

La Compression

I Définition

Comprimeuse presse à comprimés

Force mesurée

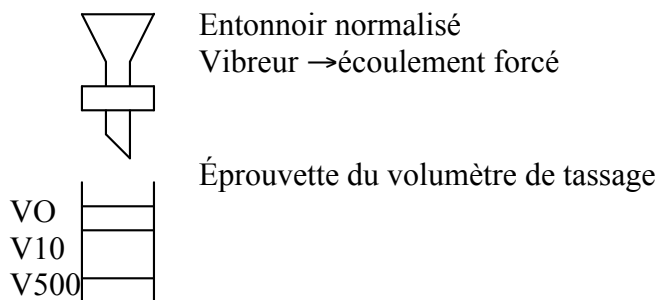
$$F = \begin{array}{l} 10 \text{ à } 20 \text{ KN (newton)} \\ 1 \text{ à } 2 \text{ T/cm}^2 \\ 100 \text{ à } 200 \text{ MPa} \end{array}$$

II Critères de comprimabilité

Comprimabilité = aptitude d'une substance à donner un comprimé qd on exerce une P°

1/ fluidité ou coulabilité : facilité d'écoulement

◆ Test entonnoir : 10 g/sec → test d'écoulement



Pharmacopée → classification de la vitesse d'écoulement → 100 g de poudre doivent s'écouler en – de 10 secondes

◆ Aptitude au tassement

Éprouvette sur socle → V10 tassements
Puis à 500 tassements et jusqu'à 1250

V0 = vol vrac ou bulk

V10 = vol apparent après 10 tassages

En général, \exists peu d'évolution vs 500 et 1250

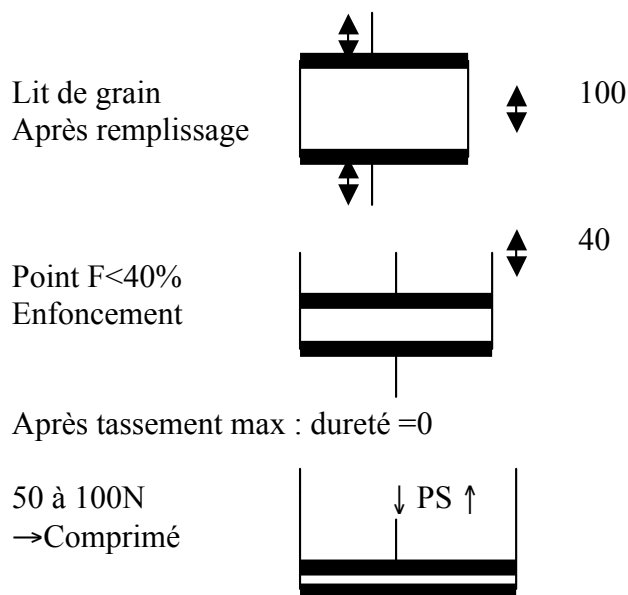
V10 – V500 = aptitude au tassement >20 ml → satisfaisant

V tassage le + petit poss, tassage et écoulement le + rapide poss

2/ Cohésivité plasticité

Plasticité : le matériau conserve sa forme qd on lui applique une fct°
opp à l'élasticité

Détermination colonne de poudre

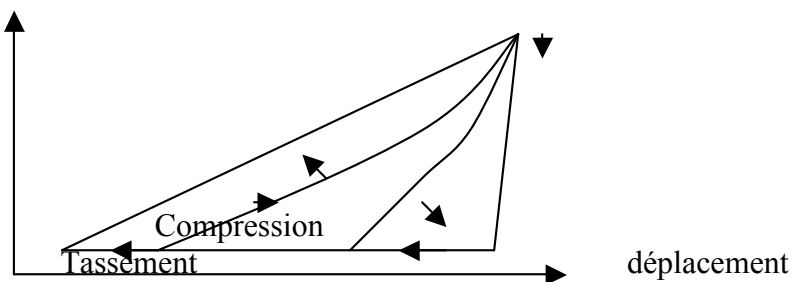


3/ Compressibilité

Évolution du comportement du matériau ss/ l'effet de la P°
Optimisation du cycle de compression

1-tassement

Ds l'idéal ce cycle devrait avoir une forme de triangle rectangle
Force (contrainte)



Force de compression = force développée / machine

Contrainte = résistance de la poudre à la force de compression

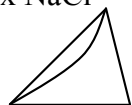
∃ Élasticité qd relâche le comprimé

+ 2^{ème} partie de la courbe incurvée + prod élastique

nrj ut pour fab comprimé en dehors du triangle

nrj perdue

ex NaCl



Bonne compression

III excipients de compression

Adjuvants de compression

1- diluants

=excipient de charge

- actose
 - phosphate calcique, CaCO₃ : anti acide
 - sorbitol, mannitol donnent comprimés très durs (à sucer, à croquer) effet rafraîchissant ds la bouche
- Sorbitol est hygroscopique : fixe l'humidité

2- Liants

- Gommes, gélatine, cellulose, PVP, maltodextrine, amidon, ut par voie humide, certains par voie sèche (cellulose)
- Précinol : palmitostéarate de glycérol
- Stéarate de Mg +++ut
- Talc + stéarate

On recherche 3 fct° ,propriétés

- anti adhérente : ne colle pas aux parois de la machine
- anti friction : évite forces de frottement et grippage
- anti statique : contre l'électricité statique

3- Régulateurs d'écoulement

= « glident »

Permet au mélange de s'écouler facilement ds test entonnoir

- Silice colloïdale Aérosil* : très peu (0.1 à 0.2%)

Mis ds une fiole

Proche des lubrifiants

Inconvénients des lubrifiants :

- ori lipidique donc hydrophobes : limite pénétration de l'eau ds les comprimés ce qui nuit à la dissolution du PA
- nuisent à la dureté du comprimé si trop de lubrifiant ; ↓ cohésion

Qtité ut faibles →efficacité

Ex : stéarate de Mg : 0.5% dans fiole

Palmitostéarate : jusqu'à 2% (- efficace)

4- Désintégrant : désagrégant

Agents de désagrégation

Désintégrant

- Principe : hydrophilie, ajout excipient à caractère très hydrophile qui attire l'eau
Il doit aussi en absorber une certaine qtité
Absorption d'eau : »Water- uptate »
Gonflement : « walling »
- Amidon de maïs (++ ut), de blé, de riz ...
Conc ~5 à 10%

- »Super désintégrants » : engendrent effet- Flash
Càd ultra rapide (1 à 2' max)

- CMA (carboxyméthyl d'amidon) :Explotab®
- CMC : Ac di Sol® (accélère la dissol),
- PVP réticulé :Kollidon Cl®

5- Excipients modifiant la libération du PA

Les désintégrants : accélèrent la libé de PA

Excipients qui retardent la libé du PA

→ Fabrication forme LP

- polymère cellulosique

EC (éthylcellulose) ME (méthylcellulose) ex : Rhonal® (AAS)

- polysaccharides naturels

Alginates, Xanthanes

Permet fabrication des matrices hydrophiles :

Ne se dissolvent pas, gonflent et forme une éponge qui piège le PA

6- Excipients « multifonctionnels »

Ils ont plusieurs des formes précédentes

Simplifient le travail du formulateur mais problèmes commerciaux

IV voies de compression

1- Compression directe (C.D.)

Si PA difficilement comprimable (Paracétamol) : compression directe possible si conc=0 à 10%

+ Si excipients pour CD :90 à 100% : 2 caractéristiques :

-produit sous brevet

-

CD représente 65% des comprimés aux USA et 35% en Europe

2- Compression après granulation

- sèche

- humide++

◆ Excipients pour compression directe : (dénominations commerciales)

Avicel®

Lactose Fast Flo®

Encompress®

◆ Machines à comprimer

V Machines à comprimer

2 grandes catégories :

■ Alternative :

- force de compression très élevée
- faible rendement → peu u 6000 comprimés/mois
- peu onéreuse

■ Rotative

- compression – brutale
- rendement élevé : 100.000 comprimés /mois

◆ Réglage :

- force de compression
- Poids des comprimés : volume chambre de compression

Opérations annexes :

Dépoussiérage, triage, enrobage

VI Contrôles

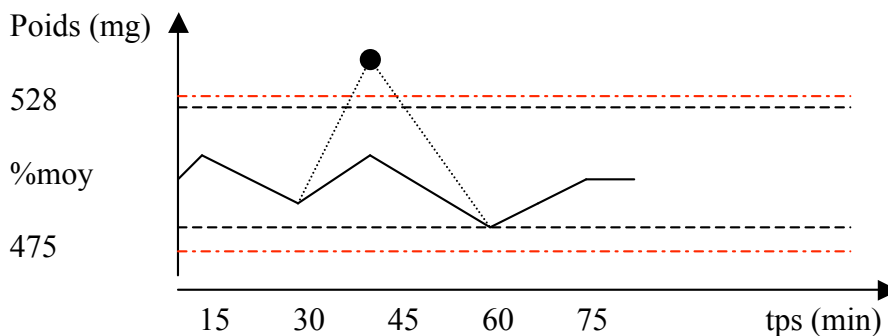
•Contrôle du produit en cours de fabrication :

srtt les comprimés

1- Régularité de Poids

suivi par carte des anomalies :prélèvement

•carte de contrôle



à chaque prélèvement ,on change de bac

on élimine les grains à partir du dernier prélèvement dans normes

- svt pb de
- dérèglage de la machine
 - mise au point de formule

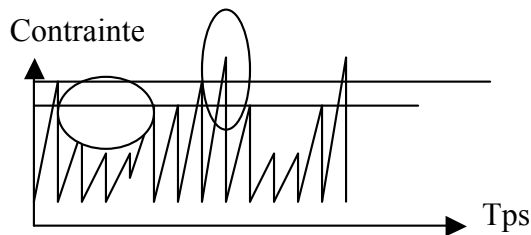
prélèvement toutes les 15 ‘

idéal :toutes les minutes voir pour chaque cp

◆ Instrumentation par :

- jauge de contrainte

-quartz piézo électrique
Mesure résistance qu'oppose la poudre à la compression



Dès qu'un signal est trop haut ou trop bas, il est directement éliminer du lot

2- Résistance à la rupture ou dureté du comprimé

Unité : Newton 50 à 100
 kgf soit ~5 à 10
Comprimé à croquer : 200N, 180 à 220 N

•Contrôle du produit fini

1/ Uniformité de masse :

20 comprimés pesé 1/1 puis calc moyenne, écart type et CV (σ / m)

- 1- cp > 250 mg $\rightarrow \pm 5\%$
- 2- cp de 80 à 250 mg $\rightarrow \pm 7.5\%$
- 3- cp < 80 mg $\rightarrow \pm 10\%$

2/ Résistance à la rupture ou dureté :

10 cp dans machine à mesurer force
Pas de norme
Ex : 80 N \pm 10

3/ Friabilité



$P1 - P2 / P1 \times 100 \rightarrow \%$ ou taux d'effritement < 1%

4/ Désagrégation

Appareil à 6 cuve en matière plastique plongée dans un bain de désintégration
 $\rightarrow \exists$ Désagrégation qd tt le comprimé est passé à travers la grille

Tps varie en fct° du cp
•cp nus : t < 15 min (eau)

- cp enrobés : $t < 60$ min (eau ou HCl 0.1M)
- cp pelliculés : $t < 30$ min (eau ou HCl 0.1M)
- cp gastrorésistants :
 - résistance : 2H (HCL 0.1M) →acidité gastrique
 - désagrégation : 1H (tampon pH 6-8 duodénum (pH4) →intestin (pH6))

5/ Uniformité de teneur

Pour les cp dont la teneur en PA est < 2 mg ou $< 2\%$
le législateur nous oblige à faire uniformité de teneur →dosage PA ds chaque cp
⇒Contrainte pour industriel

Les Comprimés

1^{er} brevet : Brockedon XIX^{ème}

1^{ère} monographie : Codex 1937

◆ Avantage de la forme :

- faible encombrement
- stabilité
- rendement élevé → prix de revient faible

◆ ≠ types de comprimés :

I Comprimés non enrobés

1.1 Cp / voie orale

- à avaler
- à croquer
- solubles
- dispersibles
- effervescents
- orodispersibles

1.2 Cp à ut ds la cavité buccale

- voie perlinguale : cp sublinguaux
Petits, excipients très solubles, délitement en qlq minutes
Intérêt : pas de 1^{er} passage hépatique → action + rapide et + importante
- à action immédiate : cp à sucer

1.3 Cp par voie parentérale

- Implants : pellets Norgastrel
Anticonceptionnel progestatif et oestroprogestatif

1.4 Cp à appliqué sur les muqueuses

- gynécologique
- Cp à dissoudre ds l'eau chaude pour l'hygiène = faux
- Cp à appliquer sur muqueuse vaginale pour véhiculer hormones,
Remplace la forme ovule
Petits, dissolution rapide, compatible à la flore vaginale
Doderlein Baccile
Maintient pH acide

1.5 Cp pour inhalation et gargarisme

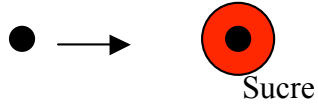
« pérubore® »

Dans eau chaude

II Comprimés enrobés

2.1 Au sucre : Dragéifiés

Constitution



↑ Poids x 2 ou 3

Nbreuses couches de sucre → protection vs lumière ...

Opération longue et délicate

2.2 Par film : Pelliculés

gastro solubles

Opération + facile, + rapide, automatisée

Poss fab 2 types de Cp selon si enrobage gastrosoluble ou gastrorésistant

2.3 À Sec

Comprimés à noyau enrobés par double compression

« Repetabs® » (Polaramine – Célestène®)



Libé PA2 dans l'intestin puis PA1 au niveau intestin

III « formes lyophilisées : « Lyocs » »

Forme et allure d'un Cp mais pas fabriqué par compression

- Spasfon Lyocs®
- Sermion Lyocs®
- Para Lyocs®