

## **Chapitre III : LES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES**

**LA DESSICATION**

**LA PULVERISATION :**

**MELANGE ET DISPERSION**

**LA DISTILLATION**

**LA STERILISATION**

**LA DISOLUTION**

## I. LA DESSICATION :

### A. Définition :

C'est l'opération qui consiste à éliminer un corps volatil dans un autre corps non volatil. En général le corps volatil est l'eau et la dessiccation aura pour but de débarrasser le corps non volatil de son humidité.

### B. Fonctionnement : L'eau à éliminer peut être de trois types :

- Eau de constitution : liée chimiquement à la molécule et qu'il est difficile d'éliminer sans dénaturer la substance
- Eau d'absorption : qui est l'humidité atmosphérique absorbée par la substance.
- Eau libre : qui imprègne les substances à sécher.

### C. Les procédés de séchage :

#### 1. A l'air libre :

On utilise ce procédé que pour des drogues dont les principes actifs sont peu altérables car cette méthode est longue. De plus au cours de cette opération la drogue peut être altérée par l'action de ses propres ferments ou par une contamination extérieure.

On peut opérer à l'ombre, au soleil, ou en séchoir.

#### 2. Par la chaleur :

##### a. Par convection :

C'est le mouvement que prend un fluide en 2 points dont les températures sont différentes. Le fluide utilisé est l'air chaud et il transmet ses calories au produit à dessécher. A la fin de l'opération on récupère un air froid et humide.

#### Pour les solides :

- Séchoirs par ventilation à fonctionnement discontinu :

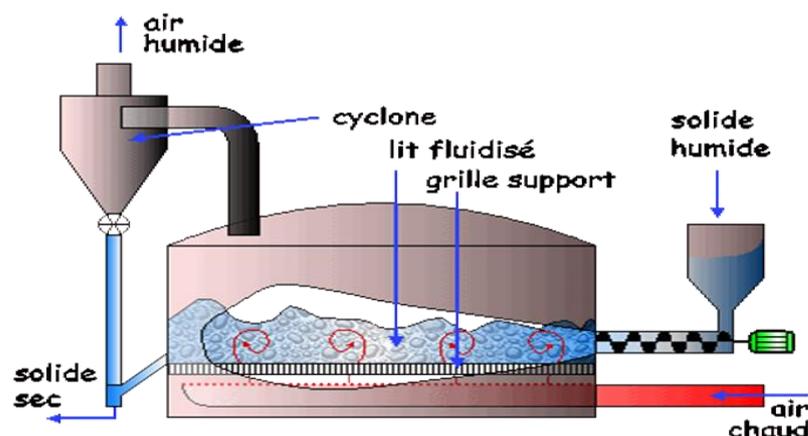
Les étuves : 2 ouvertures où l'air est introduit par le bas, il se réchauffe au contact de résistances électriques et poussé par un ventilateur il va ensuite se refroidir en passant sur les plateaux qui contiennent les substances à dessécher puis il ressort par le haut.

- Les séchoirs à colonne :

Ce procédé s'appelle la fluidisation, dans ce cas l'air chaud va non seulement apporter des calories mais aussi maintenir en mouvement les particules à dessécher ce qui va augmenter considérablement la surface d'évaporation.

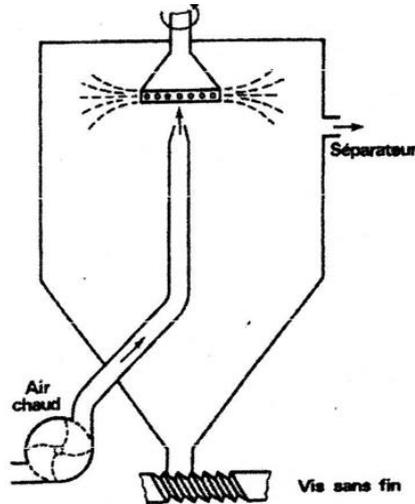
- Séchoirs à fonctionnement continu ou contre-courant :

Ce sont des séchoirs à bandes et les substances sont amenées et transportées sur une bande qui se déplace à une vitesse choisie. En même temps en sens inverse un courant d'air chaud est pulsé et assure une dessiccation régulière et progressive.



### Pour les liquides :

On utilise la nébulisation ou atomisation. Dans ce procédé le liquide est desséché dans un courant d'air très chaud à 150°C. On obtient un brouillard de très fines gouttelettes qui va se transformer en poudre desséchée appelée nébulisât. L'appareil utilisé est un nébuliseur qui se compose d'un système de dispersion du liquide, d'une chambre de séchage et d'un cyclone de séparation. La taille des gouttelettes est de l'ordre de 1 à 10  $\mu\text{m}$ .



Séchoir par dispersion à chambre cylindro conique

#### b. Par conduction :

Les calories sont apportées par des molécules immobiles.

#### Pour les solides :

On utilise des étuves contenant des plateaux métalliques qui sont chauffés par des résistances électriques.

#### Pour les liquides

On utilise des séchoirs à tambours appelés séchoirs en couche mince. Dans ceux ci les tambours sont disposés horizontalement et sont séchés intérieurement à 150°C. La solution à évaporer arrive sur des cylindres qui tournent et cette rotation entraîne un film de liquide qui va entourer le cylindre. Le liquide va alors s'évaporer et il restera une poudre qui sera recueillie par raclage.

#### c. Par rayonnement :

- Les infrarouges : rayonnements de grande longueur d'onde, ils ont la propriété d'augmenter l'agitation moléculaire y compris au sein du produit. Cela va provoquer un dégagement de chaleur et donc la vaporisation de l'eau. Cette technique est surtout utilisée pour les produits opothérapeutiques (extraits d'organes).
- Les micro-ondes (hyperfréquences) : Les molécules d'eau sont agitées, elles s'évaporent et le produit reste froid. Cette méthode est utilisée pour les granulés et les extraits végétaux mais le prix de revient est très élevé.

### 3. Par le froid :

On utilise la lyophilisation ou cryodessiccation. Ceci consiste à congeler l'eau que contient une substance puis à sublimer la glace formée. La sublimation correspond à la transformation de la glace en vapeur d'eau sans passer par l'état liquide. Ce procédé comporte 2 phases : La première étape est la congélation brutale à très basse température afin d'obtenir des cristaux fins et réguliers (utilisation de l'azote liquide le plus souvent). La seconde étape est la sublimation qui s'effectue dans une enceinte formée de 2 chambres A et B reliées entre elles. Dans la chambre A, où la température est comprise entre  $-20^{\circ}\text{C}$  et  $-40^{\circ}\text{C}$ , on place le produit congelé. Dans la chambre B il y a le condensateur et la température y est plus basse. Il va donc y avoir un courant de convection et la vapeur va venir se condenser en glace sur les parois du condensateur. On travaille en général sous vide pour accélérer l'évaporation. Enfin quand l'eau est passée de A à B on

casse le vide en faisant entrer du gaz inerte puis on bouche les flacons qui contiennent le produit sec : lyophilisation.

Cette méthode est utilisée pour des substances médicamenteuses fragiles (plasma et sérum), ou pour la conservation des substances vivantes (levures et vaccins). Enfin le produit obtenu possède un caractère lyophile c'est à dire une avidité pour l'eau qui permettra une reconstitution rapide et intégrale de la solution initiale.

#### 4. Sous vide :

Le plus souvent ce procédé est combiné à une autre méthode de dessiccation pour en améliorer le rendement.

**L'armoire à vide:** dans laquelle sont placés des plateaux superposés contenant le produit à sécher sous faible épaisseur. Le chauffage se fait par les étagères qui supportent les plateaux.



#### 5. Utilisation des deshydratants :

Ils assurent la stabilité des substances peu riches en eau ainsi que les extraits de végétaux secs. Le plus efficace est l'anhydride phosphorique.

## II. LA PULVERISATION :

### A. Définition :

C'est la réduction d'un solide en petites particules.

La pulvérisation est fragmentation poussée aboutissant à des particules très fines.

**B. Intérêts :** Complémentaire de la dessiccation elle permet :

- la préparation de nombreuses formes galéniques
- une vitesse de dissolution ou d'extraction plus rapide car la surface entre la drogue et le solvant est plus grande.
- une amélioration de la stabilité des suspensions car plus une poudre est fine plus la préparation est stable.

### C. Méthodes et matériels :

#### 1. Opérations préliminaires :

Il est parfois nécessaire d'effectuer un séchage pour faciliter le broyage de certaines drogues. On va d'abord trier la matière première et la débarrasser de toutes les parties inutiles : c'est la mondation ou mondage. On effectue ensuite un broyage grossier qui pourra se faire :

- par rasage : Utilisation d'une râpe qui permet d'obtenir des copeaux (drogues semi dures).
- par section : Utilisation d'instruments tranchants (substances plus ou moins élastiques).
- par concassage : Utilisation de marteaux et de pilons (drogues très dures).

## 2. Mécanisme de la pulvérisation :

La division mécanique peut se faire par compression, percussion, abrasion, cisaillement ou arrachement.

## 3. Facteurs intervenants dans le choix d'un appareil de pulvérisation :

Il faudra tenir compte des propriétés de la substance à pulvériser : sa dureté ou friabilité, la taille des particules, la forme des particules à obtenir, de la quantité à traiter.

## 4. Les appareils de pulvérisation :

### Le matériel utilisé en officine :

- Le mortier et le pilon : le plus souvent en porcelaine ou en verre, ce sont les plus utilisés pour les petites quantités.



- Le porphyre : plaque en verre dépolie, en marbre, ou en porphyre (roche de l'Estérel) sur laquelle on frotte une molette qui est une sorte de pilon avec une surface intérieure plane en verre, marbre ou porphyre permettant d'obtenir des poudres très fines
- Le broyeur à hélices ou à couteaux : l'exemple type est le mixer, le broyage est effectué par percussion et cisaillement.

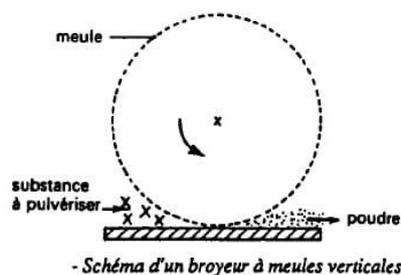


- Les tamis et les cribles : Utilisés pour des substances très friables que l'on frotte dessus.
- Le moulin : type moulin à poivre

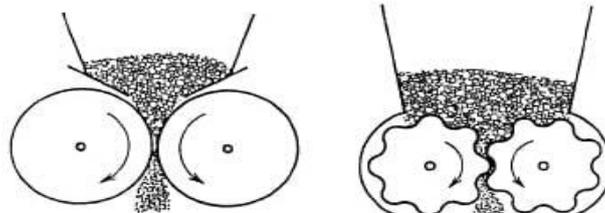
### Le matériel utilisé en industrie :

- Les broyeurs à écrasement :

-Les broyeurs à meule : C'est le principe des moulins à blé ou une roue en pierre écrase la substance en tournant sur un support également en pierre.



-Les broyeurs à cylindres : La substance est écrasée entre 2 cylindres qui tournent en sens inverse.



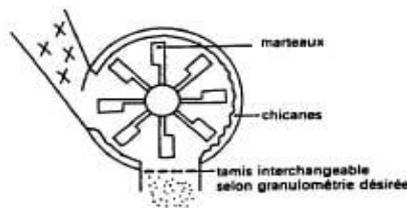
- Schémas de broyeurs à cylindres

- Les broyeurs à cisaillement :

-Les broyeurs à dents/à pointes : Le produit à broyer est déchiqueté par passage entre 2 plaques métalliques circulaires et parallèles dont l'une est fixe tandis que l'autre tourne à grande vitesse autour de son axe. Les 2 plaques sont hérissées de dents ou de pointes.

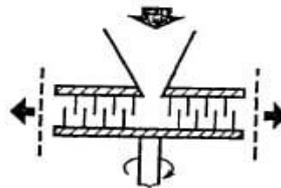
- Les broyeurs à percussion :

-Les broyeurs à marteaux : Les substances sont pulvérisées grâce à la percussion violente des marteaux qui tournent à grande vitesse.



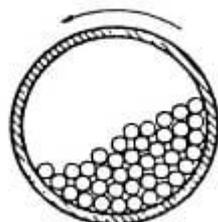
- Schéma d'un broyeur à marteaux

-Les broyeurs à percuteurs : Même principe mais avec des aiguilles ou broches au lieu des marteaux.

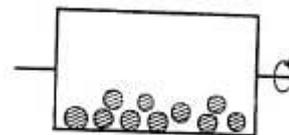


-Les broyeurs à boulet : La substance subie des chocs par percussion au contact de boulets en acier inox ou en porcelaine qui tournent dans des cylindres. Il existe une variante qui est le broyeur vibrant où la vibration permet d'améliorer l'efficacité.

**Les broyeurs à boulets**



- Schéma d'un broyeur à boulets



- Broyeur à boulets

- Autres types de broyeurs :

-Le moulin colloïdal : Il est constitué d'un rotor et d'un stator cannelés.

-Le microniseur ou broyeur à air comprimé : Il est constitué d'une enceinte particulière dans laquelle arrive un violent courant d'air comprimé qui va faire subir de nombreux chocs aux particules à pulvériser. Malgré son coût il est de plus en plus employé car il augmente la biodisponibilité du principe actif.

#### **D. Contrôle granulométrique des poudres :**

##### **1. Le tamisage :**

C'est la séparation de particules solides d'après leur grosseur grâce à un jeu de tamis. Il s'agit de l'opération qui suit la pulvérisation. Un tamis est formé par un tissage de fils métalliques ou de nylon qui laisse libre entre eux des intervalles carrés appelés ouvertures ou mailles. La distance entre 2 mailles correspond à une dimension précise exprimée en  $\mu\text{m}$  qui définit le numéro du tamis correspondant. La pharmacopée donne une liste de tamis de contrôle dont les numéros vont de 38 à 11200 soit  $38 \mu\text{m}$  à  $11,2 \text{ mm}$  d'ouverture de maille. Pour pratiquer une analyse granulométrique d'une poudre on superpose un certain nombre de tamis dont les dimensions de maille vont décroissantes. L'ensemble est agité pendant environ 10 minutes et à la fin de l'opération la fraction de poudre qui se trouve sur chaque tamis est pesée et les résultats sont portés sur un graphique. L'examen de la courbe obtenue (histogramme de fréquence) permet de recueillir des renseignements sur la répartition granulométrique et sur l'homogénéité des différentes particules d'une poudre.

##### **2. Le comptage :**

###### **a. Au microscope :**

Il permet de mesurer le diamètre des particules, de compter les particules par unités de poids ou de volume et d'étudier la forme des particules.

###### **b. Le compteur de particules :**

Il permet de connaître le nombre et la taille des particules en utilisant le principe de l'électrolyse. En effet les particules sont mises en suspension dans un liquide conducteur et elles se déplacent entre 2 électrodes. Il existe deux types de compteurs : électronique ou optique automatique.

Actuellement il existe des appareils plus précis qui fonctionnent avec un rayon laser.

##### **3. Importance de la granulométrie :**

Elle intervient dans la vitesse de dissolution, dans l'homogénéité, dans la stabilité des suspensions, dans la qualité des comprimés, dans le pouvoir absorbant des poudres, dans le dosage ou la répartition volumétrique des poudres ainsi que sur la biodisponibilité des principes actifs peu solubles administrés sous forme liquide.

### **III. MELANGE ET DISPERSION :**

#### **A. Définition :**

Le mélange est une opération qui intervient dans la fabrication de toutes les formes pharmaceutiques et ce terme désigne à la fois une opération et aussi son résultat. La finalité du mélange est d'obtenir une association homogène de constituants qui est indispensable pour assurer un dosage constant en principe actif dans chaque unité de prise.

#### **B. Mélange de poudres :**

Plusieurs facteurs entre en jeu :

- la ténuité des composants : Des particules de même dimension se mélangent mieux que des particules de taille différente. Il faudra donc effectuer une pulvérisation puis un tamisage.
- la densité : Les particules les plus lourdes auront tendance à glisser au fond du récipient.
- la proportion des composants : Les différents composants doivent être mélangés à partie égale et il faut procéder par étape en ajoutant une quantité égale à la précédente.

Cas particuliers :

- les produits de consistance molle : Ils sont divisés par trituration à l'aide des autres constituants solides ajoutés progressivement.

- Certains produits liquides proviennent d'un mélange de 2 solides qu'on appelle eutectiques. Il faudra alors utiliser des poudres absorbantes.
- Les produits difficilement miscibles : exemple : le camphre seul est impossible à pulvériser il faudra donc le dissoudre dans un solvant volatil comme l'alcool ou l'éther puis lorsque le solvant s'évaporerait le camphre deviendrait impalpable.

### C. Les dispersions :

On appelle dispersion le mélange d'un produit dans un liquide ou un gaz dans lequel il est insoluble.

On peut obtenir ainsi :

- **Une émulsion** : formée par un système de 2 phases liquides non miscibles dont l'une est finement divisée en gouttelettes dans l'autre.  
3 types : hydrophile ( L/H), lipophile ( H/L) ou multiphase (H/L/H)
- **Une suspension** : formée d'un système de deux phases constituées de fines particules solides dispersées dans un liquide appelé véhicule et dans lequel elles sont insolubles.
- **Une mousse** : qui résulte de la dispersion d'un volume important de gaz dans une préparation liquide.
- **Un aérosol** : qui résulte de la dispersion d'un solide ou d'un liquide dans un gaz.
- **Une solution micellaire ou colloïdale** : dans laquelle le solide n'est pas divisé à l'état moléculaire mais on retrouve plusieurs agrégats de molécules de dimension allant de 0,1 à 0,001  $\mu\text{m}$ .

### D. Le matériel utilisé :

#### 1. Le matériel utilisé en officine :

Le mélangeur le plus utilisé est le mortier classique ou de forme haute conique.

De nombreux appareils réalisent un mélange soit par l'agitation d'une cuve soit par brassage à l'intérieur d'une cuve fixe.

#### 2. Le matériel utilisé en industrie :

##### a. Les mélangeurs à cuves mobiles :

Ce sont des tambours mélangeurs de forme conique ou en V tournant autour d'un axe horizontal. La cuve en tournant sur elle-même va mélanger les différentes substances.

##### b. Les mélangeurs à cuves fixes :

Avec système d'agitation vertical :

- les mélangeurs planétaires à bras : le bras tourne à l'intérieur de la cuve et sur lui-même.
- les mélangeurs planétaires à vis hélicoïdale : constitués d'une cuve conique et d'une vis sans fin qui tourne le long de la paroi.

Avec système d'agitation horizontal :

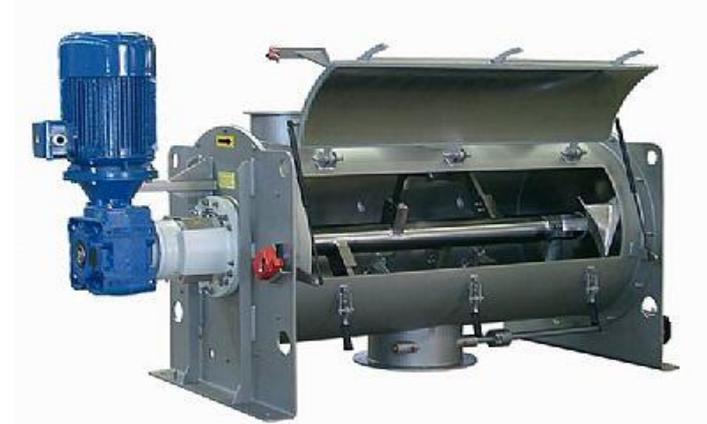
- les mélangeurs à ruban ou vis hélicoïdale : vis horizontale



- les mélangeurs à bras type pétrin : substances pâteuses



- les mélangeurs à socs : les bras sont en forme de socs de charrue.



## **E. Contrôle de l'homogénéité :**

### **1. A l'officine :**

Le contrôle est visuel, on va ajouter un colorant (type carmin) au moment du mélange. On tasse la poudre obtenue dans une boîte rigide et les parties de granulométrie différente vont se séparer.

### **2. Dans l'industrie :**

On va vérifier l'homogénéité du mélange en faisant 3 prélèvements d'échantillons à 3 niveaux de la poudre : en bas, en haut, à mi-hauteur. On va alors doser le principe actif dans chacun des 9 prélèvements. Pour obtenir la reproductibilité du procédé cette opération et les vérifications seront répétées 2 autres fois. On pourra également observer les autres caractéristiques du mélange à savoir : les caractères organoleptiques, la granulométrie et la densité. Le résultat sera considéré comme satisfaisant si les doses trouvées dans chaque échantillon se trouvent dans les limites préalablement établies.

## **F. Incompatibilité :**

### **1. Incompatibilités physiques :**

Elles se traduisent par des changements d'état comme pour les nébulisats qui captent l'humidité de l'air et qui deviennent pâteux comme pour le Chlorure de calcium qui est déliquescent c'est à dire qu'il se liquéfie au contact de l'air.

### **2. Incompatibilités chimiques :**

La glycérine triturée avec le permanganate de potassium peut exploser.

L'acide citrique associé au bicarbonate de sodium en préparation liquide donne un dégagement de gaz carbonique.

Le camphre associé au menthol donne un mélange eutectique (2 solides forment un liquide).

### **3. Incompatibilités pharmacologiques :**

Elles sont très rares mais parfois volontaires dans certaines formules. C'est le cas du sirop Pectosan et du sirop pectoral Auberlin qui associent dans la même formule un antitussif et un fluidifiant.

#### 4. Incompatibilités pharmaceutiques :

Elles sont également très rares : c'est le cas d'une forme galénique qui ne serait pas adaptée aux composants. Exemple : L'insuline qui n'est administrable que par voie parentérale car elle est détruite par les sucs digestifs.

### IV. LA DISTILLATION :

#### A. définition :

La distillation est une opération de séparation basée sur la différence de température d'évaporation (vaporisation) des constituants d'un mélange. On l'obtient en chauffant progressivement le mélange et en recueillant par condensation (refroidissement) des différentes fractions de ce mélange.

#### On obtient un distillat.

Lorsque ce distillat est de nature alcoolique, il est appelé **alcoolat**.

Lorsque ce distillat est de nature hydrique, il est appelé **hydrolat**.

#### B. Intérêt :

La distillation est un excellent procédé pour :

- **La purification de solvants** et en particulier de l'eau potable qui contient de nombreuses impuretés dissoutes ou non dissoutes.
- **La séparation des différents constituants d'un mélange** (d'une solution extractive par exemple) en fonction de la température de distillation du mélange : c'est la distillation fractionnée (extraction des huiles essentielles contenues dans une plante, préparation des eaux distillées aromatique).

#### C. Principe :

Le principe de la distillation est basé sur un double changement d'état physique de la matière : passage de l'état liquide à l'état gazeux par évaporation(ou vaporisation) provoqué par la chaleur, puis retour à l'état liquide de la phase gazeuse grâce à un refroidissement (condensation).

Le dispositif nécessite 2 parties reliées entre elles ; 1 enceinte chauffée pour vaporiser le liquide, et 1 partie dont la paroi est froide et permet la condensation de la vapeur formée.

#### D. Les différents appareils à distillation :

##### L'alambic

C'est le plus simple, le plus classique des appareils.



### V. LA STERILISATION :

#### A. Définition :

C'est une opération qui a pour but de détruire et/ou d'éliminer tous les micro-organismes présents sur un objet ou un produit.

- **La destruction peut être effectuée grâce à** : la chaleur, des agents chimiques, des rayonnements.
- **L'élimination grâce à** : la filtration stérilisante.

**La stérilisation pourra être obtenue par la combinaison de ces différentes méthodes.**

**Remarque :**

La destruction des micro-organismes sera plus ou moins facile selon la forme même du micro-organisme.

On observe chez la plupart des germes deux formes :

- La **forme végétative** : c'est la forme « active » du germe en plein développement. C'est la plus vulnérable,
- La **forme spore** : c'est la forme de « protection » du micro-organisme, celle qui lui permet d'atteindre des conditions plus favorables à son développement.

On estime (et on constate) que si l'on détruit la forme spore, toutes les formes végétatives seront-elles aussi détruites (l'inverse n'est pas vrai).

**C'est donc la forme spore qui servira de base de contrôle de stérilité ou d'efficacité d'une méthode de stérilisation.**

**B. Intérêt :**

Limiter les risques de contaminations bactériennes ou virales lors de l'administration de médicament ou de dispositifs médicaux :

- Préparations injectables, collyre, produits destinés à être appliqués sur certaines blessures et brûlures.
- Matériel utilisé lors des opérations chirurgicales.
- Matériels à injection : aiguilles, seringues, sondes.
- Fils à ligatures et objets de pansements.
- Tube de recueil de prélèvement.

Parfois, des locaux doivent être aussi stérilisés pour assumer par exemple, la préparation de médicaments stériles dans de bonnes conditions d'asepsie (absence de souillure microbiologique).

**C. Les différentes méthodes de stérilisation :**

**1. Les produits pouvant être stérilisés dans leur conditionnement définitif**

**a. Stérilisation par la chaleur**

➤ **Chaleur sèche**

On utilise des étuves ou des fours à air chaud type POUPINEL (le nom de l'inventeur).

Ils sont pourvus d'un indicateur ou d'un enregistreur de température.

Pour obtenir une destruction des germes, il faut avoir au minimum une température de 180°C pendant 30 minutes.

L'homogénéité de la température doit être assurée au sein de l'enceinte par un système de ventilation.

Cette méthode est réservée aux objets métalliques ou en verre (récipients, matériel chirurgicale)

➤ **Chaleur humide**

Cette méthode permet d'opérer à une température plus basse que précédemment et garantit une stérilisation plus sûre.

Le principe est de porter l'eau à l'ébullition à une température supérieure à 100°C grâce à des appareils qui permettent une augmentation de la pression. La destruction des germes est assurée en un temps plus court.

Cette méthode est réservée aux :

- Médicaments (dans leur conditionnement définitif ou étape intermédiaire avant le conditionnement),
- Matériels de conditionnement (avant remplissage),
- Matériel chirurgical non jetable (supportant des températures élevées).

**b. Stérilisation par les rayonnements**

Les rayonnements de courte longueur d'onde présentent un pouvoir microbicide plus ou moins marqué.

- **Les rayonnements ionisants Bêta et Gamma :**

Ils servent à stériliser le matériel chirurgical à usage unique et les articles de pansement et de suture. Il s'agit d'articles à usage unique c'est-à-dire dont le ré-emploi est interdit. La stérilisation doit être effectuée dans l'emballage étanche définitif.

- **Les rayonnements ultra—violet :**

Les rayons de courte longueur d'onde sont très efficaces en théorie, mais arrêtés facilement par le moindre obstacle et notamment le verre. Non pénétrants, ils ne sont donc utilisés que pour stériliser l'air des enceintes stériles ou maintenir une stérilité en surface (en complément d'autres procédés de stérilisation). Ils peuvent provoquer des accidents oculaires très graves.

**c. Stérilisation par antiseptique gazeux :**

Deux substances servent à stériliser le matériel et les enceintes stériles : le formaldéhyde et l'oxyde d'éthylène, mais leur emploi est limité par leur toxicité.

➤ **Le formaldéhyde (formol)**

Il nécessite une atmosphère très humide qui demande un temps de contact de plusieurs heures pour être efficace. Il doit être ensuite éliminé par ventilation avec de l'air stérile car il est irritant et toxique.

C'est un gaz peu pénétrant, donc uniquement un désinfectant de surface qui convient bien pour stériliser du matériel et des locaux (blocs opératoire).

➤ **L'oxyde d'éthylène**

Il est utilisé pour la stérilisation de matériel qui ne supporte pas l'AUTOCLAVE tels que certaines matières plastiques, des polyéthylènes ou certains caoutchoucs ainsi que d'autres matériaux comme les cotons ou les gazes.

Il présente d'avantages de pouvoir être utilisé pour des articles placés dans leur emballage définitif.

Son intérêt principal par rapport aux rayonnements est de pouvoir être employé dans les établissements pharmaceutiques et les hôpitaux (à l'écart des malades).

➤ **Acide per-acétique**

Utiliser pour la stérilisation de matériel en PVC, textiles et objets non métallique. Produit dangereux à la manipulation.

**2. Les produits ne pouvant pas être stérilisés dans leur conditionnement définitif**

Ils sont préparés dans des enceintes où règne une asepsie aussi rigoureuse que possible.

Ces enceintes sont de dimensions très diverses : vitrine, entourage d'une machine ou salle entière de fabrication.

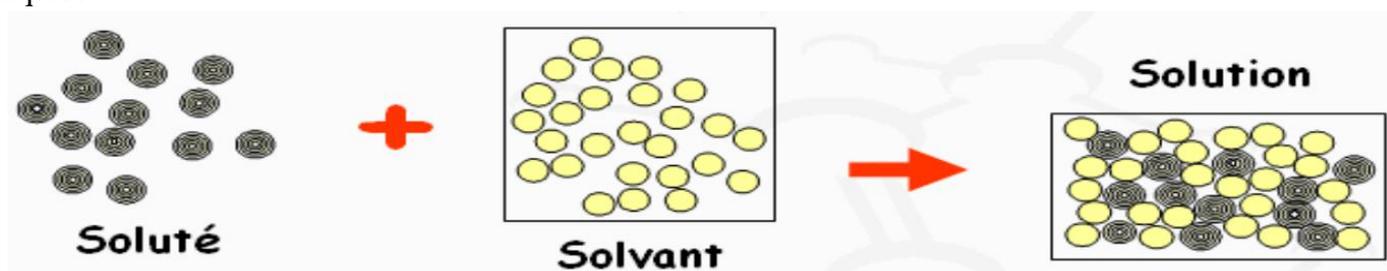
**a- Stérilisation par filtration**

Les produits stérilisés par filtration doivent être préparés dans des conditions aseptiques. Ce mode de stérilisation est applicable à tous les fluides : liquides et gaz, tout particulièrement, aux solutés qui ne supportent pas l'action de la chaleur.

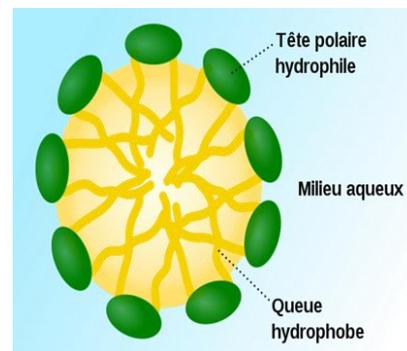
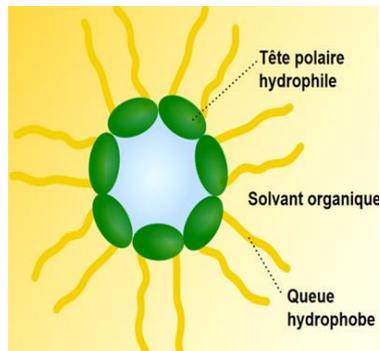
**VI. LA DISSOLUTION:**

**A. Définition :**

La dissolution est l'action de disperser à l'état moléculaire, une substance gazeuse, liquide ou solide dans un liquide.



- ❖ Le résultat de la dissolution est un liquide appelé solution.
- ❖ Le liquide dans lequel est disséminée la substance est le solvant.
- ❖ La substance dissoute est le soluté
- ▶ Solution vraie: particules < 2nm
- ▶ Solution colloïdale : micelles de dimension : 2 à 200 nm



### B. Intérêts de la dissolution :

- ▶ La forme solution permet de rendre les principes actifs rapidement disponibles pour l'organisme.
- ▶ Elle est utilisée pour toutes les voies d'administration, indispensable pour la voie intra artérielle.

La dissolution est obtenue par deux procédés différents suivant le principe actif:

- la dissolution **simple** ou complète ;
- la dissolution **extractive** ou partielle

### C. Dissolution simple / complète :

- ▶ Une dissolution est simple ou complète lorsque le solvant en proportion suffisante est capable de dissoudre entièrement la substance.
- ▶ Au final on a une seule phase liquide homogène.
- ▶ Une *dissolution simple* est une *dissolution* qui se fait sans résidu.
- ▶ Pour obtenir une *dissolution simple*, il faut que la substance dissoute soit en concentration inférieure à la **solubilité** maximale.

## 1. La solubilité

### *Le coefficient de solubilité :*

Nombre de parties de liquide, exprimées en volume, nécessaire pour dissoudre une partie de substance, exprimée en masse.

**Exp :** 1 gramme de chlorure de sodium se dissout dans 2,8 ml d'eau à 25°C et dans 2,6 ml d'eau à 100°C

- ▶ Signification des termes descriptifs de la solubilité: (parties en volume de solvants pour 1partie en poids de soluté)

|                          |               |
|--------------------------|---------------|
| -Très soluble:           | moins de 1    |
| -Facilement soluble:     | 1 à 10        |
| -Soluble:                | 10 à 30       |
| -Assez soluble:          | 30 à 100      |
| -Peu soluble:            | 100 à 1000    |
| -Très peu soluble:       | 1000 à 10000  |
| -Pratiquement insoluble: | plus de 10000 |

## 2. Les facteurs intervenant sur la solubilité :

- ✓ La constitution chimique :
- ✓ Le polymorphisme :
- ✓ Le pH :
- ✓ Les adjuvants :
- ✓ La température :

### a. La constitution chimique :

La solubilité d'une substance obéit à deux processus différents : l'ionisation et la polarité.

- ✓ Dans la solubilité par ionisation, la dissolution s'effectue par dissociation en ions, particules chargées électriquement.
- ✓ Dans la solubilité par polarité, la dissolution s'effectue par affinité entre groupements fonctionnels entre molécules du solvant et celles du corps à dissoudre.

### b. Le polymorphisme :

Un produit est plus soluble à l'état amorphe qu'à l'état cristallisé.

À une température donnée, c'est la forme cristalline la moins stable qui est la plus soluble.

### c. PH :

Le pH du milieu intervient dans la solubilité par ionisation.

**Exemple :** les amines organiques sont plus solubles en présence d'acide chlorhydrique dilué.

### d. Les adjuvants:

- ✓ Les substances ajoutées à un solvant peuvent modifier la solubilité de certains produits. Les uns favorisent la dissolution.

**Exemple :** le salicylate de sodium et le benzoate de sodium facilitent la dissolution de la caféine.

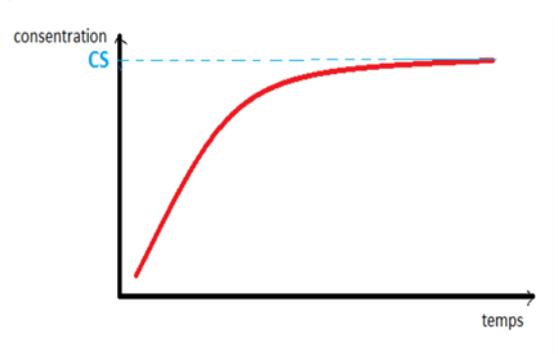
- ✓ D'autres conduisent au phénomène inverse.

**Exemple :** diminution de la solubilité de l'éther dans l'eau en présence de sucre.

### e. La température :

- ▶ La solubilité d'une substance dans un solvant peut varier avec la température.
- ▶ En général, la solubilité augmente avec la température sauf dans les cas suivants :
  - dissolution exothermique ;
  - gaz plus soluble à froid ;

## 3. Les facteurs intervenant dans la vitesse de dissolution :



- ◆ Température
- ◆ Division du solide
- ◆ La concentration du soluté dans le solvant

## 4. Procédés de dissolution :

- Par simple contact à froid ;
- Par trituration au mortier ;
- Par intermédiaire ;

- Par réaction chimique ;
- Par la chaleur ;
- Per Descensum .

### 5. Mode opératoire:

- ▶ vérifier le coefficient de solubilité
- ▶ pulvériser finement les corps à dissoudre afin que la surface de contact avec le solvant soit la plus grande possible.
- ▶ triturer le corps avec une quantité égale de solvant et la règle à observer est d'opérer la dissolution avec un minimum de solvant nécessaire pour obtenir la dissolution voulue.
- ▶ agiter fréquemment pour mettre le corps à dissoudre sans cesse en contact avec le solvant.
- ▶ On fera agir la chaleur si nécessaire et on filtrera pour obtenir une solution limpide.

#### a. A l'officine:



#### b. En industrie:

##### ❖ Cuves

Doit être adaptée à son emploi :

- Dimensions correcte
- Matériaux convenable
- Facilement nettoyable

##### ❖ Agitateur

- ▶ Correctement dimensionné.

▶ Choisie en fonction de :

- Produit:
- Type de cuve
- Type d'agitation
- Mode opératoire



**Agitateur à hélice**



**Agitateur magnétique**





**Agitateur à ultrason**

## D. Dissolution extractive :

### 1. Définition :

- ❖ La dissolution extractive s'effectue sur une substance incomplètement soluble dans le solvant utilisé. Les principes actifs extraits des drogues végétales sont souvent obtenus par cette méthode.
- ❖ Cette dissolution partielle laisse un résidu appelé marc.

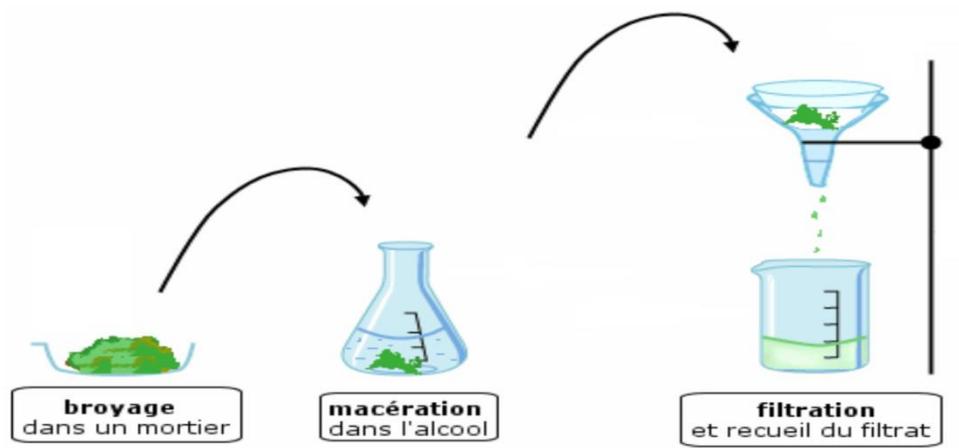
Pour la réaliser il faut respecter 4 conditions :

- ▶ L'extraction doit être **sélective** et le solvant doit dissoudre seulement les principes actifs et pas les substances inutiles.
- ▶ Elle doit être **rapide** pour diminuer le risque d'altération.
- ▶ Elle doit être **économique**, on doit utiliser le minimum de solvant.
- ▶ Le solvant doit respecter les principes actifs et il ne doit modifier ni leurs structures ni leurs propriétés.

### 2. Les procédés :

#### a. La macération :

- ▶ La substance dont on veut extraire le principe actif est mise en contact avec un solvant pendant un temps variable suivant la nature de la drogue et à température ambiante (30mn et 4h). On obtient un **macéré** et ce procédé est utilisé pour les principes actifs très solubles à froid ou altérables à la chaleur.



#### b. La digestion :

- ▶ La substance dont on veut extraire le principe actif est maintenue en contact avec le solvant à une température élevée mais inférieure à l'ébullition. On obtient un **digeste** et on utilise cette méthode

pour les principes actifs dont la dissolution à froid est très lente mais qui sont détruits à haute température (1 à 15h à 60°C)

- ▶ Exemple : Sirop de baume de tolu

### c. La décoction :

La substance dont on veut extraire le principe actif est maintenue en contact avec le solvant à l'ébullition pendant un temps déterminé (15 à 30 mn). On obtient un **décocté** et cette méthode s'applique aux drogues très compactes qui cèdent très difficilement leurs principes actifs.

### d. L'infusion :

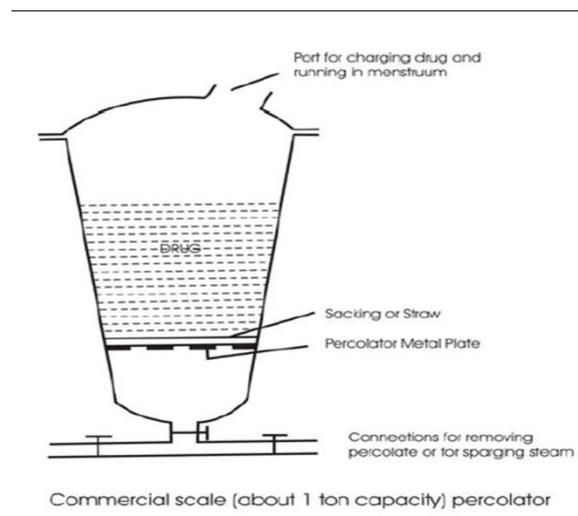
La substance dont on veut extraire le principe actif est recouvert de solvant bouillant et on maintient le tout à température ambiante pendant 10 à 20 minutes. On obtient un infusé et c'est un procédé simple et rapide qui permet une bonne extraction des principes actifs.

### e. La lixiviation ou percolation :

La substance dont on veut extraire le principe actif est tout d'abord pulvérisée puis placée dans un appareil appelé percolateur ou lixivateur, elle est ensuite traversée lentement par un solvant et à la sortie on obtient un percolât.

#### • Mode opératoire :

La percolation proprement dite consiste à laisser s'écouler le solvant chargé en principes actifs selon une vitesse précisée par la pharmacopée. Le solvant est régulièrement introduit à la partie supérieure de façon à compenser le prélèvement effectué. Il faut toujours maintenir une couche de 3 cm de solvant et la drogue se trouve ainsi au contact d'un solvant non saturé. On va continuer jusqu'à ce que le solvant sortant du percolateur soit pur. Pour cette raison la percolation est également appelée **méthode par épuisement de la drogue**.



### 3. Les avantages de cette méthode :

Elle respecte l'intégrité des principes actifs avec un bon rendement et comme le solvant se déplace continuellement par gravité la drogue est toujours en contact avec du solvant non saturé.

### 4. Les inconvénients de cette méthode :

On ne doit pas utiliser une poudre trop fine car elle colmaterait le filtre, ni une poudre trop grossière car le temps de passage serait allongé. C'est une méthode assez longue.

## **Chapitre IV : LES COMPRIMES**

Définition :

Historique:

Classification

Avantages et inconvénients des comprimés :

Excipients entrant dans la fabrication d'un comprimé :

Fabrication des comprimés :

Compression :

Contrôle des comprimés :

Les Comprimés spéciaux :

## **I. Définition :**

«Les comprimés sont des préparations solides. Ils contiennent chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs principes actifs et sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ».

Pharmacopée européenne.

Les comprimés sont destinés, dans la plupart des cas, à être absorbés tels quels par la voie orale. Néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau (comprimés dits effervescents, par exemple). D'autres doivent séjourner dans la bouche en vue d'y exercer une action locale ou de permettre l'absorption directe du médicament (comprimés sublinguaux). Certains comprimés peuvent être placés dans une autre cavité naturelle de l'organisme ou encore être introduits sous la peau (comprimés d'implantation).

## **II. Historique:**

Cette forme pharmaceutique est assez récente; C'est en 1843 que l'anglais Brockedon fit breveter la première presse à comprimés et ce n'est qu'en 1875 que les premières machines furent fabriquées aux USA par Remington. Elle a remplacée progressivement la forme pilule.

L'usage des comprimés n'a commencé à se généraliser qu'à la fin du siècle dernier. La première édition de la Pharmacopée qui en fait mention est celle de 1937. Actuellement environ la moitié des médicaments est administrée sous cette forme.

## **III. Classification:**

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

- Comprimés non enrobés ou comprimés nus.
- Comprimés enrobés.
- Comprimés spéciaux:
  - Comprimés effervescents.
  - Comprimés solubles.
  - Comprimés dispersibles.
  - Comprimés gastro - résistants.
  - Comprimés à libération modifiée.
  - Comprimés à utiliser dans la cavité buccale (sublinguale).

## **IV. Avantages et inconvénients des comprimés :**

### **Avantages:**

- Dosage précis par unité de prise
- Emploi facile, les comprimés sont d'un volume réduit et leur solidité suffisante pour subir les opérations conditionnement et le transport.
- Milieu sec et condensé, favorable à une bonne conservation.
- Fabrication industrielle à grande échelle, d'où prix de revient peu élevé.
- La saveur désagréable des principes actifs peut être masquée par enrobage.
- Contrôle de la libération du PA par enrobage.

## Inconvénients :

- Le comprimé constitue une forme concentrée, qui peut être nuisible pour la muqueuse digestive.
- Sa mise au point est délicate.
- Les principes actifs liquides ne peuvent être mis en comprimés.

## V. Excipients entrant dans la fabrication d'un comprimé :

### 1) Les diluants :

Ce sont des poudres inertes qui jouent un rôle de remplissage lorsque la quantité de principe actif est insuffisante pour faire un comprimé de taille convenable.

Ils sont choisis dans chaque cas particulier en fonction de leurs propriétés secondaires : solubilité ou non dans l'eau, pouvoir adsorbant ou absorbant, neutralité, acidité ou alcalinité, ...

Ils peuvent être extrêmement divers : sucres, amidons, sels minéraux, ...

### 2) Les liants :

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Ils permettent la formation d'une structure organisée qui favorise la cohésion des particules entre elles.

Leur présence permet de réduire la force de compression.

Ils sont utilisés soit à l'état sec, ou en solution aqueuse ou alcoolique.

En solution, les liants sont plus efficaces car mieux répartis dans la masse.

**Ex :** Méthylcellulose, carboxyméthylcellulose amidons, povidone, PEG...

### 3) Les lubrifiants :

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication des comprimés:

- Ils améliorent la fluidité du grain, donc le remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids : **Pouvoir glissant;**

- ils diminuent l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice: **Pouvoir anti-adhérent;**

- Ils réduisent les 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.**

- Ils donnent un aspect brillant et non poussiéreux aux comprimés;
- Ils sont utilisés à une concentration de 0,5 à 2% du grain et sont ajoutés juste avant la compression;
- En excès, ils réduisent la cohésion des comprimés;
- Propriétés hydrofuges;
- *Glissants:* silice, talc, acide stéarique....
- *Antiadhérants et antifrictions :* stéarate de magnésium, de zinc, de calcium....

### 4) Les désintégrants :

Leur rôle est d'augmenter la vitesse de désagrégation et de favoriser ainsi la dispersion du principe actif dans l'eau ou les sucs digestifs.

Ils sont incorporés au mélange avant la compression à la proportion de 0,5 à 5% .

Ce sont :

- soit des produits de solubilité différente du principe actif (produits cités comme diluants);
- soit des produits gonflant dans l'eau (carboxyméthylcellulose, amidons...)
- soit des mélanges effervescents.

### 5) Les excipients divers :

**Les mouillants:** ils permettent d'augmenter la vitesse de dissolution.

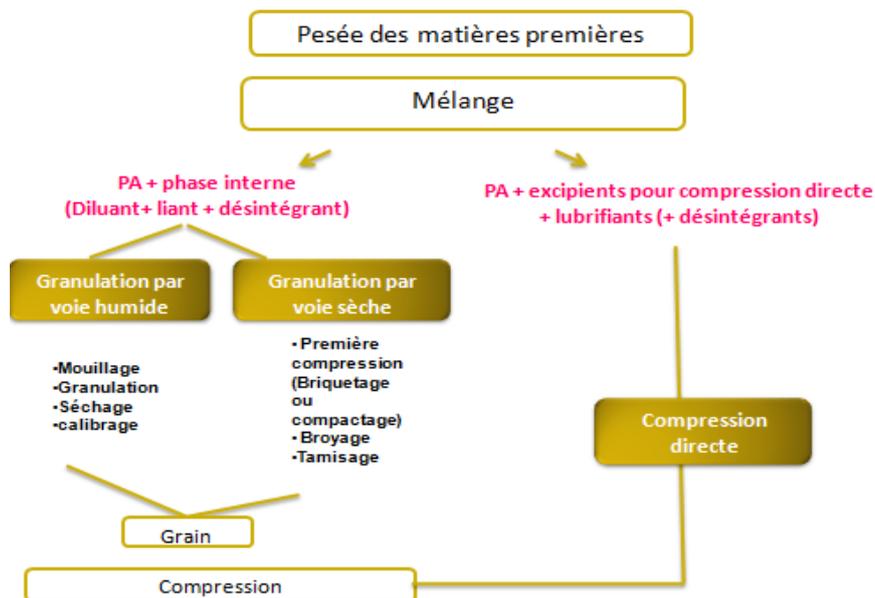
**Les édulcorants:** ils donnent une saveur sucrée à la préparation.

**Les colorants:** produit qui masque une couleur désagréable ou apporte une couleur.

**Les aromatisants:** produits qui apportent une saveur et une odeur agréables à la préparation.

**Les conservateurs:** produits qui préservent des altérations.

## VI. Fabrication des comprimés :



### 1) LA COMPRESSION DIRECTE :

La compression directe est le procédé par lequel les comprimés sont obtenus directement par compression du mélange de poudres : principe actif et excipients.

Peu de principes actifs peuvent donner des comprimés par compression directe, leur nature et leur proportion constituent une limite à cette technique qui ne peut être appliquée que si le pourcentage du principe actif est inférieur à 25%.

Les comprimés obtenus par compression directe sont essentiellement composés de diluants qui apportent au mélange à comprimer les propriétés physiques et mécaniques nécessaires à l'obtention de comprimés.

### 2) LA COMPRESSION APRES GRANULATION :

- La granulation est une opération qui consiste à transformer des particules solides en agglomérats plus ou moins résistants et poreux appelés granulés ou grains.

Les particules sont liées entre elles par utilisation d'un liant

- Modes de granulation :
  - Granulation par voie sèche ou compactage;
  - Granulation par voie humide;
  - Divers (frittage, extrusion-sphéronisation)

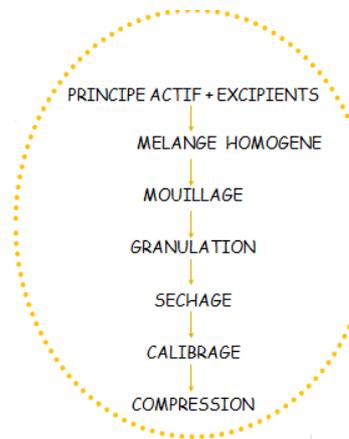
**BUT DE LA GRANULATION :**

- Modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité, ceci afin qu’il coule bien dans la matrice et qu’il y ait le moins d’air possible entre les particules;
- Meilleure conservation de l’homogénéité du mélange;
- Réduction des problèmes de poussière et de contamination croisée;
- Plus grande aptitude à la compression par une première densification;
- Porosité supérieure facilitant la dissolution;
- Reproductibilité des caractéristiques du grain.

**A. Granulation par voie humide :**

Étapes de la granulation par voie humide :

- Mélange
- Mouillage
- Granulation
- Séchage
- Calibrage
- Lubrification et compression



**a) Mouillage :**

Le mélange principe actif-excipients est additionné d’un liquide de mouillage dans le but d’obtenir une masse humide.

Les liquides de mouillage sont classés en :

- Solvants : eau, solutions hydroalcooliques,... on choisit un liquide qui ne dissout que légèrement la poudre pour ne pas obtenir après mouillage une pâte.
- liquides agglutinants : solutions de méthylcellulose, povidone polyvinylpyrrolidone,....

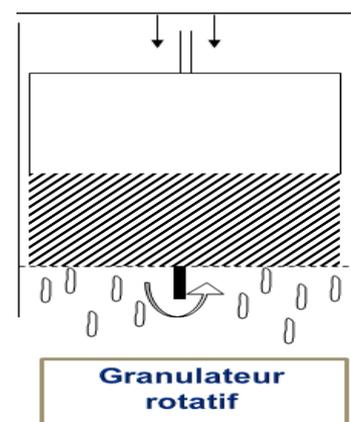
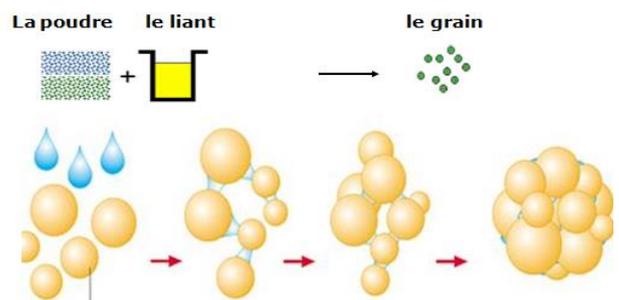
L’opération de mouillage est réalisée dans des mélangeurs malaxeurs.

**b) Granulation :**

La granulation est une opération qui consiste à faire passer la masse humide, grâce à une pression mécanique, à travers une surface perforée.

Deux types de granulateurs:

**FORMATION DU GRAIN EN GRANULATION HUMIDE**



- Granulateurs rotatifs: la surface perforée constitue soit la paroi cylindrique, soit la partie plane de l'extrémité d'un cylindre.
- Granulateurs oscillants : des barres métalliques, parallèles et animées d'un mouvement de va et vient obligent le mélange humide à passer à travers une grille semi cylindrique, ce qui permet d'obtenir des granulés plus courts et plus poreux que ceux obtenus avec un granulateur rotatif.

**c) Séchage :**

Le séchage est l'opération qui consiste à éliminer partiellement le solvant, généralement l'eau, contenu dans un granulé afin de l'amener à un taux d'humidité résiduelle compris entre 1 et 3 % convenant le mieux à l'opération de compression.

- Si l'humidité est trop faible (grain trop sec), les comprimés vont manquer de cohésion et la friabilité sera importante ;
- Si l'humidité est trop forte, il y aura collage du grain sur les poinçons.

**d) Calibrage :**

Le calibrage est une opération qui permet d'obtenir des grains de dimensions bien déterminées et de séparer les grains qui ont pu se coller entre eux au cours du séchage.

Le calibrage est réalisé à l'aide de tamis.

➤ **GRANULATION EN LIT D'AIR FLUIDISÉ :**

La granulation en lit d'air fluidisé permet à l'aide du même appareil de réaliser toutes les opérations de la granulation humide, à savoir:

- le mélange;
- le mouillage;
- la granulation;
- et le séchage.

Dans un système clos, ce qui évite toute contamination du produit et de l'environnement.

Le grain obtenu est homogène et reproductible.

Principe du fonctionnement d'un lit d'air fluidisé :

- Dans un premier temps, il y a passage de l'air, à travers un lit de poudres au repos sur un fond perforé;
- Sur la poudre en mouvement on pulvérise une solution liante, ce qui produit une agglomération des particules entre elles;
- Celles-ci sont ensuite séchées grâce au passage d'un courant d'air chaud.

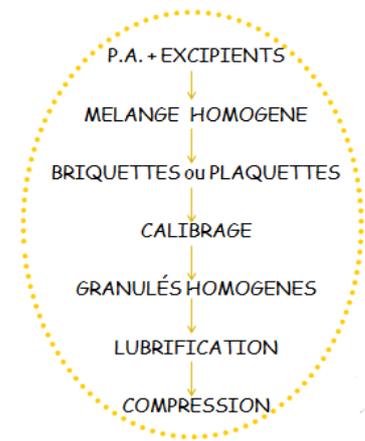


## **B. Granulation par voie sèche :**

La granulation par voie sèche peut se faire par Compression ou compactage.

Etapas de la granulation par voie sèche :

- Mélange
- Compactage ou briquetage
- Calibrage (granulés homogènes)
- Lubrification
- Compression



### **a) Granulation sèche par compression :**

On utilise des machines à comprimer alternatives très puissantes, capables de faire de gros comprimés très durs appelés « briquettes ».

### **b) Granulation sèche par compactage :**

Le compactage consiste à comprimer des poudres entre deux rouleaux cylindriques et parallèles tournant en sens inverse.

La poudre est amenée par une vis qui l'oblige à passer entre les deux cylindres qui la transforment en une plaque très dure.

Cette technique est appelée compactage. Le rendement est meilleur que la compression.

### **c) Broyage tamisage :**

Les briquettes ou plaques compactées nécessitent d'être calibrées pour avoir une distribution granulométrique uniforme.

Elles sont concassées dans des broyeurs classiques, et le grain obtenu est tamisé.

Quelle que soit la méthode, le grain obtenu doit être formé de particules de taille et de forme telles que le remplissage ultérieur de la chambre de compression se fasse aussi régulièrement que possible.

## **VII. Compression :**

La compression est une technologie qui consiste à transformer une poudre (compression directe), ou un grain (obtenu par granulation sèche ou humide) en comprimé par réduction du volume du lit de poudre.

Sous l'effet de la force de compression, il y a réduction du volume.

### **1) SYSTEMES UTILISÉS POUR LA COMPRESSION :**

On utilise pour la compression deux types de machines :

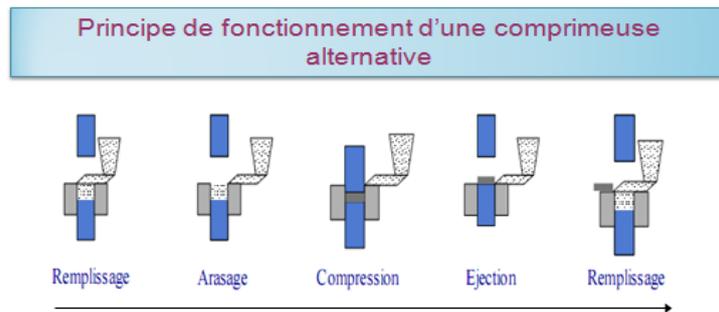
- machines à comprimer alternatives ;
- machines à comprimer rotatives.

#### **A. MACHINES A COMPRIMER ALTERNATIVES :**

Les machines alternatives sont mécaniquement construites sur le modèle du marteau-pilon.

L'ensemble de distribution de la poudre est mobile, ce qui est fixe, c'est l'ensemble poinçons-matrice.

Elles sont surtout utilisées en recherche et développement pour de petits lots de fabrication vu que leur rendement n'est pas très élevé.

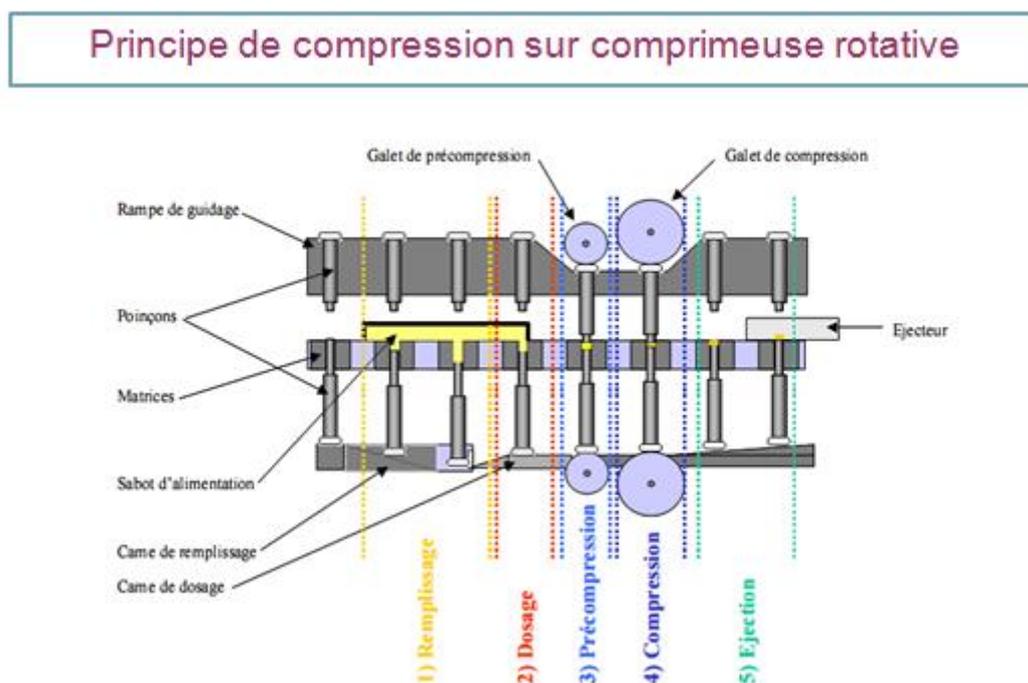


## **B. MACHINES A COMPRIMER ROTATIVES :**

Les compresseuses rotatives sont mécaniquement construites sur un modèle où la compression est plus douce puisqu'elle se fait aussi bien par le poinçon supérieur que par le poinçon inférieur.

Le système de distribution du grain, c'est-à-dire le sabot, est fixe. Ce qui est mobile, c'est l'ensemble matrices et jeux de poinçons qui se déplace horizontalement.

Leur cadence est beaucoup plus élevée que celle des compresseuses alternatives.



## **2) COMPORTEMENT DUNE POUDRE AU COURS DE LA COMPRESSION :**

Au cours de la compression, l'obtention d'un comprimé passe par plusieurs étapes :

- Lorsque les particules s'écoulent dans la matrice, les vibrations de la machine induisent une densification de la poudre;
- La descente du poinçon supérieur consolide le lit de poudre puis déforme les particules;
- Une pression suffisamment élevée provoque la cassure ou la fusion des particules pour aboutir à l'adhésion des grains entre eux.

## VIII. Contrôle des comprimés :

Les contrôles doivent être effectués sur :

- les matières premières: principe actif, excipients et articles de conditionnement;
- sur les phases intermédiaires de fabrication;
- sur les comprimés finis.

### 1) CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES :

En plus du contrôle de l'identité et de la pureté des principes actifs, des excipients et des articles de conditionnement, il est important pour les comprimés de vérifier que les propriétés physiques et mécaniques des matières premières (granulométrie, temps d'écoulement,...) répondent aux exigences fixées par la réglementation.

### 2) CONTRÔLE EN COURS DE FABRICATION :

#### • SUR LE GRAIN :

#### a- Homogénéité du mélange :

On vérifie l'homogénéité du mélange par dosage du principe actif sur une prise d'essai.

#### b- Humidité résiduelle

Le dosage de l'humidité résiduelle se fait grâce à des balances infrarouge, après granulation par voie humide.

Elle doit être comprise entre 1 et 3%:

#### • SUR LE COMPRIMÉ

#### a- Poids moyen :

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas en cours de fabrication, on fait des prélèvements périodiques de 10 comprimés directement sur la comprimeuse. On vérifie que leur poids moyen des ne varie pas et reste dans les limites fixées par la réglementation.

#### b- Dureté :

L'essai consiste à faire subir au comprimé une pression croissante jusqu'à écrasement à l'aide d'un **Duromètre** constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre qui est fixe.

En cours de fabrication cet essai permet de fixer la force exercée par les poinçons, si la dureté évolue en cours de compression, on règle la force exercée par les poinçons.

On note ensuite la force exprimée en Newton nécessaire pour briser un comprimé.

### 3) CONTRÔLE DES COMPRIMÉS FINIS :

Ces contrôles sont effectués sur un échantillon de comprimés finis, prélevés au hasard.

#### • UNIFORMITÉ DE MASSE :

L'essai consiste à peser individuellement 20 unités prélevées au hasard, et à déterminer la masse moyenne.

| Masse moyenne | e = Ecart limite en pourcentage de la masse moyenne |
|---------------|---|
| ≤ 80 mg       | 10%   |
| 80 < M < 250  | 7,5%  |
| ≥ 250 mg      | 5%  |

La masse individuelle de 2 au plus de 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage de e %.

Mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

- **UNIFORMITÉ DE TENEUR :**

Cet essai consiste à doser le principe actif sur 10 comprimés prélevés au hasard.

Les teneurs individuelles doivent se trouver dans les limites de **85 à 115 %** de la teneur moyenne.

- **TEMPS DE DÉSAGRÉGATION OU DÉLITEMENT :**

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger, en milieu liquide, sous agitation dans un temps prescrit.

Pour les formes à libération rapide, ce temps doit être inférieur à 15 minutes.

- **ESSAI DE DISSOLUTION :**

Cet essai est destiné à déterminer la vitesse de libération du principe actif à partir du comprimé. Il consiste à placer six comprimés au fond de récipients contenant un bain de dissolution maintenu à  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Ces appareils comportent un système de rotation (palette ou panier) tournant à une vitesse bien déterminée.

On calcule le pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps, et ainsi une courbe est tracée.

- **FRIABILITÉ :**

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés, c'est à dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de chocs mécaniques.

Les comprimés à tester sont placés dans un friabilimètre qui va leur faire subir des chutes et des frottements pendant 5 mn.

La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale.

La perte de masse doit être inférieure à 1%.

Elle doit donc 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.

## **IX. Les Comprimés spéciaux :**

➤ **Comprimés non enrobés** : plus simple et plus répandue.

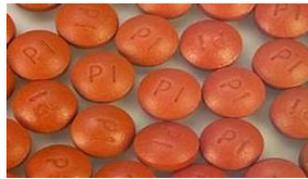
➤ **Comprimés effervescents** : renferment dans leur composition des produits acides et bicarbonate qui réagissent rapidement avec l'eau  $\text{\AA}$  libération de gaz carbonique. Dissolution rapide.



- **Comprimés solubles ou dispersibles** : comme les effervescents mais sans effervescence, enrobés ou non, facilement mis en solution ou en suspension dans l'eau avant absorption.



- **Comprimés enrobés** : recouvert d'une ou plusieurs couches constituant l'enrobage, lorsque l'enrobage est très mince : comprimé pelliculé. Avantages : déglutition facilitée, paroi lisse (pas de collage), protection des principes actifs avec l'humidité.



- **Comprimés gastorésistants** : destinés à résister aux sucs gastriques et à libérer leur principe actif dans l'intestin. Ils sont utilisés pour les principes actifs détruits par l'acidité gastrique.
- **Comprimés à libération modifiée** : enrobés ou non dont les excipients spéciaux et les procédés de fabrication particuliers permettent de modifier la vitesse ou le lieu de libération du principe actif.
- **Comprimé à libération prolongée (LP)** dont le principe actif est libéré durant un temps assez long. Cela réduit le nombre de prises journalières, ils ne doivent pas être écrasés.
- **Comprimés à utiliser dans la cavité buccale** : destinés à se dissoudre dans la bouche, 2 applications : comprimé à sucer avec action locale du principe actif, comprimé sublingual avec absorption de principe actif par la muqueuse buccale qui permet un effet général.