



université  
PARIS-SACLAY

# *Rhéologie* des formulations pharmaceutiques semi-solides

Institut Galien Paris-Saclay  
Faculté de Pharmacie  
Université Paris-Saclay

**Pr Nicolas HUANG**

**[nicolas.huang@universite-paris-saclay.fr](mailto:nicolas.huang@universite-paris-saclay.fr)**

## *Rhéologie*

**Étude de l'écoulement et de la déformation de la matière**

La rhéologie couvre essentiellement la « matière molle » :  
émulsions, gels, suspensions, mousses, solutions...

*Corrélation entre*  
l'écoulement et la déformation de la matière  
et  
la structure de la matière

**En pharmacie et en cosmétique, outil puissant pour:**

## Caractériser les produits

- Caractérisation de la **structure du produit** et des interactions entre les composés
- Caractérisation des variations au cours du temps de la structure du produit (**stabilité**)
  - Influence des **paramètres externes** (température, etc.)
  - Corrélation avec la **perception sensorielle** (qui est subjective)

## Comprendre les procédés

- **Production** (brassage de grands volumes, échanges thermiques, etc.)
- **Conditionnement et administration** (pompage, injection, pulvérisation, etc.)
  - Corrélation avec la **seringabilité**, avec l'**adhésion**, etc.

- Mesure en écoulement :

- Mesure de la **viscosité**
- Déformation continue de la structure de l'échantillon

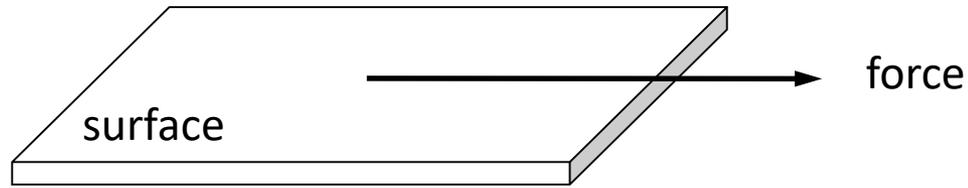
→ *Modification potentielle* de la structure due à l'expérimentateur

- Mesure en oscillation aux faibles déformations :

- Mesure de la **viscoélasticité**
- Étude de la structure de l'échantillon au repos

→ *Pas de modification* de la structure due à l'expérimentateur

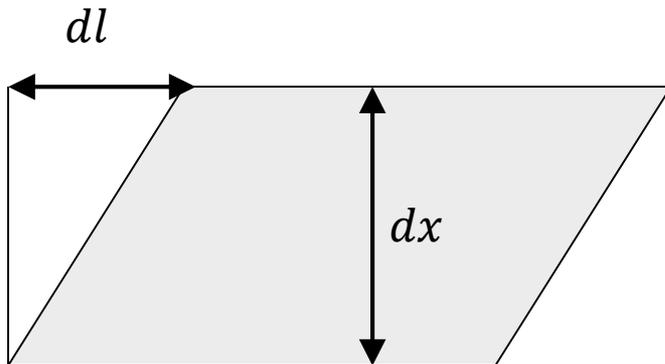
## Contrainte de cisaillement



$$\tau = \frac{dF}{dS}$$

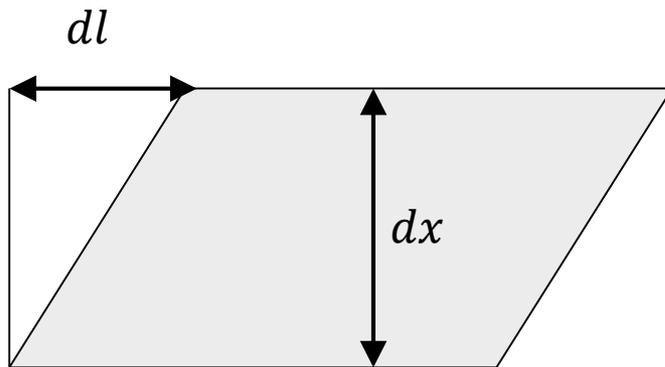
Unités SI :  $\text{N}\cdot\text{m}^{-2}$ , ou Pa

## Déformation de cisaillement



$$\gamma = \frac{dl}{dx}$$

Pas d'unité



***Taux de cisaillement***

$$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt} = \frac{dv}{dx}$$

Unités SI :  $s^{-1}$

## Exemple pratique : étalement d'une crème

$$\dot{\gamma} \simeq \frac{\text{vitesse de la main}}{\text{épaisseur de l'échantillon}}$$

Pour une crème pharmaceutique ou cosmétique sur la peau :

**Vitesse de la main : entre 1 cm.s<sup>-1</sup> et 1 m.s<sup>-1</sup>**

**Épaisseur de l'échantillon : entre 10 μm et 1 mm**

*Taux de cisaillement maximal :*

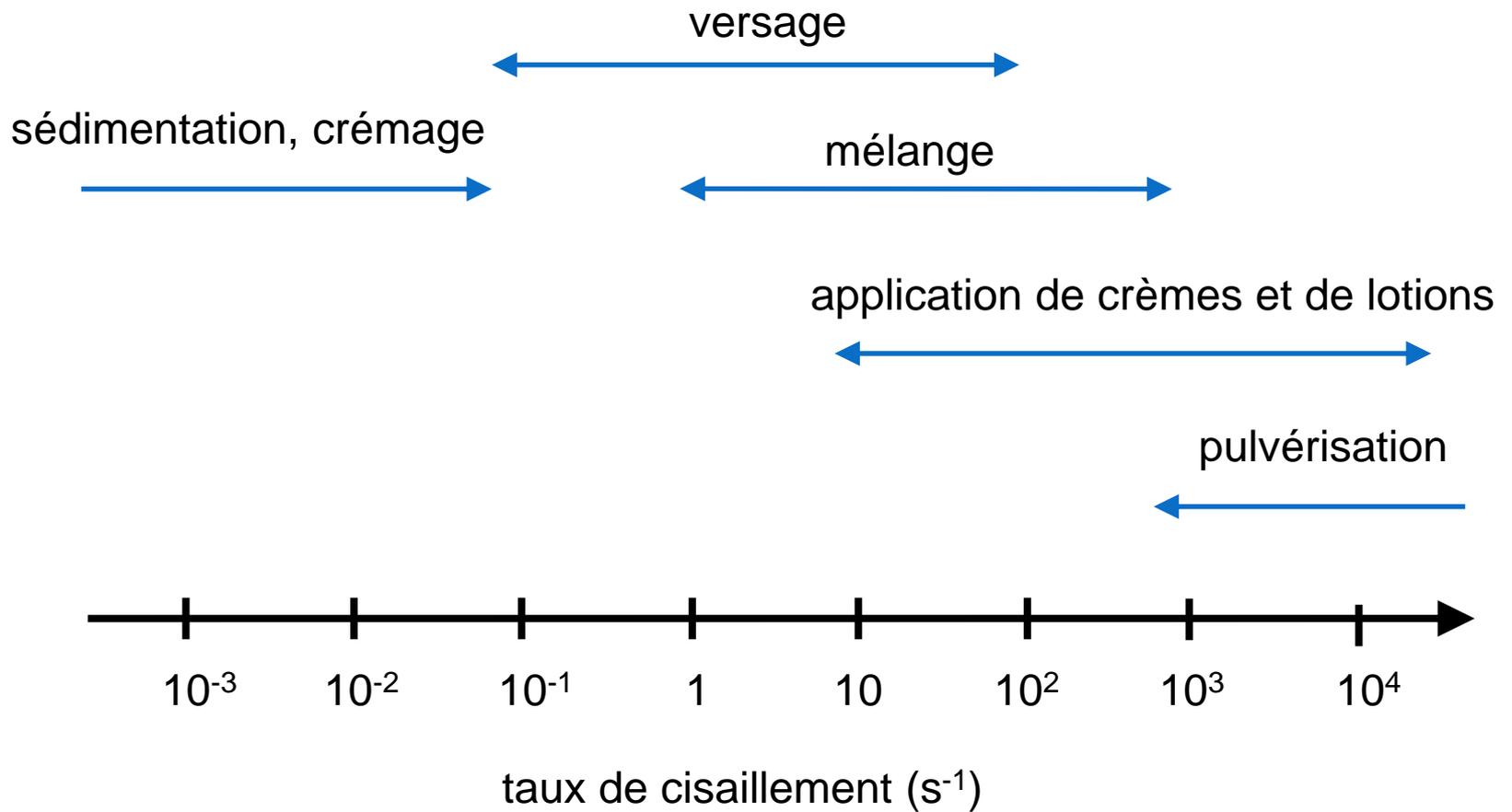
$$\dot{\gamma}_{max} = \frac{1 \text{ m.s}^{-1}}{10 \text{ μm}} = \frac{10^6 \text{ μm.s}^{-1}}{10 \text{ μm}} = 10^5 \text{ s}^{-1}$$

*Taux de cisaillement minimal :*

$$\dot{\gamma}_{min} = \frac{1 \text{ cm.s}^{-1}}{1 \text{ mm}} = \frac{10 \text{ mm.s}^{-1}}{1 \text{ mm}} = 10 \text{ s}^{-1}$$

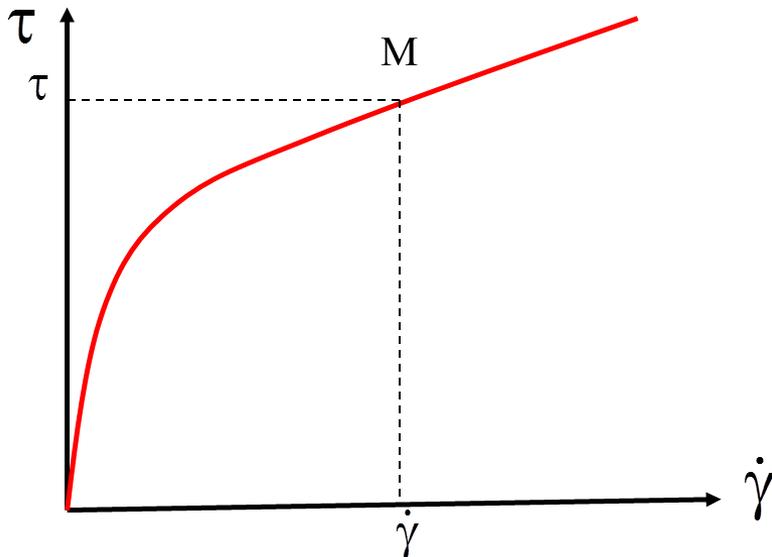
**Taux de cisaillement appliqué entre 10 et 10<sup>5</sup> s<sup>-1</sup>**

# Taux de cisaillement pour différents procédés



$$\tau = f(\dot{\gamma})$$

Courbe d'écoulement ou  
rhéogramme



Viscosité dynamique de cisaillement

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

$$\text{or } \tau = \eta \dot{\gamma}$$

$$\eta = f(T, P, \dot{\gamma})$$

**Unités SI : Pa.s**

*Autre unité :*

*cP (centipoise) avec 1 cP = 1 mPa.s*

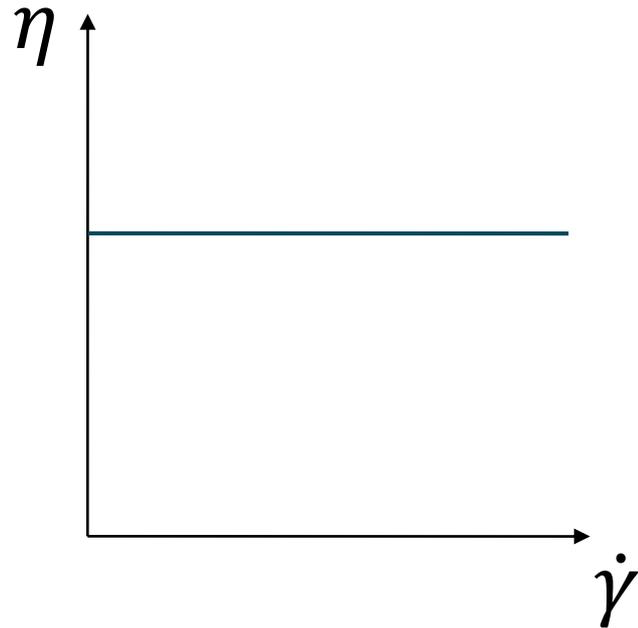
Exemples :

**Eau : 1 mPa.s (= 1 cP) à 20 °C**

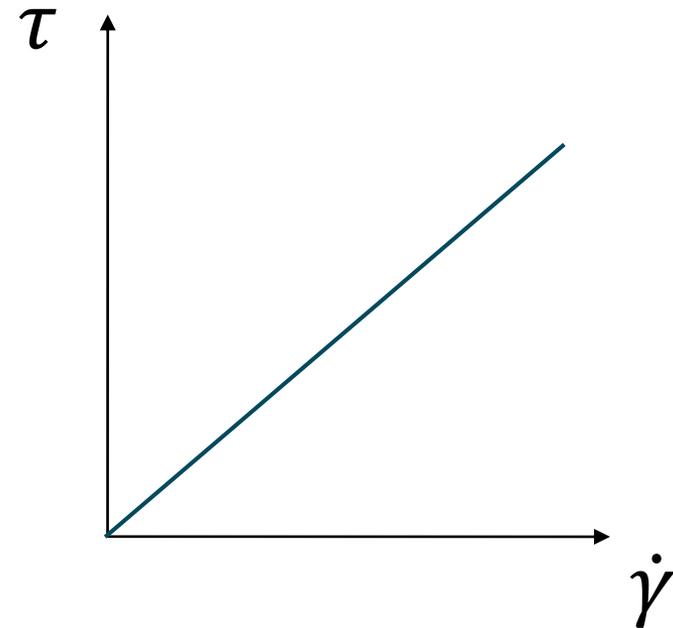
**Huile d'olive : 80 mPa.s à 20°C**

**Pour un fluide newtonien, la viscosité est indépendante du taux de cisaillement.**

Courbe de viscosité



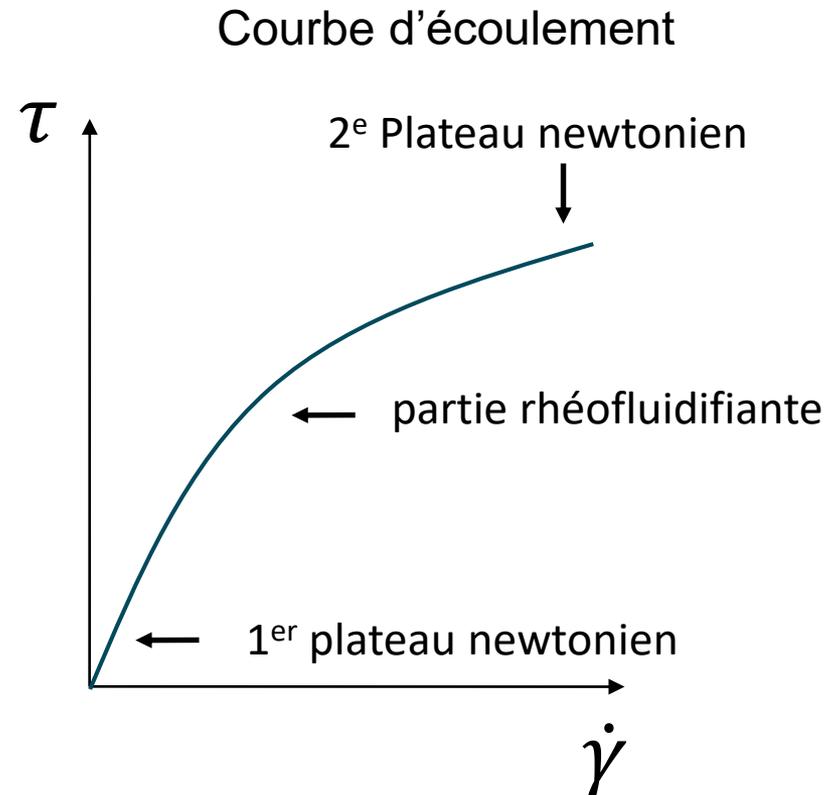
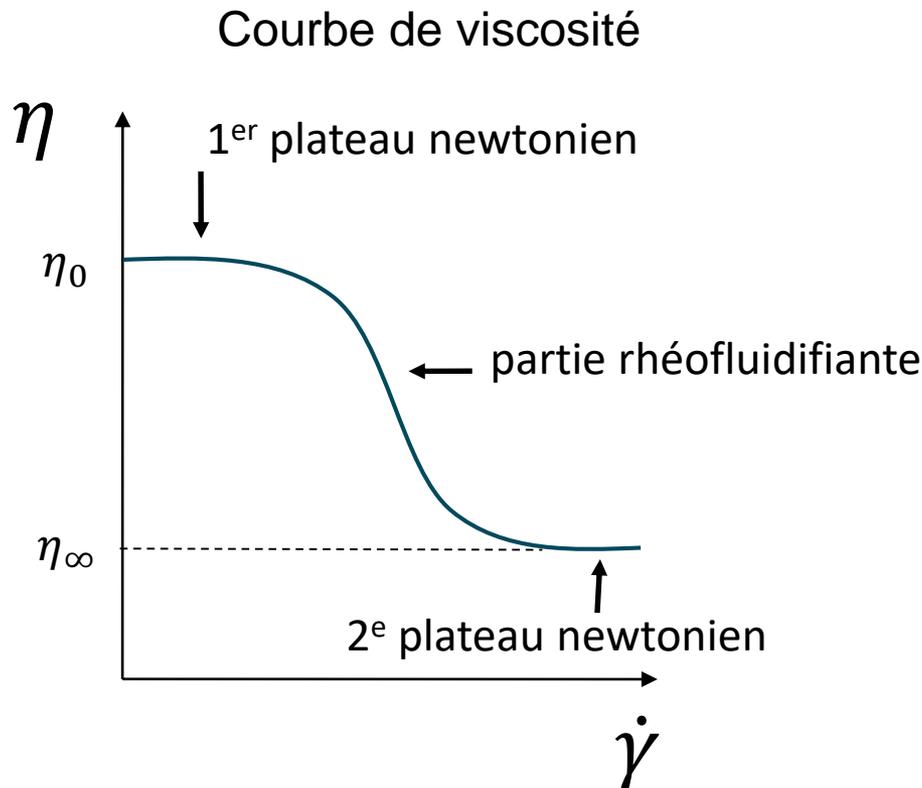
Courbe d'écoulement



Exemples : eau, miel liquide, glycérol, éthanol, acétone, huile de silicone, etc.

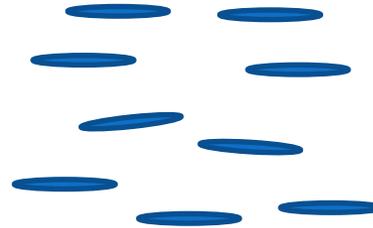
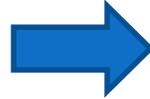
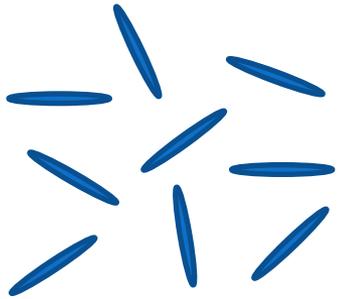
$$\eta = f(T, P)$$

**Pour un fluide rhéofluidifiant, la viscosité diminue lorsque le taux de cisaillement augmente.**

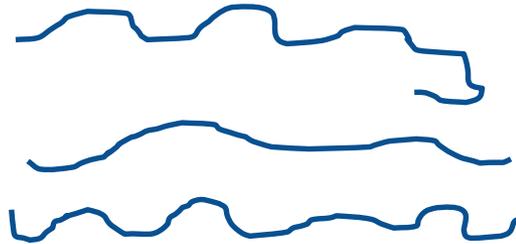
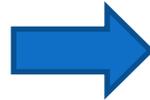
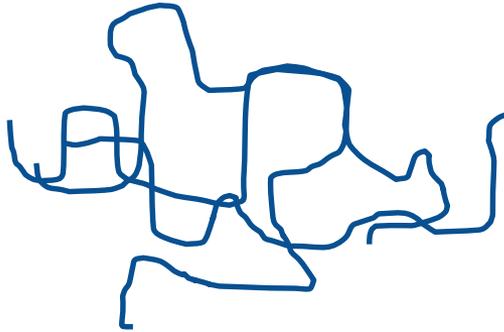


Exemples : émulsions, suspensions, gels, mousses, etc., tels que les crèmes pharmaceutiques et cosmétiques, le shampoing, la mayonnaise, le sang, ...

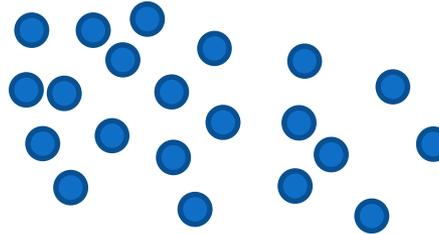
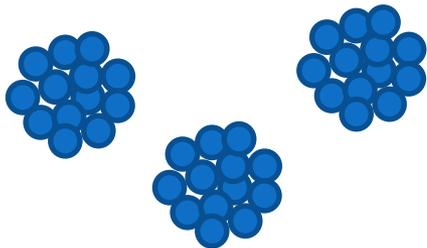
## Exemples d'interprétations structurelles



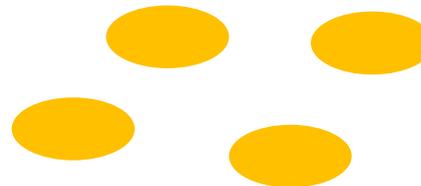
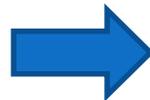
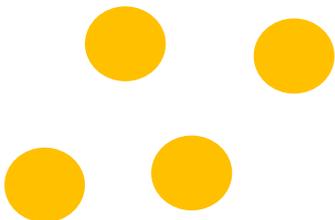
Orientation des particules anisotropes dans le sens de l'écoulement



Démêlage des polymères

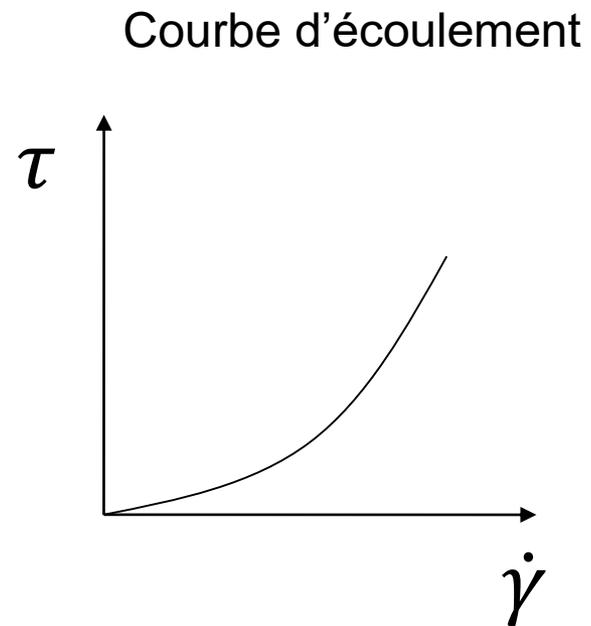
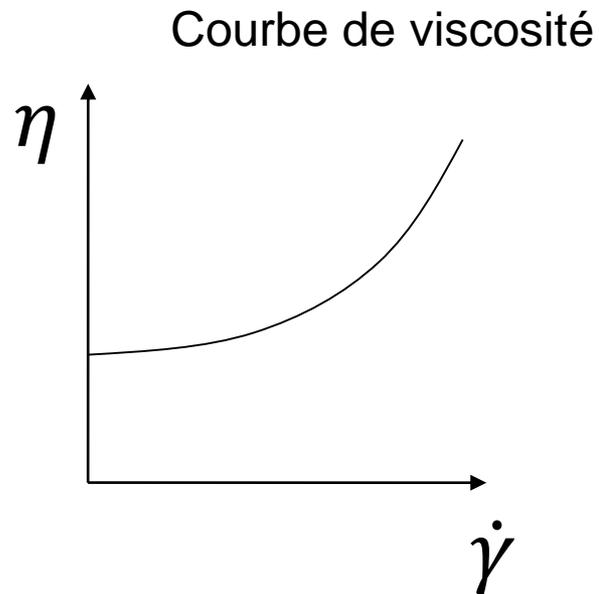


Désagrégation des agglomérats

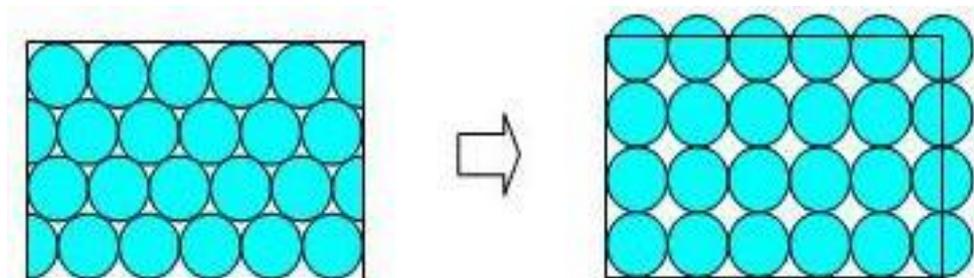


Déformation des gouttes dans le sens de l'écoulement

**Pour un fluide rhéoépaississant, la viscosité augmente lorsque le taux de cisaillement augmente.**

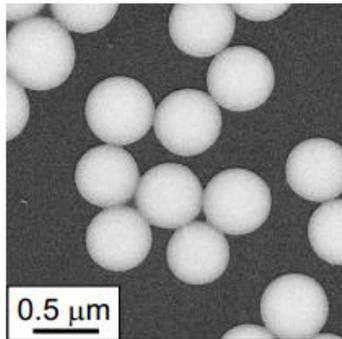


Exemples : suspension aqueuse d'amidon de maïs

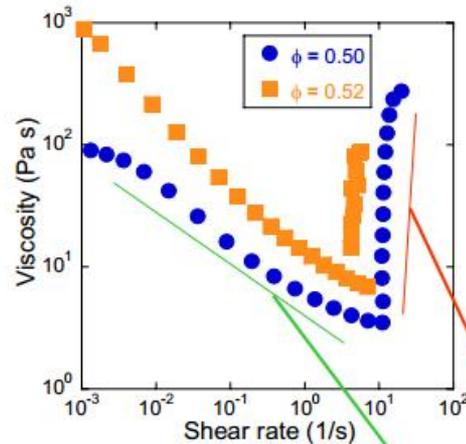




# Shear Thickening Fluid (STF)



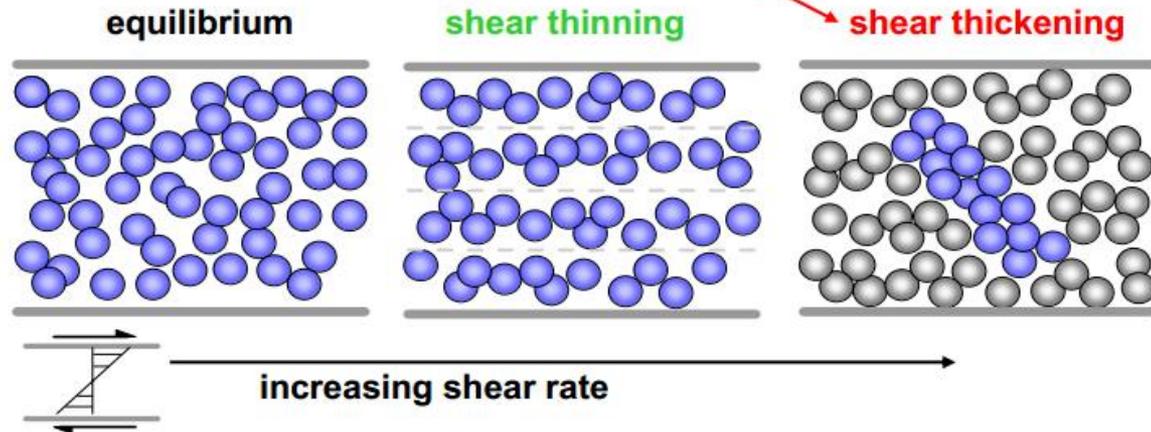
colloidal silica particles



- Liquid phase **highly filled** with rigid, **colloidal** particles
- At high shear rates, hydrodynamic forces overcome repulsive interparticle forces, and **hydroclusters** form
- Particles collide, material becomes macroscopically rigid



shear-thickening fluid



Wagner *et al*, 2003



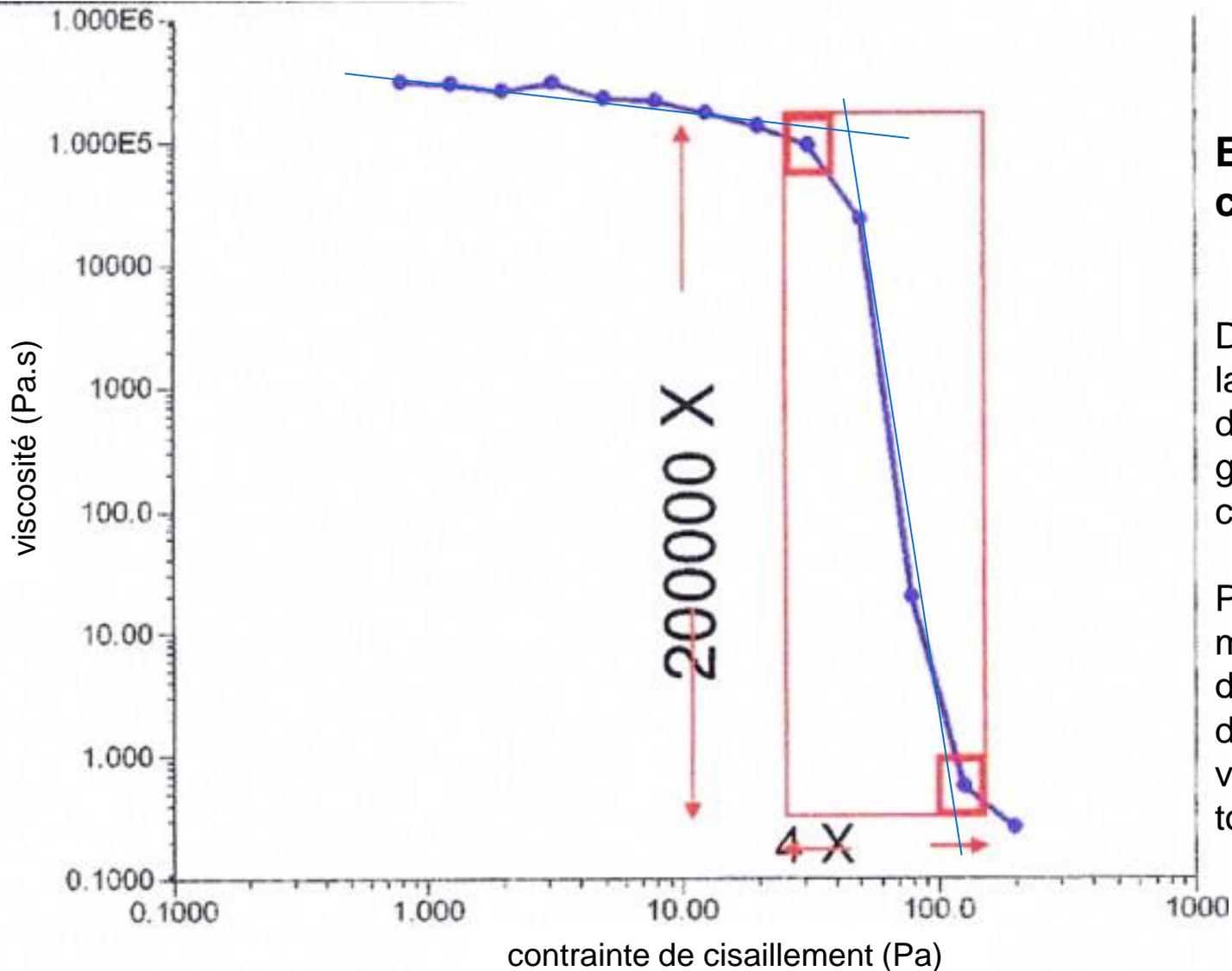
## Fluide à seuil

Fluide qui ne s'écoule que s'il est soumis à une contrainte de cisaillement supérieure à une contrainte critique, appelée "contrainte seuil".



Pourquoi avoir un fluide à seuil ?

- **Empêcher la sédimentation ou l'écémage.** Exemple : fluide de forage.  
Remarque : une viscosité élevée n'empêche pas la sédimentation ou le crémage, mais elle peut les ralentir.
- **Empêcher l'écoulement d'un fluide sous gravité au repos ou légèrement cisailé** (vibrations, etc.). Exemple : le dentifrice.



## Emulsion cosmétique

Diminution brusque de la viscosité (plusieurs décades) sur une petite gamme de taux de cisaillement

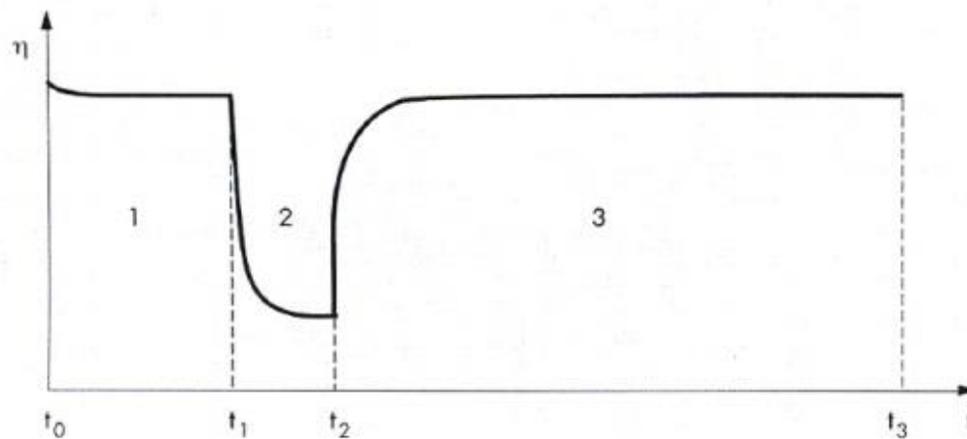
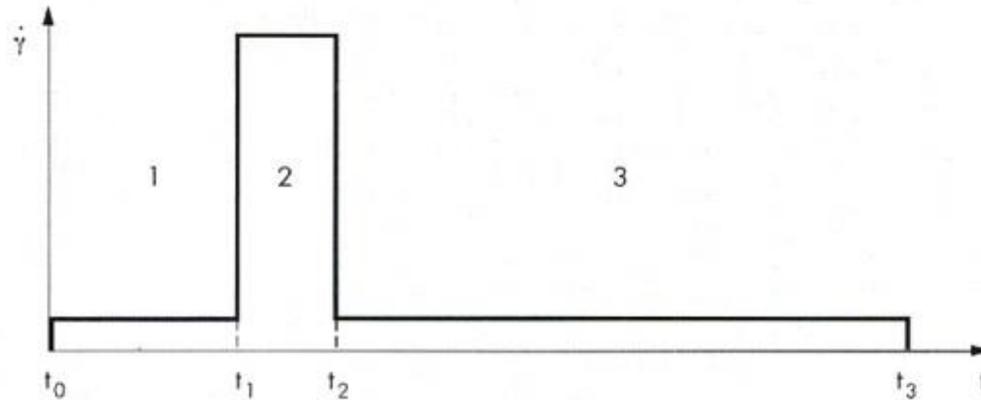
Problèmes : critère de mesure du seuil d'écoulement. La diminution de la viscosité n'est pas toujours nette.

Thixotropie :

- **diminution progressive de la viscosité en fonction du temps** à cisaillement constant (en contrainte ou en taux de cisaillement)
- suivie d'un **rétablissement progressif de la structure du produit** à cisaillement faible ou nul.

3 étapes :

- 1) Faible taux de cisaillement
- 2) Taux de cisaillement élevé
- 3) Faible taux de cisaillement



## Comportement rhéologique intermédiaire entre un solide élastique et un liquide visqueux

Mais... qu'est-ce qu'un solide et un liquide d'un point de vue rhéologique ?

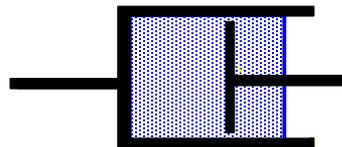
- Un solide élastique, soumis à une contrainte, se déforme jusqu'à une certaine limite. Il revient à son état initial à l'arrêt de la contrainte.

*Analogie : un ressort*

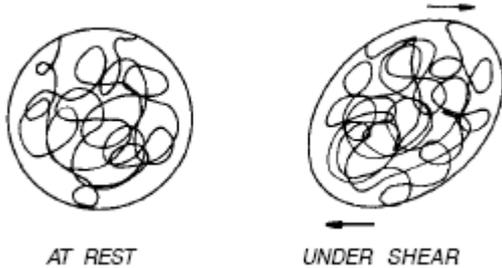


- Un liquide visqueux se déforme continûment tant qu'une contrainte est appliquée. Il conserve sa déformation à l'arrêt de la contrainte.

*Analogie : un amortisseur*



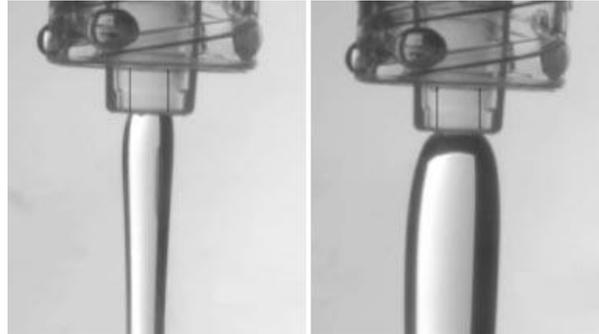
- Contrainte normale



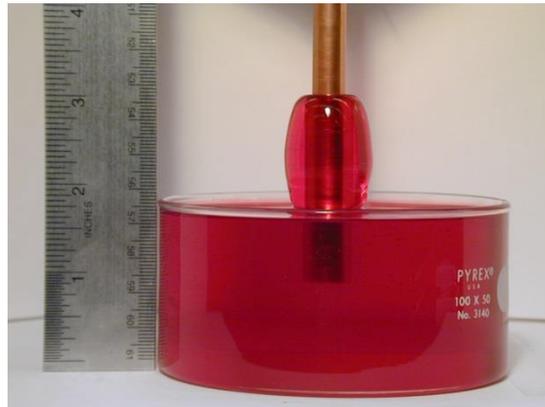
- **Polymère au repos et sous cisaillement**

Sous l'effet du cisaillement, le polymère est étiré dans la direction de l'écoulement et présente des forces de rappel d'intensités inégales dans la direction de l'écoulement et dans la direction normale à l'écoulement.

- **Gonflement de jet**



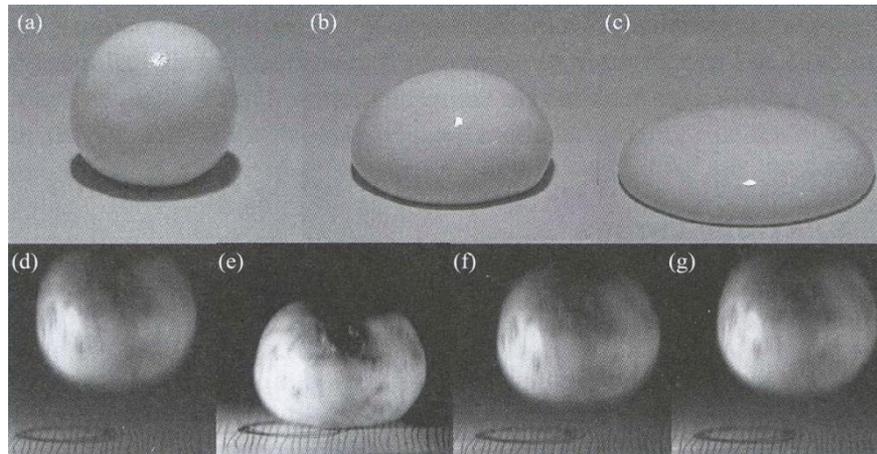
- **Effet Weissenberg**



- Comportement liquide ou solide dépendant du temps de sollicitation

*Exemple typique : le Silly Putty*

Il s'agit d'une pâte de silicone particulière qui rebondit élastiquement lorsqu'il est projeté sur le sol, mais qui s'étalent comme un liquide quand on le laisse posé suffisamment longtemps sur un plan.

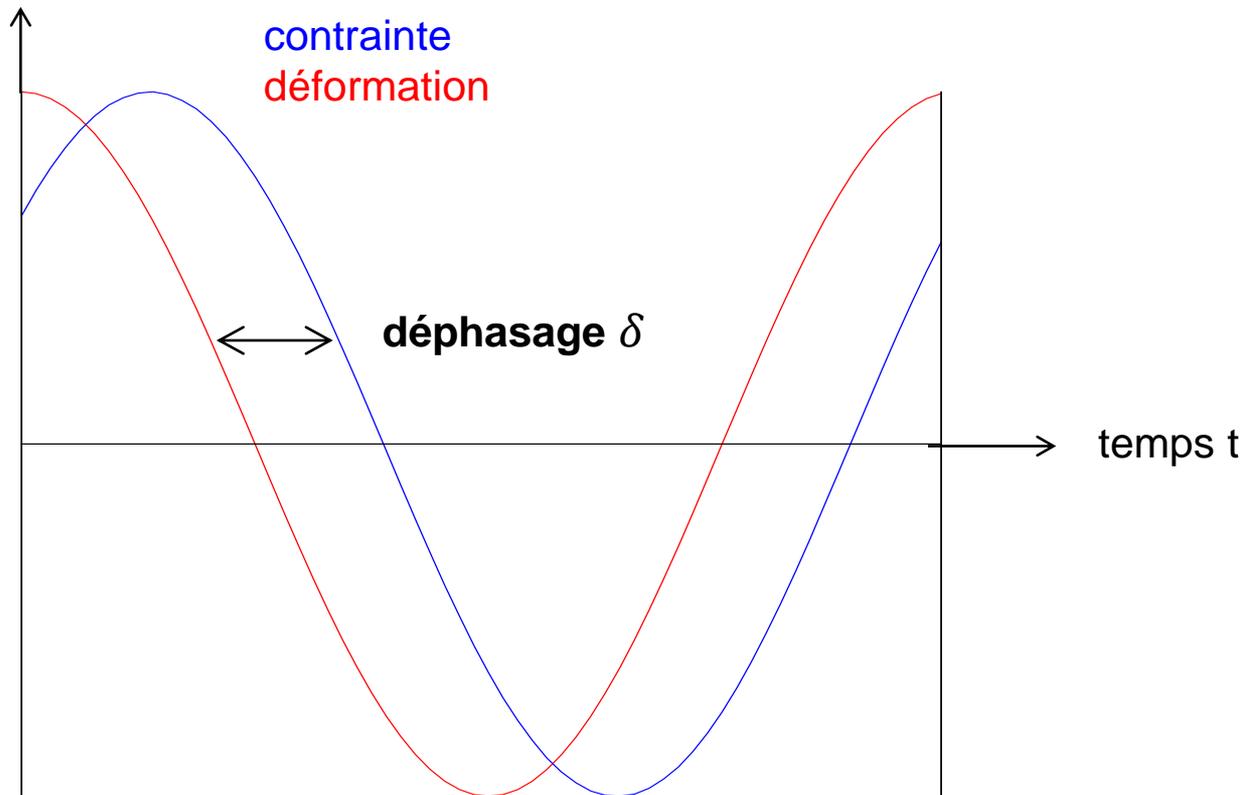


Le comportement du matériau dépend du temps de sollicitation :

— Lors d'un impact, la structure interne du matériau n'a pas le temps de se réarranger pour s'adapter, et le matériau réagit comme un solide élastique.

— Dans le cas de l'application d'une contrainte sur un temps long, la structure interne du matériau a le temps de se réarranger et réagit comme un liquide.

Un cisaillement oscillatoire est appliqué au matériau, autour d'un point de référence. La mesure du déphasage entre la contrainte appliquée et la déformation du matériau permet de déterminer le comportement viscoélastique du matériau.



$G'$  : module de conservation ou module élastique (unité : Pa)

*Grandeur proportionnelle à l'énergie stockée et restituée sur une période d'oscillation.*

$G''$  : module de perte ou module visqueux (unité : Pa)

*Grandeur proportionnelle à l'énergie dissipée par frottement visqueux sur une période d'oscillation.*

*Lien entre  $G'$ ,  $G''$  et le déphasage  $\delta$  :*

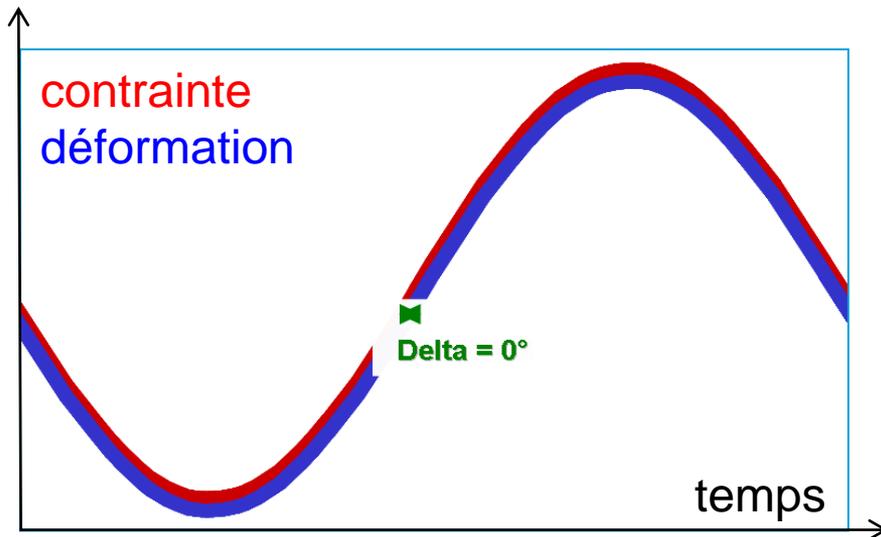
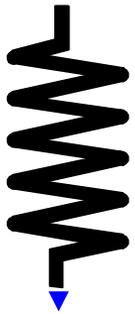
$$\tan \delta = \frac{G''}{G'}$$

Source : TA Instruments

Ressort  
(Spring)

Réponse purement  
élastique

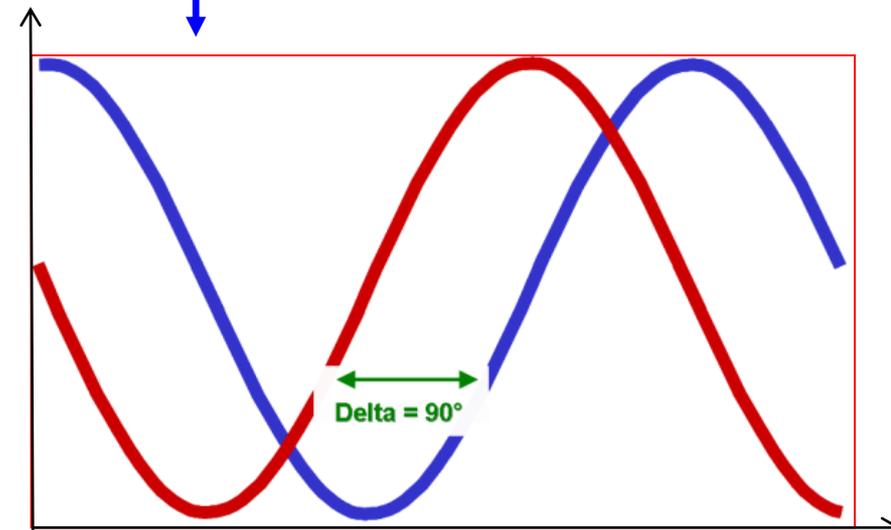
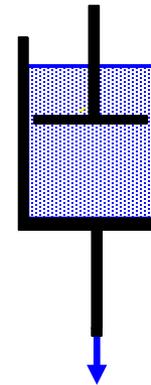
Loi de Hooke pour un  
solide  
 $\tau = G\gamma$



Amortisseur  
(Dashpot)

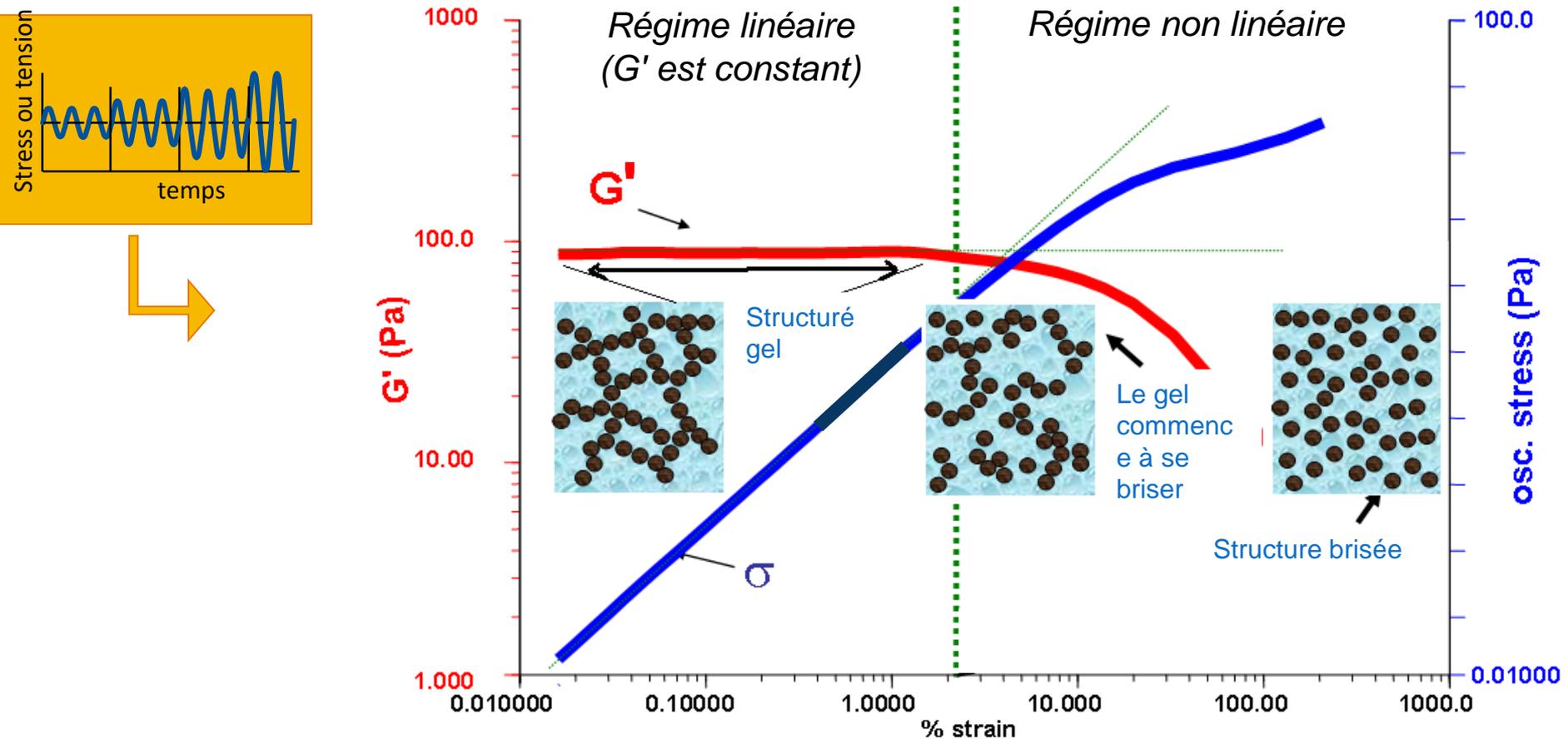
Réponse purement  
visqueuse

Liquide Newtonien  
 $\tau = \eta \dot{\gamma}$



# Détermination du domaine linéaire

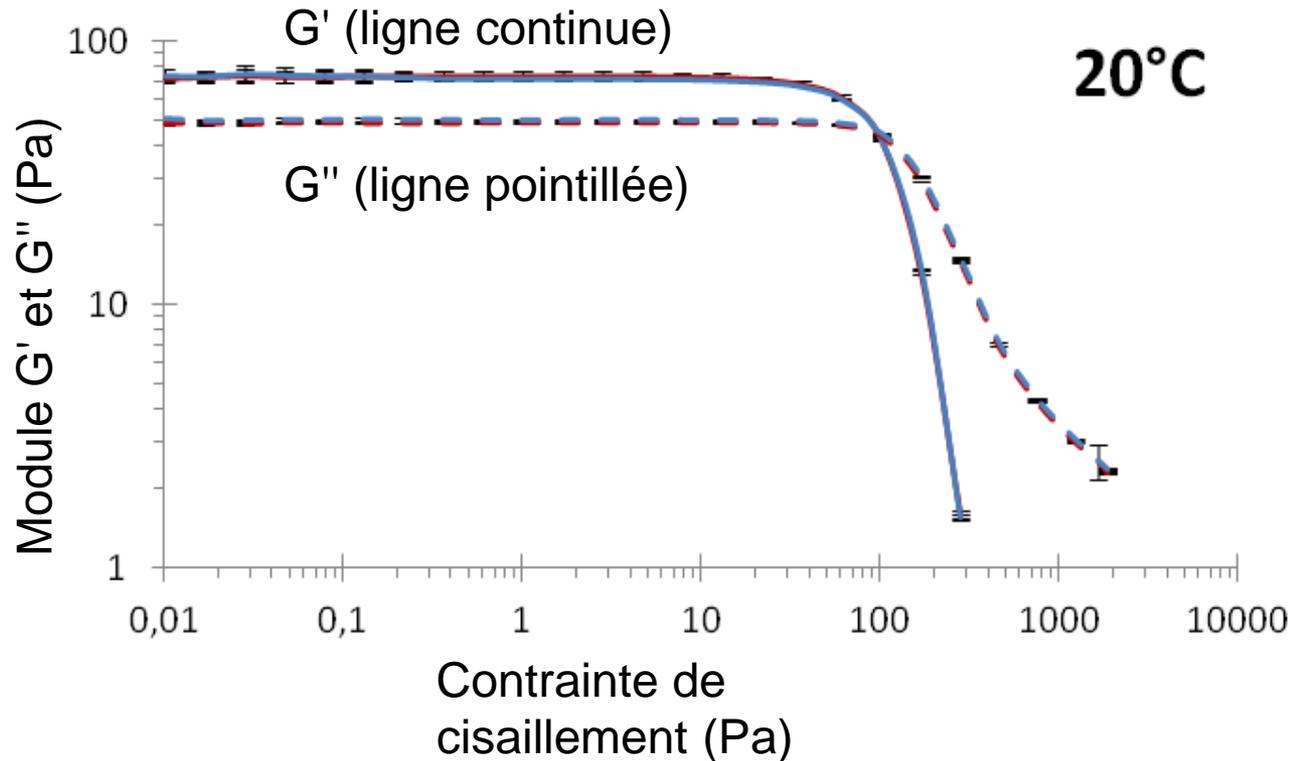
Le domaine linéaire correspond au domaine de déformation où le matériau ne subit pas de déstructurations irréversibles. Dans ce domaine de petites déformations, les modules élastiques et visqueux ne dépendent pas de l'amplitude de la déformation.

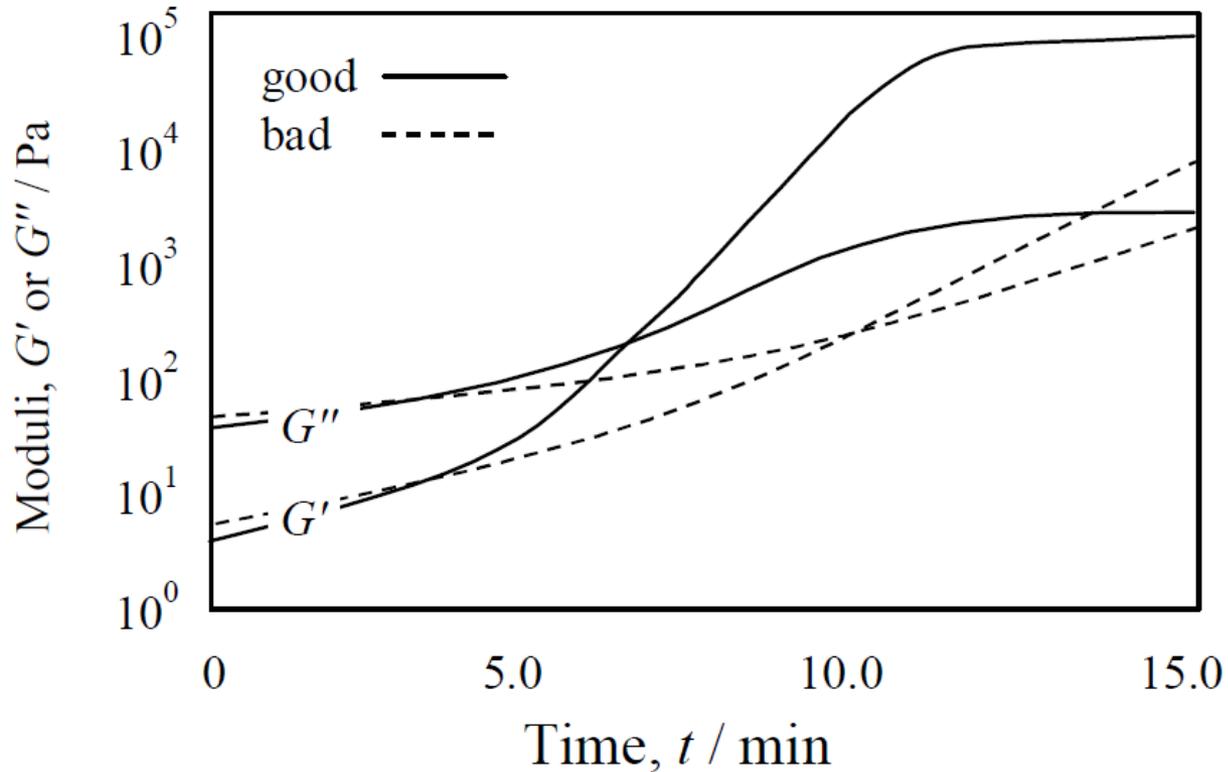


# Mesure de la limite d'élasticité

Détermination de la limite d'élasticité  
avec un balayage de contrainte (mesure d'oscillation)

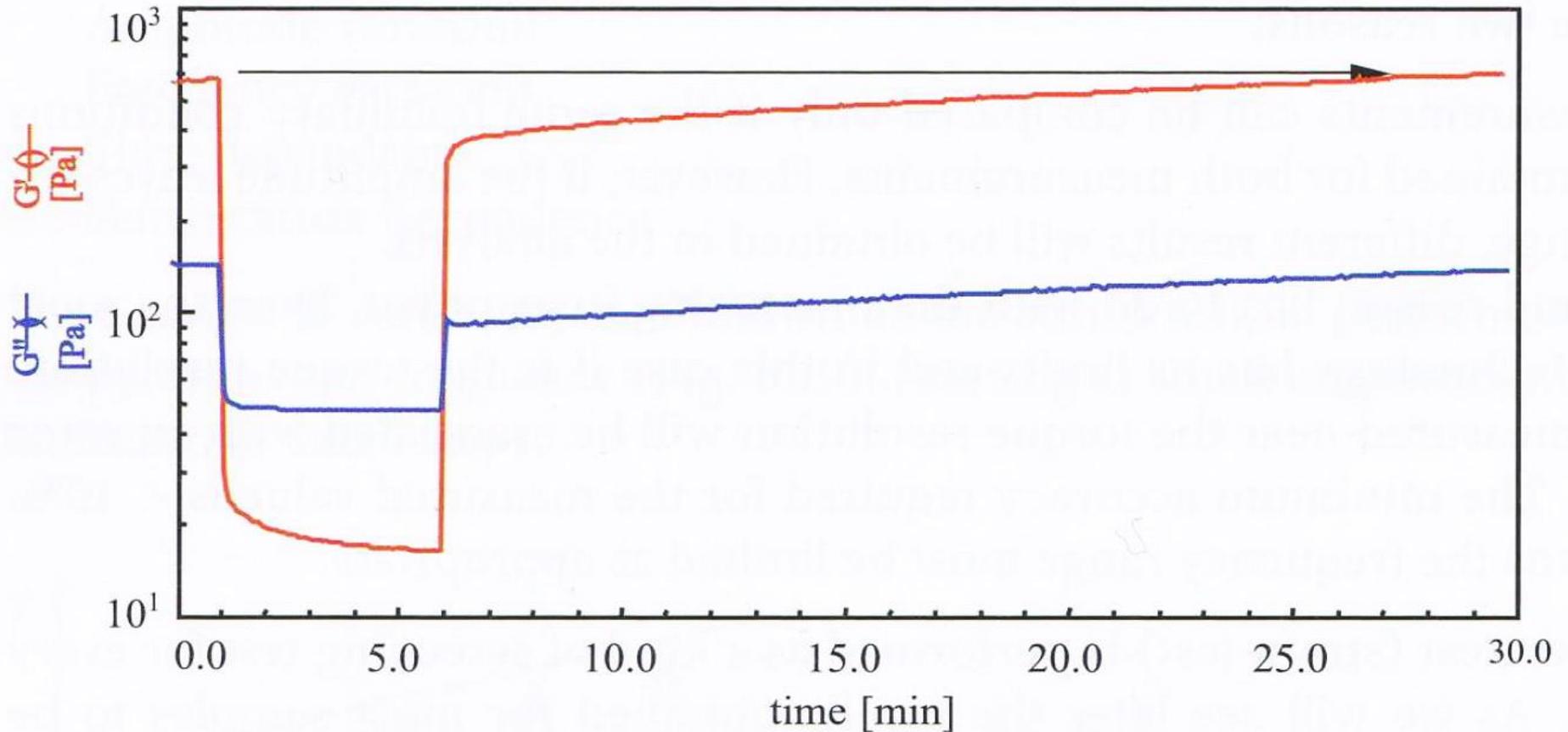
Gel pharmaceutique



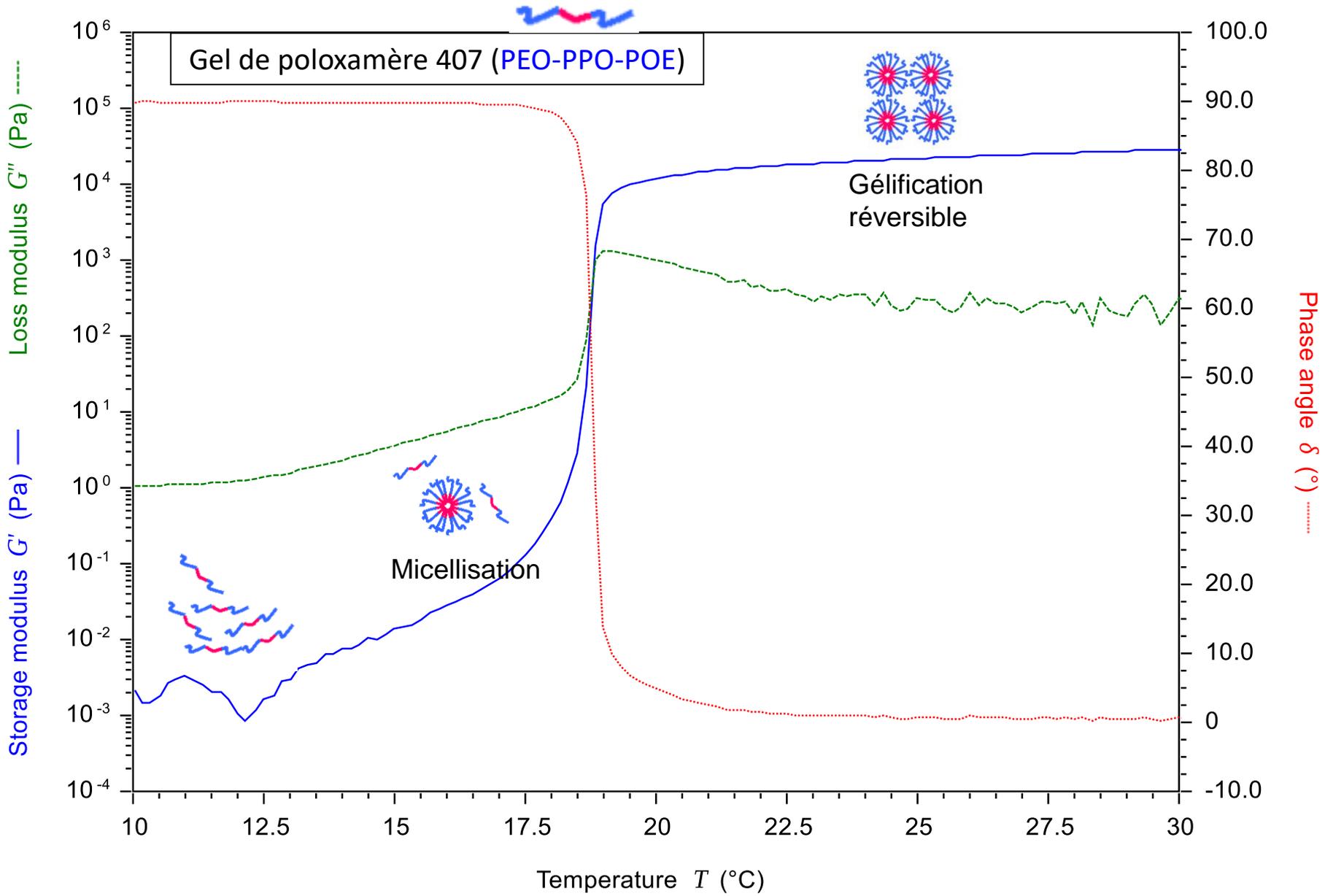


Temps de séchage de gel de silicone pour empreinte dentaire  
(fréquence : 2 Hz)

Mesure de la reprise de thixotropie (restructuration) du ketchup



# Mesures de température



**La rhéologie est un outil puissant pour :**

- caractériser le produit au repos et sous cisaillement
- étudier ses propriétés physico-chimiques (structure, interactions, mécanismes de stabilisation et de déstabilisation...)
- obtenir des informations quantitatives directement liées aux propriétés de transformation du produit et à ses propriétés d'utilisation (possibilité de mimer l'administration, etc.)

**Cependant, vous devez le faire :**

- choisir et définir vos propres critères en fonction de l'utilisation prévue de votre produit
- décrire les conditions expérimentales utilisées lors de vos tests
- rappeler que la rhéologie est une évaluation macroscopique
- combiner la rhéologie avec d'autres techniques (microscopie, techniques de diffusion de la lumière...) pour étudier plus en détail la structure de votre produit
- il n'est pas toujours possible de reproduire exactement les conditions de cisaillement d'un produit sur un rhéomètre (injection)

## **Excellent livre pour une première approche de la rhéologie :**

- Barnes H. A., *A handbook of elementary rheology*, The University of Wales, Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics, 2000.

## **Plus avancé que le précédent, mais aussi très pédagogique :**

- Barnes H. A., Hutton J. F., Walters K., *An introduction to rheology*, Elsevier, 1989

## **Beaucoup d'informations intéressantes, notamment sur la rhéométrie et les protocoles :**

- Mezger T.G., *The Rheology Handbook* (4<sup>th</sup> edition), Vincentz, 2014

## **Un livre court avec de nombreuses applications :**

- Brummer R., *Rheology Essentials of Cosmetic and Food Emulsions*, Springer, 2005

## **Des introductions courtes mais informatives à la rhéologie pour les pharmaciens peuvent également être trouvées dans ces livres :**

- Sinko P. J., *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 7th Edition*, LWW, 2016
- Mansoor A., Cook T. J., Mobley C., *Applied Physical Pharmacy 2nd Edition*, McGraw Hill Education, 2014
- MA J. K. H., Hadzija B., *Basic Physical Pharmacy*, Jones and Bartlett Pub, 2009