



CONDITIONNEMENT DES MÉDICAMENTS

Dr MAIGA Hamma

Tel: 76388616

Objectifs pédagogiques

A la fin de ce chapitre, vous devriez être capable:

- De décrire les différents récipients pour usage pharmaceutique et leurs caractéristiques;
- De décrire les caractéristiques des principaux matériaux de conditionnement;
- De citer les principaux contrôles effectués sur les conditionnements;
- D'expliquer en quoi le conditionnement peut améliorer l'efficacité d'un médicament;
- D'expliquer par quels moyen il est possible de sécuriser un médicament par son conditionnement
- D'expliquer comment le conditionnement peut permettre de lutter contre la contrefaçon;
- D'expliquer comment peut être assurée la traçabilité du médicament à travers son conditionnement.

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. TRANSPARENCE
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:

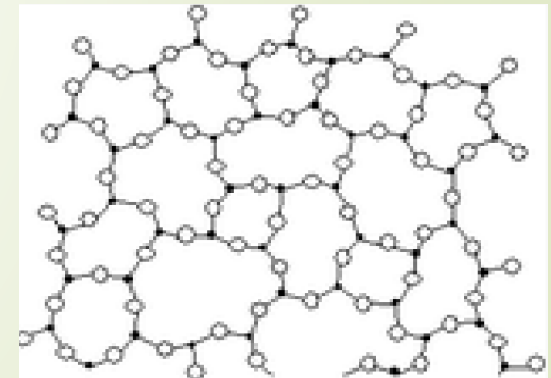
COMPOSITION CHIMIQUE:

➤ COMPOSANTS PRINCIPAUX :

$(\text{Si O}_2)_m$	$(\text{Na}_2\text{O})_n$	$(\text{Ca O})_p$
↑	↑	↑
Élément vitrifiant	Fondant	Stabilisant

➤ COMPOSANTS SECONDAIRES:

- Donnent des propriétés particulières:
 - ✓ **B₂O₃**: diminue le Coef de dilatation
 - ✓ **K₂O**: augmente l'éclat du verre
 - ✓ **Des décolorants** : MnO₂, 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 => cassure .
- Coef de dilatation => cassure

☐ **Transparence:**

- Permet d'apprécier la limpidité, les changements d'aspect et de couleur.
- PAs photosensibles => 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.

NB: Seule 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 Rt 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:

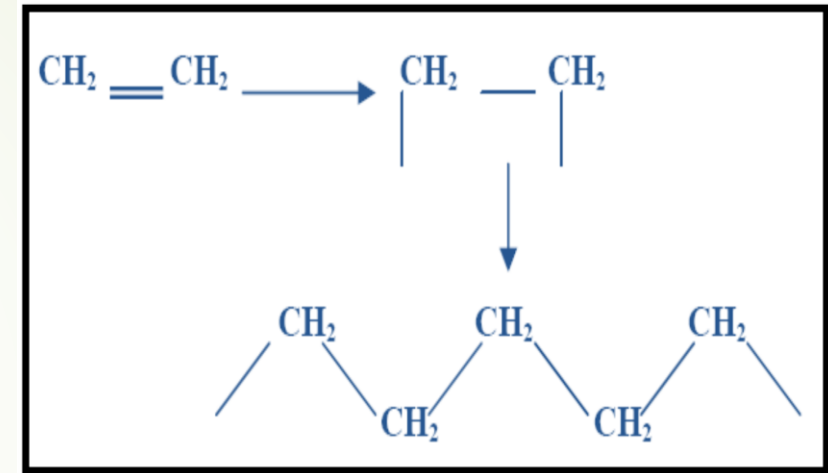
Basse densité (BDPE): Sensible à des $T^{\circ} > 80^{\circ}\text{C}$.

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

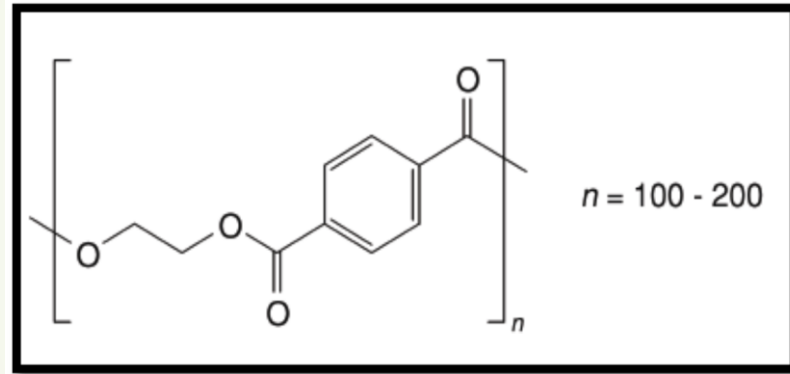
Propriétés:

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

❖ POLYMÈRES DIVERS:

❑ Poly téréphthalate 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.

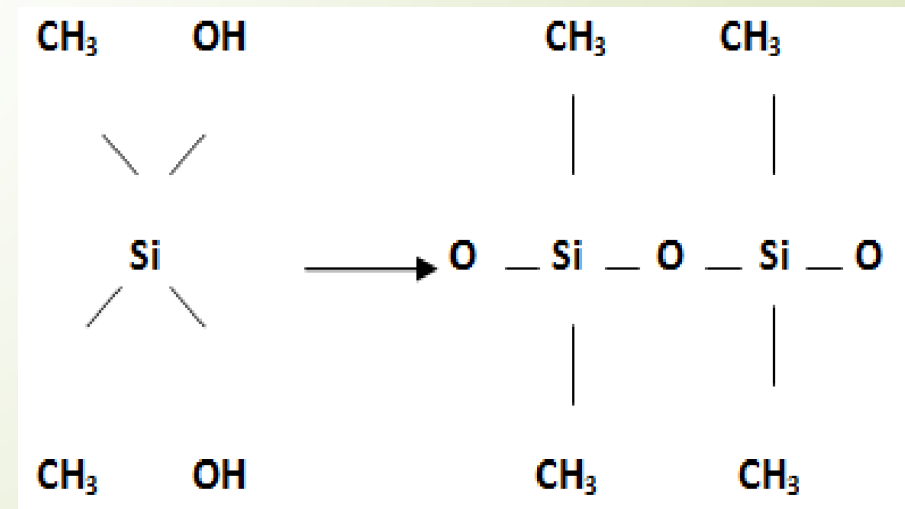


□ Dérivés cellulosiques:

- 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.

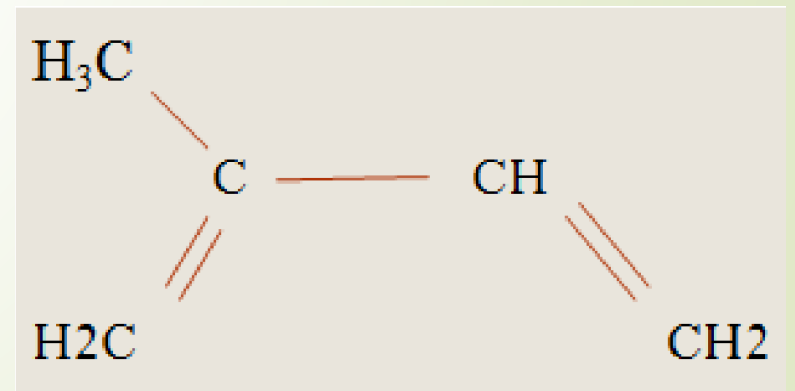
☐ Polyesters:

- 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, CaCl_2)

❖Cas d'un film:

Mettre le 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 (O₂, CO₂, 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**