

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

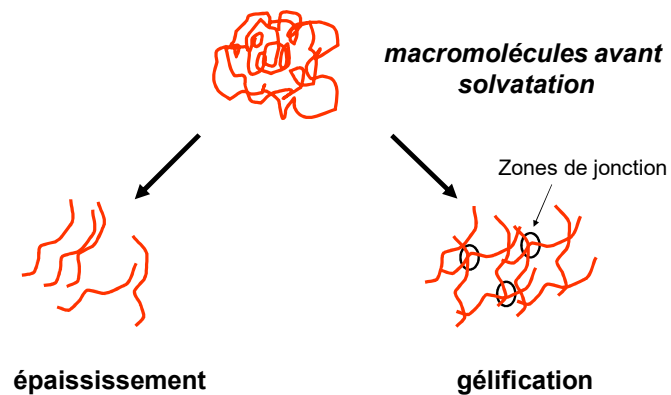
## Les agents épaississants

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

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

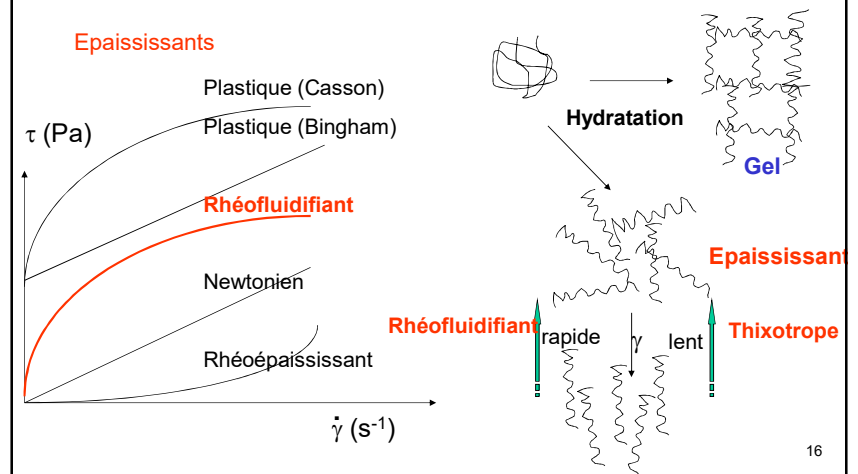
14

## 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 :  $10 \text{ s}^{-1}$   
- tenue :  $1 \text{ s}^{-1}$

15

## Comportements rhéologiques



16

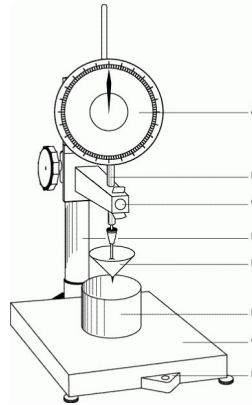
## Mesure de la consistance par pénétrométrie

(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

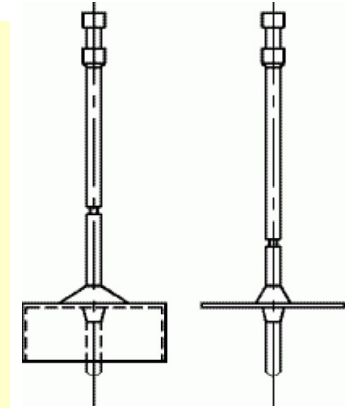
**Intérêt pour des mesures comparatives**



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

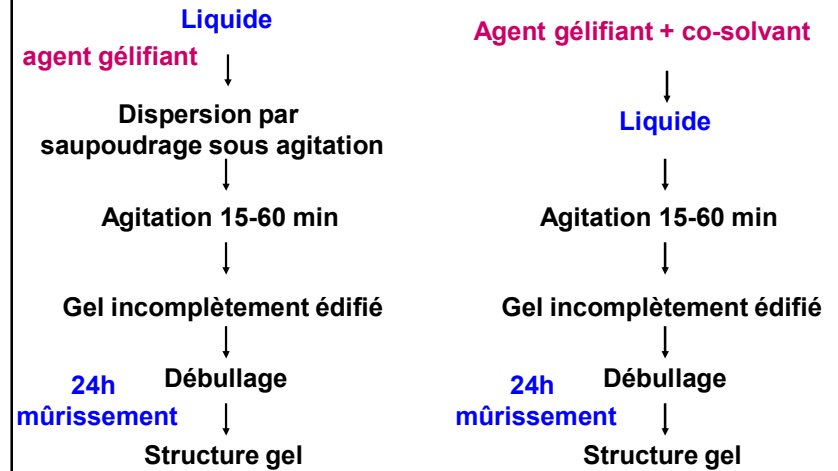
## Développement galénique

### 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



**Roy  
Lichtenstein**  
Woman in bath 1962

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

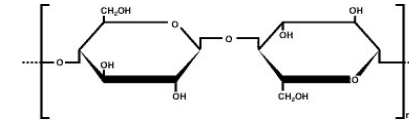
40

## 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  $\beta$ 1,4)

Interactions intra et inter moléculaires importantes

⇒ Insoluble dans l'eau

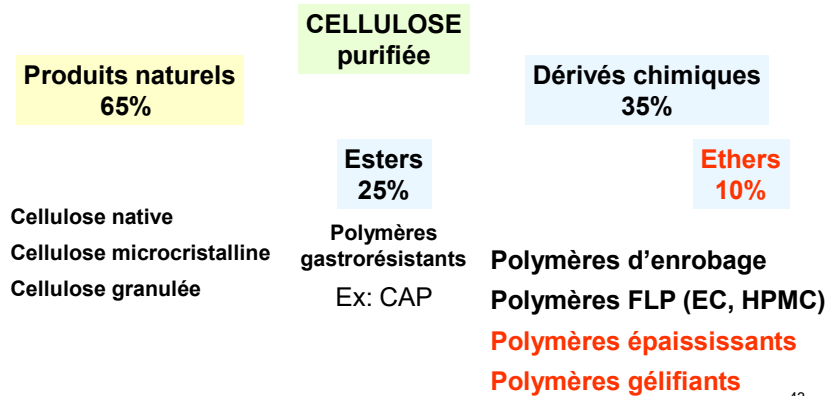
Origine: - **Pâtes de bois** : 85 MT dont 5MT cellulose purifiée

- Linters de coton

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

42

## Produits de la cellulose



43

## Ethers de cellulose : Synthèse

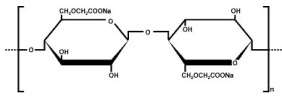
**CELLULOSE**

Broyage  
Alcalinisation  
Éthérisation  
Neutralisation  
Purification  
Séchage  
Broyage et tamisage

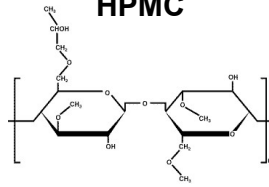
**ETHER DE CELLULOSE**

44

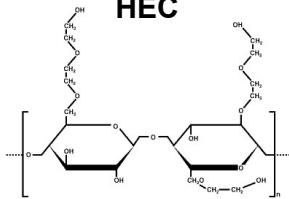
### CMC Na



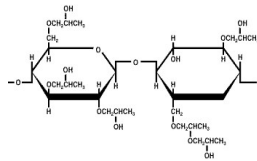
### HPMC



### 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

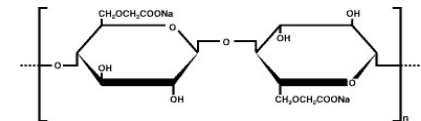
46

## 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<sub>théo</sub> = 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 cellulosesiques Sélection

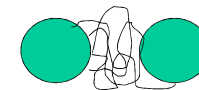
Dépend de:

- 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

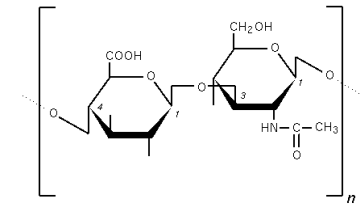
## L'acide hyaluronique

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



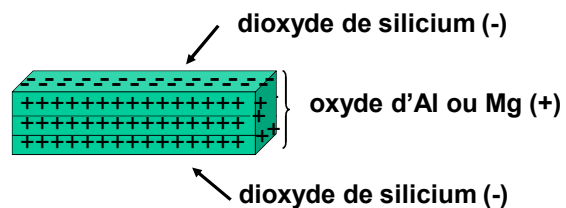
HA réticulé ou non

54

## Les argiles

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

Particule d'argile  
1 à 2  $\mu\text{m}$



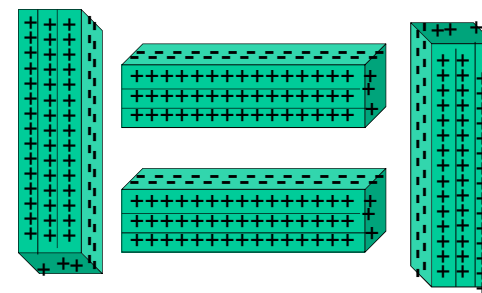
- Gélifiants thixotropes
- Incompatibilités avec les ions  $2^+$  et  $3^+$
- pH entre 6 et 10

55

## Les argiles

### Structure en château de cartes

### Interactions électrostatiques



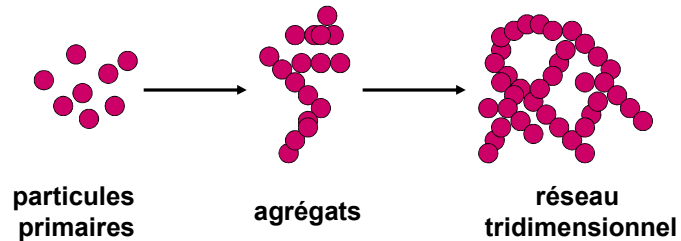
- Agent de suspension
- Gélifiant
- Agent adsorbant (masque, poudre)
- Shampoings
- Crèmes
- Pâtes dentifrice...

Attention risque de synérèse

56

## Les silices (1 à 5%) Dioxyde de silicium (SiO<sub>2</sub>)

*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

- |                      |   |
|----------------------|---|
| • <b>pH</b>          | <b>Carbomères</b>                                     |
| • <b>Température</b> | <b>Ploxamer</b>                                       |
| • <b>Ions</b>        | <b>Carraghénanes,</b>                                 |
|                      | <b>Gomme gellane,</b>                                 |
|                      | <b>Alginates de Ca<sup>2+</sup> et Na<sup>+</sup></b> |
|                      | <b>Pectines</b>                                       |

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)

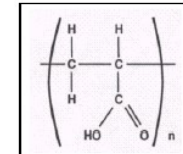
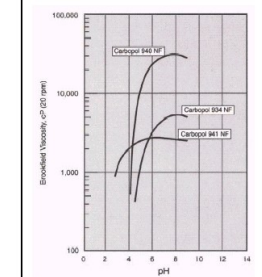


Figure 11.1.4 - Effect of pH on viscosity of a 0.2% solution of Carbopol® polymer in water neutralized with 50% triethanolamine (TEA)

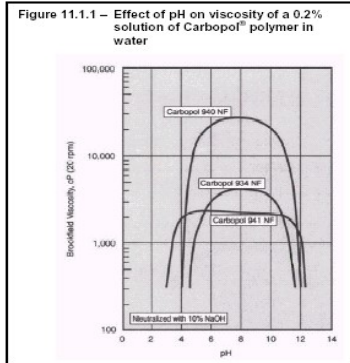


**pH**

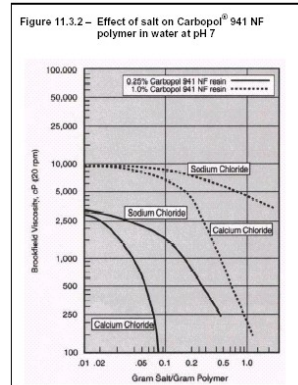
60

## 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

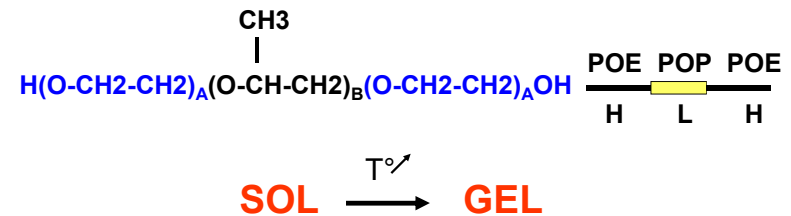
## Carbomères

- 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*



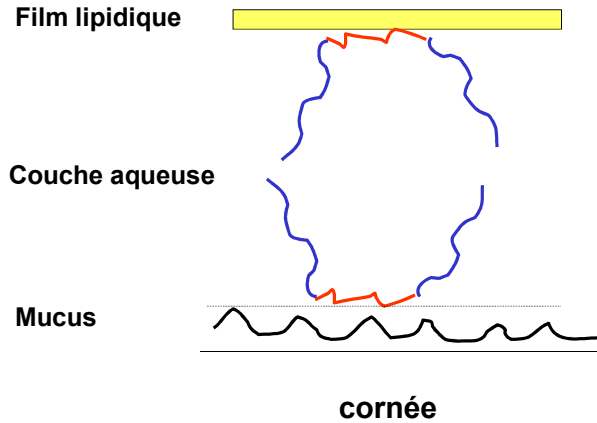
Thermosensibilité pour 20 à 30% (*Gel à 37°C pour 20%*)

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

64



## Traitement de l'œil sec : larmes artificielles

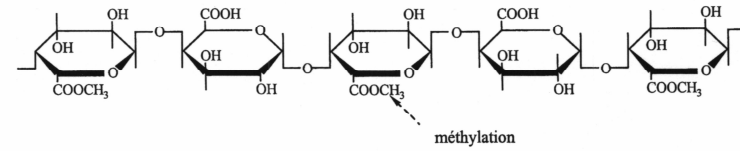


65

## Pectines

polysaccharide d'acide  $\alpha$ D-galacturonique  
partiellement sous forme d'esters méthyliques

### Pectine méthylée (LM ou HM)



Gélfication influencée par le degré de méthylation

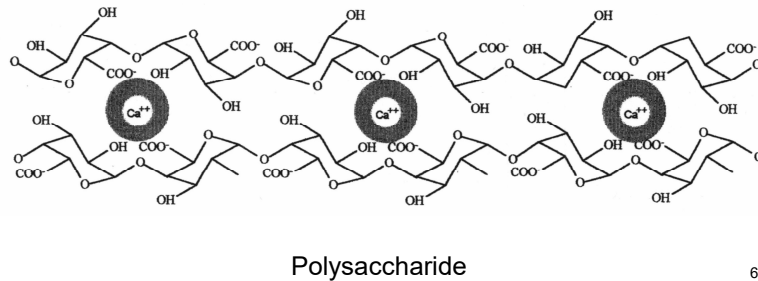
66

## Gélfication ionique

### Pectine LM

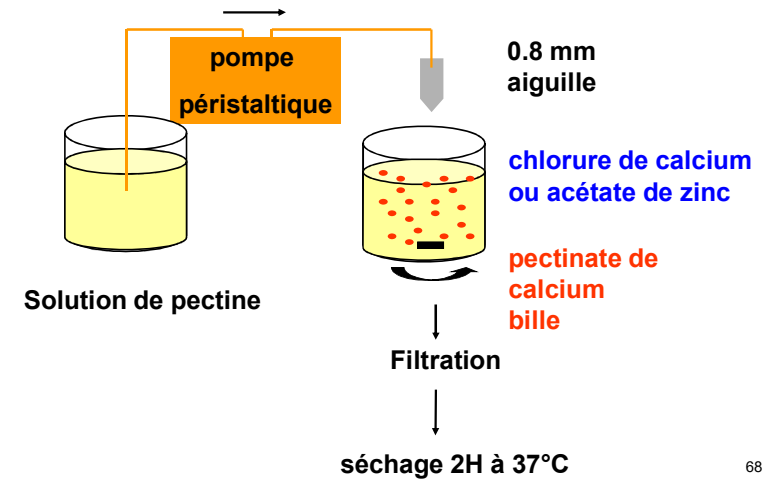
Gélfication ionique en présence de  $\text{Ca}^{2+}$

*Modèle de la « Boîte à œufs »*



67

## Formation de billes de pectine par gélfication ionique

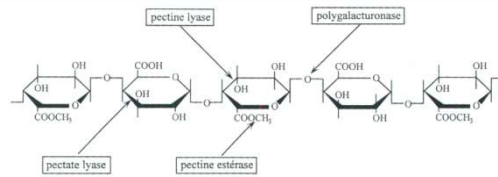


68

## 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