

III.5.5. Les produits minéraux

Des produits minéraux très divers peuvent entrer dans la composition des médicaments pour remplir des rôles particulièrement variés : diluants, ajustement du pH ou de l'isotonie, etc. Citons notamment :

Silice

Il existe de nombreuses formes commerciales de silice. Celles-ci diffèrent plus ou moins entre elles par leurs propriétés physiques qui dépendent de leur mode de préparation mais leur intérêt principal est toujours leur pouvoir adsorbant très élevé.

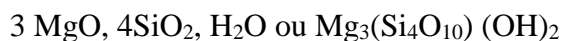
Les différentes formes de silice actuellement utilisées comme excipients sont pour la plupart des silices dites colloïdales auxquelles on donne encore le nom de gels de silice.

Les silices colloïdales sont utilisées en pharmacie, notamment dans :

- Poudres dermatologiques : l'addition d'une silice colloïdale permet l'introduction dans une poudre d'une certaine quantité de solution aqueuse ;
- Comprimés et gélules : la silice colloïdale est très employée comme lubrifiant d'écoulement où elle se montre très efficace ;
- Pommades : les silices colloïdales sont employées pour la propriété qu'elles ont de donner des gels de consistance molle, non seulement avec l'eau mais aussi avec des alcools, des huiles ou des essences ;
- Suppositoires : pour augmenter la viscosité de certaines masses, notamment dans le cas de suppositoires contenant un principe actif en suspension et pour adsorber certains principes actifs ;
- Emulsions et suspensions : comme agents stabilisants.

Talc :

Le talc, encore appelé talc de Venise, est un silicate de magnésium hydraté naturel, contenant une faible proportion de silicate d'aluminium accompagné de traces de fer.



C'est une poudre blanche, onctueuse au toucher, insoluble dans l'eau et inattaquable par les acides. Sa propriété la plus intéressante est son excellent pouvoir lubrifiant dû à sa structure lamellaire.

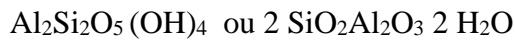
La pharmacopée précise que le talc doit être exempt de fibres microscopiques d'amiante, celles-ci ayant des propriétés cancérogènes.

Le talc est utilisé principalement dans la préparation des poudres, pour usage externe pour son onctuosité au toucher, et des comprimés, pour son pouvoir lubrifiant d'écoulement.

Silicates divers

Kaolin

Le *kaolin lourd* est un silicate hydraté naturel d'aluminium de formule :



Il a, comme le talc, une structure lamellaire.

En tant qu'excipient, il est utilisé notamment comme absorbant dans la fabrication des poudres pour usage interne ou externe et dans celle des comprimés.

Bentonite

La bentonite est une argile naturelle contenant une forte proportion de montmorillonite, silicate d'aluminium dans lequel certains atomes d'aluminium et de silicium peuvent être remplacés par des atomes tels que le fer et le magnésium.

Elle se présente sous forme de poudre blanche ou beige et a la propriété de gonfler dans l'eau, en donnant une masse malléable. Elle est principalement utilisée comme excipients pour pommades et aussi pour stabiliser certaines émulsions ou suspensions.

Silicates de magnésium et d'aluminium

On emploie des silicates complexes de magnésium et d'aluminium qui sont de petits flocons de couleur blanche et qui forment dans l'eau des solutions ou des gels selon la concentration. Ils sont utilisés suivant les qualités comme excipients pour pommades, comme désintégrants dans la fabrication des comprimés ou encore pour stabiliser les émulsions et les suspensions.

Oxyde de titane

L'oxyde de titane TiO_2 se présente comme une poudre blanche impalpable, sans odeur, sans saveur, insoluble dans l'eau et les acides dilués. Il est utilisé principalement comme opacifiant dans la fabrication des enveloppes des capsules et dans l'enrobage des comprimés. Il entre aussi dans la composition de pommades.

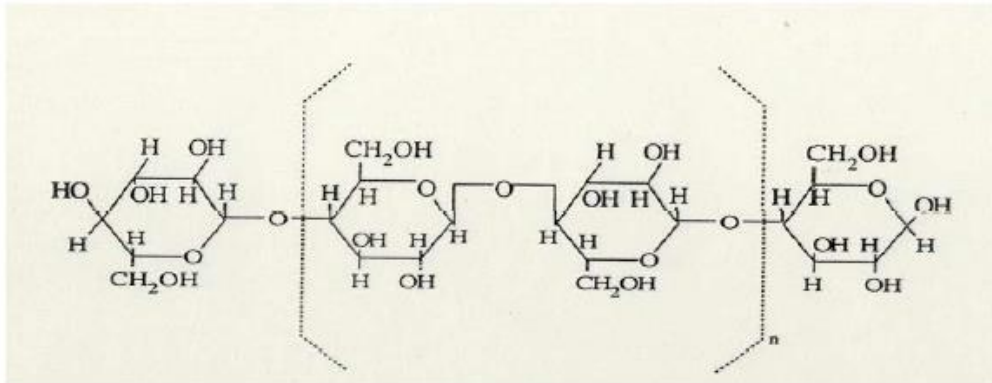
III.5.6. Les macromolécules :

Les celluloses : dérivés glucidiques de masse moléculaire élevée

- Les celluloses sont des polymères naturels obtenus par purification et réduction mécanique de la taille de l'alpha-cellulose issue de plantes fibreuses (ou hydrolyse ménagée d'une cellulose brute).

- Formule chimique empirique : $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$, $n = 500$

- Structure chimique :



- Diluant pour gélules et comprimés : **cellulose microcristalline**
- Diluant pour matrices hydrophiles ;
- Gélifiant dans la fabrication des gels : **Hydroxypropylméthyl cellulose**,
- Agent de désagrégation pour comprimé : **HPMC, HPC, ...**
- Agent d'enrobage : **Ethylcellulose, acétyl phatalate de cellulose**

Méthyl cellulose :

- dans la préparation des émulsions et des suspensions ;
- comme excipient pour pommades : on utilise un gel préparé avec une méthylcellulose à haute viscosité et auquel on a ajouté de la glycérine pour en ralentir la dessiccation, ainsi qu'un antiseptique et un antifongique pour éviter le développement des micro-organismes ;
- dans la fabrication des comprimés : comme liant et comme délitant.

Gommes

Les gommes sont des exsudats de plantes se solidifiant par dessiccation. Leur emploi comme excipient tient de leur propriété à donner avec l'eau des gels, des solutions ou des dispersions colloïdales plus ou moins visqueuses. Trois gommes figurent à la Pharmacopée : la gomme arabique, la gomme adragante, la gomme de Sterculia (ou gomme Karaya). Leur viscosité est différente, mais leur emploi sensiblement identique, notamment en tant qu'épaississant dans diverses préparations. A ces trois gommes officinales, viennent s'ajouter toute une série de polyosides très couramment utilisés, pour les mêmes raisons. Notons entre autres : la gomme Guar ou "Guaranates", les pectines, les alginates, la gélose ou Agar-Agat...

Tableau: Viscosité (en m Pa.s) de quelques solutions ou suspension à 1%

Gomme arabique (à 20%)	50
Méthylcellulose	150
Gomme adragante	200
Carboxyméthylcellulose haute viscosité	1200
Gomme Karaya	1500
Alginate de sodium	2000
Gomme Guar	3000

À la pharmacopée, figurent :

- La gomme Karaya qui gonfle dans l'eau en donnant une gelée épaisse dont la viscosité est beaucoup plus grande que celle de la gomme adragante ;
- La gomme Guar ou « guaranates » dont la viscosité des préparations ne varie pas avec le pH comme dans le cas des autres gommes qui contiennent des carboxyles salifiables;
- La gomme xanthane est un hétéropolysaccharide produit par fermentation d'hydrates de carbone ($C_n(H_2O)_n$) sous l'action de xanthomanes campestris (bactérie);
- L'acide alginique et l'alginate de sodium : ils se présentent en poudre ou granulés qui donnent des solutions ou gels dont la viscosité varie avec le degré de polymérisation et le sel utilisé ;
 - Les carraghénates. Le plus utilisé est le carraghénate de sodium ;
 - La gélose ou Agar-Agar. Elle se présente en petits rubans minces, chiffonnés, blanchâtres et translucides, ou bien en poudre grossière ou granulés. Elle gonfle légèrement dans l'eau froide et beaucoup plus dans l'eau bouillante qui la dissout à la longue ;
 - La dextrine blanche et la maltodextrine.

Applications

- Agent viscosifiant dans les suspensions
- Agent liant dans la fabrication des comprimés
- Diluant et liant dans les comprimés à sucer

Ces composés se rencontrent principalement dans certaines familles : *Fabacées*, *Mimosacées*, *Rosacées*... La plupart des gommes se dissolvent dans l'eau formant des solutions visqueuses et elles précipitent par addition d'éthanol. On les classe en fonction de la nature de l'acide uronique entrant dans leur composition :

- Gommés glucuroniques: gomme arabique
- Gommés galacturoniques: gomme adragante et gomme sterculia

Gomme arabique: Selon la Pharmacopée Européenne « la gomme arabique est l'exsudation gommeuse, durci à l'air, s'écoulant naturellement ou par incision du tronc et des branches d'Acacia senegal (L) Willd et d'autres espèces d'Acacia ». Les Acacia sont de petits arbres épineux des régions subdésertiques d'Afrique. La gomme arabique est un polysaccharide acide de poids moléculaire élevé. Elle a des propriétés émoullientes et béchiques, elle est très utilisée en pharmacie comme excipient, elle est incompatible avec les phénols (thymol, eugénol, morphine...) du à la présence d'oxydase.



On l'utilise :

- dans la préparation des émulsions et des suspensions : par la viscosité qu'elle confère à la phase aqueuse, la gomme arabique stabilise les suspensions et les émulsions *L/H* ; Les émulsions obtenues supportent des pH de 2 à 10 mais sont détruites en milieu trop alcalin.
- dans la fabrication des comprimés comme liant et comme délitant (grâce à son pouvoir de gonfler dans l'eau) ;
- dans l'enrobage pour que celui-ci adhère au comprimé ;
- dans la préparation des pâtes officinales et en confiserie : pour son pouvoir épaississant, son pouvoir liant et son aptitude à empêcher la cristallisation du sucre ;
- dans la préparation de tablettes, pilules, granules, mucilages potions, certaines crèmes dermiques, etc.
- La gomme arabique est incompatible avec différentes substances dont l'alcool fort et les savons alcalins (ions Ca et Mg).

Gomme adragante: Selon la Pharmacopée Européenne « la gomme adragante est l'exsudation gommeuse, durci à l'air, s'écoulant naturellement ou par incision du tronc et des branches d'Astragalus gummifer ». L'Astragalus est un sous arbrisseau très épineux des montagnes d'Asie occidentale. Elle est constituée à 30% de la tragacanthine (un polysaccharide acide qui libère par hydrolyse de l'acide galacturonique, du fucose et du xylose) et à 70% de la bassorine (un polysaccharide complexe formé d'acide polyméthoxylé). Elle présente les mêmes propriétés que la gomme arabique, mais son pouvoir émulsionnant est supérieur. Elle est utilisée en association avec la gomme arabique plutôt que seule.



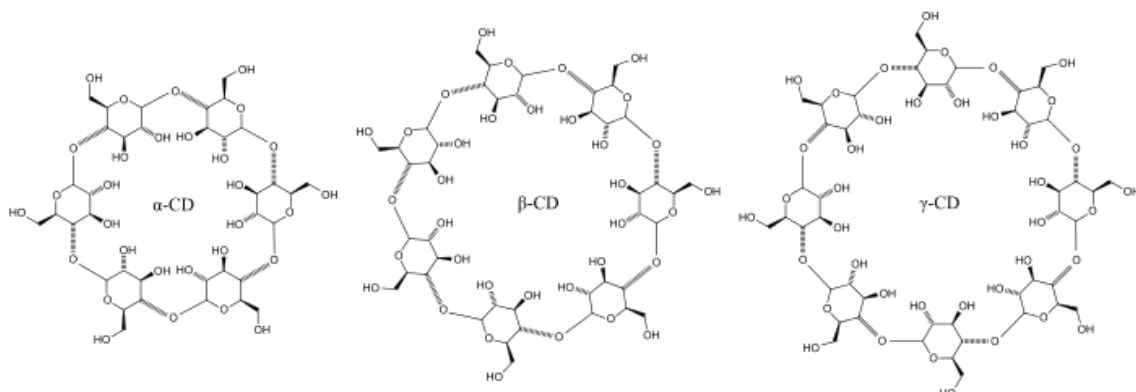
Gomme de Sterculia: Le gomme de Sterculia est «le produit durci à l'air, s'écoulant naturellement ou par incision du tronçet des branches de Sterculiaurens et de. Elle est formée de l'acide galacturonique + rhamnose + galactose + acide glucuronique. C'est un succédané de la gomme adragante, elle est employé comme laxative et dans les régimes amaigrissants.



Cyclodextrines

À la pharmacopée sont inscrites les *alfacyclodextrines* (α CD) et les *bétacyclodextrines* (β CD). Ce sont des oligosaccharides cycliques présentant une cavité interne hydrophobe, en raison de la présence de groupements glucidiques des unités de glucopyranose, et une partie externe hydrophile, grâce aux groupements hydroxyles de ces mêmes unités.

Les cyclodextrines sont utilisées comme solubilisants de substances peu hydrosolubles capables d'être incluses dans les cavités hydrophobes.



Protéines

Gélatine

« La gélatine est un mélange de nature protéique obtenu par hydrolyse acide partielle (type A : n'est utilisable qu'en milieu acide) ou hydrolyse alcaline partielle (type B : est utilisable à pH voisin de la neutralité) du collagène animal. Elle peut être constituée par un mélange des deux types. » Cette définition explique que le nom de gélatine peut couvrir une gamme de produits aux propriétés différentes.

Caractères

La gélatine se présente en poudre plus au moins fine incolore ou jaune pâle, elle gonfle au contact de l'eau froide, soluble dans l'eau chaude mais insoluble dans la plupart des solvants organiques.

La gélatine, stable en atmosphère sèche, doit être conservée à l'abri de l'humidité, car absorbant facilement la vapeur d'eau, elle peut être envahie par des éléments microbiens.

Propriétés galénique

- Comme liant dans la fabrication des comprimés.
- Comme stabilisant dans les émulsions L/H et les suspensions.
- Constituant de la paroi des capsules et des gélules (après addition de glycérine pour lui conférer une certaine souplesse)

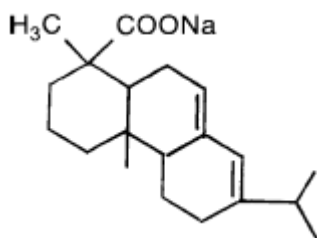
La caséine : C'est une holoprotéine dont la composition varie suivant son origine. En pharmacie galénique, on utilise surtout la caséine du lait, comme stabilisant dans la préparation de certaines émulsions.

III.5.7. Surfactifs

Les surfactifs (agents de surface ou tensio-actifs) sont des corps amphiphiles caractérisés par la présence dans leur molécule de deux parties : l'une hydrophile ou polaire et l'autre lipophile ou apolaire. En présence de deux phases liquides non miscibles, l'une aqueuse, l'autre huileuse, ils viennent se placer à l'interface où ils s'orientent de telle sorte que la partie hydrophile se trouve dans l'eau et la partie lipophile dans l'huile.

En pharmacie galénique, ils sont employés notamment comme émulsionnants (ou émulsifiants), agents de suspension, solubilisants, mouillants, moussants ou détergents.

Savons d'acides diterpéniques : Exemple : abiétate de sodium (*L/H*).



2- Dérivés sulfatés

Sels de sodium d'esters sulfuriques d'alcools gras. Ils répondent à la formule générale :



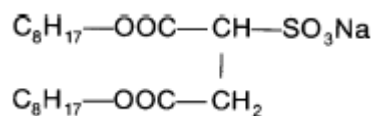
3- Dérivés sulfonés

Corps de formule générale :



Exemples :

Diocrylsulfosuccinate de sodium :

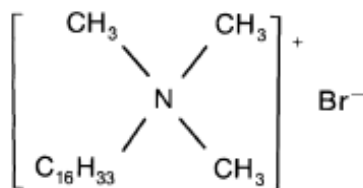


a-2- Surfactifs cationiques

Surfactifs s'ionisant dans l'eau et à cation volumineux (*L/H*).

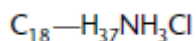
1. Sels d'ammoniums quaternaires

Exemple : bromure de cétyltriméthylammonium



Sels d'amines

Exemple : chlorhydrate d'octadécylamine



Balance hydrophile-lipophile (HLB)

En dehors de la classification chimique des surfactifs, différents modes de classification rendant compte de leur degré de lipophilie ou d'hydrophilie ont été proposés. Actuellement, la classification selon le « HLB » semble la plus universellement utilisée. Elle permet, dans une certaine mesure, de prévoir le domaine d'utilisation de chaque surfactif.

Définition

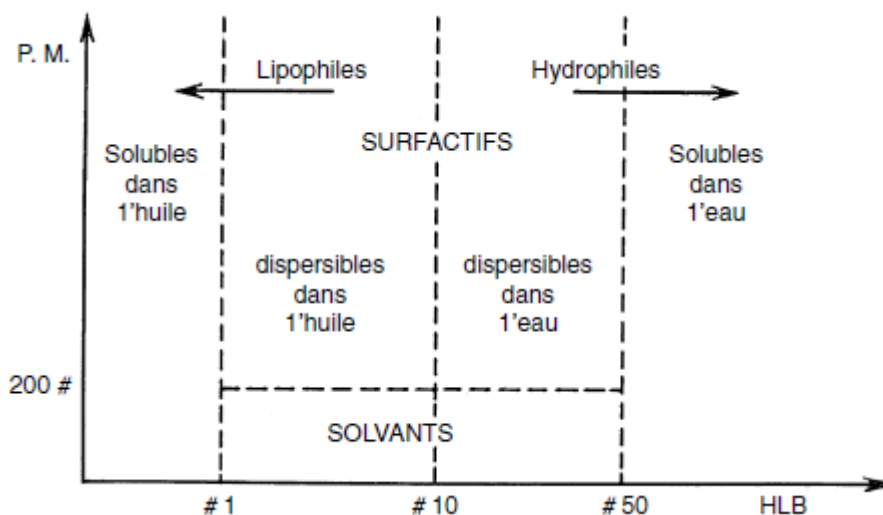
La balance hydrophile–lipophile d'un surfactif ou HLB est un système de classification des surfactifs mis au point par Griffin. La valeur du HLB d'un surfactif est une fonction directe de l'importance de la partie hydrophile dans sa molécule.

Elle est élevée lorsque la fraction hydrophile est prédominante. Elle est faible si la molécule est plus lipophile qu'hydrophile

Tableau : HLB de quelques surfactifs :

Trioléate de sorbitan (span 85)	1,8
Monostéarate de glycérol	3,8
Monostéarate de sorbitan (span 60)	4,7
Monolaurate de sorbitan (span 20)	8,6
Monostéarate de macrogol 400	11,6
Oléate de triéthanolamine	12
Polysorbate 80	14,9
Polysorbate 60	15
Polysorbate 20	16,7
Oléate de sodium	18
Laurylsulfate de sodium	40

La figure suivante permet de situer les surfactifs par rapport aux autres substances chimiques. Les surfactifs ont un PM > 200 et un HLB compris entre 1 et 50 (chiffres approximatifs). Les substances dont le PM est < 200 ont des molécules trop petites pour qu'il y ait deux pôles hydrophile et lipophile bien séparés. Les substances de HLB inférieur à 1 ou supérieur à 50 sont soit trop solubles dans les huiles, soit trop solubles dans l'eau, pour avoir des propriétés surfactives.



Intérêt du HLB

Sa connaissance facilite le choix d'un surfactif au moment de l'emploi. Très approximativement, en effet, on peut admettre les domaines d'utilisation suivants selon le HLB:

- émulsionnants *H/L* 3 à 6 ;
- mouillants 7 à 9 ;
- antimoussants < 8 (surtout 1,5 à 3) ;
- émulsionnants *L/H* 8 à 18 ;
- détergents 13 à 15 ;
- solubilisants 15 à 18.

En dehors de l'intérêt des surfactifs en pharmacie galénique, il est important de noter leurs effets thérapeutiques possibles :

- Certains d'entre eux sont utilisés comme antiseptiques en application sur la peau, les tissus et les muqueuses et comme désinfectants pour le matériel chirurgical. Il s'agit surtout des surfactifs cationiques qui mouillent bien les surfaces tissulaires et ont de plus des propriétés détergentes et émulsionnantes ;
- Introduits dans un médicament, ils peuvent modifier la vitesse de pénétration des principes actifs à travers la peau et les muqueuses et par là influencer la vitesse et la durée de l'effet thérapeutique ainsi que la toxicité. Cela est vrai pour différentes formes pharmaceutiques: collyres, pommades, suppositoires, comprimés, etc. Dans certains cas, ils peuvent augmenter l'efficacité d'un médicament, mais l'effet inverse est aussi possible d'où des précautions à prendre dans leur utilisation.