



LES COMPRIMÉS

Non enrobés

Préparation médicamenteuse de consistance solide, contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Il s'agit de la forme la plus courante en dehors du milieu hospitalier.

Dr HAMICI ABDERRAZEK

Cours de pharmacie galénique

3ème année pharmacie

Université Batna -2-
Faculté de médecine
Département de pharmacie

LES COMPRIMES

Plan du cours

- Définition
 - Historique
 - Catégories des comprimés
 - Avantages et inconvénients de la forme comprimé
 - Les comprimés nus (non enrobés)
 1. Fabrication du noyau
 - 1.1. Les adjuvants
 - 1.2. Préparation du mélange à comprimé
 - 1.3. Compression
 - A/ Mécanismes intervenant dans la cohésion du comprimé
 - B/excipients pour compression directe
 - C/ appareillage
 - D/ principales phases de la compression
 - E/ Paramètres réglés et contrôlés au cours de la compression
 2. Contrôle des comprimés
 - Uniformité de poids :
 - Dureté et friabilité :
 - Contrôle de la forme
 - Contrôle de la libération du P.A
- Opérations annexes**
- Conclusion
 - Bibliographie

❖ Définition

« Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation).

Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans de l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active.

Les particules sont constituées d'une ou plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagregant, agents d'écoulement, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, colorants autorisés par l'Autorité compétente, aromatisants.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés.....»

Ph. Eur. 7.0 Édition

❖ Historique

- 1843 : BROCKEDON (1^{er} brevet de presse à comprimé)
- 1875 : ROSENTHAL (introduction d'excipients)
- 1875 : REMLINGTON (fabrication de machines)
- 1937 : 1^{ère} mention à la Pharmacopée
- Aujourd'hui : plus de la moitié des médicaments sont des comprimés

❖ Catégories des comprimés

- Les comprimés non enrobés,
- Les comprimés enrobés,
- Les comprimés effervescents,
- Les comprimés solubles,
- Les comprimés dispersibles,
- Les comprimés orodispersibles,
- Les comprimés gastro-résistants,
- Les comprimés à libération modifiée,
- Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale,
- Les lyophilisats oraux (LYOC).

- a. **Comprimés non enrobés** : Comprimé à couche unique ou couche multiple disposés parallèlement.
- 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, arômes. 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** : Ce 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 pelliculés destiner à être dissout dans l'eau avant administration.
- e. **Comprimés dispersibles** : Non enrobés ou 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 particuliers 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.
- h. **Comprimés utilisés dans la cavité buccale** : Le plus souvent non enrobés, formulés de façon à permettre une libération lente et une action locale du principe actif par apport à sa libération dans une partie défini de la cavité buccale. Certains comprimés à utiliser dans la cavité buccale sont formulé comme : tablettes, comprimés sublinguaux, buccaux, muco-adhésif, à croquer.

❖ Avantages et inconvénients de la forme comprimé :

- **Avantage :**
 - Emploi facile
 - Dosage précis
 - Milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation
 - Forme intéressante pour les PA peu solubles
 - Fabrication industrielle à grande échelle (prix de revient peu élevé)
 - Permet l'association de PA incompatibles (comprimés multicouches).
- **Inconvénients :**
 - Peuvent être irritants pour la muqueuse gastro-intestinale
 - Les liquides ne peuvent pas être formulés en comprimés
 - La mise au point est quelquefois très délicate.

Comprimés non enrobés

Les comprimés non enrobés répondent à la définition générale des comprimés. Examinée à la loupe, leur section présente suivant les cas une texture relativement homogène (comprimés à couche unique) ou stratifiée (comprimés à couches multiples).

1- Fabrication du noyau :

Pour fabriquer un comprimé, il faut tout d'abord que la poudre à comprimer ou « grain » ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières.

- Le grain doit d'une part, avoir une granulométrie et une fluidité qui assurent un remplissage précis et rapide de la chambre de compression
- Et, d'autre part, être constitué de « particules » capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres après compression et donner ainsi un comprimé solide non friable.

Toutefois cette propriété d'agglutination ne doit pas être telle que le comprimé se délite mal dans un peu d'eau ou dans le tube digestif.

Dans la pratique, la grande majorité des principes actifs nécessite à la fois :

- La présence d'**adjuvants**.
- Un traitement spécial (**granulation**).

Pour l'obtention des deux qualités essentielles des comprimés qui sont :

- Une cohésion suffisante entre les grains,
- Un délitement facile.

1.1- Les adjuvants :

- Ils sont classés en plusieurs catégories apportant chacune au PA les qualités qui lui manque :
 - ❖ Liants ou agglutinants
 - ❖ Délitants ou désintégrants
 - ❖ Lubrifiants
 - ❖ Diluants
 - ❖ Autres adjuvants
- **Liants**
 - Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression.
 - Leur présence permet de réduire la force de compression, ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution ou pseudo-solution aqueuse ou alcoolique (2 à 10%).

Exemple : CMC sodique, gélatine, gommes, PVP, PEG,... etc.

- **Désintégrants**

- Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé, donc la dispersion du PA dans l'eau ou les sucs digestifs.
- Ce sont
 - Soit des produits de solubilité différente de celle du PA (hydrosoluble si le PA est peu soluble dans l'eau)
 - Soit des produits gonflants dans l'eau, ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement des grains

Exemple : les dérivés cellulosiques et les amidons, etc.

- **Lubrifiants**

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication des comprimés :

- ✓ Amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression, ce qui est important dans la régularité du poids (pouvoir glissant)
- ✓ Diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir anti adhérent)
- ✓ Réduction des frictions entre les particules pendant la compression, ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir anti friction)
- ✓ **Ajouter au grain juste avant compression (0.5% à 2%)**

Exemple : talc, stéarate de Mg, etc.

- **Diluants**

- Ils jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de PA est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.

Exemple : le lactose (anhydre, fast-flo, spray dried).

Voir tableau -1- (pour les excipients multi usage)

- **Autres adjuvants**

- ✓ Édulcorants ou adoucissants : saccharine, aspartam.
- ✓ Colorants : ajoutés pour améliorer l'aspect ou pour éviter des confusions.
- ✓ Aromatisants : atténuer les saveurs désagréables.
- ✓ Absorbants et adsorbants : ajoutés pour retenir les PA volatils
- ✓ Mouillant :
- ✓ Substance tampon :

Tableau -1-. Exemple d'excipients multiusage pour compression

Excipients et concentration dans la formule	Utilisation
Cellulose microcristalline	améliore l'adhésion du film d'enrobage améliore la désintégration liant - diluant
0 - 8 %	
5 - 15 % 5 - 95 %	
Amidon	liant intragranulaire désintégrant liant humide désintégrant
0 - 5 %	
5 - 10 % 5 - 20 %	
Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) (basse viscosité)	liant humide film libération contrôlée
0 - 5 %	
5 - 20 % 5 - 60 %	
Polyéthylèneglycol (PEG)	lubrifiant libération contrôlée (ex. soluble → formation de pore)
0 - 10 % 5 - 40 %	
Polyvinylpyrrolidone (PVP)	liant humide excipient d'enrobage solubilité libération contrôlée
0 - 15 %	
5 - 10 % 5 - 30 %	
10 - 35 %	

Exemple de formule

- Poids unitaire = 700mg
- PA : dose unitaire = 500mg
- Excipients : PVP 8%
- Amidon de maïs 6%
- Talc 3%
- Lactose ? %

Établir la formule en % et en mg ?

1.2- Préparation du mélange à comprimer (voir schéma de fabrication fig. 1. Page 14)**1.3- Compression :**

C'est une opération mécanique qui consiste à exercer ou appliquer sur un mélange pulvérulent ou sur un grain approprié, une forte pression destinée à agglomérer les particules constitutives sous forme de comprimés.

A/ Mécanismes intervenant dans la cohésion du comprimé

On ne formera un comprimé que si des liaisons s'établissent entre les points de contact générés par la compression :

- **Des ponts solides** : réactions chimiques, des fusions partielles ou de cristallisation
- **Des forces d'attraction** :
 - Les interactions électrostatiques : loi de Coulomb
 - Les interactions moléculaires : type Van Der Waals
- **Des forces capillaires**
- **Enchevêtrement**

L'importance de ces mécanismes de liaisons dépend :

- Des caractéristiques des particules (taille, forme et comportement mécanique)
- Des paramètres technologiques :
 - La présence éventuelle d'un liant ou d'un lubrifiant.
 - Les Paramètres de l'appareillage : rugosité de la surface de l'outillage, la vitesse de compression, la forme des poinçons.

Propriétés essentielles pour la compression des particules

- **La compressibilité :**

C'est l'aptitude de la poudre à diminuer de volume sous l'effet de la pression.

- **La compactabilité :**

C'est l'aptitude de la poudre à former un compact de cohésion suffisante par densification.

B/ excipients pour compression directe

- Les principales propriétés :
 - Une bonne aptitude à la compression
 - Un écoulement aisé
 - Une bonne aptitude au mélange
 - Une faible sensibilité aux lubrifiants
 - Une aptitude à incorporer des pourcentages élevés de PA

C/ appareillage

- La compression est réalisée sur deux types de machines :
 - * Machines alternatives (ex. de marque FROGERAIS, KORSCH)
 - * Machines rotatives (**Fig. 2.**) (ex. de marque COURTOY, HALAND)

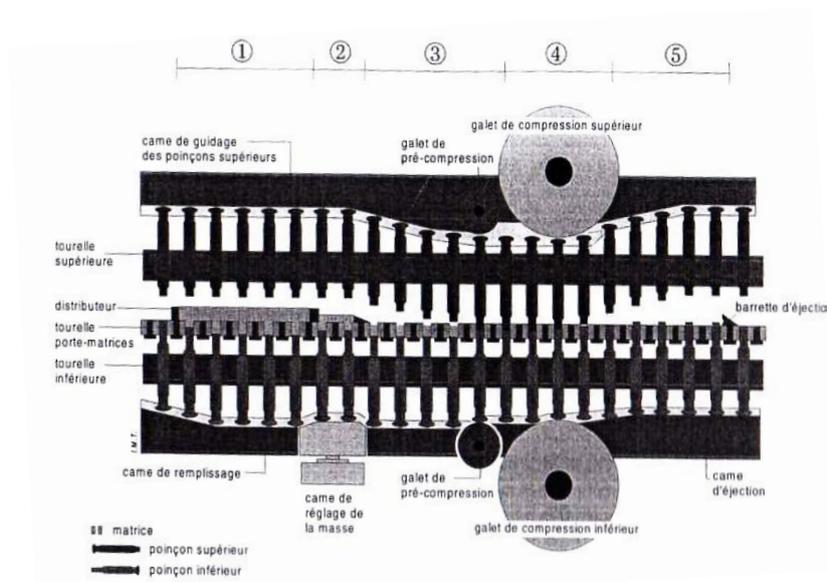


Figure. 2. Représentation schématique d'une machine à comprimé rotative

- Les pièces les plus importantes de ces appareils sont les suivantes :

- * Sabot distributeur et trémie.
- * Poinçons supérieur et inférieur.
- * Matrice ou chambre de compression.

D/ principales phases de la compression (Fig. 3.)

- **Distribution du mélange ou alimentation :**
Le poinçon supérieur est relevé, le poinçon inférieur est en position basse, le sabot se trouve au-dessus de la chambre de compression ou matrice qui est donc remplie de grain par simple écoulement.
- **Élimination de l'excès par arasage :**
Les poinçons sont dans la même position. Le sabot se déplace horizontalement en arasant la poudre au niveau supérieur de la matrice.
- **Compression proprement dite :**
Le poinçon inférieur ne bouge pas. Le poinçon supérieur descend brutalement et comprime avec force le grain.
- **Éjection :**
Le poinçon supérieur se soulève, il revient à sa position initiale, le poinçon inférieur s'élève et amène le comprimé au niveau supérieur de la matrice, le sabot revient à sa position de départ en déplaçant le comprimé vers l'évacuation

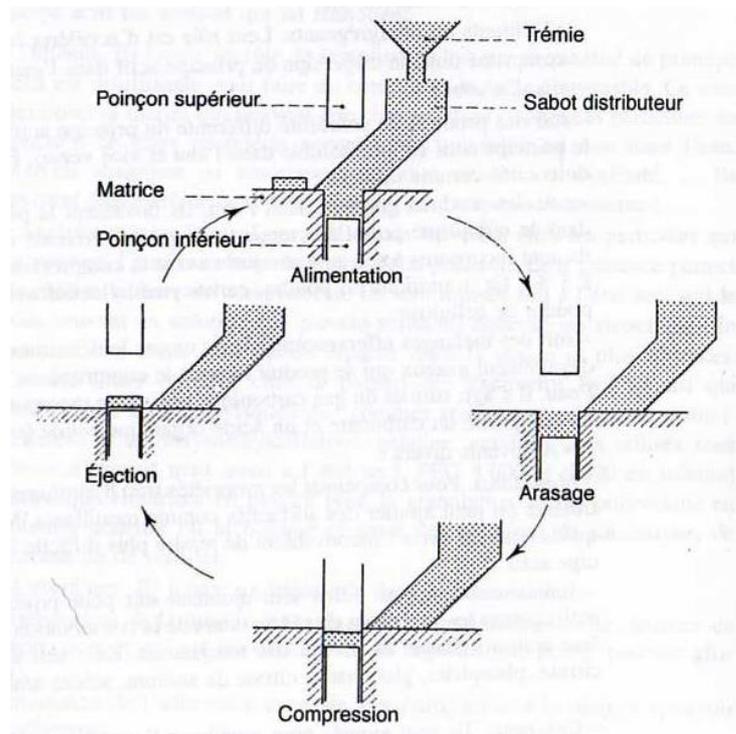


Fig. 3. Cycle de la compression (phases de la compression)

Tableau -2- comparaison entre machine alternative et rotative

	Machine alternative	Machine rotative
Remplissage - réglage de la dose	En deux temps : <ul style="list-style-type: none"> • retrait maximum du poinçon inférieur • remontée réglable du poinçon inférieur (came de réglage de la masse) 	En deux temps : <ul style="list-style-type: none"> • retrait maximum du poinçon inférieur • remontée réglable du poinçon inférieur (came de réglage de la masse) • possibilité de remplissage forcé
Compression		
. Principe	Poinçon inférieur fixe et non réglable Poinçon supérieur mobile réglable Pas de compensateur	Poinçons inférieurs et supérieurs mobiles réglables Poinçons supérieurs et inférieurs en liaison avec un compensateur
. Pression	Variation importante Action brutale et puissante	Pression constante et limitée par le compensateur Action progressive
. Forme des poinçons	Poinçons logés dans un porte-poinçon fixé au coulisseau	Poinçons généralement monoblocs directement en contact avec les galets de compression
. Equipement	Petit nombre de poinçons (inférieur à 10) Une matrice Cadence faible Bruyante Nettoyage simple	Nombreux poinçons (plusieurs dizaines) Autant de matrices que de paires de poinçons Cadence importante Plus silencieuse Meilleure ergonomie Nettoyage complexe pouvant induire des risques de contamination croisée
Ejection	Par le sabot lors du remplissage	Par une barrette d'éjection

E/ Paramètres réglés et contrôlés au cours de la compression :

- **Poids**

Le volume de la chambre de compression est ajusté en réglant par tâtonnement la position basse du poinçon inférieur de façon à avoir un comprimé au poids désiré. C'est donc un volume ajusté.

- **Dureté**

Elle est ajustée par réglage de la course du poinçon supérieur. Plus celui-ci descendra et plus le comprimé sera dur, mais il y a une limite à ne pas dépasser pour éviter de bloquer la machine.

- **Carte de contre**

- Tous les quarts d'heure, un prélèvement est effectué [échantillon de 10 comprimés].
- Noter le poids moyen : porter sur un graphique les poids moyens en fonction des temps de prélèvement [les poids moyens doivent rester dans les limites fixées par la Pharmacopée].
- Noter la dureté moyenne, celle-ci devra rester dans les normes du laboratoire.

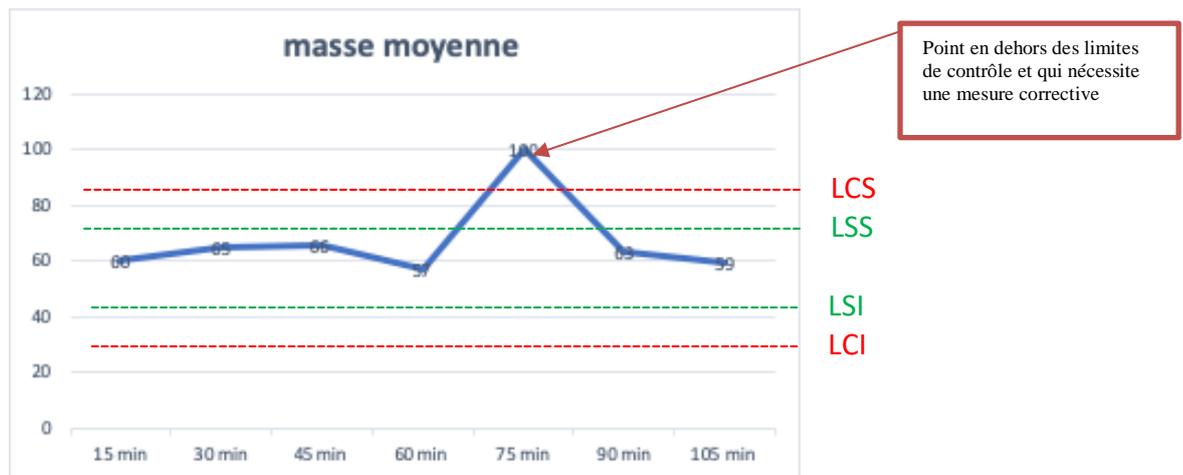


Fig. 4. Carte de contrôle du poids des comprimés au cours de la fabrication

2- Contrôle des comprimés

Les essais sont effectués au laboratoire de contrôle sur des échantillons prélevés au hasard sur les lots de comprimés terminés.

Les essais sont réalisés 24 h à 48 h après fabrication des comprimés et avant le conditionnement.

▪ Uniformité de poids :

Vingt (20) comprimés prélevés au hasard sont pesés individuellement. Les poids individuels doivent se trouver dans les limites fixées par la Pharmacopée car rapport au poids moyen

Poids moyen	Écart limite	Écart toléré pour 2 Cps
≤ 80 mg	± 10%	± 20%
80mg < <250mg	± 7.5%	± 15%
≥250 mg	± 5%	± 10%

▪ Dureté et friabilité :

• **Dureté**

Mesurée par la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

L'appareil est constitué de 2 mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. Effectuez la mesure sur 10 comprimés, en prenant soin d'éliminer tout débris de comprimés avant chaque détermination et de les placés toujours de la même façon entre les mâchoires.

Résultats : valeur minimum, maximum et moyenne en newtons

La mesure de celle-ci peut être réalisée avec de nombreux appareils, parmi ceux-ci nous citons : Erweka, Stockes, Heberlein.



Fig. 5. Appareil de mesure de la dureté des comprimés

- **Friabilité**

Évaluer par la résistance à l'usure des comprimés. Par des appareils qui mesurent le taux d'effritement.

L'appareil est constitué d'un tambour (\varnothing intérieur 283-291 mm, profondeur de 36-40 mm) en polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies.

Essai réalisé sur 10 Comprimés, vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min, 100 tours,

Les appareils les plus employés sont les friabilateurs Roche et Erweka.

Taux de friabilité = $(P_i - P_f / P_i) \cdot 100$

P_i : poids initial

P_f : poids final

Résultat : perte de masse doit être $\leq 1\%$

Ce taux doit être minime sinon les comprimés risquent de ne pas supporter les chocs au cours des manipulations ultérieures (enrobage, conditionnement, transport ... etc.)

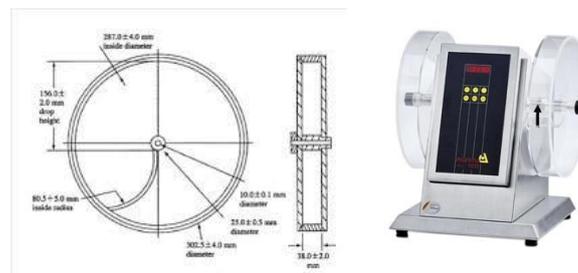


Fig. 6. Appareil de mesure de la friabilité des comprimés

- **Contrôle de la forme**

- ✓ Contrôle macroscopique :

Par examen visuel, on vérifie l'homogénéité de la couleur en surface et en profondeur dans la masse du comprimé cassé, ce contrôle permet aussi de constater l'absence de certains défauts (grippage, collage...etc)

- ✓ Contrôle de la taille :

On vérifie principalement l'épaisseur et le diamètre du comprimé (à l'aide d'un pied à coulisse), éventuellement aussi l'épaisseur au centre et sur les bords et le rayon de courbure qui est important pour l'enrobage ultérieur et le conditionnement.

- **Contrôle de la libération du P.A**

- **Délitement ou désagrégation :**

Le délitement d'un comprimé permet d'apprécier la 1^{ère} phase de libération du principe actif qui conditionne sa dissolution.

L'essai est réalisé sur six (06) comprimés. La Pharmacopée française préconise pour les comprimés nus un temps de délitement ≤ 15 min (**voir tableau -3-**). Temps au bout duquel tous les comprimés doivent être désagrégés.

Tableau -3- tests de désintégration des formes orales solides (normes de la durée de désintégration)

Formes	Milieu	durée
Comprimé	Eau/HCl 0,1M	15 min
Comprimé enrobé	Eau/HCl 0.1M	60 min
Comprimé pelliculé	Eau/HCl 0.1M	30 min
Comprimé effervescent	Eau	5 min
Comprimé soluble	Eau	3 min
Comprimé dispersible	Eau	3 min
Comprimé à lib.modifiée		
Comprimé gastrorésistant	Eau/HCl 0.1M + tampon PO4 Ph6.8	Min 2 h résistance 60 min
Gelule	Eau/HCl/suc gastrique	30 min
Capsule molle	Eau/HCl 0.1M	30 min
Capsule gastrorésistante	HCl 0.1M	Min 1 h resistance

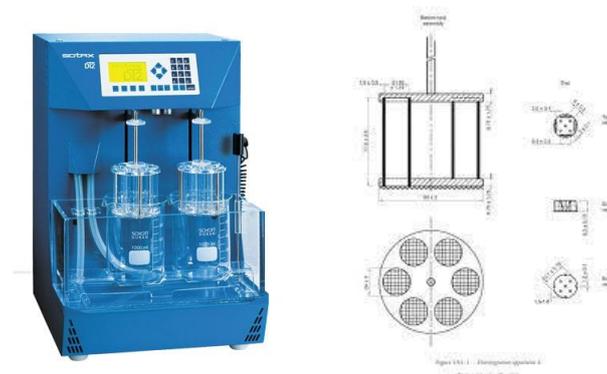


Fig. 7. L'appareil de mesure de la désagrégation

- **Dissolution**

Le test de dissolution complète ou se substitue au simple contrôle de désagrégation. La mesure du temps de dissolution sera beaucoup plus significative de la disponibilité in vitro du principe actif contenu dans le comprimé.

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes orales solides.

- 03 méthodes sont décrites dans la Ph. Eur.7 édition :
- ✓ Méthode à palette.
- ✓ Méthode à panier tournant.
- ✓ Méthode à la cellule à flux continue.

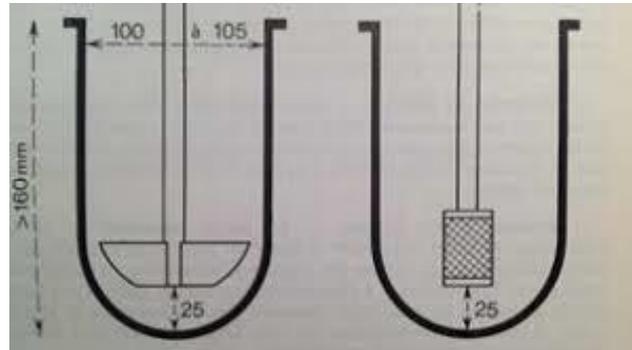


Fig. 8. Palette et panier tournant de l'appareil à dissolution

▪ **Détermination de la teneur en principe actif :**

Prélevez au hasard 10 unités de la préparation à examiner et dosez individuellement la (ou les) substance(s) active(s) dans chacune d'elles au moyen d'une méthode analytique appropriée.

La préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85 % et 115 % de la teneur moyenne. Elle ne satisfait pas à l'essai si la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité se situe en dehors des limites de 75 % à 125 % de la teneur moyenne.

Si la teneur d'une seule unité n'est pas comprise entre 85 % et 115 % mais qu'elle est comprise entre 75 % et 125 % de la teneur moyenne, prélevez au hasard 20 autres unités : La préparation satisfait à l'essai si la teneur d'une unité au plus dans les 30 unités se situe en dehors des limites de 85 % à 115 % de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors des limites de 75 % à 125 % de la teneur moyenne.

Les principes actifs peuvent être dosés au moyen d'une technique appropriée (méthodes spectrophotométriques par exemple)

▪ **Opérations annexe :**

• **Dépoussiérage**

• **Présentation et conditionnement**

- Une grande variété de formes : rond, ovale, carré, plat, bombé, avec chanfrein, avec rainure (sécable)...etc.
- **Conditionnés** : en boîte, tube ou flacon, mais surtout en blister.

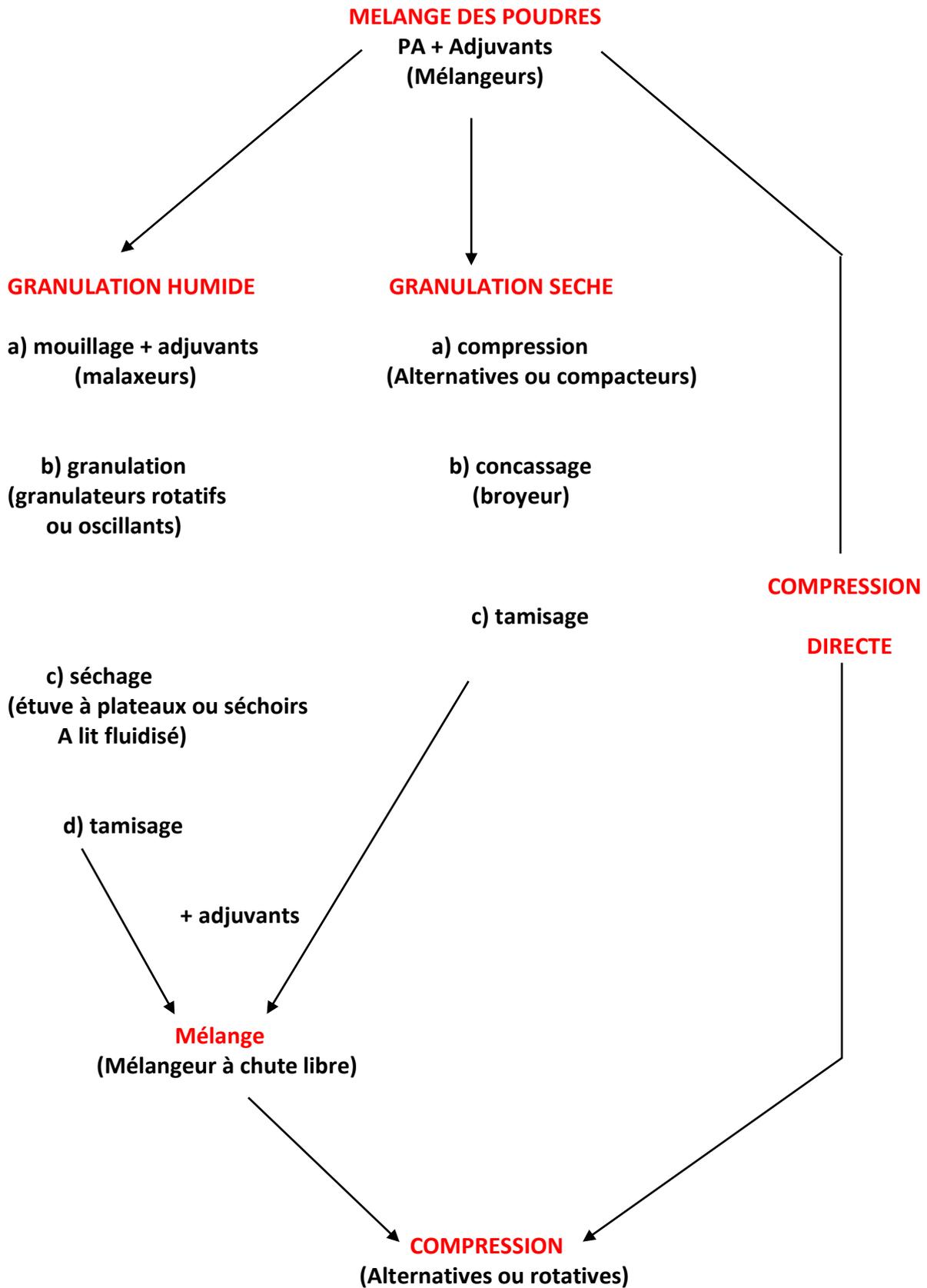


Fig.1.Schéma de fabrication des comprimés

▪ Conclusion

Le comprimé, inventé par un artiste peintre, est aujourd'hui la forme la plus couramment rencontrée dans les rayons des pharmacies d'officine, Ceci pour de nombreuses raisons :

- Bonne protection des PA et très bonne conservation
- Précision de dosage
- Variété des modes d'administration...

Mais par contre il s'agit d'une forme difficile à mettre au point, pour laquelle la production en série reste délicate et qui nécessite un investissement élevé en matériel pour la fabrication et le contrôle.

▪ Bibliographie

- **Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition**
- **Le Hir Alain** Abrégé de Pharmacie Galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments) 8^{ème} édition – édition Masson 2001
- **Denine Rachid** cours de Pharmacie Galénique édition – OPU 10/2008
- **Rossetto Yves** Pharmacotechnie Industrielles ϕ 41 imt éditions/Grepic 1998
- **Wehrlé Paul** Pharmacie galénique (formulation et technologie Pharmaceutique) édition Maloine 2007