

1. Définition

Sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principes actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules

2. Avantages et inconvénients

- Emploi facile
- Milieu sec, favorable à bonne conservation
- Forme particulièrement intéressante pour les principes actifs insolubles
- La saveur désagréable peut être masquée par l'enrobage*
- Forme concentrée, si le délitement n'est pas rapide, peut être nuisible pour tube digestif .
- Mise au point délicate notamment pour les formes à libération modifiée.
- Les principes actifs liquides ne peuvent être mis en comprimé.

3. Classification

Les comprimés destinés à la voie orale peuvent être classés en :

- ✓ Comprimés non enrobés
- ✓ Comprimés enrobés
- ✓ Comprimés spéciaux

3.1. Comprimés non enrobés

3.1.1. Fabrication des comprimés

3.1.1. 1. Préparation de la poudre à comprimer

la mise en forme d'un comprimé (par compression) repose sur la formulation du mélange : opération nécessitant la présence d'adjuvants (agents liants, diluants, lubrifiants, agents délitants, agents de protection etc).

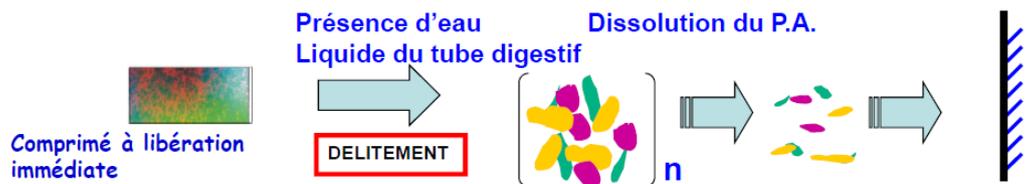
Les adjuvants :

-agrégants ou liant : excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres, leur rôle est permet de réduire la force de la compression. Comme liants on peut citer : la gomme arabique et adragante, cellulose, gélatine et l'amidon, PEG 4000 et 6000.

-Diluants: il joue le rôle de remplissage lorsque la quantité des principes actifs est insuffisante (amidon, lactose et sel minéraux). La proportion de diluant peut atteindre **70 à 90 %** de la masse.

-Délitant ou désagrégant : leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé donc la dispersion du principe actif dans l'eau. Ex : amidon, carboxyméthylcellulose, poudre de silice et poudre de cellulose.

N.B.: le délitant a un rôle important dans un comprimé dit à libération immédiate :



-Lubrifiants : Ils jouent un rôle dans l'amélioration de la fluidité du grain (facilite l'écoulement), dans la diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice et s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : il donne un bel aspect, brillant, aux comprimés, comme lubrifiant on peut citer :

Le talc, l'amidon, les poudre de silice, l'acide stéarique.

-Colorants : Ils sont ajoutés pour améliorer l'aspect et pour éviter la confusion entre comprimés différents

-Aromatisant : leur rôle est masquer la saveur désagréable.

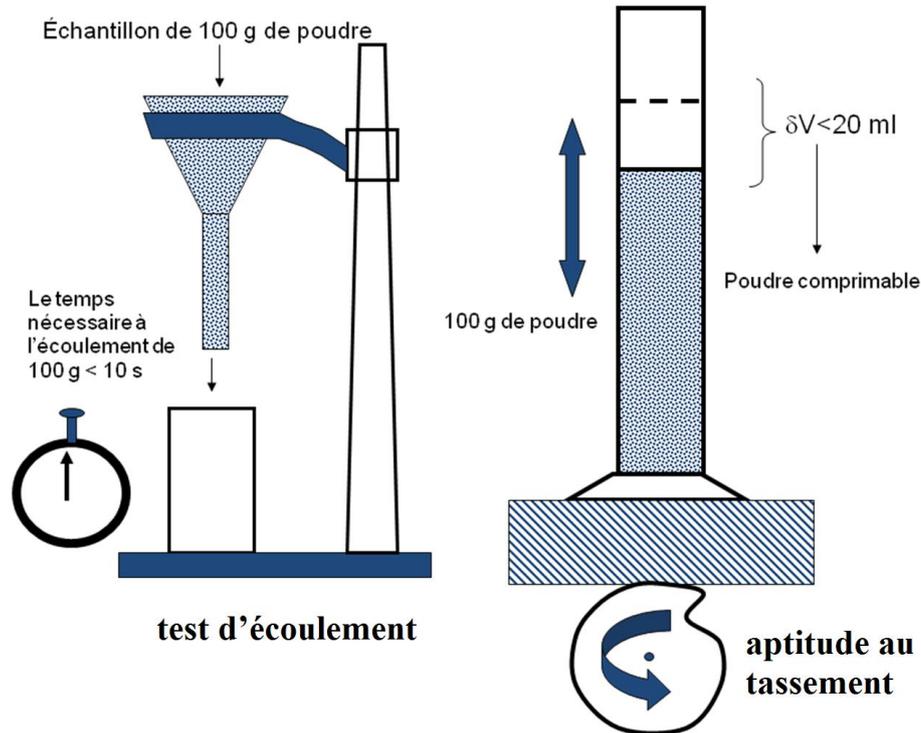
3.1.1. 1. La compression

3.1.1. 1. Type de compression

a. Compression directe

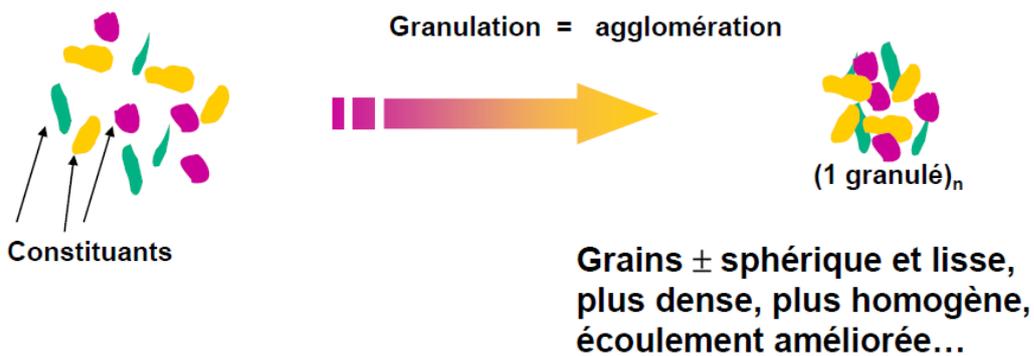
Lorsque PA présente de bonnes propriétés technologiques :

1. Fluidité : test d'écoulement ;
2. Aptitude à la compression : aptitude au tassement



b. Compression après granulation

Il est rare qu'une poudre dans laquelle ont été ajoutés des adjuvants puisse se comprimer directement. La plupart des poudres doivent subir d'abord une agglomération préalable : c'est la granulation qui peut être réalisée soit en milieu sec soit en milieu humide (granulation par voie sèche ou par voie humide).



Avantage

- densité augmentée,
- meilleurs écoulements,
- porosité supérieure,
- une compression plus facile.

b.1. Granulation *par voie sèche*

Cette méthode est utilisée essentiellement pour des poudres de faible densité et des P.A. qui ne supportent ni la chaleur ni l'humidité ou qu'il est trop soluble dans l'eau, ce procédé est plus long.

La granulation s'effectue en deux étapes

-La **première étape** est la **compression**, donne des comprimés grossiers appelés '**briquettes**' ou des **plaques**.

-Les briquettes ou les plaques sont ensuite broyées pour donner un granulé. La poudre sera ensuite calibrée par tamisage.

C.2. La granulation *par voie humide*

Procédé classique

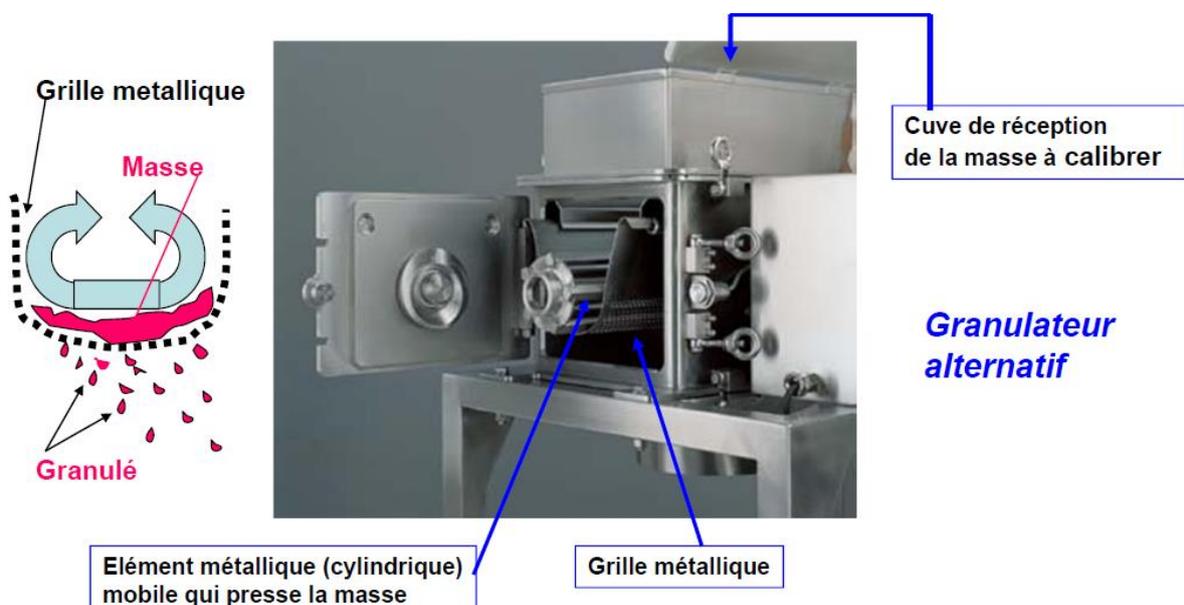
C'est la méthode la plus utilisée **Comporte 4 phases** :

-Humidification ou mouillage

Réalisé dans un pétrin dans lequel sont mis le mélange médicamenteux, un liant et le liquide de mouillage. On obtient une masse pâteuse. Le liquide de mouillage est le plus souvent l'eau ou l'alcool

-La granulation

La masse pâteuse homogène est introduite dans un granulateur qui oblige la pâte à passer au travers d'un tamis : nous obtenons des granulés.



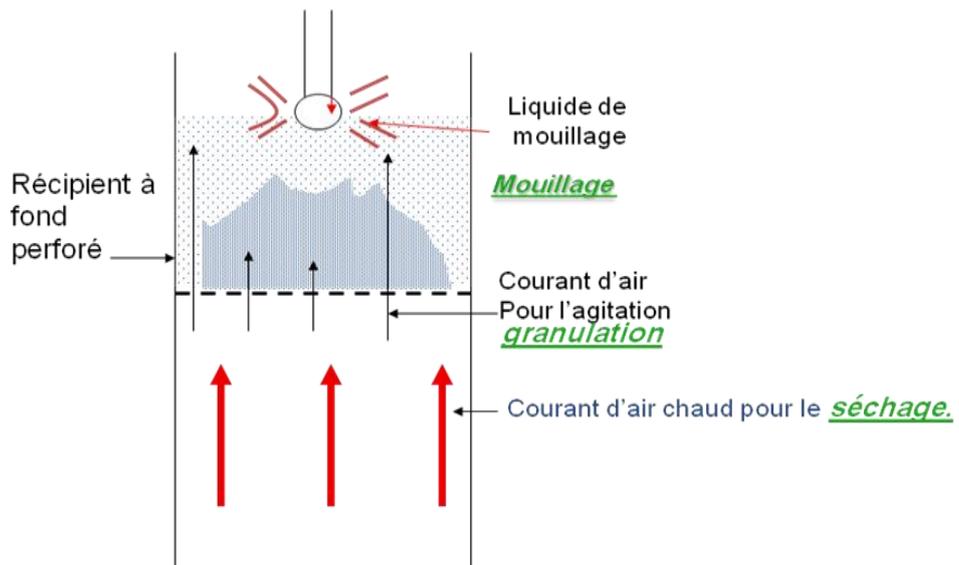
-Séchage des granulés

Réalisé dans des étuves ou des séchoirs.

-Calibrage

Réalisé par tamisage afin d'obtenir des granulés de taille homogène.

Procédé en lit d'air fluidisé



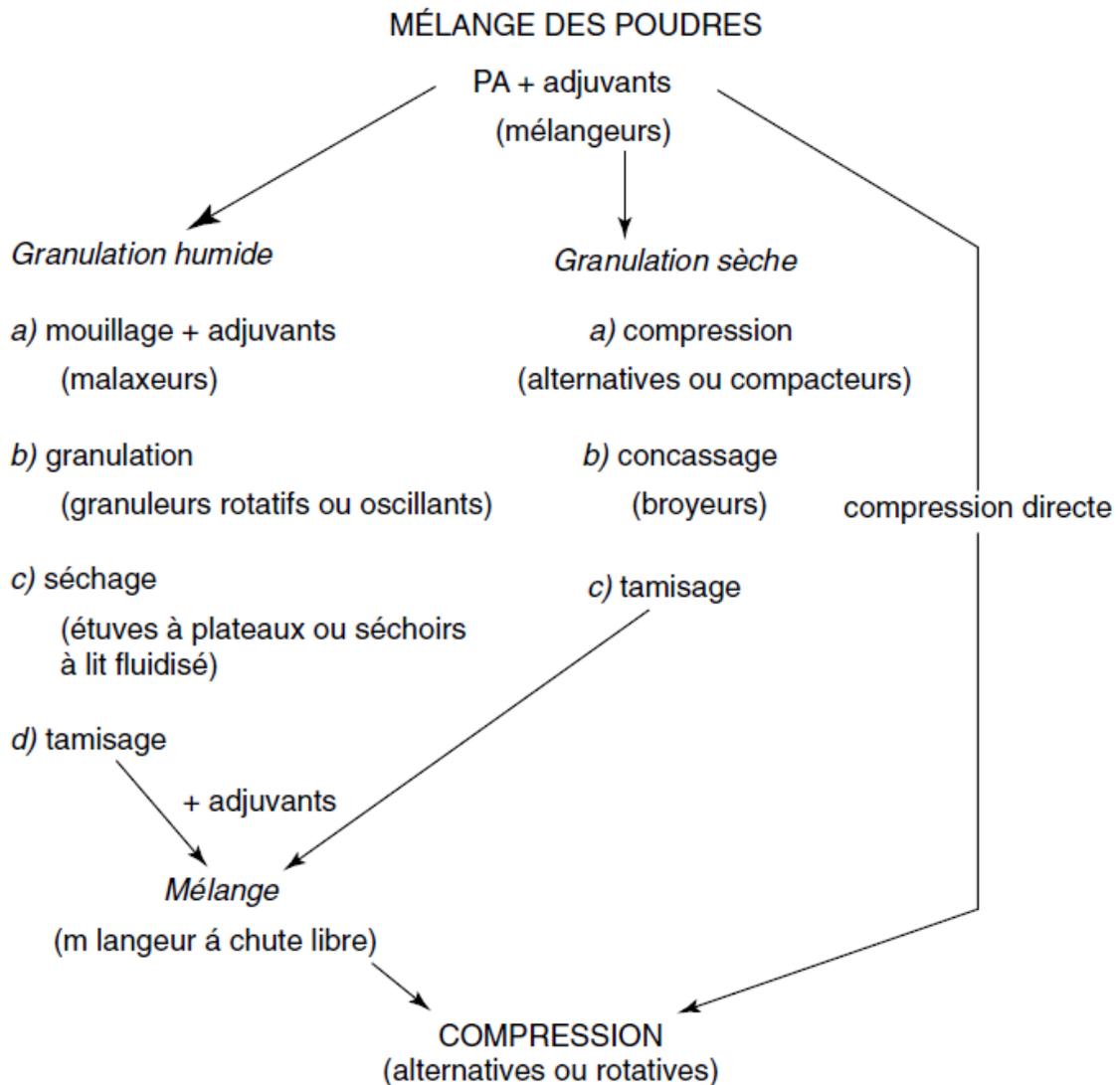


Figure 4.2
Fabrication des comprimés : différentes possibilités.

3.1.1. 2. Machines de compression

La poudre obtenue suite au traitement de granulation est réduite sous forme de comprimés à l'aide d'une presse. Cette dernière peut être de type rotatif ou de type alternatif.

a. Machine alternative

1. Distribution du mélange ou alimentation

- Le poinçon supérieur est élevé
- Le poinçon inférieur est en position basse
- Le sabot de distribution se trouve au dessous de la chambre de compression, qui remplit les grains par simple écoulement

2. Alimentation de l'excès de grains par arasage

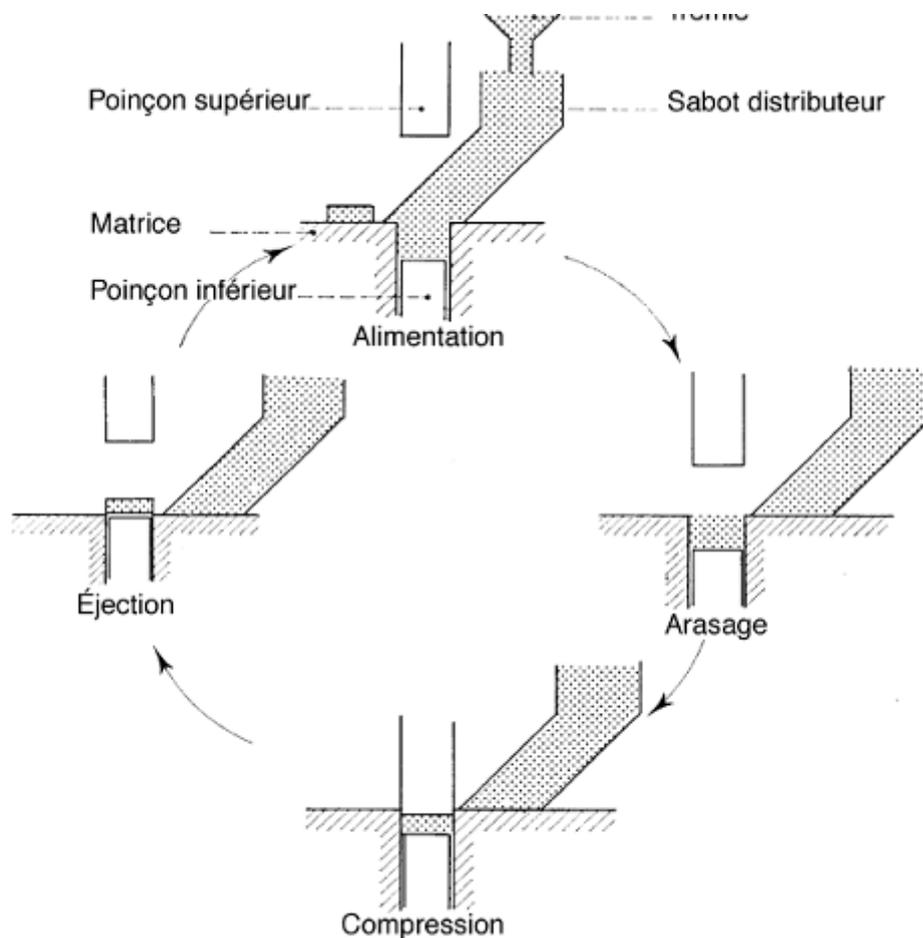
- Les poinçons dans la même position
- Le sabot se déplace horizontalement on arasant la poudre au niveau supérieur des matrice

3. La compression

- Le poinçon inférieur ne bouge pas
- Le poinçon supérieur descend brutalement et compresser avec force les grains

4. Injection

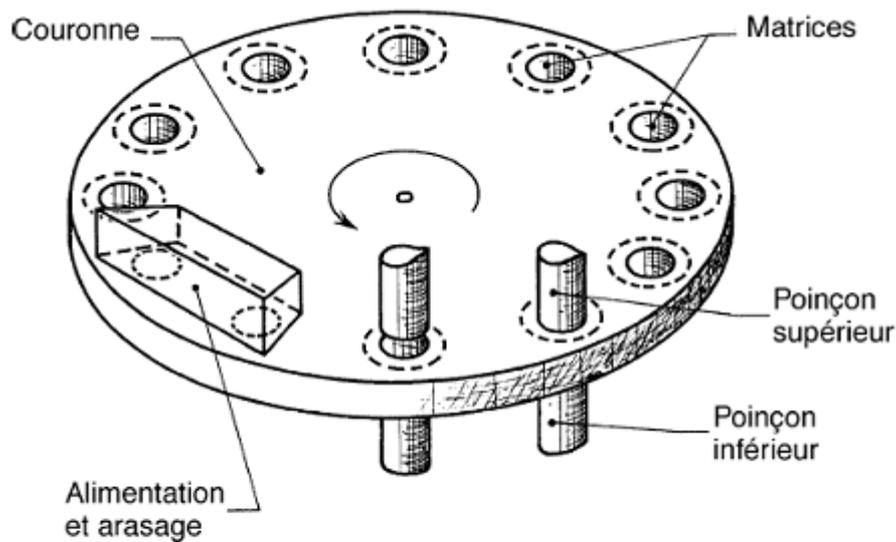
- Le poinçon supérieur se soulève et revient à sa position initiale
- Le poinçon inférieur se soulève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice
- Le sabot revient à sa position de départ où il déplace le comprimé vers.



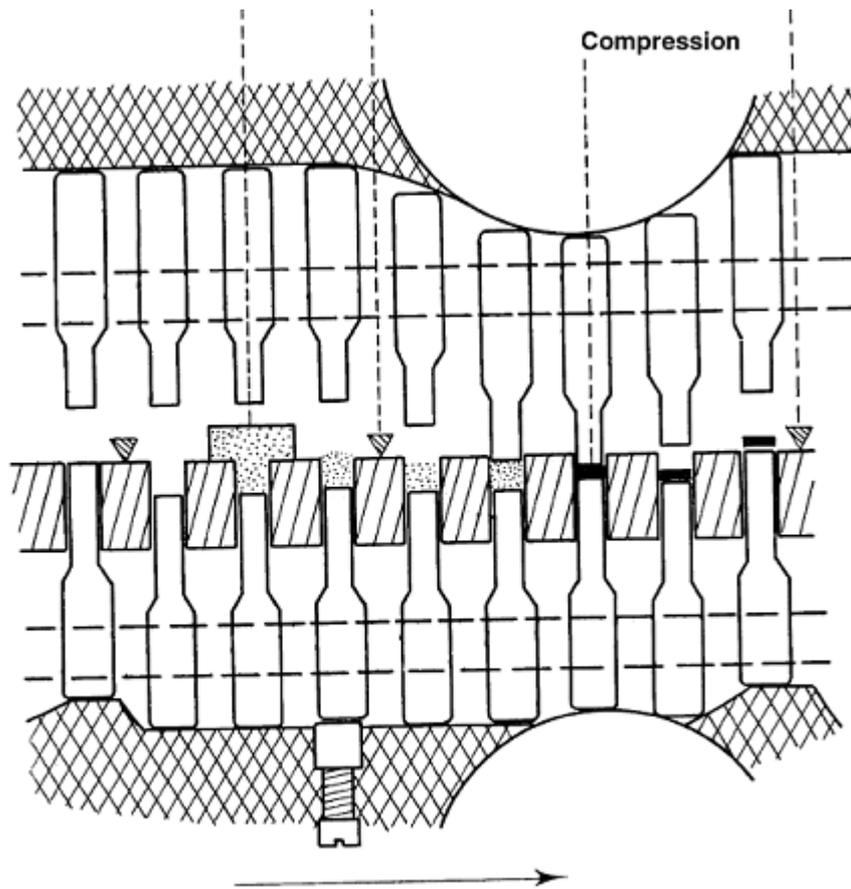
Différentes phases de la compression sur machine alternative.

b. Machine rotatoire

- système de distribution des grains et le sabot sont fixes.
- la matrice et les poinçons mobiles horizontalement.
- un plateau circulaire horizontal (couronne) tournant autour de son axe constitue le support de la matrice dont les trous verticaux sont répartis à égale distance du centre.
- chaque matrice correspond à un jeu de poinçons supérieur et inférieur qui tournent en même temps avec la matrice.
- au cours de chaque révolution l'ensemble matrice poinçons passent par différentes postes : remplissage par le passage sous le sabot, arasage, compression et injection.
- la compression s'effectue de façon progressive et la compression s'exerce sur les deux côtés.



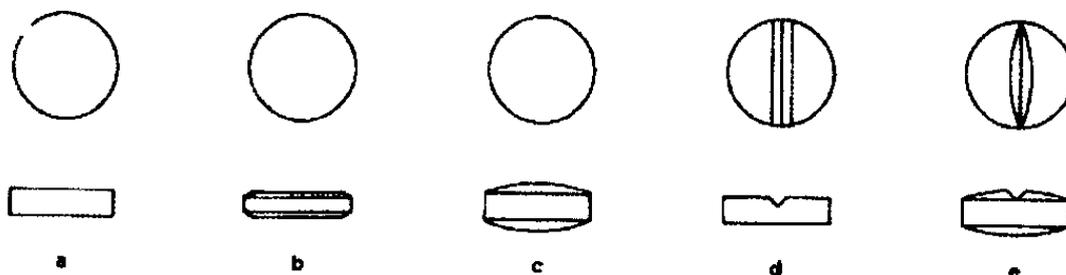
Machine à comprimer rotative.



Déplacement des poinçons dans une machine rotative.

3.1.2. Présentation et conditionnement

Les comprimés obtenus sont sous formes très diverses. Ils sont le plus souvent ronds, les matrices étant alors cylindriques, mais peut être ovales, carrés, ...selon la forme des poinçons, ils pourront être plats ou bombés. Les comprimés sécables comportent une rainure ou deux rainures en croix.



— Comprimés plats (a) avec chamfrein (b), bombé (c) et sécables (d et e).

Pour le conditionnement, on utilise des boîtes, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en plastiques, dans certains cas il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnement étanche et cartouche de déshydratant), ou de la lumière (conditionnement opaque).

3.1.3. Les essais

3.1.3.1. Contrôle de la matière première (PA +Exp)

Sur la matière première on effectue un contrôle sur

- L'identité et la pureté
- La vérification des propriétés physique et mécanique des particules (Tf, Dureté.....)

3.1.3.2. Contrôle au cours de la fabrication

Sur les grain

- L'homogénéité** : par dosage du PA dans unité de prise
- L'humidité résiduelle** : déterminée à l'aide d'un dessiccateur à IR (15 min-85C°) ou dans une étuve (30 min-105C°) en mesurant la perte du poids.
Elle varie généralement entre 4-6% , sa consistance très important pour deux raison
- Si l'humidité résiduelle est trop élevée : l'écoulement des grains dans la chambre de compression se fera mal
- Si l'humidité résiduelle est très basse : les comprimés seront friable et se cliveront facilement
- La fluidité du grain** : qui conditionne un remplissage rapide et régulier de la chambre de compression, pour chaque fabrication, il faut se fixe des limites.

3.1.3.3. Contrôle du produit fini

- Contrôle macroscopique** : homogénéité de la couleur, aspect de la surface
- Uniformité de masse**

Peser individuellement 20 comprimés au hasard puis calculer la masse moyenne (m), le nombre de comprimés dont m est supérieur à $m + e\%$ doit être inférieur ou égal 2

Aucun comprimé ne doit s'écarter de 2 e% de la masse moyenne.

Masse moyenne	Ecartes limites (e)
M<80mg	10%
80mg<m<250mg	7.5%
M supérieur à 250mg	5%

-L'uniformité de teneur : Ce teste se effectue sur 10 comprimés prélevés au hasard, la teneur individuelle en PA doit être comprise entre : 80-115

-Dureté : duromètre, déterminer la force par laquelle le comprimé se brise. Si la dureté évolue, il faut effectuer un réglage des poinçons

-Friabilité : Les comprimés à essayer sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé. Les comprimés sont pesés avant et après ce traitement. La perte de masse doit être minime sinon les comprimés du lot risquent de ne pas pouvoir supporter toutes les manipulations qu'ils auront à subir jusqu'au moment de l'utilisation.

-La vitesse de dissolution : Dans ce teste on mesure le pourcentage du PA dissous en fonction du temps dans un liquide maintenu $37^{\circ}+1^{\circ}C$, permet les appareil on peut citer :

L'appareil à palette tournante

-Test de désagrégation : Il est constitué par six tubes en verre de 77,5 mm de long et de 21,5 mm de diamètre intérieur. Les tubes sont maintenus verticaux par deux plaques percées de 6 trous. Sous la plaque inférieure se trouve une toile métallique inoxydable. Une tige métallique met le tout en relation avec un système mécanique qui lui assure un mouvement alternatif vertical. L'ensemble est plongé dans de l'eau à $37^{\circ}C$.

Chaque tube est muni d'un disque mobile de matière plastique de densité spécifique comprise entre 1,18 et 1,20. Pour l'essai, on place un comprimé puis un disque dans chaque tube. Le test de désagrégation est satisfaisant si tous les 6 Cp sont désagrégés au bout de 15 minutes On dira que le Cp s'est désagrégé s'il n'y a plus de résidu sur la grille de l'appareil de désagrégation. S'il reste une masse molle, on vérifie que celle-ci ne comporte pas de noyau dur.

3.2. Comprimés enrobée

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses.

3.2. 1. Pour enrobe-t-on ?

- Masquer le gout
- Protéger un PA photosensible
- Protéger la muqueuse buccale de certain PA toxique

3.2. 2. Procédés d'enrobage

Il est réalisé dans des *turbines* : *ce sont des récipients plus ou moins sphériques tournant autour de leur axe qui est incliné à 45° environ*

3.2. 2.1. Pour la dragéification (comprimé dragéifié)

Vernissage : Le but est de protéger le noyau contre l'humidité des liquides de montage. Le vernissage consiste à appliquer sur les noyaux une pellicule de polymère (gomme laque, PEG 20 000).

Montage ou « grossissage » : conduit à la forme et au volume définitif de la dragée. Il est réalisé en par additions successives de sirop plus ou moins cuit, c'est-à-dire plus ou moins concentré selon les stades du montage : concentré et très chaud au départ (cristaux de sucres plus gros) et plus dilué à la fin pour avoir un grain très fin et très blanc.

Lustrage ou polissage : Le but de cette dernière opération est de donner à la dragée un beau brillant. Le lustrage se fait avec des cires : cire d'abeille.

3.2. 2.1. 2. Pour le filmage (comprimé pelliculé) : dérivés de cellulose. PEG 10 à 20 000, dérivés acryliques et vinyliques.

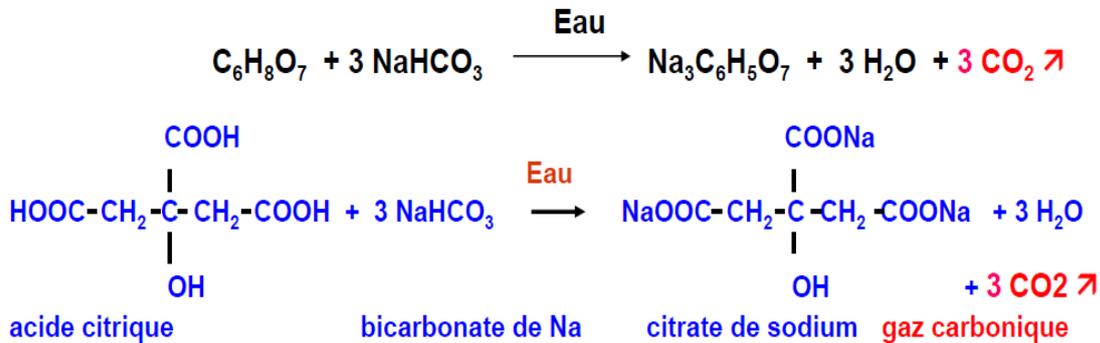
3.3. Comprimés spéciaux

3.3.1. Comprimés effervescents

Comprimé doit être dissout ou disperser dans l'eau avant l'administration, le délitement est assuré par un dégagement d'anhydride carbonique résultant de l'action d'un acide organique sur carbonate.

Acide : acide citrique, acide tartrique

Carbonate : bicarbonate de sodium, potassium ou de lithium, carbonate de sodium ou de magnésium.



3.3.2. Comprimé soluble

Ce sont des comprimés non enrobés destinés à être dissous dans l'eau avant l'administration

3.3.3. Comprimés dispersibles

Ce sont des comprimés destinés à être dispersés dans l'eau avant l'administration.

3.3.4. Comprimés à utiliser dans la cavité buccale

Ces comprimés généralement non enrobés doivent se désagréger ou se dissoudre dans la bouche.

3.3.5. Comprimés gastro-résistants

Ce sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister à l'action du suc gastrique et à libérer les PA dans les sucs intestinal. Pour réaliser ce type de comprimé, on combinera un mode de granulation et compression donnant un comprimé relativement « dur » et/ou un procédé d'enrobage mettant en oeuvre des substances insolubles en milieu acide (acétophtalate de cellulose, hydroxypropylcellulose, cires lipophiles, substances plastifiantes).