HAL
open science

Changement de statut de médicament à complément alimentaire : réglementation et reformulation galénique : exemple de solutions et émulsions pour usage oral

Anthony Bussière

To cite this version:

Anthony Bussière. Changement de statut de médicament à complément alimentaire : réglementation et reformulation galénique : exemple de solutions et émulsions pour usage oral. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-01954623

HAL Id: dumas-01954623

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01954623v1

Submitted on 13 Dec 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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Exclu du prêt

Ex.1

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

ANNEE : 2011

N° 7009

Changement de statut de Médicament à Complément alimentaire : Réglementation et Reformulation galénique Exemple de solutions et émulsions pour usage oral

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Anthony BUSSIÈRE
[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le : 20-04-2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Mme Annick VILLET, Maître de conférences en Chimie Analytique.....Président du jury
Mr Denis WOUESSIDJEWE, Professeur de Pharmacotechnie.....Directeur de thèse
Mlle Marylène FAYET, Pharmacien industriel - Chef de projet Formulation...Membre du jury
Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de conférences en Droit Pharmaceutique.....
.....Membre du jury

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE - PHARMACIE

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Je remercie Madame Annick VILLET, maître de conférences en Chimie Analytique, pour sa disponibilité auprès des étudiants, ainsi que pour avoir accepté la responsabilité de Président de Thèse.

Je remercie Monsieur Denis WOUESSIDJEWE, professeur de Pharmacotechnie, pour m'avoir donné le goût de la galénique au cours de ses enseignements, ainsi que pour l'intérêt qu'il a manifesté pour mon travail. Je lui adresse également mes remerciements pour avoir accepté la mission et la responsabilité de Directeur de thèse.

Je remercie Madame Martine DELETRAZ-DELPORTE, maître de conférences en Droit Pharmaceutique, pour sa disponibilité auprès des étudiants, son aimable compréhension et pour avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je remercie Mademoiselle Marylène FAYET, chef de projet en Formulation, pour m'avoir accordé sa confiance en m'accueillant au sein du service galénique des laboratoires Bayer Santé Familiale pour mon stage de 6ème année industrielle. Je la remercie également pour m'avoir encadré et encouragé tout au long de cette riche expérience. Son soutien m'a été très précieux, qu'elle soit assurée de ma profonde reconnaissance. Je la remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury.

A l'équipe galénique de Bayer Santé Familiale (Gaillard, Haute-Savoie)

Mes remerciements vont également à toute l'équipe galénique dans laquelle j'ai été accueillie pour m'avoir fait bénéficier de son savoir-faire et de ses connaissances « du terrain », ainsi que pour l'environnement de travail chaleureux qu'elle a su créer. Je suis heureux de remercier Corinne, Sandrine, Élise, Arnaud, Nesrine, David, Hélène, Laetitia, et Taous, ainsi que toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à mon travail.

Je remercie également les autres stagiaires qui m'ont accompagné pendant toute la durée de mon stage : Aïda, Marlène, Malek, Axelle, Ziyed, Pierre, Max, Norberto, Noémie, Déborah et Claire.

A ma famille et à mes amis

Merci à mes parents de m'avoir donné la force et le soutien dont j'avais besoin au cours de ces années d'études, ainsi que pour leur confiance et leur amour qui m'ont encouragé à toujours aller plus loin.

Merci à Frédéric, mon frère, pour ses encouragements (sa fausse moquerie), ainsi que pour son exemple de mode de vie « à instabilité volontaire » me faisant garder à l'esprit que rien n'ait jamais acquis.

Merci à mes grands-parents qui ont toujours une pensée affective pour moi, et qui ont chacun une approche bien à eux des médicaments.

Merci à ceux à qui j'associe des moments mémorables au cours de ces années d'études, que ce soit sur le banc des amphis (Anne-Claire, Audrey, Christelle, Jean), ou autour d'une guitare ou d'un ballon de basket (Pascal, Matthieu, Nicolas, Romain, Emma, Jean-Baptiste, Guillaume).

Merci à JB, Steeve et Thomas, pour avoir partagé cette dernière année d'études parisienne, ainsi que pour nos fervents « débats », ou plutôt interrogations, sur l'industrie pharmaceutique.

Merci à Edward, Émilie, Yann, Claire, Nathalie, Amandine et Pierre-Marie pour leur amitié et leurs encouragements.

Merci à Eugénie pour son aide et ses conseils éclairés, son sourire et son amour, et pour avoir accepté mon « forfait thèse : soirs et week-ends » pendant ces derniers mois.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS 1

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES 9

INTRODUCTION 12

Partie 1. RÈGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS ET COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES : CHANGEMENT DE STATUT 14

I. Considérations autour du médicament 16

I.1. Définition 16

I.2. Mise sur le marché 16

I.3. Communication 18

I.3.1. Communication auprès des professionnels de santé 19

I.3.2. Communication auprès du public 21

II. Considérations autour du complément alimentaire 22

II.1. Définition 22

II.2. Mise sur le marché 23

II.3. Spécificités du complément alimentaire 26

II.3.1. Ingrédients et additifs 26

II.3.1.1. Les ingrédients 26

II.3.1.2. Les additifs 29

II.3.2. Les allégations 29

II.3.3. La nutrivigilance 31

II.4. Communication 31

II.4.1. Communication auprès des professionnels de santé 31

II.4.2. Communication auprès du public 32

III. Changement de statut : intérêts et démarches à suivre 34

III.1. Démarches à suivre 34

III.2. Intérêts du changement de statut de médicament à celui de complément alimentaire 35

Partie 2. APPROCHES GALÉNIQUES DE LA REFORMULATION APPLIQUÉES AUX SOLUTIONS ET ÉMULSIONS POUR USAGE ORAL 39

I. Les solutions 41

I.1. Généralités 41

I.2. Les solvants 41

I.3. Fabrication des solutions 43

II. Les émulsions 46

II.1. Généralités 46

II.1.1. Instabilité des émulsions 47

II.1.2. Aspect des émulsions 51

II.2. Les tensioactifs 51

II.2.1. Les tensioactifs synthétiques 53

II.2.1.1. Les tensioactifs ioniques 53

II.2.1.2. Les tensioactifs non-ioniques 54

II.2.2. Les tensioactifs naturels 55

II.3. Procédés d'émulsification 56

II.4. Les microémulsions 58

III. La solubilisation 60

III.1. La solubilité 60

III 2. Interactions solvant/soluté 61

III.3. Les paramètres de solubilisation 62

IV. Considérations galéniques au cours du changement de statut médicament - complément alimentaire 64

IV.1. Approches pour améliorer la solubilité des substances solides en milieu aqueux 64

IV.1.1. L'utilisation de co-solvants 65

IV.1.2. La réduction de la taille des particules à solubiliser 66

IV.1.3. L'hydrotropie 67

IV.1.4. L'ajustement de pH 67

IV.1.5. Les cyclodextrines 69

IV.1.6. La solubilisation micellaire 70

IV.2. La conservation antimicrobienne 72

IV.2.1. Définition et évaluation 72

IV.2.2. Les conservateurs autorisés dans les compléments alimentaires 73

IV.2.3. Le choix des conservateurs 74

IV.3. Aromatisation et édulcoration des préparations liquides pour usage oral 76

IV.3.1 Le goût 76

IV.3.2. Les langues électroniques 77

IV.3.3. Aromatisation 78

IV.3.4. Édulcoration 82

Partie 3. EXEMPLE DE REFORMULATION D'UNE PRÉPARATION LIQUIDE MULTIVITAMINÉE POUR USAGE ORAL 86

I. Essais d'émulsification 89

I.1. Formule du produit 89

I.2. Essais préliminaires 90

I.3. Essais d'émulsification - Méthodes 91

I.4. Résultats 98

I.5. Commentaires 102

II. Essais d'aromatisation et d'édulcoration 105

II.1. Méthodes 105

II.1.1. Aromatisation 105

II.1.2. Édulcoration 107

II.2. Résultats 108

II.2.1. Aromatisation 108

II.2.2. Édulcoration 110

II.3. Commentaires 111

III. Fabrication 113

III.1. Équipement 113

III.2. Mode opératoire 114

DISCUSSION 120

CONCLUSION 134

BIBLIOGRAPHIE 136

LISTE DES ANNEXES 145

Annexe 1

Annexe 2

Serment des Apothicaires

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

- Tableau 1. Exemples de mobiles d'agitation employés pour la fabrication de solution [35].
- Tableau 2. Exemples de mobiles d'agitation employés pour la fabrication [35].
- Tableau 3. Sorbates et benzoates : conservateurs autorisés à être introduits dans les compléments alimentaires liquides [66].
- Tableau 4. Essais d'émulsification - Essais couvrant une large gamme de HLB à l'aide de différentes qualités et quantités de tensioactifs.
- Tableau 5. Essais couvrant une gamme restreinte de HLB à l'aide de différentes qualités et quantités de tensioactifs.
- Tableau 6. Résultats des préparations obtenues au cours des essais d'émulsification.
- Tableau 7. Résultats du vieillissement accéléré.
- Tableau 8. Résultats des mesures de viscosité au cours du temps réalisées à l'aide du viscosimètre rotatif à cylindre coaxial Mettler® RM180 Rheomat.
- Tableau 9. Pouvoir sucrant effectif des édulcorants intenses utilisés à leurs concentrations maximales autorisées dans les compléments alimentaires liquides.
- Tableau 10. Essais d'aromatisation (familles d'arômes) - Résultats.
- Tableau 11. Essais d'aromatisation (associations d'arômes) - Résultats.
- Tableau 12. Essais d'édulcoration sur produits aromatisés - Résultats.
- Tableau 13. Essais d'édulcoration sur produits aromatisés - Résultats.

- Figure 1. Proportion entre débit de pompage et turbulence suivant le mobile d'agitation [35].
- Figure 2. Comportement des molécules au sein d'un liquide [12].
- Figure 3. Représentation schématique des différents phénomènes de déstabilisation des émulsions [41].
- Figure 4. Représentation schématique d'un tensioactif [20].
- Figure 5. Molécules de tensioactif à une interface air/eau (ou huile/eau) [20].

❖ Figure 6. Cisaillement d'une goutte par deux veines de liquides en mouvement l'une par rapport à l'autre, suivi de la formation de gouttelettes par effet Rayleigh [38].

❖ Figure 7. Diagramme de phase théorique d'un système eau-huile-surfactif [26].

❖ Figure 8. Représentation schématique de la structure spatiale d'une molécule de cyclodextrine [21].

❖ Figure 9. Représentation schématique de l'équilibre réversible « monomères de tensioactifs- micelles » [34].

❖ Figure 10. Représentation schématique des micelles [27].

❖ Figure 11. Illustration des propriétés physiques des tensioactifs variant avec leur concentration [29].

❖ Figure 12. Représentation schématique des zones gustatives de la langue [97].

❖ Figure 13. Arômes permettant de masquer certains goûts déplaisants des produits pharmaceutiques [3].

❖ Figure 14. Profils d'intensité de la saveur sucrée pour le saccharose, l'aspartame et le sucralose au cours du temps [92].

❖ Figure 15. *Flow-chart* – Fabrication des émulsions.

❖ Figure 16. Résultats des observations réalisées à l'aide du microscope optique Axioplan Zeiss®.

❖ Figure 17. Courbes d'écoulement et courbes de viscosité réalisées à l'aide du viscosimètre rotatif à cylindre coaxial Mettler® RM180 Rheomat.

❖ Figure 18. Représentation schématique du profil gustatif du produit initial.

❖ Figure 19. Représentation schématique du profil gustatif souhaité pour le produit fini.

❖ Figure 20. Vue d'ensemble du Krieger® MMU 20.

❖ Figure 21. Schéma de la cuve de mélange du Krieger® MMU 20 [89].

❖ Figure 22. *Flow-chart* – Fabrication du complément alimentaire multivitaminé.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, le marché du complément alimentaire est en pleine croissance, de par la demande de la population qui s'intéresse de plus en plus à sa santé et à son bien-être, et du fait des industries pharmaceutiques qui souhaitent investir ce marché. En effet, le développement d'un nouveau complément alimentaire a l'avantage d'être moins long et moins coûteux qu'un médicament. C'est pourquoi, certaines industries pharmaceutiques envisagent parfois le changement de statut de leurs formes orales pharmaceutiques en celui de complément alimentaire.

Le passage du statut de médicament à celui de complément alimentaire doit prendre en compte la réglementation en vigueur. En effet, celle-ci est différente pour ces deux types de produits, et oblige souvent le fabricant à faire des choix de formulation différents de ceux du médicament d'origine. On parle alors de reformulation lorsque la forme et/ou la composition de la forme galénique doivent être modifiées.

Pour débuter, nous étudierons les législations européennes et françaises relatives aux médicaments et aux compléments alimentaires. Nous verrons comment le changement de statut peut alors être envisagé du point de vue réglementaire.
Ensuite, nous aborderons les aspects galéniques de la reformulation en s'intéressant aux préparations orales sous forme liquides, en nous focalisant sur les solutions et les émulsions.
Ceci sera enfin illustré par un travail expérimental de reformulation d'une spécialité médicamenteuse en complément alimentaire.

Partie 1. RÈGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS ET COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES : CHANGEMENT DE STATUT

Partie 1. RÈGLEMENTATION DES MÉDICAMENTS ET COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES : CHANGEMENT DE STATUT

La différence entre un complément alimentaire et un médicament est parfois difficile à établir du fait de leur composition ou encore de leur forme galénique et voie d'administration qui peuvent être similaires. Il existe cependant une différence majeure : la réglementation qui s'applique diffère s'il s'agit d'un médicament ou d'un complément alimentaire. Elle concerne les étapes de mise sur le marché, de la formulation à la commercialisation, ainsi que les modalités de communications autour des produits auprès des professionnels de santé et du public.

Lorsqu'un médicament devient un complément alimentaire, on parle de « *switch* médicament - complément alimentaire », de l'anglais « *switch* » qui signifie « changement, revirement ». Un *switch* réglementaire est ainsi à opérer et peut avoir diverses conséquences, notamment une modification de l'environnement économique. Ainsi, nous évoquerons les motivations que les industries pharmaceutiques retiennent pour justifier un tel *switch*.

I. Considérations autour du médicament

I.1. Définition

On entend par **médicament** : *Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ; ou Toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou pouvant lui être administrée en vue soit de restaurer, de corriger ou de modifier des fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique, soit d'établir un diagnostic médical.* (Directive européenne 2001/83/CE [68] modifiée par la directive européenne 2004/27/CE [71]).

Les médicaments sont composés d'un ou plusieurs **principes actifs** (PA) assurant l'action thérapeutique, et d'**excipient(s)** dont la fonction est de faciliter l'administration de ce principe actif chez le **patient**.
Les médicaments peuvent être administrés par différentes voies (entérale, parentérale, pulmonaire, nasale, cutanée, rectale, vaginale, oculaire).

I.2. Mise sur le marché

Le processus de développement d'un nouveau médicament peut être présenté de la façon suivante :

La première phase du cycle de vie du médicament est la phase de *recherche & développement* qui dure généralement de 8 à 10 ans. Elle débute par la recherche de nouvelles molécules actives lorsque de nouveaux besoins thérapeutiques sont définis. L'obtention d'un PA (par extraction, synthèse, etc.) aboutit à la réalisation d'essais thérapeutiques : d'abord des essais précliniques ont lieu chez l'animal, ensuite des études cliniques sont réalisées chez l'homme. Ces études ont pour buts de mettre en évidence et de vérifier les propriétés de la molécule active, ainsi que son efficacité et sa sécurité d'emploi.

L'étape de formulation galénique du principe actif consiste en l'élaboration de la forme

pharmaceutique à l'aide d'excipients. Le produit réalisé est enfin soumis à un développement industriel en vue d'être fabriqué à grande échelle. A ce niveau-là, les étapes de formulation et de développement industriel doivent être effectuées selon les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication) qui constituent la référence opposable de qualité pour les médicaments à usage humain (ou vétérinaire), et qui sont suivies par l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé) lors de ses inspections. On entend par « bonnes pratiques de fabrication » les éléments d'assurance qualité qui garantissent la fabrication et le contrôle des médicaments de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi (Directive 2003/94/CE transposée en droit français par l'AFSSAPS [46]). Le guide des BPF intègre les notions de :

- Gestion de la qualité : assurance de la qualité, revue qualité ;
- Personnel : postes, formation, hygiène du personnel ;
- Locaux et matériels : zones de protection, de stockage ;
- Documentation : spécifications, formule et instruction de fabrication, instructions de conditionnement, dossier de fabrication de lot ;
- Production : prévention des contaminations croisées, validation, matières premières, produits finis, produits refusés ;
- Contrôle de la qualité : échantillonnage, contrôle, suivi de la stabilité ;
- Fabrication et analyse en sous-traitance ;
- Réclamations et rappels de médicaments ;
- Auto-inspection.

Ainsi, la conformité du médicament aux exigences de production est garantie à tout moment de ce processus et assure la qualité du produit fini.

Une fois les paramètres de production validés et maîtrisés, des études de stabilité sont réalisées et justifient la durée de conservation de la préparation. Le produit peut enfin être soumis aux autorités compétentes afin d'être évalué. La phase de *demande d'autorisation* dure entre 1 et 3 ans et correspond au dépôt d'un dossier de demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM) au niveau européen auprès de l'EMA (*ou* EMEA, European Agency for the Evaluation of Medical products) pour une procédure centralisée, ou au niveau national, par exemple auprès de l'AFSSAPS (procédure nationale). Le dossier de demande d'AMM se compose de justifications pharmaceutiques (galénique et analytique),

toxicologiques, pharmacologiques et cliniques du produit.

Pour la France, si l'exploitant souhaite que le médicament à mettre sur le marché soit pris en charge par la Sécurité Sociale ou qu'il soit disponible en milieu hospitalier, le dossier est également déposé à la Commission de Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé) qui donnera son avis sur le SMR (Service Médical Rendu) puis sur l'ASMR (Amélioration du service Médical Rendu). L'ASMR est évaluée à partir des données et résultats des études cliniques. Si l'avis est favorable, le taux de remboursement est défini, et le prix de vente du médicament est convenu par convention par le CEPS (Comité Économique des Produits de Santé) et les industries pharmaceutiques, en tenant compte du prix des autres médicaments à même visée thérapeutique et du volume de ventes prévu (Loi n° 98-1194 [57]).

I.3. Communication

« On entend par **publicité pour les médicaments** à usage humain toute forme d'information, y compris le démarchage, de prospection ou d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente ou la consommation de ces médicaments [...] » (Article L5122-1 du CSP[1] [49]).

Toute communication auprès des professionnels de santé est autorisée, que le médicament soit soumis à prescription ou non, remboursé ou non.

Lorsqu'il s'agit d'un médicament remboursable ou soumis à prescription médicale, aucune publicité auprès du patient n'est autorisée (Article L5122-6 du CSP [51]), exceptée pour les vaccins et les médicaments de sevrage tabagique en raison de leur intérêt particulier pour la santé publique (Article L5121-2 du CSP [48]). Pour les médicaments qui ne sont ni remboursables ni soumis à prescription médicale, la publicité auprès du public est cependant autorisée (généralement au travers des magazines de santé et de la télévision) mais, nous le verrons plus loin, est malgré tout très réglementée.

Le contrôle de la publicité est un outil essentiel pour favoriser le bon usage des médicaments et cette démarche s'inscrit dans une finalité de santé publique. Ce contrôle est

[1] CSP : Code de la santé publique.

réalisé par l'AFSSAPS qui s'assure que les messages promotionnels délivrés par l'industrie pharmaceutique aux prescripteurs et aux patients ne sont pas trompeurs, et ne présentent pas de danger pour la santé publique. La publicité est également accompagnée d'un message de prudence et incite à consulter un médecin en cas de persistance des symptômes. Il s'agit aussi de veiller à ce que les messages présentent les produits de manière objective, dans le respect des informations qui figurent dans l'AMM et dans le RCP[2], en prenant en compte l'état de la connaissance scientifique et médicale sur le produit et ses effets.

La publicité est placée sous le contrôle du pharmacien responsable de l'entreprise pharmaceutique, qui s'assure notamment de la validité scientifique des informations diffusées.

I.3.1. Communication auprès des professionnels de santé

La communication auprès des professionnels de santé est autorisée, que le médicament soit soumis à prescription ou non, remboursé ou non.

La publicité destinée aux professionnels de santé est contrôlée par l'AFSSAPS, *a posteriori* de la commercialisation du médicament. L'Agence édite des recommandations à destination des industriels pour leur permettre d'élaborer des messages publicitaires en conformité avec les exigences en matière de bon usage du médicament.

La publicité *comparative* de médicaments à destination des professionnels de santé est possible. Elle peut concerner deux produits ou plus, sous leur nom de marque, sous leurs DCI[3] lorsque la marque est identifiable, qu'il s'agisse de produits de même classe pharmacothérapeutique ou, plus généralement de produits de classes chimiques différentes mais à même visée thérapeutique. La thérapeutique non médicamenteuse n'est pas exclue du champ d'application. La comparaison doit être la plus exhaustive possible sans privilégier exclusivement les éléments favorables. Afin d'être objective, la comparaison doit porter sur des caractéristiques essentielles, significatives, pertinentes et vérifiables. Les études réalisées

[2] RCP : Résumé des caractéristiques du produit (composition, indications thérapeutiques, posologie, mode d'administration, effets indésirables, etc.)

[3] DCI : Dénomination commune internationale. C'est le nom du principe actif que le médicament contient.

pour le dépôt d'AMM peuvent être utilisées pour une publicité comparative, et il est également possible de réaliser d'autres études à condition d'entrer dans le champ des indications thérapeutiques. Enfin, la comparaison stricte des prix est possible, ainsi que la comparaison du coût de traitement qui est plus pertinente pour le prescripteur.

Au plan mondial, le réseau internet occupe une place croissante dans les activités des entreprises et joue un rôle de plus en plus important dans leur communication. Les entreprises pharmaceutiques établies en France peuvent bien entendu utiliser ce support de communication (sites web, bandeaux publicitaires,...), dans le respect du code de la santé publique, et plus particulièrement des dispositions régissant la publicité en faveur des médicaments, dont fait partie la « charte pour la communication sur internet des entreprises pharmaceutiques » [80]. Comme tout autre support de publicité, les pages internet publiées ainsi que les campagnes menées par *e-mailing* doivent faire l'objet d'un dépôt (ou d'une demande de visa GP si la publicité est destinée au public) auprès de l'AFSSAPS. La charte recommande par exemple que le site internet soit conçu de telle sorte que l'on puisse distinguer la partie promotionnelle de la partie information et services. C'est pourquoi les publicités sur internet réservées à des professionnels de santé sont soumises à des restrictions d'accès (identifiant, mot de passe).

Les délégués ou visiteurs médicaux exercent un rôle important dans la promotion des médicaments. La *visite médicale* correspond à toute présentation verbale d'un médicament (par les délégués médicaux autorisés) auprès des prescripteurs médicaux, et doit être accompagnée de la remise des mentions légales et des avis les plus récents de l'AFSSAPS (Article R5122-11 du CSP [53], [60]). La *visite pharmaceutique* correspond quant à elle à la présentation d'un médicament auprès des pharmaciens.

Des échantillons gratuits de médicaments peuvent être remis aux personnes habilitées à prescrire ou à dispenser des médicaments dans certaines conditions. Pour chaque médicament (hors psychotropes et stupéfiants), chaque fourniture d'échantillons doit répondre à une demande écrite, datée et signée, émanant du destinataire, et il ne peut être remis qu'un nombre restreint d'échantillons, dans la limite de dix par an et par destinataire (Article R5122-17, CSP [54]). Toutefois, il est mentionnée également dans le Code de la santé publique qu'il est interdit pour les membres des professions médicales de recevoir des avantages en nature

ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises (Article L4113-6 du CSP [47]).

I.3.2. Communication auprès du public

Pour les médicaments qui ne sont ni remboursables ni soumis à prescription médicale, la communication auprès du public est autorisée.

La publicité destinée au public (sur lieux de vente, annonces presse ou télévisée...) est contrôlée par l'AFSSAPS, *a priori* de la commercialisation du médicament. Elle est permise par la délivrance d'un visa, dénommé visa GP (pour Grand Public) ou visa de publicité (Article L5122-8 du CSP [52]). L'obtention de ce visa peut être relativement longue, de trois mois à un an comme le précise un rapport d'information du Sénat [88]. Autrement dit pour un médicament, l'industriel souhaitant faire de la publicité le plus rapidement possible auprès du public doit faire preuve de réactivité et d'anticipation en transmettant à l'Agence son programme de publicité au plus tôt.

D'après l'article R5122-4 du CSP [50], la publicité à destination du public pour un médicament ne peut comporter aucun élément qui suggérerait que l'effet du médicament est assuré, qu'il est sans effets indésirables, et surtout qu'il est supérieur ou égal à celui d'un autre traitement ou médicament. La publicité comparative de médicaments est donc interdite auprès du public.

De plus, la distribution d'échantillon de médicament est interdite auprès du public (Loi n°94-43 [56] et directive européenne 2001/83/CE [68]).

II. Considérations autour du complément alimentaire

II.1. Définition

On entend par **Complément alimentaire** : *Les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments [vitamines, minéraux] ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* (Directive européenne 2002/46/CE [69]).

Bien qu'une première définition ait été donnée en France en 1996, la notion de complément alimentaire est relativement récente. Elle a été définie par la directive européenne 2002/46/CE [69], transposée en droit français par le décret n°2006-352 [59].

De par leur statut, les compléments alimentaires sont des formes qui ne peuvent être administrées chez le **consommateur** que par **voie orale**.

Appartenant à la catégorie des **denrées alimentaires**, on parlera des composants des compléments alimentaires comme étant des **ingrédients** et des **additifs**, plutôt que de principes actifs et d'excipients comme pour le médicament.

Les compléments alimentaires sont distincts des *produits de diététique* qui sont destinés à une catégorie spécifique de personne et qui constituent une alimentation en soi. Les compléments alimentaires ont pour vocation de s'ajouter à l'alimentation pour la compléter.

Dans la définition du complément alimentaire donnée ci-dessus, il est question d' « effets physiologiques », et dans celle du médicament on parle de « fonctions physiologiques ». Afin de bien distinguer ces deux types de produits, selon le Comité de Santé Publique Européen [84], il faut considérer que les compléments alimentaires

maintiennent, *supportent* ou *optimisent* les fonctions physiologiques, et non pas qu'ils les *restaurent*, *corrigent* ou *modifient* comme le font les médicaments.

II.2. Mise sur le marché

Dépendant du code de la consommation, les compléments alimentaires font l'objet en France de déclaration obligatoire auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), qui examine leur composition et réalise des contrôles. Plus précisément, le responsable de la première mise sur le marché d'un complément alimentaire informe la DGCCRF de la mise sur le marché du produit en lui transmettant un modèle de son étiquetage. La DGCCRF vérifie ensuite, sur la base des données scientifiques les plus récentes, qu'aucun ingrédient susceptible d'être préjudiciable à la santé n'a été introduit dans ces produits.

En France, il n'y a pas de BPF spécifiques à l'industrie du complément alimentaire, même si la plupart des industriels s'appuient sur les BPF pharmaceutiques. Afin de garantir aux consommateurs la sécurité et la qualité de leurs produits, un syndicat de professionnels des compléments alimentaires, le SYNADIET (Syndicat National des Fabricants en Produits Diététiques, Naturels et Compléments Alimentaires), a élaboré en 2007 une charte de qualité. S'appuyant sur le système HACCP (système d'analyse des dangers et de maîtrise des points critiques, *Hazard Analysis Critical Control Point*), ce texte répertorie toutes les étapes de la vie d'un complément alimentaire (conception, formulation, fabrication, commercialisation) et souligne, pour chacune d'elles, les bonnes pratiques à suivre pour garantir le maximum de qualité et de sécurité aux consommateurs.
La charte s'appuie sur un référentiel qualité en six points :

- Définition : cadre législatif et réglementaire, clarification du langage ;
- Conception : choix des ingrédients, étude de stabilité ;
- Fabrication : bonnes pratiques, HACCP, contrôles qualité ;
- Commercialisation : stockage, allégations, distribution ;
- Surveillance post-commercialisation : gestion des réclamations client, retrait, rappel, gestion de crise ;
- Assurance qualité : audit interne, formation du personnel, traçabilité.

De plus, l'article 3 du décret n°2006-352 relatif aux compléments alimentaires insiste sur la « fabrication de produits sûrs » [59]. Ainsi, les laboratoires développant des compléments alimentaires attestent généralement de la qualité de leur produit fini en ayant recours à la certification NF EN ISO 22000 [8] par un organisme certificateur accrédité. Cette certification, basée sur différents critères dont la qualité et la maîtrise des procédés de fabrication ou encore la maîtrise des dangers, garantit la sécurité des denrées alimentaires, de la production à la remise au consommateur.

La déclaration de commercialisation d'un complément alimentaire, au niveau national auprès de la DGCCRF, ou européen auprès de l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, *European Food Safety Authority*), doit être supportée par un dossier d'enregistrement. Actuellement, il y a seulement des lignes directrices européennes indiquant, pour exemple, le contenu de ce dossier pour les compléments alimentaires à base de plantes. En l'absence de réglementation, il semblerait que pour les compléments alimentaires revendiquant d'autres ingrédients, les fabricants constituent leurs dossiers à partir de leurs propres « *guidelines* internes » adaptées de ces lignes directrices présentées ci-dessous (après traduction de *Guidelines on the quality, safety and marketing of plant-based food supplements* [83]) :

- **I – Matériel végétal**
  - Nom scientifique de la plante (famille botanique, genre, espèce, variété)
    - Chémotypes possibles
    - Partie de plante utilisée
    - Origine géographique
    - État de la plante (sauvage ou cultivée)
    - Constituants chimiques
- **II – Procédés agricoles**
  - Lorsque cela est possible :
    - Lieu et date de récolte
    - Précisions sur le séchage ou la fermentation éventuelles de la plante
    - Conditions de stockage
    - Précisions sur l'entretien et le traitement de la plante
    - Traçabilité
- **III – Matières premières**
  - Spécifications selon les standards de référence (pharmacopées, etc.) incluant
    - Tests d'identification : caractéristiques botaniques (morphologiques, anatomiques, et/ou organoleptiques) par macroscopie, microscopie, micro-chimie, chromatographie ou spectroscopie
    - Dosage :
      - Constituants responsables des effets bénéfiques ou des possibles marqueurs

        - Constituants responsables des effets indésirables (investigation des substances toxiques)
    - Analyse de pureté : éléments étrangers, métaux lourds, pesticides/herbicides, contamination microbienne, matériaux radioactifs, etc.

- **IV – Procédés industriels**
  - Procédé de fabrication : principales étapes, paramètres et contrôles en cours de fabrication, taille des lots industriels
    - Étapes de préparation : procédé d'extraction, solvants, réactifs, etc.
    - Précautions particulières : lumière, température, etc.
    - Validation du procédé
    - Rapports d'analyses
    - Conditions de stockage
    - Conditionnement et étiquetage
- **V – Produit intermédiaire**
  - Critères de standardisation du produit intermédiaire et du produit fini :
    - Marqueurs
    - Rendement d'extraction
    - Validation des méthodes de dosage des constituants ou marqueurs
    - Spécifications : valeurs quantitatives des marqueurs
    - Propriétés physico-chimiques des constituants (stabilité)
    - Critères de pureté (microbiologie, métaux lourds, solvants résiduels, autres contaminants)
    - Additifs : aspects qualitatifs et quantitatifs
    - Conditions de stockage
- **VI – Fabrication du complément alimentaire**
  - Définition du produit fini
    - Impact du procédé sur le produit
    - Spécifications du produit à libération
    - Élaboration d'une monographie interne
    - Tests de routine effectués
    - Études de stabilité du produit intermédiaire et du produit fini (réelles et/ou accélérées)
    - Interactions entre le contenant et le contenu
    - Analyses des lots : lieu et date de fabrication, date d'analyses, taille et utilisation des lots, date limite de conservation
    - Conditions de conservation
- **VII – Surveillance post-marketing**
  - Surveillance post-marketing si possible

II.3. Spécificités du complément alimentaire

II.3.1. Ingrédients et additifs

Les ingrédients et les additifs (équivalents du PA et des excipients pour le médicament) sont les éléments constitutifs du complément alimentaire.

II.3.1.1. Les ingrédients

La directive européenne 2002/46/CE [69] relative à la législation des compléments alimentaires indique qu'il existe une grande variété de nutriments et d'autres ingrédients susceptibles d'entrer dans leur composition, et notamment, des *vitamines*, des *minéraux*, des *acides aminés*, des *acides gras essentiels*, des *fibres* et divers *plantes* et *extraits végétaux*. La liste positive des vitamines et minéraux autorisés est publiée dans le règlement européen n°1170/2009 [74], et ceux-ci doivent répondre aux critères de pureté définis dans l'arrêté du 9 mai 2006 [58]. Les teneurs en vitamines et minéraux des compléments alimentaires doivent tenir compte des précisions nationales relatives aux doses journalières maximales à ne pas dépasser pour ces substances (Arrêté du 9 mai 2006 [58], cf. Annexe I).

Il est obligatoire de mentionner sur l'étiquette du complément alimentaire la quantité des nutriments et substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, la dose[4] journalière de produit recommandée, ainsi qu'un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser cette dose.

D'après un rapport de la Commission européenne concernant le marché des compléments alimentaires jusqu'en 2008 [82], le nombre de substances autres que les vitamines et minéraux utilisées dans les compléments alimentaires est estimé à plus de 400. Ces substances peuvent être regroupées dans six principales catégories : les *acides aminés*, les *enzymes*, les *prébiotiques* et *probiotiques*, les *acides gras essentiels*, les *plantes* et les *extraits de plantes*, et les *autres substances* (ex. coenzyme Q10, taurine, spiruline, etc.).

[4] On parle de *dose* pour les compléments alimentaires, le terme *posologie* étant réservé aux médicaments.

Jusqu'à présent, la législation française était l'une des plus restrictives en Europe, surtout concernant les produits à base de plantes. Depuis plusieurs années, certaines plantes *médicinales* ont été progressivement libérées du monopole de distribution pharmaceutique, et aujourd'hui il est ainsi possible de dénombrer 148 plantes médicinales qui peuvent donc être vendues par des personnes autres que des pharmaciens (Décrets n°2008-839 et n°2008-841 [61, 62], cf. Liste des plantes en Annexe II). Ces plantes sont dites « ambivalentes » du fait qu'elles peuvent entrer dans la composition des compléments alimentaires mais également dans celle des médicaments à base de plante(s)[5] [83].

Les plantes référencées dans ces mêmes décrets sont utilisées soit de façon traditionnelle, par exemple en l'état, sous forme de poudre, ou d'extraits aqueux, soit sous forme de substances isolées à partir de plantes (après validation scientifique). Lorsque seules ces substances sont utilisées, la réglementation ne définit pas s'il s'agit alors d'un complément alimentaire ou d'un médicament. D'après une information émanant du Secrétariat d'État et publiée au Journal Officiel en 2010 [91], des arrêtés établissant une liste des substances issues de plantes admises pour les compléments alimentaires sont en cours d'élaboration sur la base des autorisations déjà rendues par la DGCCRF. La publication de ces textes renforcera la transparence des règles applicables aux compléments alimentaires.

Tous les ingrédients autorisés au niveau européen ne sont pas nécessairement autorisés en France. Pour intégrer des nouveaux ingrédients qui ne sont pas encore autorisés en France, mais qui sont déjà commercialisés dans un autre pays européen, l'industriel doit déposer une déclaration auprès de la DGCCRF, qui dispose d'un délai de 2 mois pour autoriser la commercialisation (l'absence de réponse dans ce délai vaut autorisation). Ces ingrédients feront l'objet d'une évaluation préalable par l'ANSES[6] (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), sur demande de la DGCCRF. Cette procédure de « reconnaissance mutuelle » relève de la libre circulation des marchandises au sein de la communauté européenne.

---

[5] Médicament à base de plante(s) : Médicament dont les principes actifs sont exclusivement des produits végétaux ou des préparations à base de produits végétaux.

[6] ANSES : L'ANSES est le résultat de la fusion de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) et de l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). Création officielle le 1er juillet 2010.

Pour les industries européennes qui souhaitent commercialiser une substance ne figurant pas dans la liste des substances autorisées ou qui n'a jamais été évaluée dans le cadre de l'alimentation, un dossier de demande d'autorisation est soumis à l'EFSA. Ce dossier est à constituer selon un document d'orientation élaboré en 2001 par le Comité scientifique de l'alimentation humaine. Les différentes informations qui doivent être renseignées sont présentées ci-dessous (après traduction de *Guidance on Submissions for Safety Evaluation of Sources of Nutrients or of Other Ingredients Proposed for Use in the Manufacture of Foods* [87]) :

- **Données administratives** :
  - Nom et coordonnées du requérant de la demande
  - Nom et coordonnées du fabricant de l'ingrédient (si différent de ci-dessus)
  - Nom et coordonnées de la personne responsable du dossier
  - Date de soumission du dossier
- **Données techniques** :
  - Identité de l'ingrédient : nom chimique, CAS *number*[7], identités des différentes substances si mélange de composés, structure chimique, poids moléculaire, données spectroscopiques d'identification, pureté, impureté(s), solubilité
  - Spécifications : chimiques et microbiologiques
  - Méthode de fabrication : étapes de synthèse chimique/extraction, purification, préparation du produit, contrôles de fabrication
  - Méthodes d'analyses : détermination de l'ingrédient et de ses produits de dégradation
  - Justifications d'emploi : mode d'incorporation au complément alimentaire, quantité utilisée
- **Données biologiques et toxicologiques :**
  - Biodisponibilité de l'ingrédient à partir d'une administration orale : chez l'homme, chez l'animal ou *in vitro*, données de substances analogues
  - Métabolisation
  - Interactions connues avec les composants de l'alimentation
  - Impact sur le milieu intestinal et sur l'absorption d'autres nutriments
  - Données toxicologiques

A noter que certaines informations demandées peuvent être justifiées par des références bibliographiques.

[7] CAS number (*Chemical Abstract Service index number*) : Identifiant numérique unique pour les composés chimiques.

II.3.1.2. Les additifs

Les additifs sont des composés utilisés en tant qu'auxiliaires technologiques pour la mise en forme des compléments alimentaires. Ils sont définis selon leur fonctionnalités en différentes catégories, on peut citer en exemple les stabilisants, les colorants, les agents de charge, les émulsifiants, les édulcorants et les antioxydants.

L'utilisation de ces additifs est réglementée comme le précise les règlements européens n°1334/2008 relatif aux arômes autorisées pour les denrées alimentaires [76], et n°1333/2008 relatif aux autres additifs alimentaires [75]. Ce dernier règlement abroge les directives européennes 94/35/CE relative aux édulcorants [64], 94/36/CE relative aux colorants [65], et 95/2/CE relative aux additifs autres que les colorants et édulcorants [66], mais les annexes de ces trois dernières directives s'appliquent toujours.

C'est à partir de ces textes que le fabricant de compléments alimentaires va pouvoir concevoir ses produits en termes de composition qualitative et quantitative en additifs. A noter que selon la forme galénique des compléments alimentaires, solide ou liquide, les concentrations maximales des additifs autorisés sont différentes. La directive européenne 2009/32/CE [73] indique quant à elle la liste des solvants d'extraction autorisés pour le traitement des composants des denrées alimentaires (additifs et ingrédients).

II.3.2. Les allégations

Les compléments alimentaires sont utilisés dans des secteurs très divers : mieux-être (lutte contre la fatigue, détente, digestion, etc.), diminution des facteurs de risques (immunité, cardiovasculaire, etc.), beauté (minceur, phanères, etc.). Les propriétés revendiquées par un complément alimentaire sont appelées « allégations ».

Il s'agit de tout message ou toute représentation, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, qui affirme, suggère ou implique qu'un complément alimentaire possède des caractéristiques particulières. Ces mentions sont non obligatoires en vertu de la législation communautaire ou nationale, mais permettent d'unifier le marché du complément alimentaire en termes de revendications et de concurrence industrielle.

Les allégations se déclinent en différentes catégories :

- « *allégations nutritionnelles* » relatives à des produits qui fournissent de l'énergie ou qui contiennent des nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ;

  Par exemple : « sans sucre », « faible valeur énergétique », « source de fibres », « riche en protéines », « pauvre en sodium ou en sel », etc.

- en « *allégations de santé* » relatives à l'existence d'une corrélation entre un complément alimentaire ou l'un de ses composants et la santé ;

  Par exemple : « contribue au bon fonctionnement du système cardiovasculaire », « favorise la circulation et les performances intellectuelles », « aide à la perte de poids », etc.

- en « *allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie* » qui affirment, suggèrent ou impliquent que la consommation d'un complément alimentaire ou de l'un de ses composants réduit sensiblement un facteur de risque de développement d'une maladie humaine ;

  Par exemple : « contribue à la réduction de la déminéralisation des dents », « réduit le risque d'insuffisance veineuse chronique», « réduit le risque de fractures ostéoporotiques », etc.

Le règlement européen n°1924/2006 [77] liste les *allégations nutritionnelles* que l'industriel peut utiliser pour les compléments alimentaires. A ce jour, il n'y a pas encore de liste positive pour les *allégations de santé* ni pour les *allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie,* mais l'EFSA publie des avis scientifiques sur les allégations qui ont été soumises.

L'allégation d'un complément alimentaire assure au consommateur la qualité du produit et la sécurité de son utilisation. De plus, le consommateur disposera de toutes les informations nécessaires au choix du complément alimentaire. En effet, l'industriel est responsable de la conformité des mises sur le marché selon les normes en vigueur, de la sécurité et de la non-tromperie du consommateur. Ainsi en France, en cas de doute sur la pertinence d'une allégation et sa nature à « tromper le public », la DGCCRF saisit l'ANSES. L'Agence évalue alors le dossier fourni à la DGCCRF par l'industriel. Cependant, l'entreprise

qui utilise une allégation doit pouvoir justifier de sa véracité. Ainsi, une allégation doit être vérifiée, cohérente avec les recommandations nutritionnelles nationales, et être fondée scientifiquement (Article 6 du règlement européen n°1924-2006 [77]). Les études scientifiques et cliniques requises à la justification des effets et allégations constituent un investissement important en termes de temps et de moyens financiers. Afin que les études réalisées soient cohérentes et homogènes entre elles, mais également pour aider les industriels à constituer leur dossier d'évaluation, l'Agence s'est dotée, depuis janvier 2007, de lignes directrices d'évaluation.

Toute nouvelle demande d'allégation de santé, ainsi que les allégations portant sur les produits destinés aux enfants, feront l'objet d'une évaluation *a priori*, c'est-à-dire avant la mise sur le marché, par l'EFSA [78].

II.3.3. La nutrivigilance

Comme pour les médicaments avec la pharmacovigilance, les compléments alimentaires bénéficient également d'un dispositif de suivi. Le principe de la *nutrivigilance* est de permettre aux professionnels de santé (médecins, pharmaciens, diététiciens...) de déclarer à l'ANSES tout effet indésirable susceptible de pouvoir être imputé à la consommation d'un complément alimentaire ou observé durant une telle consommation (Décret n°2010-688 relatif à la vigilance sur certaines denrées alimentaires [63]). Quiconque souhaiterait faire une déclaration à titre individuel est invité à prendre contact avec un professionnel de santé.

II.4. Communication

II.4.1. Communication auprès des professionnels de santé

D'après l'article 9 du règlement européen n°1924-2006 [77], des allégations nutritionnelles *comparatives* sont possibles entre les denrées alimentaires, donc entre les compléments alimentaires. Le complément alimentaire doit cependant être comparé à d'autres compléments alimentaires dont la composition ne permette pas l'emploi d'allégations. Ces

allégations nutritionnelles *comparatives* peuvent être revendiquées auprès des professionnels de santé.

Par opposition aux médicaments, la distribution gratuite d'échantillons de compléments alimentaires aux professionnels de santé ne souffre d'aucune restriction. Toutefois, il est mentionnée dans le code de la santé publique qu'il est interdit pour les membres des professions médicales de recevoir des avantages en nature ou en espèces, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte, procurés par des entreprises (Article L4113-6 du CSP [47]).

II.4.2. Communication auprès du public

La publicité et l'information passe tout d'abord par l'étiquetage des compléments alimentaires, support devant suivre les précisions apportées par la directive européenne 2000/13/CE relative à l'étiquetage et à la publicité des denrées alimentaires [67]. Les laboratoires peuvent communiquer sur leurs produits, en veillant tout particulièrement à ce que « l'étiquetage des compléments alimentaires, leur présentation et la publicité qui en est faite n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni n'évoquent ces propriétés » (Article 8 du Décret n°2006-352 [59]). Les allégations dont nous avons parlées dans la partie précédente (cf. II.3.2. Les allégations p29) font bien entendues partie du processus de communication. Il faut néanmoins s'assurer que ces allégations soient autorisées. En effet, « elles ne doivent pas être ambiguës ou trompeuses, ni susciter des doutes quant à la sécurité et/ou l'adéquation nutritionnelle d'autres denrées alimentaires, ni encourager ou tolérer leur consommation excessive, ni mentionner des modifications des fonctions corporelles qui soient susceptibles d'inspirer des craintes au consommateur ou d'exploiter de telles craintes » (Règlement européen n°1924/2006 [77]).

De plus, les allégations de santé ne sont autorisées que si les informations suivantes figurent sur l'étiquetage ou, à défaut d'étiquetage, sont communiquées dans le cadre de la présentation du produit ou de la publicité faite pour celui-ci :

- une mention indiquant l'importance d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain ;

- la quantité de produit concernée et le mode de consommation requis pour obtenir l'effet bénéfique allégué ;

- s'il y a lieu, une indication à l'attention des personnes qui devraient éviter de consommer le produit en question ; et

- un avertissement indiquant qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière recommandée.

Un complément alimentaire peut faire l'objet d'une campagne publicitaire (télévisée, radiodiffusée, presse, vitrines, etc.) auprès du public et ne nécessite pas la demande d'un visa auprès de l'autorité compétente. Les allégations sont des messages informatifs pour le consommateur mais aussi des éléments puissants de publicité, d'autant que ces allégations sont directement attachées aux compléments alimentaires. Comme auprès des professionnels de santé, des allégations nutritionnelles *comparatives* entre les compléments alimentaires peuvent être utilisées vis-à-vis du public.

Enfin, la distribution gratuite d'échantillons auprès du public est autorisée.

III. Changement de statut : intérêts et démarches à suivre

Nous allons présenter ici les démarches que l'industriel doit accomplir lorsqu'il décide de faire évoluer un médicament en un complément alimentaire, puis nous évoquerons les motivations de l'industriel pour engager ce *switch.*

III.1. Démarches à suivre

Tout d'abord, lors d'un « *switch* médicament - complément alimentaire », il faut vérifier que le ou les principes actifs puissent être présents dans le complément alimentaire.

S'il s'agit de vitamines ou de minéraux, il faut s'assurer qu'ils sont autorisés par la réglementation et qu'ils ne dépassent pas les teneurs maximales définies (cf. Annexe 1).

S'il s'agit de plantes ou d'extraits de plantes, l'industriel peut vérifier s'il s'agit de plantes médicinales pouvant être commercialisées au sein d'un complément alimentaire (cf. Annexe 2).

S'il s'agit de toute autre substance vitaminique, minérale, végétale, enzymatique etc., elle devra être soumise à évaluation par l'autorité compétente (cf. II.3.1.1. Les ingrédients p26).

En fonction des possibilités réglementaires et des choix de l'industrie pharmaceutique, la composition qualitative et/ou quantitative en ingrédients pourra donc varier pour le complément alimentaire, selon que certaines substances doivent être supprimées ou leurs concentrations diminuées. C'est pourquoi, le *switch* sera d'autant plus aisé que le médicament original aura plusieurs principes actifs pouvant facilement être déclarés comme ingrédients dans les compléments alimentaires, par exemple comme les spécialités contenant des vitamines et des minéraux.

Une fois les ingrédients définis et la reformulation galénique du complément alimentaire réalisée, l'industriel peut entrevoir sa production. Avant de la démarrer, le laboratoire pharmaceutique doit mettre fin à la fabrication du médicament et vérifier qu'il soit retiré de l'ensemble des réseaux de distribution. L'arrêt de mise à disposition auprès du public d'une spécialité pharmaceutique autorisée (ayant une AMM) doit faire l'objet en France d'une déclaration à l'AFSSAPS par le titulaire de l'AMM. La notification doit avoir lieu au plus tard

deux mois avant la date envisagée. La présentation reste disponible jusqu'à écoulement des stocks ou jusqu'à sa date de péremption (Article L.5124-6 du CSP [55] ; définition « Déclaration d'arrêt de commercialisation d'une présentation » de l'AFSSAPS [81]).

Enfin, lors du *switch*, la constitution du dossier d'enregistrement pour le complément alimentaire (cf. II.2. Mise sur le marché p23) devrait être plus rapide que pour un complément alimentaire qui serait entièrement développé. En effet, certains éléments présents dans le dossier d'AMM du médicament pourront être réutilisés, comme par exemple les informations relatives aux ingrédients déclarés (spécifications, contrôles, validation des méthodes analytiques, toxicologie, etc.).

III.2. Intérêts du changement de statut de médicament à celui de complément alimentaire

Le statut de chacun des produits proposés par les laboratoires pharmaceutiques est bien défini et est soumis à une réglementation spécifique. Or, il arrive parfois que les industries pharmaceutiques soient amenées à modifier le statut de leurs produits, et ce, pour diverses raisons. Le changement de statut de médicament à celui de complément alimentaire peut être effectué par exemple à partir de médicaments à visée préventive ou corrective. La composition de ce type de produits renferme des principes actifs pouvant être plus facilement compatibles avec le statut de complément alimentaire : vitamines, minéraux, oligo-éléments, extraits de plante, pré- et probiotiques, enzymes, acides aminés, acides gras essentiels.

Afin de mieux comprendre l'intérêt économique de l'industriel, intéressons nous au marché des compléments alimentaires en France au travers d'une étude sur leur consommation. Nous verrons ensuite ce qui peut conduire l'industriel à faire le choix d'un *switch* de statut et à l'impact marketing occasionné.

Une étude des habitudes alimentaires en France, « INCA 2 2006-2007 » [79], nous montre que le marché du complément alimentaire est en pleine croissance. Faisons le point sur leur consommation en France :

Qui ? - Depuis quelques années, on constate une augmentation de la consommation de compléments alimentaires dans la population française. L'étude INCA 2 a recueilli des informations sur la prise de compléments alimentaires par les adultes et les enfants de 3 ans et plus. Il en ressort que 20% des adultes et 12% des enfants ont consommé des compléments alimentaires au moins une fois dans l'année.

La consommation de compléments alimentaires est plus particulièrement répandue chez les femmes adultes (26,5 % contre 12,6 % chez les hommes) et chez les individus de niveau d'éducation élevé (25 %). Chez les enfants au contraire, la consommation est similaire chez filles et garçons.

Comment ? - En prenant en compte également les vitamines ou minéraux sous forme de médicaments, la prise de compléments est généralement motivée par une prescription médicale (32% des adultes et 39% des enfants) ou le conseil d'un professionnel de santé (23% des adultes et 31% chez les enfants). L'achat de compléments alimentaires se fait également sur le conseil d'un proche (14%) ou suite à la découverte du produit dans un magazine ou sur internet (15%).

Où ? - La majorité des achats de compléments alimentaires se fait ainsi en pharmacie, mais chez les adultes une part non négligeable des achats a également lieu en grandes et moyennes surfaces (14%) et en magasins de diététique (9%). L'étude n'indique cependant pas la part d'achat de ces produits par l'intermédiaire de sites internet.

Pourquoi ? - 70 % des adultes et 65 % des enfants consomment des compléments alimentaires afin de maintenir ou améliorer leur état de santé. Il est en revanche plus rare que la consommation de compléments se fasse dans le but d'équilibrer leur alimentation.

Quoi et comment ? - Les compléments alimentaires consommés sont composés principalement de vitamines et de minéraux, exclusivement, ou en mélange avec d'autres produits, pour 63 % d'entre eux chez les adultes et 79 % chez les enfants ; les compléments alimentaires exclusivement à base de plantes étant moins fréquents (21 % chez les adultes et 11 % chez les enfants).

Près de deux tiers des compléments alimentaires sont consommés sous forme de cures aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Celles-ci se déroulent le plus souvent en

hiver, qui est la principale saison de prédilection pour la consommation de ces produits. Néanmoins, 20 % des adultes consommateurs et 10 % des enfants consommateurs en prennent tous les jours ou presque. La durée annuelle de la prise d'un complément alimentaire est en moyenne de 4 mois et demi chez les adultes et de 2 mois et demi chez les enfants, mais se révèle très variable d'une personne à l'autre, témoin d'une grande disparité des comportements vis-à-vis de ces produits.

INCA 2 étant la seule étude nationale publique disponible sur la consommation de compléments alimentaires au niveau individuel, il n'est pas possible de déterminer avec précision l'évolution de leur consommation. Cependant, un rapport du Conseil économique et social de 2006 [43] précise que le marché français des compléments alimentaires pèse actuellement près de 900 millions d'euros alors qu'il n'existait pas il y a 25 ans. Il a doublé ces 5 dernières années et devrait doubler encore dans les 5 à 10 ans à venir. Cette croissance peut s'expliquer par le souhait des consommateurs de maintenir ou améliorer leur état de santé, des besoins bien compris par l'industrie du complément alimentaire qui renouvelle ses offres (développement de nouvelles formulations galéniques, nouvelles allégations, utilisation de nouveaux ingrédients...) et qui cible de nouveaux consommateurs (hommes, séniors et jeunes de 15 à 25 ans).

D'après un rapport de la Commission européenne [82], le marché des compléments alimentaires en 2005 a été estimé à plus de 5 milliards d'euros en Europe. Il se partage équitablement entre les produits à base de vitamines et minéraux et les produits contenant d'autres substances avec surtout les probiotiques, acides gras essentiels et extraits de plantes.

Parmi les compléments alimentaires contenant ces autres substances, il existe une part importante du marché (41%) pour laquelle les produits renferment une combinaison de plusieurs ingrédients.

Le complément alimentaire est un produit de plus en plus consommé et qui touche la population à différents niveaux. Il s'agit d'un marché porteur dans lequel s'engagent de plus en plus de laboratoires.

En conclusion, en comparant les différences réglementaires et économiques du médicament et du complément alimentaire, le « *switch* médicament - complément

alimentaire » permet tout d'abord à l'industriel d'accéder à un marché en pleine croissance, pour lequel différentes possibilités s'offrent à lui. Investir dans un marché prometteur est l'un des intérêts d'un tel *switch*.

Ensuite, l'exploitant d'un complément alimentaire a davantage de possibilités que pour un médicament en termes d'information et de publicité, d'où plus de parts de marché potentielles. De plus, le public peut être directement touché par cette communication au travers de la distribution gratuite d'échantillons de compléments alimentaires (rappelons qu'une telle distribution n'est pas autorisée pour les médicaments). Enfin, les campagnes publicitaires auprès du public peuvent être initiées plus rapidement et spontanément pour le complément alimentaire, tandis que pour le médicament une demande d'autorisation préalable doit être faite.

Notons aussi que le complément alimentaire peut revendiquer ses propriétés et effets physiologiques par la mention d'allégations qui peuvent d'ailleurs être comparatives pour distinguer le produit d'un autre.

Ensuite, pour le médicament, la mise à jour d'un dossier d'AMM est obligatoire et demande un certain investissement humain et financier.

Tout d'abord, un haut niveau d'exigences est requis pour l'élaboration d'un dossier d'AMM, et les procédures d'enregistrement auprès des différentes autorités sont relativement longues.

Selon l'évolution des données scientifiques, le dossier d'AMM doit être sans cesse mis à jour, de même que pour toutes les modifications qui concernent la substance active et le produit fini. Par exemple un changement de fournisseur de matières premières, une nouvelle taille de lot, un nouvel équipement de production, ou encore une modification du packaging, nécessitent une notification auprès des autorités qui évaluera le changement proposé. Autrement dit, après son dépôt, un médicament continue de « vivre » au travers de son dossier d'AMM. Cette AMM est d'ailleurs à renouveler au bout de 5 ans, ce qui nécessite une nouvelle fois la mise à jour des données du dossier (données de stabilités, réponses aux questions des autorités etc.).

Pour le complément alimentaire, une veille réglementaire et scientifique du dossier est sans doute nécessaire mais n'est pas exigée.

Partie 2. APPROCHES GALÉNIQUES DE LA REFORMULATION APPLIQUÉES AUX SOLUTIONS ET ÉMULSIONS POUR USAGE ORAL

Partie 2. APPROCHES GALÉNIQUES DE LA REFORMULATION APPLIQUÉES AUX SOLUTIONS ET ÉMULSIONS POUR USAGE ORAL

Le « *switch* médicament - complément alimentaire » implique un changement de statut réglementaire. Cette différence a une conséquence directe sur l'utilisation de certains excipients et autres additifs : pour les compléments alimentaires, la réglementation est restrictive qualitativement et quantitativement. De ce fait, lors du *switch*, la composition du nouveau produit peut être amenée à être modifiée, ce qui nécessite alors une reformulation galénique du produit.

Un complément alimentaire est considéré comme une denrée alimentaire, et à ce titre, il ne s'utilise que par voie orale. Il peut se présenter sous différentes formes, et notamment sous forme liquide et par exemple sous forme de solutions ou d'émulsions.

Dans ce travail, nous définirons dans un premier temps les *solutions* et les *émulsions pour usage oral*, en nous intéressant en particulier aux solvants et tensioactifs utilisés ainsi qu'à leurs modes de fabrication.

Puis, nous nous intéresserons à certaines problématiques rencontrées au cours de la reformulation de ces formes liquides, à savoir la solubilisation des substances incorporées, la conservation antimicrobienne, et l'aromatisation et l'édulcoration.

I. Les solutions

I.1. Généralités

Les *solutions pour usage oral* font parties des « préparations liquides pour usage oral » selon la Pharmacopée Européenne [85].

Du point de vue physico-chimique, une *solution* est définie comme un mélange de deux ou plusieurs composants formant une dispersion moléculaire homogène. La *dissolution* correspond à cette étape de division d'une substance au sein d'un liquide. Le résultat de cette opération est appelée *solution* (phase unique homogène) qui est constituée par le *soluté* (ensemble des substances dissoutes) et par le *solvant*.

Du point de vue pharmaceutique, une solution est souvent formée par un ou plusieurs solvants miscibles entre eux, en proportion majoritaire, et par une ou plusieurs substances actives dissoutes. Le solvant est généralement aqueux (l'eau purifiée est le solvant le plus utilisé), mais peut être également alcoolique (éthanol), ou encore être du glycérol (on obtient alors un *glycéré* ou une solution *glycérinée*). Les solutions aqueuses peuvent être incolores ou colorées, et sont limpides.

I.2. Les solvants

Les solvants, aussi appelés véhicules, permettent la préparation des formes liquides. Le choix du solvant dépend tout d'abord des substances à solubiliser et peut être influencé par d'autres facteurs comme sa limpidité, sa faible toxicité, sa viscosité, sa compatibilité avec les autres constituants de la formule, son inertie chimique, son goût, son odeur, sa couleur ainsi que son coût [22]. Dans la plupart des solutions orales, l'eau est le solvant préféré puisque ses propriétés sont proches des critères précités.

D'autres solvants sont également utilisables par le formulateur et peuvent être employés seuls ou plus souvent en tant que solvants auxiliaires (ou co-solvants) afin

d'augmenter le pouvoir solubilisant de l'eau ou de compléter ses propriétés (cf. IV.1.1. L'utilisation de co-solvants p65).

Nous allons ci-dessous présenter les solvants et co-solvants communément utilisés pour la fabrication des solutions, mais plus généralement pour la préparation de formes liquides.

- Eau

L'eau *de consommation* est rarement utilisée lors de la fabrication de produits pharmaceutiques car elle contient de nombreux composés dissous comme des sels inorganiques (sodium, potassium, calcium, magnésium, fer), des chlorides, sulfates et bicarbonates, ainsi que de la matière organique plus ou moins dissoutes et des microorganismes. Elle n'est pas non plus employée pour la fabrication extemporanée[8] de préparations liquides pharmaceutiques du fait d'éventuelles interactions chimiques pouvant se produire entre les matières solides dissoutes et les principes actifs. Des signes de ces incompatibilités peuvent se manifester par l'apparition de précipitation, de ternissement et plus occasionnellement par de l'effervescence.

L'eau *purifiée* est obtenue en France par distillation et contient environ 100 fois moins de matières solides dissoutes que l'eau de consommation. Elle est utilisée pour la fabrication des formes pharmaceutiques sous formes liquides, excepté celles qui sont administrées par voie parentérale où de l'eau *pour préparation injectable* sera employée.

Ce solvant est autorisé à entrer dans la fabrication des compléments alimentaires.

- Éthanol (éthanol à 96% v/v[9] selon la Ph.Eur.)

L'éthanol est un liquide incolore, limpide, volatile et inflammable, et hygroscopique (qui absorbe et retient l'eau). Après l'eau, l'éthanol est le solvant le plus utilisé en pharmacie. Cet excipient présente également des propriétés de conservation antimicrobienne (concentration supérieure à 10% m/m[10]), et est bactéricide à une concentration située entre 60 et 95% m/m (optimum d'activité à 70% m/m) [36]. Son activité antimicrobienne est annulée en présence de tensioactifs non-ioniques et est nulle contre les spores bactériennes.

[8] Extemporanée : Se dit d'un médicament qui est préparé juste avant son emploi.
[9] % v/v : Pourcentage volume dans volume.
[10] % m/m : Pourcentage masse dans masse.

Ce solvant n'est cependant pas autorisé à entrer dans la fabrication des compléments alimentaires [66].

- Glycérol (ou glycérine, E422)

Le glycérol est un liquide incolore, limpide, sirupeux, hygroscopique, et présente un certain goût sucré (son pouvoir sucrant est de 0,6 ; le saccharose ayant un pouvoir sucrant de 1). Cet excipient est miscible à l'eau et à l'éthanol. Les mélanges de glycérol avec de l'eau, de l'éthanol ou du propylène glycol sont chimiquement stables [36]. Utilisé comme solvant, il est comparable à l'éthanol, mais du fait de sa viscosité plus élevée les solutés sont plus lentement solubilisés, à moins de procéder au chauffage du glycérol. Cet excipient est également utilisé comme conservateur (concentration supérieure à 20% m/m) et est souvent employé en tant que stabilisant.

Ce solvant est autorisé à entrer dans la fabrication des compléments alimentaires [66].

- Propylène glycol

Le propylène glycol est un liquide visqueux, limpide, incolore, hygroscopique, et présente un très léger goût sucré-âcre. Il est miscible à l'eau et à l'éthanol à 96% v/v, et est généralement meilleur solvant que le glycérol. Cet excipient utilisé à des concentrations de 15 à 30% m/m a également des propriétés d'agent de conservation similaires à celles de l'éthanol, et contre les moisissures son efficacité est similaire à celle du glycérol.
Il est établi que la concentration journalière de propylène glycol ne doit pas dépasser 25mg/kg de poids corporel [36].

Ce solvant n'est cependant pas autorisé à entrer dans la fabrication des compléments alimentaires [66].

I.3. Fabrication des solutions

La plupart des solutions pour administration orale sont préparées par simple agitation du ou des solutés à dissoudre dans le solvant. Que cela soit à petite ou grande échelle, la fabrication industrielle des solutions nécessite très peu de matériel : des cuves et des agitateurs. Des broyeurs peuvent être utilisés lorsqu'il est nécessaire de réduire la taille des particules solides des substances à incorporer. Les cuves peuvent être de tailles et de formes

différentes. Elles sont souvent faites en acier inoxydable (au moins 10,5 % de chrome et moins de 1,2% de carbone) pour éviter les interactions des substances introduites avec la cuve (oxydation de certaines vitamines par exemple [11]). Les cuves présentent souvent une double enveloppe (ou double paroi) qui permet de réguler la température des solutions au cours du procédé grâce à une fluide caloporteur. La maîtrise de la température de la cuve est essentielle, notamment si les composants sont thermolabiles ou volatils.

Il existe différents types de mobiles d'agitation selon l'opération d'agitation à réaliser. Les mobiles d'agitation utilisés pour le mélange et la dissolution seront différents de ceux employés pour la dispersion et mise en émulsion (cf. II.3. Procédés d'émulsification p56). Suivant la forme et le type, les mobiles d'agitation vont être plus à même à faire circuler les liquides (*pompage*) ou à les cisailler (*turbulence*) (figure 1). Pour une étape de dissolution liquide-solide, les paramètres importants du procédé sont la densité et la viscosité du solvant, la concentration finale de la préparation, la granulométrie du solide à solubiliser. Une turbulence moyenne et un fort pompage sont généralement recommandés pour la fabrication de solutions [35].

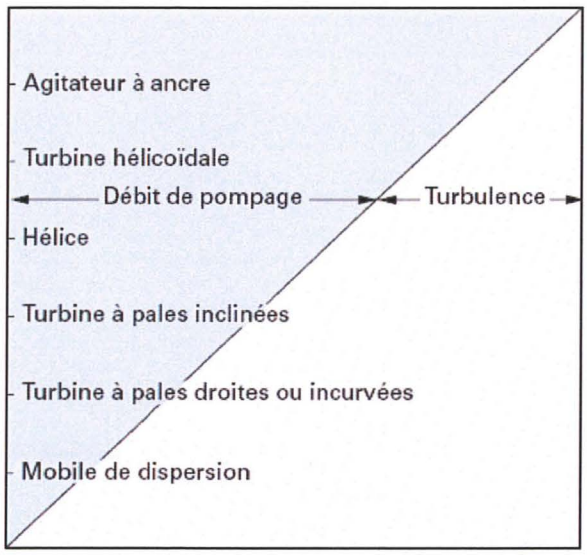


Figure 1. *Proportion entre débit de pompage et turbulence suivant le mobile d'agitation* (d'après Roustan *et al.* [35]).

Pour illustrer ces principes techniques, quelques exemples de mobiles d'agitation utilisés pour la dissolution sont présentés ci-après (tableau 1) :

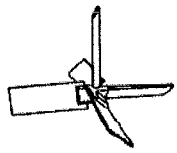
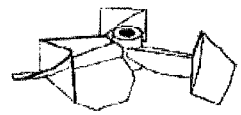
Hélice marine	Turbine à pales inclinées	Hélice à double flux	Hélice à pales à profil mince
			

Tableau 1. *Exemples de mobiles d'agitation employés pour la fabrication de solution* (d'après Roustan *et al.* [35]).

Lors de la préparation des solutions, les grandes quantités de solutés à incorporer dans le solvant sont introduites de manière fragmentée afin d'éviter une agglomération de la poudre à la surface du solvant qui pourrait ralentir la dissolution des substances. L'homogénéité de la solution est obtenue en poursuivant l'agitation au-delà du temps nécessaire à la dissolution des substances ajoutées.

Les arômes, souvent volatils, sont introduits en fin de procédé quant cela est possible, et après refroidissement, afin de réduire leur évaporation.

Enfin, une étape de filtration peut être envisagée pour parfaire l'homogénéité de la préparation et garantir sa limpidité. Des matériaux comme de la cellulose sous forme de plaque, des tissus de polyamide ou encore des filtres de polypropylène peuvent être employés. Le type de filtre et le diamètre de ses pores doivent être choisis en fonction des besoins et des exigences industriels (pré-filtration, filtration finale, type de préparation à filtrer, taille des plus petites particules à retenir, degré de limpidité souhaité, etc.). Il convient ensuite de s'assurer qu'aucun produit de la formule ne s'est adsorbé sur le filtre, que ce dernier conserve son efficacité au cours de l'opération de filtration, et qu'aucun composant du filtre ne soit relargué dans le filtrat (ce qui est issu de la filtration).

Toutes sortes de solutions peuvent être filtrées (aqueuse, glycérinée etc.), ainsi que les émulsions que nous allons présenter ci-après.

II. Les émulsions

II.1. Généralités

Une émulsion est un système dispersé caractérisé par la présence d'au moins deux liquides non miscibles. Le système obtenu est, par définition, qualifié de thermodynamiquement instable [4]. Pourtant dans la pratique, les émulsions présentent une certaine stabilité qui peut atteindre plusieurs années ou tout au moins un temps compatible avec son utilisation.

Le terme « émulsion » regroupe les macroémulsions, les émulsions submicroniques, les miniémulsions ainsi que les nanoémulsions, en fonction de la taille des globules qui peuvent varier de plusieurs micromètres à quelques nanomètres.

Les émulsions sont des systèmes constitués d'un liquide dispersé sous forme de fines gouttelettes dans un liquide non miscible au premier dénommé phase *dispersante* (ou *continue* ou *externe*). La phase *dispersée* est aussi appelée phase *interne* ou *discontinue.* En règle générale, la fraction volumique de la phase continue est plus importante. Lorsque la phase continue est minoritaire en volume (moins de 30 %), on parle d'émulsions *concentrées.* Les émulsions « huile dans eau » (ou H/E ou L/H pour lipophile/hydrophile) sont qualifiées d'émulsion « *normale* » (ce sont les plus fréquentes), alors que les émulsions « eau dans huile » (ou E/H ou H/L) sont appelées émulsions *inverses.* Il existe également des émulsions triphasiques plus complexes dites *multiples* de type H/L/H ou encore L/H/L.

Pour réaliser une émulsion il faut au minimum trois composants : une phase polaire ou hydrophile (type eau), une phase apolaire ou lipophile ou « grasse » (type huile), et un tensioactif. Ce dernier, en fonction de sa nature, orientera le type d'émulsion. D'une façon générale, la phase dispersante est celle pour laquelle l'émulsionnant a le plus d'affinité (règle de Bancroft). Les émulsions multiples nécessiteront deux types de tensioactifs.

La taille des gouttelettes formant la phase dispersée d'une émulsion est typiquement de l'ordre du micromètre (0,1 à 100 μm). Une émulsion peut être fluide, crémeuse ou même

gélifiée, donnant toute une gamme de textures qui expliquent l'intérêt de ces systèmes dans les domaines industriels tels que la pharmacie, la cosmétologie ou l'agroalimentaire.

Voyons maintenant les phénomènes d'instabilités auxquels ces systèmes sont soumis, et l'aspect de ces émulsions.

II.1.1. Instabilité des émulsions

Le principal inconvénient des émulsions réside en leur instabilité qui est due aux forces qui se développent à la surface de séparation des deux liquides (l'interface) et qui tendent à réduire cette surface. En effet, d'après De Gennes *et al.* [12], une molécule de liquide attire les molécules qui l'entourent et en retour elle est attirée par toutes ces molécules qui sont en équilibre. Ces molécules à l'intérieur d'un liquide sont soumises à des forces orientées dans toutes les directions (résultante nulle), alors que les forces subies par les molécules qui sont présentes à la surface du liquide sont limitées seulement à la demi-sphère située sous la surface (figure 2). La résultante des forces est dirigée vers l'intérieur du liquide et ce phénomène se manifeste par une force, la tension *interfaciale*, qui tend à réduire la surface du liquide (on appelle tension *superficielle* la tension qui s'exerce entre un liquide et l'air). Cette tension superficielle est caractéristique de chacun des liquides. Elle est d'autant plus importante que l'aire interfaciale est grande, et s'oppose à la déformation des interfaces.

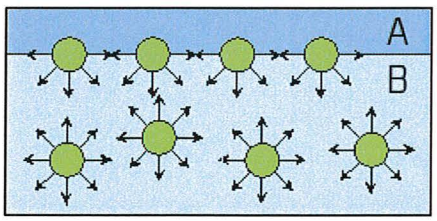


Figure 2. *Comportement des molécules au sein d'un liquide (B). Une interface sépare le milieu (B) d'un milieu (A) liquide ou gazeux.* Inspiré de De Gennes *et al.* [12].

Les émulsions sont formées par apport d'énergie, correspondant à l'énergie nécessaire pour créer une aire interfaciale plus grande. Le travail d'émulsification est directement proportionnel au produit de la tension interfaciale par l'accroissement de surface de contact entre les deux liquides. L'énergie fournie par ce travail est emmagasinée par le système qui devient alors hautement énergétique. Son énergie libre de surface est égale au travail fourni et est d'autant plus élevée que la tension interfaciale entre les deux liquides est importante. Par

conséquent ces systèmes ne sont pas thermodynamiquement stables. Les liquides vont ajuster leur forme pour exposer le minimum de surface, et ainsi se séparer préférentiellement en deux phases distinctes plutôt que sous forme de gouttelettes dispersées au sein d'un liquide (émulsion) où la surface totale des gouttelettes est très importante. Et plus la différence entre les tensions interfaciales entre deux liquides sera grande, plus les deux liquides auront tendance à se séparer. Les tensioactifs (cf. II.2. Les tensioactifs p51) sont utilisés pour abaisser cette tension interfaciale et stabiliser les émulsions, tout en facilitant l'émulsification.

La conséquence de la différence des tensions interfaciales est la rupture des émulsions, c'est-à-dire la séparation des phases. Une émulsion se rompt par *floculation*, avec *crémage* ou *sédimentation*, et/ou par *coalescence* (figure 3).

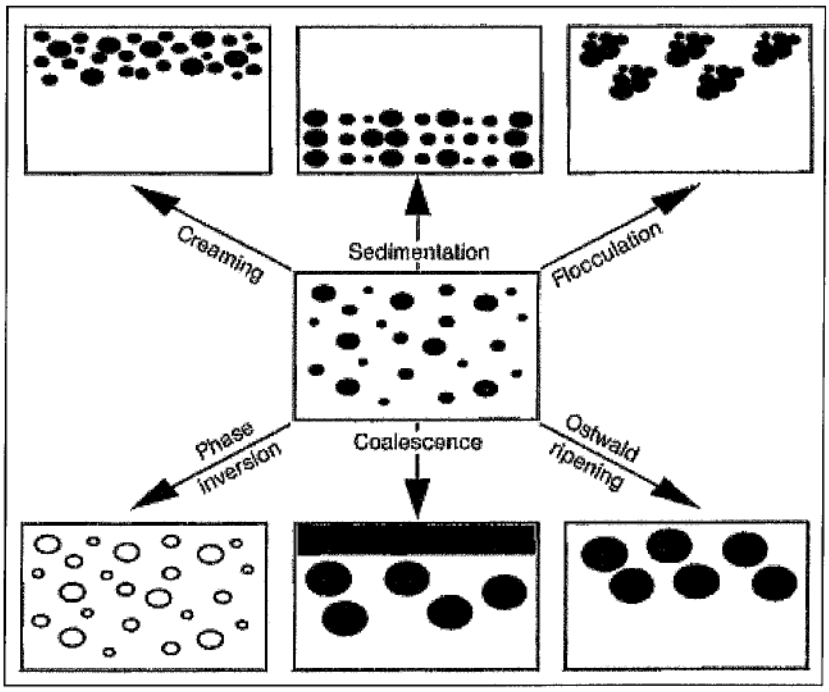


Figure 3. *Représentation schématique des différents phénomènes de déstabilisation des émulsions* (d'après Tadros [41]).

- On parle de **floculation** (ou agrégation ou coagulation) des particules la situation où les particules sont les plus près les unes des autres. Ce phénomène se produit lorsque les films interfaciaux de tensioactif entre deux gouttelettes se rompent puis fusionnent ensemble. Ce phénomène est réversible puisqu'une simple agitation manuelle permet de redisperser les gouttelettes. Il est parfois mentionné dans des ouvrages que cette agitation permet de recouvrer l'homogénéité, mais une émulsion n'est pas homogène par définition. Il s'agit bien d'une redispersion. On associe aussi les termes de *crémage* ou de *sédimentation* à la

floculation, afin de distinguer les cas où le liquide dispersé se retrouve en surface ou au fond de la préparation selon qu'il est plus léger ou plus lourd que le liquide dispersant.

La vitesse de sédimentation des gouttelettes d'une émulsion est donnée par la loi de Stokes (voir ci-après). Des hypothèses doivent être émises quant à l'utilisation de cette formule qui s'applique pour un cas idéal : la densité de la phase interne est supérieure à celle de la phase externe, toutes les particules sont sphériques et de même taille, il n'y a pas de turbulence ni de collision entre les particules, et les particules n'ont de quelconque affinité chimique ou physique avec la phase dispersante. Regardons de plus près cette formule :

$$V = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

avec r : rayon d'un globule sphérique
ρ_1 : densité de la phase interne > ρ_2 : densité de la phase externe
η : viscosité de la phase externe
g : constante gravitationnelle

De l'étude de cette formule, on déduit qu'une émulsion est d'autant plus stable que :
- le rayon r des globules est faible, d'où l'intérêt de fabriquer des émulsions les plus fines possibles ;
- la différence de densité $\rho_1 - \rho_2$ entre les deux liquides est faible. L'idéal est donc d'avoir des liquides de même densité, ce qui est généralement rare ;
- la viscosité η de la phase dispersante est élevée, d'où l'intérêt d'ajouter à cette phase, en quantité appropriée, des excipients qui augmentent sa viscosité (viscosifiants, épaississants). Même si la stabilité résulte de l'action concomitante de tous les facteurs, la viscosité est un paramètre très important.

L'importante de la constante gravitationnelle g est mise à profit dans les essais de stabilité d'émulsions où la floculation est accélérée par centrifugation.

- La **coalescence** est quant à elle irréversible, et constitue le point extrême du vieillissement de l'émulsion où toutes les gouttelettes ont fusionnées entre elles. On parle aussi de rupture complète de l'émulsion.

- Le **mûrissement d'Ostwald** se produit au cours du vieillissement des émulsions. La différence de pression qui existe entre des gouttelettes de diamètres différents va provoquer une migration des molécules constituant la goutte de plus petite taille, à travers la phase continue et jusqu'à la goutte de plus grande taille. Ce phénomène entraîne une augmentation

de la taille moyenne des gouttelettes de phase dispersée, et un resserrement de la répartition granulométrique de l'émulsion.

- L'**inversion de phase** est une autre manifestation de l'instabilité des émulsions. Elle correspond à l'échange, à l'inversion, entre la phase dispersée et la phase dispersante. Ce phénomène peut apparaître lorsqu'on ajoute de la phase dispersée au système sous agitation. Cette inversion de phase peut cependant être mise à profit lors de la fabrication d'émulsions multiples.

Généralement, une attention particulière est portée aux émulsions pour les protéger des changements drastiques de température. Le refroidissement et le réchauffement peuvent entraîner une rupture de l'émulsion. Ces conditions sont d'ailleurs utilisées par la galéniste au cours du développement afin d'accélérer le vieillissement des préparations et prédire ainsi leur stabilité au cours du temps. Les émulsions, comme tout autre produit de consommation, sont amenées à être distribuées et utilisées dans diverses régions du monde, ce qui impose que leur stabilité soit maîtrisée selon les conditions climatiques dans lesquelles elles seront transportées et stockées.

D'autres conditions telles que la lumière, l'air, la contamination microbienne, peuvent avoir de l'influence sur l'intégrité des émulsions. Pour celles qui sont sensibles à la lumière (photodégradation de certains composants sous l'action des UV), des conditionnements opaques sont utilisés. Pour celles qui sont sujettes à la décomposition oxydative (oxygène de l'air), des antioxydants sont employés, et des inscriptions sur l'étiquette du produit mentionnent que le produit doit être tenu fermé après usage.

Des conservateurs peuvent aussi être intégrés à la formule d'une émulsion : des agents microbiens peuvent s'attaquer aux tensioactifs et réduire leur action et ainsi rompre l'émulsion. Dans les cas où les tensioactifs ne sont pas sensibles à de telles agressions, il n'en reste pas moins inconcevable qu'un développement de microorganismes puisse proliférer dans le produit (cf. IV.2. La conservation antimicrobienne p72).

II.1.2. Aspect des émulsions

Du fait de la diffusion de la lumière incidente, les émulsions nous apparaissent généralement blanches, laiteuses, opaques. Cette diffusion est sous l'influence conjointe du nombre et de la taille des gouttelettes, et du rapport des indices de réfraction de la phase dispersée et continue [4]. Si l'on envisage de faire varier la taille des particules pour annuler l'intensité de la lumière diffusée et ainsi rendre la formulation transparente, il faut changer de technologie (Lowell G.H *et al.* [25] utilise par exemple un homogénéiseur haute pression) et ainsi formuler une *miniémulsion*, c'est-à-dire obtenir des gouttelettes inférieures à 0,1 µm, ou bien passer à la formulation de *microémulsions*. D'après P. Brochette [4], il est possible d'annuler le contraste entre phase continue et phase dispersée, en ajustant les indices de réfraction. Cet ajustement est réalisable en ajoutant, par exemple, du glycérol ou du saccharose à la phase polaire pour remonter son indice de réfraction de 1,33 à 1,40 environ. L'indice de la phase lipophile pourrait, quant à lui, être diminué par adjonction d'huiles perfluorées, mais leur coût très élevé rend cette solution industriellement peu attractive.

II.2. Les tensioactifs

Les *tensioactifs* (ou *surfactifs* ou *surfactants* ou *émulsionnants* ou *émulsifiants* ou encore *agents de surface*) sont des corps amphiphiles caractérisés par la présence dans leur molécule de deux parties (figure 4) : l'une hydrophile ou polaire, et l'autre lipophile ou apolaire.

En présence de deux phases liquides non miscibles, l'une aqueuse ou hydrophile, l'autre huileuse ou lipophile ou « grasse », les tensioactifs (TA) viennent se placer à l'interface et forment des films interfaciaux ou monocouches et s'orientent de telle sorte que la partie hydrophile se trouve préférentiellement dans la phase aqueuse et la partie lipophile dans la phase huileuse. Il en est de même pour un système dans lequel la phase hydrophobe est gazeuse, telle que l'air (figure 5).

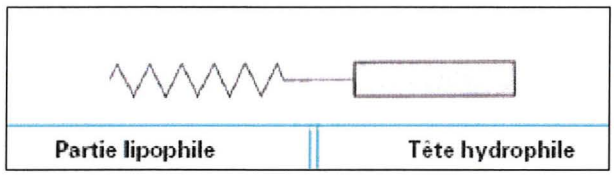


Figure 4. *Représentation schématique d'un tensioactif* [20].

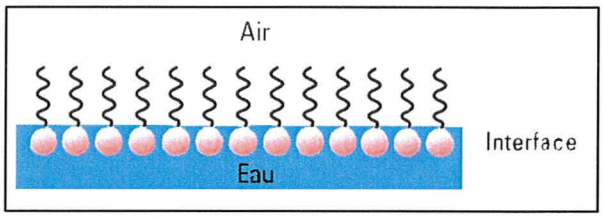


Figure 5. *Molécules de tensioactif à une interface air/eau (ou huile/eau)* [20].

Du fait de ces caractéristiques physico-chimiques, les tensioactifs présentent les propriétés suivantes :

- un abaissement de la tension interfaciale qui facilite l'émulsification ;
- un pouvoir solubilisant qui permet la formation de solutions micellaires ;
- un pouvoir émulsionnant qui facilite la dispersion d'un liquide sous forme de petites gouttelettes au sein d'un autre liquide ;
- un pouvoir dispersant qui facilite et maintient la dispersion de particules solides en suspension ;
- un pouvoir mouillant qui aide à l'étalement d'un liquide à la surface d'un corps solide ;
- un pouvoir moussant qui permet le maintien d'un gaz au sein d'un liquide.

Il n'existe pas de surfactif « universel » qui possède toutes ces qualités. Certains tensioactifs ont des propriétés plus prononcées qui pourront donc orienter le choix du tensioactif par le formulateur.

Pour les émulsions, le rôle généralement recherché pour l'agent de surface est de réduire la tension interfaciale et de faciliter l'émulsification, d'imposer le sens de l'émulsion, de stabiliser l'émulsion, et d'éventuellement d'augmenter la viscosité de la phase dispersante. Il est généralement admis [93] qu'un émulsifiant *hydrophile* est utilisé pour la préparation d'une émulsion H/E, ou la stabilisation dans l'eau de composés lipophiles, ou encore pour obtenir des propriétés détergentes. *A contrario* un émulsifiant *lipophile* est utilisé dans la préparation d'émulsion E/H.

Les tensioactifs diffèrent par leurs fonctionnalités et donc, intuitivement, par leur structure chimique. On distingue les tensioactifs d'origine synthétique qui se divisent eux-mêmes en deux groupes, tensioactifs ioniques et non-ioniques, et les tensioactifs naturels.

II.2.1. Les tensioactifs synthétiques

II.2.1.1. Les tensioactifs ioniques

Les tensioactifs *ioniques* sont des composés qui sont ionisés en solution aqueuse et sont très hydrophiles. Leur solubilité augmente généralement avec la température, et pour une certaine température appelée point de Krafft (T_K), leur solubilité augmente fortement. Ces TA perdent ou acquièrent des charges électriques et sont ainsi *anioniques* si chargés négativement, *cationiques* si chargés positivement, et *amphotères* s'ils portent une charge positive et une charge négative.

Les TA *anioniques* n'agissent qu'en milieu alcalin. Il existe différentes substances parmi lesquelles nous pouvons citer les savons (sels d'acide gras) avec les stéarates de calcium, les dérivés sulfatés tels que le lauryl sulfate de sodium (très utilisé), ou encore les dérivés sulfonés comme le dodécylbenzènesulfonate de sodium. Cependant, pour les produits à application externe, l'utilisation des TA anioniques est déconseillée puisqu'ils sont les plus irritants pour la peau et les muqueuses.

Quant aux TA *cationiques*, ils n'agissent qu'en milieu acide. Leurs propriétés technologiques sont néanmoins étendues puisqu'ils peuvent être aussi utilisés en tant qu'antiseptiques ou encore comme substantifs à la kératine (ils se fixent à la surface de la peau, de cheveux et des poils), par exemple : les sels d'ammonium quaternaires avec le chlorure de stéaryl ammonium, les sels d'amines.

Cependant, si le formulateur souhaite mélanger différents tensioactifs pour moduler leurs qualités, il ne pourra pas mélanger les TA *anioniques* et *cationiques* ensemble qui formeront une macromolécule insoluble dans l'eau et dans l'huile.

Parmi les tensioactifs synthétiques, il existe aussi les TA *amphotères* (ou zwitterioniques) comme les dérivés de bétaïne (ex. : sulfobétaïnes) dont la nature de la charge varie en fonction du pH du milieu dans lequel ils sont présents. Ils seront cationiques en milieu acide et anioniques en milieu alcalin, ou neutres à leur pH isoélectrique. Ces TA possèdent à la fois les propriétés des TA anioniques et celles des TA cationiques, mais à un degré moindre. Ils ont également l'avantage de pouvoir être mélangés avec tous les types de tensioactifs lorsque le pH du milieu est compris entre 5 et 8.

II.2.1.2. Les tensioactifs non-ioniques

Les tensioactifs *non-ioniques* sont une alternative intéressante à l'emploi de tensioactifs ioniques. Ces TA non-ioniques sont les plus couramment utilisés en formulation, soit seuls, soit en mélange, en tant qu'émulsionnants, mouillants, et/ou solubilisants. Ces composés non ionisables présentent les avantages de ne pas être sensibles aux variations de pH (comme le sont les TA ioniques) et d'être compatibles avec tous les types de tensioactifs.
D'un point de vue structural, la partie lipophile des TA non-ioniques est constituée par une chaine grasse plus ou moins longue. Leur partie hydrophile est elle aussi variable. Celle-ci est constituée de radicaux hydroxyles ou de groupements d'oxyde d'éthylène. Plus leur nombre est élevé, plus le tensioactif est hydrophile. On peut donc trouver dans ce groupe des substances très lipophiles et d'autres très hydrophiles, ainsi que tous les intermédiaires. De ces observations s'ébauche l'idée de *balance* ou d'*équilibre hydrophile-lipophile* (HLB pour Hydrophilic-Lipophilic Balance en anglais) qui caractérise les tensioactifs non-ioniques. Cette notion permet d'affecter une valeur, comprise généralement entre 0 et 20 sur l'échelle dite de Griffin, en fonction de l'hydrophilie des TA. Un émulsifiant à caractère lipophile aura un HLB *bas* (en-dessous de 9), et un émulsifiant plutôt hydrophile aura quant à lui un HLB *haut* (au-dessus de 11). Entre les nombres 9 et 11 de HLB, les émulsifiants sont qualifiés d'*intermédiaires*.
En pratique, différents TA non-ioniques sont couramment mélangés pour moduler la valeur de HLB.

Ces TA sont caractérisés aussi par un « point de trouble » (Pt) qui correspond à la température à laquelle il y a apparition d'une turbidité dans la préparation liquide (des agrégats de TA) lorsque la température augmente. Ce phénomène est provoqué par la

déshydratation des chaines de tensioactifs par rupture des liaisons hydrogène qui lient l'eau aux tensioactifs (la solubilité des tensioactifs étant due à l'hydratation des chaines des tensioactifs).

Le panel des tensioactifs non-ioniques est varié, au sein duquel il nous faut citer les esters de sorbitane (Span®, Montane®), les alcools gras polyoxyéthylénés (Brij®), et les esters de sorbitane polyoxyéthylénés (ou polysorbates, Tween®, Montanox®). L'utilisation de tensioactifs non-ioniques est présentée dans la partie expérimentale de ce travail (cf. Partie 3 p86).

Enfin, de nouveaux surfactifs ont fait leur apparition : les *poloxamères* (ex. Pluronic®). Ces tensioactifs non-ioniques sont composés de nombreux éléments alternativement hydrophiles et lipophiles, le plus souvent ramifiés, et qui se placent à l'interface des phases de l'émulsion et contribue à leur stabilité. Les propriétés émulsifiantes des poloxamères sont aujourd'hui mises à profit dans des produits topiques ou encore pour des solutions injectables (propriété de solubilisation surtout). L'emploi de ces substances n'est pour le moment pas autorisé pour la fabrication des compléments alimentaires [66].

II.2.2. Les tensioactifs naturels

Les tensioactifs *d'origine naturelle* sont connus et utilisés depuis longtemps. Dans ce groupe de TA relativement hétérogène, nous nous intéressons tout d'abord aux *gommes* avec la gomme *arabique* qui a été très utilisée comme émulsionnant H/E. Cette gomme est souvent associée à la gomme *adragante*, et les émulsions obtenues présentent l'avantage d'être stables sur une large gamme de pH acides. La *lécithine* est un phospholipide amphotère, très souvent retrouvée dans les formulations cosmétiques car elle constitue en association avec le cholestérol de la peau des bicouches de protection. Son origine naturelle est généralement soulignée dans ce type de produit, et pourrait d'ailleurs être aussi mise en avant dans la composition de compléments alimentaires. Les *protéines* généralement utilisées en tant qu'émulsionnant sont des macromolécules qui assurent une stabilisation stérique. La gélatine est une protéine au pouvoir émulsionnant H/E qui stabilise également les systèmes dispersés par la viscosité qu'elle apporte aux préparations liquides.

Certains tensioactifs ne sont pas inertes vis-à-vis de l'organisme, et peuvent notamment occasionner des phénomènes d'hémolyse lorsqu'ils sont injectés, ou entraîner la solubilisation de membranes biologiques. Par ailleurs, ils peuvent favoriser le relargage dans le produit de plastifiants contenus dans les matériaux de conditionnement dérivés du plastique. Les tensioactifs sont aussi parfois pointés du doigt pour être à l'origine d'impuretés indésirables dans les préparations. Néanmoins, pour le moment, les tensioactifs sont des adjuvants technologiques qui sont très souvent incorporés dans les produits sous forme liquide, et restent indispensables à la préparation des émulsions.

II.3. Procédés d'émulsification

Il faut apporter de l'énergie mécanique pour créer de la surface, de l'aire interfaciale. Au cours du processus d'émulsification, un cisaillement est appliqué au mélange biphasique ce qui va entraîner la déformation de l'interface jusqu'à la formation de gouttelettes. Les grosses gouttelettes vont ensuite s'étirer pour former un filet instable qui se fragmentera en petites gouttelettes (Salager *et al.* [38]) (figure 6). Or l'étirement est d'autant plus difficile que la gouttelette est petite et que la tension interfaciale entre les phases aqueuse et huileuse est élevée. Selon la capacité plus ou moins grande du surfactif à abaisser cette tension, le cisaillement devra donc être très intense ou, au contraire, très modéré. Aussitôt formées, les gouttelettes doivent être protégées de la coalescence par un film interfacial formé de surfactifs ou d'autres agents interfaciaux (polymères amphiphiles, protéines, nanoparticules).

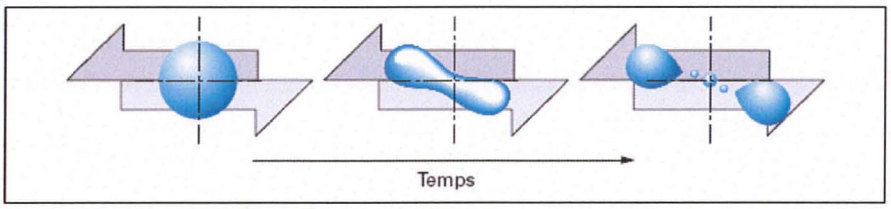


Figure 6. *Cisaillement d'une goutte par deux veines de liquides en mouvement l'une par rapport à l'autre, suivi de la formation de gouttelettes par effet Rayleigh* [38].

D'après Poux *et al.* [32], l'émulsification se décompose en deux étapes successives : tout d'abord une étape de dispersion-mélange, que l'on appelle **préémulsification** et qui va

conduire à une simple mise en suspension de gouttelettes de la phase dispersée dans la phase continue (gouttes de l'ordre de 100 μm), puis une étape dite d'**homogénéisation** dont le but est de réduire la taille des gouttes et de la rendre la plus homogène possible, de façon à conférer à l'émulsion les propriétés requises et à la stabiliser. Ces deux opérations s'effectuent dans des cuves agitées munies d'outils appelés respectivement disperseurs et homogénéiseurs. On peut citer comme disperseurs les agitateurs à hélice, à palette ou à turbine, ou encore les agitateurs électromagnétiques ou à ultrasons pour les émulsions fluides (tableau 2). Pour les émulsions épaisses, des mélangeurs-malaxeurs sont généralement employés. L'agitation doit être suffisamment intense pour avoir des globules aussi fins que possible. Les homogénéiseurs vont réduire et homogénéiser la taille des gouttelettes. On peut citer les broyeurs ou moulins colloïdaux ou homogénéiseurs rotatifs, qui comportent un stator et un rotor. Il existe aussi des homogénéiseurs à haute pression ou à filières, et encore des homogénéiseurs à ultrasons.

Pour une étape d'émulsification, les paramètres importants du procédé sont le pourcentage des différents liquides, la viscosité, la taille des gouttelettes souhaitée. Une forte turbulence (cisaillement) et un pompage moyen sont généralement recommandés lors de cette étape [35].

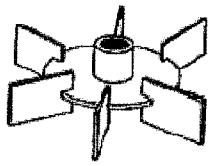
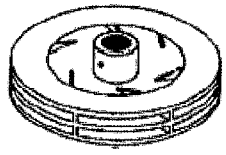
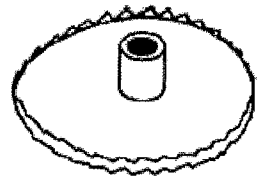
Turbine à disque à pales droites	Turbine à pales incurvées	Turbine fermée (rotor-stator)	Mobile de dispersion
			

Tableau 2. *Exemples de mobiles d'agitation employés pour la fabrication d'émulsion* (d'après Roustan *et al.* [35]).

Pour la fabrication de microémulsions, celles-ci se formant spontanément après mise en contact suffisant des phases en présence, un cisaillement important n'est pas nécessaire. C'est pourquoi, des systèmes d'agitation classiques peuvent être employés afin de mettre en contact les substances, aussi bien à l'échelle du laboratoire qu'à l'échelle industrielle.

Il est enfin important de noter que les émulsions sont des « systèmes à mémoire », dont les propriétés dépendent souvent de la façon dont elles ont été préparées. Ainsi, deux

émulsions, ayant exactement la même formulation et la même composition, peuvent présenter des propriétés très différentes (type, viscosité, stabilité).

II.4. Les microémulsions

À proprement parler, les microémulsions ne font pas partie du groupe des émulsions. Cependant, compte tenu de leur ressemblance avec les émulsions de par la présence d'un système composé d'eau, d'huile et d'un tensioactif, les microémulsions sont souvent comparées aux émulsions.

Une microémulsion est définie comme un système d'eau, d'huile et de tensioactifs, qui est transparent, isotrope et thermodynamiquement stable [10]. Leur formation est spontanée, sans apport d'énergie comme pour une émulsion. L'ordre d'incorporation des ingrédients n'a généralement pas d'importance, et les co-surfactants qui sont souvent utilisés pour simplifier le travail de formulation ne sont pas indispensables à la formation d'un système microémulsionné [17].

Les microémulsions sont des systèmes monophasiques dans lesquels un tensioactif rend possible la coexistence, à l'échelle quasi moléculaire, des phases eau et huile [37]. Elles présentent des microdomaines individuels d'eau et d'huile séparés par une monocouche de tensioactifs, pas nécessairement sphériques, de dimensions typiquement de l'ordre de 10 à 100 nm, et qui fluctuent rapidement dans le temps et dans l'espace. Différentes structures géométriques peuvent alors être rencontrées, de micelles gonflées à des structures bicontinues par exemple, propriété due à la grande flexibilité du film interfacial.

Le comportement du système eau-huile-tensioactif(s) peut être représenté par un diagramme de phase (ou ternaire) (figure 7). Il est défini pour une température donnée, ce qui signifie qu'avec l'emploi de tensioactifs non-ioniques (cf. II.2.1.2 Les tensioactifs non-ioniques p54), il est possible de sortir du domaine du diagramme ternaire correspondant à une microémulsion en augmentant la température jusqu'à atteindre le point de trouble des tensioactifs. Le système ne sera donc plus monophasique mais biphasique et il sera possible d'observer macroscopiquement une émulsion.

En fonction de leurs formulations, les systèmes microémulsionnés eau-huile-tensioactif présentent, à l'équilibre, une ou plusieurs phases : soit une microémulsion seule (*Winsor IV*), soit une microémulsion en équilibre avec une phase huileuse (*Winsor I,* microémulsion L/H) ou une phase aqueuse (*Winsor II,* microémulsion H/L), soit une microémulsion en équilibre à la fois avec une phase huileuse et une phase aqueuse (*Winsor III*) [37]. L'étude du diagramme ternaire permet alors de définir les différentes zones d'intérêt (émulsion, microémulsion etc.).

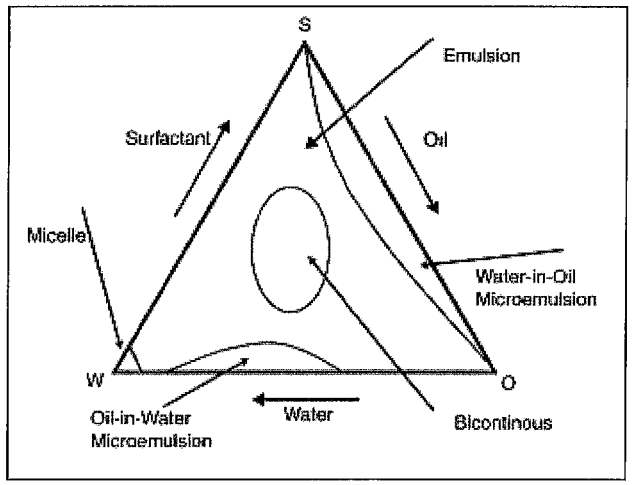


Figure 7. *Diagramme de phase théorique d'un système eau-huile-surfactif* [26].

Deux propriétés caractérisent optiquement les microémulsions et leur vérification permet de déterminer les limites du domaine des microémulsions. La transparence permet de distinguer les microémulsions d'une émulsion traditionnelle. L'isotropie, correspondant à l'absence de variation des propriétés optiques avec la direction de la lumière, peut être détectable en lumière polarisée croisée. Parmi les autres propriétés des microémulsions, on peut citer l'existence de tensions interfaciales très faibles, un pouvoir solubilisant élevé vis-à-vis des composés hydrophiles et lipophiles, une viscosité généralement faible.

III. La solubilisation

La solubilisation ou dissolution des substances actives ou de tout autre composé est une notion physico-chimique essentielle à considérer lorsque l'on s'intéresse aux formes liquides et donc aux solutions et émulsions. Elle met en jeu plusieurs paramètres (solubilité, interactions solvant/soluté) que nous allons présenter au cours des prochaines pages.

III.1. La solubilité

La *solubilité* d'une substance (ou *coefficient de solubilité*), à une température donnée, est définie comme la quantité maximale de soluté dissous dans une certaine quantité de solvant et qui se trouve en équilibre avec le soluté non dissous. On dit alors que le solvant est saturé en soluté lorsque la solubilité de ce dernier n'est pas totale dans la quantité de solvant présente. Une quantité donnée de solvant peut dissoudre jusqu'à une même quantité de soluté.

Si l'on s'intéresse de plus près à la nature moléculaire de la dissolution, on peut considérer que la solubilité est fonction de la nature chimique du corps à dissoudre, et de celle du solvant. On distingue ainsi la *solubilité par ionisation* (dissociation ionique) et la *solubilité par polarité* (affinité entre groupements fonctionnels du solvant et ceux du corps à dissoudre) [2].

Pour illustrer le concept de la *solubilité par polarité*, prenons l'exemple d'un cristal d'une substance que l'on immerge dans un peu d'eau. A la surface de ce cristal les molécules de la substance sont en contact avec les molécules d'eau, et des liaisons hydrogènes commencent à s'établir entre elles. Les molécules de surface de la substance sont attirées vers la solution par les molécules d'eau, mais elles sont en même temps retenues par d'autres molécules de cette substance. Si les molécules d'eau réussissent leur travail, les molécules de surface de la substance se séparent du cristal, s'entourent de molécules d'eau (s'hydratent) et sont entraînées dans le solvant.

Un processus comparable se produit lorsqu'un solide ionique se dissout (*solubilité par ionisation*). Les atomes d'oxygène des molécules d'eau (H_20) portent une charge partielle négative, et vont entourer les cations du solide et les extraire. En même temps, les molécules

d'eau établissent des liaisons hydrogènes avec les anions de la surface du cristal et commencent à les séparer de leurs partenaires cationiques.

Dans le cas d'une solution saturée, le soluté (dissous) est en équilibre dynamique avec le soluté non dissous qui est sous forme solide. Ainsi, une même particule de soluté peut être parfois retrouvée en solution et parfois sous forme solide. La concentration molaire ou massique (mol/L ou g/L) n'augmentant plus, le soluté solide continue malgré tout à se dissoudre mais à une vitesse étant exactement la même que la vitesse à laquelle le soluté retourne à l'état solide.

III 2. Interactions solvant/soluté

Au sein d'un groupe de molécules ou d'atomes, il existe une variété de liaisons inter- ou intra-moléculaires, telles que les forces de Van der Waals, les forces de London, les forces de Coulomb, les liaisons hydrophobes, les liaisons hydrogènes, etc. Toutes ces forces sont impliquées dans la solubilité d'une substance car elles gouvernent les interactions solvant/solvant, solvant/soluté et soluté/soluté. Plus les interactions solvant/soluté seront importantes, plus le soluté aura d'affinité pour le solvant, et plus le soluté sera soluble dans le solvant (et réciproquement). Un liquide polaire tel que l'eau, est généralement le meilleur solvant pour les composés ioniques et les composés polaires. Inversement, les liquides apolaires sont souvent les meilleurs solvants pour les composés apolaires. La *règle des similitudes* reflète le fait que les attractions entre les molécules du soluté et une partie des attractions des molécules du solvant doivent être remplacées par des attractions soluté-solvant lors de la dissolution du soluté. Si les nouvelles attractions sont semblables à celles qu'elles remplacent, il faudra très peu d'énergie pour former la solution. Par exemple, si les principales forces de cohésion d'un soluté sont des liaisons hydrogènes, le soluté se dissoudra plutôt dans un solvant formant ce type de liaisons que dans d'autres solvants ; les molécules ne peuvent entrer en solution que si elles peuvent remplacer les liaisons hydrogènes soluté-soluté par des liaisons hydrogènes soluté-solvant. Les bons solvants imitent l'environnement des molécules du soluté : les charges partielles des solvants polaires jouent le rôle de charges ioniques, des liaisons hydrogènes en remplacent d'autres, et les forces de London exercées par le solvant imitent celles des molécules du soluté.

III.3. Les paramètres de solubilisation

Différents facteurs interviennent lors de la solubilisation de substances dans une préparation liquide. Nous avons répertorié ceux qui ont trait à la nature du *soluté* et du *solvant* :

- Un composé solide peut être dans un état cristallin (moins soluble) ou amorphe (plus soluble). Le cristal solide peut également se présenter sous plusieurs formes cristallines alors que sa composition chimique ne varie pas. On parle alors de polymorphisme. Pour une température et pression données, une seule forme cristalline est stable, les autres sont dites métastables et sont généralement plus solubles.

- Toute substance est caractérisée par son caractère hydrophobe. Ce paramètre peut être mesuré en analysant la distribution relative de celui-ci dans un système biphasique octanol/eau, c'est-à-dire en mesurant sa solubilité différentielle dans deux solvants [30]. On calcule ainsi le *coefficient de partage P* d'une substance qui correspond au rapport des concentrations de la substance étudiée dans l'octanol et dans l'eau: $P = [substance]_{octanol} / [substance]_{eau}$. Afin de pouvoir comparer les résultats plus facilement, on utilise le logarithme de P pour faire apparaitre des chiffres plus maniables. Si le Log P (ou Log $P_{o/e}$, ou *Log* K_{ow} en anglais) est positif et très élevé, cela exprime le fait que la molécule considérée est bien plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, ce qui reflète son caractère hydrophobe (lipophile), et inversement. Une valeur de Log P=0 signifie que la molécule se répartit de manière égale entre les deux phases ($[substance]_{octanol} = substance]_{eau}$). Les valeurs de Log P d'un principe actif, d'un solvant ou d'un excipient peuvent être par exemple facilement obtenues sur la base de données Toxnet [96].

- La présence d'un soluté modifie les propriétés du solvant (le support). Quatre propriétés physiques du solvant sont modifiées de la même façon par les solutés, quelle que soit leur nature. Ces *propriétés colligatives*, c'est-à-dire des propriétés qui ne dépendent que de la concentration moléculaire d'une substance et non de sa nature même, sont l'abaissement de la pression de vapeur du solvant, l'élévation de son point d'ébullition, l'abaissement de son point de congélation et sa tendance à traverser une membrane vers une solution moins

concentrée (absorption des molécules actives et nutriments à travers les parois cellulaires telles que le tractus gastrointestinal).
Dans les formes liquides, le véhicule représente très souvent la majeur partie du produit en volume (ou en masse), et les différentes substances qui lui sont ajoutées modifient ses caractéristiques en conséquence.

- La dissolution de ces solides peut être *exothermique* ou *endothermique*. Par exemple la dissolution du chlorure de lithium est un processus exothermique c'est-à-dire que la solution devient plus chaude. *A contrario*, l'introduction du nitrate d'ammonium dans l'eau entraîne une diminution de la température (dissolution endothermique). En imaginant le processus de dissolution en deux étapes, il y aurait tout d'abord la dissociation du solide en gaz de molécules ou d'ions, puis la pénétration des molécules ou ions dans le solvant. La solvatation des ions par les molécules du solvant libère de la chaleur (lorsque le solvant est l'eau on parle d'*hydratation*). L'hydratation est toujours exothermique pour les composés ioniques. Elle est également exothermique pour les molécules qui peuvent établir des liaisons hydrogène avec l'eau, comme par exemple le saccharose, le glucose ou encore l'éthanol.

La dissolution endothermique est le processus par lequel la majorité des substances sont dissoutes, ce qui amène à augmenter la température du mélange pour *accélérer* la vitesse de solubilisation. La rapidité d'un procédé est importante dans l'industrie, mais les conditions mises en œuvre pour y parvenir ne doivent cependant pas altérer la substance à dissoudre. L'élévation de température est déconseillée pour les produits volatils ou thermolabiles[11] (ex. : $NaHCO_3$), ainsi que lorsque le solvant est volatil (ex. : Éthanol).

Dans la plupart des cas, la solubilité d'un solide (ou d'un liquide) augmente avec la température, mais il y a des exceptions comme par exemple la méthylcellulose, ou encore le sulfate de sodium qui a quant à lui un comportement mixte avec une solubilité qui varie au cours de l'augmentation de température du solvant.

- Enfin, la solubilisation est influencée par l'agitation du milieu. L'agitation mécanique que le formulateur peut apporter au système, va accélérer le processus de solubilisation en augmentant le flux de molécules d'eau libres vers la surface du solide et en dispersant les ions hydratés.

[11] *Thermolabile* : Qui se détruit ou perd ses propriétés avec l'élévation de la température.

IV. Considérations galéniques au cours du changement de statut médicament - complément alimentaire

Lorsqu'un médicament devient complément alimentaire, cela impose le respect de la réglementation en vigueur correspondante. Celle-ci définit qualitativement et quantitativement les composants qui peuvent être utilisés dans la formulation des compléments alimentaires.

Au cours de la reformulation d'un médicament en complément alimentaire, certains excipients seront retirés de la composition du produit initial car non autorisés dans la nouvelle formulation, et devront alors être remplacés par d'autres additifs. Le galéniste va rechercher avant tout l'inertie chimique de ces adjuvants, ainsi que leur innocuité pour le patient, et s'orientera préférentiellement vers les produits dont la composition chimique est connue.

Dans la suite de ce travail, nous aborderons les différentes approches galéniques que le formulateur pourra envisager face aux problématiques qu'il pourra rencontrer (solubilisation des substances incorporées, conservation antimicrobienne, aromatisation et édulcoration), lors de la reformulation des solutions et des émulsions pour usage oral en complément alimentaire.

IV.1. Approches pour améliorer la solubilité des substances solides en milieu aqueux

En développement pharmaceutique, on considère que plus de 40% des entités chimiques récemment découvertes ont une faible hydrosolubilité [1, 39]. Il n'est donc pas toujours possible d'obtenir des préparations aqueuses homogènes selon les substances utilisées.

Les *solutions* sont très souvent à base d'eau, tout comme les *émulsions* qui présentent par définition au moins une phase aqueuse. Dans cette phase, de nombreuses substances solides peuvent être solubilisées, mais certaines d'entre elles, bien que hydrosolubles, ont

parfois des difficultés à être totalement dissoutes. C'est pourquoi, les issues qui seront présentées ci-après pour améliorer la solubilité des substances en milieux aqueux, pourront aussi bien s'appliquer aux solutions aqueuses qu'à la phase aqueuse des émulsions [22, 45]. Il s'agit de l'utilisation de co-solvants, la réduction de la taille des particules, l'hydrotropie, l'ajustement de pH, l'utilisation de cyclodextrines, la solubilisation micellaire.

Il sera d'ailleurs judicieux de veiller à ce que les modifications apportées à cette phase aqueuse ne perturbent pas les composants de la phase huileuse de l'émulsion (interactions, incompatibilités).

IV.1.1. L'utilisation de co-solvants

La solubilité dans l'eau d'une substance faiblement ionisée ou apolaire peut être améliorée par la diminution de la polarité de l'eau. C'est ainsi que l'ajout d'un solvant miscible à l'eau et dans lequel la substance considérée est soluble peut être envisagé. Il s'agit de solvants *auxiliaires* ou *co-solvants*.

Les co-solvants les plus employés dans les formes liquides sont : l'éthanol, le propylène glycol, le glycérol, le polyéthylène glycol (macrogol) (cf. I.2. Les solvants p41). Cependant, d'après la directive européenne 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants [66], avec l'eau, seul le glycérol (E422) est autorisé à entrer dans la formulation des compléments alimentaires. Étant considéré comme un solvant ou un support, l'utilisation du glycérol n'est pas limitée quantitativement (comme pour l'eau) [66].

L'ajout de glycérol à une solution aqueuse va entrainer une légère baisse de sa polarité, permettant de solubiliser certaines substances faiblement hydrosolubles. Pour les formules contenant aussi des substances très hydrosolubles, l'addition de ce co-solvant pourra néanmoins diminuer leur solubilité. Il faudra alors vérifier que la solubilisation de certains composés n'entraine pas la précipitation d'autres substances.

De plus, grâce à sa plus grande viscosité par rapport à l'eau, l'ajout de glycérol à une solution aqueuse améliorera sa stabilité physique. Pour les émulsions, cette propriété aura également un effet bénéfique sur leur stabilité.

Cependant, au cours d'une étape de dissolution réalisée par agitation, la viscosité de ce co-solvant diminuera la vitesse de circulation des solvants dans la cuve de mélange et pourra donc légèrement ralentir la mise en solution de certaines substances dans une préparation aqueuse. Une agitation plus importante ainsi qu'un apport de chaleur suffisant pourront néanmoins diminuer l'effet de la viscosité du glycérol.

IV.1.2. La réduction de la taille des particules à solubiliser

La vitesse de solubilisation peut être définie par la relation de Noyes et Whitney :

$$\frac{dC}{dt} = K.S.(Cs - Ct)$$

avec *dC/dc* : Vitesse de dissolution du produit
S : Surface de contact solide-liquide
Cs : Concentration à saturation du produit à dissoudre
Ct : Concentration de la solution au temps *t*
K : Constance dépendante de nombreux facteurs dont la température, la viscosité, l'agitation

D'après l'équation présentée ci-dessus, en réduisant la taille des particules solides, l'augmentation de la surface d'exposition au solvant permet d'accélérer le processus de dissolution. Il apparait aussi que plus Cs-Ct a une valeur importante, plus la vitesse de dissolution augmente. Ceci est possible en renouvelant au maximum le solvant au contact des particules (par agitation et circulation du solvant).

Des procédés de broyage, c'est-à-dire de fragmentation mécanique, conduisent à une réduction des dimensions individuelles de particules solides. Le terme de pulvérisation est utilisé lorsque la fragmentation conduit à une poudre, autrement dit à des particules de petites dimensions. Lorsque c'est possible, le formulateur a donc intérêt à utiliser des matières premières de granulométrie[12] la plus faible possible afin d'éviter de réaliser au cours du procédé de fabrication une opération de broyage (broyeurs à couteaux ou à cylindres, microniseur, etc.) puis de tamisage avant la solubilisation.

[12] *Granulométrie* : Mesure des dimensions des grains d'un mélange, détermination de leur forme et étude de leur répartition dans différents intervalles dimensionnels.

IV.1.3. L'hydrotropie

L'hydrotropie est un terme utilisé pour désigner l'augmentation de la solubilité dans l'eau de diverses substances, grâce à l'utilisation d'hydrotropes. Les hydrotropes sont constitués typiquement d'une partie hydrophile et d'une partie hydrophobe (comme les tensioactifs), mais cette dernière est en général trop courte pour qu'il y ait spontanément une auto-agrégation.

L'amélioration de la solubilité de la caféine par l'ajout d'une grande quantité de benzoate de sodium est un exemple classique de ce phénomène appliqué à une préparation pharmaceutique.

Un autre exemple d'hydrotropie est celui de l'utilisation de caféine et de nicotinamide (ou vitamine PP) comme agents hydrotropes pour augmenter la solubilisation de la riboflavine (ou vitamine B2). D'après Evstigneev *et al.* [14], il semblerait que la structure chimique des hydrotropes et de la substance à solubiliser (la riboflavine), et plus particulièrement leurs structures aromatiques, permettent une complexation qui augmenterait la solubilité de la substance. C'est ainsi que la caféine, comportant deux cycles aromatiques, a un effet sur la solubilité de l'halofantrine (une molécule antipaludique) supérieure à l'action de la nicotinamide qui est composée d'un seul cycle aromatique [23]. Cependant, il est décrit également que l'utilisation massive d'un seul des hydrotropes précités peut conduire à la diminution de la solubilité de cette molécule du fait de l'auto-agrégation de l'hydrotrope. Il conviendrait alors d'utiliser un mélange de deux hydrotropes [14]. Cependant, cette méthode est très peu employée du fait de la quantité importante d'adjuvants à introduire (20 à 50%).

IV.1.4. L'ajustement de pH

Rappel : La notion de pH (potentiel hydrogène) permet de mesurer le niveau d'acidité d'une solution, et est reliée à la quantité d'ions H^+ (protons) présents en solution aqueuse.

Dans le cas de solubilisation d'un composé par ionisation, le pH du milieu est très important. La plupart des substances actives sont des acides faibles ou des bases faibles [1]. La solubilité et la stabilité de ces matières peuvent être influencées par le pH du milieu dans lequel elles se trouvent.

En effet, la solubilité d'un acide faible peut être améliorée avec l'augmentation du pH (l'acide est alors ionisé), alors que celle d'une base faible est améliorée avec la diminution du pH (la base est alors ionisée). Pour les acides et bases fortes, le problème ne se pose pas car ce sont des substances toujours ionisées en milieu aqueux.

Les substances organiques peuvent être ionisées si il existe au sein de leur molécule un ou plusieurs groupements pouvant interagir avec l'eau (hydroxyles (-OH) et carboxyles (-COOH) par exemple). Leur ionisation peut être modifiée par la variation de pH. Ainsi les amines organiques ($-NH_2$) sont par exemple plus solubles en présence d'acide chlorhydrique dilué [21].

Pour les entités non ionisables, c'est-à-dire ne pouvant se décomposer en ions, le changement de pH n'a souvent aucun effet sur la solubilité.

Concernant les émulsions, le changement du pH de la phase aqueuse doit être compatible avec l'efficacité du tensioactif *ionique* utilisé le cas échéant (cf. II.2. Les tensioactifs p51). Si différents pH sont évalués pour améliorer la solubilité de certaines substances, il conviendrait d'utiliser plutôt des tensioactifs *non-ioniques* pour éviter que la stabilité de l'émulsion ne soit perturbée.

Enfin, le pH optimal pour la *solubilité* d'une substance n'est pas toujours similaire au pH optimal pour sa *stabilité.* Il convient donc de trouver un compromis entre la solubilité et la stabilité d'une molécule en solution, ce qui est d'autant plus compliqué si la formule présente plusieurs substances à solubiliser (et à stabiliser).

Exemples d'ajusteurs de pH pour les compléments alimentaires : hydroxyde de sodium (E524), acide chlorhydrique dilué (E507), acide citrique (E330), etc.

Aucune restriction quantitative n'est indiquée dans la réglementation concernant les additifs utilisés comme ajusteur de pH dans les compléments alimentaires (Directive européenne 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants [66]).

IV.1.5. Les cyclodextrines

Une des techniques de plus en plus utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour améliorer la solubilité de principes actifs hydrophobes est la formation de complexes d'inclusion avec les cyclodextrines.

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques obtenus à partir de la dégradation enzymatique de l'amidon. Elles sont constituées par l'association de plusieurs unités glucose par des liaisons α 1-4. On distingue trois cyclodextrines différentes selon le nombre d'unités glucose mises en jeu : α-cyclodextrine, β-cyclodextrine et γ-cyclodextrine (respectivement 6, 7 et 8 unités).

Ces structures peuvent être substituées ce qui modifie les paramètres physico-chimiques des cyclodextrines. Par exemple, l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine est bien plus soluble dans l'eau que la β-cyclodextrine [36].

La structure tridimensionnelle de la molécule de cyclodextrine peut être représentée par un cône tronqué présentant une cavité qui permet d'accueillir la substance hydrophobe (figure 8). L'hydrophilie de la surface externe de la molécule est due à la présence de fonctions alcool des unités glucopyranose de la cyclodextrine, facilitant la mise en solution du complexe cyclodextrine-substance hydrophobe. Le phénomène d'inclusion peut avoir lieu en solution ou dans certains cas en milieu solide. Le mécanisme de l'inclusion n'est pas parfaitement connu mais on admet qu'en milieu aqueux il y a d'abord déshydratation de la cavité de la cyclodextrine puis de la molécule à encapsuler, cette dernière venant ensuite se loger à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine (le volume cavitaire des molécules de cyclodextrine étant respectivement de 174, 262 et 427Å^3 pour l' α-, β- et γ-cyclodextrine).

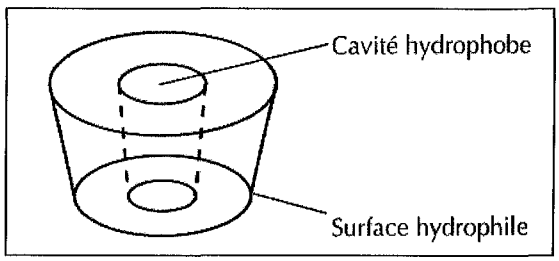


Figure 8. *Représentation schématique de la structure spatiale d'une molécule de cyclodextrine* [21].

La formation ou la dissociation du complexe dépend d'une réaction d'équilibre qui s'effectue selon les concentrations de principes actifs et de cyclodextrines. Enfin, dans l'organisme, la substance active doit se dissocier de la molécule de cyclodextrine pour pouvoir agir.

Pour la formulation des compléments alimentaires, seules les β-cyclodextrines (E459) sont autorisées à entrer dans leur composition, à la concentration maximale de 1g/kg de produit fini [66]. Il semblerait que seule cette qualité de cyclodextrines soit autorisée en alimentaire du fait d'une utilisation relativement connue et d'une certaine innocuité par voie orale, contrairement à d'autres types de cyclodextrines.

IV.1.6. La solubilisation micellaire

Les solutions micellaires sont des « solutions », limpides, ou plus exactement des systèmes liquides thermodynamiquement stables et isotropes. Il s'agit de systèmes monophasiques, et non pas biphasiques comme le sont les émulsions (cf. II. Les émulsions p46). Cette technique est utilisée pour les solutions, mais n'est pas directement applicable à la phase aqueuse d'une émulsion du fait des interactions possibles entre les micelles et les gouttelettes dispersées de l'émulsion (déstabilisation, échanges de tensioactifs).

La technique de la solubilisation micellaire nécessite l'emploi de tensioactifs (TA) utilisés comme agents solubilisants. A faible concentration, les molécules de surfactants viennent s'adsorber à l'interface air/eau de la préparation liquide et s'orientent de telle façon que leur groupement hydrophile reste immergé dans l'eau alors que la partie hydrophobe est exposée à l'air. Au-delà d'une certaine concentration, la concentration micellaire critique (CMC), les interfaces étant devenues saturées, les molécules de tensioactifs s'associent pour former des micelles dans le volume de la préparation (figures 9).

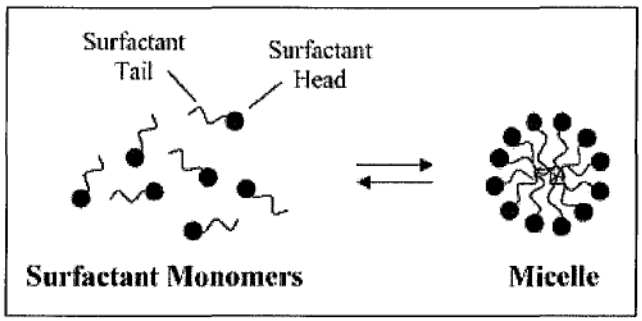


Figure 9. *Représentation schématique de l'équilibre réversible « monomères de tensioactifs - micelles »* [34].
Légende : *Tail* : queue (hydrophobe)
Head : tête (hydrophile).

Les tensioactifs solubles dans l'eau s'agrègent ainsi en solution sous la forme d'édifices plurimoléculaires submicroniques de 5 à 100 nm comportant schématiquement un

cœur hydrophobe constitué par les groupements lipophiles des molécules de TA et une couronne de groupements polaires hydrophiles en contact avec le milieu aqueux (figure 10).

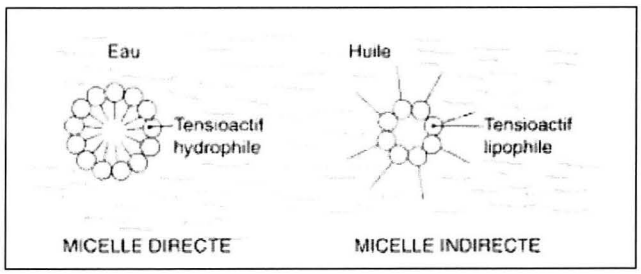


Figure 10. *Représentation schématique des micelles* [27].
*S'*il s'agit d'un tensioactif et d'un solvant hydrophiles, les micelles sont dites *directes*. S'ils sont lipophiles, les micelles sont dites *indirectes (*ou *inverses)*.

Ces micelles de tensioactifs sont utilisées pour aider à la solubilisation de substances faiblement solubles dans l'eau (figure 11). La substance peu ou non polaire peut être soit insérée dans le cœur hydrophobe de la micelle, soit adsorbée à sa surface, ou encore se positionner entre le cœur et la surface externe de la micelle. Le positionnement de la substance dépend de sa polarité [34].

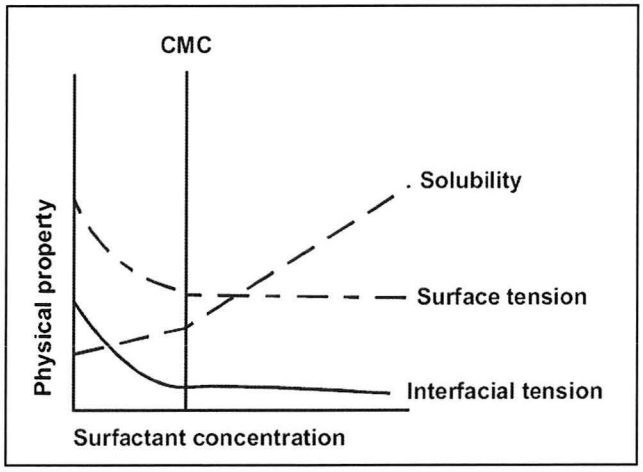


Figure 11. *Illustration des propriétés physiques des tensioactifs variant avec leur concentration* (d'après Mulligan [29]).

Tant que le tensioactif s'adsorbe à l'interface, la tension superficielle (et interfaciale) diminue. Quand elle ne varie plus, l'interface est saturée et la CMC est atteinte : il y a formation de micelles qui permettent d'augmenter la solubilité de composés faiblement hydrosolubles.

Divers tensioactifs peuvent être utilisés pour solubiliser des substances faiblement hydrosolubles, mais généralement les tensioactifs non-ioniques sont préférés du fait de leur plus faible valeur de CMC (cf. II.2. Les tensioactifs p51). On peut citer en exemple la spécialité « Colécalciférol et fluorure de sodium, solution buvable en flacon compte-gouttes » qui renferme de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (Crémophor-EL®, tensioactif non-ionique) utilisée en association avec un autre tensioactif non-ionique, le poloxamère 407 (copolymère de polyoxyéthylène-polyoxypropylène, Lutrol®, Pluronic®, Synperonic®).

Les deux tensioactifs cités ci-dessus sont cependant interdits pour les compléments alimentaires. Les tensioactifs autorisés dans les compléments alimentaires, et que l'on pourra

donc utiliser pour la solubilisation micellaire, sont présentés dans la Partie 3, I. Essais d'émulsification p89.

L'augmentation de la température de la solution micellaire et/ou l'ajout d'électrolytes augmentent la taille des micelles, ce qui a pour conséquence intéressante d'augmenter leur pouvoir solubilisant.

IV.2. La conservation antimicrobienne

Certains conservateurs employés dans les médicaments ne sont pas autorisés à être introduits dans les compléments alimentaires, ou bien autorisés à des concentrations plus faibles. Par exemple, les parabènes qui sont très souvent utilisés pour les médicaments ne sont pas autorisés à entrer dans la composition des compléments alimentaires. La reformulation du médicament en complément alimentaire nécessitera alors l'emploi d'autres additifs à activité antimicrobienne pour remplacer les substances non autorisées, et/ou nécessitera des ajustements de concentrations de ces additifs selon la réglementation en vigueur.

Nous allons rappeler ci-dessous à quoi correspond la conservation antimicrobienne, puis présenter les conservateurs autorisés pour les compléments alimentaires.

IV.2.1. Définition et évaluation

D'après la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 6.0 monographies 5.1.3 *Efficacité de la conservation antimicrobienne* et 5.1.4 *Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles* [85]), dans le cas où les préparations elles-mêmes ne possèdent pas de propriétés antimicrobiennes adéquates, des agents de conservation antimicrobienne peuvent être ajoutés, et plus particulièrement aux préparations aqueuses. Ceci afin d'éviter la prolifération ou limiter la contamination microbienne qui, dans les conditions normales de conservation et d'emploi du produit, pourrait se produire et entraîner un risque d'infection pour l'utilisateur et une détérioration du produit. Si aucun agent de conservation n'est ajouté à la préparation, l'activité antimicrobienne de la préparation dans son récipient définitif doit cependant être évaluée afin

de s'assurer que cette activité ne se modifie pas au cours de son utilisation et de sa durée de validité de conservation.

Un agent de conservation antimicrobienne peut voir son efficacité accrue ou diminuée par les ingrédients de la préparation dans laquelle il est incorporé (synergie ou antagonisme), par le récipient (inertie et perméabilité des matériaux), ou encore par le mode de fermeture adoptés (si préparation liquide : bouchon, compte-gouttes etc.). Il doit être également démontré que l'activité antimicrobienne de la préparation additionnée d'un ou de plusieurs agents de conservation assure une protection appropriée.

L'essai décrit dans la monographie relative à l'évaluation de cette activité microbienne consiste en la contamination artificielle de la préparation, si possible dans son récipient définitif. La préparation inoculée est ensuite maintenue à une température donnée, des prélèvements d'échantillons sont réalisés à intervalles de temps donnés et les microorganismes sont enfin dénombrés. Les propriétés de conservation de la préparation sont adéquates si on observe une diminution importante et/ou l'absence d'augmentation du nombre de microorganismes dans la préparation ensemencée. Les critères d'acceptation varient en fonction des catégories de préparations et du degré de protection recherchée.

Les microorganismes de l'inoculum de l'essai sont : *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Candida albicans, Aspergillus niger,* auxquels il est recommandé d'ajouter *Escherichia coli* pour les préparations orales aqueuses.

IV.2.2. Les conservateurs autorisés dans les compléments alimentaires

Comme pour les médicaments, tout conservateur antimicrobien introduit dans la formulation d'un complément alimentaire doit être identifié sur l'étiquette du produit. Les conservateurs autorisés pour un complément alimentaire sont définis selon la directive européenne 95/2/CE (Annexe III – *Conservateurs et Antioxygènes autorisés sous conditions*) [66], qui a été modifiée par la directive européenne 2006/52/CE [72] interdisant l'usage des para-hydroxybenzoates (*parabènes*) dans les compléments alimentaires liquides.

Le formulateur devra composer selon le panel d'agents antimicrobiens qui peuvent être incorporés dans les compléments alimentaires et leurs concentrations maximales autorisées (tableau 3).

No CEE	Nom	Abréviations
E 200	Acide sorbique	Sa
E 202	Sorbate de potassium	
E 203	Sorbate de calcium	
E 210	Acide benzoïque	Ba
E 211	Benzoate de sodium	
E 212	Benzoate de potassium	
E 213	Benzoate de calcium	

Les « Sorbates » et « Benzoates » peuvent être utilisés seuls ou en mélange. La quantité maximale autorisée (exprimée en quantité d'acides libres) est de 2000 mg/kg (ou mg/L selon le cas) pour les compléments alimentaires.

Tableau 3. *Sorbates et benzoates : conservateurs autorisés à être introduits dans les compléments alimentaires liquides* [66].

Par comparaison, les conservateurs listés ci-dessus sont beaucoup moins nombreux que ceux qui sont couramment utilisés pour le médicament.

IV.2.3. Le choix des conservateurs

Le choix d'un ou plusieurs agents de conservation antimicrobienne pour un complément alimentaire sous forme liquide va dépendre des propriétés du système étudié et des qualités de ce conservateur.

Intéressons-nous tout d'abord à la nature de la préparation liquide.

- Une préparation qui contient de l'eau est propice au développement de microorganismes. Un agent de conservation antimicrobienne sera donc utile pour garantir l'intégrité de la préparation au cours du temps et augmenter sa durée de conservation.

Pour les émulsions, les levures et moisissures sont plus à même à les contaminer que les bactéries [18]. Des conservateurs antifongiques sont alors ajoutés aux formules, et plus particulièrement à la phase aqueuse des émulsions huile/eau destinées à la voie orale.

- S'il s'agit d'une préparation orale unidose, aucun agent de conservation ne peut être ajouté si l'activité antimicrobienne de la préparation a été testée et évaluée comme suffisante. La fabrication d'une telle forme liquide devra cependant être rigoureusement maîtrisée et contrôlée tout au long de son déroulement, jusqu'à la libération du produit fini.

- S'il s'agit d'une préparation orale multidoses, un agent de conservation antimicrobienne sera généralement introduit dans la formule ; sauf dans les cas justifiés par les tests appropriés d'évaluation de l'efficacité de la conservation antimicrobienne. Certaines

solutions aqueuses pourront être exemptes de conservateur comme par exemple celles dont la quantité de sucre présente est suffisante pour empêcher le développement de microorganismes [33]. Les *sirops* (composés d'au moins 45% m/m de sucre) présentent généralement cet avantage.

- La quantité d'agent antimicrobien introduite dans le produit sera également fonction de la durée de conservation souhaitée.

Intéressons-nous maintenant à la nature de l'agent de conservation antimicrobienne.

- Le conservateur doit être compatible avec le solvant et avec tous les composants de la formule de la préparation.

Par exemple pour les préparations liquides contenant un tensioactif, comme les émulsions, le *sorbate de potassium* sera préférentiellement utilisé. L'utilisation du *benzoate de sodium* est déconseillée en présence d'acide ascorbique (vitamine C) du fait d'une réaction entre ces deux produits qui conduit à la formation de benzène, un composé toxique pour l'homme.

- Le conservateur doit pouvoir être totalement solubilisé si l'on veut obtenir une préparation homogène du point de vue physique et sûre du point de vue microbiologique (le conservateur dissous sera dispersé dans la préparation de façon homogène).

- Il doit être choisi en fonction du pH de la préparation afin qu'il soit actif.

Par exemple le *sorbate de potassium* est inactif à un pH supérieur à 6, et le pH optimal d'activité du *benzoate de sodium* est compris entre 2,5 et 4,5 [36].

- Si le conservateur introduit n'empêche pas la prolifération de tous les microorganismes évalués, il peut être remplacé par un autre conservateur, ou bien son spectre d'activité antimicrobienne peut être complété par l'ajout d'un autre conservateur.

Par exemple, le *sorbate de potassium* est actif contre le développement des champignons, des moisissures et des bactéries, et son efficacité est d'ailleurs augmentée s'il est utilisé en combinaison avec un autre conservateur antimicrobien (effet synergique). Quant au *benzoate de sodium*, il a une activité bactériostatique modérée contre la plupart des espèces bactériennes Gram positive, une activité modérée contre les moisissures et les levures, et il est inactif contre les spores.

Enfin, les compléments alimentaires étant des formes orales, il est intéressant de prendre en compte l'impact que peuvent avoir les conservateurs sur le goût du produit fini. La plupart de ces excipients ayant un goût désagréable, des travaux d'aromatisation et/ou d'édulcoration pourront alors être envisagés pour corriger la modification du goût du produit.

IV.3. Aromatisation et édulcoration des préparations liquides pour usage oral

Les médicaments destinés à la voie orale sont généralement aromatisés et/ou édulcorés pour que leur administration soit le plus agréable. Il peut arriver lors du « *switch* médicament-complément alimentaire », que l'un des arômes et/ou édulcorants ne soient pas autorisés à entrer dans la composition des compléments alimentaires, ou bien à une plus faible quantité. Le produit obtenu n'aura donc pas les mêmes propriétés organoleptiques que le médicament initial. Il s'agit de paramètres importants pour les produits à usage oral puisqu'ils influencent la palatabilité[13], l'acceptabilité par l'utilisateur, et dans une certaine mesure le succès du produit sur le marché.

Des essais d'aromatisation et/ou d'édulcoration seront alors nécessaires lors de la reformulation, d'autant que, par comparaison avec certains médicaments, les compléments alimentaires ne sont pas soumis à prescription médicale, et de ce fait, le consommateur apportera une plus grande importance à leur goût.

L'aromatisation et l'édulcoration sont affaires de goût. Commençons par le définir, puis nous nous intéresserons aux langues électroniques qui permettent de le quantifier.

IV.3.1 Le goût

Le goût d'un produit résulte de plusieurs perceptions : l'arôme, la saveur et la texture. L'arôme provient de molécules olfactives qui parviennent à des récepteurs du nez par l'extérieur ou par les fosses rétronasales.

[13] Palatabilité : Qualité de ce qui procure une sensation agréable.

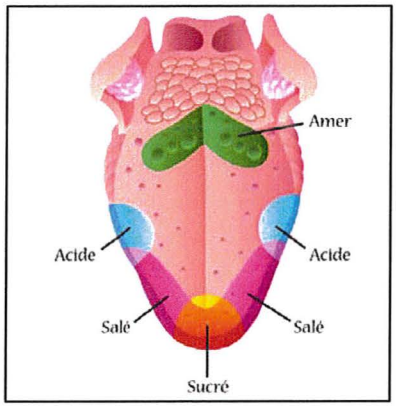


Figure 12. *Représentation schématique des zones gustatives de la langue* [97].

Les saveurs sont captées par les papilles et permettent de mettre en évidence les quatre saveurs primaires : le sucré plutôt localisé à la pointe de la langue ; l'acide et le salé, sur les parois latérales de la langue ; et l'amer essentiellement dans la région du V lingual (figure 12). De plus, les substances volatiles, à la faveur du réchauffement, diffusent par les choanes vers les fosses nasales et stimulent les terminaisons olfactives (l'odorat).

D'après Mojet *et al.* [28], la normalisation terminologique du goût n'est pas aisée (astringence, rémanence, arrière-goûts, etc.) puisqu'elle dépend du caractère sensoriel des mesures, d'autant qu'il est difficile d'exclure d'autre sens tel que l'odorat qui a une certaine influence au cours des tests de dégustation.

Les composés présents dans un médicament ou un complément alimentaire ont différentes saveurs, mais c'est surtout l'amertume des substances actives qui est bien souvent ressentie même lorsque le produit est mis en forme (hors aromatisation et édulcoration). La perception de l'amertume est généralement ressentie comme désagréable par la plupart des individus.

La saveur d'un produit varie en fonction de la température. En effet, nos papilles sont très sensibles à la température des produits ingérés et l'éventuel changement d'état physique peut modifier également leur texture [9]. Cette grande précision des perceptions humaines rend donc difficile la réalisation de mesures instrumentales de substitution.

IV.3.2. Les langues électroniques

De nos jours, les panels humains de dégustateurs sont habituellement nécessaires pour évaluer le goût des préparations pharmaceutiques. La capacité gustative humaine est un mécanisme qui peut être maîtrisé mais des variations entre individus, même entrainés, existent

[24]. Des méthodes alternatives ont ainsi été développées afin de rendre objective la mesure du goût.

Les langues électroniques sont constituées de capteurs au niveau desquels des réactions chimiques se déclenchent en fonction des propriétés de l'échantillon évalué. Des signaux électriques sont ainsi obtenus, et leurs profils sont comparés à une bibliothèque d' « empreintes » de saveurs. Il sera alors possible d'identifier et de quantifier les différentes saveurs de l'échantillon.

Le choix de l'aromatisation d'un produit pour voie orale est soumis généralement à l'approbation d'un panel de dégustateurs, et comme nous l'avons vu les caractéristiques gustatives du produit peuvent alors ensuite être mesurées par les langues électroniques.

Dans le cas d'essais de masquage de goût de produits sous forme orale, de tels enregistrements permettent de proposer plus rapidement des solutions pour de nouveaux projets nécessitant une aromatisation et/ou une édulcoration. En effet, certaines langues électroniques peuvent analyser plusieurs échantillons en même temps et les comparer, ce qui permet par exemple d'effectuer un criblage d'ingrédients masquant et de sélectionner des formules [45].

L'utilisation de ces équipements garantit aussi la qualité du goût tout au long du développement du produit, en passant par les étapes de transposition industrielle, et réduit la dépendance envers les panels humains.

Si des essais cliniques sont à réaliser suite à la reformulation, les langues électroniques permettent également de fabriquer des produits placebos (ne contenant pas de substance active) ayant un goût similaire au produit verum (contenant la substance active).

IV.3.3. Aromatisation

Aromatiser consiste à « Parfumer un aliment, un plat, une boisson, avec une substance aromatique. » [86].

L'aromatisation est une discipline à part entière, pour laquelle le galéniste doit néanmoins posséder quelques connaissances pour pouvoir apporter la « touche finale » à une préparation orale. Cet exercice fait appel à l'utilisation d'arômes, des composés que nous retrouvons dans de très nombreux produits industriels.

Les arômes *ajoutés* sont des substances introduites dans les produits pour en masquer ou en améliorer la saveur et/ou l'odeur. Plus précisément, ils permettent de modifier ou de compléter le profil aromatique d'un produit, d'aromatiser des produits initialement neutres du point de vue organoleptique, ou encore de masquer des goûts désagréables.

L'utilisation des arômes est autorisée à condition qu'elle ne présente pas de risque pour la santé du consommateur, et qu'elle ne l'induise pas en erreur. Des normes réglementaires définissent ainsi des critères de pureté ou encore microbiologiques. A noter que les substances ayant exclusivement une saveur sucrée, acide ou salée ne répondent pas au terme d' « arôme » (on parlera d'édulcorants pour ceux apportant une saveur sucrée (cf. IV.3.4. Édulcoration p82)).

Différentes entités chimiques composent un arôme, et c'est en les faisant varier et en les combinant que les fabricants peuvent facilement proposer une vaste gamme d'arômes parmi laquelle le formulateur devra composer [42]. Ces arômes peuvent exister sous forme solide (poudre généralement) ou sous forme liquide.

Les arômes liquides sont souvent fabriqués en utilisant des solvants organiques comme supports (propylène glycol, éthanol). Selon les concentrations introduites, ces solvants peuvent conférer aux arômes liquides une certaine volatilité qui se manifeste par un point éclair[14] relativement bas (5-20°C) [36].

Les arômes liquides sont aisément employés dans les préparations liquides puisqu'ils ne nécessitent pas d'étape de dissolution comme avec les arômes solides. Cependant, un point éclair bas est un inconvénient pour un arôme liquide puisque les essais de formulation devront être réalisés à une température maîtrisée, en dessous du point éclair, afin d'éviter que l'arôme ne soit modifié par l'évaporation de solvant(s). De plus, si lors d'un procédé de fabrication d'une préparation liquide plusieurs substances sont introduites sous chauffage pour aider à

[14] PE = Point éclair. Le point éclair est la température minimale pour laquelle la concentration des vapeurs émises est suffisante pour produire une déflagration au contact d'une flamme ou d'un point chaud dans les conditions normalisées, mais insuffisante pour produire la propagation de la combustion en l'absence de la flamme "pilote".

leur solubilisation, l'incorporation d'un arôme liquide volatil devra quant à elle être réalisée en une étape séparée où la température de la préparation sera suffisamment basse (par exemple au cours d'une étape de refroidissement).

D'après la documentation technique fournie par les fournisseurs d'arômes, il est possible d'identifier les arômes préférentiellement hydrophiles ou lipophiles, ou encore ceux qui sont volatils, en fonction de leur composition. Ces informations seront utiles à la formulation et à l'aromatisation du complément alimentaire liquide.

En effet, un produit à base d'eau ou de solvants hydrophiles sera plus facilement additionné d'un arôme hydrosoluble plutôt qu'un arôme liposoluble (des tensioactifs pourraient néanmoins être envisagés pour solubiliser un tel arôme). Tandis qu'un arôme liposoluble se retrouvera généralement à la surface du produit hydrophile, sous forme de tâches d' « huile », témoignant de la non-homogénéité de la préparation.

Les arômes utilisés pour les préparations galéniques sont très variés. La « Base de données sur le médicament - Thériaque » [95] donne accès aux arômes qui ont été enregistrés pour les médicaments présents sur le marché français. Nous avons pu dénombrer 289 arômes référencés (au 04/08/2010).

Nous nous sommes également intéressés au domaine alimentaire et aux arômes utilisés dans le secteur des boissons rafraîchissantes (sans alcool) en France [90]. En 2006, les boissons aromatisées au *cola* représentent environ 54% de la production et les boisons aromatisées *aux fruits* représentent 24%.

La figure suivante référence les principaux arômes utilisés en pharmacie pour masquer certains goûts désagréables (figure 13). On peut voir par exemple que de nombreux arômes permettent de masquer l'amertume, tandis que leur choix est plus restreint pour dissimuler les saveurs acides et alcalines.

Arôme	Amer	Acide	Salé	Sucré	Alcalin	Métallique
Abricot						
Banane						
Cassis						
Mûre						
Caramel						
Cerise						
Chocolat						
Pamplemousse						
Grenadine						
Noisette						
Citron						
Citron vert						
Réglisse						
Mangue						
Masking						
Lait						
Menthe						
Menthe poivrée						
Orange						
Orange-mandarine						
Fruit de la passion						
Ananas						
Framboise						
Fraise						
Mandarine						
« Mélange tropical »						
Tutti-frutti						
Vanille						

Figure 13. *Arômes permettant de masquer certains goûts déplaisants des produits pharmaceutiques* (d'après Bienz [3], figure *Successful flavours for masking unpleasant tastes* traduite de l'anglais).

Le contrôle du goût d'un produit vise à satisfaire les préférences de l'utilisateur, qui varie en fonction de la tranche d'âge considérée, des habitudes alimentaires, et de considérations socioculturelles. Il permet aussi de faciliter l'administration du produit.

En effet, les consommateurs ont naturellement une aversion pour les goûts désagréables ainsi que pour les goûts non familiers, phénomène d'autant plus observé pour les populations en bas âges. A noter qu'entre deux compléments alimentaires équivalents de par leurs revendications et compositions, un utilisateur, et qui plus est un enfant, choisira le produit ayant le meilleur goût (ou celui ayant le goût le moins mauvais) [13, 24].

D'un point de vue marketing, il est intéressant de noter que l'image d'un produit peut être mise en avant par son goût - par exemple avec les arômes de la famille des citrus et les produits multivitaminés, ou encore les arômes de menthe et d'eucalyptus associés aux produits à action décongestionnante de la sphère ORL. Si différents arômes permettent d'obtenir un produit au goût satisfaisant, il est d'usage de lui associer un arôme qui corresponde au plus juste de son indication.

Les essais d'aromatisation peuvent aboutir à un produit dont le goût est satisfaisant, mais peuvent aussi se révéler être insuffisants pour apporter la saveur souhaitée à la formulation. Des essais d'édulcoration, à combiner ou à réaliser à la suite de l'aromatisation, seront alors nécessaires.

IV.3.4. Édulcoration

Comme nous avons pu le voir dans la première partie de ce travail, des allégations sont très souvent associées aux compléments alimentaires. Dans le cas d'une allégation nutritionnelle selon laquelle un produit ne contient pas de sucres (par exemple : « sans sucres »), celle-ci ne peut être faite que si le produit ne contient pas plus de 0,5g de sucres par 100g ou par 100ml (Règlement européen n°1924/2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [77]).

De nombreux édulcorants peuvent être employés comme additifs, et ceux dont l'utilisation est autorisée pour les compléments alimentaires sont listés dans la directive européenne 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires [64].

Ces édulcorants sont avant tout utilisés pour apporter une *saveur sucrée* aux produits. Ils ne doivent pas néanmoins être considérés comme des sucres pour autant, du fait que les « sucres » correspondent à tous les monosaccharides et disaccharides (monomères et dimères des glucides : saccharose, fructose, glucose etc.), à l'exclusion des *polyols*.

Pour le formulateur, le *pouvoir sucrant* (PS) d'un édulcorant est une caractéristique très importante puisqu'il reflète sa capacité à apporter une saveur sucrée. Ce pouvoir sucrant

est défini en comparant le goût d'une substance donnée en solution à celui de 1 litre d'eau à 20°C contenant 30g de saccharose, celui-ci étant la référence égale à 1.

Enfin, comme pour les autres additifs introduits dans les compléments alimentaires liquides, leur solubilité dans différents solvants est également à prendre en considération.

Parmi les édulcorants, nous allons rapidement présenter ceux qui sont les plus fréquemment utilisés dans l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire :

Le *saccharose* représente environ 75% des sucres ajoutés. En fonction des besoins, il est utilisé sous forme de poudre ou sous forme liquide (généralement un sirop).

Le *fructose* est un peu plus sucrant que le saccharose (PS 1,10-1,30 [31]), et ce sucre peut aussi être introduit sous forme de poudre ou de liquide (sirop) à la préparation.

Les *polyols* (sorbitol, mannitol, isomalt, xylitol...) sont quant à eux des agents de charge qui sont également sucrants (PS 0,4-0,8). Les polyols ne sont cependant pas autorisés à être introduits dans les compléments alimentaires liquides [64].

Sous l'appellation « édulcorants intenses » sont regroupés des produits très divers, d'origine végétale ou obtenus par synthèse chimique, et dont le pouvoir sucrant est de plusieurs dizaines à plusieurs milliers de fois celui du saccharose.

Additionnés en faibles quantités, ils apportent la saveur sucrée recherchée mais ne fournissent d'effet texturant ni d'effet de charge comme peuvent le faire les polyols par exemple. Ils ont aussi la propriété d'être *acariogènes*[15] et *acaloriques*. Les industriels utilisent de plus en plus des mélanges de deux, voire trois (ou plus) édulcorants différents qui agissent en synergie, et dont l'association permet d'obtenir la saveur sucrée recherchée.

Un rapide aperçu des édulcorants *intenses* est présenté ci-dessous :

- L'*acésulfame de potassium* (E950) donne un rapide goût sucré dans la bouche (PS 200) mais son effet s'estompe rapidement. Il a une bonne durée de conservation et une bonne résistance à la chaleur. Il relève et renforce certaines saveurs et a une action synergique en combinaison avec d'autres édulcorants intenses.

[15] *Acariogène* : Qui ne provoque pas la formation de carries.

- L'*aspartame* (E951, PS 200) est très souvent employé dans la formulation de médicaments et de compléments alimentaires, seul ou en combinaison avec l'acésulfame de potassium qui permet d'équilibrer leurs goûts et de masquer la légère amertume de l'aspartame. Il ne peut toutefois être utilisé dans tous les produits sous forme liquide car sa structure dipeptidique est facilement hydrolysable à pH acide ce qui conduit à l'apparition de composés non sucrés [7]. La perception de sa saveur sucrée dans le temps est intermédiaire entre le saccharose et le sucralose (figure 14).

- La *saccharine* (E954) est l'un des plus anciens édulcorants utilisés en Europe (PS 300-500). Elle présente une très bonne stabilité thermique, mais est cependant difficilement associable avec d'autres édulcorants.

- Le *sucralose* (E955) a un pouvoir sucrant élevé (600) et est stable à haute température. Cependant, cet édulcorant dérivé du saccharose peut s'hydrolyser en solution à des pH très acides et à très haute température. Il procure un goût sucré persistant au cours du temps (figure 14).

- La *thaumatine* (E957) est un édulcorant protéique naturel (PS 2000-3000). Elle agit comme un arôme en masquant l'amertume et en ajoutant une saveur agréable. Elle est fréquemment utilisée en combinaison avec d'autres édulcorants intenses.
Cet édulcorant intense n'est cependant pas autorisé dans les compléments alimentaires liquides.

- La *néohespéridine dihydrochalcone* (ou *néohespéridine DC* ou *NHDC*, E959) est assez fréquemment utilisée en industrie pharmaceutique et industries connexes (PS 1000). Il s'utilise de manière optimale avec d'autres édulcorants (le plus souvent acésulfame de potassium ou sucralose), et c'est également un exhausteur de goût. La NHDC est très stable en solution à pH acide.

- Le *cyclamate* (E952) : son pouvoir sucrant n'est que de 30 à 50 fois celui du saccharose (PS 35) mais il a une action synergique avec la plupart des autres édulcorants comme l'acésulfame de potassium ou l'aspartame.

- Le *néotame* (PS 2000) peut générer des produits de dégradation à des pH et/ou températures extrêmes, mais pour lesquels l'absence de toxicité a été démontrée.

Les saveurs sucrées apportées par les édulcorants intenses sont significativement différentes de celle du saccharose lui-même, et leur perception est également distincte (figure 14).

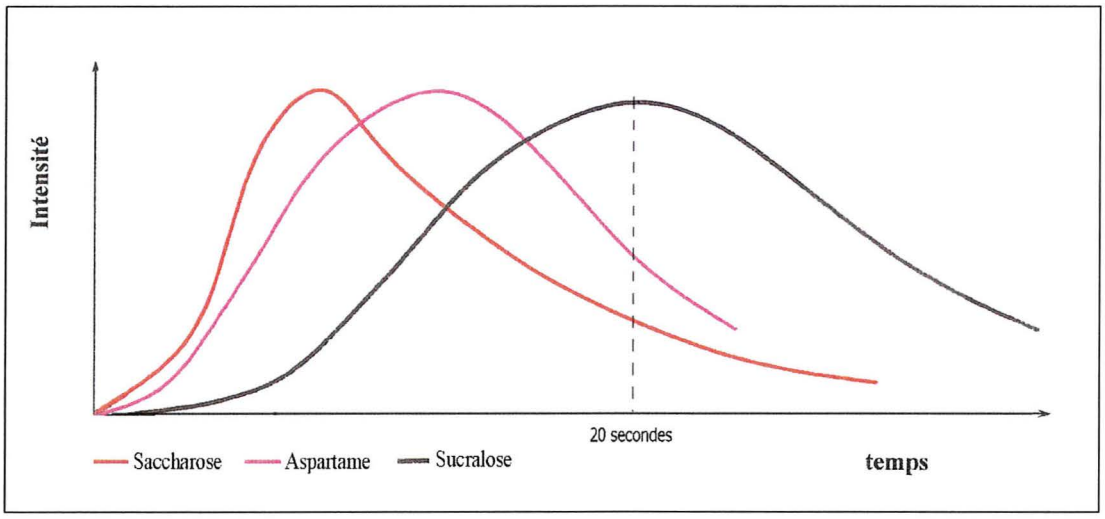


Figure 14. *Profils d'intensité de la saveur sucrée pour le saccharose, l'aspartame et le sucralose au cours du temps* [92].

Partie 3. EXEMPLE DE REFORMULATION D'UNE PRÉPARATION LIQUIDE MULTIVITAMINÉE POUR USAGE ORAL

Partie 3. EXEMPLE DE REFORMULATION D'UNE PRÉPARATION LIQUIDE MULTIVITAMINÉE POUR USAGE ORAL

Pour des raisons stratégiques, une industrie pharmaceutique a souhaité changer le statut de l'un de ses produits, du statut de « *médicament* » à celui de « *complément alimentaire* ». Il s'agissait d'un médicament déjà commercialisé, à base de vitamines, conditionné en flacon compte-gouttes. Cette évolution de statut a nécessité des modifications du produit initial, c'est-à-dire sa reformulation.

En effet, comme nous l'avons vu, certaines substances autorisées à entrer dans la composition des médicaments ne sont pas autorisées, ou à des concentrations différentes, pour la fabrication des compléments alimentaires. Par exemple, des substances telles que l'un des solvants (propylène glycol), un tensioactif (macrogolglycérol hydroxystéarate), ou encore des conservateurs (méthyl- et propyl-parahydroxybenzoates) ont dû être retirés de la formule. De même, un édulcorant intense, la saccharine sodique, de par sa faible concentration autorisée, n'a pas été retenue pour entrer dans la composition de ce nouveau produit.

Des solutions ont donc été envisagées aux problèmes engendrés par la réglementation en vigueur, et une nouvelle formule a été mise au point par l'équipe galénique. C'est ainsi que le tensioactif initial a été remplacé par des polysorbates 20 et 80, et que les parahydroxybenzoates ont été remplacés par le sorbate de potassium, des additifs autorisés en alimentaire. Le propylène glycol a quant à lui été remplacé par du glycérol qui est un moins bon solvant pour les vitamines hydrosolubles diminuant ainsi leur solubilité. L'ajout du glycérol et des polysorbates a eu également un impact sur les propriétés du produit en augmentant sa densité et sa viscosité, ce qui a nécessité la modification du calibrage du compte-goutte pour obtenir une dose équivalente de produit.

Enfin, bien que la préparation ait été aromatisée (arôme *tutti frutti*) et édulcorée (aspartame, acésulfame de potassium et sucralose), le goût du complément alimentaire a été modifié. En effet, le produit présentait alors des problèmes gustatifs non négligeables : il était très acide et très amer, ce qui le rendait peu enclin à la consommation. Par conséquent, de nouveaux essais ont été initiés afin d'améliorer le produit.

Nos premiers essais ont alors consisté à ajouter à la formule des substances sucrées telles que du saccharose ou encore du fructose en quantités croissantes pour apporter une saveur plus douce. Les premiers résultats gustatifs se sont montrés encourageants. A partir de 30% de saccharose ajoutés à la formule – quantité permettant d'apporter une note sucrée au produit mais encore insuffisante – la viscosité trop importante et une sédimentation de particules ont été constatées. Pour une même quantité de fructose (apportée sous forme de sirop), la saveur sucrée du produit était satisfaisante, et bien que sa viscosité ait été augmentée, son administration restait néanmoins possible. Cependant, il a été observé des déphasages (séparation de la phase huileuse) dans les jours suivants la fabrication, ainsi que des problèmes de solubilisation d'une vitamine. Le saccharose possédant des propriétés émulsionnantes [36], ceci expliquerait pourquoi le fructose apporté en même quantité ne permette pas d'obtenir des systèmes tout aussi stables.

Nous avons tout d'abord essayé de comprendre le mécanisme par lequel la nouvelle préparation à base de 30% fructose perdait en stabilité et nous avons tenté de palier à ce problème. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux systèmes émulsionnés ainsi qu'aux tensioactifs employés. Ensuite, afin d'envisager d'autres pistes de travail pour améliorer le goût du produit, nous nous sommes orientés vers des essais d'aromatisation et d'édulcoration. Enfin, une fois la nouvelle formule définie, nous nous sommes tournés vers la fabrication à plus grande échelle de ce produit multivitaminé sous forme liquide.

I. Essais d'émulsification

I.1. Formule du produit

Nous allons tout d'abord détailler ci-dessous la formule qualitative du produit auquel nous nous intéressons (la forme et la solubilité des substances *dans l'eau* sont indiquée entre parenthèses [5]).

Vitamines hydrosolubles :

- Chlorhydrate de pyridoxine ou vitamine B6 (poudre, 200g/L)
- Chlorhydrate de thiamine ou vitamine B1 (poudre, 1000g/L)
- Acide ascorbique ou vitamine C (poudre, 300g/L, 10g/L de glycérol)
- Dexpanthénol ou provitamine B5 (liquide, très soluble)
- Nicotinamide ou vitamine PP (poudre, 690g/L)
- Riboflavine sodium 5-phosphate ou provitamine B2 (poudre, 30g/L)

Vitamines liposolubles (phase lipophile) :

- Vitamine A palmitate (masse huileuse partiellement cristallisée, pratiquement insoluble)
- Dl-α-tocophérol acétate ou Vitamine E (liquide, pratiquement insoluble)
- Vitamine D3 cristallisée (poudre, pratiquement insoluble)

Conservateur :

- Sorbate de potassium (poudre, 580g/L)

Édulcorants :

- Sirop de fructose (liquide, très soluble)
- Aspartame (poudre, 10g/L)
- Acésulfame de potassium (poudre, 270g/L)
- Sucralose (poudre, très soluble)

Tensioactifs :

- Polysorbate 20 (monolaurate de polyoxyéthylène sorbitane) (liquide, Montanox® 20)
- Polysorbate 80 (monooléate de polyoxyéthylène sorbitane) (liquide, Montanox® 80)

Solvants :

- Eau purifiée
- Glycérol (liquide, soluble)

I.2. Essais préliminaires

Les quantités de tensioactifs utilisés dans les formules « sans sucre », à savoir 10% de polysorbate 20 et 5% de polysorbate 80 (HLB résultante 16,3), ont été tout d'abord employées pour les nouvelles formules « sucrées » (30% m/m de fructose). Les produits obtenus se sont révélés être limpides, légèrement transparents et stables pendant quelques jours. Un déphasage de la préparation a finalement été observé, ce qui nous a conduits à la réalisation d'essais d'émulsification présentés ci-après.

Des problèmes de solubilisation liés au changement excipients/additifs ont également été mis en évidence au cours du procédé de fabrication, expliquant un ralentissement notable de la vitesse de solubilisation de certaines substances hydrosolubles (conservateur, édulcorants en poudre, vitamines B2, C, B1). Le sirop de fructose incorporé avec l'eau dès le début de la fabrication, du fait de sa viscosité importante, perturberait leur solubilisation en diminuant les échanges entre l'eau et les solutés. Il aurait été alors envisageable d'utiliser des ingrédients avec une granulométrie plus faible pour faciliter leur solubilisation, mais les matières premières employées étaient déjà caractérisées comme « fines » ou « ultrafines ». Nous avons donc décidé d'introduire le sirop de fructose plus tard dans le mode opératoire de fabrication (cf. I.3. Méthodes, §*Préparation de la phase aqueuse* p93).

Un autre phénomène est également apparu lors de l'élaboration des formules « sucrées » : la précipitation d'un principe actif, l'acide ascorbique. La solubilité maximale de cet ingrédient est largement dépassée dans la phase aqueuse, qui est composée par du glycérol et par une faible quantité d'eau en ce qui concerne les solvants. La quantité d'eau n'a pas été augmentée (au détriment du glycérol) car certaines vitamines de la formule ne sont pas très stables en milieu aqueux [6]. Toutefois, bien que l'utilisation des tensioactifs des formules « sans sucre » a pour but premier de disperser dans la phase aqueuse les principes actifs lipophiles (vitamines A, E et D3), ces tensioactifs permettent également d'aider à la solubilisation de l'acide ascorbique. C'est pourquoi, dans les formules « sucrées », la présence du sirop de fructose pourrait ainsi être à l'origine d'un déplacement d'équilibre de solubilisation. En effet, bien que l'eau présente dans le sirop (environ 30% en masse) ait été prise en compte dans la quantité totale d'eau introduite dans le mélange, cette eau n'est peut-être pas aussi « disponible » que de l'eau introduite séparément au mélange. Autrement dit il y aurait déshydratation du mélange, ce qui modifie le système et donc son HLB requis. Le

système de tensioactifs initialement utilisé n'est donc plus adapté pour les formules « sucrées », et c'est pourquoi nous allons ici en explorer de nouveaux.

A cette fin, pour éviter de fabriquer une formule complète pour chaque nouvel essai de couples et de ratios de tensioactifs évalués, ce qui engendrerait une étude expérimentale relativement longue, des « bases » de phase aqueuse et de phase huileuse sans tensioactif(s) sont préalablement préparées (cf. I.3. Méthodes §*Préparation de la phase aqueuse* et *Préparation de la phase lipophile* p93). Une difficulté est alors apparue : l'acide ascorbique ne pouvait être totalement solubilisé dans la phase aqueuse préparée puisqu'il n'y avait aucun tensioactif. Afin d'y pallier, l'ascorbate de sodium, qui est un sel de l'acide ascorbique plus soluble dans l'eau (900g/L), a été ajouté à la formule pour remplacer une partie de l'acide ascorbique pour obtenir la quantité souhaitée de vitamine C. Nous avons alors préalablement réalisés différents essais de fabrication de phases aqueuses avec ce nouvel ingrédient, et les résultats ont montré qu'avec un rapport de « 21/79 %m/m ascorbate de sodium/acide ascorbique », l'acide ascorbique a pu être totalement solubilisé dans la phase aqueuse. De plus, bien que l'ascorbate de sodium ait un caractère basique, ce rapport de matières a permis malgré tout d'obtenir un pH final compris dans les spécifications attendues (pH 3,2 - 3,6).

Le travail présenté ci-après consiste en l'évaluation de différents tensioactifs et en la détermination de la valeur de HLB requis qui permettront d'obtenir une préparation « sucrée » à base de sirop de fructose davantage stable dans le temps.

I.3. Essais d'émulsification - Méthodes

Tout d'abord, nous avons procédé au choix des tensioactifs qui pourront être utilisés au cours des essais d'émulsification de la préparation multivitaminée à base de fructose.

Choix des tensioactifs

Compte tenu des exigences réglementaires pour les compléments alimentaires liquides, nous avons répertorié les produits aux propriétés tensioactives qui peuvent être utilisés pour la fabrication d'émulsions (Directive 95/2/CE, Annexe IV *Autres additifs autorisés* et Annexe V *Supports et solvants porteurs autorisés* [66]) :

- E 322 Lécithines
- E 413 Gomme adragante
- E 414 Gomme arabique ou gomme d'acacia
- E 432 Monolaurate de polyoxyéthylène sorbitane (polysorbate 20)
- E 433 Monooléate de polyoxyéthylène sorbitane (polysorbate 80)
- E 434 Monopalmitate de polyoxyéthylène sorbitane (polysorbate 40)
- E 435 Monostéarate de polyoxyéthylène sorbitane (polysorbate 60)
- E 436 Tristéarate de polyoxyéthylène sorbitane (polysorbate 65)
- E 470b Sels de magnésium d'acides gras
- E 471 Mono- et diglycérides d'acides gras
- E 472a Esters acétiques des mono- et diglycérides d'acides gras
- E 472c Esters citriques des mono- et diglycérides d'acides gras
- E 472d Esters monoacéthyltartriques et diacéthyltartriques des mono- et diglycérides d'acides gras
- E 473 Sucroesters d'acides gras
- E 475 Esters polyglycériques d'acides gras
- E 491 Monostéarate de sorbitane
- E 492 Tristéarate de sorbitane
- E 493 Monolaurate de sorbitane
- E 494 Monooléate de sorbitane
- E 495 Monopalmitate de sorbitane

Toujours d'un point de vue réglementaire, il est précisé qu'il n'y a pas de quantité maximale autorisée pour ces additifs et qu'il est donc possible d'en utiliser autant que nécessaire.

En s'appuyant sur les précédents travaux réalisés par l'équipe galénique, des matières premières disponibles au laboratoire, des délais d'obtention de nouvelles matières ainsi qu'en tenant compte de la progression du projet, nous avons décidé ici d'utiliser les tensioactifs suivants pour la détermination du HLB requis : *Polysorbate 20* (Montanox®20), *Polysorbate 80* (Montanox®20) et *Monooléate de sorbitane* (Montane®80).
Leurs valeurs de HLB de ces tensioactifs non-ioniques sont respectivement de 17, 15 et 4. Les concentrations micellaires critiques (CMC) des polysorbates 20 et 80 utilisés sont respectivement de 0,080 et 0,100 %m/m dans l'eau. La CMC du Montane® 80 utilisé n'a pu être précisée par le fournisseur. Les températures de points de troubles (Pt) de ces tensioactifs non-ioniques n'ont pu être renseignées que pour le polysorbate 80 utilisé. $Pt_{Montanox®80}$: 47-63°C.
Comme les polysorbates 20 et 80, le monooléate de sorbitane se présente sous forme liquide.

Des tables de valeurs de HLB requis pour des systèmes donnés sont disponibles dans la littérature. Comme c'est le cas ici avec un mélange de plusieurs substances huileuses et

aqueuses, la valeur de HLB requis doit être déterminée. Nous utiliserons le calcul suivant pour obtenir le HLB résultant d'un mélange binaire d'un tensioactif A et d'un tensioactif B :

$$HLB = \%TA_{(A)} \times HLB_{(A)} + \%TA_{(B)} \times HLB_{(B)}$$

Réciproquement, la quantité respective d'un tensioactif A et d'un tensioactif B à utiliser pour obtenir une valeur de HLB voulue (X) sera calculée grâce à la formule suivante :

$$\% (A) = \frac{100 (X - HLB_{(B)})}{HLB_{(A)} - HLB_{(B)}} \quad ; \quad \% (B) = 100 - \% (A)$$

Préparation des émulsions

Plusieurs émulsions sont fabriquées afin de couvrir une gamme de valeur HLB allant de 4 à 17 (tableau 4). Après l'analyse des résultats, un second balayage (tableau 5) est effectué autour des valeurs HLB où les émulsions apparaîtront comme étant les plus *stables* (cf. §*Suivi des émulsions* p97). Les fabrications successives doivent être effectuées selon le même procédé, afin de pouvoir comparer et analyser les résultats obtenus. En effet, Salager *et al.* [38] décrivent les émulsions comme étant des systèmes à mémoire, dont les propriétés dépendent souvent de la façon dont elles ont été préparées. Ainsi, deux émulsions ayant exactement la même formulation et la même composition peuvent présenter des propriétés différentes (type, viscosité, stabilité).

Préparation de la phase aqueuse

Une quantité de phase aqueuse nécessaire à la fabrication de plusieurs émulsions est préparée (agitateur équipé d'une tige à hélice 4 ailettes inclinées). Le mode opératoire est présenté ci-après (figure 15).

Préparation de la phase lipophile

Une quantité de phase lipophile nécessaire à la fabrication de plusieurs émulsions est préparée (agitateur magnétique). Le mode opératoire est présenté ci- après (figure 15).

Mise en émulsion

Pour chaque émulsion à réaliser, une quantité définie de tensioactif(s) est préalablement ajoutée à la phase aqueuse et/ou à la phase huileuse (tableaux 4 et 5).

L'étape de préémulsification correspond à l'incorporation sous agitation mécanique de la phase lipophile à la phase aqueuse (figure 15).

La préparation obtenue est ensuite observée : si elle est visuellement limpide (potentiellement une microémulsion), l'homogénéisation n'est pas nécessaire et on procède au refroidissement à température ambiante (20-24°C) en maintenant l'agitation ; si elle est visuellement turbide, la préparation est ensuite homogénéisée (mélangeur avec tête de travail rotor/stator à grille d'émulsion) pendant 10 minutes, à 1000 rpm, puis jusqu'à refroidissement à température ambiante (20-24°C).

Essais	%m/m de TA dans formule			%/quantité totale de TA			HLB éq.
	Montanox® 20	Montanox® 80	Montane® 80	Montanox® 20	Montanox® 80	Montane® 80	
1	0	0	10,000 φH	0	0	100,00	4
2	0	1,818 φE	8,182 φH	0	18,18	81,82	6
3	0	3,636 φE	6,364 φH	0	36,36	63,64	8
4	0	5,455 φE	4,545 φH	0	54,55	45,45	10
5	0	7,273 φE	2,727 φH	0	72,73	27,27	12
6	0	9,091 φE	0,909 φH	0	90,91	9,09	14
7	0	10,000 φE	0	0	100,00	0	15
8	5,000 φE	5,000 φH	0	50,00	50,00	0	16
9	10,000 φE	0	0	100,00	0	0	17

Tableau 4. *Essais d'émulsification - Essais couvrant une large gamme de HLB à l'aide de différentes qualités et quantités de tensioactifs.*

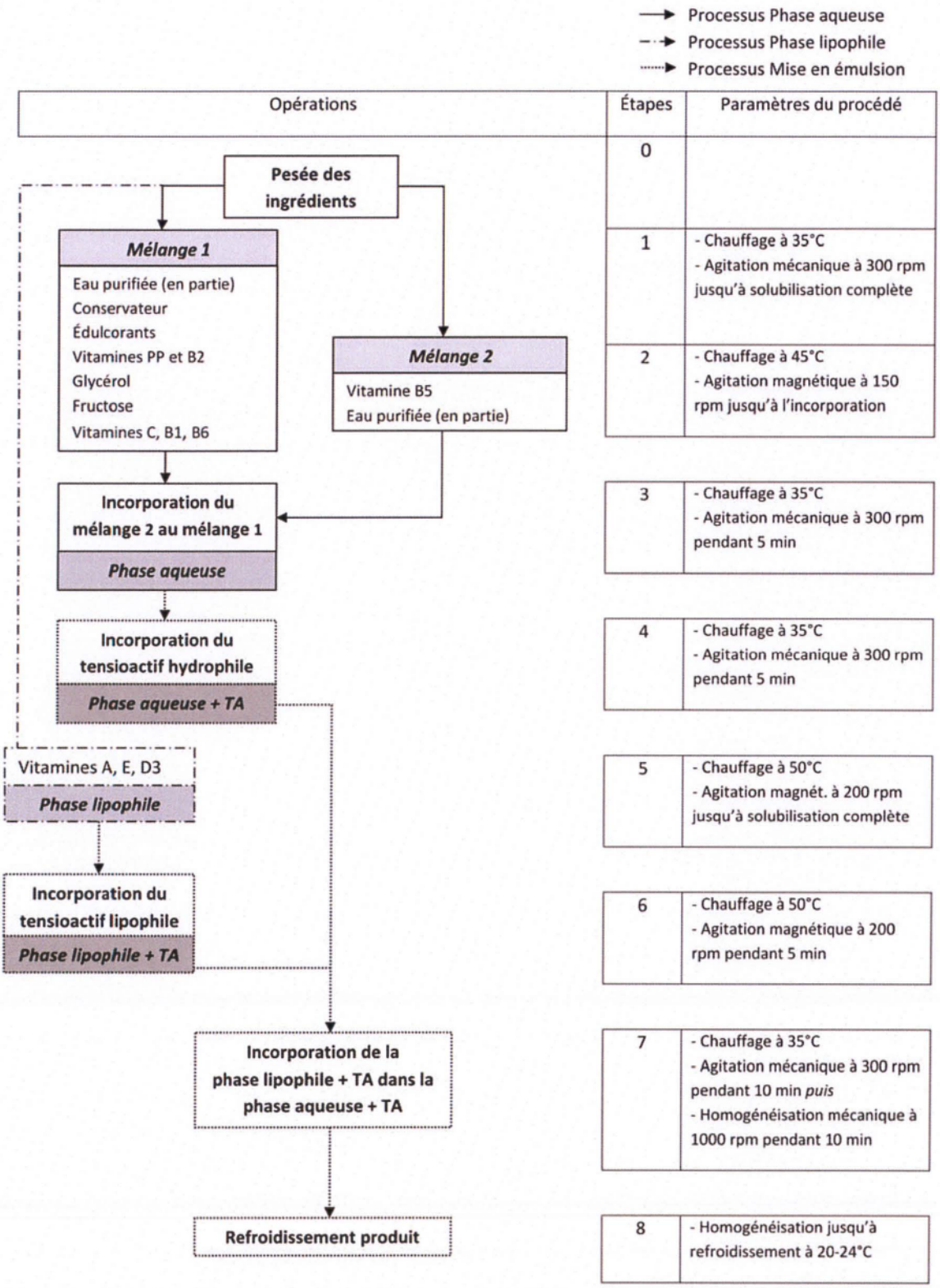
TA : *tensioactif*
%m/m : *pourcentage de la masse de tensioactif par rapport à la masse totale de la formule*
φH : *TA à introduire en phase huileuse*
φE : *TA à introduire en phase aqueuse*
Valeurs HLB des tensioactifs utilisés :

- Montanox® 20 (polysorbate 20, monolaurate de polyoxyéthylène sorbitane) : 17
- Montanox® 80 (polysorbate 80, monooléate de polyoxyéthylène sorbitane) : 15
- Montane® 80 (monooléate de sorbitane) : 4

Essais	%m/m de TA dans formule			%/quantité totale de TA			HLB éq.
	Montanox® 20	Montanox® 80	Montane® 80	Montanox® 20	Montanox® 80	Montane® 80	
10	0	7,727 φE	2,273 φH	0	77,27	22,73	12,5
11	0	8,182 φE	1,818 φH	0	81,82	18,18	13
12	0	8,636 φE	1,364 φH	0	86,36	13,64	13,5
13	0	9,545 φE	0,455 φH	0	95,45	4,55	14,5

Tableau 5. *Essais couvrant une gamme restreinte de HLB à l'aide de différentes qualités et quantités de tensioactifs.*

Figure 15. *Flow-chart – Fabrication des émulsions*



Suivi des émulsions

Le suivi des émulsions réalisées sera assuré par les techniques suivantes :

- *Microscopie optique*

Le microscope optique est utilisé afin de visualiser les gouttelettes dispersées des émulsions formées et d'en mesurer la taille.

- *Rhéologie des émulsions réalisées*

Le viscosimètre rotatif à cylindre coaxial (ou concentrique) référencé par la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 6.0 monographie 2.2.10. *Viscosité - Méthode du viscosimètre rotatif* [85]) est utilisé pour enregistrer la viscosité et l'écoulement des préparations *stables* obtenues après fabrication.

Paramètres Mesure viscosité : Taux de cisaillement : 100 s^{-1}.
Température : 20-24°C.
Durée de la mesure : 120 secondes.
Valeur de viscosité mesurée à : 60 secondes.

Paramètres Écoulement : Taux de cisaillement initial : 10 s^{-1}.
Durée de la rampe montante : 40 secondes.
Durée du plateau : 20 secondes.
Taux de cisaillement final : 100 s^{-1}.
Durée de la rampe descendante : 40 secondes.
Température : 20-24°C.

- *Observations des essais*

Après chaque essai, les produits préparés sont fractionnés et conditionnés en flacons de verre transparent. Un échantillon de chaque essai est placé à température ambiante afin de reproduire le vieillissement naturel de la formulation. Il sera recouvert (emballage aluminium par exemple) ou gardé à l'obscurité, afin d'éviter toute dégradation de certains principes actifs photosensibles (pyridoxine chlorhydrate, thiamine chlorhydrate, acide ascorbique, riboflavine

sodium 5-phosphate, vitamine A palmitate, dl-α-tocophérol acétate, et vitamine D3 selon DeRitter [11]).

Afin d'accélérer les phénomènes de déstabilisation des systèmes émulsionnés, les autres échantillons sont placés dans des enceintes climatiques (étuves en air sec à 40 et 50°C, congélateur à - 8°C). Ce *vieillissement accéléré* (ou *stress accéléré* ou encore *crash test*) permet de recueillir rapidement des informations sur la stabilité des produits. Des cycles de *congélation/décongélation* (ou *Freeze/thaw cycles*) sont réalisés de la façon suivante : toutes les 24 heures, les échantillons placés au congélateur sont stockés à température ambiante pendant 24 heures (à l'abri de la lumière), puis sont de nouveau placés au congélateur.

A chaque échéance – 0, 6 et 12 jours – les échantillons sont observés. Les produits considérés comme étant les plus *stables* sont ceux ne présentant pas de changements macroscopiques visibles après fabrication, à température ambiante ainsi que sous vieillissement accéléré.

I.4. Résultats

L'aspect macroscopique des préparations réalisées est présenté ci-dessous (tableau 6). Tous les essais préparés (sauf l'essai 6) ont été homogénéisés après l'étape de préémulsification.

Les essais 1, 2, 3, et 4 (HLB de 4 à 10) sont visuellement opaques, laiteux, et un déphasage est observé quelques minutes après fabrication.

Les essais 5 (HLB 12), 8 (HLB 16) et 9 (HLB 17) sont opaques, et un déphasage est observé quelques minutes après fabrication.

L'essai 6 (HLB 14) est limpide et transparent après l'étape de préémulsification. Il n'a pas été homogénéisé.

L'essai 7 (HLB 15) est légèrement opaque et un déphasage a été observé quelques heures après sa fabrication.

*Comme expliqué au §*Préparation des émulsions p94*, nous avons effectué de nouveaux essais correspondant à un second balayage de valeur HLB autour de laquelle les préparation obtenues sont les plus stables (essai 6, HLB 14) :*

Les essais 10 (HLB 12,5), 11 (HLB 13), 12 (HLB 13,5) et 14 (HLB 14,5) sont légèrement opaques et un déphasage a été observé quelques heures après leur fabrication.

HLB 4 (1)	HLB 6 (2)	HLB 8 (3)	HLB 10 (4)	HLB 12 (5)
HLB 14 (6)	HLB 15 (7)	HLB 16 (8)	HLB 17 (9)	HLB 12,5 (10)
HLB 13 (11)	HLB 13,5 (12)	HLB 14,5 (13)		

Tableau 6. *Résultats des préparations obtenues au cours des essais d'émulsification. Photographies à J+1 après fabrication pour les essais de 1 à 8, à J+3 pour les essais 9 à 13.*
Remarque : Le liséré jaune parfois visible sur le bécher (essais 2, 5 et 6) correspond à des résidus de mousse dus à l'agitation mise en œuvre au cours de la fabrication.

Après réalisation des essais, seul l'essai 6 apparaissant stable a été mis en *crash test.* Les résultats sont présentés ci-après (tableau 7) :

B.U. MÉD. GRENOBLE

Conditions	T0	6 jours	12 jours
Température ambiante	Solution limpide orangée	Solution limpide orangée	Solution limpide orangée
Cycle congélation/ temp. ambiante	Solution limpide orangée	Solution limpide orangée	Déphasage avec 70% de phase huileuse
40°C air sec	Solution limpide orangée	Déphasage avec 25% de phase huileuse, léger brunissement	Déphasage avec 25% de phase huileuse, léger brunissement
50°C air sec	Solution limpide orangée	Déphasage avec 25% de phase huileuse, brunissement	Déphasage avec 25% de phase huileuse, brunissement

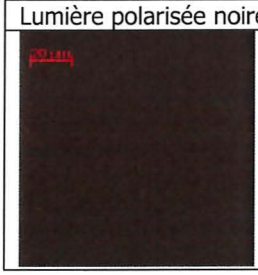
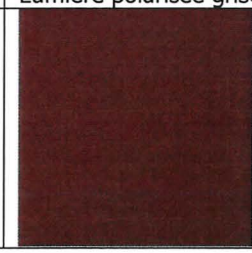
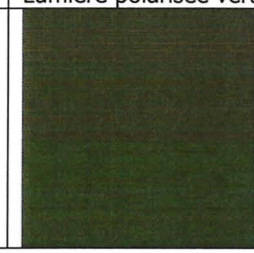
Tableau 7. *Résultats du vieillissement accéléré.*

La préparation s'est déstabilisée au cours du temps dans les conditions 40°C et 50°C air sec, ainsi qu'après les cycles de congélation/décongélation. Au cours des 12 jours d'observation, la *préparation stockée à température ambiante est restée stable.*

Cependant, une observation prolongée du flacon placé à température ambiante a montré un déphasage, de faible volume, 25 jours après fabrication.

Les photos de l'essai 6 réalisées à l'aide du microscope sont présentées ci-dessous (figure 16). Les gouttelettes d'huile dispersées au sein de la phase aqueuse n'ont pu être décelées lors des observations au microscope. Des essais en lumière polarisée ont ensuite été effectués.

Figure 16. *Résultats des observations réalisées à l'aide du microscope optique Axioplan Zeiss®. Grossissement : x40.*

Lumière polarisée noire	Lumière polarisée bleue	Lumière polarisée grise	Lumière polarisée verte
			

Les enregistrements des mesures de viscosité et d'écoulement sont présentés ci-dessous (tableau 8 et figure 17). La valeur de viscosité apparente obtenue pour l'essai 6 est de 0,421 Pa.s à 23,7°C (valeur mesurée à 60 secondes).

	T(°C)	Tps (sec)	D (s-1)	Tau (Pa)	Eta (Pa.s)	Couple
1	23.7	2	100	42.7	0.427	3.24
2	23.7	10	100	42.9	0.429	3.25
3	23.6	21	100	42.6	0.426	3.22
4	23.6	31	100	42.4	0.424	3.21
5	23.7	40	100	42.5	0.425	3.22
6	23.7	50	100	42.1	0.421	3.19
7	23.7	60	100	42.1	0.421	3.19
8	23.7	70	100	42.4	0.424	3.21
9	23.7	81	100	42.3	0.423	3.20
10	23.7	91	100	42.0	0.420	3.18
11	23.7	101	100	42.0	0.420	3.19
12	23.8	110	100	42.0	0.420	3.18
13	23.8	120	100	42.2	0.422	3.20

Tableau 8. *Résultats des mesures de viscosité au cours du temps réalisées à l'aide du viscosimètre rotatif à cylindre coaxial Mettler® RM180 Rheomat.*
Produit : essai 6.
Avec : T : température. D : taux de cisaillement. Tau : contrainte de cisaillement. Êta : viscosité.
Couple : unité : N.m.

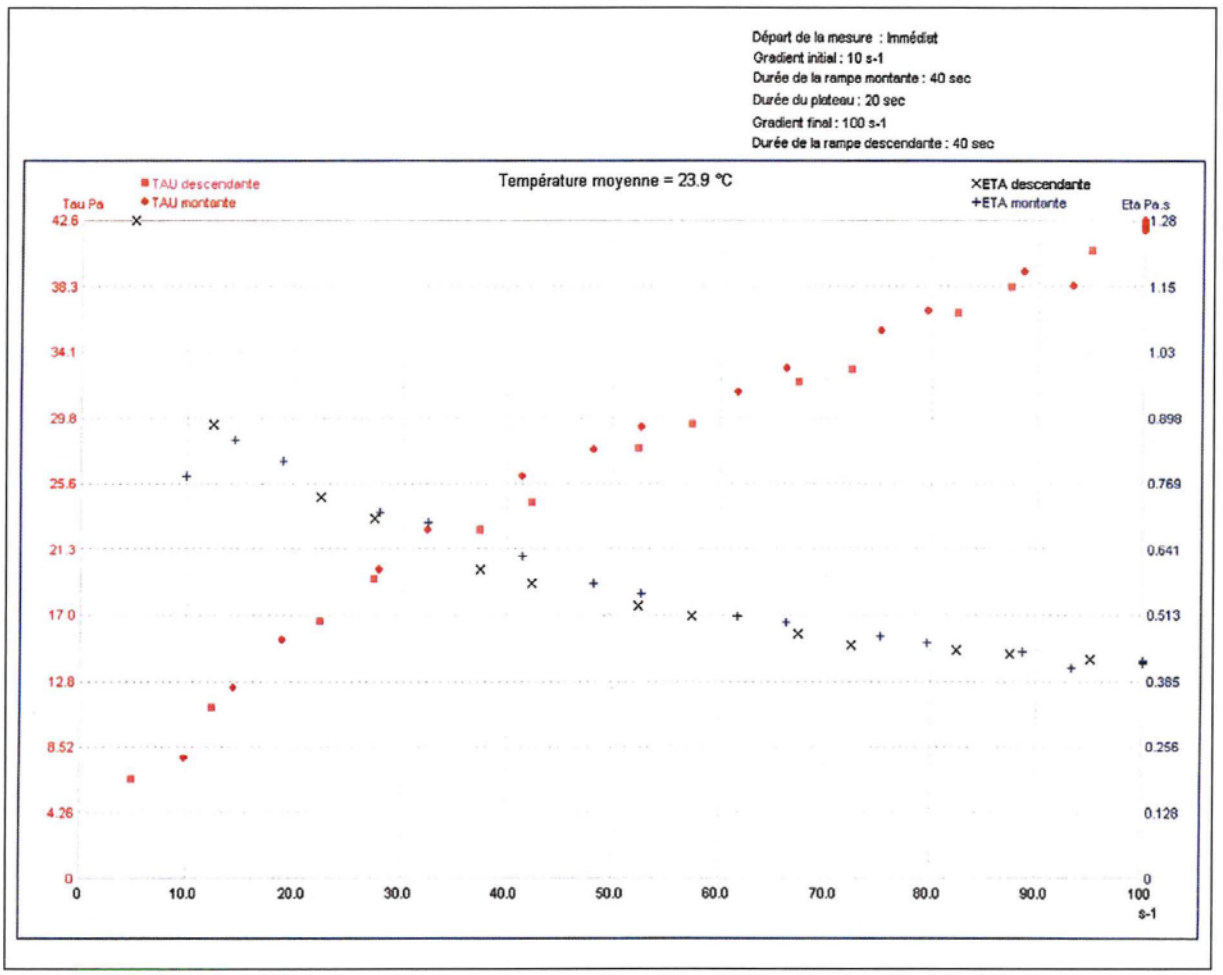


Figure 17. *Courbes d'écoulement et courbes de viscosité réalisées à l'aide du viscosimètre rotatif à cylindre coaxial Mettler® RM180 Rheomat.* Produit : essai 6.
Avec : Tau : contrainte de cisaillement. Êta : viscosité. En abscisse : taux de cisaillement.

I.5. Commentaires

Les mesures d'écoulement de l'essai 6 enregistrées grâce au rhéomètre indiquent que le produit obtenu est un fluide indépendant du temps, sur l'intervalle de temps (100 secondes) et selon le balayage de cisaillement considérés (10 à 100 s^{-1}). En effet, au cours du cycle de cisaillement comprenant une augmentation, puis un pallier et enfin une diminution du taux de cisaillement, les courbes de montée et de descente représentant la contrainte de cisaillement en fonction du taux de cisaillement sont pratiquement superposables (figure 17 *ci-dessus*). De plus, à taux de cisaillement fixe, les valeurs de viscosité du produit mesurées au cours de 120 secondes sont identiques (tableau 8 *ci-dessus*). On observe également que la viscosité diminue avec l'augmentation du taux de cisaillement, et que la contrainte de cisaillement n'est pas proportionnelle au taux de cisaillement. Ceci nous indique que le produit obtenu est rhéofluidifiant (ou pseudo-plastique) [15] sur la plage de cisaillement évaluée. La viscosité apparente enregistrée pour l'essai 6 est de 0,421 Pa.s à 23,7° (cf. valeur mesurée à 60 secondes, tableau 8 *ci-dessus*).

Tous les essais, sauf l'essai 6, ont floculé rapidement (en quelques minutes ou quelques heures), c'est-à-dire que les gouttelettes d'huile se sont rapprochées les unes des autres et il y a eu crémage de la phase huileuse. Cependant, il n'y a pas eu coalescence, c'est-à-dire la rupture du film interfacial et fusion des gouttelettes. En effet, le phénomène est réversible car une simple agitation manuelle permet leur redispersion (grossière).

L'essai 6 a été spontanément limpide et bien plus stable que tous les autres essais. Cet essai correspond à un système de tensioactifs de valeur HLB 14, valeur pour laquelle la formule semble être la plus stable compte tenu des essais réalisés. De plus, on peut noter que cet essai s'est révélé être spontanément transparent, limpide et homogène lors de l'étape de préémulsification.

Le produit liquide que l'on a souhaité formuler devait être le plus stable possible. Les expériences réalisées préalablement par l'équipe galénique sur la formule « sans sucre » ainsi que celles décrites ici semblent indiquer que les essais les plus stables sont ceux se présentant sous forme de liquide limpide et transparent. Les équipements disponibles à la fabrication de ce produit, aussi bien à l'échelle du laboratoire qu'à l'échelle pilote et industrielle (cf. III. Fabrication p113), ne pouvaient fournir un cisaillement suffisamment important pour obtenir

des miniémulsions à l'aspect limpide et transparent (cf. Partie 2, II.1.2. Aspect des émulsions p51). L'essai 6 qui est apparu spontanément limpide et transparent lors de sa fabrication nous a amené à penser qu'il s'agissait d'une microémulsion. Nous avons tenté de vérifier l'isotropie du produit obtenu à l'aide de différentes lumières polarisées lors de la visualisation au microscope (figure 16 *ci-dessus*). Nous n'avons pas constaté la présence de domaines dispersés ou un quelconque changement d'aspect du produit lors de changements de lumières. Cependant, nous ne pouvons affirmer que l'essai 6 est isotrope car les images obtenues ne sont pas de grande qualité (quadrillage du polariseur aperçu sur les images) et car la mise au point de l'image n'a pu être effectuée convenablement (certaines zones de flou). Nous considérons donc que la microémulsion formée reste hypothétique. De nouveaux essais seraient à envisager afin de confirmer les résultats obtenus.

Le déphasage observé à température ambiante après 25 jours de fabrication de cet essai nous indique que l'équilibre thermodynamique ne s'est pas maintenu au cours du temps et sous les conditions de stockage prévues. Le diagramme de phase étant défini pour une température et pour un système donnés, des changements de conditions peuvent influencer la stabilité des produits obtenus. Ainsi, les températures atteintes lors du *crash test* (-8°C, 40 et 50°C) pourraient expliquer les déphasages observées. En effet, si la température du point de trouble des TA est atteinte, le système initialement monophasique deviendra biphasique, et même déphasé comme observé ici. Ne possédant comme information que la valeur du point de trouble du Montanox®80 (Pt 47-63°C), nous pouvons penser (en faisant l'hypothèse qu'il y ait déphasage par atteinte du point de trouble) que celui du Montane®80 est déjà atteint à 40°C. Au cours du procédé de fabrication, la mise en contact des phases aqueuse et huileuse s'est faite à 30-35°C et il y a eu apparition d'un système spontanément limpide, système qui après refroidissement, est resté stable plusieurs jours à température ambiante. Il semblerait que le système formulé soit thermodynamiquement stable pour des températures comprises entre 30 et 35°C, et qu'il soit instable à température ambiante (20-24°C). Le processus relativement lent (25 jours) de déstabilisation du système à température ambiante nous laisse penser que ces températures correspondent à la limite inférieure de sa stabilité thermodynamique.

Les déphasages observés de l'essai 6 lors des études de vieillissement accélérés indiquent que pour certaines conditions la préparation présente un important volume de phase huileuse (70% au cours du cycle température ambiante/congélation à 12 jours). D'après la

formule, le produit possède une masse d'huile représentant 2,37% de la masse totale du produit, ce qui correspondrait (compte tenu de la densité de l'huile que l'on considère comme inférieure à celle de l'eau) à un volume maximal d'huile n'excédant pas 5% du volume total. En y ajoutant le volume total de tensioactifs et une partie du glycérol présent dans la phase grasse, nous obtenons un volume total de phase grasse bien inférieur à celui retrouvé lors du vieillissement accéléré. Il semblerait donc que le glycérol, qui est présent en plus grande quantité dans la phase aqueuse, soit passé dans la phase huileuse. Or, cet excipient est bien plus soluble dans l'eau que dans les huiles [36]. Nous avançons ici l'hypothèse que le sirop de fructose présent dans la phase aqueuse pourrait être à l'origine de ce « déplacement » de matière, en relargant le glycérol lors des cycles congélation/décongélation du fait d'une différence de température de congélation (et de fusion) entre le glycérol et le sirop de fructose.

II. Essais d'aromatisation et d'édulcoration

Le produit multivitaminé liquide précédemment présenté possède une certaine acidité et amertume. Le complément alimentaire étant une denrée alimentaire, son goût doit être satisfaisant pour le consommateur.

Les premiers essais ont consisté en l'ajout de fructose pour améliorer la saveur de la préparation mais, comme nous l'avons vu, la stabilité du produit a alors été modifiée et les tentatives pour y remédier se sont révélées être insuffisantes.

Des essais d'aromatisation et d'édulcoration ont alors été réalisés.

N'ayant plus de fructose dans la formule, le précédent système de tensioactifs employant des polysorbates 20 et 80 a été maintenu pour stabiliser les préparations. De plus, les essais d'aromatisation et d'édulcoration ont été réalisés à partir de la préparation initiale non aromatisée mais contenant déjà des édulcorants (aspartame, acésulfame de potassium et sucralose). En effet, même utilisés à leur concentration maximale autorisée pour les compléments alimentaires, ces édulcorants n'ont pas permis l'obtention d'un produit acceptable du point de vue gustatif.

II.1. Méthodes

Au sein du laboratoire où nous avons travaillé, les langues électroniques ont été auparavant envisagées au cours du processus de développement des formulations, mais les résultats obtenus n'ont pas été suffisamment satisfaisants pour poursuivre leur utilisation. Nous avons donc évalué « nous-mêmes » le produit comme le fait historiquement l'équipe de développement.

II.1.1. Aromatisation

Le profil gustatif du produit initial, non aromatisé mais édulcoré (aspartame, acésulfame de potassium et du sucralose employés aux doses maximales autorisées [66]) peut être représenté par la figure 17. Les essais d'aromatisation ont eu pour but d'améliorer la

saveur du produit en lui apportant une saveur aromatisée agréable, tout en essayant de masquer son amertume, sa note « brûlante-piquante » ainsi que son acidité (figure 18).

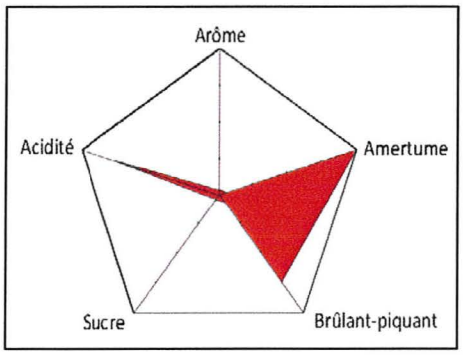


Figure 17. *Représentation schématique du profil gustatif du produit initial.*

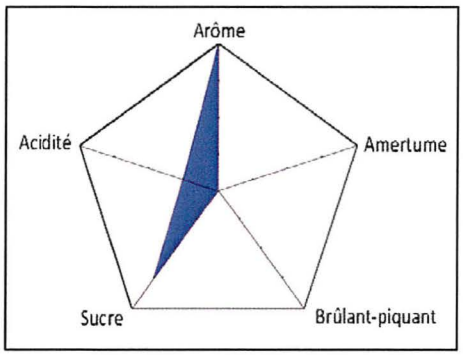


Figure 18. *Représentation schématique du profil gustatif souhaité pour le produit fini.*

Légende : *Chaque saveur est reportée sur le schéma gradué en valeurs de 0 à 4. Les réponses au centre du schéma correspondent à une saveur de faible intensité (valeur 0), l'extérieur à une forte intensité (valeur 4). Pour le paramètre* arôme, *le centre du schéma correspond à une note gustative désagréable (valeur 0), l'extérieur à une note gustative agréable (valeur 4).*

- Différentes familles d'arômes sont tout d'abord évaluées. Pour cela des arômes les plus représentatifs de chacune d'entre elles sont testés afin d'identifier quelles familles et quels profils aromatiques permettent de masquer les saveurs désagréables du produit tout en apportant une saveur agréable.

- Dans un second temps, un plus large panel d'arômes issus des familles précédemment retenues est évalué, en associant ou non d'autres arômes. Puis leur concentration optimale est déterminée.

- Enfin, les produits aromatisés les plus satisfaisants sont comparés au cours de « tests de goût » réalisés en interne (douze personnes, échantillons randomisés), afin de déterminer celui qui est le plus acceptable.

II.1.2. Édulcoration

D'autres techniques et d'autres matières permettent de masquer certaines saveurs, comme l'ont montré par exemple Szejtli *et al.* [40] avec l'emploi de cyclodextrines complexant les produits amers et apportant une saveur sucrée.

Nous avons évalué l'ajout de quantités croissantes de β-cycodextrines à notre complément alimentaire, jusqu'à obtenir un produit présentant une saveur sucrée suffisante. Un résultat satisfaisant a pu être obtenu, mais avec une quantité de cyclodextrines plusieurs fois supérieure à la quantité autorisée [66]. Cet axe de travail a donc été abandonné et nous avons alors orienté nos investigations essentiellement sur les édulcorants intenses.

Le pouvoir sucrant du produit fini - Le pouvoir sucrant du produit fini est calculé à partir de la concentration de chaque édulcorant introduit et de leur pouvoir sucrant. Ainsi, en s'appuyant sur les concentrations maximales autorisées par la réglementation en vigueur [64], nous pouvons calculer le pouvoir sucrant que l'on appellera *effectif* de chaque édulcorant introduit, ainsi que le pouvoir sucrant du produit fini qui correspond à la somme des pouvoirs sucrants effectifs des édulcorants (tableau 9).

Édulcorants intenses	Concentrations maximales*	Quantité max. que l'on peut introduire dans le produit*** (mg/mL)	Pouvoir sucrant [32]	Pouvoir sucrant effectif
E 955 Sucralose	240 mg/L**	0,24	600	144
E 950 Acésulfame de potassium	350 mg/L	0,35	200	70
E 951 Aspartame	600 mg/kg	0,72	200	144
E 954 Saccharine et ses sels de sodium, potassium et calcium	80 mg/kg	0,096	300-500	~38,4
E 952 Acide cyclamique et ses sels de sodium et calcium	400 mg/kg	0,48	35	16,8
E 959 Néohespéridine DC	50 mg/kg	0,06	1000	60

* Directive 94/35/CE [64]
** Directive 2003/115/CE [70] (pour le sucralose)
*** Densité du complément alimentaire formulé : 1,2g/cm³ à 20°C

Tableau 9. *Pouvoir sucrant effectif des édulcorants intenses utilisés à leurs concentrations maximales autorisées dans les compléments alimentaires liquides.*

Les essais d'édulcoration sont effectués sur les produits aromatisés les plus satisfaisants.

II.2. Résultats

II.2.1. Aromatisation

- Les résultats des *familles* d'arômes testés ont été compilés et représentés ci-dessous (tableau 10) :

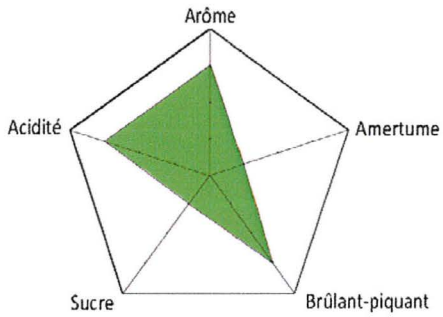
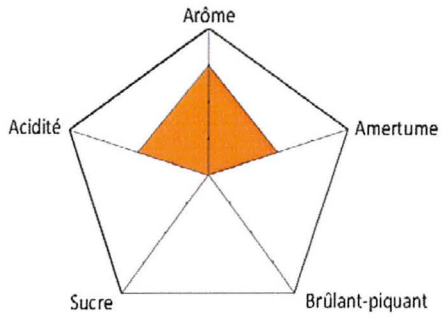
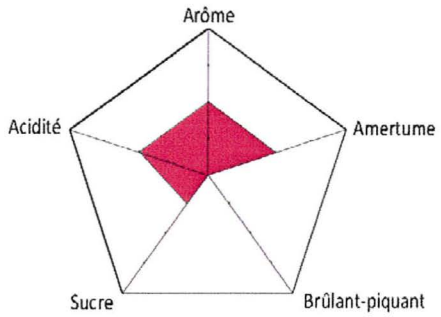
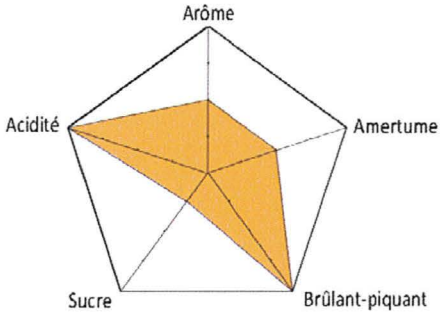
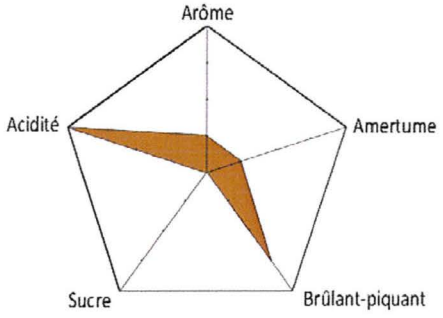
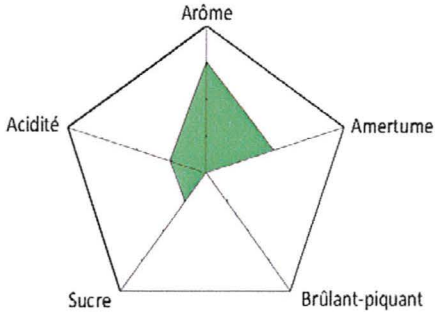
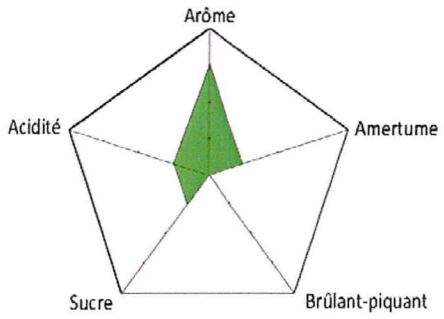
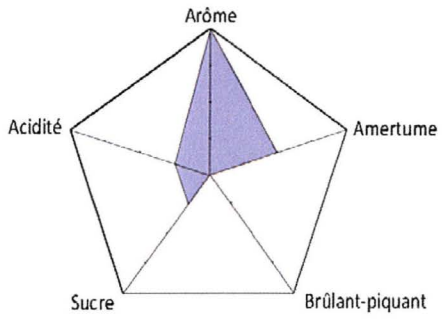
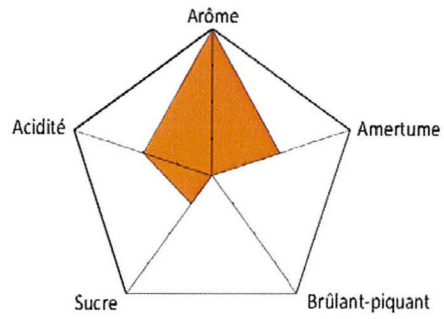
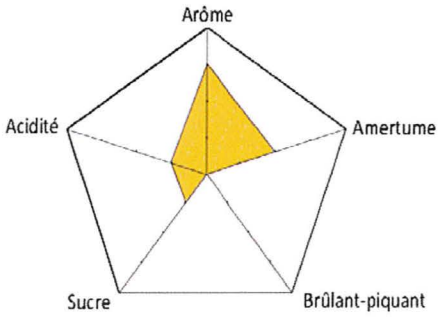
Menthes	Agrumes	Fruits rouges
avec *Menthe* (essai n°45)	avec *Orange* (essai n°29)	avec *Cerise* (essai n°16)
		
Fruits tropicaux	**Notes brunes**	**Autres**
avec *Pêche-Abricot* (essai n°24)	avec *Caramel* (essai n°1)	avec *Aloe vera* (essai n°10)
		

Tableau 10. *Essais d'aromatisation (familles d'arômes) - Résultats.*

- A l'issue de la première série de résultats, un nombre important d'essais d'association d'arômes et d'ajustement de concentration ont été réalisés. *Seuls les résultats significatifs sont présentés ci-dessous* (tableau 11) :

Combinaisons d'arômes		
Menthe vanille/Cola 0,05/0,2 %m/m (essai n°51)	*Fraise/Banane/Masking/Cola* 0,2/0,1/0,1/0,2 %m/m (essai n°86)	*Orange/Cola* 0,15/0,2 %m/m (essai n°71)
		
Mangue/Cola 0,2/0,2 %m/m (essai n°53)		
		

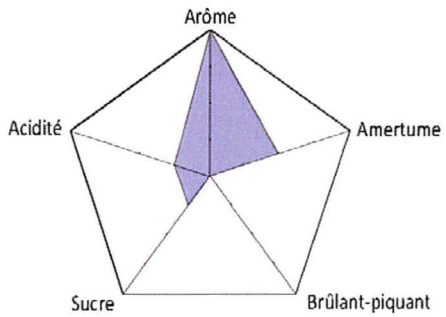
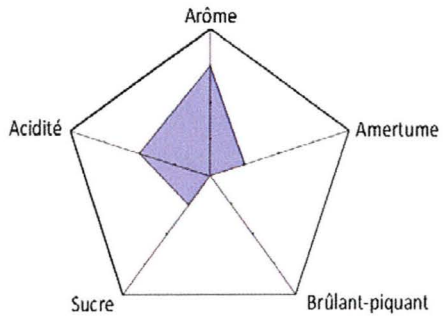
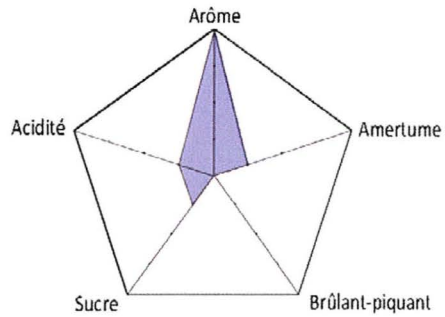
% m/m : *pourcentage de la masse de l'arôme par rapport à la masse totale de la formule.*

Tableau 11. *Essais d'aromatisation (associations d'arômes) - Résultats.*

- Les résultats issus des « tests de goût » réalisés en interne (douze personnes) indiquent que les associations d'arômes « Fraise/Banane/Masking/Cola » et « Orange/Cola » sont préférées à « Menthe vanille/Cola » et à « Mangue/Cola ».

II.2.2. Édulcoration

Les essais d'édulcoration sont réalisés sur les produits aromatisés « Fraise/Banane/Masking/Cola » et « Orange/Cola » préalablement édulcorés (aspartame, acésulfame de potassium et sucralose). Résultats (tableaux 12 et 13) :

	Combinaisons d'arômes + édulcorant	
Fraise/Banane/Masking/Cola 0,2/0,1/0,1/0,2 %m/m PSPF (Asp, Acés., Sucr.) : 358	*Fraise/Banane/Masking/Cola* 0,2/0,1/0,1/0,2 %m/m + *Cyclamate de sodium 0,04%m/m* PSPF (Asp, Acés., Sucr., CySo.) : 374,8	*Fraise/Banane/Masking/Cola* 0,2/0,1/0,1/0,2 %m/m + *Néohespéridine DC 0,005%m/m* PSPF (Asp, Acés., Sucr., Néo.) : 418
		

PSPF: *Pouvoir sucrant du produit fini.*
Asp. : *Aspartame*, Acé. : *Acésulfame de potassium*, Sucr. : *Sucralose*,
CySo. : *Cyclamate de sodium*, Néo. : *Néohespéridine DC*

Tableau 12. *Essais d'édulcoration sur produits aromatisés - Résultats.*

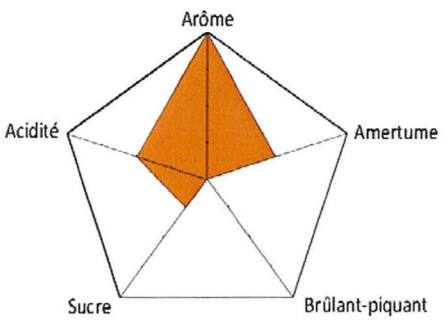
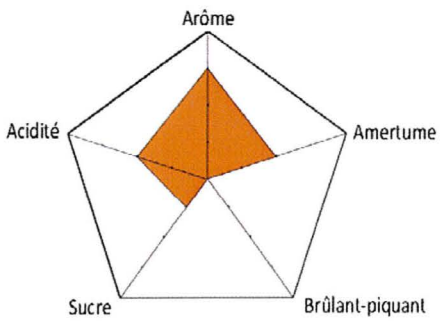
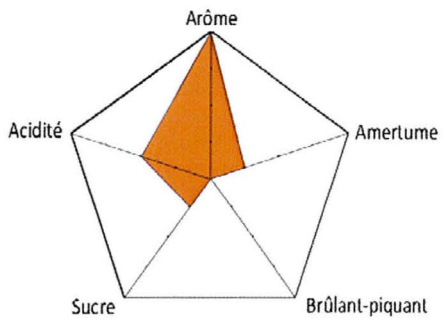
	Combinaisons d'arômes + édulcorant	
Orange/Cola 0,15/0,2 %m/m PSPF (Asp, Acés., Sucr.) : 358	*Orange/Cola* 0,15/0,2 %m/m + *Cyclamate de sodium 0,04%m/m* PSPF (Asp, Acés., Sucr., CySo.) : 374,8	*Orange/Cola* 0,15/0,2 %m/m + *Néohespéridine DC 0,005%m/m* PSPF (Asp, Acés., Sucr., Néo.) : 418
		

Tableau 13. *Essais d'édulcoration sur produits aromatisés - Résultats.*

II.3. Commentaires

- Aromatisation

Les premiers résultats des tests indiquent que les saveurs du produit sont bien modifiées par certains arômes. L'arôme qui rendrait à lui-seul le produit meilleur du point de vue gustatif n'a pas été trouvé, d'où la nécessité d'associer certains arômes avec d'autres pour tenter d'obtenir une saveur finale satisfaisante. Nous avons pu par exemple observer que le *caramel* couvre relativement bien l'amertume, et qu'il apporte une acidité assez intense au produit. Les essais le combinant à d'autres arômes pour essayer de diminuer l'acidité n'étant pas concluants, l'arôme *caramel* a été écarté. L'arôme *orange* quant à lui, apporte une saveur aromatisée agréable, et réduit légèrement l'acidité et l'amertume. Des essais d'association ont été réalisés pour renforcer ses effets. L'association *orange/cola* s'est alors montrée particulièrement efficace, et l'arôme *cola* semble diminuer légèrement l'acidité du produit tout en s'y combinant relativement bien.

Les résultats obtenus avec l'arôme *aloe vera* et la famille des *menthes* nous indiquent qu'ils masquent relativement bien l'amertume du produit tout en lui apportant une saveur aromatisée agréable. Il est néanmoins préférable de ne pas utiliser seuls ces arômes du fait qu'ils ne sont pas aisément identifiés et appréciés par la population cible (des enfants en bas âge). Nous les avons donc associés à d'autres arômes afin de bénéficier de leurs propriétés « masquantes » tout en leur associant un arôme « compatible » avec ce type de produit. Les combinaisons d'arômes testées n'ont pas été très satisfaisantes et n'ont pas été retenues pour la suite des essais organoleptiques.

En combinaison, un même arôme peut présenter différentes nuances et synergies. Par exemple au cours des essais réalisés on a pu observer que l'association « *cerise-cola* » est très amère, tandis que « *cerise-réglisse* » ne l'est pas, et ce, bien que le *cola* ne soit pas amer et que la *réglisse* le soit vraiment.

Bien que la saveur sucrée ne soit pas un des paramètres cibles des essais d'aromatisation, nous observons que certains arômes apportent une légère sensation de sucré, comme par

exemple les *menthes*, certains fruits rouges tels que la *cerise*, les fruits tropicaux tels que *pêche-abricot*, ou encore l'*aloe vera* et le *cola*.

A l'issue des essais d'aromatisation, les deux associations d'arômes les plus satisfaisantes ont été « Fraise/Banane/Masking/Cola » et « Orange/Cola ». Celles-ci présentent un profil gustatif relativement proche, seuls les arômes les différencient significativement. Ces combinaisons d'arômes ont permis de minimiser les saveurs désagréables du produit initial et de se rapprocher du profil gustatif souhaité. Des tests d'édulcoration compléteront le goût final du produit.

- Édulcoration

Aussi bien avec le *cyclamate de sodium* qu'avec la *néohespéridine DC* qui a un plus fort pouvoir sucrant effectif, aucune augmentation de la saveur sucrée n'a été enregistrée lors des tests d'édulcoration.

On peut noter un effet positif du *cyclamate de sodium* sur la diminution de l'intensité de l'amertume de la formule « Fraise/Banane/Masking/Cola », tandis que cet effet est plus faiblement observé sur la formule « Orange/Cola ».
Toujours avec cet édulcorant on observe que l'acidité de la préparation avec « Fraise/Banane/Masking/Cola » est légèrement exacerbée.
Avec le *cyclamate de sodium* on s'aperçoit que les arômes des produits aromatisés « Fraise/Banane/Masking/Cola » et « Orange/Cola » sont moins ressentis.

La *néohespéridine DC* se montre efficace sur la diminution de l'intensité de l'amertume, et ce, sur les deux produits aromatisés.
L'acidité et la saveur des arômes des préparations ne sont pas modifiées par l'ajout de cet édulcorant.

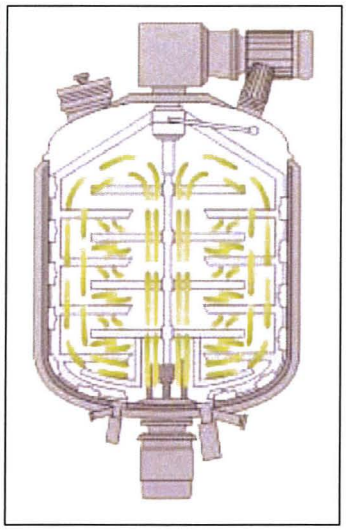
Le *cyclamate de sodium* permet de couvrir l'amertume du produit mais également ses arômes, ce qui nous ne donne pas pleinement satisfaction puisque de futurs essais d'ajustements de concentrations d'arômes seraient alors à envisager. La *néohespéridine DC* offre un « masquage » de l'amertume suffisant et ce, sans diminuer l'intensité des arômes. Notre choix final s'est donc porté sur cet édulcorant, associé à l'aspartame, l'acésulfame de potassium et au sucralose.

III. Fabrication

Après les essais d'émulsification, d'aromatisation et d'édulcoration, la formule du produit multivitaminé finalement retenue est aromatisée « Orange/Cola », et ne contient ni fructose ni néohespéridine DC. La formule ne contenant plus de fructose, le système de tensioactifs qui garantissait initialement la stabilité du produit a été de nouveau utilisé (polysorbates 20 et 80). De plus, un colorant, du caramel naturel sous forme liquide (E150a), a été ajouté à la formule afin de modifier la coloration initialement jaune-orangée à orange-brune pour correspondre davantage à l'aromatisation choisie.

III.1. Équipement

Une fois la formule définie, la fabrication qui avait jusque là été réalisée sur des lots « paillasse » a pu être envisagée à plus grande échelle. Pour cela, un mélangeur-homogénéiseur a été utilisé pour la fabrication des lots d'optimisation de 15kg (figures 20 et 21).



A gauche :
Figure 20. *Vue d'ensemble du Krieger® MMU 20.*

A droite :
Figure 21. *Schéma de la cuve de mélange du Krieger® MMU 20* (Photo issue de la brochure constructeur [89]).

Cet équipement est utilisé pour la fabrication de produits sous forme liquide. Le mélange des substances est assuré par des mobiles d'agitation découplés à double mouvement (7 à 59 rpm (rotations par minute)), des racloirs de cuve, et enfin grâce à l'homogénéiseur que l'on peut positionner en fond ou en milieu de cuve et qui permet de remettre en mouvement le mélange (600 à 6000 rpm) (figure 21).

Pour suivre la fabrication en temps réel, un écran de contrôle permet de vérifier la température du mélange, la pression de la cuve, et la vitesse de rotation des mobiles d'agitation et de l'homogénéiseur. L'appareillage dispose également d'un hublot de vision pour surveiller le bon déroulement de la fabrication. Enfin, un dispositif de prélèvement situé en fond de cuve, permet d'obtenir au cours du procédé quelques millilitres de préparation pour réaliser certains contrôles tels que l'apparence, la solubilisation ou encore la mesure du pH.

Le complément alimentaire auquel nous nous intéressons contient des vitamines dont certaines sont peu stables du point de vue physico-chimique. La double enveloppe thermostatée de l'appareil permettra d'accélérer la solubilisation des substances à introduire en apportant de la chaleur. Sa régulation est néanmoins suffisamment précise pour maîtriser les différentes températures nécessaires au procédé de fabrication. En effet, une température trop importante serait néfaste aux vitamines B2 ou C du produit [6, 12]. De plus, la cuve en inox permettra d'éviter l'oxydation des vitamines C, B6 et B1. Il est également possible de placer la cuve sous vide et d'en saturer l'atmosphère avec un gaz inerte afin de réduire le contact des composés oxydables avec l'oxygène de l'air. Enfin, la salle de travail où est placé le mélangeur-homogénéiseur est éclairée en lumière inactinique ce qui préservera les substances photosensibles aux rayons ultra-violets comme les vitamines B1, B2 et B6.

III.2. Mode opératoire

Le procédé de fabrication que nous avons mis en œuvre se base sur le mode opératoire préalablement établi par l'équipe galénique pour l'ancienne formulation. Celui-ci a été modifié pour pourvoir assurer les contrôles au cours de fabrication, essentiellement les contrôles visuels de solubilisation, en fonction des nouvelles matières introduites (arômes et colorant) (figure 22). L'arôme *cola* qui est présent sous forme de poudre soluble, est ajouté à la phase aqueuse du complément alimentaire, et l'arôme liquide *orange*, lipophile, est incorporé dans sa phase huileuse.

Préparation de la phase aqueuse (figure 22) :

1- Le colorant caramel est préchauffé à 45°C pour faciliter sa manipulation. L'eau de rinçage est également chauffée.

2 - Un pré-mélange « dexpanthénol + eau » est placé sous chauffage à 45°C pour diminuer la très haute viscosité du dexpanthénol et le rendre manipulable [6]. L'utilisation d'un mélangeur magnétique peut être utile pour accélérer cette étape.

3 - L'eau est introduite dans la cuve de mélange et est chauffée à 30-35°C. Cuve ouverte, les poudres les plus solubles sont introduites en premier (conservateur, édulcorants, vitamines PP et B2) et l'agitation est mise en route après fermeture de la cuve et se poursuit jusqu'à l'obtention d'une solution orangée limpide et homogène.

4 - Vient ensuite l'ajout par la trémie d'alimentation de l'arôme cola et du glycérol, ainsi que du polysorbate 20 que l'on veillera à introduire sous vitesse d'agitation réduite pour éviter la formation de mousse.

5 - La cuve est placée sous vide, et on procède à l'introduction par la trémie d'alimentation des vitamines C, B1 et B6. La cuve est ensuite saturée en azote et l'agitation se poursuit jusqu'à l'obtention d'une solution orangée limpide et homogène.

6 - Le mélange est placé sous vide et le colorant liquide est introduit par la trémie. La cuve est remise sous azote et l'agitation continue.

7 - Sous vide, le pré-mélange « dexpanthénol + eau » est ensuite incorporé par la trémie d'alimentation.

8 - Toujours sous agitation, une partie de l'eau de rinçage est utilisée pour rincer la trémie des poudres restées sur ses parois.

9 - La cuve est saturée en azote, et l'agitation du mélange est maintenue et peut être complétée par l'utilisation de l'homogénéiseur pour assurer la circulation de la préparation.

Préparation de la phase lipophile :

10 - Un pré-mélange « vitamines A+ E + D3 » est placé dans un récipient en inox sous chauffage à 45°-50°C afin de solubiliser les vitamines A et D3 dans la vitamine E (liquide). Un barreau aimanté peut être utilisé pour faciliter le contact des substances et accélérer l'homogénéité du pré-mélange. Le glycérol de rinçage est également placé sous chauffage.

11 - Dans un récipient en inox placé sous chauffage, le glycérol, le polysorbate 80 et l'arôme orange sont introduits sous agitation (agitateur à pâles).

12 - Sous agitation, le pré-mélange « vitamines A+ E + D3 » est incorporé au mélange « glycérol + polysorbate 80 + arôme ».
13 - Une partie du glycérol de rinçage préchauffé est utilisée pour rincer le récipient contenant le pré-mélange vitaminique.

Solution finale :

14 - La cuve du mélangeur-homogénéiseur est placée sous vide, et toujours sous agitation, la phase lipophile préparée est incorporée au mélange par la trémie d'alimentation.
15 - Le glycérol de rinçage est utilisé pour rincer la trémie d'alimentation.
16 - La cuve est de nouveau placée sous azote et l'agitation est poursuivie jusqu'à l'obtention d'une solution brune limpide et homogène.
17 - Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante.
18 - Le pH de la préparation est mesuré (avec un prélèvement), et si besoin, un ajustement doit être effectué à l'aide d'acide chlorhydrique ou de soude dilués pour obtenir un pH compris entre 3,2 et 3,6 à 25°C (spécification définie en fonction des pH optimaux de stabilité et de solubilité des vitamines présentes dans la formule [11, 6]).
19 - L'eau de rinçage préchauffée permet enfin de rincer la trémie d'alimentation.
20 - La cuve est saturée en azote, et l'agitation du mélange est maintenue pendant 10 minutes et peut être complétée par l'utilisation de l'homogénéiseur pour assurer la circulation de la préparation.
21 - Une fois la fabrication terminée, la cuve est vidangée et le produit est conditionné manuellement, sous azote, dans les conditionnements primaires prévus (flacons en verre ambré, compte-gouttes et bouchons en polypropylène).

Figure 22. *Flow-chart – Fabrication du complément alimentaire multivitaminé*

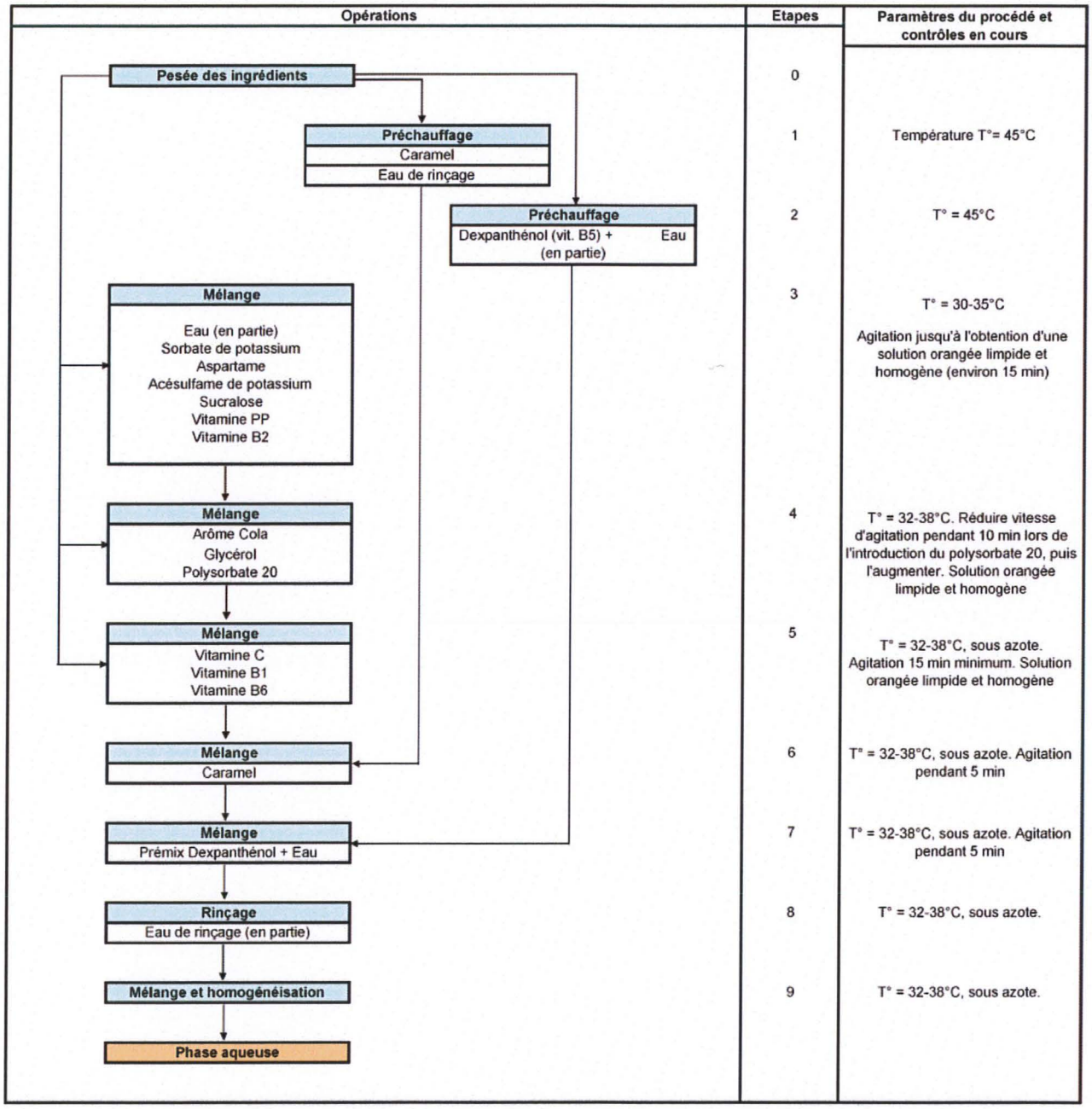
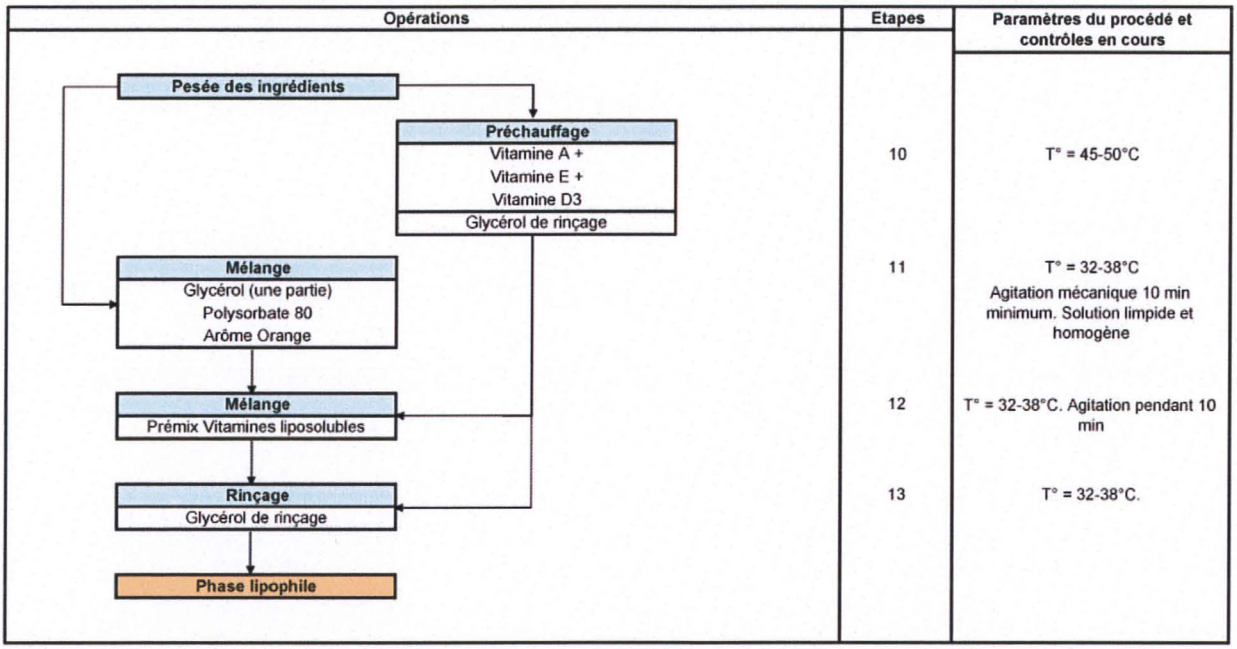
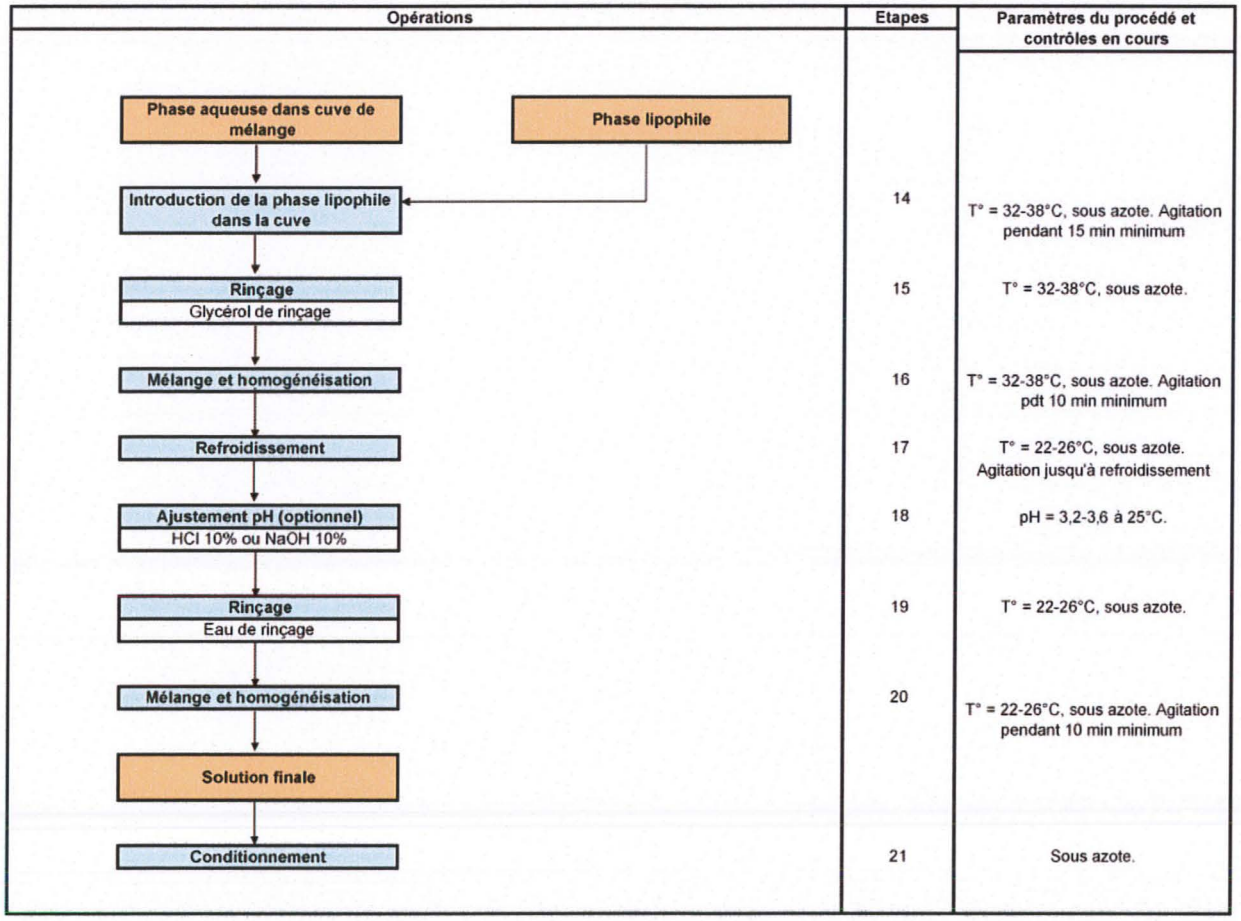


Figure 22 suite. *Flow-chart – Fabrication du complément alimentaire multivitaminé*





Afin de garantir la sécurité et la qualité du produit fini, les contrôles suivants sont effectués :

- Apparence (visuelle)
- Limpidité (visuelle, ou Ph.Eur. monographie 2.2.1 *Limpidité et degré d'opalescence des liquides*)
- Couleur (spectrocolorimètre)
- Odeur
- Goût
- Densité (Ph. Eur. monographie 2.2.5. *Densité*)
- pH (Ph. Eur. monographie 2.2.3. *Détermination potentiométrique du pH*)
- Identification et dosage des ingrédients et du conservateur
- Tests microbiologiques (Ph. Eur. 6.0 monographies 5.1.3. *Efficacité de la conservation antimicrobienne* et 5.1.4. *Qualité microbiologique des préparations pharmaceutiques et des substances pour usage pharmaceutique non stériles*).

Grâce au mélangeur-homogénéiseur Krieger® MMU20 nous avons fabriqué un lot de 15kg qui a été placé dans différentes conditions selon les *guidelines ICH* [94] (25°C/60% humidité relative (HR), 30°C/65%HR et 40°C/75%HR) afin de suivre sa stabilité physique et chimique à plusieurs échéances (0, 3, 6 et 12 mois).

DISCUSSION

Nous nous sommes intéressés dans ce travail à la reformulation galénique de spécialités médicamenteuses dans le cadre d'un changement de statut de médicament à celui de complément alimentaire.

Avant d'aborder les aspects de la reformulation que peut induire un tel *switch*, nous avons tout d'abord illustré ce choix que peuvent faire les industries pharmaceutiques, en mettant en parallèle les caractéristiques réglementaires et marketing des médicaments et des compléments alimentaires.

D'abord, il est évident que le marché des compléments alimentaires est en pleine croissance. En effet, les déséquilibres alimentaires sont fréquents et parfois importants au sein de la population, ce qui peut conduire à des carences en vitamines et en oligo-éléments. Dans les pays industrialisés, les carences nutritionnelles ne sont pas rares comme le souligne l'étude française SU.VI.MAX [16]. Cette étude a révélé que les hommes sont plus carencés que les femmes pour certains nutriments, et il a été mis en évidence qu'une supplémentation en antioxydants réduit leur risque de cancers et leur mortalité globale. D'autres catégories de la population sont également exposées à des déséquilibres alimentaires comme les sportifs, les femmes enceintes, les adolescents et les végétariens qui sont sujets à des manques de par leurs choix alimentaires ou leurs besoins particuliers. D'autre part, l'espérance de vie ne cesse d'augmenter et les personnes souhaitent « mieux vieillir ». Il est clair que la population montre un intérêt croissant pour son équilibre alimentaire et son bien-être, et se sent davantage responsable et acteur de son capital santé.

Ainsi, les compléments alimentaires trouvent leur place dans la prise en charge individuelle de la santé et de l'alimentation, car ils *complètent le régime alimentaire normal et constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés.* Les compléments alimentaires présentent d'ailleurs souvent l'avantage d'avoir une composition complexe contenant plusieurs ingrédients, ce qui constitue un moyen intéressant de compléter le régime alimentaire à différents niveaux : vitamines, minéraux, acides gras essentiels etc., en un seul produit.

L'intérêt économique de ce « *switch* médicament - complément alimentaire » est donc évident mais n'a pu être approfondi, du fait du secret entretenu et rendu nécessaire par les groupes pharmaceutiques sur le positionnement de leurs produits, les stratégies de vente, les prévisions et leurs résultats.

La commercialisation d'un complément alimentaire est nettement plus aisée que celle d'un médicament. Pour les médicaments, les dossiers d'autorisation de mise sur le marché demandent un haut niveau d'exigences, ce qui nécessite un important investissement financier. A l'inverse, le dossier d'enregistrement des compléments alimentaires est allégé, et si des ingrédients ont déjà été préalablement utilisés dans des produits, certaines informations peuvent alors être justifiées par des références bibliographiques (matières premières, études cliniques etc.).

De plus, les procédures d'enregistrement pour les médicaments sont coûteuses et demandent beaucoup plus de temps que pour celles des compléments alimentaires pour lesquels, après approbation des éventuels nouveaux ingrédients, une simple déclaration aux autorités compétentes est nécessaire.

Ensuite, la communication autour des compléments alimentaires est plus libre que pour les médicaments, et il s'agit ici d'un point essentiel à l'intérêt du « *switch* médicament - complément alimentaire ».

La publicité pour les compléments alimentaires peut utiliser tous types de médias, et ce, aussi bien pour les professionnels de santé que pour le public. Par exemple, le packaging du complément alimentaire est un support très intéressant puisqu'il permet l'inscription d'allégations permettant de revendiquer les propriétés du produit. Ces allégations (nutritionnelles, de santé, ou relatives à la réduction d'un risque de maladie) sont des messages d'information pour l'utilisateur mais également d'efficaces outils de communication et de marketing.

La publicité pour les compléments alimentaires est rapidement mise en place et ne nécessite pas d'autorisation préalable comme le requiert la publicité pour les médicaments (demande d'un visa GP). Il est donc possible d'initier des campagnes de publicité auprès du public plus rapidement que pour le médicament. Il s'agit du moyen de communication le plus direct et donc le plus impactant pour faire connaitre le produit au consommateur. La publicité directe pour les médicaments est autorisée aux États-Unis, où les études montrent qu'elle a

pour conséquence une augmentation de 30 % des prescriptions pour les produits qui ont fait l'objet d'une campagne [91].

Les industriels peuvent donc communiquer plus facilement sur les compléments alimentaires, et cette communication est d'ailleurs bien souvent la condition indispensable au bon lancement de ces produits. Les services marketing des industries du complément alimentaire ont davantage de marge de manœuvre que ceux de l'industrie du médicament.

Les industriels possédant une marque de compléments alimentaires (ex. Arkogélules®, Supradyn®, etc.) peuvent ajouter des produits à leur gamme en déclinant les ingrédients, les allégations, ou encore en ciblant d'autres populations de consommateurs. Ainsi, si une marque est historiquement implantée dans le marché, le nouveau complément alimentaire qui rejoindra cette marque pourra ainsi se prévaloir plus rapidement d'une « bonne publicité » et d'une meilleure crédibilité face à un autre produit émergent.

De plus, auprès du public, des publicités comparatives sont autorisées pour les compléments alimentaires, ce qui n'est pas le cas avec les médicaments. Ainsi la mise en évidence de l'intérêt du complément alimentaire par rapport aux autres compléments alimentaires déjà présents sur le marché permet de convaincre le consommateur.

La distribution gratuite d'échantillons de compléments alimentaires au public est aussi un moyen de promouvoir un nouveau produit. Le fait d'offrir au consommateur la possibilité de tester le produit avant de l'acheter permet de le « séduire », et si le produit lui convient, il choisira ce produit parmi le panel des compléments alimentaires aux propriétés similaires. *A contrario*, cette pratique n'est pas autorisée pour les médicaments.

Les compléments alimentaires ne sont pas soumis à prescription médicale. Le consommateur jugera cependant utile d'avoir l'avis d'un professionnel de santé sur un produit, d'autant que les références proposées sont nombreuses et parfois difficilement comparables (qualité et quantité des nutriments ou autres substances). Avec la confiance généralement accordée aux professionnels de santé, leurs avis concernant un complément alimentaire auront un impact direct sur le consommateur et influenceront très certainement son choix. Comme pour le médicament, le prix mais surtout la crédibilité scientifique du produit permet aujourd'hui de défier la réelle concurrence entre les différents compléments alimentaires du marché, tant au niveau de la composition qualitative et quantitative que sur le bien fondé de l'élaboration de la formule du produit. Ainsi, les professionnels de santé peuvent juger de la qualité du produit en fonction de sa composition et de son intérêt pour

leurs patients en fonction de leurs besoins et de leur contexte physiopathologique. Ceci est capital puisque ces praticiens (médecins et pharmaciens principalement mais aussi les infirmiers, sages-femmes, kinésithérapeutes ou encore les conseillers en diététique) peuvent proposer, voire instaurer pour certains, une prise de complément alimentaire afin de compléter l'équilibre nutritionnel, ou encore pour les associer à certains traitements médicamenteux. Cela dit, la formation professionnelle est parfois peu suffisante pour permettre aux praticiens de choisir entre les différents compléments alimentaires. Il est donc clairement nécessaire que les laboratoires doivent davantage s'investir pour former les professionnels de santé, afin qu'ils puissent préciser leur conseil et élaborer une stratégie de santé appropriée.

Les professionnels de santé font bien évidemment partie du circuit de commercialisation des compléments alimentaires, et sont donc une cible privilégiée des représentants marketing des différents laboratoires. Par exemple, un médecin qui prescrit un complément alimentaire ou qui l'ajoute à une prescription d'un traitement médicamenteux, aura une influence directe sur la vente de ce produit. De plus, en cas de répétition de ces prescriptions, le distributeur sera incité à s'informer davantage sur le produit en question, à le commander et voire même à le tenir en stock. Il est important de remarquer qu'une fois le produit faisant parti des rayonnages du distributeur, le consommateur pourra aisément se retrouver face à ce produit et s'y intéresser, et ce, sans qu'il n'y ait forcément la recommandation d'un professionnel de santé. Le consommateur peut ainsi être une nouvelle fois influencé, c'est-à-dire qu'il envisagera peut-être de revoir son choix initial sur le produit dont il a besoin ou voire faire un achat spontané. De même, il est essentiel pour les laboratoires de sensibiliser le consommateur afin que celui-ci « insiste » auprès de son distributeur pour obtenir le produit voulu.

Enfin, le distributeur est également ciblé puisqu'il dispose d'une totale liberté pour la délivrance des compléments alimentaires s'ils sont demandés, conseillés ou prescrits selon leur composition (par exemple « vitamine C, vitamine B1, et magnésium »). C'est-à-dire que si des compléments alimentaires renferment des substances similaires, rien n'empêche le distributeur de proposer au client un produit plutôt qu'un autre. Par contre, si le produit demandé est désigné par une marque, le distributeur ne peut le substituer par un produit d'une autre marque puisque le droit des marques prime. Néanmoins, en pratique, si le distributeur n'a pas la marque souhaitée, il proposera très certainement au client de lui fournir un autre complément alimentaire qu'il jugera équivalent. Il est donc préférable pour les laboratoires que le distributeur ait en stock la référence souhaitée et qu'il connaisse le réel intérêt du

produit par rapport aux autres appartenant au même marché. Ces distributeurs sont donc également démarchés par les laboratoires, s'appuyant sur de la publicité comparative, sur la distribution d'échantillons gratuits, ou encore sur des prix négociés.

Un produit passant du statut de médicament à celui de complément alimentaire peut se positionner plus facilement sur le marché. Les compléments alimentaires sont des produits bien plus accessibles que les médicaments du fait d'un large réseau de distributeurs rendu possible par leur caractère non thérapeutique (et par l'absence de contraintes de prescription et de remboursement). Parmi les distributeurs de compléments alimentaires on peut citer tout d'abord les pharmacies, les parapharmacies, ainsi que les grandes et moyennes surfaces, les magasins spécialisés, ou encore les sites internet. La multiplication des canaux de distribution favorise également la démocratisation de l'utilisation des compléments alimentaires, phénomène accentué par le positionnement de l'offre qui est à la croisée de l'alimentation, de la pharmacie et de la cosmétique.

Certaines industries du complément alimentaire ont cependant pour stratégie marketing de limiter le réseau de distribution. Par exemple, un produit qui ne serait vendu qu'en pharmacie peut plus facilement suggérer au consommateur une image de « produit de santé » (qualité, efficacité, sécurité).

Dans les cas où le principe actif peut devenir un ingrédient à action nutritionnelle ou physiologique (vitamines, minéraux, certains dérivés de plantes et autres ingrédients évalués et autorisés par les Autorités), le statut de complément alimentaire peut être une alternative à celui de médicament. Même si certaines industries pharmaceutiques font le choix de ce *switch*, il ne s'agit pour l'instant que de certains produits que l'on pourrait qualifier d'être « en perte de vitesse » dans le marché du médicament. En effet, comme nous avons pu le voir ce *switch* a l'avantage de donner une nouvelle vie à ces produits au travers d'un nouveau positionnement marketing essentiellement.

Cependant, même si la pratique se révèle être avantageuse du point de vue financier, elle n'en reste pas moins exceptionnelle dans le monde pharmaceutique actuel. En effet, cette pratique du *switch* ne peut constituer une réelle menace pour le médicament puisque le complément alimentaire ne peut en aucun cas le remplacer en tous points. Le médicament a une action thérapeutique tandis que le complément alimentaire n'en possède pas, ce qui rend ces deux formes bien distinctes.

Concernant la production des compléments alimentaires, celle-ci est encadrée mais ne nécessite pas d'investissements aussi importants que ce qu'exigent les BPF pharmaceutiques en termes de procédures et de matériels. Ces BPF sont très exigeantes mais ne sont pas une référence opposable pour la production des compléments alimentaires. Seule la certification NF EN ISO 22000 est préconisée et reste à l'initiative de l'industriel. Cela dit, si une industrie pharmaceutique change le statut d'un médicament en complément alimentaire, il est évident qu'elle dispose déjà des structures adaptées et conformes aux BPF. Par contre, si cette industrie confie la fabrication de compléments alimentaires à un sous-traitant, les coûts de fonctionnements de celui-ci pourront être amoindris si seule la certification s'applique.

Une fois la reformulation du médicament en complément alimentaire réalisée, l'industriel peut envisager la production de son nouveau produit. Mais avant cela, le laboratoire pharmaceutique doit mettre fin à la fabrication du médicament et vérifier qu'il soit retiré de l'ensemble des réseaux de distribution. La coordination optimisée de ces démarches permet d'éviter que le médicament ne disparaisse complètement du marché avant d'être commercialisé sous le statut de complément alimentaire.

Dans le cas où une reformulation du produit est nécessaire pour entrer sur le marché des compléments alimentaires (ajustement des quantités des substances déclarées, changement d'excipients, etc.), il est alors logique de tenir compte du temps nécessaire au lancement du nouveau produit avant que le médicament ne soit retiré du marché.

Toutefois, un produit passant du statut de médicament à celui de complément alimentaire devra répondre à de nombreuses interrogations de la part des professionnels de santé mais également du public. L'industriel faisant le choix de ce *switch* devra accompagner les prescripteurs, ainsi que les patients qui deviendront alors consommateurs, pour l'utilisation de ce nouveau produit non thérapeutique. Ceci passera par une communication rendant compte de l'évolution du produit. L'industriel s'engageant dans un tel *switch* prend donc le risque de perdre un certains nombre de prescripteurs et d'utilisateurs, dont la confiance envers l'efficacité du produit essentiellement, serait affaiblie. D'un point de vue marketing, il serait d'ailleurs intéressant de conserver le même nom lors du *switch*, pour qu'il y ait une certaine continuité entre le médicament et le complément alimentaire. Les prescripteurs ainsi que les patients pourront alors « s'approprier » le nouveau produit plus aisément.

De plus, comme tout produit de consommation, le complément alimentaire entre en concurrence avec d'autres produits présents sur le marché, et ce, d'autant plus que leur prix n'est pas fixé par l'industriel mais par le distributeur qui est à la fin de la chaine de commercialisation.

En conclusion, du point de vue réglementaire, le changement de statut d'un complément alimentaire se justifie par une mise sur le marché simplifiée, une production encadrée mais moins exigeante que celle des médicaments, un réseau de distribution bien plus large et une communication auprès des professionnels de santé et du grand public bien plus permissive que celle autorisée pour les médicaments.

Malgré cela, il est à noter une éventuelle perte de crédibilité du produit auprès des professionnels de santé, et une nécessité de les former et de les informer. De plus, le prix étant librement fixé par le distributeur, une trop grande disparité des prix de vente peut également porter préjudice au marché du complément alimentaire.

Mais pour l'industrie pharmaceutique, donner une seconde vie à son produit reste une préoccupation primordiale et devient un réel challenge : la restriction qualitative et quantitative des composants du complément alimentaire imposée par la réglementation en vigueur nécessite un réajustement de la formule initiale du médicament, impliquant une reformulation galénique.

Au cours de la partie expérimentale de ce travail, nous nous sommes intéressés à la reformulation des solutions et des émulsions pour usage oral, dans le cadre d'un *switch* de statut de médicament à celui de complément alimentaire.

La réglementation des compléments alimentaires est plus restrictive qualitativement et quantitativement que celle des médicaments à propos des ingrédients et des additifs qu'il est possible d'incorporer. Les ingrédients déclarés doivent être préalablement autorisés ou peuvent être soumis à évaluation par les agences nationale ou européenne afin d'être approuvés. Pour les additifs, le panel de substances autorisées étant limité, une reformulation galénique du produit initial est donc parfois nécessaire afin d'adapter le contenu de la

préparation aux exigences réglementaires. Ces composants doivent être « de grade *alimentaire* » et utilisés à des concentrations bien définies.

Dans le cadre de la reformulation des solutions et des émulsions pour usage oral, certains excipients comme les solvants, les agents de conservation, ou encore les édulcorants et arômes peuvent être supprimés ou diminués en quantité dans le nouveau produit, entraînant ainsi des difficultés techniques. Différentes approches galéniques ont alors été envisagées afin d'y remédier.

Tout d'abord, la solubilisation complète de tous les ingrédients de la préparation est un paramètre essentiel à maîtriser et à garantir pour les formes liquides. Elle contribue à l'homogénéité du produit. Notons que les émulsions ne sont par définition pas homogènes mais doivent justifier d'une certaine stabilité au cours du temps entre les phases hydrophiles et lipophiles, afin que les gouttelettes dispersées restent réparties dans tout le volume de la préparation.

Cette solubilisation peut passer par l'emploi de substances additives permettant d'améliorer la solubilité des ingrédients de la formule. Par exemple, les cyclodextrines sont des substances pouvant être utilisées pour aider à la solubilisation de molécules faiblement hydrosolubles en formant des complexes solubles dans l'eau. Pour la préparation liquide multivitaminée que nous avons présentée au cours de ce travail, l'utilisation de cyclodextrines a été envisagée pour supprimer certains problèmes de solubilisation rencontrés (cristaux présents en fin de fabrication). Cette technique n'a finalement pas été retenue du fait de la complexité de la formule. En effet, les cyclodextrines peuvent aussi former involontairement des complexes avec d'autres composants de la formule, comme par exemple les conservateurs, dont l'efficacité devra alors être vérifiée.

L'hydrotropie est une technique de solubilisation qui fait interagir une substance à solubiliser avec une autre molécule présentant des similitudes structurales (aromaticité etc.) : l'hydrotrope. De par cette spécificité, il s'agit d'une approche galénique qui est finalement peu utilisée en pratique puisqu'elle ne peut être mise en place pour tous les ingrédients à solubiliser. De plus, d'après le travail bibliographique que nous avons réalisé, il semble que certains hydrotropes utilisés ne sont pas des additifs mais sont des ingrédients (par exemple certaines vitamines). Pour les compléments alimentaires, les hydrotropes utilisés devront donc

être déclarés comme ingrédients ou comme additifs, ce qui définira leurs concentrations maximales autorisées selon la réglementation en vigueur.

La solubilisation micellaire peut aussi être envisagée pour augmenter la solubilité de certaines substances en milieu aqueux, en les intégrant dans des micelles de tensioactif(s). Ces derniers étant assez diversifiés du point de vue physico-chimique, de nombreux ingrédients pourraient potentiellement être solubilisés par cette technique grâce à l'utilisation de micelles mixtes dont la capacité de solubilisation peut varier en fonction des tensioactifs utilisés. Cependant, dans le cas de compléments alimentaires liquides et aqueux contenant plusieurs substances à solubiliser, des quantités importantes de tensioactifs pourront être nécessaires ce qui pourrait modifier la texture finale du produit en la rendant huileuse voire savonneuse.

Différentes techniques ont été présentées pour solubiliser les ingrédients des compléments alimentaires liquides, et une combinaison de plusieurs d'entre elles est d'ailleurs souvent envisagée en pratique. Par exemple, il est possible d'utiliser un co-solvant pour augmenter la solubilité de certaines substances dans le mélange, et d'ajuster le pH de la préparation à une valeur où ces substances sont les plus solubles.

Pour les émulsions médicamenteuses qui sont amenées à être reformulées en compléments alimentaires, la principale difficulté peut être de substituer un ou plusieurs tensioactifs par d'autres tensioactifs autorisés en alimentaire. En effet, les propriétés de ces substances peuvent être très différentes en termes de pouvoir solubilisant et dispersant. Le changement de tensioactifs peut ainsi entraîner la nécessité de modifier qualitativement et quantitativement le contenu des phases hydrophile et lipophile (solvants, ajusteurs de pH, stabilisants, viscosifiants) pour obtenir à nouveau un produit stable. Certaines étapes de fabrication de l'émulsion pourront aussi être modifiées par l'introduction des nouveaux émulsifiants. Il faudra tenir compte de leurs caractéristiques et de leurs impacts sur les températures des phases de l'émulsion et des vitesses d'agitation, et des composants des phases (ordre d'introduction, contrôles en cours de fabrication, temps de mélange, etc.). La reformulation d'une émulsion est plus complexe que celle d'une solution, du fait de la présence de deux phases interagissant l'une avec l'autre, et dont chacun des constituants peut être amené à être modifié selon la réglementation.

La conservation antimicrobienne d'un produit permet d'éviter ou de limiter la prolifération et la contamination microbienne. Elle est particulièrement importante pour les

formes liquides, surtout si elles contiennent de l'eau. Les conservateurs utilisés en alimentaire sont moins puissants que ceux couramment utilisés dans la formulation de médicaments, et donc plusieurs agents de conservation sont parfois nécessaires pour éviter la détérioration du produit et un risque pour l'utilisateur.

Enfin, le goût du médicament peut être transformé au cours de sa reformulation en complément alimentaire si les édulcorants et/ou arômes ont dû être modifiés. De même, si un autre additif de la formule doit être remplacé par un autre, les propriétés organoleptiques du nouveau produit peuvent être aussi transformées (par exemple un solvant masquant certaines saveurs désagréables remplacé par un autre solvant n'ayant aucun effet de masquage et apportant un goût déplaisant). Le recours à différents arômes et/ou édulcorants peut être alors indispensable pour que le produit fini ait un goût satisfaisant.

La reformulation du produit multivitaminé à laquelle nous avons participé nous a conduit à répondre à différentes problématiques.

Suite à la reformulation, différents excipients ont dû être retirés de la formule et remplacés par d'autres additifs, entrainant différentes modifications physico-chimiques, ainsi qu'une modification de goût. C'est pourquoi, dans un premier temps, du fructose a été ajouté afin d'améliorer le goût de la préparation en apportant une saveur sucrée et en masquant l'amertume du produit. Pour une certaine concentration en fructose, la stabilité du produit a été perturbée au cours du temps : une séparation des phases aqueuse et huileuse a été constatée. Des essais d'émulsification ont alors été envisagés pour stabiliser la préparation en utilisant différents tensioactifs. Les résultats ont montré qu'un système et un ratio de tensioactifs, polysorbate 80/monooléate de sorbitane utilisés à environ 9/1 $\%m/m_{\text{de produit total}}$, ont permis d'obtenir un produit davantage stable, à l'aspect transparent et limpide. La préparation obtenue a été caractérisée par des observations macroscopiques et par une mesure d'écoulement et de viscosité, et des essais de vieillissement accéléré nous ont donné des informations sur sa stabilité. Cependant, l'effet des tensioactifs utilisés n'a pas été suffisamment persistant.

En effet, compte tenu de la durée de conservation souhaitée pour le produit formulé, à savoir au minimum dix-huit mois à température ambiante, la stabilité des émulsions préparées n'est pas satisfaisante d'un point de vue galénique. Cependant, leur utilisation pourrait être malgré tout envisagée comme le mentionne la Pharmacopée Européenne (Ph. Eur. 6.0 monographie *Préparations liquides pour usage oral* [85]) selon laquelle « Les émulsions

peuvent présenter des signes de séparation des phases, mais sont facilement redispersées par agitation. ».

Davantage de temps nous aurait cependant permis d'essayer d'autres ratios de tensioactifs afin de se rapprocher de la valeur de HLB requis et de la définir pour obtenir le produit le plus stable. Cette valeur optimale est caractéristique du mélange réalisé, mais sa détermination doit être complétée par le choix du type chimique des tensioactifs. Il faudra alors comparer les optima obtenus avec les différents couples d'émulsifiants évalués, et définir enfin lequel permettra la meilleure stabilité recherchée pour l'émulsion. Une exploration plus étendue du diagramme ternaire devrait également être considérée en faisant varier la quantité totale de tensioactifs.

Des protocoles de fabrication utilisant un fort cisaillement pourraient être testés afin de réduire la taille des gouttelettes des émulsions préparées et ainsi augmenter leur stabilité au cours du temps. La mesure de la taille des gouttelettes dispersées pourraient alors être réalisée, par exemple par diffusion dynamique de la lumière. L'enregistrement des tensions interfaciales des préparations réalisées serait également une information intéressante pour davantage caractériser les essais.

A partir des essais d'émulsification et des tests de vieillissement accélérés, nous avons pu observer un déphasage des essais nous laissant penser à une certaine influence de la température sur les tensioactifs, et donc sur la stabilité des essais. Il pourrait être alors envisagé d'augmenter le point de trouble de ces tensioactifs non-ioniques par l'ajout de composants comme certains tensioactifs anioniques [19], afin que les préparations soient davantage stables à température ambiante.

Nous avons également observé une préparation que l'on aurait pu qualifier de microémulsion à la vue de son comportement (formation spontanée, transparence), mais cela n'a toutefois pu être confirmé. Cependant, qu'il s'agisse d'une microémulsion ou non, le but de ces essais galéniques était avant tout de fabriquer un complément alimentaire répondant aux attentes organoleptiques, et qui soit stable au cours du temps. Ce dernier objectif n'ayant pu être atteint, la piste de l'utilisation de fructose a été délaissée lors de la reformulation du produit multivitaminé, et des essais d'aromatisation ont alors été réalisés afin de le rendre plus agréable à la consommation.

Les essais d'aromatisation ont consisté en l'évaluation de différentes familles d'arômes puis différents arômes, seuls ou en combinaison. Nous avons également fait varier

les concentrations des arômes introduits pour les ajuster selon les effets recherchés. Nous avons alors pu observer les propriétés et interactions gustatives de certains arômes avec les saveurs propres au produit. Enfin, bien que les résultats soient entachés d'une certaine subjectivité, les tests de goût réalisés ont néanmoins permis la sélection de deux combinaisons d'arômes satisfaisantes : « Orange/Cola » et « Fraise/Banane/Masking/Cola ». Une saveur aromatisée agréable a été apportée, et certaines saveurs désagréables du produit ont pu être masquées par la même occasion.

Des essais d'édulcoration ont néanmoins été réalisés afin de parfaire le goût du produit. Ceux-ci ont montré que les édulcorants intenses évalués n'ont pas augmenté la note sucrée du produit mais qu'ils ont, dans une certaine mesure, réussi à masquer son amertume. Différents additifs ont été évalués et le choix s'est arrêté sur la néohespéridine DC. Enfin, les produits aromatisés avec « Fraise/Banane/Masking/Cola » et « Orange/Cola », ainsi que des produits aromatisés et édulcorés avec « Fraise/Banane/Masking/Cola + néohéspéridine DC » et « Orange/Cola + néohéspéridine DC », ont été soumis aux équipes marketing du projet. Il en est ressorti que le goût des nouveaux essais a été amélioré par rapport au produit initial. Cependant, il nous a aussi été indiqué que la néohespéridine DC ne serait finalement pas introduite dans la formule car elle ne présentait pas un ratio avantage/coût favorable (bénéfice gustatif insuffisant, prix relativement élevé). La combinaison « Orange/Cola » a finalement été retenue pour le complément alimentaire.

Le produit reformulé se devait de présenter un goût satisfaisant au regard de son utilisation en tant que complément alimentaire. C'est pourquoi, essentiellement à cause de la difficulté à masquer l'amertume des vitamines de la formule, un nombre important d'essais a dû être réalisé à l'aide d'un panel très diversifié d'arômes. Ces essais ont été entrepris avec pour objectif d'atteindre le « profil gustatif souhaité » défini au départ du projet. Celui-ci n'a pu être totalement accompli du fait d'une légère amertume rémanente et d'une saveur sucrée qui mériterait d'être plus prononcée.

Cependant, comme nous avons pu le voir, même avec l'association de plusieurs édulcorants intenses utilisés à leurs concentrations maximales, la saveur sucrée espérée n'a pas pu être tout à fait obtenue. Quant à l'utilisation de sirops de saccharose ou de fructose, celle-ci s'est révélée être encourageante du point de vue gustatif mais problématique pour la solubilisation de certaines substances et la stabilité de la préparation.

D'autres essais pourraient par exemple être envisagés en combinant une faible quantité de sirop, des édulcorants intenses, et des arômes. La formule finale du produit sera cependant « alourdie » et des difficultés pourraient ensuite apparaître lors de la fabrication.

La fabrication à plus grande échelle du produit fini nous a permis de tester la robustesse de la formule définie à l'échelle du laboratoire.

Nous avons pour cela utilisé un mélangeur-homogénéiseur pour la fabrication d'un lot d'optimisation de 15 kg. Il s'agit d'un appareillage un peu différent de l'équipement qui a été utilisé pour les essais « paillasse » (un agitateur mécanique à hélice pour la phase aqueuse, un agitateur magnétique pour la phase lipophile, des plaques chauffantes). C'est pourquoi, quelques modifications ont dû être apportées au mode opératoire de fabrication pour qu'il puisse être appliqué au mélangeur-homogénéiseur.

Par exemple, la vitesse de rotation des agitateurs mécaniques est relativement importante ce qui permet la fabrication du produit fini en une heure environ, tandis que l'agitation réalisée par le mélangeur-homogénéiseur nécessite que certaines étapes de fabrication soient bien plus longues comme pour la solubilisation de toutes les substances pulvérulentes et la dispersion des composés lipophiles. La durée de fabrication est également augmentée du fait de la quantité et de la masse importante de matières à introduire manuellement dans l'appareil, soit directement par la cuve, soit par la trémie d'alimentation. Bien que cette dernière voie d'incorporation a l'avantage de permettre l'ajout sous vide et sous agitation de substances liquides ou pulvérulentes dans la cuve de mélange, la trémie d'alimentation n'autorise néanmoins qu'un faible débit d'incorporation ce qui augmente considérablement la durée d'introduction de tous les ingrédients.

L'ajout des deux nouveaux arômes à la formule nous a aussi amené à prévoir leur incorporation au cours du procédé de fabrication, en tenant compte essentiellement de leur solubilité au sein des phases en présence. C'est ainsi que l'arôme hydrosoluble a été ajouté à la phase aqueuse, tandis que l'autre arôme, liposoluble, a été ajouté à la phase « grasse ». Le colorant a quant à lui été ajouté au mode opératoire en prenant en considération son impact sur l'apparence de la préparation, à savoir un brunissement du liquide qui rendrait alors plus difficile la réalisation des contrôles visuels en cours de fabrication. Il a donc été introduit en fin de préparation de la phase aqueuse, une fois que toutes les substances pulvérulentes aient été incorporées au mélange et que les contrôles correspondants aient pu être effectués.

Enfin, une fois la formulation du complément alimentaire choisie et les essais d'optimisation de fabrication réalisés, nous avons fait appel à d'autres spécialistes pour transposer le mode opératoire à une échelle de taille plus importante en vue de son industrialisation.

Pour conclure, la reformulation galénique d'un médicament en complément alimentaire pose de nombreuses difficultés techniques qui sont liées aux possibilités limitées par la réglementation pour les compléments alimentaires.

Selon la complexité du produit initial, la reformulation sera plus ou moins problématique. Par exemple, les formes dites « à libération modifiée » sont de plus en plus souvent utilisées pour moduler l'activité des préparations pharmaceutiques et en améliorer leur activité. Ces formes à libération accélérée, prolongée, retardée, ou encore à libération séquentielle, sont des produits dont la libération du principe actif a fait l'objet d'une modification volontaire résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Si de tels systèmes médicamenteux retournent en phase de développement pour être reformulés en tant que compléments alimentaires possédant le même type de libération, le galéniste devra prendre en compte toute la technicité du produit initial et l'appliquer, après des ajustements plus ou moins importants, sur le nouveau produit.

Selon les différentes modifications qui sont apportées au médicament lors de sa reformulation en complément alimentaire, nous pouvons nous demander si le nouveau produit formulé est une copie adaptée du produit initial ou s'il s'agit d'un produit totalement différent du premier. En effet, lors du *switch*, certains principes actifs du médicament (s'il en comporte plusieurs) peuvent être retirés de la nouvelle formule car ne sont pas autorisés en alimentaire, et/ou leurs concentrations doivent être largement diminuées pour satisfaire à la réglementation des compléments alimentaires. Nous avons vu qu'il en allait de même avec les excipients. Toutes ces modifications peuvent finalement conduire à la fabrication d'un complément alimentaire n'ayant plus grand-chose en commun avec le produit initial.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Anthony BUSSIÈRE

TITRE : « Changement de statut de Médicament à Complément alimentaire :
Réglementation et Reformulation galénique
Exemple de solutions et émulsions pour usage oral »

CONCLUSION

Pour des raisons stratégiques et économiques, des laboratoires pharmaceutiques peuvent être amenés à modifier le statut de certains de leurs produits, pour le faire évoluer de celui de médicament à celui de complément alimentaire. Ce changement de statut ne peut être fait que pour certains principes actifs, essentiellement des vitamines, des minéraux et des extraits de plantes, et nécessite la prise en compte de tout un cadre réglementaire qui s'articule aujourd'hui autour de la Directive européenne 2001/83/CE pour le médicament, et autour de la Directive européenne 2002/46/CE transposée en droit français par le Décret n°2006-352 pour le complément alimentaire. Le développement et la fabrication des compléments alimentaires doivent répondre à des critères moins exigeants que ceux définis pour le médicament, sans pour autant perdre en qualité et en sécurité. La législation définit ces différents produits et leurs conditions d'utilisation, et détermine leur composition.

Ainsi, de par leur statut, les compléments alimentaires ne peuvent contenir que des additifs technologiques référencés et, le cas échéant, selon des concentrations limitées. Du fait de cet environnement réglementaire plus restreint que pour les médicaments, des problèmes inhérents à la fabrication des compléments alimentaires peuvent apparaître. Ces difficultés appellent à la reformulation galénique du produit initial.

Un travail expérimental réalisé dans une industrie pharmaceutique nous a permis d'appréhender les problèmes rencontrés au cours de la reformulation d'une préparation liquide pour voie orale. Des aspects techniques tels que la solubilisation des substances de la formule, sa stabilité au cours du temps, ainsi que ses propriétés organoleptiques, ont dû être reconsidérées. Des essais d'émulsification ont permis d'évaluer différentes combinaisons de tensioactifs, et des essais d'aromatisation ont été réalisés afin d'améliorer le goût de la préparation. Les résultats obtenus ont orienté le choix des adjuvants et des procédés de fabrication à mettre en œuvre, ce qui nous a permis d'aboutir à l'élaboration d'un produit fini industrialisable.

Pour les industries pharmaceutiques, la reformulation d'un médicament en complément alimentaire peut être un moyen d'investir un marché en pleine croissance.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 22 mars 2011

LE DOYEN — LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Renée GRILLOT — Dr Annick VILLET

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER U.F.R DE PHARMACIE GRENOBLE 1

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages et articles :

[1] ADVEEF A., *Absorption and drug development: solubility, permeability, and charge state*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2003.

[2] ATKINS P.W., JONES L., POUSSE A., Les propriétés des solutions, *In : Chimie : molécules, matières, métamorphoses,* 3ème éd., De Boeck, Bruxelles, 1998.

[3] BIENZ M., Taste masking strategies for drug dosage forms, Manufacturing Chemist, 1996, *67* : 17-20.

[4] BROCHETTE P., Émulsification - Élaboration et étude des émulsions. *Techniques de l'ingénieur*, 1999, *J2150.*

[5] BUDAVARI S., O'NEIL M., SMITH A., HECKELMAN P., OBENCHAIN J., The Merck Index, 12th ed., CRC Press, 1996.

[6] BUHLER V., *Vademecum for Vitamin Formulations,* 2nd revised edition, Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 2001.

[7] BUTZ P., FERNANDEZ A., FISTER H., TAUSCHER B., Influence of High Hydrostatic Pressure on Aspartame: Instability at Neutral pH. J. Agric. Food Chem., 1997, 45, 2 : 302-303.

[8] COMITÉ EUROPÉEN DE NORMALISATION, *NF EN ISO 22000:2005 - Systèmes de management de la sécurité des denrées alimentaires*, Éditée et diffusée par l'Association Française de Normalisation (AFNOR), Saint-Denis La Plaine, 2005.

[9] CROUZET J., Arômes alimentaires. *Techniques de l'ingénieur*, 1998, *F4100.*

[10] DANIELSON B., LINDMAN B., The definition of microemulsion, Colloid. Surf., 1981, *3* : 391-392.

[11] DeRITTER E., Vitamins in Pharmaceutical Formulations. Journal of Pharmaceutical Science, 1982, 71, *10* : 1073-1096.

[12] De GENNES P.-G., BROCHARD-WYART F., QUÉRÉ D., Capillarité : interfaces mobiles, *In* : *Gouttes, bulles, perles et ondes,* Éditions Belin, Paris, 2002 :

[13] DOUCET G., Le goût des médicaments écrasés ou liquides – un facteur souvent négligé, Le Médecin du Québec, 2002, 37, *4* : 126-129.

[14] EVSTIGNEEV M.P., EVSTIGNEEV V.P., HERNANDEZ SANTIAGO A.A., DAVIES D. B., Effect of a mixture of caffeine and nicotinamide on the solubility of vitamin (B_2) in aqueous solution, Eur. J. Pharm. Sci., 2006, *28* : 59-66.

[15] GROSSIORD J.-L., COUSSOT P. (coordinateurs), *Comprendre la rhéologie*, Éditions EDP Sciences, 2001.

[16] HERCBERG S., GALAN P., PREZIOSI P., BERTRAIS S., MENNEN L., MALVY D., ROUSSEL A.-M., FAVIER A., BRIANÇON S., The SU.VI.MAX Study, A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxydant Vitamins and Minerals, Archives of Internal Medicines, 2004, *164* : 2335-2342.

[17] HOLMBERG K., Quarter Century Progress and New Horizons in Microemulsions, *In* : *Micelles, Microemulsions and Monolayers : Science and Technology*, Shah O. Ed., Marcel Dekker Inc., New York, 1998 : 161-192.

[18] HOWARD C.A., NICHOLAS G.P., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th edition, Lea & Febiger, Malvern, 1990.

[19] KREILGAARD M., Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews, 2002, *54* : S77-S98.

[20] LARPENT C., Tensioactifs. *Techniques de l'ingénieur*, 1995, *K342*.

[21] LEVACHER E., Techniques générales, *In* : PHI *41 Pharmacotechnie industrielle*, I.M.T. Éditions, Tours, 2006 : 91-158.

[22] LIEBERMAN H.A., RIEGER M.M., BANKER G.S., *Pharmaceutical dosage forms: disperse systems*, 2nd edition, M. Dekker, 1998.

[23] LIM L.-Y., GO M.-L., Caffeine and nicotinamide enhances the aqueous solubility of the antimalarial agent halofantrine, Eur. J. Pharm. Sci., 2000, *10(1)* : 17-28.

[24] LORENZ J.K., REO J.P., HENDL O., WORTHINGTON J.H., PETROSSIAN V.D., Evaluation of a taste sensor instrument (electronic tongue) for use in formulation development, International Journal of Pharmaceutics, 2009, *367* : 65-72.

[25] LOWELL G.H., AMSELEM S., FRIEDMAN D., AVIV H., Submicron emulsions as vaccine adjuvants, Pharmos Corporation, New York, 1999, *United States Patent 5961970*.

[26] MANJUNATH K., REDDY J.S., VENKATESWARLU V., Solid lipid nanoparticles as drug delivery systems, Methods and Finding Exp. Clin. Pharmacol., 2005, *27*(2) : 127.

[27] MARTINI M.-C., PEYREFITTE G., *Cosmétologie*, 2ème édition, Éditions Elsevier Masson SAS, Issy-les-Moulineaux, 2008.

[28] MOJET J., CHRIST-HAZELHOF E., HEIDEMA J., Taste Perception with Age: Generic or Specific Losses in Threshold Sensitivity to the Five Basic Tastes?, Chem. Senses, 2001, *26* : 845-860.

[29] MULLIGAN C.N., Environmental applications for biosurfactants, Environmental Pollution, 2005, *133* : 183-198.

[30] PATRICK G.L., Modélisation moléculaire : amélioration de la solubilité et de la perméabilité membranaire d'un médicament, *In* : *Chimie pharmaceutique*, Éditions De Boeck, 2002 : 227-235.

[31] PARENT-MASSIN D., BELLISLE F., Les édulcorants intenses : considérations toxicologiques et pondérales, *In : Lettre scientifique de l'Institut Français pour la Nutrition,* 2007 : *117.*

[32] POUX M., CANSELIER J.-P., Procédés d'émulsification – Techniques et appareillage. *Techniques de l'ingénieur*, 2004, *J2153.*

[33] PRESCOTT L., HARLEY J., KLEIN D., L'influence de l'environnement sur la croissance, *In : Microbiologie*, 2nd édition française, Éditions de Boeck Université, Bruxelles, 2003.

[34] RANGEL-YAGUI C. O., PESSOA-Jr A., COSTA TAVARES L., Micellar solubilization of drugs, J. Pharm. Sciences, 2005, *8* (2) : 147-163.

[35] ROUSTAN M., PHARAMOND J.-C., LINE A., Agitation, Mélange - Concepts théoriques de base, *Techniques de l'ingénieur*, 2008, *J3800.*

[36] ROWE R.C., SHESKEY P.J., WELLER P.J., *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th edition, Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, Washington D.C., 2003.

[37] SALAGER J.-L., ANTON R., AUBRY J.-M., Formulation des microémulsions par la méthode du HLD. *Techniques de l'ingénieur*, 2001, *J2157.*

[38] SALAGER J.-L., ANTON R., AUBRY J.-M., Formulation des émulsions par la méthode du HLD. *Techniques de l'ingénieur*, 2006, *J2158.*

[39] SWARBRICK J., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,* 3rd ed., Informa HealthCare USA Inc., New York, 2007.

[40] SZEJTLI J., SZENTE L., Elimination of bitter, disgusting tastes of drugs and foods by cyclodextrins, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2005, *61* : 115-125.

[41] TADROS T.F., *Emulsion Science and Technology*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009.

[42] VIERLING E., Les arômes, *In* : Aliments et boissons : Technologies et aspects réglementaires, 3ème édition, Edition Doin, Rueil-Malmaison, 2008 : 81-87.

[43] VIGUIER M., *Les perspectives économiques des secteurs de l'horticulture,* Avis et rapports du Conseil économique et social, 2006, *10.*

[44] WHERLE P. (coordinateur), Solutions, Suspensions et Émulsions destinées aux voies orales, parentérales et ophtalmique, *In* : *Pharmacie galénique : formulation et technologie pharmaceutique*, Maloine, Paris, 2007 : 107-159.

[45] WOERTZ H., TISSEN C., KLEINEBUDDE P., BREITKREUTZ J., Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2010, *51* : 497-506.

Textes de droit national :

[46] AGENCE FRANCAISE DE SECURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, *Bonnes pratiques de fabrication*, Bulletin Officiel, 2009, *9bis*.

[47] Article L4113-6, Code la santé publique, 2007.

[48] Article L5121-2, Code la santé publique, 2000.

[49] Article L5122-1, Code la santé publique, 2000.

[50] Article R5122-4, Code la santé publique, 2004.

[51] Article L5122-6 Modifié par Ordonnance n°2010-177 du 23 février 2010 - art. 26, Code la santé publique, 2010.

[52] Article L5122-8, Code la santé publique, 2000.

[53] Article L5122-11, Code la santé publique, 2004.

[54] Article R5122-17, Code la santé publique, 2004.

[55] Article L.5124-6, Code la santé publique, 2007.

[56] Loi n°94-43 du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale, Chapitre III : Transposition de directives européennes relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain, aux médicaments homéopathiques à usage humain, aux dispositifs médicaux, à l'exercice de la pharmacie et à la prévention du tabagisme, Journal Officiel du 19 janvier 1994.

[57] Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999, Journal Officiel du 27 décembre 1998.

[58] MINISTÈRE DE L'ECONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE, Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires, Journal Officiel du 28 mai 2006.

[59] MINISTÈRE DE L'ECONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE, Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, Journal Officiel du 25 mars 2006.

[60] MINISTÈRE DE L'ECONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE, Décret n°2008-641 du 30 juin 2008 relatif aux médicaments disponibles en accès direct dans les officines de pharmacie, Journal Officiel du 1er juillet 2008.

[61] MINISTÈRE DE L'ECONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE, Décret n°2008-839 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-12 du code de la santé publique, Journal Officiel du 26 août 2008.

[62] MINISTÈRE DE L'ECONOMIE, DES FINANCES ET DE L'INDUSTRIE, Décret n°2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la

Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique, Journal Officiel du 26 août 2008.

[63] MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DES SPORTS, Décret n°2010-688 du 23 juin 2010 relatif à la vigilance sur certaines denrées alimentaires, Journal Officiel du 25 juin 2010.

Textes de droit communautaire :

[64] DIRECTIVE 94/35/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 30 juin 1994 concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires, Journal Officiel du 10 septembre 1994.
Directive abrogée par le Règlement (CE) No 1333/2008. Les annexes sont cependant sont toujours applicables.

[65] DIRECTIVE 94/36/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 30 juin 1994 concernant les colorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires, Journal Officiel du 10 septembre 1994.
Directive abrogée par le Règlement (CE) No 1333/2008. Les annexes sont cependant sont toujours applicables.

[66] DIRECTIVE 95/2/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 20 février 1995 concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants, Journal Officiel du 18 mars 1995.
Directive abrogée par le Règlement (CE) No 1333/2008. Les annexes sont cependant sont toujours applicables.

[67] DIRECTIVE 2000/13/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 20 mars 2000 relative au rapprochement des législations des États membres concernant l'étiquetage et la présentation des denrées alimentaires ainsi que la publicité faite à leur égard, Journal Officiel du 6 m ai 2000.

[68] DIRECTIVE 2001/83/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Journal Officiel du 28 novembre 2001.

[69] DIRECTIVE 2002/46/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires, Journal Officiel du 12 juillet 2002.

[70] DIRECTIVE 2003/115/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 22 décembre 2003 modifiant la directive 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires, Journal Officiel du 29 janvier 2004.

[71] DIRECTIVE 2004/27/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, Journal Officiel du 30 avril 2004.

[72] DIRECTIVE 2006/52/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 5 juillet 2006 modifiant la directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants et la directive 94/35/CE concernant les édulcorants destinés à être employés dans les denrées alimentaires, Journal Officiel du 26 juillet 2006.

[73] DIRECTIVE 2009/32/CE DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 23 avril 2009 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les solvants d'extraction utilisés dans la fabrication des denrées alimentaires et de leurs ingrédients, Journal Officiel du 6 juin 2009.

[74] RÈGLEMENT (CE) No 1170/2009 DE LA COMMISSION du 30 novembre 2009 modifiant la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil et le règlement (CE) No 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne la liste des vitamines et minéraux et celle de leurs formes, qui peuvent être ajoutés aux denrées alimentaires, y compris les compléments alimentaires, Journal Officiel du 1er décembre 2009.

[75] RÈGLEMENT (CE) No 1333/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires, Journal Officiel du 31 décembre 2008.

[76] RÈGLEMENT (CE) No 1334/2008 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 16 décembre 2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et modifiant le règlement (CEE) n°1601/91 du Conseil, les règlements (CE) n°2232/96 et (CE) n°110/2008 et la directive 2000/13/CE, Journal Officiel du 31 décembre 2008.

[77] RÈGLEMENT (CE) No 1924/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires, Journal Officiel du 30 décembre 2006.

Autres :

[78] AGENCE FRANCAISE DE SECURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS, Questions/ Réponses – Les allégations, 2008 [document en ligne].
http://afssa.fr/cgi-bin/countdocs.cgi?Documents/NUT-QR-Allegations.pdf (consulté le 19/11/2010)

[79] AGENCE FRANCAISE DE SECURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS, Synthèse de l'étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) 2006-2007, 2007.

[80] AGENCE FRANCAISE DE SECURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, Charte pour la communication sur internet des entreprises pharmaceutiques, 2010 [document en ligne].
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/470cb24e4f4a65f36a05235 46bc1a6a0.pdf (consulté le 23/11/10).

[81] AGENCE FRANCAISE DE SECURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ, AMM - Glossaire [en ligne].
http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/glossair/glossair.php (consulté le 04/12/10).

[82] COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, Characteristics and perspectives of the market for food supplements containing substances other than vitamins and minerals, 2008 [document en ligne].
http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/documents/2008_2976_F_WD 1_en.pdf (consulté le 10/01/11).

[83] CONSEIL DE L'EUROPE, Accord partiel dans le domaine social et de la santé publique, Guidelines on the quality, safety and marketing of plant-based food supplements, 2005 [document en ligne].
http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/public_health/nutrition_food_consumer_health/Guidelines food supplements 23.06.05.pdf (consulté le 04/01/11).

[84] CONSEIL DE L'EUROPE, PUBLIC HEALTH COMMITTEE, Accord partiel dans le domaine social et de la santé publique, Homoestasis a model to distinguish between foods (includind food supplement) and medicinal products, 2008 [document en ligne].
http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/Homeostasis%20(2).pdf (consulté le 04/01/11).

[85] DIRECTION EUROPÉENE DE LA QUALITÉ DU MÉDICAMENT & SOINS DE SANTÉ, Pharmacopée européenne 6ème édition [en ligne].
http://online6.edqm.eu/ep608/

[86] ENCYCLOPÉDIE LAROUSSE, *Aromatiser* [en ligne], 2010.
http://www.larousse.fr/encyclopedie/nom-commun-autre/aromatiser/22934 (consulté le 13/06/2010).

[87] EUROPEAN COMISSION - HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE-GENERAL, Guidance on Submissions for Safety Evaluation of Sources of Nutrients or of Other Ingredients Proposed for use in the Manufacture of Foods, SCF/CS/ADD/NUT/21, 2001 [en ligne].
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out100_en.pdf

[88] HERMANGE M.T., PAYET A.M., Les conditions de mise sur le marché et de suivi des médicaments - Médicament : restaurer la confiance, Sénat, Rapport d'information n°*382* [document en ligne], 2006.
http://www.senat.fr/rap/r05-382/r05-3821.pdf (consulté le 24/11/10).

[89] KRIEGER AG, Brochure constructeur : *KRIEGER, Mixing & Homogenising Systems,* Muttenz, Suisse.

[90] MINISTÈRE DE L'ALIMENTATION, DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE, Panorama des industries agroalimentaires, Boissons rafraîchissantes [en ligne].
http://www.panoramaiaa.agriculture.gouv.fr/article.php3?id_article=350 (consulté le 13/08/2010).

[91] PAYET A.M., Encadrement juridique des compléments alimentaires, Question orale sans débat n°0901S de Mme Anne-Marie Payet, Sénat, Journal Officiel, 2010, *22/04/2010* : 978 [en ligne].
http://www.senat.fr/questions/base/2010/qSEQ10040901S.html (consulté le 24/11/10).

[92] SUNETT, Documentation fournisseur : *Flavour - Sweetener Interaction Study,* 2006.

[93] *The HLB System, A time-saving guide to emulsifier selection,* Ed. Chemmunique, ICI Americas Inc., 1980.

[94] The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [en ligne].
http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html *et*
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000431.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580029593#Stability
(consultés le 25/08/2010).

[95] THERIAQUE Infos médicaments [en ligne].
http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm (consulté le 2/07/2010).

[96] TOXNET, Toxicology Data Network [en ligne].
http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?HSDB (consulté le 10/11/2010).

[97] VERON M., Les goûts sur la langue [en ligne].
http://www.viticulture-oenologie-formation.fr/vitioenoformlycee/degusteorganisation/initiation/langue-gout.html (consulté le 11/08/2010).

BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE - PHARMACIE

LISTE DES ANNEXES

Annexe I - Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires

Annexe II - Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique

ANNEXE I

JORF n°123 du 28 mai 2006

Texte n°7

ARRETE

Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires

NOR: ECOC0600052A

Le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie, le ministre de la santé et des solidarités et le ministre de l'agriculture et de la pêche,
Vu la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information et la notification n° 2003/305/F ;
Vu la directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant les compléments alimentaires ;
Vu le décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires ;
Vu l'arrêté du 2 octobre 1997 modifié relatif aux additifs pouvant être employés dans la fabrication des denrées destinées à l'alimentation humaine ;
Vu les avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments en date du 28 avril 2003 et du 12 octobre 2004,

Arrêtent :

Article 1

Seuls les vitamines et les minéraux énumérés à l'annexe I du présent arrêté, sous les formes indiquées à l'annexe II du présent arrêté, peuvent être utilisés dans la fabrication des compléments alimentaires.

Article 2

Les substances énumérées à l'annexe II doivent répondre aux critères de pureté fixés par l'arrêté du 2 octobre 1997 susvisé ou, à défaut, par la pharmacopée ou, à défaut, aux normes suivantes :

- teneur maximale en arsenic : 2 milligrammes par kilogramme ;
- teneur maximale en plomb : 5 milligrammes par kilogramme ;
- teneur maximale en mercure : 1 milligramme par kilogramme ;
- teneur maximale en cadmium : 1 milligramme par kilogramme.

Article 3

L'utilisation des substances vitaminiques et minérales énumérées à l'annexe II ne doit pas conduire à un dépassement des doses journalières mentionnées à l'annexe III du présent arrêté, compte tenu de la portion journalière de produit recommandée par le fabricant telle qu'elle est indiquée dans l'étiquetage.

Article 4

Par dérogation à l'article 1er, les substances vitaminiques et minérales mentionnées à l'annexe IV peuvent être utilisées jusqu'au 31 décembre 2009 dans les compléments alimentaires commercialisés en France.

Article 5

Le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes, le directeur général de la santé et le directeur général de l'alimentation sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Article Annexe

ANNEXE I

VITAMINES ET MINÉRAUX POUVANT ÊTRE UTILISÉS POUR LA FABRICATION DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

1. Vitamines

Vitamine A (µg ER).
Vitamine D (µg).
Vitamine E (mg a-ET).
Vitamine K (µg).
Vitamine B1 (mg).
Vitamine B2 (mg).
Niacine (mg NE).
Acide pantothénique (mg).
Vitamine B6 (mg).
Acide folique (µg).
Vitamine B12 (µg).
Biotine (µg).
Vitamine C (mg).

2. Minéraux

Calcium (mg).
Magnésium (mg).
Fer (mg).
Cuivre (µg).
Iode (µg).
Zinc (mg).
Manganèse (mg).
Sodium (mg).
Potassium (mg).
Sélénium (µg).
Chrome (µg).
Molybdène (µg).
Fluorure (mg).
Chlorure (mg).
Phosphore (mg).

ANNEXE I I

SUBSTANCES VITAMINIQUES ET MINÉRALES POUVANT ÊTRE UTILISÉES POUR LA FABRICATION DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

A. - Substances vitaminiques

1. Vitamine A
a) Rétinol.
b) Acétate de rétinol.
c) Palmitate de rétinol.
d) Bêta-carotène.

2. Vitamine D
a) Cholécalciférol.
b) Ergocalciférol.

3. Vitamine E
a) D-alpha-tocophérol.
b) DL-alpha-tocophérol.
c) Acétate de D-alpha-tocophérol.
d) Acétate de DL-alpha-tocophérol.
e) Succinate acide de D-alpha-tocophérol.

4. Vitamine K
a) Phylloquinone (phytoménadione).

5. Vitamine B1
a) Chlorhydrate de thiamine.
b) Mononitrate de thiamine.

6. Vitamine B2
a) Riboflavine.
b) Riboflavine-5'-phosphate de sodium.

7. Niacine
a) Acide nicotinique.
b) Nicotinamide.

8. Acide pantothénique
a) D-pantothénate de calcium.
b) D-pantothénate de sodium.
c) Dexpantothénol.

9. Vitamine B6
a) Chlorhydrate de pyridoxine.
b) Pyridoxine-5'-phosphate.

10. Acide folique
a) Acide ptéroylmonoglutamique.

11. Vitamine B12
a) Cyanocobalamine.
b) Hydroxocobalamine.

12. Biotine
a) D-biotine.

13. Vitamine C
a) Acide L-ascorbique.
b) L-ascorbate de sodium.
c) L-ascorbate de calcium.
d) L-ascorbate de potassium.
e) L-ascorbyl 6-palmitate.

B. - Substances minérales

Carbonate de calcium.
Chlorure de calcium.
Sels de calcium de l'acide citrique.
Gluconate de calcium.
Glycérophosphate de calcium.
Lactate de calcium.
Sels de calcium de l'acide orthophosphorique.
Hydroxyde de calcium.
Oxyde de calcium.
Acétate de magnésium.
Carbonate de magnésium.
Chlorure de magnésium.
Sels de magnésium de l'acide citrique.
Gluconate de magnésium.
Glycérophosphate de magnésium.
Sels de magnésium de l'acide orthophosphorique.
Lactate de magnésium.
Hydroxyde de magnésium.
Oxyde de magnésium.
Sulfate de magnésium.
Carbonate ferreux.
Citrate ferreux.
Citrate ferrique d'ammonium.
Gluconate ferreux.
Fumarate ferreux.
Diphosphate ferrique de sodium.
Lactate ferreux.
Sulfate ferreux.
Diphosphate ferrique (pyrophosphate ferrique).
Saccharate ferrique.
Fer élémentaire (issu de la réduction du carbonyle, de la réduction électrolytique et de la réduction de l'hydrogène).
Carbonate de cuivre.
Citrate de cuivre.
Gluconate de cuivre.
Sulfate de cuivre.
Complexe cuivre-lysine.
Iodure de sodium.
Iodate de sodium.
Iodure de potassium.
Iodate de potassium.
Acétate de zinc.
Chlorure de zinc.
Citrate de zinc.

Gluconate de zinc.
Lactate de zinc.
Oxyde de zinc.
Carbonate de zinc.
Sulfate de zinc.
Carbonate de manganèse.
Chlorure de manganèse.
Citrate de manganèse.
Gluconate de manganèse.
Glycérophosphate de manganèse.
Sulfate de manganèse.
Bicarbonate de sodium.
Carbonate de sodium.
Chlorure de sodium.
Citrate de sodium.
Gluconate de sodium.
Lactate de sodium.
Hydroxyde de sodium.
Sels de sodium de l'acide orthophosphorique.
Bicarbonate de potassium.
Carbonate de potassium.
Chlorure de potassium.
Citrate de potassium.
Gluconate de potassium.
Glycérophosphate de potassium.
Lactate de potassium.
Hydroxyde de potassium.
Sels de potassium de l'acide orthophosphorique.
Sélénate de sodium.
Hydrogénosélénite de sodium.
Sélénite de sodium.
Chlorure de chrome (III).
Sulfate de chrome (III).
Molybdate d'ammoniaque [molybdène (VI)].
Molybdate de sodium [molybdène (VI)].
Fluorure de potassium.
Fluorure de sodium.

ANNEXE I I I

DOSES JOURNALIÈRES MAXIMALES

1. Vitamines

Vitamine A : 800 µg.
Vitamine D : 5 µg.
Vitamine E : 30 mg (mg ET).
Vitamine K : 25 µg.
Vitamine B1 : 4,2 mg.
Vitamine B2 : 4,8 mg.
Niacine :
* Nicotinamide : 54 mg.
* Acide nicotinique : 8 mg (mg NE).
Acide pantothénique : 18 mg.
Vitamine B6 : 2 mg.
Acide folique : 200 µg.

Vitamine B12 : 3 µg.
Biotine : 450 µg.
Vitamine C : 180 mg.

2. Minéraux

Calcium : 800 mg.
Magnésium : 300 mg.
Fer : 14 mg.
Cuivre : 2 000 µg.
Iode : 150 µg.
Zinc : 15 mg.
Manganèse : 3,5 mg.
Sodium : quantum satis en fonction de la quantité apportée par les anions.
Potassium : 80 mg.
Sélénium : 50 µg.
Chrome : 25 µg.
Molybdène : 150 µg.
Fluor : 0 mg.
Chlore : quantum satis en fonction de la quantité apportée par les cations.
Phosphore : 450 mg.

ANNEXE IV

VITAMINES ET MINÉRAUX POUVANT ÊTRE UTILISÉS POUR LA FABRICATION DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES JUSQU'AU 31 DÉCEMBRE 2009

A. - Substances vitaminiques

Vitamine B6 : dipalmitate de pyridoxine.

B. - Substances minérales

Pyroglutamate de calcium.
Pyroglutamate de magnésium.
Pyroglutamate de fer, hydrate de fer.
Phosphate ferreux.
Glycérophosphate de sodium.
Acétate de potassium.
Oxyde de cuivre.
Levures enrichies en sélénium.

Fait à Paris, le 9 mai 2006.

Le ministre de l'économie, des finances et de l'industrie,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes,
G. Cerutti
Le ministre de la santé et des solidarités,
Pour le ministre et par délégation :
Le directeur général de la santé, D. Houssin
Le ministre de l'agriculture et de la pêche,
Pour le ministre et par délégation : Le directeur général de l'alimentation, J.-M. Bournigal

ANNEXE II

DECRET

Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique

NOR: SJSP0816560D
Version consolidée au 27 août 2008

Le Premier ministre,

Sur le rapport de la ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative,
Vu la directive 98/34/CE du Parlement européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information, notamment les notifications n° 2006/0153/F et n° 2006/0154/F,
Vu le code de la santé publique, notamment le 5° de son article L. 4211-1,
Décrète :

Article 1

L'article D. 4211-11 du code de la santé publique est remplacé par les dispositions suivantes :
Art.D. 4211-11. — Les plantes ou parties de plantes médicinales inscrites à la pharmacopée qui figurent dans la liste suivante peuvent, sous la forme que la liste précise, être vendues par des personnes autres que les pharmaciens :

NOMS FRANÇAIS	NOMS SCIENTIFIQUES et synonymes	FAMILLE	PARTIES UTILISÉES de la plante	FORMES de préparation
Acacia à gomme.	*Acacia senegal (L.) Willd.* et autres espèces d'acacias d'origine africaine.	Fabaceae	Exsudation gommeuse = gomme arabique.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Ache des marais.	*Apium graveolens L.*	Apiaceae	Souche radicante.	En l'état En poudre
Achillée millefeuille. Millefeuille.	*Achillea millefolium L.*	Asteraceae	Sommité fleurie.	En l'état
Agar-agar.	*Gelidium sp., Euchema sp., Gracilaria sp.*	Rhodophyceae	Mucilage = gélose.	En l'état En poudre
Ail.	*Allium sativum L.*	Liliaceae	Bulbe.	En l'état En poudre
Airelle myrtille. Voir Myrtille.				
Ajowan.	*Carum copticum Benth. et Hook. f.* *(= Psychotis ajowan DC.).*	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Alchémille.	*Alchemilla vulgaris L. (sensu latiore).*	Rosaceae	Partie aérienne.	En l'état
Alkékenge. Coqueret.	*Physalis alkekengi L.*	Solanaceae	Fruit.	En l'état

Alliaire.	*Sisymbrium alliaria Scop.*	Brassicaceae	Plante entière.	En l'état En poudre
Aloès des Barbades.	*Aloe barbadensis Mill.* *(= Aloe vera L.).*	Liliaceae	Mucilage.	En l'état En poudre
Amandier doux.	*Prunus dulcis (Mill.) D. Webb var. dulcis.*	Rosaceae	Graine, graine mondée.	En l'état En poudre
Ambrette.	*Hibiscus abelmoschus L.*	Malvaceae	Graine.	En l'état En poudre
Aneth.	*Anethum graveolens L.* *(= Peucedanum graveolens Benth. et Hook.).*	Apiaceae	Fruit.	En l'état. En poudre
Aneth fenouil. Voir Fenouil doux.				
Angélique. Angélique officinale.	*Angelica archangelica L.* *(= Archangelica officinalis Hoffm.).*	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Anis. Anis vert.	*Pimpinella anisum L.*	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Anis étoilé. Voir Badianier de Chine.				
Ascophyllum.	*Ascophyllum nodosum Le Jol.*	Phaeophyceae	Thalle.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Aspérule odorante.	*Galium odoratum (L.) Scop.* *(= Asperula odorata L.).*	Rubiaceae	Partie aérienne fleurie.	En l'état
Aspic. Lavande aspic.	*Lavandula latifolia (L. f.) Medik.*	Lamiaceae	Sommité fleurie.	En l'état
Astragale à gomme. Gomme adragante.	*Astragalus gummifer (Labill.)* et certaines espèces du genre Astragalus d'Asie occidentale.	Fabaceae	Exsudation gommeuse = gomme adragante.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Aubépine. Epine blanche.	*Crataegus laevigata (Poir.) DC.,* *C. monogyna Jacq. (Lindm.)* *(= C. oxyacanthoïdes Thuill.).*	Rosaceae	Fruit.	En l'état
Aunée. Aunée officinale.	*Inula helenium L.*	Asteraceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre
Avoine.	*Avena sativa L.*	Poaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Badianier de Chine. Anis étoilé. Badiane de Chine.	*Illicium verum Hook. f.*	Magnoliaceae	Fruit = badiane de Chine ou anis étoilé.	En l'état, non fragmenté
Balsamite odorante. Menthe coq.	*Balsamita major Desf.* *(= Chrysanthemum balsamita [L.] Baill.).*	Asteraceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
Bardane (grande).	*Arctium lappa L.* *(= A. majus [Gaertn.] Bernh.)* *(= Lappa major Gaertn.).*	Asteraceae	Feuille, racine.	En l'état

Basilic. Basilic doux.	*Ocimum basilicum L.*	Lamiaceae	Feuille.	En l'état En poudre
Baumier de Copahu. Baume de Copahu.	*Copaifera officinalis L.,* *C. guyanensis Desf.,* *C. lansdorfii Desf.*	Fabaceae	Oléo-résine dite baume de copahu.	En l'état
Bétoine.	*Stachys officinalis (L.) Trevis.* *(= Betonica officinalis L.).*	Lamiaceae	Feuille.	En l'état
Bigaradier. Voir Oranger amer.				
Blé.	*Triticum aestivum L. et cultivars* *(= T. vulgare Host)* *(= T. sativum Lam.).*	Poaceae	Son.	En l'état En poudre
Bouillon blanc.	*Verbascum thapsus L.,* *V. densiflorum Bertol.* *(= V. thapsiforme Schrad.),* *V. phlomoides L.*	Scrophulariaceae	Corolle mondée.	En l'état
Bourrache.	*Borago officinalis L.*	Boraginaceae	Fleur.	En l'état
Bruyère cendrée.	*Erica cinerea L.*	Ericaceae	Fleur.	En l'état
Camomille allemande. Voir Matricaire.				
Camomille romaine.	*Chamamelum nobile (L.) All.* *(= Anthemis nobilis L.).*	Asteracae	Capitule.	En l'état
Camomille vulgaire. Voir Matricaire.				
Canéficier.	*Cassia fistula L.*	Fabaceae	Pulpe de fruit.	En l'état
Cannelier de Ceylan. Cannelle de Ceylan.	*Cinnamomum zeylanicum Nees.*	Lauraceae	Ecorce de tige raclée = cannelle de Ceylan.	En l'état En poudre
Cannelier de Chine. Cannelle de Chine.	*Cinnamomum aromaticum Nees,* *C. cassia Nees ex Blume.*	Lauraceae	Ecorce de tige = cannelle de Chine.	En l'état En poudre
Capucine.	*Tropaeolum majus L.*	Tropaeolaceae	Feuille.	En l'état
Cardamome.	*Elettaria cardamomum (L.) Maton.*	Zingiberaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Caroubier. Gomme caroube.	*Ceratonia siliqua L.*	Fabaceae	Graine mondée = gomme caroube.	En l'état En poudre
Carragaheen. Mousse d'Irlande.	*Chondrus crispus Lingby.*	Gigartinaceae	Thalle.	En l'état
Carthame.	*Carthamus tinctorius L.*	Asteraceae	Fleur.	En l'état
Carvi. Cumin des prés.	*Carum carvi L.*	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Cassissier. Groseiller noir.	*Ribes nigrum L.*	Grossulariaceae	Feuille, fruit.	En l'état
Centaurée (petite).	*Centaurium erythraea Raf.*	Gentianaceae	Sommité fleurie.	En l'état

	(= Erythraea centaurium [L.] Persoon) *(= C. minus Moench)* *(= C. umbellatum Gilib.).*			
Cerisier griottier. Voir Griottier.				
Chicorée.	*Cichorium intybus L.*	Asteraceae	Feuille, racine.	En l'état
Chiendent (gros). Chiendent pied de poule.	*Cynodon dactylon (L.) Pers.*	Poaceae	Rhizome.	En l'état
Chiendent. Chiendent (petit).	*Elytrigia repens [L.] Desv. ex Nevski* *(= Agropyron repens [L.] Beauv.)* *(= Elymus repens [L.] Goudl.).*	Poaceae	Rhizome.	En l'état
Citronnelles.	*Cymbopogon sp.*	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre
Citrouille. Voir Courge citrouille.				
Clou de girofle. Voir Giroflier.				
Cochléaire.	*Cochlearia officinalis L.*	Brassicaceae	Feuille.	En l'état
Colatier. Voir Kolatier.				
Coquelicot.	*Papaver rhoeas L.,* *P. dubium L.*	Papaveraceae	Pétale.	En l'état
Coqueret. Voir Alkékenge.				
Coriandre.	*Coriandrum sativum L.*	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Courge citrouille. Citrouille.	*Cucurbita pepo L..*	Cucurbitaceae	Graine.	En l'état
Courge. Potiron.	*Cucurbita maxima Lam.*	Cucurbitaceae	Graine.	En l'état
Criste marine. Perce-pierre.	*Crithmum maritimum L..*	Apiaceae	Partie aérienne.	En l'état
Cumin des prés. Voir Carvi.				
Curcuma long.	*Curcuma domestica Vahl* *(= C. longa L.).*	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
Cyamopsis. Gomme guar. Guar.	*Cyamopsis tetragonolobus (L.) Taub.*	Fabaceae	Graine mondée = gomme guar.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Eglantier. Cynorrhodon. Rosier sauvage.	*Rosa canina L., R. pendulina L. et autres espèces de Rosa.*	Rosaceae	Pseudo-fruit = cynorrhodon.	En l'état
Eleuthérocoque.	*Eleutherococcus senticosus Maxim.*	Araliaceae	Partie souterraine.	En l'état
Estragon.	*Artemisia dracunculus L.*	Asteraceae	Partie aérienne.	En l'état En poudre

Eucalyptus. Eucalyptus globuleux.	*Eucalyptus globulus Labill.*	Myrtaceae	Feuille.	En l'état
Fenouil amer.	*Foeniculum vulgare Mill. var. vulgare.*	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Fenouil doux. Aneth fenouil.	*Foeniculum vulgare Mill. var. dulcis.*	Apiaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Fenugrec.	*Trigonella foenum-graecum L.*	Fabaceae	Graine.	En l'état En poudre
Févier. Voir Gléditschia.				
Figuier.	*Ficus carica L.*	Moraceae	Pseudo-fruit.	En l'état
Frêne.	*Fraxinus excelsior L., F. oxyphylla M. Bieb.*	Oleaceae	Feuille.	En l'état
Frêne à manne.	*Fraxinus ornus L.*	Oleaceae	Suc épaissi dit manne ».	En l'état En poudre
Fucus.	*Fucus serratus L., F. vesiculosus L.*	Fucaceae	Thalle.	En l'état En poudre
Galanga (grand).	*Alpinia galanga (L.) Willd.*	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
Galanga (petit).	*Alpinia officinarum Hance.*	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
Genévrier. Genièvre.	*Juniperus communis L.*	Cupressaceae	Cône femelle dit baie de genièvre.	En l'état
Gentiane. Gentiane jaune.	*Gentiana lutea L.*	Gentianaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre
Gingembre.	*Zingiber officinale Roscoe.*	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état En poudre
Ginseng. Panax de Chine.	*Panax ginseng C.A. Meyer (= Aralia quinquefolia Decne. et Planch.).*	Araliaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Giroflier.	*Syzygium aromaticum (L.) Merr. et Perry (= Eugenia caryophyllus (Sprengel) Bull. et Harr.).*	Myrtaceae	Bouton floral = clou de girofle.	En l'état En poudre
Gléditschia. Févier.	*Gleditschia triacanthos L., G. ferox Desf.*	Fabaceae	Graine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Gomme adragante. Voir Astragale à gomme.				
Gomme arabique. Voir Acacia à gomme.				
Gomme caroube. Voir Caroubier.				
Gomme de sterculia. Voir Sterculia.				
Gomme guar. Voir Cyamopsis.				
Gomme Karaya. Voir Sterculia.				
Gomme M'Bep. Voir Sterculia.				

Griottier. Cerisier griottier. Queue de cerise.	*Prunus cerasus L.,* *P. avium (L.) L.*	Rosaceae	Pédoncule du fruit = queue de cerise.	En l'état
Groseiller noir. Voir Cassissier.				
Guar. Voir Cyamopsis.				
Guarana. Voir Paullinia.				
Guimauve.	*Althaea officinalis L.*	Malvaceae	Feuille, fleur, racine.	En l'état En poudre (racine)
Hibiscus. Voir Karkadé.				
Houblon.	*Humulus lupulus L.*	Cannabaceae	Inflorescence femelle dite cône de houblon ».	En l'état
Jujubier.	*Ziziphus jujuba Mill.* *(= Z. sativa Gaertn.)* *(= Z. vulgaris Lam.)* *(= Rhamnus zizyphus L.).*	Rhamnaceae	Fruit privé de graines.	En l'état
Karkadé. Oseille de Guinée. Hibiscus.	*Hibiscus sabdariffa L.*	Malvaceae	Calice et calicule.	En l'état
Kolatier. Colatier. Kola.	*Cola acuminata (P. Beauv.) Schott et Endl.* *(= Sterculia acuminata P. Beauv.),* *C. nitida (Vent.) Schott et Endl.* *(= C. vera K. Schum.) et variétés.*	Sterculiaceae	Amande dite noix de kola ».	En l'état En poudre
Lamier blanc. Ortie blanche.	*Lamium album L.*	Lamiaceae	Corolle mondée, sommité fleurie.	En l'état
Laminaire.	*Laminaria digitata J.P. Lamour.,* *L. hyperborea (Gunnerus) Foslie,* *L. cloustonii Le Jol.*	Laminariaceae	Stipe, thalle.	En l'état Extrait sec aqueux (thalle)
Laurier commun. Laurier sauce.	*Laurus nobilis L.*	Lauraceae	Feuille.	En l'état En poudre
Lavande. Lavande vraie.	*Lavandula angustifolia Mill.* *(= L. vera DC.).*	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
Lavande aspic. Voir Aspic.				
Lavande stoechas.	*Lavandula stoechas L.*	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
Lavande vraie. Voir Lavande.				
Lavandin Grosso ».	*Lavandula × intermedia Emeric ex Loisel.*	Lamiaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état
Lemongrass de l'Amérique centrale.	*Cymbopogon citratus (DC.) Stapf.*	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre

Lemongrass de l'Inde.	*Cymbopogon flexuosus (Nees ex Steud.) J.F. Wats.*	Poaceae	Feuille.	En l'état En poudre
Lichen d'Islande.	*Cetraria islandica (L.) Ach. sensu latiore.*	Parmeliaceae	Thalle.	En l'état
Lierre terrestre.	*Glechoma hederacea L. (= Nepeta glechoma Benth.).*	Lamiaceae	Partie aérienne fleurie.	En l'état
Lin.	*Linum usitatissimum L.*	Linaceae	Graine.	En l'état En poudre
Livèche.	*Levisticum officinale Koch.*	Apiaceae	Feuille, fruit, partie souterraine.	En l'état En poudre
Macis. Voir Muscadier aromatique.				
Marjolaine. Origan marjolaine.	*Origanum majorana L. (= Majorana hortensis Moench).*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Maté. Thé du Paraguay.	*Ilex paraguariensis St.-Hil. (= I. paraguayensis Lamb.).*	Aquifoliaceae	Feuille.	En l'état Extrait sec aqueux
Matricaire. Camomille allemande. Camomille vulgaire.	*Matricaria recutita L. (= Chamomilla recutita [L.] Rausch.) (= M. chamomilla L.).*	Asteraceae	Capitule.	En l'état
Mauve.	*Malva sylvestris L.*	Malvaceae	Feuille, fleur.	En l'état
Mélisse.	*Melissa officinalis L.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
Menthe coq. Voir Balsamite odorante.				
Menthe poivrée.	*Mentha × piperita L.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
Menthe verte.	*Mentha spicata L. (= M. viridis L.).*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état
Ményanthe. Trèfle d'eau.	*Menyanthes trifoliata L.*	Menyanthaceae	Feuille.	En l'état
Millefeuille. Voir Achillée millefeuille.				
Mousse d'Irlande. Voir Carragaheen.				
Moutarde junciforme.	*Brassica juncea (L.) Czern.*	Brassicaceae	Graine.	En l'état En poudre
Muscadier aromatique. Macis. Muscade.	*Myristica fragrans Houtt. (= M. moschata Thunb.).*	Myristicaceae	Graine dite muscade » ou noix de muscade », arille dite macis ».	En l'état En poudre (graine)
Myrte.	*Myrtus communis L.*	Myrtaceae	Feuille.	En l'état
Myrtille. Airelle myrtille.	*Vaccinium myrtillus L.*	Ericaceae	Feuille, fruit.	En l'état
Olivier.	*Olea europaea L.*	Oleaceae	Feuille.	En l'état
Oranger amer. Bigaradier.	*Citrus aurantium L. (= C. bigaradia Duch.)*	Rutaceae	Feuille, fleur, péricarpe dit écorce »	En l'état En poudre

	(= C. vulgaris Risso).		ou zeste.	(péricarpe)
Oranger doux.	*Citrus sinensis (L.) Pers. (= C. aurantium L.).*	Rutaceae	Péricarpe dit écorce » ou zeste.	En l'état En poudre
Origan.	*Origanum vulgare L.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Origan marjolaine. Voir Marjolaine.				
Ortie blanche. Voir Lamier blanc.				
Ortie brûlante.	*Urtica urens L.*	Urticaceae	Partie aérienne.	En l'état
Ortie dioïque.	*Urtica dioica L.*	Urticaceae	Partie aérienne.	En l'état
Oseille de Guinée Voir Karkadé.				
Panax de Chine Voir Ginseng.				
Papayer.	*Carica papaya L.*	Caricaceae	Suc du fruit, feuille.	En l'état En poudre (suc du fruit)
Passerose. Voir Rose trémière.				
Paullinia. Guarana.	*Paullinia cupana Kunth. (= P. sorbilis Mart.).*	Sapindaceae	Graine, extrait préparé avec la graine = guarana.	En l'état En poudre (extrait)
Pensée sauvage. Violette tricolore.	*Viola arvensis Murray, V. tricolor L.*	Violaceae	Fleur, partie aérienne fleurie.	En l'état
Perce-pierre. Voir Criste marine.				
Piment de Cayene. Piment enragé. Piment (petit).	*Capsicum frutescens L.*	Solanaceae	Fruit.	En l'état En poudre
Pin sylvestre.	*Pinus sylvestris L.*	Pinaceae	Bourgeon.	En l'état
Pissenlit. Dent de lion.	*Taraxacum officinale Web.*	Asteraceae	Feuille, partie aérienne.	En l'état
Pommier.	*Malus sylvestris Mill. (= Pyrus malus L.).*	Rosaceae	Fruit.	En l'état
Potiron. Voir Courge.				
Prunier.	*Prunus domestica L.*	Rosaceae	Fruit.	En l'état
Queue de cerise. Voir Griottier.				
Radis noir.	*Raphanus sativus L. var. niger (Mill.) Kerner.*	Brassicaceae	Racine.	En l'état
Raifort sauvage.	*Armoracia rusticana Gaertn., B. Mey. et Scherb. (= Cochlearia armoracia L.).*	Brassicaceae	Racine.	En l'état En poudre
Réglisse.	*Glycyrrhiza glabra L.*	Fabaceae	Partie souterraine.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Reine-des-prés. Ulmaire.	*Filipendula ulmaria (L.) Maxim. (= Spiraea ulmaria L.).*	Rosaceae	Fleur, sommité fleurie.	En l'état

Romarin.	*Rosmarinus officinalis L.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Ronce.	*Rubus sp.*	Rosaceae	Feuille.	En l'état
Rose trémière. Passerose.	*Alcea rosea L.* *(= Althaea rosea L.).*	Malvaceae	Fleur.	En l'état
Rosier à roses pâles.	*Rosa centifolia L.*	Rosaceae	Bouton floral, pétale.	En l'état
Rosier de Damas.	*Rosa damascena Mill.*	Rosaceae	Bouton floral, pétale.	En l'état
Rosier de Provins. Rosier à roses rouges.	*Rosa gallica L.*	Rosaceae	Bouton floral, pétale.	En l'état
Rosier sauvage. Voir Eglantier.				
Safran.	*Crocus sativus L.*	Iridaceae	Stigmate.	En l'état En poudre
Sarriette des jardins.	*Satureja hortensis L.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sarriette des montagnes.	*Satureja montana L.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sauge d'Espagne.	*Salvia lavandulifolia Vahl.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sauge officinale.	*Salvia officinalis L.*	Lamiaceae	Feuille.	En l'état
Sauge sclarée. Sclarée toute-bonne.	*Salvia sclarea L.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sauge trilobée.	*Salvia fruticosa Mill.* *(= S. triloba L. f.).*	Lamiaceae	Feuille.	En l'état En poudre
Seigle.	*Secale cereale L.*	Poaceae	Fruit, son.	En l'état En poudre
Serpolet. Thym serpolet.	*Thymus serpyllum L.* *sensu latiore.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Sterculia. Gomme Karaya. Gomme M'Bep. Gomme de Sterculia.	*Sterculia urens Roxb., S. tomentosa Guill. et Perr.*	Sterculiaceae	Exsudation gommeuse = gomme de Sterculia, gomme Karaya, gomme M'Bep.	En l'état En poudre Extrait sec aqueux
Sureau noir.	*Sambucus nigra L.*	Caprifoliaceae	Fleur, fruit.	En l'état
Tamarinier de l'Inde.	*Tamarindus indica L.*	Fabaceae	Pulpe de fruit.	En l'état En poudre
Temoe-lawacq.	*Curcuma xanthorrhiza Roxb.*	Zingiberaceae	Rhizome.	En l'état
Thé du Paraguay. Voir Maté.				
Théier. Thé.	*Camellia sinensis (L.) Kuntze* *(= C. thea Link)* *(= Thea sinensis (L.) Kuntze).*	Theaceae	Feuille.	En l'état Extrait sec aqueux
Thym.	*Thymus vulgaris L.,* *T. zygis L.*	Lamiaceae	Feuille, sommité fleurie.	En l'état En poudre
Thym serpolet. Voir Serpolet.				
Tilleul.	*Tilia platyphyllos Scop., T. cordata Mill.* *(= T. ulmifolia Scop.) (= T.*	Tiliaceae	Aubier, inflorescence.	En l'état

	parvifolia Ehrh. ex Hoffm.) (= T. sylvestris Desf.), T. × vulgaris Heyne ou mélanges.			
Trèfle d'eau. Voir Ményanthe.				
Ulmaire. Voir Reine-des-prés.				
Verveine odorante.	*Aloysia citrodora Palau (= Aloysia triphylla (L'Hérit.) Britt.) (= Lippia citriodora H.B.K.).*	Verbenaceae	Feuille.	En l'état
Vigne rouge.	*Vitis vinifera L.*	Vitaceae	Feuille.	En l'état
Violette.	*Viola calcarata L., V. lutea Huds., V. odorata L.*	Violaceae	Fleur.	En l'état
Violette tricolore. Voir Pensée sauvage.				

Article 2.

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 22 août 2008.

François Fillon

Par le Premier ministre :

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative,
Roselyne Bachelot-Narquin

SERMENT DES APOTHICAIRES

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« Changement de statut de Médicament à Complément alimentaire : Réglementation et Reformulation galénique Exemple de solutions et émulsions pour usage oral »

Thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie
Soutenue le 20 avril 2011 à la faculté de Pharmacie de Grenoble

Devant le jury composé de :

Mme Annick VILLET, Maître de conférences en Chimie Analytique .....Président du jury
Mr Denis WOUESSIDJEWE, Professeur de Pharmacotechnie .....Directeur de thèse
Mlle Marylène FAYET, Pharmacien industriel - Chef de projet formulation .....Membre du jury
Mme Martine DELETRAZ-DELPORTE, Maître de conférences en Droit Pharmaceutique....Membre du jury

RÉSUMÉ

Le changement de statut d'un médicament en celui de complément alimentaire nécessite la prise en compte d'une réglementation spécifique pour le nouveau produit, qui porte aussi bien sur sa commercialisation que sur sa composition qualitative et quantitative. De ce fait, la reformulation galénique du produit initial est généralement nécessaire et soulève des problèmes liés aux possibilités techniques compatibles avec le statut de complément alimentaire.

Au travers des solutions et des émulsions pour usage oral, nous avons défini les difficultés que le formulateur peut rencontrer au cours de ce changement de statut, et nous avons alors proposé une démarche pratique pour y remédier. Un travail expérimental de reformulation d'une préparation liquide est présenté et illustre les aspects d'émulsification et d'aromatisation, nous permettant d'aboutir à sa fabrication.

MOTS-CLÉS

- *switch*
- médicament
- complément alimentaire
- formes liquides
- additif
- tensioactif
- solvant
- goût

Anthony Bussière
[Données à caractère personnel]