



HAL
open science

Stabilité et dégradation des médicaments : intérêts des conditionnements nanostructures inspirés de l'agroalimentaire

Célia Boukoufi

► **To cite this version:**

Célia Boukoufi. Stabilité et dégradation des médicaments : intérêts des conditionnements nanostructures inspirés de l'agroalimentaire. Sciences pharmaceutiques. 2022. hal-04042789

HAL Id: hal-04042789

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04042789v1>

Submitted on 23 Mar 2023

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.



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2022

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
d'INNOVATION PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 22 novembre 2022

par Célia Boukoufi
née le 15 novembre 1995

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en
PHARMACIE**

**Stabilité et dégradation des médicaments : Intérêt des
conditionnements nanostructurés inspirés de
l'agroalimentaire**

Membres du Jury

Président	Pr. Igor CLAROT	PU en Chimie analytique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine
Directeur	Pr. Ariane BOUDIER	PU en Chimie physique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine
Co-directeur	Pr. Igor CLAROT	PU en Chimie analytique, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine
Juges	Pr. Eric MARCHIONI Dr. Juliana TOURNEBIZE Dr. Jean VIGNERON	PU en Chimie analytique, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg PH, Pharmacien, CHRU de Nancy PH, Pharmacien, CHRU de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2022-2023

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Président, Luc FERRARI

Vice-Présidence - vacant

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

Patrick MENU

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Patrick MENU

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Emmanuelle BENOIT

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Dominique DECOLIN

Marie-Claude FUZELLIER

Louis SCHWARTZBROD

Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Caroline GAUCHER ^H	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Pauline GILSON	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Caroline LAROYE	82	<i>Biothérapie</i>
Julien PERRIN ^H	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Isabelle BERTRAND ^H	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA ^H	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF	85	<i>Informatique</i>
Frédérique CHANGEY	87	<i>Microbiologie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>

Natacha DREUMONT ^H	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY ^H	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS ^H	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Stéphane GIBAUD ^H	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Jérémy GOUYON	85	<i>Chimie analytique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT ^H	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD ^H	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Balbine MAILLOU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Christophe MERLIN ^H	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER ^H	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	85	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL ^H	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Franceline REYNAUD	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT ^H	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU ^H	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A Monsieur le Professeur Igor Clarot,

Président du jury et co-directeur de la thèse,

Professeur des universités en Chimie analytique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine,
Co-directeur du laboratoire EA 3452 Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique
du médicament, Université de Lorraine.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et d'encadrer mon travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos précieux conseils, et votre soutien. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Ariane Boudier,

Directrice de la thèse,

Professeur des universités en Chimie Physique, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine,
Directrice du laboratoire EA 3452 Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique
du médicament, Université de Lorraine.

Vous me faites l'honneur de m'encadrer dans ce travail de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances et vos conseils précieux. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur Jean Vigneron,

Membre du jury,

Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy.

Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir accepté de participer à ce jury et pour le partage de vos connaissances sur la « stabilité médicamenteuse ». Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Eric Marchioni,

Membre du jury,

Professeur des universités en Chimie Physique, Faculté de Pharmacie, Université de Strasbourg, Directeur du Département des sciences analytiques UMR 7178, CNRS, Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, Université de Strasbourg

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury et de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Juliana Tournebize,

Membre du jury,

Pharmacien, Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy.

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de ce jury et de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de tout mon respect.

A mes parents,

Merci de m'avoir permis de réaliser les études de mon choix dans les meilleures conditions possibles. Merci pour votre soutien indéfectible, votre amour inconditionnel, merci pour tout ce que vous m'avez apporté et m'apportez encore.

A mes sœurs, Sofia et Linda,

Merci pour votre soutien, et votre amour. Notre complicité est l'une des choses que je chéris le plus, j'ai beaucoup de chance de vous avoir.

A Maël,

Merci pour ton éternel soutien tout au long de mes études, merci de m'avoir supportée et toujours poussée vers l'avant. Merci de faire partie de mes meilleurs souvenirs, et de tous les autres à venir.

A ma famille, merci à tous d'avoir toujours été présents pour moi, même quand vous ne saviez pas exactement ce que je faisais, ni quand je finirai.

A mes amies, Amélie, Laura, (grande) Julie, (petite) Julie, Romane, mes compagnons de non-galère de la fac de pharma. Notre amitié est sûrement la meilleure chose issue de mes études. Je soutiens la dernière, donc je glisse dans ces remerciements des félicitations à chacune. Nous l'avons fait !

A ma très chère amie Aline, toujours loin physiquement mais toujours aussi proche. Merci pour ton amitié depuis si longtemps.

Aux membres du laboratoire Cithéfor, merci pour votre aide au quotidien, veuillez trouver des remerciements plus expansifs dans la thèse d'université à venir.

Table des matières

Introduction	2
1. Détermination de la stabilité des médicaments dans l'industrie pharmaceutique	7
1.1. Facteur influençant la stabilité du médicament	7
1.1.1. Température et humidité relative	7
1.1.2. Hydrolyse et pH	8
1.1.3. Photolyse	9
1.1.4. Oxydation	9
1.1.5. Biocontamination	10
1.2. Détermination de la stabilité des médicaments dans l'industrie pharmaceutique	10
1.2.1. Etude de stabilité	11
1.2.2. Etudes de dégradation forcée	12
2. Solutions actuelles améliorant la conservation des médicaments.....	17
2.1. Les conservateurs	17
2.1.1. Conservateurs antioxydants.....	21
2.1.2. Conservateurs antimicrobiens	21
2.1.3. Effets indésirables des conservateurs	22
2.2. Conditionnement	37
2.2.1. Définition et rôle	37
2.2.2. Matériaux	38
2.2.3. Interactions contenu-contenant	48
3. Surfaces nanostructurées.....	51
3.1. Recouvrement par trempage (<i>dip coating</i>)	51
3.2. Recouvrement par pulvérisation (<i>spray coating</i>)	52
3.2.1. Projection à chaud (<i>Flame spraying</i>)	52
3.2.2. Projection de plasma (<i>Plasma spray</i>).....	53

3.2.3.	Pulvérisation cinétique ou à froid (<i>kinetic or cold spraying</i>).....	54
3.2.4.	Électrospray (<i>electrospraying</i>).....	54
3.3.	Revêtement par centrifugation (<i>Spin coating</i>).....	55
3.4.	Couche par couche (<i>Layer-by-layer</i>).....	57
3.5.	Sol-Gel.....	58
3.6.	Dépôt électrochimique - Galvanisation (<i>Electroplating</i>)	59
3.7.	Moulage par solvant (<i>Solvent casting</i>)	61
4.	Solutions innovantes pour améliorer la conservation des médicaments.....	66
4.1.	Emballage actif.....	66
4.2.	Exemples d’emballages nanostructurés actifs	71
4.3.	Emballages intelligents.....	78
4.4.	Exemples d’emballages nanostructurés intelligents	81
5.	Regard pharmaceutique.....	84
5.1.	Besoin et opportunités	84
5.2.	Limites	86
5.3.	Législation	88
5.4.	Environnement.....	88
5.5.	Packaging nanostructuré « <i>smart</i> » pour l’industrie pharmaceutique	89
	Conclusion.....	91
	Bibliographie.....	92

Table des illustrations

Figures

Figure 1 Deux des critères de stabilité des médicaments.....	3
Figure 2 Structure moléculaire générale d'un parabène, R = groupement alkyle variable	22
Figure 3 Structure moléculaire du BHA (A) et du BHT (B).....	24
Figure 4 Structure moléculaire du dioxyde de soufre (A) et des ions sulfite (B), bisulfite (C) et métabisulfite (D)	25
Figure 5 Structure moléculaire de l'acide sorbique	26
Figure 6 Structure moléculaire du BAK, n = 8, 10, 12 14, 16 ou 18	27
Figure 7 Structure moléculaire du borate phénylmercurique (A), du nitrate phénylmercurique (B) et du thiomersal (C)	28
Figure 8 Structure moléculaire du chlorocrésol	29
Figure 9 Structure moléculaire du Bronopol.....	30
Figure 10 Répartition du matériau utilisé pour la fabrication du conditionnement primaire des médicaments.....	39
Figure 11 Schéma des différents phénomènes d'interaction contenu-contenant : 1. Adsorption, 2. Absorption 3. Perméation, 4. Libération	48
Figure 12 Schéma du fonctionnement du procédé de pulvérisation à chaud d'oxy-combustible à grande vitesse de suspension (A) et solution (B) (inspiré par (159) et (161)).....	53
Figure 13 Schéma du fonctionnement de l'électrospray (inspiré par (164)).....	54
Figure 14 Schéma de l'électrofilage conventionnel (A), side-by-side (B) et co-axial (C)	56
Figure 15 Schéma d'un protocole de nanostructuration par méthode de trempage layer by layer	57
Figure 16 Schéma des 4 étapes du processus de galvanisation (inspiré par (182)).....	60
Figure 17 Schéma des 4 étapes du processus de <i>solvent casting</i>	61
Figure 18 Différentes catégories d'emballages intelligents (244).....	79
Figure 19 Emballage pharmaceutique intelligent théorique idéal.....	89

Tableaux

Tableau I Conditions de conservation pendant les études de stabilité (3)	11
Tableau II Conditions de réalisation des études de dégradation forcée	14
Tableau III Liste des conservateurs autorisés en alimentaire ainsi qu'en pharmacie (56,58–60)	18
Tableau IV Liste des conservateurs à effet notoire présents dans les médicaments (60)	32
Tableau V Classification des verres à usage pharmaceutique (131)	40
Tableau VI Additifs pour plastiques décrits par la Ph. Eur (143)	43
Tableau VII Avantages et inconvénients des différentes méthodes de nanostructuration	62
Tableau VIII Stratégies d'emballage actif étudiées dans les aliments, des exemples d'agents actifs et les revues associées.....	67
Tableau IX Emballages actifs nanostructurés développés dans le domaine alimentaire	72

Abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BAK : Chlorure de benzalkonium

BHA : Hydroxyanisole butylé

BHT : Hydroxytoluène butylé

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CSSC : Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs

DEHP : Di(2-ethylhexyl) phtalate

EDTA : Acide éthylènediaminetétraacétique

EFSA : *European Food Safety Authority* ; Autorité européenne de sécurité des aliments

EMA : Agence européenne des médicaments

HR : Humidité relative

HVAF : *High-Velocity Air-Fuel Spraying* ; Pulvérisation d'air-combustible à grande vitesse

HVOF : *High-Velocity Oxygen-Fuel Spraying* ; Pulvérisation d'oxy-combustible à grande vitesse

mgCNF : Nanofibres de cellulose magnétiques dispersées à base de chitosane

PA : Principe actif

PET : Polyéthylène téréphtalate

Ph. Eur. : Pharmacopée Européenne

PVC : Chlorure de polyvinyle

RFID : *Radio Frequency Identification* ; Système d'identification par radiofréquence

SAM : *Self-assembled monolayer* ; Monocouches auto-assemblées

NP : Nanoparticules

SPA : Antioxydants phénoliques synthétiques

SPPS : Projection de plasma précurseur de solution

SPS : Projection de plasma en suspension

TBHQ : Tert-butylhydroquinone

INTRODUCTION

Introduction

Les industries agroalimentaires et pharmaceutiques partagent de nombreux points communs. Toutes deux ont un impact sur la santé des humains et des animaux et affectent leur qualité de vie. On retrouve également des similitudes dans les produits qu'elles développent. On peut citer comme exemple l'utilisation de produits pouvant être d'origine végétale ou animale ou de composés comme des conservateurs, des antioxydants, des agents aromatisants, etc ... Un des points communs majeurs de ces deux industries est qu'elles fabriquent des produits dont la durée de vie est limitée et pour lesquels une perte de qualité peut avoir des conséquences potentiellement dramatiques.

En effet, sous l'influence de facteurs environnementaux comme la température, l'humidité, la lumière, l'oxygène atmosphérique et la contamination microbienne, la qualité des aliments et des principes actifs (PA) pharmaceutiques diminue avec le temps. À titre d'exemple, l'oxydation peut affecter à la fois les protéines et les lipides présents dans les aliments mais également les PA contenus dans les médicaments. Dans le premier cas, l'oxydation des lipides et des protéines affecte la qualité des aliments, ce qui se traduit par des détériorations organoleptiques (saveur, couleur, texture) et/ou nutritionnelles (1,2). Dans le second cas, une diminution de la concentration en PA sera accompagnée par la formation d'impuretés. Ces deux phénomènes conduiront à une diminution de l'efficacité du médicament ainsi que de sa sécurité. Il est donc crucial d'évaluer la stabilité des produits tant dans le domaine pharmaceutique qu'agroalimentaire.

Dans le cas des médicaments, la stabilité est définie par la directive Q1A (R2) de l'*International Conference on Harmonization* (ICH), comme la période durant laquelle aucun « changement significatif » ne se produit (3). Ces « changements significatifs » sont définis comme suit :

1. " Un changement de 5 % dans le dosage du PA par rapport à sa valeur initiale ou le non-respect des critères d'acceptation pour l'efficacité lors de son utilisation dans les procédures biologiques ou immunologiques (Fig. 1) ;
2. Tout produit de dégradation dépassant les critères d'acceptation (Fig. 1) ;
3. La non-satisfaction aux critères d'acceptation pour l'apparence, les propriétés physiques et les essais de fonctionnalité (par exemple : une modification de la couleur, une séparation de

phases, un problème de remise en suspension ou d'agglomération, une modification de la dureté, une modification de la dose délivrée par actionnement) ; toutefois, certains changements dans les propriétés physiques (comme le ramollissement des suppositoires ou la fonte des crèmes) peuvent être prévus dans des conditions accélérées

Selon les besoins de la forme galénique, :

4. Le non-respect du critère d'acceptation de pH ;
5. Le non-respect des critères d'acceptation de dissolution pour 12 unités de dosage." (3)

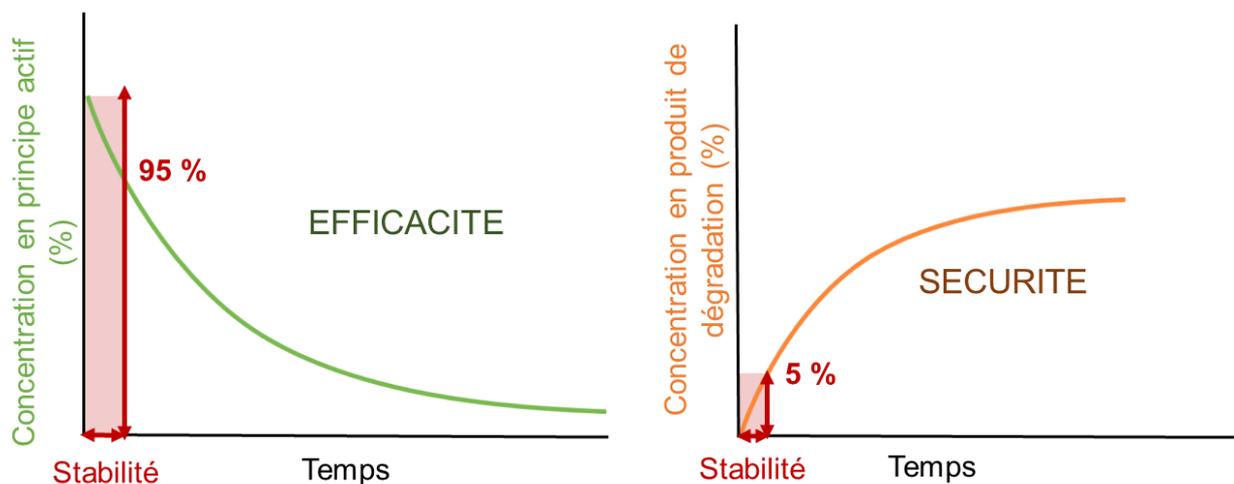


Figure 1 Deux des critères de stabilité des médicaments

Les spécifications définissant les critères d'acceptation doivent être définies en suivant les recommandations de l'ICH décrites dans la directive ICH Q6A pour les médicaments d'origine chimique (4) et dans l' ICH Q6B pour les produits biologiques ou biotechnologiques (5).

Dans le cas des aliments, certains ne nécessitent pas de date de péremption selon l'annexe X du règlement (UE) n°1169/2011 (6). Pour les autres, le panel sur les risques biologiques (BIOHAZ) de l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) a développé un arbre décisionnel pour aider à définir une durée de conservation (7). Cette durée est principalement définie par la croissance potentielle de micro-organismes dans les aliments et par les facteurs influençant cette croissance (température, pH, environnement, ...) pour la période allant de leur stockage à leur consommation. La contamination par les micro-organismes est également une question critique pour l'industrie pharmaceutique. Selon la voie d'administration, un médicament doit (voie parentérale, ophtalmique, parfois topique) ou ne doit pas (voie entérale) être stérile. La biocontamination et la quantification des substances pyrogènes (endotoxines) sont donc des points de vigilance (8).

Pour améliorer la conservation et la stabilité de leurs produits, les industries pharmaceutiques et agroalimentaires peuvent jouer sur deux facteurs : l'ajout de conservateurs et/ou l'emploi d'emballages spécifiques. Cependant les solutions actuelles présentent des limites, nous pouvons par exemple citer la toxicité de certains conservateurs. De plus, avec les préoccupations écologiques actuelles, les consommateurs préfèrent l'emploi de solutions plus sûres et plus respectueuses de l'environnement afin de consommer des aliments frais et moins transformés. Cette demande a encouragé une formidable innovation dans le domaine agroalimentaire et le développement de nouvelles méthodes de conservation dont, notamment, de nouveaux emballages. Parmi ceux-ci, on retrouve des emballages nanostructurés, c'est-à-dire contenant des nanoparticules, permettant d'augmenter la stabilité des aliments par leur activité antioxydante et/ou antibactérienne. L'utilisation de dispositifs médicaux nanostructurés (9) montre déjà l'intérêt que peut susciter les nanotechnologies dans le domaine pharmaceutique. L'objectif de cette thèse d'exercice est d'évaluer l'application potentielle au domaine pharmaceutique des conditionnements nanostructurés développés dans le domaine agroalimentaire.

Pour cela, les études de stabilité réalisées selon les directives européennes sur les médicaments et le PA seront décrites. Ceci mettra en évidence les principaux facteurs influençant la stabilité des médicaments et soulignera les phénomènes contre lesquels il faudra lutter pour améliorer cette stabilité. Afin d'illustrer l'impact de ces facteurs sur la stabilité, l'exemple d'études de stabilité menées sur des vitamines (molécules retrouvées à la fois dans des produits agroalimentaires et en pharmaceutiques) sera donné. Suite à cela, les solutions actuellement utilisées pour améliorer la stabilité des aliments et des médicaments (conservateurs et emballages) seront décrites et débattues. Par la suite, les différentes méthodes de nanostructuration de surface seront présentées avec leurs avantages et leurs inconvénients. Les notions de « conditionnements/emballages actifs et intelligents » seront définies et des exemples de conditionnements actifs antimicrobiens et/ou antioxydants développés pour améliorer la conservation d'aliments seront présentés. Enfin, un regard pharmaceutique critique sera porté sur ces innovations afin d'imaginer leur transposition à la conservation du médicament.

Cette thèse d'exercice s'inscrit dans le contexte de ma thèse d'université intitulée « Intérêt pharmaceutique de surfaces nanostructurées pour la conservation » et co-dirigée par les professeurs Igor Clarot et Ariane Boudier.

CHAPITRE 1

1. Détermination de la stabilité des médicaments dans l'industrie pharmaceutique

La stabilité des PA et des médicaments est limitée dans le temps et peut être impactée par plusieurs facteurs environnementaux. Pour illustrer l'impact de ces phénomènes sur la stabilité des principes actifs, des exemples de leur influence sur la stabilité de vitamines seront donnés. Les vitamines sont naturellement présentes dans les fruits et les légumes et peuvent être ajoutées dans les aliments transformés (10,11). Dans le domaine pharmaceutique, les vitamines peuvent être incorporées dans les poches de nutrition entérale et parentérale (12,13) ou prescrites pour soigner des carences vitaminiques (encéphalopathie de Gayet-Wernicke (14), xérose (15), anémie mégaloblastique (16)...). La principale indication des suppléments vitaminiques reste le traitement prophylactique du rachitisme, des fractures liées à l'ostéoporose (17) ou des anomalies du tube neural chez les nouveau-nés (18) chez les enfants, les personnes âgées et les femmes enceintes, respectivement.

1.1. Facteur influençant la stabilité du médicament

1.1.1. Température et humidité relative

La température a un impact sur la stabilité physique et chimique des PA. En apportant de l'énergie, elle entraîne une diminution de l'énergie d'activation des réactions chimiques (19) tout en augmentant le mouvement Brownien des molécules (20). L'augmentation de la température facilite donc la survenue des réactions chimiques à l'origine de la décomposition thermique des PA. Dans le cas des médicaments biologiques, tels que les protéines, l'augmentation de la température peut conduire à des changements structuraux aboutissant à une diminution voire une perte de leur efficacité thérapeutique (21). L'impact de la température sur la stabilité de l'ergocalciférol (vitamine D₂) et du cholécalciférol (vitamine D₃) a été démontré par Grady and Thakker (22). La stabilité de l'ergocalciférol (≥ 95 % de la concentration initiale en vitamine) était de 25 jours à 25 °C et tombait à seulement 1 jour à 40 °C. De même pour le cholécalciférol dont la stabilité chutait de 15 jours à 25 °C à moins de 15 h à 40 °C.

L'humidité relative (HR) est un autre paramètre influençant la stabilité des médicaments. Cela est lié à l'activité de l'eau. Il a ainsi été montré que l'augmentation de la teneur en humidité dans un système de poudre augmentait la dégradation des PA et/ou des excipients (23). En effet, une augmentation de l'HR conduit à une augmentation de la quantité d'oxygène dissout disponible pour participer à des réactions d'oxydation ainsi que la quantité d'eau à l'origine des phénomènes d'hydrolyse (24).

1.1.2. Hydrolyse et pH

L'hydrolyse est un phénomène dans lequel l'eau conduit à la rupture d'une ou plusieurs liaisons chimiques d'un composé. C'est l'une des voies majeures de dégradation des médicaments. Les fonctions chimiques acides carboxyliques, les esters, les amides, les lactones, les lactames, les imides et les carbamates sont les principaux groupements fonctionnels qui confèrent au PA une sensibilité accrue à l'hydrolyse (25).

L'hydrolyse est influencée par le pH (26) ; on distingue ainsi l'hydrolyse acide et l'hydrolyse alcaline (12). En effet, la plupart des médicaments possèdent une constante d'acidité (pKa). Le pH impacte donc leur état d'ionisation. Les voies de dégradation des médicaments, et les produits de dégradation qui en résultent, seront différents en fonction de l'état moléculaire ou ionisé du PA (27). Par exemple, Ahmad *et al.* ont étudié la photolyse de la cyanocobalamine (vitamine B₁₂, pKa = 3,3 à 25 °C (28)) dans une solution aqueuse de pH compris entre 1,0 et 12,0. La conversion photochimique de la cyanocobalamine en hydroxocobalamine se produit après exposition à la lumière. Cette conversion s'est révélée pH-dépendante avec une constante de vitesse d'ordre zéro variant de $1,32 \times 10^{-7} \text{ mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ à pH 1,0 à $0,050 \times 10^{-7} \text{ mol.L}^{-1}.\text{min}^{-1}$ à pH 7,0. Ces résultats ont été expliqués par l'état d'ionisation de la cyanocobalamine, la molécule étant protonée à 99,5 % à pH 1,0 et à 99,9 % à l'état moléculaire à pH 7,0 (29).

1.1.3. Photolyse

La photolyse est la dégradation d'une molécule par son exposition à une lumière actinique. Le terme « actinique » désigne les radiations exerçant une action chimique sur diverses substances. Certains groupements chimiques confèrent une plus grande sensibilité à la photolyse. Parmi ceux-ci, on peut citer la présence de double liaisons, de groupement carbonyle, de chlorure d'aryle, de groupements nitro-aromatiques, de liaisons C-H faibles, de sulfures, d'alcènes, de polyènes ou de phénols (30,31). En 2018, Janga *et al.* ont écrit une revue décrivant les différents mécanismes de photodégradation, leur constante de cinétique et les facteurs influençant ces constantes (32).

A titre d'exemple, la structure de l'acide folique (vitamine B9) comporte des doubles liaisons et des groupes carbonyles ce qui en fait une molécule très sensible à la photolyse. Une dégradation de 80 % d'une solution d'acide folique à 1.10^{-5} M a été observée après seulement une heure d'irradiation par des UV (33).

1.1.4. Oxydation

Une grande variété de mécanismes peut conduire à la dégradation par oxydation des PA. Parmi ceux-ci on retrouve l'auto-oxydation, le transfert d'électrons (les métaux de transition pouvant servir de catalyseur), la photo-oxydation, les réactions avec l'oxygène singulet ou les peroxydes, *etc.* (34). Certains groupes fonctionnels conduisent à une plus grande sensibilité des molécules à l'oxydation tels que les alcènes, les groupes aromatiques, les éthers, les thioéthers et les amines (35). Les réactions d'oxydation peuvent conduire à la formation d'hydroperoxydes ou de N-oxydes ou à des phénomènes de déshydrogénation ou d'isomérisation. Comme mentionnés précédemment, les phénomènes d'oxydation dans les médicaments augmentent avec la présence de dioxygène ou de dioxygène dissous. En 2009, Sabliov *et al.* ont étudié la photostabilité de l' α -tocophérol (vitamine E) sous forme d'huile et après sa solubilisation dans l'hexane. Après 3 h, les demi-vies étaient de 17,5 h dans l'huile et de 9,0 h dans l'hexane. Les auteurs ont expliqué cette différence par la faible solubilité du dioxygène dans l'huile par rapport à l'hexane (coefficient de Bunsen = 0,116 dans l'huile contre 0,329 dans l'hexane). Lors de l'exposition aux UV, l' α -tocophérol se dissocie pour former un anion qui, en présence de dioxygène dissous, peut subir une oxydation par à un électron pour finalement former des radicaux tocophéroxy et superoxyde (36).

1.1.5. Biocontamination

A l'exception des médicaments administrés par voie parentérale et oculaire et de certains médicaments administrés par voie topique, la plupart des médicaments ne sont pas stériles. Ainsi des micro-organismes peuvent être présents et proliférer dans le produit final et leur nombre doit donc être maintenu en dessous d'un certain seuil (37). La contamination peut survenir lors de la fabrication, et ce malgré les précautions prises dans le cadre des Bonnes Pratiques de Fabrication (utilisation de désinfectant et de sporicides (38)). La contamination peut également survenir après l'ouverture et la fermeture de préparations multidoses.

1.2. Détermination de la stabilité des médicaments dans l'industrie pharmaceutique

La stabilité des médicaments et la démonstration de cette stabilité sont des points clés dans le domaine pharmaceutique. Elles sont retrouvées dans la rédaction des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La recommandation Q1A(R2) de l'ICH s'intitule « Tests de stabilité des nouvelles substances médicamenteuses et des nouveaux produits pharmaceutiques » et décrit les études de stabilité requises pour les nouveaux PA et les nouveaux médicaments (3). Ces études doivent permettre d'explorer les effets sur la stabilité des facteurs environnementaux (température, humidité, oxydation, pH, hydrolyse et photolyse). Elles incluent des tests physiques, chimiques, biologiques et microbiologiques. Les études de stabilité peuvent être divisées en deux parties : les études de stabilité proprement dites et les études de dégradation forcée (3).

1.2.1. Etude de stabilité

Les études de stabilité comprennent des études à moyen et long terme et des études en conditions accélérées (3). Elles permettent d'établir la durée et les conditions de conservation d'un médicament. Les études à moyen et long terme se déroulent dans les conditions normales de stockage, définies sur l'étiquette du contenant. Ces conditions varient en fonction de la température de stockage prévue. Il existe trois températures de stockage : le stockage à « température ambiante », correspondant à une température de 25 ± 2 °C, le stockage au réfrigérateur (5 ± 3 °C) ou le stockage au congélateur (-20 ± 5 °C) (Tableau I). Les conditions de conservation varient également en fonction de la zone climatique concernée (Tableau I). Quatre zones climatiques ont été définies : I (climat tempéré), II (climats subtropicaux et méditerranéens), III (climat chaud et sec) et IV (climat chaud et humide) (39,40)). L'étude de stabilité comprend également des tests de dégradation accélérée se déroulant dans des conditions de conservation plus drastiques. Les résultats obtenus permettent d'évaluer l'impact d'un stockage à court terme en dehors des conditions recommandées. Dans la littérature, pléthore d'études de stabilité de médicaments et de PA sont disponibles. La plupart d'entre elles sont réalisées par des pharmaciens hospitaliers et répondent au besoin d'études de stabilité en conditions réelles d'utilisation (41).

Tableau I Conditions de conservation pendant les études de stabilité (3)

	Long terme (12 mois)	Moyen terme (6 mois)	Accélérée (6 mois)
Conditions générales	Zones I et II : 25 ± 2 °C / 60 ± 5 % HR ¹ Ou 30 ± 2 °C / 65 ± 5 % HR	Zones I et II : 30 ± 2 °C 60 ± 5 % HR	40 ± 2 °C 75 ± 5 % HR
	Zone III : 30 °C / 65% Zone IV : 30 °C / 65% HR ou 30 °C / 75% RH	Zones III et IV : 30 ± 2 °C / 65 ± 5 % HR	
Substances médicamenteuses destinées à être stockées au réfrigérateur	5 ± 3 °C		25 ± 2 °C 60 ± 5 % HR
Substances médicamenteuses destinées à être stockées au congélateur	$- 20 \pm 5$ °C		

¹ HR = Humidité relative

Les études de stabilité doivent également comprendre une évaluation microbiologique (3). La section 2.6.12. de la Pharmacopée européenne (*Ph. Eur.*) décrit une méthode de dénombrement permettant d'évaluer la contamination microbiologique des produits non stériles (Tableau II, p.14) (42,43). Ces tests sont décrits pour *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* et *Aspergillus brasiliensis* (42). La plupart de ces souches microbiennes sont pathogènes. Il est impossible de tester toutes les souches bactériennes et fongiques. De ce fait, les souches opportunistes, bien que pouvant causer des infections chez les personnes immunodéficientes, ne sont généralement pas recherchées.

Les données recueillies aident à définir les meilleures conditions de stockage possibles pour les nouveaux médicaments. Cependant ces études ne donnent aucune information sur les voies de dégradation des PA, ni sur les produits de dégradation formés, contrairement aux études de dégradation forcée.

1.2.2. Etudes de dégradation forcée

Les études de dégradation forcée se déroulent dans des conditions encore plus contraignantes de température, d'exposition à la lumière, de pH ou d'oxydation que celles des études accélérées. Les données recueillies aident à identifier les produits de dégradation, à établir les voies de dégradation et à élucider la stabilité du PA. Ces études sont recommandées par l'ICH. Cependant, si les conditions de réalisation des études de dégradation forcée par la température, l'HR et la photolyse sont brièvement décrites (Tableau II) (3,44), les informations disponibles ne sont que des propositions de stratégies générales et non des mesures directement applicables. De plus, dans le cas de l'hydrolyse, du pH ou de l'oxydation, aucune description des conditions de travail n'est fournie.

Certaines revues ont travaillé à combler ce manque et proposent des stratégies d'étude de dégradation forcée pour les PA d'origine chimique (34,45–47) ou biotechnologique (48,49). On peut citer à titre d'exemple l'utilisation de la cinétique d'Arrhenius afin d'établir les conditions de température et de durée les plus appropriées pour le déroulé des études de dégradation thermique (46). Cette équation permet de prédire l'évolution de la stabilité à différentes températures lorsqu'au moins trois températures ont été testées expérimentalement.

$$\text{Loi d'Arrhenius : } k = A \cdot e^{-Ea/RT}$$

où k est la constante cinétique, A le facteur de fréquence (tenant compte de la fréquence des collisions et des effets stériques), E_a l'énergie d'activation, T la température absolue et R la constante du gaz parfait ($8.314 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) (46).

Ces études visent dans un premier temps à former les produits de dégradation. Le but est de détruire environ 20 % de la molécule et de mettre en évidence les produits de dégradation. Il ne s'agit pas ici de détruire toute la molécule au risque d'obtenir des produits de dégradation issus des premiers produits de dégradation (50). Une fois la dégradation du PA atteinte de manière satisfaisante, il faut développer une méthode analytique dite « *stability indicating* ». Cette méthode permet la séparation des produits de dégradation sans co-élution avec le PA ainsi que leur identification et le suivi de leur concentration dans le temps (51), ce qui permet la détermination de la stabilité.

Les conditions utilisées dans la littérature pour réaliser des études de dégradation forcée sont très variées et dépendent de la stabilité intrinsèque du PA. Ces stratégies sont aussi décrites dans différentes directives ou revues de la littérature et sont regroupées dans le tableau II.

Tableau II Conditions de réalisation des études de dégradation forcée

Paramètres	Études de dégradation forcée - Description par les documents de référence	Études de dégradation forcée - Description par les revues
Température	Incréments de 10 °C (p. ex. 50 °C, 60 °C, etc.) au-dessus des essais accélérés - <i>ICH Q1A(R2)</i> (3), <i>ICH Q1F</i> (52)	> 50 °C – 75 % HR (45) 60 – 80 °C ± 75 % HR (34,46)
Humidité relative (HR)	75% HR ou plus - <i>ICH Q1A(R2)</i> (3), <i>ICH Q1F</i> (52)	60 °C - 75 % HR ou plus (53) 50 °C et incrémenté de 10 °C (54)
Hydrolyse, pH	"Les tests doivent également évaluer la sensibilité de la substance médicamenteuse à l'hydrolyse sur une large gamme de valeurs de pH lorsqu'elle est en solution ou en suspension." <i>ICH Q1A(R2)</i> (3)	HCl ou H ₂ SO ₄ (0,1 – 1,0 M) ; pH = 2, 4 ou 6 NaOH, LiOH ou KOH (0,1 – 1,0 M) ; pH = 8 (45,46,53) HCl ; pH = 3 et NaOH ; pH = 9 (54)
Photolyse	Option 1 : une lampe fluorescente à lumière du jour artificielle combinant des sorties visible et ultraviolette, xénon ou lampe aux halogénures métalliques (similaire à D65/ID65 SO 10977 (1993)). Option 2 : une lampe fluorescente blanc froid (ISO 10977 (1993)) + une lampe proche des ultraviolets avec une distribution spectrale de 320 nm à 400 nm. ≥1,2 millions de lux.h et ≥ 200 W.h.m ⁻² . <i>ICH Q1B</i> (44)	≥ 1.2 million lux heures (max 6 millions lux.h), ≥ 200 W.h.m ⁻² (46) Lampe fluorescente aux halogénures métalliques, au mercure, au xénon ou aux ultraviolets B - 1 à 10 jours (53)

Oxydation	Non décrit	Sous atmosphère oxygénée, en présence d'H ₂ O ₂ (jusqu'à 3 % (V/V)) ou de radicaux libres et/ou de H ₂ O ₂ (5 – 20 mol) (45)
		3 % (V/V) H ₂ O ₂ 25 °C ou 60 °C ; Peroxydes 25 °C ou 60 °C ; Azobisisobutyronitrile 40 °C ou 60 °C (46)
		3 % (V/V) H ₂ O ₂ - 1 à 3 heures (53)
		3 à 30 % (V/V) H ₂ O ₂ (54)
Contamination microbiologique	<p>Essai sur 10 mg ou mL de produit ou 10 timbres/films/récipient/...</p> <p>Examen du produit :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Méthode de filtration sur membrane - Méthodes de comptage des plaques (méthode par coulée ou par épandage en surface) - Méthode du nombre le plus probable - Examen microbiologique des produits non stériles : tests de dénombrement microbien décrits pour <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Bacillus subtilis</i>, <i>Candida albicans</i> et <i>Aspergillus brasiliensis</i> Ph. Eur. 2.6.12. (42) - Examen microbiologique des produits non stériles : recherche de micro-organismes spécifiques pour contrôler la présence d'<i>Escherichia coli</i>, de <i>Salmonella</i>, de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, de <i>Staphylococcus aureus</i>, de <i>Clostridia</i>, de <i>Candida albicans</i> Ph. Eur.2.6.13. (43) 	<p>Méthodes de détermination microbienne dans le contrôle de la qualité pharmaceutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Numération sur plaque standard - Nombre le plus probable - Techniques directes de filtration épifluorescente - Détection des cellules viables par ATP - Microbiologie par impédance directe ou indirecte - Tests ELISA - Séparation immunomagnétique - Réaction en chaîne par polymérase (PCR) - Technologies des microréseaux et des biopuces - Analyse des acides gras des phospholipides (55)

CHAPITRE 2

2. Solutions actuelles améliorant la conservation des médicaments

Afin de pallier la dégradation des médicaments et des aliments et pour prolonger leur durée de conservation, les industries agroalimentaire et pharmaceutique ont notamment recours aux conservateurs.

2.1. Les conservateurs

Les conservateurs sont ajoutés pour protéger les médicaments et les aliments contre les phénomènes d'oxydation et les contaminations microbiologiques. L'utilisation d'additifs dans les aliments et les médicaments est soumise à réglementation. Les additifs alimentaires autorisés ainsi que les concentrations maximales autorisées ont été répertoriés par le Parlement européen et le Conseil dans le règlement (CE) n° 1333/2008 (56). Ces additifs incluent les conservateurs qui peuvent être divisés en deux catégories : les antioxydants et les antimicrobiens. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, pour pouvoir être utilisés, les excipients doivent être décrits dans le *Ph. Eur.*, dans une pharmacopée nationale ou dans une spécification appropriée établie dans le dossier de demande d'AMM (57). Un grand nombre de conservateurs utilisés dans l'industrie alimentaire le sont également dans les médicaments. Le tableau III liste les conservateurs utilisés dans les aliments et en pharmacie. Il convient de noter que d'autres conservateurs, en plus de ceux autorisés dans l'alimentation, sont également retrouvés dans les médicaments.

Tableau III Liste des conservateurs autorisés en alimentaire ainsi qu'en pharmacie (56,58-60)

Propriété	Famille chimique	Molécules	Utilisé en alimentaire	Utilisé en pharmacie
Antioxydants	Tocophérols (E307-309)	Extrait riche en tocophérols	x	
		α -tocophérol, γ -tocophérol, δ -tocophérol	x	x
	Ascorbate (E300-304)	Acide ascorbique, ascorbate de sodium	x	x
		Ascorbate de calcium	x	
		Esters d'acides gras de l'acide ascorbique	x	
	Butylate (E319-321)	Tert-butylhydroquinone (TBHQ)	x	
		Hydroxyanisole butylé (BHA)	x	x
		Hydroxytoluène butylé (BHT)	x	x
	Erythorbate (E315-316)	Acide erythorbique, Erythorbate de sodium	x	
	Malate (E350-352)	Malate de sodium, malate de potassium, malate de calcium	x	
	Tartrate (E334-337, 353-354)	Acide tartarique (L(+)-)	x	x
		Tartrate de sodium, tartrate de potassium, tartrate de sodium et de potassium	x	x
		Tartrate de calcium	x	
		Acide metatartarique	x	
	Extraits de romarin (E392)		x	
Acide éthylènediamine	Calcium disodium EDTA	x	x	

tétracétique (EDTA) (E385)			
Acides inorganiques	Sels de nitrite et de nitrate (E249–E252)	x	x
	Dioxyde de soufre	x	x
	Métabisulfites de potassium et de sodium et sulfite de sodium (E220– E228)	x	x
	Acides faibles organiques	Acide benzoïque et benzoate de sodium, de potassium et de calcium (E210–E213)	x
Antimicrobiens	Acide sorbique, sorbate de sodium et de potassium (E200–E202)	x	x
	Acide propionique et propionate de potassium (E280–E283)	x	x (à l'exception du propionate de potassium)
	Acide acétique (E260)	x	x
	Acide lactique (E270)	x	x
	Parahydroxyben- zoate et ses esters	Parahydroxybenzoate d'éthyle (E214), parahydroxybenzoate de propyle (E216), parahydroxybenzoate de propyle de sodium (E217), parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de méthyle de sodium (E219)	x
	Lysozymes (E1105)	x	
Polyphénols	Dérivés de l'acide hydroxybenzoïque (E215, 217)	x	x
	Anthocyanidine (E163),	x	

		Riboflavine (E101),	x	x
		Bactériocine nisine (E234)	x	
	Gallate (E310-312)	Propyl-gallate	x	x
		Octyl-gallate, dodecyl-gallate	x	
	Citrate (E330-333, 380)	Acide citrique, citrate de sodium, citrate de potassium	x	x
		Citrate de calcium, citrate de triammonium	x	
Antioxydants et antimicrobiens	Adipate (E355-357)	Acide adipique, Adipate de potassium	x	
		Adipate de sodium	x	x
	Lactate (E325-327)	Lactate de sodium, lactate de potassium, lactate de calcium	x	x
	Phosphate (E338-343)	Acide phosphorique, phosphate de sodium, phosphate de potassium, phosphate de calcium, phosphate de magnésium	x	x

2.1.1. Conservateurs antioxydants

Les antioxydants sont définis par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) comme des "excipients utilisés pour améliorer la stabilité des médicaments en retardant l'oxydation des substances actives et d'autres excipients" (57). Les conservateurs antioxydants sont également utilisés dans les aliments principalement pour limiter la peroxydation des lipides (58). Certains conservateurs antioxydants présentent également une activité antimicrobienne, c'est le cas des acides faibles et de leurs sels (61).

2.1.2. Conservateurs antimicrobiens

Selon le CHMP, les antimicrobiens sont des "conservateurs ajoutés pour empêcher la prolifération microbienne." (57). Les conservateurs antimicrobiens sont parfois divisés en deux classes selon leur mode de production: naturels (extraits de sources animales, végétales ou microbiennes) et synthétiques (synthétisés chimiquement) (59). Cette classification n'est pas officielle et présente certaines limites car certaines substances antimicrobiennes peuvent être obtenues par les deux voies de production (62).

Parmi les conservateurs utilisés dans les aliments et les médicaments on retrouve des molécules sans risque pour la santé. On peut citer l'acide acétique ou l'acide lactique comme conservateur ayant une activité antimicrobienne (63) ou le tocophérol, l'acide citrique ou le gallate de propyle dans le cas des conservateurs antioxydants (64). Néanmoins, l'emploi de conservateurs doit rester rationnel et justifié en raison de leur potentiel impact sur la santé humaine et du risque d'effets secondaires. En effet, certains d'entre eux sont des excipients à effet notoire (65,66).

2.1.3. Effets indésirables des conservateurs

L'Agence européenne des médicaments (EMA) a publié en 2017 une annexe à la ligne directrice de la Commission européenne sur les " Excipients dans l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain ". Cette annexe contient une liste de 49 excipients à effet notoire, la/les voie(s) d'administration associée, les doses seuils et les informations devant figurer sur la notice (64). Dans cette liste, dix excipients sont des conservateurs antioxydants et/ou antimicrobiens.

Parahydroxybenzoates et leurs esters

Les esters de l'acide para-hydroxybenzoïque ou parabènes sont des conservateurs utilisés dans le domaine alimentaire et pharmaceutique. L'acide benzoïque et ses sels, sont des antiseptiques bactériostatiques, actifs en milieu acide. Ils présentent un large spectre d'activités antimicrobiennes et sont plus particulièrement efficaces contre les bactéries à Gram positif, les levures et les moisissures (67). Les esters résultent de l'estérification de l'acide para-hydroxy benzoïque avec un alcool qui constituera la chaîne alkyle (Fig. 2). L'activité antimicrobienne des parabènes augmente avec la longueur de la chaîne alkyle et l'association de parabènes avec différentes longueurs de chaîne alkyle présente un effet synergique (67). Parmi les esters de l'acide para-hydroxybenzoïque, on retrouve le p-hydroxybenzoate d'éthyle (E 214), le p-hydroxybenzoate d'éthyle sodique (E 215), le p-hydroxybenzoate de propyle, le p-hydroxybenzoate de propyle sodique, le p-hydroxybenzoate de méthyle (E 218), et le p-hydroxybenzoate de méthyle sodique (E 219).

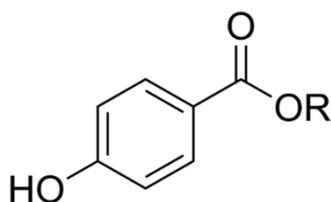


Figure 2 Structure moléculaire générale d'un parabène, R = groupement alkyle variable

Les parabènes figurent sur la liste des excipients à effets secondaires. En effet, ils peuvent induire des réactions d'hypersensibilité (68) après administration par voie orale (69), oculaire, topique, parentérale ou par inhalation (64), ainsi que des irritations, en fonction de leur concentration (70). Ils sont également soupçonnés d'être des perturbateurs endocriniens (71). Cependant, en 2015, l'EMA a publié un "Document de réflexion sur l'utilisation du méthyl- et du propylparabène comme excipients dans les médicaments humains à usage oral". Dans ce document, l'EMA conclut à l'absence de preuves cliniques suffisantes pour conclure à des effets liés aux parabènes chez l'homme, autres que ceux déjà mentionnés dans la "Directive sur les excipients dans l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain" (64). En effet, le document de réflexion retient que le méthylparabène n'a pas été associé à des effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles et femelles chez les rats juvéniles ou lors des études de développement embryo-fœtal (72). De plus, les études sur le propylparabène ont montré une absence d'effets toxicologiques sur la maturation du système reproducteur mâle jusqu'à la dose de 1000 mg/kg/j. La même dose a conduit à un effet oestrogénique chez la femelle mais sans effet sur l'histologie des tissus reproducteurs, la cyclicité œstrale, l'accouplement et la fertilité, et les performances maternelles (72). L'avis du groupe scientifique sur les additifs alimentaires a montré un impact sur la production de spermatozoïdes chez les rats après quatre semaines de traitement par 10 mg /kg de poids corporel/jour de propyl-p-hydroxybenzoate (73). Les propriétés de perturbations endocriniennes du p-hydroxybenzoate de propyle et du propyl-p-hydroxybenzoate de sodium restent contestées, mais l'Union Européenne a déjà interdit leur utilisation dans l'alimentation depuis 2004 (74).

De plus, l'acide benzoïque se révèle particulièrement problématique pour les nouveau-nés en raison de l'immaturation de leurs enzymes de métabolisation. Cette immaturité entraîne un risque d'accumulation d'acide benzoïque suivi d'une augmentation de la bilirubinémie (75,76) pouvant provoquer un ictère néonatal. La bilirubine non conjuguée s'accumule alors dans le cerveau, pouvant entraîner des séquelles telles que des difficultés d'apprentissage, une perte d'audition ou une paralysie cérébrale (77).

Antioxydants phénoliques synthétiques

L'hydroxytoluène butylé (BHT, E321) et l'hydroxyanisole butylé (BHA, E320) (Fig.3) font partie de la classe des antioxydants phénoliques synthétiques (SPA). Ils sont utilisés dans les produits cosmétiques, alimentaires et pharmaceutiques (78). Leur large utilisation a suscité des inquiétudes quant à leur sécurité chez l'homme. Tous deux peuvent provoquer des réactions cutanées ainsi que des irritations des yeux et des muqueuses après un contact local (64). De ce fait, ils ont été intégrés dans la directive de la Commission Européenne au titre d'excipient à effet notoire. Après leur ingestion, ils peuvent également générer une exacerbation de l'urticaire notamment chez des personnes souffrant d'urticaire chronique (79). De plus, ils semblent jouer un rôle dans la promotion des tumeurs, en induisant des dommages à l'ADN, de l'apoptose cellulaire, de la cancérogénicité et du stress oxydatif (66,80).

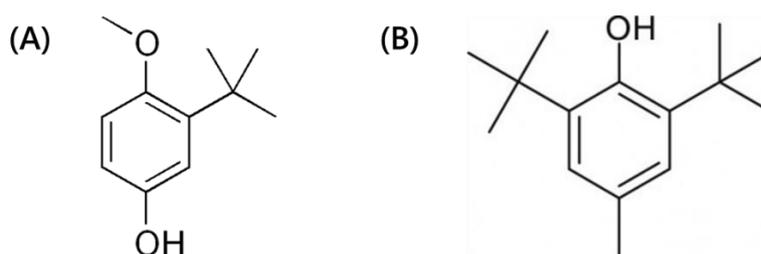


Figure 3 Structure moléculaire du BHA (A) et du BHT (B)

De nos jours, ils sont également soupçonnés d'être des perturbateurs endocriniens. En 2018, Yang *et al.* concluent que les SPA ont provoqué une perturbation de la stéroïdogénèse *in vitro* et *in vivo*. Une augmentation de la sécrétion d'œstrogènes a été observée dans des cellules traitées avec des SPA. L'effet était particulièrement notable lors de l'ajout de BHA. Les expériences *in vivo* ont confirmé que l'exposition au BHT perturbait les niveaux d'œstrogènes et de testostérone dans la gonade du poisson zèbre (81).

Récemment, le Comité scientifique pour la sécurité des consommateurs (CSSC) a demandé un avis scientifique sur le BHT dans les produits cosmétiques concernant ses propriétés potentielles de perturbateur endocrinien. Ils concluent que le BHT est légèrement irritant avec une faible toxicité aiguë. Il augmente également l'activité des enzymes hépatiques de phase I et de phase II, et son effet promoteur de tumeur a été confirmé à des doses élevées (82). Mais ni les données *in silico* ni les données *in vitro* n'ont indiqué de propriétés de perturbation endocrinienne. Néanmoins, aucune concentration maximale n'a été considérée comme sûre pour l'utilisation du BHT dans les produits cosmétiques selon l'évaluation toxicologique actuellement disponible (82). Malheureusement, le BHA n'a pas été évalué dans cette étude. La dernière déclaration de l'EFSA sur la sécurité du BHA date de 2012 (83). Contrairement à leur avis donné en 2011, aucune mention d'un effet perturbateur endocrinien n'y a été rapportée (84).

Dérives des sulfites

La famille des dérivés du sulfite comprend le dioxyde de soufre (E220), le sulfite de sodium (E221), le bisulfite de sodium (E222), le métabisulfite de sodium (E223), le métabisulfite de potassium (E224) et le sulfite de potassium (E228) (Fig. 4).

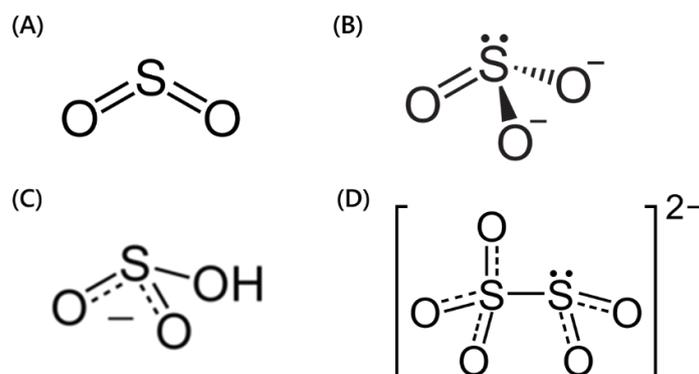


Figure 4 Structure moléculaire du dioxyde de soufre (A) et des ions sulfite (B), bisulfite (C) et métabisulfite (D)

Ces conservateurs sont principalement utilisés en raison de leur activité antioxydante mais ils présentent des propriétés sensibilisantes. Les principales réactions observées sont des phénomènes de sensibilité cutanée, notamment des dermatites, ainsi que des sensibilités respiratoires, comme des bronchoconstrictions. Les patients asthmatiques sont connus pour y être plus sensibles (85). D'autres symptômes comme l'urticaire, l'angioedème, les douleurs abdominales, la diarrhée et l'anaphylaxie ont également été décrits (85,86). Plusieurs voies ont été proposées pour expliquer ces phénomènes. Ainsi, la bronchoconstriction pourrait résulter de l'inhalation de SO₂ généré suite à l'ingestion de sulfites ou de métabisulfites. D'autres études ont suggéré que les conservateurs dérivés des sulfites peuvent stimuler le système parasympathique conduisant à une bronchoconstriction *via* la voie cholinergique. Enfin, la libération d'histamine ou encore l'augmentation de la synthèse de prostaglandines ont également été évoquées comme mécanismes possibles (86).

Acide sorbique et ses sels

L'acide sorbique (E 200) (Fig. 5) et ses sels de sodium (E201), de potassium (E202) ou de calcium (E203) sont des conservateurs utilisés dans les aliments et les produits pharmaceutiques et alimentaires en tant qu'agents antimicrobiens. L'acide sorbique est un acide faible qui inhibe la croissance des cellules bactériennes, des spores et des cellules fongiques (87) par le biais de plusieurs mécanismes. Ils causent des perturbations de la membrane, inhibent des réactions métaboliques, déséquilibrent l'homéostasie du pH et entraînent la formation d'anions toxiques (88).

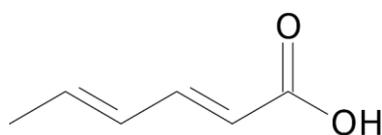


Figure 5 Structure moléculaire de l'acide sorbique

Ces conservateurs étaient initialement considérés comme sûrs et très peu toxiques pour les mammifères et l'humain (89). Néanmoins, en 2015, l'EFSA a conclu à la nécessité d'abaisser la dose journalière admissible de 25 mg/kg de poids corporel/jour à 3 mg/kg de poids corporel/jour pour l'acide sorbique et le sorbate de potassium. Le sorbate de calcium a été retiré de la liste des additifs autorisés en raison d'un manque de données sur son innocuité génotoxique (90).

Leur rôle dans la dermatite allergique reste peu clair (91). Néanmoins, ils figurent dans la directive publiée par l'EMA (54) et au Journal Officiel français de mars 2010 comme excipient à effet notoire nécessitant des précautions d'emploi et des mises en garde particulières car pouvant provoquer des réactions cutanées locales comme de l'eczéma (92).

Chlorure de benzalkonium

Certains conservateurs sont utilisés dans les médicaments mais pas dans les aliments. C'est le cas du chlorure de benzalkonium (BAK) (Fig. 6). C'est un composé d'ammonium quaternaire cationique utilisé comme agent de conservation grâce à ses propriétés désinfectantes et antimicrobiennes. Le BAK est un irritant et un allergène avéré.

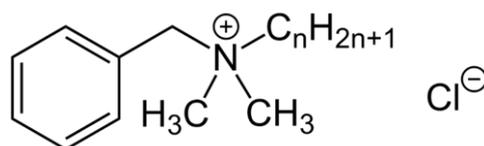


Figure 6 Structure moléculaire du BAK, n = 8, 10, 12, 14, 16 ou 18

En 2005, Saw et Hindmarsh rapportent le cas d'un jeune homme qui a développé une réaction d'irritation aiguë localisée aux organes génitaux, après l'application pendant une nuit d'émollients de bain antiseptiques contenant 6 % de chlorure de benzalkonium et 2 % de triclosan (93). Le même émollissant de bain antiseptique avait déjà été incriminé par Ling et Highet en 2000. Le bain antiseptique utilisé pour gérer l'eczéma atopique a conduit à sept cas de réactions irritantes : érythème avec ou sans desquamation, souvent de couleur brune et une légère gêne sans démangeaison (94).

L'étude des prick-tests au BAK sur la période allant de 2000 à 2012 a permis de conclure que le BAK est un allergène d'importance croissante en raison de l'augmentation du taux de tests épicutanés allergiques (95). Plus, récemment, de juin 2015 à octobre 2016, une étude a testé la sensibilité au BAK de 141 hommes (23 %) et de 475 femmes (77 %). Soixante-dix pourcents des patients étaient allergiques : 198 (32 %) ont été testés positifs au BAK, et 10 % ont présenté une forte réaction de type papules, œdème, vésicules ou vésicules coalescentes, réactions d'étalement ou bulleuses (96).

Composés organomercuriels

Les composés organomercuriels, parmi lesquels le borate phénylmercurique, le nitrate phénylmercurique et le thiomersal (Fig. 7), sont des conservateurs très peu utilisés dans les domaines alimentaires et pharmaceutiques. Ils possèdent des propriétés antimicrobiennes et antifongiques. Le thiomersal est, par exemple, retrouvé dans des vaccins multidoses et le méthyl et l'éthyl-mercurial peuvent être utilisés pour conserver des produits céréaliers. En 2002, Risher *et al.* ont décrit dans une revue les effets néfastes sur la santé liés à l'ingestion de composés organomercuriels. Ses effets ont un retentissement notamment sur le plan neurologique, rénal et sur le développement (97).

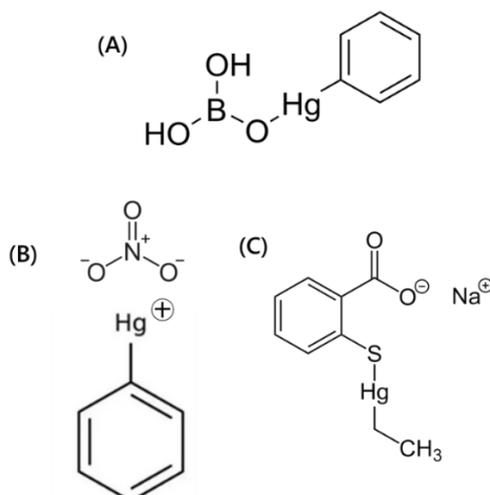


Figure 7 Structure moléculaire du borate phénylmercurique (A), du nitrate phénylmercurique (B) et du thiomersal (C)

Chlorocrésol

Le chlorocrésol (Fig. 8) est un agent bactériostatique efficace contre les bactéries à Gram positif et négatif, les levures et les champignons (98). Les premiers cas suspects d'allergie induite par le chlorocrésol en tant que conservateur ont été observés en 1975 par Hancock et Naysmith. Ils ont rapporté neuf cas d'hypersensibilité après l'administration d'héparine non fractionnée contenant 0,15 % de chlorocrésol. Lors d'un test cutané intradermique de l'héparine sans conservateur, huit d'entre eux n'ont présenté aucune réponse. Après l'injection sous-cutanée d'héparine conservée au chlorocrésol, ils ont, cette fois, développé une réaction érythémateuse indurée et une réaction systémique (sueurs profuses et éruption urticarienne généralisée) (99). Le chlorocrésol, en tant que conservateur, a également été très souvent incriminé comme allergène dans la crème corticostéroïde et peut également provoquer des dermatites de contact (100–102).

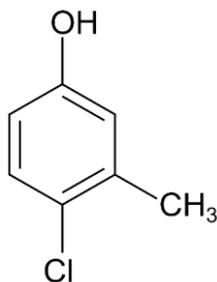


Figure 8 Structure moléculaire du chlorocrésol

Bronopol®

Le Bronopol (2-bromo-2-nitropropan-1,3-diol) (Fig. 9) est un conservateur antibiotique qui appartient à la famille des agents libérateurs de formaldéhyde. Il est efficace contre les bactéries à Gram positif et négatif, notamment *Pseudomonas aeruginosa*, les champignons et les levures (103). Le Bronopol® est un sensibilisateur cutané potentiel (104). Des allergies de contact engendré par le Bronopol® ont été signalées dès 1977 (105). En 2011, une analyse rétrospective de prick tests a trouvé une fréquence de sensibilisation de 1,25 % pour le Bronopol ® parmi les 40 000 personnes testées (106). Kireche et son équipe ont montré que la réaction allergique peut être due à aux produits de dégradation du Bronopol tel que le 2-bromoéthanol et le bromonitrométhane (107).

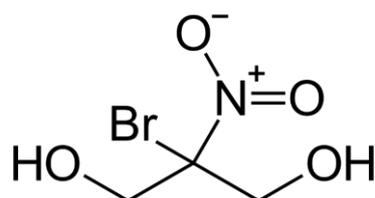


Figure 9 Structure moléculaire du Bronopol

Plus récemment, en 2010, De Groot *et al.* ont écrit une revue en deux parties dans laquelle ils ont décrit la relation entre les libérateurs de formaldéhyde dans les cosmétiques et l'allergie de contact au formaldéhyde. Ils ont évalué la fréquence de la sensibilisation en Europe (de 0,4 à 1,2 % pour le Bronopol®) et aux États-Unis en examinant les résultats des prick tests et ont évalué la teneur en formaldéhyde libre dans les cosmétiques contenant des libérateurs de formaldéhyde. Ils ont trouvé une relation entre les réactions positives des tests aux libérateurs de formaldéhyde et l'allergie de contact au formaldéhyde (15 % de toutes les réactions au Bronopol® sont causées par la présence de formaldéhyde dans le matériau testé) (108,109).

Même s'ils représentent un risque pour les patients, les conservateurs sont encore largement utilisés dans les médicaments et les produits alimentaires. Le tableau IV répertorie l'ensemble des excipients à effet notoire retrouvés dans les médicaments ayant une AMM en France selon la base de données Theriaque® (60). Pour chaque conservateur, les voies d'administration concernées par les précautions d'emploi et les effets secondaires potentiels inventoriés par l'EMA sont précisés. Il pourrait être intéressant d'évaluer la distribution et la quantité d'additifs ayant des effets secondaires dans les aliments. Mais aucune base de données ne permet d'accéder librement à la composition détaillée des produits alimentaires commercialisés.

Tableau IV Liste des conservateurs à effet notoire présents dans les médicaments (60)

Excipients à effet notoire	Utilisation	Nombre de médicaments brevetés	Effet notoire	Voies d'administration
Dérivés de sulfite	Conservateurs			
Bisulfite de sodium	antioxydants	8	Peut provoquer une réaction allergique grave et des difficultés respiratoires.	Orale, parentérale et respiratoire
Métabisulfite de sodium		82		
Dioxyde de soufre		42		
Métabisulfite de potassium		7		
Hydrosulfite de sodium		14		
Sulfite de potassium		1		
Sulfite de sodium anhydre		15		
Sulfite d'ammonium caramel		6		
Antioxydants phénoliques synthétiques	Conservateurs antioxydants	179 (Dont 40 à usage topique)	Peut provoquer des réactions cutanées locales (ex : eczéma) ou une irritation des yeux ou des muqueuses.	Topique
BHT				
BHA		231 (Dont 23 à usage topique)		

Chlorure de benzalkonium	Propriétés désinfectantes et antimicrobiennes	141 (Dont : - 110 voie oculaire - 1 voie cutanée - 13 voies nasales - 1 voie vaginale - 2 voies respiratoires)	Peut provoquer une irritation des yeux. Eviter le contact avec les lentilles de contact (retirer les lentilles avant l'application et attendre 15 minutes après l'application pour les remettre). Peut décolorer les lentilles de contact souples.	Oculaire
			Peut provoquer une réaction cutanée.	Topique (non oculaire)
			Peut provoquer des difficultés respiratoires, en particulier chez les asthmatiques.	Respiratoire
			Peut provoquer une irritation nasale et un gonflement à l'intérieur du nez.	Nasal
			Peut provoquer une irritation locale.	Vaginale
Bronopol	Conservateur d'antibiotiques	3 (Dont 1 à usage topique)	Peut provoquer une réaction cutanée locale (eczéma)	Topique

Chlorocrésol	Conservateur d'antibiotiques	5 (Dont 5 à usage topique)	Peut provoquer une réaction allergique.	Topique et parentérale
Acide sorbique et ses sels	Agent antimicrobien	104 (Dont 12 à usage topique)	Peut provoquer une réaction cutanée locale (eczéma)	Topique
Parahydroxybenzoates et leurs esters	Agent antimicrobien		Peut provoquer une réaction allergique.	Orale, oculaire, topique
P-hydroxybenzoate de sodium et de propyle		69		
P-hydroxybenzoate d'éthyle de sodium		9	Peut provoquer une réaction allergique avec urticaire et difficultés respiratoires.	Parentérale et respiratoire
P-hydroxybenzoate de propyle		204		
P-hydroxybenzoate de méthyle de sodium		88		
Parahydroxybenzoate éthylique		9		
P-hydroxybenzoate de méthyle		3		
P-hydroxybenzoate de méthyle		262		
Parahydroxybenzoate butylique		3		
Nipasept		3		
P-hydroxybenzoate de propyle		2		

Composés organiques du mercure	Propriété			
Borate phénylmercurique	antimicrobienne et antifongiques	3 (Dont 3 par voie oculaire)	Peut provoquer une réaction allergique.	Oculaire
Nitrate de phénylmercurique		2 (Dont 1 par voie oculaire)	Peut provoquer une réaction cutanée locale (eczéma) et une dépigmentation.	Topique (non oculaire)
Acétate de phénylmercurique		0		
Thiomersal		8 (Dont 1 à usage topique et 5 par voie oculaire)	(Thiomersal uniquement) Peut provoquer une réaction allergique.	(Thiomersal seulement) Parentérale

Enfin, certains conservateurs sont controversés sans pour autant figurer sur la liste de l'EMA. Les ions nitrite et nitrate sont considérés comme bénins aux concentrations utilisées dans les aliments et les médicaments (56). Néanmoins, la question de leur cancérogénicité est débattue. Aucune étude ne met en évidence une augmentation systématique du risque de cancer de l'estomac après ingestion d'ions nitrate ou nitrite (110). Cependant, l'ingestion d'ions nitrites et nitrates peut conduire à la formation de composés *N*-nitrosés ayant des propriétés mutagènes, tératogènes et diabétogènes (111). Ainsi, l'évaluation de la sécurité des conservateurs est toujours en cours. Aujourd'hui, l'accent est principalement mis sur l'évaluation de la toxicité à long terme, de l'effet perturbateur endocrinien, de la reprotoxicité, de la cancérogénicité, du risque mutagène (112) et de l'impact environnemental. Certaines des études disponibles sont discutables car elles se limitent à quelques cas rapportés. De plus, les résultats disponibles sont parfois obtenus à des concentrations qui ne correspondent pas à la consommation réelle de la population. Par exemple, le sel d'EDTA à une concentration élevée engendre plusieurs effets secondaires tels qu'une toxicité rénale, de la fièvre, des nausées, des vomissements, de la fatigue, des hypotensions, des arythmies, une protéinurie, des maux de tête, de l'anémie ou encore une hypercalcémie (113). Cependant, il est généralement reconnu comme sûr aux concentrations prévues pour son utilisation alimentaire (114). La toxicité d'un agent de conservation est donc à mettre en corrélation avec sa concentration dans les produits et avec la quantité absorbée.

En plus des conservateurs, l'emballage, également appelé « conditionnement », est un autre outil permettant de protéger le PA.

2.2. Conditionnement

2.2.1. Définition et rôle

Dans les domaines alimentaires et pharmaceutiques, le rôle principal de l'emballage est d'assurer le maintien des caractéristiques du produit de l'étape d'emballage jusqu'à son utilisation par les consommateurs. L'emballage a d'autres fonctions comme l'identification du produit, l'information des consommateurs (composition, date limite de consommation, conditions de stockage) ou la traçabilité (data matrix / code-barres, numéro de lot, rappel de lot).

L'emballage des denrées alimentaires peut prendre des formes diverses tant qu'il respecte le règlement 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires (6). La tendance actuelle est la réduction des emballages alimentaires pour des considérations écologiques. Pour ces mêmes raisons, ils sont de moins en moins composés de matériaux polymères à base de pétrole et le recours à de matériaux recyclables et recyclés augmente.

Dans le domaine pharmaceutique, l'emballage regroupe le "conditionnement primaire" et le "conditionnement secondaire". Le conditionnement primaire est le contenant en contact avec le médicament (blister, flacon, sachet, ...). Le conditionnement secondaire est très souvent un emballage en carton dans lequel est placé le conditionnement primaire. Il intègre également la notice du médicament à destination des patients et parfois des dispositifs d'administration associés au médicament (cuillère doseuse, seringue pour administration orale, inhalateur, ...). Le conditionnement secondaire remplit également des fonctions d'information, d'identification et de traçabilité en plus du rôle de protection physique. La directive 2001/83/CE du Parlement européen définit les propriétés requises de l'emballage pharmaceutique (115).

La directive ICH Q8(R2) (« Développement pharmaceutique ») mentionne l'importance du choix du système de fermeture du récipient. Ce choix doit être justifié et rationnel pour assurer les meilleures conditions de stockage. L'emballage doit être fabriqué avec des matériaux sûrs et être compatible avec la forme galénique (3). Il joue un rôle dans l'optimisation de la stabilité du PA en le protégeant contre la lumière (116,117), mais aussi en agissant comme une barrière de protection contre les gaz et l'humidité. Ainsi, la *Ph. Eur.* définit le récipient hermétique comme un récipient imperméable aux solides, aux liquides et aux gaz et qui reste hermétique après avoir été refermé (118). Ces protections sont spécialement requises pour les formulations liquides (sirop, solution, suspension, etc.) car en diminuant le contact avec l'oxygène atmosphérique, l'emballage réduit les phénomènes d'oxydation (117).

2.2.2. Matériaux

Les matériaux utilisés pour les contenants pharmaceutiques sont décrits dans la *Ph. Eur.* (119,120). Ces matériaux se retrouvent également dans les emballages alimentaires. Par exemple, le verre est utilisé pour fabriquer des bouteilles pour les boissons, le métal (acier ou aluminium) pour les boîtes de conserve, le papier et le carton pour les sacs et les boîtes et les plastiques pour une multitude de récipients (bouteilles, sacs, boîtes, ...) (121,122). La variété des matériaux utilisés pour fabriquer des emballages dans le domaine alimentaire est encore plus grande que celle que l'on trouve dans le domaine pharmaceutique. En raison des préoccupations écologiques, les matériaux d'emballage non biodégradables à base de pétrole (polystyrène, polypropylène, polyamides...) sont de plus en plus abandonnés au profit d'emballages en bioplastiques ou en plastiques biodégradables et/ou biosourcés (123). Les plastiques biosourcés comprennent les biopolymères tels que les polymères d'origine microbienne, les polymères à base de bois ou de protéines (124,125) et les films biodégradables tels que l'acide polylactique, les nanofibres de cellulose, la gélatine, ... (126,127). Ces polymères classés comme protéines, polysaccharides, lipides et composites, permettent également le développement d'emballages comestibles (128–130). Ces innovations sont permises par la législation moins restrictive dans le domaine alimentaire que dans le domaine pharmaceutique. Ainsi ces matériaux ne sont pas encore retrouvés dans les conditionnements pharmaceutiques.

Sur la Figure 10 apparaît la répartition du type de matériau utilisé pour la fabrication du conditionnement primaire des médicaments ayant une AMM selon la base de données Thériaque[®]. Pour la fabrication des récipients pharmaceutiques, les matériaux polymères plastiques sont utilisés dans plus de la moitié des cas. Viennent ensuite l'aluminium, utilisé pour les tubes de crème ou les blisters, et le verre. D'autres matériaux sont également utilisés comme l'acier ou le papier. Dans le chapitre 3. « Matériaux pour récipients et Récipients » de la *Ph. Eur.* seuls les récipients en verre et en plastique sont décrits, respectivement dans les chapitres « 3.2.1. Récipients de verre pour usage pharmaceutique » (131) et « 3.2.2. Récipients et fermetures en plastique pour usage pharmaceutique » (119). Ces matériaux seront donc décrits plus avant dans la suite de ce chapitre. Des matériaux autres que ceux décrits dans la *Ph. Eur.* peuvent être utilisés sous réserve de l'approbation, des autorités compétentes chargées des AMM.

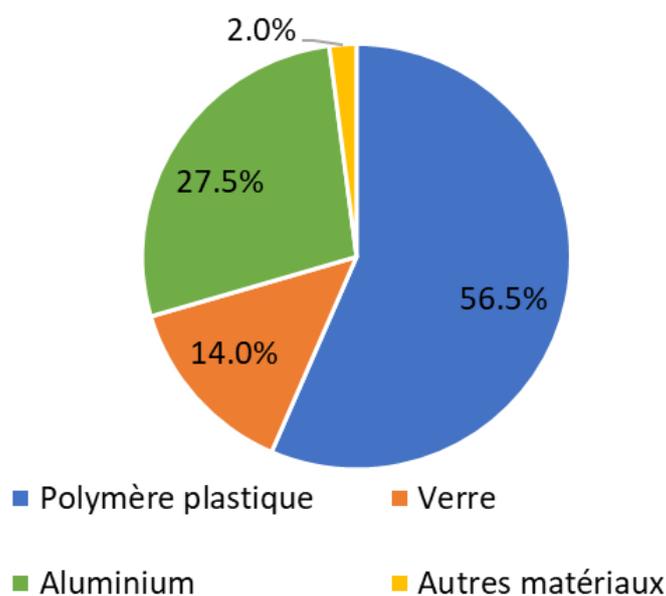


Figure 10 Répartition du matériau utilisé pour la fabrication du conditionnement primaire des médicaments

Verre

Le verre est le matériau le plus inerte et le plus imperméable. Le chapitre 3.2.1. de la *Ph. Eur.* définit différents types de verres (I, II et III) (Tableau V) (131). La classification du type de verre dépend de leur résistance hydrolytique qui est la propension du verre à libérer des substances minérales solubles dans le liquide en contact avec la surface interne du récipient. Le type de verre influence son utilisation. Par exemple, le verre de type III est un verre calcosodique avec une résistance hydrolytique modérée, son utilisation est limitée aux préparations qui ne sont pas destinées à une administration parentérale.

Tableau V Classification des verres à usage pharmaceutique (131)

Type de verre	Composition	Résistance hydrolytique	Utilisation
I	Verre neutre	Haute	La plupart des préparations
II	Verre calcosodique avec traitement de surface	Haute	La plupart des préparations aqueuses acides et neutres
III	Verre calcosodique	Modérée	Préparations non destinées à l'administration parentérale

Le verre peut également être de couleur ambrée pour améliorer la photostabilité du contenu. Cette coloration est obtenue par l'addition d'oxydes de métaux (132). Toujours dans le chapitre 3.2.1. "Récipients en verre à usage pharmaceutique", la *Ph. Eur.* définit précisément le récipient en verre coloré. Ce verre est obtenu par addition d'oxyde métallique. Si ce verre n'est pas utilisé pour l'administration parentérale, la transmission spectrale est limitée à un maximum de 10 % à toute longueur d'onde de 290 à 450 nm. Si le récipient en verre coloré est utilisé pour une préparation parentérale, cette limite varie en fonction du volume du récipient et de son système de fermeture (131).

Les récipients en verre présentent plusieurs problèmes. Leur résistance aux contraintes mécaniques et leur résistance superficielle à l'abrasion sont limitées, ce qui en fait un matériau très fragile en plus d'être encombrant. Le verre entraîne également des phénomènes de délamination et de lixiviation avec libération éventuelle d'éléments comme le potassium (133). Pour ces raisons, le verre est de plus en plus remplacé par le plastique dans les emballages pharmaceutiques.

Plastique

Dans la *Ph. Eur.*, deux chapitres sont consacrés aux récipients en plastique. Le chapitre 3.2.2 « Récipients et fermetures en plastique à usage pharmaceutique » (119) contient une sous-section apportant des précisions sur les récipients en plastique pour solutions aqueuses pour perfusions. Les récipients en plastique pour les solutions aqueuses pour perfusion sont des poches ou des bouteilles auxquels un set de perfusion peut être connecté. Ces récipients doivent pouvoir être stérilisés et imperméables aux micro-organismes après fermeture (120).

La *Ph. Eur.* décrit certains des matériaux polymères autorisés pour la fabrication de récipients pharmaceutiques :

- Les polyoléfines, obtenues par polymérisation de l'éthylène ou du propylène ou par copolymérisation de ces derniers avec au maximum de 25 % d'homologues supérieurs (C₄ à C₁₀), d'acides carboxyliques ou d'esters (134).
- Le polyéthylène, obtenu par polymérisation de l'éthylène sous haute pression en présence d'oxygène ou d'initiateurs de formation de radicaux libres servant de catalyseur (135,136).
- Le polypropylène, un homopolymère du propylène ou un copolymère de propylène avec au maximum 25 % d'éthylène ou d'un mélange (alliage) de polypropylène avec au maximum 25 % de polyéthylène (137).
- Le poly(éthylène-acétate de vinyle), obtenu par copolymérisation d'éthylène et d'acétate de vinyle (138).
- Le poly(chlorure de vinyle), constitué d'un ou plusieurs poly(chlorure de vinyle/acétate de vinyle) ou d'un mélange de poly(chlorure de vinyle) et de poly(acétate de vinyle) ou de poly(chlorure de vinyle) (139,140).
- Le poly(téréphtalate d'éthylène), obtenu par polymérisation de l'acide téréphtalique ou du téréphtalate de diméthyle avec l'éthylène glycol (141).

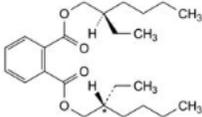
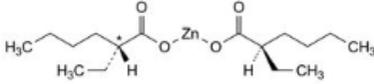
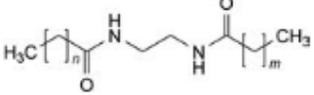
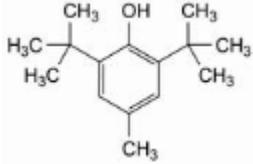
Ces plastiques peuvent être utilisés avec ou sans additifs susceptibles de modifier leur flexibilité, leur malléabilité ou leur durabilité et/ou d'affecter leur stabilité (Tableau VI). Les additifs pour plastique peuvent être rangés dans différentes catégories en fonction de leur utilité (142) :

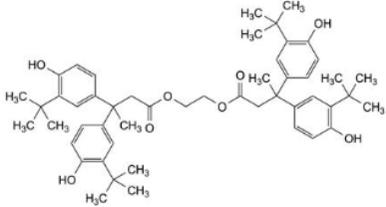
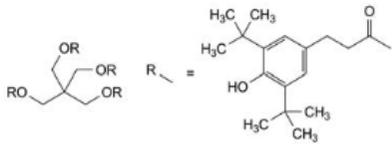
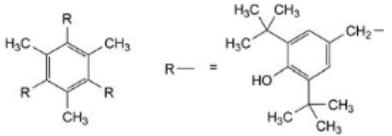
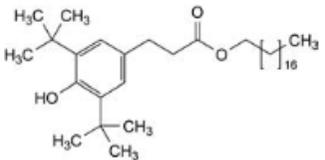
- Les stabilisants retardent le processus de dégradation du plastique en les protégeant contre l'oxydation (antioxydants), les rayonnements UV ou la température (stabilisants thermiques) ;
- Les lubrifiants permettent de réduire la friction lors des processus de fabrication (friction entre le polymère et les infrastructures métalliques, ou entre les molécules propres du polymère pour en améliorer l'écoulement) ;
- Les plastifiants améliorent les propriétés mécaniques (résistance aux chocs) ;
- Les pigments modifient l'aspect visuel du polymère ;
- Certains additifs modifient les propriétés de surfaces (agents antistatiques).

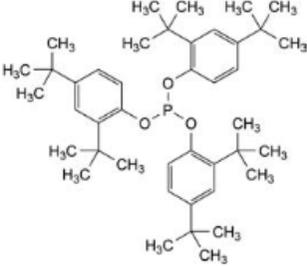
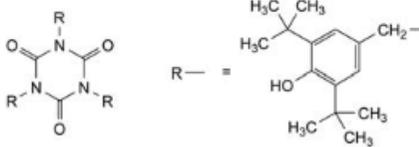
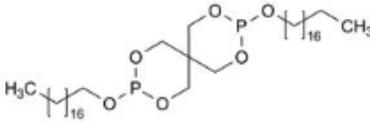
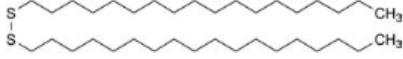
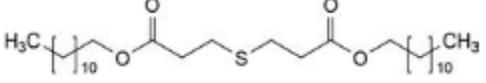
Emballages multicouches

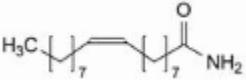
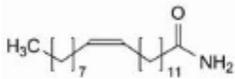
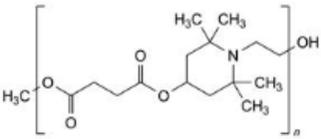
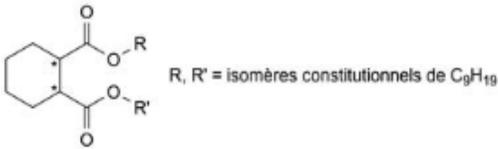
Les emballages multicouches améliorent également les propriétés des matériaux d'emballage. Ils sont constitués d'une couche interne inerte en contact avec les aliments ou les médicaments, d'une couche intermédiaire adhésive et d'une couche externe qui doit offrir une stabilité mécanique et une imprimabilité. Ils combinent les avantages de chaque monocouche en termes d'amélioration des propriétés de barrière, d'intégrité mécanique et de propriétés fonctionnelles (133).

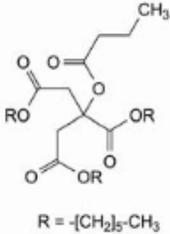
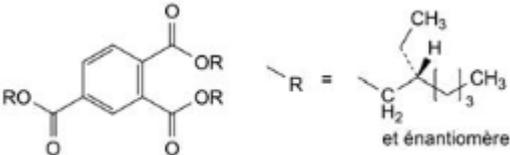
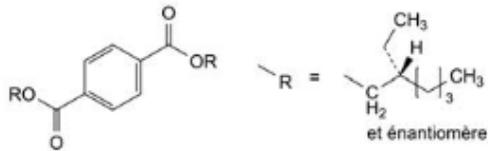
Tableau VI Additifs pour plastiques décrits par la *Ph. Eur* (143)

Nom	Structure chimique	Utilisation
Phtalate de di-2-éthylhexyle (Ou DiEthylHexyl Phthalate (DEHP))		Plastifiant
Octanoate de zinc		Catalyseur
N,N'-diacétyléthylènediamines		Agent blanchissant
Huile de soja époxydée		Plastifiant et agent stabilisant
Huile de lin époxydée		Lubrifiant et agent stabilisant
Bleu outremer		Pigment
Butylhydroxytoluène		Agent stabilisant (antioxydant)

<p>Di[3,3-di[3-(1,1-diméthyléthyl)-4-hydroxyphényl]butanoate] d'éthylène</p>		<p>Agent stabilisant (thermique)</p>
<p>Tétrakis[3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)propionate] de pentaérythrityle</p>		<p>Agent stabilisant (antioxydant)</p>
<p>4,4',4''-(2,4,6-triméthylbenzène- 1,3,5-triyltrisméthylène)tris[2,6-bis(1,1- diméthyléthyl)phénol]</p>		<p>Agent stabilisant (antioxydant)</p>
<p>3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)propionate d'octadécyle</p>		<p>Agent stabilisant (antioxydant)</p>

<p>Phosphite de tris[2,4-bis(1,1-diméthyléthyl)phényle]</p>		<p>Agent stabilisant (antioxydant)</p>
<p>1,3,5-tris(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)-s-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione</p>		<p>Agent stabilisant (antioxydant)</p>
<p>2,2'-bis(octadécyloxy)-5,5'-spirobi[1,3,2-dioxaphosphinane]</p>		<p>Agent stabilisant (thermique)</p>
<p>Disulfure de dioctadécyle</p>		<p>Agent stabilisant (antioxydant)</p>
<p>3,3'-thiodipropanoate de didodécyle</p>		<p>Agent stabilisant (antioxydant)</p>
<p>“Additif pour plastique 18” : Mélange de 7 composants correspondant aux produits de réaction du phosphonite de di-tert-butyle avec du trichlorure hosphoreux, avec du 1,1'-biphényle et du 2,4-di-tert-butylphénol</p>		

Acide stéarique		Agent de polymérisation
Oléamide		Lubrifiant
Erucamide		Lubrifiant
Copolymère de succinate de diméthyle et de (4-hydroxy-2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl) éthanol		Agent stabilisant (antioxydant)
« Additif pour plastique 23 » : mélange de 2,2'-[(dioctylstannylène)bis(thio)]-diacétate de di(isooctyle) et de 2,2',2''-[(monoocylstannylidyne)-tris(thio)]triacétate de tri(isooctyle)		
Ester diisononylique de l'acide cyclohexane-1,2-dicarboxylique		Plastifiant

<p>Citrate de butyryle tri-n-hexyle</p>	 <p>R = -(CH₂)₅-CH₃</p>	<p>Plastifiant</p>
<p>Trimellitate de tris(2-éthylhexyle)</p>	 <p>et énantiomère</p>	<p>Plastifiant</p>
<p>Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle)</p>	 <p>et énantiomère</p>	<p>Plastifiant</p>

2.2.3. Interactions contenu-contenant

Les interactions contenu-contenant peuvent être divisées en quatre catégories principales : adsorption, absorption, perméation et libération (Fig. 11).

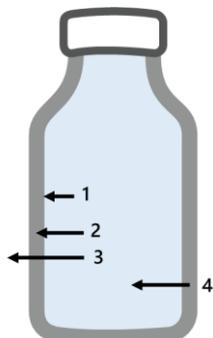


Figure 11 Schéma des différents phénomènes d'interaction contenu-contenant : 1. Adsorption, 2. Absorption 3. Perméation, 4. Libération

Adsorption

L'adsorption est une interaction de surface saturable avec une cinétique rapide. Elle est influencée par la surface de contact et l'affinité entre le liquide et le solide. En 2008, Adams *et al.* ont montré que la solution pour perfusion de voriconazole, un médicament antifongique à large spectre utilisé dans le traitement des infections fongiques invasives, s'adsorbait sur une poche en chlorure de polyvinyle (PVC) après 21 jours de stockage à 4 °C ou à température ambiante. Les phénomènes d'adsorption sur le sac PVC augmentait avec la température, et avec la quantité de formes non ionisées, elles-mêmes liées au pH de la solution et au pKa du PA (144).

Absorption

Le second phénomène de type sorption est l'absorption. Contrairement au phénomène d'adsorption, l'absorption n'est pas une interaction de surface et n'est pas non plus une interaction saturable. Cette fois, la molécule pénètre dans le plastique. Ce phénomène se produit souvent avec les benzodiazépines en solution aqueuse stockée dans des poches de perfusion en PVC. En 1981, Illum et Bundgaard ont montré que l'absorption générerait une perte de 60 % de diazépam dans une solution saline après 8 heures de stockage à 22 °C dans une poche en PVC de 100 mL (145).

Perméation

Si la molécule traverse tout le plastique et s'évapore, l'interaction est appelée perméation et conduit à la perte du migrant dans l'environnement. Cela est le cas des solutions de trinitrine stockées dans des sacs de perfusion en PVC (146,147).

Libération

La dernière catégorie d'interactions contenant/contenu est la libération. Cet événement se produit lorsque le récipient libère une molécule à l'intérieur de la solution contenue. Comme mentionné précédemment, le DEHP, un plastifiant utilisé pour améliorer les propriétés mécaniques des poches ou des tubes en PVC, est souvent libéré après un contact avec des surfactants ou un agent huileux. Le DEHP n'est pas chimiquement lié au PVC ce qui rend possible sa migration. En 2004, Takehisa *et al.* ont étudié le comportement de libération du DEHP à partir de tubes en PVC en utilisant une solution aqueuse de polysorbate 80. Ils ont conclu que la libération du DEHP augmente avec la température et la vitesse de circulation de la solution à l'intérieur des tubes (148). Les poches de perfusion multicouches peuvent libérer d'autres plastifiants tels que d'autres molécules de la famille des « phtalates » comme le dibuthylphtalate et le diéthylphtalate ou le caprolactame (149).

La *Ph. Eur.* précise que le contenant choisi doit éviter toute interaction contenu-contenant. Ainsi, de nombreux tests sont décrits pour vérifier l'absence d'interaction entre le contenu et le contenant. Parmi ces tests, on retrouve la vérification de l'absence de changements des caractéristiques physiques du conditionnement, la détection de la variation du pH, des tests chimiques et, le cas échéant, des tests biologiques.

De nos jours, de nombreuses innovations ont été développées, notamment dans le domaine de l'alimentation, pour améliorer les propriétés des emballages. Parmi ces innovations, les surfaces nanostructurées actives sont étudiées pour améliorer la conservation des aliments. Ces innovations pourraient être une source d'inspiration dans le domaine pharmaceutique pour améliorer la stabilité des médicaments.

CHAPITRE 3

3. Surfaces nanostructurées

Les nanoparticules sont définies par la norme ISO/TS 80004-2:2015 comme étant des nano-objets dont au moins une des trois dimensions se situe à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire de 0,2 à 100 nm et dont les propriétés sont liées à leur taille (150). Il existe différents types de nanoparticules qui peuvent être regroupées en deux catégories : les nanoparticules organiques (graphène, nanoliposomes, ...) et les nanoparticules inorganiques (nanoparticules métalliques, nanoparticules d'oxyde de métaux, ...) (151). Les nanoparticules peuvent être incorporées ou dispersées, au sein d'un polymère ou tout autre matériau solide multiphasé. Cela permet de modifier les propriétés des matériaux en formant des structures nanocomposites (152). Les nanoparticules peuvent, également, être déposées à la surface de matériau pour former des surfaces nanostructurées (153). Les termes « surfaces nanostructurées » ou « nanorevêtements » désignent des revêtements comprenant des nano-objets (nanofibres, nanotubes) ou réfèrent à l'ajout de nanoparticules organiques ou inorganiques à la surface ou à l'intérieur d'un revêtement (154). La notion de « nanorevêtement » peut également désigner un film ultrafin, de l'ordre de 1,0 à 2,0 nm (155) souvent constitués de polymère. Les surfaces nanostructurées peuvent être obtenues par plusieurs méthodes décrites ci-après. Le nom des méthodes est donné en anglais et en français dans le titre, puis seul le terme le plus usuel est employé par la suite.

3.1. Recouvrement par trempage (*dip coating*)

Le trempage est la méthode de nanostructuration la plus simple et la plus pratique dans le domaine de la santé et de l'alimentation. Le substrat est simplement trempé dans une solution ou une suspension qui contient, entre autres, des nanoparticules. Le substrat, une fois nanostructuré, est ensuite séché. Grâce à ce procédé, le nanorevêtement se forme spontanément sur les surfaces par adsorption des molécules sur le substrat. On parle de SAM pour monocouches auto-assemblées ou *self-assembled monolayer* (156). C'est une méthode avantageuse car simple et ne nécessitant ni équipement spécialisé, ni apport d'énergie (157).

3.2. Recouvrement par pulvérisation (*spray coating*)

Le revêtement par pulvérisation est un autre moyen très simple de recouvrir une surface. Le concept est similaire à celui d'une bombe de peinture. Le revêtement est projeté sur la surface à nanostructurer. On distingue les méthodes de pulvérisation « thermiques » et « non thermiques ». Le *flame spraying* est largement étudié dans les domaines de la santé et de l'alimentation. Cette méthode de pulvérisation consiste à chauffer la matière première, puis à propulser les particules fondues sur le substrat à l'aide d'un jet. Après refroidissement, les particules déposées forment le revêtement. A l'opposé, il existe également des méthodes de pulvérisation « non thermiques » : comme le spray cinétique ou l'électrospray (158).

3.2.1. Projection à chaud (*Flame spraying*)

Le *flame spraying* ou « pulvérisation à chaud » est la technique historique dans laquelle la chaleur est obtenue par la combustion de gaz. La projection du revêtement est due à l'expansion du gaz. De cette méthode découlent les suivantes : la pulvérisation d'oxy-combustible à grande vitesse (*High-Velocity Oxygen-Fuel Spraying*) (HVOF) et la pulvérisation d'air-combustible à grande vitesse (*High-Velocity Air-Fuel Spraying*) (HVAF). Ces sont des techniques très similaires. L'oxygène, ou l'air, est brûlé avec des gaz combustibles dans une chambre de combustion. La combustion augmente la pression du mélange, qui est ensuite éjecté, par une buse de petit diamètre, en un flux de gaz continu. Le procédé HVOF a été adapté pour déposer des nanoparticules en remplaçant le matériau d'alimentation en poudre par une suspension de nanoparticules. Ce procédé est appelé pulvérisation d'oxy-combustible à grande vitesse de suspension/solution (*Suspension/Solution High-Velocity Oxy-Fuel Spraying*) (Fig.12) (159).

3.2.2. Projection de plasma (*Plasma spray*)

Dans cette technique, les plasmas sont obtenus par des arcs à courant continu ou par décharge de radiofréquence. Cette méthode est utilisée pour des particules dont la taille est comprise entre 10 et 100 μm . La projection de plasma en suspension (SPS) et la projection de plasma précurseur de solution (SPPS) sont des techniques dérivées du *plasma spray*, adaptées au dépôt de nanoparticules. Dans le cas de la SPS, le liquide de la suspension s'évapore en vol, les particules fondent et s'agglomèrent avant d'impacter la surface. Dans la technique SPPS, les gouttelettes de solution précurseur doivent d'abord précipiter par chauffage pour former les particules qui vont impacter la surface (160) (Fig. 12).

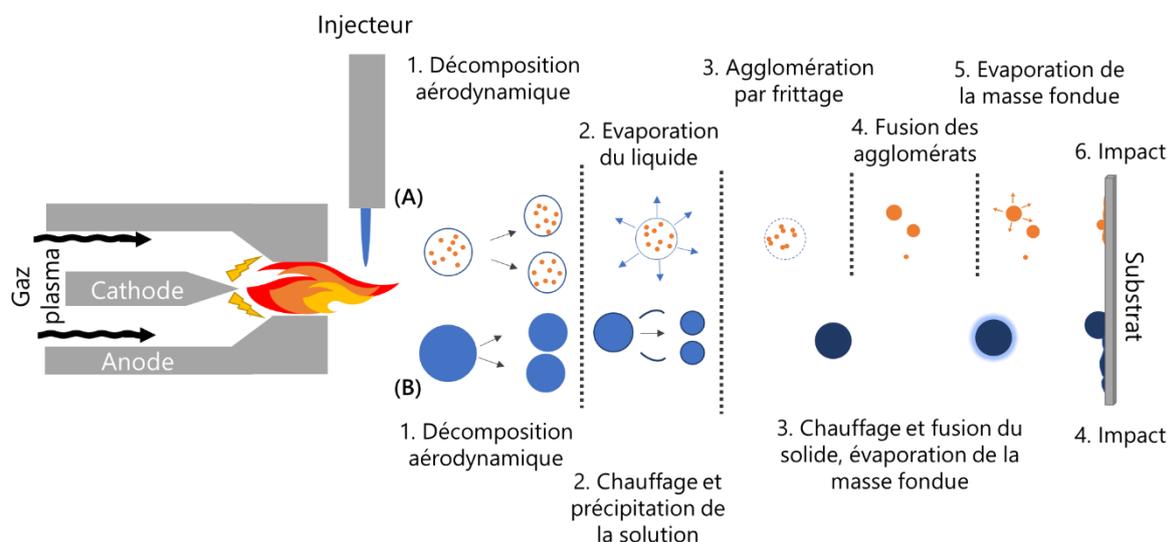


Figure 12 Schéma du fonctionnement du procédé de pulvérisation à chaud d'oxy-combustible à grande vitesse de suspension (A) et solution (B) (inspiré par (159) et (161)).

La pulvérisation par plasma peut également se faire à basse pression ou sous vide. Ces conditions permettent de réduire les interactions entre les particules et l'environnement, ce qui augmente la pureté du revêtement déposé.

3.2.3. Pulvérisation cinétique ou à froid (*kinetic or cold spraying*)

Cette technique utilise des gaz sous pression (azote, hélium), légèrement chauffés, pour augmenter leur vitesse. Puis le gaz est projeté avec une solution, une suspension ou une poudre contenant les nanoparticules à travers une buse de Laval pour augmenter encore la vitesse et atteindre une vitesse supersonique. Ce procédé peut être utilisé sous haute ou basse pression. La pression a un impact sur les caractéristiques du revêtement, par exemple, l'efficacité du dépôt diminue avec la pression (158,162).

3.2.4. Électrospray (*electrospraying*)

L'électrospray est une technique basée sur l'action d'un champ électrique sur une goutte de liquide (Fig. 13). Une haute tension est appliquée entre deux électrodes. La force électrostatique induite atomise le liquide en fines gouttelettes. Le solvant s'évapore pendant le vol des gouttelettes vers l'électrode. Cette technique permet la production de nanoparticules et l'encapsulation de composés dans des nanoparticules. Les nanoparticules formées sont ensuite projetées et adhèrent à la surface (163).

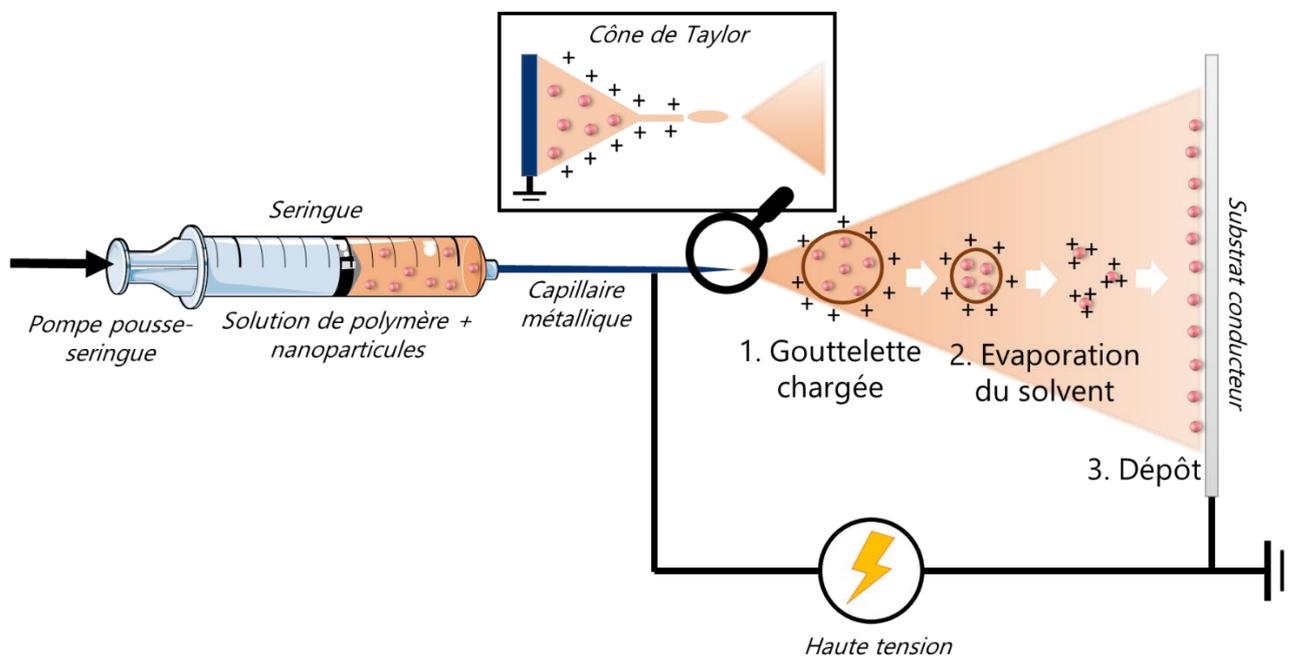


Figure 13 Schéma du fonctionnement de l'électrospray (inspiré par (164))

3.3.Revêtement par centrifugation (*Spin coating*)

Dans le procédé de *spin coating*, les nanofilms sont fabriqués à partir d'une solution ou d'une suspension en éliminant le solvant par centrifugation à grande vitesse. La solution ou la suspension peut contenir des nanoparticules (165). Cette technique est divisée en 3 étapes : la préparation de la solution, le *spin coating* et le recuit. L'étape de *spin coating* proprement dite commence par le dépôt du matériau de revêtement au centre de la surface du substrat. Le support est ensuite mis en rotation à grande vitesse pour étaler le matériau de revêtement grâce à la force centrifuge. Le recuit consiste à chauffer le substrat juste après le dépôt du revêtement car une température plus élevée favorise l'évaporation du solvant.

Cette technique simple permet de produire des films reproductibles ultrafins. L'épaisseur du film dépend principalement de la vitesse de rotation, de la concentration et de la viscosité de la solution de revêtement, la température peut également être un facteur déterminant affectant le résultat (166–168).

Electrofilage (electrospinning)

L'électrofilage permet la formation de nanofibres souvent à partir de polymères. Il est également possible d'ajouter des nanoparticules préalablement synthétisées dans le mélange qui sera déposé par électrofilage (169). Expérimentalement, une solution ou une masse fondue de polymère est pressée à travers une aiguille puis calcinée. La solution ou la masse fondue peut également être déposée sur des fils, des cylindres, etc. La différence entre le *spin coating* et l'électrofilage réside dans l'utilisation d'un fort champ électrique à haute tension entre le polymère et le substrat. Ce champ électrique forme de longues nanofibres à partir de gouttes de polymère (170).

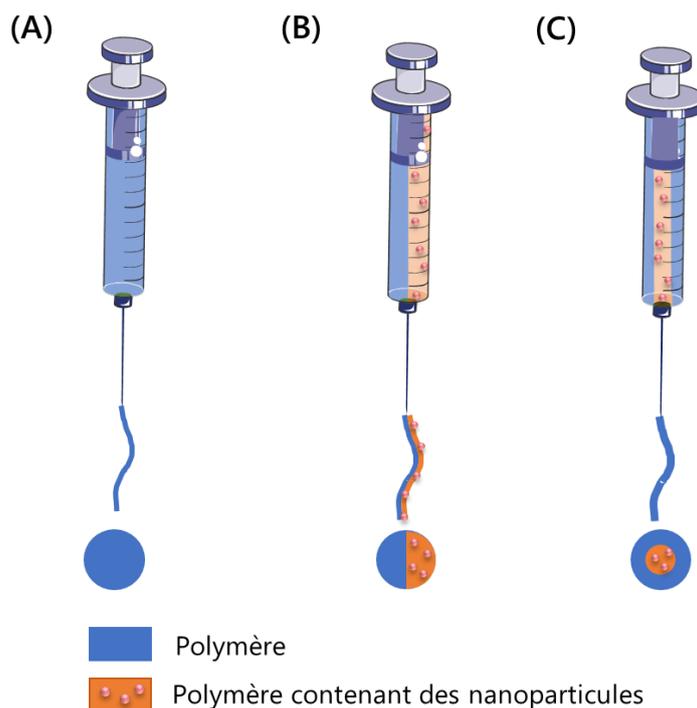


Figure 14 Schéma de l'électrofilage conventionnel (A), *side-by-side* (B) et co-axial (C)

Le procédé d'électrofilage permet de réaliser des nanostructures plus complexes en traitant simultanément plusieurs fluides : il s'agit des procédés à double ou à trois fluides. L'électrofilage à deux fluides comprend d'une part l'électrofilage « coaxial » et d'autre part l'électrofilage « côte à côte » ou « *side by side* » (Fig. 14). Les différentes catégories dépendent de l'organisation spatiale des fluides avant leur passage dans l'aiguille. Le procédé le plus utilisé semble être l'électrofilage coaxial, qui produit une nanostructure cœur-coquille (171). Les procédés à trois fluides sont divisés en quatre catégories regroupant les différentes possibilités de mélange entre les procédés *side-by-side* et coaxial : le procédé tri-axial (trois couches organisées de manière coaxiale), le procédé coaxial avec un noyau côte à côte, le procédé *side-by-side* avec un côté coaxial et le procédé tri-couche parallèle côte à côte.

Les méthodes de revêtement par trempage, pulvérisation et centrifugation sont également utilisées pour la mise en place des méthodes couches par couche et sol-gel.

3.4. Couche par couche (*Layer-by-layer*)

Cette technique est basée sur le recouvrement d'une surface en utilisant, alternativement, des polyélectrolytes chargés positivement et négativement (Fig. 15). Plus généralement, ce procédé comprend l'adsorption séquentielle de molécules complémentaires sur la surface d'un substrat. Entre chaque étape du dépôt, le substrat est souvent rincé pour éviter toute contamination croisée. Les caractéristiques du revêtement sont contrôlées par la composition de la solution/suspension. Les facteurs clés sont la concentration, la force ionique ou le pH. Les paramètres du processus (température, temps et conditions de séchage) affectent également la composition, l'épaisseur ou également la topographie du revêtement.

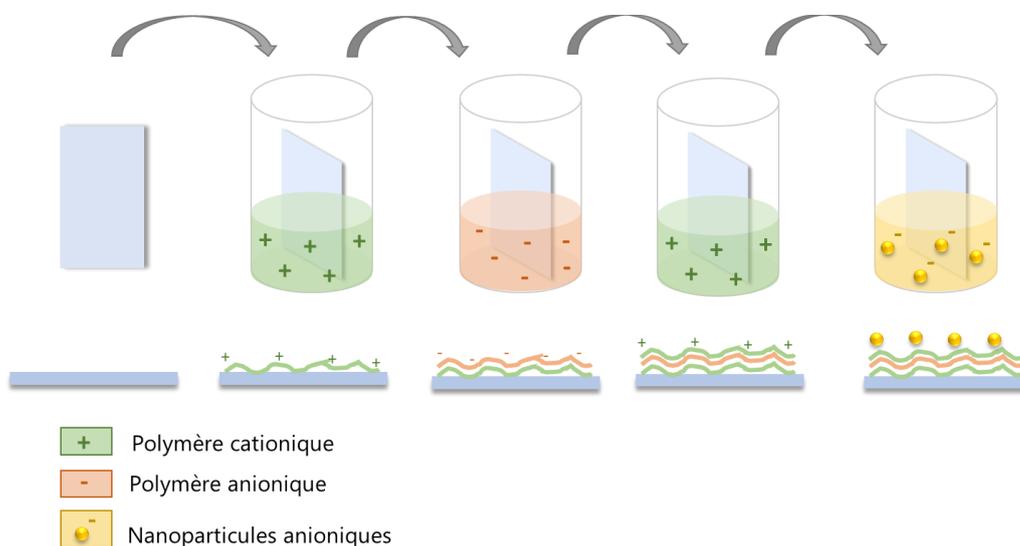


Figure 15 Schéma d'un protocole de nanostructuration par méthode de trempage *layer by layer*

C'est un procédé facile et peu coûteux pour obtenir un revêtement homogène et prévisible sur une large gamme de surfaces. Il existe également de nombreuses possibilités concernant les molécules déposées comme les nanoparticules (172), les nanosphères (173), *etc.* Ces éléments sont ajoutés lors d'une ou plusieurs étapes de dépôt. De plus, le revêtement couche par couche n'est pas limité aux interactions électrostatiques, mais de nombreux autres types non électrostatiques pourraient être utilisés pour assembler les couches entre elles. Dans cette méthode polyvalente, les dépôts peuvent être réalisés par cinq catégories principales: immersion, rotation (*spin coating*), pulvérisation, entraînement électromagnétique et assemblage assisté par fluide (174,175).

3.5. Sol-Gel

Les revêtements dérivés de la solution-gélification, ou sol-gel, nécessite un sol qui est une suspension de particules colloïdales dans un liquide. La taille de ces particules varie de 1 nm à 1 μm , lorsque le sol contient des nanoparticules, il est appelé nanosol (176). La stabilité du sol résulte de l'équilibre entre les forces à courte portée entre les particules et la diffusion de ces mêmes particules par mouvement Brownien. Une modification de cet équilibre, conduit à la gélification. Un gel est composé d'un squelette solide qui contient une phase liquide. Ce gel résulte de la polymérisation du composé de départ après hydrolyse. Cette réaction se produit dans un solvant qui est souvent un alcool organique. Les autres composés permettent de classer les méthodes de traitement des sol-gels en procédés aqueux, alcooliques ou sans hydrolyse. Ils sont également divisés en alcoxydes ou non alcoxydes en fonction des précurseurs. Les précurseurs non alcoxydes sont des sels métalliques qui peuvent facilement être transformés en leurs oxydes et qui sont solubles dans les solvants organiques. Les précurseurs d'alcoxydes sont de préférence des alcoxydes métalliques (177).

Le gel peut être utilisé pour réaliser des nanorevêtements. Le processus commence par la préparation du sol qui est ensuite exposé à l'eau pour être hydrolysé. L'hydrolyse conduit à la formation d'hydroxydes ou d'oxydes hydratés qui débute la gélification. Le revêtement est déposé sur le substrat à l'état de gel puis séché (178).

Il existe plusieurs techniques de revêtement sol-gel. La première, la plus simple, est le recouvrement par trempage. Elle comprend 4 étapes : l'immersion, le dépôt, le drainage et l'évaporation. Si l'objet à revêtir est plat, le *spin-coating* peut également être utilisé (167). Ce procédé comprend également 4 étapes. Tout d'abord, un excès de liquide est appliqué sur le substrat. Ensuite, le liquide est étalé par centrifugation. Après cela, l'excès de liquide se détache sur les extrémités. La dernière étape est toujours l'évaporation, qui débute et dure tout au long du processus (179). Enfin, le nanorevêtement fabriqué par sol-gel peut être pulvérisé (180).

3.6. Dépôt électrochimique - Galvanisation (*Electroplating*)

La galvanisation, également connue sous le nom d'électrodéposition galvanique, est une technique de revêtement dans laquelle un métal ou un alliage est déposé à la surface d'un substrat. Les métaux sont d'abord nettoyés pour activer la surface de l'électrode. Ensuite, le substrat est trempé dans un récipient contenant une solution aqueuse d'électrolytes avec les ions métalliques à déposer. Certaines nanoparticules peuvent également être ajoutées dans le bain de placage pour former un nanocomposite à la surface du substrat (181). Le substrat sur lequel le film sera déposé constitue l'électrode de travail. Une seconde électrode, ou contre-électrode, est nécessaire pour fermer le circuit. Cette contre-électrode peut être du même métal que celui qui sera déposé. Enfin, la cellule de travail est placée dans un champ électrique avec un contrôle du potentiel ou du courant. Le potentiel permet un processus de réduction/dépôt plus rapide que le processus inverse de dissolution.

Le processus de dépôt compte 4 étapes (Fig. 16) :

1. Les ions métalliques sont hydratés ; ils ne peuvent pas être réduits.
2. La convection du liquide déplace les ions métalliques.
3. La couche hydrodynamique est la couche proche de l'électrode de travail (0,05-3 mm) ; les ions métalliques s'y déplacent par diffusion (couche de diffusion 1-100 μm). Cette couche de diffusion résulte de la réduction continue des ions métalliques.
4. Ces ions sont d'abord adsorbés à la surface de l'électrode puis sont réduits par les électrons de l'électrode.

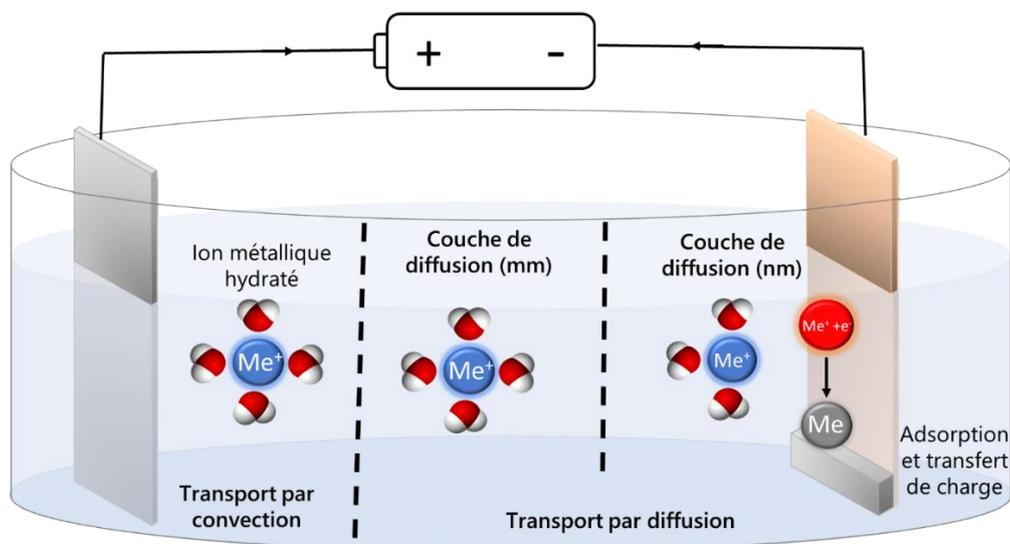


Figure 16 Schéma des 4 étapes du processus de galvanisation (inspiré par (182)).

Cette méthode permet le revêtement d'un seul métal ou d'un alliage selon les espèces élémentaires en solution. Les substrats peuvent également être recouverts de plusieurs métaux ou nanoparticules en utilisant le dépôt multicouche (182). L'épaisseur et la morphologie du film dépendent de plusieurs paramètres dont la nature des nanoparticules déposées. Les nanoparticules ont une charge de surface qui conduit à la présence d'un potentiel zêta. Ce potentiel zêta va avoir un impact sur le pH optimal de dépôt. Le pH a un impact également sur le niveau d'impuretés et les contraintes résiduelles du revêtement. Il existe également une température optimale du bain pour le dépôt de nanoparticules. Cette température est la température la plus élevée possible sans générer une réduction de la capacité d'absorption des nanoparticules. La concentration des particules, leur type, leur densité et la fréquence du courant ainsi que la vitesse d'agitation doivent également être optimisés (183).

3.7. Moulage par solvant (*Solvent casting*)

Certains revêtements nanostructurés se présentent directement sous la forme d'un film plastique à l'intérieur desquels les nanoparticules sont immobilisées. La méthode de *solvent casting* repose sur l'emploi de polymères qui doivent présenter 3 propriétés fondamentales : le polymère doit être soluble dans l'eau ou dans un solvant volatil, le polymère doit pouvoir former une solution stable avec une viscosité raisonnable et former un film homogène pouvant être décollé de son support. Des additifs peuvent être ajoutés dans la solution afin de permettre au polymère de satisfaire à ces exigences. Pour former un recouvrement nanostructuré, la méthode de moulage par solvant se déroule ensuite en 4 étapes principales (Fig. 17). Tout d'abord les solutions contenant le/les polymères et celles contenant les nanoparticules sont mélangées. La solution obtenue est ensuite versée dans un moule puis mise à incuber pour permettre à l'eau ou au solvant volatil de s'évaporer. Le film obtenu est ensuite lavé et séché, puis démoulé de son support (184).

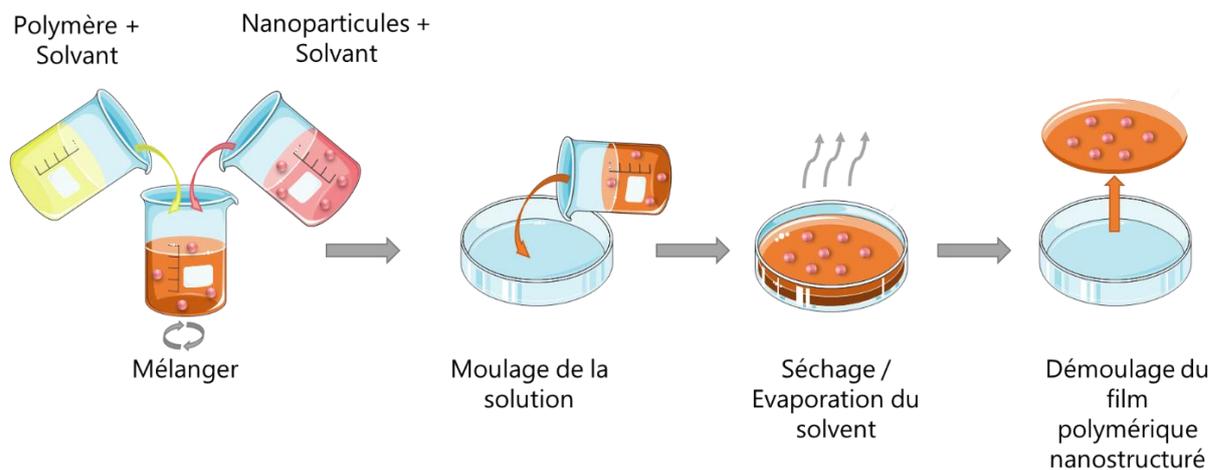


Figure 17 Schéma des 4 étapes du processus de *solvent casting*

Les différentes méthodes décrites ci-dessus ainsi que leurs avantages et inconvénients sont résumés dans le tableau VII.

Tableau VII Avantages et inconvénients des différentes méthodes de nanostructuration

Méthodes	Avantages	Inconvénients	Ref.
Trempage	<ul style="list-style-type: none"> • Simple • Revêtement de presque tous types de surfaces • Revêtement extrêmement uniforme • Pas d'équipement spécialisé nécessaire • Possibilité d'automatisation 	<ul style="list-style-type: none"> • Beaucoup d'interventions manuelles • Faible adhérence • Chronophage (Equilibre d'absorption) 	(185,185–189)
Revêtement par spray	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité de revêtement de substrat en 3D • Dépôt plus rapide et plus lisse que par la méthode de trempage • Film plus fin 	<ul style="list-style-type: none"> • Haute température donc méthodes limitées au dépôt de matériaux ayant la capacité de fondre sans subir de décomposition 	(162,190,191)
Couche-par-couche	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle de l'épaisseur, de la composition et de la structure • Incorporation de molécules qui pourront être libérées • Plusieurs modes de dépôt possibles 		(173,192)
Sol-Gel	<ul style="list-style-type: none"> • Gel/enrobage pur et uniforme • Condition chimique douce • Contrôle de la chimie uniquement • Plusieurs modes de dépôt possibles • Peu coûteux 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque de fissuration des films dont l'épaisseur dépasse 400 nm • Limitée aux nanoparticules d'alcoxydes ou d'oxydes métalliques • Si recouvrement par trempage : Répartition inégale du revêtement (bords et côtés) 	(193,194)

Revêtement par centrifugation	<ul style="list-style-type: none"> • Facile à utiliser • Rapide 	<ul style="list-style-type: none"> • Limité aux petits substrats plans • Revêtement non homogène • Nécessite un équipement spécialisé 	
<i>Electrospinning</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fabrication de nanofibres • Traitement simultané de plusieurs fluides • Facilité de transfert d'échelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Ne peut pas être appliqué pour tous types de revêtement 	(195)
Galvanisation	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle exact de l'épaisseur du dépôt • Composition et uniformité bien contrôlées • Pas de nécessité de haute température • Utilisé à l'échelle industrielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Limité au dépôt sur métaux uniquement • Impact écologique négatif 	(196)
Moulage par solvant (<i>Solvent casting</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Répartition uniforme de l'épaisseur • Pureté optique maximale • Excellente planéité et stabilité dimensionnelle 	<ul style="list-style-type: none"> • Nécessité de film comestibles si directement déposé sur des fruits 	(197,198)

La méthode de trempage ressort comme étant le procédé de nanostructuration le plus largement utilisé. En effet, cette méthode est simple à mettre en œuvre, rentable et adaptée à l'échelle du laboratoire. Le passage à l'échelle industrielle générera de nouvelles préoccupations pouvant remettre en question le choix de la nanostructuration par trempage.

Les conditionnements pharmaceutiques peuvent adopter des formes 3D larges et complexes. Ces formes seront plus difficiles à nanostructurer que les feuilles ou les petits morceaux de matériaux souvent utilisés comme modèle à l'échelle de la recherche. La complexification des surfaces à recouvrir constitue donc un premier obstacle. Dans ce cas, le trempage et la pulvérisation seront plus adaptés que le procédé de filage qui est une méthode qui se limite aux surfaces planes. De plus, l'industrialisation implique la production rapide d'une grande quantité de produit. Il est à noter que le procédé de pulvérisation est plus rapide que le trempage dans le cadre d'un dépôt couche par couche. La pulvérisation permet un dépôt de couche en quelques secondes contre plusieurs minutes dans le cas du trempage. La différence est due au temps nécessaire pour atteindre l'équilibre d'adsorption pour chaque étape de revêtement dans le processus de trempage (199).

La vitesse de production n'est pas le seul paramètre qui influence le choix du procédé de revêtement. La méthode choisie aura également un impact sur la stabilité et l'homogénéité du revêtement. La stabilité du revêtement dépend de la force de la liaison entre les nanoparticules et la surface qui joue sur la libération de molécules. Cette libération peut être souhaitée, pour libérer un médicament ou un conservateur par exemple (173), ou non. La libération de nanoparticules dans l'organisme à partir d'un dispositif médical ou d'un aliment peut également s'avérer toxique (200) ; les procédés de nanorevêtement doivent garantir la sécurité des utilisateurs.

La nanostructuration est de plus en plus étudiée dans le domaine alimentaire, notamment pour améliorer la durée de conservation des aliments (201). Ainsi, de nouveaux emballages sont développés pour améliorer la durée de conservation des aliments et sont appelés "emballages actifs" (202). Ces emballages peuvent être obtenus grâce à l'utilisation de nanomatériaux (203). Ce savoir-faire pourrait éventuellement être transposé pour augmenter la stabilité des PA.

CHAPITRE 4

4. Solutions innovantes pour améliorer la conservation des médicaments

L'emballage actif est défini comme un emballage dans lequel des composants sont inclus, à l'intérieur ou à la surface du matériau le constituant, pour améliorer ses performances. Un tel conditionnement améliore la durée de conservation de la substance contenue. Cette action peut être obtenue par l'ajout de piègeurs d'oxygène (204), de régulateurs d'humidité ou d'agents antimicrobiens ou antioxydants (205). Les emballages intelligents, quant à eux, peuvent détecter les changements environnementaux et informer les utilisateurs tout en améliorant la durée de conservation des produits. Certains emballages intelligents intègrent des indicateurs de détérioration ou de fraîcheur des aliments. La différence entre un emballage intelligent et un emballage actif réside donc dans la capacité du premier à enregistrer les informations recueillies et à les communiquer aux consommateurs (202). L'une des solutions pour obtenir un emballage actif ou intelligent est l'ajout de nanoparticules à la surface ou à l'intérieur d'un emballage pour obtenir des surfaces nanostructurées actives.

4.1. Emballage actif

L'emballage actif est défini dans le domaine alimentaire par le règlement européen n° 450/2009 comme un emballage avec " des composants délibérément incorporés qui libéreraient ou absorberaient des substances dans, ou à partir de, la denrée alimentaire emballée ou de l'environnement entourant la denrée alimentaire " (206). Ils sont de plus en plus étudiés dans l'alimentation pour améliorer la durée de conservation, et pour maintenir la qualité des produits. Ce sujet suscite un grand enthousiasme dans la communauté scientifique. En effet, en août 2022, les termes "*active packaging*" et "*food*" ont conduit à 5 188 résultats dans la base de données Web of Science® dont plus de la moitié a été écrite au cours des 5 dernières années.

Les emballages actifs peuvent être classés en deux catégories en fonction de leur mécanisme d'action qui peut reposer soit sur un système de piégeage soit sur un système de libération (207). Le tableau VIII donne une vue d'ensemble des différentes stratégies d'emballage actif étudiées dans l'alimentation et des revues associées.

Tableau VIII Stratégies d'emballage actif étudiées dans les aliments, des exemples d'agents actifs et les revues associées

Stratégies d'emballage actif étudiées dans l'alimentation	Exemples d'agents actifs	Ref.
Systèmes de piégeage actifs (Absorbent)		
Piégeurs de dioxygène	<p>Piégeurs métalliques : Poudre ou sel de fer, oxyde ferreux, métaux du groupe du platine.</p> <p>Piégeurs organiques ou hydrocarbures insaturés : Acide ascorbique et ses sels, tocophérol, hydroquinone.</p> <p>Piégeurs inorganiques : Sulfite, thiosulfate, dioxyde de titane.</p> <p>Polymères : Résine d'oxydoréduction, complexe métallique polymère.</p> <p>Enzymes : Glucose oxydase, laccase, éthanol oxydase.</p> <p>Micro-organismes : Levures immobilisées dans de la cire, micro-organismes aérobies.</p> <p>Film nanoactif : Nanoparticules de montmorillonite, nanoparticules de fer ou de métal.</p>	(204,208)
Absorbent d'humidité	<p>Absorbent organiques : Fructose, sorbitol, cellulose et leurs dérivés.</p> <p>Absorbent inorganiques : Chlorure de calcium et de potassium, gel de silice, bentonite.</p> <p>Polymères : Copolymères d'amidon, alcool polyvinylique, résine absorbante.</p>	(209)

Absorbants d'éthylène	<p>Absorbants d'éthylène à base de silicate : Aéolite, pierre d'Oya japonaise, cristobalite. (210–212)</p> <p>Absorbants régénérables : Propylène glycol, hexylène glycol, phényméthylsilicone.</p> <p>Oxydants catalytiques : Permanganate de potassium, dichromate de potassium, palladium.</p> <p>Diènes ou triènes déficients en électrons : Benzène, pyridines, diazines triazines.</p> <p>Nanomatériaux : Nanoparticules d'argent, d'oxyde de titane et de palladium.</p> <p>Système de blocage commercial : 1-méthylcyclopropène, thiosulfate d'argent, aminoéthoxyvinylglycine.</p>
--------------------------	---

Systèmes de libération active (Émetteur)

Libération d'antioxydants	<p>Antioxydants synthétiques : BHA, BHT, TBHQ (tert-butylhydroquinone). (213–215)</p> <p>Acides organiques : Acide sorbique, ascorbique, citrique.</p> <p>Antioxydants naturels : Composés phénoliques, acide ascorbique, α-Tocophérol, thymol.</p> <p>Extraits végétaux : Romarin, thé vert, agrumes.</p> <p>Enzymes : Lysozyme, lactoferrine.</p> <p>Autres : EDTA.</p>
Huiles essentielles (Ou leurs principaux composants)	<p>Composés chimiques : Terpènes (phénols, flavonoïdes, flavanols), hydrocarbures (aliphatiques, alcanes et aromatiques). (216,217)</p> <p>Huiles essentielles : Origan, romarin, clou de girofle, coriandre, cannelle, thym.</p>

Peptides antimicrobiens bactériens	Naturels : Bactériocines (nisine, pédiocine, lactocine, entérocinés) Synthétiques	(218)
------------------------------------	--	-------

Nanostructurations	Nanoparticules : Métalliques (Ag, Au, Cu), oxydes métalliques (TiO ₂ , ZnO, MgO). Nanofibres électrofilées avec des agents antimicrobiens et/ou antioxydants. Films bionanocomposites : Nano-argiles (nanomatériau de montmorillonite), nanocristaux (amidon, cellulose, chitine). Nanoencapsulation de composés antimicrobiens et/ou antioxydants.	(215,219–222)
--------------------	---	---------------

Les systèmes de piégeage actif regroupent les systèmes d'élimination des composés indésirables tels que l'oxygène, le dioxyde de carbone, l'éthylène (gaz catalyseur de la maturation des fruits), ou l'humidité. La réduction du pourcentage de dioxygène dans l'atmosphère conduit à une augmentation de la durée de conservation des produits en limitant les phénomènes d'oxydation (223) et en réduisant le développement microbologique (224). La réduction de l'humidité minimise les phénomènes d'hydrolyse, et également le développement microbologique (209). Les agents absorbants se présentent souvent sous la forme de sachets, de films ou de morceaux de tissu. Les emballages actifs peuvent également agir en améliorant les propriétés de barrière du matériau d'emballage. Cette barrière active diminue, ou empêche la perméation du dioxygène et de l'humidité de l'environnement à l'intérieur de l'emballage (210–212).

La composition de l'atmosphère à l'intérieur de l'emballage peut également être contrôlée pour améliorer la durée de vie du produit. Certaines huiles et aliments frais sont déjà stockés dans des emballages à atmosphère modifiée avec diverses combinaisons de CO₂, O₂, N₂ et d'air ou sous vide (225–227). Les atmosphères modifiées comprennent également des atmosphères modifiées sèches dans lesquelles l'air humide a été extrait. De nos jours, on retrouve déjà des médicaments conservés sous atmosphère modifiée inerte. De l'azote peut être ajouté dans les conditionnements de solutions injectables ou de poudres pour solution injectable. Cela est le cas, par exemple, dans certains kits radiopharmaceutiques (228–230).

Les autres emballages actifs sont obtenus par l'incorporation de substances actives telles que des antioxydants ou des antimicrobiens à la surface ou à l'intérieur de l'emballage. Il s'agit souvent de tirer profit des conservateurs tout en minimisant leurs effets indésirables. Cela peut être réalisé en immobilisant des conservateurs à la surface de l'emballage. Cette immobilisation permet de profiter de leur activité antimicrobienne et/ou antibactérienne sans les ingérer et réduit ainsi le risque d'effets secondaires. Les emballages actifs antioxydants et antibactériens peuvent être classés en fonction de trois mécanismes d'action. Tout d'abord, l'activité antioxydante ou antibactérienne peut être *in situ* et correspond à un phénomène de surface ou de contact. Ensuite, les composés antioxydants ou antibactériens peuvent être libérés. Cette libération peut également être contrôlée pour correspondre à la cinétique de détérioration des aliments (231). Plusieurs techniques ont permis le développement de matériaux actifs comme le revêtement d'un composé actif à la surface d'un polymère ou son incorporation directe dans la matrice polymère. Les composés actifs peuvent être des antioxydants synthétiques ou naturels (213–215), des huiles essentielles (216,217), des peptides ou enzymes antimicrobiens synthétisés par de bactéries (218) ou des nanoparticules, des nanofibres ou des nanocomposites (201,219–221) (Tableau VIII). Un emballage actif peut également être obtenu en utilisant des polymères bioactifs comme matériau d'emballage, tel le chitosane qui présente une activité antimicrobienne intrinsèque (215). Certains de ces emballages actifs sont déjà disponibles sur le marché (232).

4.2. Exemples d'emballages nanostructurés actifs

Dans le cadre de la conservation des aliments, comme pour celle des médicaments, les propriétés antioxydantes et antimicrobiennes présentent également un intérêt dans la conservation. De ce fait, plusieurs emballages nanostructurés aux propriétés antioxydantes et/ou antimicrobiennes sont à l'étude (Tableau IX).

Tableau IX Emballages actifs nanostructurés développés dans le domaine alimentaire

Activité	Nanostructuration	Surface nanostructurée	Méthode de recouvrement	Ref.
Activités antibactérienne et antioxydante	Chitosane à faible viscosité et huiles de girofle ou d'argan	Films d'acide polylactique (PLA)	<i>Electrospinning</i>	(195)
(1) Améliore la durée de conservation des fruits (2) Antimicrobien (moisissure)	Complexes métallo-organiques de l'acide tannique et des ions ferriques	Mandarines et fraises	<i>Spray-coating</i>	(233)
(1) Améliore la durée de conservation des fruits (prévient la perte de masse et préserve la texture)	Nanofibres de cellulose magnétiques	Chitosane	<i>Solvent casting</i>	(234)
Antioxydant	Nanoparticules de sélénium	Matière plastique flexible multicouche	Adhésif polyuréthane à base d'eau	(235)
(1) Barrière à l'oxygène (2) Transparence	Nanoplaque de phosphate d' α -zirconium	Film en polyéthylène téréphtalate (PET)	Trempe couche par couche	(236)
(1) Barrière à l'oxygène (2) Transparence (lumière et radiofréquence)	Nanofibres de cellulose Nanofibres de chitine	Film en PET	Assemblage couche par couche par pulvérisation	(237)

Barrière à l'oxygène	Oxyde de graphène fonctionnalisé	Substrat flexible en polyéthylène	Assemblage couche par couche assisté par pulvérisation	(238)
(1) Diminution de la perméabilité à la vapeur d'eau (2) Activité antimicrobienne	Nanoparticules de dioxyde de titane	Fromage coagulé au lait écrémé acide	Trempage	(185)
Activité antimicrobienne	Nanoparticules d'argent	Poivrons	Trempage	(186)
(1) Résistance aux UV (2) Barrière (oxygène, vapeur d'eau) (3) Transparence (4) Activité antibactérienne	Nanoparticules de ZnO	Films en chitosane - acétate de cellulose phtalate	<i>Solvent casting</i>	(197)
Activité antimicrobienne	Nanocomposite carraghénane/nanoparticules d'argent/Laponite	Film de polypropylène modifié en surface par plasma d'oxygène	<i>Solvent casting</i>	(198)

L'activité antioxydante des emballages nanostructurés actifs peut être due à l'ajout de molécules ou de nanoparticules antioxydantes à l'intérieur ou à la surface de l'emballage. Parmi les molécules utilisées on retrouve des composés antioxydants pouvant provenir d'huiles naturelles. Par exemple, en 2018, Munteanu *et al.* ont utilisé la méthode de dépôt par électrofilage coaxial pour recouvrir des films d'acide polylactique avec du chitosane à haute ou basse viscosité et des huiles essentielles de clou de girofle ou d'argan. Les principaux composés des huiles de girofle ou d'argan sont respectivement l'eugénol et les acylglycérols. L'électrofilage coaxial a permis l'encapsulation d'huiles essentielles actives dans le chitosane pendant le dépôt. En fonction de la viscosité du chitosane, les nanostructurations résultantes n'étaient pas les mêmes. Lors de l'utilisation de chitosane à haute viscosité, des nanofibres ont été obtenues, alors que l'utilisation du chitosane basse viscosité a conduit à l'obtention de nanoparticules. Les propriétés des films d'acide polylactique nanostructurés obtenus étaient fonction du nanorevêtement. En fonction des cas, l'activité prépondérante pouvait être soit l'activité antibactérienne soit l'activité antioxydante (195).

Ghosh et son équipe ont également eu recours à du chitosane pour former leur nanorevêtement. Le nanorevêtement mis au point était composé, dans ce cas, de nanofibres magnétiques de cellulose (mgCNF) dispersées dans du chitosane. Les mgCNF sont fabriquées à partir de nanofibres de cellulose dispersée dans l'eau, dans laquelle ont été préalablement ajoutés du FeCl_2 et du FeCl_3 . La dimension finale des mgCNF variait de 20 à 50 nm. Les mgCNF présentent une meilleure stabilité thermique que les nanofibres de cellulose. Elles restent stables à des températures de 30 à 700 °C, les rendant compatibles avec les températures utilisées lors de la stérilisation des aliments. Les mgCNF présentent également de meilleures propriétés mécaniques. Leur résistance à la traction est de $57,86 \pm 14$ contre $6,27 \pm 07$ MPa pour les nanofibres de cellulose, et un module d'Young (ou module d'élasticité) largement supérieur, $2348,52 \pm 276$ MPa contre $462,36 \pm 64$ MPa. Les nanorevêtements ont été déposés sur des tranches d'ananas stockées dans des conditions normales de température et de pression. Après 12 jours, les tranches de fruits enrobées restantes représentaient 67 % de la fraction de poids d'origine, contre 30 % pour les témoins. Le nanorevêtement a également contribué à préserver la texture des ananas coupés par rapport aux échantillons témoins (de 0,61 à 0,80 N de forces de pénétration requises par rapport à 0,50 N) (234).

L'activité antioxydante des emballages actifs peut également être due à l'ajout de nanoparticules inorganiques possédant un antioxydant intrinsèque. C'est le cas des nanoparticules de sélénium (SeNP). Ver *et al.* ont évalué l'activité antioxydante des SeNP pour leur propriété de piègeur de radicaux libres. Pour cela ils ont réalisé sur ces nanoparticules des tests d'évaluation de la capacité de réduction de radicaux libres en ayant notamment recours à la méthode de réduction du 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl en 1,1-diphényl-2-picrylhydrazine. Les SeNP ont été fondues avec un adhésif polyuréthane à base d'eau et immobilisées à la surface de sacs plastiques multicouches. La structure obtenue était la suivante : [PET – adhésif - polyéthylène basse densité]. L'activité antioxydante du plastique nanostructuré a ensuite été évaluée. Il a été conclu que les sacs plastiques multicouches présentaient effectivement une activité antioxydante. En parallèle, des études de migration de nanoparticules ont été menées, afin de s'assurer de l'absence de libération de nanoparticule de l'emballage vers son contenu. Pour cela, des milieux simulant des milieux alimentaires d'une part et des noisettes d'autre part ont été conservés dans ces sacs plastiques multicouches. Après 10 jours de tests de migration à 60 °C, aucune libération de SeNP n'a été observée (235).

La nanostructuration peut être déposée directement à la surface de l'objet à conserver. Dans le domaine alimentaire, cette méthode est particulièrement intéressante pour former des revêtements comestibles. Ainsi, Park *et al.* ont développé un nanorevêtement composé de complexes organométalliques supramoléculaires d'acide tannique et d'ions ferriques. Une solution aqueuse d'acide tannique et d'ions ferriques a été pulvérisée pendant 5 secondes sur des mandarines et des fraises. Cela a permis d'obtenir un nanorevêtement homogène de 5 nm d'épaisseur. Ce nanorevêtement, comestible, n'altérait ni le goût ni la texture des fruits, et permettait d'améliorer leur durée de conservation. Après 28 jours de stockage à 25 °C, 27% des mandarines non enrobées étaient pourries et couvertes de moisissures. *A contrario*, aucune des mandarines enrobées n'était gâtée. Concernant les fraises, après 58 heures de stockage à 25 °C, 56,3 % des fraises enrobées étaient encore comestibles (absence d'oxydation et de moisissure). C'est neuf fois supérieur aux fraises non enrobées pour lesquelles seulement 6,3 % étaient encore mangeables (233).

L'activité antioxydante peut également résulter d'une plus grande capacité du conditionnement à limiter la perméation de l'oxygène et de la vapeur d'eau atmosphérique. En 2018, Han *et al* ont recouvert un film de PET à l'aide d'une méthode de trempage couche par couche pour réaliser un assemblage à quatre couches de polyélectrolytes et de nanoplaques de phosphate d' α -zirconium. Le diamètre et l'épaisseur de la nanoplaque de phosphate d' α -zirconium sont respectivement de 500-600 nm et de 15-20 nm. Une fois nanostructuré, le taux de transmission d'oxygène du film PET était indétectable alors qu'il était de $57,0 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h})$ avant traitement. Le taux de transmission de la vapeur d'eau a, en parallèle, chuté de 9,97 à $8,45 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h})$ (236).

Kim et son équipe ont également travaillé sur le PET. Ils l'ont recouvert de nanofibres de cellulose ($478,7 \pm 229,8 \text{ nm}$ de longueur et $23,0 \pm 4,1 \text{ nm}$ de largeur) et de nanofibres de chitine ($80,9 \pm 86,0 \text{ nm}$ de longueur et $30,8 \pm 9,0 \text{ nm}$ de largeur) par une méthode de pulvérisation couche par couche. Le film nanostructuré a présenté des propriétés de barrière à l'oxygène, la nanostructuration permettait de diminuer le taux de transmission de l'oxygène du PET de 38,28 à $0,51 \text{ mL}/(\text{m}^2 \cdot \text{jour})$. Le film nanostructuré était également transparent à la lumière visible et aux radiofréquences (237).

Les possibilités de nanostructuration ne se limitent pas au PET, d'autres films plastiques peuvent aussi être recouverts. Nous pouvons citer Heo et ses collaborateurs qui ont travaillé sur un substrat de polyéthylène flexible. Ils l'ont recouvert d'oxyde de graphène (d'une épaisseur de 0,7 à 1,3 nm) dont certains portaient des fonctions amines chargées positivement. Ils ont eu recours à une méthode d'autoassemblage couche par couche au cours de laquelle les différentes couches étaient pulvérisées à la surface du substrat. Le substrat original ne possédait pas de propriétés intrinsèques de barrière aux gaz (taux de transmission de l'oxygène de $3511,5 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{jour})$). Après le nanorevêtement avec 20 couches d'oxyde de graphène alternatif et d'oxyde de graphène à charge positive, le taux de transmission de l'oxygène est tombé à $1149 \text{ cm}^3/(\text{m}^2 \cdot \text{jour})$ (238).

En 2019, Indumathi *et al.* ont développé des films de chitosane et d'acétate phtalate de cellulose incorporant des nanoparticules d'oxyde de zinc. Ces films étaient biodégradables et présentaient des propriétés optiques (film transparent avec protection contre les UV), de traction et de rigidité intéressantes pour être utilisées comme emballage. Ces films possédaient également des propriétés barrière contre l'oxygène et la vapeur d'eau et une activité antibactérienne contre *S. aureus* et *E. coli*. Des raisins noirs frais ont été stockés soit dans le film nanostructuré à base de chitosane, d'acétate phtalate de cellulose et de nanoparticules d'oxyde de zinc, soit à l'air libre, soit dans un emballage commercial en polyéthylène. Après trois jours, les fruits stockés à l'air libre et dans du polyéthylène commercial ont commencé à pourrir. En comparaison, les premières modifications de l'aspect des raisins conservés dans le film nanostructuré ne sont apparues qu'après 7 jours (197).

Dans le domaine alimentaire, les nanorevêtements sont très souvent utilisés pour ajouter une activité antibactérienne au substrat nanostructuré. Les nanoparticules d'argent (AgNPs) sont utilisées depuis longtemps pour leur activité antibactérienne et leur forte activité anti-film contre de nombreuses souches bactériennes, y compris les plus résistantes (239). De plus, l'activité antimicrobienne multi-cibles des AgNPs entraîne un faible risque de développement de résistance bactérienne (240). Les mêmes propriétés sont également présentées par d'autres métaux ou oxydes métalliques comme les nanoparticules de TiO₂ ou Ag₂O (241).

Youssef et son équipe ont travaillé avec des nanoparticules de dioxyde de titane en utilisant la méthode sol-gel. Ils ont développé leur propre matériau bionanocomposite composé de chitosane, d'alcool polyvinylique et de glycérol dans lequel les nanoparticules de dioxyde de titane ont été ajoutées pour obtenir une suspension. Un fromage a été enduit par trempage dans cette suspension. Après séchage, la suspension bionanocomposite a formé un film qui a entouré les morceaux de fromage. Les nanoparticules ont apporté une amélioration de la perméabilité à la vapeur d'eau, et des propriétés antimicrobiennes contre différentes souches bactériennes pathogènes à Gram négatif et positif, principalement *Staphylococcus aureus* et *Yersinia enterocolitica*, sans interférer avec les populations bactériennes naturellement présentes dans le fromage (185).

Cette inhibition de la croissance des pathogènes microbiens a également été obtenue par Saravanakumar *et al.* sur des poivrons. L'équipe a synthétisé des AgNP à partir d'extraits de pédicelles de *Diospyros kaki L* par bio-réduction des ions d'argent. Les AgNP ont été lyophilisées et utilisées pour former des glycérosomes à base de nanoparticules d'argent-polyvinylpyrrolidone par addition de polyvinylpyrrolidone et de glycérol sous agitation. Des morceaux de poivron ont été directement plongés dans cette solution et séchés. Après 12 jours de conservation à 15 °C, le nombre total de bactéries présentes sur les poivrons non traités est de 923,08 CFU.g⁻¹ contre 599,03 CFU.g⁻¹ pour les poivrons recouverts avec les AgNP. Il en est de même pour le nombre total de champignon qui est de 1438,78 CFU.g⁻¹ en l'absence de traitement contre 596,92 CFU.g⁻¹ en présence du revêtement. Par ailleurs, le fait de recouvrir les poivrons avec le revêtement contenant les AgNP n'affecte ni leur couleur, ni leur texture (186).

Les AgNP peuvent être mises non pas directement sur le légume, mais à la surface du film plastique utilisé pour la fabrication des emballages. En 2019, Vishnuvarthanan et Rajeswari ont fabriqué un nanocomposite de carraghénane comprenant de la laponite (une nano-argile) et des nanoparticules d'argent. Ce nanocomposite a été déposé sur un film de polypropylène ayant déjà subi un traitement au plasma d'oxygène afin de permettre sa nanostructuration. Les propriétés de barrière contre l'oxygène et la vapeur d'eau augmentent avec le pourcentage de laponite, permettant ainsi de lutter à la fois contre les phénomènes d'oxydation mais également de limiter la croissance bactérienne. Les films ont montré des activités antibactériennes contre *S. aureus* et *E. coli* grâce à la présence des AgNP (198).

4.3. Emballages intelligents

L'EFSA définit les matériaux d'emballage intelligents dans le domaine alimentaire comme des "matériaux et objets qui contrôlent l'état des aliments emballés ou l'environnement entourant les aliments" (242). Ainsi, l'emballage intelligent n'agit pas directement sur l'aliment ou son environnement pour en augmenter la stabilité, mais rend leur contrôle possible grâce à cinq fonctions : la surveillance, la détection, l'enregistrement, le suivi et la communication (243). Il informe les consommateurs sur la qualité des aliments en utilisant trois méthodes : les indicateurs, les capteurs ou les supports de données (Fig. 18).

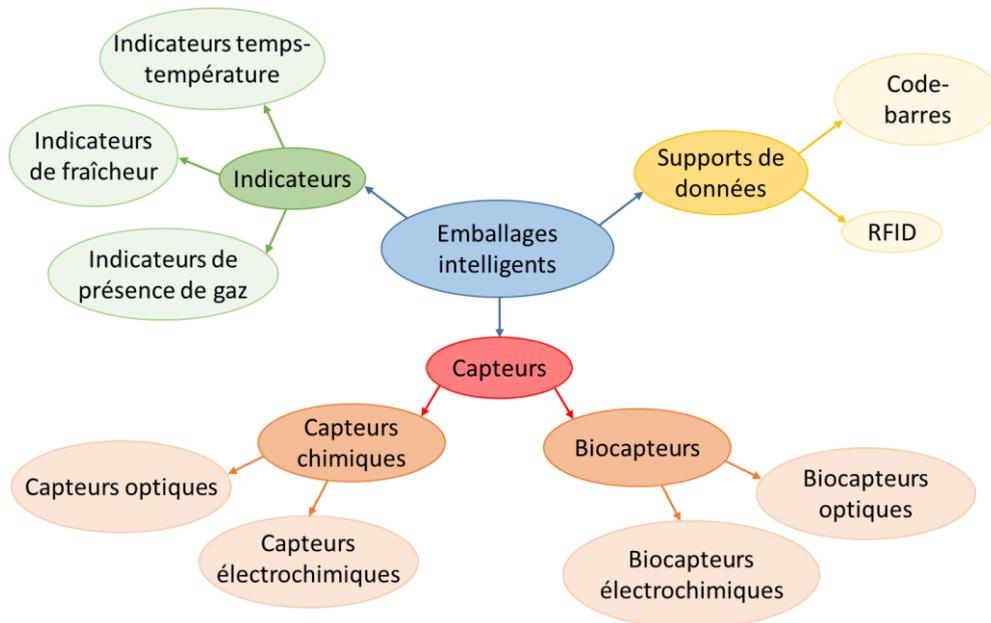


Figure 18 Différentes catégories d'emballages intelligents (244)

Les indicateurs peuvent détecter la modification de l'environnement et la communiquer de manière qualitative ou semi-quantitative souvent par un changement visuel (232). Le changement de couleur de l'indicateur est principalement dû à la présence de colorants redox colorimétriques ou à des réactions enzymatiques (245). Les indicateurs sont divisés en trois catégories : les indicateurs temps-température, les indicateurs de fraîcheur et les indicateurs de la présence/la composition des gaz. Les indicateurs temps-température suivent la température de stockage selon deux sous-catégories. Les indicateurs de température critique indiquent l'exposition de l'aliment à une température ayant un impact sur sa qualité (246). Les indicateurs d'historique complet ou partiel enregistrent le profil de température tout au long de la chaîne d'approvisionnement alimentaire (247). Ces systèmes peuvent être utilisés pour contrôler le processus de pasteurisation et de stérilisation ou pour s'assurer du bon respect de la chaîne du froid. Les indicateurs de fraîcheur surveillent les changements de pH, dont les variations peuvent être induites par la croissance de micro-organismes (248). Enfin, les indicateurs de la présence/la composition des gaz monitorent les variations des concentrations de dioxyde de carbone, de dioxygène ou d'autres gaz, notamment dans les emballages sous atmosphère modifiée. Le taux d'humidité relative, liée à la présence de vapeur d'eau dans le conditionnement, peut également être communiqué par ces indicateurs (247).

Un capteur est un dispositif fournissant des signaux quantitatifs après la mesure de paramètres chimiques, biologiques ou physiques. Les capteurs sont divisés en trois parties. Le récepteur permet la détection et la quantification des analytes chimiques. Le transducteur convertit le changement détecté en un signal destiné à l'indicateur, qui permet d'afficher l'information. Les capteurs peuvent être des capteurs chimiques ou des biocapteurs (232). Ces deux types de capteurs sont, eux-mêmes, subdivisés en capteurs électrochimiques ou optiques. Cette séparation repose sur le mécanisme d'action du capteur qui peut être basé soit sur des réactions d'oxydoréduction en surface d'une électrode soit sur des signaux optiques (couleur, fluorescence ou chimiluminescence) (245) (Fig. 18). Le capteur comestible est le dernier concept à être étudié actuellement. A titre d'exemple les anthocyanines sont extraites de plantes, de fruits ou de légumes comme le chou rouge. Ce sont des colorants naturels déjà utilisés en alimentaire. Elle sont étudiées, de nos jours, comme potentiels indicateurs colorés de pH, une fois déposées sur des films ou des membranes comestibles fabriqués à partir d'amidon de maïs (249).

Les supports de données stockent et communiquent des informations, ce qui en fait un élément de première importance en tant que support à la traçabilité. Ils se divisent en code-barres ou code-barres à deux dimensions (QR code et Data Matrix) et en système d'identification par radiofréquence (RFID) (244). Les supports de données, notamment les codes-barres, sont imprimés depuis longtemps sur les emballages alimentaires et les médicaments.

De nombreux emballages intelligents équipés d'indicateurs sont déjà disponibles sur le marché, mais principalement en dehors de l'Europe, contrairement aux capteurs qui sont, quant à eux, principalement à un stade de développement.

4.4.Exemples d'emballages nanostructurés intelligents

Tout comme pour les emballages actifs, les emballages intelligents peuvent être obtenus grâce à l'ajout de nanoparticules.

En 2019 Zhai et son équipe se sont intéressés aux AgNP, non pas pour leur propriété antibactérienne, mais comme capteur colorimétrique du sulfure d'hydrogène (H₂S) pour suivre en temps réel l'altération de viandes. Des AgNP recouvertes de gomme gellane ont été développées. L'argent se lie de façon spécifique au sulfure d'hydrogène pour former du sulfure d'argent, cette réaction est associée à un changement de couleur allant du jaune à l'incolore permettant un suivi visuel (250).

Les AgNP peuvent donc contribuer à la détection d'espèces chimiques mais également la détection de bactéries. Ainsi, Zheng *et al.*, ont eu recours à des AgNP couplées à des nanobâtonnets (*nanorods*) d'or pour former une structure cœur d'argent coquille d'or. Ils ont utilisé les propriétés optiques des nanocristaux plasmoniques pour développer un indicateur temps-température permettant de suivre la contamination microbienne des denrées périssables par un suivi coloré allant du vert au rouge (251).

Les nanoparticules peuvent également être utilisées pour le suivi des gaz. Mills *et al.*, ont développé un film plastique intelligent contenant un indicateur de dioxygène. Ce film est composé de nanoparticules TiO₂ hydrophiles ayant une surface spécifique élevée (Aeroxide® TiO₂ P 25) (photo catalyseur semi-conducteur) enrobant du bleu de méthylène, un colorant redox, et de dithiothréitol utilisé comme donneur d'électron sacrificiel (252).

Les nanoparticules peuvent également être utilisées pour le suivi du pH. Ma et son équipe, ont développé un film à base de poly(alcool vinylique), de nanoparticules chitosane et d'extraits de mûre. Ce film permet le suivi des variations de pH allant de 1 à 13 grâce à une réponse colorée. Il a pu être testé en condition réelle de conservation de poissons, et a montré l'évolution de sa couleur du rouge vers le vert avec l'évolution de la détérioration du poisson (253).

Il faut également noter qu'un emballage peut également être « combiné », c'est-à-dire actif et intelligent à la fois, on parle alors de packaging « *smart* ».

Ainsi, en 2019, Zhang et al., ont développé un film d'emballage multifonction possédant à la fois des propriétés de conditionnement actif (propriété antioxydante, propriété de capture de l'éthylène, propriété antimicrobienne, propriété de barrière contre la vapeur d'eau et les lumières visible et UV) et des propriétés de conditionnement intelligent (sensibilité au pH). Ce film était composé de chitosane, de nanoparticules de TiO₂ et d'un extrait de pelure de prune noire. Les propriétés du film étaient principalement dues à la présence de cet extrait, un composé riche en anthocyanines et en composés phénoliques. Les propriétés mécanique et physique du film étaient davantage liées à la présence des nanoparticules de TiO₂ (254).

CHAPITRE 5

5. Regard pharmaceutique

5.1. Besoin et opportunités

Le début de l'utilisation des emballages nanostructurés actifs et intelligents dans l'alimentation peut laisser présager leur possible utilisation en pharmacie. Si certains seront par nature inutiles dans le domaine pharmaceutique, tels que les piègeurs d'éthylène, d'autres pourraient cependant présenter un intérêt à être transposés dans le domaine pharmaceutique. Certaines des méthodes de conservation susmentionnées sont d'ailleurs déjà retrouvées dans des médicaments commercialisés comme l'emploi de poches de perfusion multicouches (149). De l'azote est également ajouté dans l'emballage de certaines solutions ou poudres pour produits injectables (228–230) leur conférant ainsi une atmosphère modifiée plus inerte et diminuant les phénomènes d'oxydation. Les emballages actifs sont également présents sur le marché pharmaceutique : nous pouvons citer ici les capsules d'oméprazole (Mopral®) commercialisées dans un flacon multidose en polyéthylène haute densité comportant une capsule déshydratante à l'intérieur de son bouchon (255).

Parmi les emballages pouvant présenter un intérêt dans le milieu pharmaceutique, on retrouve les emballages permettant une libération lente et contrôlée des conservateurs (214). Une libération des conservateurs selon la même cinétique que celle de dégradation du PA pourrait aider à réduire la quantité initiale de conservateurs incorporés. Cette réduction peut permettre de rester en-dessous du seuil de concentration auquel les excipients présentent des effets indésirables (64) et, ainsi, réduire la quantité de conservateurs administrés aux patients, sans pour autant affecter la stabilité du produit. De plus, les emballages actifs, avec une activité antioxydante ou antibactérienne *in situ*, fournissent uniquement une activité de surface sans libération de composé. Ce type de conditionnement pourrait permettre de réduire à zéro la quantité de conservateurs libérée dans le médicament et donc ingérée par les patients.

Les emballages intelligents peuvent eux aussi être bénéfiques notamment pour la traçabilité des médicaments. Aujourd'hui, tous les emballages secondaires des médicaments comportent un code-barres à deux dimensions, de type Data Matrix, assurant leur traçabilité. Le Data Matrix rend théoriquement tous les emballages de médicaments actuellement sur le marché « intelligents » en leur permettant de communiquer des informations telles qu'un numéro de lot ou une date de péremption. Leur exploitation pourrait aller plus loin en utilisant des indicateurs ou des capteurs. Les indicateurs temps-température pourraient enregistrer le changement de température ou indiquer une exposition à des températures critiques (256). Ces indicateurs ajoutés à la surface de l'emballage secondaire pourraient aider les pharmaciens à mieux contrôler la chaîne du froid, comme pour des produits tel que l'insuline. Des indicateurs de fraîcheur, qui surveillent l'apparition d'une altération microbienne (248), pourraient également être ajoutés aux solutions orales ou aux gouttes ophtalmiques en vente libre. Les produits sans ordonnance sont souvent utilisés en automédication et les conditions de stockage ne sont pas forcément respectées une fois au domicile du patient. L'ajout d'un indicateur visuel facile à lire et à comprendre sur leur emballage pourrait aider le patient à ne pas utiliser de produits potentiellement contaminés ou périmés. Les emballages intelligents pourraient également aider à une meilleure compliance et un meilleur suivi du traitement des patients. Chelliah, et al. ont décrit en 2021, un emballage intelligent potentiel pour faciliter l'administration de médicaments aux personnes âgées. Ils proposent d'utiliser le système RFID pour surveiller chaque prise de médicament et fournir aux patients des informations complètes, notamment sur les fonctions thérapeutiques (267). Cette proposition utilise l'emballage intelligent dans un domaine autre que la stabilité et se rapproche davantage d'un pilulier intelligent.

Le cas du matériau d'emballage comestible peut également être discuté. De nombreux comprimés sont enrobés pour modifier leur palatabilité ou leur profil cinétique de libération (257). Des enrobages s'inspirant de ceux qui sont comestibles appliqués sur les aliments frais, pourraient être intéressants afin d'améliorer la stabilité des médicaments. Les comprimés sont des formes sèches souvent conservées dans un blister. Leur forme galénique sans eau ainsi que leur conditionnement leur confèrent déjà une grande stabilité et la plupart d'entre eux présente une faible sensibilité à l'oxydation et à l'hydrolyse. Cependant, s'ils sont déballés pour être stockés dans un pilulier ou lorsqu'ils sont dans un emballage multidose, un enrobage "comestible" pourrait alors apporter une plus-value. L'impact éventuel sur le profil de libération du PA dû à la modification de l'enrobage nécessiterait une attention particulière.

5.2. Limites

Certaines problématiques limitent l'utilisation d'emballages actifs ou intelligents à l'échelle industrielle, même dans le domaine alimentaire. Il est souvent difficile de faire passer les techniques de l'échelle du laboratoire à celle de la production industrielle. De ce fait, de nombreux matériaux développés restent bloqués au stade de développement. Leur utilisation comme emballage commercialisé nécessitera un processus de fabrication contraignant. Il convient de s'assurer que ces procédés n'ont pas d'impact sur l'activité attendue du matériau, notamment après traitement dans diverses conditions de température, de pression ou de force de cisaillement. Par exemple, si le matériau est utilisé pour fabriquer une seringue, il doit résister à un processus de stérilisation ainsi qu'à la contrainte de cisaillement générée par le passage du piston dans le corps de la seringue. Cette contrainte de cisaillement ne doit pas entraîner le décollement du revêtement de surface en raison du risque d'administration accidentelle du revêtement. L'activité des matériaux développés doit également être compatible, en termes de durée d'activité, avec des conditions réelles de stockage. Comme mentionné ci-dessus, les formes physiques sèches sont assez stables et leur durée de conservation peut atteindre plusieurs années. En comparaison, les solutions injectables reconstituées ou les préparations hospitalières sont conservées généralement au maximum quelques jours voire quelques mois. C'est pourquoi les conditionnements actifs peuvent présenter un grand intérêt pour les médicaments de formes galéniques liquides.

Par ailleurs, il est à noter qu'il existe des différences entre l'industrie alimentaire et la pharmacie notamment concernant les voies d'administration. Certains emballages actifs contiennent, par exemple, des micro-organismes (Tableau VIII). Si les bactéries peuvent être sans danger après une administration orale, leur introduction par voie systémique, dans le cas de médicaments administrés par voie parentérale, est beaucoup plus dangereuse. Cependant la plus grande différence entre l'industrie alimentaire et la pharmacie est la population cible. Les aliments sont principalement consommés par des personnes en bonne santé. Contrairement aux médicaments qui s'adressent principalement à des patients malades dont les fonctions physiologiques peuvent être altérées. Ainsi, même si ces micro-organismes peuvent être inoffensifs pour les personnes en bonne santé, la libération de bactéries ou de levures chez les personnes immunodéprimées peut être dangereuse. De plus, les médicaments ont pour la plupart un effet curatif. Certains emballages actifs contiennent des huiles essentielles qui sont des mélanges de molécules (258–

260) dont certaines sont bioactives (261). Avant leur utilisation, il faut donc s'assurer qu'aucune des molécules présentes dans le mélange, et pouvant être relarguées dans le médicament, ne présente d'effets pharmacologiques indésirables, ni interférant avec le mécanisme d'action du PA. Pour un meilleur contrôle, il pourrait être intéressant d'isoler et d'utiliser uniquement les molécules à l'origine de l'activité antioxydante ou antibactérienne. Cependant, l'activité des huiles essentielles repose bien souvent sur un effet synergique.

Enfin, la principale question litigieuse concernant les nouveaux emballages est leur sécurité et leurs interactions potentielles avec les aliments et, dans notre cas, avec le médicament. Une connaissance parfaite du matériau est requise avant son emploi pour la conservation de médicaments. Actuellement, cette condition n'est pas pleinement satisfaite en raison d'un manque de recul sur leur innocuité et du fait du peu d'études de toxicité notamment chez l'homme et sur le long terme. En effet, les études de toxicité sont, à ce jour, limitées (203). Les informations proviennent principalement de l'extrapolation des études de toxicité du composé en solution et non directement incorporé dans l'emballage. Les recommandations existantes (115) permettant d'étudier l'interaction entre l'emballage et le médicament pourraient être adaptées pour couvrir les nouvelles interactions induites par ce type d'emballage. La mise à jour devrait principalement se concentrer sur la migration des composés actifs de l'emballage vers le produit. La *Ph. Eur.* impose déjà la quantification et l'identification de la substance active dans le médicament, c'est-à-dire toutes les molécules présentant une activité. Cela devrait inclure les conservateurs antimicrobiens et/ou antioxydants, les huiles essentielles ou les nano-objets qui pourraient être libérés depuis l'emballage. Afin de prédire la migration potentielle des nanoparticules à partir des emballages, des techniques analytiques appropriées devraient être développées (231) pour permettre la rédaction de monographies. Le développement de ces techniques pourrait être plus facile en pharmacie qu'en alimentation. En effet, en comparaison avec les aliments (191), les médicaments représentent souvent des matrices moins complexes et parfaitement connues. Les sous-produits résultant du conditionnement doivent également être connus et leur sécurité doit être déterminée. Le risque d'interactions contenant/contenu peut également aller dans l'autre sens avec un risque non pas de libération, mais de liaison du PA aux nano-objets présents à la surface des conditionnements nanostructurés. Un tel phénomène pourrait impacter la concentration du principe actif dans le produit final et donc la qualité et l'efficacité du médicament.

5.3. Législation

L'introduction de nouveaux emballages pour la conservation de médicaments est plus compliquée que dans le domaine alimentaire, principalement en raison d'une législation plus stricte, notamment en Europe. A titre d'exemple, l'utilisation d'emballage intelligent dans les aliments est plus répandue en dehors de l'Europe (244). Cependant, il existe une définition des matériaux actifs et intelligents en contact direct avec les aliments, fournie par le règlement 450/2009/CE de la Commission européenne (206). De plus le règlement 1935/2004 mentionne que « l'emballage intelligent ne doit pas transférer des constituants en quantités susceptibles de mettre en danger la santé humaine ou d'affecter la composition ou les propriétés organoleptiques des aliments » (262). Ces règlements montrent une ouverture de la législation agroalimentaire européenne aux avancées technologiques. Une évolution et une mise à jour de la législation et des recommandations pharmaceutiques seraient nécessaires pour être en phase avec le développement des innovations.

5.4. Environnement

L'adjonction d'un produit antimicrobien sur un emballage a-t-elle un impact sur sa recyclabilité ? Ces composés antimicrobiens ont un effet sur les micro-organismes à l'origine de la décomposition du matériau (247). La présence de composés antimicrobiens potentiels dans l'environnement peut également jouer sur le développement des résistances bactériennes (263). Les matériaux nouvellement produits, surtout s'ils sont nanostructurés, peuvent être considérés comme de nouveaux déchets que nous devons apprendre à traiter (264,265). Le traitement particulier de ces nouveaux types de déchets s'ajoutera au traitement spécifique actuel des médicaments. L'ajout de nouvelles propriétés aux conditionnements doit se faire dans un équilibre entre bénéfice, risque et impact écologique. Par exemple, le système RFID modifie les mécanismes de recyclabilité et de durabilité une fois ajouter à un matériau (266). En parallèle, le code-barres ne nécessite qu'une impression sans modification de la recyclabilité du matériau d'emballage. La question est de savoir si l'augmentation des informations stockées dans le système RFID compense son impact environnemental négatif.

5.5. Packaging nanostructuré « *smart* » pour l'industrie pharmaceutique

L'avenir de l'emballage pharmaceutique devrait être « *smart* », c'est-à-dire à la fois actif et intelligent (Fig. 19). On pourrait imaginer un contenant primaire qui pourrait être un emballage multicouche. La couche externe nanostructurée pourrait assurer un rôle de barrière au dioxygène et à l'humidité en piégeant les gaz. La couche intérieure pourrait offrir une activité antioxydante et/ou antimicrobienne grâce à la surface nanostructurée active libérant de façon contrôlée des conservateurs sans effet notoire. Ce récipient primaire actif peut ensuite être placé dans un récipient secondaire intelligent équipé d'indicateurs colorés interprétable à l'œil nu pour surveiller, selon les besoins, le changement de température, l'état de stérilisation ou la contamination microbienne. Dans une approche respectueuse de l'environnement, les deux contenants devraient idéalement être fabriqués avec des matériaux biosourcés et recyclables.

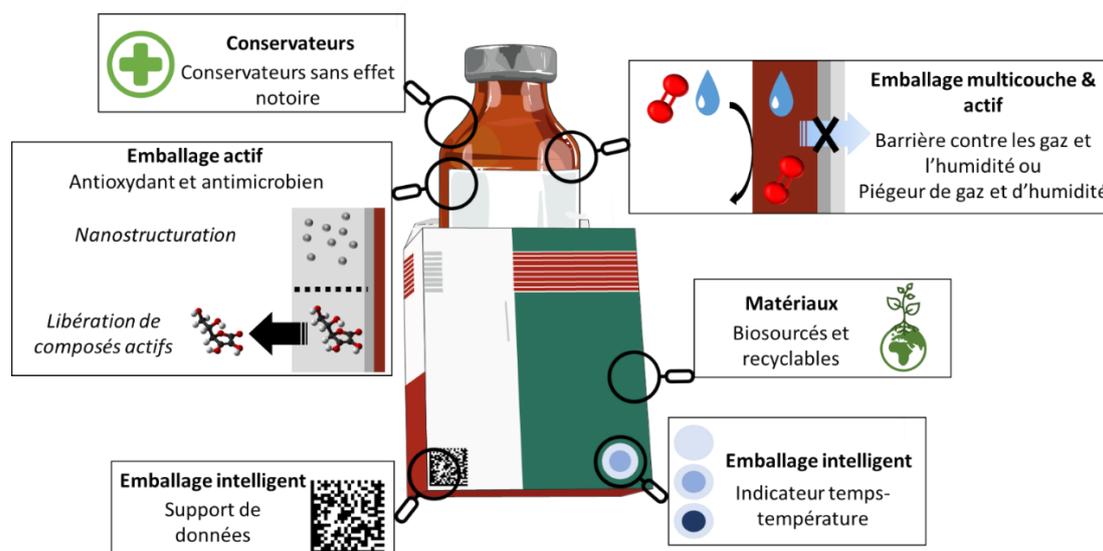


Figure 19 Emballage pharmaceutique intelligent théorique idéal

CONCLUSION

Conclusion

La stabilité est un point clé en pharmacie. Les études de stabilité représentent une étape essentielle dans le développement d'un nouveau PA ou d'un nouveau médicament. Cette évaluation permet de mettre en évidence les paramètres influençant sa dégradation. Pour améliorer la stabilité, certaines solutions existent déjà mais ne sont pas pleinement satisfaisantes. Il faut donc se tourner vers des solutions innovantes. Comme mentionné dans ce travail, les industries pharmaceutiques et alimentaires partagent des problèmes de stabilité communs liés à des phénomènes physiques, chimiques et microbiologiques. La volonté du consommateur et sa demande de solutions plus sûres et plus écologiques pour manger des produits frais et moins transformés sont à l'origine de l'enthousiasme actuel pour le développement de solutions innovantes en matière de conservation et de conditionnement des aliments. Ces innovations peuvent être source d'inspiration dans cette recherche de solutions. Comme cela a été décrit, l'emploi de matériaux nanostructurés pour l'immobilisation de conservateurs sur des surfaces, l'obtention de surfaces aux propriétés antioxydantes ou antimicrobiennes, ou la réduction de la perméation de l'oxygène, pourraient augmenter la stabilité du médicament. Cela pourrait permettre de limiter voire stopper la nécessité d'ajout de conservateurs. Pour assurer la nanostructuration, pléthore de méthodes sont à notre disposition afin de faire le choix le plus adapté au type de conditionnement souhaité. Enfin, le développement d'emballages intelligents pourrait aider les pharmaciens et les patients à surveiller la stabilité des produits. Toutes ces innovations permettraient de réduire l'impact sur la santé des conservateurs à effet notoire et, combinées à d'autres innovations, contribueraient à une meilleure conservation des médicaments. Aujourd'hui, les limites à leur utilisation sont principalement le manque de connaissances sur la toxicité, des questions environnementales et législatives. Ces interrogations devront être abordées pour permettre aux patients et aux pharmaciens de tirer pleinement profit des avantages offerts par toutes ces innovations.

Cette thèse d'exercice a fait l'objet d'une revue de la littérature : Boukoufi C, Boudier A, Maincent P, Vigneron J, Clarot I. *Food-inspired innovations to improve the stability of active pharmaceutical ingredients*. Int J Pharm. 25 juill 2022;623:121881 (267).

Bibliographie

1. Duncan SE, Chang HH. Implications of Light Energy on Food Quality and Packaging Selection. In: Henry J, éditeur. *Advances in Food and Nutrition Research*, Vol 67. San Diego: Elsevier Academic Press Inc; 2012. p. 25-73.
2. Kalogianni AI, Lazou T, Bossis I, Gelasakis AI. Natural Phenolic Compounds for the Control of Oxidation, Bacterial Spoilage, and Foodborne Pathogens in Meat. *Foods* Basel Switz. 16 juin 2020;9(6).
3. ICH Q1A(R2). Stability testing of new drug substances and products.
4. ICH Q6A. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products : Chemical substances.
5. ICH Q6B. Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products.
6. Regulation (EU) No 1169/2011 on the provision of food information to consumers. 1169/2011 oct 24, 2011.
7. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, et al. Guidance on date marking and related food information: part 1 (date marking). *EFSA J.* 2020;18(12):e06306.
8. European Pharmacopoeia 50102. Biological indicators and related microbial preparations used in the manufacture of sterile products.
9. Pallotta A, Clarot I, Sobocinski J, Fattal E, Boudier A. Nanotechnologies for Medical Devices: Potentialities and Risks. *ACS Appl Bio Mater.* 22 janv 2019;2(1):1-13.
10. Sławińska A, Fornal E, Radzki W, Skrzypczak K, Zalewska-Korona M, Michalak-Majewska M, et al. Study on vitamin D₂ stability in dried mushrooms during drying and storage. *Food Chem.* 15 mai 2016;199:203-9.
11. Munyaka AW, Makule EE, Oey I, Van Loey A, Hendrickx M. Thermal Stability of L-Ascorbic Acid and Ascorbic Acid Oxidase in Broccoli (*Brassica oleracea* var. *italica*). *J Food Sci.* mai 2010;75(4):C336-40.
12. Temova Z, Roskar R. Stability-Indicating HPLC-UV Method for Vitamin D-3 Determination in Solutions, Nutritional Supplements and Pharmaceuticals. *J Chromatogr Sci.* août 2016;54(7):1180-6.
13. Stawny M, Gostyńska A, Olijarczyk R, Jelińska A, Ogrodowczyk M. Stability of high-dose thiamine in parenteral nutrition for treatment of patients with Wernicke's encephalopathy. *Clin Nutr Edinb Scotl.* sept 2020;39(9):2929-32.
14. Jain K, Singh J, Jain A, Khera T. A Case Report of Nonalcoholic Gayet-Wernicke Encephalopathy: Don't Miss Thiamine. *AA Pract.* juin 2020;14(8):e01230.

15. Kopecký A, Benda F, Němčanský J. Xerosis in Patient with Vitamin A Deficiency - a Case Report. *Ceska Slov Oftalmol Cas Ceske Oftalmol Spolecnosti Slov Oftalmol Spolecnosti*. Spring 2018;73(5-6):222-4.
16. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med*. mars 2020;87(3):153-64.
17. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. août 2011;25(4):585-91.
18. Cawley S, McCartney D, Woodside JV, Sweeney MR, McDonnell R, Molloy AM, et al. Optimization of folic acid supplementation in the prevention of neural tube defects. *J Public Health Oxf Engl*. 1 déc 2018;40(4):827-34.
19. Yoshioka S, Aso Y. Correlations between molecular mobility and chemical stability during storage of amorphous pharmaceuticals. *J Pharm Sci*. mai 2007;96(5):960-81.
20. Jelic D. Thermal Stability of Amorphous Solid Dispersions. *Molecules*. janv 2021;26(1):238.
21. Le Basle Y, Chennell P, Tokhadze N, Astier A, Sautou V. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *J Pharm Sci*. janv 2020;109(1):169-90.
22. Grady L, Thakker K. Stability of Solid Drugs - Degradation of Ergocalciferol (vitamin-D2) and Cholecalciferol (vitamin-D3) at High Humidities and Elevated-Temperatures. *J Pharm Sci*. 1980;69(9):1099-102.
23. Mabey W, Mill T. Critical-Review of Hydrolysis of Organic-Compounds in Water Under Environmental-Conditions. *J Phys Chem Ref Data*. 1978;7(2):383-415.
24. Hiatt AN, Taylor LS, Mauer LJ. Influence of Simultaneous Variations in Temperature and Relative Humidity on Chemical Stability of Two Vitamin C Forms and Implications for Shelf Life Models. *J Agric Food Chem*. 24 mars 2010;58(6):3532-40.
25. Waterman KC, Adami RC, Alsante KM, Antipas AS, Arenson DR, Carrier R, et al. Hydrolysis in Pharmaceutical Formulations. *Pharm Dev Technol*. mai 2002;7(2):113-46.
26. Bialk-Bielinska A, Stolte S, Matzke M, Fabianska A, Maszkowska J, Kolodziejska M, et al. Hydrolysis of sulphonamides in aqueous solutions. *J Hazard Mater*. 30 juin 2012;221:264-74.
27. van Maanen MJ, Brandt AC, Damen JMA, Beijnen JH. Degradation study of thiotepa in aqueous solutions. *Int J Pharm*. 1 mars 1999;179(1):55-64.
28. Ahmad I, Qadeer K, Zahid S, Sheraz MA, Ismail T, Hussain W, et al. Effect of Ascorbic Acid on the Degradation of Cyanocobalamin and Hydroxocobalamin in Aqueous Solution: A Kinetic Study. *AAPS PharmSciTech*. 12 juin 2014;15(5):1324-33.
29. Ahmad I, Hussain W, Fareedi A. Photolysis of Cyanocobalamin in Aqueous-Solution. *J Pharm Biomed Anal*. janv 1992;10(1):9-15.

30. Ahmad I, Ahmed S, Anwar Z, Sheraz MA, Sikorski M. Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products. *Int J Photoenergy*. 2016;2016:1-19.
31. Albini A, Fasani E, Albini A, Fasani E. Photochemistry of drugs: An overview and practical problems. In: *Drugs* [Internet]. 1998 [cité 20 avr 2021]. p. 1-73. Disponible sur: <http://pubs.rsc.org/en/content/chapter/bk9780854047437-00001/978-0-85404-743-7>
32. Janga KY, King T, Ji N, Sarabu S, Shadambikar G, Sawant S, et al. Photostability Issues in Pharmaceutical Dosage Forms and Photostabilization. *AAPS PharmSciTech*. janv 2018;19(1):48-59.
33. Off MK, Steindal AE, Porojnicu AC, Juzeniene A, Vorobey A, Johnsson A, et al. Ultraviolet photodegradation of folic acid. *J Photochem Photobiol B*. 1 juill 2005;80(1):47-55.
34. Waterman KC, Adami RC. Accelerated aging: Prediction of chemical stability of pharmaceuticals. *Int J Pharm*. 11 avr 2005;293(1-2):101-25.
35. Hovorka SW, Schoneich C. Oxidative degradation of pharmaceuticals: Theory, mechanisms and inhibition. *J Pharm Sci*. mars 2001;90(3):253-69.
36. Sabliov CM, Fronczek C, Astete CE, Khachatryan M, Khachatryan L, Leonardi C. Effects of Temperature and UV Light on Degradation of α -Tocopherol in Free and Dissolved Form. *J Am Oil Chem Soc*. 1 sept 2009;86(9):895-902.
37. Shintani H. Validation Studies for Microbial Contamination and Control of Contaminants. *Biocontrol Sci*. 2015;20(3):161-70.
38. EU Guidelines. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Chapter 3: Premises and Equipment. *Ares*(2015)283695.
39. Grimm W. Stability Testing in Industry for Worldwide Marketing. *Drug Dev Ind Pharm*. 1 janv 1986;12(8-9):1259-92.
40. Grimm W. Extension of the International Conference on Harmonization Tripartite Guideline for Stability Testing of New Drug Substances and Products to Countries of Climatic Zones III and IV. *Drug Dev Ind Pharm*. 1 janv 1998;24(4):313-25.
41. D'Huart E, Vigneron J, Gindre I, Lider P, Demoré B. First international database of research teams in stability and compatibility of medications: An additional function in the Stabilis® database. *Ann Pharm Fr*. 1 nov 2018;76(6):436-43.
42. European Pharmacopoeia 20613. Microbiological examination of non-sterile products: test for specified micro-organisms.
43. European Pharmacopoeia 20612. Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests.
44. ICH Q1B. Photostability Testing of New Active Substances and Medicinal Products.

45. Alsante KM, Ando A, Brown R, Ensing J, Hatajik TD, Kong W, et al. The role of degradant profiling in active pharmaceutical ingredients and drug products. *Adv Drug Deliv Rev.* 10 janv 2007;59(1):29-37.
46. Blessy M, Patel RD, Prajapati PN, Agrawal YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs—A review. *J Pharm Anal.* 1 juin 2014;4(3):159-65.
47. de Alvarenga Junior BR, Carneiro RL. Chemometrics Approaches in Forced Degradation Studies of Pharmaceutical Drugs. *Molecules.* oct 2019;24(20):3804.
48. Nowak C, K Cheung J, M Dellatore S, Katiyar A, Bhat R, Sun J, et al. Forced degradation of recombinant monoclonal antibodies: A practical guide. *mAbs.* déc 2017;9(8):1217-30.
49. Tamizi E, Jouyban A. Forced degradation studies of biopharmaceuticals: Selection of stress conditions. *Eur J Pharm Biopharm.* janv 2016;98:26-46.
50. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations [Internet]. 2013 [cité 26 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.gerpac.net/plateforme/mod/url/view.php?id=9>
51. Sautou V. Guide méthodologique des études de stabilité des préparations. SFPC GERPAC; 2013.
52. WHO. Annex 10 to the « Guidelines on stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products ». 2018;
53. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* juin 2008;50(3):144-144.
54. Bardin C, Astier A, Vulto A, Sewell G, Vigneron J, Trittler R, et al. Guidelines for the practical stability studies of anticancer drugs: a European consensus conference. *Ann Pharm Fr.* juill 2011;69(4):221-31.
55. Nemati M, Hamidi A, Dizaj SM, Javaherzadeh V, Lotfipour F. An Overview on Novel Microbial Determination Methods in Pharmaceutical and Food Quality Control. *Adv Pharm Bull.* sept 2016;6(3):301-8.
56. Regulation (EC) No 1333/2008 on food additives. *OJ L, 32008R1333* déc 31, 2008.
57. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. 2007;
58. Carocho M, Morales P, Ferreira ICFR. Antioxidants: Reviewing the chemistry, food applications, legislation and role as preservatives. *Trends Food Sci Technol.* 1 janv 2018;71:107-20.
59. Bensid A, El Abed N, Houicher A, Regenstein JM, Özogul F. Antioxidant and antimicrobial preservatives: Properties, mechanism of action and applications in food – a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 18 déc 2020;0(0):1-17.
60. Thériaque [Internet]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/>

61. Hirshfield IN, Terzulli S, O'Byrne C. Weak Organic Acids: A Panoply of Effects on Bacteria. *Sci Prog.* 1 nov 2003;86(4):245-70.
62. Carocho M, Barreiro MF, Morales P, Ferreira ICFR. Adding Molecules to Food, Pros and Cons: A Review on Synthetic and Natural Food Additives. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* juill 2014;13(4):377-99.
63. Parke DV, Lewis DF. Safety aspects of food preservatives. *Food Addit Contam.* oct 1992;9(5):561-77.
64. European Medicines Agency. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use'. 22 nov 2019;
65. Committee for medicinal products for human use (CHMP). European Medicines Agency - Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product. 19 juin 2007;
66. Silva MM, Lidon FC. An overview on applications and side effects of antioxidant food additives. *Emir J Food Agric.* 2016;28(12):823-32.
67. Charnock C, Finsrud T. Combining esters of para-hydroxy benzoic acid (parabens) to achieve increased antimicrobial activity. *J Clin Pharm Ther.* déc 2007;32(6):567-72.
68. Nair B. Final report on the safety assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate. *Int J Toxicol.* 2001;20 Suppl 3:23-50.
69. Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Oral challenge with parabens in paraben-sensitive patients. *Contact Dermatitis.* juin 1996;34(6):433-433.
70. Johnson W, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate. *Int J Toxicol.* déc 2017;36(3_suppl):5S-30S.
71. Darbre PD, Harvey PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol.* juill 2008;28(5):561-78.
72. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. 2015.
73. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to para hydroxybenzoates (E 214–219). *EFSA J.* 2004;2(9):83.
74. Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 95/2/EC on food additives other than colours and sweeteners and Directive 94/35/EC on sweeteners for use in foodstuffs /* COM/2004/0650 final.
75. EMA, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Benzyl alcohol and benzoic acid group used as excipients. 2017;

76. EMA, Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Questions and answers on benzoic acid and benzoates used as excipients in medicinal products for human use. 2017;
77. Le Pichon JB, Riordan SM, Watchko J, Shapiro SM. The Neurological Sequelae of Neonatal Hyperbilirubinemia: Definitions, Diagnosis and Treatment of the Kernicterus Spectrum Disorders (KSDs). *Curr Pediatr Rev.* 2017;13(3):199-209.
78. Rodil R, Benito Quintana J, Cela R. Oxidation of synthetic phenolic antioxidants during water chlorination. *J Hazard Mater.* 15 janv 2012;199:73-81.
79. Goodman DL, McDonnell JT, Nelson HS, Vaughan TR, Weber RW. Chronic urticaria exacerbated by the antioxidant food preservatives, butylated hydroxyanisole (BHA) and butylated hydroxytoluene (BHT). *J Allergy Clin Immunol.* oct 1990;86(4 Pt 1):570-5.
80. Xu X, Liu A, Hu S, Ares I, Martínez-Larrañaga MR, Wang X, et al. Synthetic phenolic antioxidants: Metabolism, hazards and mechanism of action. *Food Chem.* 15 août 2021;353:129488.
81. Yang X, Song W, Liu N, Sun Z, Liu R, Liu QS, et al. Synthetic Phenolic Antioxidants Cause Perturbation in Steroidogenesis in Vitro and in Vivo. *Environ Sci Technol.* 16 2018;52(2):850-8.
82. Scientific Committee on Consumer Safety SCCS - Opinion on Butylated Hydroxytoluene (BHT). 2021;
83. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Statement on the safety assessment of the exposure to butylated hydroxyanisole E 320 (BHA) by applying a new exposure assessment methodology. *EFSA J.* 2012;10(7):2759.
84. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole – BHA (E 320) as a food additive. *EFSA J.* 2011;9(10):2392.
85. Vena GA, Foti C, Angelini G. Sulfite contact allergy. *Contact Dermatitis.* sept 1994;31(3):172-5.
86. Vally H, Misso NL. Adverse reactions to the sulphite additives. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012;5(1):16-23.
87. Sofos JN, Busta FF. Antimicrobial Activity of Sorbate. *J Food Prot.* 1 août 1981;44(8):614-22.
88. Brul S, Coote P. Preservative agents in foods - Mode of action and microbial resistance mechanisms. *Int J Food Microbiol.* 15 sept 1999;50(1-2):1-17.
89. Walker R. Toxicology of sorbic acid and sorbates. *Food Addit Contam.* oct 1990;7(5):671-6.
90. Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, Frutos MJ, Galtier P, et al. Scientific Opinion on the re- evaluation of sorbic acid (E 200), potassium sorbate (E 202) and calcium sorbate (E 203) as food additives. *Efsa J.* juin 2015;13(6):4144.

91. McEnery-Stonelake M, Silvestri DL. Contact Allergens in Oral Antihistamines. *Dermatitis*. avr 2014;25(2):83-8.
92. Décision du 12 mars 2010 portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionnés à l'article R. 5121-5 du code de la santé publique.
93. Saw NK, Hindmarsh JR. Acute irritant reaction to an antiseptic bath emollient. *Postgrad Med J*. févr 2005;81(952):131-2.
94. Ling TC, Hight AS. Irritant reactions to an antiseptic bath emollient. *J Dermatol Treat*. déc 2000;11(4):263-7.
95. Wentworth AB, Yiannias JA, Davis MDP, Killian JM. Benzalkonium Chloride: A Known Irritant and Novel Allergen. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. févr 2016;27(1):14-20.
96. Isaac J, Scheinman PL. Benzalkonium Chloride: An Irritant and Sensitizer. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. déc 2017;28(6):346-52.
97. Risher JF, Murray EH, Prince GR. Organic mercury compounds: human exposure and its relevance to public health. *Toxicol Ind Health*. 2002;18(3):109-60.
98. Summers QA, Nesbit MR, Levin R, Holgate ST. A non-bronchoconstrictor, bacteriostatic preservative for nebuliser solutions. *Br J Clin Pharmacol*. févr 1991;31(2):204-6.
99. Hancock BW, Naysmith A. Hypersensitivity to chlorocresol-preserved heparin. *Br Med J*. 27 sept 1975;3(5986):746-7.
100. Archer CB, MacDonald DM. Chlorocresol sensitivity induced by treatment of allergic contact dermatitis with steroid creams. *Contact Dermatitis*. sept 1984;11(3):144-5.
101. Burry JN, Kirk J, Reid J, Turner T. Chlorocresol sensitivity. *Contact Dermatitis*. 1975;1(1):41-2.
102. Freitas JP, Brandão FM. Contact urticaria to chlorocresol. *Contact Dermatitis*. oct 1986;15(4):252.
103. Kranke B, SzolarPlatzer C, Aberer W. Reactions to formaldehyde and formaldehyde releasers in a standard series. *Contact Dermatitis*. sept 1996;35(3):192-3.
104. Frosch PJ, White IR, Rycroft RJ, Lahti A, Burrows D, Camarasa JG, et al. Contact allergy to Bronopol. *Contact Dermatitis*. janv 1990;22(1):24-6.
105. Maibach HI. Dermal sensitization potential of 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (Bronopol). *Contact Dermatitis*. avr 1977;3(2):99.
106. Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. *Br J Dermatol*. juin 2011;164(6):1316-25.
107. Kireche M, Peiffer JL, Antonios D, Fabre I, Giménez-Arnau E, Pallardy M, et al. Evidence for chemical and cellular reactivities of the formaldehyde releaser bronopol, independent of formaldehyde release. *Chem Res Toxicol*. 19 déc 2011;24(12):2115-28.

108. de Groot AC, White IR, Flyvholm MA, Lensen G, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy. Part 1. Characterization, frequency and relevance of sensitization, and frequency of use in cosmetics. *Contact Dermatitis*. janv 2010;62(1):2-17.
109. de Groot A, White IR, Flyvholm MA, Lensen G, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy. Part 2. Patch test relationship to formaldehyde contact allergy, experimental provocation tests, amount of formaldehyde released, and assessment of risk to consumers allergic to formaldehyde. *Contact Dermatitis*. janv 2010;62(1):18-31.
110. Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta P. Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: an updated review. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. oct 2012;50(10):3646-65.
111. Habermeyer M, Roth A, Guth S, Diel P, Engel KH, Epe B, et al. Nitrate and nitrite in the diet: how to assess their benefit and risk for human health. *Mol Nutr Food Res*. janv 2015;59(1):106-28.
112. European Chemical Agency (ECHA) and European Food Safety Authority (EFSA) with the technical support of the Joint Research Centre (JRC), Andersson N, Arena M, Auteri D, Barmaz S, Grignard E, et al. Guidance for the identification of endocrine disruptors in the context of Regulations (EU) No 528/2012 and (EC) No 1107/2009. *EFSA J*. 2018;16(6):e05311.
113. George T, Brady MF. Ethylenediaminetetraacetic Acid (EDTA). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565883/>
114. Heimbach J, Rieth S, Mohamedshah F, Slesinski R, Samuel-Fernando P, Sheehan T, et al. Safety assessment of iron EDTA [sodium iron (Fe³⁺) ethylenediaminetetraacetic acid]: Summary of toxicological, fortification and exposure data. *Food Chem Toxicol*. janv 2000;38(1):99-111.
115. Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Directive 2001/83/EC nov 6, 2001.
116. Lennersten M, Lingnert H. Influence of different packaging materials on lipid oxidation in potato crisps exposed to fluorescent light. *Food Sci Technol-Lebensm-Wiss Technol*. 1998;31(2):162-8.
117. Kucuk M, Caner C. Effect of packaging materials and storage conditions on sunflower oil quality. *J Food Lipids*. sept 2005;12(3):222-31.
118. European Pharmacopoeia 30200. Containers.
119. European Pharmacopoeia 30202. Plastic containers and closures for pharmaceutical use.
120. European Pharmacopoeia 90003. Plastic containers for aqueous solutions for infusion.
121. Markham AE, Kobe KA. The Solubility of Gases in Liquids. *Chem Rev*. 1 juin 1941;28(3):519-88.

122. Risch SJ. Food packaging history and innovations. *J Agric Food Chem.* 23 sept 2009;57(18):8089-92.
123. Jariyasakoolroj P, Leelaphiwat P, Harnkarnsujarit N. Advances in research and development of bioplastic for food packaging. *J Sci Food Agric.* nov 2020;100(14):5032-45.
124. Asgher M, Qamar SA, Bilal M, Iqbal HMN. Bio-based active food packaging materials: Sustainable alternative to conventional petrochemical-based packaging materials. *Food Res Int.* 1 nov 2020;137:109625.
125. Wang H, Qian J, Ding F. Emerging Chitosan-Based Films for Food Packaging Applications. *J Agric Food Chem.* 17 janv 2018;66(2):395-413.
126. Chisenga SM, Tolesa GN, Workneh TS. Biodegradable Food Packaging Materials and Prospects of the Fourth Industrial Revolution for Tomato Fruit and Product Handling. *Int J Food Sci.* 2020;2020:8879101.
127. Nur Hanani ZA, Roos YH, Kerry JP. Use and application of gelatin as potential biodegradable packaging materials for food products. *Int J Biol Macromol.* nov 2014;71:94-102.
128. Janjarasskul T, Krochta JM. Edible packaging materials. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2010;1:415-48.
129. Mohamed SAA, El-Sakhawy M, El-Sakhawy MAM. Polysaccharides, Protein and Lipid -Based Natural Edible Films in Food Packaging: A Review. *Carbohydr Polym.* 15 juin 2020;238:116178.
130. Trajkovska Petkoska A, Daniloski D, D’Cunha NM, Naumovski N, Broach AT. Edible packaging: Sustainable solutions and novel trends in food packaging. *Food Res Int Ott Ont.* févr 2021;140:109981.
131. European Pharmacopoeia 30201. Glass containers for pharmaceutical use.
132. Campbell GA, Vallejo E. Primary Packaging Considerations in Developing Medicines for Children: Oral Liquid and Powder for Constitution. *J Pharm Sci.* janv 2015;104(1):52-62.
133. Srinivasan C, Ma Y, Liu Y, Wang Y, Hengst L, Liu X, et al. Quality attributes and evaluation of pharmaceutical glass containers for parenterals. *Int J Pharm.* 10 sept 2019;568:118510.
134. European Pharmacopoeia 30103. Polyolefins.
135. European Pharmacopoeia 30105. Polyethylene with additives for containers for parenteral preparations and for ophtalmic preparations.
136. European Pharmacopoeia 30104. Polyethylene without additives for containers for parenteral preparations and for ophtalmic preparations.
137. European Pharmacopoeia 30106. Polypropylene for containers and closures for parenteral preparations and ophtalmic preparations.

138. European Pharmacopoeia 30107. Poly(ethylene - vinyl acetate) for containers and tubing for total parenteral nutrition preparations. [cité 11 janv 2021]; Disponible sur: <https://pheur.edqm.eu/app/10-0/content/default/30107E.htm>
139. European Pharmacopoeia 3010. Materials based on non-plasticised poly(vinyl chloride) for containers for non-injectable, aqueous solutions.
140. European Pharmacopoeia 30111. Materials based on non-plasticised poly(vinyl chloride) for containers for solid dosage forms for oral administration.
141. European Pharmacopoeia 30115. Polyethylene terephthalate for containers for preparations not for parenteral use.
142. Barrick A, Champeau O, Chatel A, Manier N, Northcott G, Tremblay LA. Plastic additives: challenges in ecotox hazard assessment. *Peerj*. 16 avr 2021;9:e11300.
143. European Pharmacopoeia 30113. Plastic additives.
144. Adams AIH, Morimoto LN, Meneghini LZ, Bergold AM. Treatment of invasive fungal infections: stability of voriconazole infusion solutions in PVC bags. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. oct 2008;12(5):400-4.
145. Illum L, Bundgaard H. Sorption of Drugs by Plastic Infusion Bags. *Int J Pharm*. 1982;10(4):339-51.
146. Roberts MS, Cossum PA, Galbraith AJ, Boyd GW. The availability of nitroglycerin from parenteral solutions. *J Pharm Pharmacol*. avr 1980;32(4):237-44.
147. Treleano A, Wolz G, Brandsch R, Welle F. Investigation into the sorption of nitroglycerin and diazepam into PVC tubes and alternative tube materials during application. *Int J Pharm*. 18 mars 2009;369(1-2):30-7.
148. Takehisa H, Naoko E, Masahiko S, Katsuhide T, Moriyuki O, Keizoh S, et al. Release behavior of diethylhexyl phthalate from the polyvinyl-chloride tubing used for intravenous administration and the plasticized PVC membrane. *Int J Pharm*. 13 juin 2005;297(1-2):30-7.
149. Haned Z, Moulay S, Lacorte S. Migration of plasticizers from poly(vinyl chloride) and multilayer infusion bags using selective extraction and GC-MS. *J Pharm Biomed Anal*. 15 juill 2018;156:80-7.
150. ISO/TS 80004-2:2015(fr), Nanotechnologies — Vocabulaire — Partie 2: Nano-objets [Internet]. [cité 3 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:80004:-2:ed-1:v1:fr>
151. Hoseinnejad M, Jafari SM, Katouzian I. Inorganic and metal nanoparticles and their antimicrobial activity in food packaging applications. *Crit Rev Microbiol*. mars 2018;44(2):161-81.
152. Sahraee S, Milani JM, Ghanbarzadeh B, Hamishehkar H. Physicochemical and antifungal properties of bio-nanocomposite film based on gelatin-chitin nanoparticles. *Int J Biol Macromol*. avr 2017;97:373-81.

153. Pallotta A, Parent M, Clarot I, Luo M, Borr V, Dan P, et al. Blood Compatibility of Multilayered Polyelectrolyte Films Containing Immobilized Gold Nanoparticles. Part Part Syst Charact. janv 2017;34(1):1600184.
154. Arsiwala AM, Raval AJ, Patravale VB. Nanocoatings on implantable medical devices. Pharm Pat Anal. juill 2013;2(4):499-512.
155. Mitsuishi M, Matsui J, Miyashita T. Functional organized molecular assemblies based on polymer nano-sheets. Polym J. 2006;38(9):877-96.
156. Rasouli R, Barhoum A, Uludag H. A review of nanostructured surfaces and materials for dental implants: surface coating, patterning and functionalization for improved performance. Biomater Sci. 1 juin 2018;6(6):1312-38.
157. Tauk L, Schroeder AP, Decher G, Giuseppone N. Hierarchical functional gradients of pH-responsive self-assembled monolayers using dynamic covalent chemistry on surfaces. Nat Chem. nov 2009;1(8):649-56.
158. Tejero-Martin D, Rad MR, McDonald A, Hussain T. Beyond Traditional Coatings: A Review on Thermal-Sprayed Functional and Smart Coatings. J Therm Spray Technol. avr 2019;28(4):598-644.
159. Killinger A, Kuhn M, Gadow R. High-Velocity Suspension Flame Spraying (HVSFS), a new approach for spraying nanoparticles with hypersonic speed. Surf Coat Technol. 25 oct 2006;201(5):1922-9.
160. Pawlowski L. Suspension and solution thermal spray coatings. Surf Coat Technol. 25 juin 2009;203(19):2807-29.
161. Łatka L. Thermal Barrier Coatings Manufactured by Suspension Plasma Spraying - A Review. Adv Mater Sci. 1 sept 2018;18(3):95-117.
162. Wang Z, Chen X, Gong Y, Zhang B, Li H. Superhydrophobic nanocoatings prepared by a novel vacuum cold spray process. Surf Coat Technol. 25 sept 2017;325:52-7.
163. Alehosseini A, Ghorani B, Sarabi-Jamab M, Tucker N. Principles of electrospraying: A new approach in protection of bioactive compounds in foods. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018;58(14):2346-63.
164. Saallah S, Lenggoro W. Nanoparticles Carrying Biological Molecules: Recent Advances and Applications. KONA Powder Part J. 1 janv 2018;2018.
165. Liu FK, Chang YC, Ko FH, Chu TC, Dai BT. Rapid fabrication of high quality self-assembled nanometer gold particles by spin coating method. Microelectron Eng. juin 2003;67-8:702-9.
166. Kontturi E, Johansson LS, Kontturi KS, Ahonen P, Thüne PC, Laine J. Cellulose nanocrystal submonolayers by spin coating. Langmuir ACS J Surf Colloids. 11 sept 2007;23(19):9674-80.

167. Nistico R, Scalarone D, Magnacca G. Sol-gel chemistry, templating and spin-coating deposition: A combined approach to control in a simple way the porosity of inorganic thin films/coatings. *Microporous Mesoporous Mater.* août 2017;248:18-29.
168. Yin Z, Tian B, Zhu Q, Duan C. Characterization and Application of PVDF and Its Copolymer Films Prepared by Spin-Coating and Langmuir–Blodgett Method. *Polymers.* 8 déc 2019;11(12).
169. Gegel NO, Abramov AY, Shipovskaya AB, Zudina IV. A Biocidal Nanocoating Based on the Macromolecular « Chitosan Acetate-Sodium Albuminate-Silver Nanoparticles » System. *Bionanoscience.* sept 2016;6(3):252-5.
170. Blachowicz T, Ehrmann A. Conductive Electrospun Nanofiber Mats. *Materials.* 1 janv 2020;13(1):152.
171. Wang M, Wang K, Yang Y, Liu Y, Yu DG. Electrospun Environment Remediation Nanofibers Using Unspinnable Liquids as the Sheath Fluids: A Review. *Polymers.* janv 2020;12(1):103.
172. Liu X, Xu Y, Wang X, Shao M, Xu J, Wang J, et al. Stable and efficient loading of silver nanoparticles in spherical polyelectrolyte brushes and the antibacterial effects. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 1 mars 2015;127:148-54.
173. Srisang S, Wongsuwan N, Boongird AP, Ungsurungsie M, Wanasawas P, Nasongkla N. Multilayer nanocoating of Foley urinary catheter by chlorhexidine-loaded nanoparticles for prolonged release and anti-infection of urinary tract. *Int J Polym Mater Polym Biomater.* sept 2019;
174. Gentile P, Carmagnola I, Nardo T, Chiono V. Layer-by-layer assembly for biomedical applications in the last decade. *Nanotechnology.* 23 oct 2015;26(42):422001.
175. Zhang S, Xing M, Li B. Biomimetic Layer-by-Layer Self-Assembly of Nanofilms, Nanocoatings, and 3D Scaffolds for Tissue Engineering. *Int J Mol Sci.* juin 2018;19(6):1641.
176. Ortelli S, Costa AL, Dondi M. TiO₂ Nanosols Applied Directly on Textiles Using Different Purification Treatments. *Materials.* nov 2015;8(11):7988-96.
177. Ciriminna R, Fidalgo A, Pandarus V, Beland F, Ilharco LM, Pagliaro M. The Sol-Gel Route to Advanced Silica-Based Materials and Recent Applications. *Chem Rev.* août 2013;113(8):6592-620.
178. Lampé I, Beke D, Biri S, Csarnovics I, Csik A, Dombrádi Z, et al. Investigation of silver nanoparticles on titanium surface created by ion implantation technology. *Int J Nanomedicine.* 1 juill 2019;14:4709-21.
179. Ben-Nissan B, Choi AH. Sol-gel production of bioactive nanocoatings for medical applications. Part 1: an introduction. *Nanomed.* oct 2006;1(3):311-9.
180. Zhou M, Kang Z, Zhu S. Preparation of Ag/graphene composite films by three-component spray-spin-spray coating on surface modified PET substrate. *Nanotechnology.* 27 sept 2019;30(39):395701.

181. Ramalingam S, Muralidharan VS, Subramania A. Electrodeposition and characterization of Cu-TiO₂ nanocomposite coatings. *J Solid State Electrochem.* nov 2009;13(11):1777-83.
182. Giurlani W, Zangari G, Gambinossi F, Passaponti M, Salvietti E, Di Benedetto F, et al. Electroplating for Decorative Applications: Recent Trends in Research and Development. *Coatings.* août 2018;8(8):260.
183. Dezfuli SM, Sabzi M. Deposition of ceramic nanocomposite coatings by electroplating process: A review of layer-deposition mechanisms and effective parameters on the formation of the coating. *Ceram Int.* 1 déc 2019;45(17):21835-42.
184. Siemann U. Solvent cast technology – a versatile tool for thin film production. In: Stribeck N, Smarsly B, éditeurs. *Scattering Methods and the Properties of Polymer Materials* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005 [cité 22 août 2022]. p. 1-14. (Progress in Colloid and Polymer Science). Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/b107336>
185. Youssef AM, El-Sayed SM, El-Sayed HS, Salama HH, Assem FM, Abd El-Salam MH. Novel bionanocomposite materials used for packaging skimmed milk acid coagulated cheese (Karish). *Int J Biol Macromol.* août 2018;115:1002-11.
186. Saravanakumar K, Hu X, Chelliah R, Oh DH, Kathiresan K, Wang MH. Biogenic silver nanoparticles-polyvinylpyrrolidone based glycerosomes coating to expand the shelf life of fresh-cut bell pepper (*Capsicum annuum* L. var. *grossum* (L.) Sendt). *Postharvest Biol Technol.* févr 2020;160:UNSP 111039.
187. Attia NF, Eid AM, Soliman MA, Nagy M. Exfoliation and Decoration of Graphene Sheets with Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Properties. *J Polym Environ.* mars 2018;26(3):1072-7.
188. Anghel I, Holban AM, Andronescu E, Grumezescu AM, Chifiriuc MC. Efficient surface functionalization of wound dressings by a phytoactive nanocoating refractory to *Candida albicans* biofilm development. *Biointerphases.* déc 2013;8(1):12.
189. Kachoei M, Nourian A, Divband B, Kachoei Z, Shirazi S. Zinc-oxide nanocoating for improvement of the antibacterial and frictional behavior of nickel-titanium alloy. *Nanomed.* oct 2016;11(19):2511-27.
190. Azlin-Hasim S, Cruz-Romero MC, Morris MA, Cummins E, Kerry JP. Spray coating application for the development of nanocoated antimicrobial low-density polyethylene films to increase the shelf life of chicken breast fillets. *Food Sci Technol Int Cienc Tecnol Los Aliment Int.* déc 2018;24(8):688-98.
191. Hannon JC, Kerry JP, Cruz-Romero M, Azlin-Hasim S, Morris M, Cummins E. Assessment of the migration potential of nanosilver from nanoparticle-coated low-density polyethylene food packaging into food simulants. *Food Addit Contam Part -Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2 janv 2016;33(1):167-78.
192. Liu S, Zheng J, Hao L, Yegin Y, Bae M, Ulugun B, et al. Dual-Functional, Superhydrophobic Coatings with Bacterial Anticontact and Antimicrobial Characteristics. *ACS Appl Mater Interfaces.* 5 févr 2020;

193. Lin J, Chen H, Fei T, Zhang J. Highly transparent superhydrophobic organic-inorganic nanocoating from the aggregation of silica nanoparticles. *Colloids Surf -Physicochem Eng Asp.* 20 mars 2013;421:51-62.
194. Li H, Zhuang Y, Li H, Chavez Bracamontes K, Wang D, Sun Y, et al. Preparation, characterization, antibacterial properties and hydrophobic evaluation of SiO₂/Ag nanosol coated cotton/linen fabric. *J Text Inst.*
195. Munteanu BS, Sacarescu L, Vasiliu AL, Hitruc GE, Pricope GM, Sivertsvik M, et al. Antioxidant/Antibacterial Electrospun Nanocoatings Applied onto PLA Films. *Mater Basel Switz.* 13 oct 2018;11(10).
196. Maimaiti B, Zhang N, Yan L, Luo J, Xie C, Wang Y, et al. Stable ZnO-doped hydroxyapatite nanocoating for anti-infection and osteogenic on titanium. *Colloids Surf B Biointerfaces.* févr 2020;186:110731.
197. Indumathi MP, Saral Sarojini K, Rajarajeswari GR. Antimicrobial and biodegradable chitosan/cellulose acetate phthalate/ZnO nano composite films with optimal oxygen permeability and hydrophobicity for extending the shelf life of black grape fruits. *Int J Biol Macromol.* 1 juill 2019;132:1112-20.
198. Vishnuvarthanan M, Rajeswari N. Preparation and characterization of carrageenan/silver nanoparticles/Laponite nanocomposite coating on oxygen plasma surface modified polypropylene for food packaging. *J Food Sci Technol.* mai 2019;56(5):2545-52.
199. Keeney M, Jiang XY, Yamane M, Lee M, Goodman S, Yang F. Nanocoating for biomolecule delivery using layer-by-layer self-assembly. *J Mater Chem B.* 2015;3(45):8757-70.
200. Colognato R, Park MVDZ, Wick P, De Jong WH. Interactions with the Human Body. Fadeel B, Pietroiusti A, Shvedova AA, éditeurs. *Adverse Effects of Engineered Nanomaterials: Exposure, Toxicology, and Impact on Human Health.* San Diego: Elsevier Academic Press Inc; 2012.
201. Alfei S, Marengo B, Zuccari G. Nanotechnology application in food packaging: A plethora of opportunities versus pending risks assessment and public concerns. *Food Res Int.* 1 nov 2020;137:109664.
202. Janjarasskul T, Suppakul P. Active and intelligent packaging: The indication of quality and safety. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 24 mars 2018;58(5):808-31.
203. Bumbudsanpharoke N, Ko S. Nano-Food Packaging: An Overview of Market, Migration Research, and Safety Regulations. *J Food Sci.* 2015;80(5):R910-23.
204. Gaikwad KK, Singh S, Lee YS. Oxygen scavenging films in food packaging. *Environ Chem Lett.* juin 2018;16(2):523-38.
205. Sanches-Silva A, Costa D, Albuquerque TG, Buonocore GG, Ramos F, Castilho MC, et al. Trends in the use of natural antioxidants in active food packaging: a review. *Food Addit Contam Part -Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 4 mars 2014;31(3):374-95.

206. Commission Regulation (EC) No 450/2009 on active and intelligent materials and articles intended to come into contact with food. mai 29, 2009.
207. Yildirim S, Röcker B, Pettersen MK, Nilsen-Nygaard J, Ayhan Z, Rutkaite R, et al. Active Packaging Applications for Food. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018;17(1):165-99.
208. Dey A, Neogi S. Oxygen scavengers for food packaging applications: A review. *Trends Food Sci Technol.* août 2019;90:26-34.
209. Gaikwad KK, Singh S, Ajji A. Moisture absorbers for food packaging applications. *Environ Chem Lett.* juin 2019;17(2):609-28.
210. Awalgaonkar G, Beaudry R, Almenar E. Ethylene-removing packaging: Basis for development and latest advances. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* nov 2020;19(6):3980-4007.
211. Gaikwad KK, Singh S, Negi YS. Ethylene scavengers for active packaging of fresh food produce. *Environ Chem Lett.* mars 2020;18(2):269-84.
212. Sadeghi K, Lee Y, Seo J. Ethylene Scavenging Systems in Packaging of Fresh Produce: A Review. *Food Rev Int.* 17 févr 2021;37(2):155-76.
213. Dominguez R, Barba FJ, Gomez B, Putnik P, Kovacevic DB, Pateiro M, et al. Active packaging films with natural antioxidants to be used in meat industry: A review. *Food Res Int.* nov 2018;113:93-101.
214. Kuai L, Liu F, Chiou BS, Avena-Bustillos RJ, McHugh TH, Zhong F. Controlled release of antioxidants from active food packaging: A review. *Food Hydrocoll.* nov 2021;120:106992.
215. Vasile C, Baican M. Progresses in Food Packaging, Food Quality, and Safety-Controlled-Release Antioxidant and/or Antimicrobial Packaging. *Molecules.* mars 2021;26(5):1263.
216. Ribeiro-Santos R, Andrade M, de Melo NR, Sanches-Silva A. Use of essential oils in active food packaging: Recent advances and future trends. *Trends Food Sci Technol.* mars 2017;61:132-40.
217. Sharma S, Barkauskaite S, Jaiswal AK, Jaiswal S. Essential oils as additives in active food packaging. *Food Chem.* 1 mai 2021;343:128403.
218. Santos JCP, Sousa RCS, Otoni CG, Moraes ARF, Souza VGL, Medeiros EAA, et al. Nisin and other antimicrobial peptides: Production, mechanisms of action, and application in active food packaging. *Innov Food Sci Emerg Technol.* août 2018;48:179-94.
219. Ahmad SS, Yousuf O, Islam RU, Younis K. Silver nanoparticles as an active packaging ingredient and its toxicity. *Packag Technol Sci.* 8 juill 2021;34(11-12):653-63.
220. de Azeredo HMC. Antimicrobial nanostructures in food packaging. *Trends Food Sci Technol.* 1 mars 2013;30(1):56-69.

221. Zhang C, Li Y, Wang P, Zhang H. Electrospinning of nanofibers: Potentials and perspectives for active food packaging. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* mars 2020;19(2):479-502.
222. Sothornvit R. Nanostructured materials for food packaging systems: new functional properties. *Curr Opin Food Sci.* 1 févr 2019;25:82-7.
223. Sanjeev K, Ramesh MN. Low oxygen and inert gas processing of foods. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006;46(5):423-51.
224. Caleb OJ, Mahajan PV, Al-Said FAJ, Opara UL. Modified Atmosphere Packaging Technology of Fresh and Fresh-cut Produce and the Microbial Consequences-A Review. *Food Bioprocess Technol.* 2013;6(2):303-29.
225. Ghidelli C, Pérez-Gago MB. Recent advances in modified atmosphere packaging and edible coatings to maintain quality of fresh-cut fruits and vegetables. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 4 mars 2018;58(4):662-79.
226. Singh P, Wani AA, Karim AA, Langowski HC. The use of carbon dioxide in the processing and packaging of milk and dairy products: A review. *Int J Dairy Technol.* mai 2012;65(2):161-77.
227. Wilson MD, Stanley RA, Eyles A, Ross T. Innovative processes and technologies for modified atmosphere packaging of fresh and fresh-cut fruits and vegetables. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(3):411-22.
228. Mahajan R, Templeton A, Harman A, Reed RA, Chern RT. The effect of inert atmospheric packaging on oxidative degradation in formulated granules. *Pharm Res.* janv 2005;22(1):128-40.
229. Luveris 75 UI poudre et solvant pour solution injectable.
230. MYOVIEW 230 microgrammes, trousse radiopharmaceutique - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 20 août 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61360340&typedoc=R>
231. Kuorwel KK, Cran MJ, Orbell JD, Buddhadasa S, Bigger SW. Review of Mechanical Properties, Migration, and Potential Applications in Active Food Packaging Systems Containing Nanoclays and Nanosilver. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* juill 2015;14(4):411-30.
232. Drago E, Campardelli R, Pettinato M, Perego P. Innovations in Smart Packaging Concepts for Food: An Extensive Review. *Foods.* nov 2020;9(11):1628.
233. Park JH, Choi S, Moon HC, Seo H, Kim JY, Hong SP, et al. Antimicrobial spray nanocoating of supramolecular Fe(III)-tannic acid metal-organic coordination complex: applications to shoe insoles and fruits. *Sci Rep.* 01 2017;7(1):6980.
234. Ghosh T, Teramoto Y, Katiyar V. Influence of Nontoxic Magnetic Cellulose Nanofibers on Chitosan Based Edible Nanocoating: A Candidate for Improved Mechanical, Thermal, Optical, and Texture Properties. *J Agric Food Chem.* 17 avr 2019;67(15):4289-99.

235. Vera P, Echegoyen Y, Canellas E, Nerín C, Palomo M, Madrid Y, et al. Nano selenium as antioxidant agent in a multilayer food packaging material. *Anal Bioanal Chem.* sept 2016;408(24):6659-70.
236. Han D, Luo Y, Ju Q, Xiao X, Xiao M, Xiao N, et al. Nano-Brick Wall Architectures Account for Super Oxygen Barrier PET Film by Quadlayer Assembly of Polyelectrolytes and α -ZrP Nanoplatelets. *Polymers.* 29 sept 2018;10(10).
237. Kim T, Tran TH, Hwang SY, Park J, Oh DX, Kim BS. Crab-on-a-Tree: All Biorenewable, Optical and Radio Frequency Transparent Barrier Nanocoating for Food Packaging. *ACS Nano.* 23 2019;13(4):3796-805.
238. Heo J, Choi M, Hong J. Facile Surface Modification of Polyethylene Film via Spray-Assisted Layer-by-Layer Self-Assembly of Graphene Oxide for Oxygen Barrier Properties. *Sci Rep [Internet].* 26 févr 2019 [cité 27 janv 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6391467/>
239. Liao S, Zhang Y, Pan X, Zhu F, Jiang C, Liu Q, et al. Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:1469-87.
240. Shanmuganathan R, Karuppusamy I, Saravanan M, Muthukumar H, Ponnuchamy K, Ramkumar VS, et al. Synthesis of Silver Nanoparticles and their Biomedical Applications - A Comprehensive Review. *Curr Pharm Des.* 2019;25(24):2650-60.
241. Allahverdiyev AM, Abamor ES, Bagirova M, Rafailovich M. Antimicrobial effects of TiO₂ and Ag₂O nanoparticles against drug-resistant bacteria and leishmania parasites. *Future Microbiol.* août 2011;6(8):933-40.
242. Authority (EFSA) EFS. Guidelines on submission of a dossier for safety evaluation by the EFSA of active or intelligent substances present in active and intelligent materials and articles intended to come into contact with food. *EFSA J.* 2009;7(8):1208.
243. Kalpana S, Priyadarshini SR, Maria Leena M, Moses JA, Anandharamakrishnan C. Intelligent packaging: Trends and applications in food systems. *Trends Food Sci Technol.* 1 nov 2019;93:145-57.
244. Müller P, Schmid M. Intelligent Packaging in the Food Sector: A Brief Overview. *Foods.* 7 janv 2019;8(1):16.
245. Doderio A, Escher A, Bertucci S, Castellano M, Lova P. Intelligent Packaging for Real-Time Monitoring of Food-Quality: Current and Future Developments. *Appl Sci-Basel.* avr 2021;11(8):3532.
246. Wang S, Liu X, Yang M, Zhang Y, Xiang K, Tang R. Review of Time Temperature Indicators as Quality Monitors in Food Packaging. *Packag Technol Sci.* oct 2015;28(10):839-67.
247. Ahari H, Soufiani SP. Smart and Active Food Packaging: Insights in Novel Food Packaging. *Front Microbiol.* 9 juill 2021;12:657233.

248. Wu D, Zhang M, Chen H, Bhandari B. Freshness monitoring technology of fish products in intelligent packaging. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 16 mars 2021;61(8):1279-92.
249. Kuswandi B, Asih NPN, Pratoko DK, Kristiningrum N, Moradi M. Edible pH sensor based on immobilized red cabbage anthocyanins into bacterial cellulose membrane for intelligent food packaging. *Packag Technol Sci*. août 2020;33(8):321-32.
250. Zhai X, Li Z, Shi J, Huang X, Sun Z, Zhang D, et al. A colorimetric hydrogen sulfide sensor based on gellan gum-silver nanoparticles bionanocomposite for monitoring of meat spoilage in intelligent packaging. *Food Chem*. 30 août 2019;290:135-43.
251. Zhang C, Yin AX, Jiang R, Rong J, Dong L, Zhao T, et al. Time–Temperature Indicator for Perishable Products Based on Kinetically Programmable Ag Overgrowth on Au Nanorods. *ACS Nano*. 28 mai 2013;7(5):4561-8.
252. Mills A, Lawrie K, Bardin J, Apedaile A, Skinner GA, O'Rourke C. An O₂ smart plastic film for packaging. *Analyst*. 28 nov 2011;137(1):106-12.
253. Ma Q, Liang T, Cao L, Wang L. Intelligent poly (vinyl alcohol)-chitosan nanoparticles-mulberry extracts films capable of monitoring pH variations. *Int J Biol Macromol*. 1 mars 2018;108:576-84.
254. Zhang X, Liu Y, Yong H, Qin Y, Liu J, Liu J. Development of multifunctional food packaging films based on chitosan, TiO₂ nanoparticles and anthocyanin-rich black plum peel extract. *Food Hydrocoll*. 1 sept 2019;94:80-92.
255. MOPRAL 20 mg, gélule gastro-résistante - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. Base de données publique des médicaments. [cité 17 nov 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64103828&typedoc=R>
256. Nestic A, Cabrera-Barjas G, Dimitrijevic-Brankovic S, Davidovic S, Radovanovic N, Delattre C. Prospect of Polysaccharide-Based Materials as Advanced Food Packaging. *Molecules*. janv 2020;25(1):135.
257. Sakai T, Hirai D, Kimura SI, Iwao Y, Itai S. Effects of tablet formulation and subsequent film coating on the supersaturated dissolution behavior of amorphous solid dispersions. *Int J Pharm*. 5 avr 2018;540(1-2):171-7.
258. Ben Hsouna A, Ben Halima N, Smaoui S, Hamdi N. Citrus lemon essential oil: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities with its preservative effect against *Listeria monocytogenes* inoculated in minced beef meat. *Lipids Health Dis*. 3 août 2017;16:146.
259. Urbanaviciute I, Liaudanskas M, Bobinas C, Sarkinas A, Rezgiene A, Viskelis P. Japanese Quince (*Chaenomeles japonica*) as a Potential Source of Phenols: Optimization of the Extraction Parameters and Assessment of Antiradical and Antimicrobial Activities. *Foods*. août 2020;9(8):1132.
260. Vallverdu-Queralt A, Regueiro J, Rinaldi Alvarenga JF, Martinez-Huelamo M, Leal LN, Lamuela-Raventos RM. Characterization of the phenolic and antioxidant profiles of

- selected culinary herbs and spices: caraway, turmeric, dill, marjoram and nutmeg. *Food Sci Technol.* mars 2015;35(1):189-95.
261. Ramsey JT, Shropshire BC, Nagy TR, Chambers KD, Li Y, Korach KS. Essential Oils and Health. *Yale J Biol Med.* juin 2020;93(2):291-305.
262. Regulation (EC) No 1935/2004 on materials and articles intended to come into contact with food and repealing Directives 80/590/EEC and 89/109/EEC. *OJ L*, 1935/2004 oct 27, 2004.
263. Karkman A, Do TT, Walsh F, Virta MPJ. Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. *Trends Microbiol.* mars 2018;26(3):220-8.
264. Giese B, Klaessig F, Park B, Kaegi R, Steinfeldt M, Wigger H, et al. Risks, Release and Concentrations of Engineered Nanomaterial in the Environment. *Sci Rep.* 25 janv 2018;8:1565.
265. Vogel J, Weiss V, Oischinger J, Daschner R, Meiller M. Treatment of nanomaterial-containing waste in thermal waste treatment facilities. *Gefahrstoffe Reinhalt Luft.* sept 2016;76(9):331-7.
266. Lopez-Gomez A, Cerdan-Cartagena F, Suardiaz-Muro J, Boluda-Aguilar M, Esther Hernandez-Hernandez M, Angeles Lopez-Serrano M, et al. Radiofrequency Identification and Surface Acoustic Wave Technologies for Developing the Food Intelligent Packaging Concept. *Food Eng Rev.* mars 2015;7(1):11-32.
267. Boukoufi C, Boudier A, Maincent P, Vigneron J, Clarot I. Food-inspired innovations to improve the stability of active pharmaceutical ingredients. *Int J Pharm.* 25 juill 2022;623:121881.

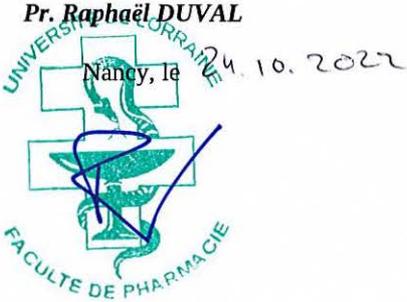
FACULTE DE PHARMACIE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

08 NOV. 2022

Date de soutenance : 22/11/2022

ARRIVEE

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : BOUKOUFI Celia.</p> <p><u>Sujet</u> : Stabilité et dégradation des médicaments : Intérêt des conditionnements nanostructurés inspirés de l'agroalimentaire</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Igor Clarot, Enseignant-chercheur. Directeur : Ariane Boudier, Enseignant-chercheur. Co-directeur : Igor Clarot, Enseignant-chercheur. Juges : Eric Marchioni, Enseignant-chercheur. Jean Vigneron, Pharmacien hospitalier. Juliana Tournebize, Pharmacien hospitalier.</p>	<p align="center">Vu,</p> <p>Directeur de thèse : Ariane Boudier, visa de validation le 20/10/2022.</p> <p>Président de jury : Igor Clarot, visa de validation le 20/10/2022.</p> <p>Référent des thèses d'exercice, visa de validation le 20/10/2022.</p>
<p align="center">Vu et approuvé,</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL Nancy, le 4. 10. 2022</p>  	<p align="center">Vu,</p> <p align="center">La Présidente de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">Hélène BOULANGER Nancy, le</p>   <p align="center">N° d'enregistrement : 12767 C</p>

TITRE

Stabilité et dégradation des médicaments : Intérêt des conditionnements nanostructurés inspirés de l'agroalimentaire

Thèse soutenue le 22 novembre 2022

Par Célia Boukoufi

RESUME :

Les industries agroalimentaires et pharmaceutiques partagent de nombreux problèmes dont des problèmes de stabilité. Elles doivent faire face aux mêmes phénomènes physiques, chimiques, et microbiologiques qui dégradent la qualité de leur produit. Elles partagent également certaines solutions pour lutter contre ces phénomènes, comme l'utilisation de conservateurs et de conditionnement. Cependant, les solutions actuelles ne sont pas encore pleinement satisfaisantes. Motivés par des préoccupations écologiques de formidables innovations ont été développées dans le domaine de l'alimentation. Parmi celles-ci, les conditionnements actifs nanostructurés présentant des activités antioxydantes et/ou antibactériennes. Certaines de ces innovations pourraient également être bénéfiques dans le domaine pharmaceutique. L'objectif de cette thèse est d'évaluer l'application potentielle de ces découvertes dans le domaine pharmaceutique et les principales limites en termes de toxicité, d'environnement, d'économie et de réglementation. Pour cela, les principaux facteurs influençant la durée de vie des médicaments ont été mis en évidence à travers de la description des études de stabilité décrites par les directives européennes. Pour contrer ces facteurs, différentes solutions sont actuellement disponibles comme l'emploi de conservateurs et le recours à des emballages spécifiques. Ces dernières ont été décrites et débattues. Les différentes méthodes de nanostructuration de surface ont été présentées ainsi que leurs avantages et leurs inconvénients. Puis les notions de conditionnements actifs et intelligents ont été définis et des exemples de conditionnements antimicrobiens et/ou antioxydants développés pour améliorer la conservation d'aliments ont été présentés. Enfin, un regard pharmaceutique critique a été apporté sur ces innovations, afin d'imaginer leur application à la conservation du médicament et d'imaginer l'emballage pharmaceutique nanostructuré actif et intelligent du futur.

MOTS CLES : Stabilité médicamenteuse, Conservateur, Conditionnement, Nanostructuration

Co-directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr. Ariane Boudier Pr. Igor Clarot	EA 3452 CITHEFOR Université de Lorraine, Nancy	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
 5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
 4 – Alimentation – Nutrition
 6 – Pratique professionnelle