

III.5.8. Les conservateurs, colorants et aromatisants :

Des additifs divers entrent dans la composition des médicaments soit pour en améliorer la conservation (conservateurs antimicrobiens et antioxydants), soit pour en rendre l'administration plus agréable ou pour réduire les risques de confusions (aromatisants et colorants). Les additifs autorisés pour l'alimentation ne sont pas directement utilisables en pharmacie du fait des quantités absorbées qui sont en général d'un ordre de grandeur tout à fait différent et aussi parce que le mode d'administration n'est pas forcément la voie orale.

La réglementation de leur utilisation dans la fabrication des médicaments est actuellement en pleine évolution ; elle va dans le même sens que celle des autres excipients : *leur introduction dans la composition d'un médicament doit être justifiée cas par cas.*

Cela est actuellement précisé pour les antioxydants et pour les conservateurs antimicrobiens qui sont utilisés pour augmenter la durée de vie des médicaments, en retardant l'oxydation des principes actifs et des excipients pour les premiers et en réduisant la prolifération microbienne pour les seconds. Ces substances, par certaines de leurs fonctions chimiques, ont des propriétés agressives vis-à-vis des cellules vivantes et ne sont donc pas sans risques. C'est pourquoi leur addition doit :

- ✓ être justifiée quant à leur utilité et leur efficacité ;
- ✓ être contrôlable dans le produit fini ;
- ✓ être indiquée sur l'étiquetage ;
- ✓ être d'une innocuité démontrée.

Antioxydants

On ne doit pas avoir recours à des antioxydants sans avoir prouvé que leur emploi ne peut être évité, même en améliorant les conditions de fabrication, par exemple en opérant sous gaz inerte, en conservant le produit à l'abri de la lumière ou en évitant certaines impuretés qui accélèrent l'oxydation.

L'efficacité d'un antioxydant varie avec son mécanisme d'action, la nature des autres constituants du médicament, sa concentration et le moment de son addition en cours de fabrication. Elle doit être démontrée en mesurant l'extension de la dégradation dans des conditions normales, avec et sans antioxydant. De plus, il est important de contrôler que l'antioxydant ajouté remplit son rôle protecteur pendant toute la durée de vie prévue pour le médicament.

Conservateurs antimicrobiens

On peut ajouter des conservateurs antimicrobiens dans le cas des préparations pharmaceutiques qui n'ont pas, elles-mêmes, des propriétés antimicrobiennes suffisantes pour se protéger de la

prolifération de micro-organismes qui, dans des conditions normales de conservation et d'emploi, pourraient conduire à un danger pour le patient ou à un risque d'altération de la préparation. Les préparations à plus grand risque de contamination sont celles qui comportent une phase aqueuse telles que les solutions, suspensions et émulsions destinées à la voie orale ou à être appliquées sur la peau et les muqueuses.

L'efficacité d'un conservateur antimicrobien peut être accru ou diminué par les autres constituants d'un médicament ainsi que par le récipient et son mode de fermeture. Son contrôle doit donc être effectué sur le produit fini et, si possible, dans son récipient définitif.

La pharmacopée décrit un « essai de l'efficacité de la conservation antimicrobienne » qui consiste à introduire un *inoculum* de germes appropriés dans la préparation maintenue à une température déterminée, à faire des prélèvements d'échantillons à intervalles de temps donnés et à y dénombrer les micro-organismes présents.

Les conditions de conservation (emballages et température) qui ont une influence sur la prolifération microbienne, doivent être précisées.

Cas des *médicaments stériles multidoses* : la stabilité du conservateur dans des conditions simulées d'emploi doit être démontrée. Au besoin, il faut vérifier son efficacité après conservation en récipient entamé et ceci à différents stades de la durée de vie du médicament. Ceci concerne en particulier les préparations injectables et les collyres multidoses.

Lorsqu'il y a incompatibilité entre les conservateurs antimicrobiens et le produit, et que celui-ci n'a pas lui-même un pouvoir antimicrobien suffisant, il faut renoncer au récipient multidose.

Colorants

Les disparités entre les législations concernant les matières pouvant être ajoutées aux médicaments subsistent toujours entre les États membres de la Communauté européenne dont la dernière directive à ce sujet date de 1977.

Pour cette catégorie d'excipients, on en est toujours au régime de la liste limitative, celle des colorants autorisés pour les denrées alimentaires, déjà donnée dans la directive du 23 octobre 1962, en tenant compte des modifications ultérieures.

Un certain nombre de colorants utilisables font l'objet d'une monographie dans la pharmacopée

Aromatisants

Les arômes sont, dans le domaine pharmaceutique, des produits ou des substances destinées à être introduits dans certains médicaments pour en masquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur, à l'exception des substances ayant exclusivement une saveur sucrée, acide ou salée. Les arômes peuvent être additionnés de solvants, de supports, de colorants, de conservateurs ou d'additifs divers autorisés par l'autorité européenne. Ils sont au minimum de qualité alimentaire.

Ils sont classés de la manière suivante :

- ✓ substances aromatisantes, chimiquement définies. Ex. : lévomenthol extrait de *Mentha arvensis* ;
- ✓ substances aromatisantes identiques aux substances aromatisantes, obtenues par voie chimique. Ex. : menthol, vanilline ;
- ✓ substances aromatisantes artificielles, n'existant pas à l'état naturel. Ex. : éthylvanilline ;
- ✓ préparations aromatisantes, de composition complexe, obtenues à partir de produits naturels ;
- ✓ arômes de transformation, obtenus par chauffage de substances, pas nécessairement aromatisantes.

Le terme « arôme » peut couvrir un mélange de ces diverses catégories.

Quelques arômes sont inscrits à la pharmacopée. Exemples : menthol ou vanilline.

Edulcorants

Les édulcorants, également appelés sucres de substitution ou faux-sucres, sont des excipients et/ou des additifs alimentaires ayant un goût sucré. Ils sont de plus en plus utilisés dans le domaine pharmaceutique pour remplacer le saccharose car ils apportent moins de calories que le sucre.

Les édulcorants sont des additifs utilisés pour donner une saveur sucrée. Ils présentent un pouvoir sucrant extrêmement élevé, de plusieurs dizaines à plusieurs milliers de fois supérieur à celui du sucre de table (saccharose). Ce sont en fait des substances très diverses du point de vue chimique, d'origine végétale ou obtenues par synthèse chimique.

On distingue deux grandes familles d'édulcorants.

- Les édulcorants hypocaloriques (dits de charge ou polyols), comme le sorbitol (E 420), le mannitol (E 421), l'isomalt (E 953), le maltitol (E 965) le lactitol (E966). Leur pouvoir sucrant est faible (0,5 à 1 fois celui du sucre), mais ils apportent tout de même en moyenne 2 calories par gramme contre 4 avec le saccharose.

- **Les édulcorants intenses**, comme l'acésulfame K (E 950), l'aspartame (E 951), le sel d'aspartame-acésulfame (E 962), la saccharine (E 954), les cyclamates (E 952), la thaumatococine (E 957). Ils possèdent un pouvoir sucrant très élevé (100 à 600 fois celui du sucre en poudre) pour un apport calorique négligeable. Ils n'ont donc aucun impact sur la glycémie (taux de sucre dans le sang).

Dénomination	Pouvoir sucrant par rapport au saccharose
Acésulfame K (E950)	150-200 fois supérieur
Aspartame (E951)	180-200 fois supérieur
Cyclamate (E952)	30-50 fois supérieur
Néotame (E961)	7000-13 000 fois supérieur
Saccharine (E954)	300-400 fois supérieur
Glycosides de stéviol (E960)	200-300 fois supérieur
Sucralose (E955)	400-600 fois supérieur

III.5.9. Les excipients à effet notoire

Qu'appelle-t-on excipient à effet notoire ?

Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer le principe actif vers son site d'action et à contrôler son absorption par l'organisme. L'excipient devrait être bien toléré. Néanmoins, certains peuvent entraîner des intolérances individuelles : il s'agit des excipients à effet notoire, comme le lactose ou l'huile d'arachide, par exemple. La présence de ces **excipients à effet notoire** détermine certaines précautions d'emploi propres à tel ou tel médicament générique, en fonction des effets indésirables qu'ils peuvent provoquer.

Les excipients à effet notoire et leurs effets indésirables

Excipient	Contre-indications et effets indésirables
Acide borique et sels	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Acide benzoïque et benzoate	Irritations de la peau, des muqueuses et des yeux (application locale), risque de jaunisse chez le nouveau-né (injections)
Acide sorbique et sels	Urticaire (application locale)
Alcool benzylique	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans
Amidon de blé	Réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé ou intolérantes au gluten (maladie coeliaque)
Aspartam	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie
Broponol	Eczéma (application locale), troubles digestifs et diarrhées (voie orale)
Butylhydroxyanisole	Eczéma, irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux (application locale)
Butylhydroxytoluène	Eczéma, irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux (application locale)
Chlorure de benzalkonium	Irritation, eczéma, difficultés à respirer ; lentilles de contact endommagées
Composés organomercurels	Irritation de la peau, eczéma, troubles oculaires
Éthanol (alcool)	Toxicité de l'alcool. Contre-indiqué chez les femmes enceintes, les enfants de moins de 12 ans, les personnes alcooliques ou épileptiques, les personnes atteintes de maladies du foie. Attention lors de conduite de véhicule ou d'utilisation de machines. Irritation de la peau (application locale)
Formaldéhyde	Eczéma (application locale), troubles digestifs (voie orale)
Fructose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique
Galactose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique Contre-indiqué chez les personnes souffrant de galactosémie
Glucose	Troubles digestifs (en cas d'intolérance). Apport calorique
Glycérol	Troubles digestifs
Huile d'arachide	Réactions allergiques, Déconseillée chez l'enfant de moins de 3 ans
Huile de ricin et dérivés	Troubles digestifs, Eczéma (application locale), Bouffée de chaleur, difficultés à respirer, chute de tension (injections)