



PROCÉDÉS D'ENROBAGE

(Comprimés enrobés)

ABSTRACT

L'enrobage est une opération pharmaceutique délicate à concevoir et à mener. Mais de première importance pour un grand nombre de formes orales.

Dr HAMICI ABDERRAZEK

Cours de pharmacie galénique
3ème année pharmacie

Université Batna -2-
Faculté de médecine
Département de pharmacie

Plan du cours

Introduction

1. Définition des comprimés enrobés
2. Avantages et fonctionnalités de l'enrobage
3. Technologie de l'enrobage
 - 3.1. Histoire de la technique d'enrobage
 - 3.2. Appareillage traditionnel d'enrobage
 - 3.3. Procédés d'enrobage
 - 3.3.1. Techniques d'enrobage traditionnelles:
 - A. Enrobage au sucre
 - B. Enrobage par film
 - C. Enrobage entérique (cas particulier)
 - 3.3.2. Tendances récentes dans les techniques d'enrobage des comprimés
 - A. Enrobage électrostatique à sec :
 - B. Enrobage par collision magnétiquement assisté (MAIC) :
 - C. Technologie d'enrobage en film aqueux
 - D. Technologie d'enrobage supercellulaire
4. Contrôle des comprimés enrobés

Conclusion

Bibliographie

PROCÉDÉS D'ENROBAGE (Comprimés enrobés)

Introduction :

L'enrobage dans son sens le plus général et d'un point de vue pharmaceutique, consiste à recouvrir un support solide à l'aide d'une couche de produit (le plus souvent thérapeutiquement inerte) plus ou moins épaisse.

C'est donc un procédé par lequel une couche extérieure essentiellement sèche de matériau d'enrobage est appliquée à la surface d'une forme galénique pour obtenir des avantages spécifiques. L'enrobage peut être appliqué à une large gamme de formes pharmaceutique solides orales, y compris les comprimés, les capsules, les granules ..etc.

1. DÉFINITION des Comprimés Enrobés :

« Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommés, gélatine, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente etc.

Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé.

Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent coloré et il peut être poli ; examinée à la loupe, leur section présente un noyau entouré d'une ou de plusieurs couches continues de texture différente ».

2. AVANTAGES ET FONCTIONNALITÉS DE L'ENROBAGE

2.1. Protection :

- Du principe actif :
 - Contre les agents extérieurs, humidité, oxygène, lumière, chocs...
 - Contre l'action des sucs digestifs.
 - Contre un autre principe actif présent dans la formule et incompatible avec le premier (séparation mécanique entre les 02 principes actifs).

- Des muqueuses buccales et stomacales :
 - Contre l'action irritante d'un principe actif.

2.2. Modification de la cinétique de libération :

L'enrobage permet de contrôler et de modifier la libération du principe actif dans le tube digestif. C'est en jouant sur le choix des polymères filmogènes utilisés (gastro-soluble ou gastro-résistant par exemple) et sur la formulation qu'on obtiendra des profils de libération différents.

2.3. Rôles divers :

- **Administration plus facile et plus agréable**

En masquant une odeur ou une saveur désagréable ;

En facilitant la déglutition.

- **Amélioration de la présentation**

En apportant une couleur uniforme et choisie ;

Également par impression de logos ou de motifs divers.

- **Amélioration de la répartition dans les machines de conditionnement (meilleur glissement).**

➤ **Malgré cela l'enrobage des comprimés présente quelques inconvénients :**

L'enrobage au sucre particulièrement entraîne un coût relativement élevé, un temps d'enrobage long et une augmentation de volume importante des comprimés. Cette opération est fastidieuse et nécessite aussi l'expertise d'un technicien hautement qualifié.

3. TECHNOLOGIE DE L'ENROBAGE :

3.1. HISTOIRE DE LA TECHNIQUE D'ENROBAGE

Dans le passé, l'enrobage était effectué à l'aide d'un tambour rotatif (casserole ou turbine). Une solution d'enrobage était ajoutée sur les comprimés, tandis que la rotation de la casserole distribuait la solution dans le lit de comprimés. Le principal inconvénient de cette technologie était la lenteur de l'attente du séchage de la solution d'enrobage.

Avec l'avènement de l'enrobage par film, une fine membrane, représentant généralement 1 à 3 % du poids total du comprimé, était pulvérisé à l'aide d'un dispositif adapté. Pour réduire la durée totale du processus, des trous ont été percés dans le plateau afin que de l'air traité (chaud ou froid) puisse circuler à travers le plateau, un peu comme dans un sèche-linge, ce qui permet aux comprimés de sécher plus rapidement.

L'amélioration du séchage a permis de faire passer la solution d'enrobage d'une solution à base de solvant à une solution à base d'eau.

3.2. APPAREILLAGE TRADITIONNEL D'ENROBAGE

Les deux principales installations employées sont :

- la turbine classique
- le lit d'air fluidisé

3.2.1. *Les turbines (ACCELACOAT, GLATT, PELLIGRINI)*

Ce sont des récipients de forme sphérique ou hémisphérique, ouvertes sur le quart de leur surface, tournant sur un axe incliné ou horizontale, toujours équipées par un système de séchage et un dispositif d'application du liquide d'enrobage (voir fig. 1).



Fig. 1. Turbine en cuivre

Elle contient la forme à recouvrir sur laquelle on verse la solution d'enrobage soit par affusions successives « à la louche », suivies d'un séchage à l'air chaud ou froid soit en continu « au pistolet ».

On dispose de turbines classiques [en fer galvanisé, en cuivre, en acier inoxydable],

A côté de ces turbines classiques, ont été conçues des turbines automatisées, équipées de dispositifs de séchage perfectionnés.

3.2.2. *Le lit d'air (GLATT, NIRO)*

L'enrobage en lit d'air présente par rapport à l'enrobage en turbine un progrès technologique incontestable.

La masse à traiter est soumise à un flux d'air ascendant, qui permet de séparer les particules les unes des autres en les faisant « flotter » dans l'air. La surface d'échange entre l'air de séchage et le produit étant maximale, ce séchage est très rapide (voir fig. 2.).

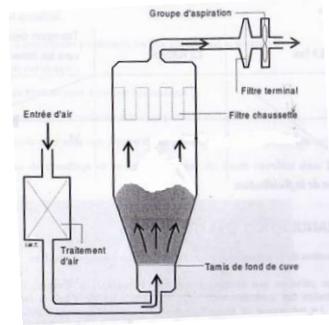


Fig. 2. Lit d'air fluidisé

3.3. PROCÉDES D'ENROBAGE

3.3.1. TECHNIQUES D'ENROBAGE TRADITIONNELLES:

Trois méthodes sont généralement utilisées pour l'enrobage des comprimés :

D. ENROBAGE AU SUCRE

E. ENROBAGE PAR FILM

F. ENROBAGE ENTÉRIQUE (CAS PARTICULIER)

A. ENROBAGE AU SUCRE (DRAGÉIFICATION) :

- L'enrobage par dragéification est le Plus anciennement pratiqué.
- Le terme dragéification doit être réservé à l'enrobage au sucre. La couverture est constituée principalement par du sucre pur provenant de la cristallisation par évaporation et dessiccation de sirop de sucre chaud plus ou moins concentré.
- La dragéification comprend un certain nombre de stades :

a) Vernissage

Noyau + Pellicule,

Consiste à appliquer sur les noyaux une pellicule de résine ou polymère organique en solution dans un solvant non aqueux volatil.

Le but de cette phase est de protéger les noyaux contre l'humidité des liquides de Montage.

b) Gommage

Noyau précédent + support adhésif,

Cette phase consiste à fixer sur les noyaux précédents une solution adhésive qui peut être

du sirop de sucre officinal ou des solutions de gélatine ou de gomme.

Le but de cette étape est de bien faire adhérer les couches ultérieures de montage.

c) Montage ou grossissage

Noyau précédent + sirop ± concentré.

Addition successive de sirop plus ou moins concentré [concentré et très chaud au départ et plus dilué à la fin].

Le séchage de chaque couche est assuré par un courant d'air chaud.

Rq/ L'opération montage peut durer plusieurs jours.

d) Lissage

Les derniers stades du montage constituent le lissage pour lequel on se sert de sirop dilué, le séchage se faisant sans air chaud.

NB : Ces étapes achevées, les dragées sont sorties de la turbine et mises à l'étuve pendant plusieurs heures pour parfaire le séchage.

e) Coloration

Réalisée à la fin du montage en utilisant du sirop additionné de Colorant.

f) Lustrage ou polissage

Des cires sont utilisées, cire de carnauba ou cire d'abeille.

Elles sont introduites soit en solution diluée dans un solvant volatil, soit simplement en morceaux qu'on laisse tourner un certain temps avec les dragées.

Le but de cette dernière phase est d'obtenir une dragée à bel aspect (brillant)

Tableau 1. Caractéristique de l'enrobage au sucre

Type	Caractéristiques	ENROBAGE AU SUCRE
Comprimé	Apparence	Arrondi avec un haut degré de polissage .
	Augmentation du poids en raison du matériau d'enrobage	30-50%
	Logo ou lignes de rupture	Pas possible
Procédé	Formation des opérateurs requise	Considérable
	Adaptabilité aux BPF GMP	Des difficultés peuvent survenir .
	Étapes du processus	Processus en plusieurs étapes
	Revêtements ou enrobage fonctionnels	Impossible à réaliser en dehors de l'enrobage entérique

B. ENROBAGE PAR FILM

C'est une technique qui Consiste à déposer sur un matériau [noyau], un film (pellicule) d'aspect homogène (continu), de quelques dizaines de μm d'épaisseur.

• Exigences idéales des matériaux d'enrobage par films :

- Solubilité dans le solvant de choix pour la préparation de l'enrobage,
- Capacité à produire un produit d'aspect élégant et Compatible avec le procédé d'impression,
- Grande stabilité vis-à-vis de la chaleur, de la lumière, de l'humidité, de l'air et du substrat à revêtir,
- Pas de couleur, de goût ou d'odeur inhérents,
- Grande compatibilité avec les autres additifs de la solution d'enrobage,
- Non toxique et sans activité pharmacologique,
- Haute résistance à la fissuration.

Tableau 2. Principaux matériaux utilisés pour la constitution du film d'enrobage

N°	Matériau	Type	Utilisation	Exemples
1.	Film primaire	Entérique Non Entérique	Pour contrôler la libération du médicament	Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose (HPMC), Méthyl Hydroxy Éthyle Cellulose (MHEC)
2.	Solvant	/	Pour dissoudre ou disperser le polymère	IPA et Méthylène chloride
3.	Plastifiant	Plastification interne Plastification externe	Il s'agit de la modification chimique du polymère de base qui altère les propriétés physiques du polymère. Son incorporation au film polymère primaire modifie les propriétés de flexibilité, de résistance à la traction ou d'adhésion du film résultant	Glycérol, Propylène glycol, PEG 200- 6000 Grades Diéthyl phtalate (DEP), Dibutyl phtalate (DBP) et Tributyl citrate (TBC)
4.	Colorant	Matériaux inorganiques Matières colorantes naturelles	Pour les teintes claires : une concentration de moins de 0,01% peut être utilisée Pour les teintes foncées : une concentration supérieure à 2,0 % peut être nécessaire.	Iron Oxides Anthocyanins, Caramel, Carotenoids,
5.	Opacifiant	/	Formulations permettant d'obtenir des couleurs plus pastel et d'augmenter la couverture du film	Titanium dioxide, silicate (talc & aluminium silicates), carbonates (magnésium carbonates)

Tableau 3. Caractéristique de l'enrobage par film

Type	Caractéristiques	Film d'enrobage
Comprimé	Apparence	Conserve le contour du noyau d'origine. Pas aussi brillant que la dragée.
	Augmentation du poids en raison du matériau d'enrobage	2-3%
	Logo ou lignes de rupture	Possible
Procédé	Formation des opérateurs requise	Le processus se prête à l'automatisation et à la formation facile de l'opérateur.
	Adaptabilité aux BPF	Très bonne
	Étapes du processus	Généralement en une seule étape
	Revêtements ou enrobage fonctionnels	Facilement adaptable pour une libération contrôlée

NB/ l'enrobage par film : en turbine ou en lit d'air fluidisé

La dragéification : seulement en turbine

C. ENROBAGE ENTÉRIQUE :

Propriétés idéales des matériaux d'enrobage entérique :

- Résistance aux fluides gastriques.
- Sensible/perméable aux fluides intestinaux.
- Compatibilité avec la plupart des composants de la solution d'enrobage et le substrat du médicament.
- Formation d'un film continu.
- Non toxique, bon marché et facile à appliquer.
- Capacité d'être facilement imprimé.

Les polymères utilisés pour l'enrobage entérique sont les suivants :

1. Acétate phtalate de cellulose (CAP)
2. Polymères acryliques
3. Phtalate d'hydroxy propyl méthyl cellulose
4. Phtalate d'acétate de polyvinyle.

3.3.2. TENDANCES RÉCENTES DANS LES TECHNIQUES D'ENROBAGE DES COMPRIMÉS

A. L'ENROBAGE ÉLECTROSTATIQUE À SEC :

Un procédé d'enrobage électrostatique de poudre sèche pour les comprimés a été développé pour la première fois dans un système de pan coater (Figure 3). Permettant d'avoir des comprimés avec une surface lisse, une bonne uniformité d'enrobage et un profil de libération comparable à celui des noyaux de comprimés.

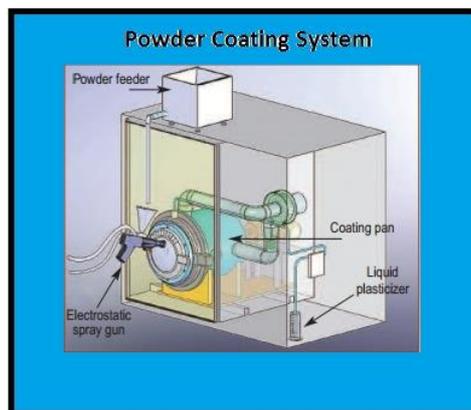


Fig. 3. Système d'enrobage par poudre électrostatique

Le principe de l'enrobage par poudre électrostatique stipule que la pulvérisation d'un mélange de particules finement broyées et de polymères sur la surface d'un substrat sans utiliser de solvant, puis le chauffage du substrat pour le durcissement sur un four jusqu'à ce que le mélange de poudre soit fondu en film

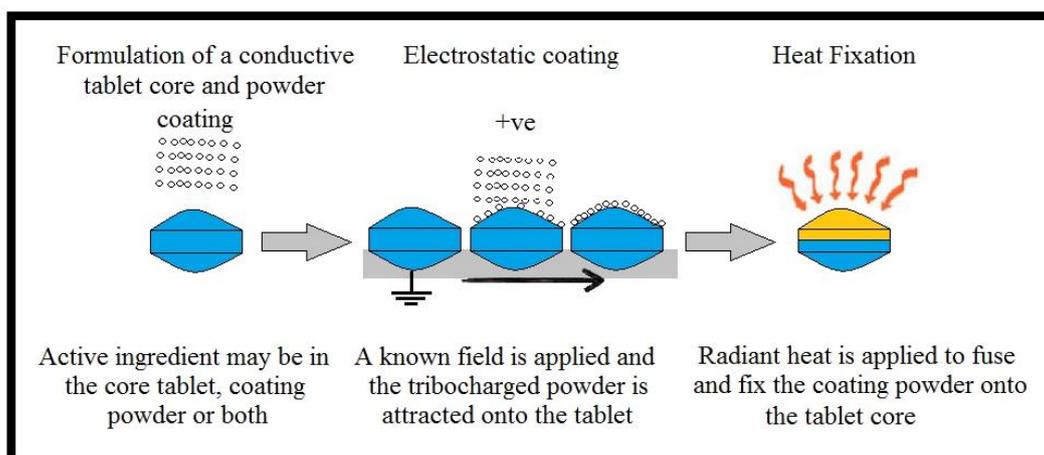


Fig. 4. Diagramme schématique de l'enrobage électrostatique à sec.

B. ENROBAGE PAR COLLISION MAGNÉTIQUEMENT ASSISTÉ (MAIC) :

Il est supposé que les collisions des particules invitées (polymère) sur la surface des particules hôtes (comprimés) soient si importantes, pour ainsi former un enrobage semi-permanent sur la surface des particules hôtes.

- Appareil pour la MAIC :

L'appareil MAIC consiste en un récipient de traitement entouré d'une série d'électro-aimants connectés au courant alternatif. Les matériaux hôte et invité sont placés dans le récipient et la masse mesurée des particules magnétiques est ajoutée. Les particules magnétiques sont constituées de ferrite de baryum et sont recouvertes de polyuréthane pour éviter toute contamination des particules à enrober.

En présence d'un champ magnétique, les particules magnétiques sont agitées et se déplacent continuellement à l'intérieur du récipient, à la manière d'un système à lit fluidisé. Ces particules magnétiques agitées transmettent alors de l'énergie aux particules hôtes et aux particules invitées, provoquant des collisions et permettant d'obtenir un revêtement par collision.

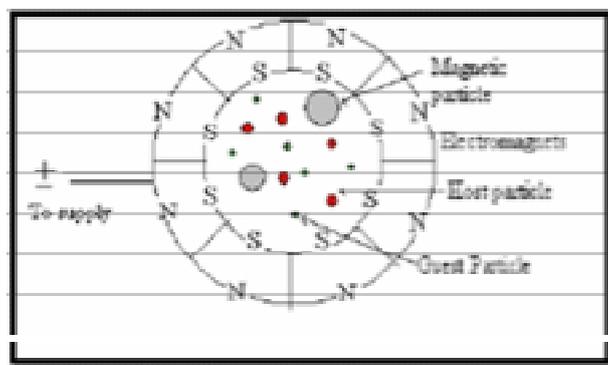


Fig. 5. Diagramme schématique du MAIC

C. TECHNOLOGIE D'ENROBAGE EN FILM AQUEUX

Le processus d'enrobage au sucre prend beaucoup de temps et dépend des compétences de l'opérateur d'enrobage, cette technique a été remplacée par la technologie d'enrobage par film, qui a commencé par l'utilisation de solvants organiques tels que le méthylène, l'éthanol et l'ammoniac. Mais elle a maintenant été remplacé par un revêtement en film aqueux en raison de considérations environnementales et réglementaires. De plus, le coût de tout solvant organique est bien supérieur au coût de l'eau purifiée.

D. TECHNOLOGIE D'ENROBAGE SUPERCELLULAIRE

La technologie d'enrobage **Supercell** est un enrobage de comprimés révolutionnaire qui dépose avec précision des quantités contrôlées de matériaux d'enrobage sur les comprimés, même s'ils sont extrêmement hygroscopiques ou friables.

4. CONTROLE DES COMPRIMES ENROBES

4.1. Contrôle de la forme enrobée

On procédera donc à nouveau sur les noyaux enrobés aux essais pratiqués sur les comprimés nus : aspect macroscopique, taille, résistance [friabilité et dureté].

4.2. Contrôle de l'étanchéité du film

Les essais pratiqués sont perméabilité à l'air et perméabilité à la vapeur d'eau. L'enrobage doit assurer la protection du noyau et de son contenu et pour assurer cette protection, la porosité de la surface doit être négligeable.

4.3. Solubilité de la forme enrobée (voir cours COMPRIMÉS)

L'essai de délitement se fait dans les mêmes conditions que pour les comprimés nus mais la limite pour les comprimés enrobés est de 60 minutes au lieu de 15 minutes.

CONCLUSION :

L'enrobage est une opération pharmaceutique délicate à concevoir et à mener. Mais de première importance puisqu'elle permet pour un grand nombre de formes orales :

- D'assurer leur conservation
- De permettre une administration agréable pour le patient, et donc d'améliorer l'observance du traitement
- De modifier la biodisponibilité d'un médicament en vue d'optimiser le traitement et donc d'améliorer la réponse thérapeutique
- De diminuer, pour certains principes actifs, les effets secondaires en éliminant les successions de pics plasmatiques.

Bibliographie

- **Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition**
- **Le Hir Alain** Abrégé de Pharmacie Galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments) 8^{ème} édition – édition Masson 2001. P 251-277
- **Rossetto Yves** Pharmacotechnie Industrielles ϕ 41 imt éditions/Grepic 1998. P 311-336
- **Wehrlé Paul** Pharmacie galénique (formulation et technologie Pharmaceutique) édition Maloine 2007. P 60-69
- **Gupta Ankit and al** tablet coating techniques : concepts and recent trends, **international research journal of pharmacy** 01/09/12