather at the surface of solid particles in the immediate contact to aqueous phase upon chloroform evaporation. The presence of an excess of hydroxyl groups at the surface should limit the adsorption of DexP₂₀ macromolecules, thus increasing the probability of aggre-

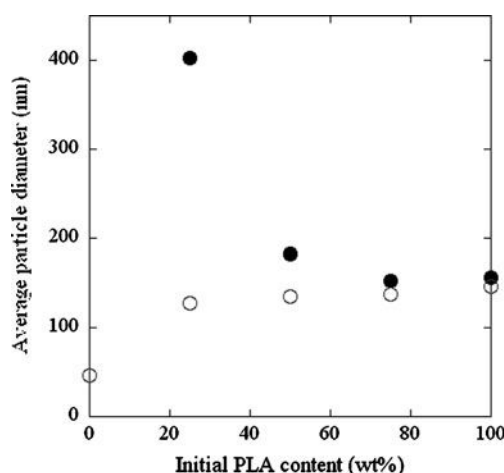


Fig. 5 Average diameter of nanoparticles obtained by emulsion/solvent evaporation process as a function of the weight composition of the PLA/MM mixture initially dissolved in the organic phase with a total concentration kept at 25 g/L. The DexP₂₀ concentration in the aqueous phase was 2 g/L. (•) before centrifugation, (◦) after centrifugation

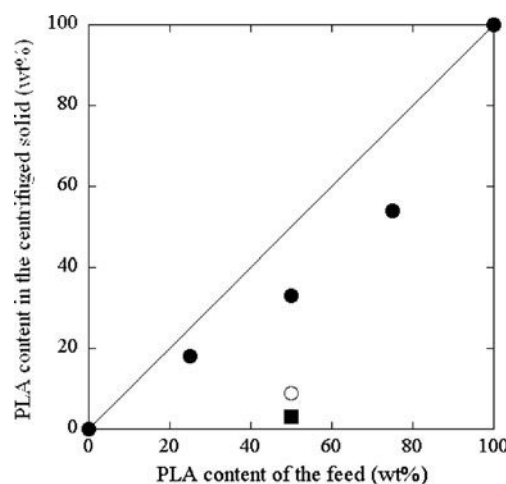


Fig. 6 Weight content of PLA in final nanoparticles as a function of the PLA content of the initial PLA/MM mixture. The conditions were those of Fig. 5 except for DexP₂₀ concentration in the aqueous phase, which was varied: 2 g/L (•), 5 g/L (◦), and 10 g/L (◼)

gation of colliding particles. Increasing the concentration of DexP₂₀ stabilizer in the aqueous phase for a given PLA/MM feed composition in the organic phase leads to a significant decrease of PLA in the aggregates. This may imply that even if more DexP₂₀ is available for stabilizing the formed particles, the main tendency is to increase the colloidal stability of PLA-rich nanoparticles rather than including more MM.

When DexC10₁₆₄ replaced PLA, in combination with MM, no macroscopic aggregates could be detected visually, provided that the proportion of MM was lower than 40 wt%. The solid recovered after centrifugation was easily redispersed into water and consisted of nanoparticle fractions with the highest diameters (Table 1). In addition, the average particle diameter determined after centrifugation was almost identical to that of the initial suspension for MM contents between 5 and 20 wt%, while a significant deviation appears for higher MM contents (Fig. 7). From these results, the following interpretation can be proposed. For MM contents lower than 30%, the bigger particles can be considered as

Table 1 Average particle diameter for nanoparticle suspensions prepared by emulsion/solvent evaporation using mixtures of DexC10₁₆₄ and MM: initial suspension, supernatant recovered after centrifugation, and suspension obtained after redispersion of the centrifuged solid in water

DexC10 ₁₆₄ /MM (wt/wt)	Average particle diameter (nm)		
	Initial suspension	Supernatant	Redispersed solid
90:10	116	114	150
80:20	114	116	247
70:30	116	115	253

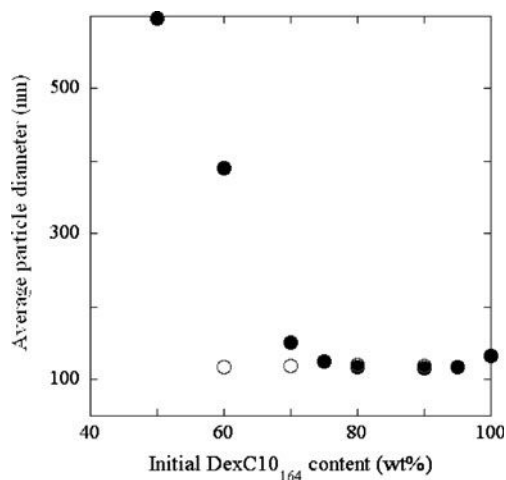


Fig. 7 Average diameter of nanoparticles obtained by emulsion/solvent evaporation process as a function of the weight composition of the DexC10₁₆₄/MM mixture initially dissolved in the organic phase, with a total concentration kept at 25 g/L. The DexP₂₀ concentration in the aqueous phase was 10 g/L. (•) before centrifugation, (◦) after centrifugation

resulting from the polydispersity of primary nanoparticles. For MM contents above 30%, the bigger particles extracted by centrifugation can be considered as resulting from the aggregation of primary particles because of insufficient steric stabilization. For further investigation, the chemical composition of centrifuged solid was analyzed by ¹H NMR in deuterated DMSO, since the material was not fully soluble in deuterated chloroform contrary to the previous experiments (using PLA instead of DexC10₁₆₄). This fact was explained by the presence of DexP₂₀ in the centrifuged solid. This fraction of the suspension mainly contained MM and almost no DexC10₁₆₄ (at least within the accuracy of ¹H NMR), while the feed always contained more than 50 wt% of DexC10₁₆₄. This result is consistent with what has been observed with PLA. The glycerol monoester favors the production of bigger nanoparticles, and the rather high concentration of DexP₂₀ used in those experiments should accentuate the enrichment of aggregates in MM. ¹H NMR also showed that the proportion of DexP₂₀ in the centrifuged solid was six times lower than that in the feed. This result is consistent with the idea of aggregation of primary particles because of insufficient surface coverage during their formation when the proportion of MM in the feed exceeds 30%. A similar mechanism has been proposed in the case of ethylcellulose nanoparticles [29]. When PLA was used, no DexP₂₀ was detected in the centrifuged solid. This could be explained by the much lower DexP₂₀ concentration used in the case of PLA or by a different mechanism of nanoparticle formation during solvent evaporation.

Therefore, in both cases of PLA and DexC10₁₆₄, combined variations of size and chemical composition are observed in the final suspension of nanoparticles. Never-

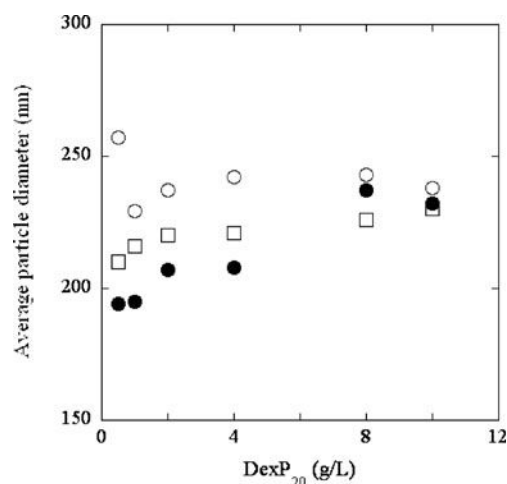


Fig. 8 Average diameter of PLA nanoparticles obtained by nanoprecipitation as a function of DexP₂₀ concentration in the aqueous phase. The organic solvent was tetrahydrofuran (circles) or acetone (squares) and the PLA concentration was 25 g/L (bold symbols) or 10 g/L (open symbols). All suspensions were centrifuged before size measurement

theless, the use of DexC10₁₆₄ suppresses the formation of micronic aggregates.

Nanoprecipitation process

PLA or DexC10₁₆₄ was dissolved together with the MM in a highly volatile solvent with complete miscibility with water (acetone or THF). This organic phase was added dropwise into an aqueous phase containing the polymeric stabilizer (DexP₂₀) with a slow agitation. Upon interdiffusion of THF and water, the polymer precipitated forming

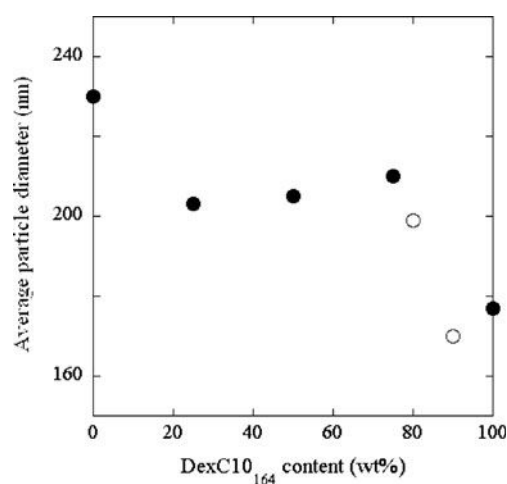


Fig. 9 Average diameter of nanoparticles obtained by nanoprecipitation as a function of DexC10₁₆₄ weight fraction in the initial mixture with PLA (•) or MM (◦). The organic solvent was tetrahydrofuran, and the overall concentration was 10 g/L

particles, which were progressively covered by DexP₂₀. The resulting suspension was allowed 24 hours at ambient temperature to allow a complete evaporation of THF. In that low-energy process, the formation of submicronic particles relies essentially on the efficiency of the stabilizer and on the thermodynamic conditions of precipitation [32].

PLA was first used alone for the preparation of nanoparticles. For a concentration of PLA equal to 25 g/L in THF, large amounts of micronic and macroscopic aggregates were formed despite the presence of DexP₂₀ in the aqueous phase with concentrations in the range 0.5 to 10 g/L. After centrifugation, the proportion of aggregates was between 70 and 80 wt% of the weight of PLA in the feed whatever the concentration of stabilizer in the aqueous phase. The solid recovered after centrifugation was fully soluble in deuterated chloroform. ¹H NMR spectra showed that this solid was composed of PLA only. Decreasing the PLA concentration to 10 g/L decreased the amounts of aggregates between 6 and 20 wt% of the initial feed over the whole range of DexP₂₀ concentration. Nevertheless, changing the solvent from THF to acetone and keeping PLA concentration at 10 g/L led to significant amounts of aggregates which represented around 70 wt% of the initial weight of PLA. Thus, the yield of nanoparticle fabrication was higher when THF was used as the solvent instead of acetone; nevertheless, particle diameters were slightly lower in the case of acetone. The average particle diameters were similar to those found for surfactant-free nanoprecipitation of PLA in the same conditions of solvent and concentration [25]. Thus, the formation of aggregates during nanoprecipitation is not directly linked to the steric stabilization provided by DexP₂₀ but depends essentially on the thermodynamic conditions used in the process (solvent quality and polymer concentration). Contrary to emulsion/solvent evaporation, the concentration of stabilizer in the aqueous phase had a limited effect on the final particle size as compared with the nature of the organic solvent and the concentration of the polymer (Fig. 8). Nevertheless, its presence on the surface of the nanoparticles is essential for the colloidal stability of the suspension, especially when the ionic strength is increased [3].

Replacing PLA by DexC10₁₆₄ did not allow the preparation of stable nanoparticles with good yields except for rather high concentrations of DexP₂₀ in the aqueous phase (10 g/L). This result is similar to what has been observed with emulsion/solvent evaporation process (see “Emulsion/solvent evaporation process”). THF was used as the solvent since DexC10₁₆₄ was not soluble in acetone. Mixtures of PLA and DexC10₁₆₄ in various proportions, with a constant overall concentration of 10 g/L in THF, led to nanoparticles with average diameters around 200 nm over the whole concentration range, without the formation of macroscopic aggregates (Fig. 9).

Experiments of nanoprecipitation using MM alone dissolved in THF or acetone only gave micrometric particles even after centrifuging the resulting suspensions. Indeed, mixtures of DexC10₁₆₄ and MM led to suspensions of nanoparticles only when the proportion of MM in the feed was lower than 20 wt% (Fig. 9). Within that range, average diameters around 200 nm were produced. No macroscopic aggregates could be detected. As noted with emulsion/solvent evaporation process, the presence of MM in the organic phase favors the formation of bigger particles or even microscopic aggregates, whatever the polymer used as the core material (PLA or DexC10₁₆₄). Nevertheless, reducing the amount of encapsulated MM to 20 wt% of the feed allowed the preparation of suspensions of submicronic particles.

Conclusions

Dextran-covered nanoparticles have been prepared by emulsion/solvent evaporation and nanoprecipitation process. The core of nanoparticles contained either PLA or a hydrophobically modified dextran carrying –C₁₀H₂₁ aliphatic chains (DexC10₁₆₄), mixed with various proportions of MM. The presence of MM induced the formation of macroscopic aggregates, especially when emulsion/solvent evaporation process was used. An enrichment of bigger particles in MM as compared with the feed was also evidenced. These results were interpreted by considering the chemical structure of MM, which combines hydrocarbon tail and hydrogen bonding groups. The accumulation of the latter at the surface may limit adsorption of polymeric stabilizer, thus inducing particle aggregation. The use of a core material able to establish hydrogen bonds with MM (DexC10₁₆₄) was shown to drastically reduce the formation of micronic aggregates. This was interpreted by a limitation of the accumulation of MM at the surface of the particles. Changing the fabrication process from emulsion/solvent evaporation to nanoprecipitation led to similar results.

Starting from these results, the encapsulation and release of MM will be examined deeper together with that of the raw biosurfactant modeled by MM.

Acknowledgement The authors would like to thank the Ministry for Higher Education of Thailand for the financial support of the Ph.D. of Paramaporn Chiewpattanakul through the ASEM-DUO Fellowship Program (DUO-Thailand Program, Commission on Higher Education, Ministry of Education, Thailand).

References

1. Lemarchand C, Gref R, Couvreur P (2004) Polysaccharide-decorated nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* 58:327–341

2. Jung S-W, Jeong Y-I, Kim S-H (2003) Characterization of hydrophobized pullulan with various hydrophobicities. *Int J Pharm* 254:109–121
3. Aumelas A, Serrero A, Durand A, Dellacherie E, Léonard M (2007) Nanoparticles of hydrophobically modified dextrans as potential drug carrier systems. *Colloids Surf B* 59:74–80
4. Hornig S, Heinze T (2007) Nanoscale structures of dextrans esters. *Carbohydr Polym* 68:280–286
5. Hornig S, Heinze T, Hesse S, Liebert T (2005) Novel nanoparticles based on dextran esters with unsaturated moieties. *Macromol Rapid Commun* 26:1908–1912
6. Wondraczek H, Heinze T (2008) Efficient synthesis and characterization of new photoactive dextran esters showing nanosphere formation. *Macromol Biosci* 8:606–614
7. Hornig S, Heinze T, Becer CR, Schubert US (2009) Synthetic polymeric nanoparticles by nanoprecipitation. *J Mat Chem* 19:3838–3840
8. Liebert T, Hornig S, Hesse S, Heinze T (2005) Nanoparticles on the basis of highly functionalized dextrans. *J Am Chem Soc* 127:10484–10485
9. Hornig S, Heinze T (2008) Efficient approach to design stable water-dispersible nanoparticles of hydrophobic cellulose esters. *Biomacromolecules* 9:1487–1492
10. De Sousa DA, Léonard M, Dellacherie E (2000) Surface modification of polystyrene nanoparticles using dextrans and dextran-POE copolymers: polymer adsorption and colloidal characterization. *J Biomat Sci, Polym Ed* 11:1395–1410
11. Rouzes C, Gref R, Léonard M, De Sousa DA, Dellacherie E (2000) Surface modification of poly(lactic acid) nanospheres using hydrophobically modified dextrans as stabilizers in an o/w emulsion/evaporation technique. *J Biomed Mat Res* 50:557–565
12. Wu M, Dellacherie E, Durand A, Marie E (2009) Poly(n-butyl cyanoacrylate) nanoparticles via miniemulsion polymerization (1): Dextran-based surfactants. *Colloids Surf B* 69:141–146
13. De Sousa DA, Léonard M, Dellacherie E (2001) Surface properties of polystyrene nanoparticles coated with dextrans and dextran-PEO copolymers. Effect of polymer architecture on protein adsorption. *Langmuir* 17:4386–4391
14. Rouzes C, Durand A, Léonard M, Dellacherie E (2002) Surface activity and emulsification properties of hydrophobically modified dextrans. *J Colloid Interface Sci* 253:217–223
15. Léonard M, Fournier C, Dellacherie E (1999) Comparative pore structure analysis of dextran-coated polystyrene particles. *J Colloid Interface Sci* 220:380–386
16. Fournier C, Léonard M, Dellacherie E, Chikhi M, Hommel H, Legrand AP (1998) EPR spectroscopy analysis of hydrophobically modified dextran-coated polystyrene. *J Colloid Interface Sci* 198:27–33
17. Rouzes C, Léonard M, Durand A, Dellacherie E (2003) Influence of polymeric surfactants on the properties of drug-loaded PLA nanospheres. *Colloids Surf B* 32:125–135
18. Guterres SS, Fessi H, Barratt G, Devissaguet J-P, Puisieux F (1995) Poly(DL-lactide) nanocapsules containing diclofenac: I. Formulation and stability study. *Int J Pharm* 113:57–63
19. Moinard-Chécot D, Chevalier Y, Briançon S, Beney L, Fessi H (2008) Mechanism of nanocapsules formation by the emulsion-diffusion process. *J Colloid Interface Sci* 317:458–468
20. Mora-Huertas CE, Fessi H, Elaissari A (2010) Polymer-based nanocapsules for drug-delivery. *Int J Pharm* 385:113–142
21. Thanomsab B, Watcharachaipong T, Chotellersak K, Arunrattiyakorn P, Nitoda T, Kanzaki H (2004) Monoacylglycerols: glycolipids biosurfactants produced by a thermotolerant yeast, *Candida ishiwadae*. *J Appl Microbiol* 96:588–592
22. Philippoussis F, Arguin C, Fortin M, Steff A-M, Hugo P (2002) Cellular specificity related to monoglyceride-induced cell death. *Immunol Lett* 83:221–230
23. Philippoussis F, Arguin C, Mateo V, Steff A-M, Hugo P (2003) Monoglycerides induce apoptosis in human leukemic cells while sparing normal peripheral blood mononuclear cells. *Blood* 101:292–294
24. Fournier C, Léonard M, Le Coq-Léonard I, Dellacherie E (1995) *Langmuir* 11:2344
25. Legrand P, Lesieur S, Bochot A, Gref R, Raatjes W, Barratt G, Vauthier C (2007) Influence of polymer behaviour in organic solution on the production of polylactide nanoparticles by nanoprecipitation. *Int J Pharm* 344:33–43
26. Durand A, Dellacherie E (2006) Neutral amphiphilic polysaccharides: chemical structure and emulsifying properties. *Colloid Polym Sci* 284:536–545
27. Hayami Y, Motomura K (1999) Adsorption of 1-monoglycerides at the hexane/water interface. *J Colloid Interface Sci* 209:173–178
28. Ghosh M, Bhattacharyya DK (1995) Lipase-catalysed glycerolysis reaction of soyaphospholipids. *JOTAI* 27:175–177
29. Desgouilles S, Vauthier C, Bazile D, Vacus J, Grossiord J-L, Veillard M, Couvreur P (2003) The design of nanoparticles obtained by solvent evaporation: a comprehensive study. *Langmuir* 19:9504–9510
30. Durand A, Marie E, Rotureau E, Léonard M, Dellacherie E (2004) Amphiphilic polysaccharides: useful tools for the preparation of nanoparticles with controlled surface characteristics. *Langmuir* 20:6956
31. Rotureau E, Léonard M, Dellacherie E, Camesano TA, Durand A (2006) From polymeric surfactants to colloidal systems (1): amphiphilic dextrans for emulsion preparation. *Colloids Surf A* 288:131
32. Aubry J, Ganachaud F, Cohen Addad J-P, Cabane B (2009) Nanoprecipitation of polymethylmethacrylate by solvent shifting: 1. Boundaries. *Langmuir* 25:1970–1979

AUTORISATION DE SOUTENANCE DE THESE
DU DOCTORAT DE L'INSTITUT NATIONAL
POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

o0o

VU LES RAPPORTS ETABLIS PAR :

Monsieur Didier LE CERF, Professeur, Université de Rouen, Mont Saint Aignan

Monsieur Yves LE GUER, Maître de Conférences, LaTEP, Université de Pau, Pau

Le Président de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, autorise :

Monsieur COVIS Rudy

à soutenir devant un jury de l'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE,
une thèse intitulée :

**"Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de dextrane et application à la
stabilisation d'émulsions directes et inverses"**

NANCY BRABOIS
2, AVENUE DE LA
FORET-DE-HAYE
BOITE POSTALE 3
F - 54501
VANDŒUVRE CEDEX

en vue de l'obtention du titre de :

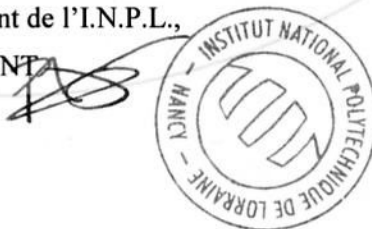
DOCTEUR DE L'INSTITUT NATIONAL POLYTECHNIQUE DE LORRAINE

Spécialité : « **Génie des Procédés et des Produits** »

Fait à Vandoeuvre, le 26 janvier 2011

Le Président de l'I.N.P.L.,

F. LAURENT



Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de dextrane et application à la stabilisation d'émulsions directes et inverses

Résumé :

Une nouvelle famille de dérivés amphiphiles du dextrane a été obtenue par réaction du dextrane avec le 1,2-époxydodécane en milieu basique. Deux voies de synthèse ont été étudiées. La première en milieu aqueux dispersé n'a permis d'obtenir que des taux de modification faibles ($< 10\%$) car l'homopolymérisation de l'époxyde est prépondérante. Au contraire, la réaction en milieu organique homogène a permis la synthèse de dérivés dont le taux de modification atteint 164% . Des émulsions huile dans eau ont été préparées par sonication en présence de plusieurs dérivés hydrosolubles ($\tau \leq 25\%$). La fraction volumique d'huile (hexadécane ou nujol) est comprise entre 10% et 50% . La taille des gouttelettes augmente avec la fraction volumique d'huile mais ne dépend pas du taux de modification du dextrane entre 10% et 25% . Ces émulsions ont un comportement de gel d'autant plus marqué que la fraction volumique d'huile dispersée augmente. Des émulsions inverses eau : chloroforme, stables pendant au moins 2 mois, ont été obtenues par sonication en présence de dérivés organosolubles ($\tau = 164\%$).

Le processus dynamique d'émulsification sous cisaillement a été étudié pour des émulsions directes (hexadécane / eau) dont la fraction volumique d'huile était comprise entre 10% et 60% et pour différents gradients de vitesse. Un suivi continu *in situ* de la viscosité des émulsions et du rayon des gouttes formées montre que le temps caractéristique d'émulsification dépend du gradient de vitesse et du rapport des viscosités mais pas de la fraction volumique d'huile dispersée. Dans le cas d'un système newtonien, la viscosité finale et la taille finale des gouttes dépendent du gradient de vitesse appliqué alors qu'elles sont invariantes dans le cas du système non newtonien sur tout l'intervalle exploré.

Mots clefs : Polysaccharide, dextranes amphiphiles, émulsions directes et inverses, suivi d'émulsification *in situ*.

Synthesis of amphiphilic polysaccharides based on dextran and applications to the stabilization of emulsions

Abstract:

A new family of amphiphilic dextran derivatives was obtained by reaction of 1,2-epoxydodecane on dextran in basic medium. Two reaction procedures were examined. The first one was carried out in biphasic medium but produced only low degrees of hydrophobic substitution. Epoxide homopolymerization was indeed predominant. On the contrary, the reaction in a homogeneous organic medium allowed the synthesis of dextran derivatives with substitution degrees as high as 164% . Oil-in-water emulsions were prepared by sonication in the presence of different hydrosoluble derivatives ($\tau \leq 25\%$). Oil volume fraction (hexadecane or nujol) ranged from 10% to 50% . The size of the emulsion droplets increased with the oil volume fraction but did not depend on the substitution degree of modified dextran between 10% and 25% . These emulsions behave like a gel which strengthened with the oil volume fraction. Water-in-oil emulsions (water in chloroform) were obtained by sonication in the presence of organosoluble derivatives ($\tau = 164\%$). They were stable over at least two months.

Furthermore, dynamic emulsification process under shear flow was investigated for oil-in-water emulsions (hexadecane in water). The volume fraction of oil ranged from 10% to 60% and various shear rates were applied. Simultaneous *in situ* measurements of viscosity of emulsions and droplet size were performed. The characteristic time of emulsification depended on shear rate and viscosity ratio but was independent of the oil volume. For the newtonian system, final shear stress and final droplet size depended on the applied shear rate while they were invariant in the non newtonian system.

Keywords: Polysaccharide, amphiphilic dextrans, oil-in-water emulsion, water-in-oil emulsion, *in situ* emulsification monitoring.