

# CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS

*D<sup>r</sup> CHIKH*

## **PLAN DU COURS:**

### **I- GÉNÉRALITÉ**

1. DÉFINITION
2. TYPES
3. ROLES
4. CRITÈRES DE QUALITÉ DES MATÉRIAUX ET ARTICLES D'EMBALLAGE

### **II- PRINCIPAUX MATÉRIAUX DE CONDITIONNEMENT**

1. LE VERRE
2. LES MATIÈRES PLASTIQUES:
  - LES MATIÈRES THERMOPLASTIQUES
  - LES MATIÈRES THERMODURCISSABLES
3. LES ÉLASTOMÈRES
4. MÉTAUX

### **III- ESSAIS GÉNÉRAUX DES MATÉRIAUX DE CONDITIONNEMENT**

1. IDENTIFICATION
2. ESSAIS MÉCANIQUES
3. ESSAIS DE PERMÉABILITÉ DES MATIÈRES PLASTIQUES
4. ESSAIS DE RÉSISTANCE CHIMIQUE
5. TRANSPARANCE
6. ESSAIS D'INNOCUITÉ
7. ESSAIS DE CONSERVATION.

# **I- GÉNÉRALITÉS:**

# 1- DÉFINITION:

## Le conditionnement:

❖ Ensemble des articles entourant la forme pharmaceutique depuis sa fabrication jusqu'à son utilisation= emballage.

❖ Opération complémentaire de mise en forme.



## 2 - TYPES

02 types, le plus souvent associé l'un à l'autre:

### ▪ LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE:

○ Élément en contact direct avec la forme pharmaceutique.  
Exemples: Blistères, ampoules, flacons..

### ▪ LE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE:

○ Élément contenant le conditionnement primaire .  
○ Sans contact direct avec la forme pharmaceutique.  
○ Le plus souvent constitué d'une boîte cartonnée.  
○ Renferme la notice et peut contenir des accessoires (cuillères ,  
compte goutte...)

## 3- RÔLES:

### □ RÔLE DE PROTECTION:

Protéger le médicament jusqu'au moment de l'utilisation contre:

❖ les agressions extérieures:

➤ Humidité,

➤ lumière ,

➤ air,

❖ Contaminations biologiques.

❖ Dommages physiques

❖ Contrefaçons

.

## □ RÔLE FONCTIONNEL:

- ✓ Faciliter l'emploi.
  - Seringue graduée en unité de masse corporelle
  - Calendrier .
  - Stylos injecteurs d'insuline .
- ✓ Intervenir dans son efficacité:
  - Masque naso- buccal
- ✓ Augmenter la sécurité de son utilisation.
  - « Conditionnement à sécurité enfant »( presser et tourner)
  - Dispositifs de fermeture inviolable.

## □ RÔLE D'IDENTIFICATION ET D'INFORMATION:

- ✓ Etiquetage : nom commercial ,DCI ,dosage ,voie d'administration, n lot, DDF,DDP...
- ✓ Notice: indications, effets indésirables, mode d'emploi, précautions à prendre



## **4 - CRITÈRES DE QUALITÉ DES MATÉRIAUX ET ARTICLES D'EMBEALLAGE:**

- Résistance physique suffisante.
- Peu encombrant que possible.
- Imperméabilité aux constituants du médicament.
- Imperméabilité aux agents extérieurs.
- Inertie chimique vis-à-vis du contenu.
- Innocuité absolue
- L'aptitude à se prêter aux divers traitements industriels (moulage à chaud, thermosoudage, ...).
- Le prix de revient doit être relativement bas.

# **II-PRINCIPAUX MATÉRIAUX DE CONDITIONNEMENT**

# 1- LE VERRE:

## + COMPOSITION CHIMIQUE:

### ➤ COMPOSANTS PRINCIPAUX :



Élément vitrifiant



Fondant



Stabilisant



### ➤ COMPOSANTS SECONDAIRES:

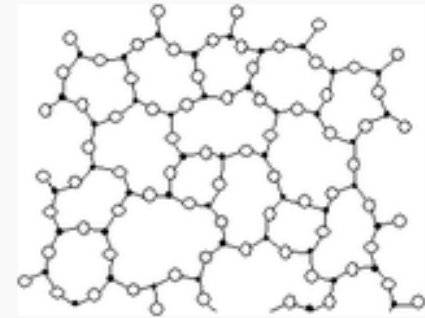
○ Donnent des propriétés particulières:

✓ **B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**: diminue le Coef de dilatation

✓ **K<sub>2</sub>O**: augmente l'éclat du verre

✓ **Des décolorants** : MnO<sub>2</sub>, oxyde de Cobalt ou de Nickel.

✓ **Des colorants** : Mn, Ni, Fer.



**Représentation  
bidimensionnelle de la silice  
vitreuse**

## PROPRIÉTÉS:

### ➤ PROPRIÉTÉS PHYSIQUES:

#### □ Fragilité :

Dépend essentiellement de l'épaisseur du verre et de son Coef de dilatation:

- Épaisseur  $\Rightarrow$  cassure .
- Coef de dilatation  $\Rightarrow$  cassure

#### □ Transparence:

- Permet d'apprécier la limpidité, les changements d'aspect et de couleur.
- PAs photosensibles  $\Rightarrow$  verre coloré.

## ➤ PROPRIÉTÉS CHIMIQUES:

❑ Produits organiques, substances sèches, formes semi-solides sont pratiquement sans action.

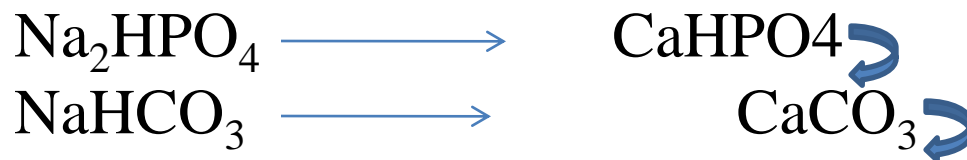
❑ Attaqué par les réactifs minéraux selon 02 phénomènes:

### ✓ Phénomènes d'échange d'ions :

Échange avec les ions liés à l'oxygène par des liaisons ioniques (Na, k, Ca....)

• libération d'alcalis => redoutables pour les PAs sensibles à l'action des alcalis (papavérine , adrénaline...)

•Précipitation de certains solutés :



### ✓ Phénomènes de destruction de la structure:

Rupture des liaisons Si -O (actions des solutions alcalines surtout).

## DIFFÉRENTS TYPES DE VERRE UTILISÉS EN PHARMACIE:

### ❖ NOTION DE RÉSISTANCE HYDROLYTIQUE:

« C'est la résistance offerte par le verre à la cession de substances minérales solubles dans l'eau, dans des conditions déterminées de contact entre la surface intérieure du récipient ou les grains de verre et l'eau. »

Cette résistance hydrolytique est évaluée par le titrage de l'alcalinité relarguée.

Selon cette résistance on distingue 04 classes de verre:  
I.II.III.IV

## ✓ LES VERRES DE CLASSE I:

- Verres neutres dans la masse représentés par des verres borosilicatés.
- Résistance hydrolytique élevée.
- Teneur en alcalis faibles (< 10 %)
- Teneurs relativement élevées en :
  - Anhydride borique ( 5-12%).
  - Alumine :3-6 %.
- **Utilisations**: récipients pour la plupart des préparations aqueuses pour usage parentéral ou non

## ✓ VERRES DE CLASSE II:

○ Verres calcosodique traités en surface en vue d'augmenter leur résistance hydrolytique.

### ○ Principe:

Éliminer les ions alcalins de la surface => reste une couche de silice à la surface.

### ○ Exemples :

• Traitement à chaud en présence de chlorure de vinyle

### • Utilisations:

• préparations aqueuses acides et neutres pour usage parentérale ou non.



### ✓ Verres de classe III :

- Verre calcosodique de résistance hydrolytique moyenne.
- **Utilisations:**
  - Préparations en véhicule non aqueux pour usage parentéral.
  - Poudres pour usage parentéral.
  - Préparations pour usage non parentéral.

### ✓ Verres de classe IV :

- Verre calcosodique de faible résistance hydrolytique.
- **Utilisations:**
  - Préparations solides (comprimés, gélules, granulés...)
  - Certaines préparations liquides ou semi solides pour usage non parentéral.

### **Remarque:**

- Sauf les récipients de verre de classe I sont réutilisables .

## 2-LES MATIÈRES PLASTIQUES :

### STRUCTURE ET COMPOSITION:

- Macromolécules de nature organique ayant un poids moléculaire élevé , formés de long chaines de monomères.
- Préparées par polymérisation ou polycondensation.

#### □ Polymérisation :

- Juxtaposition de molécules identiques possédant des doubles ou des triples liaisons, sans élimination.
- **Ex:** polyéthylène (PE) .
- Si monomères différents => *copolymérisation*.

#### □ Polycondensation:

succession de différentes réactions chimiques entre deux types de m° bi fonctionnelles ou entre deux fonctions d'une même m°.

**Ex :** Diacide + diamine  $\longrightarrow$  polyamides

## **ADDITIFS DES MATIERES PLASTIQUES:**

### **Plastifiants:**

- Ex: esters de l'acide phtalique; les esters citriques.

### **Stabilisants:**

- Protection contre les agressions thermique.
- Ex: huile de soja époxydée; stéarate de Zn

### **Antioxydants:**

- Dérivés phénoliques

### **Lubrifiants:**

- Faciliter l'usinage des matières plastiques en poudre et le démoulage des articles finis
- Ex: sels d'acide gras; huiles minérales et végétales; cires

### **□ Absorbants du R<sup>t</sup> UV:**

- Ex: Dérivés de benzophénone.

### **□ Substances de charge:**

- Diminuer le prix de revient
- Augmenter leur résistances aux sollicitations mécaniques.
- Ex: silice; poudre d'Al; cellulose.

### **□ Pigments et colorants:**

#### **□ Agents fongicides:**

- Ex: acide sorbique.

#### **□ Agents antistatiques:**

- Empêcher l'apparition de charge électriques sous l'effet de frottement => empêcher les poussières de se coller.
- Ex: tensioactifs.

# PRINCIPALES MATIÈRES PLASTIQUES UTILISÉES :

## ➤ MATIÈRES THERMOPLASTIQUES:

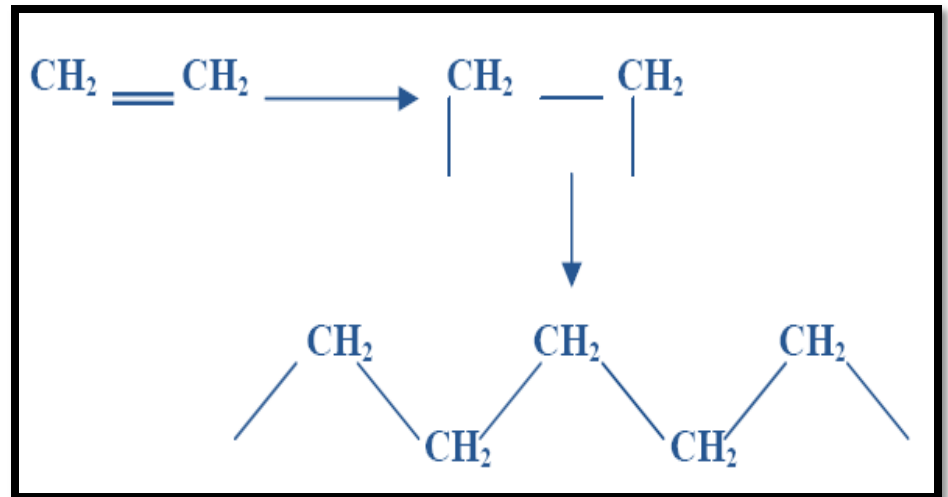
### ❑ Polyéthylène(PE)

- Polymère de l'éthylène.
- Deux types sont distingués:
  - ◆ Basse densité (BDPE):  
Sensible à des  $T^{\circ} > 80^{\circ}\text{C}$ .
  - ◆ Haute densité (HDPE):  
Sensible à des  $T^{\circ} > 115^{\circ}\text{C}$ .

### ▪ Utilisations:

Le plus utilisée dans l'emballage.

- ✓ Flacons à paroi souple.
- ✓ Récipients rigides.
- ✓ Tubes pour comprimés et pour pommades.
- ✓ Moules emballage pour suppositoires.
- ✓ Seringues et ampoules auto injectables.



## □ Polypropylène: (PP)

- Obtenu par polymérisation du propylène.
- Résiste jusqu'à 150 °C => stérilisable par la chaleur humide.
- Utilisations:
  - ✓ le plus utilisé pour les seringues , flacons (sérum)
  - ✓ Film d'emballages en complexe pour stérilisation (PP/PA)

## □ Le polychlorure de vinyle (PVC) :

- Obtenu par polymérisation du chlorure de vinyle :  $\text{CH}_2 = \text{CH Cl}$
- Rigide souvent additionné de plastifiants.
- Peu perméable à la vapeur d'eau.
- Résiste aux :acides concentrés, bases, alcools , graisses, huiles et de nombreux solvants organiques
- Gonfle au contact des hydrocarbures aromatiques
- Dissous par les esters et les cétones.

### ▪ Utilisations:

- ✓ Réalisation de tube ,sachets, boites et flacons, blisters,
- ✓ poches à sang et pour perfusion,

### ▪ Remarque:

PVDC : poly chlorure de vinylidène  $n ( \text{CH}_2 = \text{CCl}_2 )$  :  
particulièrement peu perméables aux gaz et à la vapeur d'eau.

## □ Polystyrène:

- Obtenu par polymérisation du styrène  $C_6H_5-CH=CH_2$ .
- Cout faible.
- Non stérilisable.
- Fragile.

## Utilisations:

boites , tubes rigides et flacons.

## Remarque:

- La copolymérisation de ce matériau donne des polystyrènes - choc et polystyrène – chaleur.



## ❑ Polyamides:

- Résultent de la polycondensation soit:
  - ✓ D'un diacide avec une diamine (nylon)
  - ✓ D'un acide aminé
  - ✓ D'un lactame

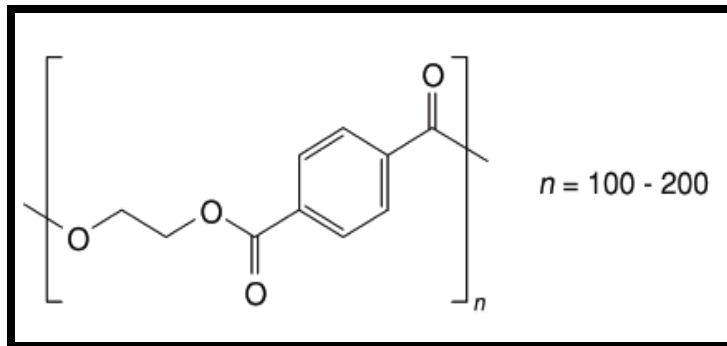
## Propriétés:

- ✓ Bonnes propriétés mécaniques
- ✓ Bonne résistance thermique
- ✓ Imperméables aux odeur et aux gaz.
- ✓ Permettent le conditionnement sous vide.

## ❖ POLYMÈRES DIVERS:

### ❑ Poly téréphtalate d'éthylène (PET):

- Utilisé pour la fabrication de flacons pour les formes liquides non parentérales.



### ❑ Polycarbonate:

Fabrication des seringues , flacons à plasma, biberons incassables.

### ❑ Poly tétrafluoroéthylène (PTFE) ou téflon:

Conditionnement du sang et pour les cathéter.

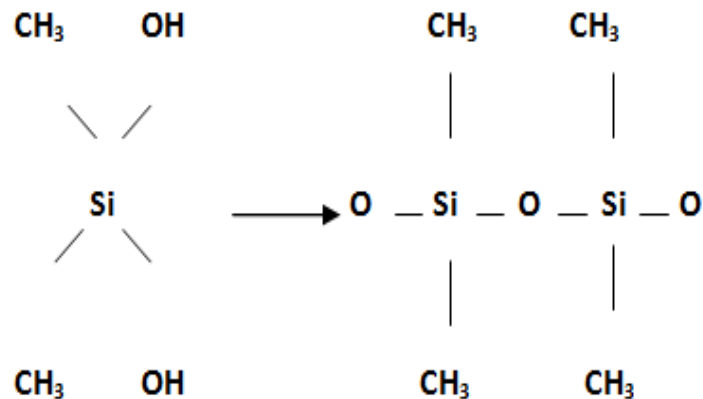


## □ Dérivés cellulosiques:

- Cellophane, nitrocellulose, et l'acétate de cellulose.
- Utilisés surtout sous forme de films d'emballage, suremballage et fardelage.

## □ Silicones:

- Obtenus par polycondensation d'un monomère, le silane – diol,
- Sont utilisées surtout pour le bouchage : résistent à l'oxydation, stables thermiquement, hydrofuges.
- Siliconnage des récipients de verre.



## ➤ MATIÈRES THERMODURCISSABLES:

### ☐ Phénoplastes:

Polycondensation des phénols et des aldéhydes.

### ☐ Aminoplastes:

Polycondensations d'aldéhydes et d'amines.

Accessoires d'emballage pour le bouchage.

### ☐ Polyesters:

- Action des diacides sur des polyalcools

- Bonne résistance chimique et mécanique => Revêtement protecteurs.

## 3-ELASTOMÈRES: (CAOUTCHOUCS)

○ Composés organiques de structure macromoléculaire caractérisés par un haut degré d'élasticité.

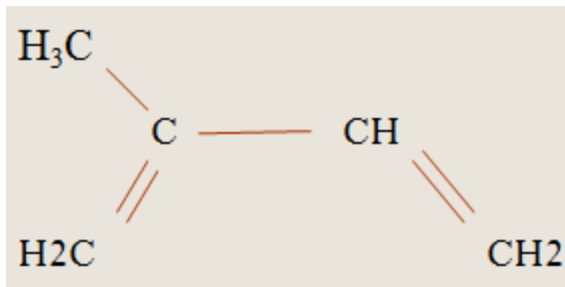
○ Utilisés pour la confection des dispositifs de bouchage ,tétines, pistons obturateurs de seringues...

○ 03 types:

### ❖ Caoutchouc naturel:

○ Extrait du latex de certaines espèces végétales ( hévéas ,ficus )

○ Formé d'unités d'isoprène polymérisées.



Isoprène

## ❖ Caoutchoucs synthétiques:

plus résistants au vieillissement

Plus imperméables aux gaz et à la vapeur d'eau

Ex: caoutchouc de butyle ,chlorobutyle et nitrile

## ❖ Caoutchouc de silicones:

✓ polymères diméthylsiloxane

✓ Stable à la chaleur et au froid

✓ Hydrophobe

✓ Perméable aux gaz et à la vapeur d'eau

## 4 - MÉTAUX:

### Aluminium:

- Le métal le plus utilisé dans les emballages.
- Ils possèdent les qualités suivantes:
  - ✓ Légèreté.
  - ✓ Résistance relativement satisfaisante à l'oxydation.
  - ✓ Étanchéité aux odeurs et aux gaz.
  - ✓ Opacité.

### Utilisation:

- ✓ Conditionnements pressurisés.
- ✓ Seul ou en complexe sous forme de blistères pour les formes orales solides.
- ✓ Moules pour suppositoires.

### Autres métaux:

- ✓ Peu utilisé.
- ✓ Étain, plomb, acier inoxydable.

# **III- ESSAIS GÉNÉRAUX DES MATÉRIAUX DE CONDITIONNEMENT**



## 1- IDENTIFICATION:

- L'identification des constituants des matières plastiques et élastomères est complexe.
- Le dosage et l'identification des éléments minéraux se font après calcination.
- Identification des Adjuvants organiques:
  - Effectuée sur des extraits avec de l'eau pure, acide ou alcaline ou avec des solvants organiques par **spectrographie** ( UV , IR) ou par **chromatographie**.

## 2- ESSAIS MÉCANIQUES:

### ➤ OBJECTIF:

- vérifier que le conditionnement est apte à protéger le médicament .

#### A` titre d'exemple:

- Des essais de traction et d'allongement
- Des essais de résistance au déchirement, à l'éclatement, aux chocs, à l'écrasement.
- Essai de dureté.
- Essai de perçage pour les fermetures des préparations injectables.

### 3- ESSAIS DE PERMÉABILITÉ DES MATIÈRES PLASTIQUES:

#### □ Perméabilité à la vapeur d'eau:

##### •Méthode gravimétrique:

Mesure du poids du récipient avant et après exposition à un atmosphère humide.

##### ❖ Cas d'un récipient:

Mettre dans le récipient à tester un produit avide d'eau ( gel de silice,  $\text{CaCl}_2$ )

##### ❖ Cas d'un film:

Mettre le  $\text{CaCl}_2$  dans une capsule d'Al.

Placé le film à étudier sur la capsule en assurant son étanchéité par un joint de cire.

□ **Perméabilité aux gaz ( O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, air):**

- Mesure de la différence de pression à l'aide d'un manomètre.

□ **Perméabilité aux principes volatils**:(solvants, essences...):

- Détermination de perte de poids en fonction du temps du récipient dans lequel ont été placées les substances volatiles.

□ **Perméabilité aux liquides** :

- Perte de masse après avoir fait subir au contenant et à son contenu des variations de pression

## 4 -ESSAIS DE RÉSISTANCE CHIMIQUES:

### □ Objectif:

- Prévoir la tendance des matériaux de conditionnement à donner lieu à des phénomènes de décharge .

### □ Principe:

- Mettre un liquide (eau , solvants) en contact direct avec le récipient à étudier à T° donnée puis analyser le liquide en vue de mettre en évidence d'éventuelles substances passées en solution.

## **5- TRANSPARENCE:**

### **□ Objectif:**

Vérifier que la transparence du matériau permet le contrôle de limpidité ou bien au contraire s'assurer qu'il protège le produit contre les radiations lumineuses (cas des récipients colorés).

### **□ Exemple: transmission de la lumière pour les récipients de verre coloré:**

- Essai réalisé sur des fragments de récipients brisés.
- Mesure de transmittance dans la région spectrale [290- 450] nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

## **6- ESSAIS D'INNOCUITÉ:**

- ❑ Essai de tolérance locale.
- ❑ Essai de cytotoxicité: sur cultures des cellules fibroblastiques.

## **7- ESSAIS DE CONSERVATION (STABILITÉ):**

- Exposer le médicament sous son emballage prévu pour sa commercialisation à des conditions climatiques variées et vérifier que sa qualité est conservée.

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**