

# Les Capsules

## I Définition

Monographie à la pharmacopée européenne  
Srtt par voie orale

Les capsules sont des préparation solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement 1 dose unitaire de PA

Ce sont des monodoses =unidoses  
Elles sont destinées à l'administration orale

## II Composition

•L'enveloppe =contenant  
→à base de gélatine, le + svt, dont la consistance peut être adaptée par d'autres composants :Le glycérol ou sorbitol  
Elles peuvent être colorées ou opacifiées

Tous les colorants admis sont ceux de l'industrie alimentaire  
∃ une liste + des colorants  
Les enveloppes peuvent être translucides ou opaques

•Le contenu : le + fréquemment solide, mais aussi semi solide, ou liquide  
1 ou plusieurs PA  
addition d'excipients appropriés  
Le contenu ne doit pas altérer le contenant

## III Classification

**1/ Capsules à enveloppes dures**  
= gélules

**2/Capsules à enveloppes molles**

**3/Capsules gastrorésistantes**  
Résistantes aux sucs gastriques mais entérosolubles

**4/Capsules à libération modifiée**  
=Libération prolongée (LP)  
ex : Voltarène®LP"

### **5/Cachets**

Pour prep magistrales srtt en France  
+ Développement ds d'autres pays  
=ancêtre de la gélule

→ 2 cupules qui s'emboîtent l'une ds l'autre, constituées à partir de pain azyme



Pain azyne = mélange de farine et d'eau  
Ils ne peuvent contenir que des solides  
= Forme pharmaceutique pour prep magistrales  
Ces enveloppes ne sont pas stables au cours du temps → moisissures  
Il n'y a pas de conservateurs antimicrobiens

## 6/Gélules

### 1/ Notion générale

#### a) Définition

Ce sont des capsules constituées d'une enveloppe dure préfabriquée avec 2 parties cylindriques à fond hémisphérique  
Tête = coiffe  
Corps = Réservoir  
Elles s'emboîtent l'une ds l'autre  
La capacité est variable

#### b) Avantages /Inconvénients

Par rapport aux comprimés

##### ◆ Avantages :

- Formulation bcp + simple : 1 diluant + 1 PA → excipients de remplissage
  - Fabrication tjrs à sec
- Libé + facile des PA srnt si les formulations sont ssf de mélange pulvérulent  
→ ↑ Biodispo (2 à 4 min pour dissolution de la gélatine)
- Prep des gélules bien adaptée aux réalisations officinales

##### ◆ Inconvénients :

- Impossibilité d'adapter les posos
  - Compo de l'enveloppe (gélatine) → pb grave pour personnes âgées :  
Salivation insuffisante → gélule bloquée ds l'œsophage ou arrière gorge → mort par étouffement
- Coût de production industrielle + cher : + élevé que pour le comprimé  
Les enveloppes des gélules ne sont pas fab mais préfabriquées

#### c) Notion de biopharmacie

L.A.D.M.E : libé, absorption, distribution, métabolisme, élimination

- La gélule arrive dans l'estomac → ouverture de l'enveloppe par attaque du suc gastrique  
∃ Ramollissement de l'enveloppe → libé de PA

15 sec après absorption, la gélule est dans l'estomac où elle reste ~1H30 à 2H

La forme galénique se fait attaquer par le bol alim (pH=5.2), sucs gastriques à jeun (pH=1.2)  
→ Explosion de l'enveloppe : 2 à 4min

- Mouillabilité par le liquide gastrique → dispersion voire dissolution

- Absorption du PA : passage à travers les mb cellulaires  
Cela dépend de l'état physique du contenu de la gélule

.....  
.....  
.....

Phase de contact + importante donc attaque bcp + rapide

## 2/ Formulation

### a) Du contenant

- Gélatine : ori animale, obtenue par hydrolyse partielle acide ou basique du collagène animal  
On fait 1 extraction à partir de la peau ou des os des bovins et porcins
- L'enveloppe peut contenir des conservateurs, des matières colorantes, 1 opacifiant  
∃ 1 seul excipient pour opacifier : TiO<sub>2</sub> (oxyde de titane)

### b) Du contenu

= mélange pulvérulent, de poudre

Cela peut être aussi des granulés

∃ Des gélules pâteuses avec des mélanges semi solides et des gélules liquides qui ne renferment pas des liquides aqueux (incompatibilité avec la gélatine donc lipophiles)

## 3/ Préparation : 2 étapes

### a) Fabrication de l'enveloppe

Pas faite ds labo pharmaceutiques mais ds sociétés spécialisées (de la chimie fine)

Le fabricant le + important ds le monde est Capsugel (groupe Pfizer)

Industriellement, les enveloppes sont fabriquées par procédé au Trempé

On fait 1 solution de gélatine : gélatine + eau à chaud

On ajoute les opacifiants et les colorants

On trempe des moules cylindriques, arrondis à leurs extrémités, dans la solution

∃ Séchage dans un tunnel → les 2 parties sont ainsi obtenues

∃ Automate qui permet l'assemblage

### ≠tes prop :

- coiffe + courte que le corps
- le  $\emptyset$  interne de la coiffe =  $\emptyset$  ext du corps
- Coloration identique ou ≠te
- transparentes ou opaques

Système de fermeture : ∃ des rebords → lorsque la capsule est fermée, elle ne peut plus s'ouvrir → inviolabilité

Maintenant ∃ syst + performant : 2 petits point → ↑ l'invioabilité

Tailles : 000, 00, 0 el., 0, 1, 2, 3, 4, 5

Pour un mélange de poudre de densité = 1, on a les volumes correspondants :

Taille	Vol (ml)
000	1.37 (vétérinaires)
00	0.95

0 el.	0.78
0	0.68
1	0.50
2	0.37
3	0.30
4	0.21
5	0.13

La gélatine à usage pharmaceutique n'est pas porteuse de prion  
 On fait une hydrolyse partielle acide ou basique qui permet d'éliminer ces prions  
 ∃ des enveloppes qui ne sont pas à base de gélatine, à base de dérivés cellulosiques : HPMC  
 (hydroxy propyl méthyl cellulose)  
 → pour les compléments alimentaires ou nutraceutiques = Alicaments  
 Cela provient de la pulpe de l'arbre  
 ⇒ Gélules d'origine végétales

### **b) Remplissage des enveloppes**

→ Pratique officinale à l'aide de géluliers : appareil manuel ou semi automatique  
 Le remplissage industriel se fait à l'aide de Géluleuse : 2 trémis d'alimentation  
 - L'1 permet d'incorporer le mel actif  
 - Le 2<sup>ème</sup> dans lequel on introduit les enveloppes vides fermées  
 → Les 2 arrivent en même temps  
 les gélules sont ouvertes par une micro pompe, elles sont remplies avec le mel actif puis  
 fermées de manière sécurisée avant d'être éjectées

## **IV Contrôles**

### **1/ En cours de production**

→ Vérification de la régularité de la masse unitaire

### **2/ Sur le prod fini**

→ Test obligatoire que l'on devrait appliquer aux prep magistrales

#### ◆ Uniformité de masse

masse unitaire moyenne conforme aux spécifications de la pharmacopée

#### ◆ Uniformité de teneur

Pour les gélules très faiblement dosées en PA, on effectue test d'unif de teneur au lieu du test d'unif de masse

On dose PA ds gélules → dosage uniforme

#### ◆ Désagrégation

#### ◆ Qualité microbiologique

vérif du nbre de germes aérobies viables totaux (prep non stérile)

+ vérif de l'absence de germes pathogènes

- Salmonelles

- E. Coli

## V Utilisations

Formes pharmaceutiques très répandue

### 1/ Véhicule de nbreux PA

Antibio, anti infl...

Essentiellement pour adultes

Restriction pour enfants (difficultés à déglutir)

Et pour pers âgées (insuffisance salivaire)

### 2/ LA forme galé la + ut pour les essais cliniques

φ AMM →essais cliniques du PA qu'il soit commercialisé ssf de gélules ou ss autre forme

Ds gélules, on peut mettre :

Poudre

Granulés

Liquides

Granules + gélules

Granules + comprimés

→Remplissage

Labo Sandoz →étude sur l'influence de la couleur de l'enveloppe sur l'observance du trt

Ex : -mdt anti hypertenseur

Rouge →mauvaise obs

-mdt anti diarrhéique

Marron→mauvaise obs

-mdt neuroleptiques →couleur très importante

3/LA forme pharm pour véhiculer les mdt de phytothérapie (+ répandu que comprimés)

De + en + remplies de granulés

→μ granules sphériques →important ds forme LP

Avant enveloppes gastrorésistantes

Aujourd'hui enveloppe normale remplie de granulés gastrorésistants

# Les Capsules à enveloppes molles

## 1/ Notions générales

### Définition :

Elles se différencient des gélules par le fait que leur enveloppe soit unique, soudée et molle  
On encapsule le PA ds enveloppe et on le protège psq totalement des agents extérieurs :srtt  
O2 et lumière

### ♦ Avantages :

- Permet de véhiculer des PA avec goût désagréable  
Ces capsules s'avalent directement
- Permet de véhiculer PA liquide associés à des excipients liquides  
Aujourd'hui ∃ bcp + de capsules de liquide que de gélules de liq  
→bonne biodispo  
Libé PA rapide  
Enveloppe désagréger en 2 à 4 min  
Puis PA au contact du suc gastrique  
Si solution ou suspension →biodispo + rapide

## II Composition

Masse gélatineuse

Assoc de gélatine avec du glycérol (en proportion importante)

→aspect mou

tandis que les gélules sont srtt constituées de gélatine

Le contenu est uniquement liquide

De façon classique :2 types de formulation liquides :

- hydrophiles avec ne certaine qtité d'eau (max 10% sinon slubilisation de la gélatine)

- Lipophile (95% des cas)

véhicule prod lipidiques

→permet de solubiliser PA insoluble ds l'eau dans de l'huile (lécithine de soja) puis mel

lipophile actif incorporé ds capsule

⇒PA ds forme galé à libé psq immédiate

On ne fabrique pa de capsules molles à l'officine

⇒forme spécifique industrielle

fab ds labo spé avec équipement et savoir faire spécialisé

Masse gélatine  
(glycérine gélatine± colorants)

Contenu actif  
(solubilise PA lipophile ds mel d'huile)

||  
↓ Fusion  
Formation du ruban  
De l'enveloppe

||  
↓  
Stockage

Encapsulation  
Au cours d'une même et unique étape  
↓  
Séchage ds tambours }  
↓ } donne forme rigide  
Séchage en tunnel }  
↓  
Contrôles

### III Contrôles

#### 1/ En cours de production

-contrôle de la masse unitaire

#### 2/ Sur produit fini :

La pharmacopée exige un seul test :

◆ Désagrégation

Mais les capsules sont aussi soumises aux contrôles des formes monodoses

• Dosage PA

• Identification excipient

### IV Utilisation

◆ Cosmétologie (Loréal)

◆ Produits d'hygiène

◆ Dermocosmétique ou Dermo pharmacie (Pierre fabre)

revendique allégation de santé au niveau de la peau

renferme PA,

Possède AMM

→ Permet de véhiculer des PA lipophiles ds des formes destinées à l'admin orale

→ véhicule mélanges vitaminiques

CARENCYL® = complexe de vitamines lipo et hydrosolubles

Nifedipine ADALATE® antihypertenseur

PA très peu soluble ds H<sub>2</sub>O

◆ Usage gynécologique POLYGINAX®

◆ Pommades ophtalmiques STER-DEX®

tube de 5g multidoses → capsules monodoses