

**THÈSE**  
**pour le**  
**DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**Benoît CASSARD**

-----

*Présentée et soutenue publiquement le 21 juin 2019*

**Contribution à l'histoire de la pharmacie en  
France : Naissance et évolution des principales  
formes galéniques orales sèches**

**Président :** M. Yves-François POUCHUS, Professeur de Botanique et Mycologie

**Membres du jury :** Mme Aurélie BILLON-CHABAUD, Maître de conférences en Pharmacie galénique  
Mme Fabienne CORCELLE, Docteur en Pharmacie

## REMERCIEMENTS

**Au Professeur Yves-François POUCHUS, Président du Jury,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

**Au Docteur Aurélie BILLON-CHABAUD, Directeur de Thèse,**

Je vous remercie de m'avoir accompagné au cours de ce travail et de la réactivité dont vous avez fait preuve à chacune de mes sollicitations.

**Au Docteur Fabienne CORCELLE, Pharmacien d'officine,**

Je vous remercie, toi et Benjamin de m'avoir accueilli au sein de votre officine pour chacun de mes stages. Vous tenez une place importante dans l'obtention de ce diplôme. Je te remercie d'avoir accepté d'être membre du jury.

**A mes parents, Anne-Marie et Christophe,** pour le soutien total, moral comme financier, tout au long de mes études.

**A Marion,** pour m'avoir soutenu et aidé dans mes révisions sur les six dernières années, mais surtout pour ce que tu m'apportes au quotidien et pour le cadeau qui pointera le bout de son nez en novembre.

**A mes grands-parents, Jacqueline et Joël,** pour m'avoir hébergé et soutenu pendant mes deux premières années.

**A mes grands-parents, Marcelle et Jean,** pour le soutien durant toutes ces années.

**A mon premier binôme, Jacquelin,** avec qui j'ai découvert la dure réalité des travaux pratiques et pour tous les autres moments passés ensemble.

**A mon second binôme, Mathias,** pour nos fous rires incroyables. J'espère que cela continuera encore longtemps et que nous appliquerons ce fameux « changement dans la continuité ».

**Aux autres membres de l'Equipe, Damien, Alexis, Verger le bro, Pierre, Edouard, Pierre-Alexis et Bertrand.** Ecrire un mot pour chacun d'entre vous me prendrait trop de pages mais sachez que votre amitié compte beaucoup pour moi et je vous remercie pour tous les moments inoubliables passés mais aussi pour ceux qui sont à venir.

**Aux « Clébards », Alexis, Ludovic, Thomas, Marc, Simon et Hugo,** pour tous les moments de rires et de convivialités passés avec vous.

## Table des matières

Liste des figures.....	4
Introduction.....	7
I.La pilule .....	9
A.Histoire de la pilule .....	9
B.Fabrication des pilules.....	11
II.Les pastilles et tablettes .....	14
A.La fabrication officinale.....	14
1.Les tablettes .....	14
2.Les pastilles.....	15
B.La fabrication industrielle.....	15
III.La capsule molle .....	18
A.Histoire de la capsule molle .....	18
B.La production industrielle de nos jours.....	23
1.Composition de l’enveloppe .....	23
2.Composition du contenu .....	23
3.Les procédés de fabrication .....	24
IV.Les gélules .....	28
A.Histoire du développement des gélules .....	28
B.La production industrielle de nos jours.....	29
1.Production des deux parties de la gélule .....	30
2.Remplissage des gélules.....	31
V.Les cachets .....	35
A.Sa création.....	36
B.La fabrication des cachets.....	42
1.Appareillage manuel.....	42
2.Appareillage automatique.....	46
VI.Les comprimés .....	50
A.L’histoire du comprimé .....	50
1.Les premiers pas.....	50
2.L’arrivée du comprimé en France.....	52
B.La fabrication du comprimé .....	57
1.Evolution de la formulation.....	57
2.Les différents types de comprimés .....	60
3.Les machines de production.....	64
4.Les étapes de production d’un comprimé .....	67

VII. Les lyophilisats oraux .....	70
A. L'histoire d'une technique .....	70
B. La technique de lyophilisation .....	71
1. La congélation .....	72
2. La sublimation .....	73
3. Dessiccation secondaire.....	73
C. La lyophilisation dans l'industrie pharmaceutique .....	73
VIII. Conclusion.....	75
IX. Bibliographie .....	77

## Liste des figures

Figure 1 : Portrait de Nicolas Lémery.....	9
Figure 2 : Portrait d'Antoine Baumé.....	12
Figure 3 : Pilulier permettant la fabrication de plusieurs pilules à la fois.....	12
Figure 4 : Mélangeur à melon Frogerais.....	15
Figure 5 :Atelier de fabrication de pastilles équipé d'un mélangeur à melon et d'une pastilleuse Derriey.....	16
Figure 6 : Publicité pour les capsules de Mothes au baume de copahu.....	19
Figure 7 : Schéma du dispositif utilisé par Mothes pour la fabrication de ses capsules molles.....	19
Figure 8 : Catalogue de la pharmacie centrale de France, 1877 .....	20
Figure 9 : Capsulateur de Viel .....	21
Figure 10 : Publicité pour les capsules Thévenot dans le catalogue de la Pharmacie Centrale de France.....	22
Figure 11 : Schéma du procédé de Globex.....	25
Figure 12 : Schéma explicatif du procédé par injection .....	26
Figure 13 : Photo de la coiffe et du corps d'une gélule.....	28
Figure 14 : Dessin représentant le remplissage par une vis sans fin.....	32

Figure 15 : Schéma du remplissage d'une gélule par compresso-doseur.....	33
Figure 16 : Schéma du remplissage d'une gélule par disque doseur.....	34
Figure 17 : Publicité pour les cachets Digne.....	35
Figure 18 : Portrait de Stanislas Limousin gravé par Maurice Vallette, 1879.....	36
Figure 19 : Extrait de la gazette médicale de Lyon, 1853 .....	38
Figure 20 : Photo d'un cacheteur Limousin.....	39
Figure 21 : Extrait du Bulletin de l'Académie de Médecine, 1873 .....	40
Figure 22 : Publicité pour les cahcets Atophan-Cruet.....	41
Figure 23 : Boîte de cachets Kalmine en métal.....	41
Figure 24 : Boite de cachets Gripin® .....	42
Figure 25 : Presse à disques mobiles.....	43
Figure 26 : Planchettes garnies de rondelles.....	43
Figure 27 : Mouilleurs.....	43
Figure 28 : Boîte contenant du feutre imbibé d'eau.....	44
Figure 29 : Cacheteur Limousin complet.....	44
Figure 30 : Utilisation de l'entonnoir pour remplir les cupules.....	45
Figure 31 : Humectation des bords de la cupule.....	46
Figure 32 : Fermeture du cachet.....	46

Figure 33 : Représentation de la machine de M. Oudet.....	47
Figure 34 : Modèle DH pour cachets scellés.....	48
Figure 35 : Laboratoire Métadier à Tours, 1955.....	48
Figure 36 : Portrait de William Brockedon par Charles Turner,1835.....	50
Figure 37 : Appareillage de Brockedon pour comprimer les poudres.....	51
Figure 38 : Photo de la couverture du premier Vidal de 1914 .....	52
Figure 39 : Photo de Victor Masson.....	53
Figure 40 : Journal de Pharmacie et de Chimie, tome 13, 1901 .....	55
Figure 41 : Exemple de comprimé multicouche avec des comprimés de Madopar-DR.....	62
Figure 42 : Schéma explicatif du comprimé osmotique.....	63
Figure 43 : Presse "Simplex" de Fritz Kilian, 1895 .....	64
Figure 44 : Schéma de principe de fonctionnement des machines alternatives.....	65
Figure 45 : Schéma du principe de fonctionnement d'une machine rotative.....	67
Figure 46 : Dessin du dispositif de dessiccation de MM. d'Arsonval et Bordas.....	70
Figure 47 : Diagramme de phase de l'eau.....	72

## Introduction

Le pharmacien d'officine délivre chaque jour des médicaments de formes galéniques différentes adaptées à chacune des voies d'administration.

A l'origine du mot « galénique », on trouve un célèbre médecin grec de l'Antiquité : Claude Galien. Il est, avec Hippocrate, un des fondateurs des grands principes de la médecine du Moyen-Age. Ils sont les pères de ce que nous pourrions appeler notre « médecine traditionnelle européenne ». En médecine, le nom d'Hippocrate est resté très présent, notamment avec le fameux serment d'Hippocrate prononcé par tous les médecins en fin de cursus, mais c'est la pharmacie qui s'est emparée du nom de Galien, avec entre autres, par analogie, le serment de Galien. Durant toute la période du Moyen-Age, c'est une médecine dite galéniste qui est pratiquée dans toute l'Europe. C'est au cours du XVII<sup>ème</sup> et du XVIII<sup>ème</sup> siècles que des changements vont s'opérer dans l'approche de la pratique de la médecine et que va naître notre médecine moderne. Paracelse va opposer médecine galéniste et médecine « iatrochimique ». C'est à cette époque que notre médecine moderne est née. Avec ces changements opérés dans l'approche de la médecine, la préparation des médicaments a aussi évolué. Ainsi, dans sa *Pharmacopée universelle*, Nicolas Lémery explique que « la pharmacie galénique est celle qui se contente de simple mélange, sans se mettre en peine de chercher les substances dont chacune des drogues est naturellement composée. La pharmacie chymique est celle qui fait l'analyse des corps naturels, afin de pouvoir séparer les substances inutiles et d'en faire des remèdes plus exaltés et plus essentiels. » [1]

Cette pensée subsistera pendant tout le XVII<sup>ème</sup> et le XVIII<sup>ème</sup> siècle. Elle sera cependant rejetée par différents auteurs. Par exemple, Urbain de Vandenesse, médecin français, confond dans sa définition de la pharmacie les deux disciplines dans un article dédié à l'*Encyclopédie ou Dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers* de Diderot et D'Alembert. Il se justifie auprès du lecteur : « nous avons confondu la pharmacie, appelée vulgairement galénique, avec celle que l'on appeloit chimique [...] Nous l'avons fait parce que cette division est mal entendue, car les décoctions, les infusions, la cuite des emplâtres, celle des syrops, qui appartiennent à la pharmacie, appelée Galénique, sont des opérations tout aussi chimiques, que la distillation des esprits, que les préparations des régules, etc [...] que l'on renvoyoit à la pharmacie chimique. » [2]

Antoine Baumé quant à lui parle plutôt de pharmacie théorique et de pharmacie pratique. [3]

Les chimistes vont commencer à isoler les « principes immédiats » des drogues utilisées à cette époque et les médicaments vont alors être séparés en deux catégories. On va trouver les médicaments chimiques, définis selon les critères émergents de la chimie, et les médicaments galéniques, regroupant toutes les préparations effectuées selon l'art et la science du pharmacien. Par extension, les qualificatifs « chimique » et « galénique » vont caractériser deux domaines de la pharmacie avec d'un côté la pharmacie galénique, s'appliquant à la préparation et la conservation des médicaments, et la pharmacie chimique, dévolue à l'étude des éléments et des composés chimiques utilisés en thérapeutique. La 2<sup>ème</sup> édition du *Codex* de 1837 fait la distinction entre les préparations chimiques et les préparations galéniques, conduisant à la notion de forme galénique.

Aujourd'hui, la pharmacie galénique désigne la partie de la pharmacie chargée de la conception, l'élaboration, la fabrication et le conditionnement des formes pharmaceutiques.

Les différentes formes galéniques existantes ou qui ont existé sont parfois le fruit du hasard, parfois le résultat de longues recherches mais elles ont toutes été créées dans le seul but d'améliorer la prise des médicaments.

Ce travail s'intéresse donc à la façon dont les formes galéniques furent inventées et développées et la manière dont elles ont évolué jusqu'à notre époque.

Afin de limiter le sujet d'étude, ce travail se concentrera sur les formes orales sèches tout simplement parce que la voie orale, par sa simplicité et sa praticité est la voie d'administration aujourd'hui la plus utilisée.

Les formes sèches au sein de cette voie sont les plus délivrées en pharmacie et elles sont l'image même du médicament dans notre société. Il suffit de parler de médicament pour que l'image d'un comprimé nous apparaisse presque immédiatement en tête. D'ailleurs, le comprimé est la forme la plus présente dans nos officines et c'est pourtant une des formes les plus récentes. Les formes galéniques seront exposées au fur et à mesure de leur apparition dans l'histoire.

Le point de départ de notre voyage historique se fera avec la première forme orale sèche connue : la pilule.

## I. La pilule

C'est une des formes galéniques les plus anciennes, déjà utilisée dans la médecine égyptienne et hindoue par exemple, mais qui a totalement disparu de nos pharmacies françaises depuis maintenant quelques années.

Le terme de « pilule » vient du latin *pilula* (boulette) diminutif de *pila* (balle, boule).

De nos jours le mot « pilule » désigne un traitement hormonal contraceptif pris par voie orale. En réalité ces pilules contraceptives sont de simples comprimés.

### A. Histoire de la pilule

La pilule est une forme orale solide. Elle est en fait l'évolution des électuaires qui étaient des formes pâteuses composées de poudres végétales mélangées à du miel. La thériaque, par exemple, était un électuaire. Le nombre de composants entrant dans une formule de préparation de pilule pouvait être grand mais, vers la fin du XVII<sup>ème</sup> et au début du XVIII<sup>ème</sup> siècle, leur nombre sera réduit sous l'influence de chimistes tel que Nicolas Lémery.



Figure 1 Portrait de Nicolas Lémery [4]

Une pilule faisait généralement entre 100 et 300mg. Les plus petites pouvaient atteindre entre 30 et 60mg et étaient appelées granulés, les plus grosses, qui pouvaient parfois peser plus de 500mg, s'appelaient des bols et étaient plutôt réservées à l'usage vétérinaire.

C'est à partir du XVII<sup>ème</sup> siècle que la pilule gagne du terrain au détriment des formes orales semi-liquides, comme les électuaires. En effet, leur conservation était bien meilleure que ces derniers et leur transport était plus simple.

Dans la cinquième édition de sa *Pharmacopée universelle* publiée en 1763, Nicolas Lemery évoque deux raisons pour lesquelles la forme pilule fut inventée. [1]

Il indique tout d'abord qu'elles permettent de « faire prendre facilement plusieurs remèdes qui seroient insupportables au goût [...] ou qui s'attacheroient aux dents et les pourroient ébranler ».

En second point il nous parle de la pharmacocinétique de la forme pilule en écrivant : « le remède étant pris sec demeure davantage dans les viscères, et qu'il ait plus de temps pour communiquer sa vertu aux parties éloignées, comme aux jointures ou à la tête ».

En 1833, on pouvait compter près de quatre-vingts recettes de pilules dans la septième édition du *Formulaire Magistral* de Charles-Louis Cadet de Gassicourt. A l'époque, à l'exception des tablettes qui se désagrègent dans la cavité buccale, la pilule constitue la seule forme orale solide. [5]

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, les spécialités pharmaceutiques se développent. Elles sont produites en grande quantité et les pharmaciens ne sont plus que distributeurs de celles-ci. Pour répondre aux demandes, certains pharmaciens font construire des usines et des machines sont créées dans le but d'augmenter le rendement de production. Certaines spécialités sont présentées sous forme de pilule mais son procédé de fabrication n'est pas aussi rentable que celui d'autres formes galéniques et sa conservation est loin de satisfaire aux contraintes de la vente de spécialités. Dans le même siècle arrivera le comprimé qui sera bien plus facile à produire à grande échelle et dont la conservation sera bien plus grande. Les industriels se

tourneront alors vers cette forme même si, comme nous le verrons plus tard, le comprimé mettra du temps avant de s'imposer en France.

Dans le *Codex medicamentarius* de 1884, on ne compte déjà plus que 25 recettes de pilules.  
[6]

Cependant, certaines spécialités sous forme pilule ont subsisté jusque dans les années 2000. On pouvait encore trouver en 2014 les pilules enrobées de Trinitrine simple Laleuf.

## B. Fabrication des pilules

Leur fabrication consiste à mélanger une ou des poudres végétales, animales ou minérales incorporées dans un excipient plus ou moins épais, comme la glycérine, la gomme adragante, la gomme arabique pulvérisée, la poudre de réglisse ou encore du miel, jusqu'à obtenir une masse pilulaire ayant la consistance d'une pâte ferme. Une fois que la composition obtenue est parfaitement homogène et qu'elle n'adhère plus aux doigts ni au mortier, la masse pilulaire peut être aplatie et conservée sous forme cylindrique appelée magdaléon, ou elle peut être directement divisée en pilules. Ces mêmes pilules étaient conservées dans des piluliers souvent faits d'étain et afin que les pilules n'adhèrent pas entre elles, elles étaient recouvertes soit d'une poudre (réglisse, lycopode, talc ou encore graphite) soit de feuille d'or ou d'argent. Ces dernières avaient comme avantage de rendre plus agréable la prise de pilules de certaines drogues au goût très fort. On tire de cette pratique une expression bien connue dans la langue française : « dorer la pilule » ou « se faire dorer la pilule », qui signifie enjoliver les choses afin de duper quelqu'un. On peut aussi constater que la technique d'enrobage réalisée sur les comprimés de nos jours est une technique ancienne qui se faisait déjà sur des pilules.

Le mot de pilulier était associé au XVII<sup>ème</sup> siècle au contenant permettant de conserver la masse pilulaire. Ce mot sert ensuite à désigner les différents appareils mis au point pour former les pilules (figure3). Et de nos jours le pilulier est synonyme de semainier, boîte servant à préparer en avance les traitements de personnes polymédicamentées. Dans le reste de l'écrit ce mot fera référence aux appareils de fabrication.

Avant l'invention des piluliers, les pilules étaient roulées une par une à la main.

Antoine Baumé (figure 2), dans la septième édition de son livre *Eléments de pharmacie théorique et pratique* paru en 1773, nous explique que les allemands préfèrent la prise de pilules plus petites et en plus grand nombre car « ils trouvent avantageux de les prendre ainsi très petites parce qu'elles présentent beaucoup de surface, se délayent facilement dans l'estomac, et produisent promptement leurs effets. ». Afin de gagner du temps en préparation, ils ont inventé « une machine pour partager et rouler un certain nombre de pilules à la fois dans le temps aussi court que celui qui est nécessaire pour en rouler une seule entre les doigts ». [3]



Figure 2 Portrait d'Antoine Baumé [7]



Figure 3 Pilulier permettant la fabrication de plusieurs pilules à la fois [8]

Antoine Baumé souligne aussi certains défauts de la forme pilule. Celles-ci peuvent durcir durant leur temps de conservation et elles ne se « délaient donc plus au niveau de l'estomac, occasionnant chez certains malades des coliques et irritations en restant trop longtemps à la même place et finalement peuvent être rendues entières par les selles, sans qu'elles aient produit leurs effets ». Il conseille donc de choisir des excipients qui ne se dessèchent pas trop facilement comme le miel, et de ramollir certaines pilules sèches avec « la même liqueur qui a servi à les former, ou avec un autre véhicule approprié ».

Pour cette raison, il sera conseillé dans le *Codex medicamentarius* de 1818, sous la Restauration, de conserver dans les officines les matières pilulaires en masse et de ne leur donner forme qu'à mesure qu'elles seront prescrites par le médecin. [9]

La pilule, malgré son ancienneté, a dû s'incliner face aux qualités de conservation et d'automatisation possible du procédé de fabrication d'autres formes galéniques. Il ne subsiste d'elles que leur nom associé aux comprimés contraceptifs.

Une autre forme, presque aussi ancienne, la pastille, existe encore. Elle doit sa survie simplement à son mode d'administration qui a son avantage dans certaines indications.

## II. Les pastilles et tablettes

Comme les pilules, ce sont des formes anciennes. Elles sont composées majoritairement de sucre et utilisées par voie buccale en les laissant fondre.

Les tablettes sont fabriquées à partir d'un mélange de sucre et d'un mucilage qui est ensuite étalé et découpé à l'emporte-pièce puis séché.

Les pastilles sont fabriquées à partir d'un simple mélange de sucre et d'eau chauffée à ébullition que l'on fait tomber au goutte-à-goutte sur une plaque, ce qui leur confère une forme hémisphérique.

Les tablettes et pastilles se différenciaient par leur mode de fabrication mais les industriels ont généralisé l'appellation de pastille.

### A. La fabrication officinale

#### 1. Les tablettes

La préparation des tablettes commence par la préparation du mucilage, celui-ci pouvant être à base de gomme adragante, de gomme arabique ou d'un mélange des deux.

Une fois le mucilage prêt on y incorpore peu à peu le sucre et les « matières médicamenteuses » soit avec l'utilisation d'un mortier ou par malaxage sur une table de marbre.

La pâte terminée est étendue sur du marbre, préalablement saupoudré de fécule ou d'amidon, à l'aide d'un rouleau. Les tablettes sont alors découpées à l'emporte-pièce généralement de forme ronde ou rectangulaire dans la plaque.

Enfin, les tablettes sont séchées d'abord à l'air libre pendant 12 à 24 heures puis la dessiccation est terminée dans une étuve « modérément chauffée » selon le *Codex medicamentarius* de 1884, c'est-à-dire aux environs de quarante degrés Celsius. [6]

## 2. Les pastilles

Le sucre utilisé pour la fabrication des pastilles est d'abord pulvérisé puis passé au tamis afin d'éliminer la poudre la plus fine. Le sucre est alors mélangé avec les « matières médicamenteuses » et de l'eau simple ou aromatique afin d'obtenir une pâte ferme.

Cette pâte est alors chauffée jusqu'à ramollissement puis coulée au goutte-à-goutte sur des plaques de fer-blanc. Chaque goutte prend la forme en séchant d'un hémisphère aplati. Elles sont ensuite séchées comme les tablettes.

### B. La fabrication industrielle

Dans la seconde moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle, la demande de médicaments s'accroît et, afin de répondre à celle-ci, les pharmaciens vont créer des usines.

Les méthodes de fabrication industrielle sont peu différentes de celles réalisées en officine, les étapes réalisées manuellement par le pharmacien sont automatisées ou mécanisées.

Ainsi, le mélange et le mouillage de la masse sont réalisés dans un mélangeur à melon (figure 4).

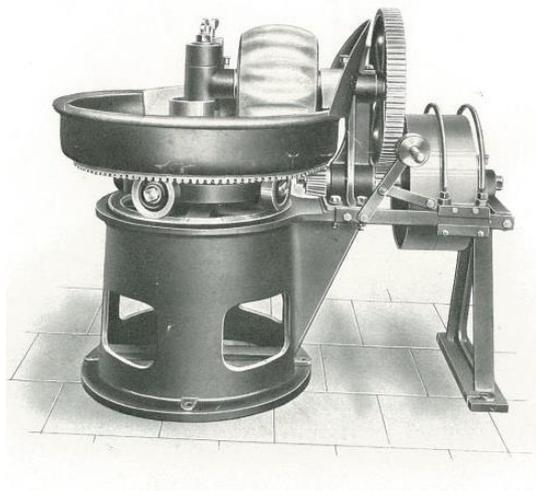


Figure 4 Mélangeur à melon Frogerais [10]

Les premières pastilleuses sont mécanisées mais pas encore automatiques. La masse réalisée au mélangeur à melon est étalée en une plaque d'épaisseur régulière à l'aide d'un laminoir. La plaque est introduite dans une matrice entre un timbre inférieur et supérieur. Le timbre supérieur est abaissé à l'aide d'une pédale, d'un levier ou d'un volant selon les modèles de machines. La plaque est alors divisée en pastilles qui sont alors éjectées.

En 1870, Jules Derriey construit la première machine automatique. [11]

Cette machine permet de réaliser et surtout d'enchaîner chaque étape sans intervention directe d'une tierce-personne.

La masse est saisie par une série de rouleaux compresseurs et est amenée à la largeur et l'épaisseur désirées. Elle passe alors sur une toile qui tourne sans fin au-dessus d'une trémie qui la saupoudre d'amidon afin de lui éviter d'adhérer. Ensuite elle arrive entre deux timbres, mus par des ressorts, qui la découpent en pastille. Le timbre inférieur dépose les pastilles sur le tapis suivant, les pastilles sont ainsi éjectées.

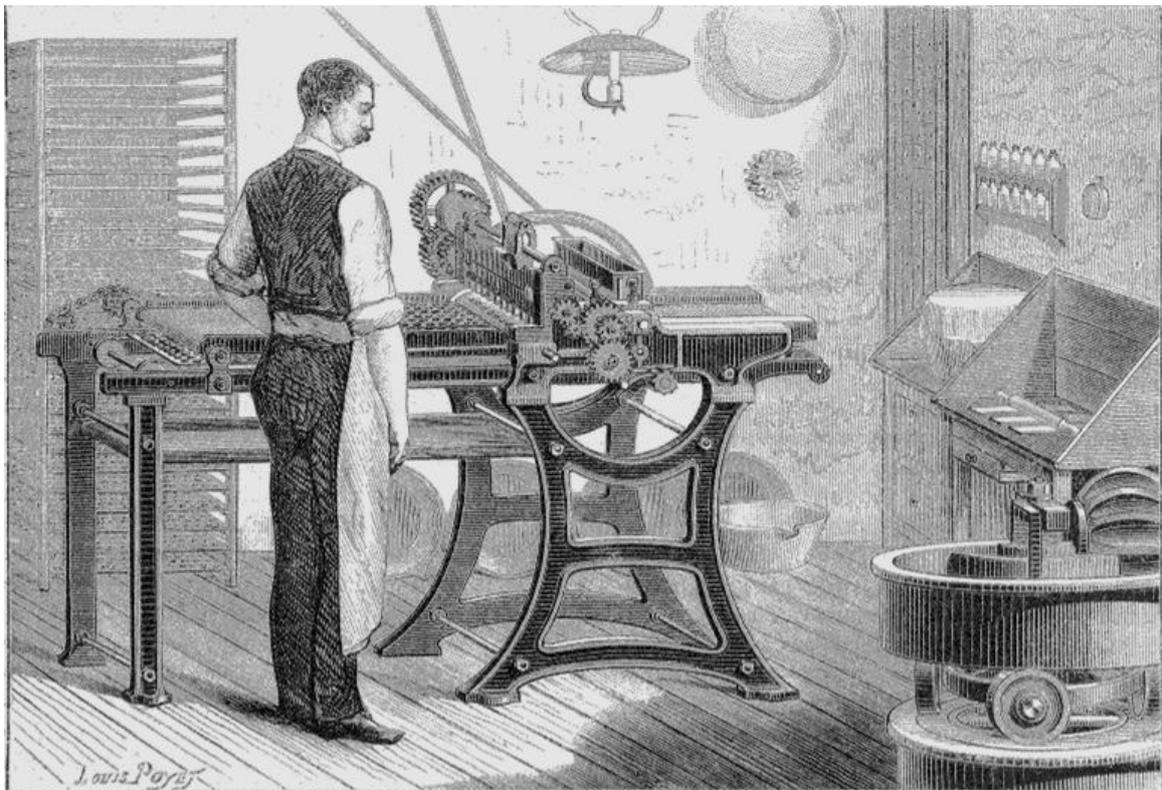


Figure 5 Atelier de fabrication de pastilles équipé d'un mélangeur à melon et d'une pastilleuse Derriey [12]

De nos jours, la méthode de production n'a pas grandement changé. La seule différence c'est que l'on produit maintenant des pastilles sans sucre. Aussi, de nombreuses formules initiales de pastilles ont été adaptées à la forme comprimé quand celle-ci s'est développée apportant un bien plus grand rendement. On trouve beaucoup de comprimés à sucer qu'on appelle encore faussement pastille.

En réalité la pastille existe encore à notre époque car la libération du principe actif dans la cavité buccale permet de soulager localement des symptômes (aphtes, maux de gorge...) mais elle n'a pas connu de grande innovation depuis sa création.

### III. La capsule molle

Cette forme galénique est constituée d'une enveloppe faite d'une seule partie. Elle est surtout utilisée pour administrer un ou des principes actifs sous forme liquide ou sous forme de pâte.

Elle fut initialement inventée pour faciliter l'ingestion de certaines substances médicamenteuses dont l'odeur ou la saveur étaient particulièrement repoussantes. Ainsi, les capsules permettent l'administration à l'état de pureté des principes actifs que l'on était obligé de mélanger pour les rendre plus faciles à avaler. Le nom de « capsule » viendrait du mot latin *capsula* qui signifie « petite boîte, coffret ».

On trouve aujourd'hui plus d'une centaine de spécialités sous cette forme en tenant compte des génériques existants.

#### A. Histoire de la capsule molle

C'est grâce à un étudiant en pharmacie du nom de François Mothes que cette forme fut mise au point en 1833. Il les appelle alors des capsules gélatineuses car elles étaient constituées d'une enveloppe de gélatine. Etant simple étudiant, il s'associe avec Joseph Dublanc, pharmacien, afin de déposer un brevet qu'il obtient en 1834. À l'époque, une oléorésine, le baume de Copahu, est très en vogue pour traiter les maladies vénériennes et principalement la blennorragie, mais elle a une saveur très désagréable. Avec sa nouvelle forme galénique, Mothes connaît un succès immédiat justement en permettant à ce fameux baume de Copahu d'être facilement administré (figure 6). Il en produira environ 750 000 doses en 1836. [13]

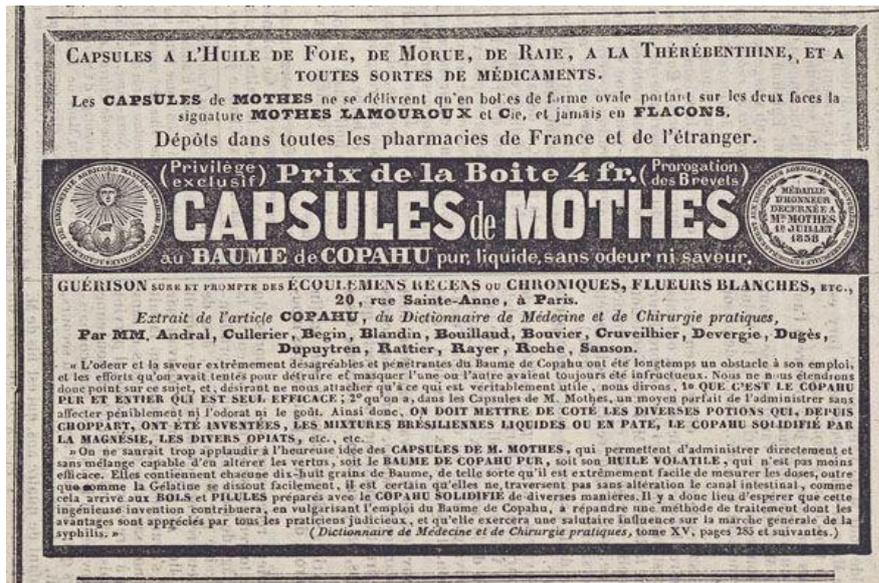


Figure 6 Publicité pour les capsules de Mothes au baume de copahu [13]

Pour former ses capsules, Mothes utilise une technique dite « au trempé ». Les capsules étaient formées sur des moules constitués de petites poches rondes en cuir attachées à un petit entonnoir métallique à long col par une corde cirée (figure 7). Les poches étaient remplies de mercure afin de les rendre fermes, puis plongées dans une solution de gélatine, retirées et placées dans une boîte chauffée à 40°C afin de faire sécher la gélatine. Pour retirer les capsules des moules, il suffisait de vider le mercure et de soigneusement enlever les capsules. Pour prévenir l'adhérence de la gélatine au moule, il était recouvert de baudruche (pellicule provenant des intestins de bœuf ou de mouton). Il suffisait alors de remplir les capsules puis de refermer le trou de remplissage à la main avec un peu de gélatine.

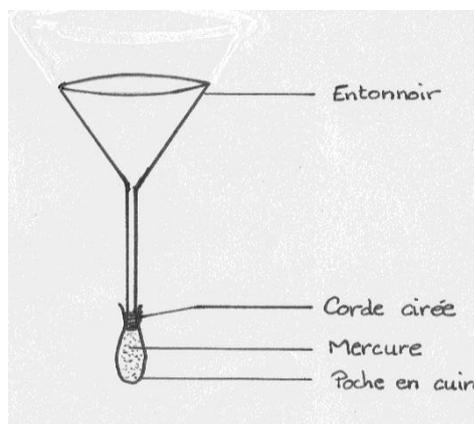


Figure 7 Schéma du dispositif utilisé par Mothes pour la fabrication de ses capsules molles

Bien entendu l'utilisation de ces capsules molles s'étendait à d'autres substances que le baume de Copahu et elles étaient tout particulièrement utilisées pour les huiles.

Les 2 inventeurs en vendaient des vides aux pharmaciens officinaux pour la réalisation des préparations magistrales.

L'association avec Joseph Dublanc fut rompue en 1836 et Mothes devint le seul propriétaire des brevets d'invention. Il arrêtera la commercialisation des capsules vides et demandera une prolongation de la durée de validité des brevets de 10 ans supplémentaires. Cette politique commerciale agressive ne fera que stimuler la concurrence à trouver des alternatives aux fameuses capsules de Mothes. Il s'associera avec Pierre Lamouroux en 1837.

810 Santé — 682 —

**MOTHES, LAMOUREUX & C<sup>ie</sup>**

Rue S<sup>te</sup>-Anne, 29 A PARIS Rue S<sup>te</sup>-Anne, 29 A PARIS

**CAPSULES-MOTHES**

MOTHES, LAMOUREUX & C<sup>ie</sup>  
Rue S<sup>te</sup>-Anne, 29 et 31  
1837

Étiquette réduite des véritables Capsules-Mothes

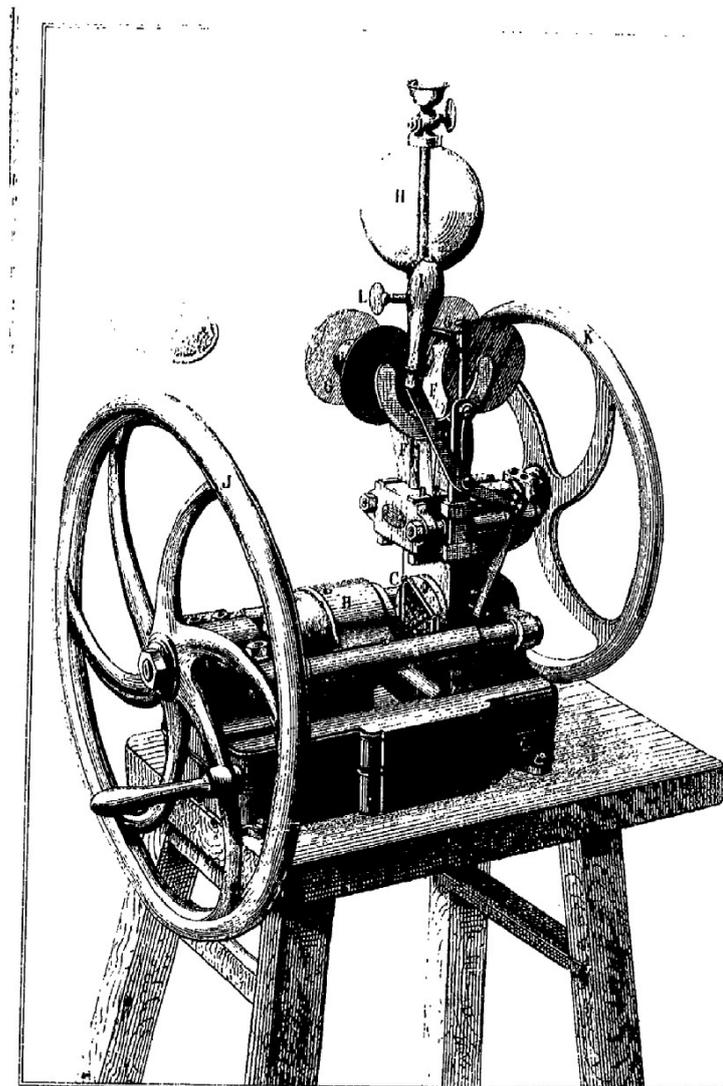
**AVIS CONTRE LA CONTREFAÇON.** — On doit refuser toute boîte qui n'aurait pas, sur l'étiquette gravée du dessus, le timbre en bleu à 12 pans, portant une figure représentant la loi, France, Timbre, Marques, C. <sup>1</sup>/<sub>2</sub>, apposé par l'État français, pour visa de marques de fabrique.

	PRIX EN FRANCE	
	en Paies	en Francs
Capsules au Copahu pur . . . . .	3	1 50
• au Copahu et Cubébe . . . . .	3	1 50
• au Cubébe . . . . .	3	1 50
• à l'Extrait éthéré de Cubébe . . . . .	6	3
• à l'Essence de Santal . . . . .	6	3
• à l'Huile de Foie de Morue . . . . .	3	1 50
• à l'Huile de Ricin . . . . .	3	1 50
• à l'Essence de Térébenthine rectifiée . . . . .	3	1 50
• à la Térébenthine de Venise . . . . .	3	1 50
• à tous autres Médicaments, suivant la demande.		

*N. B. — Des conditions spéciales sont faites, pour des ordres d'une certaine importance, à MM. les Pharmaciens et Droguistes de l'Étranger qui s'adressent directement à notre Maison.*

Figure 8 Catalogue de la pharmacie centrale de France, 1877 [13]

En 1843, Jules-Julien Viel, pharmacien de Tours aura l'idée de fabriquer par pression les capsules molles. Son procédé consistait à emprisonner une dose de produit médicamenteux entre deux plaques de gélatine qui étaient soudées et découpées en capsules en les soumettant à une forte pression. L'année suivante il met au point son « capsulateur » (figure 9), machine permettant d'améliorer le rendement de production car elle permet à la fois de fabriquer les capsules et de les remplir. [14]



CAPSULATEUR VIEL  
B S O O

Figure 9 Capsulateur de Viel [15]

Mothes, qui était très procédurier, n'hésitait pas à attaquer en justice toute personne fabriquant ou mettant au point de nouvelles méthodes d'obtention des capsules. Il rachètera le brevet de Viel. [16]

Dans le même temps, un autre jeune pharmacien, Charles-Honoré Thévenot, a également l'idée de produire des capsules par pression (figure 10) et fabriquera un « capsulier ». Dans une lettre adressée à S.Limousin, il résume alors la chronologie des faits : « M.Viel, de Tours, a eu le premier l'idée, je le lui accorde, de capsuler par pression les médicaments que M.Mothes fabriquait au trempé ; mais peu de temps après M.Viel, et sans que je connusse ses procédés ni même ses produits, j'imaginai un instrument que je nommai capsulier, qui, quoique basé sur le même principe que celui de M.Viel, en différait essentiellement par la forme, la construction et surtout le rendement. » [16]

Thévenot venait de s'installer à Dijon, il n'avait donc pas les moyens financiers de développer son invention. Il s'associa alors au Docteur Jean Lavallé pour prendre conjointement un brevet en 1846 et présenter leurs produits à l'Académie de Médecine qui adoptera leur procédé en 1848. [17]

- 150 -



EXPOSITION UNIVERSELLE

PARIS - 1878

**CAPSULES THÉVENOT**

PRÉPARÉES PAR

**C. THÉVENOT**

*Inventeur du dernier procédé de capsulation (par pression) approuvé par l'Académie de Médecine, et inscrit au Code Français. — Pharmacien de 1<sup>re</sup> classe, ancien interne des Hôpitaux, Membre correspondant de la Société de Pharmacie de Paris.*

FABRICANT A DIJON (cité-s'ou)

Breveté s. g. d. g.





DIPLÔME DE MÉRITE

EXPOSITION UNIVERSELLE

PARIS - 1878



**PRIX-COURANT DES CAPSULES THÉVENOT SPHÉRIQUES**

NOMS DES SUBSTANCES	DOSES	PHARR.		KILG.	NOMS DES SUBSTANCES	DOSES	PHARR.		KILG.
		PHARR.	KILG.				PHARR.	KILG.	
<b>FLACONS</b>									
<b>DE 100 CAPSULES</b>									
Baume de Copahu pur.....	0 25 3	1	00	16	Charbon animal.....	0 20 2	1	00	20
— de Copahu et Gendron.....	0 25 3	1	00	15	— « Oloéo-résine de Cubèbe.....	0 20 2	1	00	21
— de Copahu et Peppermint.....	0 25 4	1	00	17	Copahu et essence de Santal.....	0 25 2	1	00	30
Bromure de Potassium.....	0 20 4	1	20	33	Créosote de Hérou.....	0 10 2	1	00	20
Capsules Mercurielles (pentastéoré).....	0 25 3	1	00	18	Essence de Cubèbe.....	0 20 3	1	00	45
Carbonate de fer.....	0 20 2	50	4	20	— de Copahu pure.....	0 20 3	1	20	45
— — et de Rhubarbe.....	0 20 2	50	4	25	— de Santal pure.....	0 20 4	1	00	100
Cubèbe, Ratanhia et Fer.....	0 25 3	50	4	25	— de Térébenthine.....	0 20 1	20	60	16
Fer réduit.....	0 10 2	50	4	20	Extrait de Siel de laurier.....	0 15 2	1	50	00
Huile de foie de Morue blanchie.....	0 25 2	1	00	11	Gendron crissolé.....	0 21 2	1	00	75
— — — — — brun.....	0 25 2	1	00	13	Gendron de Norwège pur.....	0 25 1	20	1	50
Iodure de Potassium.....	0 20 4	1	20	60	— de Finmark, les Landes.....	0 25 1	20	1	50
Opiat balsamique.....	0 25 3	1	00	15	Huile de Cade traité.....	0 20 2	1	00	21
Poudre cubèbe.....	0 25 3	50	4	16	— phosphoré.....	0 20 1	50	00	20
Copahu et cubèbe.....	0 25 3	50	4	25	— phéniqué.....	0 25 1	50	00	20
— — et Astringente.....	0 25 3	50	4	10	— créosolé.....	0 25 1	50	00	20
<b>FLACONS</b>									
<b>DE 50 CAPSULES</b>									
Acidité d'ammoniaque.....	0 15 2	50	4	25	Huile de foie de Morue crissolé.....	0 20 2	1	00	20
Acide salicylique.....	0 15 3	1	30	75	— — — — — phospho- bromo iodé.....	0 20 2	10	80	25
Baume du Pérou noir.....	0 20 3	1	30	30	Hydrate de Magnésie.....	0 20 1	00	00	20
— de Tolu.....	0 20 3	1	30	45	Lactate de Fer.....	0 20 2	50	10	35
Naquet et Napéa (poudre astringente).....	0 25 2	1	80	25	Matico pulvérisé.....	0 25 3	50	10	35
Bromure de Camphre.....	0 15 3	1	50	90	« Oloéo-résine de Cubèbe et essence de Santal.....	0 20 3	50	1	75
Bromure de zinc.....	0 20 2	50	4	30	— — — — — Oloéo-résine de Cubèbe.....	0 20 2	1	00	20
Carbonate d'ammoniaque.....	0 15 1	75	70	50	Phosphate de Fer.....	0 10 2	50	1	40
Charbon de Beloe.....	0 25 1	50	75	30	Podophyllin.....	0 02 2	50	1	50
Huile de Galban.....	0 25 1	75	80	20	Salycline de Soude.....	0 15 2	1	30	20
— — — — — sans crissolé.....	0 25 2	1	00	30	Sel de Vichy.....	0 25 1	50	00	10
					Sous-nitrate de Bismuth.....	0 25 2	1	00	40
					Térébenthine suisse.....	0 25 1	20	55	14
					— de Venise.....	0 25 1	20	65	15

Figure 10 Publicité pour les capsules Thévenot dans le catalogue de la Pharmacie Centrale de France [18]

Malheureusement, Mothes leur attentera un procès qui leur sera très coûteux. Thévenot sera contraint de liciter ses brevets. Le Docteur Lavallé s'associera avec le Docteur Claude-Antoine Clertan afin de poursuivre la fabrication de capsules selon le procédé de Thévenot. Ils nommeront d'ailleurs leurs capsules des perles car elles étaient rondes et bien plus régulières, lisses et nettes que celles de Mothes.

Autour des années 1880, la forme capsule est devenue courante et jusqu'en 1930 elle connaîtra un essor indéniable. Elle faiblira cependant avec l'arrivée des cachets et, surtout, par la montée en flèche des comprimés après la Grande Guerre.

## B. La production industrielle de nos jours

### 1. Composition de l'enveloppe

L'enveloppe est constituée classiquement de gélatine, de glycérine et d'eau. La Pharmacopée française de 1949 indiquait que ces éléments devaient se trouver dans un rapport de 100/50/125 [19]. L'eau est utilisée en tant que solvant de la gélatine afin d'obtenir une masse gélatineuse possédant une viscosité à 60-70°C suffisante pour son utilisation future. Il est ajouté un plastifiant dont le rôle est de diminuer la rigidité de la gélatine, ici c'est la glycérine qui joue ce rôle.

Si besoin, il peut être ajouté à la masse gélatineuse des colorants, des opacifiants ou des aromatisants.

### 2. Composition du contenu

Si la formulation du contenant, c'est-à-dire l'enveloppe de gélatine, n'a pas beaucoup évolué depuis l'invention de la capsule molle, il en est autrement concernant le contenu. Il se présente sous forme liquide, type solution, émulsion ou suspension, ou sous forme pâteuse.

Traditionnellement, les liquides contenus dans les capsules molles sont lipophiles car ils ne réagissent pas avec l'enveloppe. Cela permet de véhiculer des principes actifs tels que des vitamines, des huiles essentielles ou encore des glycérides.

Actuellement, la mise en capsule de contenus hydrophiles pourrait se faire par l'utilisation du polyéthylène glycol (PEG) ou de concentrés de microémulsions.

### 3. Les procédés de fabrication

Les capsules à enveloppe molle sont généralement formées, remplies et fermées au cours du même cycle de fabrication.

Il existe de nos jours 2 procédés de fabrication principaux :

- le procédé par injection, inventé par Robert Pauli Scherer en 1933
- le procédé « à la goutte » ou procédé de Globex, qui permet l'obtention de capsules sphériques de petites tailles appelées perles

Dans les 2 cas la préparation de la masse gélatineuse est la même et dépend surtout des composants du contenu. La poudre de gélatine est mélangée à de l'eau et de la glycérine, servant de plastifiant, puis chauffée à 80°C et mixée sous vide pendant environ une heure. Elle est ensuite laissée à décanter dans des cuves. C'est à ce moment que sont éventuellement ajoutés les colorants et arômes. La masse est alors gardée à une température de 65°C.

L'addition de conservateurs est inutile car la gélatine est très pure d'un point de vue bactériologique, que les plastifiants possèdent des propriétés bactériostatiques et que la température de 65°C évite la prolifération bactérienne.

#### *a) Procédé « à la goutte » ou procédé de Globex*

Cette technique fut mise au point par C.E. Mabbs en 1943 et le brevet sera vendu à Scherer qui ne l'exploitera pas ou très peu. [13]

L'appareil utilisé est constitué de deux injecteurs concentriques qui débouchent dans une colonne remplie d'huile de paraffine. (figure 11)

L'injecteur extérieur est alimenté par un réservoir contenant la masse gélatineuse fluide tandis que l'injecteur intérieur est relié au réservoir contenant le ou les principes actifs à encapsuler.

A partir de ces injecteurs se produit un écoulement concentrique du liquide constituant le contenu et de la masse gélatineuse conduisant à la formation de gouttes sphériques. Au contact de la paraffine maintenue à une température de 5°C, la gélatine se durcit progressivement.

Ce procédé est surtout utilisé dans les pays scandinaves pour la mise en capsules d'huiles de poisson.

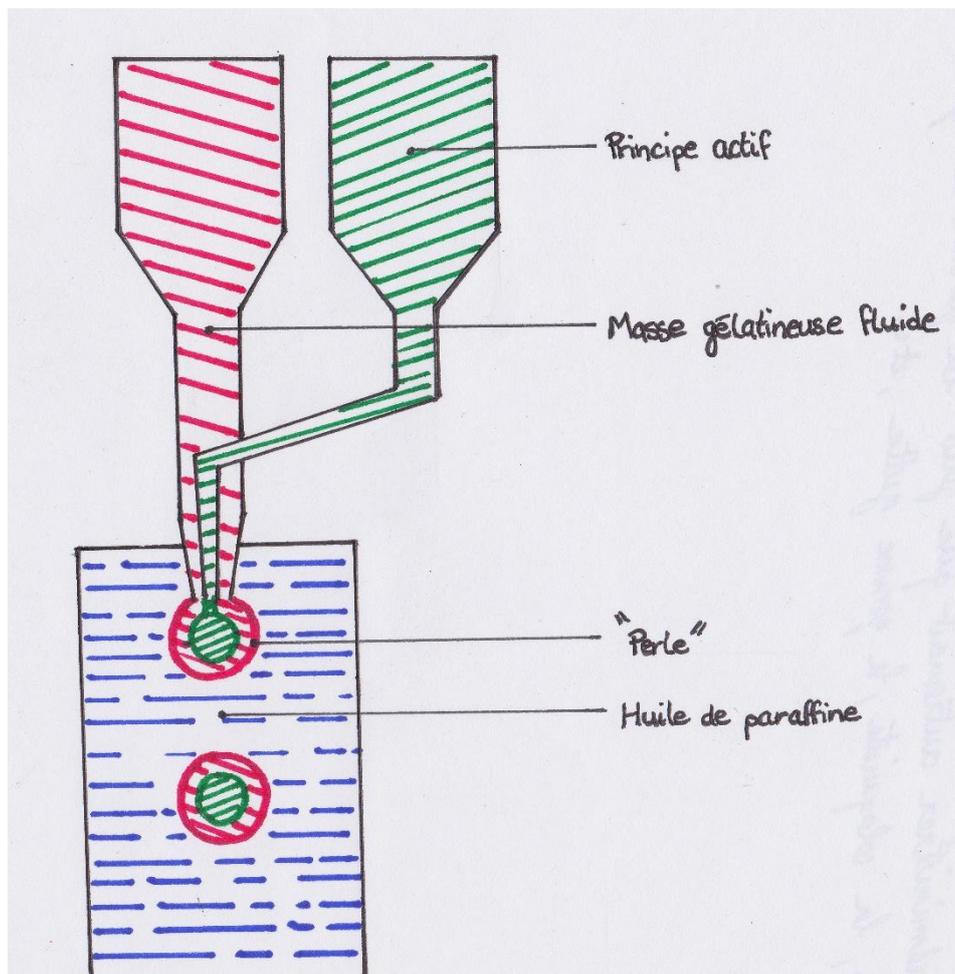


Figure 11 Schéma du procédé de Globex

b) *Le procédé par injection*

Il a été inventé par Robert Pauli Scherer en 1933 aux Etats-Unis. Ce fut le premier procédé industriel de fabrication de capsules à enveloppe molle. [13]

Ce procédé est aujourd'hui le plus employé pour la production de capsules molles.

La masse gélatineuse est conservée dans 2 réservoirs distincts et maintenue à 65°C. Elle est pompée vers un tambour rotatif refroidi intérieurement par un courant d'air. Cela entraîne sa solidification progressive au contact du rouleau. Ainsi est formé un ruban de gélatine de chaque côté de la machine. Ces rubans sont alors lubrifiés et passent sur des matrices cylindriques creusées d'alvéoles en forme de demi capsules. (figure 12)

Le principe actif contenu dans un troisième réservoir est alors injecté entre les 2 rubans de gélatine à l'aide d'une pompe volumétrique. Le volume de la capsule est alors obtenu par la pression que le contenu exerce sur les 2 rubans de gélatines qui sont repoussés dans les alvéoles des matrices. (figure 12)

Le scellage est obtenu par pression entre les 2 moules associés à un système de chauffage, entraînant la soudure et le découpage des capsules autour des alvéoles.

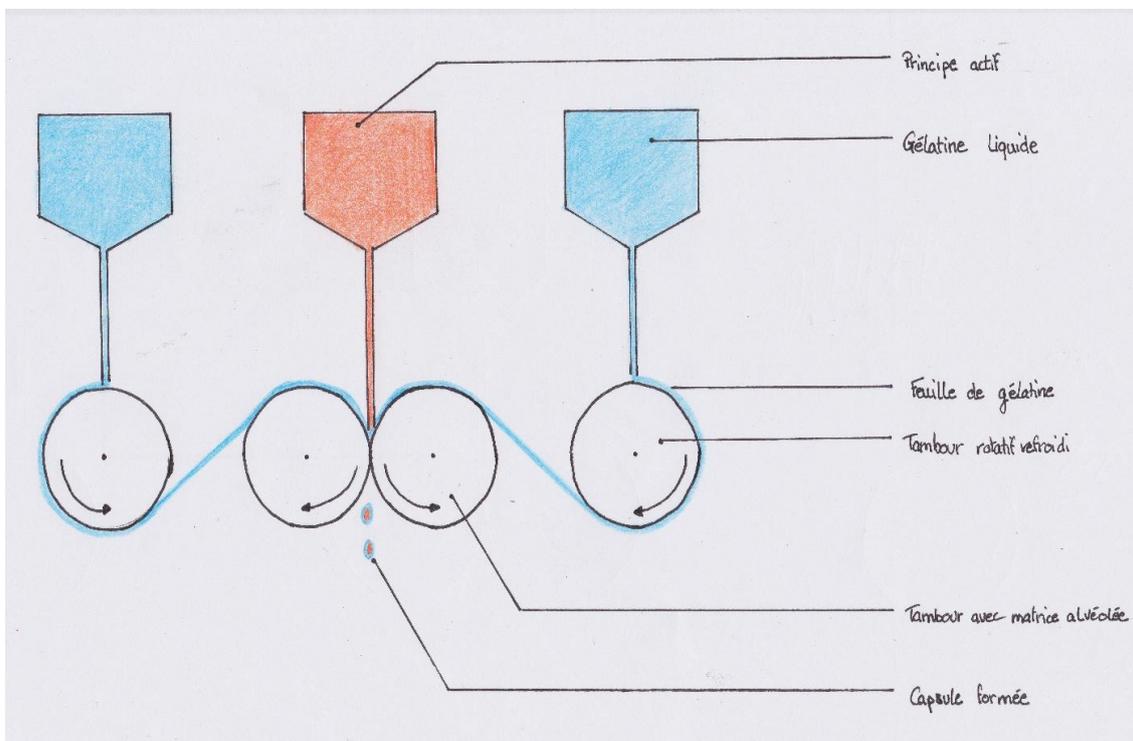


Figure 12 Schéma explicatif du procédé par injection

Les capsules ainsi formées tombent sur un tapis roulant et sont transférées dans des séchoirs qui vont réduire d'environ 30% la teneur en eau de la gélatine. Cela ne suffit pas pour qu'elles puissent être conditionnées. Elles sont alors amenées dans des tambours rotatifs alimentés en air sec. Elles seront ensuite placées sur des plateaux dans un tunnel de séchage sous atmosphère contrôlée pendant quelques jours.

Au bout de leur parcours les capsules doivent contenir entre 5 et 12% d'eau résiduelle.

Les capsules molles peuvent alors être conditionnées en étant protégées de l'humidité et de la chaleur.

Les capsules sont principalement utilisées pour administrer des principes actifs sous forme liquide comme des huiles. De ce fait, leur utilisation est restreinte et une autre forme, plus simple à utiliser par les pharmaciens pour leurs préparations magistrales et pouvant contenir des poudres, va trouver une plus grande place dans nos pharmacies.

## IV. Les gélules

Les gélules sont constituées de deux parties dures qui s'emboîtent l'une dans l'autre : la coiffe et le corps (figure 13).



Figure 13 Photo de la coiffe et du corps d'une gélule [20]

Elles permettent d'enfermer des principes actifs amers ou nauséabonds comme les capsules mais elles peuvent contenir des poudres, forme sous laquelle la plupart des principes actifs se trouvent.

On compte près de 1200 spécialités présentées sous forme de gélule de nos jours.

### A. Histoire du développement des gélules

Avec le succès commercial de ses capsules, Mothes doit faire face à l'apparition de nombreuses contrefaçons. Il intente de nombreux procès qu'il gagne très souvent. Avec l'arrêt de la commercialisation des capsules vides, d'autres pharmaciens vont innover afin de trouver une alternative à ses capsules tout en évitant que Mothes leur intente un procès.

C'est le 20 octobre 1846 qu'un pharmacien parisien du nom de Jules-César Lehuby dépose un brevet concernant « un genre d'enveloppe médicamenteuse ». Cette enveloppe était faite d'une décoction d'amidon et de tapioca à laquelle on ajoutait un peu de sucre et de « l'argent de poisson » afin de donner un aspect nacré. Seulement, cette enveloppe était loin de satisfaire aux mêmes qualités que les capsules de Mothes car elle était cassante et

nauséabonde alors que son but était justement de permettre l'absorption de substances repoussantes. A ce sujet, en janvier 1847, une addition fut faite au brevet initial. La matière permettant la préparation des gélules fut remplacée par de la « gélatine végétale » extraite d'une mousse de carragaheen (*Fucus crispus L.*) [14]

La majorité des médicaments susceptibles d'être utilisés sous cette forme galénique se présentaient sous forme liquide ou semi-liquide. Les capsules molles étaient alors idéales et la gélule ne trouva donc pas un succès immédiat. A cela s'ajoutait le fait qu'il arrivait fréquemment que les deux parties composant la gélule ne s'emboitent pas parfaitement l'une dans l'autre et qu'elles se séparent au moment de l'ingestion libérant ainsi la substance nauséabonde.

En France, les gélules n'eurent pas le même succès que celui connu par les capsules, mais les pays anglo-saxons adoptèrent très facilement cette galénique nouvelle. Ils l'utilisèrent alors principalement pour l'administration des huiles.

Il faudra attendre les années 60 pour voir apparaître en France les premières spécialités commercialisées sous forme de gélules avec l'Ultra-levure® et le Librium® contenant une poudre.

En 1965 seulement, fut inscrite la forme gélule à la pharmacopée Française. Elle finira d'exclure les formes pilule et cachet, déjà très effacées au profit des comprimés.

## B. La production industrielle de nos jours

Depuis la description de ses gélules par M. Lehuby, la seule modification importante a consisté à développer des gélules autobloquantes car l'ouverture accidentelle des gélules n'était pas rare lors de leur fabrication due aux vibrations des machines pendant leur conditionnement ou lors de leur administration au patient.

La première fabrication de gélules à une échelle industrielle se fit en 1874 à Détroit aux Etats-Unis par un pharmacien, F.A. Hubel. La production devait s'interrompre durant les mois d'été chauds et humides car la gélatine ne se tenait pas. Le problème fut résolu avec l'apparition des usines à air conditionné en 1912 que la société Ely Lilly fut la première à mettre en place pour la fabrication de gélules. [21]

Actuellement, la gélule est faite de gélatine tout comme la capsule molle mais ce qui diffère entre ces deux formes galéniques est la teneur en plastifiant qui est plus importante dans les capsules molles, de l'ordre de 20 à 40%.

#### 1. Production des deux parties de la gélule

Ce processus se fait généralement en 5 étapes.

- On commence bien sûr par la préparation de la solution de gélatine. On dissout la gélatine dans de l'eau déminéralisée chauffée à 60-70°C. On y ajoute un plastifiant car la gélatine seule est cassante. Parmi les plastifiants les plus utilisés on peut citer le glycérol, le propylène glycol, les sucres ou encore les gommés naturels par exemple. D'autres additifs peuvent enrichir la préparation comme des colorants, des opacifiants ou encore des conservateurs même si les « Bonnes Pratiques de Fabrication » ne recommandent pas leur utilisation.

La viscosité de la solution ainsi préparée influencera l'épaisseur de la paroi de la gélule.

- Ensuite, on va venir tremper des moules en acier dans la solution de gélatine. Des moules très similaires sont utilisés pour la coiffe et le corps de la gélule mais de petites différences existent. Le moule du corps est le plus long des deux et le diamètre intérieur de la coiffe est légèrement supérieur à celui du corps de sorte que les deux parties puissent s'emboîter l'une dans l'autre facilement.
- Il faut alors sécher le film de gélatine laisser à la surface des moules. Les moules sont exposés à de grands volumes d'air à humidité contrôlée et dont la température se situe entre 22 et 28°C. Il faut qu'après ce séchage les films de gélatine renferment entre 15 et 18% d'eau pour qu'ils ne se cassent pas lors du démoulage.
- Les enveloppes sont détachées des moules à l'aide de dents métalliques douces situées autour des tiges des moules. Préalablement, les moules ont été enduits d'un lubrifiant pour faciliter cette opération.

- Les 2 parties constituant la gélule peuvent alors être assemblées. En fin de production il est possible d'imprimer des informations sur la gélule comme le nom du produit, du principe actif ou encore celui du fabricant.

## 2. Remplissage des gélules

Il existe plusieurs systèmes permettant de remplir les gélules. Certains sont totalement automatisés et donc principalement utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour de grandes quantités tandis que d'autres sont manuels et donc utilisés pour le remplissage d'un petit nombre de gélules.

- Le remplissage par arasage :

C'est la méthode que l'on utilise à l'officine par exemple. Elle s'effectue à l'aide d'un gélulier.

L'appareil se divise en 2 parties :

- Une plaque percée de 50 trous permettant d'y placer les corps des gélules. Il existe une plaque différente pour chaque diamètre de gélule existant.
- Un socle fait de manière à surélever la plaque percée aux 4 coins afin que le corps des gélules affleure la surface de la plaque.

On commence par placer les corps des gélules dans chaque trou de la plaque. On vient déposer la poudre à encapsuler directement sur les gélules. A l'aide d'une carte souple on va déplacer la poudre au-dessus de chacune des gélules. La poudre remplit les gélules au fur et à mesure des passages. Une fois que toute la poudre est incorporée dans les corps on vient remettre les coiffes en place et fermer ainsi les gélules.

L'inconvénient de cette technique est qu'il faut que le volume de poudre à encapsuler soit au préalable correctement calculé afin que la dose unitaire par gélule soit correcte.

Cette méthode est aussi utilisée dans l'industrie pharmaceutique de manière automatisée à l'aide de machines appelées « géluleuses ».

- Le remplissage à l'aide d'une vis sans fin :

Le mélange de poudre est placé dans une trémie dans laquelle se trouve une vis sans fin. (figure 14)

A chaque tour fait par la vis sans fin une quantité exacte de poudre s'écoule permettant ainsi le remplissage de la gélule. Ce procédé est assez ancien et est utilisé sur des machines de faible cadence.

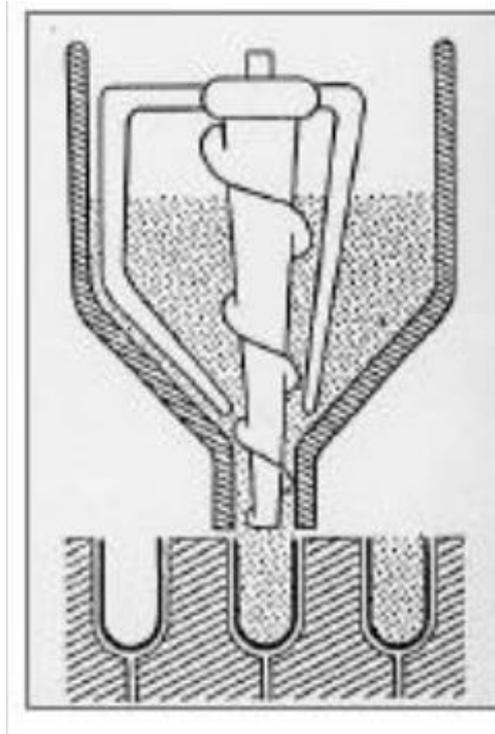


Figure 14 Dessin représentant le remplissage par une vis sans fin [22]

La rhéologie de la poudre, c'est-à-dire la connaissance du comportement de la poudre lors de son écoulement, impacte directement le bon remplissage des gélules.

- Le remplissage par compresse-doseurs :

Les compresse-doseurs sont des cylindres placés verticalement possédant à leur extrémité supérieure un piston de bourrage réglable. (figure 15)

La poudre à encapsuler est contenue dans un bol de dosage. Un dispositif permet l'arasement de la poudre afin d'assurer une hauteur constante de poudre à doser à l'endroit où le cylindre prélève la poudre.

Le fonctionnement de ce système est simple. Le tube de dosage s'enfonce dans le bol contenant la poudre. Puis le volume de poudre retenu par le cylindre va être compressé sur le fond du bol par l'action du piston. Ainsi ce volume de poudre peut être transféré sans qu'il y ait de perte.

Le compresso-doseur s'élève et pivote de 180° afin de se retrouver au-dessus du corps d'une gélule. Le piston éjecte alors la poudre compressée dans le corps de la gélule. Le compresso-doseur peut à nouveau pivoter de 180° pour se retrouver au-dessus du bol contenant la poudre et recommencer chacune des étapes précédentes.

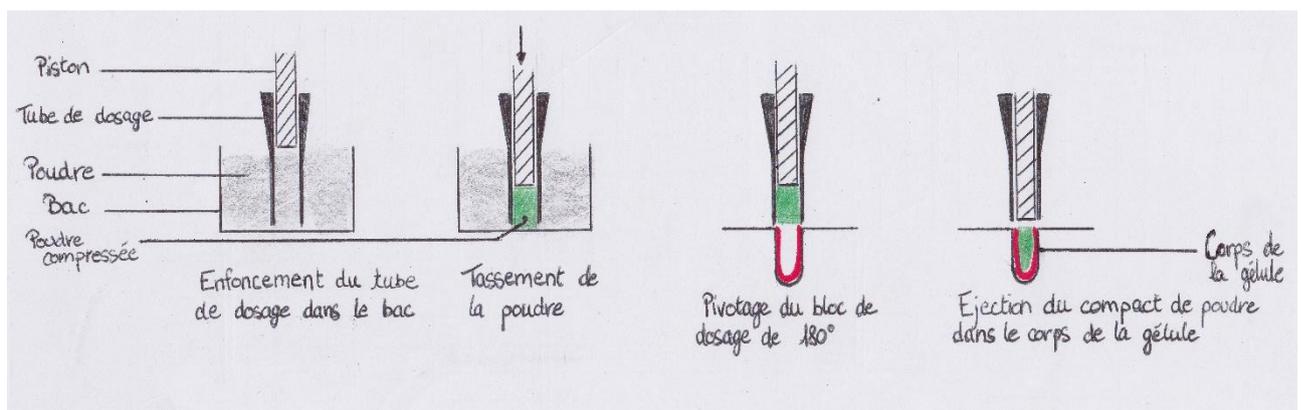


Figure 15 Schéma du remplissage d'une gélule par compresso-doseur

Ce principe est applicable soit à des machines à remplir par à-coups soit à des machines à remplir en continu mais il peut ne pas être adapté pour certaines poudres et la formulation reste complexe.

- Le remplissage par disque doseur :

La poudre à encapsuler est contenue dans un doseur dont le fond est constitué d'un disque doseur comprenant 6 matrices. Sous ce disque, un plateau sert de poinçon inférieur. (figure 16)

Ce disque est choisi en fonction du volume de la gélule et de la masse de poudre à incorporer.

La poudre se trouve donc au-dessus des matrices du disque-doseur. Elle est arasée puis comprimée par des poinçons dans 5 stations de bourrage qui sont réglables individuellement. La sixième matrice sert à injecter le cylindre de poudre comprimée obtenu au bout des 5 stations de bourrage dans un corps de gélule vide.

L'inconvénient principal de cette méthode est le temps long de nettoyage du système.

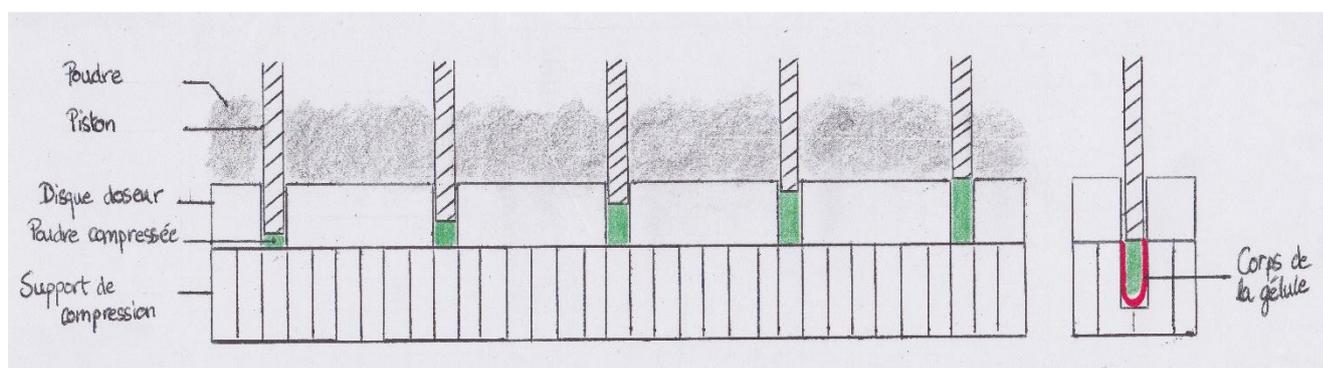


Figure 16 Schéma du remplissage d'une gélule par disque doseur

Les gélules se sont plus largement imposées que les capsules. Cela s'explique principalement par la multitude de contenu possible. Bien sûr elles peuvent contenir des poudres simples ou composées mais aussi des granulés, des comprimés ou même des liquides avec scellage pour assurer une bonne étanchéité.

Toujours dans la catégorie des formes galéniques basées sur le principe d'une enveloppe, il en est une qui n'existe plus et qui continue pourtant de faire parler d'elle. Le cachet fait partie de notre patrimoine et ce nom reste encore très employé dans le langage courant.

## V. Les cachets

Cette forme galénique n'existe plus de nos jours et pourtant, en France, combien de fois entend-on encore parler du cachet au comptoir et dans les médias ? Cela prouve le succès dont a bénéficié cette forme en France.

Contrairement à la pilule, dont il est difficile de remonter aux origines, et au comprimé, dont il est difficile d'imaginer la disparition, le cachet s'est vu naître et disparaître en moins de 100 ans.

Il est en réalité une boîte close et ronde contenant une dose unitaire d'un médicament sous forme de poudre ou de pilule. Ses parois sont faites en pain azyme, matière comestible qui sera donc digérée et permettra la libération du principe actif.

Il est à noter qu'il a existé des cachets à sceller, comme ceux que décrit S. Limousin, et des cachets à emboîtement comme les gélules. (figure 17)

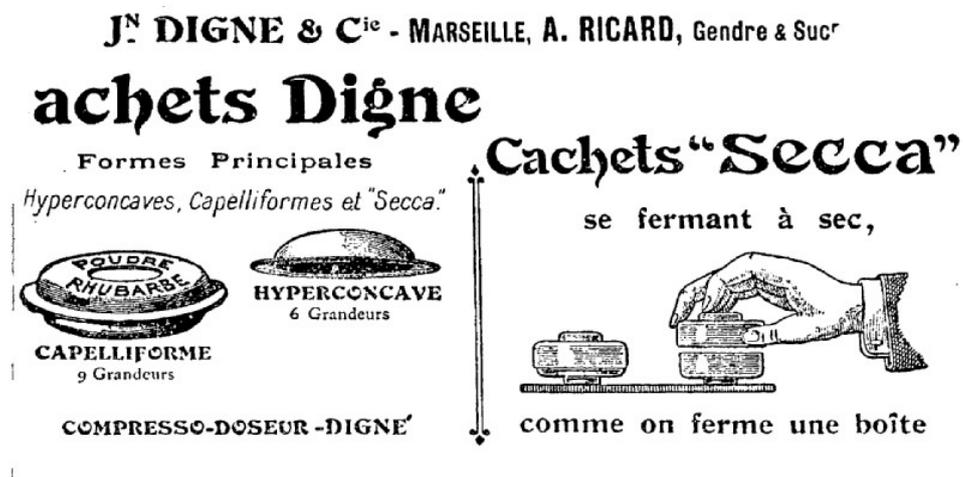


Figure 17 Publicité pour les cachets Digne [23]

## A. Sa création

Cette forme galénique, apparue en 1872, on la doit à un pharmacien français du nom de Stanislas Limousin (figure 18), propriétaire d'une pharmacie à Paris. Il était déjà célèbre à cette époque pour son invention des ballons d'oxygène délivrés aux malades en oxygénothérapie.



Figure 18 Portrait de Stanislas Limousin gravé par Maurice Vallette , 1879 [24]

L'idée d'enfermer la dose de médicament nauséabond pour en masquer le gout et l'odeur n'est pas de lui, on l'a vu avec les capsules de Mothes datant de 1833.

Ce n'est pas non plus à lui que l'on doit l'utilisation du pain azyme puisqu'on retrouve cette utilisation dans la *Pharmacopée Royale galénique et chimique* de Moysse Charas de 1676 [25], ou encore dans la 3<sup>ème</sup> édition de *Eléments de pharmacie théorique et pratique* d'Antoine Baumé de 1773. [3]

A cette époque on versait directement la poudre à administrer sur une feuille de pain azyme que l'on repliait sur elle-même afin de former un sac. Malheureusement il n'était pas rare que le sac s'ouvre et libère la poudre dans la bouche du patient.

Même avant cela, on retrouve l'utilisation de mie de pain que l'on moulait dans une cuillère. Dans le creux créé on déposait la poudre, puis une seconde couche de mie de pain venait fermer le tout.

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, on trouvait déjà du sulfate de quinine, très amer, enfermé entre deux hosties plates collées au moyen d'un pinceau et vendu sous le nom de « remède du curé Pérols ». Cette méthode convenait pour le sulfate de quinine car il fallait très peu de poudre pour obtenir un effet thérapeutique.

Un médecin, le Docteur Lartigue, aura l'idée d'incurver une hostie à l'aide d'un moule afin de créer un creux dans lequel était mise la poudre à administrer et une seconde hostie plate venait par-dessus. Le volume de poudre que l'on pouvait alors administrer était plus important mais le prix des moules en fonte était trop élevé à l'époque et cette idée ne dépassera pas le stade théorique.

Un pharmacien lyonnais, André-Alexandre Guilliermond, inventera ce qu'il appellera les *énazymes*. Cette nouvelle forme pharmaceutique, il la décrira dans une note parue en 1853 dans la *Gazette médicale de Lyon* (figure 19) [31]. Il écrira ces lignes : « J'ai fait confectionner un moule avec lequel je fabrique des petits disques en pains azymes de deux centimètres de diamètre, dont le centre est creux et les bords aplatis. La pilule préalablement écrasée est placée entre les deux pains azymes dont les parties concaves sont en regard et les bords soudés au moyen d'une très-légère humidité ».

**Note sur un procédé nouveau pour l'administration de certaines substances médicamenteuses.** par M. A. GUILLIERMOND, pharmacien.

La forme pilulaire très-commode pour doser les médicaments actifs et masquer leur saveur, laisse beaucoup à désirer sous le rapport de la déglutition. Les poudres inertes avec lesquelles on entoure les pilules augmentent encore cette difficulté qui pour quelques malades est insurmontable. La plupart des pharmaciens ont la coutume d'enduire ces globules d'une couche d'argent, de sucre ou de gélatine. Ces enduits divers, sans autres avantages que de tromper le goût, ont des inconvénients réels. Ainsi, les pilules argentées ne pouvant être dépouillées de leur enveloppe que par une action mécanique, courent le risque de franchir le pylore avant que ce travail se soit opéré et d'annihiler l'action immédiate sur laquelle on comptait; je me rappelle, à cette occasion, avoir entendu M. le professeur Trousseau condamner formellement cet usage pharmaceutique. Quant aux couches de sucre et de gélatine on ne peut les utiliser extemporanément; elles ne sont applicables qu'aux préparations officinales.

Il était donc utile de trouver un procédé d'une application facile, prompt et sans entrave à la solubilité du médicament. Je pense être arrivé à ce résultat en modifiant le procédé très-ancien qui consiste à envelopper les pilules et les prises dans des pains azymes. J'ai fait confectionner un moule avec lequel je fabrique des petits disques en pains azymes de deux centimètres de diamètre, dont le centre est creux et les bords aplatis. La pilule préalablement écrasée est placée entre les deux pains azymes dont les parties concaves sont en regard et les bords soudés au moyen d'une très-légère humidité.

La forme pilulaire est donc remplacée par une autre à laquelle je propose de donner le nom d'*énazyme*.

Les malades prennent les *énazymes* avec la plus grande facilité; ils peuvent les garder dans la bouche sans que la saveur désagréable de leur contenu se laisse percevoir. Ramollis par la salive ils glissent et sont avalés avec une grande facilité.

Je n'ai pas la prétention de proposer les *énazymes* comme véhicules de toutes les substances médicamenteuses. L'azyme pourra servir d'excipient pour tous les médicaments qui doivent être pris sous un petit volume.

Figure 19 Extrait de la gazette médicale de Lyon, 1853 [26]

Avec la description qui en est faite dans cette note, on a vraiment l'impression d'être face aux premiers cachets. Pourtant, vingt ans plus tard, lorsque M. Guilliermond intentera un procès à l'encontre de Stanislas Limousin, revendiquant la priorité de l'invention des cachets, il perdra étant considéré que ses *énazymes* n'étaient prévues que pour contenir des pilules et qu'il n'avait inventé de quelconque appareil contrairement à M. Limousin.

C'est donc en 1872 que S. Limousin inventera ce qu'il appellera le « cachet médicamenteux ». Il en aura l'idée alors qu'il taille avec un emporte-pièce accidentellement mouillé des disques de pain azyne. Il s'est aperçu que les disques s'étaient soudés et adhéraient parfaitement sous l'influence de l'humidité. En voyant cela il s'est alors imaginé pouvoir administrer tous les médicaments emprisonnés entre deux disques de pain azyne aux patients [16]. Seulement, la capacité de contenance de deux disques plats de pain azyne était très faible, il fallait donc leur donner une forme concave afin de pouvoir y mettre une dose de poudre suffisante. Comme le Dr Lartigue avant lui, M. Limousin ne pouvait obtenir cette

concavité à l'aide d'un moule, trop onéreux. Il va donc utiliser le procédé de l'estampage, issu de la métallurgie. Cette technique lui permet d'imprimer le nom du médicament, du pharmacien et la dose sur les cupules de pain azyme ce qui en facilite l'identification par le malade. Ensuite, il imaginera des appareils facilitant la fabrication des cachets. (figure 20)

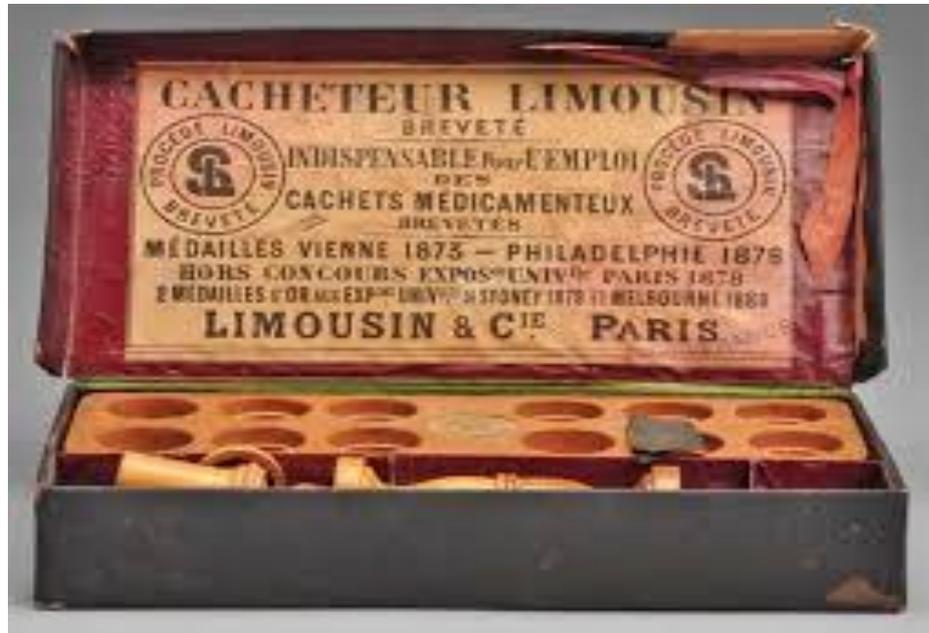


Figure 20 Photo d'un cacheteur Limousin [27]

Avec ses premiers échantillons, Stanislas Limousin présentera son nouveau mode d'administration des poudres devant la Société de Pharmacie de Paris au cours de la séance du 8 janvier 1873. Devant l'accueil favorable de la Société de Pharmacie de Paris et sur les conseils de son maître Antoine Bussy, il adressera plusieurs spécimens de ses cachets à l'Académie de Médecine. Le Dr Pidoux, chargé de la commission d'évaluation des cachets de S. Limousin, écrira un rapport particulièrement élogieux sur les cachets (figure 21). Il écrit que « par ce moyen, la poudre, rigoureusement dosée, se trouve soustraite aux causes de détérioration qui peuvent résulter des diverses influences atmosphériques. » Il explique que le cachet permet d'améliorer la sécurité de la prise médicamenteuse car « chaque cachet portant le nom et la dose de la substance, toute possibilité d'erreur est écartée quand le petit paquet cacheté est extrait de la boîte dans laquelle il est délivré. » Il terminera son rapport en précisant : « Le rapporteur de votre commission se plait à ajouter qu'il a déjà fait prendre et pris lui-même les cachets de poudre médicamenteuses de M. Limousin, et que ses malades se louent, comme lui, de ce mode agréable et très pratique d'administration. » [28]

---

## Présentation d'appareils.

I. M. Bussy soumet au jugement de l'Académie, de la part de M. le docteur Limousin, un nouveau mode d'administration de poudres médicamenteuses. (*Renvoyé à une commission composée de MM. Gubler, Mialhe et Pidoux.*)

II. M. GUENEAU DE MUSSY soumet au jugement de l'Académie un appareil suspenseur chirurgical et médical dit *nosophore* construit par M. Decamps (de Brest). (*Renvoyé à une commission composée de MM. Larrey et Gueneau de Mussy.*)

---

Figure 21 Extrait du Bulletin de l'Académie de Médecine, 1873 [28]

Dans le Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, à la suite de ce rapport, on retrouve la discussion que les membres ont eu entre eux et on peut constater que les cachets ne les ont pas convaincus avec l'exemple du Président M. Depaul : « Je demande à faire quelques observations comme membre de l'Académie et non comme président. Je crois que c'est aller un peu loin que de demander un rapport et des conclusions motivées sur une chose aussi peu importante que l'administration d'une poudre médicamenteuse. On sait l'usage que font les commerçants des décisions de l'Académie. En somme, le procédé qu'on propose n'a rien de bien nouveau, et depuis longtemps on administre dans des substances isolantes les liquides ou les médicaments désagréables à prendre. Tout le monde connaît les capsules de gélatine dont on se sert journellement ; les enveloppes de pain azyme ne me paraissent pas meilleures. En tout cas, je ne crois pas qu'il y ait lieu de leur accorder une mention spéciale. » [28]

Finalement, on ne retiendra de l'avis de la commission que le rapport de M. Pidoux car la faveur des cachets se maintiendra, tant auprès des pharmaciens dont les cachets constitueront une des préparations magistrales des plus courantes, que des médecins et des malades, jusqu'au-delà de la Seconde Guerre Mondiale.

Bien sûr, ce nouveau mode d'administration des poudres sera également adopté à l'étranger même si les allemands privilégieront les comprimés et les anglais plutôt les gélules.

En Espagne et en Italie, le cachet sera rapidement adopté pour les préparations magistrales et la fabrication industrielle des spécialités.

Toutefois, on pouvait reprocher certaines choses au cachet.

Tout d'abord le cachet était une forme plutôt volumineuse et il était recommandé de le ramollir dans une cuillerée d'eau afin de faciliter son ingestion et malgré cette précaution il restait difficile de l'avaler.

Un second reproche fut fait au cachet car, contrairement à ce que S.Limousin pensait, le pain azyme ne constituait pas une barrière pour l'air et pour l'humidité ce qui excluait de cette forme médicamenteuses certaines substances qui s'altérait dans le temps.

Les cachets étaient conditionnés dans des boîtes métalliques (figure 23) ou en carton et très souvent leur conditionnement ne pouvait se faire qu'à la main car ils étaient positionnés sur la tranche comme on peut le voir sur la figure 22.



Figure 22 Publicité pour les cahcets Atophan-Cruet [29]

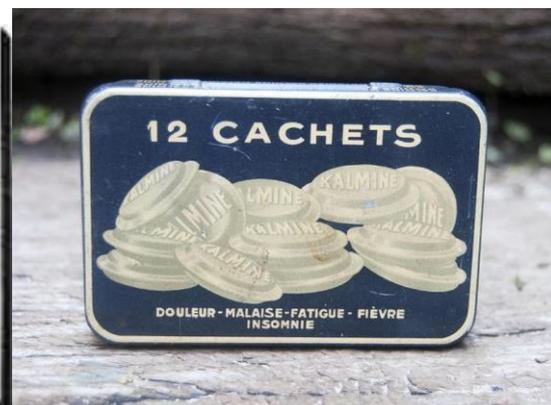


Figure 23 Boîte de cachets Kalmine en métal [30]

Avec le développement des comprimés en France après la Première Guerre Mondiale, les cachets vont commencer à perdre du terrain. Les industriels vont rapidement les remplacer par des comprimés car ceux-ci présentent un meilleur rendement de production et de meilleures conditions de conservation et de conditionnement. Les cachets vont surtout subsister grâce aux préparations magistrales encore réalisées en officine. Dans les années 60, la gélule, plus ancienne, va grandement se développer avec l'arrivée de spécialités présentées sous cette forme et va finir d'éliminer le cachet de nos pharmacies.

Les cachets ont totalement disparu de nos pharmacies françaises mais, en Turquie, par exemple, les laboratoires Gripin Ilac® commercialisent encore des cachets de paracétamol associé à de la caféine qui sont vendus en OTC. (figure 24)



Figure 24 Boîte de cachets Gripin® [31]

## B. La fabrication des cachets

### 1. Appareillage manuel

De nombreux appareils manuels de production des cachets furent fabriqués mais tous ne furent que des copies, identiques ou presque, certains présentant des améliorations, des appareils initialement imaginés et fabriqués par S. Limousin.

Le premier appareil qu'il mit au point était plutôt encombrant et onéreux. Il le décrit entièrement dans son livre *Contributions à la pharmacie et à la thérapeutique* paru en 1878. Toutes les représentations qui vont suivre sont d'ailleurs issues de cet ouvrage. [16] Il se composait :

-d'une presse à disques mobiles permettant de souder des cachets de 3 diamètres différents (figure 25)

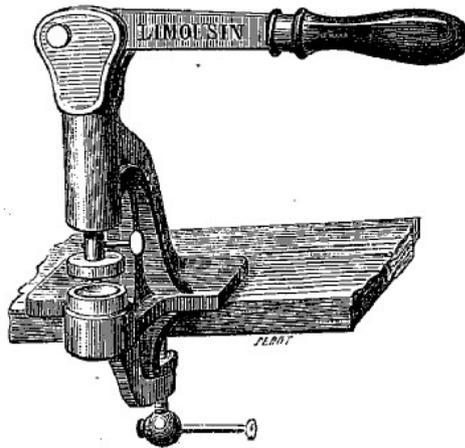


Figure 25 Presse à disques mobiles [16]

-de trois planchettes garnies de rondelles concaves qui correspondent aux dimensions et à la forme des divers cachets qu'on veut fabriquer (figure 26)

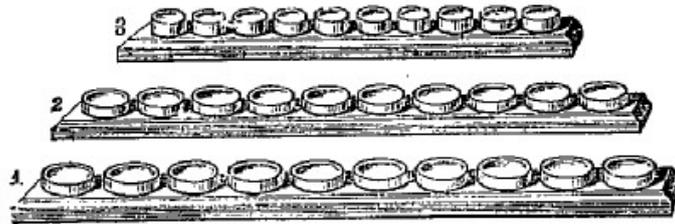


Figure 26 Planchettes garnies de rondelles [16]

-de 3 mouilleurs ou portes-mèches destinés à humecter les bords des cachets (figure27)

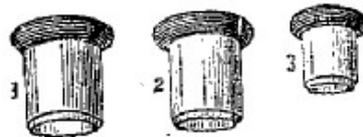


Figure 27 Mouilleurs [16]

-d'une boîte renfermant une rondelle en feutre imbibé d'eau (figure 28)



Figure 28 Boîte contenant du feutre imbibé d'eau [16]

Quelques temps plus tard, il fabriquera un appareil présentant les mêmes éléments mais avec quelques améliorations qui le rendront plus léger et moins coûteux. Avec l'aide de son collaborateur M. G. Toiray, il confectionne un troisième appareil encore moins coûteux et prenant encore moins de place afin de le diffuser à un plus grand nombre de pharmaciens. Cet appareil, ils le nommeront « Cacheteur Limousin ». (figure 29)



Figure 29 Cacheteur Limousin complet [16]

Dans cet appareil on va trouver :

- une planchette portant un certain nombre de cavités circulaires percées dans leur centre d'un trou également circulaire. Ces cavités présentent à leur pourtour des portées plates destinées à servir d'assise ou de point d'appui aux rebords des cupules de pains azymes,
- un système de cachets accolés dont l'un en bois noirs ou en palissandre est destiné à mouiller les cupules tandis que l'autre en bois blanc ou en buis sert à coller les enveloppes par pression,
- un petit entonnoir en étain qui présente à sa base un rebord circulaire intérieur de même largeur que la partie sur laquelle s'appuie la cupule destinée à recevoir la poudre,
- un récipient en porcelaine encastré dans la planchette présentant un rebord intérieur faisant saillie pour retenir un disque en feutre imbibé d'eau.

Pour préparer des cachets, il faut commencer par disposer des cupules vides sur les disques de la planchette et les remplir de poudres à l'aide de l'entonnoir. (figure 30)

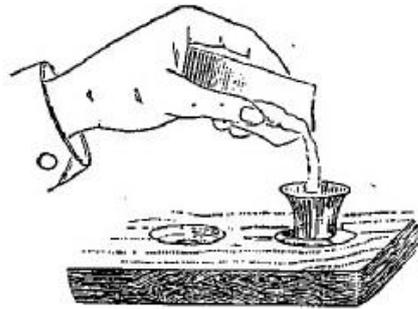


Figure 30 Utilisation de l'entonnoir pour remplir les cupules [16]

Ensuite, à l'aide du cachet en palissandre préalablement mouillé sur le feutre imbibé d'eau, on va humecter les bords de la cupule servant de couvercle. (figure 31)

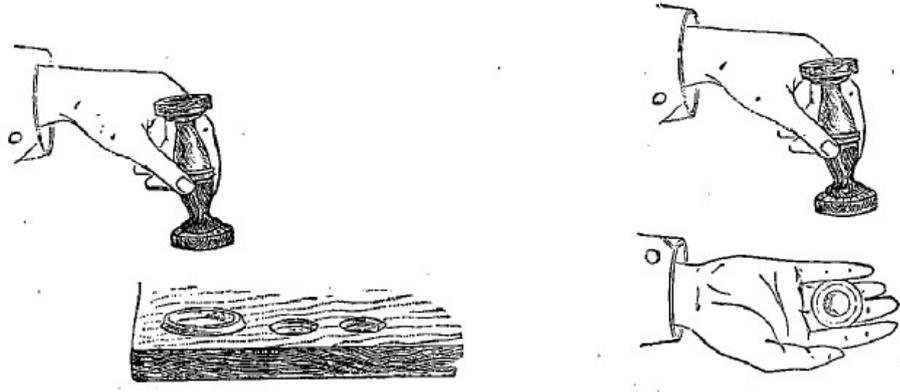


Figure 31 Humectation des bords de la cupule [16]

Elle est alors posée sur la cupule contenant la poudre et avec le cachet en buis on va venir exercer une pression en le faisant tourner légèrement afin de souder les deux enveloppes. Le fait que chaque cavité de la planchette soit perforée permet de faire sortir le cachet terminé de sa cavité plus facilement. (figure 32)

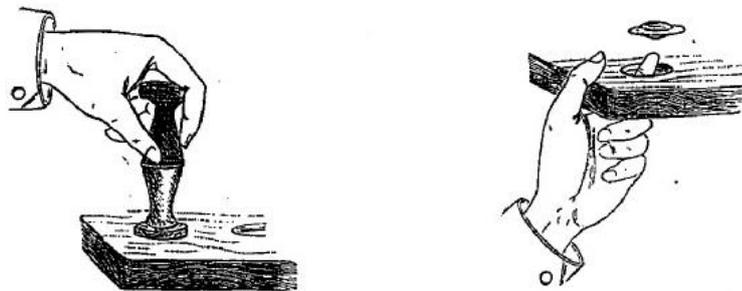


Figure 32 Fermeture du cachet [16]

## 2. Appareillage automatique

Les cachets seront aussi utilisés comme forme galénique pour des spécialités. Celles-ci étant produites en grande quantité, il a fallu inventer et fabriquer des machines capables d'automatiser chaque étape de fabrication du cachet afin d'augmenter la cadence de production pour satisfaire aux demandes.

Une des premières machines industrielles de fabrication des cachets est sortie aux Etats-Unis. Fabriquée par Arthur Coltan, elle sert à remplir à la chaîne les cupules de poudre grâce à un doseur volumétrique. Elle est fabriquée à la fin du XIXème siècle mais disparaîtra rapidement devant le développement industriel important des gélules dans ce pays.

Quelques années plus tard, en 1921, Henri Oudet et son fils, des français, déposent un brevet concernant une machine à remplir les cachets (figure 33). Dans cette machine, les cupules inférieures sont placées manuellement dans les alvéoles d'un plateau rotatif. Elles sont ensuite remplies de poudre par un doseur volumétrique. Les bords des cupules sont alors humectés par de la vapeur d'eau. Une opératrice place la cupule supérieure face à elle de manière qu'un bras alternatif la saisisse. Ce bras place ensuite la cupule supérieure au-dessus de la cupule inférieure afin de sceller le cachet. Il s'agit d'une machine rotative à mouvement alternatif. A l'origine, elle fonctionnait avec une pédale comme pour les machines à coudre puis un moteur a été installé.

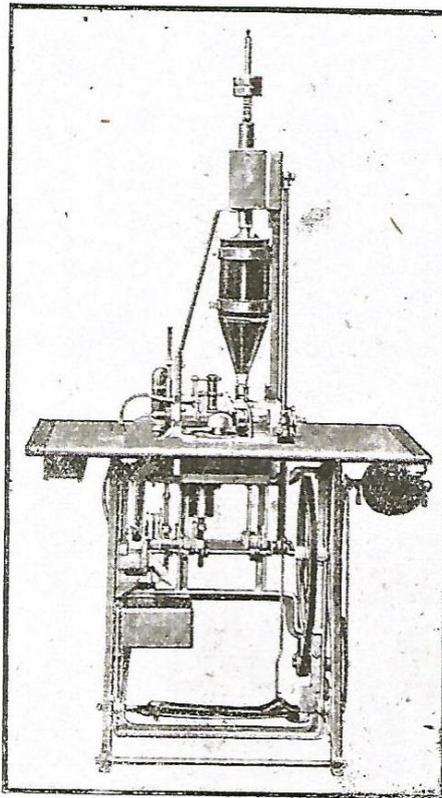


Figure 33 Représentation de la machine de M. Oudet [29]

Un français d'origine polonaise était le spécialiste de la machine automatique. Henri Wierbrinski fabriquera en 1928 une machine linéaire alternative puis une machine rotative alternative (figure 34). Il sortira deux versions différentes de cette dernière : les machines DH utilisées pour les cachets à sceller et les modèles DS pour les cachets à emboîtement. L'alimentation de ces machines se faisait manuellement ou automatiquement. Le laboratoire Metadier (figure 35) utilisait une dizaine de machines d'Henri Wierbrinski pour fabriquer la Kalmine (figure 23), une spécialité très connue à l'époque à base de pyramidon et de phénacétine utilisée comme analgésique. [16]



Figure 34 Modèle DH pour cachets scellés [29]

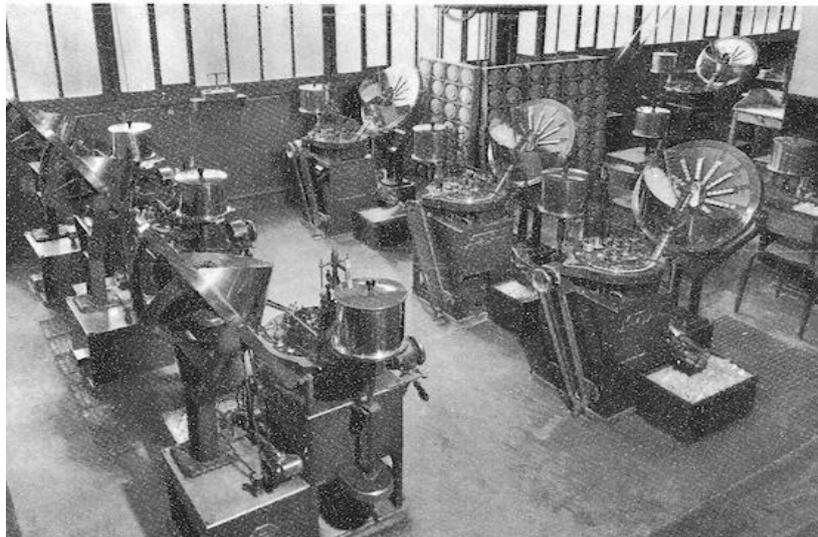


Figure 35 Laboratoire Métadier à Tours, 1955 [29]

Dans une société où le médicament était encore principalement préparé par le pharmacien dans son officine, le cachet a connu un immense succès. Cela s'explique, en grande partie, par la volonté de Stanislas Limousin de vouloir simplifier au maximum le procédé et l'outillage nécessaire à la fabrication des cachets. Ce faisant, chaque pharmacien a pu proposer à ses patients cette forme galénique.

Malheureusement, une nouvelle forme galénique venue d'outre-Atlantique va montrer bien plus d'avantages en comparaison du cachet. Cette nouvelle forme viendra complètement transformer le monde officinal, malgré une grande réticence de la France à l'accueillir.

## VI. Les comprimés

La forme « comprimé » est aujourd’hui la plus présente dans nos pharmacies. L’industrie pharmaceutique française en est le premier producteur mondial et on compte plus de 5000 spécialités sous la dénomination « comprimé ». Aujourd’hui le comprimé n’est plus simplement une poudre comprimée et de nombreuses variantes sont aujourd’hui commercialisées (comprimé effervescent, comprimé orodispersible ...). Pourtant avec le succès que connaît cette forme de nos jours, on est loin de se douter qu’il a fallu plus de 70 ans pour qu’elle trouve place dans nos pharmacies françaises.

### A. L’histoire du comprimé

#### 1. Les premiers pas

C’est à un fils d’horloger anglais du nom de William Brockedon (figure 36) que nous devons cette invention. Il se destinait à une carrière d’artiste peintre et il était mécontent de la qualité des mines de crayon qu’il avait en sa possession. Il décida donc de créer ses propres mines en utilisant la technique de compression afin de comprimer des poudres de graphite. [14]

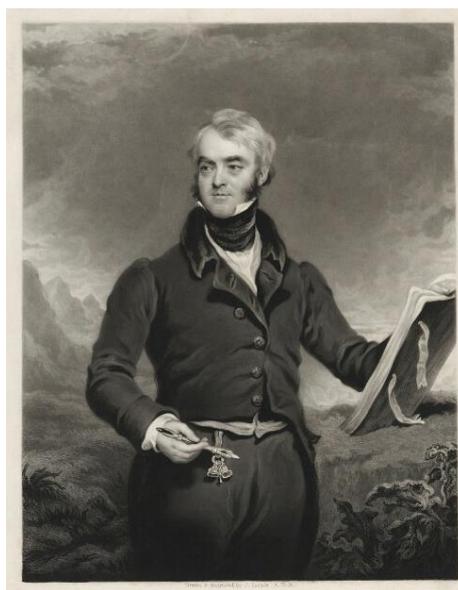


Figure 36 Portrait de William Brockedon par Charles Turner, 1835 [32]

Pour ce faire, il utilise un appareillage très simple constitué de trois parties (figure37) : 2 poinçons et une matrice. La matrice est placée sur le poinçon inférieur puis remplie de poudre préalablement pesée. On vient ensuite placer le poinçon supérieur que l'on frappe à l'aide d'un marteau pour comprimer la poudre. [33]



Figure 37 Appareillage de Brockedon pour comprimer les poudres [34]

Il décidera ensuite, pour une raison qui reste encore inconnue, d'utiliser son système pour comprimer des poudres médicamenteuses. Cela mènera au dépôt d'un brevet le 8 décembre 1843 puis, en mai 1845, le *Pharmaceutical Journal* décrira la fabrication des comprimés de bicarbonate de potassium selon son procédé. [14]

Il est intéressant de noter que ces premiers comprimés étaient destinés à être sucés et non avalés.

La forme « comprimé » connut alors un succès rapide aux Etats-Unis et dans les autres pays anglosaxons, mais aussi en Allemagne et en Russie.

En France, les comprimés ne reçurent pas le même succès et certaines personnes se montrèrent très réticentes vis-à-vis de cette nouvelle forme galénique.

Stanislas Limousin, le fameux inventeur des cachets, se montrera très critique envers les comprimés. Après en avoir fabriqués quelques-uns il écrira en 1878 : « j'ai pu constater promptement que cette forme médicamenteuse [...] est très inférieure au capsulage dans le pain azyme ou dans la gélatine ». Il leur reproche une trop lente désagrégation dans l'estomac

et leur « forme dure et volumineuse » qui constitue selon lui « un sérieux obstacle à une introduction facile dans le larynx ». [16]

## 2. L'arrivée du comprimé en France

Même si le comprimé faisait l'objet de nombreuses réticences en France, il n'en demeure pas moins qu'une partie du public s'est familiarisée avec celui-ci dans les années qui précèdent la Première Guerre Mondiale.

C'est grâce à certaines spécialités produites à l'étranger et bien connues aujourd'hui que le comprimé s'immisce dans certaines pharmacies françaises comme l'*Aspirine* produite par le laboratoire Bayer dès 1899 et qui connaîtra un grand succès dans de nombreux pays.

C'est devant un nombre grandissant de spécialités que Messieurs Vidal et George publièrent en 1914 le *Dictionnaire des Spécialités Pharmaceutiques* (figure 38) que l'on connaît encore aujourd'hui, sous le nom simplifié depuis 1961 de *Dictionnaire Vidal*. Il répertoriait un peu plus de 330 spécialités, dont 34 comprimés, sur 187 pages et faisait un centimètre d'épaisseur pour un poids de 82 grammes. [35]

On est loin du Vidal actuel qui pèse plus de 3 kilogrammes, fait environ 6 centimètres d'épaisseur et répertorie plus de 4600 spécialités et 4000 produits de parapharmacie sur 3648 pages.



Figure 38 Photo de la couverture du premier Vidal de 1914 [35]

Il ne connaîtra une deuxième édition qu'en 1920, une fois la Grande Guerre terminée. Dans cette édition, on constate une augmentation du nombre de spécialités existant sous forme « comprimé ». L'engouement d'après-guerre sera dû en grande partie par le retour du front des soldats.

C'est en effet grâce à l'armée que les comprimés vont grandement se développer en France.

A la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, les Services de Santé Militaire allemand avaient déjà choisi de privilégier cette forme pour de nombreux médicaments courants qui étaient jusque-là conditionnés en petits paquets comme le sulfate de quinine ou le calomel (forme naturelle du chlorure de mercure). L'armée russe avait aussi déjà opté pour la forme « comprimé ». Alors, il fut demandé au pharmacien principal de 1<sup>ère</sup> classe Victor Masson un rapport sur cette forme galénique. [33]



Figure 39 Photo de Victor Masson [36]

Il publiera son étude en janvier 1901 et celle-ci sera résumée dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* (figure 40) [37]. Dans son étude, Victor Masson va d'abord analyser les avantages de la forme en estimant que « le comprimé est, en réalité, la forme médicamenteuse la plus simple, la plus pratique, la plus économique, surtout lorsqu'il peut être administré tel quel ».

Il poursuivra en écrivant que le principal avantage du comprimé est qu'il représente une dose médicamenteuse déterminée et qu'il permet de remplacer « la pesée, toujours longue et délicate [...] par une numération facile et rapide ». Il souligne enfin le fait que la compression favorise la conservation des principes actifs altérables car elle les rend moins accessibles aux agents extérieurs.

Mais, ce qui est un avantage pour la conservation se trouve être un inconvénient pour l'absorption. En effet, les principes actifs étant moins accessibles aux agents extérieurs, ils le sont aussi pour les dissolvants, ce qui retarde leur absorption. Pour remédier à cela il est nécessaire d'ajouter des substances étrangères comme un « couple-effervescent ». Dans ce cas, Masson souligne alors que la substance à comprimer « n'est plus pure, c'est un mélange et, comme tel, elle a perdu de sa valeur intrinsèque ».

Il trouve aussi que « la forme comprimé altère la physionomie du médicament » et qu'ainsi « tous les comprimés de sels blancs se ressemblent » rendant leur reconnaissance impossible au seul aspect extérieur.

Masson indique aussi dans son rapport que l'administration des comprimés est avantageuse seulement si ceux-ci peuvent être administrés directement sans avoir besoin d'être dissous préalablement.

Il finira son rapport en admettant que la compression « est une nouveauté très séduisante » mais que son utilisation n'est pas applicable pour « des approvisionnements de l'importance de ceux qu'entretient le service de santé militaire ». Pour lui, le comprimé « est l'élément de choix pour la pharmacie de poches, de voyage ou de secours » mais « l'application de la méthode compressive [...] paraît devoir être limitée à quelques médicaments dont le choix doit être justifié »

REVUES

Pharmacie.

Des comprimés de médicaments; de leur emploi dans l'armée; par M. V. MASSON, pharmacien principal de 1<sup>re</sup> classe (1). — Appelé à étudier dans quelle mesure la méthode compressive pouvait être utilement appliquée aux approvisionnements du service de santé militaire, M. Masson a présenté le résultat de ses recherches dans un rapport très étendu et très documenté adressé au Comité technique de santé. Bien que faite à un point de vue spécial, cette étude originale, relative à une question encore neuve et d'un grand intérêt en pharmacie, nous a paru devoir être résumée dans ce journal.

*Considérations générales.* — M. Masson établit en principe que le comprimé doit représenter une quantité déterminée d'une substance médicamenteuse, quantité pure de tout mélange, assez exactement dosée, réduite de volume et massée par la compression, sans excipient ni intermédiaire, par conséquent sans augmentation de poids. Ces caractères distinguent le comprimé de la pilule et de la pastille, formes pharmaceutiques qui comportent toujours une proportion importante d'excipient de nature variable. Dans la pratique, la substance à comprimer est souvent additionnée d'éléments secondaires qui ont pour objet, soit de prévenir l'adhérence du comprimé aux poinçons de la machine, soit d'augmenter la cohésion de ses molécules, soit enfin d'assurer sa désagrégation et de favoriser son absorption. En effet, si quelques produits se prêtent à la compression directe, comme le chlorate de potasse, l'iodure, le bromure de potassium et l'acide borique par exemple, le plus grand nombre nécessitent l'intervention d'éléments étrangers dans une proportion qui varie avec la

(1) Extrait des *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, XXXVII, janvier 1901.

Figure 40 *Journal de Pharmacie et de Chimie*, tome 13, 1901 [37]

Sept ans plus tard, un second travail fut réalisé par l'armée sur les comprimés. Le major de 2<sup>ème</sup> classe Paul Bruère soutint sa thèse intitulée « *Sur l'utilisation en pharmacie et chimie analytique des comprimés de substances médicamenteuses et chimiques* » en mars 1908 sous la présidence du Professeur Emile Bourquelot. [38]

Sa thèse se divise en trois parties : la première est consacrée à des généralités sur les comprimés et au descriptif des méthodes de fabrication, la deuxième partie répertorie les comprimés utilisés en pharmacie, et la troisième, ceux utilisés en chimie analytique.

Dans sa deuxième partie, celle qui nous intéresse le plus, il fait ressortir les avantages de la forme « comprimé » dans le cas spécial du Service de Santé Militaire. Comme Masson avant lui, il écrit que le comprimé permet la substitution de la pesée par la numération, qu'il est facilement transportable et que son faible volume est un grand avantage par rapport à d'autres formes. Il précisera tout de même que les « médicaments-comprimés » ne doivent

être utilisés qu'en thérapeutique d'urgence et dans des conditions bien précises telles que les campagnes de guerre ou les expéditions coloniales.

Les événements historiques qui vont suivre vont donner raison à Victor Masson et Paul Bruère. Durant la Première Guerre Mondiale, les comprimés vont très vite trouver leur place dans les musettes des soldats et vont supplanter des formes plus traditionnelles de l'époque dans les conditions de vies difficiles des tranchées.

En rentrant du front, les soldats vont ramener avec eux des comprimés et vont en être demandeur auprès des pharmacies de leur ville ou village. C'est ainsi que les comprimés vont diffuser à travers la France et finir par devenir une forme courante dans les pharmacies.

Le comprimé va alors peu à peu envahir le marché pharmaceutique français et supplanter rapidement les gélules. Les cachets résisteront jusque dans les années 60 mais disparaîtront définitivement avec l'avènement des gélules.

Il est intéressant de mentionner une querelle confraternelle entre pharmaciens qui s'est déroulée pendant la Grande Guerre.

Un pharmacien du nom de Maurice François a publié un article virulent contre les comprimés dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* de juin 1916. Il était pharmacien et chef des travaux pratiques de l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Paris. Il trouve que les comprimés sont très préjudiciables à l'Art de la Pharmacie car ils tendent à remplacer les formes galéniques que le pharmacien prépare lui-même, alors que les comprimés « sont donnés à faire dans des maisons spécialisées ou, pire, achetés tout faits dans les usines de produits chimiques dont les propriétaires font passer leurs intérêts financiers avant ceux du public ». Il ira même jusqu'à dire que les comprimés transformeront à la longue les pharmacies en « bazars, dans lesquels les pharmaciens vendront tout emballés et prêt à la vente ». [33]

Quelques mois plus tard, dans la même revue, un certain R.Voiry, pharmacien d'officine, répond à M. François. Il reconnaît que l'ouvrier et la machine empiètent sur le rôle personnel du pharmacien mais souligne que la préparation des poudres à comprimer est réalisée par le pharmacien fabricant ou par une aide sous son contrôle et précise que « la machine divise plus exactement ladite poudre que ne le ferait à la main le praticien le plus habile ».

Il conclura en écrivant : « Le comprimé existe, il est demandé par Monsieur Tout-le-monde, ne lui refusez pas ; mettez-le seulement à l'abri des exploiters ou des charlatans en lui donnant le droit de cité au moyen de formules bien établies qui assureront la sincérité du produit vendu ». Il considère que le comprimé restera une forme galénique marginale puisque les médecins continueront de prescrire des préparations magistrales et qu'ainsi l'Art de la Pharmacie ne se perdra pas au profit des spécialités. [33]

On sait aujourd'hui lequel des deux s'est montré le plus perspicace en ce qui concernait l'avenir du comprimé et donc celui de la pharmacie.

## B. La fabrication du comprimé

### 1. Evolution de la formulation

Pendant que la France boude cette nouvelle forme galénique dans les premières années de sa vie, elle prend une place de plus en plus importante outre-Atlantique où sa fabrication est continuellement améliorée.

Dans son brevet de 1843, Brockedon limite l'utilisation de sa méthode « à des substances médicamenteuses prises sous forme de grains, de poussières ou de poudres pouvant s'agglomérer sans addition d'aucune matière étrangère ». L'utilisation de la forme « comprimé » était donc grandement restreinte. [39]

Avec l'apparition de nouvelles machines toujours plus performantes et plus rapides que le système initial de Brockedon, certains problèmes vont devoir être résolus pour que la forme « comprimé » puisse s'appliquer à de plus nombreuses substances médicamenteuses.

Dès 1875, Jacob Dunton, pharmacien vivant à Philadelphie aux Etats-Unis, est confronté au problème de l'adhérence de certaines substances médicamenteuses à la matrice et aux poinçons de la machine. Il imaginera alors deux solutions. [14]

La première consistait à ouvrir le moule après la compression de chaque comprimé, à nettoyer les parties adhérentes avec une brosse dure avant d'appliquer un peu d'huile pour finalement fabriquer un comprimé d'amidon ou de craie afin de finir le nettoyage. Cette solution, comme on peut l'imaginer, n'est pas pratique du tout et entraîne une perte de temps importante.

Dunton optera donc pour la seconde solution consistant à ajouter un lubrifiant au préalable dans la poudre à comprimer.

Quelques années plus tard, c'est un suisse du nom de Sauter qui va se trouver confronter à un autre problème. Il n'arrive pas à agglomérer de la poudre de charbon officinal même sous une très forte pression. [14]

Il rajoute donc à la poudre à compresser un agglutinant. Il utilisa de la gomme, dont la composition exacte reste inconnue, et le mélange était mouillé avec de l'alcool. Ainsi était née la technique de préparation du granulé pour comprimés encore utilisée aujourd'hui.

Une autre évolution dans la formulation des comprimés verra le jour dans la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Certains comprimés avaient fait l'objet de réclamation car leur dissolution ne se faisait pas correctement dans l'estomac. Charles Killgore, un américain, chercha donc à additionner un désagrégant dans la formule de fabrication des comprimés et il eut d'abord l'idée d'utiliser des substances gonflant à l'humidité comme la fécule ou l'amidon.

D'autres fabricants pensèrent qu'un comprimé contenant un carbonate pouvait naturellement se désagréger au contact de l'acidité gastrique. Malheureusement, cette dernière était trop variable d'un individu à un autre pour que cette solution soit réellement efficace. Afin de remédier à ce problème, la désagrégation se fera avant la prise du comprimé en utilisant un mélange effervescent. Dans la formule des comprimés est ajouté un « couple effervescent » constitué d'un carbonate (carbonate de sodium, bicarbonate de soude...) et d'un acide (acide citrique, acide borique...). Le comprimé mis en contact avec de l'eau se dissout alors avec un dégagement de dioxyde de carbone.

En France, un certain Edouard Fedit est présenté par plusieurs auteurs comme le premier spécialiste des comprimés en France et il aurait été le précurseur des comprimés effervescents en mettant au point en 1891 les premiers comprimés effervescents à base de sel de Vichy destinés à reconstituer de l'eau minérale. [33]

Quoi qu'il en soit, des comprimés effervescents furent fabriqués en France dès la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle mais leur conservation était très difficile avec les moyens de l'époque et ne pouvait se faire que dans des vases bien secs et hermétiquement fermés car ils sont très sensibles à l'humidité. Depuis, ce problème a été résolu par un conditionnement spécifique : soit le comprimé effervescent est conservé entre deux feuilles d'aluminium, soit il est contenu dans un tube dont le bouchon contient une capsule déshydratante.

De nos jours les formules de préparation des comprimés peuvent contenir plusieurs excipients. On peut y trouver :

- Des diluants : substances souvent inertes permettant d'ajuster le volume de poudre à comprimer
- Des liants ou agglutinants : agents permettant de lier entre elles les différentes particules du mélange
- Des lubrifiants : avec des agents d'écoulement permettant d'améliorer les capacités de glissement de la poudre et des agents de lustrage donnant un aspect brillant aux comprimés
- Des délitants : leur rôle est de faciliter la désintégration du comprimé
- Des colorants : qui facilitent la reconnaissance par les patients de leur traitement
- Aromatisants : masquent le goût parfois désagréable de certaines substances
- Substances tampon : réduisent l'irritation des muqueuses
- Des agents d'enrobage : permettent d'enrober le comprimé afin de masquer un goût désagréable, ou qui peuvent rendre le comprimé gastro-résistant

## 2. Les différents types de comprimés

Avec le temps, de nombreuses substances médicamenteuses se sont vues comprimées. Selon les caractéristiques de chacune de ces substances il a fallu adapter les formulations et la forme galénique a dû évoluer pour répondre aux besoins des patients (diminuer le nombre de prises par jour, faciliter la déglutition...), et des praticiens (rapidité d'action, durée d'action...). Ainsi, de nombreux types de comprimés sont nés avec l'avancée des techniques.

### *a) Les comprimés conventionnels*

Le mélange de poudre a été comprimé soit directement soit après granulation et le comprimé obtenu est utilisé tel quel. Il ne subit pas d'autres étapes comme un pelliculage par exemple.

### *b) Les comprimés effervescents*

Les comprimés effervescents sont des comprimés contenant des substances acides et des carbonates qui réagissent rapidement en présence d'eau. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration. Le dégagement gazeux est constitué par du dioxyde de carbone.

On utilise de l'acide tartrique, maléique ou encore fumarique mais le plus utilisé reste l'acide citrique car il est peu cher et présente un goût agréable. Parmi les carbonates on peut citer le carbonate de sodium, de potassium, ou encore les bicarbonates de sodium, potassium ou calcium. Le plus utilisé reste le bicarbonate de sodium.

*c) Les comprimés solubles ou dispersibles*

Ces comprimés sont destinés à être dissous dans un verre d'eau. Contrairement aux comprimés effervescents, ils ne libèrent aucun gaz et ne provoquent donc aucune effervescence.

*d) Les comprimés orodispersibles*

Les comprimés orodispersibles sont à laisser fondre sur la langue et sont déglutis avec la salive. L'absorption du principe actif se fait donc par la voie gastro-intestinale et non par voie sublinguale.

*e) Les comprimés sublinguaux*

Ces comprimés sont à laisser fondre sous la langue et l'absorption du principe actif se fait bien par voie sublinguale ce qui augmente la vitesse d'action.

*f) Les comprimés à croquer*

Comme leur nom l'indique, leur désagrégation se fait dans la cavité buccale de façon mécanique. Ils ne fondent pas facilement comme les comprimés orodispersibles mais l'absorption du principe actif se fera aussi au niveau de la muqueuse gastro-intestinale.

*g) Les comprimés gastro-résistants*

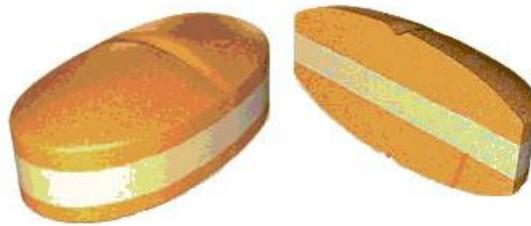
Ces sont des comprimés à libération dite différée. En effet, ils sont enrobés ou compressés avec une force supérieure aux comprimés classiques afin que leur délitement ne se fasse qu'après le passage de l'estomac. Ce procédé permet, soit de protéger le principe actif de l'acidité de l'estomac, soit de protéger la muqueuse gastrique d'une substance irritante.

#### *h) Les comprimés à libération prolongée*

Le but d'un comprimé à libération prolongée est d'obtenir un taux constant de principe actif dans l'organisme sur une période de plusieurs heures. Pour ce faire, la vitesse de libération du principe actif est ralentie par différents procédés. Cela permet de diminuer le nombre de prises médicamenteuses.

##### (1) Les comprimés multicouches

Ce sont des comprimés qui présentent plusieurs couches distinctes visuellement (figure 41). A chacune des couches peut correspondre une granulométrie de poudre et une force de compression différentes. Chaque couche de poudre est soumise à une pré-compression afin que les séparations soient nettes.



*Figure 41 Exemple de comprimé multicouche avec des comprimés de Madopar-DR. [40]*

##### (2) Les comprimés matriciels

Le principe actif est incorporé dans une matrice composée d'un réseau fibreux tridimensionnel empêchant la dislocation classique observée pour le comprimé conventionnel. Les matrices peuvent être de différentes natures et peuvent être classées en 3 catégories :

- Les matrices hydrophiles : elles sont composées de polymères hydrophiles se gélifiant au contact des sucs gastriques. La matrice, au contact de l'eau des liquides digestifs, s'hydrate et se gélifie pour former une couche visqueuse à travers laquelle l'eau va passer, dissoudre le principe actif qui va alors diffuser vers l'extérieur de la matrice.

- Les matrices inertes : elles sont constituées d'un support insoluble et non métabolisable formant un réseau poreux dans lequel est dispersé le principe actif. Elles peuvent être d'origine minérale ou plastique. La matrice débarrassée du principe actif est rejetée intacte dans les selles.
- Les matrices érodables : le principe actif est incorporé dans une matrice qui va s'éroder au cours de son passage dans le tractus digestif.

### (3) Les comprimés osmotiques

C'est une forme complexe constituée d'une enveloppe semi-perméable à double compartiments (figure 42). Dans un compartiment percé d'un orifice calibré se trouve le principe actif. Dans le second compartiment se trouve un dérivé de cellulose très hydrophile. Une fois le comprimé en contact avec les sucs digestifs, l'eau va passer à travers la paroi et faire gonfler le dérivé cellulosique. Ce dernier va alors exercer une pression sur la membrane séparant les deux compartiments ; le principe actif est alors expulsé par l'orifice au fur et à mesure que le dérivé de cellulose gonfle.

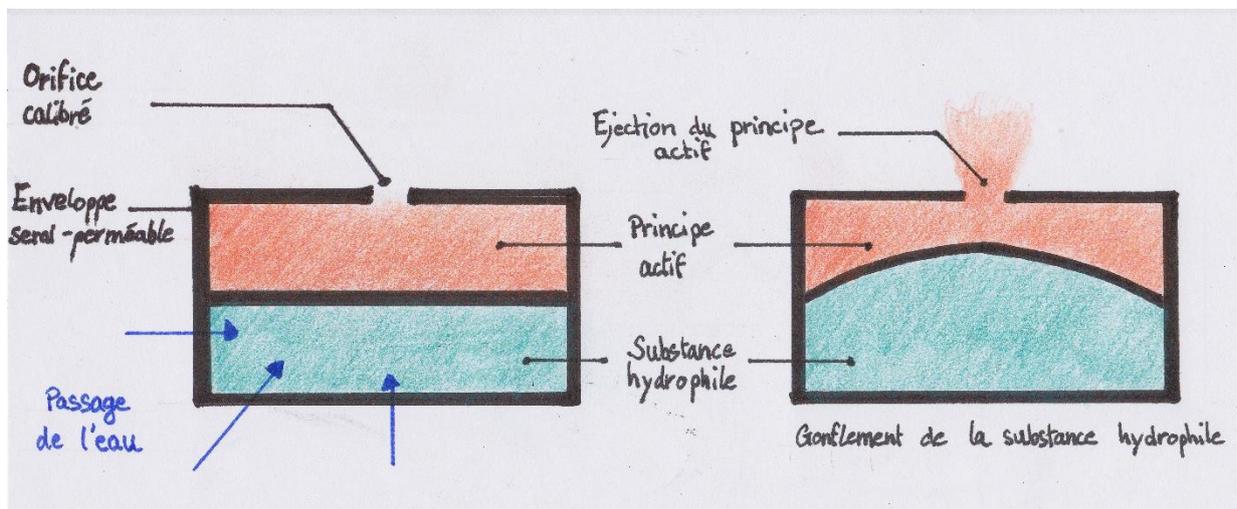


Figure 42 Schéma explicatif du comprimé osmotique

### 3. Les machines de production

Le comprimé, comme on l'a vu précédemment, a été très utilisé pour la commercialisation des spécialités produites par les industries pharmaceutiques. Ces derniers ont donc cherché à améliorer le rendement de leurs usines afin de répondre à une demande toujours plus importante. Pour ce faire, ils ont mis au point des machines capables de produire un plus grand nombre de comprimés en un minimum de temps.

Au départ simple outillage permettant la compression manuelle, les machines sont devenues au cours du temps totalement automatiques.

#### a) *Les dispositifs manuels*

Ce sont bien sûr les premiers dispositifs imaginés et utilisés afin de comprimer de la poudre afin d'obtenir des comprimés. Le dispositif initial de William Brockedon a connu quelques améliorations, par exemple en y ajoutant un poste d'éjection, mais dans l'ensemble il est resté identique. (figure 37)

#### b) *Les machines semi-automatiques*

La compression se faisait soit à l'aide d'une vis (figure 43), soit grâce à un levier. Elles ont trouvé leur place dans les préparatoires des officines, surtout en Allemagne, et dans les laboratoires des industriels pour la réalisation de tests. D'ailleurs, ces machines sont dites « de comptoir ».

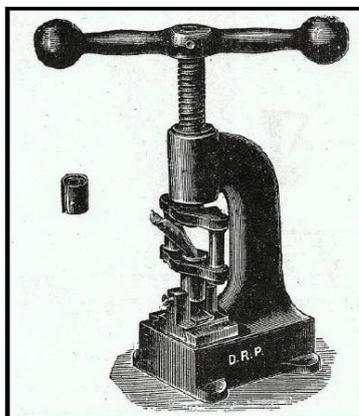


Figure 43 Presse « Simplex » de Fritz Kilian, 1895 [41]

c) *Les machines à comprimer alternatives*

Dès 1872 les frères Wyeth commencent une production industrielle de comprimés et leur collaborateur, Henry Bower, mettra au point une machine rotative à mouvement alternatif qui est mue manuellement. [41]

En 1874, T.J. Young construit la première machine alternative à compression par un excentrique. Au départ l'alimentation de la poudre se fait manuellement mais quelques années plus tard elle se fera par un sabot à mouvement linéaire qui assurera aussi l'éjection du comprimé. (figure 44) [41]

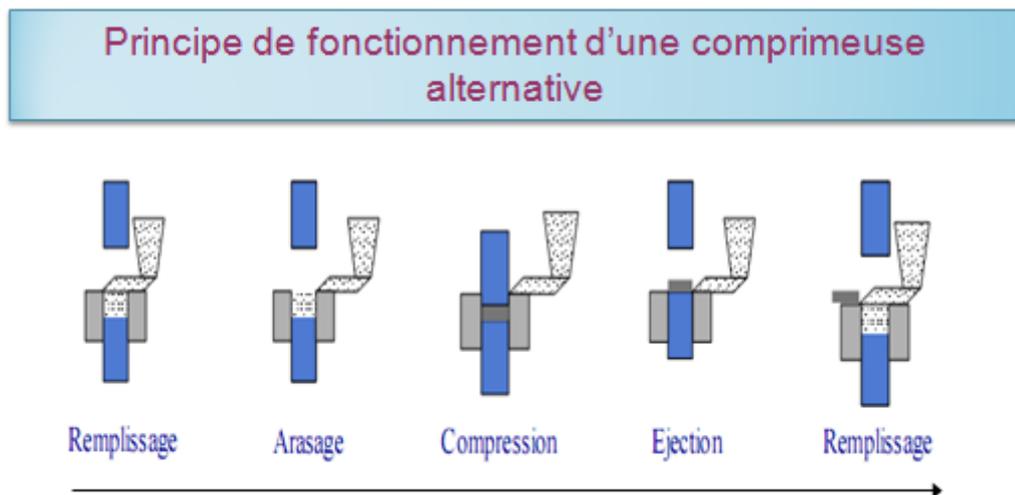


Figure 44 Schéma de principe de fonctionnement des machines alternatives [42]

d) *Les machines à comprimer rotatives*

L'objectif de ces machines était d'augmenter la cadence de production par rapport aux machines alternatives.

Avec ces machines le sabot reste fixe et c'est la matrice et les poinçons qui, ensemble, se déplacent horizontalement (figure 45). Les étapes de la compression sont alors les suivantes :

- Le remplissage

La rotation de la tourelle entraîne la matrice et les poinçons inférieur et supérieur vers le distributeur de granulés. Au passage au distributeur, le poinçon supérieur est en position haute et le poinçon inférieur en position maximale basse afin que la chambre de compression soit entièrement remplie.

- L'arasage

La tourelle continue sa rotation et en fin de zone de distribution le poinçon inférieur passe sur la came de réglage de la masse. Le surplus de granulés est alors arasé. Le poinçon inférieur redescend et le poinçon supérieur amorce sa descente.

- La pré-compression

Le poinçon supérieur continue sa descente et entre dans la matrice. La poudre subit alors une désaération et un pré-tassement.

- La compression

Juste après le poste de pré-compression, l'outillage arrive au poste de compression pour l'élaboration finale du comprimé. Les poinçons supérieur et inférieur exercent alors la force nécessaire à la compression de la poudre afin que le comprimé ait les caractéristiques voulues.

- L'éjection

Le poinçon supérieur retourne à sa position maximale haute et le poinçon inférieur atteint une position haute afin d'éjecter le comprimé qui sera guidé par une barrette d'éjection.

## Principe de compression sur compresseuse rotative

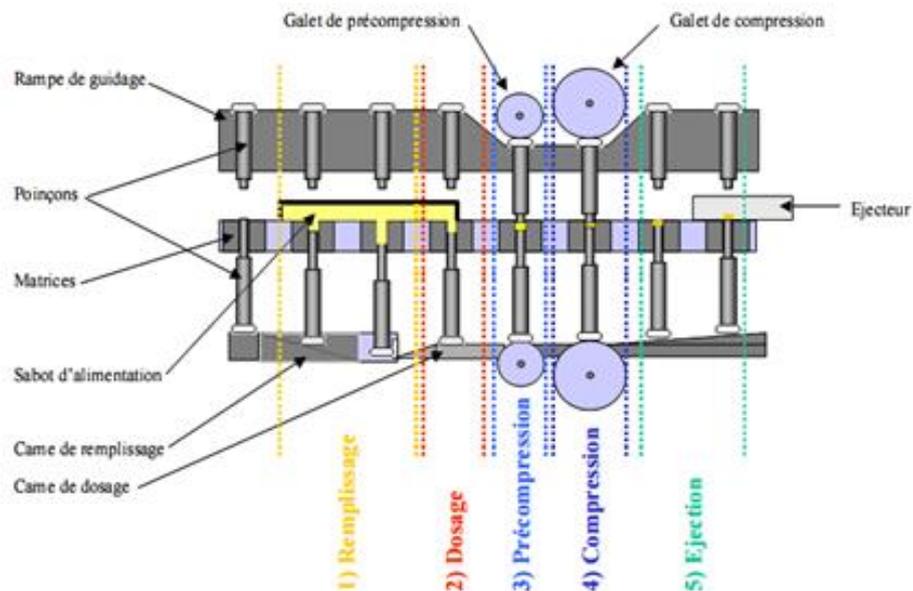


Figure 45 Schéma du principe de fonctionnement d'une machine rotative [42]

### 4. Les étapes de production d'un comprimé

#### a) Le mélange des poudres

C'est la première étape qui consiste à mélanger le principe actif aux excipients nécessaires à la bonne formulation du médicament. Dans la deuxième édition de son livre, datant de 1934 et intitulé « *La fabrication industrielle des comprimés pharmaceutiques* » [43], Maurice Bouvet décrit très bien chaque étape de fabrication du comprimé. Il dit que les poudres à mélanger doivent être les plus fines possibles afin d'assurer une bonne homogénéité. On commence par le produit présent en plus petite quantité. Pour réaliser cette opération, l'industrie pharmaceutique utilise des mélangeurs automatiques. Cette opération se termine par une étape de tamisage.

## b) *La granulation*

Très peu de substances médicamenteuses ont la possibilité d'être comprimées directement. Généralement les poudres ne possèdent pas les propriétés nécessaires pour tenir sous forme de comprimé. Il faut donc passer par l'étape de granulation afin de créer une cohésion plus forte entre les particules composants la poudre. Il existe deux types de granulation.

Les granulés formés peuvent servir parfois à remplir des gélules ou être utilisés pour reconstituer des solutions buvables.

### (1) *La granulation par voie sèche*

Cette technique est utilisée pour des principes actifs thermolabiles. Son utilisation est minoritaire.

La poudre est comprimée directement, on obtient des comprimés très irréguliers. Ils sont alors amenés à se briser sur un tamis. Plusieurs tamis de taille décroissante peuvent être utilisés à la suite afin d'obtenir des granulés de taille convenable.

### (2) *La granulation par voie humide*

C'est le mode opératoire le plus souvent employé. Il comporte quatre étapes.

On commence par humidifier ou mouiller le mélange de poudre en y ajoutant lentement le liquide de mouillage, souvent de l'eau additionnée d'un liant comme du saccharose ou une gomme. On obtient ainsi une masse plus ou moins pâteuse.

Ensuite cette masse est introduite dans un granulater qui la passe au travers d'un tamis afin d'obtenir des granulés d'une certaine taille.

Puis les granulés passent par une étuve ou un séchoir afin d'éliminer le reste d'humidité.

Enfin, les granulés sont encore une fois passés sur un tamis afin de les calibrer.

### *c) La compression*

C'est bien entendu l'étape essentielle d'obtention d'un comprimé. Une quantité mesurée de granulés est introduite entre deux poinçons qui les comprime afin de les agglutiner et d'obtenir un comprimé qui se tient. La force de compression est adaptée selon la substance qui doit être comprimée.

### *d) Le conditionnement*

Les comprimés sont acheminés sur la chaîne de conditionnement. Ils sont très souvent conditionnés sous blister composé d'une plaque de PVC alvéolée et d'une feuille d'aluminium venant fermer les alvéoles contenant les comprimés.

Parfois, ils sont conservés dans des pots ou dans des tubes.

Le comprimé bien que rapidement adopté par la plupart de nos voisins européens, a mis du temps avant de s'imposer en France. Certains pharmaciens, comme M. François, ont su détecter l'impact énorme que cette forme allait avoir sur la pratique de l'officine. Se prêtant idéalement à la production industrielle en grands volumes, le comprimé est fortement utilisé pour la production des spécialités.

Toutes les formes galéniques vues jusqu'à présent ont été mises au point à une époque où la préparation magistrale était le mode de préparation des médicaments la plus répandue. Chacune de ces formes peut encore se faire manuellement à l'officine. Le lyoc, par contre, est une forme mise au point par un industriel et demandant une infrastructure particulière rendant sa production à l'officine très compliquée à mettre en place.

## VII. Les lyophilisats oraux

C'est une forme médicamenteuse très récente. Elle est plutôt appréciée par les patients car très facile à prendre mais son utilisation est limitée par le coût de mise en œuvre de la technique de lyophilisation. On dénombre une vingtaine de lyophilisats oraux dans le Vidal®.

### A. L'histoire d'une technique

Le lyophilisat est le résultat de l'élimination de l'eau par sa sublimation, c'est-à-dire, le passage de l'eau de son état solide à son état gazeux. Cette technique était utilisée il y a des centaines d'années par les Incas du Pérou pour sécher des aliments et principalement de la viande. Ils utilisaient les conditions météorologiques des hauts plateaux des Andes. En effet, à une altitude de 4500 mètres, l'air est froid et la pression est basse. La viande était alors congelée la nuit par le froid puis laissée au soleil dans la journée, ainsi la viande séchait par sublimation. Cette technique naturelle de lyophilisation disparut en même temps que cette civilisation au XVIème siècle.

Ce n'est qu'en 1906 que deux physiciens français, A. d'Arsonval et F. Bordas, décrivent, dans une note destinée à l'Académie des Sciences de Paris (figure 46), un appareil à distiller fonctionnant sous vide et dans lequel la vapeur d'eau provenant de la matière à dessécher est condensée sur un piège refroidi. [14]

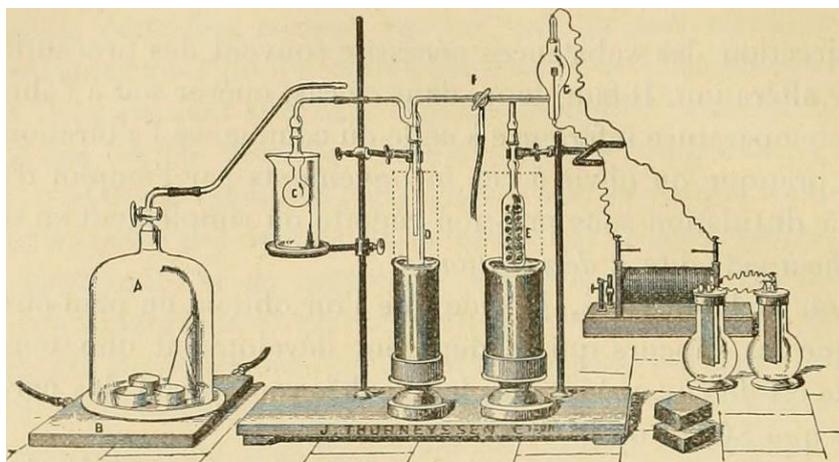


Figure 46 Dessin du dispositif de dessiccation de MM. d'Arsonval et Bordas [44]

Leur procédé sera redécouvert en 1909 par un chercheur américain, L.F.Shackell, et il s'en servira pour la conservation de virus ou autres cellules.

La lyophilisation entrera alors dans la pratique courante des laboratoires dans la conservation de substances fragiles comme des ferments lactiques, des microorganismes, des extraits d'organes...

Son utilisation sera particulièrement importante durant la Seconde Guerre Mondiale car cette technique sert pour la conservation du plasma humain. La lyophilisation sera ensuite appliquée aux solutions injectables de pénicilline. Ainsi, la solution à injecter était reconstituer extemporanément. Cela a permis d'augmenter la conservation de certaines solutions injectables.

Il faudra attendre 1970 avant que la lyophilisation soit utilisée pour obtenir un lyophilisat oral. C'est le Centre de recherche du laboratoire L.Lafon, qui après de longues années de recherche dévoile cette nouvelle forme pharmaceutique. Le premier médicament à bénéficier de cette innovation est bien sur le SPASFON® antispasmodique à base de phloroglucinol, best-seller de ce laboratoire. Le SPASFON® LYOC sera alors commercialisé en 1978. [14]

## B. La technique de lyophilisation

Il est parfois nécessaire d'éliminer l'eau d'un produit afin d'arrêter les réactions chimiques qui se déroulent naturellement. En éliminant l'eau, on stoppe ces réactions et on augmente ainsi la stabilité et donc la conservation des produits. La manière la plus simple d'éliminer l'eau est l'apport de chaleur afin que l'eau s'évapore du produit. Malheureusement l'apport calorifique peut dénaturer certaines molécules ou produits biologiques. L'élimination de l'eau pour ces produits ne peut alors que se réaliser à de très basses températures.

La lyophilisation est une technique de dessiccation à très basse température permettant l'élimination de l'eau présente dans un corps.

L'eau peut, selon les valeurs de pression et de température, se trouver sous trois états différents : solide, liquide ou gazeux. Il existe une valeur de pression et de température pour

laquelle l'eau peut se trouver sous ses trois états. Sur le diagramme de phase de l'eau (figure 47) ces valeurs représentent le point triple. La sublimation de l'eau, c'est-à-dire le passage de l'état solide à l'état gazeux s'effectue en faisant varier les paramètres thermodynamiques aux environs de ce point triple.

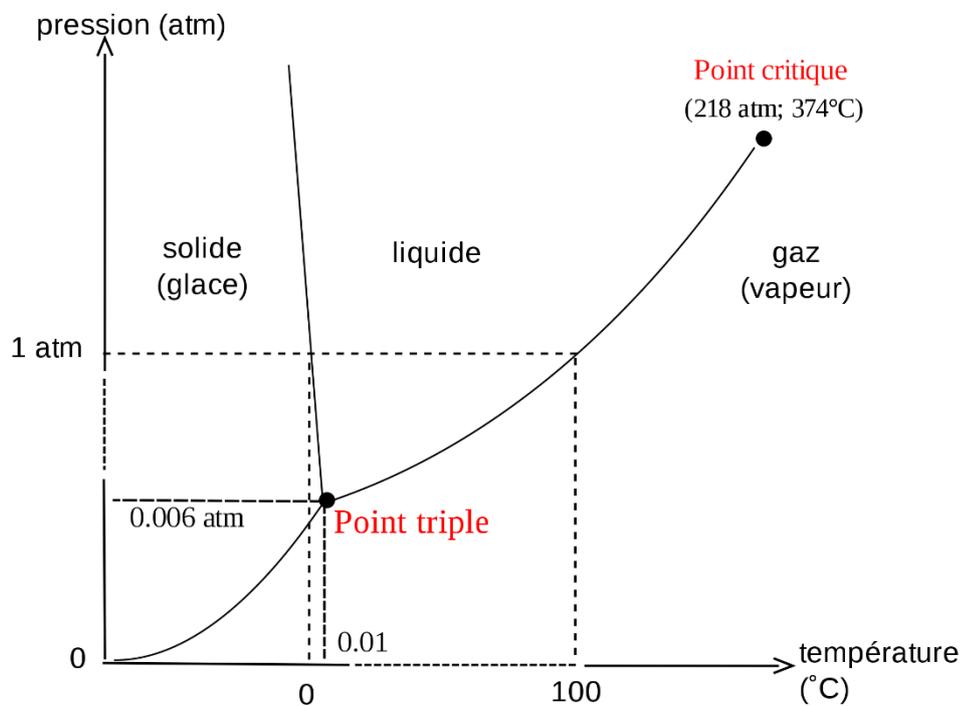


Figure 47 Diagramme de phase de l'eau [45]

Le passage de l'état solide à l'état gazeux s'appelle la sublimation et c'est de cette manière que l'eau est éliminée du produit. La lyophilisation se déroule en 3 étapes : la congélation, la sublimation et la dessiccation secondaire.

### 1. La congélation

La première étape consiste à passer l'eau sous sa forme solide. C'est une étape très importante car les cristaux de glace obtenus à la fin de cette opération vont déterminer la durée de la lyophilisation. Aussi une congélation trop lente amène à la formation de gros cristaux pouvant altérer les tissus ou dénaturer des protéines si on parle de conservations de cellules. Il faut donc que la congélation soit rapide afin de limiter la formation de gros cristaux.

## 2. La sublimation

Une fois le produit congelé, un abaissement de la pression permet à l'eau de passer de l'état solide à l'état gazeux, l'eau s'évapore du produit. La chambre de lyophilisation communique avec une chambre de condensation dont la température et la pression sont inférieures.

La vapeur d'eau s'évaporant du produit se déplace dans le condensateur où, la température étant plus basse, elle se transforme en glace.

L'évaporation de l'eau est consommatrice de calorie, donc plus l'eau s'évapore du produit plus la température du produit diminue et donc plus la lyophilisation ralentie. Il faut donc au cours de l'avancée de l'évaporation apporter de la chaleur au produit afin que la lyophilisation continue à la même vitesse mais il ne faut pas décongeler le produit.

## 3. Dessiccation secondaire

Après l'élimination de toute l'eau congelée, il reste des molécules d'eau absorbées à la surface du produit. La température du produit augmente puisque la lyophilisation est terminée mais il faut que la température reste modérée afin de ne pas dénaturer le produit.

### C. La lyophilisation dans l'industrie pharmaceutique

Le lyophilisat oral n'est pas une forme obtenue par compression d'une substance lyophilisée. En réalité, la lyophilisation est réalisée directement dans les alvéoles du blister de conditionnement.

La substance qui peut être solide ou semi-solide est placée dans les alvéoles du blister. Les blisters sont ensuite placés dans la chambre de lyophilisation. Une fois l'élimination de l'eau effectuée il faut refermer les blisters tout en restant dans un environnement à atmosphère contrôlée. En effet, on obtient par ce procédé une forme solide très fortement hydrophile et extrêmement friable induisant une désagrégation et une dissolution rapide.

Son administration peut se faire sans eau ce qui permet d'éviter les exacerbations du réflexe nauséux observé dans certaines pathologies et permet l'administration chez des personnes ayant des problèmes de déglutition.

Cette technique est aussi utilisée pour des molécules instables en solution et le lyophilisat permet une reconstitution extemporanée.

Malheureusement cette technique reste coûteuse car elle demande des installations spécifiques et énergivores.

## VIII. Conclusion

De nos jours, les pilules et les cachets ont disparus physiquement de nos officines mais leurs noms sont encore couramment utilisés pour désigner des médicaments se présentant bien souvent sous forme de comprimés.

Ces derniers, avec les gélules et, dans une moindre mesure, les capsules molles, représentent la grande majorité des formes médicamenteuses délivrées à l'officine.

Ces formes orales sèches présentent l'avantage d'être faciles à administrer ce qui explique qu'elles soient majoritaires dans notre médecine. Leur fort développement est aussi dû à leur excellente conservation dans le temps et un bon rendement. Cela a permis aux industriels d'en produire en grande quantité et de rendre possible leur diffusion à grande échelle, surtout pour le comprimé.

Actuellement se développent les médicaments issus des biotechnologies. Elles consistent à utiliser un organisme vivant génétiquement modifié dans le but de produire une certaine molécule en grande quantité. Cette molécule est généralement une protéine, comme les immunoglobulines, très sensible à l'acidité gastrique. Elle est donc préférentiellement administrée par voie parentérale. On constate de plus en plus de délivrance de médicaments de ce type à l'officine. Bien sûr, leur délivrance reste inférieure à celle des formes orales sèches mais ces nouveaux traitements ne sont, pour le moment, pas administrables par cette voie qui montre ici une de ses limites.

Enfin, le système de production à très grande échelle de ces formes montre aussi des limites. En effet, depuis maintenant quelques années, un nouveau concept se développe dans le domaine de la santé : la médecine personnalisée.

Elle consiste à adapter le traitement en fonction des caractéristiques des patients et de leur maladie. Cela consiste à administrer un traitement choisi selon les caractéristiques d'un malade donné. Il faut aussi adapter la dose du traitement selon ses caractéristiques.

Afin de répondre à cette problématique, des sociétés développent l'impression 3D de comprimés. L'impression 3D permet de faire varier facilement le dosage ainsi que la forme du comprimé afin qu'il corresponde à un patient donné.

La production de tels comprimés reste très onéreuse en comparaison de la production classique par compression. Pour connaître un essor, cette forme, nommée « printlets », doit aussi être validée par les autorités sanitaires.

Même si cela paraît peu probable, je ne peux m'empêcher d'imaginer que dans le futur nous pourrions avoir dans chaque officine la présence d'imprimantes 3D permettant au pharmacien de préparer et délivrer des traitements adaptés à chaque patient.

## IX. Bibliographie

- [1] LEMERY N. *Pharmacopée universelle* [En ligne]. 5<sup>ème</sup> édition. Paris : [s.n.], 1763. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k91861g/f7.item> > (consulté le 10 mars 2019)
- [2] DIDEROT D., LE ROND D'ALEMBERT J. *Encyclopédie ou Dictionnaire raisonné des sciences, des arts et des métiers* [En ligne]. Paris : [s.n.], 1751. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k505440/f492.image> > (consulté le 8 avril 2019)
- [3] BAUMÉ A. *Eléments de pharmacie théorique et pratique* [En ligne]. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : [s.n.], 1773. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k1511544v.image> > (consulté le 27 janvier 2019)
- [4] « Nicolaus Lemery ». BIU Santé. Disponible sur : < <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?06584> > (consulté le 17 mai 2019)
- [5] CADET DE GASSICOURT C.-L. *Formulaire Magistral et mémorial pharmaceutique*. 7<sup>ème</sup> édition. Paris : [s.n.], 1833.
- [6] *Codex medicamentarius*. 4<sup>ème</sup> édition. Paris : G.Masson, 1884.
- [7] « Antoine Baumé ». BIU Santé. Disponible sur : < <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?CIPB0765> > (consulté le 17 mai 2019)
- [8] « Pilulier double ». Conservatoire du Patrimoine Hospitalier de Rennes. Disponible sur : < <http://www.cphr.fr/conservatoire/collections/patrimoine-medical/autres-disciplines/pharmacie-et-sterilisation/pilulier-double/> > (consulté le 17 mai 2019)
- [9] *Codex medicamentarius*. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : G.Masson, 1818.
- [10] « Spécialités de machines.... Ed. Frogerais ». *Mélangeur-Malaxeur*. BIU Santé. Disponible sur : < [http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?impharma\\_aff066](http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?impharma_aff066) > (consulté le 17 mai 2019)
- [11] FROGERAIS A. *Les pastilles et les tablettes pharmaceutiques : Histoire de la production industrielle* [En ligne]. 2015. Disponible sur : < <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00957139v2> > (consulté le 8 avril 2019)
- [12] ANONYME. « Fabrication des pastilles, pilules et dragées ». *Journal de pharmacie et de chimie* [En ligne]. 1881. p. 470. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k781071/f468.image> > (consulté le 17 mai 2019)
- [13] FROGERAIS A. *La fabrication industrielle des capsules molles* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526232v2> > (consulté le 8 avril 2019)
- [14] PARIENTE L. *Naissance et évolution de quinze formes pharmaceutiques*. [s.l.] : Editions Louis Pariente, 1996.
- [15] VIEL J.-J. « Description et usage d'un appareil propre à capsuler les liquides ». *Journal de pharmacie et de chimie* [En ligne]. 1864. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k78071v/f1.image> > (consulté le 17 mai 2019)

- [16] LIMOUSIN S. *Contributions à la pharmacie et à la thérapeutique* [En ligne]. Paris : [s.n.], 1878. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k5829897b/f113.image> > (consulté le 8 avril 2019)
- [17] DEVAUX G. « Un pharmacien amateur d'art : Charles-Honoré Thévenot ». *Revue d'Histoire de la pharmacie* [En ligne]. p. 221-230. Disponible sur : < [https://www.persee.fr/doc/pharm\\_0035-2349\\_2006\\_num\\_94\\_350\\_5985](https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_2006_num_94_350_5985) > (consulté le 8 avril 2019)
- [18] « Capsules thévenot ». BIU Santé. Disponible sur : < <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?08382> > (consulté le 17 mai 2019)
- [19] *Pharmacopée française*. 7<sup>ème</sup> édition. Paris : [s.n.], 1949.
- [20] CaspuslCN. Disponible sur : < <https://www.capsulcn.com/size-00-clear-empty-gelatin-capsules> > (consulté le 17 mai 2019)
- [21] FROGERAIS A. *Histoire de la fabrication industrielle des gélules* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01490875v2> > (consulté le 8 avril 2019)
- [22] Dr CHIKH. *Cours de pharmacie galénique*. [En ligne]. Disponible sur : < <https://docplayer.fr/42577611-Formes-pharmaceutiques-capsules.html> > (consulté le 17 mai 2019)
- [23] *Bulletin commercial* [En ligne]. [s.l.] : Pharmacie centrale de France, 1910. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k54279350/f53.image> > (consulté le 17 mai 2019)
- [24] VALLETTE M. *Portrait de Stanislas Limousin*. 1879. Disponible sur : < [https://fr.wikipedia.org/wiki/Stanislas\\_Limousin](https://fr.wikipedia.org/wiki/Stanislas_Limousin) > (consulté le 17 mai 2019)
- [25] CHARAS M. *Pharmacopée royale galénique et chimique* [En ligne]. Paris : [s.n.], 1676. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k57430q.image> > (consulté le 8 avril 2019)
- [26] GUILLIERMOND A.-A. « Note sur un procédé nouveau pour l'administration de certaines substances médicamenteuses ». *Gazette médicale de Lyon* [En ligne]. 1853. p. 46. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k200753d/f49.image> > (consulté le 8 avril 2019)
- [27] Morphy auction. *Cacheteur Limousin*. Disponible sur : < <https://www.marks4antiques.com/apa/Cacheteur-Limousin-Apothecary-Set-1269b7> > (consulté le 17 mai 2019)
- [28] PIDOUX M. « Rapport sur un nouveau procédé pour l'administration et la conservation des poudres médicamenteuses dans des feuilles de pain azyme ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* [En ligne]. 1873. p. 535-538. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k4086632/f538.item.r=limousin%20> > (consulté le 8 avril 2019)
- [29] FROGERAIS A. *La fabrication industrielle des cachets* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526230v3> > (consulté le 8 avril 2019)
- [30] Boîte de cachets Kalmine®. Disponible sur : < [https://www.etsy.com/fr/listing/557105947/boite-en-metal-vintage-boite-medicaments?show\\_sold\\_out\\_detail=1\\_](https://www.etsy.com/fr/listing/557105947/boite-en-metal-vintage-boite-medicaments?show_sold_out_detail=1_) > (consulté le 17 mai 2019)
- [31] Boîte de cachet GRIPIN®. Disponible sur : < <http://www.gripin.com/tr/Urunlerimiz/Urunlerimiz.html> > (consulté le 17 mai 2019)

- [32] TURNER C. *William Brockedon* [En ligne]. [s.l.] : [s.n.], 1835. Disponible sur : < <https://www.npg.org.uk/collections/search/use-this-image.php?mkey=mw130393> > (consulté le 17 mai 2019)
- [33] FROGERAIS A. *Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XXème siècle* [En ligne]. 2013. Disponible sur : < <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00787009v7> > (consulté le 8 avril 2019)
- [34] FROGERAIS A. *William Brockedon. Biographie* [En ligne]. 2015. Disponible sur : < <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645071v2> > (consulté le 17 mai 2019)
- [35] ANONYME. *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques* [En ligne]. Disponible sur : < <http://www.cphr.fr/conservatoire/collections/patrimoine-hospitalier/documents/documents-ecrits/dictionnaire-des-specialites-pharmaceutiques/> > (consulté le 8 avril 2019)
- [36] ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE, ÉD. La Pharmacie Centrale des Armées: De l'approvisionnement de médicaments simples à la fabrication de formes innovantes adaptées aux besoins opérationnels [En ligne]. 2018. Disponible sur : < [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjNnJvIvqPiAhWPsBQKHYYW1CqQQFjAAegQIBhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.acadpharm.org%2Fdos\\_public%2FCAIRE-MAURISIER\\_Academie\\_Pharma\\_PCA\\_07mar18\\_2018.pdf&usg=AOvVaw1fnZyWA50y\\_Csy4xt6i0Q9](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjNnJvIvqPiAhWPsBQKHYYW1CqQQFjAAegQIBhAC&url=http%3A%2F%2Fwww.acadpharm.org%2Fdos_public%2FCAIRE-MAURISIER_Academie_Pharma_PCA_07mar18_2018.pdf&usg=AOvVaw1fnZyWA50y_Csy4xt6i0Q9) > (consulté le 17 mai 2019)
- [37] MASSON V. « Des comprimés de médicaments ; de leur emploi dans l'armée ». *Journal de pharmacie et de chimie* [En ligne]. 1901. Vol. 13, p. 417-424. Disponible sur : < <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9615487d/f425.image> > (consulté le 8 avril 2019)
- [38] BRUÈRE P. *Sur l'utilisation en pharmacie et chimie analytique des comprimés de substances médicamenteuses et chimiques*. Paris : [s.n.], 1908.
- [39] BROCKEDON W. *Shaping pills, lozenges, and black lead by pressure in dies* [En ligne]. 9977. 1843. Disponible sur : < <https://archive.org/details/b30745366> > (consulté le 8 avril 2019)
- [40] HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENÈVE, ÉD. *Formes galéniques spéciales* [En ligne]. septembre 2005. Disponible sur : < [https://www.google.com/search?q=comprim%C3%A9+multicouche&client=firefox-b-d&channel=trow&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj4quvUoaXiAhVJ6uAKHaifDpMQ\\_AUIDygC&biw=1536&bih=705#imgsrc=Q0k6Q-9aHnOJIM](https://www.google.com/search?q=comprim%C3%A9+multicouche&client=firefox-b-d&channel=trow&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj4quvUoaXiAhVJ6uAKHaifDpMQ_AUIDygC&biw=1536&bih=705#imgsrc=Q0k6Q-9aHnOJIM) : > (consulté le 17 mai 2019)
- [41] FROGERAIS A. *Un siècle de machines à fabriquer les comprimés* [En ligne]. 2016. Disponible sur : < <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01490880v1> > (consulté le 8 avril 2019)
- [42] DR DJERABA S. *Les comprimés* [En ligne]. Disponible sur : < [https://www.academia.edu/6400497/Les\\_comprim%C3%A9s](https://www.academia.edu/6400497/Les_comprim%C3%A9s) > (consulté le 17 mai 2019)
- [43] BOUVET M. *La fabrication industrielle des comprimés pharmaceutiques*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : [s.n.], 1934. 92 p.
- [44] Classes de L1 de l'IMA de l'UCO. *Arsène d'Arsonval* [Internet]. Disponible sur : < <https://www.adarsonval.fr/heritage2.html> > (consulté le 17 mai 2019)

- [45] Couleur-science. *Point critique et point triple* [Internet]. Disponible sur : < <https://couleur-science.eu/?d=e594c0--point-critique-et-point-triple> > (consulté le 17 mai 2019)
- [46] LE HIR A. *Abrégé de pharmacie galénique : formes pharmaceutiques*. 5<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 1986.
- [47] BOURDELAIS P., FAURE O. *Les nouvelles pratiques de santé : acteurs, objets, logiques sociales (XVIIIe-XXe siècles)*. Paris : Belin, 2004.
- [48] LE HIR A. *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. Elsevier Masson. Issy-les-Moulineaux : [s.n.], 2009.
- [49] BOUSSEL P. *Histoire de la pharmacie et de l'industrie pharmaceutique*. Paris : Editions de la Porte verte, 1982.
- [50] FABRE R. *Histoire de la pharmacie*. Paris : PUF, 1963.
- [51] LOPEZ ANDUJAR G., ARREBOLA NACLE P., MARTIN MARTIN C. « Etude historique de la pharmacie galénique dans la licence de pharmacie de Grenade ». *Revue d'Histoire de la pharmacie* [En ligne]. 1996. Disponible sur : < [https://www.persee.fr/doc/pharm\\_0035-2349\\_1996\\_num\\_84\\_312\\_6219](https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_1996_num_84_312_6219) > (consulté le 8 avril 2019)
- [52] LAFONT O. *Dictionnaire d'histoire de la pharmacie : des origines à la fin du XIXe siècle*. Pharmathèmes. Paris : [s.n.], 2003.
- [53] POISSON J. « Galénique : vous avez dit galénique ? ». *Revue d'Histoire de la pharmacie* [En ligne]. 2003. p. 144-148. Disponible sur : < [https://www.persee.fr/doc/pharm\\_0035-2349\\_2003\\_num\\_91\\_337\\_5494](https://www.persee.fr/doc/pharm_0035-2349_2003_num_91_337_5494) > (consulté le 17 mai 2019)

**Vu, le Président du jury,**

Pr. Yves-François POUCHUS

**Vu, le Directeur de thèse,**

Mme Aurélie BILLON-CHABAUD

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

Nom – Prénoms : CASSARD Benoît, Frédéric, Pierre

Titre de la thèse :

Contribution à l'histoire de la pharmacie en France : Naissance et évolution des principales formes galéniques orales sèches

---

Résumé de la thèse :

La pharmacie galénique désigne la partie de la pharmacie chargée de la conception, l'élaboration et le conditionnement des formes pharmaceutiques.

La voie orale, par sa simplicité et sa praticité, est la voie d'administration la plus utilisée. Au sein de cette voie cohabitent des formes liquides et des formes sèches. Ce travail a pour but de retracer l'histoire des principales formes orales sèches car elles sont majoritairement utilisées à notre époque.

Pourtant, leurs origines et les évolutions qu'elles ont subies au cours du temps sont très peu connues et on trouve très peu d'ouvrages et de documentations sur ce sujet.

---

MOTS CLÉS

HISTOIRE, PHARMACIE, GALENIQUE, FORMES, ORALES, SECHES

---

JURY

**PRÉSIDENT :** M. Yves-François POUCHUS, Professeur de Botanique et Mycologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS :** Mme Aurélie BILLON-CHABAUD, Maître de Conférences de Pharmacie galénique  
Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme Fabienne CORCELLE, Docteur en Pharmacie  
4 chemin de la culée-44580 Villeneuve-en-Retz

---

Adresse de l'auteur : 26 route du Clos Bailly-85300 SALLERTAINE