

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE PHARMACIE



ANNÉE : 1990

THÈSE N° 331

**ÉTUDE DE POLYMÈRES UTILISÉS EN ENROBAGE PAR FILM EN MILIEU
AQUEUX (ESSAIS D'APPLICATION EN TURBINE PERFORÉE TYPE
DUMOULIN IDA 5 X)**

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 26 Septembre 1990

par Laurence FAURE

née le 26 Décembre 1966 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Monsieur le Professeur **LEFORT DES YLOUSES**

Madame le Professeur CHULIA

Monsieur **BROSSARD**, Maître de conférences

Monsieur **GAILLY**, Pharmacien

- Président

- Juge

- Juge

- Juge

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
-ASSESEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er AssesEUR)
Monsieur DREYFUSS , Maître de conférences (2e AssesEUR)

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BEYNETOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique , Chimie Thérapeut ique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS
CELS René

A mes grands-parents ,

A mes parents ,

A ma soeur ,

A mes amis ,

A qui je dédie ce travail

avec toute mon affection

A Monsieur L efort des Ylouses

Professeur des Universités de Pharmacie Galénique

En vous remerciant de l'honneur que vous
me faites en acceptant la présidence de cette
thèse

Veillez trouver ici le témoignage de ma
gratitude et de ma plus vive reconnaissance.

A Madame Chulia

Professeur des Universités de Pharmacotechnie

Pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et pour avoir examiné ce travail avec intérêt, qu'il me soit permis de vous exprimer toute ma reconnaissance.

A Monsieur Brossard

Maître de conférences de Pharmacotechnie

qui a dirigé mes recherches avec bienveillance ,
qui m'a prodigué ses conseils avec compétence et qui
a bien voulu accepter de juger ce travail

En témoignage de ma très respectueuse gratitude

A Monsieur G ailly

Pharmacien dans le service de Recherche et développement
Galénique des laboratoires Sandoz-Orléans

En vous remerciant pour la confiance que vous
m'avez accordée en m'accueillant dans votre service et
pour l'aide que vous m'avez apportée généreusement tout
au long de ce travail

Croyez en ma profonde gratitude .

A toute l'équipe du service Galénique des
Laboratoires Sandoz-Orléans

pour leur accueil , leurs conseils et pour
l'aide qu'ils m'ont prodiguée tout au long de
mon stage.

Avec ma sincère reconnaissance

PLAN

avant propos

1. GENERALITES

1.1 L'enrobage

1.1.1 Définition de l'enrobage moderne et ses buts

1.1.2 Avantages du pelliculage par rapport à la
dragéification

1.1.3 Avantages de l'enrobage par film en milieu
aqueux

1.2 Filmogéne

1.2.1 Généralités

1.2.2 Les additifs

1.2.2.1 les plastifiants

1.2.2.2 autres additifs

1.2.3 Les solvants

1.3 Principe de la formation des films

1.3.1 Formation théorique du film à partir d'une solution

1.3.2 Formation théorique à partir d'une dispersion aqueuse de polymères

1.4 Caractéristiques physiques des films d'enrobage

1.4.1 La cohésion

1.4.2 L'adhérence

1.4.3 La perméabilité

2. MATERIEL D'ENROBAGE

2.1 Les différents types de matériels utilisables

2.1.1 Les systèmes à turbines et leurs annexes

2.1.2 Les systèmes à lit fluidisé

2.2 Equipement utilisé au cours des essais

2.2.1 Description de la turbine DUMOULIN IDA 5X

2.2.1.1 composition de la turbine

2.2.1.2 système de pulvérisation

2.2.1.3 armoire de commande et tableau de contrôle

2.2.1.4 groupe de ventilation et d'aspiration

2.2.2 Principe de fonctionnement

2.2.3 Pistolet de pulvérisation BINSK 460 air-spray

2.3 Matériau à enrober

2.3.1 Formule du placebo

2.3.2 Préparation et caractéristiques du mélange pour
compression directe

2.3.3 Compression

2.3.4 Contrôles des comprimés après fabrication

3 PRESENTATION DES POLYMERES

3.1 Polymères gastro-solubles

3.1.1 Les principaux polymères gastro-solubles
utilisés en pelliculage aqueux

3.1.1.1 les P.E.G

3.1.1.2 la polyvinylpyrrolidone

3.1.1.3 hydroxy propyl cellulose

3.1.1.4 méthylcellulose

3.1.1.5 Eudragit NE 30 D

3.1.2 Hydroxy propyl méthyl cellulose

3.1.2.1 généralités

3.1.2.2 Pharmacoat 606

3.1.2.3 Méthocel E3 : Opadry OY D

3.1.3 hydroxy propyl méthyl cellulose à faible taux de substitution type Sépifilm

3.1.4 Produits d'origine naturelle type protéines de petit lait , polydextrose

3.1.4.1 Opadry OY W

3.1.4.2 Opadry OY GM

3.2 Polymères gastro-résistants

3.2.1 les principaux polymères gastro-résistants utilisés en pelliculage aqueux

3.2.1.1 l'acétyl phtalate de cellulose

3.2.1.2 phtalates d'hydroxy propyl méthyl cellulose

3.2.1.3 carboxy méthyl cellulose micronisée

3.2.2 Copolymère anionique : Eudragit L 30 D .

3.2.3 Acétophtalate de polyvinyl : Opadry OY A

3.2.4 Succinate de méthyl hydroxy propyl cellulose type Acoat

3.3 Polymères insolubles

3.3.1 Eudragit RL et RS 30 D

3.3.2 Ethylcellulose

4. ESSAIS

4.1 Considérations générales d'enrobage

4.1.1 Qualités des comprimés pour l'enrobage et défauts des comprimés après enrobage

4.1.1.1 les comprimés

4.1.1.2 les différents types de défauts possibles

4.1.2 Paramètres d'enrobage liés à la turbine

4.1.3 Solutions aux éventuels problèmes de pelliculage

4.2 Essais propement dits

4.2.1 Polymères gastro-solubles

4.2.1.1 composition des suspensions d'enrobage

4.2.1.2 conditions opératoires

4.2.1.3 incident en cours d'enrobage

4.2.1.4 contrôles des comprimés

4.2.1.5 nettoyage de la turbine

4.2.2 Polymères gastro-résistants

- 4.2.2.1 composition des suspensions d'enrobage
- 4.2.2.2 conditions opératoires
- 4.2.2.3 incident en cours d'enrobage
- 4.2.2.4 contrôles des comprimés
- 4.2.2.5 nettoyage de la turbine

4.2.3 Polymère insoluble

- 4.2.3.1 composition de la suspension d'enrobage
- 4.2.3.2 conditions opératoires
- 4.2.3.3 incident en cours d'enrobage
- 4.2.3.4 contrôles des comprimés
- 4.2.3.5 nettoyage de la turbine

5. RESULTATS ET DISCUSSION

5.1 Tableaux récapitulatifs

- 5.1.1 Polymères gastro-solubles
- 5.1.2 Polymères gastro-résistants
- 5.1.3 Polymère insoluble

5.2 Discussion - Interprétation des résultats

- 5.2.1 Polymères gastro-solubles
- 5.2.2 Polymères gastro-résistants
- 5.2.3 Remarque : utilisation de la turbine Dumoulin IDA 5X

6. CONCLUSION

AVANT-PROPOS

Les laboratoires SANDOZ-FRANCE sont une des filiales du groupe suisse installé à Bâle (50600 personnes). SANDOZ-FRANCE a pour vocation essentielle la fabrication et la commercialisation de spécialités pharmaceutiques, de produits chimiques industriels et matières colorantes de produits phytosanitaires.

En pharmacie , Sandoz-France est surtout présent dans les domaines thérapeutiques suivants :

- cardio-vasculaire (LOXEN , VISKEN)
- système nerveux central (HYDERGINE)
- neuro - endocrinologie (PARLODEL) , métabolisme , maladies osseuses (MIACALCIC , CALCIUM)
- immunologie (SANDIMMUM) , allergologie (ZADITEN)

Le siège social de Sandoz-France se situe à Rueil-Malmaison, l'unité de production pharmaceutique (350 personnes , l'une des principales en Europe) à Orléans .

Une des conditions essentielles de réussite de Sandoz internationale est la recherche de nouveaux produits innovateurs (exemples récents : la cyclosporine, commercialisée sous le nom de SANDIMMUM utilisée dans la transplantation d'organes et de moelle osseuse et la SANDOSTATINE utilisée dans le traitement symptomatique des tumeurs gastro-entéro-hépatiques.) SANDOZ France participe pleinement à cette activité de recherche et développement et plusieurs équipes travaillent au sein du Département Recherche et développement basé à Rueil-Malmaison:

- . le Développement Pharmaceutique assuré par :
 - un service galénique dont l'unité est installée à Orléans sur le site de production.
 - un service de mise au point analytique

- . la Pharmacologie expérimentale
- . la Toxicologie
- . la Pharmacologie humaine , qui comporte :
 - un service de pharmacocinétique
 - un service de pharmacologie
- . la Recherche Clinique , organisée en quatre domaines thérapeutiques (cardio-vasculaire , neurologique , endocrino-métabolisme et immuno-allergologie) développe les produits (phase IIb et III) et assure le travail clinique nécessaire aux spécialités commercialisées (phase IV)
- . les Affaires pharmaceutiques constituent les dossiers d'enregistrement tant français qu'internationaux.
- . la D.I.T.P responsable de la pharmacovigilance , de la documentation et des éditions SAANDOZ.

Toutes ces équipes regroupent environ 180 personnes.

Le service de Développement Galénique comprend 11 personnes :

- . trois pharmaciens : Mr Becquart , Mr Gailly,
Mr Poly .
- . trois préparateurs de recherche : Melle Canestro
Mr Gomez , Mr Remy .
- . un agent de maîtrise de conditionnement : Mme Becquart
- . trois agents de conditionnement : Mme Mercier
Mme Molnar , Melle Rahard
- . une secrétaire : Mme Maillard

Les principales activités du Service Galénique sont :

- . le développement galénique de projets nationaux ou internationaux (exemple : LOXEN ; SANDOCAL ...)
- . la mise au point de nouveaux produits pour la gamme O.T.C , branche récemment créée chez Sandoz-France
- . le transfert technologique entre Sandoz-Bâle et Sandoz Orléans de nouveaux produits issus de la maison-mère
- . la reformulation de produits commercialisés (cas de validation d'A.M.M)
- . la fabrication et le conditionnement de produits pour les essais cliniques
- . la gestion et l'envoi des produits en développement pour la clinique.

1. GENERALITES

1.1 L'enrobage (3) (9)

1.1.1 Définition de l'enrobage moderne et ses buts

oo

Les enrobages modernes , encore appelés enrobage par film , consistent à pulvériser en turbine ou en lit fluidisé une solution filmogène en vue de recouvrir d'une mince pellicule le support à enrober.

Le but essentiel est de présenter au malade un agent thérapeutique sous sa forme galénique la plus stable dont l'administration en soit aussi aisée que possible et bien tolérée.

Ainsi l'enrobage permet :

- le masquage des caractères organoleptiques désagréables de certains principes actifs ou excipients
- une stabilisation aussi bien physico-chimique que thérapeutique du principe actif
- une libération différée ou prolongée du principe actif
- une amélioration de la présentation du médicament
- une facilité d'utilisation chimique (en facilitant la déglutition par exemple) , galénique (en éliminant certaines incompatibilités) , industrielle (en facilitant le conditionnement)

Les principales formes pouvant être enrobées sont :
les comprimés , les gélules , les granules , les poudres.

1.1.2 Avantages du pelliculage par rapport à la dragéification
oo

Le pelliculage des comprimés est une technique d'enrobage moderne et rationnelle répondant aux normes de bonnes pratiques de fabrication et qui remplace de plus en plus la dragéification au sucre , méthode longue et nécessitant le tour de main d'opérateurs entraînés.

La technique d'enrobage par film des formes solides présente de nombreux avantages . Elle permet entre autre de diminuer les coûts de production par:

- une réduction des temps de fabrication : actuellement la durée minimale d'une dragéification est de un jour et demi . En enrobage , en milieu aqueux , le temps de couverture peut être réduit à environ trois heures.
- une augmentation des unités de fabrication : après dragéification , le poids des noyaux est souvent doublé. En enrobage par film , en particulier gastro-soluble, l'augmentation de poids est de 1 à 3 % .Cela permet donc de travailler sur des charges de noyaux plus importantes qu'en dragéification.
- des possibilités d'utilisation d'emballages moins importants du fait de la réduction de la taille des formes solides enrobées par film et donc une diminution du coût du conditionnement.

- des possibilités d'automatisation : cela représente un investissement important mais cette automatisation est pratiquement obligatoire pour obtenir de bons résultats. En dragéification , l'automatisation est plus difficile à réaliser même avec un équipement sophistiqué.

- une facilité d'initiation du personnel : la dragéification nécessite des tours de main alors que la technique d'enrobage par film exige surtout un contrôle rigoureux des paramètres (pulvérisation, température)

1.1.3 Avantages de l'enrobage par film en milieu aqueux
oo

L'utilisation de produits en milieu aqueux pour l'exécution de l'enrobage par film permet d'éliminer les inconvénients qui accompagnent l'emploi de solvants notamment :

- les risques d'explosion et la nécessité de locaux adaptés

- la toxicité (protection du personnel)

- la pollution

- le coût élevé des solvants

- le risque d'avoir des solvants résiduels dans les comprimés enrobés.

1.2 Filmogène

1.2.1 Généralités (1) (3)

oooooooooooo

Les filmogènes sont des polymères organiques , le plus souvent synthétiques , formés d'un grand nombre de molécules de monomères reliées entre elles par des liaisons de covalence .

Les polymères peuvent être formés d'un seul type de monomère : il s'agit alors d'homopolymères , ou de plusieurs types de monomères : c'est le cas des copolymères.

En général , ces macromolécules peuvent former un film si elles ont un poids moléculaire supérieur ou égal à environ 20 000 , en ayant un pouvoir de cohésion suffisant.

Les forces de cohésion semblent être dues surtout aux liaisons hydrogènes résultant de l'interaction entre groupements ou radicaux de macromolécules et à un moindre degré , aux forces de Van Der Waals résultant de l'interaction de deux dipôles entre eux.

Les polymères filmogènes peuvent être classés en fonction de la solubilité de leurs films dans le tractus digestif. Il est ainsi possible de distinguer trois catégories de polymères:

- les filmogènes gastro-solubles : solubles dans l'estomac
- les filmogènes gastro-résistants ou entériques qui sont solubles dans l'intestin
- les filmogènes insolubles dans le tractus gastro-intestinal permettant la réalisation d'enrobages barrières à libération prolongée.

Lors du choix du polymère dans la formulation , il est nécessaire de tenir compte de différents paramètres:

- le poids moléculaire du polymère , car il joue sur la viscosité de la solution , la résistance à la traction du film , le point de fusion du polymère et par conséquent influence les conditions d'application de la solution d'enrobage.

- le degré de cristallinité du polymère : la cristallinité provient des forces intermoléculaires développées entre les groupements fonctionnels, établissant des liaisons entre les molécules ou entre les ramifications d'une même molécule. D'une manière générale , les polymères présentent une alternance de régions amorphes et cristallines. Cela influence la perméabilité , la souplesse et le brillant du film.

1.2.2 Les additifs oooooooooooo

1.2.2.1 les plastifiants (3)

Les plastifiants sont destinés à augmenter la souplesse et la plasticité des films d'enrobage en général fragiles et cassants. Le plastifiant , additionné à un filmogène s'incorpore entre les chaînes macromoléculaires de ce dernier et joue un rôle de lubrifiant en diminuant les forces d'interaction entre les chaînes de filmogènes et en favorisant le glissement de celle-ci les unes sur les autres. Les plastifiants utilisés sont , en général , choisis en fonction de leur bonne miscibilité avec les filmogènes; de plus une analogie structurale améliore l'incorporation du plastifiant dans le filmogène.

Le plastifiant incorporé à un filmogène ne peut dépasser un certain taux (10 à 30 %) sinon le produit risque d'exsuder hors du film ; de plus pour éviter la perte de plastifiant par évaporation au cours du temps, il est recommandé de choisir des produits peu volatils c'est à dire de poids moléculaire élevé.

Il existe deux sortes de plastifiants :

- plastifiants hydrophiles : liquides visqueux , miscibles à l'eau et aux alcools , plus ou moins miscibles aux solvants moins polaires . Il s'agit essentiellement des glycols (glycérol , propylène glycol , triacétine ...)
- plastifiants hydrophobes : liquides huileux , non miscibles à l'eau , mais miscibles à la plupart des solvants organiques. Il s'agit surtout d'esters aliphatiques.

1.2.2.2 autres additifs

.....

- agents de coloration (pigments , laques)
- agents de lissage (exemple : talc)
- agents de polissage et d'adhérence au support (exemple: PEG 6000)
- agents stabilisateurs (exemple : Tween 80)
- agents antimousses à base de silicone
- agents de solubilisation (cosolvant)

1.2.3 Les solvants (3) (22)

oooooooooooo

Les solvants utilisés dans les solutions d'enrobage sont employés comme agents de solvatation des macromolécules de filmogène . Le choix du solvant est fonction de la nature des agents filmogènes et des plastifiants.

Il doit en effet assurer la dissolution maximale de ces produits et conduire à une solution d'enrobage présentant de bonnes caractéristiques. Le degré de dispersion ou de solubilisation étant fonction de la dimension des particules dispersées, il est parfois difficile de savoir si l'association solvant-filmogène est une solution vraie ou une solution colloïdale . Le plus souvent , cependant , les solutions d'enrobage constituent des solutions colloïdales caractérisées par notamment , leur état de solvatation. La solvatation est l'effet de la neutralisation des forces de cohésion entre les molécules du filmogène par union de celles-ci avec les molécules du solvant; il en résulte une imbibition du filmogène par le solvant. Le comportement d'un polymère à l'intérieur d'un solvant est complexe. Il est lié à la polarité et à la densité de l'énergie de cohésion du solvant et du polymère plus qu'à la structure de ce dernier.

Les principaux solvants utilisés sont :

- l'eau dans l'enrobage aqueux
- les alcools
- le chlorure de méthylène
- l'acétone
- l'acétate d'éthyle

Souvent des mélanges de solvants sont employés afin de réduire l'inflammabilité , la toxicité et le prix de revient et d'augmenter la volatibilité et le pouvoir solvant.

1.3 Principe de la formation du film

(1) (3) (9) (22)

1.3.1 Formation théorique du film à partir d'une solution

La formation du film d'enrobage est réalisée par application sur un substrat de la solution de filmogène . L'évaporation du solvant provoque le passage de l'état liquide à l'état solide. La formation de ce film passerait par trois stades successifs (figure 1) :

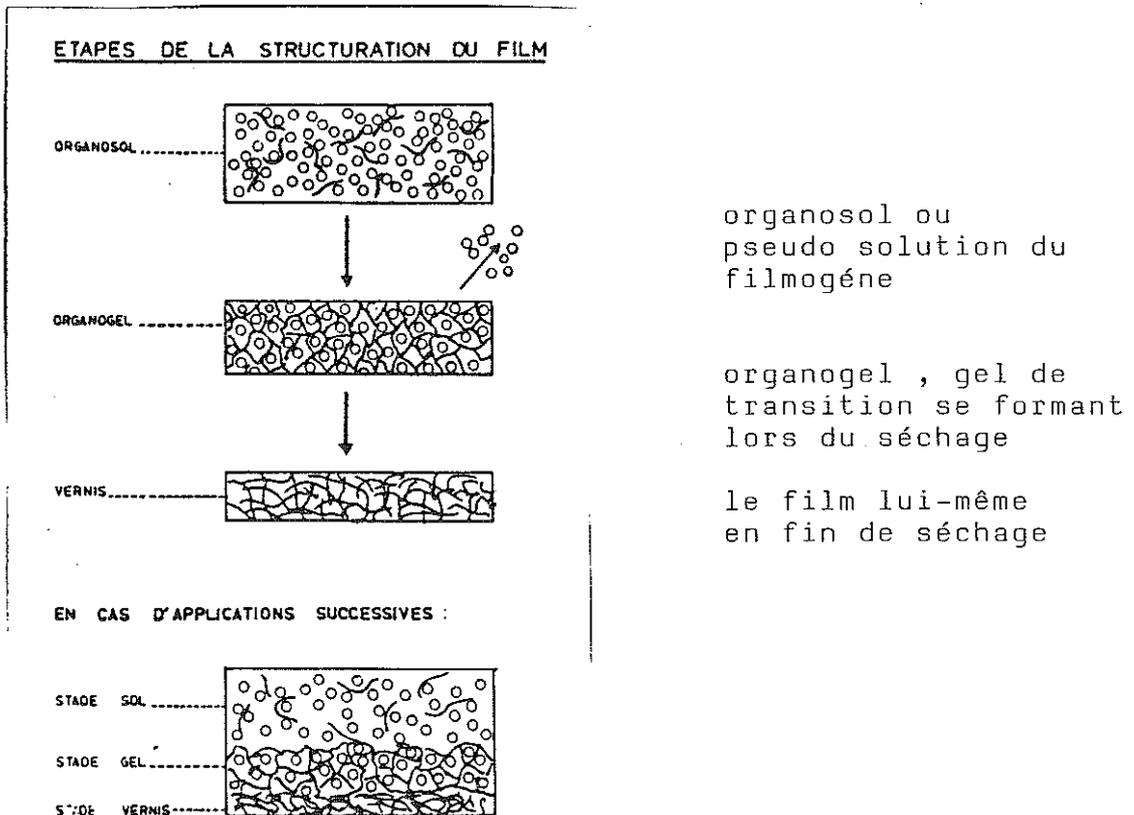


Figure 1 : étapes de la genèse d'un film (32)

Le stade "gel" est caractérisé par la formation d'une structure organisée tridimensionnelle préfigurant la structure finale.

Ainsi , plus le gel possède une structure organisée , plus le film aura tendance à se présenter comme un réseau cristallin caractérisé par une faible plasticité.

1.3.2 Formation théorique à partir d'une dispersion aqueuse de polymères
oo

Une dispersion est une phase particulaire distribuée dans une phase continue appelée le milieu dispersant . Il existe deux types de dispersions:

- les dispersions colloïdales , dans lesquelles les particules ont une taille généralement comprise entre 10nm et 200 nm .

- les dispersions dont les particules sont visibles au microscope , c'est à dire les suspensions et les émulsions.

Parmi les dispersions aqueuses utilisées dans les techniques d'enrobage , il convient de distinguer :

- les dispersions ou solutions colloïdales de polymères hydrophiles en chaîne (étudiées dans le paragraphe précédent)
- les dispersions submicroscopiques de polymères insolubles dans l'eau , communément appelées latex.

Il existe deux méthodes principales d'obtention des latex d'après Bindschaedler (figure 2)

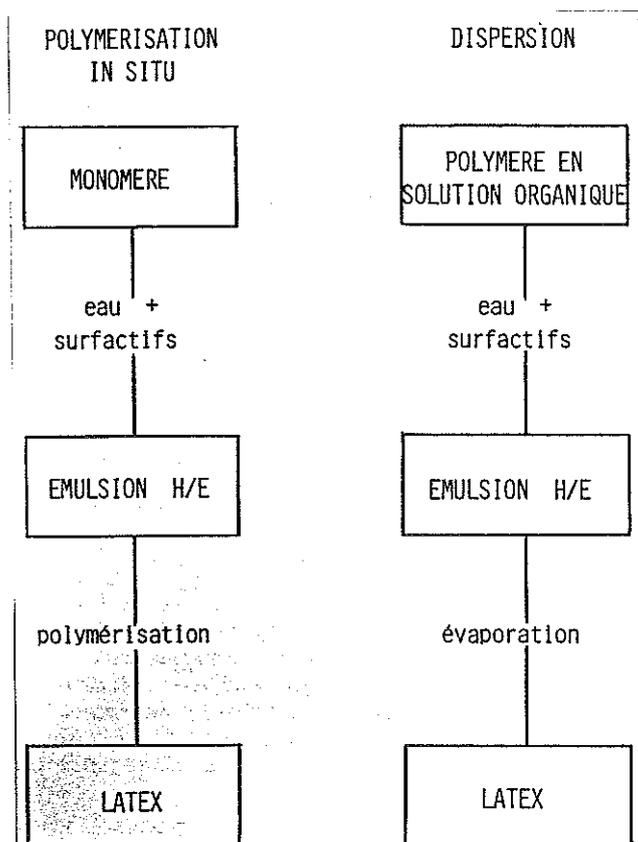


Figure 2 : modes de préparation des latex (2)

La technique de polymérisation in situ ou polymérisation en emulsion aboutit à l'obtention de latex synthétiques préparés directement à partir du monomère .

La seconde méthode donne lieu à l'obtention de latex artificiels ou pseudo-latex formés à partir d'un polymère déjà existant.

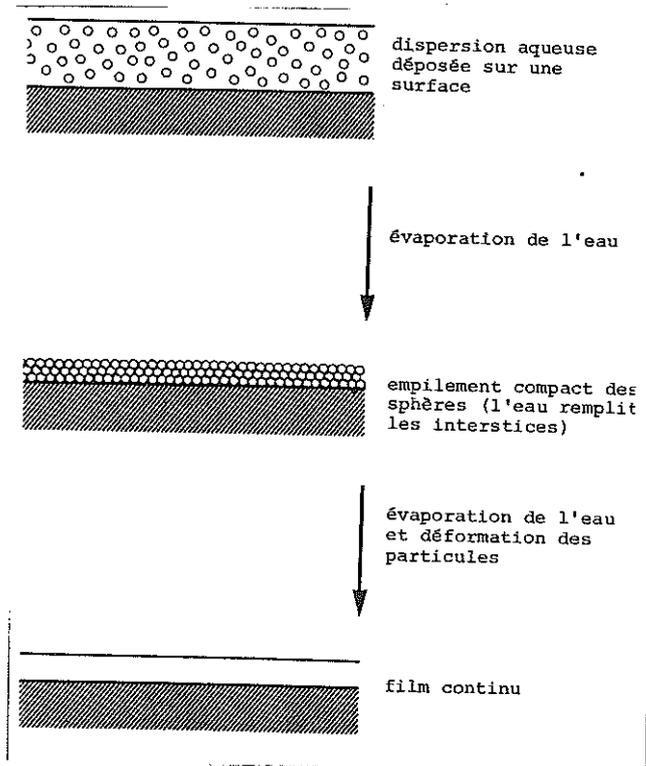


Figure 3 : processus de formation d'un film à partir d'un latex (2)

Lors de l'application par pulvérisation sur un substrat , l'évaporation progressive de l'eau va permettre un rapprochement puis un empilement des particules en laissant un minimum d'espace libres entre elles (figure 3). L'élimination de l'eau , favorisée par une augmentation de la température , va permettre une coalescence des particules pour aboutir à la formation d'un film continu avec interpénétration des chaînes macromoléculaires provenant de particules différentes.

1.4 Caractéristiques physiques des films d'enrobage (9)

Un film d'enrobage correct doit présenter un certain nombre de caractéristiques physiques notamment :

- la cohésion des molécules du polymère entre elles
- l'adhérence du film au support
- la perméabilité

1.4.1 La cohésion oooooooooooo

C'est le pouvoir que possèdent des surfaces voisines d'un même matériau de former, au niveau moléculaire de fortes liaisons qui empêchent leur séparation aux points de contact. Pour obtenir une forte adhésion, il doit y avoir une importante force d'auto-adhésion de molécule à molécule et également fusion par contact de surfaces contiguës du film. La cohésion du film est influencée par de nombreux facteurs tels que la solvatation, la viscosité de la solution d'enrobage, le temps de contact, la température et l'épaisseur du film ; la structure du polymère a aussi un rôle prépondérant.

1.4.2 L'adhérence oooooooooooo

C'est le pouvoir que possèdent deux surfaces voisines de matériaux différents de former par action mécanique des liaisons qui s'opposent à leur séparation. L'adhérence du film d'enrobage à la surface des comprimés est due à la bonne pénétration du liquide d'enrobage dans les pores superficiels des comprimés. Cette adhérence est fonction du travail d'adhésion liquide-solide. Elle est augmentée lorsque les valeurs de la tension de surface du solide sont élevées et lorsque la tension superficielle de la solution d'enrobage est faible.

1.4.3 La perméabilité oooooooooooooooooooo

La perméabilité est la conséquence de trois phénomènes : la diffusion des gaz , le passage de l'eau et de la vapeur d'eau et la dialyse des composés solubles.

Les films d'enrobage peuvent être assimilés à des membranes semi-perméables , formées de nombreux pores s'étendant dans toutes les directions , comportant des bifurcations et des chicanes et de diamètres très variables.

Au contact d'un liquide comme l'eau , celui-ci occupe entièrement l'intérieur des pores et se trouve soumis aux forces capillaires. Toutefois , le film est chargé électriquement et absorbe sélectivement certains ions des solutions. La double couche électrique dépend ainsi des substances absorbées . La polarité des molécules du filmogène a une influence sur la structure du film ; plus un film est polaire , plus ses molécules sont ordonnées et moins il poreux et perméable aux gaz.

2. MATERIEL D'ENROBAGE

2.1 Les différents type de matériel utilisable

(4) (5) (8) (21) (26) (29) (30) (37)

Avertissement : ces différents équipements ne seront décrits que brièvement; celui utilisé pour les essais sera développé dans un autre paragraphe.

Introduction : Ces matériels se divisent en deux grandes catégories :

- les systèmes à turbine et leurs annexes
- les systèmes à lit fluidisé

2.1.1 Les systèmes à turbine et leurs annexes

oo

Les quatres principaux fournisseurs : Dumoulin , Lodige , Driam et Manesty proposent des turbines de conceptions différentes.

Les turbines classiques (figure 4) les premières apparues sur le marché (exemple : Pelligrini (Zanasi-Nigus)) sont des récipients de forme sphérique ou cylindrique , de capacité variée , tournant autour d'un axe incliné afin d'imprimer un mouvement au matériau à enrober. Ce mouvement est généralement amélioré par la présence de bras ou de ventouses dans la turbine. Le liquide d'enrobage est pulvérisé à l'aide de pistolets sur le matériau à enrober.

La vaporisation du solvant est généralement assurée par une soufflerie d'air chaud dirigée à la surface de la masse à enrober. Un système d'extraction par aspiration de poussières et des vapeurs est situé à la périphérie de la turbine.

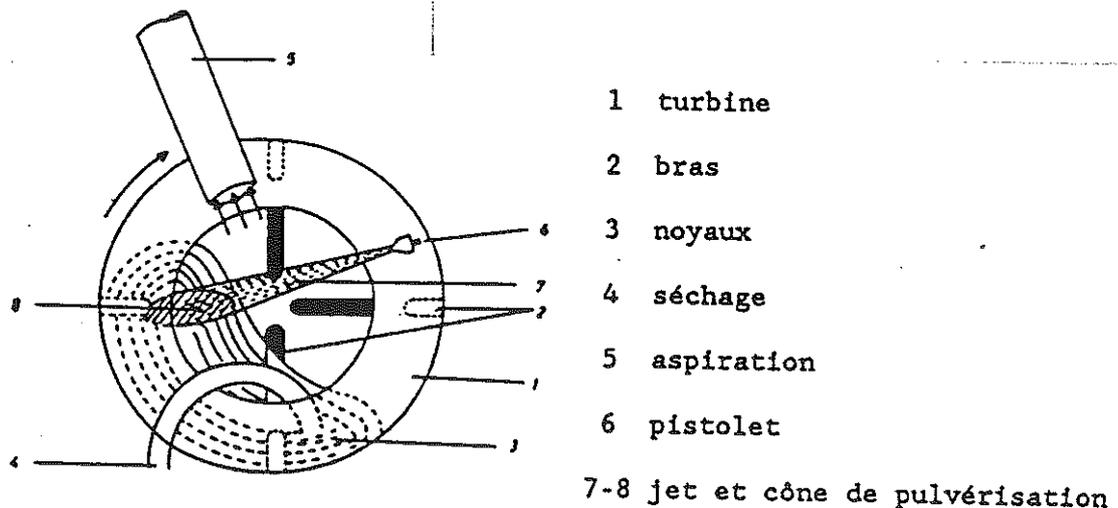


Figure 4 : Installation d'une turbine classique (37)

Des améliorations technologiques ont été apportées à ces systèmes de base :

* une variante de la turbine Pelligrini, la Hush Coater (Lakso, USA) possède un système d'isolation afin de réduire le bruit de la turbine .

* des modifications ont été réalisées au niveau de l'apport du liquide d'enrobage ; pour éviter les pertes ,un système dit " du tube plongeur " ou du " tube à immersion " a été conçu par Strunch (Cologne, RFA) (figure 5) Il s'agit grâce à la formation d'une " bulle " d'air comprimé dans le matériau en mouvement , de pulvériser directement le liquide d'enrobage dans la masse. Ce système permet une pulvérisation en continu et donc un

gain de temps et évite les pertes par l'air de pulvérisation; de plus il peut se placer sur un équipement standard. Toutefois , son emploi peu fréquent dans l'industrie pharmaceutique laisse supposer qu'il existe des problèmes de collage et d'homogénéité de répartition du filmogène.

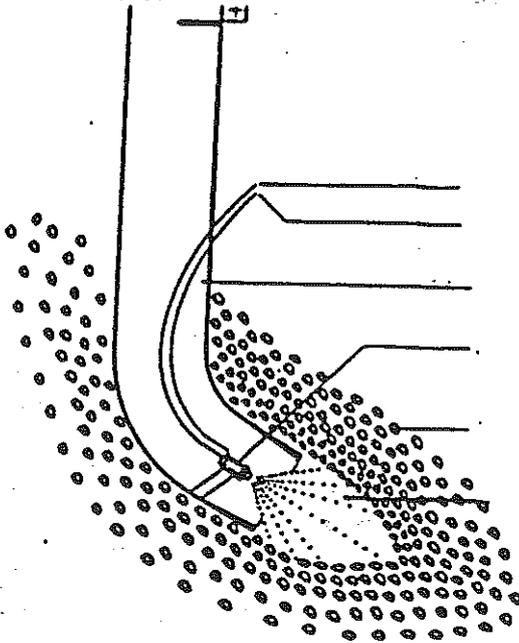


Figure 5 : Schéma du tube plongeur (37)

* un autre type d'amélioration concerne le séchage de la masse en cours de traitement . Il faut distinguer d'une part l'utilisation d'un sabre de séchage et d'autre part celle des turbines perforées.

. Le système du sabre de séchage de chez Glatt (figure 6) est constitué de deux chambres de soufflage et d'aspiration terminées par une surface courbe perforée assurant un échange intensif d'air dans la masse du matériau en mouvement d'où séchage plus rapide (ce système comme précédemment , peut équiper une turbine standard)

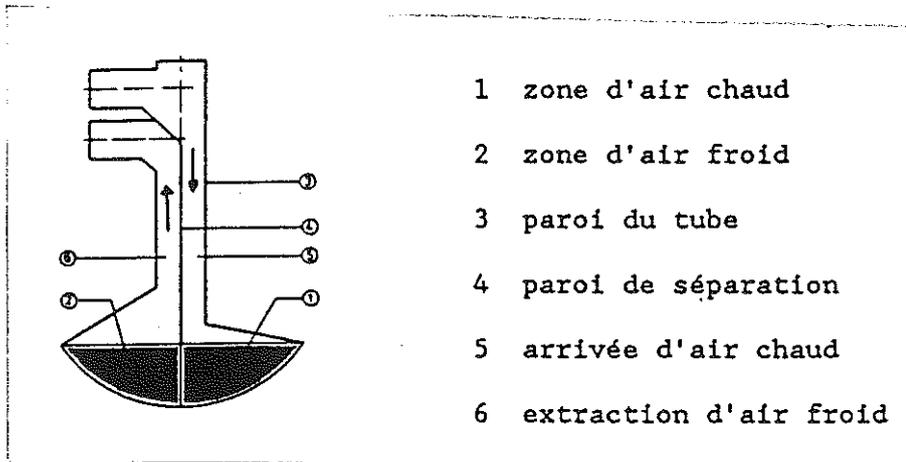


Figure 6 : schéma d'un sabre de séchage (37)

. En second lieu , il existe des matériels spécifiques : il s'agit des turbines cylindriques à fond perforé telles que : Accela Cota , Pelligrini , Glatt , Hi-Coater , Dumoulin . L'air de séchage traverse le lit de particules à traiter en mouvement ; ce séchage par traversée augmente la surface d'échange entre l'air et le matériau , ce qui accélère l'opération d'enrobage. Ce système est entièrement clos et donc sécurisant.

Remarque : Il y a également sur le marché des turbines Dria-Coater possédant des déflecteurs perforés . Enfin, il faut signaler la technique plus récente du pelliculage en turbine cylindrique sous vide munie d'un pistolet "air-less" . Cela permet de travailler , par exemple , sur des produits très oxydables et en atmosphère stérile.

Les appareillages annexes :

=====

a: les pompes :

Les pompes sont généralement soit hydroliques , soit pneumatiques. Des pompes péristaltiques sont également utilisables ; elles consistent en un triangle fixe tournant sur lui-même et écrasant le tuyau d'arrivée de la solution, en polychlorure de vinyle , contre une surface plane. Il se crée une dépression qui fait monter régulièrement le liquide . Les pompes à engrenages consistent en un dispositif de roues dentées. Toutes ces pompes sont utilisables sous une large gamme de pressions .

b: les pistolets :

- dits "air spray " : à air comprimé. Ils présentent une facilité de mise en oeuvre , un réglage aisé de la taille des particules nébulisées par variation de la pression et une finesse suffisante des particules.
- dits " air less " : c'est à dire par pression sur le liquide ,pression pouvant atteindre 150 à 200 atmosphères. Le réglage de la vitesse de nébulisation et de la taille des particules est plus limité par rapport à précédemment. En outre , le liquide, devant passer à travers un orifice de diamètre très faible inférieur ou égal à 0,250 mm, peut boucher l'orifice en cas de suspension de pigments mal homogénéisée.

Il faut noter que les caractéristiques mécaniques et de perméabilité du film peuvent varier d'un matériel à l'autre car la gouttelette sèche différemment suivant le système utilisé.

2.1.2 Système à lit fluidisé
oooooooooooooooooooooooooooo

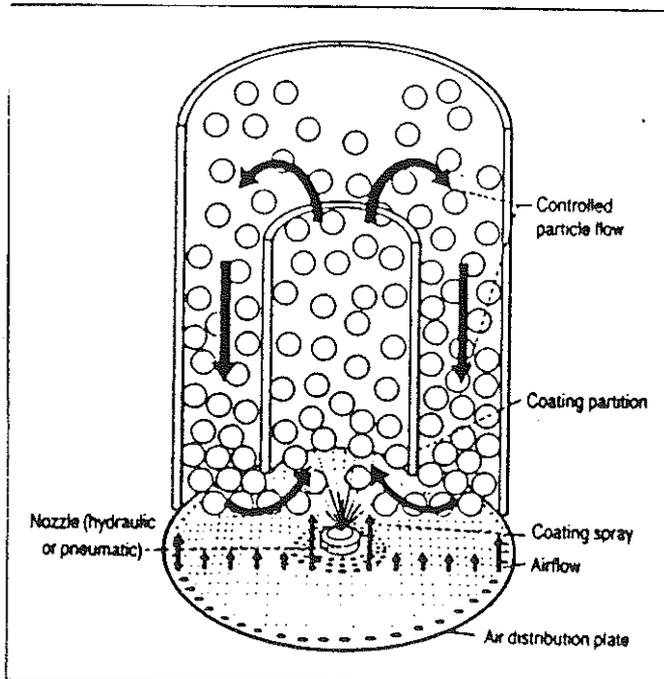


Figure 7 : Système à lit fluidisé Wuster (37)

Ces systèmes (figure 7) permettent la nébulisation du liquide d'enrobage sur les particules maintenues en sustentation dans une enceinte cylindrique ou conique. Cette sustentation est créée par un lit d'air insufflé depuis la base perforée de l'appareil : il s'agit en fait d'une succession de phénomènes de transport pneumatique et de lit fixe . La surface d'échange air/matériau maximale et le grand coefficient d'agitation de la masse autorisent un séchage extrêmement rapide et efficace. Ceci permet de réduire les temps d'enrobage .

Il existe actuellement plusieurs appareils (Glatt , Aeromatic...) dont le principe de fonctionnement est le même mais qui sont différents en fonction d'une part de la granulométrie et de la densité du matériau à traiter, et d'autre part en fonction du mouvement imprimé à ce matériau.

2.2 Equipement utilisé au cours des essais

2.2.1 Description de la turbine Dumoulin IDA 5X (15)

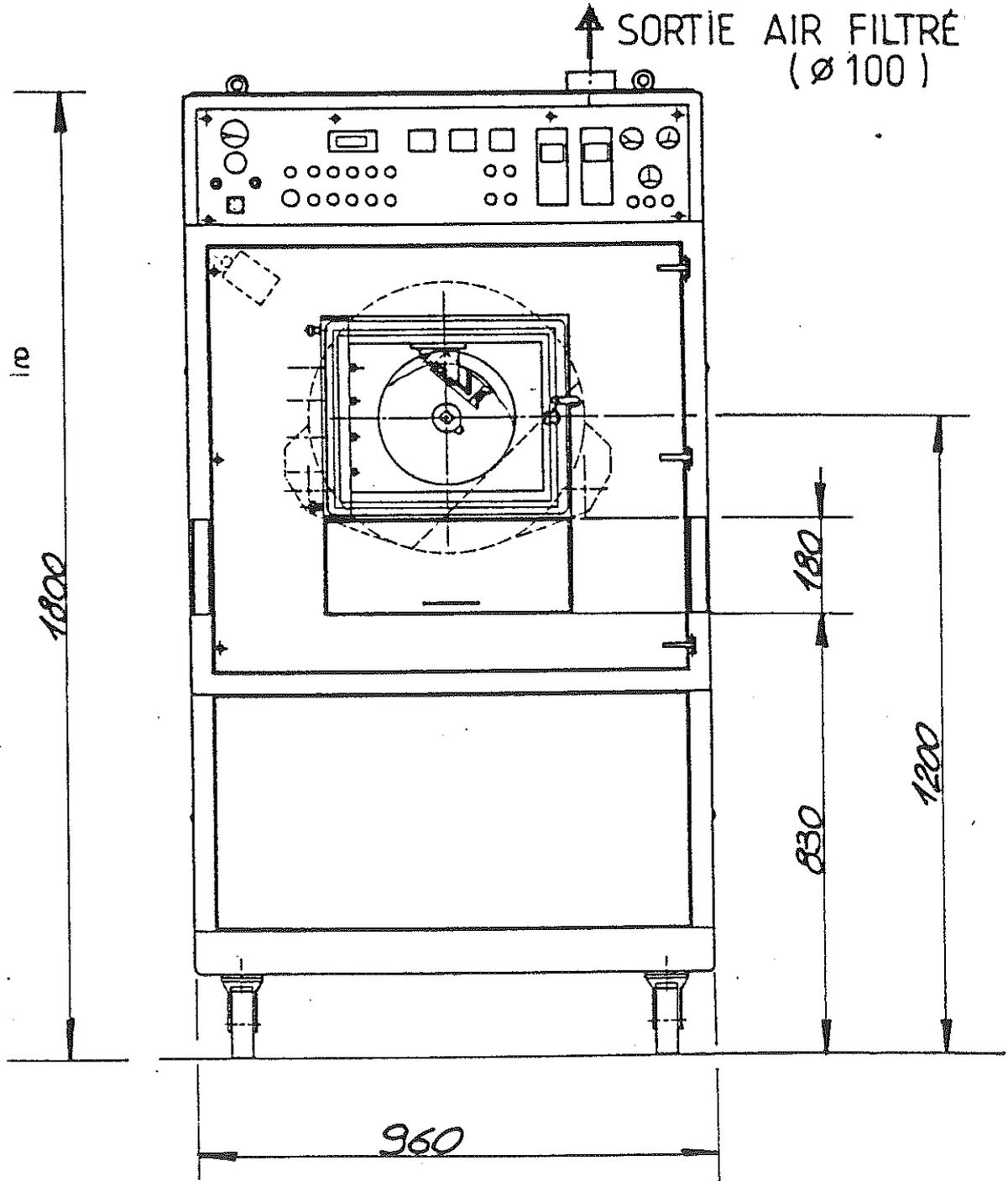


Figure 8 : Dumoulin IDA 5 X : ensemble général

2.2.1.1 composition de la turbine

.....

Volume utilisable : 8 litres soit 5 kg de comprimés

- un châssis en mécano-soudure
- un cylindre-turbine horizontal de 500 mm de diamètre ,
en acier inox , perforé avec des trous de 0,25 mm
- 4 pales de brassage inox
- un bac de lavage en acier inox avec basculement automatique
- une gaine de soufflage supérieure en acier inox démontable
- une buse de soufflage inférieure en acier inox
- ensemble turbine sous habillage en acier inox avec
deux portes latérales et façade ouvrante pour
changement de cylindre

2.2.1.2 système de pulvérisation (en inox)

.....

- une pompe péristaltique Waston Marlow à vitesse variable
- un ensemble mano détenteur
- un bypass pour mise en circulation de la solution
d'enrobage
- un ensemble de tuyauterie Versilic (diamètre interne 7 mm)

2.2.1.3 armoire de commande et tableau de contrôle

.....

comprenant:

- un sectionneur général
- un relayage turbine , pompe , ventilateurs , aspirateur
- les commandes , les voyants , concernant les températures
la ventilation , la vitesse de la turbine se trouvent
sur un tableau en façade

2.2.1.4 groupe de ventilation et groupe d'aspiration
.....

comprenant :

- un filtre à air
- une batterie de chauffe électrique
- un ventilateur de soufflage supérieur et un ventilateur de soufflage inférieur
- deux manomètres de contrôle des débits d'air en façade de la turbine
- un caisson avec filtre sec
- une gaine de raccordement et prise d'aspiration en partie inférieure du cylindre
- un ventilateur extracteur

2.2.2 Principe de fonctionnement

oooooooooooooooooooooooooooo

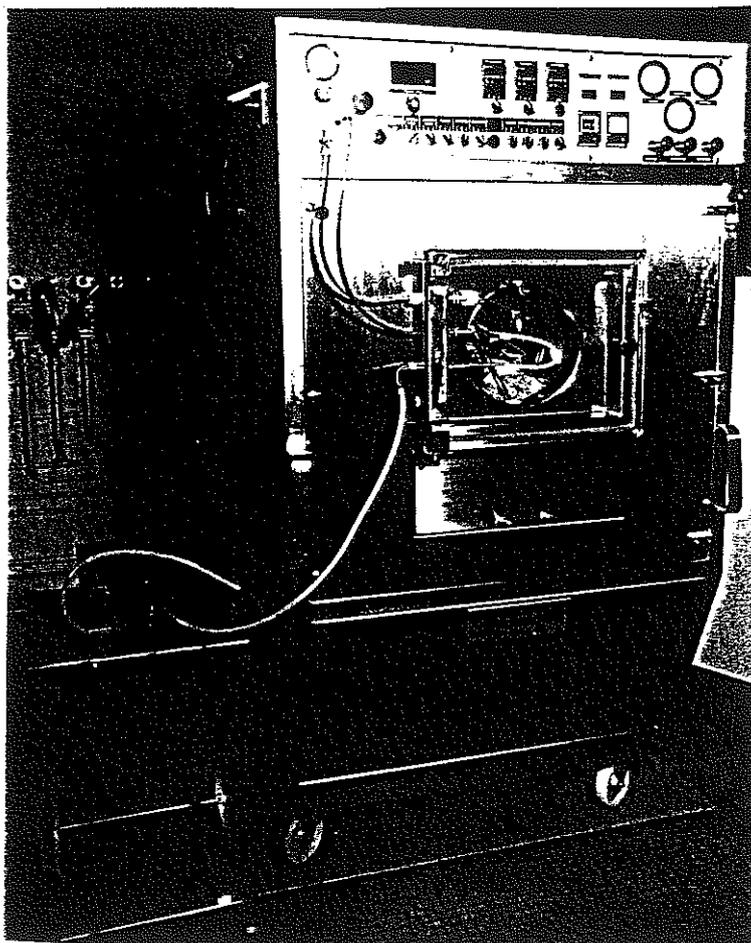


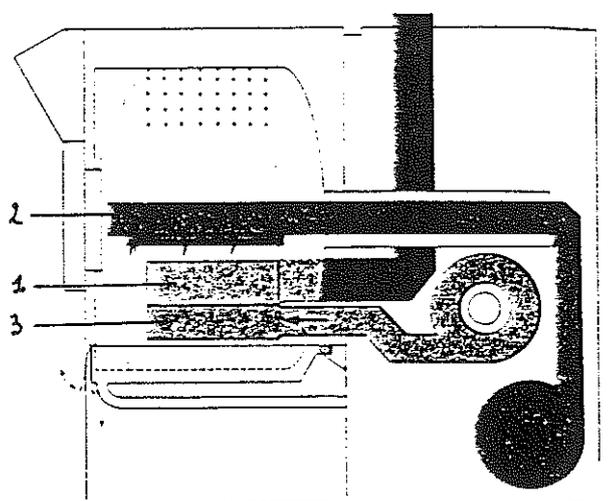
Figure 9 : turbine montée prête à fonctionner

Cette turbine (figure 9) comporte un cylindre horizontal perforé , permettant un soufflage maximum sur la masse des comprimés à travers les perforations. La surface de soufflage inférieure a été optimisée de façon à favoriser au maximum le séchage en fluidisant la masse des comprimés. De plus il y a possibilité d'avoir un soufflage d'air indépendant sur la surface des comprimés.

Ce système " double - flux " (soufflage inférieur , soufflage supérieure) , permet d'envelopper complètement les comprimés dans un flux d'air . L'aspiration de l'air saturé d'humidité , de poussières , se fait en périphérie du cylindre à travers les perforations. L'enceinte du cylindre est maintenue en légère dépression afin d'éviter toute pollution extérieure, même si la porte d'accès est en position ouverte. Le déchargement est entièrement automatique , une commande électrique inverse le sens de rotation de la turbine , effectuant alors l'évacuation des comprimés par trois aubes frontales.

L'aspiration et la ventilation sont deux paramètres que l'on peut facilement faire varier ; on a donc différentes possibilités d'utilisation:

* enrobage avec ventilation inférieure , supérieure et aspiration. (= situation normale d'utilisation de la turbine) (figure 10 et 11)



1. aspiration
2. ventilation supérieure
3. ventilation inférieure
4. noyaux

Figure 10 : Schéma de profil du système de séchage

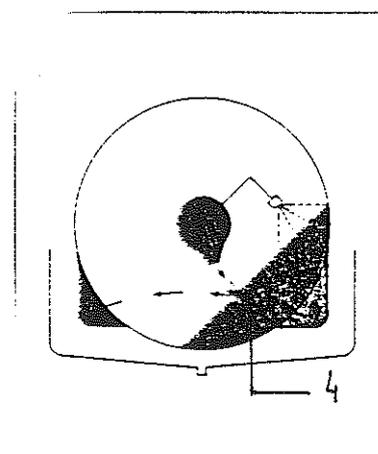


Figure 11: Schéma de face

* enrobage avec ventilation inférieure uniquement et aspiration. (ce sont les conditions qui ont été utilisées pour les essais en général) (figure 12)

(même légende que précédemment)

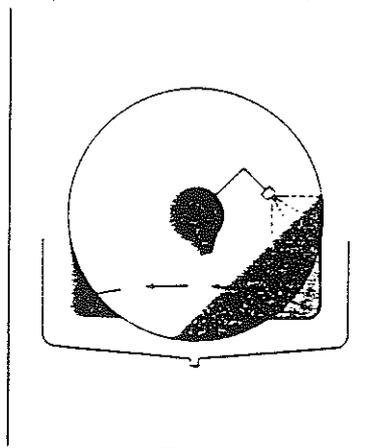


Figure 12

* enrobage avec ventilation supérieure uniquement et aspiration (figure 13)

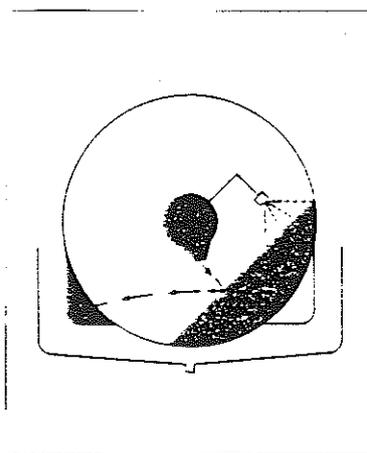


Figure 13

* enrobage avec inversion entre aspiration et ventilation inférieure (Figure 14 et figure 15)

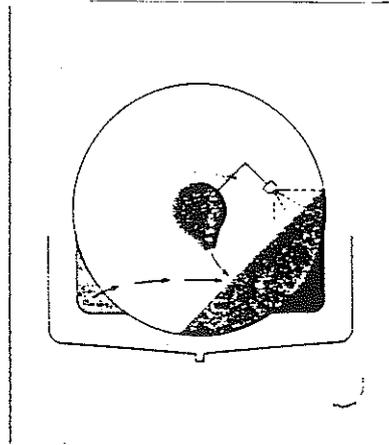


Figure 14 : avec ventilation supérieure

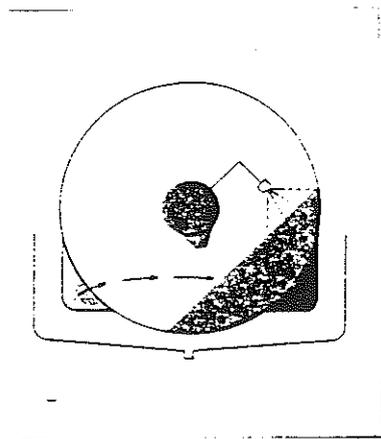


Figure 15 : sans ventilation supérieure

2.2.3 Pistolet de pulvérisation BINSK 460 air-spray
oo

(figure 16)

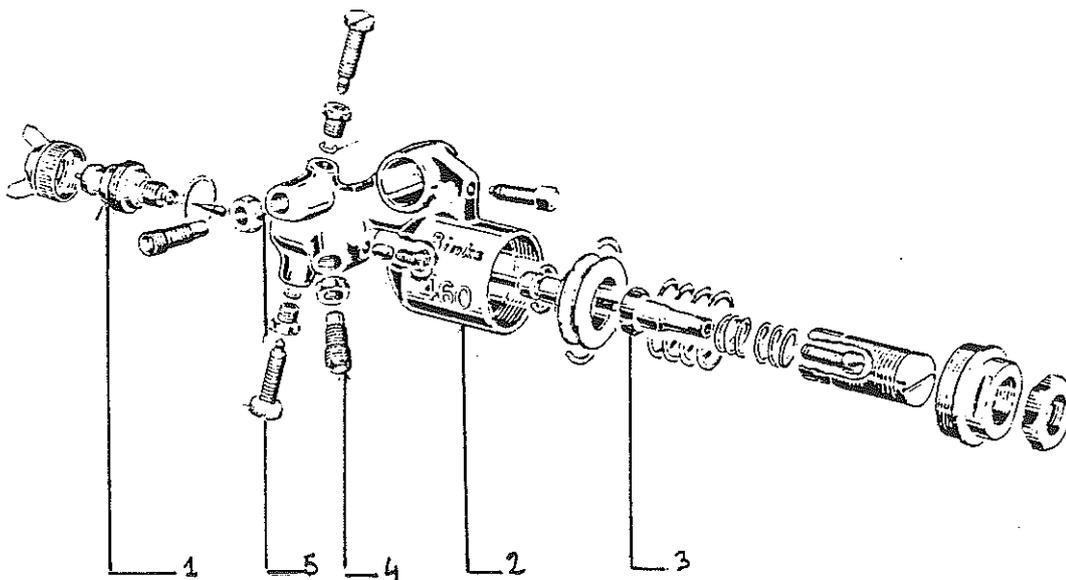


Figure 16 : schéma éclaté du pistolet

- 1. buse
- 2. corps du pistolet
- 3. aiguille
- 4. entrée du produit
- 5. entrée air comprimé

Des buses de 0,5 mm ; 0,75 mm ; 1 mm ; 1,5 mm peuvent être adaptées à ce pistolet.

Les pistolets à air (air-spray) sont les mieux adaptés en milieu aqueux car ils permettent une pulvérisation fine de la suspension . Pour les enrobages en milieu organique , il est préférable d'utiliser un pistolet air-less.

2.3 Matériau à enrober

2.3.1 Formule du placebo

oooooooooooooooooooo

Trois lots ont été utilisés principalement (tableau 1)

LOT	G7191188 *	G8610190 *	G9870590
Lactose anhydre sheffield	50 %	50 %	50 %
Cellulose microcristalline (Avicel PH 102)	48 %	48,5 %	48,5 %
Acide stéarique	1,8 %	0 %	0 %
Stéarate de magnésium	0 %	1 %	1 %
Silice colloïdale anhydre (Aérosil 200)	0,2 %	0,5 %	0,5 %

Tableau 1 : composition des différents lots

2.3.2 Préparation et caractéristiques du mélange pour
compression directe

oo

◇ préparation
.....

Après pesage sur balance Mettler , chaque excipient a été tamisé sur Frewitt équipée d'une grille de 1 mm d'ouverture de maille . Puis les produits ont été mélangés pendant 4 minutes dans un mélangeur rapide de type Collette Gral 75 L

◇ caractéristiques
.....

Tests effectués selon les normes du laboratoire (cf annexe 2)

* granulométrie:

les résultats sont sensiblement identiques pour les trois lots (tableau 2)

TAMIS	-	% DE REFUS
500	-	0
250	-	9
160	-	21
100	-	22
100	-	21
63	-	27
FT	-	27

		100

Tableau 2 : granulométrie des lots de mélange

FT : fond de tamis

Les diamètres d'ouverture de maille sont donnés en micromètres

Remarque : le fort pourcentage de fines particules est dû à la présence , dans la formule , d'avicel PH 102

* perte à la dessiccation : 2,5 %

* propriétés rhéologiques :

écoulement : 5,8 secondes

tassement : V0 = 196 ml

V10 = 188 ml

V500 = 164 ml

V10-V500 = 24 ml

densité vrac : 0,51

densité après tassement : 0,6

2.3.3 Compression

oooooooooooo

La compression a été réalisée sur une presse rotative KORSCH PH 230 équipée de 17 poinçons connectée à un dispositif régulateur Pharmakontroll II (cf annexe I et tableau 3)

LOT	G7191188 G9610190	G8970590
.....		
Masse des comprimés	300 mg	300 mg
Epaisseur	3,8 mm	4,8 mm
Dureté	8-9 KN	8-9 KN
Outillage	D 10 mm RC 20 mm	D 10 mm RC 10 mm
Vitesse	50 000 à 80 000 comprimés par heure	

D = diamètre

RC = rayon de courbure

Tableau 3 : paramètres fixés sur la Korsch et sur le Pharmakontroll

Aucun problème (réglage , incident) n'est apparu au cours de la compression et les essais effectués sur les comprimés en cours de fabrication , n'ont montré aucune modification notable des valeurs imposées (masse , dureté , épaisseur) même si on fait varier la vitesse de production au cours du temps . (passage progressif de 50000 à 80000 comprimés par heure)

2.3.4 Contrôles des comprimés après fabrication

oo

(selon les normes du laboratoire : cf annexe 2)

Les moyennes sont obtenues après contrôle de plusieurs échantillons prélevés en cours de compression (tableau 4)

LOT	G 719 1188	G 861 0190	G 897 0590
.....			
EPAISSEUR	moy : 3,85 mm	3,81 mm	4,57 mm
	max : 3,88 mm	3,85 mm	4,66 mm
	min : 3,83 mm	3,78 mm	4,54 mm
DURETE	moy : 8,58 KN	8,83 KN	8,24 KN
	max : 9,95 KN	10,72 KN	11,22 KN
	min : 6,42 KN	7,74 KN	5,85 KN
DESAGREGATION	moy : 1'39"	2'32"	2'47"
	max : 2'7"	3'6"	4'14"
	min : 1'02"	1'32"	1'54"
MASSE	moy : 0,299 g	0,298 g	0,306 g
	max : 0,305 g	0,305 g	0,319 g
	min : 0,293 g	0,293 g	0,293 g
coefficient de variation : 0,83 %		0,75 %	2,2 %
.....			

tableau 4 : Résultats des contrôles

3. PRESENTATION DES FILMOGENES

3.1 Polymères gastro-solubles

(3) (6) (9) (10) (11) (14) (17) (18) (19) (22) (24) (28)
(32) (33)

3.1.1 Les principaux polymères gastro-solubles utilisés en pelliculage aqueux oo

Avertissement : les polymères qui ont été utilisés pour
les essais seront traités dans les paragraphes suivants.

Les filmogènes gastro-solubles comprennent :

- . les polyoxy éthylène glycols (P.E.G.)
- . la polyvinylpyrrolidone
- . l'hydroxy propyl méthyl cellulose ,
l'hydroxy propyl cellulose et la
méthyl cellulose
- . l'Eudragit NE 30 D

Les polymères gastro-solubles actuellement utilisés en
pelliculage sont essentiellement constitués par
l'hydroxy propyl méthyl cellulose et l'Eudragit NE 30 D.

3.1.1.1 Les P.E.G.

Les polyoxy éthylène glycols semblent être les premiers agents filmogènes à avoir été utilisés en enrobage par film afin de réaliser des enrobages plus rapides que ceux obtenus par dragéification.

Formule générale :

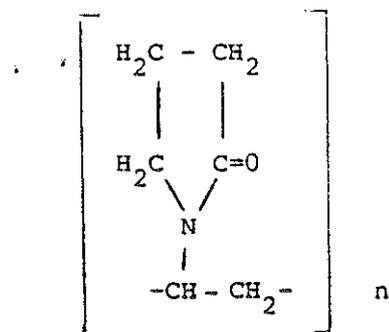


Les P.E.G ou Carbowax (Union Carbide Co) utilisés en enrobage sont surtout les P.E.G. 4000 , 6000 , 20000 et 40000 . Ils donnent des enrobages peu résistants et très hygroscopiques. Les P.E.G sont en fait actuellement très peu employés en tant qu'agents d'enrobage ; ils permettent néanmoins de réaliser des pré-enrobages rapides , nécessaire pour l'utilisation de certains filmogènes.

3.1.1.2 La polyvinylpyrrolidone ou PVP

C'est également l'un des premiers agents filmogènes à avoir été utilisé en enrobage , elle est aussi appelée polyvidone ou povidone.

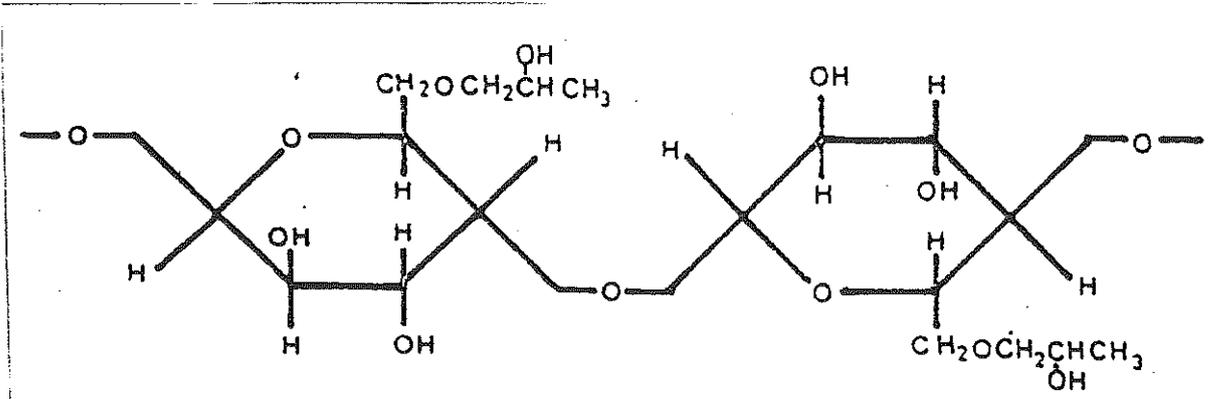
Formule : c'est un homopolymère de la N-vinylpyrrolidone



En fonction du poids moléculaire du polymère , plusieurs variétés commercialisées sous le nom de Kollidon (BASF) et de Plasdone peuvent être distinguées . La PVP est très soluble dans l'eau mais elle est surtout utilisée en solutions alcooliques ou hydroalcooliques plastifiées par des glycols ou des phtalates . Les films formés par ce produit sont lisses , transparents , résistants et adhèrent facilement sur de nombreux supports . Toutefois , les films obtenus ont l'inconvénient d'être hygroscopiques et pour cette raison , la PVP est souvent utilisée en association avec d'autres filmogènes.

3.1.1.3 Hydroxy propyl cellulose (HPC).....

C'est un éther de la cellulose dont la formule est la suivante :



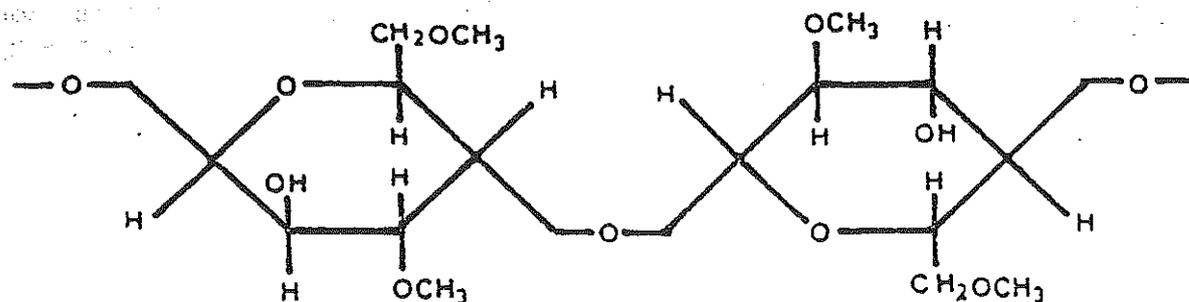
Selon le degré de substitution du polymère , il existe plusieurs variétés commerciales caractérisées par la viscosité de leur solution aqueuse à 5 % mesurée à 20 °C. Le principal produit est le Klucel LF (Hercules) L'HPC est soluble dans l'eau chaude aux températures supérieures à 40 °C.

Il permet l'enrobage à la fois en milieu aqueux , en milieu hydro organique ou en milieu strictement organique. L'HPC est peu utilisé en milieu aqueux du fait de la faible adhésion des films à la surface des comprimés.

3.1.1.4 Méthyl cellulose (MC)

C'est un éther de la cellulose contenant 27,5 % à 31,5 % de radicaux méthoxyles.

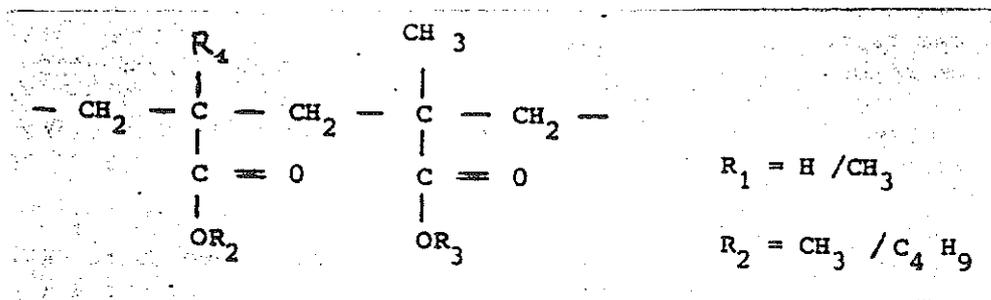
Formule :



Ce produit existe , dans le commerce , sous plusieurs viscosités nominales déterminées à 20 °C sur une solution aqueuse à 2 % . Le glycérol est utilisé comme plastifiant. Les principales variétés commerciales sont le Méthocel MC (Dow Chemical) et le Tylose MH (Hoechst). Elle est soluble dans l'eau .La méthyl cellulose peut être employée en enrobage aqueux mais aussi hydro organique. Etant donné son hygroscopicité et la perméabilité à la vapeur d'eau des films obtenus , la MC est en général utilisée en association avec de l'éthyl cellulose . Il semble que les films de méthyl cellulose libèrent beaucoup moins vite les principes actifs que ceux à base d'hydroxy propyl méthyl cellulose , par formation d'une barrière gélifiée au contact des milieux de dissolution à 37 °C .

3.1.1.5 Eudragit NE 30 D

L'Eudragit NE 30 D est un copolymère méthacrylique dont la formule est la suivante :



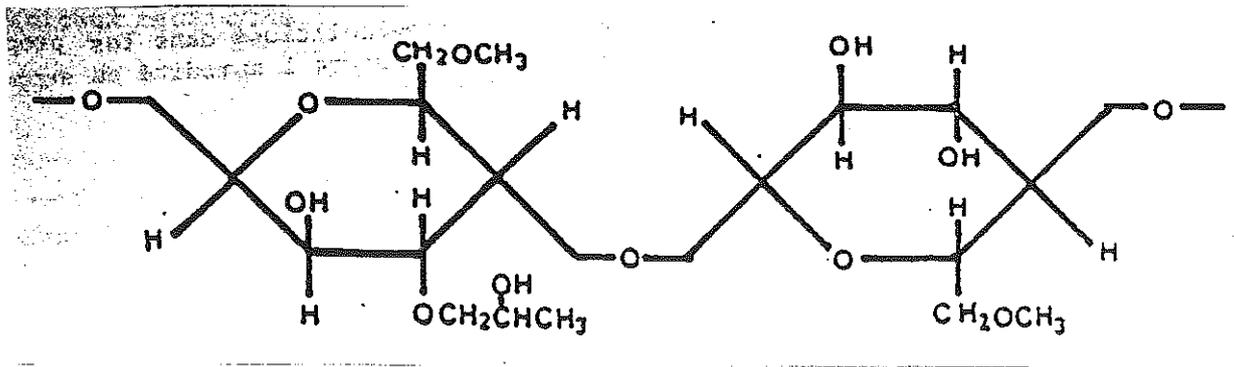
(l'ancienne dénomination du produit est l'Eudragit E 30 D)
 L'Eudragit NE 30 D est une dispersion aqueuse contenant 30 % de copolymère neutre en raison de la présence d'un groupement éthyle en R₃. Utilisée seule, cette dispersion aqueuse forme des enrobages insolubles assurant une libération du principe actif par diffusion lente. Associée à un filmogène soluble tel que l'hydroxy propyl méthyl cellulose, la dispersion aqueuse est utilisable pour réaliser des enrobages gastro-solubles. La dispersion aqueuse de NE 30 D est le plus souvent utilisée à raison de 25 % (soit 7,5 % d'Eudragit) additionnée de 1 % d'hydroxy propyl méthyl cellulose 5-6 cps et plastifiée par 2 % de PEG 6000 ; 20 % de charges (réunies dans un système coloré pour la dispersion : Chromakote ou Chromatrix) sont généralement ajoutées. La quantité d'Eudragit NE 30 D à déposer sur les formes pharmaceutiques est de l'ordre de 1 à 2 % , ce qui correspond à une augmentation totale de poids de 4 % .

3.1.2 Hydroxy propyl méthyl cellulose (HPMC)

oo

3.1.2.1 Généralités sur l'hydroxy propyl méthyl cellulose

L'hydroxy propyl méthyl cellulose est un des filmogènes gastro-solubles les plus employés en enrobage par film. C'est un éther de la cellulose répondant à la formule:



La teneur en groupements méthyles est de 28 à 30 % et celle en groupements hydroxypropyles de 7 à 12 %
En fonction du poids moléculaire du polymère d'HPMC plusieurs variétés commerciales peuvent être distinguées. Elles sont caractérisées par la viscosité de leurs solutions aqueuses à 2 % mesurées à 20°C.
Les principaux produits commerciaux utilisés en enrobage sont les suivants :

- . Méthocel E3 , E5 , E15 et E50 (fabricant : Dow Chemical ; fournisseur : Colorcon) dont la viscosité des solutions est respectivement de 3, 5 ,15 et 50 mPa.s
- . Pharmacoat 603 ,606 , 615 (fabricant : Shin Etsu ; fournisseur : Seppic) dont la viscosité des solutions est de 3 ,6 et 15 mPa.s

Les Méthocel 15 et 50 mPa.s ont été les premières variétés commerciales à apparaître sur le marché. La distribution de variétés de faible viscosité a

permis de concentrer les solutions d'enrobage jusqu'à respectivement 15 et 10 % . L'utilisation de plastifiants ne semble pas indispensable en milieu aqueux. Dans tous les cas une bonne protection est obtenue à l'aide d'un dépôt de 2 à 5 % d'HPMC par rapport au poids des comprimés à enrober .

La dissolution de l'HPMC dans l'eau froide étant lente, il est préférable de disperser sous agitation le filmogène dans le tiers du volume d'eau nécessaire , porté à une température voisine de 80 °C , puis de diluer avec le restant d'eau froide. L'adjonction d'éventuels additifs se fait alors après dissolution totale du polymère. La solution finale est en général utilisée à la température de 40 °C de façon à obtenir un viscosité comparable à celle des solutions organiques. La température de 50°C ne doit toutefois pas être dépassée car il se produit alors une insolubilisation du polymère. La redispersion de l'HPMC est cependant immédiate après retour à 42 °C .

Montel et Cotty (28) ont fait une étude comparative des Pharmacoat 603 et 606 qui diffèrent par leur degré d'hydrolyse en milieu acide. Ils mettent en évidence la plus grande résistance mécanique des films de Pharmacoat 606 .

Lors d'une étude comparative des propriétés des films isolés préparés à l'aide des Méthocel E5 et E15 , Delporte (10) ne trouve pas de différence significative entre les propriétés mécaniques et la perméabilité à la vapeur d'eau de ces deux Méthocel. Il conclut toutefois à l'utilisation préférentielle du Méthocel E5 car celui-ci permet d'employer une concentration supérieure (10 %) de filmogène pour la fabrication des solutions d'enrobage.

Delporte (11) démontre aussi l'influence néfaste des plastifiants (propylène glycol , PEG 400) et du dioxyde de titane sur les propriétés mécaniques des films isolés de Méthocel E5 .Il recommande donc de ne pas plastifier l'HPMC lors de son utilisation en milieu aqueux. Mais si la présence de dioxyde de titane est désirée , sa présence diminuant la rétention d'eau par le film , il sera alors nécessaire d'ajouter un plastifiant pour réduire la fragilité du film obtenu. Des concentrations en dioxyde de titane allant jusqu'à 50 % en poids d'HPMC peuvent être incorporées , si l'addition de l'opacifiant est faite conjointement à celle de propylène glycol à raison de 10 % en poids de filmogène.

Rowe et Forse (33) constatent que le pourcentage de comprimés présentant un décollement du film au niveau de la tranche est plus importante avec le Méthocel E15. des essais de pelliculage en milieu aqueux en turbine avec du Méthocel E5 et du Pharmacoat 606 de comprimés sensibles à l'action de l'eau , montrent que même à faible viscosité , les solutions utilisées empêchent toute absorption d'eau par les comprimés. Afin d'éviter le collage des comprimés pendant l'enrobage , il est cependant nécessaire de les maintenir à la température minimale de 40 °C et de régler la pulvérisation de façon à obtenir un séchage instantané de la solution au contact des comprimés.

3.1.2.2 Pharmacoat 606

Pharmacoat est donc le nom commercial d'une série d'hydroxy propyl méthyl cellulose . Ils peuvent être employés comme agent d'enrobage ou comme agent liant.

* Spécifications du Pharmacoat 606 :

aspect	poudre blanche
viscosité (solution aqueuse à 2% à 20°C)	6 +/- 1,5 cps
poids spécifique	1,26 - 1,31
densité apparente	0,50 - 0,70 g/cm ³
ph (solution aqueuse à 2% à 20°C)	6-8
méthoxyl %	28-30
hydroxypropoxyl %	7-12
cendres %	1,5 max
propriétés du film (épaisseur = 0,028 mm)	
résistance mécanique à 23°C / 65 % R.H (kg/mm ²)	4,10
élongation	3,8
résistance à l'arrachement(kg/mm)	5,3
hygroscopicité (g/cm ² /24h)	0,020

* caractéristiques des Pharmacoat 603 et 606 pour
l'enrobage en milieu aqueux

- ◇ Les Pharmacoat gonflent puis se dissolvent dans l'eau à tous ph (aux températures inférieures à 60°C) . Ainsi les films à base de Pharmacoat se dissolvent presque instantanément dans l'estomac . Il n'y a pas de retard à la désagrégation des comprimés d'où une libération rapide des principes actifs. La solubilité aqueuse des Pharmacoat est complète à tous ph, elle est donc , par suite , indépendante des différences de ph qui peuvent exister d'un suc digestif à l'autre.

- ◇ Les Pharmacoat donnent des solutions peu visqueuses contenant un minimum d'insolubles et qui ne filent pas.

- ◇ Le film obtenu est assez résistant pour donner une protection importante aux comprimés. Il présente , également , une grande résistance à l'abrasion ; de plus le film ne se casse pas et ne s'use pas pendant ou après le processus d'enrobage.

- ◇ Les Pharmacoat sont physiologiquement et chimiquement inertes . N'ayant pas de groupe acide ni basique dans la molécule, ils ne réagissent pas avec les principes actifs des comprimés ; ce qui exclut le ralentissement possible du délitement dû à une réaction chimique entre le principe actif et l'enrobage.

◊ les températures de ramollissement et de fusion des Pharmacoat sont aux environ de 240 et 260°C ; les comprimés enrobés avec les Pharmacoat ne s'agglomèrent donc même pas s'ils sont séchés à des températures élevées après enrobage. Par ailleurs , au stade du conditionnement , la soudure thermique ne provoque pas la fusion de l'enrobage et l'adhérence des comprimés à l'emballage.

* Utilisation des Pharmacoat

◊ additifs pour l'enrobage

- . colorants et pigments :Les agents colorants sont le plus souvent choisis en fonction de la couleur désirée .Le plus souvent , les colorants sont utilisés sous forme de laques. Le dioxyde de titane , agent opacifiant , est nécessaire quand la couleur de base des comprimés doit être complètement dissimulée ou quand des comprimés blancs sont désirés.
- . agent améliorant l'aspect et le toucher des comprimés : l'huile de silicone , de type diméthylpolysiloxane à 100 mPa.s convient à cet effet.
- . arômes : des agents aromatiques tels que la menthe poivrée peuvent être ajoutés.
- . plastifiants : le film obtenu étant suffisamment résistant , il n'est pas nécessaire d'utiliser des plastifiants.

◇ mise en oeuvre

Pour réaliser une solution aqueuse , le fabricant conseille de disperser le Pharmacoat dans une petite quantité d'eau à une température supérieure à 70 °C , d'ajouter ensuite lentement le reste de l'eau froide. La solution filmogène peut également être préparée à froid , la veille de l'utilisation , en prenant soin de bien disperser le produit dans l'eau et de laisser le gel se former pendant environ 12 heures . En général , le Pharmacoat 606 est utilisé à une concentration de l'ordre de 8 à 10 % .

◇ nota bene

Gibson , Rowe et White (19) ont démontré que les interactions entre le polymère et les additifs pouvaient être estimées grâce à une méthode d'adsorption calorimétrique. Leurs études sur des films de Pharmacoat 606 ont permis de montrer que les interactions polymère -polymère peuvent être prédéterminées grâce à l'utilisation d'un schéma tridimensionnel , spécifique de chaque additif , où le paramètre de solubilité δ est divisé en trois composants représentant les interactions de la dispersion (δ_d = interaction dipôle-dipôle , δ_p = interactions polaires , δ_h = liaisons hydrogènes) Ainsi , chaque solvant sera représenté par un point dans l'espace et chaque polymère ou pigment sera caractérisé par le volume formé par tous les solvants dans lesquels il peut se dissoudre , pour le polymère , ou dans lesquels il peut être dispersé, pour le pigment . Dans le cas des polymères, le degré de chevauchement entre les projections fournit des informations sur les compatibilités mutuelles .

3.1.2.3 Méthocel E 3 : Opadry OY D

* Généralités

L'Opadry OY D appartient à une classe de produits constituant les "Opadry ". Le système Opadry est un concept offrant une combinaison de pigment , de plastifiant et de polymère permettant ainsi d'obtenir un produit complet de la couleur requise sous forme de concentré sec .

* Composition qualitative de l'opadry OY D

- . Méthocel E3 premium EP
- . Dioxyde de titane BP
- . Polyoxy éthylène glycol 400
- . Colorant oxyde de fer - laques

Les suspensions d'opadry OY D (concentrations préconisée par le fournisseur : 20 à 25 %) sont des systèmes d'enrobage cellulosiques aqueux de faible viscosité et à haute teneur en matières solides , qui présentent tous les avantages d'un systèmes Opadry combinés à un temps d'enrobage pouvant être exceptionnellement rapide . Ce système à haute teneur en matières solides a été conçu pour optimiser le procédé d'enrobage .

Les avantages sont donc :

- faible viscosité
- haute teneur en matières solides
- rapidité du temps d'enrobage
- excellente adhérence
- reconstitution facile

* Reconstitution

- 1: le mélangeur doit créer un vortex
- 2: l'Opadry doit être soupoudré sur la surface aussi rapidement que possible et régulièrement
- 3: lorsque tout l'Opadry a été ajouté , continuer à mélanger jusqu'à dispersion complète (15 minutes)
- 4: certaines dispersions fortement pigmentées peuvent former un léger dépôt pendant l'opération d'enrobage ; il convient donc de maintenir une faible agitation pendant l'enrobage.

Taux de reconstitution recommandés : 20-25 % P/P
(ces taux peuvent être optimisés en fonction des capacités de nébulisation de l'équipement utilisé pour la vaporisation)

* Exemple de procédure d'enrobage utilisant le système
Opadry OY D

- matériel d'enrobage : Accela Cota 24"
- charge des comprimés : 10 kg
- préchauffage du lit de noyaux : 38-40 °C
- buse : 1mm
- température air de séchage : 65 °C
- température air de sortie : 39 °C
- temps d'enrobage : 21 minutes
- augmentation de poids : 3 %

3.1.3 Méthyl hydroxy propyl cellulose à faible taux de
substitution type Sépifilm
oo

Les Sépifilm 002 , 003 et 752B sont des agents filmogènes de compositions brevetées basées sur des cellulose partiellement substituées par des groupements méthyl hydroxy propyl . Ces produits filmogènes sont dispersibles dans l'eau et dans certains solvants organiques et ils contiennent un plastifiant . Ce sont des latex.

* Tableau des différents produits de la gamme Sépifilm

SEPIFILM	USAGE	COMPOSITION	CARACTERISTIQUE
002	pelliculage gastro-soluble	HPMC partiellement substituée polyoxyl 8 stéarate	film translucide
003	pelliculage gastro-soluble	HPMC partiellement substituée polyoxyl 40 stéarate	film translucide (composants USP)
752 B	pelliculage gastro-soluble	HPMC partiellement substituée polyoxyl 40 stéarate oxyde de titane	film opaque blanc (composants USP)

* Aspect

Poudre blanche de granulation inférieure à 2 mm
Refus au tamis 0,5 mm = 50 % environ

* Composition

- cellulose partiellement substituée par des groupements hydroxypropyl et méthyl
- stéarate de polyoxy éthylène glycol (plastifiant)
- dioxyde de titane (pour le 752 B)

* Coloration

Ces films peuvent être colorés par ajout à la dispersion de compositions liquides colorées de type Sépisperse .
Pour préserver les propriétés mécaniques des films le rapport pondéral pigment / Sépifilm sera choisi entre 1/5 et 1/3
(Sépisperse : cf annexe 3)

* Innocuité

Les composants des Sépifilm ne présentent aucune toxicité ; ils sont tous inscrits à au moins une Pharmacopée référencés à la C.E.E comme additifs alimentaires .

* Propriétés des dispersions de Sépifilm gastro-solubles

◊ Mise en suspension :

Les Sépifilm gastro-solubles sont partiellement solubles dans différents solvants et sont solubles dans l'eau . Ils doivent y être ajoutés en pluie , sous agitation modérée , à température ambiante . Les disperseurs créant des cisaillements importants sont à proscrire . Dans ces conditions , les Sépifilm ne forment pas de grumeaux . Le temps de mise en oeuvre est de l'ordre de 20 à 40 minutes selon les quantités utilisées , les solvants et le grade du Sépifilm utilisé.

◊ Stabilité des suspensions :

Les dispersions de 10 à 15 % de Sépifilm sont stables et il n'est donc pas nécessaire de les maintenir sous agitation lors de l'opération d'enrobage, sauf dans le cas d'enrobage de longue durée en milieu solvant organique. Au bout de plusieurs jours, une sédimentation apparaît. La remise en suspension est facile, par simple agitation.

◊ Viscosité :

Les dispersions les plus fluides donneront les films les plus réguliers et limiteront les problèmes de gravure. Les Sépifilm donnent des dispersions particulièrement fluides en milieu aqueux.

viscosité d'une dispersion à 15 % (méthode Brookfield LVT)
en mPa.s :

002: 300-700

003: 120-500

752B: 150-500

◊ Tension superficielle :

Une faible tension superficielle de la dispersion filmogène est un critère important pour un étalement rapide et régulier sur les noyaux. Elle favorise la formation de goutellettes très fines au niveau du dispositif de pulvérisation. Les dispersions de Sépifilm ont des tensions superficielles inférieures à celle des filmogènes classiques (et sont encore abaissées à des températures peu élevées)

* Propriétés des films de Sépifilm

◊ Par rapport à un filmogène témoin (méthyl hydroxy propyl cellulose 3 mPa.s) , les films de Sépifilm présentent :

- . une très forte adhérence
- . une rétraction importante

◊ La résistance à l'abrasion est comparable à celle des méthyl hydroxy propyl cellulose classiques plastifiées. Elle augmente linéairement avec l'épaisseur du film.

◊ Les films de Sépifilm sont souples mais non élastiques .

◊ La fluidité des solutions de Sépifilms permet de recouvrir parfaitement les bords des cavités des gravures .

L'adhérence très forte des Sépifilm aux noyaux évite le décollement du film lors du séchage .

* Propriétés des noyaux enrobés avec les Sépifilm

◊ Temps de délitement:

Les films à base de méthyl hydroxy propyl cellulose augmentent peu le temps de délitement des comprimés et ceux-ci sont indépendant du vieillissement.

Sépifilm	002	003	752B	HPMC 6 mPa.s	sans filmogène
temps en minutes	3,3	3,2	3,1	3,8	3,1

◊ Lustrage -brillance:

Les additifs classiques (stéarate de magnésium , cire de carnauba , polyoxy éthylène glycol ...) peuvent être utilisés pour faire briller les noyaux enrobés avec les Sépifilm . Le polyoxy éthylène glycol donne de bons résultats en solution aqueuse à 20 % .

◇ Dureté - effritement:

Les enrobages par les Sépifilm accroissent la dureté des comprimés . Le pourcentage d'effritement reste faible.

* Exemple d'application industrielle

turbine : Dria Coater 500
charge : 5 kg
buse : 0,8 mm
température du lit de noyaux : 40-42 °C
débit : 25 g/minute
température air d'entrée : 60 °C
temps d'enrobage : 35 minutes

3.1.4 Produits d'origine naturelle type protéines de petit
lait , polydextrose
oo

Ces produits ont été développés à la demande de certains pays scandinaves pour des raisons législatives .

3.1.4.1 Opadry OY W
.....

* Généralités :

L'Opadry OY W est un système complet à base de protéines naturelles pour l'enrobage pelliculé aqueux , qui a été mis au point pour pouvoir être vaporisé aussi bien avec les appareils classiques qu'avec les installations automatiques .

Les suspensions d'Opadry OY W peuvent être employées comme enrobage transparent de comprimés ou colorées avec des pigments synthétiques ou naturels assurant un enrobage translucide aux couleurs brillantes .

La suspension d'Opadry OY W est facile à reconstituer et une faible augmentation de masse permet de réaliser une pellicule stable, brillante et de haute qualité. Outre l'emploi économique, ce produit ne requiert qu'un rapide temps d'application dans les installations automatiques d'enrobage munies d'un système de deflecteurs. Les suspensions d'Opadry OY W ne modifient pas le temps de désagrégation ni la dureté des comprimés et peuvent être employées avec les produits pour lesquels ces paramètres sont d'une importance critique.

En résumé les avantages sont les suivants :

- un système complet d'enrobage aqueux dans une formulation sèche
- produit économique
- produit naturel largement accepté
- facile à utiliser

* Composition

- protéines de petit lait
- dioxyde de titane
- lycasin (sirop de sucre hydrogéné = plastifiant)
- colorants : oxyde de fer rouge, laque

taux de reconstitution recommandés :

Opadry OY W	20 % P/P
Opadry OY W pigmenté	30 % P/P

(ces taux peuvent être optimisés en fonction des capacités de nébulisation de l'équipement utilisé pour la vaporisation)

* Reconstitution

- 1 : ajouter progressivement et régulièrement le produit dans l'eau sous agitation modérée
- 2 : lorsque tout le produit a été versé , maintenir l'agitation pendant 45 minutes

* Exemple d'enrobage

turbine : Accela Cota 24"
charge des comprimés : 10 kg
préchauffage du lit de noyaux : 35 °C
buse : 1-1,5 mm
débit : 43,5 g/minute
température air de séchage : 55 °C
température de l'air à la sortie : 35-40 °C
augmentation de poids : 3 %

3.1.4.2 Opadry OY GM
.....

* composition

- polydextrose K
- Méthocel E5 premium EP
- dioxyde de titane EP
- polyoxy éthylène glycol 6000
- alginate de sodium
- alcolec F 100
- colorants : oxyde de fer rouge , laque

Taux de reconstitution recommandé : 20 %P/P
(ce taux peut être optimisé en fonction des capacités de nébulisation de l'équipement utilisé pour la vaporisation)

* reconstitution :

même opérations que précédemment

3.2 Polymères gastro-résistants

Le rôle des enrobages gastro-résistants est de protéger les principes actifs jusqu'au duodénum , mais aussi de programmer la libération des substances médicamenteuses au niveau de leur lieu d'action ou d'absorption. Le facteur le plus important pour les enrobages entériques est le ph aux différents niveaux du tube digestif. Le choix du produit filmogène se fait donc en tenant compte de facteurs physiologiques et des propriétés physico-chimiques du produit ; il doit ainsi résister à des ph de l'ordre de 5,5 à 6,5 . De plus , la perméabilité à l'eau doit être très réduite car lors de séjours très prolongés en milieu acide , l'absorption d'eau par le noyau peut provoquer la rupture de l'enrobage.

3.2.1 Les principaux polymères gastro-résistants utilisés en pelliculage aqueux

oo

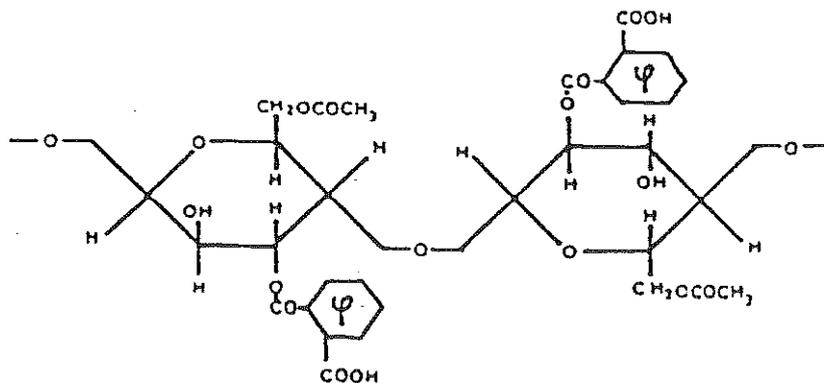
(6) (9) (20) (35) (36)

Plusieurs polymères peuvent être cités , en dehors de ceux utilisés pour les essais.

3.2.1.1 L'acétyl phtalate de cellulose (CAP)

.....

Formule :



Il est commercialisé , pour l'enrobage en milieu aqueux , sous le nom d'Aquatéric (FMC corps) qui renferme environ 70 % d'acétyl phtalate de cellulose ; cette poudre contenant , en plus , une certaine quantité d'additifs (plastifiants, stabilisants)

L'acétyl phtalate de cellulose est un acide faible. Les groupements carboxyliques libres sont dans la proportion de 10 à 12 % , ce qui lui confère un ph de début de dissolution de 5,5 à 5,7 .

Il est à noter que les films de CAP sont perméables à certains composés ioniques, tels que l'iodure de potassium ou le chlorure d'ammonium . Les enrobages appliqués directement sur ce type de comprimés perdent leurs propriétés entériques. Il est possible d'y remédier par un mince dépôt préalable de gomme laque ou d'éthyl cellulose sur les noyaux avant pelliculage à l'acétyl phtalate de cellulose.

L'Aquatéric permet de former un film entérique en présence de polysorbate 80 et d'un plastifiant adéquat. Le phtalate d'éthyle et la triacétine aux concentrations de 20 à 30 % en poids de filmogène ou l'acétylcitrate de triétyle au taux de 30 % sont le plus souvent utilisés comme plastifiants. Ils assurent une meilleure gastro-résistance et une plus faible diffusion du principe actif dans le liquide gastrique artificiel. Les films isolés, obtenus dans ces conditions , présentent d'autre part une faible perméabilité à la vapeur d'eau . L'Aquatéric permet d'obtenir une gastro-résistance satisfaisante quand 2 % de polymère par rapport au poids des noyaux sont appliqués.

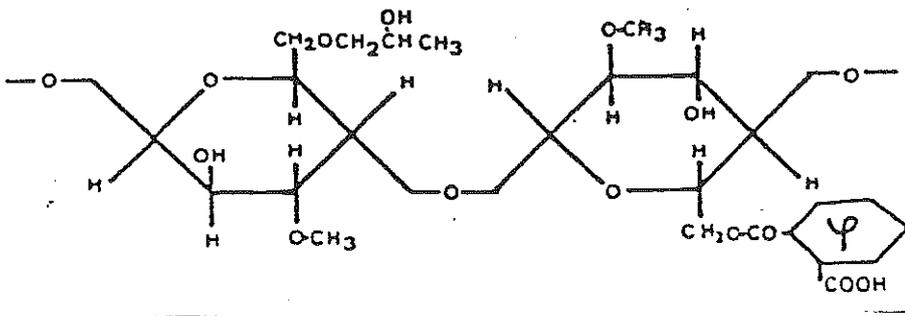
Il existe une incompatibilité entre le stéarate de magnésium et l'acétyl phtalate de cellulose.

En outre , l'incorporation de talc ainsi que l'augmentation de l'épaisseur du film , entraînent une augmentation de la gastro-résistance mais également une augmentation du temps de désagrégation en milieu intestinal.

3.2.1.2 Phtalates d'hydroxy propyl méthyl cellulose

Les phtalates d'HPMC ont les dénominations commerciales suivantes : HP 50 F et HP 55 F qui correspondent au pH de début de dissolution respectivement 5 et 5,5 .

Formule :



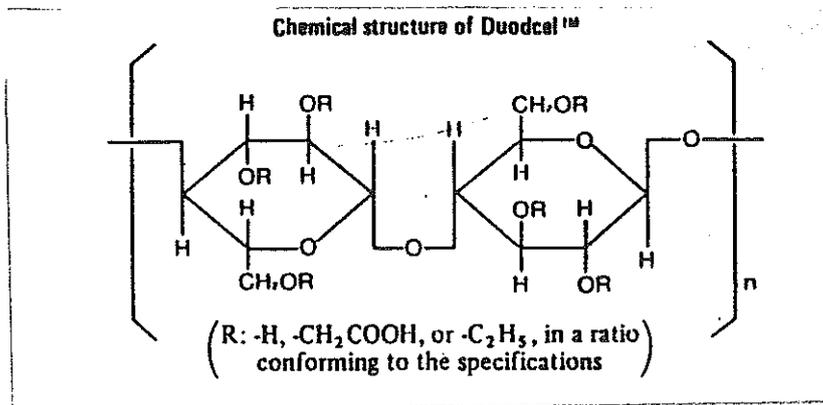
Ces deux variétés diffèrent par leur teneur en groupements méthoxyles (20 à 25 % pour HP 50 F et 18 à 22 % pour HP 55 F) et carboxybenzoyles (20 à 14 % pour HP 50 F et 27 à 35 % pour HP55 F)

ces dispersions aqueuses sont plastifiées par de la triacétine .

3.2.1.3 Carboxy méthyl cellulose micronisée

Elle est commercialisée sous le nom de Duodcel AQ (Freund) et permet la réalisation de pellicules gastro-resistantes avec une application de 20 % de polymère (calculés par rapport au poids des noyaux) , solubles à partir de ph 5.

Formule :



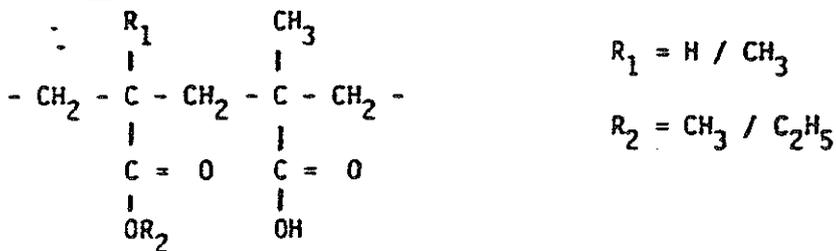
3.2.2 Copolymère anionique : Eudragit L 30 D

(12) (16) (23) (25)

L'Eudragit L 30 D est une dispersion aqueuse d'un copolymère anionique constitué d'acide méthacrylique et d'éthyl acrylate obtenu par la technique d'emulsion par polymérisation. L'Eudragit L 30 D est fournie sous la forme d'une dispersion aqueuse contenant 28,5 -31,5 % soit 30 % P/P de matières sèches.

L'Eudragit L 30 D peut être reconstitué avec de l'Eudragit L 100-55 qui se présente sous forme de poudre dont la teneur en vernis sec est de 95 % .

Formule :



La proportion de groupements libres et estérifiées est de 1/1 .

Spitael et Kinget (34) ont réalisé une étude comparative sur la solubilité et la vitesse de dissolution de différents polymères entériques. Il en résulte que les résines acryliques , par rapport aux autres polymères dérivant de la cellulose , se dissolvent à un ph plus alcalin et que leur vitesse de dissolution est inférieure à celles de ces polymères.

* Caractéristiques du film :

Les films d'Eudragit L 30 D plastifiés sont transparents Ils sont insoluble dans l'eau pure , dans les solutions tampons en dessous de ph = 5,5 et aussi dans les sucs gastriques. Ils sont solubles dans les régions neutres ou légèrement alcalines du tractus digestif , dans le suc pancréatique et dans les solutions tampons à ph supérieur à 5,5 . L'Eudragit L 30 D est miscible à l'eau en toute proportion. Pour avoir un enrobage entérique il faut 3-5 mg/cm² de filmogène , ce qui correspond à une augmentation de poids de 5 à 8 % .

Selon Delporte et Al (13) , la résistance mécanique des films formés , évaluée par la mesure de la dureté radiale

des comprimés enrobés , est relativement faible et peu influencée par l'épaisseur de la pellicule .
Tardieu et Al (35) , eux , ont montré que le temps de désintégration intestinale du film est plus élevé que ceux des autres polymères entériques.

* Adjuvants de formulation :

◊ L'Eudragit L 30 D peut être combiné avec des pigments. L'incorporation de solides tels que le talc , le dioxyde de titane , pigments ... facilite en général le procédé en réduisant la viscosité , en aidant au lissage de la surface du film . Les pigments finement dispersés peuvent conduire à la coagulation de la suspension d'Eudragit L 30 D . Toutefois , l'incorporation d'oxyde de titane augmente la perméabilité du film .

◊ La suspension peut être coagulée par l'intervention d'agents extérieurs tels que les électrolytes , un changement brutal de température , une trop forte agitation . De plus l'Eudragit L 30 D est incompatible avec le stéarate de magnésium . Une fois coagulée , la dispersion n'est plus utilisable et ne peut être redispersée . Mais Delporte et Al (12) ont montré que la résistance de la dispersion d'Eudragit L 30 D aux sollicitations physiques était satisfaisante.

◊ L'addition d'émulsifiants non ioniques (exemple Tween 80) et de polyoxy éthylène glycol , carboxy méthyl cellulose et de polyvinyl pyrrolidone à la suspension de pigments peut améliorer la compatibilité avec l'Eudragit . L'ajout d'agents anti-mousse (émulsions de silicone) est recommandé pour réduire la mousse formée pendant la dispersion de la suspension.

La suspension de pigments doit être préparée à l'avance puis ajoutée à l'Eudragit L 30 D ; trois ou quatre parts de pigments , talc et autres adjuvants de formulation peuvent être utilisés pour une part d'Eudragit L 30 D en matière sèche . En ce qui concerne le lustrage des comprimés , une solution aqueuse à 10 % de polyoxy éthylène glycol peut être employée.

◊ Pour augmenter l'élasticité des films d'Eudragit L 30 D, l'addition de plastifiants est fortement recommandée. L'addition de 10 % de plastifiants par rapport à la matière sèche est en général suffisante et peut même être augmentée jusqu'à 25 % si nécessaire sans avoir d'effet néfastes sur les propriétés du film . Delporte et Al (13) ont fait une étude sur différents plastifiants recommandés par le fournisseur et ont démontré que le plastifiant influence peu le temps de désagrégation. En revanche , le type de plastifiant employé peut modifier la résistance mécanique des films d'Eudragit L 30 D . Ces auteurs préconisent ainsi l'emploi du propylène glycol comme plastifiant de l'Eudragit L 30 D .

*Procédé :

La dispersion doit être filtrée sur un tamis de 0,1 mm d'ouverture de maille avant la pulvérisation . Le fournisseur propose des systèmes colorés pour les dispersions . Ainsi l'emploi de Chroma-téric est préconisé pour l'Eudragit L 30 D . Les Chroma-téric constituent une gamme de dispersions aqueuses colorées qui permettent l'obtention d'enrobages colorés gastro-résistants lorsqu'elles sont utilisées avec l'Eudragit L 30 D.

La dispersion de Chroma-téric est progressivement ajoutée sous agitaion dans une solution diluée d'Eudragit L 30 D. L'agitation se fait à vitesse moyenne . La dispersion de Chroma-téric contient 30 % de substances solides.

Formule prototype :

-Eudragit L 30 D	2 parties
-Eau purifiée	2 parties
-Chroma-téric	1 partie

Les constituants sont mentionnés par ordre d'incorporation. Si une quantité inférieure de Chroma-téric est utilisée, il faudra ajouter plus de plastifiant. (Type de plastifiant utilisable : polyoxy éthylène glycol , propylène glycol , esters d'acide citrique , triéthyl citrate ...)

Paramètres de procédure :

Les paramètres d'enrobage normal en milieu aqueux doivent être observés lors de l'utilisation d'Eudragit L 30 D coloré avec du Chroma-téric.

Pompe : péristaltique

Température : les températures d'air d'entrée et sortie doivent être plus basses que celles utilisées avec les polymères cellulosiques .

Ex : température d'air d'entrée : 40-45 °C

température du lit de noyaux : 30 - 40 °C

* Calcul pour une augmentation de masse de 5 à 10 % :

surface des noyaux : $\pi (d.h = 1/2 d^2) \text{ mm}^2$

soit pour le type de placebo 202 mm² ; pour obtenir une activité gastro-résistante il faut 5 mg de filmogène /cm² soit 3,4 % en filmogène sec dans ce cas.

pour 5 kg : 170 g soit 570 g de solution d'Eudragit L 30 D

Remarque : Lehmann et Dreher (25) ont démontré que l'Eudragit L 30 D pouvait être utilisé en mélange dans certaines conditions , avec d'autres types d'Eudragit, tel que le RS 30 D , afin de réaliser différents profils de libération du principe actif.

3.2.3 Acétophtalate de polyvinyle : Opadry OY A (2) (18)
oo

L'acétophtalate de polyvinyle est un agent filmogène utilisé , à l'origine , comme agent d'isolement et qui donne des enrobages gastro-résistants s'il est appliqué en quantité suffisante . L'acétophtalate de polyvinyle est insoluble dans l'eau mais soluble dans certains solvants.

L'Opadry OY A contenant de l'acétophtalate de polyvinyle est utilisé pour les enrobages entériques aqueux.

* Généralités sur les enrobages à l'aide d'un Opadry entérique aqueux.....

Ce système d'Opadry forme un film très adhérent et sensiblement plus compact et plus dense que ceux obtenus avec les systèmes de polymères en milieu organique . N'importe quel matériel ordinaire de pelliculage aqueux peut servir pour préparer cet Opadry et obtenir ainsi une pellicule résistante à l'action gastrique par une augmentation de poids de 6,5 % au minimum . La formation de la pellicule résulte de la coalescence des particules de polymères en présence de chaleur et du plastifiant adéquat .

- Reconstitution :

- 1 : mettre toute la quantité de solvant dans la cuve adéquate et commencer à mélanger avec un agitateur en formant un vortex dans le liquide.
- 2 : verser l'Opadry dans le vortex aussi rapidement et régulièrement que possible , en évitant une accumulation excessive de poudre à la surface du liquide.
- 3 : lorsque tout l'Opadry a été versé , continuer à agiter jusqu'à dispersion complète (45 minutes)
- 4 : certaines dispersions très pigmentées peuvent former un léger dépôt pendant l'opération. Il convient donc de maintenir une légère agitation pendant l'enrobage .
- 5 : un filtrage sur un tamis de 0,42 mm d'ouverture de maille est conseillée avant pulvérisation.

* Composition qualitative de l'Opadry OY A

- acétophtalate de polyvinyle USNF
- alumine hydratée
- dioxyde de titane USP
- alginate de sodium
- aérosil 200 USNF/JP
- colorants : oxyde de fer rouge , laque

Le taux de reconstitution recommandé est de 15 % P/P d'Opadry dans l'eau purifiée à température ambiante (pas plus de 25 °C)

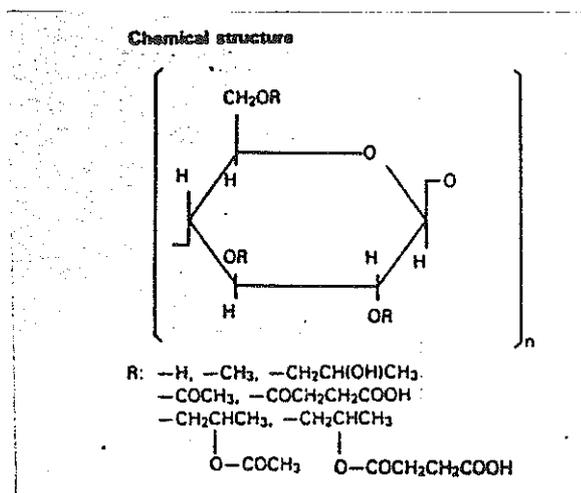
Avant la pulvérisation , il faut ajouter 4 ml de solution d'ammoniaque à 30 % pour 100 g d'Opadry . Le lit de noyau doit être prchauffé à 40 °C environ et maintenu pendant la vaporisation à 40-45°C .

Remarque : il est recommandé d'appliquer une simple sous couche de Méthocel 5 ou 15 mPa.s pendant les essais préliminaires afin d'assurer une surface lisse et d'empêcher l'écaillage et l'abrasion , mais il peut ne pas être nécessaire de la faire régulièrement compte tenu de la qualité et des propriétés d'adhérence des noyaux . L'application d'une couche de même type après réalisation de l'enrobage entérique , permet d'obtenir une finition élégante et un lissage parfait .

3.2.4 Succinate de méthyl hydroxy propyl cellulose
type Aqoat
oo

(9) (17)

Formule :



L'Acoat est constitué de succinate de méthyl hydroxy propyl cellulose . Il y a trois types d'Acoat , chacun ayant un ph de dissolution qui lui est propre . Le type G est utilisé pour les granules , enmilieu organique ; le type F est utilisé en milieu aqueux.

AS-LG et AS-LF : le film se désintègre dans la partie supérieure de l'intestin grêle
équivalent : HP 55

AS-MG et AS-MF : ils sont utilisés comme matériel d'enrobage entérique
équivalent : HP 55 ou HP 55 F

AS-HG et AS-HF : ils sont utilisés pour faire des formes à libération prolongée.

L'Acoat peut être utilisé en solution organique mais a été conçu , initialement , pour être utilisé en solution aqueuse . La taille moyenne des particules pour le AS-MF est de l'ordre de 10 μm . L'Acoat n'est pas soluble dans l'eau et est soluble dans certains solvants organiques dans des proportions données. L'Acoat AS-MF est soluble à ph normal.

L'Acoat est utilisé comme agent d'enrobage sous forme de suspension aqueuse en présence de plastifiant .

* Composition d'une suspension d'enrobage

Acoat AS-MF	10 %
Citrate de triéthyle	2,8 %
Talc	3 %
Sesquioléate de sorbitane (S.O 15 = Montane 83)	0,0025 %
Eau purifiée	84,2 %

La concentration de 10 % d'Acoat est optimale mais peut être augmentée jusqu'à 12 % suivant le type de préparation ou les conditions d'enrobage . La quantité de citrate de triéthyle (Citroflex 2) utilisé comme plastifiant dépend du type d'Acoat .

Le talc est ajouté afin de prévenir l'adhésion des comprimés entre eux pendant l'enrobage .

Le sesquioléate de sorbitane est utilisé comme agent anti-mousse. Les silicones et autres agents surfactifs, quoique moins efficace , peuvent être également employés.

* Préparation de la suspension d'enrobage

Ajouter dans l'ordre : eau (à 15 °C)
citrate de triéthyle
Montane 83
Acoat
talc

La suspension d'enrobage doit être maintenue à une température inférieure à 20 °C et sous agitation modérée . Il est recommandé de faire une filtration sur un tamis de 60-80 mesh avant l'enrobage .

* Opération d'enrobage

Sauf dans certains cas (noyaux friables) , il n'est pas obligatoire de réaliser un pré-enrobage , mais si celui-ci doit être effectué , une solution de Pharmacoat peut être utilisée à une concentration de 1 % du poids des comprimés . Ce pré-enrobage sera suivi d'un séchage . Il est recommandé d'utiliser une pompe péristaltique avec un tuyau d'alimentation le plus fin possible afin d'éviter l'agrégation des particules en rétention dans le tube .

turbine : New High-coater (model HC 130 N)

buse : 1-1,8 mm

température du lit de noyaux : 30-40 °C

température d'air d'entrée : 78 °C

température d'air de sortie : 36-40 °C

quantité de comprimés : 120 kg

temps d'enrobage : 320 minutes

augmentation de poids : 9,5 %

Après la pulvérisation , il est préférable de sécher (avec le même équipement) pendant environ 1 à 2 heures afin d'éliminer les effets de l'eau absorbée pendant l'enrobage.

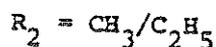
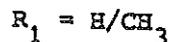
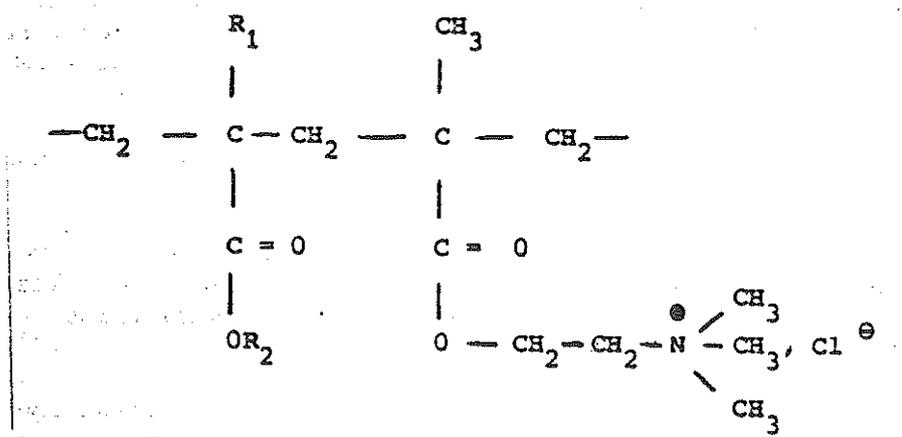
3.3 Polymères insolubles

3.3.1 Eudragit RL et RS 30 D (3) (6) (25)

oooooooooooooooooooo

remarque : ces polymères n'ont pas été utilisés pour les essais .

Formule :

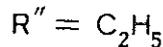
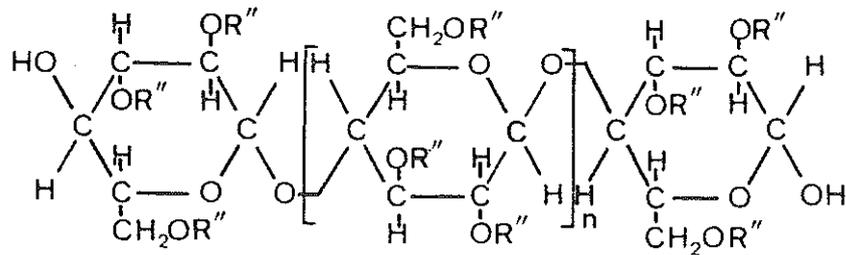


Les Eudragit RL et RS sont des copolymères méthacryliques caractérisés par la présence de groupements triméthyl ammoniuméthyls dont la proportion par rapport aux groupements esters neutres est de 1/20 pour l'Eudragit RL et 1/40 pour l'Eudragit RS . Les Eudragit RL et RS 30 D sont présentés sous forme de dispersions aqueuses à 30% de matières solides . Les Eudragit RL et RS sont insolubles dans l'eau et les sucs gastro-intestinaux mais ils gonflent et deviennent perméables dans ces liquides , ce qui permet la libération du principe actif par diffusion. La perméabilité des enrobages est indépendante du ph , elle est plus grande pour l'Eudragit RL que pour l'Eudragit RS . La quantité de polymère à déposer sur les comprimés est de l'ordre de 5 % . Selon Lehmann et Al (25) des enrobages peuvent être réalisés en mélangeant les deux produits dans diverses proportions et dans certaines conditions .

Remarque : la société SPCI fournit des systèmes colorés pour ce type de dispersions notamment le Chroma SRF pour le RS 30 D et le Chroma GDF pour le RL 30 D .

3.3.2 Ethyl cellulose (2) (17) (31)
oooooooooooooooooooo

Formule :



Des dispersions aqueuses d'éthyl cellulose sont distribuées notamment par la société Colorcon avec Surelease et par la société Seppic avec l'Aquacoat ECD 30 . Ce dernier a été utilisé pour les essais .

L'éthyl cellulose est l'éther éthylique de la cellulose contenant 47,5 à 49 % de groupements éthyles .

Les dispersions aqueuses s'Aquacoat sont des formes à haute teneur en matières sèches destinées aux enrobages pharmaceutiques . L'Aquacoat ECD 30 est une dispersion colloïdale d'éthyl cellulose contenant 30 % de matières solides . La taille moyenne des particules est largement inférieure au micron . Il permet de réaliser des enrobages à libération contrôlée , mais utilisé en combinaison avec d'autres polymères et notamment les Pharmacoat , il donne des enrobages gastro-solubles sans nuire au temps de désagrégation ou de dissolution ; dans ce cas , il apparaît les avantages suivants :

- diminution du temps d'enrobage
- enrobage facile de matières sensibles à l'eau
- amélioration du masquage du goût
- baisse du taux de transmission de vapeur d'eau à travers les films d'enrobage

* Réalisation d'un enrobage gastro-soluble :

.....

Pour que les micro-particules d'éthyl cellulose présentes dans l'aquacoat , permettent la formation d'un film continu et homogène , il est indispensable d'utiliser un plastifiant qui favorise la coalescence des particules entre elles . Il a été démontré que ce sont les plastifiants insolubles dans l'eau et de température d'ébullition élevée qui donnent les meilleurs résultats.

Deux produits sont particulièrement utilisés en raison de leur affinités pour l'ethyl cellulose :

- le phtalate de diéthyle
- le sebaçate de dibutyle

Le dosage optimum du plastifiant est de 20 % par rapport à l'ethyl cellulose contenu dans l'Aquacoat .

Dans tous les cas il convient d'introduire le plastifiant dans l'Aquacoat sous agitation et de maintenir ce mélange agité pendant 30 minutes avant d'effectuer les autres opérations de préparations de la solution finale d'enrobage.

* Exemple de formulation :

		extrait sec
Aquacoat ECD 30	27 %	8 %
Sébaçate de dibutyl	1,6 %	1,6 %
Phamacoat 606	8 %	8 %
Sépisperse M	10 %	4 %
Eau purifiée qsp	100 %	

		21,6 %

Remarque : les meilleurs résultats sont généralement obtenus pour une concentration du mélange de pulvérisation se situant entre 8 et 20 % de matières solides .

*Méthode de préparation :

- préparer la solution de Pharmacoat 606 : disperser 8 parties de Pharmacoat dans 32 parties d'eau chaude , ajouter 20 parties d'eau froide pour obtenir une solution homogène.
- mélanger le plastifiant avec l'Aquacoat pendant 30 minutes sous agitation

- ajouter le Sépisperse dans la solution de Pharmacoat et mélanger
 - ajouter sous agitation la solution de Pharmacoat coloré à la dispersion d'Aquacoat plastifiée .
- Cette solution est ensuite pulvérisée sur les comprimés.

* Conditions d'enrobage :
.....

Pour une turbine classique avec 4 kg de noyaux

Température du lit de noyaux : 40 °C

Durée d'enrobage : 30 minutes

Quantité déposée : 2,5 % par rapport au poids des noyaux.

4 . ESSAIS

4.1 Considérations générales d'enrobage (15) (17) (27)

4.1.1 Qualités des comprimés pour l'enrobage et défauts des comprimés après enrobage oo

4.1.1.1 les comprimés

Il est possible d'enrober par film la plus part des types de comprimés , cependant dans le cas des comprimés très plats , des phénomènes de collage des comprimés entre eux peuvent apparaître . En milieu aqueux , l'enrobage des comprimés friables est difficile vu le faible débit de pulvérisation nécessaire qui ne permet donc pas une couverture rapide des arêtes des comprimés.

4.1.1.2 les différents types de défauts possibles

Il s'agit essentiellement :

- . des boursouflures des comprimés
- . des " peaux d'orange "
- . des moisissures , des tâches
- . de l'arrachement du film
- . des piqûres

4.1.2 Paramètres liés à la turbine oo

Différents paramètres d'enrobage doivent être déterminés en fonction de la nature des comprimés et du milieu solvant choisi :

- débit et température de l'air de séchage (= air d'entrée dans la turbine)
- température du lit de noyaux
- pression de l'air de pulvérisation
- débit de distribution de la solution filmogène
- vitesse de rotation de la turbine

Par exemple , dans le cas de comprimés friables , la vitesse de rotation de la turbine devra être réduite pendant la première partie de l'enrobage jusqu'à obtention d'un film d'épaisseur suffisante pour les protéger . Il est important de se tenir aux paramètres définis pour chaque produit , particulièrement en ce qui concerne la pulvérisation , afin de réaliser un enrobage correct et reproductible .

Ainsi :

- La température de l'air d'entrée doit être étudiée de façon à évaporer et à évacuer l'eau de la masse des comprimés avec une efficacité maximale .
- La vitesse de rotation optimale de la turbine est un compromis entre une vitesse qui entraînerait des risques d'abrasion pour les comprimés et une vitesse qui assure une rotation homogène de la masse des comprimés.
- Les déflecteurs sont nécessaires pour assurer une rotation homogène de la masse des comprimés car la distribution de la suspension d'enrobage ne se fait que par passage des comprimés dans le faisceau du pistolet.
- Matériel de pulvérisation et procédure : la pulvérisation en continu est la règle générale , bien que le cycle de pulvérisation puisse être interrompu en cas de surmouillage résultant d'une mauvaise définition des paramètres du mode opératoire. En milieu aqueux , l'utilisation de pistolets air-spray est indispensable . Il est préférable d'utiliser des têtes de pulvérisation permettant des jets ovales très plats . Le pistolet est disposé de telle façon que le jet soit à la limite du recouvrement et que le maximum des comprimés soit balayé sans que le jet atteigne les parois de la turbine . Le pistolet doit être à 15-30 cm maximum du lit de noyaux . Cette distance peut être augmentée à condition d'accroître la pression de pulvérisation.

4.1.3 Solutions aux éventuels problèmes de pelliculage
oo

PROBLEMES	CAUSES	"REMEDES"
Collage des comprimés Piqûres Arrachement du film	Surmouillage	<ul style="list-style-type: none">. Augmenter l'efficacité du séchage. Diminuer le débit de pulvérisation
" Peaux d'orange "	Séchage du filmogène avant son dépôt sur le noyau	<ul style="list-style-type: none">. Augmenter le débit de pulvérisation. Diminuer l'efficacité du séchage. Diminuer le cône de pulvérisation
	Mauvaise qualité de la pulvérisation	<ul style="list-style-type: none">. Augmenter la pression de pulvérisation. Modifier la concentration du filmogène
Moisissures Tâches	Migration des colorants ou des plastifiants	<ul style="list-style-type: none">. Utiliser des pigments ou des laques. Augmenter le dépôt de filmogène
	Défauts d'opacité	<ul style="list-style-type: none">. Diminuer le séchage
Boursouflures	Séchage trop rapide	<ul style="list-style-type: none">. Diminuer la température de séchage

4.2 Essais propement dits

(essais réalisés sur 5 kg de noyaux à chaque fois)
Le type de pulvérisation est continu pour chaque essai

Légende : +++ très bon aspect
 ++ bon aspect
 + aspect passable
 - mauvais aspect
 -- très mauvais aspect

a : augmentation par rapport au noyau initial en %
CV = coefficient de variation en %
T°C = température en °C

4.2.1 Polymères gastro-solubles

oooooooooooooooooooooooooooo

4.2.1.1 Composition des suspensions d'enrobage

* hydroxy propyl méthyl cellulose :

◇ Pharmacoat 606	9%
Polyoxy éthylène glycol	1%
Sépisperse rose 5036 AP	8%
Eau purifiée QSP	100%
◇ Opadry OY D 9400 Brown ^o	20%
Eau purifiée QSP	100%

^o composition qualitative : méthocel E3 premium BP
PEG 400 , dioxyde de titane BP , oxyde de fer
rouge

* hydroxy propyl méthyl cellulose à faible taux de substitution:

◇ Sépifilm 002 5128 rose ° 18%
Eau purifiée QSP 100%
° composition qualitative : HPMC partiellement
substituée , polyoxyl 8 stéarate, oxyde de fer
(E171) , érythrosine (E127) , indigotine (E132)

◇ Sépifilm 5128 rose 16%
Eau purifiée QSP 100%

◇ Sépifilm 1011 bleu° 16%
Eau purifiée QSP 100%
° composition qualitative : HPMC partiellement
substituée , polyoxyl 40 stéarate , dioxyde de
titane , indigotine.

* produits d'origine naturelle type protéines de petit
lait , polydextrose :

◇ Opadry OY W 9400 Brown ° 30%
Eau purifiée QSP 100%
° composition qualitative : protéine de petit lait
dioxyde de titane EP , lycasin , oxyde de fer
rouge.

◇ Opadry OY GM 9400 Brown ° 20%
Eau purifiée QSP 100%
° composition qualitative : polydextrose K , Méthocel
E5 premium EP , dioxyde de titane , oxyde de fer
rouge , alginate de sodium , alcolec F 100 .

4.2.1.2 Conditions opératoires
.....

Pour les essais réalisés avec le Sépifilm 003 à 16% ,
l'Opadry OY W et l'Opadry OY GM il y a eu une modification
au niveau de la turbine : la ventilation inférieure se
fait dans le sens de la pulvérisation.

Tableau : voir page suivante

FILMOGENE	VITESSE TURBINE t/minute	CHAUFFAGE PREALABLE NOYAUX °C	Ø BUSE mm	PRESSION DE L'AIR en Bar	DUREE minutes	QUANTITE PULVERISEE en g	DEBIT g/minute	VITESSE POMPE t/minute	T°C NOYAUX	T°C AIR ENTREE	CIRAGE AVEC SOLUTION DE PEG 6000 à 20%
PHARMACOAT 606	15	42	0,75	2,5	67	1150	17-18	10-12	37,9 à 38,5	72 à 78	OUI
OPADRY OY D	15	40	0,75	2,5	40	589	18-20	15-16	35,9 à 37,4	65 à 75	OUI
SEPIFILM 002 à 18 %	15	42	0,75	2,5	39	800	15-21	10-12	35 à 36	72 à 78	OUI
SEPIFILM 002 à 16 %	15	42	0,75	3	69	845	12-15	10-11	36,2 à 39,2	54 à 81,8	OUI
SEPIFILM 003 à 16 %	14	42	0,75	2,5-3	43	1000	21	15-18	38,9 à 40,9	52 à 83,5	OUI
OPADRY OY W	14	36-37	1	3	41	700	17	10-15	36,6 à 39,8	46 à 72,3	NON
OPADRY OY CM	14	40	1	3	45	1000	23	20	37,2 39,9	55 à 76,3	NON

4.2.1.3 Incident en cours d'enrobage

- * Rien à signaler pour les essais réalisés avec le Pharmacoat 606 , l'Opadry OY D , le Sépifilm 002 à 18% le Sépifilm 003 à 16% et l'opadry OY GM
- * Au cours de l'essai avec le Sépifilm 002 à 16% une fuite s'est produite au niveau du joint d'arrivée du pistolet.
- * Un phénomène de collage est apparu au cours de l'essai avec l'Opadry OY W ; un arrêt de la pulvérisation pendant quelques minutes a permis aux comprimés de se décoller.

4.2.1.3 Contrôles des comprimés

FILMOGENE	ASPECT	DELITEMENT	FRIABILITE	EPAISSEUR en mm	DURETE en KN	MASSE en mg
PHARMACOAT 606	+++	2'13" a:34,3	0	3,9 a:1,3	10,85 a:26,45 CV: 0,53	308 a:2,5 CV:0,84
OPADRY OY D	+++	3'39" a:44	0	3,85 a:1	9,93 a:12,45 CV:1,35	304 a:2 CV:1,62
SEPIFILM 002 à 18%	++	2' a:21,2	0	3,92 a:1,8	10,52 a:22,6 CV:0,46	306 a:2,3 CV:1,12
SEPIFILM 002 à 16%	+++	1'52" a:13	0	3,9 a:1,3	10,3 a:20 CV:0,54	306 a:2,3 CV:0,79
SEPIFILM 003 à 16%	+++	3'55" a:54,6	0	3,88 a:1,8	10,42 a:18 CV:0,56	307 a:3 CV:1,11

FILMOGENE	ASPECT	DELITEMENT	FRIABILITE	EPAISSEUR en mm	DURETE en KN	MASSE en mg
OPADRY	--	23"	0	3,67	7,25	307
OY W		a:0		a:0,5	a:3,8 CV:1,89	a:3 CV:1,29
OPADRY	-	47"	0	3,67	6,74	307
		a:100		a:0,5		a:3 CV:1,47 CV:1,33

4.2.1.5 Nettoyage de la turbine

Lavage à l'eau sans aucune difficulté quelque soit le filmogène .

4.2.2 Polymères gastro-résistants
oooooooooooooooooooooooooooo

4.2.2.1 Composition des suspensions d'enrobage
.....

		matières sèches
◇ Eudragit L 30 D	40%	12%
Chroma-téric	20%	6%
Eau purifiée QSP	100%	

La préparation de la suspension est faite extemporanément, une filtration sur un tamis de 0,125 mm d'ouverture de maille est nécessaire avant la pulvérisation. De plus une agitation doit être maintenue durant toute la durée de l'opération.

◇ Pré-enrobage :

Pharmacoat 606	8%
Polyoxy éthylène glycol	1,6%
Eau purifiée QSP	100%

solution préparée 24 heures à l'avance

◇ Opadry OY A 9400 Brown

Opadry OY A 9400 Brown	15%
Eau purifiée QSP	100%

composition qualitative : PVAP USNF , alumine hydratée
dioxyde de titane , oxyde de fer rouge , alginate de sodium , aérosil

◇ Aqoat AS-MF

Aqoat AS-MF	10%
Citroflex 2 (citrate de triéthyle)	2,8%
Montane 83	0,0025%
Coccine nouvelle	qq mg
Eau purifiée QSP	100%

La solution doit être préparée à une température comprise entre 15 et 20 °C maximum.

4.2.2.2 Conditions opératoires :

- * Il y a eu un pré-enrobage des noyaux à l'aide d'une solution de Pharmacoat 606 dans le cas des essais réalisés avec l'Opadry OY A et l'Acoat .
- * Pour l'essai avec l'Opadry OY A l'aspiration et la ventilation inférieure de la turbine ont été inversées.

Tableau des conditions opératoires : voir page suivante

FILMOGENE	VITESSE TURBINE t/minute	CHAUFFAGE PREALABLE °C	Ø BUSE en mm	PRESSION DE L'AIR en bar	DUREE minutes	QUANTITE PULVERISEE en g	DEBIT g/minute	VITESSE POMPE t/minute	T° C NOYAUX	T° C AIR ENTREE	
ELDRAGIT L 30 D	14	42	0,75	2,5 - 3	112	1800	16	14-15	36,9 à 43,7	50,6 à 89,7	
Pré-enrôbage	14	38	0,75	3	28	500	20	17	36 à 40,4	57,5 à 72,3	
OPADRY OY A	14	41,5	1	3	90	2600	28-29	21	32,9 à 39,1	40,2 à 88,2	
1er essai AQQAT	14	40	1								
2ème essai : pré-enrôbage	14	39,3	0,75	3	21	500	23-24	15-18	37,1 à 41,3	56,9 à 81,6	
AQQAT	14	43,2	1	3				24			
3ème essai : pré-enrôbage	: voir pré-enrôbage 2ème essai										
AQQAT	14	43	1	3			36				
4ème essai : pré-enrôbage	: voir pré-enrôbage 2ème essai										
AQQAT	14	38	1	3				26	35		

4.2.2.3 Incident en cours d'enrobage

◊ Eudragit L 30 D :

Il y a eu arrêt de la pulvérisation au bout de trois minutes dû à une fuite au niveau du pistolet (erreur de réglage) ; arrêt au bout de 27 minutes dû à un effet de collage des comprimés ; arrêt au bout de 74 minutes dû à un bouchage de la buse . Ces incidents n'ont eu aucune incidence néfaste sur les comprimés.

◊ Opadry OY A :

Il y a eu désarmorage de la pompe au bout de 28 minutes et en fin de pulvérisation ; nous n'avons pu constater la présence importante de poussières de filmogène dans toute la turbine.

◊ Aqoat :

1er essai de pulvérisation: il n'y a pas eu d'adhérence du filmogène sur les comprimés . Il faut donc un pré-enrobage sur ce type de noyaux , pour aider à la fixation du filmogène .

2ème essai : la suspension de filmogène a été préparée 24 heures avant la pulvérisation et remise en suspension, sous agitation modérée , pendant 2 heures au moment de l'emploi . Lors de la pulvérisation , la suspension étant sous agitation , il y a eu floculation et de ce fait bouchage au niveau de l'alimentation du pistolet d'où arrêt de l'opération au bout de quelques minutes.

3ème essai : La suspension a été maintenue 3 heures sous agitation modérée et à 15-20 °C avant la pulvérisation. Au moment de l'emploi , elle a été filtrée sur un tamis de 0,355 mm d'ouverture de maille .

La pulvérisation s'est faite de façon intermittente en raison de la présence de bulles d'air dans le tuyau d'alimentation du pistolet (problème d'amorçage de la pompe); cela a donc nécessité un arrêt pour réamorcer la pompe.

Mais la pulvérisation s'est de nouveau arrêtée , la buse de 1mm a été changée (il n'y avait pas de coagulation a ce niveau) . Une fois la pulvérisation " remise en route" il y a eu floculation dans tout le système d'alimentation du pistolet d'où arrêt définitif de l'enrobage.

4ème essai : la pulvérisation n'a pu être maintenue que pendant 12 minutes , ensuite il y a eu bouchage de la buse et de tout le système d'alimentation.

4.2.2.4 Contrôles des comprimés

FILMOGENE	ASPECT	DELITEMENT	EPAISSEUR en mm	DURETE en KN	MASSE en mg
Eudragit	+++	GR	3,92	13,05	314
L 30 D			a:2,8	a:47,9 CV:1,13	a:5,3 CV:1
Opadry OY A	--	0			317 a:3,6 CV:2,5

GR : les comprimés ,soumis au test de gastro-résistance de la Pharmacopée , se sont révélés gastro-résistant.

Pour l'Aquat , comme la pulvérisation n'a pas été complète seuls les contrôles sur le poids et la désagrégation ont été réalisés.

4.2.2.5 Nettoyage de la turbine
.....

Simple lavage à l'eau à l'exception du nettoyage de la turbine après enrobage à l'Eudragit L 30 D , celui-ci n'est possible qu'en milieu basique (bicarbonate de sodium + eau) et en laissant "trempé " les éléments.

4.2.3 Polymère insoluble : ethylcellulose
type Aquacoat

4.2.3.1 Composition de la suspension d'enrobage :

Aquacoat ECD 30	16%
Dibutyl sébaçate	0,95%
Pharmacoat 606	4,78%
Sépisperse AP rose	5,92%
Eau purifiée	72,4%

Quantité préparée : 900 g

4.2.3.2 Conditions opératoires :

Vitesse de rotation de la turbine : 14 t/minute

Chauffage préalable du lit de noyaux : 43 °C

Diamètre de la buse : 0,75 mm

Pression de l'air de pulvérisation : 3 bars

Type de pulvérisation : continu

Durée approximative de l'opération : 43 minutes

Quantité de filmogène pulvérisée : 777 g

Débit moyen : 18 g/minute

Vitesse de la pompe : 15 t/minute

Température du lit de noyaux : 37,1 à 41,9 °C

Température d'air d'entrée : 59,8 à 87,5 °C

Modification au niveau de la turbine : la ventilation inférieure se fait dans le sens de la pulvérisation .

4.2.3.3 Incident en cours d'enrobage :

Rien à signaler

4.2.3.4 Contrôles des comprimés :

- aspect : ++
- désagrégation : 2'56" (a= 15,7%)
- friabilité : aucune perte significative
- épaisseur : 3,82 mm (a= 0,2 %)
- dureté : 7,9 KN (coefficient de variation : 1,15 %)
- masse : 301 mg (coefficient de variation : 1,01 % ; a= 1 %)

4.2.3.5 Nettoyage de la turbine :

lavage à l'eau , sans problème.

5 . RESULTATS ET DISCUSSION

5.1 Tableaux récapitulatifs

Ces tableaux ne concernent que les paramètres les plus importants , c'est à dire les augmentations de masse et les pertes de filmogènes durant la pulvérisation.

Exemple de calcul : enrobage à l'aide de Pharmacoat 606

Matières sèches : 12,8 %

Augmentation de masse du comprimé après enrobage : 2,5%

2,5 % soit 125 g de matières sèches pour 5 kg de noyaux
donc la quantité théorique à pulvériser est de :

$125 \times 100/12,8 = 976$ g de suspension .

or la quantité pulvérisée pendant l'enrobage est de 1150 g
donc la perte en suspension pendant l'enrobage est de :

$(1150 - 976) \times 100/976 = 17,8$ %

5.1.1 Polymères gastro-solubles

FILMOGENE	MATIERES SECHES %	AUGMENTATION DE MASSE %	QUANTITE THEORIQUE en g	QUANTITE PULVERISEE en g	PERTE EN SUSPENSION %
PHARMACOAT 606	12,8	2,5	976	1150	17,8
OPADRY OY D	20	2	500	590	18
SEPIFILM 002	18	2	639	800	25,2
SEPIFILM 002	16	2,3	731	845	15,4
SEPIFILM 003	16	3	937,5	1000	6,7
OPADRY OY W	30	3	500	700	40
OPADRY OY GM	20	3	750	1000	33,3

5.1.2 Polymères gastro-résistants :

FILMOGENE	MATIERES SECHES %	AUGMENTATION DE MASSE %	QUANTITE THEORIQUE en g	QUANTITE PULVERISEE en g	PERTE EN SUSPENSION %
EUDRAGIT L 30 D	18	5,3	1472	1800	22,2

Opadry OY A : l'essai étant non satisfaisant , nous n'avons pu donner des résultats , les pertes en filmogènes étant considérable .

5 .1.3 Polymère insoluble : Aquacoat

En raison d'une erreur de manipulation , l'essai n'a pas été effectué selon les conseils du fournisseur et il n'a pu être refait . Les calculs concernant cet essai ne peuvent être pris en considération et , par conséquent , ne sont pas présentés.

5.2 Discussion - Interprétation des résultats

5.2.1. Polymères gastro solubles :

. PHARMACOAT 606 *****

Le Pharmacoat 606 est un produit d'emploi facile et maintenant d'utilisation courante , seul ou avec un colorant ; les paramètres d'enrobage sont bien maîtrisés avec ce produit. Le résultat est convenable (perte de 17,8 % par rapport à la théorie) mais il est nécessaire de pulvériser une solution de PEG à la fin de l'enrobage, afin d'avoir un aspect brillant et pour faciliter le glissement des comprimés les uns sur les autres pour le conditionnement . L'incorporation d'un plastifiant , type PEG , à la solution filmogène améliore théoriquement les propriétés mécaniques du film .L'utilisation de dispersions colorées (type Sépisperse) prête à l'emploi permet d'éviter la manipulation de colorants et l'achat d'un système de broyage performant .

. OPADRY OY D *****

L'Opadry OY D possède , dans sa composition , des pigments ce qui permet d'éviter la manipulation de colorants lors de la préparation de la suspension d'enrobage . Le résultat est convenable (perte de 18 % par rapport à la théorie) mais là aussi il faut pulvériser une solution de PEG pour avoir un aspect brillant .

Par rapport au Pharmacoat 606 , la concentration de la suspension d'enrobage à base d'Opadry OY D (20 %) permet de diminuer la durée d'enrobage d'où un gain de temps appréciable .

. SEPIFILM 002 , 003

Les sépifilm se présentent sous forme de " micro billes " ce qui rend leur utilisation très facile . Les paramètres de pulvérisation sont bien maîtrisés et donnent de très bons résultats . L'emploi des Sépifilms permettent un gain de temps par rapport aux produits classiques type Pharmacoat .

. OPADRY OY W et OPADRY OY GM

Les essais réalisés avec ces nouveaux produits n'ont pas donnés des résultats satisfaisants ; à priori il est nécessaire de bien maîtriser les paramètres températures avec ces produits pour éviter les phénomènes de collage. L'Opadry OY GM , à base de polydextrose K , a donné de meilleurs résultats ; ceci peut s'expliquer par la présence dans la formule de ce produit de méthyl hydroxy propyl cellulose (Méthocel E5) qui améliore les propriétés mécaniques du film (film moins cassant).

EN RESUME :
.....

D' après les essais effectués , ce sont les polymères de méthyl hydroxy propyl cellulose ou de méthyl hydroxy propyl cellulose à faible taux de substitution qui donnent les meilleurs films gastro solubles , avec une technique d'enrobage bien maîtrisée , ce qui permet d'avoir une bonne reproductibilité.

5.2.2 Polymères gastro-résistants :

. EUDRAGIT L 30 D *****

L'Eudragit L 30 D est fournie sous forme d'une suspension à 30 % , ce qui permet une dilution rapide dans l'eau et une manipulation aisée. Avec une augmentation de masse de 5,3 % , les comprimés enrobés d'Eudragit L 30 D sont gastro-résistants . Les paramètres de pulvérisation sont bien maîtrisés et , même si un phénomène de collage apparaît , il est facilement rattrapable et n'a aucune incidence sur l'aspect des comprimés enrobés . La commercialisation récente de dispersions de pigments Chroma-Kote) spécifiques à ces produits permet une coloration facile des films .

. OPADRY OY A *****

Pour réaliser un enrobage gastro-résistant à l'aide d'Opadry OY A , il faut utiliser une grande quantité de produit : le fabricant préconise une augmentation de 9 à 10 % pour avoir un effet gastro-résistant . A priori , ce type de produit nécessite un pré-enrobage pour l'adhérence du filmogène . Les essais se sont révélés défectueux (perte importante en filmogène , pas de gastro-résistance des comprimés enrobés) . D'après le fournisseur , ces mauvais résultats seraient dus à des problèmes de régulation de températures (température de séchage et du lit de noyaux trop élevées) .Colorcon conseille de travailler au voisinage de 30 °C (température lit de noyaux) ce qui n'était pas précisé dans la documentation technique.

. AQOAT

C'est un produit nouveau , développé par Shin-Etsu en vu de remplacer les HP 50 et HP55 , dont les paramètres sont encore mal définis et les essais de pulvérisation n'ont pu être menés à bien en raison de la difficulté à maintenir la stabilité de la suspension (problème de floculation) .

. EN RESUME :

L'Eudragit L 30 D , d'après les essais , est le produit qui possède les meilleurs qualités pour réaliser un enrobage gastro-résistant en milieu aqueux.

5.2.3. Remarque : utilisation de la turbine DUMOULIN IDA 5X
.....

Nous avons pu constater , au cours des essais , des problèmes de régulation de température du lit de noyaux qui ce sont révélés néfastes pour certains produits. Ces problèmes sont liés à une régulation pas assez précise de la température d'air d'entrée de la turbine DUMOULIN .

6. CONCLUSION

Ces essais d'enrobage en milieux aqueux , réalisés en turbine perforée Dumoulin type IDA 5 X , n'ont pu être effectués que grâce à une étude préalable théorique des filmogènes utilisés permettant de définir les conditions d'enrobage à appliquer .

Les résultats de ces essais mettent en valeur le comportement de chaque filmogène testé et par conséquent ses qualités et ses défauts . Cette étude constitue donc une aide au choix du filmogène à utiliser en fonction de l'enrobage à effectuer.

ANNEXE 1 : Généralités et principe de fonctionnement du
Pharmakontroll II .

Le système Pharmakontroll permet de fabriquer de façon automatique des comprimés avec des tolérances étroites . L'unité de régulation permet le contrôle des valeurs individuelles et moyennes avec une correction automatique du poids . Cette unité est également dotée d'un détecteur de défauts couplé à un système de tri à plusieurs voies pour éliminer les comprimés défectueux , d'un dispositif arrêtant la compression lors de dépassement des valeurs seuils moyennes ou individuelles réglées et d'un indicateur de la vitesse de rotation du sabot d'alimentation . Cela permet donc un contrôle de la force de compression et du poids.

Le Pharmakontroll II est un dispositif régulateur P.I.D électronique commandé par un calculateur ; le contrôle d'un poids se fait par la détermination de la valeur moyenne des forces de compression déterminée , elle-même , sur des compressions successives . Pendant la production automatique , le Pharmakontroll compare de façon continu la force de compression avec celle désirée que l'on a introduite au préalable dans l'appareil ; si un écart apparaît , celui-ci rectifie automatiquement les paramètres de la presse.

ANNEXE 2 : Normes du laboratoires

* Tests effectués sur des mélanges pour compression
.....

- contrôles granulométriques:
oooooooooooooooooooooooooooo

Appareil : Tamisor

Test effectué sur 100 g de mélange avec des tamis de 1000,
800 , 500 , 250 , 160 , 63 µm d'ouverture de maille.

Durée : 20 minutes

Vibrations maximales

- perte à la dessiccation :
oooooooooooooooooooooooooooo

Balance Mettler L P 16 à système infra-rouge :15 minutes à 85°C

- propriétés rhéologiques:
oooooooooooooooooooooooooooo

. écoulement avec un entonnoir normalisé selon la note
technique pro-pharmacopée n°569

. détermination du volume apparent selon la note
technique pro-pharmacopée n°568

* Tests effectués sur les comprimés
.....

. masse : balance Mettler PC 440 couplée à un Epson HX 20

. dureté : duromètre HT 300

. friabilité : friabilateur Roche (400 tours en 16 minutes)

. désagrégation : Erweka ZT 6.1.D

ANNEXE 3 : Nature des Sépisperses :

Les Sépisperses sont des dispersions aqueuses de pigments (oxyde de fer , oxyde de titane , laques aluminiques de colorants) dans différents milieux . Le sépisperse AP 5036 rose (teneur en solides : 34,8 % ; composition : propylène glycol , E 464 , E 171 , E 127 , méthyl hydroxy propyl cellulose) est donc une dispersion colorée faisant partie d'une gamme complète.

Selon le fabricant les Sépisperses apportent :

- . une parfaite reproductibilité des nuances
- . une amélioration de la qualité des enrobages
- . une facilité d'emploi
- . un gain de temps
- . une amélioration des coûts de fabrication
- . une gamme de nuances variées et des contres types de coloration sur demande
- . des dossiers analytiques précis .

Les milieux de dispersions sont étudiés pour être compatibles avec toute les formulations d'enrobage rencontrées dans l'industrie pharmaceutique. La finesse du broyage , l'étude précise de chaque cas permet d'obtenir, pour une concentration élevée , un Sépisperse facilement manipulable, de bonne stabilité dans le temps et ayant un pouvoir couvrant élevé .Le contrôle de la qualité , la technique de fabrication utilisée garantissent une parfaite reproductibilité des nuances entre 2 lots de fabrication.

1. Sépisperse M

Composition : -eau
..... - éthanol dénaturé
- méthyl hydroxy propyl cellulose
- pigments : oxyde de titane,
laques sur alumine , oxyde
de fer

teneur moyenne en pigments : 35 à 40 %

Utilisation : coloration des enrobages réalisés en milieu
..... aqueux avec les méthyl hydroxy propyl cellulose

Remarque : il est recommandé pour l'enrobage d'utiliser:
une buse de 1mm ; une température de l'air de séchage
de 50 °C au niveau des comprimés ; une température de
l'air de sortie de 80 °C ; une pression de l'air
d'atomisation de 3 kg/cm² ; un débit de 15 ml/minute
(pompe péristaltique pour 3 kg de comprimés)

2. Sépisperse AP

Composition : - eau
..... - propylène glycol
- méthyl hydroxy propyl cellulose
- pigments : oxyde de titane ,
laques sur alumine , oxyde
de fer

teneur moyenne en pigments : 30 à 40 %

Utilisation : coloration des enrobages réalisés en milieux
..... aqueux avec les excipients suivants : méthyl
hydroxy propyl cellulose , Eudragit aqueux,
Aquacoat , Sépifilm 002 .

Nota bene :

.....

E 171 = bioxyde de titane

E 127 = érythrosine

ANNEXE 4 : Chroma-téric

Composition qualitative : exemple Chroma-téric Yellow

- . eau
- . talc
- . dioxyde de titane
- . citrate de triéthyle (plastifiant)
- . riboflavine
- . gomme xanthane
- . para hydroxybenzoate de méthyl (conservateur)
- . sorbitate de potassium
- . para hydroxybenzoate de propyle
- . citrate de sodium

Types de pigments utilisés:

- . laques d'Aluminium FD&C (insolubles dans l'eau et les solvants organiques)
- . laque D&C
- . dioxyde de titane
- . oxyde de fer

Stockage : 10-25°C de préférence

Point éclair : non combustible

Stabilité : au moins un an à compter de la date de départ

ANNEXE 5 : Liste des fournisseurs

* SPCI : société de produits chimiques industriels

service administratifs et commercial : 58 rue de Landy

siège social : 43 rue Christino Garcia

BP 43 93212 La Plaine Saint Denis Cedex

produits : Gamme Eudragit

fabricant : Rhom Pharma

Chroma-Kote

fabricant : Crompton & Knowles

* SEPPIC : société d'exploitation de produits pour les
industries chimiques

75 quai d'Orsay 75 321 Paris Cedex 07

produits : Gamme Sépifilm

Gamme Pharmacoat

Aquacoat ECD 30

Aqoat

fabricant : Shin Etsu

Gamme sépisperse

*COLORCON : SARL bureaux de la Jonchère

62-70 rue Yvav Tourgueneff

78 380 Bougival

produits : Gamme opadry

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) BEROU . S .
" Enrobage des comprimés et pelliculage par des agents filmogènes en milieu aqueux "
Thèse D. Pharm Tou 3 . 1986
- (2) BINDSCHAEDLER . C , GURNY . R , DOELKER . E
" Notions théoriques sur la formation des films obtenus à partir de microdispersions aqueuses et application à l'enrobage "
Labo Pharma . Probl.Tech , 31 , (33) , 389-394 , (1983)
- (3) BROSSARD . C , CHAUMEIL . JC
"Les enrobages modernes "
in galenica , Formes orales Solides , Vol.6.3 ,
Technique et Documentation , Paris , sous presse
- (4) BROSSARD.C , LEFORT DES YLOUSES . D
" Prolongation d'action pour la voie orale par des techniques de macro-enrobage par film "
Labo Pharma. Probl. Tech , 32 , (348) , 857-871
(1984)
- (5) BROSSARD.C, LEFORT DES YLOUSES . D
" Techniques d'obtention et d'enrobage des minigranules "
Symposium Capsugel , Sphéroïdes et voie orale ,
28 octobre 1987 , Paris , 7-21
- (6) BROSSARD.C
" Les principaux polymères utilisés en enrobage par film "
Labo Pharma Probl Tech 30 , (317) , 75-85 , (1982)

- (7) CHAUMEIL.JC , POELMAN . MC
" Enrobages gastro-résistants "
Sci Tech Pharm 5 , (6) , 323-329 , (1976)
- (8) CHEADI.J , GURNY . R , DOELKER. E , BURI. P
"Aqueous coating with the laboratory apparatus
Hi-Coater HCT 20 mini "
Acta Pharm Techno , 28 , (2) , 141-148 , (1982°)
- (9) DELATTRE. L
"Enrobages des formes pharmaceutiques solides
par des dispersions aqueuses de polymères "
18e colloque de pharmacie industrielle de Lille
131-145 , 2-3 octobre 1986
- (10) DELPORTE . JP
"Etude des conditions d'application d'un enrobage
de HPMC de basse viscosité en solution aqueuse
par des procédés en turbine ou en lit fluidisé "
2e congrés de pharmacie industrielle , paris
5 , 6-15 , (1980)
- (11) DELPORTE .JP
" Etude de quelques propriétés physiques de deux
HPMC proposées pour l'enrobage de formes
pharmaceutiques en milieu aqueux "
J Pharm Belg , 35 , (6) , 417-426 , (1980)
- (12) DELPORTE.JP , DECHESNE. JP , JAMINET . F , VENTURAS . K
" Etude des conditions d'applications des enrobages
gastro-résistants , entérosolubles à base
d'eudragit L 30 D "
J Pharm Belg , 37 , (4) , 273-282 , (1982)

- (13) DELPORTE.JP , DECHESNE . JP , JAMINET . F , VENTURAS . K
" Etude de l'influence des plastifiants sur les
caractéristiques des films appliqués d'eudragit L 30 D "
J Pharm Belg , 37 , (4) , 283-286 , (1982)
- (14) DELPORTE . JP , SEILLE . JM , JAMINET . F
"Appareillage et conditions d'application d'un
enrobage d'HPMC de basse viscosité en milieu
aqueux à l'échelle de laboratoire "
J Pharm Belg , 36 , (5^o , 337-347 , (1986)
- (15) documentation technique Dumoulin
- (16) documentation technique SPCI
- (17) documentation technique SEPPIC
- (18) documentation technique COLORCON
- (19) GIBSON . SHM , RAOWE . RC , WHITE . EFT
" Quantitative assessment of additive-polymer
interaction in pigmented HPMC formulations using
immersion calorimetry "
Int. J . Pharm , 48 , 113-117 , (1988)
- (20) GURNY . R , GUMOWSKY . F , DOELKER . E
"Enrobage entérique avec une nouvelle forme de
latex redispersible d'acétophtalate de cellulose "
4e congrés de pharmacie industrielle , Paris , 5 ,
117-122 (1986)
- (21) HARMEL . P
"Contribution à l'automatisation de la fabrication
des comprimés dragéifiés "
Th D . Pharm . Paris XI , 1986

- (22) LAGUNA . O , DUCHENE . D , SEILLER . M , LUONG . T
"Enrobage par film : filmogènes et plastifiants"
Sci . Techn . Pharm , 4 , (2) , 91-98 , (1975)
- (23) LEHMANN . K
" Nouvelles expériences sur les dispersions
aqueuses de matières plastiques pour l'enrobage
des formes médicamenteuses solides "
Labo Pharma . Probl tech , 3 , (237) , 948-950 , (1974)
- (24) LEHMANN . K , DREHER . D
" Emploi des dispersions aqueuses de matières
plastiques pour l'enrobage des formes pharmaceutiques"
Labo Pharma . probl Tech , 3 , (228) , 57-65 , (1974)
- (25) LEHMANN . K , DREHER . D
" Mixtures of aqueous polymethacrylate dispersions
for drug coatings "
Drug made Germ , 31 , (3) , 101-102 , (1988)
- (26) LUONG . T
" Evolution technologique de l'enrobage "
Labo Pharma Probl Tech , 22 , (237) , 951-958 , (1974)
- (27) MATHUR . L.K , FORBES . S.J , YELVIGI . M
"Characterization techniques for aqueous film
coating process "
Pharm tech , 42-56 , October 1984
- (28) MONTEL . JL , COTTY . J , JEAUGEY . B
" Enrobage des comprimés pharmaceutiques par
films cellulosiques en solution aqueuse "
Labo Pharma ; Probl tech , 25 , (261) , (1977)

- (29) PICKARD . JF , REES . J.E
" Film coating : 2 processing equipment "
Manu Chem Aerosol News , 42-45 , (1974)
- (30) PORTER . SC
"Film coating equipment "
Int J Pharm . Techn prod Mfr , 3 , (1) , 27-32 , (1982)
- (31) PORTER . SC
" Controlled-release film coatings based on
ethylcellulose "
Drug Dev Ind Pharm , 15 , (10) 1495-1521 , (1989)
- (32) ROLAND . M , RAMBA-VE MBA . A
" les agents filmogènes "
Labo pharma Probl tech , 22 , (237) , 935-947 , (1974)
- (33) ROWE .RC , FORSE . SF ,
"The effect of polymer molecular weight on the
incidence of film cracking and splitting on films
coated tablets "
J Pharm Pharmacol , 32 , 583-584 , (1980)
- (34) SPITAE L . J , KINGET . R
"Solubilité et vitesse de dissolution des différents
polymères entériques ."
Labo Pharma Probl Tech , 25 , (270) , 847-849 ,(1977)
- (35) TARDIEU . M , DECHESNE . JP , HALFKAN . L , GAYOY .A
DELATTRE . L
" Etude comparative de dispersions aqueuses de
polymères gastro-résistants insolubles "
5e congrés de pharmacie industrielle , Paris ,
2 , 30-38 , (1989)
- (36) TONEDACHI . N , HOSHI . N , SEKIGAWA . F
"Aqueous enteric coating with HPMC "
2ème congrés de pharmacie industrielle , Paris,
5 , 26-34 , (1980)
- (37) WOUESSIDJEW E . D
"Développement de microgranules à libération
prolongée par pelliculage en milieux aqueux .
Etude du processus filmogène et de la lyodisponibilité "
Th . Pharm Sci Pharm Paris XI (1986)

TABLE DES MATIERES

Plan	p8
Avant-propos	p14

I GENERALITES

1.1 L'enrobage

1.1.1 Définition de l'enrobage moderne et ses buts	p17
1.1.2 Avantages du pelliculage par rapport à la dragéification	p18
1.1.3 Avantages de l'enrobage par film en milieu aqueux	p19

1.2 Filmogène

1.2.1 généralités	p20
1.2.2 les additifs	p21
1.2.3 les solvants	p22

1.3 Principe de la formation des films

- 1.3.1 Formation théorique du film à partir d'une solution p24
- 1.3.2 Formation théorique à partir d'une dispersion aqueuse de polymères p25

1.4 Caractéristiques physiques des films d'enrobage

- 1.4.1 la cohésion p28
- 1.4.2 l'adhérence p28
- 1.4.3 la perméabilité p29

2 . MATERIEL D'ENROBAGE

2.1 Les différents types de matériels utilisables

- 2.1.1 les systèmes à turbine et leurs annexes p30
- 2.1.2 les systèmes à lit fluidisé p35

2.2 Equipement utilisé au cours des essais

- 2.2.1 description de la turbine Dumoulin IDA 5X p36
- 2.2.1.1 composition de la turbine
 - 2.2.1.2 système de pulvérisation
 - 2.2.1.3 armoire de commande et tableau de contrôle
 - 2.2.1.4 groupe de ventilation et d'aspiration

2.2.2 principe de fonctionnement	p39
2.2.3 pistolet de pulvérisation Binsk 460 air-spray	p43

2.3 Matériau à enrober

2.3.1 formule du placebo	p44
2.3.2 préparation du mélange pour compression directe	p45
2.3.3 compression	p46
2;3.4 contrôles des comprimés après fabrication	p47

3 PRESENTATION DES POLYMERES

3.1 Polymères gastro-solubles

3.1.1 Les principaux polymères gastro-solubles utilisés en pelliculage aqueux

3.1.1.1 les PEG	p49
3.1.1.2 PVP	p50
3.1.1.3 HPC	p50
3.1.1.4 MC	p51
3.1.1.5 Eudragit NE 30 D	p52

3.1.2 Hydroxy propyl méthyl cellulose

3.1.2.1 généralités	p53
3.1.2.2 Pharmacoat 606	p56
3.1.2.3 Méthocel E3 = Opadry OY D	p60

3.1.3 HPMC à faible taux de substitution type Sépifilm	p62
3.1.4 Produits d'origine naturelle type protéines de petit lait , polydextrose	
3.1.4.1 opadry OY W	p66
3.1.4.2 Opadry OY GM	p68

3.2 Polymères gastro-résistants

3.2.1 Les principaux polymères gastro-résistants utilisés en pelliculage aqueux	p69
3.2.1.1 CAP	p71
3.2.1.2 phtalates d'HPMC	p71
3.2.1.3 carboxy méthyl cellulose	p72
3.2.2 Copolymère anionique : Eudragit L 30D	p72
3.2.3 acetophthalate de polyvinyl: Opadry OY A	p77
3.2.4 succinate d'HPMC type Acoat	p79

3.3 Polymères insolubles

3.3.1 Eudragit RS et RL 30 D	p82
3.3.2 Ethylcellulose	p83

4 . ESSAIS

4.1 Considérations générales d'enrobage

- 4.1.1 qualités des comprimés pour l'enrobage
et défauts des comprimés après enrobage p87
- 4.1.2 paramètres d'enrobage liés à la turbine p88
- 4.1.3 solutions aux éventuels problèmes de
pelliculage p89

4.2 Essais propement dits

- 4.2.1 Polymères gastro-solubles p90
 - 4.2.1.1 composition des
suspensions d'enrobage
 - 4.2.1.2 conditions opératoires
 - 4.2.1.3 incident en cours
d'enrobage
 - 4.2.1.4 contrôles des comprimés
 - 4.2.1.5 nettoyage de la turbine
- 4.2.2 Polymères gastro-résistants p96
 - 4.2.2.1 composition des suspensions
d'enrobage
 - 4.2.2.2 conditions opératoires
 - 4.2.2.3 incident en cours
d'enrobage
 - 4.2.2.4 contrôles des comprimés
 - 4.2.2.5 nettoyage de la turbine

4.2.3 Polymère insoluble : Aquacoat	p102
-------------------------------------	------

4.2.3.1 composition de la suspension
d'enrobage

4.2.3.1 conditions opératoires

4.2.3.3 incident en cours d'enrobage

4.2.3.4 contrôles des comprimés

4.2.3.5 nettoyage de la turbine

5 . RESULTATS ET DISCUSSION

5.1 Tableaux récapitulatifs

5.1.1 Polymères gastro-solubles	p104
---------------------------------	------

5.1.2 Polymères gastro-résistants	p105
-----------------------------------	------

5.1.3 Polymère insoluble	p105
--------------------------	------

5.2 Discussion -Interprétation des résultats

5.2.1 Polymères gastro-solubles	p106
---------------------------------	------

5.2.2 Polymères gastro-résistants	p108
-----------------------------------	------

5.2.3 Remarque : l'utilisation de la turbine Dumoulin IDA 5X	p109
---	------

6. CONCLUSION	p110
---------------	------

Annexes	p111
---------	------

Bibliographie	p118
---------------	------

RÉSUMÉ

Cette thèse portant sur l'enrobage par film en milieu aqueux , expose d'abord des généralités sur l'enrobage et les filmogènes . Dans un deuxième temps , elle précise les différents types de matériels disponibles pour réaliser ces enrobages . Puis , les différents filmogènes gastro-solubles , gastro-résistants et insolubles commercialisés sont décrits ainsi que leurs conditions d'utilisation en milieu aqueux . Ce travail s'achève par une étude pratique de plusieurs de ces filmogènes. Les résultats de ces essais sont le reflet du comportement pratique des différents filmogènes étudiés et permettent ainsi de les caractériser.

MOTS-CLES

Enrobage par film
Agent filmogène
Pelliculage aqueux
Polymère gastro-soluble
Polymère gastro-résistant
polymère insoluble
Turbine perforée