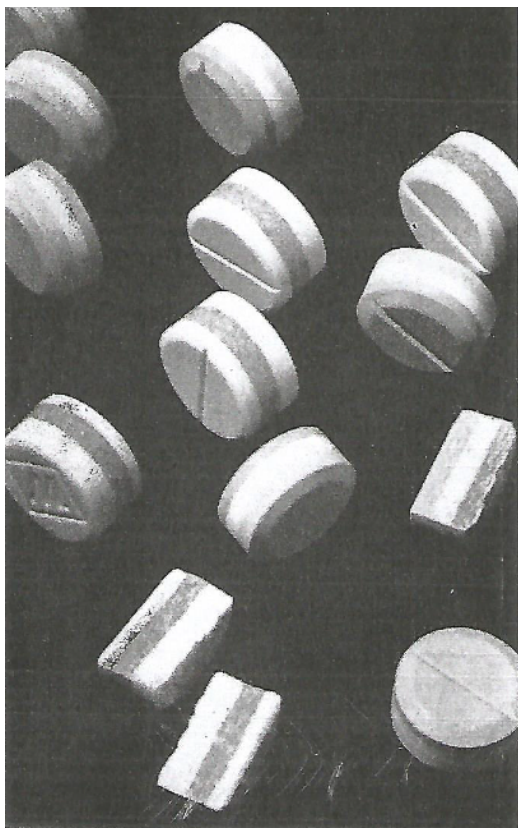


# Les Comprimés Multicouches

## Three Layer Tablets



Comprimés triple couche TRIPSIA , Nysco Lab. Inc. (New York, Avril 1960)

**André FROGERAIS**

andrefro47@yahoo.fr

28/12/2015

Les comprimés à plusieurs couches (deux ou trois) ou multicouches sont constitués de granulés différents qui sont superposés par compression successive, ils comprennent une ou plusieurs substances médicamenteuses. Ils permettent de :

- séparer des principes actifs incompatibles, dans ce cas la couche centrale est composée d'une substance inerte, ce sont en général des comprimés à trois couches
- d'assurer un effet retard, le principe actif étant libéré dans l'organisme à des vitesses différentes, ce sont souvent des comprimés à deux couches.

En 1896 à Berlin, Hugo Michaelis imagine de fabriquer un comprimé effervescent à triple couche, la première couche est constituée d'acide citrique ou tartrique, la seconde de sucre et la troisième de bicarbonate de sodium afin d'éviter que débute la réaction d'effervescence (brevet 25 789 du Royaume de Prusse et US 342 624). Ce procédé doit selon son auteur faciliter la fabrication et la conservation des comprimés effervescents.

En 1902, R.M.White aux Etats-Unis cherche à améliorer la formule des pilules ferrugineuse de Blaud qui sont constituées de deux principes actifs incompatibles, le carbonate de potasse et le sulfate ferreux (1). Il imagine de fabriquer un comprimé à deux couches et obtient le 3 juin le brevet US n° 701 438. Ces deux inventeurs ne décrivent pas le matériel qui pourrait être utilisé, c'est en 1936 qu'Arthur Colton dépose un brevet concernant une machine à fabriquer les comprimés à triple couche (brevet US n° 2 166 192 du 1 juillet 1939).

La fabrication est réalisée par des machines rotatives qui sont équipées d'autant de trémie de poudre et de distributeur que le comprimé doit renfermer de couches, chaque couche de poudre est soumise à une pré compression afin que les séparations soient nettes. Les granulés sont en général de couleur différente afin de contrôler l'égalité de leur superposition (2).

La fabrication répond à des exigences beaucoup plus strictes que pour la fabrication d'un comprimé classique.

- Le réglage de l'alimentation de la poudre est très délicat, c'est la principale difficulté. Les granulés doivent posséder des caractéristiques d'écoulement et de granulométrie parfaite. Les distributeurs de poudre ne couvrent que quelques matrices contrairement aux machines classiques, on dispose d'un temps très court pour remplir les matrices. Les distributeurs sont fermés afin d'éviter les mélanges de poudre. En conséquence la quantité de poudre alimentée à chaque tour doit correspondre exactement à la quantité de poudre comprimée, il n'y a pas de possibilité d'éliminer le trop plein de poudre par un cordon comme sur les machines classiques.

La proportion de poudre fine doit être la plus faible possible afin d'éviter les risques de contamination des couches entre elles, des aspirations sont placées à la sortie de chaque distributeur, un mauvais réglage des alimentations entraînent des pertes d'exploitation.

- Les différentes couches doivent présenter une bonne cohésion à la compression afin d'éviter les risques de clivage.
- Il est nécessaire de modifier les machines afin de pouvoir éjecter séparément la première couche puis les deux suivantes afin de contrôler individuellement leur poids.

Les Américains au contraire des Européens vont privilégier cette forme par rapport aux comprimés à double noyau, leurs machines d'enrobage à sec sont moins fiables que les machines européennes (3, 4). L'acide acétylsalicylique associé à des anti acides est très populaire sous forme de comprimés multicouches comme l'Anacin (AHP) l'Ascripin (Rorer), Tripsin (Nysco). En 1960, 67 firmes implantées dans 18 pays fabriquent 17 spécialités sous forme de comprimés à couches multiples contre 120 sous forme de double noyau (5).

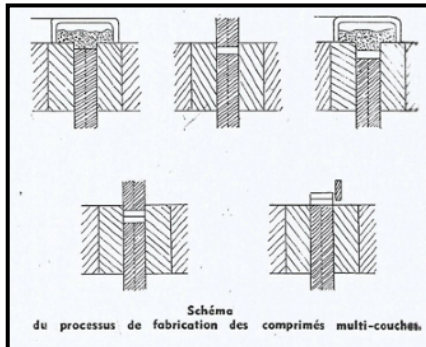
F.J.Stockes a publié des règles et des recommandations concernant la fabrication du granulé, l'épaisseur et la répartition des couches, la dimension et la forme des comprimés (pages 12 et 13.)

De nombreux brevets sont déposés :

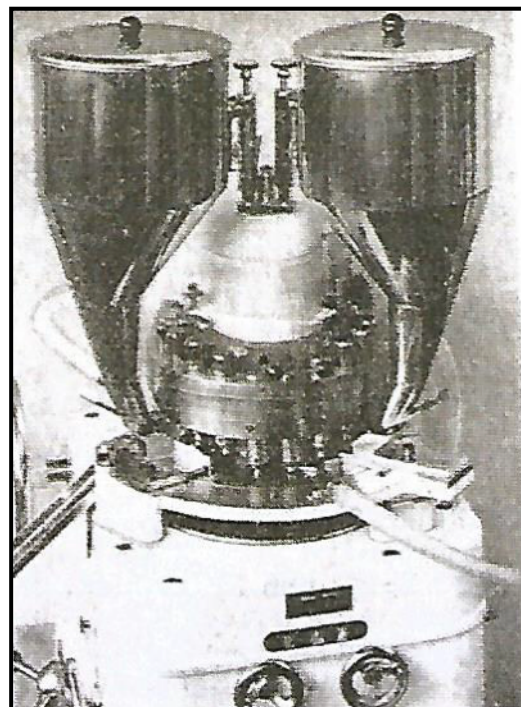
- En 1957, Smith Kline and French, brevet US n° 2 798 443, machine à double couche
- En 1960, Kilian, brevet GB n° 936 684, dispositif d'éjection des couches
- En 1960, F.J.Stockes, brevet US n° 2 944 493, dispositif d'éjection des couches

- En 1964, Manesty, brevet US n° 3158 109, machine à triple couche Layerpress
- En 1965, Fette, brevet US 3 171 366, machine à double couche

### 1- Les comprimés à double couche :



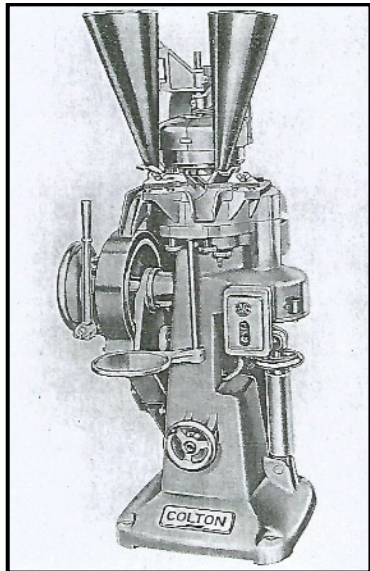
- Machine à un poste de compression



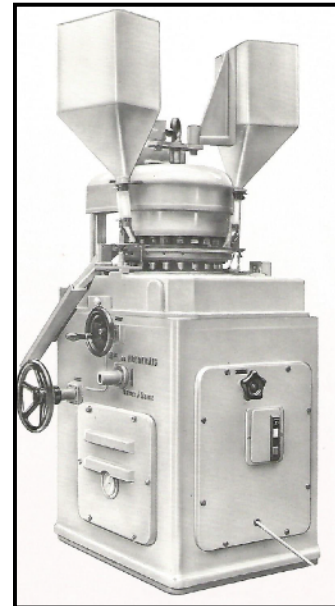
Presse Kilian RU , Détail de l'alimentation et des buses d'aspiration, les distributeurs translatent de l'avant vers l'arrière pour permettre le contrôle unitaire de chaque couche (brevet GB n° 936 684-1960)

Les machines à fabriquer les comprimés à double noyau sont équipées de deux rampes de remplissage elles peuvent être équipées facilement pour la fabrication de comprimés à double couche en utilisant des distributeurs fermés et des buses d'aspiration afin d'éviter le mélange des poudres.





**Colton mod 213 (1956)**

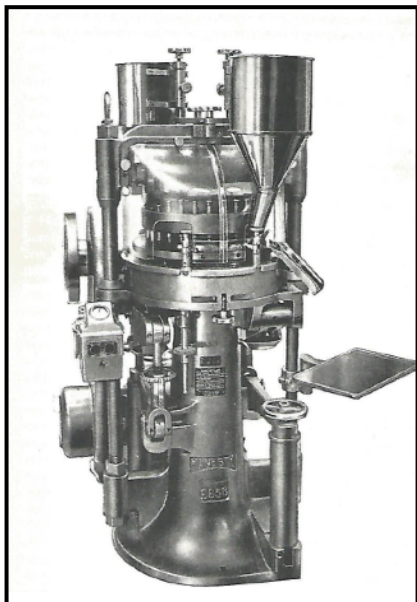


**Frogerais MR 20 A- CM2 (1962)**

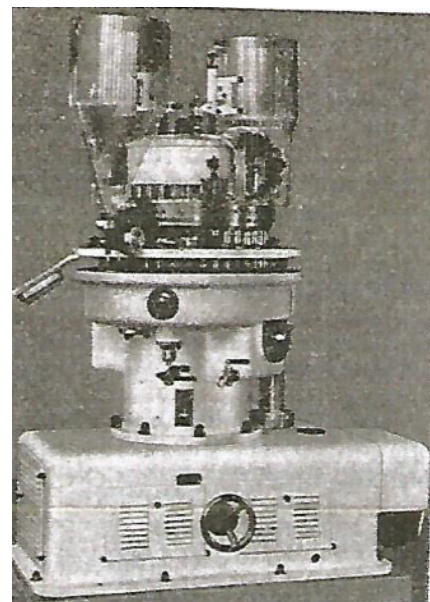
Ces machines sont difficiles à régler, les distributeurs sont très petits, il n'est pas possible d'éjecter séparément la première couche pour en contrôler le poids, elles sont surtout utilisées en Recherche et Développement.

- **Machine à deux postes de compression**

En version standard elles fabriquent deux comprimés par tour, elles peuvent être facilement modifiées pour la fabrication de comprimés à double couche, la première couche peut être éjectée séparément pour contrôler le poids grâce à la première rampe d'éjection qui est mobile



**Manesty BB**

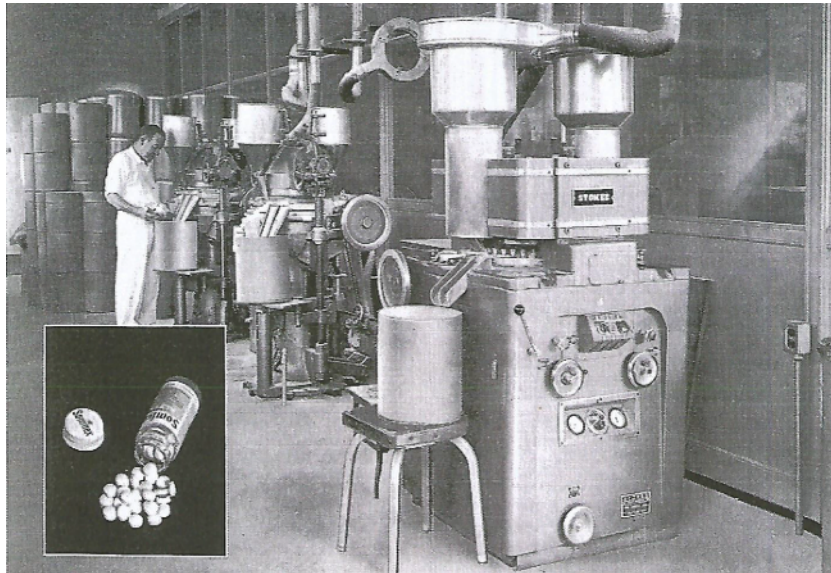


**Horn BZ U 1-S**

L'alimentation de la poudre se fait sur plusieurs matrices ce qui facilite la régularité des poids.

A partir de 1970, la plus part des constructeurs fabriquent des machines doubles capable de fabriquer des comprimés à deux couches : Courtoy, Kilian RX, Manesty, Frogerais MR 512, Stockes Mod 563, 540

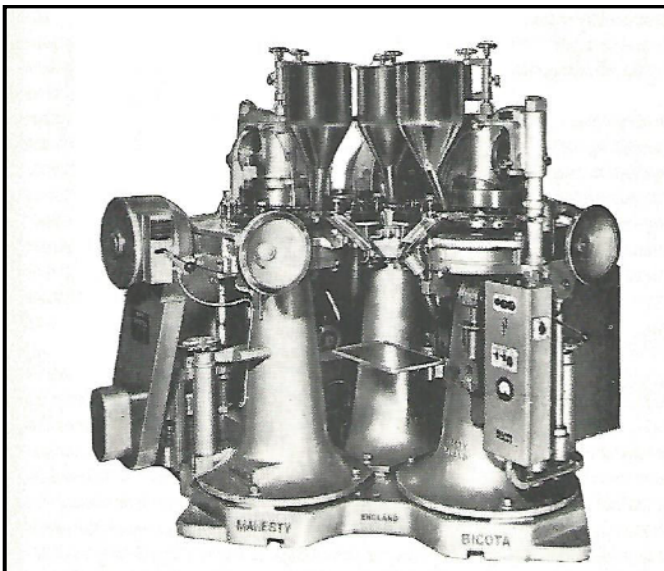




Pharmaceutical Inc (USA), Atelier de fabrication des comprimés à double couche avec une presse Stockes 563, au fond deux presses Stockes 540 (1961)

## 2- Les comprimés à triple couche :

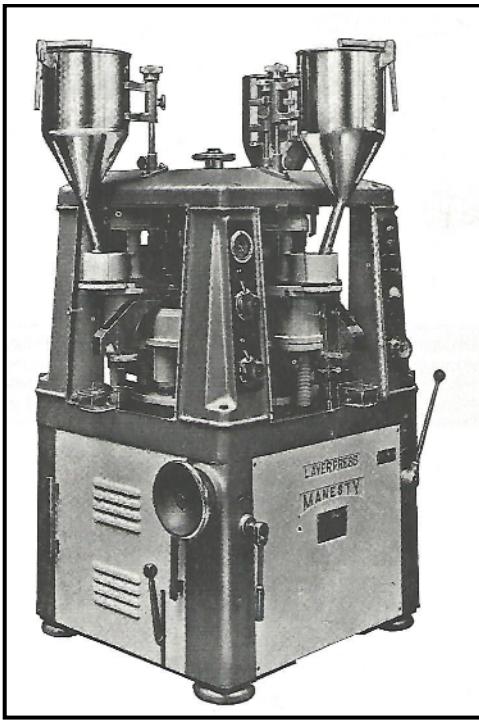
- Manesty (Liverpool -UK)



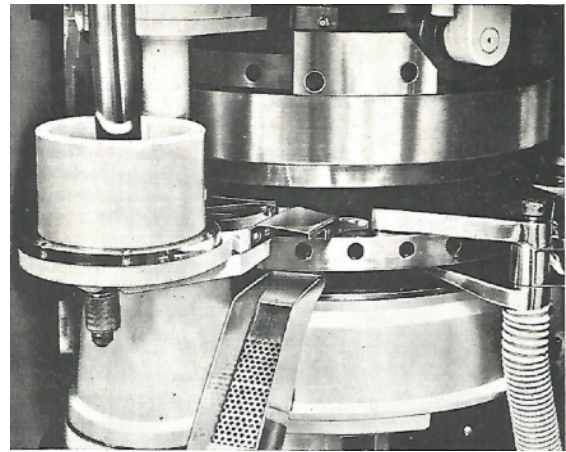
La machine à fabriquer des comprimés à triple noyaux Bi Cota est transformée pour la production de comprimés à triple couche.

En 1964, Manesty commercialise la Layerpress , c'est un succès. Des dizaines de machines ont été vendues aux Etats-Unis pour la production de comprimés analgésiques constitués d'une association d'Aspirine et de d'un pansement gastrique : l'Anacin d'American Home Product et l'Ascriptin de Rorer.

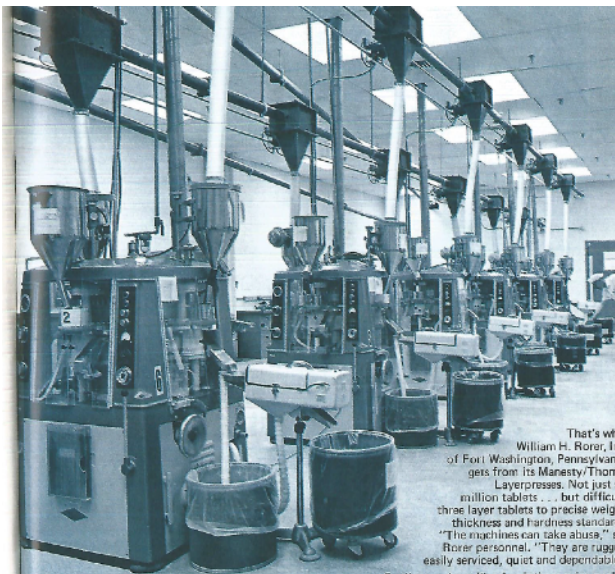
C'est la première machine équipée d'un distributeur forcé rotatif pour chaque couche. Un dispositif manuel permet l'éjection séparée des couches en cours de fabrication (6).



Layerpress Manesty (Brevet US n° 3 158 109 - 1964)



Détail de l'alimentation forcée



That's why  
William H. Rorer, Jr.  
of Fort Washington, Pennsylvania  
gets from its Manesty/Thom  
Layerpresses. Not just 5  
million tablets . . . but difficult  
three layer tablets to precise weight  
thickness and hardness standard.  
"The machines can take abuse," is  
Rorer personnel. "They are rugged,  
easily serviced, quiet and dependable."

Atelier de fabrication de l'Ascriptin,  
Laboratoires Rorer, Fort Washington,  
Pennsylvanie, équipée de 6 Layerpress,

Capacité de l'atelier : 6 000 000 de  
comprimés par jour (1976).



- Kilian (D)

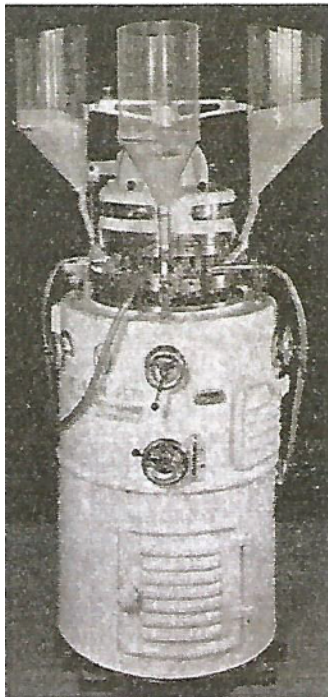


Kilian RU 35

La machine comporte 20 stations, le contrôle du poids de chaque couche est réalisé en supprimant les autres alimentations par un mouvement de translation vers l'arrière (1960).

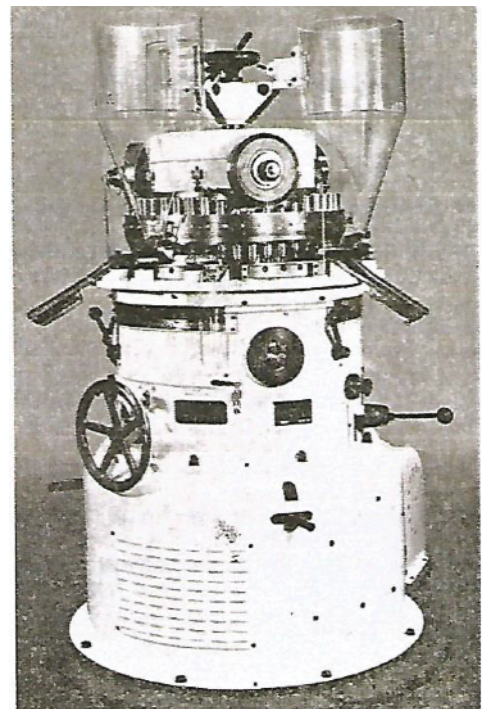
La production horaire est de 12 000 à 20 000 comprimés

- Fette (D)



Perfecta II- 35 (Brevet FR 1 348 956, 22 mars 1962)

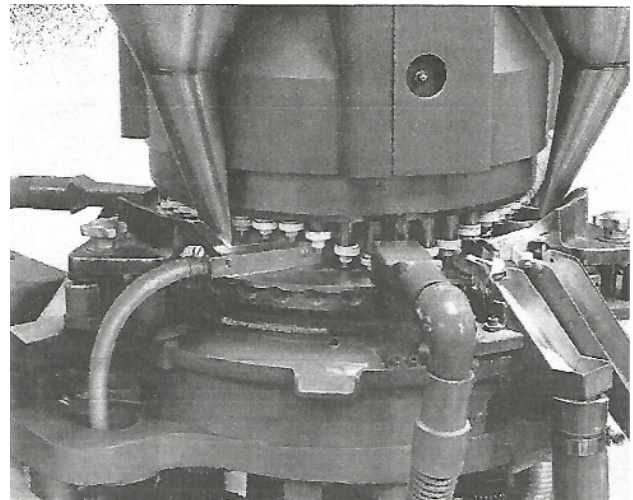
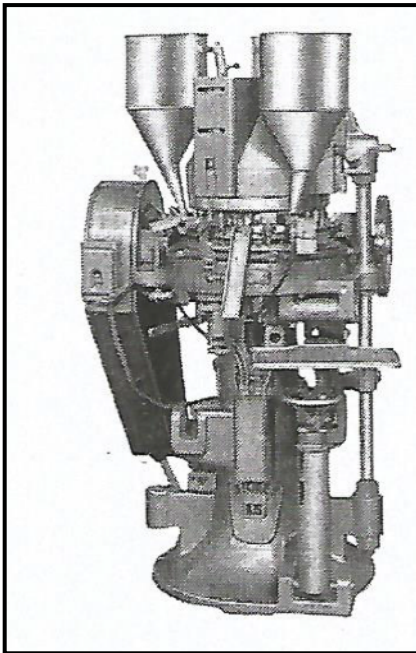
- Horn (D)



Horn DSRM

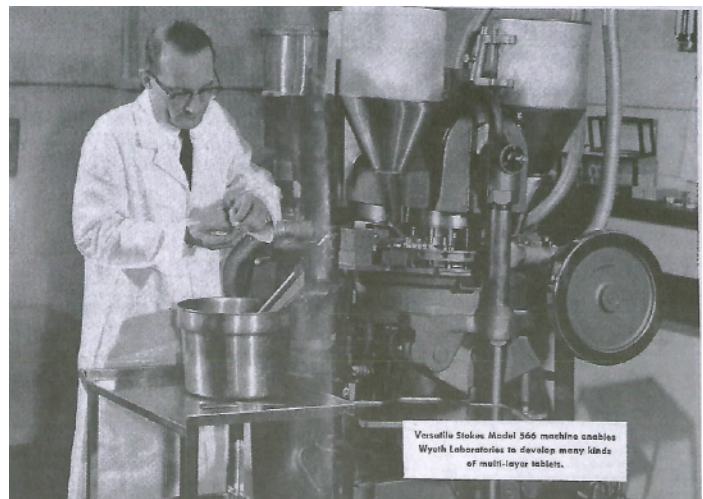


- F.J.STOCKES (USA)



Mod 566-3 (45 stations, production horaire 1 000 comprimés)

Détail de l'alimentation et des aspirations



Mod 566-3 , Wyeth Laboratories ( USA- 1957)

Le laboratoire Wyeth, utilise 5 machines 567-1 et 6 machines 566-3, ns son usine de Great Valley, Malvern (Pennsylvanie) pour produire un comprimé triple couche : l'Equagesic, et trois double couche : le Zactirin, Zactirin Compound 100 et le Simaco. Les machines fonctionnent à 600 et 1 000 comprimés par minutes. Le dispositif de pré compression permet de séparer nettement chaque couche de couleur différente. Un dispositif manuel d'éjection permet le contrôle de poids de chaque couche en cours de production. Les machines peuvent être utilisées pour la production de comprimés standards ou à deux couches (7).

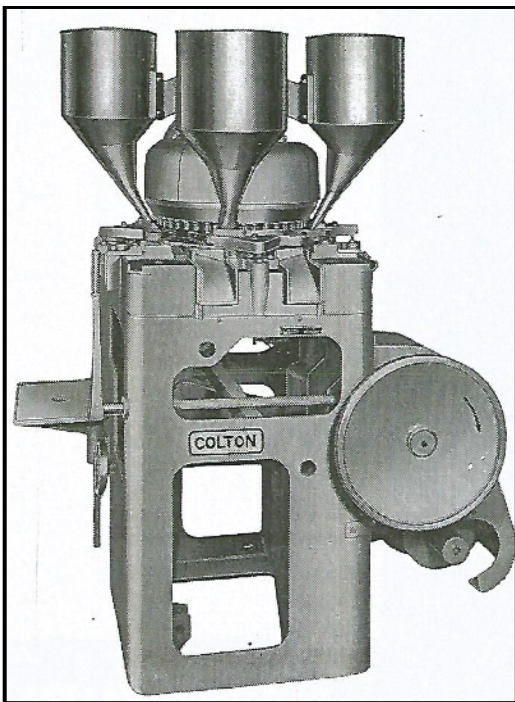


**Modèle 593 Tri-Layer (1976)**

La machine est équipée de 53 ou 65 stations, elle produit 4 200 comprimés par minute.

Elle est équipée d'un carénage, de distributeurs de poudre forcée et d'un dispositif d'éjection des couches en cours de production.

- Arthur COLTON (USA)



**Colton 243- 41 (1955)**

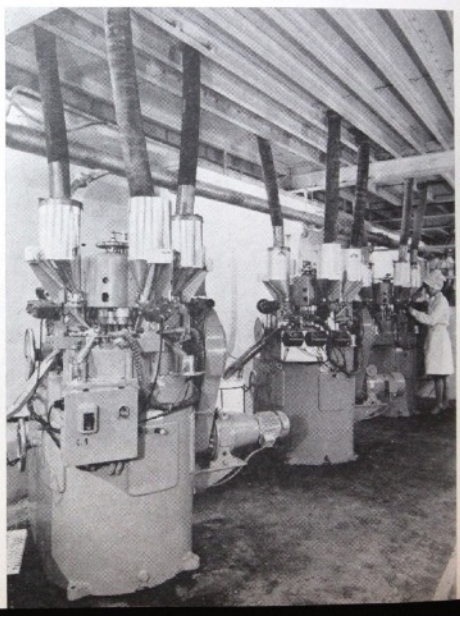


**Laboratoires Withehall (1955)**

La Colton Multi-Layer Rotary Tabletting Press est fabriquée à partir de 1955, la production maximum est de 1 300 comprimés par minute, la machine peut également produire des comprimés à double couche et des comprimés standard à la cadence de 2 400 comprimés par minute. Chaque couche peut être prélevée individuellement en cours de production.



- **COURTOY (B)**



La Courtoy R9 B est fabriquée à la demande des laboratoires Roger Bellon (Monts) pour la fabrication de la Solutricine Vitamine C (8).

Elle est équipée de 26 stations et produit 18 000 à 26 000 comprimés à l'heure.

Le modèle R9 A avec 32 stations produit 22 000 à 32 000 comprimés à l'heure.

**Modèle R9 B (1965)**

Quelques spécialités ont été commercialisées en France sous forme de comprimés à triple couche : Solutricine Vitamine C (Roger Bellon) , Lactotétracycline (Servier), Diabiphage (Pfizer) , Noctran (Clin Midy), Ascriptin(Rorer), Anacine(American Home Products) . Le Xatral (Sanofi) comprimé retard fabriqué selon un procédé développé par les laboratoires Skypharma est toujours commercial ainsi que le Bion3 de Merck.

Sous forme de double couche, nous pouvons citer : Diaflexol (Bouchard), Rinutan, Tedralan (Substantia-Parke Davis), Ferrograd (Abbott), le Bi Profénid (Sanofi) est commercialisé avec succès depuis plus de trente années .

Les comprimés multi couches ont trouvé à partir de 1995, une nouvelle application, pour la fabrication de comprimés de lessive, ils peuvent comporter jusqu'à 5 couches.



**IMA Kilian KTS 1000 (2012)**



## Bibliographie

- 1 - Maurice Bouvet, Les pilules ferrugineuses de Blaud, *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, 1955, 43, n° 145, 118-123
2. A.Denoel, F.Jaminet, *Pharmacie Galénique*, Tome III, 80-82
3. T odore J.Tsevdos, Press-Coated and Multi -Layer Tablets, *Drug and Cosmetic Industry*, January 1956, 78,1, 38
4. Theodore Tsevdos, New Presses Produce Multi-Layer Tablets of Uniformly High Quality, *Pharmacy International*, August 1956, 24
5. Bernard Douhairie, Comprim s et Mat riel de compression, *Labo Pharma*, 1963, 114, 36.
6. Arthur Little, K .A . Mitchell ,, *Tablet Making*, The Nothern Publishing Co, Liverpool, 1963,
7. Anonyme, Multi-Layer Tablet Production, *Drugs and Cosmetic*, January 1968, 84
8. Anonyme, Roger Bellon, l'Usine de Monts, *France Pharmacie*, 1967, 20

## 2ème PARTIE

### COMPRIMES MULTICOUCHES

#### A. Ce qu'ils sont

Des comprimés multicouches sont des comprimés fabriqués par compression de plusieurs granulations différentes alimentées successivement dans une matrice, l'une sur l'autre, en couches. Chaque couche provient d'un cadre d'alimentation séparé qui contrôle le poids individuel. A présent, des machines ont été prévues pour deux et trois couches; des chiffres plus grands sont possibles, mais la conception deviendrait particulière. D'une manière idéale, une légère compression de chaque couche et l'éjection individuelle par couche permettrait une vérification du poids pour obtenir un contrôle positif. Ces caractéristiques sont disponibles pour certains modèles de machines.

#### B. Avantages

Les comprimés multicouches ne sont pas nouveaux, mais, avec le grand intérêt porté au revêtement à la presse, on a beaucoup mieux réalisé leurs avantages, particulièrement depuis que les conceptions de nouvelles machines ont rendu possible la vérification du poids par couche par échantillonnage sans arrêt de la machine. Les avantages généraux sont:

1. Les produits incompatibles sont séparés en tant que centre de trois couches.
2. Des médications multiples contrôlées par une alimentation séparée de chacune d'elle et qui pourraient se séparer dans un mélange combiné.
3. L'identification par des combinaisons colorées aussi bien que par des faces de poinçon où est portée la marque commerciale.
4. Contrôle précis du retardement, de l'extension ou du traitement multiple.

#### C. Épaisseur de couche

Les épaisseurs de couche peuvent varier dans des proportions raisonnables, le total étant identique à celui d'une machine standard du même modèle de base. La minceur est fonction de la finesse de la granulation et, avec des couches pouvant avoir une minceur aussi faible que 0,010", les granulations doivent être préparées soigneusement.

#### D. Dimensions et formes

La dimension est limitée par la capacité de la machine choisie. Les formes différentes de la forme circulaire sont possibles, mais les formes de face de poinçon de concavités profondes pourraient engendrer une distorsion de couche. Les comprimés ou poinçons concaves normalisés ou à face plane avec bords chanfreinés créent une apparence plaisante, particulièrement lorsque les couches sont de couleurs différentes. Les faces du poinçon peuvent être gravées en creux ou, en relief avec des marques commerciales ou des lettres.



### E. Granulations

Pour obtenir des comprimés de bonne qualité avec délimitation étroite des couches, un soin particulier est nécessaire:

1. Les fines poussiéreuses doivent être limitées. De préférence, les fines inférieures à 200 mesh doivent être minimum pour une production correcte.
2. La dimension maximum de granulé doit être inférieure à 16 mesh (0,040" ou 1 mm) pour obtenir un arrachage doux et uniforme. La dimension maximum des granulés doit toujours être inférieure à la moitié de l'épaisseur de couche.
3. Des matériaux durs, aigus ou abrasifs doivent être évités, car ils peuvent entailler les grattoirs ou les essuyeurs non métalliques dans le cadre d'alimentation.
4. Les matériaux qui graissent, ont un aspect crayeux ou constituent un enduit sur la table doivent être évités si un enlèvement propre et des couches non contaminées sont souhaitables.
5. Un pourcentage d'humidité faible est nécessaire si des produits incompatibles sont employés.
6. Des granulés faibles qui se brisent facilement doivent être évités.
7. Les granulés doivent se comprimer à des pressions: faibles ou modérées pour permettre une bonne adhésion entre les couches.
8. Une quantité excessive de lubrifiant, particulièrement des stéarates métalliques, doit être évitée pour obtenir une meilleure adhésion des couches.
9. Des rapports de compression supérieurs à 2 à 1 (faibles densités) sont préférables pour des couches très minces de façon à obtenir un meilleur contrôle de poids.
10. Pour satisfaire à ces conditions, l'emploi de certains additifs peut être limité.

### F. Equilibrage des épaisseurs de couche.

Lorsque les granulations correspondent à des rapports de compression différents, des couches de poids égal ne correspondront pas à des épaisseurs égales.

Quand des poinçons concaves ou à face plane avec bords chamfreinés sont employés dans une machine à trois couches, des couches de granulations de poids égal, ayant le même rapport de compression, présenteront une couche centrale plus épaisse du fait de la concavité des faces.



## Disponible sur SLIDESHARE :

Les Etablissements Edmond Frogerais

Les premières machines pour la production des produits pharmaceutiques en France

Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XX siècle

William Brockedon , Biographie

La fabrication industrielle des pilules

Pierre Broch (1909-1985) et la pénicilline

Henri Wierzbinski : le pionnier français des machines de conditionnement

Histoire de la fabrication des saccharures granulés

L'Aspirine en France : un affrontement franco-allemand

Les façonniers pharmaceutiques : la première génération (1920-1970)

A.Savy Jeanjean , constructeurs de machines pour les industries alimentaires, pharmaceutiques et chimiques

Les comprimés enrobés à sec / Dry Coating

Les comprimés multi-couches / Three layer tables

Les comprimés effervescents

Les comprimés disparus : les triturés et les comprimés hypodermiques

La fabrication industrielle des comprimés en France : 1° partie, des origines à 1945

La fabrication industrielle des cachets pharmaceutiques

Histoire de la dragéification et du pelliculage pharmaceutique

La confiserie pharmaceutique

Un siècle de machines à fabriquer les comprimés (1843-1950) ; Fascicule n° 1 , dispositifs manuels et machines semi automatiques

Un siècle de machines à fabriquer les comprimés (1843-1950) ; Fascicule 2, machines à comprimer alternative

La fabrication industrielle des capsules molles

La fabrication industrielle des gélules

Les origines de la fabrication des antibiotiques en France

La fabrication industrielle des pastilles ou tablettes pharmaceutiques

La fabrication industrielle des pommades

La fabrication industrielle des suppositoires