

I. Introduction

1. Définition

La pharmacotechnie est la science qui étudie et applique les méthodes de conception, de fabrication et de formulation des médicaments. Elle vise à transformer les substances actives en formes galéniques (comprimés, gélules, crèmes, etc.) pour les rendre administrables et efficaces. Ce domaine couvre la conception de formulations, la fabrication industrielle et le contrôle de la qualité, en garantissant la stabilité, la sécurité, et l'efficacité des produits.

2. Forme galénique

La forme galénique peut être définie comme une association d'un ou de plusieurs principes actifs avec des adjuvants et des excipients le tout conditionnée pour être délivrer au public. Elle est composée de :

a. Un ou plusieurs principes actifs (PA) : un ou plusieurs substances capables de prévenir ou guérir un trouble dans l'organisme elle est d'origine (animal, végétal, bactérien), minérale ou synthétique.

b. Les excipients et les adjuvants : Sont des produits minéraux et organiques inactifs sur la maladie, sur le PA et sur l'organisme qui permettent la mise en forme et l'administration du PA, transportent le médicament jusqu'au lieu d'absorption du PA et facilitent les opérations industrielles.

c. Le conditionnement : son rôle est de contenir, protéger et porter les informations du médicament.

3. Classification des formes galéniques

- **La consistance**

- Liquide : sirops, solutions, suspensions, injectables, ...
- Solide : comprimés, gélules, capsules, granules, granulés, ...
- Semi-solide : pommades, crèmes, pâte, gel, cérat, ...

- **La voie d'administrations**

- Orale : comprimés, gélules, capsules, sirops, solutions, aqueuses-suspensions, ...
- Parentérales : solutions aqueuses.
- Rectales : suppositoires.
- Vaginales : comprimés, ovules, solutions aqueuses.
- Ophtalmiques : solutions aqueuses, pommades.
- ORL : solutions aqueuses pulvérisées ou non, pommades.
- Percutanée ou topique : pommades et solutions.

4. Dénomination d'un Médicament : Un médicament peut avoir des noms différents

4.1. Le nom chimique : Il est élaboré à l'aide des règles de nomenclature dictée par l'IUPAC (*International Union for Pure and Applied Chemistry*) ; c'est la traduction littérale de la formule chimique développée du PA.

4.2- La DCI (Dénomination Commune Internationale) : c'est le nom admis pour tous les pays. - il est donnée par l'OMS. - la DCI est celle qu'il faudra retenir pour se retrouver parmi les nombreuses marques du médicament.

4.3. Le nom commercial ou la marque : C'est le nom sous lequel une firme pharmaceutique vend un médicament donné, ce nom sera protégé par un brevet. Il ya par exemple plus de 400 nom protégés pour l'Aspirine dans certains pays. - le signe « R » veut dire « registered » car ce nom est une propriété commerciale.

II. Etiquetage d'un médicament

Objectif : Donner au patient une information claire et précise sur le Médicament afin de permettre l'utilisation correct de ce médicament.

1. Emballage : L'emballage extérieur du M. doit comporter les mentions suivantes :

- Dénomination du Médicament. - Composition qualitative et quantitative.
- Liste des excipients, - Mode d'administration.
- Forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume et en unité de prise.
- Le numéro d'AMM et le numéro de lot de fabrication.
- Les indications d'utilisation et les précautions de conservation.
- Le nom et l'adresse de l'autorisation de commercialisation.
- Date de fabrication et de péremption et la mise en garde à la portée des enfants.
- Le prix et les conditions de remboursement peuvent être aussi mentionnés. - Le code à barre.

2. Vignette

- **But de la vignette :** elle a Project d'assurer le contrôle de l'utilisation du produit par l'assuré et de permettre sa prise en charge et son remboursement par les organismes de sécurité sociales.
- **Les Médicaments ne portant pas de vignette :** font exception les Méd. destinés aux hôpitaux et les échantillons réservés aux corps médical, ainsi que les spécialités pharmaceutiques ne figurant pas sur la liste des Méd. remboursables aux assurés sociaux.
- **Description de la vignette :** elle comporte :
 - Nom du médicament, La forme galénique. Contenu en poids et en unité de prise.
 - Le nom de l'autorisation de commercialisation. Le prix du médicament.
 - La date de fabrication et de péremption. - Le n° de lot de fabrication.

3. Notice

Cette notice reprend les informations figurants sur l'emballage extérieur auxquelles s'ajoutent :

- La catégorie pharmaceutique du médicament, les indications thérapeutiques, les contre indications, les précautions d'emploi, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses.
- Posologie, durée du traitement, mode et fréquence d'administration.

III. Qualité des médicaments

Dans la vie d'un médicament il y a 2 temps celui de la conception et celui de la fabrication ; La période de la conception conduit à la formation du « Prototype » dont les unités sont soumises à divers essais cliniques.

Par la suite une demande AMM est adressée aux autorités ministérielles compétant, l'AMM obtenue, le fabricant peut aborder la période de la fabrication industrielle des M, son objectif est de produire en quantité industrielle des M conformes à la qualité du prototype il le fait en appliquant les bonnes pratiques de fabrication (BPF).

1. La conception : tout au long de la mise au point d'un médicament. il y a des choix à faire en ce qui concerne la voie d'administration, la forme galénique, les excipients, les procédés de fabrication, le conditionnement et les conditions de conservation, tous cela après la connaissance complète du PA.

1.1. La connaissance du principe actif : Un PA fait l'objet de plusieurs études de la part des chimistes, des pharmacologues et des toxicologues, le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent lui être utiles, il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques du PA et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme.

1.2. La voie d'administration : Le choix de la voie d'administration dépend de :

- La biodisponibilité du PA, la vitesse d'action désirée et du nombre de prise par jour.
- Le type du malade c-à-d son âge et aussi de sa situation (debout ou alité), à domicile ou hospitalisé.

1.3. La forme galénique : le choix de la forme galénique découle de celui de la voie d'administration.

Les formes galéniques les plus courantes.

Voie	Forme principale
Orale	Comprimés, gélules, capsules, solutions aqueuses
Parentérales	solutions aqueuses.
Rectales	Suppositoires
Vaginales	Comprimés, ovules, solutions aqueuses
Ophthalmiques	Solutions aqueuses pulvérisé ou pomme
O.R.L	Solutions aqueuses pulvérisé ou pomme et solutions.
percutané	Pommades, pates, cérat, crème,.....

1.4. Les substances adjuvantes

Pour les excipients ce que le galéniste cherche avant tout c'est l'inertie et l'innocuité pour assurer le maximum de garantie le choix s'oriente toujours vers les substances qui font l'objet d'une monographie dans la pharmacopée.

1.5. L'article de conditionnement

Le facteur le plus important est évidemment la nature des matériaux qui seront en contact direct avec le M. ici, le choix s'oriente vers les matériaux qui font l'objet d'une monographie dans la pharmacopée.

1.6. Procédés de fabrication et de contrôle

À chaque étape de la fabrication des médicaments, les paramètres critiques doivent être contrôlés par des moyens appropriés (avant, pendant et après). Au cours de la fabrication, on doit suivre rigoureusement les BPF (5 M).

2. AMM :

L'autorisation de mise sur le marché atteste que le rapport bénéfice/risque, est satisfaisant, indépendamment de toute considération économique. Elle est délivrée par une agence de santé publique permettant la commercialisation d'un médicament.

Le dossier AMM comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités :

La partie Qualité : renseigne tous les aspects liés à la fabrication industrielle du médicament principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.

La partie Sécurité : compile les études conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement *in vivo* dans l'organisme non humain du médicament : pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement.

La partie Efficacité : correspond à l'ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain et ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice / risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

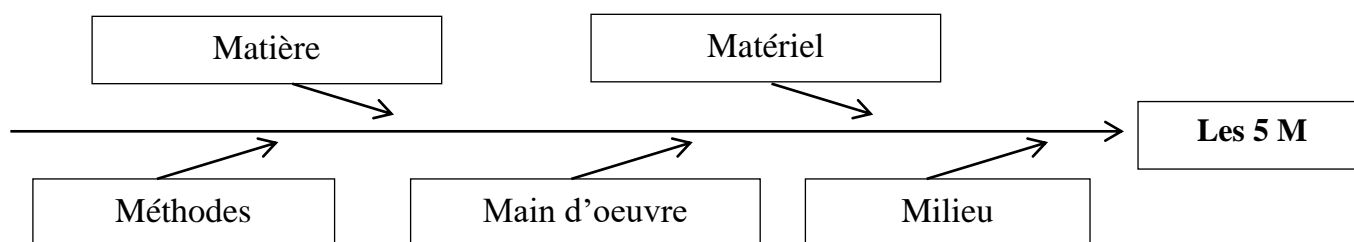
Ces trois parties techniques sont accompagnées du **Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)** et les informations d'**étiquetage**.

3. La fabrication Industrielle

Pour lancer la fabrication Industrielle d'un Méd. après l'obtention de l'AMM et pour garantir la conformité au dossier AMM de chaque unité fabriquée, l'entreprise doit disposer d'un système d'assurance et de contrôle de la qualité, et doit respecter les bonnes pratiques de fabrication (B.P.F).

Les bonnes pratiques de Fabrication (BPF)

Pour garantir que la qualité des produits finis soit conforme aux normes requises par l'AMM, le fabricant doit suivre les B.P.F qui se résume essentiellement dans la maitrise des 5 M : Main d'œuvre, matériel, milieu, matière première, Méthode).



a. Main d'œuvre (personnel)

La compétence et l'engagement du personnel, une répartition rigoureuse des responsabilités individuelles et une bonne définition des tâches, la formation du personnel est une obligation réglementaire.

b. Milieux et Matériel

- Matériel : identifié, entretenu, nettoyé, qualifié,
- Milieu : infrastructures de production qualifiées, etc.
- La température, l'humidité, la ventilation et l'éclairage doivent être appropriés afin de ne pas affecter directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication ou leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.

c. Matières : identifiées, contrôlées.

d. Méthodes : disponibles, détaillées, précises, vérifiées, validées, auditées ; Les méthodes d'analyse utilisées dans la l'identification, le dosage et ceux utilisées dans la fabrication doivent être inscrites dans la pharmacopée (précision, exactitude, sensibilité).

e. Documentation : toute transmission doit se faire obligatoirement et exclusivement par écrit jamais oralement ; écrire ce qui il faut faire, faire ce qui est écrit, enregistrer ce qui a été fait. Contrôle, évaluer et améliorer,

f. Système d'audit permettant la vérification de la mise en application des BPF ; L'auto-inspection permet de contrôler la mise en œuvre et le respect des BPF. Elle fait l'objet d'un compte-rendu manuel de l'entreprise de fabrication. L'inspection est le contrôle officiel par les autorités compétentes des BPF.

LES COMPRIMES

1. Définition : « les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacune une unité de prise d'un ou de plusieurs PA. Ils sont obtenus en agglomérant un volume constant de particules ».

2. Intérêt de la forme comprimé

- Emploi facile, dosage précis par unité de prise.
- Milieu sec et condensé favorable pour une bonne conservation.
- Forme intéressante pour les PA peu soluble.
- Fabrication industrielle à grande échelle d'où prix de revient peu élevé.
- Association de PA non compatibles (par des interactions).
- Saveur désagréable pouvant être masquée.

3. Inconvénients

- Parfois irritants pour la muqueuse digestive.
- Mise au point délicate à cause des problèmes de délitement.
- Les principes actifs liquides ne sont pas pris en charge.

4. Les principaux types ou groupes de comprimés : On distingue plusieurs types de comprimés :

- Comprimés nus ;
- Comprimés enrobés ;
- Comprimés spéciaux (Effervescents, Lyophilisés ; Dispensables, A revêtement gastro-résistant, à libération programmée (à libération fractionnée, à libération continue ou prolongée).

LES COMPRIMES NUS

Pour garantir les qualités essentielles des comprimés, la plupart des principes actifs nécessitent :

- **Des adjuvants** : substances auxiliaires ajoutées pour améliorer la cohésion, le délitement et la stabilité du comprimé.
- **Une granulation** : procédé de traitement préalable visant à former des grains homogènes avant la compression.

1. Les adjuvants :

Diluants : Ils permettent de diluer le ou les PA et d'obtenir un comprimé de volume suffisant pour la compression dans les appareils industriels. On utilise :

- Amidons (de blé, de pomme de terre)
- Secs : sucres, gomme arabique, cellulose et dérivés, gélatine, PEG
- Soit en solution dans l'eau ou dans l'alcool : amidon, solutions de produits utilisés secs.

Lubrifiants : améliorent le glissement de la poudre le long de la matrice et la compression et assurent l'obtention des comprimés de poids constants. Ils donnent en plus un aspect brillant au comprimé.

- Acide stéarique et stéarate de Mg, de Zn, de Ca. Sels de Na
- Silice et silicate, PEG, Cire (cire d'abeille, cire de carnauba), Silicone.

Délitants ou désintégrant : Ils assurent le délitement des comprimés et permettent ainsi la libération du PA. Se sont généralement des produits qui gonflent dans l'eau : Amidons, acide alginique, cellulose et dérivés, gommés.

Mouillants : Ils s'opposent aux propriétés hydrofuges des substances actives ou de certains constituants : stéarate et oléate de triéthanolamine, carbowax 6000.

Substances tampons : Ils ont pour but soit de protéger les principes actifs des liquides de la digestion soit de réduire leurs actions irritantes au niveau des muqueuses. (Carbonate de Ca, citrate de Ca ou de NA, le glycolle...

Colorants : Ils permettent l'amélioration de l'aspect, présentation diversifiée des comprimés et peuvent servir à leur différenciation en particulier lorsqu'un même PA est l'objet d'une mise en forme pharmaceutique sous divers dosages.

Aromatisants : Sont quelques fois ajoutés pour masquer un goût ou une saveur désagréable.

N.B : Le choix de l'adjuvant est un problème complexe, il faut tenir compte à la fois des incompatibilités possibles, du mode d'administration désirés et de la méthode de dosage du principe actif. Le moment d'addition de l'adjuvant au cours de la fabrication a aussi son importance.

2. La granulation

C'est une opération de densification qui permet de transformer les particules d'une poudre cristallisée ou amorphe en agrégat plus au moins « denses » appelés « grains » et ce afin de favoriser la compression et de permettre une biodisponibilité adéquate. L'opération est réalisée dans des mélangeurs classiques.

Il y a deux modes de granulation : granulation par voie humide et granulation par voie sèche :

2.1. Granulation par voie humide : Elle comporte plusieurs étapes :

- **Humidification ou mouillage** : La poudre est additionnée d'un liquide de mouillage dans un mélangeur – malaxeur.
- **Granulation** : introduction de la masse pâteuse dans un granulateur qui exerce sur elle une pression mécanique l'obligeant à passer à travers une surface perforée.
- **Séchage** : le granulé humide est séché soit dans des étuves à plateaux ou dans des séchoirs à lit-d'air fluidisé, jusqu'à un taux d'humidité déterminé.
- **Tamissage** : dans des tamis ou dans un granuleur oscillant, pour avoir des grains de dimensions bien déterminés.

2.2. Granulation par voie sèche :

Elle est destinée aux PA sensibles à l'humidité, trop solubles dans les liquides de mouillage et sensibles à la chaleur, la cohésion est assurée par addition de liants sous formes de poudre sèche et suit les étapes suivantes :

La compression de la poudre soit dans des compresseurs alternatifs ou dans des compacteurs.

Broyage-Tamissage : les briquettes ou les plaques obtenues sont concassées et le grain obtenu est tamisé.

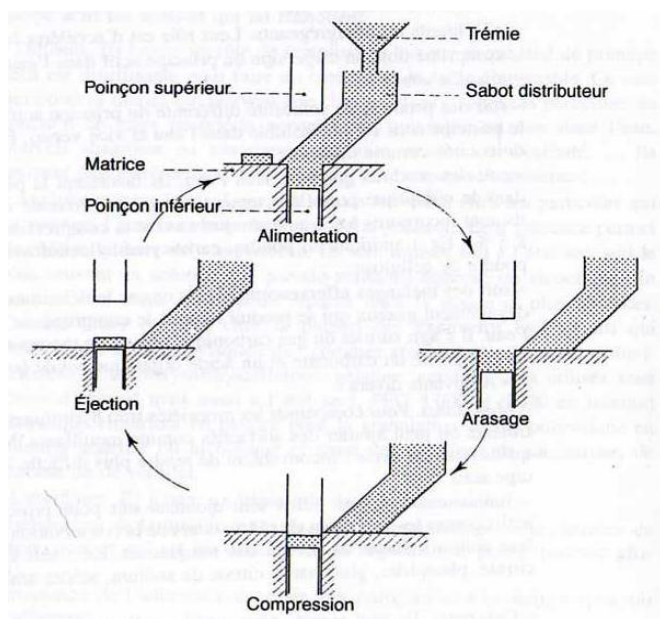
3. La compression

C'est une technologie qui consiste à transformer une poudre en comprimé par élimination d'une partie de l'air inter-particulaire (facilite les liaisons intermoléculaires). Elle se fait sur des machines de deux types : alternative et rotative. La machine à comprimer alternative est constituée de :

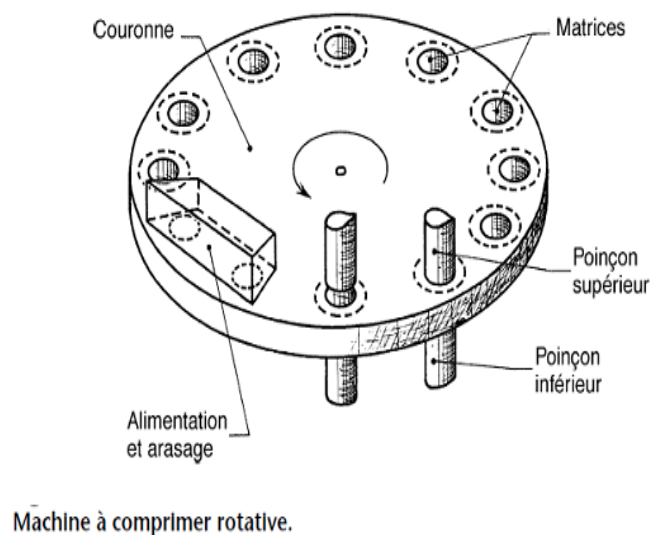
- D'une matrice qui peut changer selon la nature et la forme du comprimé.
- De deux poinçons : l'un inférieur et l'autre supérieur dont la base, légèrement concave, peut être l'emplacement d'une inscription en relief du nom, d'un motif ou du dosage.
- D'un distributeur (Trémies) muni d'un sabot qui remplit de poudre la cavité de la matrice.

Les phases de la compression sont au nombre de quatre :

- Distribution du mélange ou alimentation
- Elimination de l'excès de grains par arasage
- Compression proprement dite : le poinçon inférieur ne bouge pas et le poinçon supérieur descend brutalement et comprime avec force les grains.
- Ejection du comprimé.



Etapes de la compression



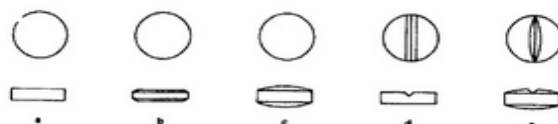
Machine à comprimer rotative

4. Opérations annexes :

Triage et dépoussiérage : par un passage sur une grille ou une laque perforée ou par aspiration.

Présentation : selon la forme des poinçons les comprimés peuvent être cyclique, ovale, carrée, plats, avec chanfreins, bombés, sécables, etc.,

Conditionnement : en tube ou en flacons, conditionnement unitaire sous bande de papier, de matière plastique ou de complexe d'aluminium, ce qui permet d'assurer la protection individuelle.



5. Essais des comprimés

Les contrôles sont à effectuer sur les matières premières, en cours de fabrication et sur les produits finis.

5.1. Sur la matière première : Permet de détecter toute matière initiale défectueuse :

- Identification, pureté, dosage des principes actifs et des adjuvants.
- Vérification des propriétés physiques et mécaniques (forme cristalline et ténuité des poudres).

5.2. Contrôle en cours de fabrication : Les contrôles sur le grain, puis sur les comprimés en cours de la compression.

Sur le grain :

- **Homogénéité** : dosage du PA à différents endroits de la cuve.
- **Humidité résiduelle** : détermination de la perte de poids à la dessiccation grâce à une thermobalance IR. En générale elle est de 4-6 %.
- **Fluidité du grain** : Elle se fait par la mesure de la vitesse d'écoulement d'une quantité donnée de grain. Assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression.

Sur le comprimé : on fait des prélèvements périodiques de comprimés pour vérifier la dureté et le poids. Pour l'uniformité de poids : on vérifie chaque 15 mn le poids moyen d'un échantillon de 10 comprimés.

5.3. Contrôle sur le produit fini :

- **Contrôle macroscopique** : visuellement sur la surface et la masse cassée du comprimé.
- **Dimensions** : épaisseur et le diamètre du comprimé.
- **Dureté** : à l'aide du duromètre ; on mesure la pression minimum nécessaire pour briser un comprimé.
- **Friabilité** : par le friabilimètre : déterminer la perte du poids après et avant les chocs, la perte de poids doit être minime.
- **Test de dissolution** : dissolu test ; déterminer par dosage du PA le temps nécessaire pour la dissolution de 6 comprimés dans un milieu acide à $37^{\circ}\text{C} \pm 2$.
- **Dosage et réaction d'identité** : après dissolution du comprimé.
- **Vitesse de dissolution ou test de désaggrégation** : pour une nouvelle fabrication, un simple test de dissolution ou de délitement ne suffit pas. Il faut déterminer, à l'œil nu le temps nécessaire pour la désaggrégation de 6 comprimés dans l'eau distillée à 37°C , les normes ≤ 15 mn.
- **Essais de conservations** : les différents essais précédents sont recommandés après conservation des comprimés dans différentes conditions de température, humidité, éclairage, etc.

LES COMPRIMES ENROBES

1. Définition : Les *comprimés enrobés* sont des comprimés recouverts d'une fine couche protectrice appelée enrobage. Ce revêtement peut être fabriqué à partir de divers matériaux, comme les résines naturelles ou synthétiques, gomme, sucres, substances plastifiantes, cires, matières colorantes autorisées.

2. Intérêt de l'enrobage :

- Masquer la saveur désagréable.
- Protéger les PA contre la lumière et les agents atmosphériques.
- Prévenir certaines incompatibilités
- L'enrobage constitue, un obstacle au délitement, et a pour but d'éviter la désagrégation dans l'estomac, soit pour prévenir la muqueuse contre un PA irritant, soit pour préserver l'activité du PA contre l'influence du suc gastrique ; le comprimé parvient intact dans le duodénum.

3. Les procédés d'enrobage : Dans un comprimé enrobé il y a deux parties :

- Le comprimé nu ou noyau.
- L'enrobage appelé d'une façon générale la couverture.

L'enrobage par voie sèche « dry-coating » : application des matériaux d'enrobage sur le noyau sans intervention de l'humidité.

L'enrobage par voie humide : le matériau d'enrobage est appliqué le noyau sous forme d'un liquide ou fluide d'enrobage.

On peut classer les méthodes d'enrobage comme suit :

- Dragéification ou enrobage au sucre.
- Enrobage à base de poudre.
- Enrobage par film.
- Enrobage à sec ou par faible compression.

A. Dragéification :

- Ce terme est réservé à l'enrobage de sucre c'est le mode de l'enrobage le plus ancien
- Il est réalisé dans les turbines : ce sont des récipients sphériques tournant autour de leur axe qui est inclinés à 45° environ. C'est une méthode complexe qui comporte plusieurs étapes (tableau 1):

Les inconvénients :

- Longue durée (2 à 4 jours)
- Des fractions du même lot ne subissent pas le même traitement.
- Matériel encombrant et Présence obligatoire de main d'œuvres.
- Non applicable pour les comprimés sécables. - Fragilité du revêtement.
- Mouillage et séchage prolongé peuvent nuire au PA
- Prix de revient élevé.

Les étapes de la dragéification : Il existe 5 principales étapes :

Les étapes	But	Principe	Matières utilisées
1. Vernissage (isolement du noyau)	Protection du noyau contre les liquides du montage	Appliquer une pellicule de résine en solution dans un solvant non aqueux volatil.	- Solvants : alcool, acétone - Vernis : gomme, laque acétophtalate de cellulose
2. Gommage	Permettre d'adhésion des couches de montage	Appliquer alternativement : Solution adhésive + mélange de poudre	Solution adhésive : sirops de sucre additionnée de gomme arabique + gélatine. Mélange de poudre : talc + amidon + gomme arabique
3. Montage ou Grossissage Blanchissage lissage	Conduire à la forme et au volume définitive de la dragée Faire grossir la dragée Comblent les irritabilités de surface	 Sirops de sucre à 60°C + oxyde de titane. Sirops de sucre dilué sans opacifiants.	 Sucre + H ₂ O
4. Coloration	Réaliser une coloration de surface	Sirops de sucre + colorant autorisé	Sucre + H ₂ O
5. lustrage ou polissage	Donner aux dragées un bel aspect brillant	Mettre des morceaux de produits lustrants avec les dragées en turbine tapissé de feutre.	Cires naturelles (cire d'abeilles, cire de carhauba) cires synthétique

B. Enrobage à base de poudres :

- Même déroulement que la dragéification mais ici le montage est réalisé avec des poudres insolubles dans l'eau : talc en général, carbonate de calcium (CaCO₃), amidon...).
- L'enrobage est plus plastique et résiste mieux à la chaleur.
- Utilisé pour les comprimés exportés aux pays tropicaux.

C. Enrobage à sec ou par double compression : Il est complètement automatisé. L'opération se fait en 5 étapes :

- Introduction dans la chambre de compression de la lumière moitié du grain d'enrobage.
- Introduction du noyau.
- Légère compression avec centrage du noyau.
- Introduction de la lumière moitié du grain d'enrobage.
- Compression définitive.

D. Enrobage par film (pelliculage)

- Cette technique consiste à enrober un matériau avec des agents filmogènes.
- Le liquide du pelliculage est pulvérisé sur les noyaux en mouvement.
- En séchant, le solvant s'évaporise et les agents filmogènes vont former une fine pellicule autour du noyau.

Les constituants du film sont :

Constituants	Rôle	Exemple
Agents filmogènes	Réseau principal du film	<ul style="list-style-type: none"> - Produits vinyliques (de haut PM) - Résines naturelles - Produits celluloses (carboxy-méthyl cellulose, ethylcellulose, méthyl C (M.C)... - Les polyoxy éthylène glycol. - Les produits acryliques : Eudragit E.L.S.RL.RS.
plastifiants	Assurer la souplesse du film	<ul style="list-style-type: none"> - Glycérine - Phtalate d'éthyle - l'huile de ricin
Produits de charge	<ul style="list-style-type: none"> - Pigments : masquer l'aspect désagréable, réduire une Sensibilité à la lumière. - Lubrifiants : éviter le collage 	<ul style="list-style-type: none"> - Oxyde de titane - Carbonate calcique
Solvants	Assurer la dissolution maximale des composants	Alcools, dérivés chlorés, esters, acétone,...

E. Procédés de l'enrobage par film :

En turbine : la distribution du liquide de l'enrobage est réalisée par pulvérisation soit à l'air comprimé, soit sans air (sous forte pression) séchage = courant d'air.

En lit d'air fluidisé : Il consiste à faire flotter les particules dans un flux d'air ascendant, ce qui les sépare les unes des autres, permettant de pulvériser une solution d'enrobage uniformément sur chacune d'elles.

4. Essais des comprimés enrobés : Les essais de la forme nue + des contrôles spécifiques pour l'enrobage.

Contrôle de la forme enrobée :

- Aspect macroscopique : continuité, régularité, homogénéité de l'enrobage.
- Taille : déterminer l'épaisseur de l'enrobage au moyen d'un micromètre.
- Poids ; - Résistance : dureté, friabilité.

Contrôle de l'étanchéité :

- Perméabilité à l'air : pycnomètre
- Perméabilité à la vapeur d'eau : augmentation du poids.

Contrôle de la solubilité d'un enrobage gastro-résistant :**- Désagréation :**

1. 1h 30 mn dans un milieu gastrique ;
2. Transférer dans un milieu intestinal ;
3. Noter le temps de désagréation ;

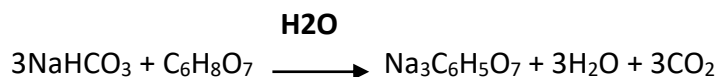
- Dissolution : vitesse de libération du PA par dosage du PA après :

1. 1h 30 mn dans un milieu gastrique.
2. Transfert dans un milieu intestinal.

LES COMPRIMES SPECIAUX

1. Comprimés effervescents

Se sont des comprimés non enrobés comportent généralement des acides organiques (acide citrique) et des carbonates ou des bicarbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant du CO₂ selon la formule suivante :



Ces comprimés sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant absorption pour accélérer la libération du PA.

Les excipients utilisés :

- L'acide : acide citrique, acide tartrique ou autre acide organique solide.
- Comme carbonate de Ca⁺⁺ ou de Mg⁺⁺.
- Pour les autres adjuvants, on utilise ceux qui sont solubles dans l'eau.

2. Les comprimés lyophilisés :

Ces comprimés sont le produits d'une lyophilisation (lyophilisat-lyocs) destinés à séjourner dans la bouche ou à être dissous / dispersés dans de l'eau avant administration.

La lyophilisation : est la dessiccation d'un produit préalablement congelé, par sublimation.

- Le mélange de PA et d'excipients est coulé dans des moules sous forme de cachets (liquide), ou il est réparti dans des alvéoles du blister (pâteux)
- Congélation à (- 40°C) pendant 50 mn.
- Dépression à basse T°
- Conditionnement

3. Les comprimés dispersibles :

Ce sont des comprimés qui se désagrègent dans l'espace de 3 mn dans une faible quantité de liquide. Par exp. Dans une cuillère à soupe ou dans un verre d'eau pour donner une suspension au goût agréable. Mais ils peuvent aussi être placés directement sous la langue et être sucés.

4. Les comprimés à revêtement gastro-résistant : Ce sont des comprimés destinés à résister à l'action du suc gastrique et à ne se désagréger que dans le suc intestinal. Ils sont produit en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastro-résistant, soit en préparant le comprimé à partir de granuler ou de particules déjà recouvert d'un enrobage gastro-résistant (solution d'acétophtalate, ou d'eudragit L insoluble en milieu acide, pH > 6).

5. Les comprimés à libération programmée :

- Ils sont préparés par des adjuvants particuliers et / ou des procédés spéciaux.
- Le but est de modifier la vitesse de libération des PA dans le tractus digestif généralement pour la prolonger (effet retard, libération continue, fractionnée ou programmée).

5.1. Comprimés à libération accélérée :

ce sont les Lycos ou lyophilisats oraux ; ce sont de gros comprimés poreux et extrêmement légers contenant une dose unitaire importante de PA.

- Ils sont administrés de plusieurs manières : Par dissolution dans l'eau, par délitement ou on les croquant dans la bouche, en sublinguale avec ou sans eau.
- Ils sont constitués par un mélange des PA et des substances auxiliaires pâteuses (dextran, gomme arabique, gomme xanthane) permettant de réaliser un réseau rigide après lyophilisation (*Sermion lyc*, *Spasfon lyoc Vogalène lyoc*, *Séglor lyoc*, etc...).

5.2. Comprimés à libération fractionnée (échelonnée) :

La forme galénique résulte d'une division du médicament en plusieurs unités associés sous une seule forme : comprimés ou gélule.

Les formes galéniques spécifiques sont :

- Les comprimés à double noyau Comme les comprimés de (*Polaramine-répétab*s)
- Les comprimés multicouches : chaque couche se dégrade l'une après l'autre selon le pH du trajet digestif (*Artane*, *solutrine vitamine C*).
- Les lentérules ou comprimés à grain de vitesse de dissolution différente : ce sont des comprimés résultant de l'agglomération d'un mélange de plusieurs grains différents enrobés.
- Les spansules ou gélules à grain de vitesse de dissolution différente. Ces gélules contiennent différents types de grains enrobés différemment.

5.3. Les comprimés à libération continue ou prolongée

- Ces formes libèrent une quantité initiale du PA qui permet d'atteindre la zone d'efficacité thérapeutique, puis la libération continue à une vitesse telle qu'elle compense l'élimination du PA.
- Le comprimé est constitué par un support inerte auquel est incorporé le PA qui diffuse régulièrement dans le tube digestif. Les formes galéniques sont les suivantes :

- **Les résines échangeuse d'ions :**

Le PA est fixé sur des résines échangeuses d'ions, puis il est libéré sous l'action des sucs digestifs. Il y a échange avec les ions H^+ dans l'estomac puis avec les ions OH^- dans l'intestin. Le PA est libéré selon son pH d'ionisation (*Nitux*, *Nicorette*).

- **Les minigranules :**

Les grains contenant le PA sont enrobés avec des polymères (ester méthacrylique, éthyle cellulose). La libération est plus au moins lente (*Ikanan*, *Avlocardyl*).

- **Les comprimés osmotiques :**

- C'est le système Oros Push Pull qui est utilisé pour réaliser ces comprimés.
- Ils sont enrobés d'acétates de cellulose réalisant une membrane semi-perméable qui par la suite est percé d'un micro-orifice à travers lequel la solution du PA peut sortir.
- Le noyau est un comprimé bicouche : la partie supérieure contient le PA + les substances auxiliaires, la partie inférieure englobe un mélange de (dérivés de cellulose et un agent osmotique (NaCl).
- la libération est indépendante du pH.
- La membrane est excrétée sous forme d'une coque flasque.

- Ces comprimés ne sont utilisés que pour une absolue nécessité de stabilité plasmatique, tel que le cas des anti-hypertenseurs.

- **Les matrices :**

- Ils ressemblent à une éponge dont les trous sont remplis de PA
- Les sucs digestifs pénètrent et dissolvent le PA
- La matrice peut être dégradé ou éliminé dans les fécès
- Les matrices sont de quatre natures possibles :

Les différentes matrices : hydrophiles, lipophiles, plastiques, mixtes (hydo / lipo)

Exp : Matrices hydrophiles : elles sont obtenues par compression d'un mélange de PA avec un polymère hydrophiles. Cet agent va gonfler et se gélifier au contact des liquides digestifs. Le PA diffuse à travers la barrière gélifiée (*Flux, Isoptine, Risordan*).

Contrôle des comprimés spéciaux :

- Identique aux comprimés conventionnels.
- Mais avec des différences au niveau du test de désagrégation et de dissolution.

1. Test de désagrégation

	Milieu	Temps
Cp conventionnels	H ₂ O, T° 36 – 38	15 mn
Cp effervescents	H ₂ O, 15 – 25°C	05 mn
Cp dispersibles	H ₂ O, 15 – 25°C	03 mn
Cp solubles	H ₂ O, 15 – 25°C	03 mn

2. Teste de dissolution : Pour les formes à libération prolongé :

- on prend 6 échantillons 3 temps de prélèvement différents au minimum P₁, P₂, P₃.
- pour chaque prélèvement correspond un taux de dissolution exprimé en % : T₁, T₂, T₃....

Exp : *Indométacine* : 6 temps de prélèvement.

Temps	Normes
P ₁ : après 1h	T ₁ 10 % - 25 %
P ₂ : après 2h	T ₂ 20 % - 40 %
P ₃ ; après 4h	T ₃ 35 % - 55 %
P ₄ : après 6h	T ₄ 45 % - 60 %
P ₅ : après 12h	T ₅ 60 % - 80 %
P ₆ : après 24h	T ₆ ≥ 80 %

LES CAPSULES MEDICAMENTEUSES

Définition

- Les capsules sont des préparations de consistance solide constituées par une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant une dose unitaire du M.
- L'enveloppe est physiologiquement inerte, gélatine dont la consistance peut être adaptée par addition de glycérol ou de sorbitol.
- Le contenu peut être de consistance solide, liquide ou pâteuse.

On distingue plusieurs types de capsules :

- Les gélules ou capsules dures
- Les capsules molles
- Les capsules entérosolubles et à libération modifiée.
- Cachets

1. Gélules ou capsules dures

1. Définition : Forme médicamenteuse unitaire composée de deux semi-capsules très mince à fond hémisphérique s'emboîtant exactement l'une sur l'autre. Son enveloppe est constituée de gélatine.

2. Avantages

- masquer le goût désagréable
- répartition de doses individuelles précises
- administration de substances : sensibles à l'humidité, substances liquides ou pâteuses.
- une bonne mise à disposition des principes actifs dans l'organisme
- obtention de formes gastro-résistantes ou entérosolubles

3. Inconvénients : Prix, Interactions adhésives : La muqueuse œsophagienne, pas fractionnable

4. Différents types de gélules

Selon la taille ; il existe huit tailles de gélules classées par numéro, la gélule n° 5 étant la plus petite et la G n°000 la plus grande.

N°	Volume en ml	Longueur mm
5	0.13	10.7
4	0.20	13.6
3	0.35	15.2
2	0.40	17.2
1	0.50	18.7
0	0.70	20.9
00	0.90	23.0
000	1.40	26.1

5. Fabrication

L'enveloppe des capsules dures se compose de deux cupules cylindriques s'emboîtent très exactement l'une sur l'autre. Les deux demi-cupules sont très minces et parfaitement calibrés et ne peuvent donc être fabriqués que mécaniquement et à grand échelle. Dans le cas des capsules dures la fabrication de l'enveloppe et le remplissage n'est donc pas simultanée comme dans le cas des capsules molles.

5.1. Fabrication des gélules vides

Il consiste à plonger des formes métalliques spéciales dans des solutions de gélatine, il se forme ainsi un film autour du moule métallique qui est séché. Les demi-capsules sont préparées sur deux chaînes parallèles, l'une pour les coiffes, l'autre pour les corps.

Le stockage se fait à une T° comprise entre 20 et 25°C et une humidité relative de l'air de 30 à 70 %.

Gélatine : Substance protéique obtenue par hydrolyse du collagène de la peau, du tissu et des cartilages des os et des animaux. Elle se présente sous forme de : poudre, incolores ou jaune pale.

5.2. Remplissage de la gélule :

a. Préparation du mélange ou de la masse : Elle comporte le PA + excipients (diluants+ lubrifiant), le mélange doit avoir une bonne fluidité.

b. Répartition du mélange : quelque soit la méthode utilisée, il existe 5 étapes

- Orientation des gélules vides
- Ouverture des gélules vides
- Remplissage des corps
- Fermeture des gélules pleines
- Éjection

Remplissage à l'officine : Géluliers manuels

En industrie : Machines industrielles, humidité 45 à 50 % et de température 20 à 22°. Les étapes :

- Alimentation de la machine en enveloppes vides et Orientation: corps en bas, tête en haut
- Ouverture : Les têtes et les corps sont séparés par aspiration
- Remplissage : par arasage, par arasage et bourrage, par compresse-doseur
- Fermeture des gélules : les corps et les têtes sont rapprochés mécaniquement et emboîtés
- Ejection : grâce à un poussoir ou de l'air comprimé.

6. Opérations annexes

Nettoyage: soit par Aspiration ou brossage soit par soufflerie.

Scellage: utilisation d'une bande de gélatine à la jonction des deux demi-capsules pour empêcher l'ouverture des gélules

7. Contrôle des gélules

En cours de fabrication :

- Fluidité des grains,
- Uniformité de poids : pesé individuellement 20 gélules pleines puis vides, la différence représente le poids du contenu

Sur le produit fini :

- Uniformité de poids
- Uniformité de teneur : dosage du PA
- Temps de désagrégation : dans de l'eau distillée à 36-38°C ; les normes inférieures à 15mn
- Vitesse de dissolution : mesurer le % de PA dissous en fonction du temps, dans un liquide acide maintenu à 37°C.

2. Capsules moles

1. Définition : constituée d'une capsule plus épaisse, l'enveloppe ne comporte qu'une partie et affecte des formes variées. Les enveloppes sont formées, remplies, fermées au cours d'un même cycle de fabrication.

2. Fabrication des capsules molles

La fabrication comprend la préparation de la masse gélatineuse et la mise en capsule.

2.1. Préparation de la masse gélatineuse

La gélatine, la glycérine et l'eau sont les principaux composants des enveloppes mais leurs proportions varient d'une fabrication à l'autre selon le contenu de la capsule, la qualité des matières premières, le mode de fabrication et la consistance désirée. La pharmacopée donne une formule de masse gélatineuse :

- gélatine 100 parties
- glycérine 50 parties
- Eau 125 parties

La gélatine utilisée est officinale. La gélatine est mise à gonfler dans l'eau pendant quelques heures puis on ajoute la glycérine. Le mélange est mis au bain-marie jusqu'à dissolution complète. Des substances telles que des opacifiants, des colorants et des conservateurs autorisés sont ajoutées.

2.2. Mise en capsule

Les liquides sont mis directement en capsule. Les solides sont dissous ou dispersés dans un excipient approprié pour obtenir une solution ou une dispersion de consistance plus ou moins pâteuse. Trois procédés sont utilisés

2.2.1. Procédé au trempé

L'appareil utilisé est constitué par un plateau sur lequel sont fixés perpendiculairement des tiges métalliques qui se terminent par un épaississement en forme d'olives. Celles-ci, préalablement huilées, sont plongées dans un bain de gélatine et de glycérine maintenu à concentration et à température convenables. Chaque olive, après retrait de ce bain, est recouverte d'une couche de gélatine qui se solidifie après refroidissement. Les capsules ainsi formées sont ensuite détachées et séchées.

Le remplissage est réalisé en plaçant les enveloppes sur des planchettes percées d'alvéoles dans lesquelles, elles sont disposées verticalement, l'ouverture en haut.

Le liquide est réparti dans les capsules à l'aide d'une burette ou d'un réservoir, la fermeture se fait en versant sur l'orifice de la capsule une goutte de la solution de gélatine chaude. Les capsules ainsi formées sont ensuite détachées et séchées. Les capsules terminées sont séchées entre 20° et 25°.

2.2.2. Procédé par injection et soudure simultanée

Les injecteurs, grâce à une pompe volumétrique, injectent une quantité précise de liquide médicamenteux dans chaque capsule au moment de sa formation. Il y a autant d'injecteurs que d'alvéoles sur une génératrice des cylindres. Le liquide repousse la gélatine dans les alvéoles. La pression exercée par les deux cylindres est telle que la gélatine est soudée et découpée autour de chaque alvéole. Les capsules sont

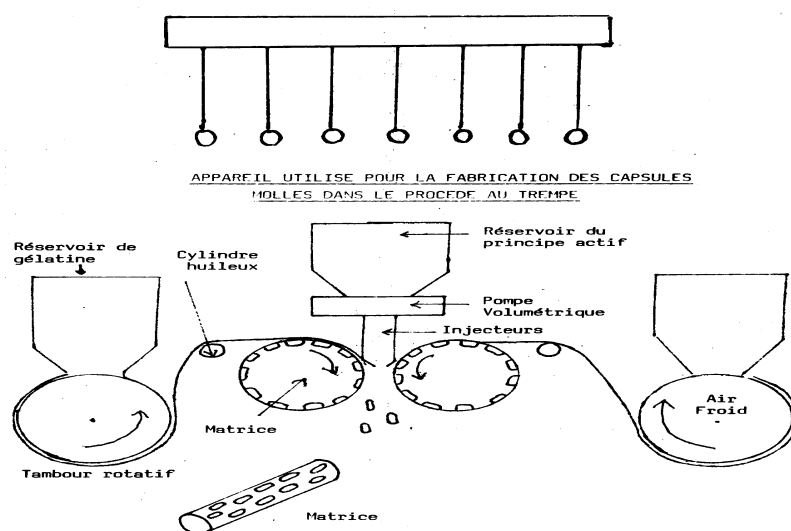
ensuite dégraissées à l'aide d'un solvant convenable (trichloroéthylène) puis séchées plusieurs jours à l'étuve.

2.2.3. Procédé à la goutte

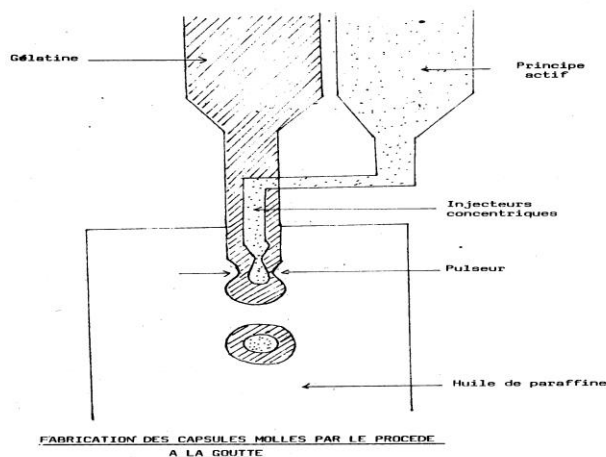
Ce procédé ne permet de fabriquer que des capsules sphériques c'est—à—dire des perles. L'appareil est constitué par deux injecteurs concentriques qui débouchent dans une colonne d'huile de paraffine. L'injecteur extérieur est alimenté par le réservoir de gélatine—glycérine tiède tandis que l'injecteur intérieur est alimenté par le réservoir de liquide à encapsuler. De cet injecteur double s'écoule dans la colonne d'huile de paraffine un filet de liquide formé d'un cylindre de principe actif entouré par un film cylindrique de gélatine.

Du fait de la viscosité, de la densité et de la tension superficielle convenables des deux liquides, le filet se dissocie en gouttes qui prennent une forme sphérique en descendant dans la colonne d'huile. Pour régulariser la formation et donc la taille des gouttes, un pulseur est placé au-dessous des injecteurs.

1.Procédé au trempé



2.Procédé par injection et soudure simultanée



3. Procédé à la goutte

SUPPOSITOIRES

1. Définition :

Les suppositoires sont des préparations de consistance solides ou semi-solides facilement fusibles ou à défaut solubles dans l'eau à la température du corps et destinés à être introduites dans le rectum. Contenant chacune une unité de prise d'une. La masse d'un suppositoire est généralement de 1 g à 3 g.

2. Mode d'action :

Action générale ; les PA passent rapidement dans les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes qui irriguent l'ampoule rectale par l'intermédiaire des veines iliaques dans la veine cave inférieure puis le cœur.

Va voie veineuse indirecte : avec passage par le foie en partant des veines hémorroïdaires supérieures et la voie lymphatique

Action locale : action mécanique dans le cas des suppos laxatifs : il y a excitation de la muqueuse qui amène par voie réflexe un besoin de défécation, l'emploi dans ces suppos de substances hygroscopiques renforce cet effet par appel d'eau.

3. Excipients

3.1. Qualités requises pour un excipient :

- Innocuité et bonne tolérance par la muqueuse rectale
- Inertie vis-à-vis des médicaments incorporés.
- Consistance convenable pour faciliter le moulage
- Libération rapide et totale du principe au tours de 37°,
- L'excipient doit faciliter le mélange et capable d'absorber une quantité d'eau
- Conservation pendant une période suffisante

3.2. Classification

a) Excipients lipophiles :

- **Beurre de cacao** : L'excipient universel, point de fusion entre 32 et 35°C, de teinte blanc jaunâtre et de consistance dure. Il présente plusieurs inconvénients : Mauvaise conservation, Il émulsionne mal
- **Huiles hydrogénés** : solides cireux, température de fusion entre 33 et 36 °C, Huile d'arachide, de coton, de coco. Huiles hydrogénés simples (*Anolène*) et huiles hydrogénés dispersibles (huiles enrichies en PEG).
- **Glycérides semi-synthétiques solides** obtenus à partir des huiles naturelles, très employée en milieu industriels : *suppocire, witepsol*

b) Excipients hydrosolubles.

- **La glycérine** : constituée du glycérol pur contenant 3% d'eau
- **Gélatine** : Protéine gonfle au contact de l'eau froide. Elle est soluble dans l'eau chaude.
- **Carbowax (polyéthylène glycol)**: polymères de l'oxyde d'éthylène; PEG 400, PEG1000, PEG 4000

3.3. Essais des excipients

Essais physiques.

- *Point de fusion* : essentiel pour les excipients lubrifiants dans l'eau qui doivent fondre dans le rectum.
- *Point de solidification* : pour déterminer les conditions de fabrication.
- *Dureté* : doit être suffisante à la température ordinaire.
- *Densité* : c'est une donnée qui peut être utile pour l'identification d'un excipient.
- *Indice de réfraction* (identification et pureté).

Essais chimiques : Il s'agit surtout des différents indices des corps gras :

- L'indice d'acide, de saponification, d'iode.
- L'indice d'hydroxyle, de peroxyde qui est une caractéristique de l'état de conservation.
- Impuretés : les traces de fer, nickel et autres métaux qui ont servi de catalyseurs pour l'hydrogénation des huiles et qui risquent de catalyser la dégradation des principes actifs dans les suppositoires.

Essais physiologiques : Les excipients risquent d'être toxiques mais ils peuvent être plus ou moins bien tolérés par la muqueuse rectale. Des essais répétés peuvent être faits sur l'animal. On vérifie, après des administrations répétées, que la muqueuse rectale reste absolument saine.

4. Les adjuvants :

- *Élévateurs de point de fusion* : pommade à l'eucalyptol
- *Agents de dispersion* : lécithine, la lanoline
- *Les absorbants* : transforme les liquides en poudre, la silice colloïdale
- *Les conservateurs* : meilleure stabilité

5. Préparation et conditionnement des suppositoires

5.1. Notion de facteur de déplacement (f) : la masse d'excipients en gramme déplacés par un gramme de PA. $f = \text{masse d'excipient déplacée} / \text{masse de PA}$. *Exemple* : Le camphre a un facteur de déplacement de 0,98 donc un gramme de camphre déplace 0,98 g de beurre de cacao.

5.2. Procédés de fabrication :

Procédé par fusion : Les PA finement divisés sont triturés avec 1/3 de l'excipient jusqu'à l'obtention d'une masse parfaitement homogène. Les 2/3 restant sont fondus au bain-marie, puis le tiers est ajouté en mélangeant avec précaution. Ensuite, la masse est coulée dans un moule initialement huilé. La préparation doit refroidir avant d'être démoulée.

Procédé à froid : Les PA et l'excipient sont pulvérisés. La masse est conditionnée à l'aide d'une presse à comprimé, la matrice et le poinçon ayant la forme de suppositoire.

6. Contrôles et essais des suppositoires

Contrôles organoleptiques :

- Aspect homogène (lisse, brillant, même couleur)
- Absence d'une cristallisation de surface;
- Absence d'agglomération des principes actifs, et de cavités internes, observée sur la coupe longitudinale du suppositoire.

Contrôles physique, chimique, physiologique : Ils sont répertoriés à la *Pharmacopée* : dureté, le temps de fusion, point de fusion.