

M2 Pharmacotechnie et Biopharmacie (2024-2025)

Les Epaississants et Gélifiants : Applications pharmaceutiques et cosmétiques

Pr Amélie Bochot
amelie.bochot@universite-paris-saclay.fr

1

Plan

- Définition
- Classification
- Développement galénique
- Préparation des gels
- Facteurs influençant les propriétés rhéologiques
- Viscosifiants et produits cosmétiques
- Viscosifiants et produits pharmaceutiques
- Agents viscosifiants
 - Dérivés cellulosiques*
 - Acide hyaluronique*
 - Carbomères*
 - Poloxamers*
 - Argiles*
 - Silices*
 - Pectines*

2

Les Gels

Le **gel** peut être considéré comme un système formant un **réseau tridimensionnel** poreux au sein duquel un **liquide de dispersion en forte proportion** est retenu par les **macromolécules** formant ce réseau.



Gels chimiques : réseau réticulé (liaisons covalentes)

Gels physiques : réseau par interactions Van der Waals,
hydrogène, ioniques ou hydrophobes

3

Les Gels

Transparents ou Opaques

• Gels hydrophiles ou HYDROGELS

Solvant : eau, ou mélange eau / alcool ou eau/glycérol

cas particulier : "gel-crème" (opaque car fraction d'huile dispersée au sein du gel)

• Gels lipophiles ou OLEOGELS

Solvant : huile

4

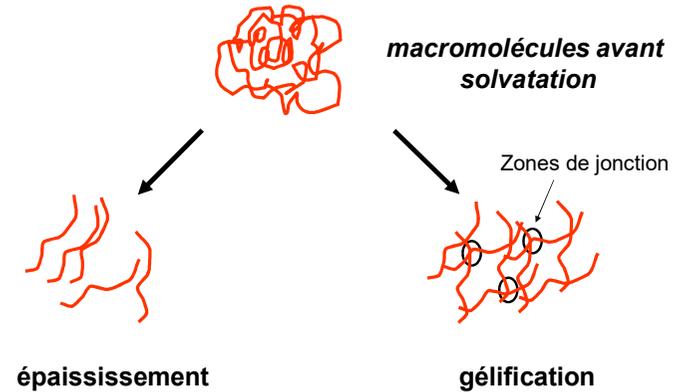
Les agents épaississants

Macromolécules capables d'augmenter la viscosité d'une solution en gênant la mobilité des molécules de solvant.

- **peu ou pas d'interactions** avec les molécules voisines
- enchevêtrement topologique
- selon la concentration la viscosité est faible ou élevée

5

Propriétés épaississantes ou gélifiantes des macromolécules



6

Classification des agents viscosifiants

- **Agents naturels d'origine**
 - végétale
 - microbienne
 - minérale
 - animale
- **Agents d'origine semi-synthétique**
- **Agents d'origine synthétique**

7

Agents viscosifiants

Naturelle

Extraits de graines
caroube, guar

Exsudats de plantes
gommes arabique, adragante, karaya

Extraits de fruits
pectines

Extraits d'algues
agar-agar (gelose), alginates, carraghénanes

Microbienne

Dérivés exocellulaires
xanthane
dextrane
gellane
acide hyaluronique

Minérale

Argiles
silicates d'aluminium
silicates de magnésium

Dioxydes de silicium amorphes
silices hydratées

Animale

Protéine du lait
caséine

Peau-os
gélatine, collagène

Crête de coq
acide hyaluronique

Carapace
chitosane

8

Agents viscosifiants semi-synthétiques

Cellulose +++

Carboxyméthylcellulose
Hydroxypropylcellulose
Hydroxyéthylcellulose
Hydroxyéthylpropylcellulose
Hydroxypropylméthylcellulose

Agents viscosifiants synthétiques

Polymères acryliques +++

Polyacrylamides
Poloxamères
Acide polyvinylique
PEG

9

Epaississants et Gélifiants

EPAISSISSANT

- Gommés
caroube
guar
xanthane
- Dérivés cellulosiques
- Acide hyaluronique

GELIFIANT

- Alginates
- Carraghénanes
- Pectines
- Carbomères
- Poloxamers
- Argiles
- Silices
- Gomme gellane

10

Pouvoir viscosifiant

	%
• Collagène	0.2 - 0.4
• Gélatine	2 - 15
• Alginates	0.5 - 1
• Acide hyaluronique	2
• Pectines	0.8 - 2
• Amidon	6
• Dérivés cellulosiques	2 - 25
• Carbomères	0.5 - 2
• Poloxamer	15 - 50
• Bentonite	5
• Laponite	2

11

INTERETS DES ÉPAISSISSANTS ET GÉLIFIANTS

- Ajuster la consistance
- Contribuer à la **stabilité** du produit fini
- Texture légère
- Aspect
- Toucher frais
- Prolonger le temps de rétention

INCONVENIENTS DES ÉPAISSISSANTS ET GÉLIFIANTS

- Problème de synérèse
- Effet desséchant possible
- Concentration élevée en conservateurs

12

Exemple de composition des hydrogels

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • SA • Agent viscosifiant • Eau • Cosolvants (solubilité) • Conservateurs • Tensio-actifs | <p style="text-align: center;">Percutaféine®</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caféine • Carbomère • Trolamine • Macrogol 7 glycérol cocoate • Eau purifiée • Ethanol |
|--|--|

13

Développement galénique

- Justifier le **choix qualitatif et quantitatif** des excipients
- Evaluer le **comportement rhéologique** de la préparation
- Evaluer la **texture** du produit : dureté, consistance, adhésivité
- Evaluer l'influence de certaines étapes du **processus de fabrication** (mélange, agitation...) sur des modifications éventuelles des propriétés rhéologiques
- Proposer des **normes sur le produit fini** pour suivre l'évolution du comportement afin de fixer la date de péremption et conditions de conservation

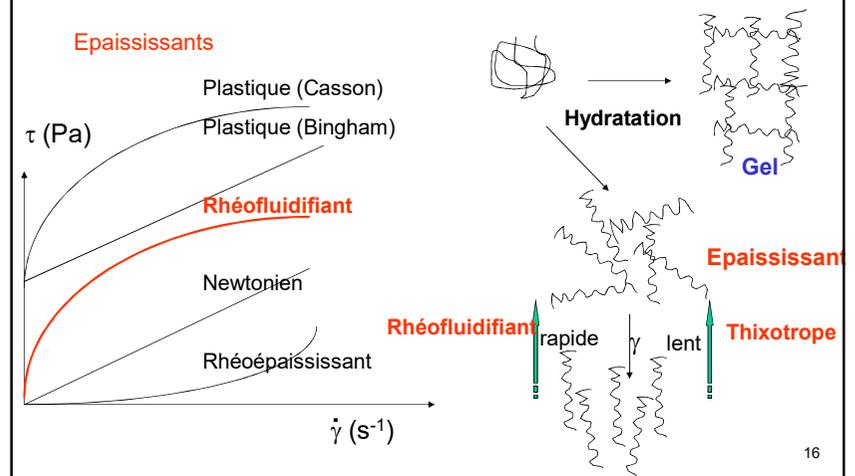
14

Développement galénique Choix du viscosifiant

- **Evaluation de son comportement rhéologique dans la préparation + caractère thixotrope ou non + seuil d'écoulement**
(Cf cours N. Huang)
- **Mesure de consistance (pénétromètre et analyseur de texture)**
- sortie du tube : $1-100 \text{ s}^{-1}$
- **Adéquation avec la voie d'administration**
- étalement sur la peau : $100-1000 \text{ s}^{-1}$
- fluidisation en bouche : 10 s^{-1}
- tenue : 1 s^{-1}

15

Comportements rhéologiques



16

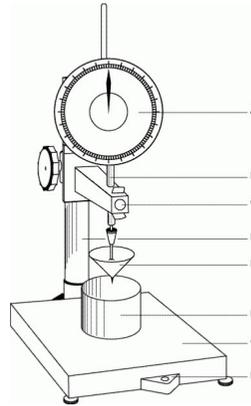
Mesure de la consistance par pénétrométrie

(Essai décrit à la Ph. Européenne)

- Essai destiné à mesurer, dans des conditions déterminées et validées, la pénétration d'un mobile dans le produit à examiner contenu dans un récipient de dimensions et forme définies

- Mesure de la profondeur de pénétration d'un mobile dans 1 intervalle de temps fixé

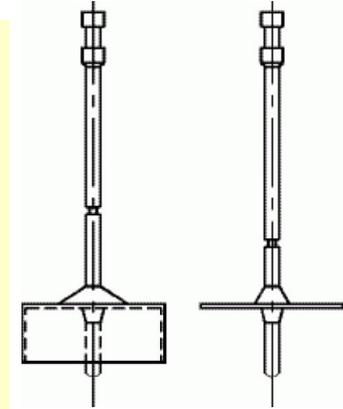
Intérêt pour des mesures comparatives



17

Viscosimètre à rotation de type Brookfield: viscosimètre de type relatif

- Ne sert pas à caractériser les propriétés rhéologiques
- Toujours préciser type d'appareil, la géométrie de mesure et vitesse de rotation
- Mesure de viscosité Brookfield: *Mesure relative*
- Simple, rapide



18

Autres appareillages

VOIR COURS de Nicolas HUANG

19

Développement galénique Procédé de fabrication

- Mode de dispersion
- Vitesse de cisaillement
- Ordre des ajouts
- pH final

20

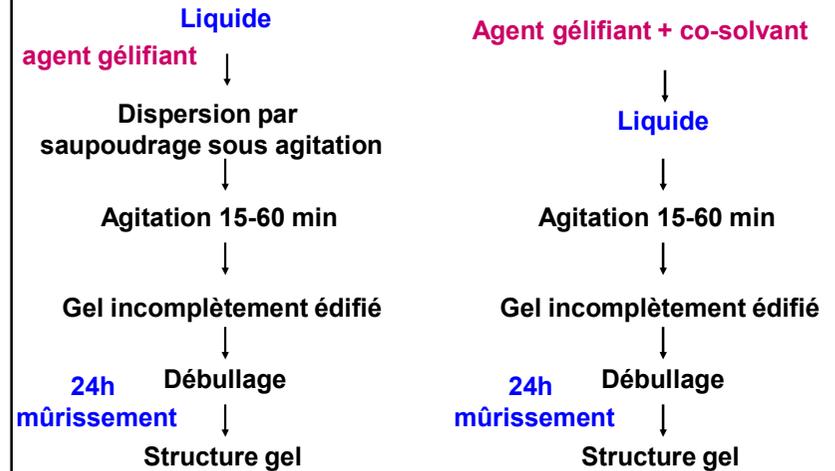
Développement galénique

Etapes à réaliser pour le contrôle du produit fini et en stabilité

1. Contrôles rhéologiques avec appareillage réduit
2. pH, propreté microbienne, apparence, homogénéité
3. Stabilité : au moins 6 mois conditions ICH

21

Méthode de fabrication des gels



22

Facteurs influençant les propriétés rhéologiques

1. Facteurs chimiques

- Degré de polymérisation du polymère
- Grade de l'agent viscosifiant
- Ions
- Degré d'hydratation du polymère
- pH
- Produits hydroxylés
- Agents complexants, tampons

23

Facteurs influençant les propriétés rhéologiques

2. Facteurs physiques

- Température
- Incorporation d'air
- Lumière
- Procédé de fabrication (ordre d'incorporation)

24

Facteurs influençant les propriétés rhéologiques

3. Autres facteurs

- Contamination microbienne (variation du pH)

25

Viscosifiants et produits cosmétiques

- Contraintes « techniques »
 - Actifs neutres ou ioniques?
 - Agents tensioactifs?
 - Eau ou solvant?
 - pH?
 - Suspension?
 - Coût?
- Conservation

26

Viscosifiants et produits cosmétiques

Contraintes de formulation

- Contraintes « utilisateur »
 - Perception sensorielle avant l'application
 - Transparent?
 - Luisant, Filant?
 - Perception sensorielle pendant l'application
 - Fluidité adaptée et bonne maniabilité
 - Perception sensorielle après l'application

27



28

Crèmes, gels coiffants, laits, shampoings,
masques,...
ce qui peut ne pas aller,...



29

Crèmes, gels coiffants, laits, shampoings,
masques,...
ce qui peut ne pas aller,...

- Prise de contact:
 - Trop/pas assez épais
- Ecoulement:
 - Ne coule pas / Ne reste pas dans la main
- Application sur la peau
 - Collant, rêche, granuleux, pelucheux, aspect gras, glissant, filant,...

30

Agents viscosifiants en cosmétique

- Quels agents rhéologiques pour faire quoi?
- **Formulaires des producteurs d'excipients**
- Expérience interne
- Tendance au développement de nouveaux polymères plus adaptés, mais plus chers!
- Pas de produit miracle, pas de recette miracle en formulation!

31

Viscosifiants et produits pharmaceutiques

- Etre attentif aux grades des excipients
- Tenir compte des **contraintes liées aux voies d'administration**
- **Tenir compte des caractéristiques physico-chimiques**
- Tenir compte des **contraintes réglementaires**
- Tenir compte des **profils de libération**

32

Médicaments commercialisés en France

179 spécialités sous forme de gel (Thériaque 2018)

- 128 voie cutanée +++
- 11 voie orale
- 12 voie ophtalmique
- 4 voie vaginale
- 3 voie buccale

- Spécialités à base de carbomères +++
- Spécialités à base de dérivés cellulosiques ++

33

Voie orale

Choix du viscosifiant

- Non toxique
- Contrôle de la libération
- Maintien de la stabilité
- Comportement rhéologique

- Hydrogels
- Suspensions buvables
- Matrices hydrophiles
- Sticks

- Dérivés cellulosiques
- Carbomères
- Poloxamers
- Gommés
- Carraghénates

34

Voie cutanée

- Thixotropie
- Bon étalement
- Sans gras
- Optiquement clair
- Facilement lavable
- Emollient
- Soluble ou miscible dans l'eau
- Non comédogène
- Matité aux peaux grasses
- Texture agréable
- Sensation de fraîcheur

- Pectines
- Dérivés cellulosiques
- Carbomères
- Poloxamers
- Gomme xanthane ...

35

Voie ophtalmique

Choix du viscosifiant

- Optiquement clair
- Stérile
- Bioadhésif
- Non irritant, non sensibilisant
- Soluble ou miscible dans l'eau
- Non thixotrope, rhéofluidifiant



36

Voie ophtalmique

- Carbomères
 - Dérivés cellulosiques (HEC)
 - Poloxamers
 - Acide hyaluronique
 - Gomme gellane
 - Collagène
 - Acide polyvinylique
- Larmes artificielles
 - Opération de la cataracte (Provisc, Healon)
 - Forme LP (Timoptol LP)...

37

Voie vaginale

Choix du viscosifiant

- Stable en milieu acide
- Bioadhésif
- Pas de liquéfaction à T° corporelle
- Dissolution lente
- Non irritant

38

Voie vaginale

- Gels spermicides
 - Traitement ménopause
 - Déclenchement accouchement
 - Traitement fécondation *in vitro*
- Dérivés cellulosiques
 - Carbomères

39

Exemples d'agents viscosifiants

- Dérivés cellulosiques
- Acide hyaluronique
- Carbomères
- Poloxamers
- Argiles
- Silices
- Pectines

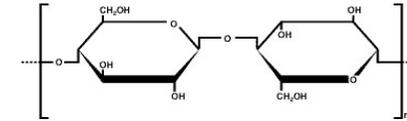
40

Epaississants et gélifiants hémi- synthétiques

- **ETHERS DE CELLULOSE**
 - **Carboxyméthyl cellulose (CMC)**
 - **Hydroxyéthyl cellulose (HEC) +/- hydrophobisée**
 - **Hydroxypropyl cellulose (HPC)**
 - **Méthyl cellulose (MC)**
 - **Hydroxypropyl méthyl cellulose (HPMC)**

41

Cellulose



Homopolymère de glucose (liaison β 1,4)

Interactions intra et inter moléculaires importantes

⇒ Insoluble dans l'eau

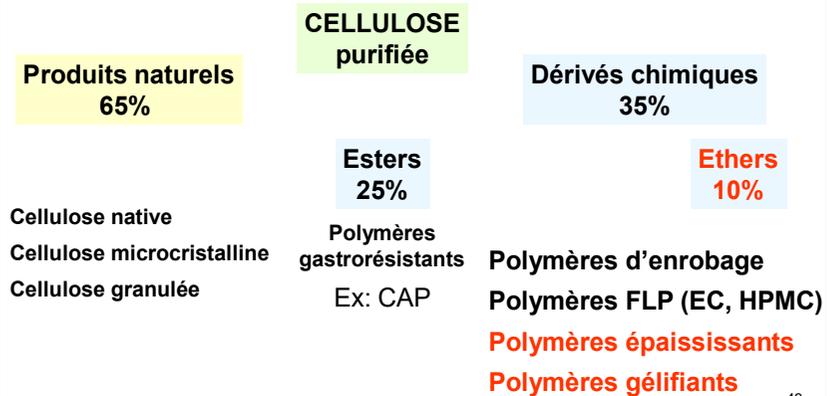
Origine: - **Pâtes de bois** : 85 MT dont 5MT cellulose purifiée

- **Linters de coton**

Applications: Pharmaceutique, **cosmétique**, agro-alimentaire

42

Produits de la cellulose



43

Ethers de cellulose : Synthèse

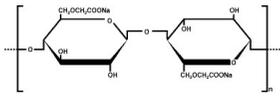
CELLULOSE

Broyage
Alcalinisation
Éthérisation
Neutralisation
Purification
Séchage
Broyage et tamisage

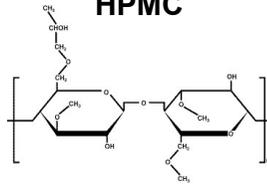
ETHER DE CELLULOSE

44

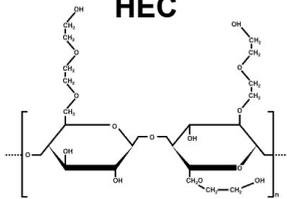
CMC Na



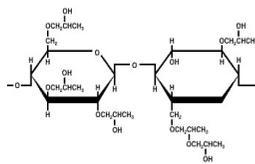
HPMC



HEC



HPC



45

Dérivés cellulosiques

- Très bien tolérés
- Gamme étendue de produits
- Gamme de viscosités
- Solvants hydrosolubles possibles
- Peu d'incompatibilités
- Stables pour pH 4 et 10
- Grande stabilité thermique (Réversibilité)
- Compatibilités avec la plupart des surfactifs

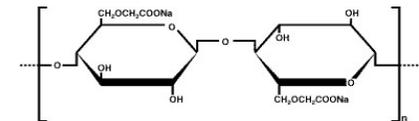
46

Ethers de cellulose : caractéristiques moléculaires

- **DEGRE DE POLYMERISATION (DP)** **VISCOSITE**
Origine (Pâtes de cellulose, Linters de coton...)
DP influence viscosité et filance
- **DEGRE DE SUBSTITUTION (DS)**
– Nbre moyen d'OH substitué / unité de glucose ($Max_{théo} = 3$)
- **UNIFORMITE DE SUBSTITUTION**
– Uniformité réduit la cristallinité des régions

47

CMC Na DS = 1



48

Ethers de cellulose : caractéristiques macroscopiques / mise en œuvre

- **TAILLE DES PARTICULES (poudres fines, granulés)**
 - Influence : - la facilité de dispersion
 - la vitesse de dissolution

Agitation nécessaire pour séparer particules

Problèmes de mouillage des fines dispersions :

- ⇒
- pré-mouillage avec solvant miscible à l'eau
 - pré-mélange avec poudre hydrophile

49

Caractéristiques

	Charge	Solubilité eau	Solubilité eau chaude	Solubilité éthanol	Solubilité autres solvants	Sensibilité sels
CMCNa	-	Soluble	Soluble	Insoluble	insoluble	+++
*HEC	Non	Soluble	Soluble	Insoluble	Partielle	Faible
MHEC	Non	Soluble	Soluble	Soluble	insoluble	Faible
*HPC	Non	Soluble	Insoluble	Soluble	Nbreux SO	Faible
Dérivés MC	Non	Difficilement	Insoluble	Soluble	Soluble	Faible

*Largement utilisés en cosmétologie

50

Ethers cellulosiques Sélection

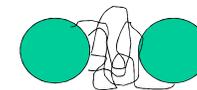
Dépend de:

- Compatibilité avec autres excipients de la formulation
- Rhéologie et sensation désirée
 - Grades de viscosité importante / effet max
 - Grades de viscosité faible / solubilité max

51

Ethers de cellulose : Propriétés en solution aqueuse

- Epaississants
 - Pseudo plastiques, Thixotropes
- Liants
- Emulsifiants
- Stabilisants des émulsions
- Filmogènes



Propriétés rhéologiques + Applications liées à

- la nature de la substitution
- la structure moléculaire

52

Dérivés cellulosiques

Très utilisés en formulation

Cosmétique

- Dentifrice
- Shampoing
- Crèmes et lotions
- Mascara
- Gels coiffants

Pharmacie

- Lotions et suspensions
- Gels
- Sirops
- Collyres
- Laxatifs retard
- Injection SC, musculaire

formes retard

53

L'acide hyaluronique

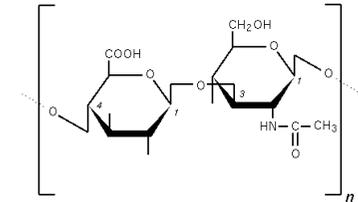
Polysaccharide

Polymère de l'acide D-glucuronique et de D-N-acétylglucosamine

Constituant naturel de l'œil et de la peau

Applications biomédicales

- Chirurgie ophtalmique
- Traitement de l'ostéoartrite du genou
- Médecine esthétique (4 à 9 mois)
- Formulation des produits anti-âge



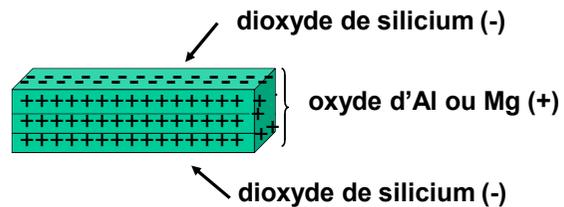
HA réticulé ou non

54

Les argiles

- Silicates d'aluminium BENTONITES
- Silicates de magnésium HECTORITES (Veegum)

Particule d'argile
1 à 2 µm



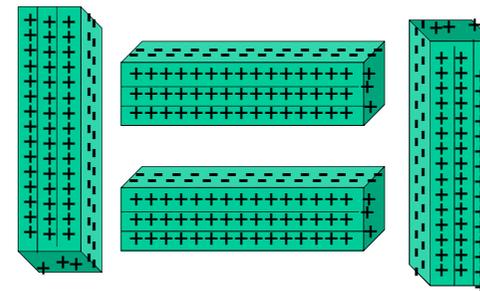
- Gélifiants thixotropes
- Incompatibilités avec les ions 2⁺ et 3⁺
- pH entre 6 et 10

55

Les argiles

Structure en château de cartes

Interactions électrostatiques



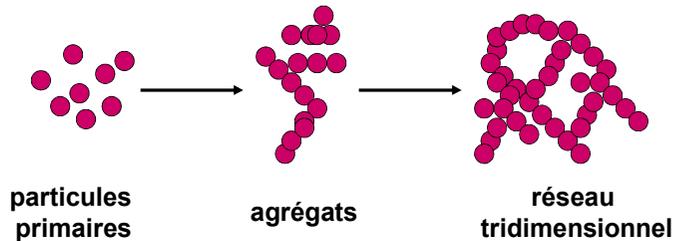
- Agent de suspension
- Gélifiant
- Agent adsorbant (masque, poudre)
- Shampoings
- Crèmes
- Pâtes dentifrice...

Attention risque de synérèse

56

Les silices (1 à 5%) Dioxyde de silicium (SiO₂)

Liaison hydrogène



Gels transparents, toucher granuleux, comportement rhéofluidifiant thixotrope

57

Gélification induite par un stimuli

Stimuli (chimique, physique ou biologique)

SOL → **GEL**

- Polymères « intelligents »
- Formes LP, systèmes de délivrance pulsée
- Facilité d'administration
- Nouvelles voies d'administration
- Formulation de molécules issues des biotechnologies

58

Gélification induite par un stimuli

- | | |
|----------------------|---|
| • pH | Carbomères |
| • Température | Ploxamer |
| • Ions | Carraghénanes, |
| | Gomme gellane, |
| | Alginates de Ca²⁺ et Na⁺ |
| | Pectines |

59

Carbomères

700.000 à 4.000.000 (pH)

Homopolymères de l'acide acrylique réticulés par de l'allylpentaérythritol ou l'allysucrose (Carbopol®)

Copolymères: carbomères greffés (acrylates/C10-30 alkylacrylate crosspolymer) (Pemulen®)

- Hydratation puis **Gélification** par **NEUTRALISATION** par bases minérales ou organiques,
- Addition de **donneurs d'hydroxyles** (liaisons hydrogène)

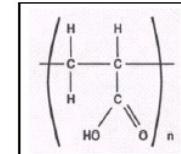
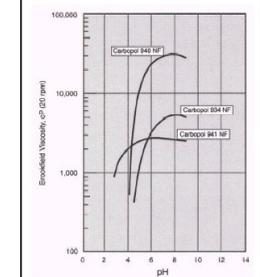


Figure 11.1.4 - Effect of pH on viscosity of a 0.2% solution of Carbopol® polymer in water neutralized with 50% triethanolamine (TEA)

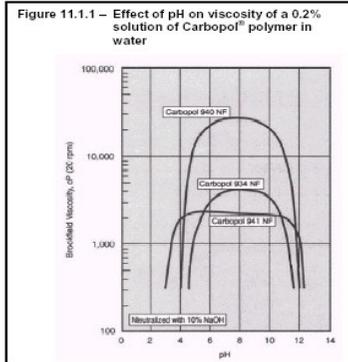


pH

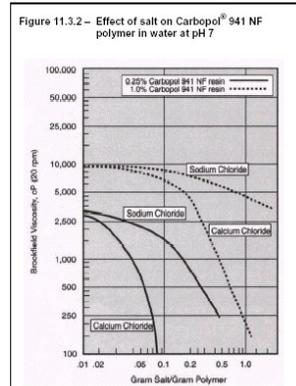
60

Carbomères

Stabilité aux pH : 5-10



Sensibilité aux électrolytes (fonction du type de carbomère)



61

Carbomères

Tenir compte du statut réglementaire du produit retenu
Polymères sensibles à la lumière

- Gélifiant efficace
- Ecoulement rhéofluidifiant
- Compatibles avec les solvants miscibles à l'eau
- Solutions et gels clairs
- Utilisation en cosmétique et pharmacie
- Voies orale, buccale, cutanée, vaginale, oculaire

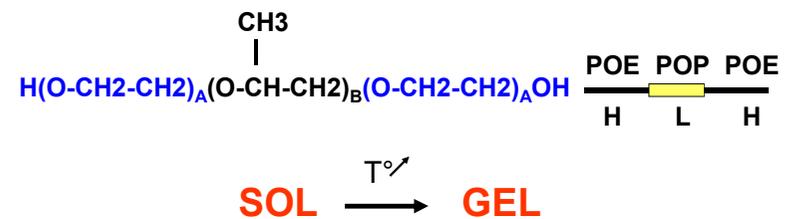
62

Carbomères

- Hydrogels (Larmes artificielles, Panogel)
- Gels hydro-alcooliques (Percutaféine, Kétum, Niflugel...)
- Produits capillaires
- Produits de nettoyage (gel douche)
- Produits solaires
- Emulsions
- Suspensions buvables (Gaviscon)
- ...

63

Poloxamers (Pluronic, Lutrols)
Copolymère d'oxyde d'éthylène et de propylène
= *tensio-actif non ionique*

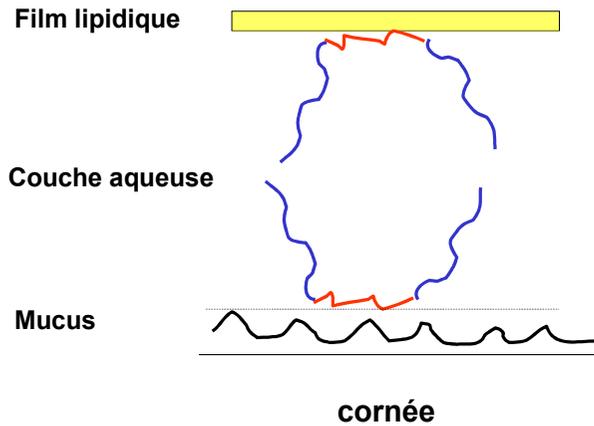


Thermosensibilité pour 20 à 30% (*Gel à 37°C pour 20%*)

Facilité d'administration (gouttes oculaires, traitement des brûlures)
Injection possible (Formes LP)

64

Traitement de l'œil sec : larmes artificielles

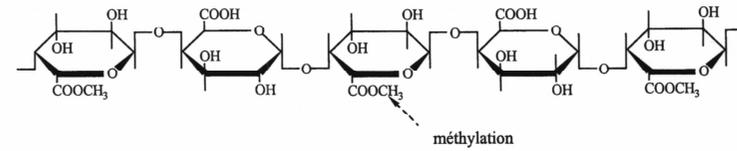


65

Pectines

polysaccharide d'acide α D-galacturonique
partiellement sous forme d'esters méthyliques

Pectine méthylée (LM ou HM)



Gélfication influencée par le degré de méthylation

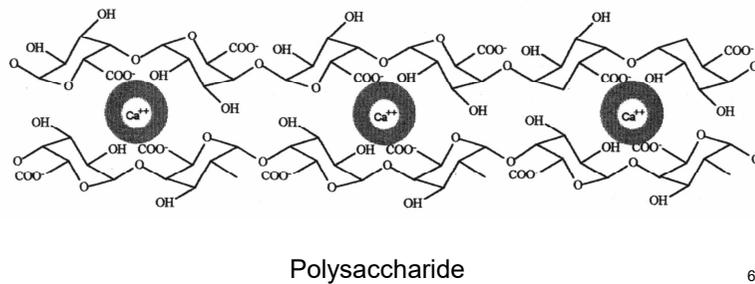
66

Gélfication ionique

Pectine LM

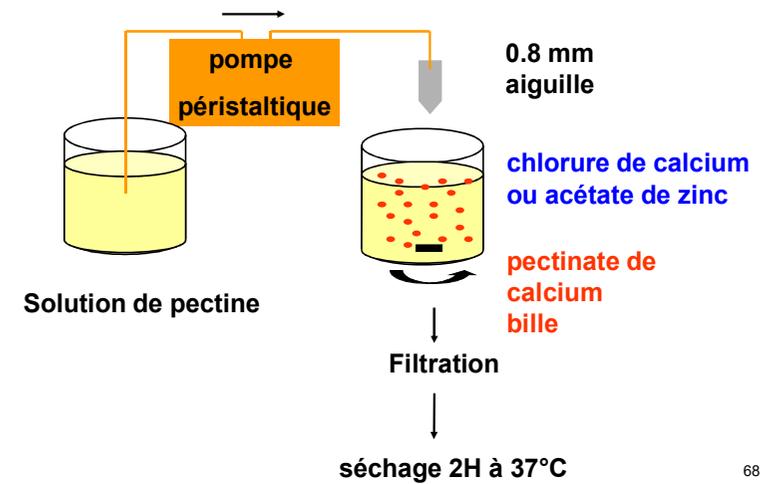
Gélfication ionique en présence de Ca^{2+}

Modèle de la « Boîte à œufs »



67

Formation de billes de pectine par gélfication ionique

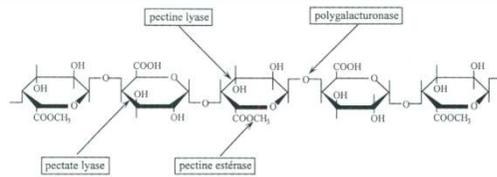


68

Pectine LM

- Non toxique, stable en présence d'ions
- Agent stabilisant des suspensions, anti-diarrhéique,
- spécifiquement dégradée par les enzymes pectinolytiques de la flore colique

➡ *Libération spécifique dans le colon d'actifs*



69

Questions ?

70