

Bibliothèque numérique

medic@

Bouvet, Maurice. La Fabrication industrielle des comprimés pharmaceutiques

Paris : J.-B. Baillière et fils, 1919.

Cote : [BIU Santé pharmacie : 35599]



Avec l'aimable autorisation de M. Bruno Bonnemain.. -
Exemplaire aimablement communiqué par M. André
Frogerais

Adresse permanente : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote?extfrogerais001>

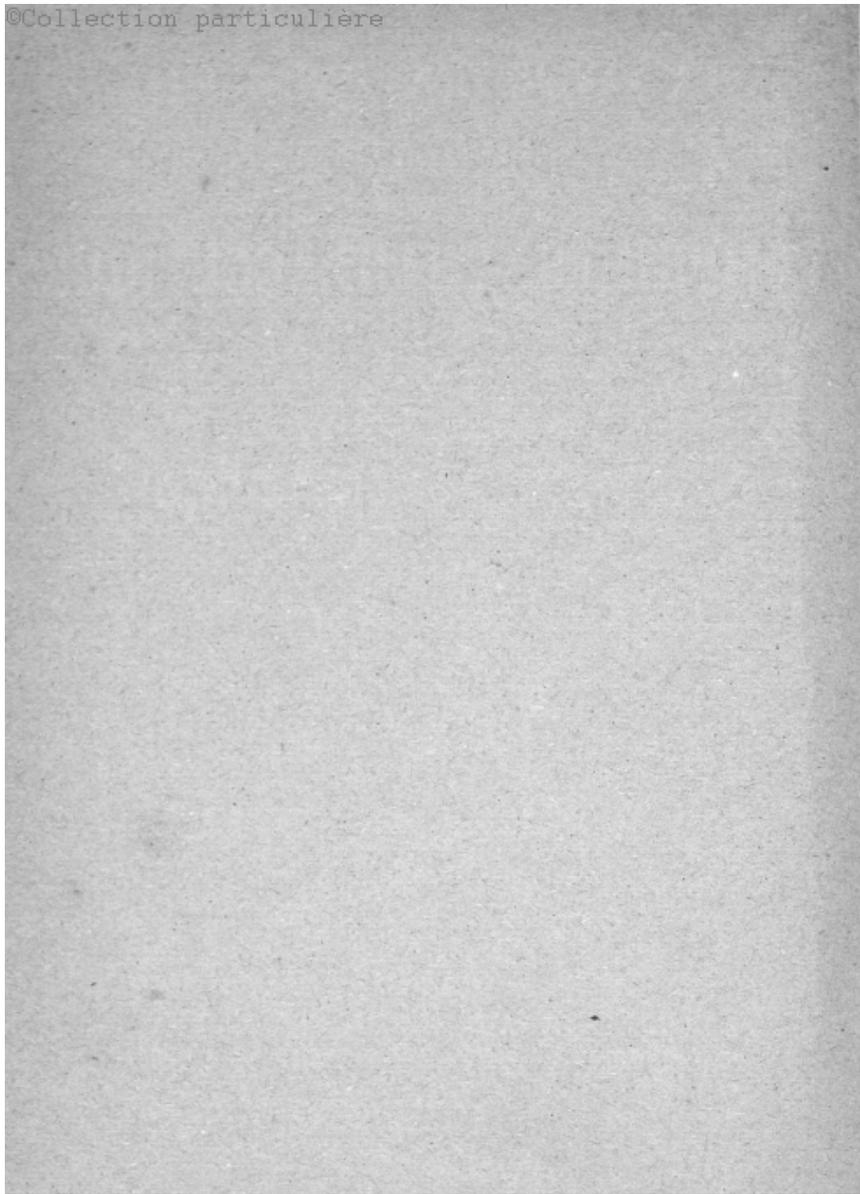
LA FABRICATION INDUSTRIELLE
DES
COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES

PAR
Maurice BOUVET
Docteur en Pharmacie. Licencié ès-sciences physiques
Médaille d'or de la Société de Pharmacie de Paris



PARIS
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
19, RUE HAUTEFEUILLE, PRÈS DU BOULEVARD SAINT-GERMAIN
1919





F-3211

~~700~~

20.E

LA FABRICATION INDUSTRIELLE
DES
COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES

Nouveaux éléments de Pharmacie , par ANDOUARD, professeur à l'École de médecine de Nantes. 7 ^e édition. 1910, 1 vol. gr. in-8 de 1300 p., avec 223 figures, cartonné	26 fr.
Aide-mémoire de Pharmacie , vade mecum du pharmacien à l'officine et au laboratoire, par E. FERRAND. 5 ^e édition. 1891, 1 vol. in-18 de 852 p., avec 168 figures, cartonné.....	8 fr.
Memento pharmaceutique . Médicaments usuels, analyses bactériologiques et chimiques, empoisonnements, renseignements pratiques, par A. CARTAZ. 1905, 1 vol. in-18 de 288 pages, cartonné....	4 fr.
Manuel de l'Etudiant en Pharmacie , par Ludovic JAMMES, pharmacien de 1 ^{re} classe. 1892-1905, 10 vol. in-18 de 300 p., illust. de fig., cart.	4 fr.
<i>Aide-mémoire d'Analyse chimique et de Toxicologie</i> . 1 vol. in-18, cartonné.....	4 fr.
<i>Aide-mémoire de Botanique</i> . 1 vol. in-18, cartonné.....	4 fr.
<i>Aide-mémoire de Chimie</i> . 1 vol. in-18, cartonné.....	4 fr.
<i>Aide-mémoire d'Essais et de Dosages</i> . 1 vol. in-18, cart.	4 fr.
<i>A de-mémoire d'Hydrologie et de Minéralogie</i> . 1 vol. in-18, cartonné.....	4 fr.
<i>Aide-mémoire de Matière médicale</i> . 1 vol. in-18, cartonné.....	4 fr.
<i>Aide-mémoire de Micrographie et de Zoologie</i> . 1 vol. in-18, cartonné.....	4 fr.
<i>Aide-mémoire de Pharmacie chimique</i> . 1 vol. in-18, cart.	4 fr.
<i>Aide-mémoire de Pharmacie galénique</i> . 1 vol. in-18, cart.	4 fr.
<i>Aide-mémoire de Physique</i> . 1 vol. in-18, cartonné.....	4 fr.
Aide-mémoire de l'Examen de validation de stage , par Léon FELTZ. 2 ^e édition. 1902, 1 vol. in-18 de 302 pages, cartonné.....	4 fr.
Traité de Matière médicale. Pharmacographie , par J. HÉRAIL, professeur à l'École de médecine d'Alger 2 ^e édition. 1912, 1 vol. gr. in-8 de 847 p., avec 488 figures.....	18 fr.
Aide-mémoire de Pharmacologie et de Matière médicale , par Paul LEFERT. 1918, 1 vol. in-18 de 288 pages, cartonné.....	4 fr.
Conférences de Pharmacie en concordance avec le nouveau codex. Validation de stage. Internat des Hôpitaux, des Asiles, des dispensaires , par Armand BATTEGAY, ancien interne en pharmacie des hôpitaux de Paris. 1910, 1 vol. gr. in-8 de 371 pages, avec 167 fig.	10 fr.
<i>L'ouvrage est publié en 5 fascicules, dont le prix est de 2 fr. chaque.</i>	
I. <i>Reconnaissance des médicaments</i> . 76 pages, 99 figures.....	2 fr.
II. <i>Pharmacie chimique</i> . 98 pages, 31 figures.....	2 fr.
III. <i>Pharmacie galénique</i> . 88 pages, avec figures.....	2 fr.
IV. <i>Analyses d'urines, de fèces, de lait</i> . 48 pages, 12 figures....	2 fr.
V. <i>Matière médicale</i> , 60 pages, 17 figures.....	2 fr.
Nouveau Formulaire magistral de Thérapeutique clinique et de Pharmacologie , par le Dr O. MARTIN, préface du professeur GRASSET. 6 ^e édition. 1919, 1 vol. in-18 de 1 000 p. sur papier mince, reliure souple.....	12 fr.
Formulaire des Médicaments nouveaux , par H. BOCQUILLON-LIMOUSIN, docteur en pharmacie. Préface par le Dr HUCHARD, médecin des hôpitaux. 30 ^e édition. 1919. 1 vol. in-18 de 320 pages, cart.	4 fr.
Formulaire des Spécialités pharmaceutiques pour 1914 par le Dr GARDETTE. Préface du Dr MANQUAT. 1914, 1 vol. in-18 de 430 pages, cart.	4 fr.
Guide pratique pour l'Essai des Médicaments chimiques , par P. GOUPIE et L. BROQUIN, pharmaciens de 1 ^{re} classe. 1905, 1 vol. in-8 de 60 pages, avec 28 figures.....	6 fr.
Les Produits Chimiques employés en Médecine composition chimique, fabrication industrielle, analyse et essai par E. TRILLAT. 1894, 1 vol. in-18 de 416 pages, avec 57 figures, cart.....	6 fr.

LA FABRICATION INDUSTRIELLE
DES
COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES

PAR

Maurice BOUVET

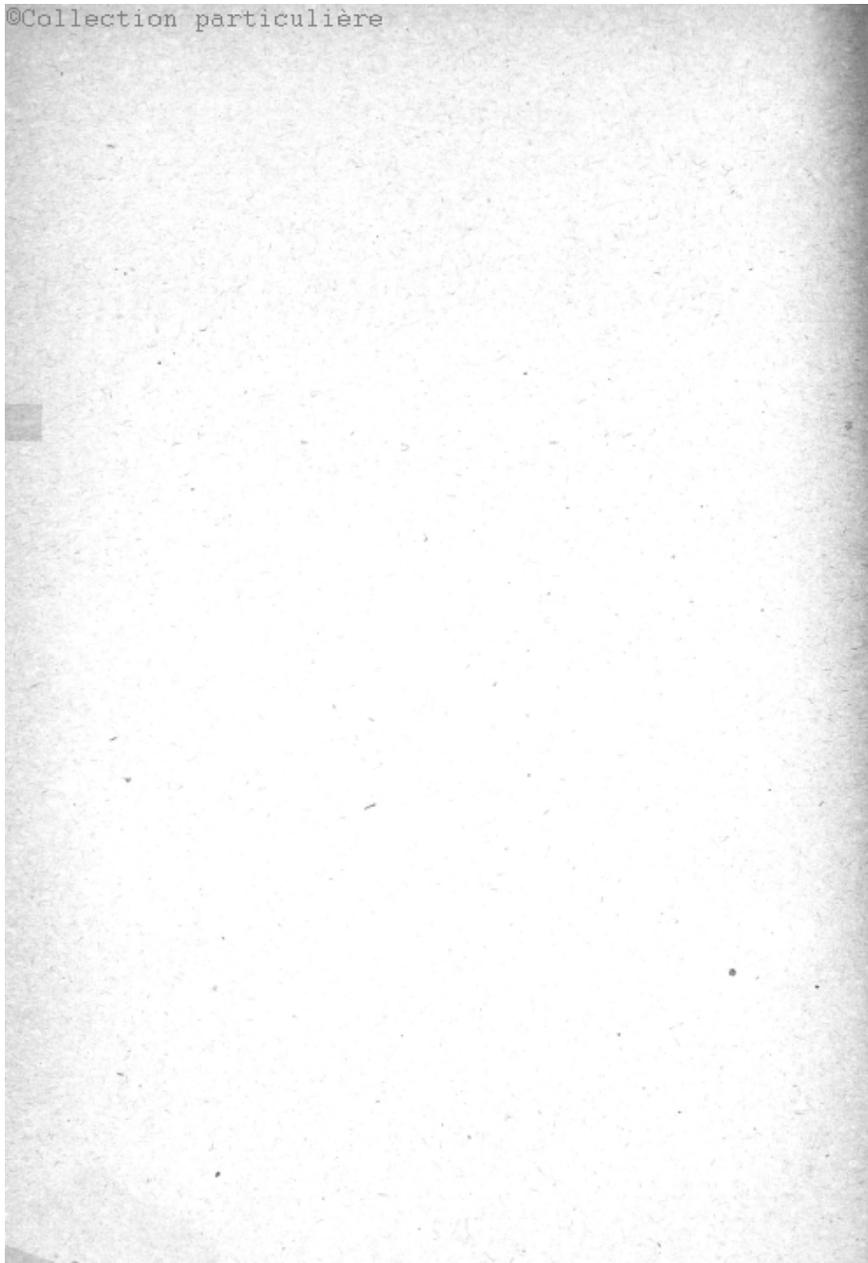
Docteur en Pharmacie. Licencié ès-sciences physiques
Médaille d'or de la Société de Pharmacie de Paris



PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
19, RUE HAUTEFEUILLE, PRÈS DU BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1919



PRÉFACE

I. **Le but de Brockedon.** — Il semble prouvé (1) que les Romains, par addition de gomme et à l'aide de poinçons spéciaux, savaient préparer sous une forme analogue à nos comprimés divers médicaments destinés au traitement des affections oculaires. Mais c'est l'anglais *Brockedon* (2) qui, le premier, a étudié sérieusement, au siècle dernier, cette importante forme pharmaceutique (3).

Comme suite à ses recherches, il a pris, le 8 décembre 1843, le brevet anglais n° 9977 sous le titre « *Shaping pills, lozenges and black lead by pressure in dies* », ce que nous pouvons traduire « Préparation des pilules, des pastilles et de la mine de plomb par pression entre des poinçons. » Il a envoyé dès 1844 au *Pharmaceutical Journal* (4) des « pilules comprimées » de bicarbonate de potasse.

Comme *Brockedon* l'a spécifié dans son brevet, il avait l'intention d'agglomérer les substances médicamenteuses prises sous forme de grains, poussière ou poudre, *sans addition de matière étrangère*. C'est encore l'idée que nous donne du comprimé

(1) J. Wood, *Tablet Manufacture*, 1906, p. 9.

(2) La maison *Brockedon* est aujourd'hui fusionnée avec *Burroughs Wellcome et C^{ie}*.

(3) Et non l'Allemand *Rosenthal*, comme l'indique M. Bruère dans sa thèse dont nous parlerons plus loin.

(4) *Pharmaceutical Journal*, 1844, 3, 554.

M. le pharmacien Principal *Masson* (1). « En principe, le comprimé représente une quantité déterminée d'une substance médicamenteuse, *quantité pure de tout mélange*, assez exactement dosée, réduite de volume et massée par la compression, sans excipient, ni intermédiaire et par conséquent sans augmentation de poids. »

II. L'évolution et la vogue des comprimés.

— Mais l'emploi de la forme *comprimé* a pris depuis *Brockedon* et plus spécialement aux Etats-Unis et en Angleterre un développement rapide que n'ont connu ni les capsules, ni les granulés de formes diverses. En France, *Fédit* (2) a préconisé son emploi, mais, pour de multiples causes, le succès fut très faible et le Codex de 1908 ignore cette nouveauté. Depuis 1910 et surtout depuis la guerre ce succès s'est beaucoup accentué.

On présente aujourd'hui en comprimés la plupart des produits solides, chimiques, pharmaceutiques et alimentaires; on met en comprimés les extraits, les essences, le charbon, le chlorate de potasse, le thé, le cacao, le sulfate de quinine, etc.

En même temps le nombre des formes pharmaceutiques préparées par compression a augmenté : aujourd'hui on comprime les pilules, les tablettes, les trochisques (3).

(1) *Archives de Méd. et de Pharm. militaires*, 1901, p. 1.

(2) PANNETIER, *Centre médical*, 1^{er} août 1897.

(3) Voir *British Pharm. Codex*, p. 1412.

Pour arriver à agglomérer et comprimer des corps plus ou moins rebelles, il a fallu sortir de la définition limitée de *Brockedon*, ajouter souvent au principe actif un liant ou un lubrifiant quelquefois les deux, parfois aussi un désintégrant ou un diluant, selon des règles que nous étudierons plus loin. La fabrication des comprimés est devenue une industrie complexe qui, pour chaque produit ou chaque mélange, demande de multiples essais et des études sérieuses ; peu de produits se préparent et se conservent aussi facilement que les comprimés de chlorate de potasse, et l'expérimentation est à la base de toute fabrication sérieuse. « En aucune branche de la pharmacie, a dit *Wolcock*, l'expérience n'est aussi essentielle. »

III. Les raisons de cette vogue. — Il faut les chercher peut-être un peu dans l'attrait de la nouveauté, dans la propreté qui préside à leur préparation, mais aussi dans la précision du dosage, la rapidité de leur préparation, leur bonne conservation et surtout leur volume réduit (1), d'où transport économique et facile.

Les vins médicamenteux, les teintures, les extraits fluides coûtent cher à emballer et transporter ; les sirops fermentent, les flacons qui les contiennent cassent, en détériorant des caisses entières de produits coûteux. Le petit tube de comprimés, par con-

(1) VALEUR, Rapport sur l'expos. de Turin, 1911, groupe XVIII, B. Classe 421.

tre, arrive partout intact et à bon compte; il triomphe dans la guerre actuelle où la question transport est primordiale, dans les paniers réglementaires du service de santé (comprimés d'iode, de chlorure de sodium, de sulfate de quinine, etc.) comme dans la musette du soldat (comprimés rafraîchissants, comprimés pour la purification de l'eau, etc.).

Nous trouvons superflue toute discussion nouvelle sur le bien et le mal fondé de cette vogue croissante (1). Personne d'ailleurs n'a discuté la légitimité de la vieille forme pilulaire que les comprimés tendent surtout à détrôner. Nous plaçant uniquement sur le terrain commercial, nous prétendons qu'il est indispensable pour nos confrères exportateurs de connaître à fond cette industrie nouvelle dont nos concurrents sur le marché mondial ont merveilleusement su tirer partie. N'oublions pas aussi l'invasion de nos officines, avant la guerre, par les comprimés d'aspirine, de véronal, etc., de provenance germanique et préparons-nous à remplacer ces produits *qui plaisaient au public*.

IV. Le rôle des comprimés dans l'évolution de la pharmacie chimique moderne. — Nous dirons plus loin combien l'incorporation dans les formules de comprimés de médicaments volatils comme le formol, ou huileux comme le santalol constitue à notre avis un non sens.

(1) Voir à ce sujet : PANNETIER, *Centre médical*, 1897, 1^{er} août. — FRANÇOIS, *Journ. Ph. et Chimie*, t. I, 1916, p. 344. — VOIRY, *Journ. Ph. et Chimie*, t. II, 1916, p. 177.

Les recherches chimiques modernes ont permis, dans la plupart des cas, de tourner les difficultés en « coupant les ailes » des corps volatils et en préparant des dérivés solides des corps huileux. L'arsenal thérapeutique, grâce aux composés stables ainsi obtenus, n'est pas privé de l'emploi de ces médicaments actifs, sous une forme particulièrement commode.

Nous citerons comme exemples :

1° L'eau *oxygénée*, qui peut être fixée sous forme stable par combinaison avec l'urée. Un composé de ce genre l'*hypérol* (1) de Tanatar CO (NH²)₂, H²O² renferme environ 35 o/o d'eau oxygénée.

2° Le *formol*, antiseptique excellent qu'il est facile de fixer sous forme solide en le traitant par l'ammoniaque (préparation de l'*urotropine*), ou en le faisant agir sur le saccharose ou le lactose (2). Pour l'obtenir sous forme de poudres insolubles, genre trioxyméthylène, mais moins riches en principe actif, il suffit de le fixer sur un corps inerte comme la gélatine (*glutol*), la dextrine (*dextroforme*), etc.

3° Les *phénols et corps voisins*.

a) *Phénol*. Les comprimés de phénol pur fondent à 42°,5, ce qui les rend inutilisables pour l'exportation dans les pays tropicaux.

(1) *Journal der russischen physikalisch. chemischen Gesellschaft*, Odessa, 1908, vol. 40, p. 376.

(2) HEIDUSCHKA et ZIRKEL, *Arch. Pharm.*, 1906, p. 456. Tablettes de Formamint, *Journ. Ph. et Chimie*, 1, 1910, p. 256 et *Bull. Soc. Chim.*, extraits 1918, p. 220.

Pour augmenter la température de fusion, on peut, soit combiner le phénol à son dérivé potassique (1), soit préparer l'éther diphényloxylique (2) ($\text{CO}^2\text{C}^6\text{H}_5$)² fondant à 122°-124° et se désagrégeant dans l'eau en donnant 68 o/o de phénol et 32 o/o d'acide oxalique.

L'action du formol sur le phénol donne un composé insoluble jaune clair qui peut être employé pour l'usage interne (3).

b) *Crésols*. — L'éther oxalique du m. crésol est vendu sous le nom de *krésostérite* (4) et le composé double potassique du p. crésol sous le nom de *paralysol* (5).

c) *Créosote*. — Traitée par le formol, elle donne une poudre jaune verdâtre, insoluble dans l'eau et peu toxique, spécialisée sous les noms de *créosoforme* (6) et de *pneumine*.

d) *Goudron*. — Il donne dans les mêmes conditions une poudre connue sous le nom de *pittylène* (7).

4° Le *santalol*. *Overlach* (8), en traitant le santalol par l'acide allophanique, a obtenu un éther spécialisé depuis sous le nom d'*allosan* : il se pré-

(1) SEEL, *Journ. Ph. Chimie*, II, 1907, p. 274.

(2) Produit vendu sous le nom de *Phénostal* Ann. de Merck., 1908, p. 205, 1909, p. 317.

(3) *Ph. Z g.*, 1906, p. 592; Produit spécialisé sous le nom de *Phényforme*.

(4) *Bull. Sciences Pharm.*, 1914, p. 45.

(5) BOUQUILLON LIMOUSIN, Méd. Nouveaux, 1914, p. 237.

(6) DORVAULT, p. 590, édition 1910, et *Pharm. Journ.*, 1901, n° 1634, p. 472.

(7) *Journal Pharmacie et Chimie*, II, 1906, p. 67.

(8) *Apo'h. Zeitung*, 1908, p. 549.

sente sous forme d'une poudre blanche, insipide, qui donne de beaux comprimés quand on l'additionne de son poids d'amidon.

5° *Lichthyol*, traité par le formol, donne aussi un composé solide connu sous le nom d'*ichtoforme*.

V. Notre but. — En France, un seul travail sérieux est paru sur les comprimés ; c'est l'excellente thèse de Doctorat en Pharmacie de notre confrère. *Bruère* (1) : la partie industrielle y est seulement esquissée. Nous la traiterons ici plus spécialement en donnant notre opinion sur les idées des auteurs étrangers et en y ajoutant le résultat de plusieurs centaines d'essais personnels.

La présente étude constitue la première partie du sujet ; elle comporte l'étude des principes généraux de la fabrication industrielle des comprimés.

Dans une deuxième partie, nous ferons pour chaque produit pharmaceutique important employé sous cette forme, une monographie aussi complète que possible, donnant tous les documents utiles pour une fabrication soignée, par exemple : la solubilité dans les différents solvants, l'action de l'air et de la chaleur, les incompatibilités, enfin une étude sur les différentes formules proposées en France et à l'étranger.

Ces notes n'ont pas la prétention de codifier la fabrication des comprimés ; la question est trop

(1) BRUÈRE, Sur l'utilisation, en pharmacie et en chimie analytique, des comprimés de substances médicamenteuses et chimiques. Paris, 1908, in-8°.

neuve, trop peu de publications scientifiques ont paru sur ce sujet, pour qu'il soit possible de donner mieux qu'un timide essai sur cette vaste et épineuse question.

DIVISION DU SUJET

PREMIÈRE PARTIE. — *Préparation du granulé à comprimer.*

Chapitre I. — Produits existant dans le commerce en cristaux plus ou moins volumineux.

Chapitre II. — Produits ou mélanges se comprimant après préparation d'un granulé.

1° Etablissement de la formule.

2° Préparation du granulé. Machines.

3° Dessiccation du granulé. Matériel.

DEUXIÈME PARTIE. — *Compression.*

Chapitre I. — Les lubrifiants.

Chapitre II. — Les machines.

Chapitre III. — La technique de la compression.

TROISIÈME PARTIE. — *Triage et conservation.*

Nous donnerons, pour terminer les caractères distinctifs des comprimés et des formes pharmaceutiques voisines.

LA FABRICATION INDUSTRIELLE
DES
COMPRIMÉS PHARMACEUTIQUES

PREMIÈRE PARTIE
PRÉPARATION DU GRANULÉ

CHAPITRE PREMIER

PRODUITS EXISTANT DANS LE COMMERCE EN
CRISTAUX PLUS OU MOINS VOLUMINEUX

Parmi les produits que l'industrie chimique livre actuellement sous forme de grains ou de petits cristaux faciles à briser, nous citerons, le chlorhydrate d'ammoniaque; le chlorate, le chlorure, l'iodure, le bromure et le permanganate de potassium; le chlorure, le bicarbonate, le sulfate et le perborate de sodium, le lactate de chaux, le salol, l'urotropine, la phénacétine, l'antipyrine, etc..

Mais tous ces corps ne s'agglutinent pas aussi facilement que le chlorate de potassium ou l'urotropine. Nous les diviserons en 3 classes.

1° Produits s'agglutinant sans addition. —

Type : le bromure de potassium. Il suffit pour ces corps de briser avec un morceau de bois les cristaux trop volumineux en les passant sur un tamis n° 18 ou 20 ; ensuite faire sécher à l'étuve et comprimer. (La dessiccation, utile pour le bromure de potassium, est superflue pour le chlorate de potasse). Si le produit contient trop de petits cristaux, il est indiqué de dépoudrer sur tamis n° 70 ; la poudre fine obtenue est ensuite granulée par la technique que nous indiquerons plus loin.

2° Produits nécessitant l'addition d'un lubrifiant. — Type : l'antipyrine. Le lubrifiant, pour l'antipyrine comme pour le lactate de chaux (1), facilite la compression et évite des accidents de machine.

Exemple : *Comprimés d'antipyrine* (2).

Antipyrine crist. passant au tamis 20.....	32 ^{gr} 40
Talc purifié (3).....	0 ^{gr} 65

En 100 comprimés.

3° Produits nécessitant l'addition de plusieurs excipients, etc. — Type : le salol. Les cristaux de ces corps ne se « lient » pas ou insuffisamment, quelle que soit la pression employée. Il faut les pulvériser, y ajouter un agglutinant ou un diluant, souvent même les deux : ils rentrent alors dans la catégorie des produits que nous étudierons dans le prochain chapitre (4).

(1) CHAMBERLAIN, *Pharm. Journal*, 1913, 2, p. 135.

(2) British Pharm. Codex, p. 1382.

(3) Nous nous étendrons plus longuement par la suite sur cette question des lubrifiants.

(4) Par exemple les comprimés de salol du Brit. Pharm. Codex, p. 1391 ont pour formule :

Salol pulv.....	32 ^{gr} 40
Sucre raffiné.....	3 24
Fécule sèche.....	2 59
Talc purifié.....	0.65
Eau.....	Q. S.

En 100 comprimés.

Cas des mélanges. — Nous traiterons rapidement cette question longuement exposée par M. *Bruère* (1). En mélangeant des produits cristallisés, on ne saurait obtenir des mélanges très homogènes. Par exemple, en comprimant directement le mélange :

Chlorate de potasse (tamis 20).....	0 ^g 30
Chlorhydrate de cocaïne.....	4 millig.

il est difficile de garantir une répartition parfaite de la cocaïne.

Nous conseillons de pulvériser tous les cristaux, bien mélanger et granuler suivant les règles qui seront indiquées plus loin.

N. B. — Les comprimés obtenus avec les sels granulés du commerce sont beaucoup moins solubles que les cristaux employés, surtout quand ils ont été fortement comprimés.

Nous donnons ci-dessous le temps nécessaire pour la dissolution, sans agitation, dans 100^{cm} d'eau à 15°, de quelques comprimés d'un usage courant et de compression moyenne.

Iodure de potassium, 0 gr. 25....	4 minutes.
— 1 gr.	5 —
Chlorate de potassium, 0 gr. 30. ..	5 heures 40.
Urotropine, 0 gr. 50....	65 minutes.

La faible solubilité du chlorate de potassium sous cette forme est d'ailleurs très utile pour son emploi comme gargarisme sec. Pour les autres corps destinés à la préparation de dissolutions, la solubilité peut être augmentée très sérieusement par l'agitation.

Cette diminution de la solubilité est due à l'agglutination des petits cristaux ; les masses cristallines plus volumineuses ainsi obtenues sont moins solubles, comme l'ont montré les travaux d'*Ostwald* sur le chlorure de plomb et l'azotate de baryum (2).

(1) Thèse p. 42.

(2) WÜRZ, 2^e suppt., p. 515.

CHAPITRE II

PRODUITS OU MÉLANGES SE COMPRIMANT
APRÈS PRÉPARATION D'UN GRANULÉ1° *Etablissement de la formule.*

Nous diviserons ce chapitre en 6 parties :

- a) choix du principe actif ;
- b) choix du diluant ;
- c) choix de l'absorbant ;
- d) choix de l'agglutinant ;
- e) choix du colorant ;
- f) choix du désintégrant.

I. — **Choix du principe actif.**

PRINCIPE ACTIF UNIQUE. — Eviter le plus possible :

1° Les corps *efflorescents*, tels que le sulfate de soude cristallisé qui perd à l'air sec toute son eau de cristallisation.

2° Les corps *déliquescents*, comme l'iodure de sodium, le chlorure de calcium, la pipérazine.

3° Les corps *qui explosent*, par trituration ou par percussion, comme les sels organiques d'argent.

4° Les *essences et corps huileux*. Nous considérons comme un non sens la mise en comprimés de l'essence de santal, de l'apiol, de la créosote, etc. Quel que soit l'artifice employé (nous en décrirons plus loin), il y a perte notable de principe actif pendant la granulation et la dessiccation. Il faut employer pour ces médicaments la capsule de gélatine par pression ou au trempé et n'utiliser les essences dans les comprimés que comme parfum ou comme lubrifiant.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 17

5° Les corps *volatils*. En plus des essences, nous citons, le camphre, le menthol, l'acide benzoïque.

6° Les corps *s'altérant à la lumière* comme la santonine.

CAS DES ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES. — Dans les mélanges complexes, il faudra de plus éviter :

1° **Les incompatibilités médicamenteuses.**

— Les Encyclopédistes avaient déjà signalé l'écueil en ces termes (1).

« L'usage général d'employer dans le traitement des maladies des remèdes presque toujours composés est sans contredit un des principaux obstacles aux progrès de cette partie de la médecine qui s'occupe de la vertu des médicaments. Il ne serait pourtant pas sage de vouloir les abandonner absolument pour n'employer que des formes simples puisque l'observation est favorable à beaucoup de ces remèdes composés et que nous ne savons pas assez comment leurs différents ingrédients se modifient entre eux, pour oser prononcer qu'une certaine drogue simple pouvait produire le même effet médicinal qu'une certaine composition. »

Nous n'insisterons pas davantage sur ce sujet qui relève du domaine médical (2).

2° **Les incompatibilités chimiques.** — Elles peuvent déterminer :

a) **Une mauvaise conservation** des comprimés (3). Dans cette catégorie, il existe des incompatibilités très faciles à constater et connues de tous les pharmaciens. Dès que le mélange des produits est effectué, on obtient soit des liquides comme partrituration du salol avec l'uréthane, le chloral, le thymol, la phénacétine, le cam-

(1) Dict. de l'Encyclopédie, 1765, t. III, p. 768.

(2) Voir Dr CHAPPELLE, Les Associations médicamenteuses *Semaine Médicale*, 8 février, 1911.

(3) Voir notre article « La conservation des comprimés » *Bull. Sc. Ph.*, mars-avril 1917.

phre droit, le bromure de camphre (1), etc., soit des mélanges pâteux comme lors de la trituration de ce même salol avec le menthol, le pyrogallol, etc.

Mais certaines altérations ne peuvent être constatées que par des essais nombreux, patients et prolongés.

Ex.: le mélange à parties égales de pyramidon et d'aspirine fait au mortier se conserve bien à l'air pendant plusieurs semaines : à l'étuve au bout du même temps il commence à s'humidifier et présente une légère odeur acétique. Conservé pendant 5 ans au laboratoire dans un tube fermé, il nous a donné un liquide jaune visqueux possédant une forte odeur acétique.

Comme il faudra, le plus souvent, mouiller, puis sécher à 40 ou 45°, il est facile d'imaginer les multiples ennuis qui peuvent résulter des mélanges complexes de médicaments. Deux médicaments importants, l'aspirine et l'urotropine ont causé, à ce sujet, de multiples déboires ; le premier est incompatible avec le bicarbonate de soude (2), le salicylate de soude (3), l'urotropine (4), etc., le second donne des mélanges pâteux avec la plupart des acides et corps acides, l'acide tartrique (5), l'acide borique (5), le phosphate acide de soude (6), la crème de tartre soluble (5), l'acide salicylique et avec le benzoate de lithine, le benzoate de soude, le salol, le salicylate de soude (7), etc.

b) **Des explosions** pendant la trituration ou lors de la compression.

(1) CAILLE, *Comptes Rendus* 1909, 148, p. 1450. — Form. Loiret, p. 136. BELLUCCI, *Bull. Soc. Chim.* (extraits), 1913, p. 54.

(2) ROUSSEAU, *Journ. Pharm. et Chim.*, 1902, I, p. 451.

(3) *Journ. Ph. et Chimie*, 1912, I, p. 369.

(4) Mais pas avec le sulfate de quinine et le bromhydrate, du moins à sec. *Pharm. Journal*, 1916, I, p. 27.

(5) Exp. personnelles, *Bull. Sciences Pharm.*, mars-avril 1913, pour l'acide tartrique.

(6) RITCHIE, *Journ. Ph. et Chimie*, 1912, t. II, p. 510.

(7) GUYOT, *Bull. Soc. Ph. Bordeaux*, 1914, p. 60.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 19

Ex : les mélanges du chlorate de potassium au tanin et au chloral, du nitrate d'argent aux corps réducteurs, du permanganate aux hypophosphites, etc.

c) **Des dégagements gazeux**, par exemple, le mélange

Perborate de soude	5
Sulfate de soude sec.....	2,5
Trioxyméthylène.....	2,5

absorbe facilement l'humidité ambiante attirée par le sel anhydre : le perborate réagit alors sur le trioxyméthylène avec abondant dégagement de formol (1). (Dans un essai fait sur 1 kilogr., le dégagement gazeux a été soudain et très violent).

Nous verrons qu'en employant des précautions spéciales, on peut utiliser le dégagement de CO_2 ou d'oxygène pour faciliter la désintégration des comprimés.

d) **Des intoxications** Nous citerons le mélange calomel et magnésie qui donne de l'oxyde jaune toxique.

e) **Des colorations spéciales.** Le mélange alun et antipyrine, par exemple se colore assez rapidement en jaune au contact de l'air.

3° Les incompatibilités électrolytiques. —

Nous classons dans cette catégorie, peu étudiée encore, les incompatibilités dues à l'addition à un antiseptique d'un sel de même acide qui, d'après *Maillard* (2), diminue le nombre des ions actifs libres et par suite atténue le pouvoir bactéricide du mélange dissous. Exemple : l'addition de sulfate de soude au sulfate de cuivre, de chlorure de sodium au sublimé (3).

(1) Avec vraisemblablement oxydation partielle du formol, comme dans l'action du peroxyde de sodium sur la paraformaldéhyde, signalée par VANINO, *Journ. Pharm. et Chim.*, 1903, t. 1, p. 337.

(2) *Bull. Soc. Chim.*, 1899, p. 21 et *Journ. Ph. et Chim.*, 1906, t. II, pp. 412-450.

(3) Voir les chiffres cités par MAILLARD d'après PAUL et KRÖNIC

Nous avons trouvé dans le mélange complexe que constitue la *Pierre Divine* du Codex une vérification probable de cette théorie. En effet, ayant préparé plusieurs milliers de flacons de collyres à la Pierre Divine (formule du Codex), nous avons pu constater, après un mois, que la plupart des flacons contenaient d'abondantes cultures de *Penicillium glaucum* (1). Le pouvoir antiseptique du sulfate de cuivre, placé l'un des premiers sur le tableau de *Miquel*, est certainement diminué par l'alun (sulfate complexe) qui l'accompagne dans la Pierre Divine.

Il y aura lieu de tenir compte de ces incompatibilités dans l'établissement des formules de comprimés antiseptiques.

II. — Choix du diluant.

Nous appellerons *diluants* les produits, ordinairement inertes et peu coûteux, ajoutés au principe actif pour obtenir un comprimé d'un poids donné. Par exemple, il faudra diluer l'acide arsénieux pour obtenir un comprimé de fabrication et de manipulation commodes.

Acide arsénieux.....	1 gr.
Gomme arabique.....	2 —
Lactose.....	97 —

En 1000 comprimés à 0 gr. 10 contenant 1 milligramme d'acide arsénieux.

Les diluants, sauf dans les comprimés employés comme gargarismes secs, doivent faciliter la dissolution ou la désintégration des comprimés. Nous signalerons donc occasionnellement, ceux qui remplissent le mieux ce but, nous réservant d'étudier dans un paragraphe spé-

Par contre MARTINDALE (Extra Pharmacopœia, t. II, p. 199) prétend que l'addition d'un chlorure alcalin au sublimé ne modifie pas de façon notable son pouvoir antiseptique.

(1) Déterminé par notre éminent confrère SARTORY que nous remercions ici de sa complaisance.

cial les corps uniquement employés comme *désintégrants*.

Le diluant peut être :

- 1° UN CORPS SOLUBLE OU UN MÉLANGE DE CORPS SOLUBLES ;
- 2° UN CORPS INSOLUBLE OU UN MÉLANGE DE CORPS INSOLUBLES ;
- 3° UN MÉLANGE DE CORPS SOLUBLES ET INSOLUBLES.

1° **Diluants solubles.** — Les diluants peuvent soit se dissoudre sans modifier la solubilité du principe actif, soit modifier cette solubilité. Dans la première catégorie, nous citerons.

a) **Le saccharose.** — Très indiqué par son prix modique et sa grande solubilité, mais cependant rarement employé seul à cause de l'obstacle sérieux qu'il apporte à la compression : il est utilisé surtout dans les comprimés destinés à remplacer les tablettes de notre pharmacopée et donne également de bons résultats avec les résines (galbanum, myrrhe, etc.).

Ex. : *Comprimés de paraformaldéhyde avec menthol (1).*

	gr.
Paraformaldéhyde pulv.....	0,97
Menthol.....	0,26
Acide tartrique.....	0,97
Sucre raffiné.....	94
Emulsion de beurre de cacao (avec gomme arabique).....	Q. S.

En 100 comprimés.

b) **Le lactose.** — Excellent diluant, de compression beaucoup plus facile que le saccharose, coûte malheureusement beaucoup plus cher et est moins soluble. Indiqué plus spécialement pour diluer les substances hygroscopiques, les extraits et pour la préparation des comprimés hypodermiques.

Exemples : *Comprimés de pepsine (2).*

Pepsine pulv.....	16 gr. 20
Sucre de lait pulv.....	15 gr. 23

(1) British Pharm. Codex, p. 1387.

(2) British Pharm. Codex, p. 1388.

Solution étherée de beurre de cacao...	5 cc. 40
Alcool à 80°.....	Q. S.

Pour 100 comprimés.

Comprimés d'aconitine crist. (Bruère).

Poudre d'aconitine officinale à 1/100.....	10 gr.
Lactose	90 —

Pour 1000 comprimés de 0 gr. 10.

c) **Les chlorures solubles.** — Chlorures de sodium, de potassium, chlorhydrate d'ammoniaque.

Exemple : *Comprimés de chlorhydrate de morphine* (Bruère).

Chlorhydrate de morphine.....	10 gr.
Chlorure de sodium pur.....	40 —

Pour 1000 comprimés à 0 gr. 05, dosés à 0 gr. 01.

d) **Les sels anhydres.** — Comme le sulfate de soude et le carbonate de soude secs : au contact de l'eau, ces deux sels récupèrent leur eau de cristallisation et augmentent ainsi la facilité de désintégration du comprimé.

e) **La dextrine ou féculé soluble.** — Rarement complètement soluble, elle possède souvent une odeur et une couleur (1) ennuyeuses. Elle a été recommandée par *Martindale* (2) et par *May* (3) qui emploie des doses de 40 à 50 p. 100 avec les sels basiques de bismuth, le salol, etc.

Exemple : *Comprimé d'aspirine à 0 gr. 50.*

Aspirine.....	0,50
Dextrine blanche.....	0,15

Elle ne nous a pas donné les excellents résultats annoncés.

f) **La gélatine.** — Conseillée par *Dunning* (4), elle

(1) La dextrine jaune serait complètement soluble dans l'eau. Révision du Codex, *Union Pharm.* 1911, p. 350.

(2) *Extra Pharmacopœia*, p. 660.

(3) *Journ. of Ph. Am.*, 1915, p. 197.

(4) *Proc. med. pharm. ass.*, 1905, p. 78.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 23

ne constitue aucun progrès sur les diluants énumérés ci-dessus.

CHOIX. — Le mélange à *parties égales de lactose et de saccharose* donne les meilleurs résultats dans la plupart des cas et est recommandable comme prix, facilité de compression et solubilité.

Exemple : *Comprimés antiacides.*

Carbonate de chaux.....	gr.
Carbonate de magnésie.....	100
Bicarbonate de soude.....	80
Lactose.....	100
Saccharose.....	100
Gomme arabique.....	10
Talc.....	10

En 500 comprimés de 1 gramme.

Dans la deuxième catégorie, nous citerons comme diluants augmentant la solubilité du principe actif :

g) **Les chlorures alcalins.** — Ajoutés au sublimé dans les formules de comprimés, ils forment, lors de la dissolution dans l'eau, des sels doubles beaucoup plus solubles que le bichlorure mercurique (1) ; de plus ils agissent un peu comme lubrifiants et facilitent la compression.

Exemple : *Comprimés de sublimé moyens* (2).

Sublimé.....	gr.
Chlorure de sodium (3).....	14,19
Violet de méthyle.....	0,13

En 100 comprimés.

(1) SCHILLINGER, *Union Pharm.*, 1887, p. 198. — FOOTE et LÉVY, *Am. Ch. Journ.*, XXXV, n° 3, p. 236. — BRÜERK, *loc. cit.* — LINHART, *Bull. Soc. Chim.*, 1916. (Travaux Etrangers), p. 603.

(2) *British Pharm. Codex*, p. 1354.

(3) Employer du chlorure de sodium pur, surtout bien exempt de chlorure de magnésium qui attire fortement l'humidité ambiante et amène l'altération rapide des comprimés.

MM. Vincent et Gaillard (1) ont montré récemment le rôle important du chlorure de sodium dans la diffusion et la dissolution du chlore actif contenu dans les comprimés d'hypochlorite de chaux de formule :

Hypochlorite de chaux.....	gr.
Chlorure de sodium pur.....	0,015
	0,08

En vingt minutes presque tout le chlore actif est dissous dans l'eau tandis qu'il faudrait plusieurs heures sans chlorure de sodium.

h) **Liodure de potassium.** — Il est employé dans les comprimés d'iode de l'armée (2) qui contiennent par comprimé 0 gr. 83 d'iode métalloïdique et q. s. d'iodure de potassium pour un poids total de 1 gramme, avec une tolérance de $\frac{1}{10}$ en plus (3). L'iodure augmente considérablement la vitesse de dissolution de l'iode dans l'alcool.

i) **Le benzoate de soude.** — Il est employé dans les comprimés de caféine pour injections hypodermiques (Bruère) :

Caféine.....	gr.
Benzoate de soude.....	250
	295

Pour 2000 comprimés.

2° **Diluants insolubles.** — Parmi les plus employés, nous citerons :

a) **Les amidons** et parmi eux : l'*amidon de riz*.
Exemple : *Comprimés d'aspirine à 0 gr. 50* (4).

Aspirine.....	gr.
Amidon de riz.....	0,50
	0,10

Pour un comprimé. Granuler à l'alcool à 70°.

(1) *Union Pharm.*, 1915, p. 211.

(2) G. PELLERIN, *Union Pharm.*, 1913, p. 307.

(3) *Formul. Hôp. milit.*, 1917, p. 98.

(4) ENGLER, *Pharm. Post.*, 3 février 1911.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 25

La féculé, préférée par Blaschnek (1).

Exemple : *Comprimés d'aspirine* (2).

Aspirine.....	gr. 32,40
Gomme arabique pulvérisée.....	1,94
Féculé de pomme de terre desséchée.....	3,89
Talc pulv.....	0,78
Alcool à 45°.....	Q. S.

Pour 100 comprimés.

L'*arrow-root*, plus spécialement l'*arrow-root* du Queensland, très employé en Angleterre et aux Etats-Unis.

Exemple : *Comprimés d'aspirine à 0 gr. 50.*

Aspirine.....	gr. 100
ajouter 12 grs 5 du mélange.	
Arrow-root.....	100
Talc purifié.....	25

Granuler à l'alcool. En 200 comprimés.

Ces trois produits donnent d'excellents résultats. On pourra, soit les ajouter à la masse avant la granulation (3), soit les ajouter sous forme d'empois au moment de cette granulation, soit, enfin, les mélanger au granulé sec au moment de la compression. En combinant les deux premières façons d'opérer, on obtient d'excellents résultats à condition de bien sécher le granulé avant la compression. La troisième technique donne un granulé contenant trop de poudre, d'où irrégularité dans le poids des comprimés. On pourra l'employer cependant quand il suffira de 5 p. 100 d'amidon pour obtenir le résultat désiré. Bien dessécher l'amidon à l'étuve pour lui faire perdre la plus grande partie de son eau d'interposition.

(1) *Pharm. Post.*, 1909, 42, p. 169.

(2) *British Pharm. Codex*, p. 1381.

(3) MOSLEY (*Pharm. Journ.*, 1911, p. 6), conseille cette façon d'opérer, les grains d'amidon étant ainsi incorporés à la masse, d'où désintégration plus complète.

b) *Les poudres végétales* peu actives, comme la *poudre de réglisse*, produit bon marché, d'un goût agréable mais qui ne facilite pas la compression : la *poudre de guimauve*, le *cacao*, etc.

c) *Les poudres minérales* inertes, à employer surtout dans les comprimés destinés à l'usage externe; nous citerons comme exemple le *kaolin*, qui sous sa forme purifiée (*Bolus alba*), peut même être administré à l'intérieur à hautes doses.

d) *La poudre de lait* dégraissée. Excellent diluant, à employer plus spécialement dans les comprimés alimentaires.

CHOIX. — Parmi les diluants insolubles, l'arrow-root du Queensland et l'amidon de riz sont les deux produits les plus recommandables.

3° **Diluants mixtes.** — Il est facile d'imaginer de multiples combinaisons de diluants solubles et de diluants insolubles, mélanges d'amidon et de sucre, de poudre de réglisse et de sucre, etc. Nos préférences vont aux mélanges d'un amidon et de lactose qui donnent d'excellents résultats, nous en donnerons deux exemples :

Comprimés de protoiodure de mercure (1).

	gr.
Protoiodure de mercure	25
Lactose	45
Amidon	20
Talc	10

Pour 1000 comprimés à 0 gr. 10.

Comprimés de phénolphtaléine composée (2).

	gr.
Phénolphtaléine	6,48
Extrait de belladone verte	0,065
Sulfate de strychnine	0,013

(1) Formulaire des Hôp. milit., édit. 1909, p. 84.

(2) Brit. Pharm. Codex, p. 1389.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 27

Amidon	0,648
Sucre de lait.....	1,944
Emulsion de beurre de cacao.....	Q. S.

Pour 100 comprimés.

III. — Choix de l'absorbant.

Il est parfois indispensable, pour absorber les essences, l'eau des extraits, fixer aussi certains principes volatils comme le formol, d'employer des corps spéciaux que nous désignerons sous le nom d'*absorbants*.

1° **Les essences.** — Nous avons dit déjà qu'il était peu indiqué de faire entrer en proportion notable des essences dans la formule des comprimés, mais qu'une petite quantité pouvait rendre des services comme parfum ou comme lubrifiant.

En cas d'absolue nécessité, il sera possible cependant d'en incorporer des quantités notables, en employant :

a) **Le kieselgühr ou terre d'infusoires** dont les propriétés absorbantes sont utilisées dans la préparation de la dynamite.

Nous avons pu, en employant un produit sélectionné dans la masse des produits commerciaux, obtenir des comprimés pour bains se conservant bien et renfermant plus de 15 p. 100 d'essences (thym, verveine, etc.).

La coloration rouge des produits commerciaux, coloration due à la présence de dérivés du fer peut gêner ; pour les blanchir, il suffit d'éliminer ce fer (1).

Le kieselgühr, en plus de son pouvoir absorbant plus élevé, a, sur la magnésie et le carbonate de magnésie, l'avantage de ne pas posséder de propriétés thérapeutiques.

b) **Les amidons**, surtout indiqués pour les faibles quantités d'essence.

(1) Voir CHAPLET et H. ROUSSET, Le blanchiment, p. 164.

c) *Le carbonate de magnésie*, dont la puissance comme absorbant des produits volatils a été récemment encore signalée par *Maranne* (1).

d) *La magnésie*.

e) *La poudre de réglisse*.

f) *Le sucre de lait*.

g) *Le phosphate tricalcique*, etc.

Les essences peuvent être incorporées de plusieurs façons à la masse du comprimé.

1° Elles peuvent être fixées sur l'absorbant choisi, ce corps mélangé aux autres constituants, puis le tout granulé et séché. Il y aura, dans ce cas, perte sérieuse par volatilisation pendant la dessiccation, même s'il est possible de faire cette opération à l'air libre, sans étuvage.

2° Elles peuvent être dissoutes dans un solvant très volatil, l'éther par exemple: la solution éthérée est pulvérisée sur le produit granulé et séché, quelques heures avant la compression. Cette technique est très recommandable.

3° Cette solution éthérée peut être versée sur les comprimés terminés. Une goutte sur chaque comprimé par exemple. C'est là un travail pénible et trop compliqué pour une opération industrielle. Il est possible de verser cette solution sur les comprimés placés dans une turbine en marche; la distribution de l'essence dans ces conditions est forcément défectueuse, car irrégulière.

4° Enfin, dans certains cas, il est possible de tremper les comprimés terminés dans l'essence: laisser sécher ensuite.

Pour aromatiser les comprimés effervescents (comprimés pour boissons, comprimés pour bains), il est indispensable d'employer exclusivement des *essences anhydres*, obtenues par un séjour prolongé sur le chlorure de calcium fondu ou le sulfate de soude sec.

(1) *Union Pharm.*, 1914, p. 517.

2° **Les extraits mous.** — Les comprimés renfermant de trop grandes quantités d'extrait (plus de 70 0/0) se conservent difficilement; ils se ramollissent et se déforment pendant les chaleurs de l'été; ils moisissent rapidement à l'humidité.

L'emploi des extraits secs n'est pas de grande utilité; mieux vaut préparer directement avec l'extrait mou une poudre dosée de bonne conservation. Pour préparer cette poudre, il suffit de dissoudre l'extrait dans le plus petit volume possible d'eau ou d'alcool, de triturer avec 1 fois 1/2 ou 2 fois son poids d'un absorbant, puis granuler et sécher.

Comme absorbants, nous citerons :

a) **Les amidons** : amidon de blé, de riz, d'arrow-root (1), etc.

Exemple : *Comprimés d'extrait d'opium* à 0^{gr},05 (2).

Extrait d'opium.....	50 gr.
Amidon.....	Q. S.

Pour 1.000 comprimés : poids = 0^{gr},125.

Les amidons constituent les meilleurs absorbants des extraits; de plus ils facilitent la compression et la désintégration des comprimés.

b) **Les poudres végétales**, réglisse, guimauve, seules ou mélangées, comme le préconise *Dunnett* (3).

c) **La dextrine.**

d) **Le lactose**, bon absorbant, à employer seul quand il y a peu d'extrait et pour les comprimés solubles; mélanger à l'amidon dans les autres cas.

Exemple : *Comprimés d'extrait de douce amère* (4).

Extrait de douce amère.....	10 gr.
Amidon de riz.....	7 —
Sucre de lait.....	3 —

(1) Conseillé par THOMPSON, *Pharm. Journ.*, 3 mars 1906, p. 263.

(2) Formulaire des Hôp. militaires, édit. 1909, p. 84.

(3) *Chem. and Drug*, 1911, 78, 206.

(4) *Pharm. Post.*, 3 fév. 1912.

3° **Les extraits fluides et teintures.** — Pour les incorporer dans les comprimés, évaporer au bain-marie en présence d'amidon ou de lactose ; pour les extraits fluides, il faut éviter les *extraits glycéринés*, la glycérine ne séchant pas à l'étuve.

4° **Substances volatiles diverses.** — Formol, etc.

Nous avons vu comment il est possible de fixer le formol par le lactose ou le saccharose.

Exemple : *Comprimés de formaldéhyde* (1).

Solution de formaldéhyde	3 cc.
Saccharate de soude.....	0 gr. 03
Sucre de lait	32 gr. 40
Acide citrique.....	1 gr. 94
Gomme arabique.....	9 gr. 72
Essence de citron.....	0 gr. 60
Sucre.....	51 gr. 84
Ether et alcool.....	Q. S.

pour dissoudre l'essence qu'on vaporise sur le produit séché après granulation par l'alcool.

En 100 comprimés.

Pour le chloroforme, *Dowzard* (2), a montré que le meilleur absorbant était la poudre de réglisse.

5° **Médicaments divers.** — Nous citerons pour terminer l'*anhydride borique* conseillé par *Leitze* (3) comme facilitant la conservation de l'acide phénique (0^{gr},25 d'anhydride pour 1 gramme de phénol) et le *mélange cacao et sucre* indiqué par le *British Pharmaceutical Codex* (4) pour les comprimés de trinitrine.

Solution de trinitrine à 1 0/0.....	6,48
Cacao.....	6,48
Sucre raffiné	16,85
Gomme arabique, pulv.....	2,50
Emulsion de beurre de cacao.....	Q. S.

En 100 comprimés.

(1) *British Pharm Codex*, p. 1385.

(2) *Am. Journ. Pharm.*, nov. 1908, p. 511.

(3) *Pharm. Centralhalle*, 1899, p. 134.

(4) P. 1387.

IV. — Choix de l'agglutinant.

Les particules de certaines substances élastiques comme le charbon, l'agar-agar, la phénacétine, etc., ne peuvent s'agglomérer solidement entre elles, quelle que soit la pression qui s'exerce sur elles.

Pour comprimer ces corps, il est indispensable de les additionner d'une *agglutinant* et de les granuler pour permettre aux différentes particules de se lier solidement en donnant un granulé ferme et régulier : ce granulé est facilement distribué par le sabot de la machine et, après la compression, les grains sont intimement soudés les uns aux autres.

La proportion de l'agglutinant doit varier avec la destination du comprimé ; il en faut le minimum dans les comprimés destinés à se dissoudre ou à se délayer rapidement dans l'eau et beaucoup plus dans ceux destinés à remplacer les tablettes du Codex.

Parmi les agglutinants les plus employés, nous citons :

a) **Le saccharose**, tout indiqué par son bon marché : on peut l'employer en poudre (10 ou 20 p. cent dans le mélange avant la granulation), ou à l'état de sirop employé pour mouiller la poudre à granuler. Souvent, on combine les deux techniques.

Exemple : *Comprimés de carbonate de chaux sucré.*

Carbonate de chaux.....	50
Saccharose.....	50

granuler par addition d'eau : ajouter 2 grammes de talc. Pour 100 comprimés.

b) **Le lactose**, qui s'emploie comme le saccharose.

c) **Le glucose**, conseillé par *Rodwell* (1), et très em-

(1) *Pharm. Journ.*, 1903, t. II, p. 826.

ployé en Angleterre: il possède un grand pouvoir adhésif et cependant nous ne sommes pas partisan de son emploi. En effet le glucose pur, solide, est trop coûteux pour être d'un emploi journalier, facile et rémunérateur; quant au glucose pâteux, sa teneur en glucose réel est variable, ce qui peut entraîner des erreurs de dosage; de plus, c'est un produit souvent impur, pouvant contenir de l'arsenic (1) ou de l'anhydride sulfureux (2).

Exemple : *Comprimés d'acétanilide composée* (3).

	gr.
Acétanilide.....	12,96
Caféine.....	3,24
Bicarbonate de soude.....	6,48
Glucose pulv.....	1,62
Emulsion de beurre de cacao.....	Q. S.

En 100 comprimés.

d) *La gomme adragante* est un agglutinant très énergique; elle lie particulièrement bien les poudres végétales, propriété connue depuis longtemps. *Lémery* écrit dans sa pharmacopée (4). « L'eau de roses seule n'est pas capable de bien corporifier les poudres, elle les lie mal et les trochisques deviennent en séchant trop friables: pour remédier à cet accident, il faut se servir du mucilage de gomme adragante fait en eau de roses, il donnera beaucoup plus de corps à la composition. »

Ne l'employer cependant qu'en dernier lieu, quand les autres agglutinants se sont montrés insuffisants; sa présence, en effet, diminue considérablement la vitesse de désagrégation des comprimés et son emploi est indiqué dans les comprimés employés comme gargarisme sec.

La forme la plus commode pour cet usage est le mucilage.

(1) KLING, *Ann. falsif.*, 1917, p. 291.

(2) COWIE, *Pharm. Journal*, 1917, II. p. 235.

(3) British Pharm. Codex, p. 1380.

(4) LEMERY, Pharmacopée, p. 313, article « *Trochisques diarrhodon* ».

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 33

lage à 40 p. cent du Codex (1) tel qu'on l'emploie pour la préparation des pilules et des tablettes. Faire avec la poudre à granuler et quantité suffisante de ce mucilage une pâte qu'on divisera en petites masses pour obtenir une dessiccation rapide.

Pour empêcher l'action nuisible de la gomme adragante sur la vitesse de désagrégation des comprimés, il est indiqué de l'allier au saccharose à dose aussi élevée que possible.

Exemple: *Comprimés de charbon végétal à 1 gramme.*

Charbon végétal.....	100	gr.
Sucre glace.....	30	
Gomme adragante.....	0,25	

Pour 100 comprimés.

On peut enfin l'associer à la gomme arabique, en mettant ce produit dans la poudre à granuler et en mouillant avec le mucilage de gomme adragante.

Le *British pharmaceutical Codex* donne (2) la formule d'une poudre de gomme composée :

Gomme arabique.....	10	gr.
— adragante.....	10	

dont nous ne recommandons pas l'emploi pour cet usage car elle est trop riche en gomme adragante.

Nous citerons pour mémoire deux poudres de gomme adragante composée qui peuvent être employées avec certaines poudres végétales.

(1) Le *British Pharm. Codex* donne comme formule de ce mucilage :

Gomme adrag. poly.....	1,37
Alcool.....	2,5
Eau dist.....	Q. S. pour 100

(2) P. 1341.

BOUVET. — Les Comprimés pharmaceutiques. 3

Formule du British Pharmaceutical Codex (1).

Gomme adragante pulv.....	1
— arabique.....	1
Amidon.....	1
Sucre raffiné pulv.....	1

Formule M. Ewan (2).

Gomme adragante pulv.....	1
— arabique pulv.....	1
Farine de blé.....	1
Sucre pulv.....	3

e) **La gomme arabique.** — La gomme arabique donne dans la plupart des cas, d'excellents résultats : c'est le produit le plus employé. On peut l'ajouter dans la poudre à dose de 1 à 10 0/0 et granuler à l'eau ou bien mouiller directement cette poudre avec le mucilage à P. E. du Codex.

Exemple : *Comprimés de carbonate de bismuth et bicarbonate de soude (3).*

	gr.
Bicarbonate de soude.....	19,44
Oxycarbonate de bismuth.....	12,96
Gomme arabique pulv.....	2,59
Talc purifié.....	0,78
Eau dist.....	Q. S.

Pour 100 comprimés.

Malheureusement la gomme arabique présente de multiples incompatibilités dues soit à ses propriétés chimiques, soit à ses propriétés oxydasiques.

Dans la première catégorie, nous citerons les sels de fer, les acides, le tanin, etc.

Parmi les médicaments qui sont incompatibles avec la gomme arabique par suite des propriétés oxydasiques de celle-ci, nous citerons :

(1) P. 1052.

(2) Art of dispensing, p. 89.

(3) British Pharm. Codex, p. 1382.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 35

1° les phénols et composés phénoliques, le phénol ordinaire, le thymol, les naphthols, le pyrogallol, le gaïacol la vanilline, la morphine, l'adrénaline.

2° le pyramidon et son camphorate ;

3° la teinture de résine de gaïac ;

4° les préparations opiacées ;

5° certaines matières colorantes (mauve, nerprun, violette, etc.) (1).

Pour éliminer toutes les incompatibilités de cette dernière catégorie, il suffira de détruire l'oxydase en chauffant le mucilage 1/2 heure au bain marie bouillant (2) et remplaçant l'eau évaporée.

Pour les poudres colorées, on pourra employer avec avantage la poudre de gomme arabique composée de la pharmacopée allemande (3) :

Gomme arabique.	gr. 10
Poudre de réglisse.....	6
Sucre.....	4

Nous signalerons, pour terminer le chapitre des gommes, l'opinion suivante (4) :

« Il importe de ne pas employer une grande quantité de mucilage de gomme adragante ou de gomme arabique dans la confection de comprimés renfermant des substances très actives et qu'il serait dangereux de laisser s'accumuler dans l'économie (médicaments hypnotiques par exemple) : la gomme, en entravant plus ou moins les mouvements péristaltiques de l'intestin, s'oppose à l'élimination rapide de ces remèdes par le tube digestif ».

(1) BOURQUELOT, *Journ. Pharm. et Chim.* [6], t. XIX, pp. 473-524.

(2) PINCHBECK, *Pharm. Journ.*, 1905, n° 1818. — BUHRER, *Schw. Wochenschr. f. Ch. und Ph.*, XLIV, 1906, p. 543. Pharmacopée Suisse, 4^e édit., p. 288 et British Pharm. Codex, p. 5.

(3) Edition 1910, p. 408.

(4) *Sem. Méd.*, 1902, p. 24.

f) **Le cacao.** — Indiqué par *E. Fédit* (1) pour lier les poudres genre rhubarbe. Le pouvoir agglutinant de la poudre est faible, celui du beurre de cacao plus important. On peut employer :

- 1° le cacao pulvérisé seul;
- 2° la poudre de cacao sucrée ou le chocolat.

Exemple: *Comprimés de phénolphtaléine à 0 gr. 10.*

Phénolphtaléine.....	0,10
Cacao pulv.....	0,15
Sucre.....	0,14
Gomme arabique.....	0,01

Pour un comprimé pesant 0 gr. 40.

3° le beurre de cacao seul: il est possible de préparer des comprimés extemporanés en l'ajoutant à la poudre à granuler à la dose de 3 0/0 (2).

4° la poudre de beurre de cacao composée de *Den-nett* (3).

Beurre de cacao.....	1
Amidon.....	3

Nous verrons plus loin le rôle important que joue le beurre de cacao comme lubrifiant.

g) **Les amidons.** — Les amidons constituent des agglutinants faibles; ils ont l'avantage d'augmenter la vitesse de désagrégation des comprimés au lieu de la diminuer, comme le font la gomme adragante et la gomme arabique. On peut employer.

1° les *amidons seuls*; ils nous ont donné de bons résultats dans la préparation des comprimés de quinine.

2° l'*amidon gras de Fantus et Snow* (4).

Huile de vaseline.....	5r.
Amidon.....	25
	75

(1) DORVAULT, édition 1910, p. 1911. L'exemple de poudre est mal choisi: il est inutile de lier la poudre de rhubarbe qui se granule bien à l'eau seule.

(2) *Journ. of the Am. ph. ass.*, 1914, p. 73.

(3) *Chem. and Drug.*, 1911, 78, p. 206.

(4) *J. am. ph. assoc.*, 1916, 5, p. 147.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 37

3° l'amidon sucré ou glucosé, le sucre ou le glucose augmentant considérablement son pouvoir agglutinant.

Exemple : Comprimés de sulfonal (1).

	gr.
Sulfonal.....	32,40
Glucose pulv.....	3,24
Amidon de pomme de terre.....	2,27
Emulsion de beurre de cacao.....	9,0

Pour 100 comprimés.

h) **Agglutinants peu employés.** — Nous citerons, pour terminer, la *dextrine*, la *farine*, la *cire*, la *gélatine* et les acides *citrique et tartrique* recommandés par *Hoyer* pour la préparation des comprimés de sels de quinine.

Exemple : Comprimé de sulfate de quinine.

	gr.
Sulfate de quinine.....	0,30
Sucre de lait.....	0,10
Acide citrique.....	0,10

CHOIX. — Les essais seuls permettent de savoir quel agglutinant est le mieux approprié pour la formule à l'étude et quelle proportion minima est indispensable. Pour les comprimés destinés à l'usage interne, il faudra, autant que possible, employer le sucre ou l'amidon qui donnent des produits se désagréant rapidement.

Cette question est une des plus importantes de l'industrie des comprimés ; un emploi judicieux des agglutinants permet, surtout dans la compression des poudres végétales, de réduire au minimum la pression utile et par suite la grosseur des machines et leur prix.

V. — Choix du colorant.

Dans les comprimés, la matière colorante peut :

1° Résulter de l'action des médicaments actifs l'un sur l'autre ; par exemple dans les comprimés de rhubarbe et

(1) British Pharm. Codex, p. 1393.

soude très en vogue en Angleterre, colorés en rouge par l'action du bicarbonate de soude sur la rhubarbe.

Rhubarbe.....	gr.
Bicarbonate de soude.....	0,24
Gomme arabique.....	0,24
Talc purifié.....	0,01

Pour un comprimé à 0 gr. 50.

2° Constituer partiellement ou en totalité le principe actif du comprimé; comprimés de bleu de méthylène, comprimés indicateurs (1).

Exemple : *Comprimés de chromate neutre de potassium.*

Chromate neutre de potassium.....	gr.
Nitrate de potassium pur.....	25
	75

Pour 1.000 comprimés à 0 gr. 10.

3° Avoir pour but de flatter l'œil du client: comprimés roses d'hydrate de magnésie.

4° Permettre de reconnaître entre eux plusieurs médicaments de mêmes caractères extérieurs: antipyrine, pyramidon, etc.

5° Enfin et surtout, avoir pour but d'avertir le client que le comprimé est actif.

Dans ces trois derniers cas, il y a lieu, le plus souvent, d'employer des matières colorantes différentes pour l'usage interne et pour l'usage externe.

Usage interne.

A. *Colorants végétaux.* — Pour cet usage, l'emploi de toutes les matières colorantes végétales est permis par l'article 1^{er} de la loi du 4 juillet 1910, à l'exclusion de la gomme gutte et de l'aconit napel.

A titre de documentation (ces substances étant actuellement peu employées à cause de leur faible pouvoir colorant), nous donnons la liste des matières colorantes

(1) BAUÈRE, Thèse citée.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 39

végétales autorisées pour les substances alimentaires par la loi du 25 octobre 1880.

a) *blanc* : fleur de farine, amidon.

b) *rouge* : cochenille et carmin de cochenille, carmin de carthame, bois rouge, suc de betteraves rouges et de cerises, laques préparées avec ces substances.

c) *orange* : rocou, mélange de couleurs rouges et jaunes inoffensives.

d) *jaune* : safran, graine de Perse, faux safran, graine d'Avignon, curcuma, pastel, extrait de bois jaune, laques alumineuses préparées avec ces substances.

e) *vert* : suc d'épinard, vert de Chine (lokao), mélange de couleurs jaunes et bleues inoffensives.

f) *violet* : extrait d'orseille, bois d'Inde.

Mélange de couleurs bleues et rouges inoffensives.

g) *bleu* : tournesol, bleu d'orseille.

h) *brun* : caramel, suc de réglisse, extrait de châtaignier, extrait de cachou.

B. Colorants minéraux. — Pour les comprimés destinés à l'usage interne, il faut éliminer tous les composés minéraux à base de plomb, de mercure, d'arsenic, etc., et notamment ceux contenus dans la liste ci-dessous extraite de la loi du 31 décembre 1890.

Composés du cuivre: cendres bleues, bleu de montagne.

Composés du plomb: massicot, minium, jaune de Cassel, jaune de Turner, chromate de plomb.

Composé du baryum: chromate de baryum.

Composés de l'arsenic ; arsénite de cuivre, vert de Scheele, vert de Schweinfurt.

Composés du mercure : vermillon, etc.

La loi du 25 octobre 1880 autorise seulement l'emploi pour la coloration des substances alimentaires des produits minéraux suivants (1) :

(1) Cependant, les comprimés de calomel à 0 gr. 10 du Formu-

- a) *blanc* : craie, sulfate de baryte (en petite quantité).
- b) *bleu* : bleu de Prusse, outremer.
- d) *violet* : outremer violet,
- c) *brun* : ocre, brun de manganèse.
- e) *vert* : outremer vert.
- f) *jaune* : ocres jaunes (1).

C. *Colorants organiques synthétiques*. — La loi du 4 juillet 1910 permet l'emploi pour la coloration des substances alimentaires de certaines matières colorantes synthétiques dérivées des goudrons de houille. Nous reproduisons ci-dessous le texte de cette loi (à partir de l'article 2).

Art. 2. — Est autorisé, pour l'azurage des sucres, l'outremer et le bleu d'indanthrène (N-dihydro-anthraquinone-azine).

Art. 3. — A titre exceptionnel, il est permis d'employer pour la coloration des sucreries, fruits confits et pâtes de fruits, les couleurs ci-après, dérivées des goudrons de houille, en raison de leur emploi restreint ou de la très minime quantité de substance nécessaire à produire leur coloration, mais à la condition que les dites couleurs soient commercialement pures, ou mélangées à du sucre, de la dextrine, du sel ou du sulfate de soude, et qu'elles ne renferment aucune substance toxique :

Colorants roses.

- 1° Eosine (tétrabromofluorescéine sodée).
- 2° Erythrosine (tétraiodofluorescéine sodée).
- 3° Rose Bengale (tétraiododichlorofluorescéine sodée).

laire des Hôpitaux militaires, 1917, p. 94, sont teintés en rose au moyen du cinabre.

(1) Les ocres jaunes et rouges constituent, après lavage et dessiccation, un colorant inoffensif et économique pour les comprimés fortifiants que le fabricant désire présenter sous un aspect agréable à l'œil.

Colorants rouges.

4° Bordeaux B : α , naphtylamine-azo- β , naphtholdisulfonate de soude, R. (α , naphtylène-azo-2, naphtol-3.6, disulfonate de sodium).

5° Ponceau cristallisé : α , naphtylamine-azo- β , naphtholdisulfonate de soude, G, (α , naphtalène-azo-2, naphtol-6,8 disulfonate de sodium).

6° Bordeaux S : naphthionique-azo- ξ . naphtholdisulfonate de soude. R. (4. sulfonate de sodium- α , naphtalène-azo-2 naphtol-3.6. disulfonate de sodium).

7° Nouvelle cocchine : naphthionique-azo- ξ . naphtholdisulfonate de soude. G. (4, sulfonate de sodium- α , naphtalène-azo-2, naphtol-6-8, disulfonate de sodium).

8° Rouge solide : naphthionique-azo- ξ . naphtolmonosulfonate de soude. S. (4. sulfonate de sodium- α . naphtalène-azo-2. naphtol-6. monosulfonate de sodium).

9° Ponceau RR : xylidine-azo- ξ . naphtol-disulfonate de soude. R. (xylène-azo-2. naphtol-3.6 disulfonate de sodium).

10° Ecarlate R : xylidine-azo- ξ naphtol-monosulfonate de soude S. (xylène-azo-2 naphtol-6. monosulfonate de sodium).

11. Fuchsiné acide : triparamido-diphényltolylcarbinol-trisulfonate de sodium.

Colorant orangé.

12° Orangé I : sulfanilique-azo- α naphtol. (4. sulfonate de sodium benzène-azo-1. naphtol).

Colorants jaunes.

13° Jaune naphtol S : dinitro- α . naphtol-monosulfonate de soude. (2-4. dinitro 1. naphtol-7. monosulfonate de sodium).

14° Chrysoïne : sulfanilique azo-résorcine (sel de soude). (4. sulfonate de sodium-benzène-azo-résorcine).

15° Auramine O (chlorhydrate de l'amidotétraméthylparadiamido-diphénylméthane).

Colorants verts.

16° Vert malachite (sulfate de tétraméthyl-diparaamido-triphényl-carbinol).

17° Vert acide J (diéthyl-dibenzyl-diparaamido-triphényl-carbinol-trisulfonate de sodium).

Colorants bleus.

18° Bleu à l'eau 6 B (triphényl-triparaamido-diphényl-tolyl-carbinol-trisulfonate de sodium).

19° Bleu patenté (tétraéthyl-diparaamido-métoxy-triphényl-carbinol-disulfonate de calcium).

Colorants violets.

20° Violet de Paris (mélange de chlorhydrines du pentaméthyl-triparaamido-triphényl-carbinol et de l'hexaméthyl-triparaamido-triphényl-carbinol).

21° Violet acide 6 B (diéthyl-paraamido-diéthyl-dibenzyl-diparaamido-triphényl-carbinol-disulfonate de sodium).

Un décret récent (28 août 1916) permet de plus l'emploi du *jaune tartrique* ou *tartrazine*.

Exemple : *Comprimés d'aconitine* (1).

Poudre d'aconitine Codex à 1/100 (2).....	gr.
Lactose.....	10
	90

Pour 1000 comprimés à 0 gr. 10.

Usage externe. — Ici, tous les colorants solubles peuvent être employés ; cependant l'emploi des colorants

(1) BUREAU, *Thèse citée.*

(2)	Aconitine.....	gr.
	Sucre de lait.....	0,10
	Carmin.....	9,65
		0,25

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 43

minéraux est rare, leur puissance étant ordinairement faible (1). Par contre, la plupart des couleurs d'aniline ont été proposées.

Pour les comprimés de sublimé (2) par exemple, on emploie l'éosine aux Etats-Unis, le violet de méthyle en Angleterre, l'ériocyanine A en Suisse. Nous employons le carmin d'indigo du Codex selon la formule :

Comprimés de sublimé à 0 gr. 25.

Sublimé.....	gr. 0,25
Chlorure de sodium pur.....	0,20
Acide borique.....	0,10
Carmin d'indigo... ..	2 milligr.

Pour 1 comprimé.

La fuchsine, le rouge de Bordeaux sont aussi d'un emploi très commode pour ce genre de préparations.

Exemple : *Comprimés de sulfate de zinc* (3).

Sulfate de zinc (crist., n° 30).....	gr. 26
Fuchsine.....	0,016
Essence de lavande.....	0,60
Eau distillée.....	0,60

En 100 comprimés.

Incorporation du colorant — On peut :

1° L'incorporer à sec, en triturant longuement et passant au tamis de soie n° 45 ou 52. Exemple : comprimés d'aconitine ci-dessus.

La granulation à l'eau ou au sirop augmente encore notablement la dissémination du colorant dans la masse.

2° Le dissoudre dans un solvant approprié, qui est l'eau dans la plupart des cas. Employer cette solution pour

(1) Les comprimés d'oxycyanure de mercure du Formulaire des Hôp. militaires, édition 1917, p. 96, sont cependant colorés en jaune par une solution de chromate de potassium.

(2) BEISINGER, *Am. Journ. of. ph.*, 1914, p. 313.

(3) British Pharm. Codex, p. 1354.

mouiller la poudre à comprimer : avoir soin de filtrer la solution du colorant.

Pour le carmin, ne pas employer la solution glycéri-
née, mais la solution (1) :

Carmin.. .. .	120 gr.
Sirop simple.....	3 litres.
Ammoniaque.....	30 gr.

Si la présence d'ammoniaque est nuisible, il faut employer la première technique.

Remarque. — Les colorants sont souvent modifiés profondément par les principes actifs tels que le sublimé et l'oxycyanure de mercure; il est donc indispensable de faire des essais complets avant de garantir une coloration stable.

VI. — Choix du désintégrant.

Nous avons vu combien l'agglomération des produits solubles sous forme de comprimés diminue la rapidité de leur dissolution; il est facile de comprendre que les comprimés renfermant en plus ou moins grande quantité des substances insolubles se désagrègeront lentement surtout s'il a fallu, pour lier les différents constituants, les agglutiner par la gomme adragante : l'addition d'un lubrifiant huileux, addition dont nous parlerons plus loin, diminue encore la vitesse de désagrégation.

Aussi, *J. E. Groff* (2) a signalé que des comprimés de quinine avaient traversé sans décomposition le tube digestif d'un malade et *J. Wood* (3) a nommé les comprimés « brick bats » ou « éclats de briques » pour rappeler leur insolubilité. Plus récemment *M. Carles* (4) a

(1) DORVAULT, édition 1910, p. 1553.

(2) *Am. Drug.*, 1899, 34, p. 196.

(3) *Am. Drug.*, 1904, 44, p. 105.

(4) *Réperl. de Pharmacie*, 1917, p. 289.

critiqué en ces termes la mauvaise désagrégation de certains comprimés d'étain : « Au bout de quelques heures, un premier comprimé s'est divisé en trois fragments dont la durée pendant deux jours faisait involontairement penser aux pilules perpétuelles ».

De tels comprimés peuvent s'accumuler dans l'intestin et y former des calculs médicamenteux analogues à ceux signalés par *Pelville* (1), *Guigues* (2) et *Barral* (3).

Il faut que le mal soit parfois sérieux puisqu'il existe un appareil pour mesurer la vitesse de désintégration des comprimés (4) et une machine à écraser les comprimés (5).

Bien que de grands progrès aient été faits depuis dix ans dans cet ordre d'idées, les comprimés livrés actuellement par l'industrie pharmaceutique ne sont pas tous parfaits. Nous donnons ci-dessous la durée de désagrégation dans l'eau à 15° sans agitation de quelques produits commerciaux de vente courante.

Comprimés	Durée de désagrégation.
Rhubarbe à 0 gr. 25.....	2 minutes.
— à 0 gr. 50.....	50 —
— à 1 gr.....	8 —
Salol à 0 gr. 25.....	13 —
Cola coca.... à peine attaqué après	5 heures.
Sulfate de quinine à 0,25, fendillé seulement après	20 heures.
Ferment lactique A.....	8 minutes.
Ferment lactique B.. désagrégation instantanée.	

Le problème de la désintégration des comprimés évolue dans une direction différente selon la destination du comprimé. Il existe en effet trois manières principales d'utiliser les comprimés pharmaceutiques ; on peut :

- (1) *Bull. Sciences Pharm.*, Supplément, 1907, p. 172.
- (2) *Bull. Sciences Pharm.*, 1909, p. 14.
- (3) *Société de Biologie*, 6 mars 1915.
- (4) J. LEWIS, *Chem. and Drug*, 31, 1904, p. 1060.
- (5) *Pharm. Journal*, 4 fév. 1905, p. 175.

1° Les sucer à la façon d'une tablette ou d'une dragée : exemple, les comprimés de chlorate de potasse d'un usage si courant. Il est indispensable que ces comprimés soient très durs pour fondre lentement dans la bouche.

2° Les avaler dans un peu d'eau ou dans un cachet. Pour qu'ils puissent agir rapidement, ils doivent alors se désagréger rapidement dans le tube digestif.

3° Les délayer ou les dissoudre dans l'eau à la façon d'une poudre, soit pour boire, soit pour préparer une solution hypodermique ou autre. Dans ce cas, plus spécialement, il faut une désagrégation ou une dissolution rapide pour éviter au malade une attente ennuyeuse.

Pour arriver à un bon résultat, on introduit dans la masse du comprimé un corps (ou un ensemble de corps) que nous nommerons *désintégrant* ; il agit au contact de l'eau ou des liquides du tube digestif en morcelant le comprimé et en facilitant ainsi son attaque.

Nous diviserons en quatre classes les produits ajoutés dans ce but.

1° Les produits solubles. — Tous les diluants solubles dont nous avons parlé et plus particulièrement le sucre, les chlorures alcalins et les sels anhydres facilitent évidemment la dissolution ou la désagrégation des comprimés ; il y aura donc intérêt à en incorporer le maximum possible dans ceux qui se désagrègent ou se dissolvent mal.

L'addition d'un corps soluble à une poudre totalement insoluble a d'excellents résultats. *Beeringer* (1) a montré en effet que « la rapidité de désintégration varie directement avec les différences de solubilité des composants. Ainsi un mélange d'une substance active insoluble avec une base soluble ou vice versa donne un comprimé

(1) *Proc. N. J. Ph. Assoc.*, 1908, d'après *Year-book of Pharm.*, 1908, p. 326.

qui se désintègre dans l'eau plus rapidement qu'un comprimé de deux ou seulement d'un produit soluble ».

2° **Les produits insolubles.** — Nous citerons :

a) **Les amidons** (voir à diluants). L'amidon de riz et l'arrow-root du Queensland donnent les meilleurs résultats.

b) Les **algues**, comme le *lichen d'Islande* (1) pulvérisé et l'*agar-agar* qui gonfle considérablement dans l'eau, surtout à chaud, et donne d'assez bons résultats ; mais il possède ordinairement une coloration gris sale qui en limite l'emploi. On peut, il est vrai, décolorer l'agar-agar par un procédé identique à celui employé pour le blanchiment des éponges. On ne l'emploie guère que dans les comprimés laxatifs, dont il constitue le principe actif, par mélange avec un extrait purgatif (cascara ou bourdaine) ou un purgatif énergique comme la phtaléine du phénol (2).

c) La **caséine**, qui donne également d'excellents résultats, mais possède souvent une odeur prohibitive. Un produit blanc et inodore sera très indiqué pour les comprimés alimentaires.

d) Le **gélonide** (3), ou gélatine formolée pulvérisée contenant sensiblement 0,0001 de formol par gramme.

D'après le Docteur *Dreuw*, il suffirait d'ajouter 10 p. cent de gélonide aux comprimés pour les faire éclater au contact des liquides aqueux. Cette technique ne nous a pas donné de résultats intéressants.

3° **Les produits mixtes.** — Les mélanges d'amidon de riz et de saccharose sont particulièrement à recommander.

(1) WOOLCOCK (*Pharm. Journ.*, 29 février 1908) l'a essayé sans succès.

(2) EINHORN, *Rép. de Pharm.*, 1912, p. 327.

(3) *Ap. Ztg.*, 1910, p. 80 et BOUQUILLON-LIMOUSIN, *Médicaments Nouv.*, 1914, p. 128.

4° Les produits déterminant un dégagement gazeux. — Les gaz que l'on produit dans la pratique pour obtenir la désintégration des comprimés sont l'anhydride carbonique et l'oxygène.

a) **Anhydride carbonique.** On l'obtient par l'action d'un acide (acides tartrique, citrique, borique, etc.) d'un corps à fonction acide (bisulfate de soude, crème de tartre, saccharine, etc.) sur un bicarbonate (soude ou potasse) ou un carbonate (potasse, soude, chaux, etc.). L'acide et la base sont granulés séparément, mélangés après complète dessiccation et ajoutés au granulé sec.

Malgré ces précautions, les comprimés ainsi obtenus sont très sensibles à l'action de l'humidité et leur conservation n'est possible qu'en vase bien sec et hermétiquement clos, ce qui a conduit le service de santé allemand à préparer pour l'obtention des eaux gazeuses deux comprimés distincts ; un de bicarbonate de soude pesant 1 gramme et un d'acide citrique de 0^{gr},60.

De plus la présence des acides, principalement de l'acide tartrique qui est d'un emploi journalier, augmente sérieusement la difficulté de la compression. Or, avec cet acide comme avec l'acide citrique du Codex, on ne saurait penser ajouter comme lubrifiant de l'acide borique, produit tout indiqué par sa solubilité et son bon marché, sans compromettre sérieusement la bonne conservation du comprimé (1).

Il suffit ordinairement d'ajouter 10 p. cent d'un mélange effervescent à un comprimé pour obtenir sa désagrégation rapide.

Nous donnons ci-dessous une table de neutralisation établissant les proportions relatives d'acide tartrique et citrique et des différents carbonates et bicarbonates qu'il

(1) Voir notre article, « Conservation des comprimés » *Bull. Sciences Pharm.*, mars-avril 1913.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 49

faut employer pour obtenir une neutralisation aussi parfaite que possible.

Table de neutralisation.

Base	Acide tartrique.	Acide citrique.
Ammoniaque, sesquicarb. commerce.	7 à 8	7 1/2 à 8,5
Calcium, carbonate.....	6,66	7,14
Magnésium, carbonate commerce....	6,5 env.	7 env.
Potassium, bicarbonate.....	13,33	14,28
— carbonate anhydre.....	9,20	9,85
— — commerce 1 1/2 H ² O	11 env.	11,80 env.
Sodium bicarbonate.....	11,66	12
— carbonate anhydre.....	7,06	7,57
— carbonate crist. à 10 H ² O....	19,06	20,42

Exemples : Comprimés pour bains.

Amidon.....	gr.	892
Acide tartrique.....		50
Bicarbonate de soude.....		58
Essence de violette.....	Q. S. pour parfumer.	

Pour 100 comprimés de 10 grammes.

Comprimés dentifrices (1).

Acide benzoïque.....	gr.	1,29
Acide borique.....		48,60
Phénol.....		1,62
Bicarbonate de soude.....		8,10
Gomme arabique.....		8,10
Carmin.....		0,13
Saccharine.....		0,26
Thymol.....		0,13
Essence de menthe poivrée.....		1 ^{cc} 50
— — gaulthérie.....		0 ^{cc} 90
Eau dist.....	Q. S.	

Pour 100 comprimés.

(1) British Pharm. Codex, p. 1351.

Comprimés de saccharine (1).

Saccharine.....	25 gr.
Bicarbonate de soude.....	75

Pour 1000 comprimés à 0^{gr},10 contenant 0^{gr},025 de saccharine.

N. B. — *Dieterich* (2) recommande d'ajouter aux comprimés effervescents 1 à 4 p. cent d'un corps déshydratant, comme le sulfate de soude sec, dans le but d'éviter leur altération.

b) *Oxygène*. — En ajoutant 10 ou 20 p. cent de peroxyde de magnésium du commerce (3) à une poudre granulée, on augmenterait sa vitesse de désintégration au contact de l'eau, grâce à la production d'oxygène ; le produit ajouté serait inoffensif (4).

Si l'idée est applicable, comme nous le verrons, dans certains cas, le raisonnement ci-dessus est loin d'être impeccable ; en effet :

1° Le peroxyde de magnésium commercial est presque complètement insoluble dans l'eau et n'est décomposé rapidement en oxygène et eau oxygénée qu'au contact d'un acide dilué, le suc gastrique par exemple.

Nous avons laissé pendant des temps variables 0^{gr},40 d'un peroxyde commercial au contact de 10 centimètres cubes d'eau distillée à 15° et nous avons mesuré le nombre de centimètres cubes de solution de permanganate de potasse à 0^{gr}316 par litre consommés. Les dix centigrammes consommant 35^{cc},6 en milieu sulfurique (5), c'est-à-dire après décomposition complète, nous avons trouvé :

(1) Form. Hôp. Milit., édition 1909, p. 35.

(2) *Pharm. Zeit.*, 1911, 56, p. 27.

(3) Spécialisé sous la dénomination d'*Hopogan*, de *Novozone*, de *Magnesium Perhydrit*.

(4) D'après *Südd. Apoth.*, 1914, vol. 54, p. 398.

(5) LEMAIRE, *Bull. Soc. Ph. Bordeaux*, 1910, 50, p. 56.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 51

Temps écoulé.	Solution de permanganate consommée.
—	cc.
Après 5 minutes.....	1,6
— 30 —	3,5
— 1 heure.....	4,2
— 3 heures.....	5,3
— 18 —	6,8
— 3 jours.....	8,7
— 8 —	11,6
— 10 —	13
— 12 —	15,1

Aussi, les différents essais de désintégration dans l'eau que nous avons essayé avec des peroxydes de magnésium du commerce (1) nous ont donné des résultats insignifiants.

2° Pour les comprimés avalés à la façon des cachets, la décomposition est certainement rapide en milieu gastrique : mais on ne saurait considérer le peroxyde de magnésium comme un médicament interne inerte ; en effet, l'eau oxygénée et l'oxygène, produits au contact des sécrétions stomacales, l'ont fait employer dans le traitement des digestions défectueuses, des diarrhées, de l'hyperchlorhydrie gastrique, etc. (2).

Nous conseillons de n'employer le peroxyde de magnésium que dans les comprimés destinés à remplacer les cachets, après s'être assuré que les propriétés antiseptiques de ce corps actif ne viendront pas contrarier l'action médicamenteuse cherchée.

Choix. — N'employer qu'en dernier lieu les désintégrants proprement dits (gélonide, mélanges effervescents, etc.) et porter tous les efforts sur un choix judicieux de

(1) L'échantillon ci-dessus est de qualité moyenne. Nous en avons essayé de plus riches en oxygène actif.

(2) A. GILBERT et P. JOMIER, *Journ. Pharm. et Chim.*, 1904, I, p. 470. — A. ROBIX, *Journ. Pharm. et Chim.*, 1904, I, p. 518. — P. GIRARDI, *Gaz. degli. ospedali*, 4 déc. 1910.

l'agglutinant et du diluant. En cas d'absolue nécessité le mélange acide tartrique, bicarbonate de soude est particulièrement recommandable.

En possession des documents contenus dans ce chapitre et connaissant les propriétés physiques et chimiques des constituants, il est facile de construire les formules de comprimés. Celles qui sont citées au cours de ce travail constituent des points de repère précieux. Cependant la mise au point définitive demande souvent des essais nombreux ayant pour but la détermination des incompatibilités, du meilleur agglutinant, du meilleur absorbant, etc., données que l'expérience seule peut fournir.

2° Préparation du granulé. Machines.

La formule définitive de la poudre à granuler ayant été fixée, en tenant compte des diverses considérations exprimées précédemment et après les essais suffisants, il est indispensable, avant de mouiller cette poudre, de la rendre très homogène par mélange et tamisage.

a) **Mélange des poudres.** — Les poudres à mélanger devront être aussi fines que possible; le mélange s'opérera en commençant par le produit employé en plus petite quantité.

L'appareil employé sera un mortier pour les petites productions, un appareil industriel de l'un des types ci-dessous pour les fabrications importantes.

De nombreux mélangeurs de poudre fabriqués en France, comme en Angleterre et aux Etats Unis, existent dans le commerce. Ils donnent, en général, de bons résultats; cependant, pour les petites comme pour les grosses quantités, il est indiqué de terminer l'opération par un passage sur tamis moyen ou tamiseuse mécanique.

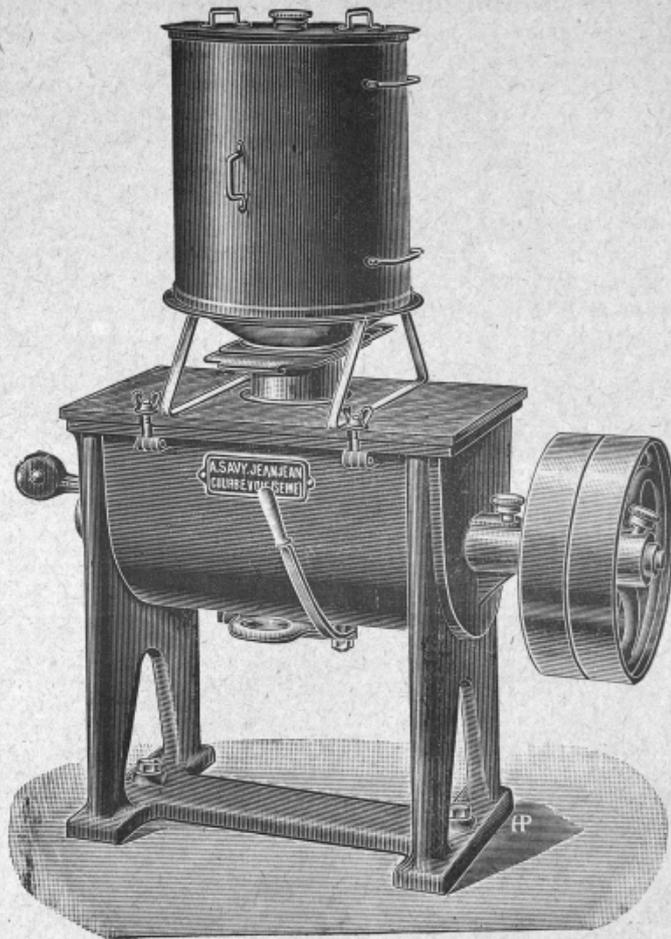


Fig. 1. — Mélangeur agitateur pour poudres, avec réservoir préparateur. Savy et Jeanjean.

b) **Granulation.** — Il est indispensable [de granuler les poudres, sinon le produit descend irrégulière-

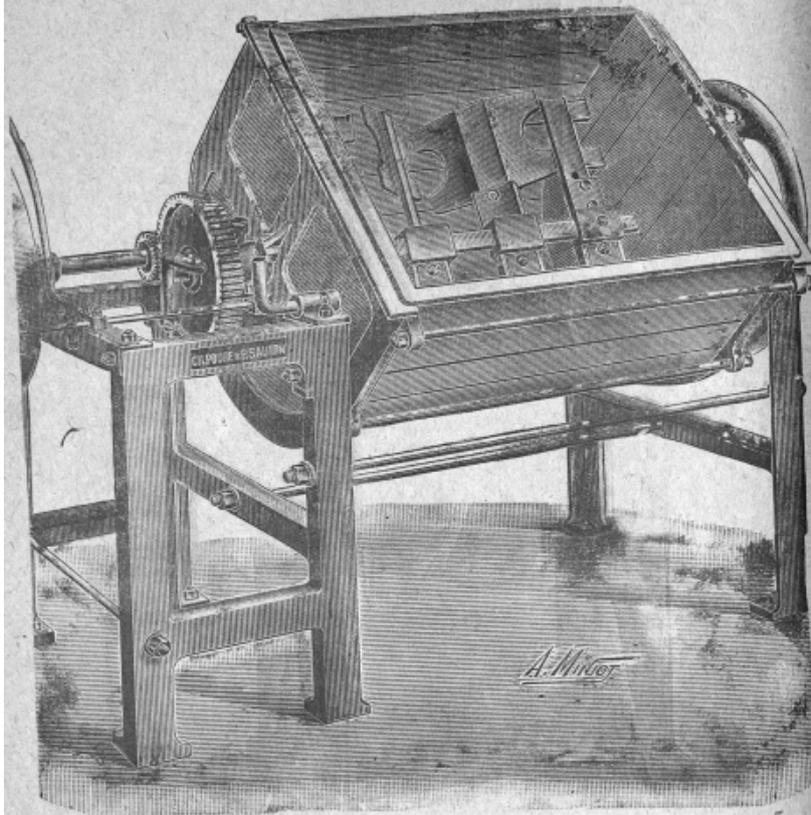


Fig. 2. — Mélangeur de poudres. Pouré et Sauton.

ment dans le sabot de la machine; l'alimentation de la matrice est alors défectueuse et les comprimés ne se font

pas ou présentent des poids et une compression très variables.

Remington (1) signale de plus que l'entrelacement des bords irréguliers des gros grains facilite la compression et que les poches d'air formées au sein du contenu de la matrice, s'échappent plus facilement d'un granulé que d'une poudre fine.

1° *Granulation à sec.* — Pour certaines poudres sensibles à l'action de la chaleur, il est parfois possible de faire de la façon suivante une granulation à sec.

On prépare avec cette poudre des comprimés aussi gros que possible (8 gr. par exemple) ; la poudre descendant mal, ils sont forcément irréguliers : on les brise sur un tamis n° 14 (environ), on dépoudre sur tamis fin et on continue l'opération jusqu'à ce que tout le produit présente un aspect granulé convenable.

Cette technique un peu longue est particulièrement indiquée dans la préparation des comprimés à base de ferments lactiques, qu'il faut éviter de chauffer à l'étuve.

2° *Granulation humide.* — Pour ce mode opératoire, qui est le plus employé, nous étudierons successivement le liquide mouillant, le matériel, enfin le mode opératoire.

a) LIQUIDE MOUILLANT. — *L'eau* est le véhicule le plus employé, soit seul, soit additionné de la gomme arabique, de la gomme adragante, du sucre ou du glucose que des essais auront pu montrer indispensables comme agglutinants.

La quantité utile de ces solutions ou mucilages aqueux ne peut être déterminée que par l'expérience : la pâte obtenue devra être assez humide pour qu'il y ait granulation effective après passage sur le tamis ou dans les

(1) *Practical Pharmacy*, t. II, p. 1770.

machines, pas trop cependant pour éviter la production de pâtes molles impossibles à granuler « graissant » le tamis.

L'eau et les liquides aqueux présentent quelques inconvénients : la dessiccation du granulé est longue, de plus cette eau peut agir, surtout à la température de l'étuve, sur certains médicaments. Ainsi l'acide acétylsalicylique granulé à l'eau et séché à 30 ou 40° possède nettement l'odeur acétique et donne les réactions de l'acide salicylique (1).

L'eau distillée sera réservée pour la préparation de comprimés spéciaux (comprimés hypodermiques, sels d'argent, etc.), les eaux distillées aromatiques pour la préparation par compression des tablettes de notre Codex.

Exemple : *Comprimés de phénacétine* (2).

Phénacétine.....	gr.
Sucre pulv.....	500
Eau.....	50
	Q.S.

Pour 100 comprimés.

L'alcool, trop cher, en France, pour être d'un emploi courant, est très employé à des titres différents en Angleterre et en Allemagne.

Exemple : *Comprimés d'acétanilide* (Hoyer) (3).

Acétanilide pulv.....	gr.
Amidon de riz.....	250
Alcool à 70°.....	50
	Q. S. pour granuler.

Pour 100 comprimés.

La benzine, qui nous a donné souvent d'excellents résultats, soit seule, soit contenant en dissolution des corps gras comme le beurre de coco : elle s'emploie dans ce dernier cas comme l'éther dont nous allons parler.

(1) Essais personnels et *Pharm. Journ.*, II, 1905, p. 723.

(2) *Art of dispensing*, P. M. Ewan, p. 146.

(3) *Pharm. Post.*, 1912.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 57

L'éther, surtout contenant en dissolution des matières grasses. Exemple : la solution étherée de beurre de cacao.

Le *British Pharmaceutical Codex* (1) donne sur la formule et l'emploi de cette solution les indications précises suivantes :

Beurre de cacao.....	16 gr. 50
Ether.....	Q. S., pour 100 cc.

Dissoudre le beurre de cacao dans l'éther et ajouter un égal volume d'alcool au moment du besoin. La solution étherée de beurre de cacao est employée comme excipient des comprimés pour les substances qui forment une masse pilulaire avec l'eau comme l'aloès et l'extrait de cascara.

Deux modifications de cette formule sont recommandées pour employer à l'occasion :

a) L'emploi de l'alcool faible quand le granulé produit par l'alcool fort est imparfait ; dans ce cas, la solution étherée et l'alcool doivent être ajoutés séparément comme dans le cas des *comprimés d'opium* (2).

Opium pulv.....	6 gr. 48
Sucre raffiné pulv.....	2 gr. 92
Sol. étherée de beurre de cacao.....	1 cc. 20
Alcool à 60°.....	Q. S.

Mélanger les poudres, ajouter la solution étherée et granuler avec l'alcool, sécher et diviser en 100 comprimés.

b) Réduction de la quantité d'alcool quand un égal volume produit une masse poisseuse, comme dans le cas des *comprimés de cascara* (3).

Extrait de cascara.....	19 gr. 44
Fécule.....	4 gr. 86
Sol. étherée de beurre de cacao.....	3 cc. 60
Alcool.....	0 cc. 90

(1) P. 1263.

(2) British Pharm. Codex, p. 1387.

(3) British Pharm. Codex, p. 1383.

Mélanger l'extrait et la fécule, sécher, réduire en poudre, granuler avec les liquides mélangés et faire soit 300 comprimés d'un grain, 150 de 2 grains, 100 de trois grains, soit 60 de cinq grains.

Dans la granulation avec la solution étherée de beurre de cacao, l'excipient doit être ajouté tout d'une fois au produit ou au mélange placé dans un mortier, la trituration faite aussi vite que possible, la masse passée sur tamis n° 20 et mise à sécher.

L'émulsion de beurre de cacao (1).

Beurre de cacao.....	25	gr.
Savon dur.....	2,50	
Gomme adragante.....	0,37	
Acide benzoïque.....	0,45	
Eau.....	Q. S.	pour 100.

Quand la présence du savon est nuisible, on peut le remplacer par 15 grammes de gomme arabique.

Exemple : *Comprimés de saccharine (2).*

Saccharine.....	3,24	gr.
Bicarbonate de soude.....	2,92	
Emulsion de beurre de cacao, Q. S. pour granuler.		

Pour 100 comprimés.

b) MATÉRIEL. — Pour les petites fabrications, il suffira de posséder un mortier pour faire la pâte en ajoutant peu à peu le liquide et le répartissant à la main, un tamis de fer étamé (n° 14 par exemple) pour passer la pâte et quelques planches pour la dessication à l'étuve.

Le problème est le même que celui de la préparation de faibles quantités de saccharures granulés vermicellés type cola ou glycérophosphate de chaux du Codex.

Pour les moyennes et grosses fabrications, l'industrie française fournit tout un matériel que nous ne saurions

(1) British Pharm. Codex, p. 1467.

(2) British Pharm. Codex, p. 1385.

PRODUITS SE COMPRIMANT APRÈS GRANULATION 59

trop recommander ; il varie d'ailleurs peu avec les différents constructeurs et comprend :

Un mélangeur de pâtes pouvant contenir 5, 10, 20,

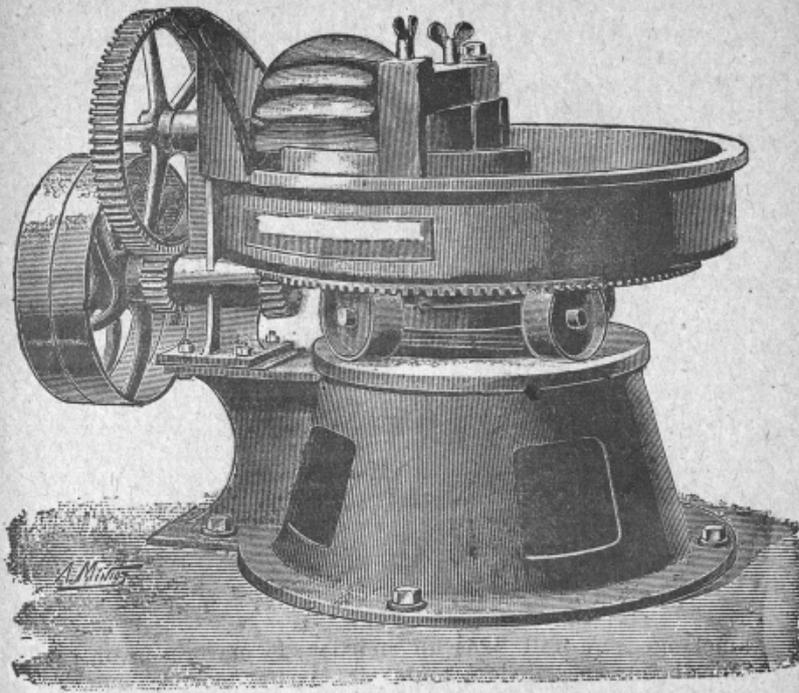


Fig. 3. — Mélangeur de pâtes. Pouré et Sauton.

40 kgs et plus. C'est un appareil en cuivre très propre, facile à nettoyer et donnant un mélange très homogène.

Nous le préférons à certains appareils similaires fermés, car l'ouvrier peut facilement y prélever de la pâte,

voir sa consistance et ajouter petit à petit le liquide mouillant utile.

Ne pas employer ces mélangeurs pour les poudres contenant du carbonate de chaux ou du carbonate de magnésie (matériel nickelé).

Pour la préparation des comprimés de sublimé, le

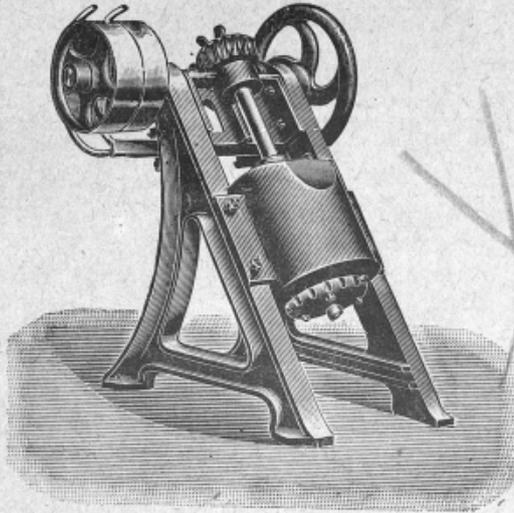


Fig. 4. — Machine à granuler. Pouré et Sauton.

mélange sera fait dans un mortier de marbre ou un mélangeur spécial dont toutes les parties touchées par la poudre seront en grès, ciment ou toute autre substance inattaquable par le bichlorure de mercure.

Une machine à granuler qui peut, suivant les dimensions, produire de 5 à 30 kilogs de granulé à l'heure. Cette machine, très robuste, donne un vermicellé que l'on brise facilement à l'état frais sur un tamis n° 14. On

obtient de cette façon un granulé contenant ordinairement très peu de poudre fine.

Malheureusement toutes les pâtes ne passent pas aisément dans les vermicelleuses de ce type qui donnent surtout de bons résultats avec celles qui contiennent une forte proportion de sucre.

Quand les essais auront démontré qu'on ne peut compter sur ce moyen de choix, il faudra recourir au tamis ordinaire qui permet de granuler rapidement de grandes quantités de pâtes quand l'ouvrier est expert dans l'addition du « mouillant » ou essayer les nouvelles machines spéciales américaines type Colton ou Stokes qu'il ne nous a pas été possible d'expérimenter.

Ce dernier matériel ne doit pas être complètement au point, car il n'existait pas dans plusieurs importantes usines anglaises que nous avons visitées en 1914.

c) **MODE OPÉRATOIRE.** — La conduite des mélangeurs de pâtes et des vermicelleuses est des plus simples et nous n'insisterons pas. Un seul point à surveiller sérieusement : l'addition du liquide mouillant qui doit se faire très lentement pour éviter des surprises.

3° *Dessication du granulé. Étuves.*

Le granulé obtenu pourra être séché :

a) **A l'air.** — En faisant intervenir si possible et si besoin l'action activante de la chaleur solaire. Le granulé étalé en couches minces sur des planches sera remué de temps à autre pour renouveler les surfaces.

Cette technique sera particulièrement recommandable pour les granulés contenant des essences ou autres principes volatils. La dessication sera très rapide pour les préparations obtenues avec l'alcool fort, l'éther ou la benzine comme liquides mouillants.

Certaines substances, comme le salicylate de soude, l'hémoglobine, la santonine, etc., se colorant rapidement à la lumière solaire (1) il faudra, pour ces produits chimiques, rejeter ce procédé de dessiccation peu coûteux.

b) Par la chaleur seule. — La température nécessaire pour la dessiccation rapide de granulés mouillés, avec un liquide aqueux, est 40 ou 45°, avec une bonne ventilation.

Il faut éviter soigneusement de dépasser cette température : les ferments lactiques sont détruits par 5 minutes de chauffage à 65, 70° (2); le glycérophosphate de chaux se dissocie à une température supérieure à 40° (3), les levures, la pepsine, la pancréatine etc., ont leur action thérapeutique diminuée par un étuvage prolongé à 45 ou 50°. D'autres produits se subliment comme l'urotropine, le camphre, l'acide benzoïque, la vanilline, fondent comme le salol (Fd = 42°,5) ou se colorent comme le sulfonal ou la phénacétine.

Aussi la première qualité requise des étuves sera une grande facilité de réglage. Pour les *petites quantités*, toutes les étuves de bactériologie pourront être utilisées (4). L'étuve à gaz de Roux, d'un réglage si régulier, donnera d'excellents résultats pour la dessiccation quotidienne de 5 ou 10 kilogr. de granulés.

En cas d'urgence, il est facile d'obtenir une dessiccation rapide en plaçant le granulés sur une plaque chauffante, facile à confectionner partout avec un morceau de

(1) Voir CHASTAING, Action de l'air et de la lumière sur les médicaments chimiques, Gauthier-Villars, 1879.

(2) KAYSER, Microbiologie agricole, p. 349

(3) HENRARD, *Ann. de Pharm.*, 1911, p. 289 d'après *Bull. sc. Ph.*, 1912, p. 444 prétend que cette décomposition est insignifiante à 110°-120°.

(4) Voir GULART et GRIMBERT, *Diagnostic*, 3^e édition, p. 10. — MACÉ, *Traité de bactériologie*, p. 153.

fonte plat et épais, un bec de gaz ou une simple lampe à alcool.

Chamberlain (1) a donné les caractéristiques d'une table chauffante bon marché permettant de sécher en une heure tous les granulés.

Ces appareils de fortune, forcément irréguliers, ne

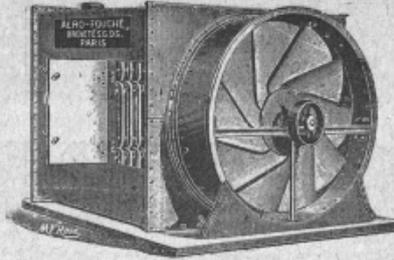


Fig. 5. — Aéro-Fouché.

peuvent évidemment servir que pour les médicaments peu sensibles à l'action de la chaleur.

Pour les *quantités importantes*, il est indispensable d'avoir recours aux étuves en maçonnerie avec parois de briques ou mieux de liège, chauffées par un poêle, la vapeur ou plus économiquement par l'*aéro Fouché* qui utilise les vapeurs d'échappement des machines motrices.

Un thermomètre sensible permettra de régulariser la température qui pourra varier avec le produit en traitement.

Pour placer le granulé dans les étuves, il est commode d'employer des chariots roulants munis de nombreuses

(1) *Pharm. Journal*, 1913, 2, p. 135.

planches : ils permettent le transport rapide des produits

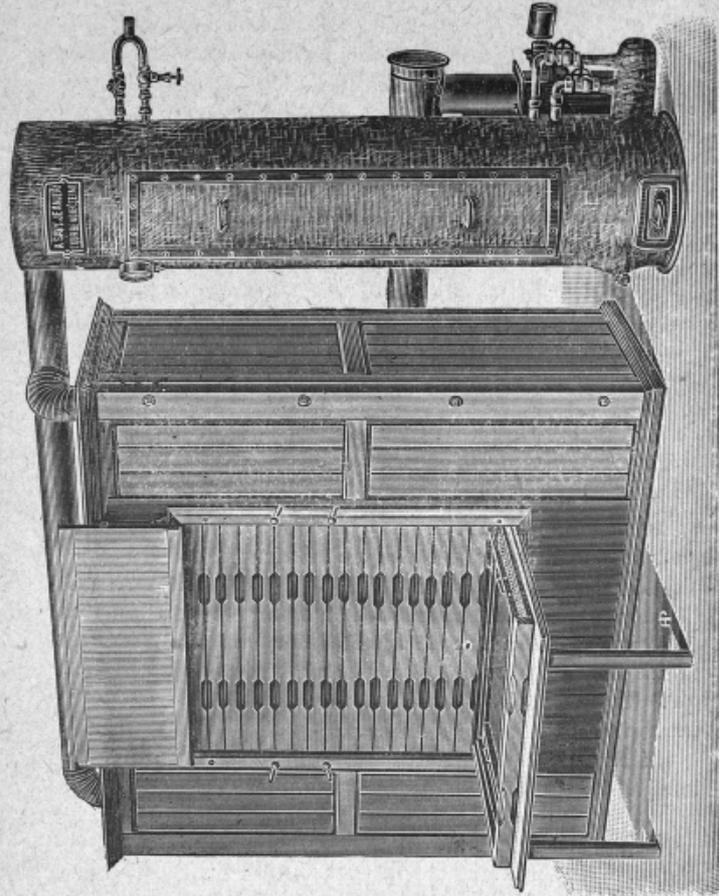


Fig. 6. — Armoire « Séchoir Express » avec sa colonne d'air surchauffé.
Savy et Jeanjean.

dans les différentes parties de l'usine.

Nous signalons aussi, pour les dessiccations à basse température, l'armoire « séchoir express » à air chaud Savy et Jeanjean dont il est possible de combiner l'emploi avec un dessiccateur d'air à chlorure de calcium ou frigorifique.

Les planches employées sont terminées par des traverses solides, bien emboîtées, qui les empêchent de se déformer par suite des variations de température.

Il est bon, pour régulariser la dessiccation, de remplacer de temps à autre les planches du haut par celles du bas qui séchent plus lentement (1).

c) **Dans le vide.** — L'industrie française fournit actuellement des étuves à vide, de dimensions variables, permettant d'obtenir une dessiccation rapide à basse température.

Cette technique permet d'éviter l'altération par la chaleur de certaines substances particulièrement sensibles à cette action (poudres d'organes, urotropine, etc.). Le granulé, enfermé en vase clos, n'est pas souillé par les poussières des étuves. Il est possible aussi, quand le produit a été granulé avec un solvant, de récupérer celui-ci, d'où économie sérieuse. Enfin l'appareil est peu encombrant.

(1) Nous attirons l'attention sur ce fait qu'un comprimé d'un sel de quinine pesant seulement 0 gr. 42, 0 gr. 45 ou 0 gr. 48, peut correspondre à 0 gr. 50 du sel de quinine Codex. Par exemple, le sulfate neutre $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot SO_4H_2 + 7H_2O$ perd, dans l'étuvage, indispensable pour la préparation du comprimé, sensiblement 20 p. 100 de son poids : si l'on préparait un comprimé pesant 0 gr. 50 avec ce produit sec, il contiendrait 0 gr. 60 de sulfate neutre de quinine Codex : on peut, il est vrai, mettre la quantité de sel sec correspondant à 0 gr. 50 du sel Codex (0 gr. 42 dans le cas actuel) et compléter le poids de 0 gr. 50 par un excipient facilitant la compression toujours pénible des sels de quinine. Mais la présence de ce corps étranger dans un comprimé pesant exactement le poids indiqué sur l'étiquette pour le principe actif, n'impliquera pas qu'il y a fraude : d'ailleurs, le dosage de la quinine établira vite la bonne foi du fabricant.

Le modèle ci-dessous, construit par la maison Grou-

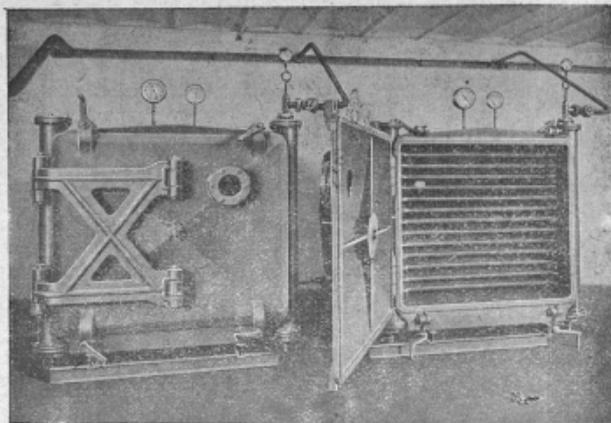


Fig. 7. — Etuve à vide type C à 13 plateaux pour le séchage de produits chimiques. Grouvelle et Arquembourg.

velle et Arquembourg, donne toute satisfaction et remplace avantageusement les meilleurs modèles étrangers.

DEUXIÈME PARTIE

COMPRESSION

CHAPITRE PREMIER

LES LUBRIFIANTS

Nous donnons le nom de *lubrifiants* aux produits ajoutés dans les poudres à comprimer pour faciliter la compression.

Certains produits cristallisés peuvent, comme nous l'avons vu, être comprimés sans addition d'un lubrifiant; exemple, le chlorate de potasse, l'hexaméthylène-tétramine, le chlorure de sodium, etc.; mais le plus souvent la poudre à comprimer adhère plus ou moins fortement aux poinçons ou à la partie interne de la matrice.

En Angleterre et aux Etats-Unis, on dit qu'il y a « *sticking* » quand la poudre à comprimer adhère entre les poinçons et la partie interne de la matrice et « *picking* » quand il colle à la face de l'un des poinçons.

Quand il y a « *sticking* », il faut, de toute nécessité, modifier la formule du granulé pour éviter la rupture de pièces importantes de la machine.

Pour le « *picking* », on peut y remédier plus ou moins complètement :

1° en arrêtant la machine, grattant les poinçons avec une tige de cuivre recourbée et les essuyant ensuite avec un chiffon doux; il est bon, avant de remettre en marche, de mettre une goutte d'huile de vaseline dans l'ouver-

ture de la matrice, de faire glisser plusieurs fois le poinçon inférieur dans cette matrice, puis d'essuyer l'huile aussi complètement que possible.

En passant sur les poinçons un chiffon légèrement saupoudré de tale, on retarde notablement l'adhérence de la poudre.

Cette façon d'opérer est peu pratique; elle nécessite une surveillance constante de la part de l'ouvrier; le rendement est faible, les comprimés obtenus sont ternes et irréguliers et les poinçons sont vite dépolis par le grattage continu.

2° En chauffant le granulé ou travaillant dans une chambre chaude. Cette technique donne notamment des résultats appréciables dans la préparation des comprimés effervescents.

Mais le plus souvent, il y a intérêt pour éviter tant le « *sticking* » que le « *picking* » à ajouter un ou des *lubrifiants* pour obtenir avec un bon rendement, un comprimé régulier sans fatiguer outre mesure le matériel.

Selon l'usage auquel on destine le comprimé, il sera indiqué d'employer, soit un lubrifiant soluble comme l'acide borique, soit un lubrifiant insoluble comme le tale ou l'huile de vaseline.

1. Lubrifiants solubles.

a) *L'acide borique pulvérisé.* — *Dunton* parle déjà de son emploi pour cet usage en 1875 (1). Il est employé dans les comprimés destinés aux injections hypodermiques, les comprimés analytiques, les comprimés antiseptiques et parfois à dose de 1 à 5 0/0 dans ceux destinés à l'usage interne.

L'acide borique, en effet, semble peu toxique, du moins aux doses utiles pour cette fabrication; on trouve du bore dans certains vins du commerce [Algérie (2), Cali-

(1) *Brevet américain*, 168240 du 28 sept. 1875.

(2) *DUGAST, Comptes rendus*, 29 mars 1910.

fornie, Sicile] ; les baigneurs prennent impunément l'eau de Salsomaggiore qui contient deux grammes d'acide borique par litre (1). Il est d'usage courant de donner des doses de 0 gr.50 de ce produit dans l'épilepsie et pour la stérilisation de l'urine avant les interventions chirurgicales. *Capelle* (2) a pu en administrer 4 grammes pendant 23 jours et 2 grammes pendant 45 jours sans déranger la santé des malades. Enfin *M. Vincent* (3) vient de constater que la dose mortelle pour le cobaye en injections sous-cutanées correspond à 480 gr. 70 pour un homme adulte de 65 kilogr.

Nous avons bien relevé quelques accidents déterminés par l'ingestion de l'acide borique (4), mais les doses minimales, utiles pour la préparation des comprimés, excluent tout danger d'intoxication.

Pour l'employer, ajouter la quantité reconnue utile par des essais préalables à la poudre granulée et séchée, puis tamiser ensuite deux fois pour bien répartir le lubrifiant. Le mélange peut se faire à la turbine, en faisant tourner les composants pendant dix minutes environ.

L'acide borique ainsi ajouté agit mieux qu'une même dose placée dans la poudre avant granulation, les grains du produit à comprimer étant comme enrobés dans le lubrifiant qui, autrement, serait réparti dans la masse du grain.

Exemples :

Comprimés atropine et morphine (Allen et Hanburys.)

Sulfate d'atropine 1 grain

(1) *La Nature*, 19 juillet 1913.

(2) D'après MANQUAT, *Thérapeutique*, p. 136.

(3) *Union Pharm.*, mars 1917, p. 93.

(4) CHEVALIER, *Journ. Pharm. et Chimie*, 1904, II, p. 522. — H. WILEY, *M. S. Department of agriculture*, Bull. n° 84, part. I, 224 d'après *Bull. Sc. Ph.*, 1906, p. 62. — ABOGADO, *La Farmacia mexicana*, n° 9, 1905, 200, 207 d'après *Bull. Sc. Pharm.*, 1906, p. 336. — *Union Pharm.*, 1907, pp. 38 et 500. — *Journal de Pharm. et Chimie*, 16 juin 1916.

Sulfate de morphine.....	20 grains
Lactose.....	60 —
Acide borique 2 0/0.	

En 100 comprimés.

Comprimé de sublimé à 0 gr. 50.

	gr.
Bichlorure de mercure.....	0,50
Chlorure de sodium.....	0,40
Acide borique.....	0,10
Carmin d'indigo.....	4 mil.

Pour un comprimé.

Incompatibilités. — Dans quelques cas, l'acide borique donne des mélanges pâteux avec les produits actifs ou les adjuvants et il faudra éviter son emploi. Parmi les médicaments actifs incompatibles, nous citerons le salicylate de soude (formation de borosalicylate); parmi les adjuvants incompatibles, l'acide tartrique (1).

b) **Les chlorures alcalins** possèdent un faible pouvoir lubrifiant.

II. Lubrifiants insolubles.

a) **Le talc.** — Ce silicate de magnésie impur ne présente d'autre inconvénient que celui d'augmenter la masse totale de la préparation; il existe en effet en forte proportion dans la plupart des enrobages de pilules timbrées et personne ne s'en plaint; il est de plus indiqué d'en prendre de 50 à 200 grammes comme absorbant dans les diarrhées chroniques (2).

Pour les comprimés destinés à l'usage interne, il est cependant indispensable de laver le talc suivant la technique ci-dessous (3).

« Le talc purifié est préparé par la méthode suivante. Mélanger 100 gr. de talc finement pulvérisé avec environ

(1) Voir notre article sur : « Quelques incompatibilités de l'acide tartrique » (*Bull. Sciences Pharm.*, mars-avril 1913).

(2) RICHAUD. Pharmacologie, p. 469.

(3) British Pharm Codex, p. 4025.

500 gr. d'eau bouillante : ajouter petit à petit 40 gr. d'acide chlorhydrique et faire bouillir pendant 15 minutes : laisser déposer pendant 15 minutes. Décanté et rejeter le liquide surnageant qui contient en suspension les plus fines particules de talc ; faire bouillir de nouveau le résidu avec 500 gr. d'eau distillée additionnée de 5 gr. d'acide chlorhydrique et laisser reposer 15 minutes. Décanté de nouveau rejeter le liquide surnageant et laver le résidu avec de l'eau distillée jusqu'à ce qu'il soit exempt de chlore. Mettre le magma sur une toile, laisser égoutter et sécher à 440°.

Le talc s'emploie, comme l'acide borique pulvérisé, à dose de 1 à 5 0/0 ; il prévient surtout le « picking ».

Exemple : *Comprimés de protoiodure de mercure* (1).

Protoiodure de mercure.....	25 gr.
Lactose.....	45
Amidon.....	20 —
Talc.....	10 —

Pour 1.000 comprimés à 0 gr. 40, contenant chacun 0 gr. 025 de protoiodure de mercure.

b) *La poudre de lycopode*, bon lubrifiant, possède une couleur accentuée qui en restreint l'emploi : c'est de plus un produit trop coûteux pour un emploi industriel régulier.

c) *La craie*, conseillée par Weidemann (2), qui donne des résultats médiocres.

d) *Les corps gras*.

Le beurre de coco, en solution étherée à 5 0/0, nous a donné d'excellents résultats dans la compression des sels de quinine ; on pulvérise cette solution sur le granulé sec avec un appareil de dimension appropriée. Malheureusement, avec cette solution, comme avec toutes celles dont nous parlerons dans la suite, une partie du lubrifiant

(1) Formulaire Hôp. milit., édition 1909, p. 84.

(2) *Am. Journ. of Pharm.*, t. LXXVI, p. 30.

pénètre dans l'intérieur du grain et l'effet utile de cette partie est nul. De plus, les comprimés obtenus sont peu solubles et il faut ajouter un désintégrant énergique quand le comprimé doit se désagréger rapidement.

Le beurre de cacao, en solution étherée à 5 0/0, s'emploie comme le beurre de coco en pulvérisations sur le granulé sec et donne de bons résultats.

L'acide stéarique (1), en solution étherée à 2 ou 5 0/0, ne donne pas de meilleurs résultats que les corps gras précédents.

e) **Les paraffines.**

Les paraffines de diverses consistances, *huile de vaseline*, *vaseline* et *paraffine* proprement dite sont surtout efficaces contre le « *sticking* »; elles s'emploient comme le beurre de coco en solutions étherées à 2 ou 5 0/0.

Exemple : *Comprimés de chlorhydrate de quinine* (2).

Chlorhydrate de quinine.....)	P. E.
Lactose.....)	
Solution étherée de paraffine.....)	Q. S.

CAS DES COMPRIMÉS COLORÉS. — Pour éviter des taches sur les comprimés colorés, artificiellement ou non, il est indispensable de colorer les lubrifiants solides employés, ou mieux de les remplacer par les corps gras ou les paraffines.

CHAPITRE II

LES MACHINES

La fabrication des machines à comprimer, peu développée encore en France, a pris une grande extension en Angleterre, aux Etats-Unis et en Allemagne.

(1) WOOLCOCK, *Pharm. Journal* (4), 26, 249.

(2) *Service de santé allemand.*

1^o **Petites fabrications.** — L'appareil bon marché permettant de préparer dans les officines de petites quantités de comprimés est de vente courante en Angleterre.

Son prix d'avant guerre (125 ou 150 fr.) en rend pos-

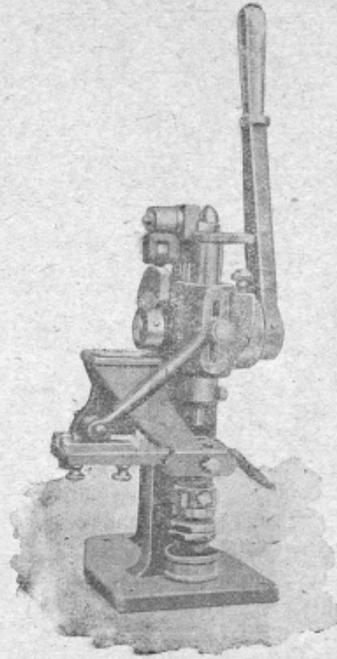


Fig. 8. — Machine à comprimer « B.B. ». Allen et Hanburys.

sible l'achat pour tous: c'est un appareil simple, fonctionnant à la main et pouvant se fixer sur n'importe quel comptoir.

Les constructeurs : MM. *Stokes*, de Philadelphie (machine Eureka), *Day* de Cincinnati, *Allen et Hanburys* de Londres (machine Duplex), fournissent des types répondant à tous les besoins de l'officine et de la petite industrie.

À notre connaissance, la seule machine française pour les petites fabrications est livrée par les établissements Savy et Jeanjean. Nous en reproduisons ci-dessous le cliché.

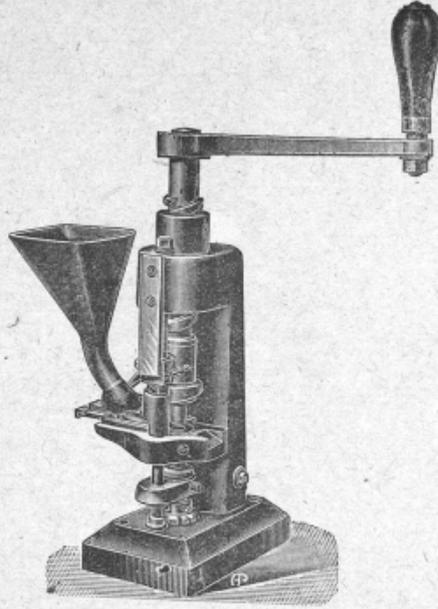


Fig. 9. — Machine à comprimer à main. Savy et Jeanjean.

Ces machines permettent de faire 60 comprimés environ à la minute ; elles peuvent rendre de grands servi-

ces dans les essais industriels et dans l'exécution des ordonnances médicales.

2° Moyennes fabrications. — Le nombreux cons-

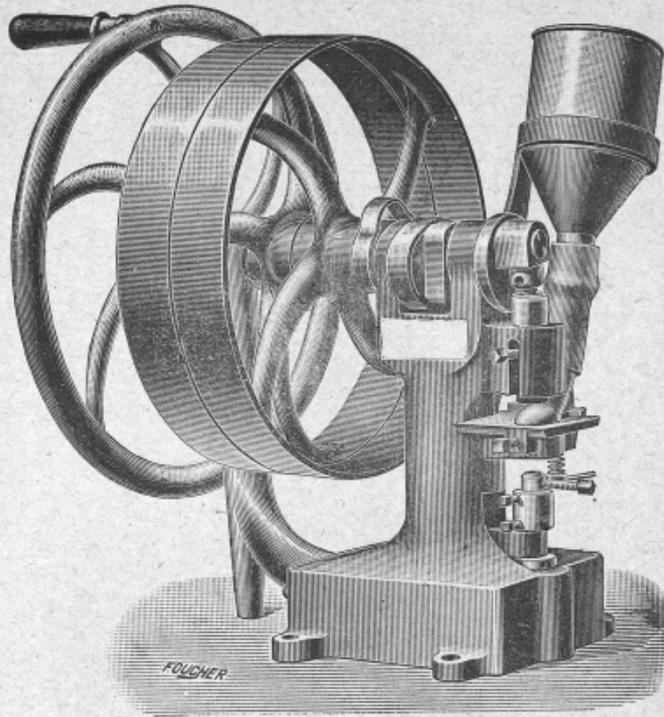


Fig. 10. — Idéale-Machine. Guy.

tructeurs français livrent pour la moyenne industrie un matériel qui peut concurrencer les machines anglaises, américaines ou allemandes.

Parmi eux nous citerons : MM. *Guy, Derriez* à Paris ;

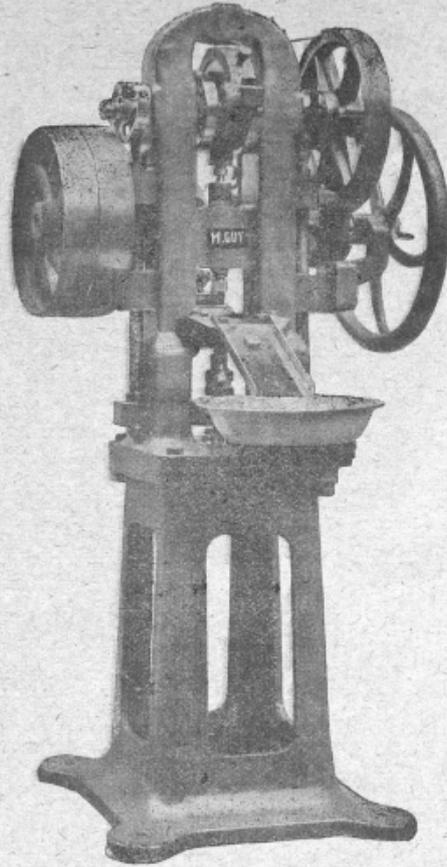


Fig. 11. — Machine à comprimer grand modèle. *Guy*.
Pouré et Sauton, Ratti, à Montreuil-sous-Bois, *Savy et Jeanjean* à Courbevoie.

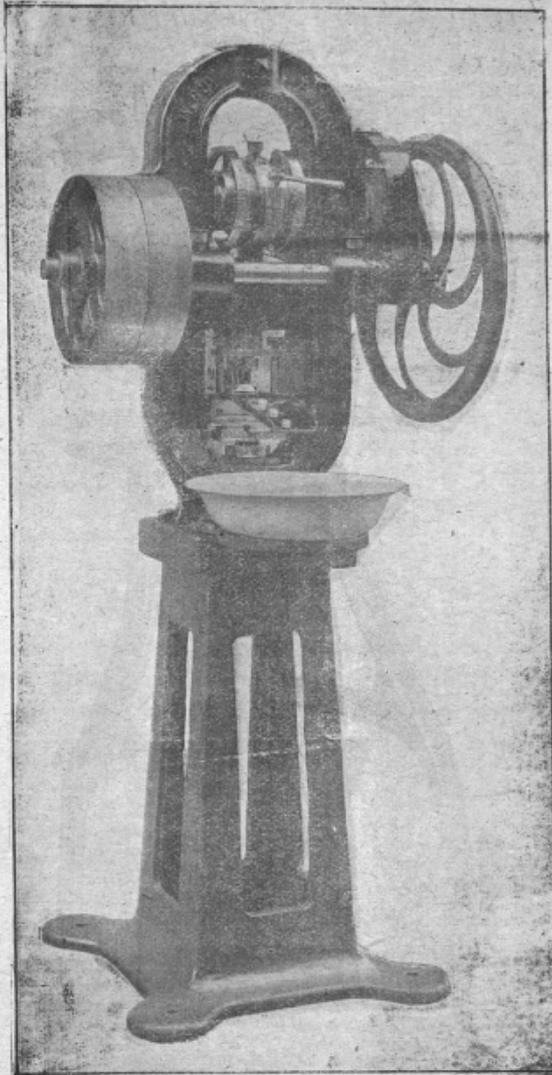


Fig. 12. - Machine à comprimer à compression centrale. Guy.

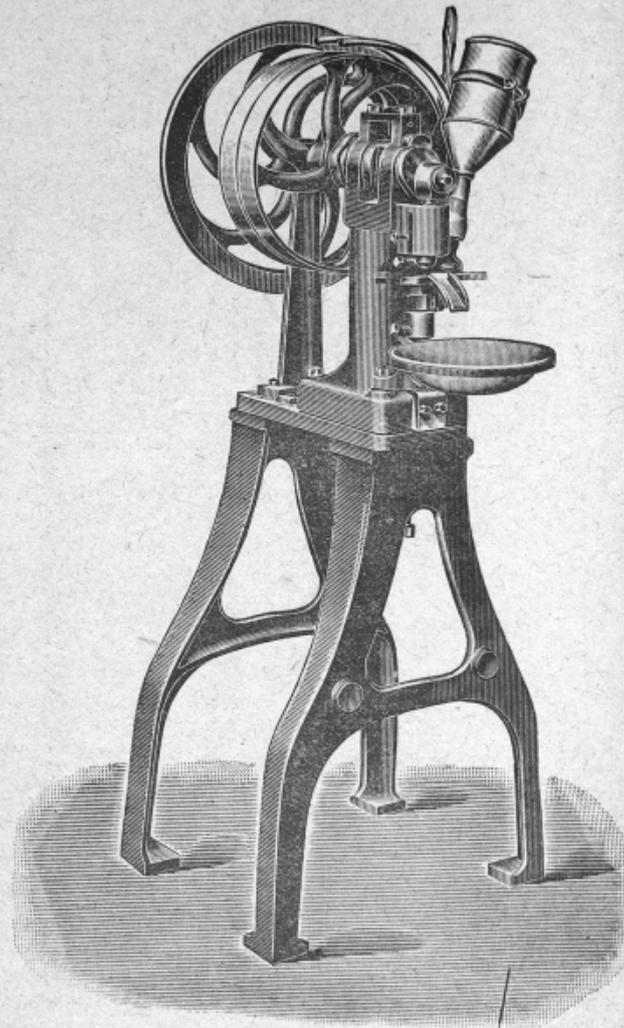


Fig. 13. — Machine à comprimer petit modèle. Pouré et Sauton.

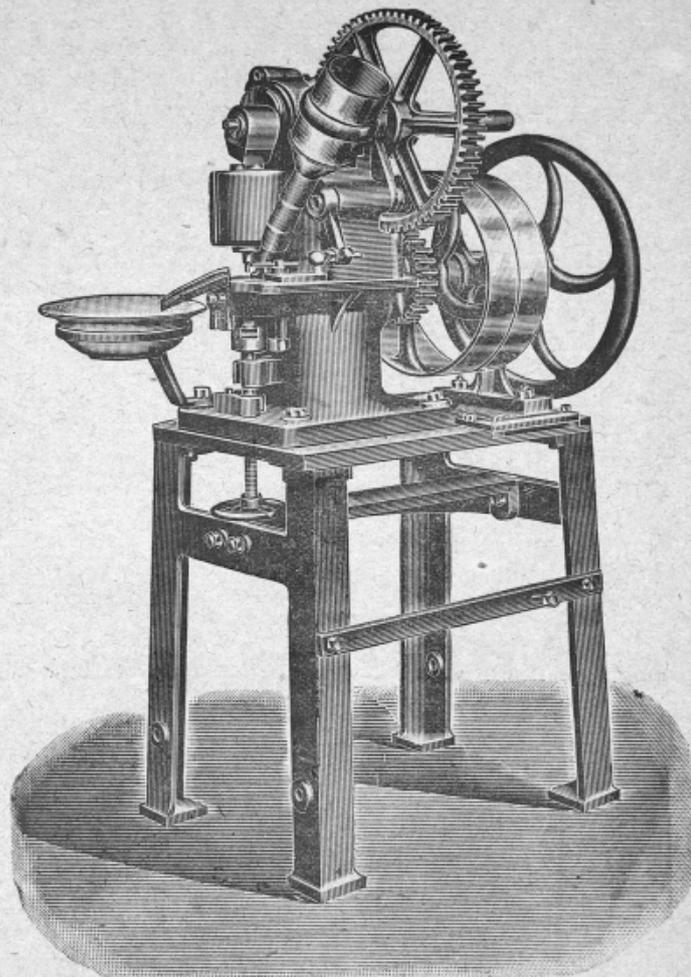


Fig. 14. — Machine à comprimer grand modèle. Pouré et Sauton.

Parmi les constructeurs étrangers, nous nommerons : MM. *Allen et Hanburys*, *Wilkinson et C^{ie}* (maisons anglaises), *Colton*, *Stokes* (maisons américaines).

3° Grande industrie. — Les machines dont nous avons jusqu'à présent reproduit le cliché sont à un seul poinçon et donnent de 60 à 80 comprimés à la minute. Deux solutions ont été proposées pour augmenter le rendement.

a) Poinçons multiples. — Certains constructeurs ont lancé sur le marché de robustes machines à poinçons multiples, permettant de doubler ou de tripler la production. Ces machines, conçues sur le même principe que les types précédents, sont particulièrement recommandables dans la préparation des gros comprimés alimentaires (thés, potages, etc.), qui n'ont pas besoin d'un dosage très rigoureux.

Les maisons *Ratti*, *Colton*, *Savy et Jeanjean* construisent des types bien établis.

b) Machines rotatives. — La construction des machines à comprimés rotatives a permis d'augmenter beaucoup plus encore la capacité de production des usines.

En France, la maison *Ratti* vient de terminer un modèle de ce type : à l'étranger, les maisons *Allen et Hanburys*, *Wilkinson et C^{ie}*, *Stokes*, *Colton*, etc., livrent depuis plusieurs années des machines possédant souvent plus de 20 poinçons. Certaines de ces machines permettent d'obtenir jusqu'à 1200 comprimés par minute. Ce matériel convient surtout aux pharmaciens préparant seulement quelques formules et par grandes quantités.

Entretien des machines. — Chaque constructeur donne avec la machine qu'il vend les instructions pour le graissage des parties qui « travaillent » sérieusement.

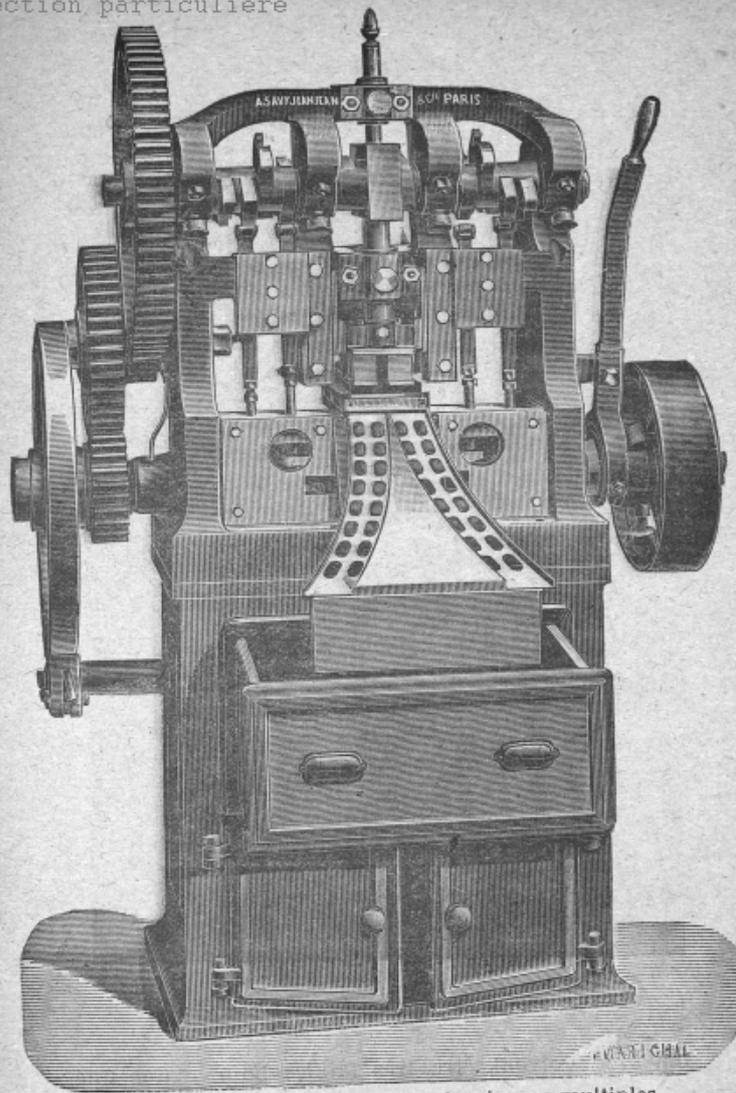


Fig. 15. — Machine à comprimer à poinçons multiples
Savy et Jeanjean.

Bouvet. — Les Comprimés pharmaceutiques.

• Aucune partie ne doit chauffer et les oscillations de

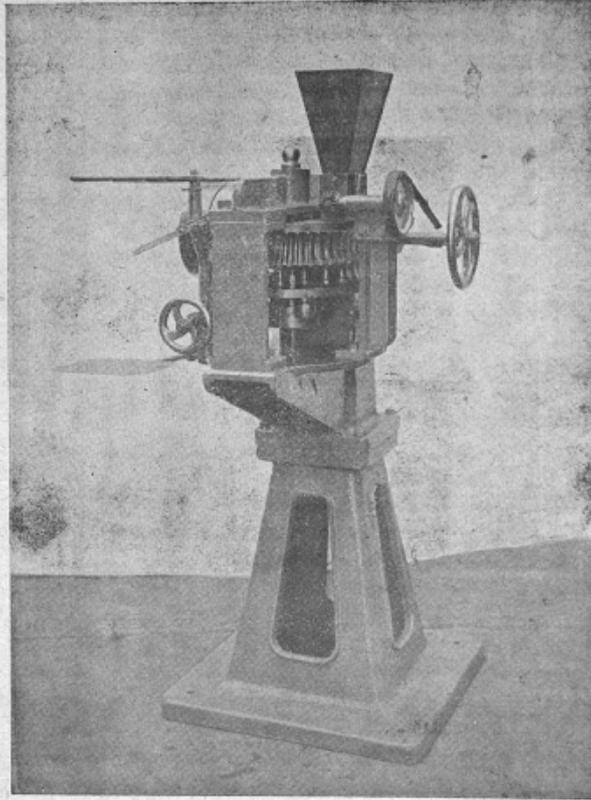


Fig.16. — Machine à comprimer rotative. Ratti.

la machine doivent être très faibles pour éviter une

usure rapide. Pour cela, il suffit de la fixer sur un bâti lourd, solidaire lui même d'un sol résistant.

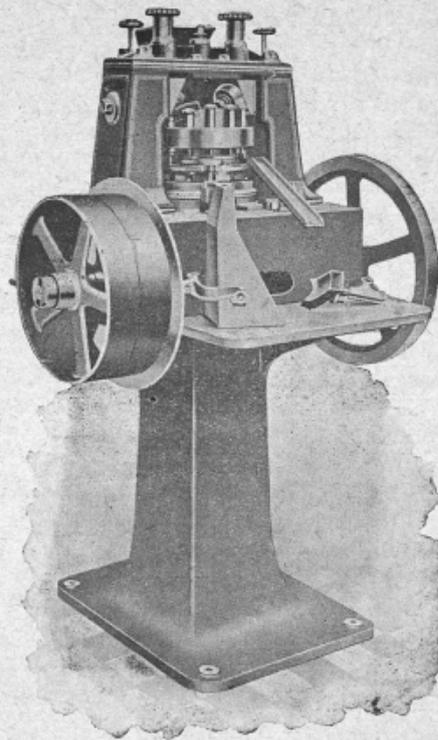


Fig. 17. — Machine rotative à comprimer « Express »
Allen et Hanburys.

Les poinçons doivent être essuyés avec une peau ou un chiffon souple, puis huilés après chaque opération : de temps à autre, leurs extrémités doivent être polies

sur un tour quelconque ; la maison *Colton* construit un appareil spécial pour cet usage.

Choix des poinçons.

1° Forme des poinçons. — Le choix de la forme du poinçon sera évidemment influencé par le produit médicamenteux que l'on voudra préparer.

S'il s'agit en effet de préparer par compression des trochisques ou des pilules, il faudra employer dans le premier cas des poinçons angulaires et dans le second cas des poinçons dont la concavité représentera exactement la moitié de la sphère.

La forme ordinairement choisie, pour les comprimés d'usage courant, étant la même pour les préparations destinées à l'usage interne et pour celles destinées à l'usage externe, il peut en résulter de graves erreurs. Les comprimés toxiques sont, il est vrai, colorés pour attirer l'attention du public.

Cependant, dès 1912, *A. Freudenburg* (1) a recommandé d'employer la forme ronde pour l'usage interne et la forme angulaire pour l'usage externe.

La 9^e édition de la Pharmacopée des Etats-Unis (2) impose de préparer les comprimés toxiques ou « *Toxibellae* » avec des poinçons de forme angulaire gravant sur le comprimé le mot « poison ».

Pour terminer, nous croyons pouvoir affirmer qu'il y a intérêt, pour augmenter la vitesse de désintégration, à donner au comprimé *la plus grande surface extérieure possible*, autrement dit, à employer des poinçons fortement *creusés et non plats*, presque plans à leurs extrémités.

Nos essais à ce sujet ne sont pas terminés ; il est dif-

1) *Pharm. Zentralh.*, 1912, 53, p. 448.

(2) *BOUGAULT, Journ. Ph. et Chimie*, 1917, p. 84.

ficile d'ailleurs de les exprimer en résultats mathématiques, car on ne peut obtenir deux comprimés ayant subi une compression identique ; il faudrait pour y arriver posséder un moteur régulier et surtout une poudre granulée idéale à grains identiques, répartis en même nombre par le sabot de la machine dans l'orifice de la matrice.

Nous avons cependant constaté que, pour le même produit et avec une compression aussi identique que possible, l'attaque par l'eau des comprimés *lenticulaires* est plus rapide que celle des comprimés plats ordinaires. Rien que de plus naturel d'ailleurs si nous nous reportons aux conclusions suivantes de *Reboul* (1) au sujet de l'attaque par les gaz des solides de forme géométrique variée.

« Dans l'action d'un gaz sur un solide, l'attaque est plus vive aux points où la courbure moyenne est plus grande. »

Pour ces comprimés lenticulaires, il est difficile d'obtenir deux concavités exactement identiques et les comprimés paraissent souvent irréguliers ; nous avons fait construire, pour les besoins de notre fabrication, un appareil permettant de comparer la profondeur de la courbure de différents poinçons, cette indication est suffisante dans la pratique.

2° Choix de la matière du poinçon. — Les poinçons sont ordinairement en acier trempé ; pour quelques fabrications spéciales, on peut employer une matière différente, par exemple, le cuivre pour les comprimés d'aspirine, l'agate pour les comprimés d'iode, etc.

(1) *Comptes rendus Ac. Sciences*, t. CLVI, 1913, p. 549. Réactions chimiques et rayons de courbure.

CHAPITRE III

LA TECHNIQUE DE LA COMPRESSION

Chaque constructeur donne les indications essentielles pour le bon fonctionnement du matériel qu'il livre; nous n'insisterons donc que sur quelques points spéciaux.

1° *Réglage du poids du comprimé.* — Cette opération très simple se fait, suivant les machines, au moyen d'une tige ou d'une ou plusieurs vis. Il est commode de peser 10 comprimés et de prendre le poids moyen; en effet, même avec une poudre bien granulée, les comprimés successifs présentent une légère variation de poids; nous en donnons quelques exemples (1).

NATURE DU COMPRIMÉ	POIDS DES COMPRIMÉS N°										ÉCART MAXIMUM DE POIDS
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Charbon vég. à 1s25.....	1.245	1.275	1.281	1.283	1.282	1.258	1.270	1.272	1.257	1.273	0s038 env. 30/0
Ferment lactique à 0s64..	0.640	0.646	0.636	0.649	0.665	0.641	0.655	0.640	0.642	0.641	0s029 environ 4,5 0/0
Scammonée à 0s10 pesant	0.265	0.259	0.257	0.260	0.259	0.265	0.260	0.262	0.267	0.255	0s013 env. 50/0
Rhubarbe à 0s25	0.245	0.243	0.245	0.247	0.247	0.248	0.244	0.245	2.250	0.245	0s005 env. 20/0

Cette variation de poids est due principalement à la grosseur différente des grains du granulé; elle est plus importante quand ce granulé renferme beaucoup de poudre qui descend mal dans le sabot distributeur.

Elle s'accroît encore quand le mouvement du sabot

(1) Tous ces essais ont été faits sur machines à un seul poinçon, en pesant dix comprimés successifs.

est trop rapide, quand le granulé est humide et colle aux poinçons et à la face interne de la matrice.

Sur l'ensemble d'une fabrication de 10, 20 ou même 100 kilogs de comprimés, on peut admettre une *tolérance de poids de 5 0/0*.

Kébler (1) qui a résumé les observations de *Liebreich*, *Puckner*, *Clark* etc., accuse un écart de 7,4 0/0 pour des comprimés d'iodure de potassium à 0 gr. 50, de 5 0/0 pour des comprimés d'acide arsénieux à 0 gr. 05, etc.

E.-J. Parry et *P.-A. Estcourt* (2) ont indiqué les variations extrêmes suivantes :

Ammoniaque chlorhydrate à 3 grains.....	5 0/0
— — —	18,6
— — —	6,8
Antipyrine à 5 grains.....	12,1
— — —	4,3
— — —	9,7
— — —	13
Saccharine à 1/2 grain	28 8
— — —	28,5
— — —	7,2
— — —	23,1

Plus récemment, *M. Bonjean* (3) a publié les écarts extrêmes de poids constatés dans les comprimés d'aspirine à 0 gr. 50 du commerce.

	gr.
Comprimés UR.....	0,095
— V.....	0,155
— M.....	0,069
— M.....	0,047
— G.....	0,084, etc.

2° *Réglage de la compression*. — Sur toutes les machines à comprimer, il existe un dispositif permettant

(1) KÉBLER, *Journ. of the Am. ph. association*, 14, p. 947.

(2) *Pharm. Journ.*, 1894, 24, 592.

(3) Etude sur les comprimés d'aspirine. *Ann. falsif*, avril-mai 1916, p. 173.

de régler la compression, en vue d'obtenir un comprimé de dureté cherchée, maxima pour les comprimés destinés à être sucés à la façon des tablettes, minima pour ceux destinés, comme ceux de mercure et craie (1), à être écrasés entre les doigts et administrés comme poudre.

Pour ces derniers, il faut cependant éviter de les livrer trop friables; ils doivent d'une part rester intacts quand on les laisse tomber d'une hauteur de 1 mètre sur une table ou un plancher et d'autre part pouvoir être brisés facilement entre les doigts.

Nous avons vu comment le choix judicieux d'un agglutinant permet d'éviter une augmentation considérable de la compression.

La compression énergique permet d'obtenir des comprimés plus brillants, plus lisses, mais elle fatigue outre mesure la machine et peut déterminer la rupture de pièces essentielles. De plus certains comprimés éclatent; se fendillent quand la compression est trop forte, par exemple ceux d'antipyrine et de phénacétine: certains produits chimiques sont, dans ces conditions, partiellement décomposés, par exemple, l'aspirine, qui, après une compression trop brutale, possède une odeur acétique très nette, le calomel qui est décomposé partiellement en mercure et bichlorure et donne un comprimé taché de points noirs à la surface (2).

Enfin, les cristaux de certains corps comme l'urotropine sont écrasés; les comprimés sont ternes immédiatement après la compression, mais ils deviennent rapidement brillants, transparents, au contact de l'air.

(1) British Pharm. Codex, p. 1386.

(2) BRUÈRE, Thèse citée, p. 23..

TROISIEME PARTIE

TRIAGE ET CONSERVATION

Pour terminer, les comprimés sont dépoutrés sur un tamis fin, triés et mis en boîtes ou en flacons.

Ils sont parfois dragéifiés ou argentés par des procédés identiques à ceux employés pour les pilules ; il est indiqué d'employer pour ces opérations des comprimés lenticulaires. L'enrobage est particulièrement utile pour les comprimés contenant des médicaments à saveur désagréable, sels de quinine, aloès, etc.

APPENDICE

DÉFINITION DES COMPRIMÉS

Les comprimés et les formes pharmaceutiques voisines. — Il résulte de ce travail que *les comprimés pharmaceutiques sont des préparations de consistance solide, de forme variée, mais le plus souvent cylindrique, obtenus en agglutinant par la pression des substances médicamenteuses sèches ; ces substances peuvent être additionnées préalablement de l'excipient utile.*

Ils se distinguent donc facilement des différentes formes pharmaceutiques voisines dans lesquelles l'agglutination est obtenue de façon différente, par exemple :

1° **Des pierres médicamenteuses**, type Pierre Divine du Codex, dans lesquelles l'agglutination des composants est produite par la fusion.

2° **Des pastilles**, type pastilles de menthe à la goutte, dans lesquelles cette agglutination est produite par l'action de la chaleur sur le sucre.

3° **Des tablettes**, type tablettes de bicarbonate de soude du Codex, préparées à froid, avec un mucilage de

gomme adragante ou de gomme arabique, sans dessiccation préalable de la pâte obtenue.

4° *Des triturés*, forme pharmaceutique peu connue chez nous, mais très employée en Angleterre, obtenus par moulage sans compression dans des appareils spéciaux d'un mélange du principe actif avec du sucre de lait et q. s. d'alcool pour obtenir une pâte.

5° *Des trochisques*, vieille forme pharmaceutique tombée en désuétude, qui, par leur composition, se rapprochent beaucoup de nos comprimés actuels.

Ainsi la formule ci-dessous qui est celle des « *Trochisques escharotiques avec le sublimé corrosif* (1) », correspond à une formule de comprimés destinés au même usage.

Sublimé corrosif.....	gr.
	8
Amidon.....	16
Mucil. de gomme adrag.....	q. s.

pour des trochisques de 0 gr. 15 en forme de grains d'avoine.

S. Morelot les définit ainsi: « On doit comprendre sous le nom de trochisques les médicaments simples ou composés qui participent de pulpes ou de poudres que l'on a rassemblées sous un très petit volume de forme ronde, oblongue, aplatie, triangulaire, carrée, conique ou configurée en grain d'avoine, à l'aide d'un excipient approprié, et auxquels on a donné une consistance solide par le moyen de l'exsiccation à l'air libre ou dans une étuve (2) ».

6° *Des pilules*, enfin, médicaments ayant la forme de petites masses sphériques ou ovales dans lesquelles les substances constituantes sont liées par un excipient approprié et un pistage prolongé dans un mortier.

(1) DORVAULT, édition, 1910, p. 1405.

(2) Pharmacie chimique, 1874, t. II, p. 121.

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE.....	
1° Le but de Brockedon.....	5
2° L'évolution et la vogue des comprimés.....	6
3° Les raisons de cette vogue.....	7
4° Le rôle des comprimés dans l'évolution de la pharmacie chimique moderne.....	8
5° Notre but.....	11

PREMIÈRE PARTIE

Préparation du granulé.

CHAPITRE PREMIER. — Produits existant dans le commerce en cristaux plus ou moins volumineux.....	13
1° Produits s'agglutinant sans addition.....	14
2° Produits nécessitant l'addition d'un lubrifiant seulement.....	14
3° Produits nécessitant l'addition de plusieurs excipients.....	14
4° Cas des mélanges.....	15
CHAPITRE II. — Produits ou mélanges se comprimant après préparation d'un granulé.....	16
1° Etablissement de la formule.....	16
I. Choix du principe actif.....	16
II. Choix du diluant.....	20
III. Choix de l'absorbant.....	27
IV. Choix de l'agglutinant.....	31
V. Choix du colorant.....	37
VI. Choix du désintégrant.....	44
2° Préparation du granulé. Machines.....	52
a) Mélange des poudres.....	52
b) Granulation à sec et granulation humide.....	54
3° Dessiccation du granulé. Etuves.....	61

DEUXIÈME PARTIE

Compression.

CHAPITRE PREMIER. — Les lubrifiants	67
CHAPITRE II. — Les machines	72
<i>Choix des poinçons.</i>	84
CHAPITRE III. — La technique de la compression	86

TROISIÈME PARTIE

Triage et conservation	89
----------------------------------	----

APPENDICE

Définition des comprimés. Leur rapport avec les formes pharmaceutiques voisines	89
---	----