

La fabrication industrielle des capsules molles

Soft Capsules



Capsules molles de Baume de Copahu

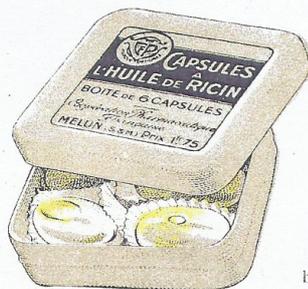
Collection du Musée François Tillequin, Faculté de pharmacie de Paris

André Frogerais

andrefro47@yahoo.fr

3 juillet 2021

**Capsules
d'HUILE de RICIN**



Boîte de :
8 capsules de 2 gr. 2 fr.
6 — 3 » 1 » 75
4 — 4 » 1 » 50

Doses

Purgative : le contenu de la boîte.

Laxative : une ou deux capsules le matin à jeun.

Les capsules sont isolées par de petites corbeilles de papier gaufré

Capsules d'APIOL

Capsules à 0 gr. 10 d'apiol jaune.

AMÉNORRHÉE — DYSMÉNORRHÉE

MENSTRUATION difficile et douloureuse

Doses

1 ou 2 capsules matin et soir.

La boîte de 30 capsules
4 fr. 50

La boîte de 15 capsules
2 fr. 50

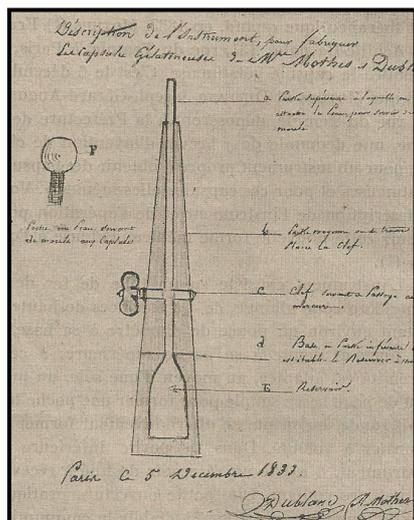


Un papier gaufré spécial évite tout contact avec le métal

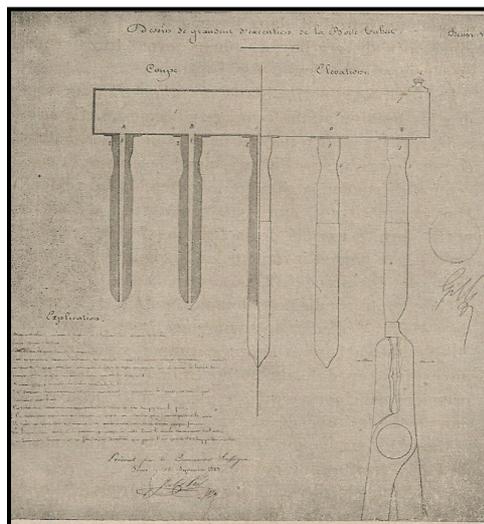
Catalogue Cooper 1930

Au début du XIX^e siècle, le Baume de Copahu est très utilisé pour le traitement de la syphilis mais son goût est si désagréable que de nombreux patients abandonnent le traitement. En 1833, un étudiant en pharmacie François Mothes invente une nouvelle forme pharmaceutique qu'il baptise capsule gélatineuse. Elle va apporter un grand perfectionnement en thérapeutique car elle permet l'absorption de substances au goût désagréable. En association avec le pharmacien Joseph Dublanc, il dépose un brevet le 6 décembre 1833, il l'obtient le 25 mars 1834 sous le numéro 5 648.

Les capsules sont des globules constituées d'une enveloppe à base de gélatine dont la cavité est remplie d'une substance médicamenteuse. Elles permettent l'administration de substances aux goûts désagréables. Mothes les fabrique artisanalement en trempant des moules constitués d'un sac rempli de mercure dans une solution de glycérine (1).



Instrument de Mothes et Dublanc (1833)



Appareil de Viel (1843)

Le succès est immédiat, Mothes commence par produire des capsules au Baume de Copahu très utilisé à l'époque pour le traitement des maladies vénériennes. Il est installé 25 rue Sainte Anne à Paris, il produit 750 000 doses de Baume de Copahu en 1835. Il va travailler à simplifier les moules et améliorer la solution d'enrobage, il fabrique des capsules d'huile de foie de morue, de ricin, d'essence de Santal, de térébenthine...

DÉPOT dans toutes les Pharmacies de France et de l'Étranger.

(Privilège exclusif) **Prix de la Boite 4 fr.** (Prorogation des Brevets)

CAPSULES de MOTHES

au BAUME de COPAHU pur, liquide, sans odeur ni saveur.

GUÉRISON SURETÉ PROMPTE DES ÉCARTILLEMENTS DE CLANS ou CHRONIQUES, FLUEURS BLANCHES, etc., 20, rue Sainte-Anne, à Paris.

Extrait de l'article COPAHU, du Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie pratiques, Par MM. Andral, Cullerier, Bégin, Blandin, Bouillaud, Bouvier, Cruveilhier, Devergie, Dugès, Dupuytren, Kattier, Rayer, Roche, Sanson.

« L'odeur et la saveur extrêmement désagréables et pénétrantes du Baume de Copahu ont été longtemps un obstacle à son emploi, et les efforts qu'on avait tentés pour détruire et masquer l'une ou l'autre avaient toujours été infructueux. Nous ne nous étendrons donc point sur ce sujet, et, désirant ne nous attacher qu'à ce qui est véritablement utile, nous dirons, 1^o QUE C'EST LE COPAHU PUR ET ENTIER QUI EST SEUL EFFICACE; 2^o qu'on a, dans les Capsules de M. Mothes, un moyen parfait de l'administrer sans affecter péniblement ni l'odorat ni le goût. Ainsi donc, ON DOIT METTRE DE CÔTÉ LES DIVERSES POTIONS QUI, DEPUIS CHOPART, ONT ÉTÉ INVENTÉES. LES MIXTURES BRÉSILIENNES LIQUIDES OU EN PÂTE, LE COPAHU SOLIDIFIÉ PAR LA MAGNÈSE, LES DIVERS OPIATS, etc., etc.

« On ne saurait trop applaudir à l'heureuse idée des CAPSULES DE M. MOTHES, qui permettent d'administrer directement et sans mélange capable d'en altérer les vertus, soit le BAUME DE COPAHU PUR, soit son HUILE VOLATILE, qui n'est pas moins efficace. Elles contiennent chacune dix-huit grains de Baume, de telle sorte qu'il est extrêmement facile de mesurer les doses, outre que comme la Gélatine se dissout facilement, il est certain qu'elles ne traversent pas sans altération le canal intestinal, comme cela arrive aux BOLS et PÂTIÈRES préparés avec le COPAHU SOLIDIFIÉ de diverses manières. Il y a donc lieu d'espérer que cette ingénieuse invention contribuera, en vulgarisant l'emploi du Baume de Copahu, à répandre une méthode de traitement dont les avantages sont appréciés par tous les praticiens judicieux, et qu'elle exercera une salutaire influence sur la marche générale de la syphilis. » (Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie pratiques, tome XV, pages 285 et suivantes.)

En 1837 Mothes se sépare de Dublanc et s'associe avec Lamouroux (2).

MOTHES, LAMOUREUX & C^{IE}

Rue S^{te}-Anne, 29

A PARIS



Rue S^{te}-Anne, 29

A PARIS

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, cent, apposé par l'État français, pour visa de marques de fabrique.

	PRIX EN FRANCE	
	au Public	au Pharmacien
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.

De nombreux auteurs recommandent l'emploi de cette nouvelle forme pharmaceutique, elle est adoptée par les médecins et les patients. Mothes et ses associés multiplient les procès en France et en Grande Bretagne pour défendre leur découverte. Ils décident de ne plus vendre aux pharmaciens des capsules vides afin de les empêcher de les utiliser pour les préparations magistrales. Cette politique commerciale agressive va stimuler la concurrence qui va chercher à tourner le mode de fabrication, la nature des enveloppes ou mettre au point de nouvelles formes aussi efficaces que les capsules pour masquer les goûts désagréables.

Raquin dépose le brevet n°7 786 le 9 septembre 1837 concernant un procédé de fabrication de capsules de Copahu avec du gluten, la même année Derlon propose d'utiliser une solution composée de sucre et de gomme.

Garot en 1838 recouvre des pilules de Baume de Copahu d'une couche de gélatine en les plongeant dans une solution de gélatine chaude après les avoir piquées sur une épingle. Ce procédé va se développer aux Etats-Unis (page 22). Vée en 1840 ajoute à la solution d'enrobage du sucre et de la gomme, Giraud en 1846 améliore la formule.

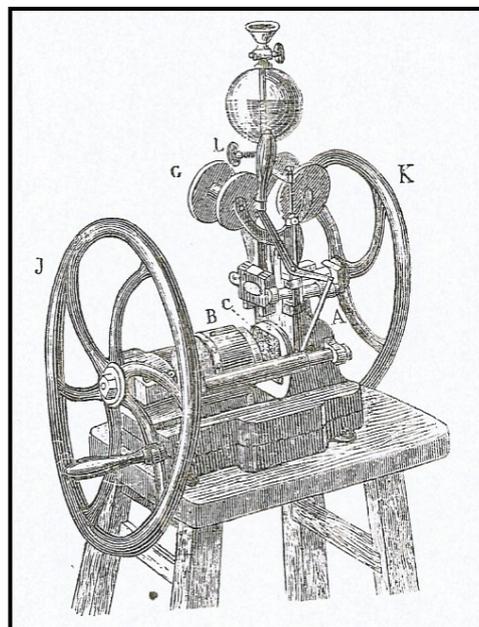
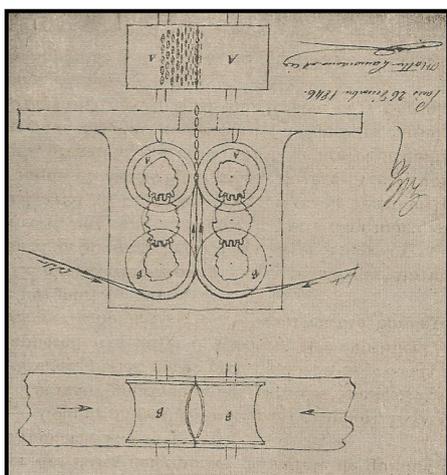
Hunoult Desfontenelles en 1842 propose d'utiliser comme moule une vessie dessiccatoire de poisson.

Un pharmacien de Tours en 1846, Jules-Julien Viel fabrique des capsules par un nouveau procédé par immersion et pression. Il améliore la productivité car cette technique permet de fabriquer et de remplir les capsules avec le même appareil. Viel dénomme ses capsules *globules*. Mothes le poursuit, il est débouté et finit par acheter le procédé de Viel. Il dépose des brevets en 1846 et 1850 pour « un capsuleur-mécanique ».

En 1846, le Docteur Jean Lavallé et le pharmacien Charles Honoré Thévenot améliorent le procédé par pression (brevet français n° 3 906). Ils fabriquent des capsules rondes qu'ils appellent *perles*, leur appareil est le précurseur des capsuliers qui seront utilisées jusqu'à la Seconde Guerre mondiale. Après des démêles judiciaires inévitables avec Mothes, Thévenot installe une fabrique à Dijon et fabrique une gamme de capsules dont des capsules remplies d'éther.



L'activité de Viel ne ralentit pas, il perfectionne son capsuleur par pression (brevet 43 022 du 2 décembre 1859) (3).



Capsulateur mécanique de Mothes & Lamouroux (1846)

Capsuleur Viel (1859)

En 1846 Evans et Lescher en Grande Bretagne déposent un brevet pour la fabrication de capsules à partir de membrane intestinale.

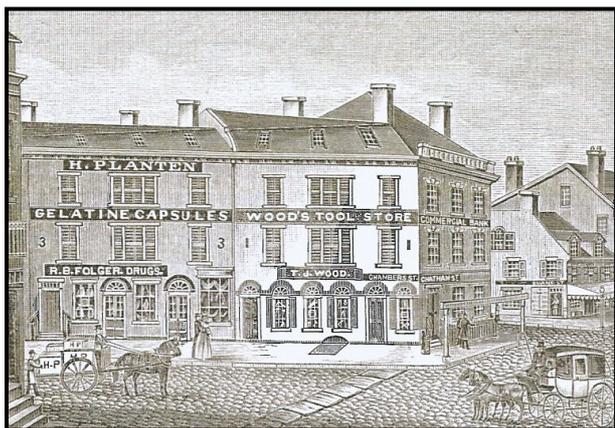
En 1847, il apparaît un autre type de capsules dites à emboîtement qui ont l'avantage d'être facilement remplies de poudre, elles sont inventées par un pharmacien parisien Lehudy, il les baptise *capsules-boîtes remplies de poudre*. Elles vont se développer aux Etats-Unis, en France on les désigne sous le nom de *gélules*.

Afin d'éviter la confrontation avec les capsules Mothes, les concurrents utilisent des noms différents : *Perle, Sphéruline, Ovoïde, Bulle, Globule, Globoïde, Capsuline, Perléine, Bulles glutineuses de Ch. Cornu*. La capsule la plus répandue reste celle de Mothes mais malgré sa lutte acharnée il existe de nombreuses contrefaçons.

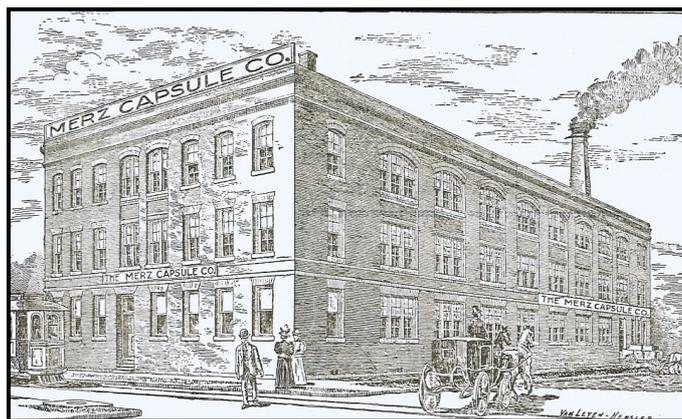
En 1849, les brevets de Mothes tombent dans le domaine public, de très nombreux brevets français et étrangers sont déposés, les capsules étant exclusivement fabriquées par les industriels, les différents procédés de fabrication ne sont que partiellement connus. Les capsules sont inscrites au Codex de 1866, elles peuvent être enrobées avec un sirop de sucre ou être gastro résistantes grâce à un enrobage au gluten, être utilisées par voie rectale ou contenir des solutés nasales. Au catalogue Piot et Lemoine de 1912 figurent 216 spécialités sous forme de capsules, 69 sous forme de perles et 6 sous forme de capsulines.

Le succès est international, les capsules sont adoptées dans tous les pays. (4, 5, 6).

Elles sont pour la première fois mentionnées aux Etats-Unis en 1835. Rolff Planten un émigré hollandais commence la production l'année suivante à New York. En 1887, à Détroit T. Merz et S. Heineman créaient la Merz Capsule Company, une entreprise dédiée à la fabrication de capsules molles vides et remplies. Elles sont fabriquées par trempage ou par pression et vendues sous le nom de *pearls*. (7, 8, 9, 10, 11) . Elles figurent dans le Remington's Practice de 1894.



Planten Laboratory (New York, 1896)



Merz Capsules (Détroit, 1896)

En Allemagne, la première publication date de 1837, la même année le Docteur Feder produit les premières capsules; à Berlin le pharmacien J.E.Simon les fabrique industriellement. En Grande Bretagne, elles font l'objet en 1842 d'un article dans le Lancet, M. Chaton de Norfolk en produit. En Italie, un pharmacien Pegna fabrique des capsules par pression en utilisant un procédé proche de celui que Laval et Thévenot brevèteront en France deux ans plus tard. En 1912, le catalogue Thévenot comprend 50 références.

VIEL de Tours (Indre-et-Loire)
18, rue de l'Archevêché

Seul Inventeur des Globules ou Perles médicamenteux

Fabrique spéciale de médicaments capsulés ou perlés à tous médicaments

PREMIÈRES MÉDAILLES à toutes les Expositions Nationales ou Internationales DE PARIS 1844 à celle de Vienne

Mes produits se recommandent par leur beauté et la qualité des matières employées

ERVOI FRANCO pour port et d'emballage Pour toute demande de 50 fr. REMISE 10 0/0 Valeur à 30 jours

APERÇU DE QUELQUES PRIX

Mes perles ou globules comptent par kilogramme, environ : Éther 5,000, Essence térébenthine 4,500, Térébenthine Venise 4,000, Chloroforme 2,500. le kilogramme 40 fr.

Essence d'Eucalyptus 4,000. le kilogramme 50 »

Capsulettes : Apol (huile verte). le mille 30 »

» (» ambree). le mille 45 »

Capsules liquides et solides, 1,000 au kilogramme : Copahu, Copahu et cubèbe, Huile de morue, Ricin, Ess. térébenthine, Cubèbes, Goudron, etc. le kilogramme 9 »

Remise au commerce

— 156 —

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 inséré au Code de Commerce. — Pharmacien de 1^{re} classe, ancien interne des Hôpitaux, Membre correspondant de la Société de Pharmacie de Paris.

FABRICANT A DIJON (côte-d'Or)

Breveté s. g. d. g.

PARIS — 1878

PARIS — 1878

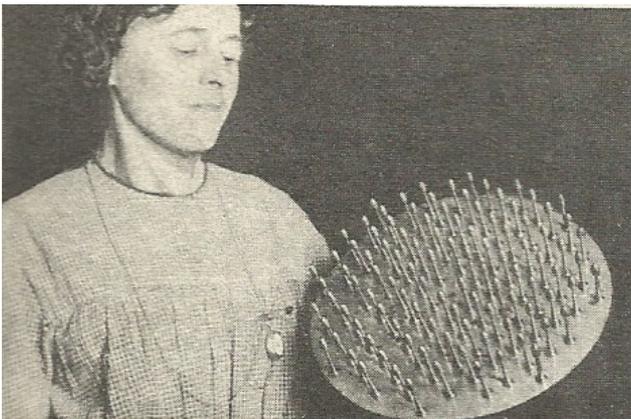
PRIX-COURANT DES CAPSULES THÉVENOT SPHÉRIQUES							
NOMS DES SUBSTANCES	DOSES			NOMS DES SUBSTANCES	DOSES		
	PUBLIC	PHARM.	KILO		PUBLIC	PHARM.	KILO
FLACONS DE 100 CAPSULES							
Baume de Copahu pur	0 25 3	1	00 16	Charbon animal	0 20 2	1	30
— de Copahu et Goudron	0 25 3	1	00 15	Citrate de Magnésie	0 25 2	1	30 24
— de Copahu et Peppermint	0 25 4	1	17	— et Oléo-résine de Cubèbe	0 20 2	1	30
Bromure de Potassium	0 20 4	1	20 35	Copahu et essence de Santal	0 25 3	1	30
Capsules Martiales (ferrous).	0 25 3	1	18	Créosote de Hêtres	0 10 2	1	30
Carbonate de fer	0 20 2	50	1 20	Essence de Cubèbe	0 20 2	1	20 45
— et de Rhubarbe	0 20 2	50	1 25	— de Copahu pure	0 20 2	1	20 45
Cubèbes, Ratanhia et Fer	0 25 2	50	1 22	— de Santal pure	0 20 4	2	100
Fer réduit	0 10 2	20	0 20	— de Térébenthine	0 20 1	20	60
Huile de foie de Morue blonde	0 25 2	1	80 14	Extrait de fiel de bœuf	0 15 2	1	50 00
— brune	0 25 2	1	80 13	Goudron créosoté	0 25 2	1	75 30
Iodure de Potassium	0 20 4	1	30 60	Goudron de Norwège pur	0 25 2	1	20 00 00
Opiat balsamique	0 25 3	1	18	— de Pinus maritima des Landes	0 25 2	20	60 12
Poivre cubèbe	0 25 2	50	80 16	Huile de Cade vraie	0 20 2	1	80 24
Copahu et cubèbe	0 25 3	50	25 25	— phosphorée	0 20 1	50	60 30
— et Astringents	0 25 2	50	90 10	— phéniquée	0 05 1	50	60 30
FLACONS DE 50 CAPSULES							
Acétate d'ammoniaque	0 15 2	50	35 30	— créosotée	0 05 1	50	60 30
Acide salicylique	0 15 3	1	30 75	Huile de foie de Morue créosotée	0 05 1	50	60 30
Baume de Pérou noir	0 20 3	1	20 30	— phospho	0 20 2	10	80 25
— de Tolu	0 20 3	1	25 45	Hydrate de Magnésie	0 20 1	50	00 30
Bismuth et Eugérol (Poudre américaine)	0 25 2	1	80 25	Lactate de Fer	0 10 2	50	1 40 35
Bromure de Camphre	0 15 3	1	50 90	Matico pulvérisé	0 25 2	50	1 10 25
Bromure de zinc	0 20 2	20	80 30	Oléo-résine de Cubèbe et essence de Santal	0 20 3	50	1 75 65
Carbonate d'ammoniaque	0 15 1	75	70 50	Oléo-résine de Cubèbe	0 20 3	1	20 36
Charbonat Belloc	0 25 1	20	75 30	Phosphate de Fer	0 10 2	50	1 1 40
Huile de Galian	0 25 1	15	80 30	Podophyllin	0 05 2	50	1 50
— fines créosotée	0 25 2	1	1 30	Saliicylate de Soude	0 15 3	1	20 80
				Sel de Vichy	0 25 1	50	00 15
				Sous-nitrate de Bismuth	0 25 2	1	1 40
				Térébenthine essée	0 25 1	20	65 14
				— de Venise	0 25 1	50	05 15

Publicité PCF 1877

- **Procédé au trempé :**

C'est le procédé le plus ancien inventé par Mothes. La fabrication est manuelle, elle s'effectue en trois temps :

La capsulation : on plonge dans une solution concentrée de gélatine maintenue au bain marie de petites olives en fer étamé ou en cuivre légèrement huilées fixées sur un plateau (photo1). Au bout d'un certain temps on retire le plateau, on lui imprime un mouvement circulaire pour refroidir (photo 2). Le plateau est placé dans une étuve jusqu'au durcissement de la couche de gélatine recouvrant les olives. Lorsque les capsules sont sèches elles sont retirées des moules et coupées (photo 3).



Le remplissage : après dessiccation à l'étuve les capsules sont placées dans un support en bois par pression.

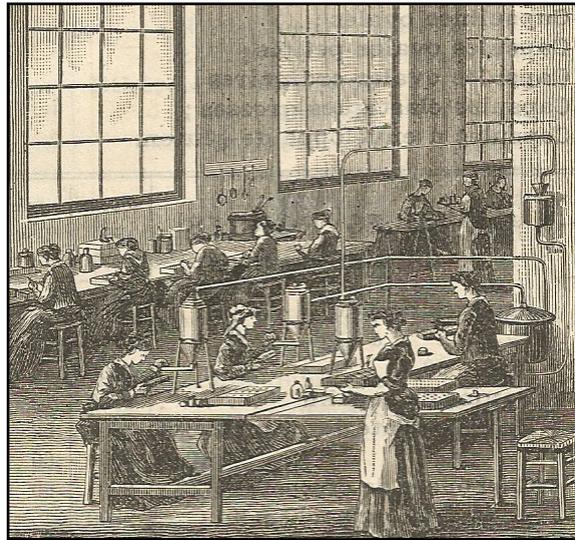
Elles sont remplies de la substance médicamenteuse à l'aide d'une burette (photo 4).



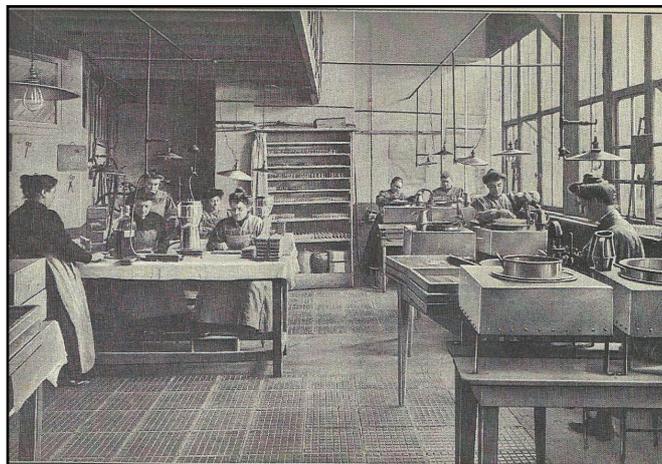
L'occlusion : soit les capsules sont fermées avec une goutte de solution gélatineuse chaude, soit le support est retourné dans la solution de gélatine. Elles sont une nouvelle fois étuvées, triées pour éliminer les capsules mal fermées et lavées (12).



Atelier de fabrication des capsules par trempage



Laboratoires Adrian – Courbevoie (1902)

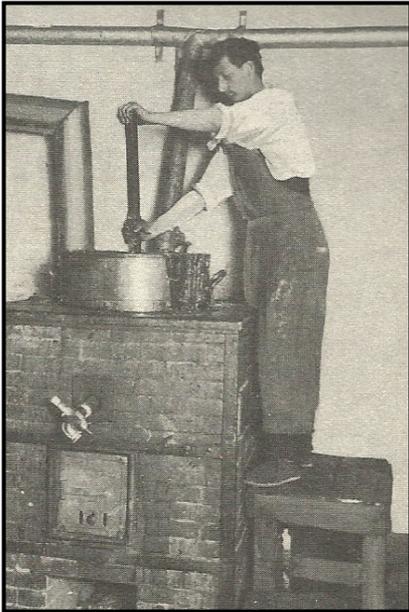


Pharmacie Centrale de France (1902)

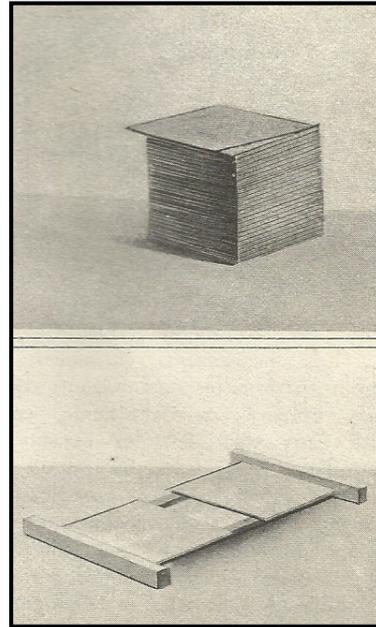
- **Procédé par pression (à la presse) :**

Il est mis au point en 1846 par Lavallé et Thévenot, il consiste à emprisonner une dose de produits médicamenteux entre deux plaques de gélatine. En les soumettant à une forte pression dans une presse à balancier, les capsules sont soudées et découpées. La fabrication nécessite le matériel suivant :

- une machine à couler la gélatine avec bain-marie
- des plaques en tôle étamée pour recevoir la gélatine qui est transformée en feuilles

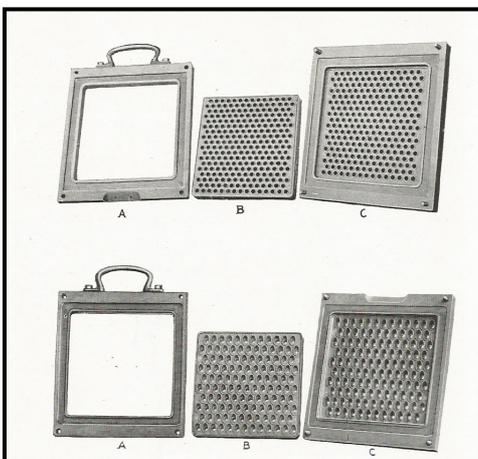


Préparation de la gélatine



Plaques et supports

- un capsulier constitué de moules , les alvéoles sont rondes ou ovales
- une presse à balancier
- une table chauffante pour chaque moule



Le moule (B) est encastré dans le cadre métallique (A).

Sur le cadre inférieur, on place une plaque de gélatine qui dépasse le bord de la plaque B, puis on verse le liquide médicamenteux. On la recouvre par une deuxième plaque de gélatine puis par le moule supérieur. Par son poids il soude les deux plaques de gélatine par les bords.

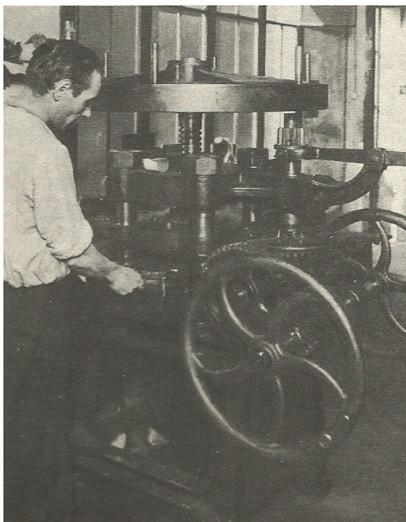
L'ensemble est placé dans la presse, le liquide pousse la gélatine dans les alvéoles, les deux couches se soudent et les capsules se découpent.



Dépose de la plaque de gélatine supérieure



Dépose de la solution médicamenteuse



Pressage

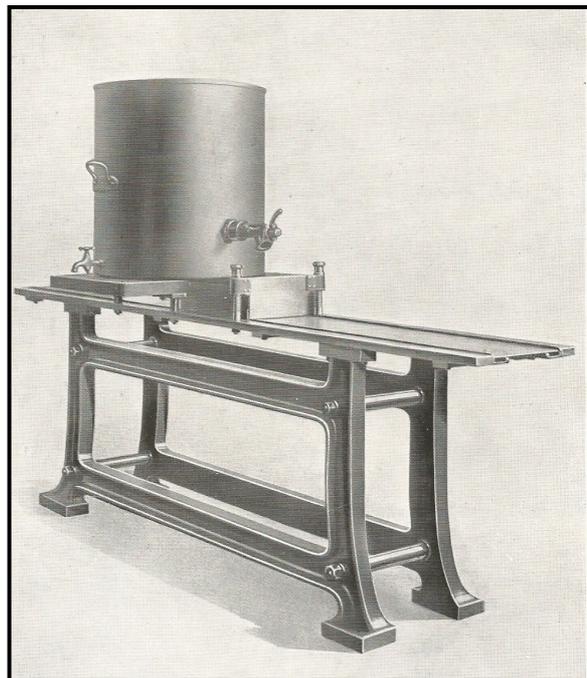
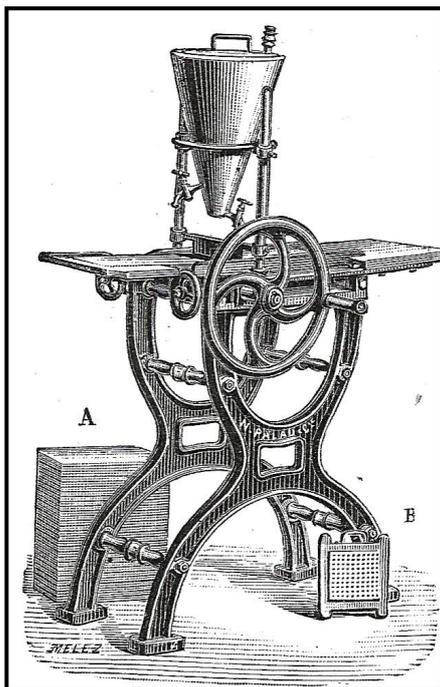


Ejection des capsules après soudage

La répartition du liquide est très irrégulière, au Codex de 1908, il est inscrit que les capsules ne doivent pas renfermer moins de 40% de principes actifs. Les capsules sont ensuite triées pour éliminer «les fuyardes», lavées puis éventuellement vernies pour les protéger de l'humidité ou dragéifiées (13).

Différents brevets concernant des machines et des moules sont déposés : Berthiot (1869), Fournier (1888). Henri Négre (brevet n°236 576, 1894) invente un moule qui élimine la gélatine en excès à l'aide de canaux creusés dans les cloisons qui séparent les alvéoles.

Dispositif de coulage de la gélatine

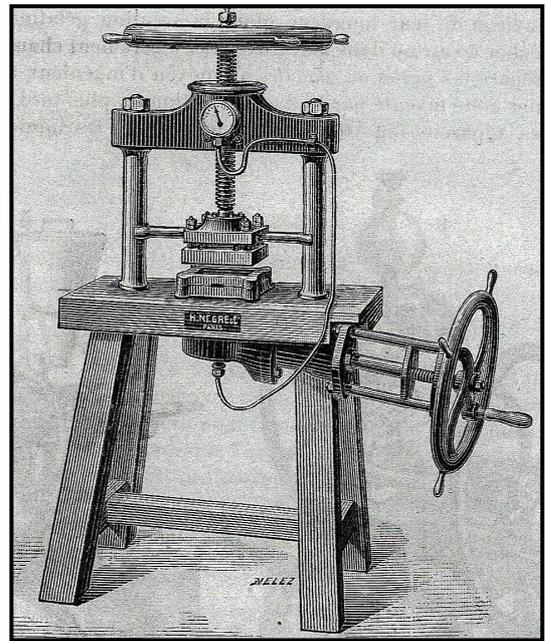
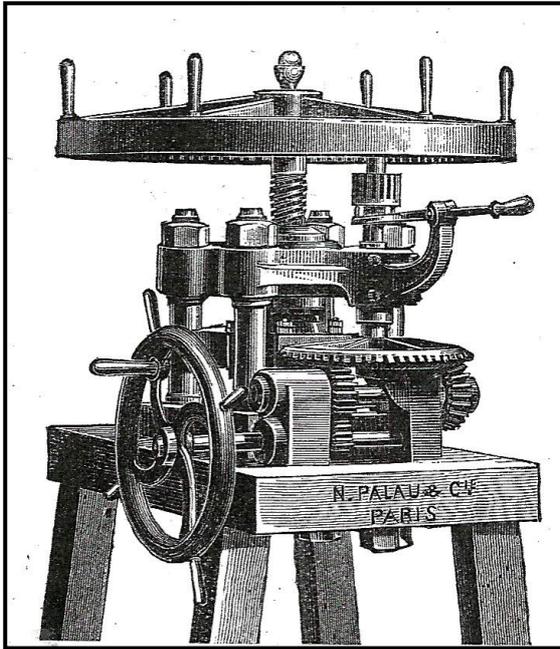


Machine à fabriquer les feuilles de gélatine Palau (1890) et Ed.Frogerais (1930)

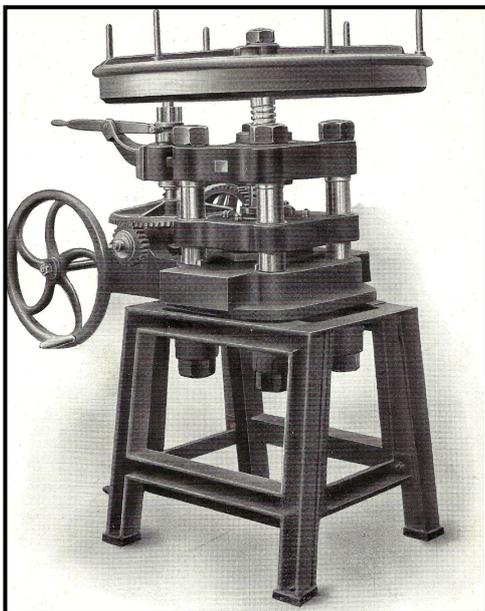


Laboratoires Astier (Paris) Atelier de coulage de la gélatine

Presse mécanique à balancier

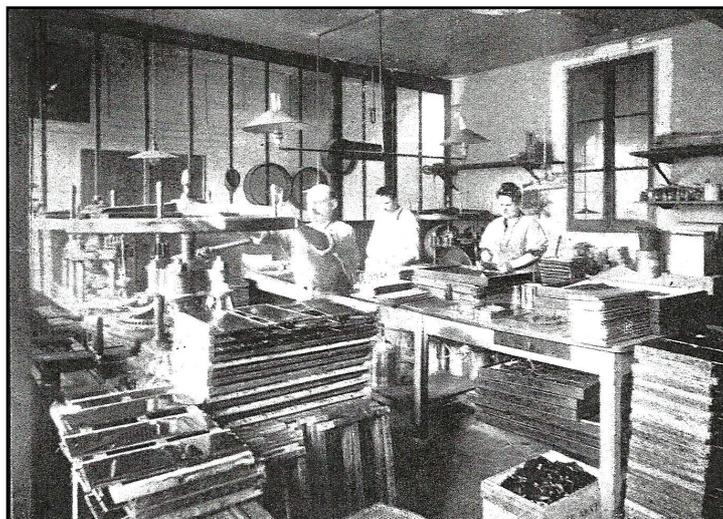


Presse Palau grand modèle et petit modèle (vers 1890)

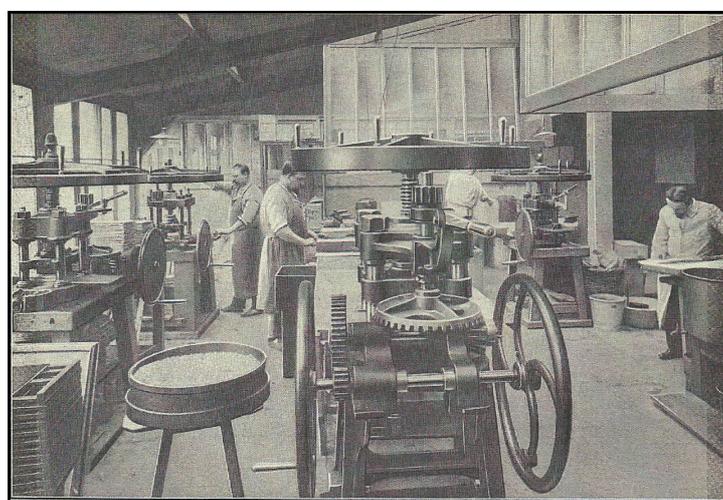


Presse Ed.Frogerais (1912 & 1930)

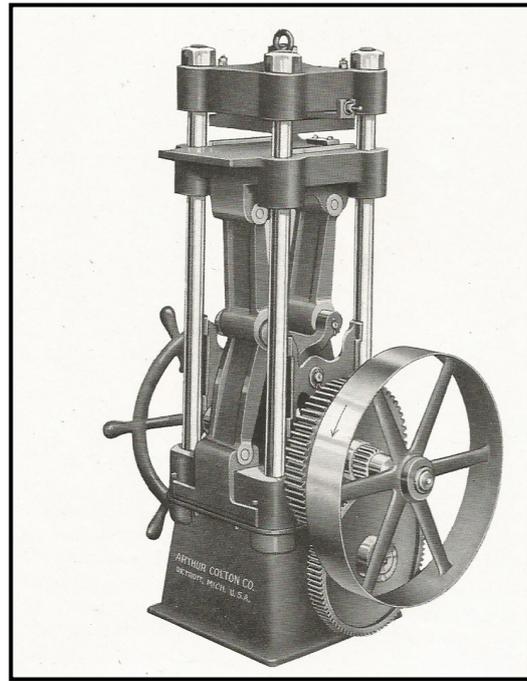
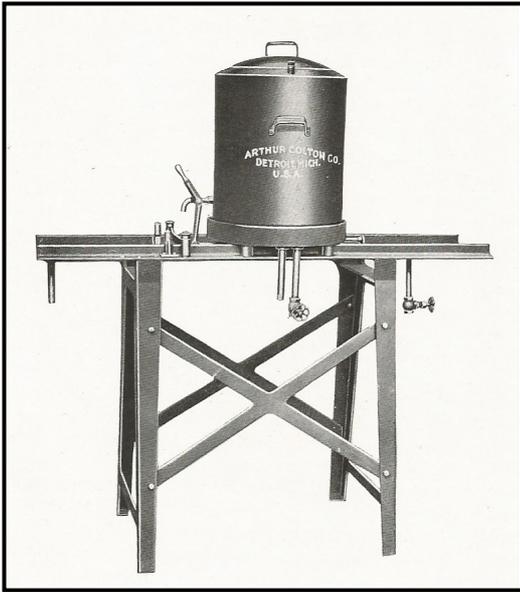
Pharmacie Centrale de France (Paris) Atelier de production des capsules par pression



1902



1910

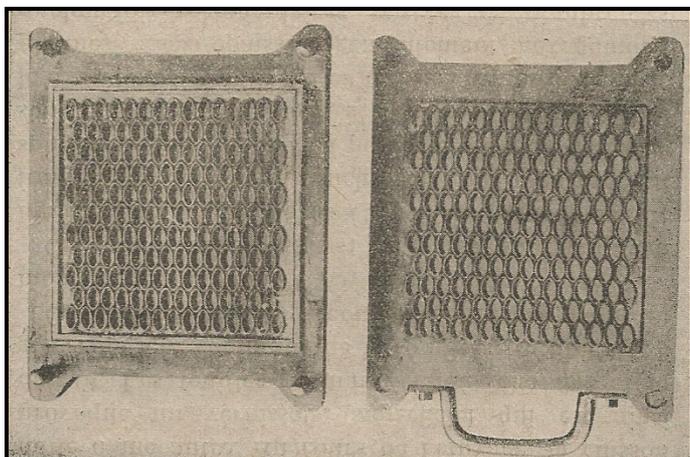


Arthur Colton (Détroit- USA, 1922)

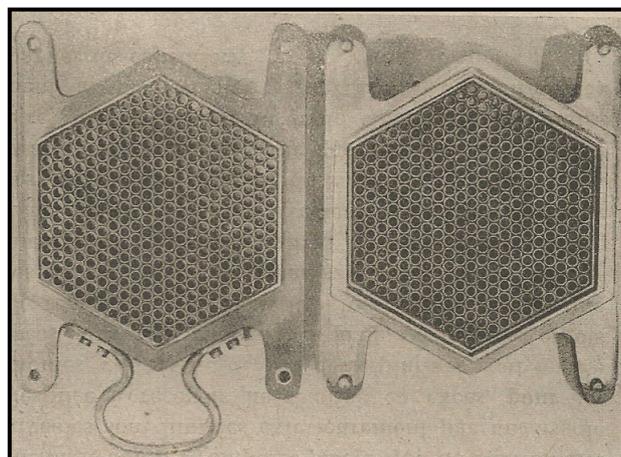


Laboratoires Merrel, Cincinnati, USA (1923)

Capsule Department, French process



Moules Frogerais



Moules à réseau Négre

A la fin du XIX^e siècle, beaucoup de principes actifs sont liquides, le nombre de médicaments sous forme de capsules augmente régulièrement. En 1914 la première édition du Vidal comprend 330 spécialités, 20% (65) sont sous forme de capsules. Tous les droguistes en fabriquent : la Pharmacie centrale de France, Adrian, Goy, Darrasse, les laboratoires : Clin, Fumouze (les Globules à enrobage glutino-résineux Raquin), Midy, (les extraits Montecourt). Des capsules sont également fabriquées pour la préparation de médicaments opothérapiques par les laboratoires Vigier et Byla. Des spécialités ont beaucoup de succès : les capsules au Copahu, d'extrait de Fougère Mâle (Taenifuge), d'huile de foie de morue.

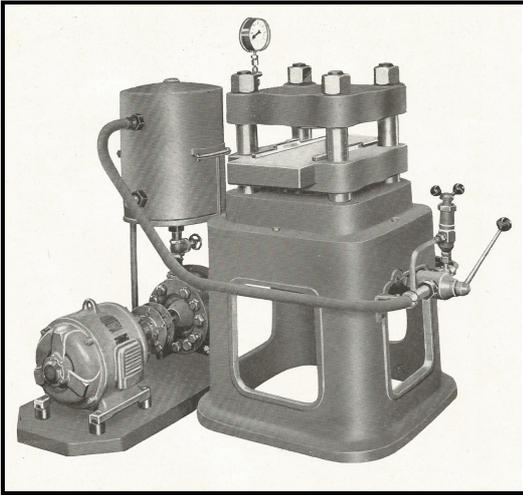
Il y a 134 formules de capsules dans le catalogue de 1907 des laboratoires Adrian. Les laboratoires Frère dirigés par H. Fournier associé à Thévenot fabriquent par pression des capsules remplies d'éther (14).



Laboratoire Frère, Paris (1889)

Dans le Vidal de 1935 figure 2 200 spécialités, 3% (68) sont sous forme de capsules, le pourcentage diminue, une seule spécialité le Lipodiol Lafay des laboratoires Guerbet va traverser le siècle.

A partir de 1950, les presses fonctionnent hydrauliquement, elles peuvent travailler simultanément avec deux moules ce qui permet de doubler la production.



Presse hydraulique Ed Frogerais (1950)

Etablissements David Rabot –Courbevoie(1952)

Colton (Détroit-USA), fabrique la machine Vacumatic, elle est composée de deux unités, elle fonctionne semi automatiquement (brevet n° US 2 292 760), (15).



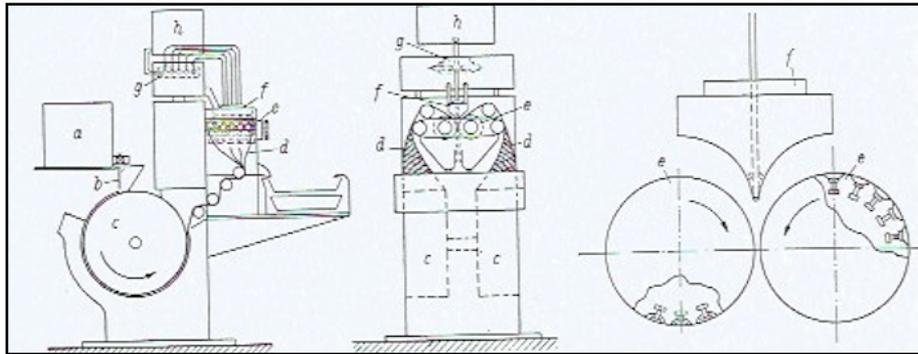
Laboratoires Strong Cobb, Cleveland, Ohio (1950)

Le premier produit des plaques de gélatine à partir de la solution. Le second comprend deux postes, une plaque de gélatine est placée sur un moule, les capsules sont formées par le vide et remplie par des pompes. Une seconde plaque est déposée, l'ensemble est soudée et découpée. Les capsules sont éjectées et lavées dans un bain d'huile puis séchées dans des étuves à la température de 80°F avec une humidité relative de 10%. La production avec trois opérateurs est de 350 000 capsules par journée de 8 heures. La précision de remplissage est de plus ou moins 2%.

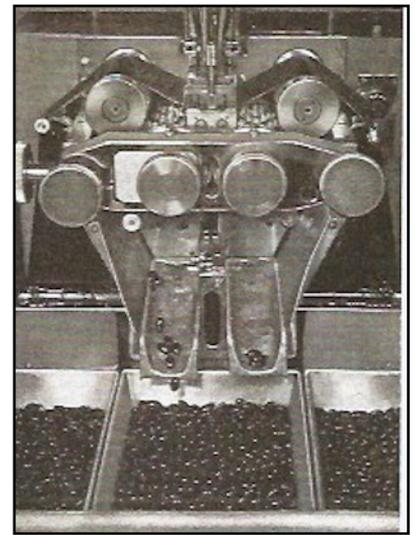
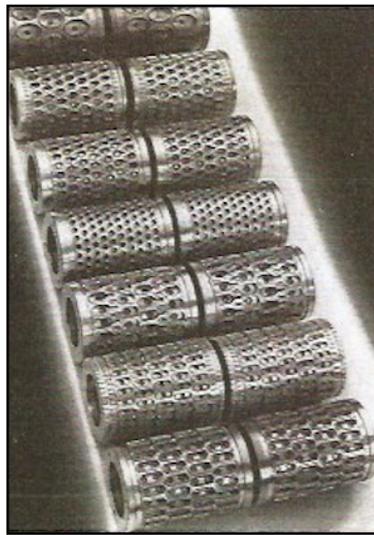
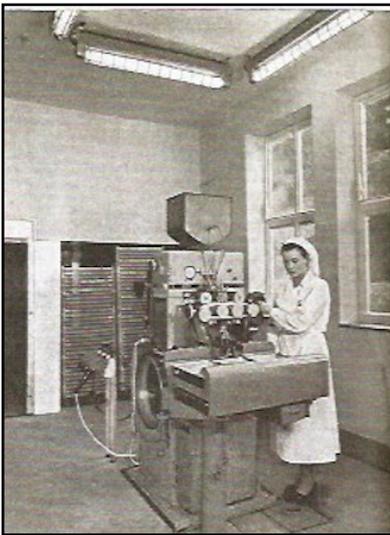
Compte tenu de l'évolution des normes, pour que les capsules continuent à être fabriquées, il est indispensable d'améliorer la précision de remplissage (16).

- **Procédé par injection et soudure simultanée (form-fill-seal)**

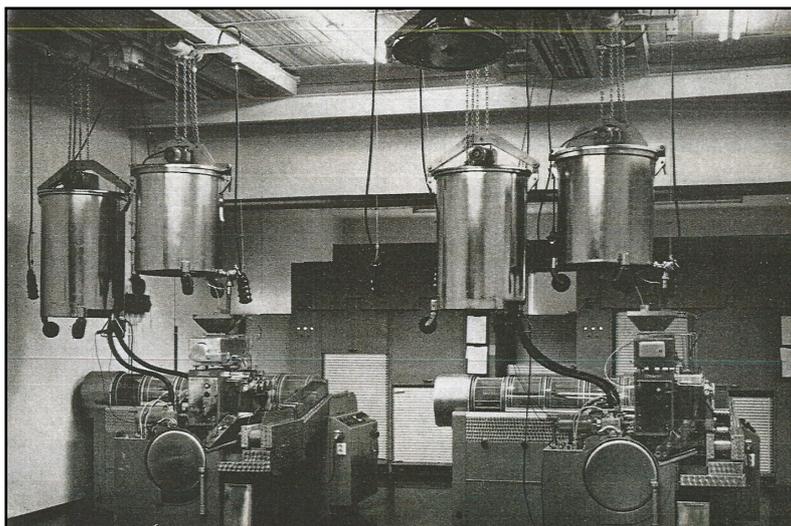
En 1933, un ingénieur chimiste américain d'origine allemande Robert Paul Scherer (1907-1960) met au point un nouveau procédé par injection et soudure simultanées : les capsules sont fabriquées en déposant la gélatine sur des rouleaux alvéolés, le liquide médicamenteux est injecté à l'aide d'une pompe doseuse volumétrique au moment de la formation de la capsule (17).



La machine fonctionne en continu, la précision est de plus ou moins 1 à 5 %. Le rendement est élevé, une machine performante peut produire 10 millions de capsules par mois. Scherer dépose toute une série de brevets, son procédé va s'imposer (18, 19).



Après la Seconde Guerre mondiale, la plupart des nouveaux principes actifs issus de la chimie se présentent sous forme de poudre, le nombre de spécialités sous forme de capsule diminue mais les tonnages augmentent. Scherer se consacre exclusivement à la sous traitance, protégé par ses brevets, il revendique produire plus 80% des capsules molles du monde, il dispose de plusieurs usines aux Etats-Unis ainsi qu'au Canada, Grande Bretagne, Allemagne, Argentine, Italie. En France il inaugure une usine en 1965 à Benheim (Bas Rhin). En 2002 l'entreprise emploie 3 600 personnes qui travaillent dans 18 usines réparties dans 11 pays (20).



Laboratoires Scherer, Beiheim

Scherer est absorbé par Cardinal Health en 1998 puis en 2007 par Catalent

- Le procédé à la goutte Globex

Il est mis au point par C.E.Mabbs en 1943, le brevet est vendu à Scherer qui ne l'exploite pas. La société Lambo va développer ce procédé en Hollande. Il permet d'obtenir des capsules sphériques sans soudure, au delà d'une certaine viscosité des liquides à encapsuler ce procédé n'est plus utilisable. Il consiste à réaliser un double filet d'huile à encapsuler et de masse gélatineuse. Au sein d'une colonne de paraffine, le filet se transforme en capsules sphériques baptisées perles sans soudure. Cette technique est surtout utilisée en Scandinavie pour l'encapsulage d'huiles de poissons. Fabriquée par ITAS Machinery Development (Israël) la machine Mark III produit selon les formats 50 000 à 100 000 capsules/h (21). En France le procédé est exploité par Février Decoisy Champion.



Lambo 1965

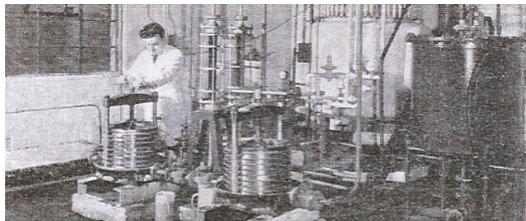
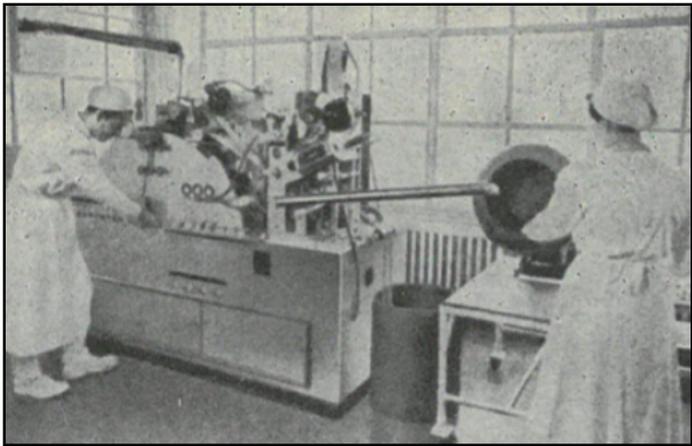


Machine Mark III



Capsules Globex

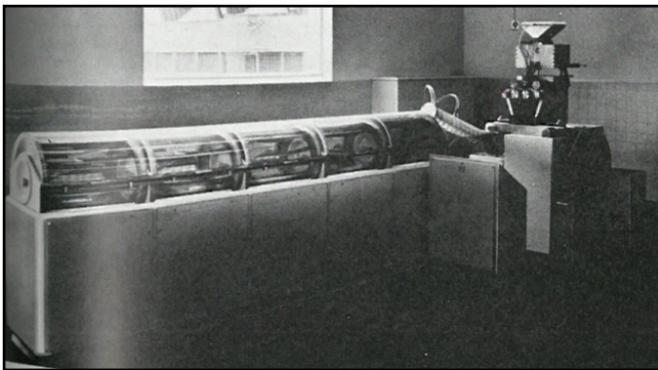
En 1952, les laboratoires Lederle du groupe Cyanamid aux Etats-Unis développent un procédé baptisé Accogel (22).



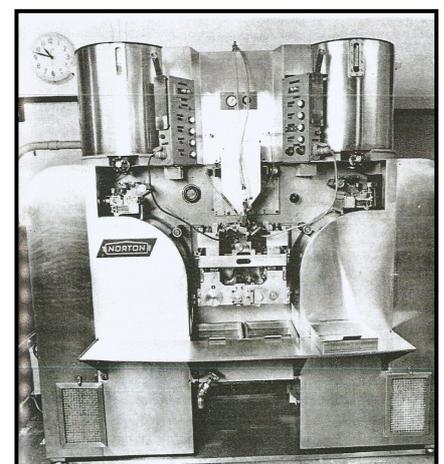
En 1955, Lederle produit des capsules d'Auréomycine dans son usine d'Aberdare en Grande Bretagne (23).

Des constructeurs fabriquent des machines concurrentes à Scherer :

- Liener (D) distribué par Höfliger et Karg (capacité 40 000 capsules/heure) (24)
- Norton (Worcester, Massachusetts USA): la masse de gélatine st transformée en un ruban, après passage dans un bain d'huile, les capsules sont formées et remplies par des pompes, la machine produit environ 20 000 capsules par heure avec un opérateur. Une machine fonctionne aux laboratoires Strong Cobb, Cleveland (Ohio), (25).

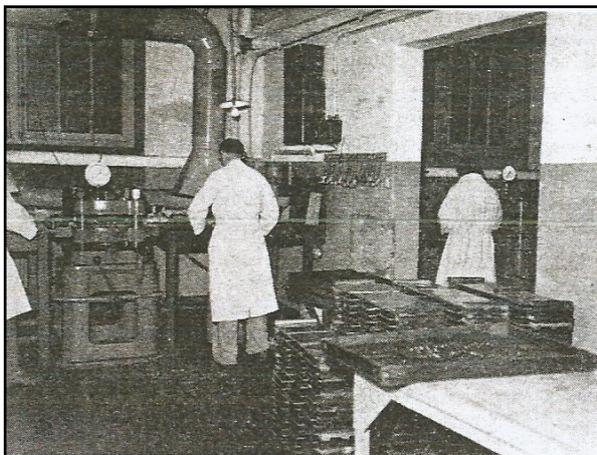


Liener-D (1965)



Norton (USA)

En France, Février Decoisy Champion est le plus important fabricant de capsules, il les produit à l'origine par pression puis à partir de 1957 par le procédé continu par injection. Il obtient la licence pour le procédé discontinu « à la goutte » Globex pour lequel il dépose la marque *Perlule*. (26).



Ateliers de capsulage par pression et par injection, Février Decoisy Champion, Paris (1951, 1978)

Au Vidal de 1954, 48 spécialités sont sous forme de capsules soit 1% des médicaments inscrits dont les capsules d'Huile de Harlem (Lefèvre), le Lipiodol Lafay (Guerbet). Il existe des capsules à usage nasale et auriculaire.

Les capsules vont être associées en 1952 au premier scandale sanitaire français : l'affaire du Stalinon. Cette spécialité fabriquée par Février Decoisy Champion pour le compte des laboratoires Fenioux va se révéler toxique et entraîner le décès d'une centaine de personnes. L'émotion est énorme, la presse et la télévision s'emparent de l'affaire (27).

En 1976, à l'occasion de son déménagement à Ambarés (Gironde) Février Decoisy Champion cesse la production de capsules, Scherer est en position de monopole jusqu'à l'arrivée de nouveaux fabricants.

- Pharmagel fondée à Péviani (Italie) en 1950. La société fabrique à façon des capsules à partir de 1963, elle vend des machines de production à partir de 1970. La machine MK2 (1982) produit 330 000 millions de capsules par an, le modèle MK 3LS (1996) 450 000 millions. La société est absorbée en 1993 par Scherer.
- Lambo Labs (Belgique)
- Swiss Corp (Suisse-1984)
- Banner Pharmaceutical (USA-1994) membre depuis 2012 du groupe canadien Pathéon
- Eurocaps (UK-1994)

En France :

- Genneau Caps, société franco canadienne située à Neuvic (Dordogne) ; en 1989, la société est mise en liquidation. En 1991, elle est reprise par Pharmagel, l'usine ferme en 1996.
- Médicaps créée en 1995 à Ploërmel (Morbihan) est absorbée par Capsugel (Groupe Kohlberg Kravis Roberts)
- Le laboratoire de galénique Vernin à Melun (Seine et Marne)

De nouvelles spécialités sont commercialisées avec succès :

A 313 (Chabre), Salgydal (Marinier) Lipavlon (Avlon-ICI), Adepal (Bayer) Carencyl (Riom laboratoires) Tadénan (Debat), Maxépa (Pierre Favre), Toco 500 (Negma) ,Météospasmyl (Mayolli Spindler) Advill (AHP) Nurofen (Boots), des compléments alimentaires : le Bétacarotène (Oenobiol), les Oméga 3.

Les vénérables Pastilles du Docteur Belloc fabriquées depuis 1873 sont reformulées sous forme de capsules.

Les capsules sont utilisées comme gouttes nasales (Rhinodrops, 1933), Chlorinol (1934), ovules (Polyginax Innothéra), collyre (Star-Dex Martinet).

Des alternatives aux capsules sont mises au point :

- Les pilules enrobées de gélatine en 1838 (page 22)
- Les cachets Liquazym en 1952 peuvent être remplis de liquides, ils ne rencontrent aucun succès.
- Les gélules Licaps

En 1977, Capsugel produit des gélules en mesure d'être remplies de liquide les Licaps qui vont concurrencer les capsules molles, des spécialités sont fabriquées sous cette forme en France: la Piasclédine (Expanscience), le Permixon (Pierre Fabre), ainsi que de nombreux compléments alimentaires (Arkopharma).

Elles sont fabriquées avec des géluleuses traditionnelles équipées de dispositif de remplissage de liquide par pompe.



Géluleuse IMA Z 48

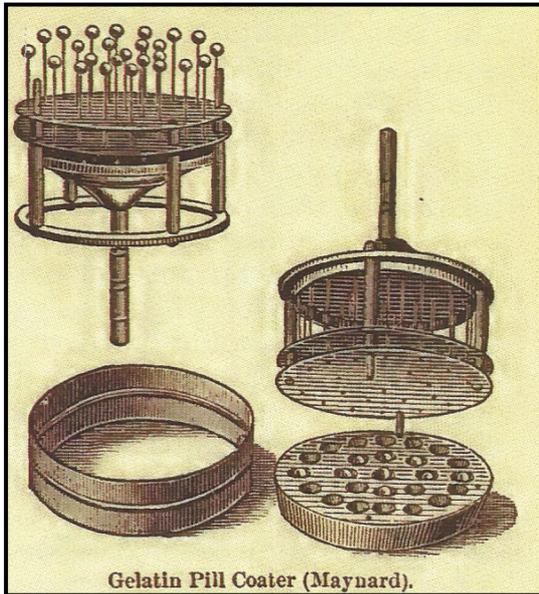


Banderoleuse IMA Hermética

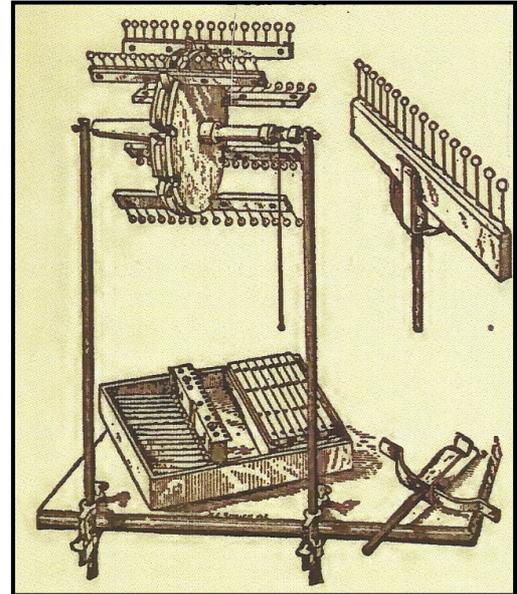
Pour assurer l'étanchéité il est en général nécessaire de banderoler les gélules Licaps ce qui conduit les constructeurs à reconstruire des banderoleuses dont la fabrication avaient cessé à partir de 1965.

Les pilules enrobées de gélatine :

En 1838 le pharmacien parisien Garrot se voyant refuser par Mothes et Dublanc la vente de capsules vide cherche une alternative, il a l'idée d'enrober de couches de gélatine des pilules en les plongeant dans une solution gélatineuse chaude après les avoir piquées sur une épingle. Ce procédé permet d'obtenir des pilules sans saveur ni odeur avec l'enrobage de gélatine, elles ont l'aspect de capsules. L'enrobage des pilules à la gélatine va se développer aux Etats-Unis, il est réalisé en officine et par les industriels



Appareil de Maynard

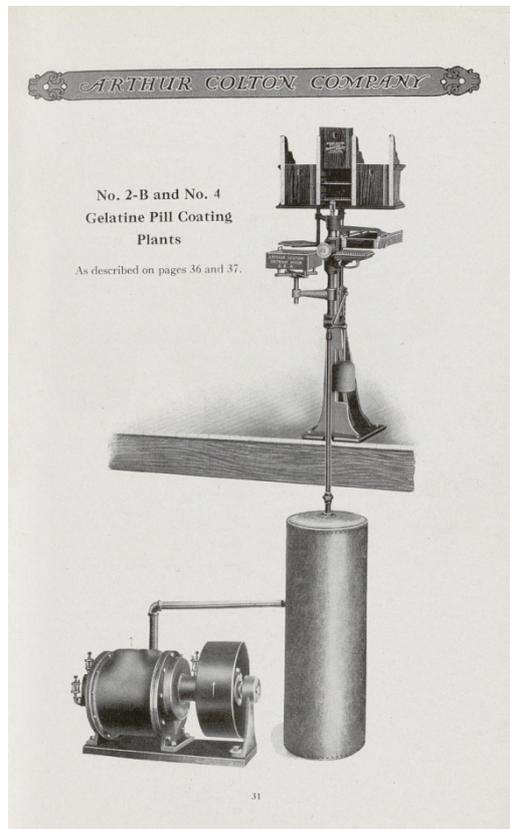
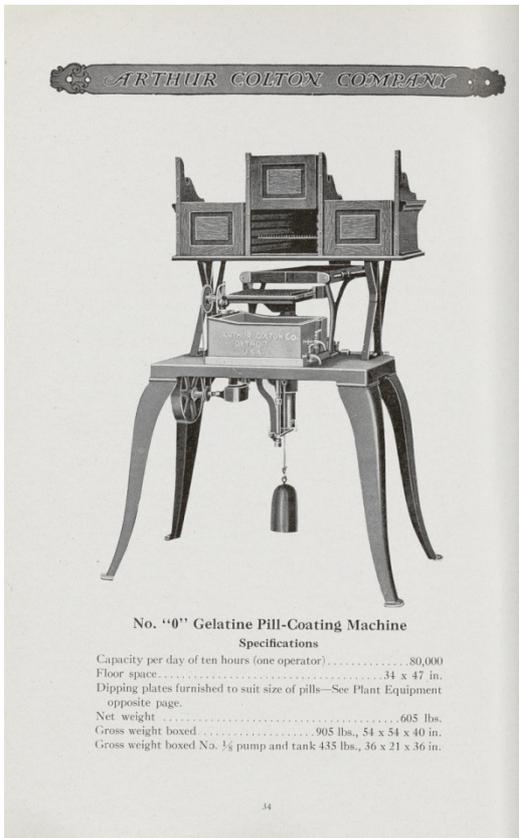


Appareil de Patch

La production s'automatise progressivement :

- Le dispositif de Meynard permet d'immerger en même temps plusieurs pilules
- Le dispositif de Chas. B. Allaire utilise des tubes à l'extrémité desquels les pilules sont maintenues par le vide
- Avec l'appareil de Patch, les pilules sont insérées sur des aiguilles placées sur des portoirs, après immersion dans la gélatine, elles sont placées sur une roue rotative pour être séchées.

Au catalogue de 1907 des laboratoires Parke Davis figurent 26 formules de pilules enrobées de gélatine , il est précisé à l'attention du corps médical que : « nous désirons surtout attirer l'attention du monde médical sur nos pilules enrobées de gélatine: la masse est parfaitement protégée contre les influences atmosphériques et cette protection est assurée par l'emploi d'une méthode qui consiste à envelopper complètement la pilule de gélatine. Pour répondre aux besoins des industriels, le constructeur Arthur Colton de Détroit (USA) fabrique des machines industrielles.



Catalogue Colton 1922

Les pilules sont rangées verticalement sur un plateau perforé, il est placé dans un cadre sous vide qui maintient en place les pilules. Il est immergé dans un bain de gélatine et maintenu au bon niveau grâce à un poids, la moitié inférieure des pilules est enrobée. Les pilules sont ensuite séchées à l'air chaud. Le portoir est retourné et selon le même procédé la seconde partie de la pilule est enrobée (28).

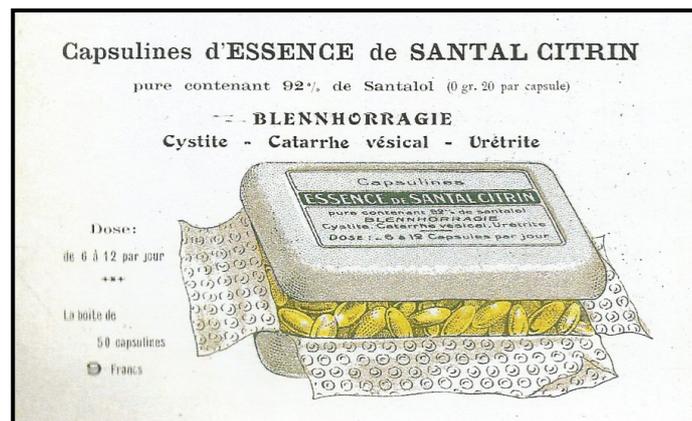
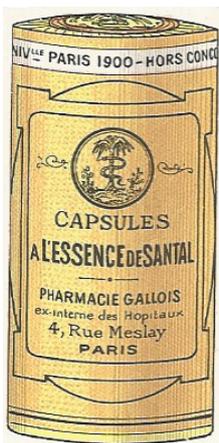


Catalogue Parke Davis (1907)

Bibliographie :

1. A.Denoël, Fr Jaminet, Les capsules molles, *Pharmacie Galénique*, Tome III, 1968, 214-220
2. Cécile Raynal, Vingt-cinquième marque pharmaceutique: les Capsules Mothes, *Revue d'Histoire de la Pharmacie*, N°384, Janvier 2005, 534- 538
3. M.Viel, Description et usage d'un appareil propre à capsuler les liquides, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 45, 1864, 490-491
4. André Thuret, Les capsules médicamenteuses, *Thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris*, Année 1943.
5. Fridrun Podczeck, Brian Jones, The history of the medicinal capsule , *Pharmaceutical Capsules*, Pharmaceutical Press, 2004, 1-18
6. Liliane Pariente, Les capsules médicamenteuses, *Naissance et évolution de quinze formes pharmaceutiques*, Editions Louis Pariente, 1996, 45-62
7. WM.C.Alters Gelatin Capsules, , *Pharmaceutical Journal*, 1897, 25-27, 66-67
8. Warren Wilkie, The Manufacture of gelatin capsules, *Bulletin of Pharmacy*, 1913, 27, 382-384
9. Rolf Planten, Capsulating and its History, *The Spatula*, 1909, 537-540
10. Anonyme, Planten's Amerian Medical Capsulery and laboratory, *The American Era*, December 3&, 1896, 992-
11. Anonyme, The Merz capsule company, *The American Era*, December 3&, 1896, 999
12. Anonyme, Flexible Gelatin Capsules, Notes on their Manufacture by a Manufacturer, *The Chemist and Druggist*, January 27, 1900, 131-133
13. Albert Goris, , Les Capsules médicamenteuses et Perles, *Pharmacie Galénique*, Masson 1949, 1802- 1810
14. Anonyme, Perle and Pill Manufacturing in France, *The Chemist and Druggist*, July 1889, 120-121
15. Productivity Team Report, Pharmaceuticals, Soft Gelatin Capsules, *Anglo American Council on Productivity*, London September 1951, 42
16. Anonyme, A propos des perles et des capsules, *Labo Pharma*, n°28, 1950, 45-47
17. Alain Le Hir, Capsules, *Pharmacie Galénique*, Masson, 267-271
18. M.J.Clemow, La capsule molle de gélatine, *Labo Pharma*, n°104, Oct 1962, 63-67
19. Brevets Scherer: US 1 970 396 (14 aout 1934), 2 288 327 (30 juin 1942), 2 431 141 (18 novembre 1947), 2 596 176 (13 mai 1952), 2 623 494 (30 décembre 1952) 2 682 253 (29 juin 1954), 2 703 047 (1°mars 1955).
20. Anonyme, Inauguration de l'Usine de la Société R.P.Schérer à Beinheim, *France Pharmacie*, 1965, 747-52

21. Fridrun Podczeck, Brian Jones, Technology to manufacture soft capsules , *Pharmaceutical Capsules*, Pharmaceutical Press, 2004, 195-199
22. David Troy, Paul Beringer, *Accogel, Remington : the Sciences and Practice of Pharmacy*, 21^e édition, 924
23. Anonyme, Processing of Aureomycin, *The Pharmaceutical Journal*, April 1955, 278
24. Anonyme, Achéma 1967, *Labo Pharma*, 67, n°158, Septembre 1967, 67
25. Anonyme, Machine à capsuler Norton, *Labo Pharma*, n°154, Avril 1967, 57
26. Jean Lucas, Visite aux Etablissements Février Decoisy Champion, *France Pharmacie*, 1951, 51-55
27. Christian Bonah, L'affaire du Stalinon et ses conséquences réglementaires, *La Revue du Praticien*, Vol 57, 2007, 1501-1505
28. M.Garot, Procédé nouveau pour recouvrir les pilules d'un enduit de gélatine, *Journal de Pharmacie*, Fev 1838, 78-80 et *American Journal of Pharmacy*, 10, Oct 1838, 229-231



Disponible sur Internet

Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XX siècle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00787009>

Les comprimés enrobés à sec / Dry Coating, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526234>

Les comprimés multicouches, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01490871>

Les comprimés effervescents, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01634235>

Les comprimés disparus : les triturés et les comprimés hypodermiques, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526236>

La fabrication industrielle des comprimés en France : 1^o partie, des origines à 1945, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01490873>

La fabrication industrielle des comprimés en France : 2^o partie, 1945-1970, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526224>

Un siècle de machines à fabriquer les comprimés (1843-1950) ; Fascicule n^o1 , dispositifs manuels et machines semi automatiques, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01490880>

Un siècle de machines à fabriquer les comprimés (1843-1950) ; Fascicule 2, machines à comprimer alternative, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645066>

Un siècle de machines à fabriquer les comprimés (1843-1950) ; Fascicule 3, machines à comprimer rotative, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01688890>

William Brockedon , Biographie <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645071>

La fabrication industrielle des pilules , <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526227>

La fabrication industrielle des capsules molles, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526232>

La fabrication industrielle des gélules, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01490875>

Histoire de la fabrication industrielle des pommades, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526223>

Histoire de la fabrication des suppositoires, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645057>

Histoire de la fabrication des saccharures granulés, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01490877>

La fabrication industrielle des cachets pharmaceutiques, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526230>

La production industrielle des pastilles, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00957139>

Histoire de la dragéification et du pelliculage pharmaceutique, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01634427>

La confiserie pharmaceutique, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526222>

Les origines de la fabrication des antibiotiques en France, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645066>

Pierre Broch (1909-1985) et la pénicilline, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645062>

Les premières machines pour la production des produits pharmaceutiques en France, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645061>

Catalogue Frogerais 1920, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01490867>

Henri Wierzbinski : le pionnier français des machines de conditionnement, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526220>

A.Savy Jeanjean , constructeurs de machines pour les industries alimentaires, pharmaceutiques et chimiques, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645063>

L'Aspirine en France : un affrontement franco-allemand, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00848459>

Les façonniers pharmaceutiques : la première génération (1920-1970), <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01645052>

La fabrication des formes sèches aux Etats Unis après la Seconde Guerre mondiale, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526228>

Les ampoules pharmaceutiques, Histoire de la fabrication industrielle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01767700>

Les vins médicinaux ou oénoles, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01906843>

Huile de foie de morue, histoire de la production industrielle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01935572>

Les tisanes pharmaceutiques, histoire de la production industrielle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01952315>

La Pharmacie centrale de France au XX^e siècle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01995419>

Les sirops pharmaceutiques, Histoire de la fabrication industrielle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02070402>

La bactériothérapie, histoire de la production industrielle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02105211>

Homéopathie, histoire de la production industrielle ,<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02144439>

Histoire de l'industrie pharmaceutique en Algérie, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02145153>

Histoire de la médecine dosimétrique, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02296256>

Les comprimés, les ampoules et les thermomètres du Service de Santé des armées, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02299617>

Les pansements, histoire de la production industrielle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02488445>

Des emplâtres aux patchs, histoire de la production, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02490041>

Histoire des drogueries pharmaceutiques, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02904525>

Les origines de l'Industrie Pharmaceutique lyonnaise, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02906324>

Arthur Colton, le premier constructeur américain de machines pour l'industrie pharmaceutique, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02909615>

L'insuline, Histoire de la production industrielle en France, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02911542>

Les poudres pharmaceutiques, Histoire de la production industrielle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02913354>

Le chocolat et la pharmacie, Histoire de la production, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03036834>

Les bandages et corsets orthopédiques, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03127552>

Les collyres et les pommades ophtalmologiques, Histoire de la production industrielle, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03126133>

Les fumigations, injections et pulvérisations pharmaceutiques, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03143870>

La fabrication des sels de quinine en France, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03174119>

