Chapitre 3: Les comprimés

1-Définition d'un comprimé: C'est une poudre tassée jusqu'à lui donner la forme solide, ronde, ovoïde. Cette présentation très répondue permet d'administrer différents médicaments, le comprimé peut être sécable, c.à.d. qu'une rainure permet de le couper en deux et donc fractionner la dose.

2-Formes des comprimés: Il existe plusieurs formes des comprimés

a-Comprimés non enrobés: Comprimé à couche unique ou couche multiple disposés parallèlement exercer sur des ensembles différents des particules, les excipients ne sont pas spécifiquement destiné à modifier la libération du principe actif dans le suc digestif (au niveau d'estomac).

b-Comprimés enrobés: Comprimé recouvert d'une ou plusieurs couches de mélange de substance diverse tel que: la résine naturelle ou synthétique, gomme, gélatine, charges insolubles inactives, sucre, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants, aromes.

Toutes ces substances autorisé par l'autorité compétente. Les substances employer pour l'enrobage sont généralement appliqués sous forme de solution ou suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince le comprimé est dit: Pellicule.

c- Comprimés effervescents: Se sont des comprimés non enrobés contenant généralement des acides et des carbonates, Bicarbonate qui réagissent rapidement en présence d'eau en libérant le dioxyde de carbone. Ces comprimés sont destinés à être dissout ou disperser dans l'eau avant administration.

d-Comprimés solubles: Sont non enrobés ou comprimé pelliculés destiner à être dissout dans l'eau avant administration, la solution obtenue peut être légèrement trouble en raison de la présence d'excipient ajouté pendant la fabrication du comprimé.

e-Comprimés dispersibles: Non enrobés pelliculés destiner à être disperser dans l'eau toujours avant administration en donnant une dispersion homogène.

f-Comprimés à libération modifiée: Comprimés enrobés ou non , ils sont préparés avec des excipients spéciaux et par des procédés particulier visant séparément ou conjointement à modifier la vitesse, le lieu, ou le moment de la libération du ou des principes actifs

g-Comprimés gastro-résistants: Ce sont des comprimés à libération modifiée destinée à résister au suc gastrique et à libérer le ou les principes actifs dans le suc intestinal, ils sont généralement préparés à partir des granulés ou par des comprimés intériques (comprimés recouvrant d'une enveloppe gastro-résistante).

h-Comprimés utilisés dans la cavité buccale: Le plus souvent non enrobés, leurs formule établit de façon à permettre une libération lente (car elle est buccale) est d'une action locale du principe actif par apport à sa libération dans une partie définit de la cavité buccale certain comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont formulé comme: tablettes, comprimés sublinguaux, buccaux, muco-dhésif, à croquer.

*Avntages et inconveinients des comprimés:

DR.CHEMAM

- Avantages:
  - Le dosage par unité de prise est précis.
  - Les substances actives sont dans un milieu sec et condensé ce qui est favorable à la conservation.
  - L'administration des substances peu ou pas soluble dans l'eau et aussi rendu possible.
  - L'administration d'une grande quantité des principes actifs est réalisée dans un volume trés restreint
  - L'emploi est facile.
  - La fabrication industrielle peut se faire à une trés grande échelle d'où un prix de revient peu élever
  - Il peut être enrobé pour masquer une saveur désagréable.

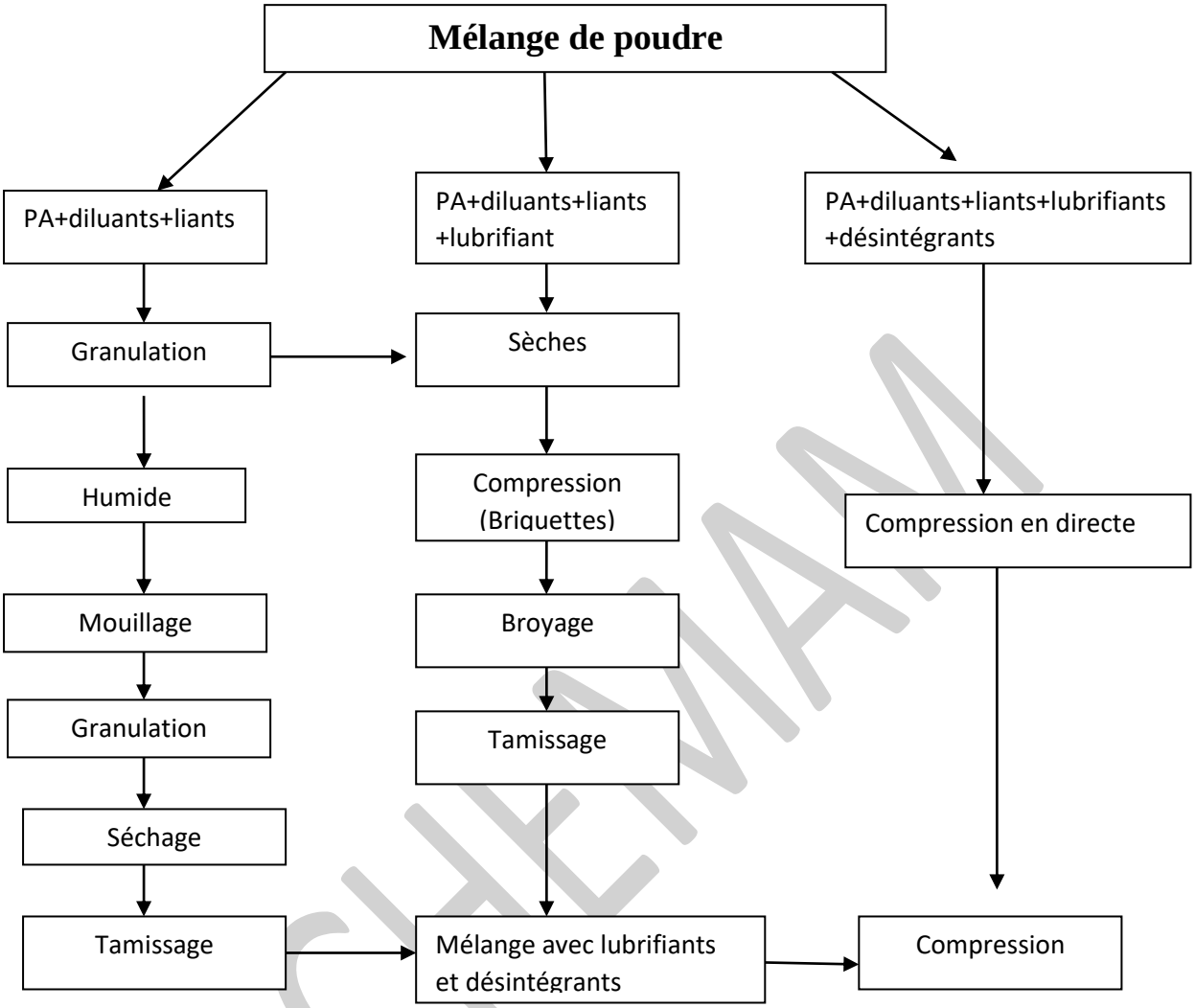
- Inconvénients:
  - Il peut être parfois irritant pour la muqueuse du tractus gastro-intestinal
  - Les liquides ne peuvent être mise sous forme comprimé sauf s'ils sont en très faible quantité.
  - La mise au point est quelques fois très délicate.

3-Préparation des comprimés:
l n'est pas une opération assez facile ni assez simple, elle nécessite une étude et un mise au point afin de modifier pour chaque cas particulier une technique industrielle3. Il est nécessaire avant de mettre la poudre à l'opération de compression de modifier certaines propriétés à fin de diminuer leurs défauts.
Deux processus sont employés dans ce but:
-L'addition des substances adjuvantes.
-L'opération de granulation.
1-Les substances adjuvantes: Ce sont des poudres minérales ou organiques inertes chimiquement et physiologiquement, sont choisit en fonction des qualités et des défauts de l poudre à comprimer et qui est mélanger à la poudre médicamenteuse (principe actif) de façon régulière. Elles sont incorporées soit à sec n poudre très fine pour que leur répartition soit parfaitement homogène, soit en solution pour assurer une meilleur répartition et donc une efficacité plus grande, il existe une très grande variété de ces substances: certaines facilitent la fabrication (les diluants, aglutinaux, absorbants...) d'autres favorisent l'action dans l'organisme (substances tampons) quelques une agrémentent la présentation (colorants, parfum...).
a-Diluants, absorbants: ont pour but d'augmenter le volume de la substance médicamenteuse. Ces agents jouent également le rôle d'absorber et permettent l'incorporation des principes actifs liquides (les essences, les extraits).Enfin ils jouent un rôle important au cours de la conservation en soustrayant les produits hygroscopiques (l'humidité atmosphérique). Les principales substances utilisées sont: amidons (riz, mais, pomme de terre); sucre (saccharose, lactose); substances minérales (chlorure de sodium, carbonate de magnésium, carbonate de calcium, talc...)
b-Les aglutinaux: Ce sont des substances inertes capable se lit intimement avec les particules des substances médicamenteuses qui ne pourrait pas s'agglutiner solidement quelque soit la pression exercé. Leurs choix est délicat et souvent primordial, ils permettent de réduire la

DR.CHEMAM

force de compression des machines. Leurs nature est très varié se sont des sucres (glucose, saccharose, sorbitol, lactose)
Le plus souvent des macromolécules de constitution diverse (dextrine, gélatine, gomme arabique, carboxythyl-cellulose).
c-Lubrifiants: Permettent le glissement des particules les unes sur les autres et évitent que l poudre ne fasse gripper la machine et n'hadère au poinçons ou à la matrice rend ainsi la compression et l'éjection difficile. Ils communiquent également aux colprimé un aspect luisant qui rend leur présentation agréable en supprimant leurs caractère poussiéreux.
Les principales substances lubrifiantes sont quelques fois liquide (huile de paraffine) le plus souvent des substances poudreuses (Talc, acide borique) ou pâteuse (triacétate de glycéril, beurre de coco)
d-Mouillants: Sont destinés à s'opposer aux propriétés hydrofuges des substances actives et favorisent ainsi leurs contacte avec les liquides de l'organisme et par conséquent leurs activités sont essentiellement des agents tensio-actiffs (stéaarate de sodium).
e-Désintégrant: Accélèrent la désintégration dans l'eau et dans les liquides de l'organisme, des particule de poudres agglomérer dans les comprimés.
f-Substances tampons: Ont pour but de protéger les principes actifs de l'action hydrolysante ou inactivanet de le liquide de la digestion lors de la libération de ces substances dans l'organisme.
g-Colorants: Permettent une présentation diversifié du comprimé et peuvent servir à leurs différenciation.
h-Parfums: Sont quelques fois ajoutés pour masquer un gout ou une saveur désagréable. Ils sont naturellement ou synthétique.
2-L'opération de granulation: A pour but de modifier la texture physique des poudres à comprimer de façon à favoriser l'opération de compression, il apparait un effet que le pouvoir adhésif des substances pulvérisantes diminue lorsque la dimension des graines augmente et que ces dernieres tendent vers une forme sphérique. La technique de granulation s'effectue par voie sèche ou humide.

DR.CHEMAM



DR.CHEMAM

Opération de compression

La compression transforme la matière première préalablement modifier par des opérations en comprimé, le problème physique de la compression est les appareils industrielles qui permettent de la réaliser.

***Préparation:**

la préparation des comprimés s'effectue exclusivement en milieu industriel et de façon automatique selon la modalité bien précise et toujours semblable sur la figure 1 est représenté le schéma d'une machine à compression dite: Alternative avec des principaux éléments:

1-Les poinçons (supérieure et inférieure):

qui effectue la compression de la poudre (déplacement selon un mouvement vertical)la longueur de la course du poinçon supérieure détermine la dureté du comprimé.

2-La matrice:

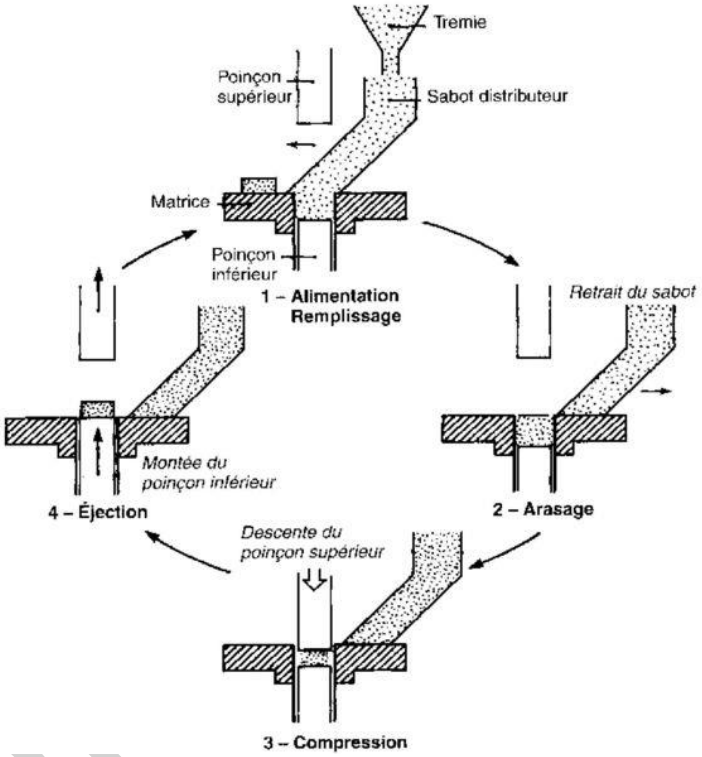
qui détermine la chambre de compression, espace dans lequel s'effectue la compression. Le volume de la chambre de compression est déterminé par la course du poinçon inférieur, qui constitue le fond de cette chambre de compression.

3-Un dispositif d'alimentation (Sabot):

Distributeur qui amène la poudre vers la matrice (déplacement selon un axe horizontal).

La compression est obtenue par la pression qui exerce les poinçons sur la poudre qui doit elle même présenter des caractères particuliers exemple: lubrifiant.

Schéma de principe d'une machine à comprimer alternative



La compression est réalisé en 4 temps:

*__Premier temps__: Remplissage de la chambre de compression par la poudre s'écoulant du sabot distributeur.

*__Deuxième temps:__ Arasage de la poudre par mouvement du sabot qui élimine l'excès de la poudre (mouvement avant/arrière ou gauche/droite) selon un axe horizontal.

*__Troisième temps__: Compression ; le poinçon supérieur s'abaisse et vient comprimer le volume de la poudre.

*__Quatrième temps__: Ejection du comprimé formé (par remonter du poinçon inférieur qui amène le comprimé au bord supérieur de la matrice) normalement on a le cinquième temps qui serait l'élimination du comprimé par avancer du sabot distributeur mais cela correspond

en premier temps de la compression puisque simultanément le comprimé est éliminé et la chambre remplit.

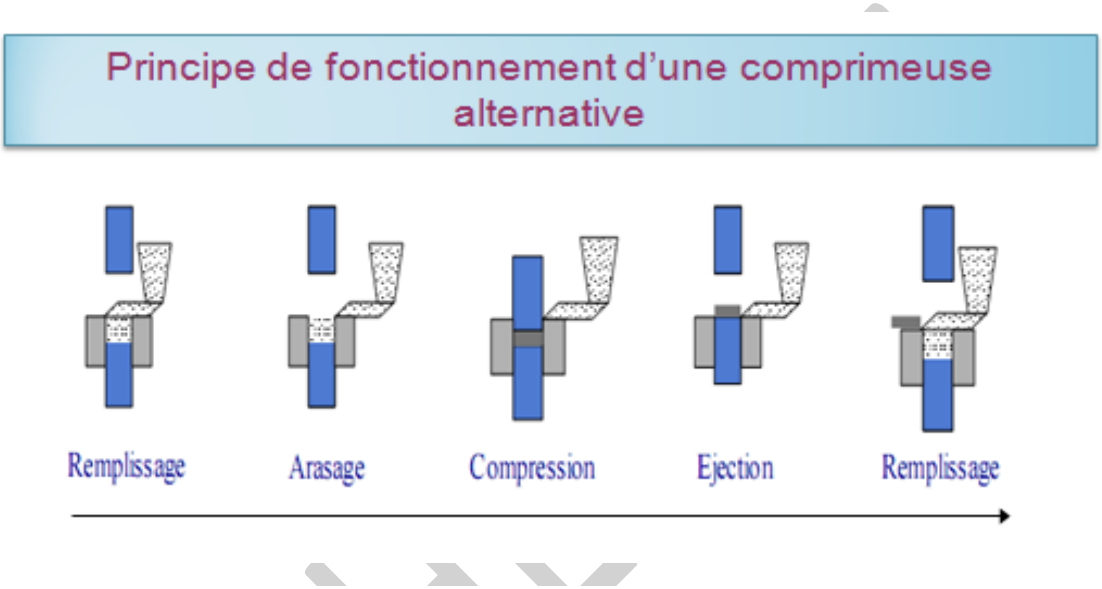
Les élément clés de ces 4 temps sont:

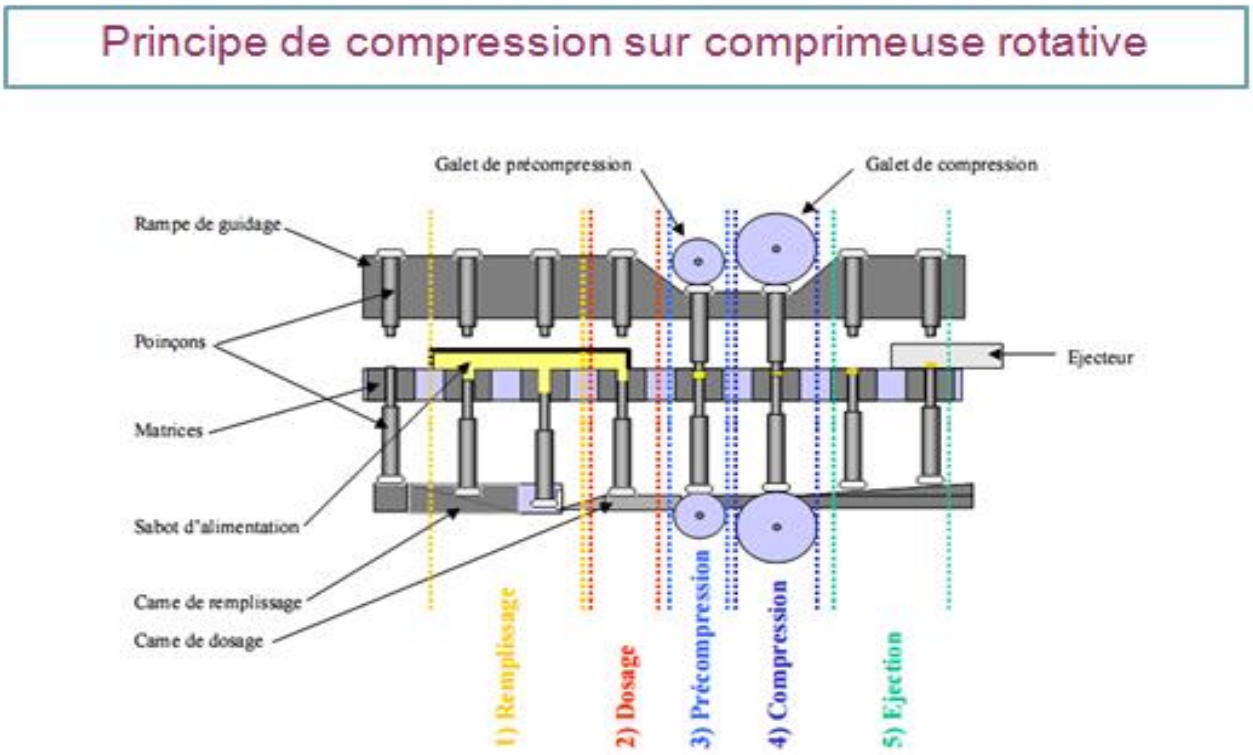
-L'importance du volume de la poudre à comprimer.

-La régularité du remplissage de la chambre de compression.

-Les caractères de la poudre.

Les figures ci-dessous montrent les 4 temps de la compression.





La compression est réalisée par deux types de machines: machine alternative et rotative.

1-Machine alternative: elle est constituée par la matrice percée d'un trou cylindrique vertical. C'est la partie fixe (seule la matrice qui est fixé) deux poinçons mobiles; le poinçon inférieur ayant une altitude du déplacement variable et le sabot qui assure l'alimentation en particule en poudre ou en graine.

2-Machine rotative: dans ces machines le sabot reste fixer par apport à l'ensemble matrice et poinçons supérieur et inférieur qui sont mobiles est se déplacent horizontalement.

III-Contrôle de qualité des comprimés:

Le contrôle des comprimés doit s'effectue selon les lois statistiques générales du contrôle dans l'industrie pharmaceutique. A partir de plusieurs prélèvements moyens (25 à 50 comprimés dans un lot de fabrication) il implique une vérification à tous les stades, depuis les matières premières jusqu'au produit fini, le contrôle est de plusieurs natures:

*Contrôles analytique: qui vérifie la nature et le taux des éléments caractéristiques, des principes actifs selon des techniques particulières : contrôle macroscopique; contrôle physique (poids, dimensions, résistance, vitesse de désagrégation.

Examen macroscopique: apprécie l'aspect général, la surface et les bords, les comprimés doivent être entiers brillants uniformes et ne possèdent ni odeur, ni couleur étrangère à la formule, leurs bords ne doivent pas présenter d'anomalie de fabrication telles des stries verticales qui indique un grippage de la machine.

*Contrôle pondéral: Consiste à déterminer le poids moyen sur une prise d'essai de 1

comprimés. Il ne doit pas s'éloignera de ±7.5% du poids théorique lorsque celle ci est inférieur à 0.150g et de ±5 % du poids lorsque celle ci est égale ou supérieur à 0.150g.

*Contrôle de dimensions: s'effectue à l'aide d'un pied à coulisse, il consiste à déterminer le diamètre, l'épaisseur au centre et l'épaisseur sur les bords.

Les épreuves de résistance: apprécient la dureté mécanique et son comportement sous l'effet du secouage et du roulement.

a-La dureté: est mesurée à l'aide des appareils capables d'exercer sur le comprimé une pression précise. Les comprimés doivent être juste assez formes pour être brisé entre l'index et le majeur en usant du pouce comme point d'appui.

b-La résistance au mouvement apprécié la facilité avec auxquelles les comprimés supportent le transport. Cette épreuve s'effectue soit à la température ambiante soit dans une atmosphère chaude 30^0C et très humide 70-80%.

Elle comporte une épreuve de secouage et une épreuve de roulement.

c-1-L'épreuve de secouage: consiste à placer 20 comprimés préalablement pesés avec précision, dans des flacons de verres, eux même déposés sur un plateau divisé en compartiments, maintenant les flacons en place, l'ensemble est soumis à une agitation horizontal par vibration pendant 15 min. Ensuite tous les flacons sont vidés sur un tamis qui

DR.CHEMAM

laisse passer la poudre et les petits fragments. Le poids des comprimés entiers ou en gros morceaux donne une indication sur l'usure par secouage, l'usure doit être inférieur ou égale dans les condition opératoires à 10% du poids total des comprimés mise en œuvre dans l'expérience.

c-2-L'épreuve de roulement : s'effectue dans des conditions voisines, l'agitation est fournie par un mouvement rotatif. L'usure ne doit pas être supérieur à 10% du poids initial des comprimés.

d- La mesure de la vitesse de désagrégation: s'effectue selon un protocole précis destinés à reproduire des conditions expérimentales rappelant d'assez loin d'ailleurs le brossage gastrique . Des tests physiologiques de désagrégation chez l'animal sont également pratiques. Le temps de désagrégation expérimentale indiquée par la pharmacopée est mesurée dans l'eau, maintenue à la température de 37^0C est contenue dans un récipient de forme et de dimension particulière. 5 comprimés sont placés sur la toile d'un tamis dont les mailles ont une dimension de 2 min de coté le tamis plonge dans un récipient remplit d'eau. Après 5 min d'attente le tamis est soumis à un mouvement vertical de va et vient pendant 30 secondes à la cadence d'une agitation toute les 2 secondes. Cette opération est renouvelée toutes les 5 min jusqu'à ce qu'il ne reste plus sur le tamis (aucun résidu appréciable, il ya dissolution ou désagrégation des comprimés)

Le temps nécessaire à la dissolution ou à la désagrégation , ne doivent pas être supérieur à 45 min pour les comprimés ordinaires et à 2h pour les comprimés enrobés.

Une pression est appelé "dure" si elle augmente brusquement de telle pression est typique pour la machine de comprimé à choc (dans ce cas on augmente la pression brusquement). Une pression est appelée progressive si elle augmente progressivement de telle pression est caractéristique pour les machines rotatives, la pression progressive donne des bons résultats (Elimination complète de l'air).

IV-Conservation et conditionnement des comprimés

La conservation des comprimés ne pose pas beaucoup de problèmes comme les formes sèches, ils ne sont pas susceptibles de s'altérer lorsqu'ils sont préservés de l'humidité atmosphérique. Actuellement celui ci est souvent automatique et utilisé toute les ressources modernes. Il existe 2 types principaux: le conditionnement collectif dans les récipients de diverses natures et le conditionnement unitaire sous pellicules thermo soudable.

*Conditionnement collectif: dans des récipients est réalisé grâce à des machines compteuse, il s'effectue dans des tubes d'aluminium, des boites métalliques ou des flacons de verre.

*Conditionnement unitaire: sous pellicule thermo soudable est réalisé sur une trés grande échelle grâce à des appareils entièrement automatique qui assurent l'alimentation et la distribution des comprimés, ce mode de conditionnement offre des grandes avantages, il évite la souillure jusqu'au moment de l'administration , il permet la distribution de la quantité strictement nécessaire et évite le gaspillage de médicament.

Utilisation des comprimés:

Au début de la monographie, la pharmacopée européenne indique qu'il existe des comprimés qui ne sont pas destinés à la voie orale par exemple certains comprimés sont introduits sous la

DR.CHEMAM

peau , ils sont dénominés comprimé par implantation ou implants ou encore pellets qui sont destinés à être introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané ou hypoderme. Ce sont des disques aplatis de petites dimensions (7mm de diamètres et 3 mm d'épaisseur) préparés de façon aseptique et conditionnés individuellement dans un petit tube de verre stérile. on trouve également des comprimés destinés à être introduit dans une cavité naturelle de l'organisme autre que la bouche comme les comprimés gynécologiques.

Enfin , il est possible de réaliser des comprimés qui seront à la base de la préparation d'autres formes pharmaceutique comme par exemple: les comprimés pour soluté injectable, les comprimés pour solution externes, les comprimés pour collyres, les comprimés pour réactifs d'analyses...etc

DR.CHEMAM