

INTRODUCTION

Médicament : composition administrée à l'Homme/animal, à titre curatif, préventif ou diagnostique (SA + excipients).
Poudre : particules solides sèches, libres, $\pm$ fines, contenant 1 ou plusieurs SA + excipients si nécessaire, colorants, aromatisants. Elles sont constituées de particules de taille réduite et de granulométrie déterminée.
Granulés : grains solides secs, formant chacun un agrégat de particules de pdre d'une solidité suffisante.
Comprimé : préparation solide contenant 1 unité de prise. Obtenu en agglomérant par compression un volume cst de particules, ou par un autre procédé approprié tel que extrusion, moulage, cryodessiccation (lyophilisation), impression 3D.
Capsule : préparation solide avec une enveloppe dure (gélule) ou molle, contenant généralement 1 dose de SA. L'enveloppe peut être à base de gélatine par exemple, dont la consistance est adaptée par ajout de glycérol ou sorbitol.

BIOPHARMACIE – PREFORMULATION – VOIE ORALE

Devenir de la SA dans l'organisme = aspects biopharmaceutiques + PK. Etapes conditionnant un effet systémique :

- Absorption seulement sous la forme **moléculaire, dissoute** (franchissement des barrières)
- A la fois **hydrophile** (miscibilité) et **lipophile** (traversée des membranes) : diffusion passive, transport actif
- Formes à libération immédiate : libération et dissolution ne doivent pas être des étapes limitantes
- SA faiblement dégradée (pH, enzymes) et doit séjourner assez longtemps pour être absorbée

Caractérisation de la SA : solubilité, stabilité (conditionnement + milieux biologiques), coefficient de partage, existence de polymorphisme, teneur en eau, hygroscopie (capacité à capter l'eau).

- Pour les formes liquides : tension de surface (émulsions), mouillabilité, potentiel ζ (zêta)
- Pour les formes solides : caractéristiques texturales, pptés d'usage

VO : Administration d'un médt par la bouche pour action locale ou systémique. Absorption principale : duodénum, jéjunum, iléon (+ côlon). Trajet dure 10-14h avec grdes variations de pH. Facteurs influençant l'absorption : SA (ionisation, pH, coeff de partage), heure de prise, formes pharma, prise alimentaire (et composition), métabolisme hépatique.

Avantages VO

- La + utilisée, la + facile, la + acceptée
- Possibilité d'administrer de fortes qtés

Inconvénients VO

- Destruction possible de la SA (pH, enzymes) ET possible irritation du TGI (AINS, antituberculeux)
- Goût et saveur désagréables, causant une mauvaise compliance → aromatisants nécessaires
- Absorption nécessaire pour atteindre la circulation générale, avec risque de 1^{er} passage hép
- Influence de l'alimentation, interactions médt-aliment (pamplemousse), influant la durée de passage dans l'estomac → variations intra-individuelles + inter-individuelles
- Patients ne pouvant pas avaler

PROCEDE INDUSTRIEL – PESEE

Fabrication dans un établissement pharmaceutique, qui doit « concevoir et mettre en application un système d'assurance de qualité : ensemble organisé de dispositions préétablies, actualisées et systématiquement appliquées et vérifiées, destinées à garantir que chaque unité fabriquée aura la qualité requise ».

Nécessité de suivre les **BPF** (bonnes pratiques de fabrication) éditées par ANSM + spécifications du dossier d'AMM.

1. **Réception et prélèvement** MP (matières 1ères) et ADC (articles de conditionnement) → traçabilité (échantillonnage)

2. **Stockage** MP. Contrôle T°, humidité, luminosité.

3. **Lancement OF** (ordre de fabrication) ouvrant le dossier de lot

4. **Pesée**

5. Transfert MP vers les **unités de production** (avec prélèvements systématiques pour vérifier la qualité)

6. **Conditionnement** (primaire à tertiaire)

7. **Magasin de stockage** bis → échantillons conservés dans la pharmacothèque. Vérifications, puis libération par le pharmacien responsable

8. **Expédition** si lot conforme (BP de distribution).

La pesée – Risques

- **Contamination** : croisée (EPI, vide d'atelier), particulière (ZAC, ttt de l'air), bactérienne (lavage mains, ...)
 - **Erreur** : sur les produits (n° lot, traçabilité), les qtés, détérioration (contrôles, protection SA)
 - **Personnel** : contamination (habillage, EPI)
- Tâches incluses** : identification MP, tamisage de sécurité (grosses mailles), tamisage-démontage (homogénéité), contrôle poids, réconciliation (= comparaison)

BROYAGE – PULVERISATION

Broyage : réduire en miettes, écraser par chocs ou par pression (obtention de particules de 6,3 à 0,4 mm).

Pulvérisation : division par destruction des forces de cohésion de la matière. Réduire en pdres, fines parcelles, petites parties (obtention de particules de 0,05 à 0,4 mm). Micronisation : particules < 0,05 mm (50 μ m).

→ **Réduction granulométrique**. Influence procédé de fabrication + devenir in vivo par action sur la taille et surface de contact.

Aspects physiques du mécanisme de fracture :

- ✓ **Classification** du matériau : de fragile (aucune déformation plastique, tte l'énergie apportée sert à la rupture) à malléable (= plastique, bcp d'énergie nécessaire pour la rupture).
- ✓ **Dureté** : échelle de Mohs. 1-3 = substances molles (talc) ; > 7 = diamant. Opération + facile si matériau assez dur, car matériaux mous se déforment par absorption d'énergie (sans rupture). Attention aux transformations polymorphiques si T° devient inférieure au pt de transition vitreuse (passage de plastique à cassant). Tjrs rester dans le même état physique.
- ✓ **Taux humidité** (1-4%). Si nécessaire, dessiccation préalable.
- ✓ **Energie nécessaire** : selon taille de départ et la taille voulue (et pertes). Taux de réduction : $n = \frac{\text{dimension avant}}{\text{dimension après}} = 5 \text{ à } 100$
- ✓ **Choix méthode et appareillage** : pour les substances très dures = compression, percussion ou choc ; friables = frottement, meule, cisaillement ; molles = arrachement.



PROPRIETES DES POUDRES

Obtention par : pulvérisation mécanique, réaction chimique, précipitation, cristallisation, nébullisation, ultra-sons.

Pptés primaires, physico-chimiques	Pptés secondaires, texturales	Pptés fonctionnelles, d'usage
Structure cristalline, solubilité, teneur en eau et hygroscopie, masse volumique vraie (pycnomètre)	Morphologie, granulométrie , surface spécifique , porosité inter/intra particulaire, masse volumique apparente	Aptitudes à l'écoulement/densification/acquisition de cohésion, comprimabilité , lyodisponibilité, bioD

☆ **Analyse granulométrique** : méthode de référence = **TAMISAGE** (mesure de la taille par criblage).

Chaque taille de maille (µm) correspond à un n° de la Ph.Eu. Jeu de tamis, chacun recueillant les particules de taille >.

Limite : particules non sphériques → **analyse microscopique** (mesure diamètre et surface).

Convention de Martin : fixer une ligne selon laquelle les diamètres sont mesurés.

Compteur de particules (0,1-1000 µm) : mise en suspension, et circulation entre 2 électrodes. Pour chaque particule : 1 impulsion électrique, dont l'amplitude dépend de la taille.

Granulométrie laser : passage devant un faisceau. Déviation de la lumière proportionnelle au nb et à la taille des particules. Voie humide : 0,02-2000 µm ; voie sèche : 0,2-2000 µm.

☆ **Surface spécifique** : surface développée par gramme de produit (m²/g).

Adsorption gazeuse : qté de gaz pour obtenir couche monomoléculaire à la surface pdre → surface totale.

Perméamétrie à air (Ph.Eu : si pdre trop fine pour tamisage) : écoulement air → surface externe.

❖ **Aptitude à l'écoulement** : essentiel pour maniabilité, uniformité de masse et teneur (att ! démixage et ségrégation).

Mesure angulaire : angle de repos formé par tas de pdre après écoulement gravitaire vertical. Couillabilité excellente si < 30°.

Écoulement à travers un orifice calibré (forcé par vibrations). Bon écoulement si < 10 s.

Paramètres favorables à l'écoulement : forme sphérique, rugosité (lisse), distribution granulométrique étroite, cohésion faible, faible aptitude au tassement.

❖ **Aptitude à la densification** : aptitude à ∇ de vol sous contrainte (réarrangement et chasse de l'air interparticulaire).

Evolution de ρ_{apparente} par tassement (volume apparent = pdre + air contenu dans les porosités).

Mesure de l'indice de Carr : $IC = \frac{V_i - V_f}{V_i} \times 100$. Bon tassement si < 18.

Paramètres favorables au tassement : distribution granulométrique étroite avec persistance de qq particules + fines.

❖ **Aptitude à l'acquisition de cohésion** : forces d'interaction entre particules.

Résistance à la rupture (force, en newton) → dureté. Test de caractérisation des cp (Ph.Eu)

Friabilité sur produit fini : mesure perte de masse après usure par rotation. Doit être < 1%.

→ **Comprimabilité** : aptitude à s'écouler, se densifier sous contrainte et à acquérir de la cohésion. Evaluée a posteriori sur les cp, par analyse des cycles de compression (forces mises en jeu, pression selon déplacement du poinçon).

Paramètres favorables à la comprimabilité : bon écoulement, compressibilité = bonne densification, bonne acquisition de cohésion → compromis ++.



Pptés fonctionnelles conditionnent le recours à la granulation.

EXCIPIENTS

Diluants (50%)	Agent de charge. Pdre inerte, n'interférant pas avec la SA ou sa bioD. Bonnes pptés pharmacotechniques. Aptitude à la compression, écoulement (++), pouvoir absorbant si SA liquide. LACTOSE , cellulose microcristalline, amidons, phosphate dicalcique (dont ENCOMPRESS).
Liants (2-20%)	Agglutinants, ∇ force de compression nécessaire pour lier les particules entre elles. AMIDON , gommes arabique et adragante, carboxyméthylcellulose, gélatine, PEG, PVP (polyvinylpyrrolidone)
Désagrégeants (2-10%)	Délimitants, facilitent l'entrée d'eau dans le cp pour accélérer sa désaggrégation. Peuvent être gonflants si SA hydrophile. Essai obligatoire à la Ph.Eu. Leur présence dépend de la dureté (inutile si cp friable). Amidon, CARBOXYMETHYLAMIDON , carboxyméthylcellulose, alginates
Glidants (< 0,5%)	Agents d'écoulement, ∇ électricité statique et les frictions interparticulaires. Améliorent la fluidité, le côté glissant (« flow powder »). Un des 1ers essais à réaliser (tps écoulement < 10 sec). SILICE COLLOÏDALE , amidon, acide stéarique.
Lubrifiants (< 1%)	Antiadhérants, ∇ adhérence aux poinçons et à la matrice, évite l'accrochage des cp. Meilleure transmission de la force de compression. Donnent un bel aspect aux cp (brillance, absence de poussière en surface). STEARATE DE MAGNESIUM , acide stéarique, talc, PEG
Autres	Tensioactifs et mouillants : compensent pptés hydrofuges des lubrifiants. Laurylsulfate de Na, polysorbate 80. Tampons : protection de la SA ou ∇ irritation muqueuses. Sels de carbonate, de citrate, de gluconate, ... Colorants, aromatisants, adsorbants

MELANGE

Objectif : obtenir une répartition homogène (uniformité de répartition, de masse, de dose). Mélange = opération + résultat.

Facteurs intervenant dans la qualité du mélange final :

- * Ténuité des composants : taille, forme particulaire. Répartition granulométrique la + étroite possible.
- * Densité : si très différente, démixage.
- * Charges superficielles, électrostatiques. Possibilité de liaison entre particules ou avec le mélangeur (Van der Waals).
- * Proportion des différents constituants : idéal 50/50, max 90/10.

Types de pdre : à écoulement libre (>100µm) mais tendance à ségréger ; pdres cohésives (<30µm) tendance à agglomération.

Paramètres principaux du mélange : caractéristiques physiques des pdrres, intensité de l'action de brassage, durée du mélange (attention au démixage : résultat négatif du déplacement aléatoire de certaines particules pdt l'opération).

Mélange par diffusion : mvt individuel des particules libres, au hasard.

Mélange par convection : déplacement d'amas de particules, de paquets de pdrre

Indice de mélange M_i (caractérise l'opération ou la machine) :

$$\ln(M_i) = -K \times t_m$$

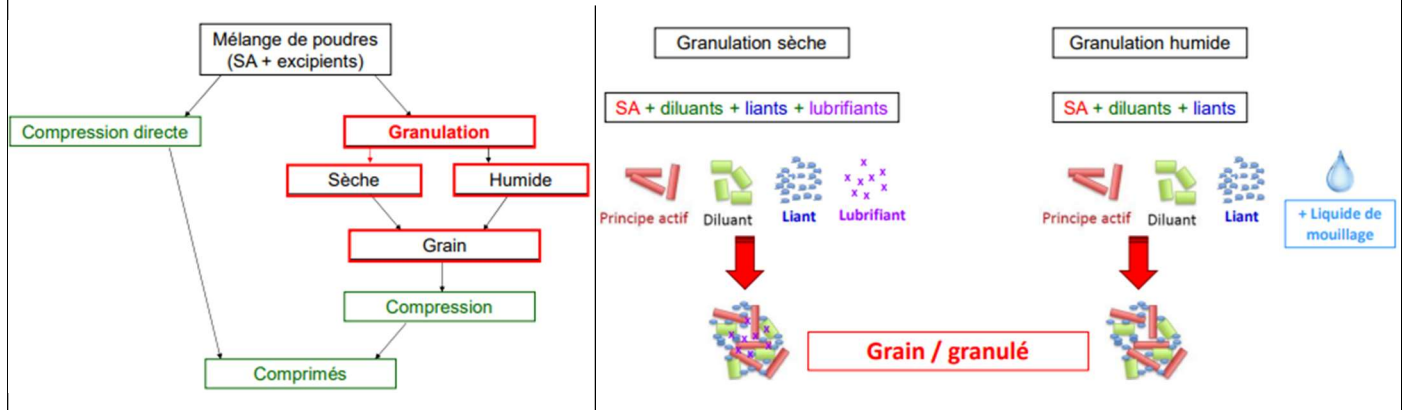
K : cste de vitesse du mélange ; t_m : tps du mélange

Types de mélangeurs : mortier (officine), par retournement, à outils mobiles

GRANULATION

Opération ayant pour but de transformer des pdrres difficilement utilisables en l'état par formation de grains de taille variable et en améliorant leurs ppts d'usage (= fonctionnelles).

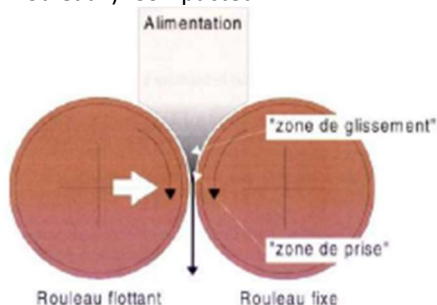
Objectif : obtenir des granulés, améliorer le remplissage de formes unitaires et les caractéristiques des pdrres pour compression
 ⊕ des granulés par /pdrres : répartition homogène SA, pas de risque de démixage, meilleur écoulement donc remplissage, meilleure aptitude à la compression. Autres procédés d'obtention des granulés : frittage, nébullisation, extrusion.



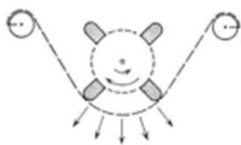
SECHE

2 appareillages successifs :

1) **Granulation** (mélange) – **compactage/briquetage** (bande de compacts de pdrre, force hydraulique en fonction de la distance entre 2 rouleaux). Compacteur :



2) **Broyage - calibrage** : le + svt, appareil en série (granulateur oscillant)



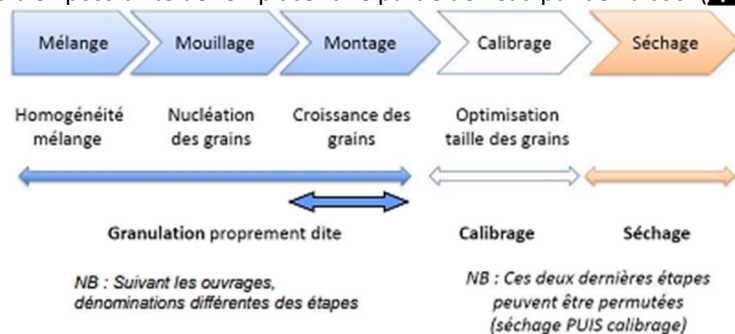
⊕ Adaptée aux SA thermolabiles et hydrolysables.
 Possibilité d'alimenter en continu
 Moins d'étapes nécessaires (meilleur rendement, moins de pertes)
 Moins de personnel.

⊖ Cohésion inférieure des grains (liaisons faibles)
 Bcp de poussière (car pas de mouillage)
 Echauffement possible

HUMIDE

Méthode la + utilisée. Adaptée aux **SA non thermolabiles**.

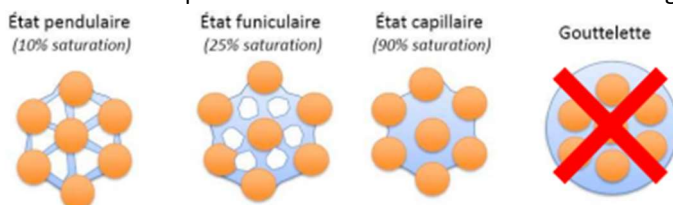
Généralement en milieu aqueux, mais si SA hydrolysables mais granulation sèche impossible : possibilité de remplacer une partie de l'eau par de l'alcool (⚠).



Mélange SA, diluant, liant (lubrifiant + désagréant à la fin)

Mouillage : pulvérisation du liquide en entier, ou progressive (+ précis).

Montage : formation de liaisons liquides mobiles, donnant des ponts solides après séchage. Les particules doivent être légèrement solubles dans le solvant, mais pas trop. Etats funiculaire et capillaire = favorables à la formation d'un bon grain.



I- **Procédé classique** (séquentiel), 3 appareillages (parfois entièrement fermé : évite les contaminations et pertes ; transfert par gravité)

① **Granulation**. Montage des grains par croissance des noyaux (boule de neige) ou en forçant une masse pâteuse au travers d'une surface perforée → mélangeur malaxeur à socs, mélangeur granulateur à turbine, granulateur oscillant.

② **Calibrage** : homogénéisation de la taille des grains → granulateur oscillant.

③ **Séchage** → étuve à plateaux, LAF (lit d'air fluidisé).

II- **Procédé alternatif**, 2 appareillages successifs (séchage et calibrage intervertis)

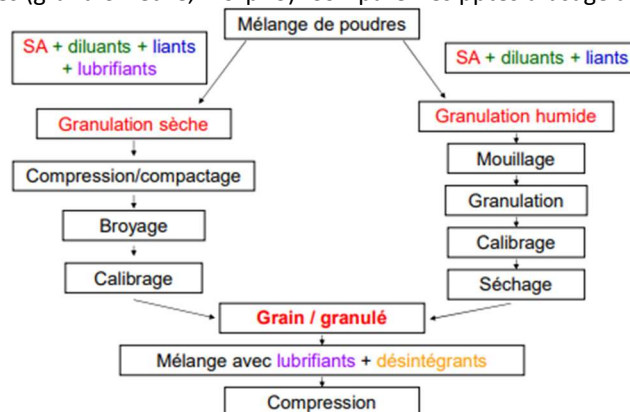
① **Granulation** : mélange, mouillage, montage par croissance des noyaux, séchage

② **Calibrage**

Comparaison des appareillages utilisés dans la **GRANULATION HUMIDE**

Appareillage	Qualité du grain	⊕	⊖
Mélangeur malaxeur	Hétérogène avant calibrage	Coût réduit	Nettoyage difficile, abrasion, agglomérats peu solides
Mélangeur granulateur (MG)	Grain dense	Cycle court. Etanche, facile à nettoyer, automatisable	Coût (investissement)
MGS (MG sécheur)		Tout en un	Pb séchage : retour pdre
LAF	Grain poreux, taille moyenne	Produits thermosensibles. Peu de pertes, flexible par/ taille du lot	Pdre doit être non cohésive. Très sensible à la formulation. Installation complexe avec risque explosion

Contrôle des granulés : idem pdres (granulométrie, morpho). Comparer les ppts d'usage à la pdre de départ

**DESSICCATION**

Elimination d'un liquide/solvant volatile par vaporisation (eau libre, eau d'adsorption = atmosphérique, eau de constitution). Objectif : amener le produit à un tx d'humidité résiduelle optimal. Permet une meilleure conservation.

SOLUTION/SUSPENSION $\xrightarrow{\text{Evaporation}}$ Concentration de la solution/suspension $\xrightarrow{\text{Poursuite de l'opération}}$ Elimination du solvant, produit sec

Attention aux produits thermosensibles : solvant évaporé en surface d'abord, puis migration par capillarité (intérieur $\rightarrow$ extérieur), en remplacement de celui éliminé en surface.

Loi de Dalton :

$$m = k \times S \times \frac{P_m - h}{P}$$

m : masse d'eau évaporée par unité de temps
h : pression partielle en vapeur d'eau
P : pression (intéret du vide partiel)

k : coefficient dépendant du produit à sécher
S : surface à évaporer ($\nearrow$ si taille $\searrow$)
Pm : tension de vapeur saturante pour T° donnée

Choix du procédé dépend du produit, nature du liquide à enlever, sources de chaleur dispo.

Séchage à l'air libre : plantes ou algues. Couches peu épaisses. De quelques heures à quelques semaines.

Séchage par la chaleur :

- **Convection** pour les solides, 2 types :

- **Fonctionnement discontinu**

Etuves : enceintes fermées. Produits répartis sur des plateaux, entre lesquels passe de l'air chaud (30-220°C)			
⊕	Equipement stable, robuste, peu coûteux Utilisable dans de nb cas, maintenance aisée Peu de surveillance	⊖	Opération de manutention importante Inadapté aux produits thermolabiles Déchargement difficile et contamination possible
Séchoirs à colonnes = LAF . Flux d'air soulevant les particules, brassage. Séchage uniforme. Maintient les particules en mvt $\rightarrow$ fluidisation. Air humide éliminé par le haut de l'appareil.			
⊕	Tps de séchage court Utile dans la fabrication des cp (multitâche) Peu de manipulations, nettoyage facile	⊖	Coût ++ et nécessite des locaux adaptés Mise au point délicate

- **Fonctionnement continu** : substance humide arrive continument à une extrémité et ressort sèche à l'autre. Courant d'air chaud pulsé en sens inverse du mvt de la substance $\rightarrow$ dynamique, séchage régulier et progressif.

- **Convection** pour les liquides : nébulisation. Fines gouttelettes passant dans l'air chaud (150-250°C). Dispersion assurée par une turbine, qui permet d'obtenir une pdre desséchée très légère.

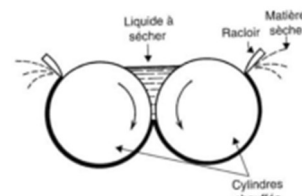
⊕	Dessiccation instantanée, adaptée aux substances sensibles à la chaleur, oxydables et hydrolysables.	⊖	Prix élevé
---	--	---	------------

- **Conduction** pour les solides : étuves, plateaux métalliques chauffés par résistance électrique.

- **Conduction** pour les liquides : séchoirs à cylindre (chauffage puis pdre recueillie par raclage)

- **Par rayonnement** : infra-rouge, micro-ondes. Extraits végétaux. Bons résultats, mais coût ++.

- **Sous vide**. A pression réduite, le point d'ébullition $\searrow$. Utile pour les produits altérables à l'air ou grdes T°. Etuves hermétiques. Solvant éliminé par refroidissement.



Séchoir à cylindre

- **Lyophilisation** : congélation → sublimation → condensation. Permet la conservation de substances fragiles (thermolabiles), de tissus, cellules, de produits instables en solution ou l'obtention de produits pulvérulents stériles.
- **Utilisation de déshydratants** (produits chimiques avides d'eau). Svt utilisés pour parfaire la dessiccation. → cartouches déshydratantes, tablettes préformées, sacs absorbants.

COMPRIMES CONVENTIONNELLS

⊕	⊖
Emploi et production faciles (1 ^{er} choix de forme), peu coûteux Solidité permettant production, transport et conservation Dosage précis, unité de dose Adapté aux SA solubles ou non dans l'eau Masquage du goût + facile que pour les formes liquides Possibilité d'isoler des SA incompatibles (cp multicouches) Formes à libération modifiée possibles	Concentration locale en SA forte dans le TD (tox potentielle) Mise au point délicate (formulation) pour bonne bioD Pas adapté aux SA liquides ou déliquescentes Si SA huileuses → plutôt capsules molles, gélules

Compression directe des pdres si bonnes ppts d'usage. Dans ce cas : mélange SA, diluant, liant, lubrifiant, délitant.

Mais, svt impossible : après granulation. Mélange SA, diluant, liant. Puis, après granulation : ajout lubrifiant, délitant.

COMPRESSION : technologie consistant à transformer une pdre/grain en cp par réduction volumique du lit de pdre, par élimination de l'air interparticulaire.

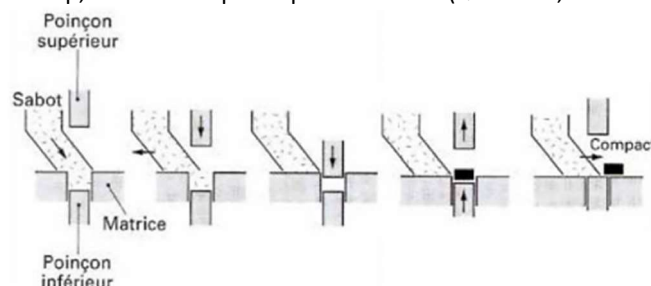
① **Remplissage**. Sabot d'alimentation remplit la chambre de compression. Tjrs même qté → régularité permise par un bon écoulement, permettant uniformité de masse

② **Arasage**. Sabot recule. Volume de remplissage déterminé par le poinçon inférieur (masse finale cp). Le rapport densité/ $\rho_{apparente}$ permet l'uniformité de masse. Homogénéité mélange permet l'uniformité de teneur.

③ **Compression**. Poinçon supérieur descend, applique une force sur le cp, déterminée par sa position finale (→ dureté, friabilité du cp). Dépend ppts comprimabilité. Consiste à chasser air, déformer/briser les particules (ppts plastiques), les agglomérer.

④ **Ejection**. Sabot avance et pousse cp. Etape critique : blocage possible si cp reste collé aux poinçons. Mélange à cp doit être peu élastique, bonne cohésion, lubrifiants (évite grippage et blocage des machines, surtout si forme complexe des poinçons).

Appareillage – machine à cp = presse



ALTERNATIVE

1 à qq matrices. Remplissage-arasage par la trémie d'alimentation. Compression effectuée par le poinçon sup.

Force de compression + élevée : cp très durs

Cadences faibles (3600 cp/h)

Petites productions, mises au point (pdt dév)

Moins coûteuse, à l'achat et entretien. Facile à nettoyer

ROTATIVE

De qq poinçons à plusieurs dizaines. Trémie fixe. Tourelles des poinçons pivotent. Compression en 2 étapes.

Force de compression + faible

Cadences élevées (> 120 000 à 1 millions/h) → contrôles

Compression + progressive, moins brutale

Plus silencieuse. Difficile à nettoyer

Réglages principaux :

- Masse du cp, conditionnant la teneur en SA. Si > 2%, contrôle de l'uniformité de masse suffit (Ph.Eu)
- Dureté du cp, reliée à densité et épaisseur. Conditionne libération SA dans l'organisme et résistance à usure, rupture → test de friabilité.
- Epaisseur du cp : compromis masse/dureté

EN COURS : uniformité de masse. Carte de contrôle = prélèvement périodique de cp pour vérifier si masse correspond aux limites de réglage et de rejet fixés par l'industriel (svt < normes Ph.Eu).

Sur PRODUIT FINI (Ph.Eu) :

✓ **Uniformité de teneur**. Limites : au plus 1 en dehors de 85-115%, aucune en dehors de 75-125%.

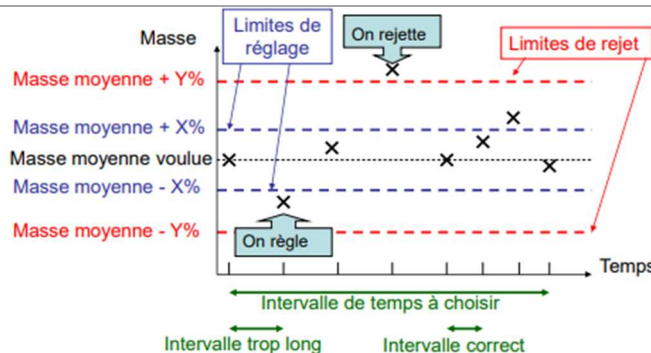
✓ **Uniformité de masse**. 20 unités prélevées. Intervalle dépend de la masse attendue : < 80 mg = ± 10%, 80-250 mg = ± 7,5%, > 250 mg = ± 5%. Limite : au plus, 2 unités en dehors, aucune hors de l'intervalle double

✓ **Essai de friabilité**. 20 cp dans un appareil tournant à 25 tours/min, pdt 100 rotation. Perte de masse < 1%

✓ **Résistance à la rupture**. 10 cp, spécification au cas par cas dans le dossier d'AMM. Force pour rompre les cp.

✓ **Essai de désagrégation**. 6 cp dans 1L d'eau à 37°C, mvt de montée et descente (mime péristaltisme). Temps à partir duquel absence de résidus sur la grille. Cp nus < 15 min ; cp enrobés < 60 min.

✓ **Essai de dissolution**. Appareil dépend du type de cp. Méthodes de référence : palette tournante, à panier tournant ou cellule à flux continu. Mesure de la concentration dans le milieu.



Contrôles

ENROBAGE

Cp conventionnels = à libération immédiate. Préparation où la libération de SA n'a fait l'objet d'aucune modification délibérée (formulation et/ou procédé de fabrication). Libération seulement due aux ppts intrinsèques de la SA.

Enrobage/pelliculage : consiste à déposer, à la surface des cp ou granules, 1 ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses, telles que des polymères, résines naturelles ou synthétiques, gommes, sucres, ...

➤ Dragéification : dépôt de couches de sucres. ↗ taille du grain, complexe, prend du temps.

➤ Pelliculage en film : application d'une pellicule de polymère à la surface du grain.

Permet masquer goût ou odeur désagréables (observance)

Protège la SA de lumière et atmosphère

Résout des problèmes d'incompatibilités entre SA

Peut modifier les profils de libération (FLP)

Favorise l'identification (médicament, dosage)

Peut permettre de ↘ contrefaçons

Meilleure esthétique, ↘ les poussières liées à l'usure

Améliore la résistance (conditionnement, transport)

Dragéification. Méthode traditionnelle d'enrobage des cp. Application successive de saccharose sur grain.

Equipement conventionnel : turbine, remplacé récemment par des équipements automatisés. Liquide d'enrobage = solvant pour dissoudre le sucre + eau.

1- Etanchéification : polymère imperméable (gomme laque, acétophtalate de cellulose et de polyvinyle)

2- Sous-revêtement : donne forme arrondie. Agents de charge (CaCO_3 , talc) + gomme d'acacia

3- Polissage : rend lisse la surface grâce à plusieurs couches de sirop (taille ↗+++).

4- Coloration : esthétique, reconnaissance, protection lumière, masquage goût.

5- Cirage : aspect brillant par ajout de cire (blanche ou de Carnauba)

6- Impression (facultatif) : facilite identification

⊕

Avantages de l'enrobage + esthétique

⊖

Libération non contrôlée, procédé opérateur-dépendant (reproductibilité), coût élevé, nb étapes, attention diabète.

Pelliculage en film. Application pellicule ou film de polymère à la surface d'un support. Pellicule mince : 50µm d'épaisseur

Liquide d'enrobage :

➔ **Solvant** pour dissoudre/disperser polymère et excipients. Eau à privilégier, ou solvants organiques sinon (installation antidéflagrante, coût >).

➔ **Excipients** : polymère (grade différent selon le type de libération) + plastifiant.

- **Polymères filmogènes** : forment un film à la surface du support. Dérivés de cellulose, acryliques ou vinyliques, macrogol de haut PM ; polymères solubles à tout pH pour libération immédiate (HPMC)

- **Plastifiants** : 3-30% du polymère sec. Améliorent ppts filmogènes du polymère (↗ flexibilité et ↘ T° transition vitreuse).

Permettent éviter l'utilisation de chaleur → SA thermolabiles (et ↘ coût énergétique). Sébacate dibutyle, phtalate de diéthyl.

➔ **Adjuvants** : substances de charge ou pigments. Lubrifiants pour éviter collage (talc, stéarate de Mg), opacifiants, colorants (oxyde de fer), tensioactifs qui aident à disperser le polymère et plastifiant (polysorbate 80).

➔ Formulation essentielle pour conduire à un film d'épaisseur régulière, adhérent au support, flexible et résistant.

Processus : pulvérisation + séchage (généralement simultané).

Turbine à fond perforé. Buse pulvérisant le liquide d'enrobage.

Evacuation de l'air humide, rotation de l'air chaud = séchage.

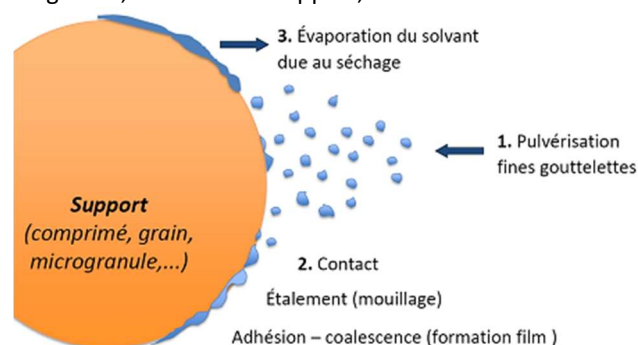
LAF. Mise en sustentation des supports par l'air chaud arrivant du bas. Rencontre avec les gouttelettes pulvérisées, recouvrement des supports puis redescende sur les côtés → séchage par l'air chaud. 3 types :

♣ **Top spray** : pulvérisation par le haut. Pertes mais + simple.

♣ **Bottom spray** : par le bas. Film + homogène, adapté aux formes à libération modifiée. Moins de pertes.

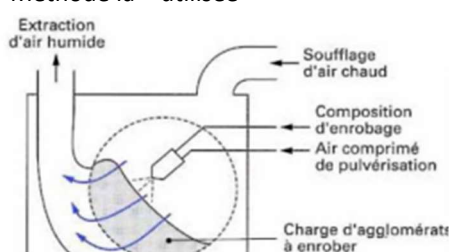
♣ **Modèle Würster** : (1) atomisation (solution et particule), (2) revêtement, (3) durcissement par séchage et (4) constitution « en forme d'oignon ».

Réglages : paramètres de la pulvérisation (risque = surmouillage) et du séchage (spray-drying : risque la solution atomisée sèche toute seule). Comparaison des systèmes :



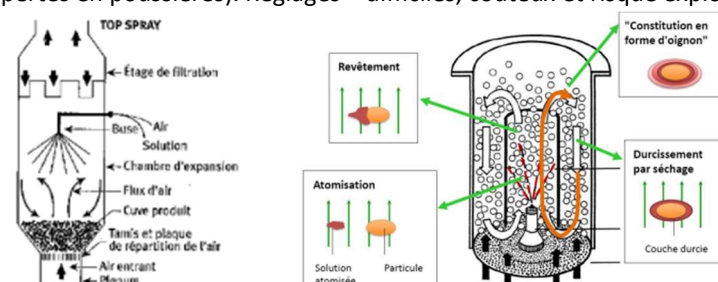
Turbine

+ facile à mettre en œuvre, mais + long
Méthode la + utilisée



LAF

+ rapide, adapté aux supports bombés. Mais + violent (risque abrasion contre les parois, pertes en poussières). Réglages + difficiles, coûteux et risque explosion.



CAPSULES ET SACHETS

Gélules : capsules à enveloppe dure (gélatine). 2 parties cylindriques (corps et coiffe). Remplissage par pdre ou granulés dans le corps, puis emboîtement de la coiffe. Taille adaptée à la qté de SA. Facteur 10 entre la + grosse (000) et la + petite (5).



① **Fabrication de l'enveloppe** : gélatine (animale) ou HPMC (cellulose végétale), avec opacifiants (dioxyde de titane), colorants, conservateurs. Corps et coiffe obtenus simultanément, mais séparément par le principe de l'immersion.

- Préparation masse gélatineuse** : gélatine pdre + eau (10-15%) + opacifiant, colorant, conservateurs, à T° élevée.
- Trempage** des moules : opération en continu. Moules cylindriques, arrondis à l'extrémité, fixés sur des barres.
- Séchage** : moules, recouverts d'un film de gélatine, passent dans un four tunnel
- Démoulage** : demi-capsules démoulées par des pinces, puis assemblées par emboîtement sans blocage.
- Impression** (facultatif)

Fabrication industrielle, continue (800 000 capsules par jour). Fabricants : CAPSUGEL, CALICAPS, LGA

② **Remplissage** industriel : remplisseuse rotative, principe du compresse-doseur. Officine/hôpital : manuel ou semi-auto.

Contenu : doit avoir les qualités requises pour remplissage automatique. Diluants, désagrégeants, lubrifiants, liants.

Contrôles	EN COURS : uniformité de masse + aspect (observation par l'opérateur sur table vibrante : fermeture, défauts + dispositifs de caméras pour contrôler forme et couleur).
	Sur PRODUIT FINI :
	✓ Aspect (forme, couleur)
	✓ Uniformité de masse . 20 gélules. Si $m < 300 \text{ mg} = \pm 10\%$; $m \geq 300 \text{ mg} = \pm 7,5\%$. 2 au plus en dehors, aucun au-delà du double.
	✓ Uniformité de teneur (si SA $< 2 \text{ mg}$ ou $< 2\%$ masse totale)
	✓ Essai de désagrégation . 6 gélules à 37°C sous agitation. < 30 min
	✓ Essai de dissolution . Mesure de la concentration dans le milieu.

⊕	⊖
Bien accepté par le patient Protection SA Scellage possible (inviolabilité de la fermeture) Fabrication possible à sec, à l'hôpital ou officine Possibilité de substances solides ou liquides	Forme non fractionnable Prix de revient > aux cp non enrobés Quelquefois : pb de déglutition, collage œsophage Parfois possible d'ouvrir la gélule, mais attention aux formes gastro-résistantes.

Capsules molles : capsules à enveloppe + épaisse que les gélules, ne comportant qu'une partie, de formes variées (selon le procédé de fabrication). Enveloppe continue et souple.

Enveloppe : gélatine + glycérine pour ajuster consistance (glycérol pour souplesse). Sensible à humidité et T°. Plus rarement : HPMC (mais moins bonne capacité filmogène). + colorants, opacifiants, conservateurs (+ possibilité de SA dans l'enveloppe).

Contenu : liquide, semi-solide, pâteux. SA liquide (svt si huile) ou dissoute dans un excipient. Solvants/véhicules : huiles, PEG + diluants, lubrifiants, désagrégeants).

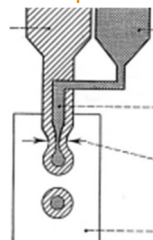
Attention : migration possible des composants entre enveloppe et contenu (étude conservation).

Fabrication : enveloppe et contenu sont formés en même temps, même cycle de fabrication.

→ **Préparation de la masse gélatineuse** en cuve fermée sous vide. Mélange gélatine + eau + glycérine à 80°C pdt 1h.

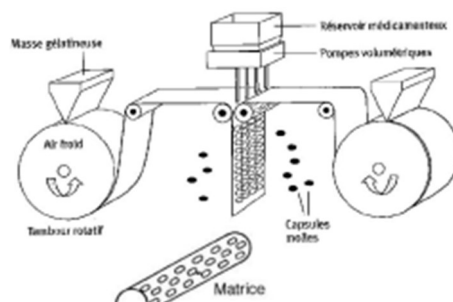
Puis désaération (évite les bulles d'air, assure uniformité de masse et conservation des SA oxydables), décantation et ajout de colorants, arômes (65°C).

→ **Préparation médicamenteuse** en cuve fermée sous vide. Dissolution ou dispersion de la SA, homogénéisation.



Procédé à la goutte (à gauche). 2 injecteurs concentriques forment des gouttes, plongeant dans l'huile de paraffine à 5°C → durcissement de l'enveloppe. Lavage puis séchage.

Procédé par injection et soudure simultanées (le + utilisé, à droite). 2 réservoirs de masse gélatineuse symétriques à 65°C sur 2 tambours rotatifs → formation de 2 rubans de masse gélatineuse souple. Arrivent sur 2 matrices (cylindres en acier avec cupules ouvertes) face à face, très proches. Réservoir de préparation médicamenteuse au-dessus injecte dans les demi-alvéoles au moment du passage du ruban. Scellage par pression et découpage autour des alvéoles. Capsules tombent puis séchage de 5-12 jours (pas de lavage).



Attention à la T° et humidité pour éviter les altérations.

Contrôles EN COURS et PRODUIT FINI : idem gélules.

Particularité uniformité de masse : pesées pleines puis après ouverture et lavage.

⊕	⊖
Adaptées aux liquides non aqueux (ne réagissent pas avec l'enveloppe). Masque saveurs désagréables et protège de l'oxydation par l'air.	Complexité de la fabrication industrielle. Coût

Sachets : forme de présentation unitaire des pdrés ou granulés, destinés à être dissouts ou dispersés dans l'eau avant administration orale. Matériaux étanches assurant la conservation. Scellage par collage ou thermosoudure.

Remplissage : pptés d'écoulement ++. Répartition en doses unitaires, par pesée ou volumétriquement. Ensacheuse verticale.

Contrôles sur PRODUIT FINI : uniformité de masse et de teneur.

⊕	⊖
Administration d'un volume > à ceux des gélules + faciles à avaler (pb déglutition).	Pas de masquage du goût → nécessité d'édulcoration et aromatisation

CONDITIONNEMENT

Rôles : présentation pour vente, identification du produit, protection et conservation.

Support de communication : infos au patient, mentions légales, mode de remboursement.

Parfois, rôle fonctionnel, dispositif d'administration.

Sécurisation de l'emploi, lutte contre contrefaçon et assure traçabilité (→ rappels de lot).

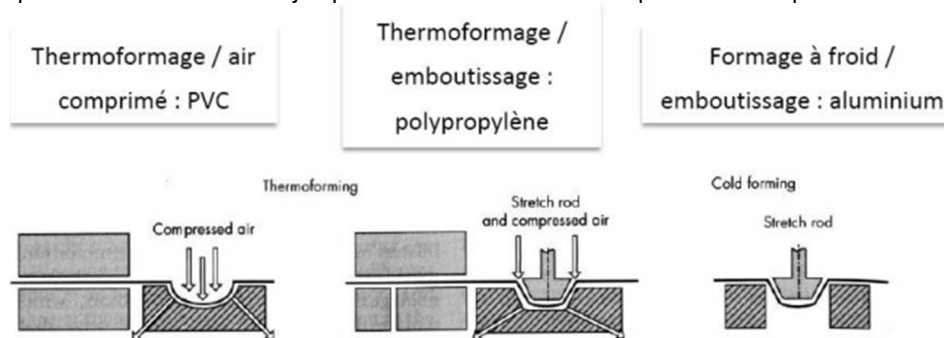
❖ **Conditionnement primaire** : parfaite innocuité. Ne doit pas interagir avec le contenu. Doit faciliter l'emploi.

Résistance physique suffisante, imperméabilité aux constituants médicamenteux et aux facteurs extérieurs (humidité, air, lumière) scellage et fermeture inviolable avec dispositif de sécurité enfant.

Défini dans l'AMM, partie « emballage » (si modification → changement dans l'AMM).

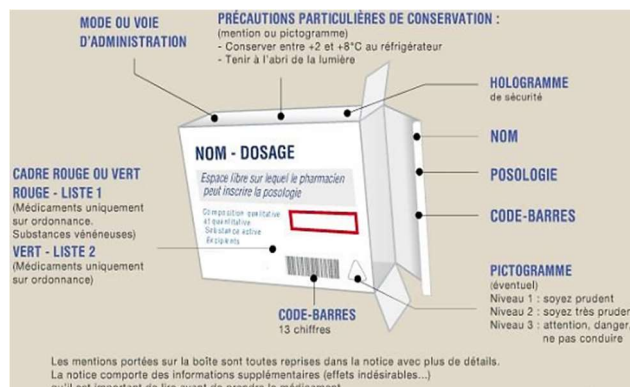
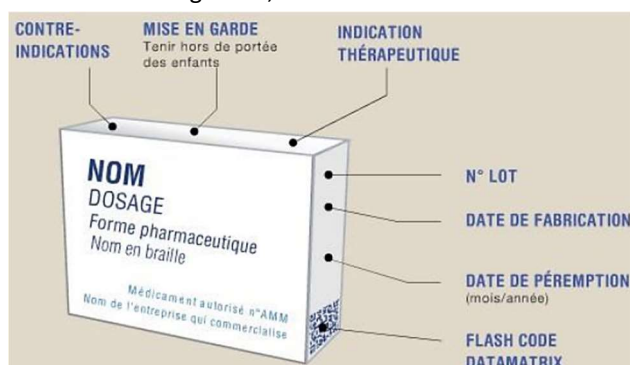
Selon Ph.Eu : *doit permettre un prélèvement approprié selon l'usage auquel le méd. est destiné. Protège de l'envt, limite les pertes de composant, sans action physique ou chimique susceptible d'altérer la qualité.*

Pour les formes orales solides : piluliers, sachets, tubes, flacons, blisters. Ce dernier = de + en + utilisé car permet une protection individuelle de chaque dose et identification jusqu'à l'administration. Formé par différents procédés :



❖ **Conditionnement secondaire**. Etui cartonné, renferme la notice et le conditionnement primaire + accessoires si nécessaire. Etiquetage, mentions légales (forme, dosage, volume, nb d'unités de prise, fabricant, ...).

→ Recto à gauche, verso à droite



❖ **Conditionnement tertiaire** : non vu par le patient. Emballage de groupage pour le transport.