



**HAL**  
open science

# Optimisation d'une formule de comprimés effervescents à base d'aspirine

Nathalie Masson

► **To cite this version:**

Nathalie Masson. Optimisation d'une formule de comprimés effervescents à base d'aspirine. Sciences pharmaceutiques. 1992. dumas-03327778

**HAL Id: dumas-03327778**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03327778>**

Submitted on 27 Aug 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

2<sup>e</sup> exemplaire

**UNIVERSITE Joseph FOURIER  
Grenoble I - Sciences Technologie Médecine**

**U.F.R. DE PHARMACIE  
Domaine de la Merci - La Tronche**

\*\*\*\*\*

ANNEE : 1992

N° d'ordre : 7044

**OPTIMISATION D'UNE FORMULE DE COMPRIMES  
EFFERVESCENTS A BASE D'ASPIRINE**

**THESE**

Présentée à  
l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I

Pour obtenir le grade de :  
**DOCTEUR EN PHARMACIE**

par  
**Mlle Nathalie MASSON**  
*[Données à caractère personnel]*

Cette thèse sera soutenue publiquement le 30 octobre 1992

Devant	Mr J. ROCHAT	Professeur, Président du Jury
	Mr A. BAKRI	Professeur
	Mr C. JEANNIN	Professeur
	Mr P. OZIL	Professeur
	Mlle S. BERTHOLET	Pharmacien
	Mr G. MORTHA	Maître de Conférences



UNIVERSITE Joseph FOURIER  
Grenoble I - Sciences Technologie Médecine  
U.F.R. DE PHARMACIE  
Domaine de la Merci - La Tronche

\*\*\*\*\*

ANNEE : 1992

N° d'ordre :

OPTIMISATION D'UNE FORMULE DE COMPRIMES  
EFFERVESCENTS A BASE D'ASPIRINE

THESE

Présentée à  
l'Université Joseph FOURIER GRENOBLE I

Pour obtenir le grade de :  
DOCTEUR EN PHARMACIE

par  
Mlle Nathalie MASSON  
*[Données à caractère personnel]*

Cette thèse sera soutenue publiquement le 30 octobre 1992

Devant	Mr J. ROCHAT	Professeur, Président du Jury
	Mr A. BAKRI	Professeur
	Mr C. JEANNIN	Professeur
	Mr P. OZIL	Professeur
	Mlle S. BERTHOLET	Pharmacien
	Mr G. MORTHA	Maître de Conférences



Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur J. ROCHAT,

qui a bien voulu me faire l'honneur de présider le Jury de cette thèse.

En témoignage de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur A. BAKRI,

qui a suivi avec intérêt l'évolution de mon travail et a accepté de le juger.

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur C. JEANNIN,

qui m'a enseigné la pharmacie galénique et a accepté de juger ce travail.

En témoignage de ma plus vive reconnaissance.

A Monsieur G. MORTHA, Maître de conférences,

qui m'a guidée, aidée et soutenue tout au long de ce travail et qui a accepté de le juger.

En témoignage de ma sincère reconnaissance et de ma respectueuse amitié.

A Mademoiselle S. BERTHOLET, Pharmacien des  
Laboratoires NICHOLAS

qui a encouragé ce projet, permettant ainsi de développer de fructueuses relations  
Université-Industrie, et qui a bien voulu être membre du Jury.

En témoignage de ma reconnaissance et de ma plus vive sympathie.



Aux Laboratoires NICHOLAS,

qui m'ont chaleureusement accueillie et entourée pendant ces neuf mois de stage, et tout particulièrement à l'ensemble du personnel du service I.T.C.

J'adresse mes sincères remerciements.

A tout le service de Galénique et Pharmacie Industrielle de la  
faculté de Pharmacie de Grenoble,

J'adresse également mes sincères remerciements pour leur soutien et leur collaboration.

A mes parents,

qui m'ont toujours encouragée dans la poursuite de mes études et grâce auxquels je suis aujourd'hui pharmacien ...

A Serge,

qui m'a soutenue durant toutes ces années d'études ...

A tous mes amis,

ils se reconnaîtront ...

**TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION</b> .....	9
<b>PREMIERE PARTIE :</b>	
<b>PRESENTATION GENERALE DES COMPRIMES EFFERVESCENTS</b> .....	12
<b>1. historique</b> .....	13
<b>2. définition</b> .....	14
<b>3. classification</b> .....	14
3.1. comprimés effervescents pour usage oral .....	14
3.1.1. <i>à dissoudre en milieu aqueux</i> .....	14
3.1.2. <i>à avaler</i> .....	14
3.1.3. <i>comprimés à enrobage entérique</i> .....	14
3.2. comprimés effervescents pour autres usages.....	15
3.2.1. <i>comprimés effervescents gynécologiques</i> .....	15
3.2.2. <i>comprimés effervescents pour autres usages</i> .....	15
<b>4. intérêts et inconvénients</b> .....	15
4.1. intérêts .....	15
4.1.1. <i>une solubilisation extemporanée des principes actifs</i> .....	15
4.1.2. <i>un facteur de tolérance thérapeutique</i> .....	16
4.1.3. <i>une présentation qui oblige à boire</i> .....	16
4.1.4. <i>à l'épreuve des centres antipoison</i> .....	16
4.2. inconvénients .....	17
4.2.1. <i>inconvénients médicaux</i> .....	17
4.2.2. <i>inconvénients techniques</i> .....	17
<b>5. formulation</b> .....	17
5.1. les excipients responsables de l'effervescence .....	17
5.1.1. <i>choix de l'acide</i> .....	17
5.1.2. <i>choix du carbonate</i> .....	20
5.1.3. <i>choix de la composition du mélange effervescent</i> .....	23
5.1.4. <i>choix du pourcentage du mélange effervescent</i> .....	23
5.2. les adjuvants .....	24
5.2.1. <i>les diluants</i> .....	24
5.2.2. <i>les liants</i> .....	24
5.2.3. <i>les lubrifiants</i> .....	25
5.2.4. <i>les adjuvants de dissolution</i> .....	27
5.2.5. <i>excipients améliorant la saveur</i> .....	28
5.2.6. <i>colorants</i> .....	28
5.2.7. <i>tampons</i> .....	28
5.2.8. <i>adsorbants</i> .....	29
<b>6. procédés de fabrication</b> .....	29
6.1. la compression directe.....	29

6.2. la granulation.....	29
6.2.1. la granulation par voie sèche.....	29
6.2.2. la granulation par voie humide.....	30
6.3. la compression.....	31
<b>7. le conditionnement.....</b>	<b>32</b>
<b>8. les contrôles.....</b>	<b>33</b>
8.1. l'uniformité de teneur en principe actif.....	33
8.2. l'uniformité de masse.....	34
8.3. l'épaisseur.....	34
8.4. la résistance à l'écrasement et la friabilité.....	34
8.5. les caractères organoleptiques.....	34
8.6. la détermination du pH après dissolution.....	35
8.7. le dosage du dioxyde de carbone.....	35
8.8. le temps de désagrégation.....	35
8.9. la stabilité.....	36
<b>9. présentation des comprimés d'Aspro 500 E actuels.....</b>	<b>36</b>
9.1. composition.....	36
9.2. conditionnement.....	37
9.3. caractéristiques du comprimé.....	37
9.4. méthode de préparation.....	37

## DEUXIEME PARTIE :

### MATERIEL ET METHODES UTILISES POUR L'EXPERIMENTATION..... 40

<b>1. conception d'une cellule de dissolution à flux continu pour comprimés effervescents.....</b>	<b>41</b>
1.1. facteurs influençant les cinétiques de dissolution des comprimés.....	41
1.1.1. <i>facteurs intrinsèques</i> .....	41
1.1.1.1. la solubilité.....	41
1.1.1.2. la taille des particules.....	42
1.1.1.3. la forme des particules.....	42
1.1.1.4. la porosité et la force de compression.....	42
1.1.1.5. les excipients.....	43
1.1.1.6. le mode de fabrication.....	44
1.1.1.7. le vieillissement.....	44
1.1.2. <i>facteurs extrinsèques</i> .....	44
1.1.2.1. la température.....	44
1.1.2.2. le volume.....	44
1.1.2.3. le pH.....	44
1.1.2.4. la tension superficielle.....	45
1.1.2.5. la viscosité.....	45
1.1.2.6. l'agitation.....	45
1.1.2.7. le mode et le lieu de prélèvement.....	45
1.1.2.8. les dimensions de l'instrument de prélèvement.....	46
1.1.2.9. les perturbations.....	46

1.2. classification des dispositifs de dissolution.....	46
1.2.1. les dispositifs sans agitation.....	47
1.2.1.1. le solvomètre .....	47
1.2.1.2. le disque suspendu .....	47
1.2.2. les réacteurs agités .....	48
1.2.2.1. la méthode du bécher .....	48
1.2.2.2. la méthode du disque rotatif.....	50
1.2.2.3. l'appareil à panier rotatif.....	50
1.2.2.4. l'appareil à panier rotatif modifié.....	50
1.2.2.5. l'appareil à palette tournante .....	51
1.2.2.6. l'appareil à filtre rotatif et panier fixe.....	51
1.2.2.7. la méthode du panier fixé magnétiquement .....	51
1.2.3. les appareillages du type "colonne" .....	51
1.2.3.1. l'appareil de Baun et Walker .....	52
1.2.3.2. l'appareil de Tingstad et Riegelman .....	53
1.2.3.3. la méthode officielle de la cellule à flux continu .....	53
1.2.4. les dispositifs combinés.....	55
1.2.5. les appareillages de conception empirique.....	55
1.3. paramètres à prendre en compte pour la conception .....	55
1.4. dimensionnement de la cellule .....	56
1.5. essais de validation de la cellule de dissolution .....	58
1.6. utilisations de la cellule de dissolution .....	59
1.6.1. mesure des cinétiques de dissolution.....	60
1.6.2. mesure du débit d'effervescence .....	61
<b>2. appareillages et essais complémentaires.....</b>	<b>62</b>
2.1. fabrication et conservation des comprimés .....	62
2.2. contrôles physico-chimiques sur les comprimés .....	62
2.2.1. résistance à l'écrasement .....	62
2.2.2. temps de délitement.....	62
2.2.3. pH.....	62
2.2.4. porosimétrie au mercure .....	63
<b>TROISIEME PARTIE : EXPERIMENTATION .....</b>	<b>64</b>
<b>1. essais préliminaires au plan d'expériences.....</b>	<b>66</b>
1.1. analyse du résidu en fin de délitement.....	66
1.1.1. mode opératoire.....	66
1.1.2. résultats.....	66
1.2. �tude des facteurs influençant le temps de délitement .....	67
1.2.1. volume du milieu de délitement.....	67
1.2.1.1. mode opératoire.....	67
1.2.1.2. résultats.....	67
1.2.2. température du milieu de délitement .....	68
1.2.2.1. mode opératoire.....	68
1.2.2.2. résultats.....	68

1.2.3. <i>pH du milieu de délitement</i> .....	70
1.2.3.1. mode opératoire .....	70
1.2.3.2. résultats .....	70
1.2.4. <i>force ionique du milieu de délitement</i> .....	71
1.2.4.1. mode opératoire .....	71
1.2.4.2. résultats .....	72
1.2.5. <i>agitation du milieu de délitement</i> .....	72
1.2.5.1. mode opératoire .....	72
1.2.5.2. résultats .....	72
<b>2. plan d'expériences</b> .....	<b>73</b>
2.1. présentation du plan d'expériences .....	73
2.1.1. <i>choix du type de plan</i> .....	73
2.1.2. <i>choix des variables</i> .....	74
2.1.3. <i>choix des classes de réponses</i> .....	75
2.2. présentation des résultats .....	77
2.3. sélection des réponses .....	79
2.4. représentation graphique des deux principales réponses.....	80
2.4.1. <i>courbes de cinétique de dissolution</i> .....	80
2.4.2. <i>courbes de débit d'effervescence</i> .....	83
2.5. corrélation des réponses entre elles .....	86
2.6. régressions multilinéaires sur les réponses .....	87
2.7. interprétation des résultats .....	89
2.7.1. <i>interprétation pour le temps de délitement</i> .....	90
2.7.2. <i>interprétation pour le t90 dissol</i> .....	90
2.7.3. <i>interprétation pour le t90 eff</i> .....	91
2.7.4. <i>interprétation pour V / t eff</i> .....	91
2.7.5. <i>interprétation globale</i> .....	92
<b>3. exploitation des résultats de porosimétrie</b> .....	<b>94</b>
3.1. objectif .....	94
3.2. résultats .....	94
3.3. régressions multilinéaires .....	96
3.4. interprétation .....	97
3.4.1. <i>interprétation pour le temps de délitement</i> .....	97
3.4.2. <i>interprétation pour le t 90 dissol</i> .....	98
3.4.3. <i>interprétation globale</i> .....	99
3.5. conclusion .....	100
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>101</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>104</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>108</b>

**INTRODUCTION**

Les comprimés effervescents connaissent, depuis ces dernières années, un large succès tant auprès des prescripteurs qu'auprès des consommateurs, et sont de plus en plus utilisés sur le marché pharmaceutique.

Pour le public, les comprimés effervescents représentent une boisson pétillante, "un feu d'artifice de bulles dans une coupe", agréable à boire, appréciée également par les adultes et les enfants.

Pour le prescripteur, c'est une forme que le patient accepte sans répugnance et qui libère son principe actif instantanément, apportant un soulagement rapide.

Pour l'industriel, c'est d'abord une source de soucis, car en fait, le comprimé effervescent est comme l'a bien dit *Barneirias* (1) "une incompatibilité dont on est venu à bout, mais dont la résolution n'est pas simple".

La mise sur le marché de comprimés effervescents pose donc un grand nombre de problèmes au pharmacien galéniste, car leur mise au point et leur réalisation sont très délicates.

La complexité des problèmes liés au développement des formes pharmaceutiques obligeait, il y a encore quelques années, le galéniste à accumuler des données expérimentales tout en se laissant guider par son intuition et son expérience pour en tirer les conclusions.

Pour éviter cette démarche empirique, coûteuse et qui ne garantit en aucun cas la détermination des conditions optimales, le développement galénique bénéficie aujourd'hui de l'apport de la méthodologie des plans d'expériences qui permet de conduire une recherche structurée et rationnelle en tirant le maximum d'informations d'un minimum d'expériences.

Ce travail sera consacré à l'optimisation, à travers une démarche expérimentale d'une formule de comprimés effervescents analgésiques à base d'aspirine (ASPRO 500 E).

Nous tenterons d'améliorer les paramètres suivants des comprimés d'ASPRO 500 E :

- le temps de délitement
- le résidu de particules persistant en fin de dissolution
- la vigueur de l'effervescence

La démarche que nous nous proposons d'adopter procède en deux étapes :

- tout d'abord la conception d'une cellule de dissolution à flux continu adaptée pour les comprimés effervescents pour réaliser les cinétiques de dissolution des comprimés d'ASPRO 500 E ainsi que les mesures de leur débit d'effervescence,
- puis, la mise en oeuvre d'un plan d'expériences multivariables pour déterminer les grandes tendances à suivre pour optimiser la formule actuelle.

Cette démarche sera exposée selon le plan suivant :

- dans une première partie, nous ferons une présentation générale des comprimés effervescents et nous décrirons les comprimés effervescents d'ASPRO 500 des laboratoires NICHOLAS,
- la seconde partie sera consacrée aux matériels et méthodes utilisés pour l'expérimentation,
- la troisième partie traitera de l'expérimentation elle-même, à savoir la mise en oeuvre d'un plan d'expériences.

A l'issue de ce travail, nous tenterons de dégager les directions à prendre pour améliorer les caractéristiques des comprimés effervescents d'ASPRO 500.

**PREMIERE PARTIE :  
PRESENTATION GENERALE  
DES COMPRIMES EFFERVESCENTS**

---

## 1. HISTORIQUE

Les comprimés effervescents introduits pour la première fois en 1965 dans la pharmacopée américaine (2), en 1979 dans la pharmacopée européenne (3), en 1980 dans la pharmacopée britannique (4) ont gagné une part de plus en plus importante du marché pharmaceutique au fil des années ; ainsi, en France, on répertorie actuellement 59 spécialités pharmaceutiques sous forme effervescente (5,6) sur environ 6000 spécialités et formes galéniques, soit environ 1 % du marché pharmaceutique français.

Le classement des formes effervescentes par classe thérapeutique fait apparaître que la mieux représentée est celle des antalgiques et anti-inflammatoires avec 37 % des formes effervescentes, puis viennent les médicaments du métabolisme et de la nutrition (vitamines, sels minéraux ...) avec 32 %, les médicaments de la sphère hépatogastrique avec 19 %, les 12 % restants regroupant diverses classes thérapeutiques (cardiologie, neurologie, dermatologie, ophtalmologie ...).

La répartition par laboratoires s'établit comme suit (5,6) :

- 31 laboratoires exploitent au moins une spécialité effervescente
- la moitié des spécialités effervescentes sont réparties sur 3 laboratoires :
  - ♦ UPSA OBERLIN (13 spécialités)
  - ♦ NICHOLAS (9 spécialités)
  - ♦ SANDOZ (4 spécialités)

La répartition par décennie (figure 1) montre qu'environ 50 % des spécialités effervescentes ont obtenu leur A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché) dans les dix dernières années (5,6).

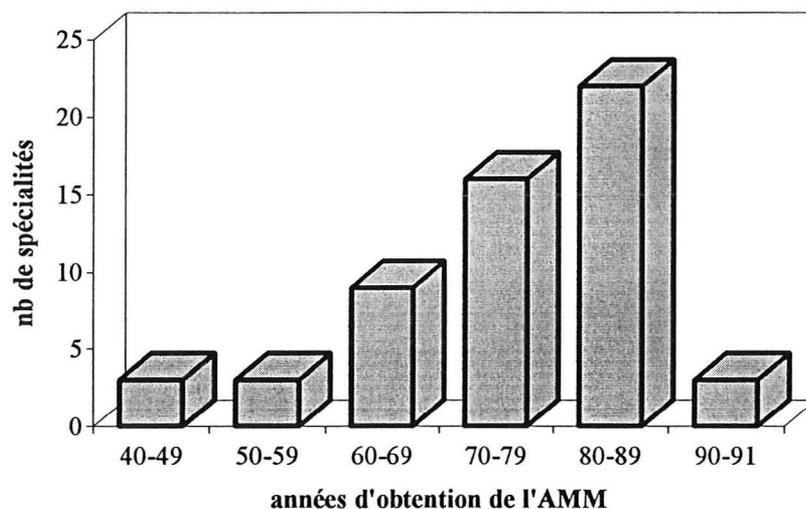


figure 1 : années d'obtention des A.M.M. des formes effervescentes

La forme effervescente semble donc être une forme pharmaceutique de plus en plus utilisée.

## 2. DEFINITION (1,7)

Pour *Barneirias*, le comprimé effervescent est en fait le résultat d'une incompatibilité qu'il a été possible de résoudre (1).

C'est un comprimé entièrement ou partiellement soluble dans l'eau, dont la désagrégation en milieu aqueux est produite ou accélérée par la formation in situ de dioxyde de carbone ; ce dernier provient de la réaction d'un acide organique sur un carbonate minéral (alcalin ou alcalino-terreux) ou organique au contact de l'eau.

En fait la réaction de l'acide avec le carbonate libère de l'acide carbonique, acide faible, instable et très peu soluble dans l'eau ; ce dernier se décompose immédiatement en eau et dioxyde de carbone.

La réaction générale de décomposition de l'acide et du carbonate en présence d'eau est la suivante :



Dans certains cas, la désagrégation du comprimé peut être due à la libération d'oxygène par réaction entre le peroxyde de magnésium et l'acide chlorhydrique contenu dans le suc gastrique. Ce procédé est cependant peu utilisé car de nombreux principes actifs sont sensibles à l'oxygène (8).

Le comprimé effervescent doit se conserver parfaitement et donner des solutions limpides en un temps aussi court que possible (9).

## 3. CLASSIFICATION (7)

Elle est établie selon la voie d'administration.

### **3.1. comprimés effervescents pour usage oral**

#### *3.1.1. à dissoudre en milieu aqueux*

La dissolution se fait en général dans l'eau mais elle peut se faire dans un jus de fruit, du lait ... La solution obtenue, qui le plus souvent ne renferme pas de substances insolubles, est ensuite absorbée ; c'est de loin la forme effervescente la plus répandue.

#### *3.1.2. à avaler*

Ils se désintègrent dans l'estomac par effervescence sous l'action du suc gastrique.

#### *3.1.3. comprimés à enrobage entérique*

Ils libèrent le ou les principes actifs dans l'intestin après attaque de l'enrobage et effervescence sous l'action du milieu intestinal.

### 3.2. comprimés effervescents pour autres usages

#### 3.2.1. comprimés effervescents gynécologiques (10)

#### 3.2.2. comprimés effervescents pour autres usages

- inhalation
- gargarisme
- douche oculaire
- douche nasale ..

## 4. INTERETS ET INCONVENIENTS (11)

---

### 4.1. intérêts

Les comprimés effervescents sont loin d'être de simples "gadgets" car ils apportent des améliorations certaines à la thérapeutique ; ils permettent d'associer aux avantages des formes solides ceux des formes liquides, notamment en ce qui concerne l'absorption et la tolérance digestive de certains principes actifs.

#### 4.1.1. une solubilisation extemporanée des principes actifs

Pour être métabolisée et exercer son effet thérapeutique, une substance active absorbée par voie orale doit être mise en solution par le système digestif ; on conçoit aisément dès lors que ce temps de dissolution épargné à l'organisme par une solution lui assure une meilleure biodisponibilité, c'est-à-dire une absorption à la fois plus complète et plus rapide, gage probable d'une plus grande efficacité apparaissant avec un temps de latence plus bref.

Des études pharmacocinétiques confirment ce phénomène : une présentation effervescente de paracétamol permet d'obtenir un pic plasmatique plus élevé et plus précoce que celui observé avec un comprimé ordinaire (12).

Des résultats identiques ont été trouvés pour des comprimés d'acide acétylsalicylique (aspirine), avec une bonne corrélation des données in vivo et in vitro (13, 14).

L'effervescence est particulièrement précieuse pour les principes actifs difficilement solubles et instables : véritable petite usine de transformation, chaque comprimé effervescent réalise la solubilisation extemporanément, c'est-à-dire seulement au moment de l'emploi, évitant ainsi le stockage du produit sous une forme fragile qui poserait des problèmes de conservation. C'est le cas de l'aspirine ; soluble lorsqu'elle est salifiée, elle se montre en contrepartie très instable et s'hydrolyse en acide acétique et en acide salicylique. Avec l'effervescence, ce n'est qu'au moment de la prise que la transformation de l'acide en sel est réalisée ; l'aspirine effervescente cumule ainsi les avantages liés à la stabilité et à la solubilisation.

#### *4.1.2. un facteur de tolérance thérapeutique*

Lorsque l'aspirine est administrée sous une forme non soluble, non ionisée et donc liposoluble, elle est en mesure d'être absorbée directement par l'estomac et d'induire des incidents digestifs. Grâce à l'effervescence et à l'élévation du pH qui en résulte, la dissociation de l'acide acétylsalicylique dans l'estomac augmente, entraînant ainsi la diminution de l'absorption gastrique, avec pour conséquence une atténuation de l'irritation de la muqueuse gastrique (15). On comprend donc que les risques d'ulcération gastrique soient moindres avec une aspirine effervescente qu'avec des comprimés ordinaires, ainsi que cela a été démontré en pratique (16-21).

#### *4.1.3. une présentation qui oblige à boire*

Tout traitement médicamenteux met en jeu des fonctions de métabolisation, d'échange et d'élimination de l'organisme ; le foie et les reins, particulièrement sollicités, sont les organes les plus exposés.

On a aussi montré qu'une part importante de la population avait la mauvaise habitude de prendre ses médicaments avec une quantité insuffisante d'eau.

L'effervescence prévient complètement ce danger et contribue également, par l'inévitable apport hydrique qui l'accompagne, à faciliter la métabolisation du principe actif et, surtout, son élimination rénale.

#### *4.1.4. à l'épreuve des centres antipoison*

Les antalgiques périphériques (aspirine et paracétamol) sont en vente libre dans la plupart des pays et arrivent souvent au premier rang des médicaments utilisés dans les tentatives d'autolyse.

En France, deux études rétrospectives menées par le centre antipoison de Paris, sur une période de sept ans, avec une aspirine et un paracétamol effervescents, ont montré que les intoxications volontaires étaient rares avec ces présentations et toujours bénignes (22,23). En effet, absorber un breuvage où sont dissous trente ou quarante comprimés effervescents a de quoi décourager les plus désespérés ; y parviendraient-ils, l'ingestion est si désagréable qu'elle exerce immédiatement une action émétique en raison de l'importante quantité de sel dissous.

Cette caractéristique de l'effervescence se révèle particulièrement intéressante lors de prescriptions de substances toxiques à des patients qui pourraient, en raison de leur état, en faire un mauvais usage.

Par ailleurs, la commission française dite de "transparence" a récemment gratifié une présentation effervescente d'un avis qui consacre l'effervescence comme facteur de sécurité.

D'autre part, l'effervescence a aussi fait ses preuves dans la prévention des intoxications accidentelles puisque la très sévère F.D.A. (Food and Drug Administration) américaine exempte les antalgiques d'un conditionnement à fermeture de sécurité pour enfants à condition qu'ils soient présentés sous forme de comprimés effervescents.

## 4.2. inconvénients

### 4.2.1. inconvénients médicaux

Si, comme nous venons de le voir, les quantités importantes de sodium généralement présentes dans les formules effervescentes (citrate monosodique, monofumarate de sodium, carbonate monosodique ...) constitue au plan de la sécurité un atout indéniable, elle peut être gênante chez des patients soumis à un régime désodé strict (13,25, 26).

### 4.2.2. inconvénients techniques

Ils sont liés à l'hygroscopicité plus ou moins importante de ce type de comprimés et aux incidents qu'elle peut engendrer pendant la fabrication (1,7,24,27,28) ou pendant la conservation (29,30).

## 5. FORMULATION (7, 11, 27, 31)

---

Le choix des excipients et adjuvants se fait en fonction de la nature du principe actif et de l'usage du comprimé effervescent (usage oral, gynécologique, externe ...).

Le formulateur, connaissant la dose de principe actif par comprimé, doit choisir et déterminer les proportions d'excipients capables d'assurer l'effervescence et, éventuellement, leur associer d'autres adjuvants qui sont le plus souvent, des liants, des lubrifiants, des adjuvants de dissolution, des édulcorants, des aromatisants, des colorants ...

Ce choix est très délicat car c'est de lui que dépend la qualité de l'effervescence et la bonne conservation du comprimé.

Les composants idéaux d'une formule effervescente devraient être (15) :

- fortement hydrosolubles (sauf si leur proportion est faible)
- non hygroscopiques
- fortement compressibles
- autolubrifiants
- chimiquement et thermiquement stables

Malheureusement, aucune des substances utilisées aujourd'hui ne remplit toutes les conditions énumérées ci-dessus ; la formulation d'un comprimé effervescent est donc toujours un compromis.

### 5.1. les excipients responsables de l'effervescence

#### 5.1.1. choix de l'acide

Les travaux d'*Aiache* (27), *Faguet* et coll. (11), *Moulin* (7), *Boymond* (31) apportent une description des acides utilisés. Les tableaux 1 et 2 présentent un résumé des propriétés des acides les plus utilisés pour les comprimés effervescents destinés à l'usage oral.

tableau 1 : acides les plus utilisés

ACIDES	AVANTAGES	INCONVENIENTS
<b>citrique</b> anhydre monohydrate	goût acidulé bonne solubilité dans l'eau	très hygroscopique peut réagir avec le carbonate lors de la conservation du fait de son hydratation
<b>tartrique</b>	hygroscopicité faible faible coût	moins soluble dans l'eau que l'acide citrique
<b>fumarique</b> sel monosodique	propriétés lubrifiantes très peu sensible à la température et à l'humidité	goût peu agréable coût élevé action cathartique
<b>cyclamique</b>	pouvoir sucrant	
<b>adipique</b>	non hygroscopique lubrifiant se comprime bien non toxique faible coût	

tableau 2 : acides plus rarement utilisés et leurs sels

acide nicotinique	phosphate monosodique
acide succinique	tartrate acide de potassium
acide malonique	citrate monosodique et trisodique
acide gluconique	fumarate de sodium et de potassium
acide glutarique	.....
acide lactique	.....
acide malique	.....
acide maléique	.....
acide alginique	.....
.....	.....

Les acides polybasiques carboxyliques possédant une bonne tolérance physiologique sont nombreux.

#### - l'acide citrique



C'est, en France, le plus couramment utilisé (dans 80 % des spécialités).

Il existe sous deux formes, l'une anhydre très hygroscopique, l'autre hydratée à une molécule d'eau qui est moins utilisée.

La bonne solubilité dans l'eau de l'acide citrique assure une désagrégation rapide du comprimé (9).

De plus, cet acide confère aux solutions résultant de la dissolution des comprimés, un goût acidulé et citronné qui masque le goût salin du bicarbonate (24).

- **l'acide tartrique** est préféré dans les pays anglo-saxons.

Il est moins hygroscopique que l'acide citrique, ce qui permet d'obtenir une éjection plus facile des comprimés sur la machine à comprimer, et surtout moins coûteux (33).

Toutefois, il est un peu moins soluble dans l'eau que l'acide citrique (1,7,9).

- **l'acide fumarique**



Il est également préconisé pour la fabrication des comprimés

effervescents, ainsi que son sel monosodique (1). Ce dernier est très peu sensible à l'humidité et à la température ; cependant, son prix de revient est élevé (1).

De plus, le goût des solutions n'est pas agréable et le sel de sodium a une action cathartique.

Cet acide présente l'avantage d'être un lubrifiant de surface et également un lubrifiant interne de compression.

- **l'acide borique** est utilisé pour les comprimés à usage externe.

Sa toxicité non négligeable le fait rejeter pour la voie orale (32).

Il est principalement utilisé pour des comprimés gynécologiques et pour des inhalations (34).

L'acide borique est soluble dans l'eau et sert de lubrifiant lors de la compression.

Les comprimés obtenus sont stables à la chaleur, à l'humidité et à l'oxygène de l'air.

- **l'acide cyclamique** est parfois utilisé aux Etats-Unis pour le pouvoir sucrant élevé de son sel de sodium (1,7,9).

- **l'acide sulfamique** est utilisé principalement pour la préparation des comprimés effervescents pour bains.

Son principal avantage est de ne pas être hygroscopique, ce qui facilite la préparation et la conservation des comprimés obtenus.

Il n'est pas utilisé pour la voie orale en raison de sa toxicité et de son goût désagréable.

- **l'acide adipique**, ou son sel acide, permet de préparer des comprimés sans utiliser de lubrifiant. Il n'est pas hygroscopique et se comprime bien.

Il n'est pas toxique et son sel donne une solution agréable.

Son prix de revient est relativement bas.

Les comprimés obtenus sont stables dans les conditions normales de conservation.

L'effervescence produite est bonne et la solution obtenue claire.

- **l'acide alginique** présente également l'avantage de ne pas être hygroscopique (1,7).

Il donne une bonne effervescence en présence de carbonate de calcium.

- **d'autres acides** sont parfois utilisés pour obtenir la réaction d'effervescence.

Ce sont, entre autres : l'acide nicotinique, surtout pour les comprimés effervescents à usage gynécologique, l'acide succinique, l'acide malique, l'acide maléique, l'acide malonique, l'acide gluconique, l'acide glutarique qui est très peu hygroscopique, l'acide lactique, l'acide amino tri méthylène phosphorique qui est non hygroscopique est très soluble dans l'eau froide, l'acide aminosulfonique.

- **les sels** de ces acides sont également utilisés, en particulier :

le phosphate monosodique, le tartrate acide de potassium, les citrates mono et trisodiques (en association avec l'acide citrique, ils permettraient d'améliorer la dissolution de l'aspirine(13)), le bisulfate et le bisulfite de sodium, les sels de sodium ou de potassium de l'acide fumarique qui

donnent des comprimés effervescents très résistants à l'humidité, ainsi que le monofumarate de choline.

Le monofumarate de choline est très stable, très peu hygroscopique ; sa solubilité dans l'eau est bonne et il est très peu toxique. Cependant, du fait que la choline a une action thérapeutique non négligeable, son usage est relativement limité.

- dans certains cas, on peut utiliser de la **saccharine** qui va réagir avec le bicarbonate de sodium (32).

- **certains principes actifs** comme l'acide ascorbique (vitamine C) ou l'acide acétylsalicylique (aspirine) peuvent assurer une acidité suffisante.

### 5.1.2. choix du carbonate

Les travaux d'*Aiache* (27), *Faguet* et coll. (11), *Moulin* (7), *Boymond* (31) apportent une description des carbonates utilisés. Le tableau 3 présente un résumé des propriétés des carbonates les plus utilisés.

tableau 3 : carbonates les plus utilisés

CARBONATES	AVANTAGES	INCONVENIENTS
<b>bicarbonate de sodium</b>	antiacide bonne effervescence faible coût	hygroscopique apport de sodium sensible à la chaleur dégradation auto-catalytique
<b>carbonate glycine sodique</b>	non hygroscopique source stable de CO <sub>2</sub> solubilisant tampon gastrique très soluble dans l'eau	
<b>carbonate de sodium anhydre ou hydraté</b>	plus soluble dans l'eau que le bicarbonate	hygroscopique
<b>sesquicarbonate de sodium</b>	stable dans les conditions normales d'humidité	moins soluble dans l'eau que le carbonate de sodium
<b>bicarbonate et carbonate de potassium</b>		hygroscopique ± bonne solubilité
<b>bicarbonate d'arginine</b>	excipient non sodique effet thérapeutique	effet thérapeutique
<b>carbonate de lysine</b>	utilisé en mélange direct avec l'aspirine	

Les carbonates utilisables sont minéraux ou organiques mais le choix, parmi ceux qui sont bien tolérés à forte dose, est assez restreint.

## - CARBONATES MINÉRAUX

Le cation des carbonates minéraux appartient soit au groupe des métaux alcalins, soit à celui des métaux alcalino-terreux.

### \* CARBONATES ALCALINS

#### - carbonate monosodique



C'est le carbonate le plus utilisé en raison de son faible prix de revient, de sa bonne solubilité et de sa relative innocuité chez l'homme sain (13, 24, 28, 33).

Bien que facilitant la digestion cette substance a quelques contre-indications qui sont, d'une part les traitements prolongés nécessitant la prise de plusieurs comprimés par jour, d'autre part les états pathologiques imposant un régime pauvre en sodium (24, 25).

Le bicarbonate de sodium présente également l'inconvénient d'être sensible à la chaleur (au-dessus de 25°C) et d'être hygroscopique. L'absorption d'humidité peut déclencher le début de la réaction entre l'acide et le bicarbonate ; l'eau qui est formée au cours de la réaction agit alors autocatalytiquement et dégrade peu à peu le comprimé effervescent.

Certains auteurs (35) préconisent un chauffage rapide en lit fluidisé pour "enrober" le carbonate monosodique d'une couche de carbonate disodique qui forme ainsi une "barrière" et le rend moins sensible à l'humidité ; en général, une stabilité suffisante est obtenue lorsque 2 à 10 % en poids du bicarbonate sont transformés en carbonate.

#### - carbonate neutre de sodium



Il est utilisé dans certains cas, soit sous sa forme anhydre, soit sous sa forme hydratée.

Les deux formes sont hygroscopiques mais elles présentent l'avantage d'être plus solubles dans l'eau que le bicarbonate, en particulier la forme anhydre

#### - sesquicarbonate de sodium



Il est parfois utilisé pour sa stabilité dans des conditions normales d'humidité, mais il est moins soluble dans l'eau que le carbonate de sodium.

#### - carbonate monopotassique

Il est parfois utilisé, notamment dans le cas de formulation destinée à la kalithérapie (29,30,36). Sa solubilité dans l'eau est importante mais il a l'inconvénient d'être très hygroscopique et de ne pas être dépourvu d'action pharmacologique chez l'homme, ce qui limite son emploi à quelques cas particuliers.

#### - carbonate neutre de potassium

Il est assez hygroscopique mais il est plus soluble dans l'eau que le bicarbonate de potassium.

#### - carbonate acide de lithium

Ce carbonate, encore peu courant, est parfois préconisé (27) mais, comme le carbonate monopotassique, il est réservé à des cas bien particuliers en thérapeutique neuropsychiatrique. Il faut noter que le carbonate de lithium, peu soluble dans l'eau, devient encore moins soluble lorsque la température de l'eau s'élève (27).

## \* CARBONATES ALCALINO-TERREUX

**- carbonate de calcium**

Il est assez souvent employé, notamment lorsque l'absence de sodium est souhaitée (37).

Le carbonate de calcium a pour inconvénient principal d'être pratiquement insoluble dans l'eau ; ceci donne lieu à une effervescence plus lente et confère à la solution un aspect blanchâtre qui est long à se dissiper.

En revanche, il a l'avantage d'être peu coûteux et stable en présence d'aspirine (25, 38).

**- hydrocarbonate de magnésium**

Le carbonate de magnésium est utilisé seul (27) ou associé au carbonate de calcium (7).

*Wisniewsky* a montré un effet défavorable du carbonate de magnésium sur la conservation de l'aspirine (39) : cet effet serait dû à l'eau de cristallisation.

De plus, le rapport  $\text{CO}_2$  / poids moléculaire est peu favorable comparé à celui des autres carbonates.

Bien que l'ion magnésium ne soit pas dépourvu de toute action pharmacologique, il a l'avantage d'être bien toléré ; son action laxative ne se manifeste qu'à dose élevée (jusqu'à 30 g de citrate de magnésium par jour).

**- CARBONATES ORGANIQUES**

L'intérêt des carbonates organiques devrait être l'absence de tout ion alcalin ou alcalino-terreux ; depuis quelques années sont proposés, notamment, des dérivés carbonatés d'acides aminés.

Ces molécules, encore rares, comportent un certain nombre d'inconvénients :

- leur synthèse est difficile et n'aboutit qu'à des produits chimiquement mal définis, de conservation médiocre (hygroscopicité).

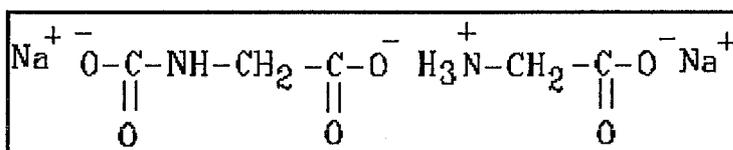
- l'ambivalence des acides aminés donne lieu à une réduction très sensible de l'effervescence en raison d'une recombinaison du gaz carbonique avec l'acide aminé.

**- carbonate glycine sodique (C.G.S.)**

Ce complexe défini de glycine et de carbonate de sodium est présenté comme permettant, en association avec le carbonate monosodique, une compression directe (27, 40).

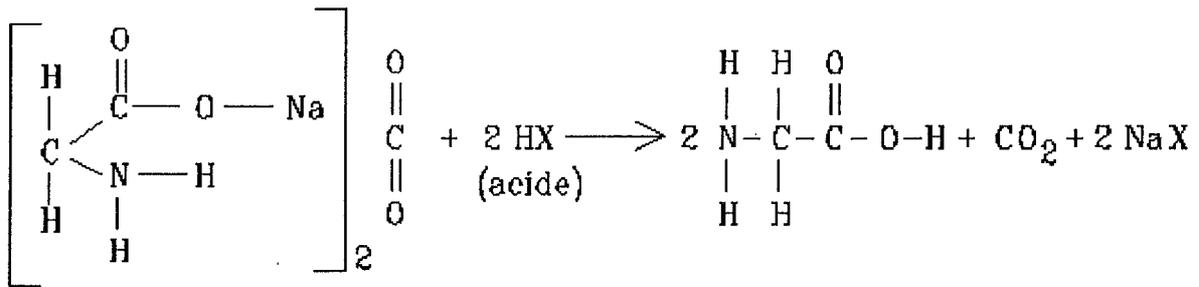
D'après *Aiache*, il donne de bons résultats avec l'acide acétylsalicylique mais il est incompatible avec l'acide ascorbique qui s'altérerait rapidement en sa présence.

Il répond à la formule suivante :



Ce composé constitue une source stable de gaz carbonique qui ne produit pas d'eau lors de la réaction d'effervescence, contrairement au bicarbonate de sodium (41).

La réaction d'effervescence est la suivante :



Cette réaction n'est pas auto-catalytique ce qui améliore la stabilité des comprimés effervescents.

D'autre part, le C.G.S. est très stable à la chaleur, contrairement au bicarbonate de sodium qui est sensible à des températures voisines de 25°C et se décompose rapidement au-dessus de 50°C ; il n'est pas hygroscopique, tout en étant très soluble dans l'eau.

Par ailleurs, il a été montré que le C.G.S. était un agent solubilisant de certains principes actifs peu solubles tels que l'acide acétylsalicylique, la vitamine B12 ... (42). La formation de glyocolle lors de la réaction avec l'acide lui permet de jouer un rôle de tampon gastrique important.

#### - carbonate de lysine

Il peut être employé directement en mélange avec un principe actif tel que l'aspirine ; il permet d'obtenir un comprimé qui se dissout facilement dans l'eau avec effervescence.

#### 5.1.3. choix de la composition du mélange effervescent (11,31)

Le choix des proportions respectives de chacun des constituants acides et alcalins doit être fait en fonction :

- du pH souhaité pour la solution fournie par la dissolution du comprimé
- de l'importance et de la rapidité de l'effervescence
- de la stabilité vis-à-vis de l'humidité et des principes actifs
- de la présence souhaitée ou non de certains ions (sodium)

Le rapport acide / carbonate va conditionner l'importance de l'effervescence et le goût de la solution. En général, des quantités stoechiométriques de produits acides et alcalins sont mis en oeuvre (7), mais très souvent, si le principe actif le permet, pour faciliter l'aromatization, il existe un excès d'acide dans la formule ; en revanche, c'est l'inverse lorsqu'une thérapeutique antiacide est recherchée (19).

#### 5.1.4. choix du pourcentage du mélange effervescent (11,31)

La proportion de mélange effervescent à mettre en oeuvre dans une formule de comprimés effervescents dépend :

- du (ou des) principe(s) actif(s) : quantité, solubilité ...
- de la rapidité souhaitée pour la dissolution : il est souvent préférable d'éviter une effervescence trop vive qui projette les substances non encore dissoutes sur les bords du verre et qui a tendance à faire remonter le comprimé à la surface (28).

Le mélange effervescent acide / carbonate utilisé dans la proportion de 10 % du poids total du comprimé est généralement suffisant pour obtenir une désagrégation rapide du comprimé ; cependant, le mélange effervescent représente le plus souvent 50 à 75 %, parfois plus, du poids total du comprimé.

## 5.2. les adjuvants (11, 31)

A de rares exceptions près, il n'est pas possible de réaliser un comprimé effervescent avec seulement le principe actif et l'agent effervescent, et il est alors nécessaire d'avoir recours à un certain nombre d'adjuvants. Les substances retenues ne doivent s'opposer ni à l'effervescence, ni à la dissolution des comprimés et ne doivent pas favoriser la dégradation des comprimés ou du principe actif lors de la conservation ; elles doivent être solubles dans l'eau.

### 5.2.1. les diluants

Dans le cas des comprimés effervescents destinés à la voie orale, le choix des diluants se porte principalement sur des substances qui possèdent des propriétés édulcorantes : lactose, saccharose, galactose, glucose, mannitol ...

On peut également utiliser : l'amidon soluble, la méthylcellulose, l'acide silicique précipité, l'alginate de sodium, le chlorure de sodium, le phosphate de sodium, le sulfate de sodium ...

### 5.2.2. les liants

Les comprimés effervescents sont souvent friables et cassants; la présence d'un liant permet non seulement de réduire ces défauts mais aussi de réduire la force de compression et, par conséquent, la dureté des comprimés, ce qui est particulièrement important dans le cas des comprimés effervescents pour leur temps de désagrégation.

Deux types de liants sont à considérer : ceux utilisés pour la granulation humide, et ceux servant à la compression directe ; ces derniers ne sont plus guère employés.

- **différents sucres** peuvent être employés à l'état sec ou en solution aqueuse ou hydro-alcoolique : le glucose, le lactose et le saccharose, le sorbitol.  
Ces liants présentent en outre l'avantage d'avoir des propriétés édulcorantes.

- **une solution aqueuse à 2,5 % de méthylcellulose et 2,5 % de monolaurate de sorbitane alcoolique** est utilisée dans certains cas.

- **les dérivés de la cellulose** (méthyl ou propylcellulose, hydroxyéthyl ou hydroxypropylcellulose) sont également utilisés comme liants.  
Ces substances agissent par leur structure fibreuse.

- **la gélatine**, en solution aqueuse à 20 %, peut servir de liant pour des comprimés effervescents à usage gynécologique.

- **une solution d'empois d'amidon** peut être utilisée pour le même type de comprimés.

- **la glycine** est un excellent liant mécanique ; elle permet de comprimer des matériaux extrêmement secs et, en outre, d'augmenter la dureté des comprimés tout en diminuant le temps de désintégration.

Elle possède également une action régulatrice de l'écoulement des poudres et un certain pouvoir tampon (7).

- **les P.E.G. (PolyEthylène Glycols)** de haut poids moléculaire (4000 à 6000), à l'état sec ou en solution alcoolique, sont également de bons liants : lors de la compression, il se produit une fusion partielle du P.E.G., créant, par refroidissement, des ponts de matière solide. Ils présentent cependant l'inconvénient d'avoir un point de fusion relativement bas ; de ce fait, on note parfois une adhérence aux poinçons due à leur ramollissement par l'échauffement des machines à comprimer à haut rendement (1). La surface du comprimé devient alors rugueuse ; pour remédier à cet inconvénient, on a intérêt à utiliser les P.E.G. en concentration assez faible, de l'ordre de 0,5 %.

- **la PolyVinylPyrolidone (P.V.P.)** présente l'avantage, outre ses propriétés liantes, d'avoir une action stabilisatrice par la formation d'un film ; elle est utilisée en particulier pour des comprimés effervescents à base d'acide ascorbique.

Elle n'est cependant pas très utilisée pour les comprimés effervescents car elle a une action plutôt défavorable sur leur délitement et ralentit la dissolution des principes actifs (43).

- **la gomme arabique** en solution aqueuse à 20 % et **la gomme adragante** sont également employées pour leurs propriétés liantes.

- **l'alcool laurique polyoxyéthyléné** en solution acétonique à 5 %, ainsi que les **esters du propylène glycol** en solution aqueuse ont également été préconisés.

### 5.2.3. les lubrifiants

La plupart des bons lubrifiants étant insolubles dans l'eau, ils ne peuvent être utilisés, car en général, on cherche à obtenir une solution limpide et exempte de tout résidu.

En dehors des problèmes d'écoulement de la poudre ou du granulé, se pose très fréquemment le problème du collage aux poinçons.

Le tableau 4 présente un résumé des propriétés des lubrifiants les plus utilisés dans la formulation des comprimés effervescents.

tableau 4 : lubrifiants les plus utilisés

LUBRIFIANTS	AVANTAGES	INCONVENIENTS	%
<b>benzoate de sodium</b>	soluble dans l'eau	faible pouvoir lubrifiant goût peu agréable	5
<b>acétate, oléate, chlorure de sodium</b>	soluble dans l'eau	faible pouvoir lubrifiant	5

tableau 4 (suite) : lubrifiants les plus utilisés

LUBRIFIANTS	AVANTAGES	INCONVENIENTS	%
<b>laurylsulfate de sodium</b>	soluble dans l'eau pouvoir mouillant	± bon lubrifiant	0,5
<b>acide fumarique</b>	bon lubrifiant de surface et interne		5
<b>P.E.G. de haut PM</b>	assez bon lubrifiant	point de fusion bas risque de collage	0,5
<b>alanine, glycine</b>	assez bon lubrifiant		1
<b>talc, stéarate de sodium ou de magnésium</b>	bons lubrifiants	insolubles dans l'eau	1-2
<b>huiles minérales lourdes</b>	assez bons lubrifiants	risque de taches à la surface du milieu de dissolution	0,5

- **le benzoate de sodium anhydre** est certainement le lubrifiant le plus couramment employé ; son pouvoir lubrifiant étant modeste, il faut l'employer en assez grande proportion (environ 5 %) malgré son goût peu agréable.

- **l'acétate de sodium anhydre** de même que **l'oléate de sodium** et le **chlorure de sodium** doivent également être employés en proportion assez importante (5 %).

- **le laurylsulfate de sodium** possède des propriétés mouillantes, mais son pouvoir lubrifiant est faible par rapport aux inconvénients qu'il présente. Il sert principalement à la fabrication des comprimés gynécologiques ; pour des comprimés à usage oral, il est utilisé à la concentration de 0,5 %.

- **l'acide borique** est, en lui-même un excellent lubrifiant à la concentration de 1 à 3 %. Toutefois, sa toxicité le fait rejeter pour les comprimés destinés à la voie orale.

- **l'acide fumarique** présente de très bonnes qualités lubrifiantes, aussi bien comme lubrifiant de surface que comme lubrifiant interne de compression ; il peut être utilisé seul à la concentration de 5 % ou en mélange à une concentration moindre. De plus, il présente l'avantage d'être non toxique et de ne pas avoir d'effet thérapeutique.

- **les P.E.G. de haut poids moléculaire** (4000 et plus) ont également des propriétés lubrifiantes ; il convient de les ajouter dans la proportion de 0,5 % à 10 % du poids du comprimé.

- **l'alanine et la glycine** sont utilisés comme lubrifiants dans la proportion de 1%.

- **des huiles minérales lourdes** telles que l'huile de paraffine sont utilisées plus rarement comme lubrifiant à la concentration de 0,5 % ; dans ce cas, on risque d'avoir des traces d'huile à la surface du milieu de dissolution.

- **le triacétate de glycérol** a également été préconisé comme lubrifiant, mais il ne présente que peu d'avantages.

#### 5.2.4. *les adjuvants de dissolution*

Lorsque les principes actifs sont solubilisés lentement dans l'eau (acide acétylsalicylique par exemple), il est possible d'intervenir par formation de sels solubles, par modification de la tensio-activité ou en tirant parti de phénomènes liés à la capillarité.

##### - ADJUVANTS DE SALIFICATION

La salification peut être antérieure à la mise sous forme de comprimés ou consécutive à la réaction d'effervescence des comprimés après leur mise en présence d'eau ; dans ce dernier cas, il se produit, en quelque sorte, une salification extemporanée.

##### - SALIFICATION PREALABLE

Elle peut être réalisée, soit avec des réactifs minéraux, principalement au moyen de dérivés sodés ou calciques, soit avec des dérivés organiques, au moyen, principalement, d'acides aminés tels la lysine ou l'arginine.

##### - SALIFICATION AU COURS DE LA DISSOLUTION DU COMPRIME EFFERVESCENT

*Javaid* (37) a étudié la dissolution de l'acide acétylsalicylique en présence de différents tampons dont différents carbonates ; les plus efficaces sont, dans l'ordre décroissant : le carbonate monosodique, le carbonate de calcium, le carbonate de magnésium et le carbonate dihydroxyaluminate sodique. La rapidité de la dissolution est d'autant plus importante que le dérivé carbonaté est plus soluble.

##### - TENSIOACTIFS

Une amélioration de la dissolution de nombreux principes actifs en présence de surfactifs non ioniques est reconnue par différents auteurs dont *Cid* et *Jaminet*. Ces derniers ont montré l'influence favorable du Tween 80 et du laurylsulfate de sodium sur la résorption gastro-intestinale de l'acide acétylsalicylique en comprimés (44).

*Duchene* a obtenu des résultats in vitro semblables avec le sulfanilamide (45).

*Asker et Whitworth* ont montré une propriété intéressante du P.E.G. 6000 (46) : il formerait avec l'acide acétylsalicylique un co-précipité qui, à faible concentration, augmenterait la vitesse de dissolution de l'aspirine par abaissement de la tension superficielle du milieu de dissolution ; par contre, lorsque sa concentration augmente, l'augmentation de la viscosité du milieu qu'il engendre aurait un effet défavorable sur la cinétique de dissolution de l'aspirine.

#### - MODIFICATEURS DE LA CAPILLARITE

A ce groupe appartiennent à la fois des substances dans la masse desquelles l'eau progresse par dissolution de proche en proche et celles dans la masse desquelles elle progresse par capillarité proprement dite, sans dissolution, et avec ou sans gonflement (47,48).

*Timmington* (13) préconise une granulation alcoolique de l'acide acétylsalicylique avec un produit hydrosoluble tel que le sucre ; l'acide acétylsalicylique serait rendu plus rapidement soluble par ce procédé.

La présence de faibles pourcentages d'amidon ou de cellulose permet d'améliorer la dissolution des comprimés (49-51).

#### 5.2.5. excipients améliorant la saveur

La bonne absorption par le malade de la solution effervescente résultant de la dissolution du comprimé est étroitement liée à des sensations gustatives, olfactives, tactiles et visuelles qui doivent être agréables et en harmonie les unes avec les autres.

Les édulcorants et les aromatisants sont les plus utilisés.

Les principaux édulcorants sont les "sucres", déjà cités parmi les diluants, ainsi que le saccharinate de sodium ou le cyclamate de sodium dans la proportion de 0,5 %.

Des aromatisants sont très souvent ajoutés pour masquer certaines saveurs désagréables ; ces aromatisants sont souvent des parfums d'orange, de citron ... Ils doivent être ajoutés en proportion telle qu'ils donnent un goût agréable aux solutions, sans pour autant affecter la stabilité du principe actif.

Dans le cas des comprimés effervescents à usage externe, par exemple des comprimés pour inhalation ou pour bains, les parfums utilisés sont souvent dérivés d'essences de conifères.

Dans le cas des comprimés effervescents, il convient de noter que le dégagement gazeux favorise la diffusion et la perception de l'arôme.

#### 5.2.6. colorants

L'adjonction de colorants aux comprimés effervescents permet d'en améliorer l'aspect, et parfois d'évoquer la nature du principe actif ; seuls sont utilisés les colorants hydrosolubles autorisés par la dernière édition de la Pharmacopée française.

Il est nécessaire de tenir compte de la compatibilité du colorant avec les autres constituants de la formule (acides, alcalins, oxydants, réducteurs) et de sa stabilité vis-à-vis des agents de dégradation physiques (52-54).

#### 5.2.7. tampons

Le glycolle est l'une des substances tampons les plus préconisées dans le cas des comprimés effervescents.

Le gluconate de calcium ainsi que les citrates de sodium et de calcium sont souvent cités.

Il y a lieu de remarquer que lorsque les proportions stoechiométriques sont respectées, la solution obtenue, après que l'effervescence des comprimés ait cessé, possède elle-même un certain pouvoir tampon lorsque l'acide citrique réagit sur un carbonate monosodique ou de calcium.

### **5.2.8. adsorbants**

Des substances adsorbantes telles que le sulfate de sodium anhydre, la Lévilite, l'Aérosil sont destinées à fixer l'humidité résiduelle des comprimés (7,8).

Il convient de remarquer que leur action favorable (captation d'humidité résiduelle au sein du comprimé) s'accompagne nécessairement d'une augmentation de la sensibilité du comprimé effervescent à l'humidité de l'air ambiant (7).

## **6. PROCÉDES DE FABRICATION (7, 11, 31)**

---

Le problème essentiel de la fabrication est d'éviter au maximum le déclenchement de la réaction effervescente. Il convient donc de maîtriser l'humidité, tant des locaux de fabrication (55) que des produits eux-mêmes, à partir du moment où carbonates et acides se trouvent en contact ; la fabrication des comprimés effervescents devra donc se faire dans des locaux ayant une humidité relative inférieure à 20 %, afin d'éviter au maximum les risques d'altération.

### **6.1. la compression directe**

Le procédé par compression directe est, de ce fait, le plus séduisant car il est non seulement rapide et économique mais, surtout, il permet d'éviter toute granulation, donc tout risque de contamination par l'humidité. Cependant, très peu de substances se prêtent à la compression directe ; il est donc souvent nécessaire d'avoir recours à la granulation.

### **6.2. la granulation**

La méthode de granulation mise en oeuvre peut être soit une granulation à sec, soit une granulation par mouillage ; dans ce dernier cas, certaines méthodes sont tout à fait caractéristiques des comprimés effervescents.

#### **6.2.1. la granulation par voie sèche**

L'absence de tout solvant donne à cette méthode des avantages comparables à ceux d'une compression directe.

Il existe classiquement deux procédés : la double compression et le compactage.

#### **- la double compression**

La double compression consiste à obtenir des "briquettes", sorte de gros comprimés, qui sont ensuite concassés et criblés à la granulométrie choisie .

Cette méthode a l'inconvénient d'être longue et de donner souvent des granulés friables ; elle est réservée notamment aux principes actifs sensibles à la chaleur ou à l'humidité.

### - le compactage

Le compactage consiste à agglomérer des poudres par laminage (56) puis à les broyer et à les cribler ; les rendements de ces appareils sont assez élevés mais les inconvénients de cette méthode assez nombreux (matériel coûteux, réglage difficile, aspect granuleux ou en miroir de la surface des comprimés, faible dureté des comprimés, important pourcentage de fines, temps de désagrégation et de dissolution allongés ...)

En conclusion, aucune méthode par voie sèche n'a réellement pu s'imposer dans la fabrication des comprimés effervescents.

### 6.2.2. la granulation par voie humide

Malgré les difficultés qu'elle présente, la granulation par voie humide est la plus utilisée. Avec le mélange acide / carbonate, il n'est pas possible, dans la plupart des cas, de réaliser le mouillage avec une solution aqueuse ; le recours à des artifices de fabrication permet d'éviter ou de limiter l'effervescence.

Le mouillage classique, à l'aide d'un liquide, aqueux ou non, implique une réalisation relativement longue : mouillage, granulation, séchage, broyage et criblage ; certaines méthodes permettent un gain de temps appréciable : elles consistent, pour un mélange acide / carbonate, en l'utilisation contrôlée d'une humidité, soit ajoutée extérieurement par pulvérisation ("steam method"), soit produite in situ en utilisant l'eau de cristallisation de certaines substances ("fusion method" ou frittage).

#### - mouillage non aqueux

L'utilisation d'un liquide de mouillage non aqueux a longtemps été la seule méthode permettant de granuler un carbonate en présence d'un acide.

L'alcool à 90° est, pour *Jeamin*, le meilleur agent mouillant (24) ; "l'humidité" de l'alcool joue, en quelque sorte, le rôle d'un liant relativement modéré en dissolvant une partie des produits à agglomérer (36).

L'alcool isopropylique est parfois employé (29).

Tous les dispositifs de granulation peuvent convenir : les équipements à lit d'air fluidisé ou les mélangeurs bicônes sont particulièrement bien adaptés.

Il y a lieu de rappeler la nécessité d'observer les précautions particulières relatives à l'emploi de solvants inflammables.

Il faut enfin attirer l'attention sur le stockage du granulé terminé avant utilisation ; le conditionnement, dans le cas de granulés contenant du carbonate monosodique ou monopotassique et un acide tel que l'acide citrique, doit permettre une protection efficace contre toute contamination ultérieure par l'humidité (présence de déshydratant dans les fûts, fermeture étanche des fûts).

#### - mouillage aqueux

Le mouillage aqueux, lorsqu'il est possible, permet de réaliser une économie de solvants.

La méthode traditionnelle consiste, comme le rappellent *Barneirias* (1), *Moulin* (7), *Aiache* (27), en une granulation séparée des substances acides et des substances alcalines.

Les carbonates, notamment celui de calcium, nécessitent généralement la présence d'un liant (sucre, P.V.P., gomme ...) pour éviter une trop grande friabilité des grains se traduisant par un pourcentage important de fines.

Tous les dispositifs de granulation traditionnels peuvent convenir.

Le séchage des grains doit être particulièrement efficace ; leur conservation est moins sensible à l'humidité de l'air.

#### - granulation par pulvérisation d'eau

*Coletta* (33) utilise la technique du lit d'air fluidisé pour pulvériser pendant un bref instant de l'eau sur le mélange effervescent, ce qui provoque un début d'effervescence favorable à l'agglomération des particules.

L'eau est additionnée ou non de phosphate disodique ; ce dernier aurait la particularité de constituer, par enrobage, une couche protectrice contre l'humidité.

Un courant d'air chaud (70 à 80°C) fait cesser l'effervescence naissante et assure le séchage du granulé.

#### - granulation par frittage

Le frittage utilise l'eau de cristallisation d'une substance comme l'acide citrique monohydraté ou encore l'eau formée lors de la décomposition du carbonate monosodique ; dans tous les cas, l'eau est libérée par chauffage et assure l'agglomération des particules (57).

Autrefois, le frittage était réalisé uniquement en étuve, le mélange effervescent étant étalé sur des plateaux ; le frittage peut également être pratiqué en turbine ou dans des mélangeurs bicônes, appareillage au sein duquel il est possible de chauffer le granulé.

*Murray* (36) préconise l'emploi d'un mélangeur centrifuge de type Lödige qui présente l'avantage de permettre le frittage sans autre source externe de chaleur que celle fournie par les frottements.

A la suite des travaux de *Coletta* (33), il apparaît que le frittage peut encore être effectué dans un lit d'air fluidisé (27) ; cette méthode est à la fois plus rapide et plus sûre en raison de la rapidité de mise en oeuvre du séchage.

### 6.3. la compression

La compression des comprimés effervescents est très délicate.

Tout comme la granulation, elle exige des locaux à humidité relative contrôlée afin d'éviter des altérations des granulés effervescents, un collage sur les poinçons et un grippage sur les matrices des machines à comprimer.

En plus de la déshumidification de l'air, différents systèmes peuvent être envisagés pour éviter le collage aux poinçons. On peut tout d'abord faire circuler, autour de la machine à comprimer, un courant d'air chaud et sec. De plus, si la machine à comprimer est équipée d'un système externe de lubrification des poinçons, celui-ci peut être utilisé pour déposer une couche d'huile de paraffine ou de silicones à la surface des poinçons ; la couche d'huile devra être aussi réduite que possible, afin d'éviter l'apparition de taches à la surface des comprimés (32).

Certaines modifications de la matrice peuvent être envisagées afin de diminuer la résistance à l'expulsion des comprimés : par exemple, utilisation d'une matrice légèrement évasée à la partie supérieure (8).

La nature des poinçons utilisés est également très importante : leur surface devra être la plus lisse possible. Des poinçons chromés semblent donner de bons résultats (8). Des poinçons et matrices élastiques, dont les surfaces de travail sont en Vulkollan (élastomère à base de polyuréthane) ou en matière caoutchouteuse, permettent aussi de diminuer les phénomènes de collage (58).

La compression est effectuée après addition au(x) granulé(s) calibré(s) de toutes les substances entrant dans la formule et qui peuvent être le principe actif lui-même ainsi que les lubrifiants, les adjuvants de solubilisation, les aromatisants ... Pour réaliser le mélange des granulés et de ces diverses substances, il convient de se soumettre à certaines contraintes liées à l'instabilité du mélange effervescent en présence d'humidité : séchage soigneux du matériel, local à atmosphère sèche, temps de contact du mélange avec l'atmosphère aussi bref que possible, stockage en fûts étanches.

La compression est effectuée au moyen de machines à comprimer alternatives ou rotatives généralement équipées de poinçons de grand diamètre ; l'avantage de tels poinçons est de diminuer l'épaisseur des comprimés, ce qui entraîne, d'une part une meilleure répartition des forces entre les poinçons et l'obtention de comprimés de structure plus homogène, d'autre part une diminution des inconvénients du grippage.

#### **- machines alternatives**

Les avantages classiquement cités pour ce type de presse consistent en leur prix peu élevé, leur solidité, leur longévité et le caractère facilement accessible des organes facilitant le nettoyage et le changement d'outillage.

#### **- machines rotatives**

Les presses rotatives, tout en permettant des rendements très élevés, sont plus silencieuses que les presses alternatives. Elles compriment le mélange plus progressivement mais sont moins puissantes que les alternatives, ce qui limite l'équipement de ces machines à des poinçons d'un diamètre généralement inférieur, ou égal, à 25 millimètres.

## **7. LE CONDITIONNEMENT**

Son rôle principal est de protéger les comprimés de l'humidité (7, 17, 27).

La meilleure solution consiste en un conditionnement des comprimés immédiatement après leur fabrication à l'aide d'une chaîne intégrée à la suite de la presse, en local déshumidifié.

Le conditionnement peut se faire de diverses manières :

- **en flacon ou tube de verre**, fermé par un bouchon métallique jointé, à vis  
Cet emballage, bien que très étanche, a l'inconvénient d'être lourd et relativement fragile.

- **en tube d'aluminium** verni intérieurement, fermé par un bouchon en polyéthylène  
Cet emballage est, par contre, léger et résistant.

- **en tube de matière plastique** (polyéthylène haute pression, ou basse densité) à paroi épaisse, verni extérieurement et fermé par un bouchon également en polyéthylène. Ce type d'emballage est de plus en plus employé.

- **une capsule déshydratante** est le plus souvent introduite à l'intérieur des bouchons. Cette capsule contient un gel de silice imprégné ou non de chlorure de cobalt, indicateur d'humidité qui passe du bleu lorsqu'il est anhydre au rose-rouge lorsqu'il est saturé d'eau.

- les comprimés peuvent aussi être **enveloppés unitairement** ou par groupe dans une feuille d'aluminium avant d'être introduits dans les tubes, ce qui assure un surcroît de protection.

- les bouchons en plastique sont parfois sertis sur le tube par une **capsule métallique** afin d'assurer une meilleure étanchéité.

- sous **complexes aluminium-plastique thermo-soudables** dont le revêtement interne est composé de plastique thermocollant et le revêtement externe d'une feuille d'aluminium. Ce type d'emballage unitaire tend à se développer pour les comprimés effervescents car il présente l'avantage de ne pas exposer à l'air les autres comprimés lors de l'utilisation et de permettre un transport facile des unités de prise (1,7). La principale difficulté de cette technique est la qualité du thermosoudage qui doit assurer une imperméabilité absolue à l'humidité.

## **8. LES CONTROLES**

---

Comme pour toute préparation pharmaceutique, un certain nombre de contrôles sont communs à ceux effectués sur les autres comprimés.

### **8.1. l'uniformité de teneur en principe actif**

Elle est exigée par la Pharmacopée que pour les comprimés dont la teneur en principe actif est inférieure à 2 mg ou dans lesquels le principe actif représente moins de 2 % de la masse totale. Elle est réalisée sur 10 unités de la préparation à examiner sur lesquelles on dose individuellement le principe actif ; la préparation satisfait à l'essai si la teneur individuelle de chaque unité est comprise entre 85 % et 115 % de la teneur moyenne et elle ne satisfait pas à l'essai si la teneur individuelle de plus d'une unité n'est pas comprise entre ces limites ou si la teneur individuelle d'une unité s'écarte des limites de 75 % à 125 % de la teneur moyenne.

Si l'essai de l'uniformité de teneur n'est pas requis, l'essai de la teneur moyenne est réalisé sur un échantillon moyen résultant du broyage de 20 comprimés ; dans ce cas la teneur moyenne devra être comprise entre 95 % et 105 % de la teneur théorique.

### 8.2. l'uniformité de masse

La régularité de masse des comprimés dépend de la reproductibilité de remplissage de la chambre de compression, elle-même liée, selon *Livingstone* (59), aux caractéristiques de la machine à comprimer d'une part et aux propriétés rhéologiques (écoulement et cohésion) du matériau soumis à la compression d'autre part.

L'uniformité de masse est réalisée sur 20 unités dont on détermine la masse moyenne. La masse individuelle de 2 au plus des 20 unités peut s'écarter de la masse moyenne de plus de 5 % (pour les comprimés de 250 mg ou plus), mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage.

### 8.3. l'épaisseur

Pour un réglage donné, l'uniformité de l'épaisseur des comprimés, comme celle de la masse, est susceptible de renseigner sur la régularité d'écoulement du matériau soumis à la compression. De plus, la mesure de l'épaisseur des comprimés est fréquemment exploitée en termes de comprimabilité (60).

L'élasticité du matériau représente aussi une propriété que permet d'appréhender l'épaisseur des comprimés si elle est mesurée après un temps de repos suffisant (61).

### 8.4. la résistance à l'écrasement et la friabilité

La grande variété des procédés évoqués dans la littérature pour l'évaluation des propriétés mécaniques des comprimés démontre clairement la difficulté de ce problème ; mais les différentes techniques n'appréhendent pas toutes le même phénomène.

L'essai de compression diamétral ou essai brésilien est le plus largement pratiqué (62, 63) et un bon nombre d'appareils commerciaux sont basés sur son principe.

Les Pharmacopées française, britannique ou américaine ne préconisent aucun essai particulier concernant la résistance à l'écrasement ou la friabilité des comprimés.

Mais l'industrie pharmaceutique attache une très grande importance à ces deux paramètres car ils permettent de prévoir la résistance mécanique des comprimés aux diverses manipulations telles que le conditionnement, le stockage et le transport ; de plus, pour les comprimés effervescents, la résistance à l'écrasement conditionne directement leur temps de désagrégation. En général, plus la résistance à l'écrasement est élevée et moins la friabilité est importante.

### 8.5. les caractères organoleptiques

La couleur, l'aspect de la surface des comprimés, l'aspect et le goût des solutions obtenues après dissolution des comprimés sont les paramètres les plus importants.

A côté de ces contrôles, quelques déterminations plus particulières sont effectuées :

### 8.6. la détermination du pH après dissolution

Le pH de la solution obtenue dépend, entre autres, du mélange acide / carbonate et conditionne la solubilité du principe actif.

Une valeur reproductible du pH pour le même lot de comprimés est le signe d'une bonne homogénéité du mélange avant compression.

### 8.7. le dosage du dioxyde de carbone

Le Codex britannique (1973) décrit un dosage du dioxyde de carbone.

Plusieurs auteurs ont proposé différentes méthodes pour déterminer la quantité de gaz carbonique produite par les comprimés effervescents ; celles-ci peuvent être classées en trois catégories : gravimétrie, volumétrie, gazométrie (9, 64-67).

*Cuenya* et collaborateurs (65) ont décrit un appareil simple pour mesurer gravimétriquement le poids de gaz carbonique dégagé après effervescence du comprimé ; cette méthode a l'inconvénient d'être longue.

*Saleh* et collaborateurs (64) ont proposé récemment une autre méthode gravimétrique simple pour déterminer le dioxyde de carbone contenu dans des formes effervescentes ; leur méthode est fondée sur la détermination de la perte de poids due au départ du dioxyde de carbone.

Le principe des méthodes volumétriques est basé sur la propriété qu'a le gaz carbonique de se fixer sur une solution aqueuse d'hydroxyde de baryum ; les appareils utilisés permettent d'effectuer cette réaction sous vide.

Les mesures gazométriques nécessitent l'emploi de solutions saturées de chlorure de sodium pour mesurer le volume gazeux libéré ; c'est le principe qui est à la base du calcimètre de Bernard, appareil utilisé par plusieurs auteurs (9, 67).

### 8.8. le temps de désagrégation

Ce temps est l'une des caractéristiques les plus importantes pour les comprimés effervescents.

L'observation directe de la désintégration totale du comprimé et la libération résultante du gaz carbonique qui provoque cette désintégration participent à la définition du temps de désagrégation.

Une détermination précise de ce temps de désagrégation est souvent délicate car le comprimé remonte en surface avant sa désintégration complète par diminution de la masse du comprimé ; par conséquent, une observation minutieuse du comprimé partiellement désintégré et des fragments résultants est indispensable afin de mesurer précisément le temps de désagrégation.

La Pharmacopée française IXème édition, dans son complément d'octobre 1976, décrit pour la première fois un test de désagrégation spécifique des comprimés effervescents ; c'est d'ailleurs le seul test spécifique des comprimés effervescents qui soit exigé, à l'heure actuelle, par la Pharmacopée française : "placez un comprimé dans un vase à précipité de 250 ml contenant 200 ml d'eau à 19-21°C : de nombreuses bulles de gaz se dégagent. Lorsque l'émission de bulles dans la zone du comprimé ou de ses fragments sera terminée, le comprimé devra être désagrégé, étant alors dissous ou dispersé dans l'eau, et il ne devra plus subsister aucun agglomérat de particules. Répétez l'opération sur 5 autres comprimés. Les comprimés utilisés devront se désagréger en moins de cinq minutes dans les conditions indiquées ci-dessus".

### 8.9. la stabilité

La conservation des comprimés effervescents étant particulièrement délicate, il est nécessaire de s'assurer que le principe actif n'a pas été dégradé. Il est préférable, comme le souligne *Kiger* (68), de doser spécifiquement le produit de dégradation plutôt que le principe actif encore intact afin d'améliorer la précision de la mesure ; dans le cas de l'aspirine, c'est donc l'acide salicylique qu'il convient de doser.

Les variations de dureté observées pour les comprimés effervescents sont fonction du climat de conservation : \* en climat relativement sec, il se produit souvent, comme pour tous les comprimés, une légère augmentation de la dureté.

\* en climat humide, les variations de dureté sont liées à la composition des comprimés ; il y a souvent diminution de la dureté par suite de la dégradation des comprimés, mais en présence de certains sels de calcium, c'est une augmentation qui est observée (67).

La détermination de la teneur en dioxyde de carbone des comprimés effervescents après conservation permet de mettre en évidence leur particulière instabilité en présence d'humidité.

Le temps de désagrégation devrait normalement être lié à la teneur en dioxyde de carbone ; en fait, il s'avère étroitement lié à l'évolution de la dureté des comprimés.

Il faut remarquer que jusqu'à ce jour, aucune méthode pour étudier les cinétiques de dissolution des principes actifs à partir de comprimés effervescents n'a été développée : ceci sera l'objet de la deuxième partie de ce travail.

## 9. PRESENTATION DES COMPRIMES D'ASPRO 500 E ACTUELS

### 9.1. Composition

La composition pour un comprimé de poids moyen 2,085 g est présentée dans le tableau 5 :

tableau 5 : composition des comprimés d'ASPRO 500 E

<b>Composant actif</b>
Acide acétylsalicylique enrobé
QSP 500 mg d'aspirine
<b>Autres composants</b>
Acide citrique
Bicarbonate de sodium
Carbonate disodique
Saccharine sodique
Arôme citron

L'enrobage de l'aspirine fait l'objet d'un brevet (69).

Cet enrobage est destiné à améliorer la vitesse de dissolution de l'aspirine ; il agit en favorisant le mouillage des particules mais ne modifie pas de façon significative la solubilité aqueuse de l'acide acétylsalicylique.

Il confère également à l'aspirine une meilleure stabilité car il protège les molécules de l'agression des agents alcalins présents dans toute préparation effervescente.

## 9.2. conditionnement

Il s'agit d'un conditionnement unitaire sous complexe aluminium-polyéthylène thermosoudé.

## 9.3. caractéristiques du comprimé

- masse :  $2,085 \text{ g} \pm 5 \%$
- diamètre : 22 mm
- épaisseur :  $3,8 \text{ mm} \pm 0,1 \text{ mm}$

## 9.4. méthode de préparation

L'originalité des comprimés d'ASPRO 500 E réside dans le fait qu'ils sont obtenus par compression directe d'une part, et qu'ils sont conditionnés unitairement sous complexe aluminium-polyéthylène thermosoudé d'autre part.

Le déroulement des opérations est représenté synthétiquement par la figure 2 :

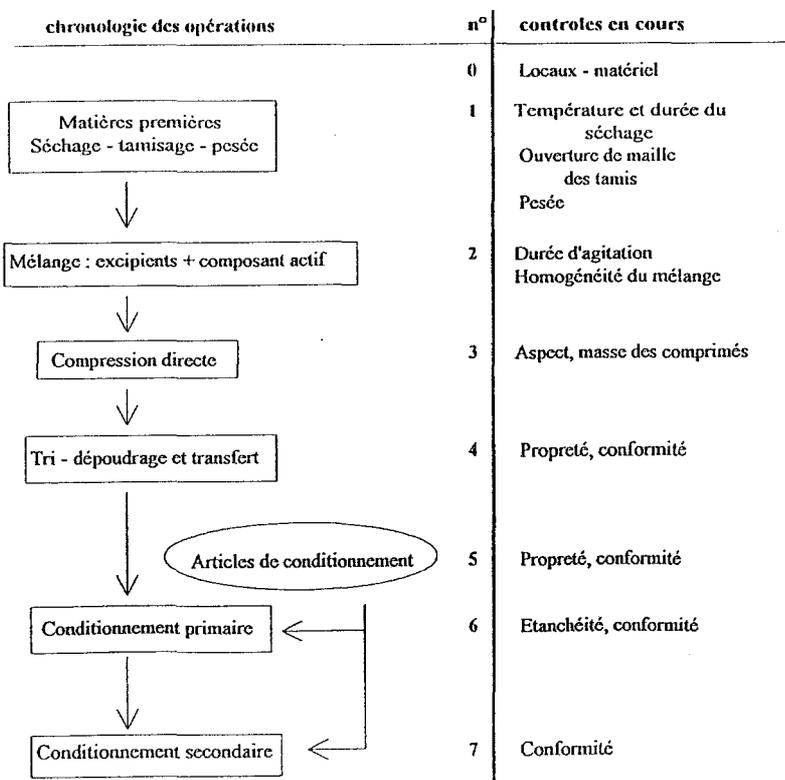


figure 2 : chronologie des étapes de fabrication des comprimés d'ASPRO 500 E

Etape 0 : matériel - locaux

Toutes les opérations de production sont effectuées dans des locaux à atmosphère contrôlée en continu.

Le degré d'humidité relative de l'air, de l'ordre de 15 % pour une température ambiante d'environ 20°C, ne doit pas être supérieur à 25 %.

Les conditions de fabrication répondent aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Etape 1 : séchage - tamisage des matières premières - pesée

Le carbonate disodique est séché dans une étuve ventilée, à 120°C pendant 8 heures.

La saccharine sodique est séchée dans une étuve ventilée, à 100-115°C pendant 16 heures.

Toutes les matières premières sont tamisées sur un tamis 0,8 µm.

Les différents composants sont pesés et la fiche de pesée est contrôlée par une seconde personne qualifiée.

Etape 2 : mélange excipients + composant actif

Les excipients (acide citrique, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, saccharine et arôme citron) sont mélangés avec le principe actif (aspirine enrobée) pendant 25 minutes dans un mélangeur à vis hélicoïdale ou un mélangeur à tambour rotatif.

Etape 3 : compression

Le mélange homogène est comprimé sur une machine rotative "Killian RX 43" équipée de poinçons de diamètre 22 mm.

\* Contrôles périodiques effectués en cours de compression :

- aspect et caractères organoleptiques : comprimé blanc, rond, à odeur légèrement citronnée, présentant une barrette de cassure.
- uniformité de masse
- masse moyenne
- temps de désagrégation
- résistance à l'écrasement

\* Contrôles effectués sur un échantillon représentatif du lot

- identification de l'acide acétylsalicylique
- dosage de l'acide acétylsalicylique
- teneur en acide salicylique

Etape 4 : tri - dépoudrage et transfert

Les comprimés sont dépoussiérés en continu lors du transfert sur les chaînes de conditionnement, l'élimination des comprimés défectueux se faisant simultanément.

Etape 5 : articles de conditionnement

La propreté et la conformité des articles de conditionnement utilisés sont vérifiées par rapport à un document de référence : notice

complexe aluminium-polyéthylène thermosoudable  
étui carton pré-imprimé

Etape 6 : conditionnement primaire

Les comprimés sont conditionnés unitairement sous complexe aluminium-polyéthylène thermosoudé, par plaquettes de quatre.

L'étanchéité du conditionnement est vérifiée sur chaque unité par un détecteur de fuite à l'hélium.

Etape 7 : conditionnement secondaire

L'aspect et la conformité du conditionnement secondaire sont vérifiés :

- présence de la notice
- présence du numéro de lot
- présence de la date de péremption

**DEUXIEME PARTIE :  
MATERIEL ET METHODES  
UTILISES POUR L'EXPERIMENTATION**

## **1. CONCEPTION D'UNE CELLULE DE DISSOLUTION A FLUX CONTINU POUR COMPRIMES EFFERVESCENTS**

---

### **1.1. facteurs influençant les cinétiques de dissolution des comprimés**

On peut classer ces facteurs en deux grandes catégories : ceux qui sont relatifs à la forme galénique ou facteurs intrinsèques et ceux relatifs aux conditions opératoires ou facteurs extrinsèques.

L'énumération de ces différents facteurs est à replacer dans le contexte tout à fait général de la dissolution et n'est pas spécifiquement en relation avec la dissolution des comprimés effervescents.

#### *1.1.1. facteurs intrinsèques*

##### 1.1.1.1. la solubilité

La solubilité est une caractéristique propre au principe actif ; son étude préalable est indispensable avant toute approche cinétique.

Les valeurs des solubilités peuvent être trouvées dans des tables ou déterminées expérimentalement par une mesure de la concentration saturante.

En général, une augmentation de la température favorise la solubilisation.

*Grijseels* et collaborateurs (70), dans un article de revue citent les travaux effectués sur des solides qui se délitent et établissent une corrélation entre la vitesse de dissolution et la solubilité du principe actif :

$$R = K.C_s.D^{x_1}.v^{x_2}.\mu^{x_3}.A$$

avec : R = vitesse de dissolution  
 K = constante  
 C<sub>s</sub> = concentration saturante  
 D = coefficient de diffusion  
 v = viscosité cinématique  
 μ = viscosité dynamique  
 A = constante de régression

D'autres modèles et corrélations tiennent compte de la solubilité du principe actif.

### **1.1.1.2. la taille des particules**

A solubilité égale, la vitesse de dissolution est d'autant plus rapide que la taille des particules est réduite ; en effet, une diminution de la taille des particules augmente le transfert de matière par augmentation de la surface d'échange entre le fluide et le solide.

Cette règle générale reste vraie à condition que la réduction de la taille des grains ne modifie pas la mouillabilité de la poudre ; pour certaines substances micronisées, des problèmes de non mouillabilité, du fait de l'air qui entoure les particules et qui empêche le contact liquide-solide, ralentissent les cinétiques de dissolution.

Ce paramètre est encore plus influent sur les cinétiques si les particules ne se dispersent pas dans le liquide et restent groupées en agglomérats.

### **1.1.1.3. la forme des particules**

Les particules n'ont pas, en général, une forme géométrique classique et régulière.

Si l'influence du facteur forme est envisagée, il est souvent possible d'assimiler l'allure générale du grain de poudre à une forme classique afin de faciliter les calculs et les interprétations.

La notion de sphère équivalente est souvent adoptée ; cette dernière est définie comme étant la sphère qui aurait une surface égale à celle de la particule envisagée (71).

Actuellement, il existe des techniques pour modifier les propriétés physiques des poudres et leur donner des dimensions et des formes plus régulières.

### **1.1.1.4. la porosité et la force de compression**

Un mélange de poudres destiné à la compression est caractérisé par une porosité initiale intra-particulaire qui représente le volume des vides à l'intérieur des particules.

Lors de la compression, le lit de poudre subit un tassement et un arrangement particulaire ; cette opération de densification aboutit au compact rigide qui constitue le comprimé caractérisé par une porosité résultant des vides intra-particulaires et des espaces inter-particulaires formés lors de la liaison des grains de poudre.

L'augmentation de la force de compression diminue la porosité du comprimé définie comme étant le rapport entre le volume des vides  $V_V$  au volume total  $V$  du comprimé ; elle agit également sur la forme et la taille des particules (72). Une réduction de la taille des grains de poudre peut avoir lieu pour des valeurs élevées de la force de compression. Il est donc intéressant d'évaluer l'incidence des variations de la force de compression sur les cinétiques de dissolution pour une formule donnée.

### 1.1.1.5. les excipients

La pénétration de l'eau dans la structure poreuse du comprimé est la première étape dans le processus de désintégration et sa vitesse dépend de l'équilibre entre la capillarité et la viscosité ; elle est donnée par l'équation classique de *Washburn* ou ses dérivées (73).

$$\text{Equation de } Washburn : L^2 = r \cdot \gamma \cdot \cos \theta t / 2\eta$$

avec : L = longueur pénétrée au temps t

r = rayon du capillaire

$\theta$  = angle de contact entre le liquide et la surface du solide

$\gamma$  = tension superficielle du liquide

$\eta$  = viscosité du liquide

L'effet des excipients sur la pénétration des liquides dans les comprimés a été bien étudiée par *Wan* et *Choong* (74).

*Ringard* et collaborateurs (75), ont fait le point sur les mécanismes qui contrôleraient la désintégration du comprimé : l'eau progresserait par montée capillaire dans les parties hydrophiles du comprimé et provoquerait ainsi la rupture des liaisons faibles.

Les liants sont utilisés pour améliorer la cohésion des particules de poudre.

Certains excipients hydrophiles tels que l'éthylcellulose ou la polyvinylpyrrolidone peuvent favoriser le mouillage lorsqu'ils sont utilisés en faibles proportions.

Toutefois, ces substances peuvent créer un micro-environnement visqueux par la formation de gels qui ralentissent la diffusion de l'eau dans le comprimé et donc la désintégration et la dissolution du comprimé.

Des forces de cohésion trop élevées peuvent aussi ralentir le délitement ; les désintégrants contribuent à la rupture des liaisons établies lors de la compression (76).

L'hydrophilie des diluants, qui permettent de disperser le principe actif au sein du comprimé, influence aussi beaucoup la vitesse de pénétration de l'eau dans les comprimés.

Les lubrifiants, de nature souvent hydrophobe, ne favorisent pas le contact entre un milieu aqueux et la surface des comprimés (77) ; l'addition d'un tensio-actif permet alors d'éviter cet inconvénient.

Tous ces excipients vont donc influencer les cinétiques de dissolution et le galéniste devra faire un choix en fonction des critères cinétiques requis.

#### **1.1.1.6. le mode de fabrication**

Pour une même formule, un comprimé peut donner des cinétiques de dissolution très différentes qui dépendent de son mode de fabrication.

Ainsi, la granulation par voie humide donne en général des grains plus poreux qui renferment une proportion plus ou moins importante d'eau ; cette eau résiduelle accélère les cinétiques de dissolution, mais dans le cas des comprimés effervescents elle initie aussi la réaction d'effervescence d'où une mauvaise stabilité des comprimés.

#### **1.1.1.7. le vieillissement**

Des modifications peuvent avoir lieu lors du stockage d'une forme pharmaceutique ; ce sont souvent des réactions chimiques lentes favorisées par la présence d'air ou d'humidité.

Des modifications physico-chimiques peuvent également se produire ; c'est ainsi qu'une augmentation de la résistance à l'écrasement a été notée pour les comprimés effervescents, indépendamment de tout vice de conservation, entre le moment où ils sont produits et celui où ils sont utilisés.

### ***1.1.2. facteurs extrinsèques***

Les cinétiques de dissolution dépendent non seulement de la formule étudiée mais aussi des conditions expérimentales avec lesquelles elles ont été établies, ce qui pose le problème de la reproductibilité des résultats.

#### **1.1.2.1. la température**

Nous avons déjà mentionné que la solubilité d'une substance varie avec la température pour une pression donnée.

Les essais sont en général réalisés à 37°C mais des températures inférieures peuvent être utilisées afin d'éviter toute évaporation du milieu de dissolution.

#### **1.1.2.2. le volume**

Le volume du liquide de dissolution est très variable mais l'incidence de ce facteur est faible dès lors que les conditions SINK sont respectées (circuit ouvert) ; la concentration maximale atteinte à la fin de l'essai doit rester inférieure à 20 % de la concentration saturante.

#### **1.1.2.3. le pH**

L'étude préalable de la variation de la solubilité en fonction du pH est souvent nécessaire pour déterminer le pH optimal du milieu de dissolution.

#### **1.1.2.4. la tension superficielle**

L'abaissement de la tension superficielle du milieu de dissolution par addition d'un tensio-actif améliore le contact solide-liquide (78).

De plus, la présence d'un tensio-actif dans le milieu de dissolution peut faire varier la solubilité des produits, notamment ceux qui ont un caractère lipophile.

Lors des essais de dissolution, l'ajustement de la tension superficielle se fait en général à  $4.10^{-2}$  N.m<sup>-1</sup>.

#### **1.1.2.5. la viscosité**

Elle peut intervenir à plusieurs niveaux :

- elle peut être défavorable à la diffusion des molécules dans un milieu liquide.
- la micro-viscosité créée dans le comprimé à la suite de la gélification de certains excipients freine la vitesse de diffusion et de transfert de matière ; c'est d'ailleurs sur ce principe que se base la conception des matrices hydrophiles.

La plupart des corrélations et des modèles cités dans la littérature mentionnent l'influence de la viscosité sur les cinétiques de dissolution.

#### **1.1.2.6. l'agitation**

Dans le cas d'un système hétérogène, le solide à dissoudre subit l'action mécanique du fluide ; ce dernier peut avoir un écoulement pratiquement monodirectionnel dans le cas des réacteurs de type colonne à flux continu ou tri-dimensionnel pour les réacteurs agités.

Le régime de l'écoulement peut, par ailleurs, être laminaire ou turbulent.

Le transfert de matière dépendra de l'orientation du solide par rapport aux lignes de flux si le régime est laminaire (70,79,80).

L'incidence de l'agitation, pour un appareillage donné, est évaluée en général par des valeurs de vitesse de rotation de l'agitateur pour les réacteurs agités, ou de débit pour les colonnes à flux continu, différentes.

#### **1.1.2.7. le mode et le lieu de prélèvement**

L'homogénéité du mélange dans le réacteur reste le paramètre le plus important dans la réalisation d'une cinétique de dissolution car elle conditionne la validité de la mesure.

Dans le cas des effervescents, la difficulté est de construire un réacteur agité qui réalise un compromis entre une homogénéité suffisante pour les prélèvements et la non incidence du niveau d'agitation sur la cinétique de dissolution à mesurer théoriquement dans les conditions du "verre d'eau". De plus, l'homogénéité doit être obtenue dans un temps très court (quelques secondes) puisque les durées de dissolution sont très courtes (60 à 100 secondes environ).

Des différences significatives sont observées entre les concentrations mesurées à dans des prélèvements réalisés à divers endroits d'un réacteur agité fermé ; toutefois, les écarts deviennent minimes pour des vitesses d'agitation élevées (81).

Si d'importants progrès technologiques ont été réalisés pour le traitement des résultats (acquisition de données par ordinateur, tables traçantes...), le mode et le lieu de prélèvement sont souvent trop négligés alors que c'est l'une des conditions sine qua non pour réaliser de bonnes cinétiques de dissolution.

#### **1.1.2.8. les dimensions de l'instrument de prélèvement**

Différents auteurs ont étudié l'influence de la taille, de la géométrie et de l'emplacement des dispositifs de prélèvement (82-84).

Il ressort de ces études que plus le volume du dispositif de prélèvement est grand et plus il est situé près des parois du réacteur (cinétique plus rapide) ou de l'axe de l'agitateur (cinétique plus lente), plus les perturbations hydrodynamiques causées par ce dispositif sont importantes.

#### **1.1.2.9. les perturbations**

Les vibrations de l'appareillage ou celles provenant d'autres installations du laboratoire, les courants électriques parasites, les fluctuations du voltage du secteur... sont autant de phénomènes parasites qui viennent perturber la réalisation des cinétiques de dissolution.

Néanmoins, ces perturbations sont totalement négligeables dans le cas des comprimés effervescents étant donné la rapidité de leur dissolution.

### **1.2. classification des dispositifs de dissolution**

*Hersey* (85), dans un article de revue sur les méthodes utilisées, note que "la quantité des méthodes décrites est presque identique au nombre de chercheurs oeuvrant dans ce domaine ; et chaque équipe de scientifiques semble développer sa méthode préférée."

Cette phrase, publiée en 1969, reste encore d'actualité malgré les propositions de quelques textes émanant des Commissions de Pharmacopées pour une "officialisation" et une "standardisation" des essais de cinétique de libération des principes actifs à partir des diverses formes pharmaceutiques.

Insistons ici sur le fait que l'objectif des essais de dissolution n'est pas de prévoir la biodisponibilité d'un principe actif mais plutôt de rechercher une corrélation entre la lyodisponibilité et la biodisponibilité ; il convient donc de leur attribuer une valeur comparative plutôt qu'absolue.

D'un point de vue hydrodynamique, on peut classer les différents appareils de dissolution comme suit :

- dispositifs sans agitation
- réacteurs agités
- appareillages du type "colonne"
- dispositifs combinés : réacteurs agités-colonnes
- appareillages de conception empirique

Malgré la pléthore de dispositifs existant, nous allons voir qu'aucun d'entre eux n'est véritablement adapté aux comprimés effervescents, ce qui nous conduira à en concevoir un spécifiquement pour cet usage.

Compte tenu de l'abondance des systèmes existant, nous nous limiterons ici à la description des appareils les plus connus.

### ***1.2.1. les dispositifs sans agitation***

Avec ce type de dispositif, le milieu de dissolution qui contient la forme médicamenteuse à tester est renouvelé par du milieu neuf sous le seul effet des différences de densité.

Pour un liquide "au repos", le processus de diffusion pure est très lent du fait des très faibles valeurs des coefficients de diffusion de la plupart des substances dissoutes (de l'ordre de  $10^{-5}$  à  $10^{-6}$   $\text{cm}^2.\text{s}^{-1}$ ).

De plus, la dissolution d'un solide dans un liquide "au repos" se trouve de plus en plus ralentie au fur et à mesure que le phénomène se produit car le gradient de concentration décroît continuellement.

La première loi de diffusion de *Fick* donne l'expression de la densité de flux de diffusion d'une espèce A ( $N_a$ ), dans une direction ( $y$ ), normale à la surface du solide à dissoudre, en fonction du coefficient de diffusion ( $D$ ) et du gradient de concentration ( $dc/dy$ ) :

$$N_a = - D. (dc/dy)$$

#### **1.2.1.1. le solvomètre (86,87)**

Il se compose d'un densimètre dont le flotteur équilibre une nacelle contenant le solide à dissoudre ; au cours de la dissolution, la perte de poids du solide peut être lue directement sur la tige graduée du densimètre.

#### **1.2.1.2. le disque suspendu (86)**

C'est un support sur lequel le comprimé à dissoudre est collé, l'ensemble étant relié au bras d'une balance ; la cinétique de dissolution est alors estimée en suivant les pertes en poids.

Ces essais de dissolution "au repos" sont très longs à réaliser ; de plus, des conditions opératoires très rigoureuses sont nécessaires car la moindre variation de température ou l'apparition de vibrations parasites conduiraient à des conclusions erronées.

C'est pourquoi ces méthodes sont pratiquement abandonnées à l'heure actuelle ; elles sont néanmoins utilisées pour déterminer "la vitesse intrinsèque de dissolution" (88), qui est de toute évidence, beaucoup plus lente que celle observée avec des dispositifs dont le milieu de dissolution est agité.

### 1.2.2. les réacteurs agités

Ce sont les dispositifs les plus simples à mettre en oeuvre pour réaliser les cinétiques de dissolution des principes actifs renfermés dans les formes pharmaceutiques (89,90).

Ces dispositifs se composent d'un récipient destiné à recevoir le milieu de dissolution et la forme médicamenteuse à tester et d'un agitateur, générateur de la convection forcée qui aide à uniformiser la température et à homogénéiser la composition du milieu.

#### 1.2.2.1. la méthode du bécher

L'appareil de dissolution de *Lévy et Hayes* (91) consiste à loger un bécher de 400 ml, contenant 250 ml de milieu de dissolution, dans un bain thermostaté à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,10^{\circ}\text{C}$ . Un agitateur en polyéthylène à trois pales de 5 cm de diamètre, centré précisément et dont la vitesse de rotation varie de 20 à  $60 \text{ tr. min}^{-1}$ , est positionné à 2,7 cm du fond. La dimension du bécher, de l'agitateur et l'immersion sont rigoureusement contrôlées de manière à ce que le milieu soit rapidement équilibré sans gêner le comprimé qui, au début de sa dissolution, couvrira une surface de 1 à  $2 \text{ cm}^2$  à la base du bécher.

*Paikoff et Drumm* (92), ont proposé une modification de l'appareil de *Lévy et Hayes* pour l'adapter aux gélules ; afin d'éviter leur flottement à la surface du milieu de dissolution, les gélules sont coincées sous l'agitateur.

*Withey et Bowker* (93), par une technique de visualisation et de photographie ont montré l'existence de zones dans le bécher où la convection est minimale : ces zones se situent au fond et au voisinage des parois du réacteur .

L'existence de ces zones stagnantes résiste même à une augmentation de la vitesse d'agitation et pourrait expliquer la non reproductibilité de la méthode, surtout pour des particules de forte densité ( $d > 1$ ).

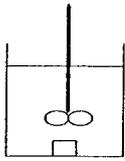
C'est pourquoi des équipes de chercheurs se sont penchées sur le problème du choix du réacteur agité le mieux adapté pour ces essais de dissolution et plusieurs modifications ont été apportées (86, 87, 90, 94).

L'appareil de *Poole* (95), paraît constituer une amélioration de la méthode du bécher.

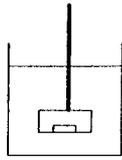
Il s'agit d'un ballon à fond rond, à trois ouvertures, muni d'un agitateur dont la géométrie est parfaitement ainsi que le mode d'agitation ; le comprimé se maintient toujours au centre du dispositif.

La simplicité inhérente à la forme de l'appareil et la facilité de contrôle des conditions expérimentales lui valent une large utilisation dans la détermination des cinétiques de dissolution.

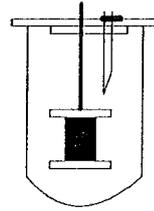
La technique de *Lévy* est considérée comme fournissant des résultats reproductibles qui ont été corrélés, dans un certain nombre de cas, avec le phénomène de résorption.



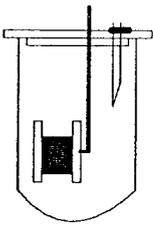
**figure 3 :**  
appareil de Levy



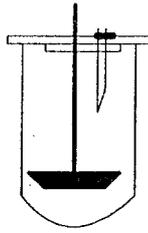
**figure 4 :**  
appareil du disque rotatif



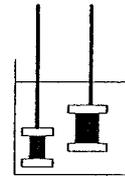
**figure 5 :**  
appareil à panier rotatif



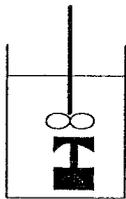
**figure 6 :**  
appareil à panier rotatif modifié



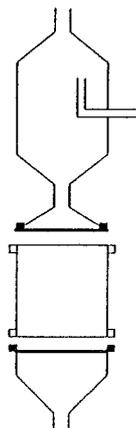
**figure 7 :**  
appareil à palette tournante



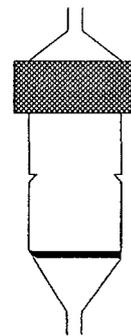
**figure 8 :**  
appareil à filtre rotatif-panier fixe



**figure 9 :**  
appareil à panier fixé magnétiquement



**figure 10 :**  
appareil de Tingstad et Riegelman



**figure 11 :**  
appareil à flux continu

### **1.2.2.2. la méthode du disque rotatif (96,97)**

L'échantillon est posé sur un support en plexiglass fixé à une tige métallique, la vitesse d'agitation de cette tige étant contrôlée avec précision ; l'ensemble support + échantillon est immergé à 2,5 cm de profondeur dans 200 ml de milieu de dissolution maintenu à  $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  et dont la vitesse d'agitation est fixée à  $555 \text{ tr. min}^{-1}$ .

*Lévy* et collaborateurs (96) ont démontré la non variabilité de la vitesse de dissolution avec une faible agitation.

Ce dispositif offre plusieurs avantages :

- contrôle précis de la vitesse d'agitation
- nombreuses possibilités de vitesse d'agitation
- constance de la vitesse d'agitation sur de longues périodes

### **1.2.2.3. l'appareil à panier rotatif (98,99)**

Le panier rotatif, centré par rapport au récipient, constitué de mailles de 0,165 cm (10 mesh), a un diamètre d'environ 2,2 cm et une hauteur de 2,8 cm, est fixé à l'extrémité d'une tige de rotation ; la vitesse de rotation est réglable entre 25 et  $150 \text{ tr. min}^{-1}$  et la température du milieu de dissolution est fixée à  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

L'aliquote devrait être prélevée à mi-distance entre la surface du milieu de dissolution et le haut du panier, à 1 cm au moins de la paroi du récipient.

Le panier doit rester en rotation perpétuelle pendant que l'expérimentateur fait les prélèvements à des temps donnés en vue de mesurer la concentration en principe actif.

Plusieurs inconvénients ont été signalés :

- agitation trop faible, d'où risque de mauvaise homogénéisation du milieu
- obturation possible des mailles du panier au cours de la désintégration du comprimé

Cet appareil est décrit dans la Pharmacopée française Xème édition, avec quelques modifications par rapport au modèle cité dans la littérature.

### **1.2.2.4. l'appareil à panier rotatif modifié**

Le flux du solvant à travers le panier doit être suffisant pour disperser les particules du comprimé délité et pour les transporter hors des mailles du panier.

*Haringer* et collaborateurs (98) ont donc proposé de couder à  $90^{\circ}$  la tige de l'agitateur afin que le panier et la tige forment un angle droit ; cette transformation permettrait un meilleur flux du solvant à travers le panier en donnant une agitation maximale dans un rayon de 6,1 cm autour du comprimé.

L'inconvénient principal de ce dispositif est le mouvement de la forme galénique à l'intérieur du panier lorsque la vitesse d'agitation est faible ( $< 60 \text{ tr. min}^{-1}$ ).

D'autre part, il est préférable d'utiliser de l'eau désaérée comme dissolution car d'éventuelles bulles d'air s'adsorbent sur les mailles du panier, empêchant ainsi l'écoulement du liquide.

### **1.2.2.5. l'appareil à palette tournante (99,100)**

Cet appareil est , lui aussi, décrit dans la Pharmacopée française Xème édition.

La tige de la palette doit être placée de façon à ce que son axe ne s'écarte pas de plus de 0,2 cm de celui du récipient à fond hémisphérique ; la tige doit tourner sans oscillation perceptible et la partie inférieure de la palette doit être située à une distance de 2,5 cm 0,2 cm du fond du récipient.

La rotation de la tige est souvent maintenue à  $100 \text{ tr. min}^{-1}$  et la température à  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Les aliquotes doivent être prélevées à mi-distance entre la partie supérieure de la palette et la surface du milieu, et à mi-distance entre la paroi du récipient et la tige d'agitation qui doit être centrée verticalement dans le récipient.

### **1.2.2.6. l'appareil à filtre rotatif et panier fixe (101,102)**

Ce dispositif est constitué d'un panier fixe pour les échantillons, d'un récipient et d'un filtre rotatif dont la vitesse est réglée par un agitateur magnétique.

La rotation du filtre empêche hydrodynamiquement l'obturation des mailles.

Le récipient en verre thermo-enveloppé a une capacité de 1,5 litre et son couvercle amovible en plexiglass sert de support pour le panier et pour le filtre rotatif.

Le panier, constitué d'une grille de 0,14 cm (12 mesh) est maintenu à une distance de 2 à 5 cm du fond du récipient.

Les études effectuées avec cet appareil ayant montré une bonne reproductibilité et une grande souplesse d'utilisation en font un appareil de recherche et de contrôle de qualité.

### **1.2.2.7. la méthode du panier fixé magnétiquement (103,104)**

C'est une modification de la méthode du bécher de Lévy ; l'appareil est constitué d'un bécher de 800 ml contenant 600 ml de milieu de dissolution, et d'un dispositif qui permet un positionnement précis et reproductible de la forme galénique ; l'emplacement exact du panier est assuré en fixant un barreau magnétique sur l'extérieur du fond du bécher et un autre aimant au panier-treillis cylindrique.

*Needham* et collaborateurs (104) ont comparé cet appareil avec l'appareil à panier rotatif et avec celui de Lévy ; d'après ces auteurs, l'appareil à panier fixé magnétiquement serait intéressant pour apprécier de petites différences dans la formulation des comprimés.

## ***1.2.3. les appareillages du type "colonne"***

Le prototype de cette classe d'appareil a été décrit par *Meyers* et adapté par *Wiley* pour la Food and Drug administration ; *Baun* et *Walker* (105) en ont proposé une version modifiée en 1969.

Il s'agit de méthodes dites "à flux continu".

Leur principe général est le suivant : le récipient de dissolution (ou cellule de dissolution) est constitué par une colonne de verre maintenue verticale dans la plupart des cas, de longueur et de diamètre définis, munie à ses extrémités de dispositifs filtrants, à l'intérieur de laquelle circule de façon continue le milieu de dissolution ; la circulation du fluide est assurée par une pompe qui alimente la colonne à un débit fixé.

Ces colonnes sont en général thermostatées à 37°C et peuvent être utilisées soit en circuit ouvert (seul du liquide neuf arrive à l'entrée de la colonne et est rejeté à la sortie après analyse : conditions SINK), soit en circuit fermé (le liquide chargé de principe actif dissous en sortie de colonne est réintroduit dans le réservoir qui alimente la pompe : conditions NON SINK).

Lors de l'utilisation d'une colonne en circuit ouvert, on peut penser qu'un dosage en continu donne la meilleure représentation de la cinétique de dissolution ; lorsque, pour des raisons techniques, un dosage séquentiel s'impose, des prélèvements toutes les n minutes sont plus représentatifs que des fractions collectées pendant les n minutes car ces dernières rendent compte des variations de concentration survenues pendant toute la durée des n minutes et représentent donc une "moyenne" de variations de concentration.

Tous les chercheurs n'étant pas unanimes quant à l'utilisation de ce type d'appareillage, de nombreuses modifications ont été suggérées (87, 90, 94, 106) ; de ce fait, chaque dispositif est un modèle unique puisque le diamètre interne et la longueur des colonnes sont très variables (4 à 50 cm pour la longueur).

S'il s'agit de comprimés, ils peuvent être libres dans la cellule ou maintenus en place par un fil métallique ou une nacelle.

Plusieurs équipes ont développé des méthodes où une seule face du comprimé est exposée au liquide de dissolution.

Les filtres utilisés sont également très variés : grille métallique, fibres de verre, papier ...

Les pompes centrifuges sont plus utilisées que les pompes péristaltiques car elles assurent un écoulement plus régulier dans les colonnes.

### **1.2.3.1. l'appareil de Baun et Walker (105)**

Il est aussi désigné sous le terme "d'appareil à circulation constante".

Il est constitué d'une cellule de dissolution en verre qui reçoit la forme galénique à tester, d'un réservoir pour le milieu de dissolution, d'une pompe oscillante à fonctionnement continu et d'un bain-marie dans lequel cellule de dissolution et réservoir sont pratiquement immergés.

Le réservoir est rempli de milieu de dissolution et la température fixée à 37°C.

La pompe est initialement réglée à un débit élevé ( $70 \pm 2 \text{ ml.min}^{-1}$ ) pour faciliter l'expulsion de l'air résiduel contenu dans la pompe.

Le comprimé est placé dans la cellule de dissolution et la grille supérieure de la cellule est insérée au début de l'essai.

Avec ce dispositif, il est possible de faire varier la taille des mailles de la chambre de dissolution et la taille de la chambre elle-même, si nécessaire pour les différentes formes galéniques.

Dans la plupart des cas, les comprimés restent sur la grille inférieure, mais selon leur densité ... ils peuvent monter et se loger contre la grille supérieure, ce qui perturbe la dissolution.

### **1.2.3.2. l'appareil de Tingstad et Riegelman (107)**

Il consiste en une cellule de dissolution en verre, cylindrique, de 6,1 cm de long et 1,9 cm de diamètre, qui a un volume de 17 ml.

Cette cellule est construite à partir de deux entonnoirs filtres en verre de petit volume, ce qui permet l'utilisation des membranes filtrantes pour retenir les particules et limiter le phénomène de dissolution à la cellule ; l'échantillon est placé sur le filtre inférieur.

L'ensemble du dispositif est immergé dans un bain thermostaté à une température constante ; lorsque l'équilibre thermique est atteint, la pompe est mise en marche à un débit fixe.

Ce système devrait se prêter assez facilement à une automatisation.

### **1.2.3.3. la méthode officielle de la cellule à flux continu ( 100)**

Dans la Xème édition de la Pharmacopée française est apparue une description d'une cellule à flux continu ; cet appareil ressemble à celui de *Tingstad et Riegelman* (figures 12-14).

"L'appareillage est constitué par une cellule, en verre ou en matière plastique appropriée (figures 12,13).

La partie utile de la cellule est un cylindre d'une hauteur minimale de 30 mm et d'un diamètre intérieur de 12 mm ou  $22,6 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ .

A la partie supérieure se trouve un filtre (A) adapté à la cellule (par exemple en microfibres de verre).

A la partie inférieure se trouve un cône (B) de  $40^\circ \pm 1^\circ$  d'angle, percé d'un trou de 0,80 mm à 1,0 mm de diamètre qui permet l'entrée du milieu de dissolution et sur lequel est placée une bille de 5,0 mm de diamètre.

Afin de garantir une distribution du flux liquidien uniforme sur la totalité de la section de la cellule, le cône est rempli totalement d'un lit de billes de verre de 1,0 mm de diamètre.

La forme galénique à étudier est placée sur ou dans le lit de billes de verre ou dans une nacelle (figure 14) en acier inoxydable installée dans une encoche (C), située à 15 mm de la base du cône.

Le milieu de dissolution à  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$  est ensuite introduit au moyen d'une pompe adéquate."

*Nicklasson* et collaborateurs (108) ont publié une étude collaborative entre cinq laboratoires qui montre que l'appareil à flux continu donne des résultats reproductibles, à la fois intra et inter laboratoires, ce qui n'est pas le cas avec l'appareil à palette tournante.

Si les équipes de recherche ont beaucoup travaillé pour concevoir et améliorer les conditions d'utilisation de leurs colonnes, peu d'entre elles ont abordé l'étude de l'hydrodynamique de leurs systèmes (70, 106).

Une bonne reproductibilité des essais a souvent suffi pour conclure que le dispositif était fiable.

Il n'en reste pas moins que, quelque soit le mode de prélèvement, continu ou séquentiel, il se fait généralement en sortie de colonne et non au niveau du lieu de dissolution proprement dit ; c'est pourquoi, dans le meilleur des cas, les variations de concentrations mesurées dans les prélèvements ne peuvent être qu'un reflet décalé dans le temps des phénomènes qui se sont déroulés quelques instants plus tôt au niveau du lieu de dissolution, un tel reflet n'étant jamais parfait de par l'existence de la dispersion axiale entre le lieu de dissolution et le lieu de prélèvement, c'est-à-dire d'un mélangeage des couches de fluide entre elles.

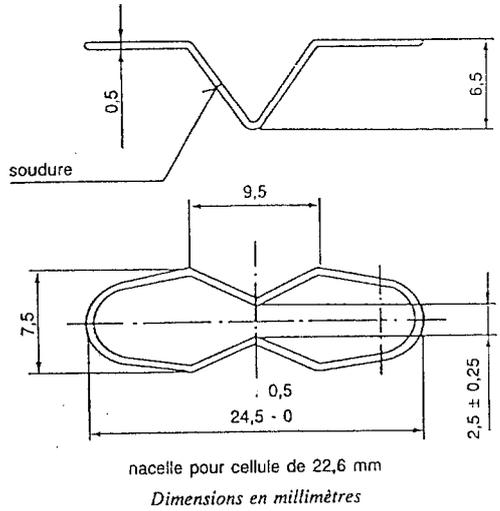
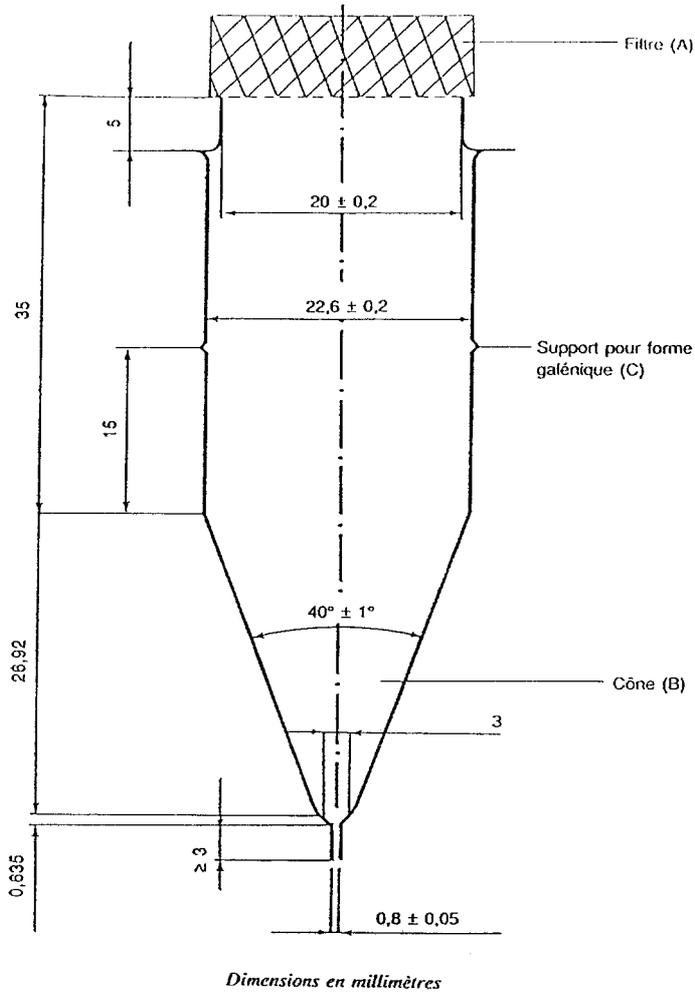


figure 13 : schéma de la nacelle pour la cellule de dissolution à flux continu de la Pharmacopée française Xème édition

figure 12 : schéma de la cellule de dissolution à flux continu de la Pharmacopée française Xème édition

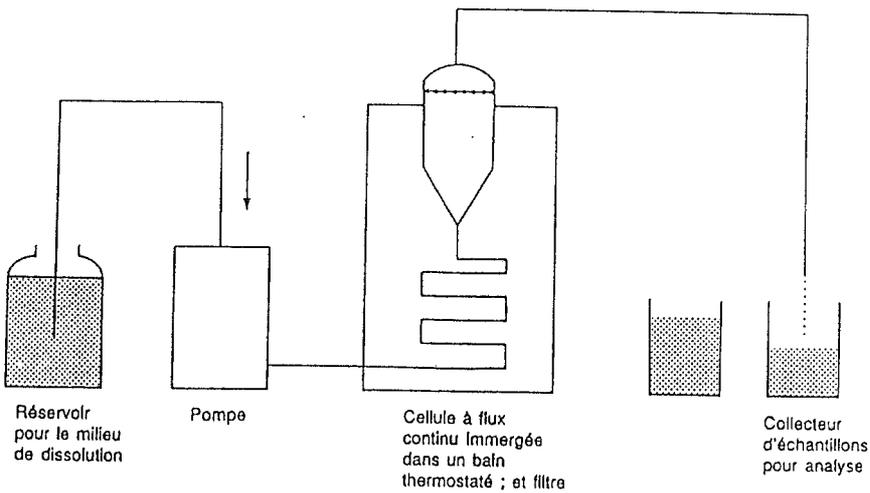


figure 14 : schéma de l'ensemble du dispositif de dissolution de la Pharmacopée française Xème édition

#### *1.2.4. les dispositifs combinés*

L'hydrodynamique de ce type d'appareils est très complexe puisque l'échantillon à tester est placé dans une cellule alimentée par une pompe et animée d'un mouvement rotatoire, pendulaire ...

On peut citer deux exemples de dispositifs de ce type commercialisés en France :

- l'appareil DESAGA
- le Tester type AT<sub>3</sub> d'ERWEKA

#### *1.2.5. les appareillages de conception empirique (109)*

Ce sont en général des récipients de très faible volume, dans lesquels sont placés le milieu de dissolution et l'échantillon.

L'ensemble est fermé puis monté sur des axes de rotation ; plusieurs arrêts sont effectués pour permettre les prélèvements et parfois même pour renouveler le milieu de dissolution compte tenu du faible volume de liquide utilisé.

### **1.3. paramètres à prendre en compte pour la conception d'une cellule de dissolution pour comprimés effervescents**

La dissolution des comprimés effervescents impose certaines contraintes très spécifiques :

- il s'agit d'un **phénomène rapide** qui ne dure que quelques minutes

C'est pourquoi il faut être en mesure d'enregistrer des variations de concentration à des intervalles de temps très rapprochés (quelques secondes).

La géométrie de l'appareil de dissolution devra tenir compte de ce paramètre : le lieu de prélèvement devra être situé le plus près possible du lieu où se produit la dissolution.

- la dissolution s'accompagne d'un **dégagement gazeux important**

Il devient de ce fait très difficile d'envisager un mode de prélèvement en continu ; en effet, cela supposerait d'être capable de dégazer entièrement chaque prélèvement en quelques secondes afin que le dosage puisse être effectué (ou de trouver une méthode de dosage rapide qui ne soit pas influencée par la présence d'une grande quantité de gaz dans l'échantillon).

Une autre approche consisterait à faire des prélèvements en continu et de les analyser ultérieurement mais une telle méthode nécessiterait un passeur d'échantillons.

Si ce dégagement gazeux a lieu dans un réacteur de relativement faible volume, on peut penser que la turbulence créée sera telle que l'on sera en présence d'un réacteur parfaitement agité ; ce type de réacteur est souvent recherché car facilement modélisable.

- des **agrégats de particules** sont libérés pendant la dissolution

Il faudra donc prévoir un dispositif filtrant pour retenir les particules qui pourraient perturber la mesure de la concentration en substance active dissoute et / ou retomber au fond de la colonne ce qui nous éloignerait du système à circuit ouvert dans lequel seul du liquide neuf pénètre dans la colonne.

Pour toutes ces raisons, il nous a semblé qu'aucun des appareils de dissolution existant n'était bien adapté aux comprimés effervescents.

Cependant, parmi ceux-ci, la cellule de dissolution à flux continu décrite dans la Pharmacopée française Xème édition serait encore le dispositif le moins inadéquat, son inconvénient majeur restant l'éloignement entre le lieu de prélèvement et celui de la dissolution ; de plus, la présence d'un filtre en fibres de verre relativement épais entre le lieu de dissolution et l'endroit du prélèvement risque de niveler toutes les variations de concentration par des processus de remélange. Enfin, dans le dispositif proposé par la Pharmacopée, aucun système filtrant n'est prévu à la partie inférieure de la cellule.

La cellule que nous allons élaborer devra donc prendre en compte toutes les contraintes liées aux effervescents et citées précédemment, tout en ayant le comportement d'un réacteur ouvert parfaitement agité.

#### 1.4. dimensionnement de la cellule (figure 15)

La longueur de la colonne a été fixée à environ 30 cm afin d'avoir un écoulement du milieu de dissolution qui soit bien équilibré en régime laminaire au niveau du lieu même de la dissolution. Le diamètre interne de la colonne est de 23 mm de manière à recevoir des comprimés de 22 mm de diamètre.

La colonne est dotée d'une double paroi en verre de 6 mm d'épaisseur afin de pouvoir thermostatier le milieu de dissolution sans avoir à immerger l'appareillage dans un bain à température contrôlée.

Un verre fritté est placé à la partie inférieure de la cellule pour retenir les agrégats de particules dans la chambre de dissolution et éviter qu'ils ne retombent dans le fond de la colonne ; ce verre fritté est colmaté dans sa partie centrale sur 0,4 mm de largeur, ce qui correspond environ à l'épaisseur des comprimés à tester, afin que l'affleurement du comprimé par le milieu de dissolution ne crée aucune turbulence, les lignes de courant arrivant de part et d'autre du comprimé.

La chambre de dissolution est limitée dans sa partie supérieure par un filtre en cellulose "Whatman 54 hardened" assez résistant pour ne pas céder sous l'effet de la pression exercée par la pompe d'une part et le dégagement gazeux d'autre part.

La partie supérieure de la colonne (le couvercle) est maintenue assemblée à la partie supérieure au moyen de deux petits ressorts.

Un orifice a été prévu au niveau de la cellule de dissolution proprement dite afin de pouvoir, éventuellement, prélever ou injecter des solutions dans cette zone.

Le lieu de prélèvement habituel a été logé le plus près possible du lieu de dissolution, après le filtre supérieur ; le conduit qui mène à ce lieu de prélèvement constitue un étranglement afin d'éviter les phénomènes de remélange et de permettre l'adaptation d'un tuyau de dégagement supérieur.

Un filetage a été prévu dans la partie supérieure de la cellule en vue d'y placer un thermomètre pour contrôler la température.

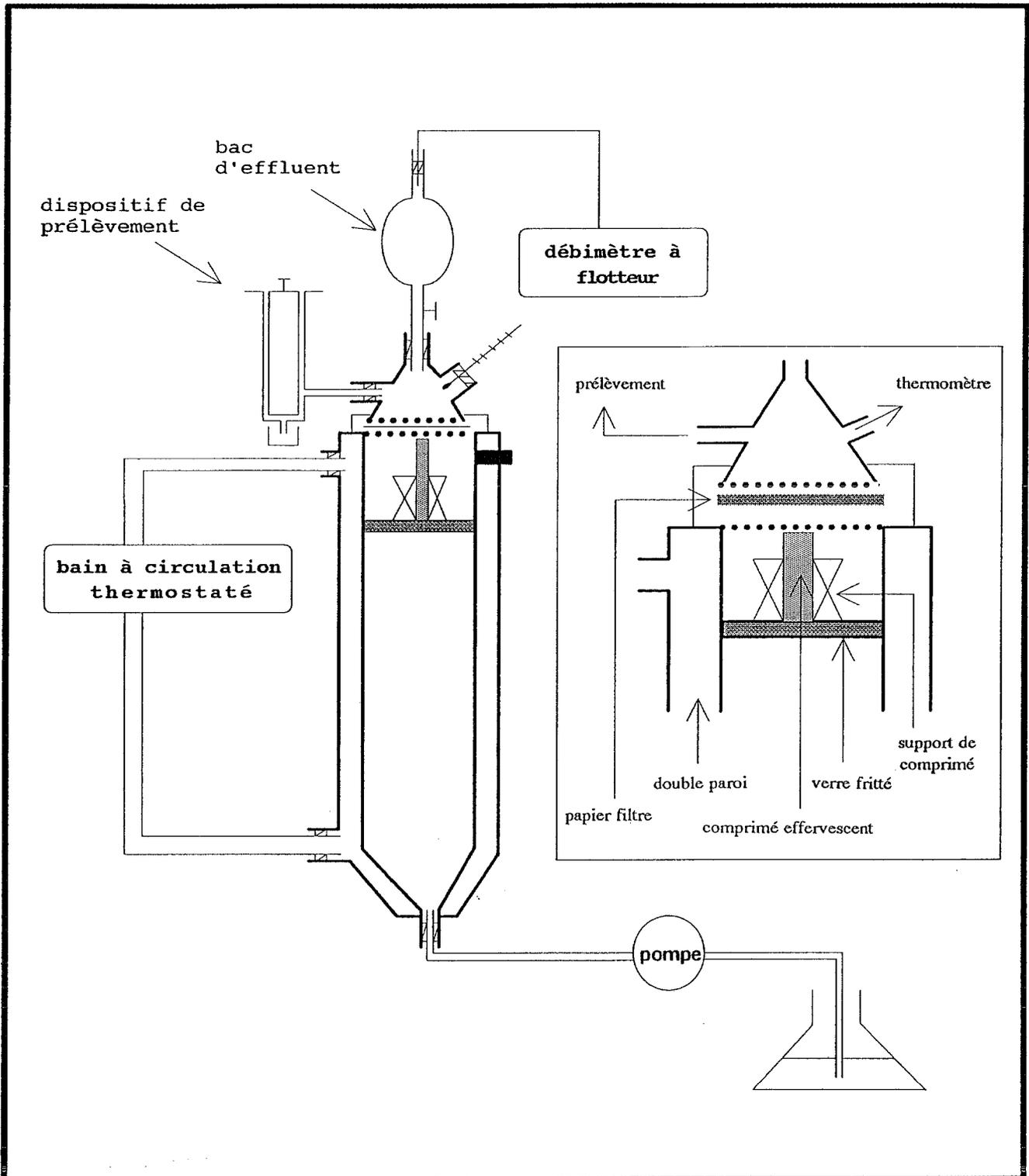


figure 15 : schéma de la cellule de dissolution à flux continu adaptée aux comprimés effervescents

La comprimé effervescent est maintenu sur la tranche par une nacelle en plastique.

La partie inférieure de la colonne est reliée à une pompe péristaltique type "Gilson Minipuls 2" qui alimente le système en milieu de dissolution avec un débit (Q) réglé à  $37,9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . Ce débit assure au milieu de dissolution un écoulement à vide non turbulent puisqu' il correspond à un nombre de Reynolds (Re) égal à 33,6.

$$\text{Re} = (\rho \cdot u \cdot d) / \mu$$

avec, pour des essais à  $20^\circ\text{C}$  :

- $\rho_{\text{H}_2\text{O}}$  = masse volumique de l'eau =  $1 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$
- $d$  = diamètre de la chambre de dissolution =  $2,4 \text{ cm}$
- $\mu$  = viscosité dynamique de l'eau =  $10^{-2} \text{ poise}$
- $u = Q/S$  = vitesse de circulation du fluide =  $0,14 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$

Toutefois, le régime hydrodynamique laminaire qui a été à la base de ce dimensionnement est totalement modifié lorsque la réaction d'effervescence a lieu.

### 1.5. essais de validation de la cellule de dissolution

Ce type de modélisation du comportement de réacteurs a été bien décrit par *Levenspiel* (110).

Pour identifier le comportement hydrodynamique de la cellule que nous avons mise au point, nous avons procédé à une étude de la réponse à une injection impulsionnelle dans la cellule de dissolution (injection d'un millilitre de solution d'aspirine à une concentration de  $58,3 \text{ mg/ml}$ ). Les essais successifs de modélisation nous ont permis de comparer la réponse expérimentale à celle que l'on aurait obtenue avec un seul réacteur ouvert parfaitement agité (R.O.P.A.) de  $11,5 \text{ ml}$  de volume et avec deux R.O.P.A en série de volume respectif  $9,1 \text{ ml}$  et  $2,4 \text{ ml}$ . Les résultats sont donnés par la figure 16.

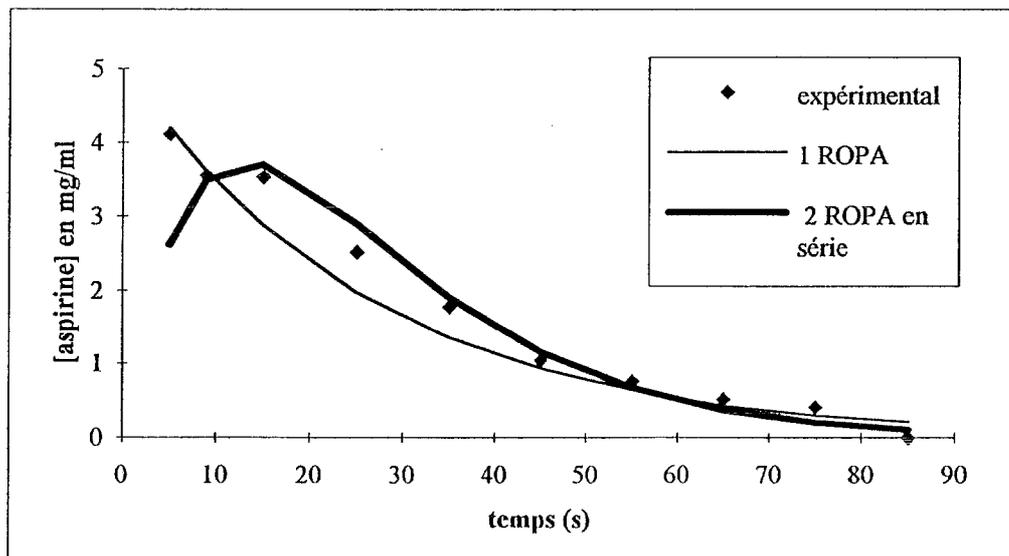
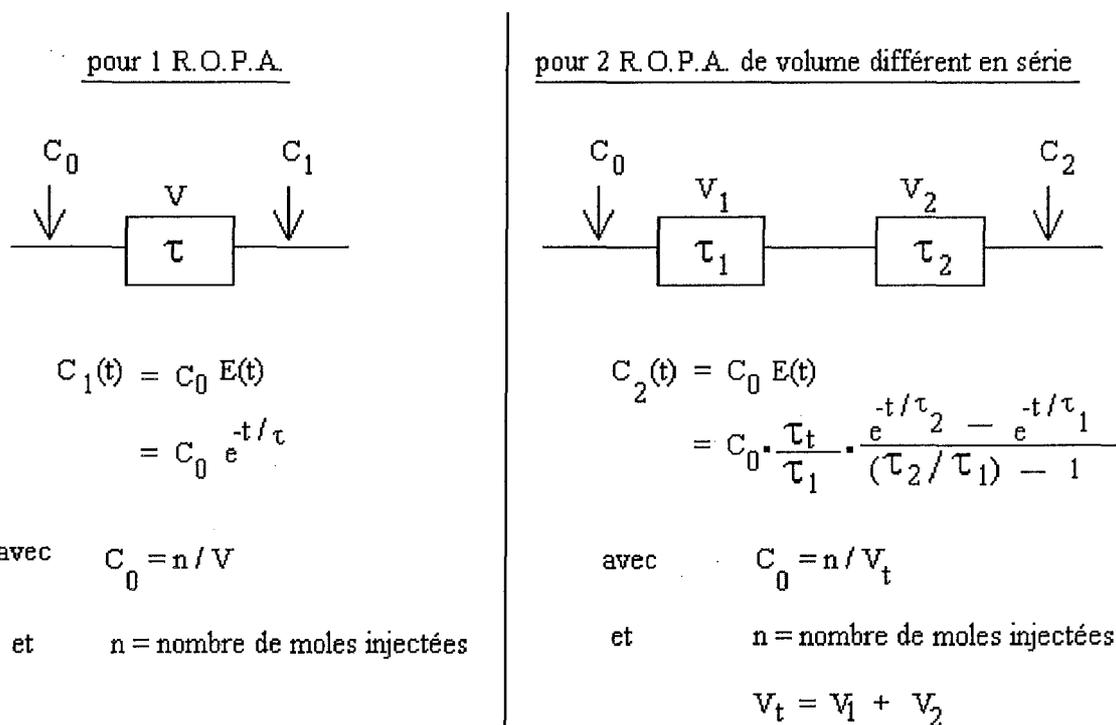


figure 16 : essais de validation de la cellule de dissolution

Il ressort de ces courbes qu'au-delà des 10 premières secondes (où les mesures expérimentales n'ont pas de précision à cause des perturbations produites par l'injection), le modèle de 2 R.O.P.A. de volume différent en série est le plus proche du comportement réel de la cellule. Une telle réponse paraît avoir une bonne explication physique puisque notre cellule est divisée en deux compartiments de volume différent par le filtre supérieur en cellulose.

L'expression de la concentration en sortie de réacteur est donnée par les relations suivantes :



$E(t)$  = distribution des temps de séjour

$\tau$  = temps de passage

L'objectif premier de ce dimensionnement, qui était d'obtenir une cellule parfaitement agitée (R.O.P.A.), dans laquelle la concentration mesurée en sortie est le reflet instantané de la concentration sur le lieu de dissolution, n'est donc pas atteint, bien que nous en soyons assez proche.

Par souci de simplification lors de l'exploitation des résultats, nous n'avons pas tenu compte de cet écart au comportement idéal du R.O.P.A. et avons assimilé les cinétiques mesurées aux cinétiques de dissolution effectives des comprimés.

### 1.6. utilisations de la cellule de dissolution

Cet appareillage a été utilisé pour la mesure des cinétiques de dissolution de l'aspirine sur des comprimés effervescents et adapté pour la mesure du débit de l'effervescence par couplage avec un débitmètre à flotteur.

### 1.6.1. mesure des cinétiques de dissolution

La colonne est surmontée d'une ampoule à décanter qui sert de réservoir pour la solution résultant de la dissolution du comprimé.

#### - prélèvement

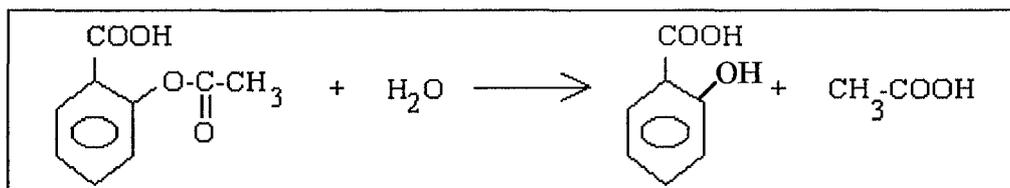
Le prélèvement s'effectue, pour les raisons invoquées précédemment, de façon séquentielle, au moyen d'une seringue à double vidange : les aliquotes du milieu de dissolution sont aspirées et refoulées dans des tubes à hémolyse.

L'intervalle de temps entre chaque prélèvement est fixé à 10 secondes et 16 prélèvements sont effectués sur chaque comprimé à tester.

#### - préparation des échantillons

Une aliquote de 100  $\mu$ l de chaque prélèvement est diluée au millième avec un mélange méthanol-acide phosphorique 50% dans les proportions 96,7 : 3,3, au moyen d'un diluteur automatique type "Gilson dilutor 401".

L'addition d'acide phosphorique vise à stabiliser l'acide acétylsalicylique qui, une fois en solution, a tendance à s'hydrolyser en acide salicylique selon la réaction suivante :



Dans les conditions précisées, à température ambiante, l'aspirine s'hydrolyse à la vitesse d'environ 0,1% par heure.

#### - analyse des échantillons

La mesure de la concentration en aspirine est réalisée par le dosage de l'ensemble aspirine + produit de dégradation : acide salicylique.

Ce dosage est effectuée par C.L.H.P. (Chromatographie Liquide Haute Performance) sur une chaîne de chromatographie type "Varian Star" équipée d'un passeur d'échantillon réfrigéré, l'abaissement de la température ralentissant la cinétique de dégradation de l'aspirine.

La colonne de chromatographie utilisée est une cartouche en verre de 10 cm de long et 3 mm de diamètre, remplie de Chromospher C18 pour chromatographie de partage à polarité en phase inversée, munie d'une pré-colonne de même type.

La solution éluante est un mélange méthanol- acide acétique 1% dans les proportions 40 : 60 qui est pompée à un débit de 1 ml.min<sup>-1</sup>.

La détection se fait par spectrophométrie UV à 292 nm.

L'injecteur est un injecteur automatique à boucle calibrée de 10  $\mu$ l.

Le système de traitement des données est programmé pour un étalonnage externe basé sur la surface des pics ; le système est calibré en faisant la moyenne de trois injections d'étalon. Chaque essai n'est injecté qu'une seule fois.

La précision du dosage est de  $\pm 1 \%$ .

Cette méthode est celle qui est utilisée en routine par les laboratoires NICHOLAS et dont la validation est présentée dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché des comprimés effervescents d'ASPRO 500.

### 1.6.2. mesure du débit d'effervescence

Pour ces mesures, aucun prélèvement n'est effectué ; par contre, un débitmètre à flotteur type "Prolabo R 215 AA" avec un flotteur en inox est placé en sortie de l'ampoule à décanter.

Les valeurs lues en millimètres sur l'échelle graduée du débitmètre, toutes les dix secondes, sont ensuite transformées en litres d'air / heure grâce à la courbe d'étalonnage du débitmètre (annexe 1).

Le débit de gaz mesuré correspond en fait à un mélange d'air pulsé par la pompe et de gaz carbonique issu de la réaction d'effervescence ; pour connaître la quantité de dioxyde de carbone libéré, il faudrait donc faire une correction sur les valeurs enregistrées, cette correction faisant intervenir la densité ou la viscosité du gaz considéré selon qu'on se trouve dans le domaine d'utilisation linéaire ou au contraire exponentiel du débitmètre.

Les corrections à apporter en fonction de la nature du gaz sont données par les formules suivantes :

<u>Domaine linéaire</u>	<u>Domaine exponentiel</u>
$q_G^0 = q_A^0 \cdot \sqrt{\frac{0,00120}{\rho_G^0}}$	$q_G^0 = q_A^0 \cdot \frac{0,0181}{\mu_G^0}$
<p>avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>q_A^0</math> = débit d'air lu sur le débitmètre</li> <li><math>q_G^0</math> = débit de gaz dans les mêmes unités</li> <li><math>\rho_G^0</math> = densité du gaz en g/ml dans les conditions standards</li> <li><math>\mu_G^0</math> = viscosité du gaz en centipoises dans les conditions standards</li> </ul>	

Cependant, la quantité totale de dioxyde de carbone libérée pouvant être déterminée par la stoechiométrie des réactions d'effervescence, l'intérêt de ces courbes de débit d'effervescence est plutôt de pouvoir comparer différentes formules entre elles, ce qui ne nécessite pas un capteur fiable en réponse absolue.

Ainsi, pour des résultats seulement comparatifs, les valeurs lues directement sur la courbe d'étalonnage suffisent et aucune correction n'a été apportée aux mesures faites.

## **2. APPAREILLAGES ET ESSAIS COMPLEMENTAIRES**

### **2.1. fabrication et conservation des comprimés**

Les lots de comprimés qui seront utilisés pour l'expérimentation ont été comprimés sur une machine rotative type "Killian RT 116", un lot de comprimés correspondant à 2 kg de poudre.

Le mélange des poudres, préalablement tamisées sur tamis de 1 mm et pesées sur une balance type "Mettler PM 4800" de sensibilité 0,1 g, est effectué dans un mélangeur de type domestique modèle "Kenwood Chef", pendant 15 minutes.

Les comprimés ainsi obtenus sont conditionnés en tube plastique avec bouchon rempli de dessiccant et conservés dans une pièce à température et humidité contrôlées.

### **2.2. contrôles physico-chimiques sur les comprimés**

#### ***2.2.1. résistance à l'écrasement***

Elle est mesurée sur 10 unités prélevées au hasard dans chaque lot, au moyen d'un duromètre type "Schleuniger".

On détermine la résistance moyenne sur ces 10 unités ainsi que l'écart-type correspondant.

#### ***2.2.2. temps de délitement***

Afin de se rapprocher le plus possible des conditions d'utilisation réelles, les essais de délitement sont réalisés dans des béchers en verre de 150 ml contenant 100 ml d'eau à 20°C, sur 10 unités par lot de comprimés (et non dans 200 ml comme le préconise la pharmacopée française) ; on détermine le temps de délitement moyen sur ces 10 unités ainsi que l'écart-type correspondant.

Un comprimé à tester est introduit dans chaque bécher et un chronomètre est simultanément déclenché ; le temps de référence de fin de délitement est arbitrairement pris lorsque la taille du comprimé est égale à la largeur de la collerette de résidu subsistant autour du bécher, c'est-à-dire que l'on considère qu'il n'y a alors plus de comprimé distinguable.

#### ***2.2.3. pH***

Il est mesuré sur une unité pour chaque lot, avec un pHmètre type "Radiometer Copenhagen pH M 82 standard + autoburette ABU 80", après dégazage des solutions dans un bain à ultrasons.

#### *2.2.4. porosimétrie au mercure*

Un comprimé de chaque lot est analysé par un porosimètre au mercure type "Micromeritics pore sizer 9300".

Après avoir fait le vide dans la chambre où est placé le comprimé à étudier, on injecte du mercure sous pression : le mercure va pénétrer dans les pores les plus gros en premier puis s'infiltrer dans des pores de plus en plus petits.

L'intrusion du mercure se traduit par une variation de la capacité électrique (en pF) au niveau du pénétromètre rempli de mercure ; cette variation est reliée par étalonnage au volume de mercure pénétré.

**TROISIEME PARTIE :  
EXPERIMENTATION**

Suite à un sondage marketing effectué au sein des laboratoires NICHOLAS à la fin de l'année 1991, il s'est avéré que les comprimés effervescents d'ASPRO 500 présentaient certaines faiblesses par rapport à leurs concurrents directs (aspirine UPSA, aspirine OBERLIN...).

Pour remédier à ces points faibles, les laboratoires NICHOLAS nous ont proposé d'essayer d'améliorer le temps de délitement des comprimés effervescents d'ASPRO 500, ainsi que de diminuer le résidu de particules non dissoutes qui colle aux parois du verre en fin de délitement et qui est relativement disgracieux.

D'autre part, compte tenu de l'effet psychologique de l'effervescence sur les patients, ils souhaitaient améliorer la réaction d'effervescence afin que le dégagement gazeux paraisse plus vigoureux, signe pour l'utilisateur d'une efficacité plus rapide et plus importante.

La solution obtenue après délitement du comprimé devra donc être la plus limpide possible et son goût le moins désagréable possible, sachant qu'un travail d'aromatisation pourrait, si nécessaire, être envisagé pour masquer une saveur déplaisante.

Par ailleurs, la formule proposée devra être aisément machinable (propriétés rhéologiques favorables à un bon écoulement du mélange de poudres, pas de collage aux poinçons des machines à comprimer, pas de grippage aux matrices des chambres à comprimer...) et les comprimés obtenus devront présenter une bonne stabilité.

Pour mener à bien cette étude, nous nous proposons de mettre en oeuvre un plan d'expériences, cette démarche nous paraissant la plus rationnelle pour aborder l'optimisation de la formule des comprimés effervescents d'ASPRO 500.

En effet, sur la base de la formule actuelle, le galéniste, grâce à son expérience, pourrait aboutir par tâtonnements à une formule sinon optimale, tout au moins satisfaisante.

Mais le plus souvent, aucune solution satisfaisante n'étant trouvée grâce aux premiers tâtonnements, il ne reste plus qu'à poursuivre la même démarche en se fiant toujours à l'expérience ou se lancer dans l'exploration rationnelle de tous les paramètres un à un, ce qui est bien sûr fort long.

Parmi les multiples inconvénients de ces démarches, le plus important est, à notre avis, le fait que le choix hasardeux des expériences réalisées rend l'exploitation statistique des résultats difficile, sinon impossible. Il en résulte alors, que faute de trouver la formule optimale que pourrait fournir cette formule satisfaisante, le galéniste va l'abandonner et expérimenter, toujours par tâtonnements, une autre formule dans l'espoir d'obtenir de meilleurs résultats, démarche illogique vis à vis de celle, logique, qui avait conduit au choix de cette formule. Autre réaction fréquente et tout aussi illogique : le galéniste va essayer de corriger à l'aide d'excipients supplémentaires les insuffisances apparentes de la formule de base ; il s'en suit une perte de temps considérable.

Seuls les plans d'expériences permettent, dans un domaine expérimental donné, de déterminer une stratégie optimale d'étude. Par opposition aux démarches précédemment décrites, cette méthodologie expérimentale est optimale puisqu'elle conduit au maximum d'informations avec le minimum d'expériences.

Selon les principes de base du génie, tout problème expérimental peut être ramené à un système, une boîte noire, avec une entrée et une sortie.

A l'entrée se trouvent des variables : ce sont les paramètres du système, les facteurs sur lesquels on peut intervenir en leur imposant différentes valeurs ou niveaux à l'intérieur de limites qui définissent le domaine expérimental.

A la sortie se trouvent les réponses : en l'occurrence, ce sont les valeurs des différentes mesures effectuées sur les comprimés obtenus.

Pour nous orienter dans le choix des variables d'entrée, nous avons réalisé, sur la formule actuelle des comprimés effervescents d'ASPRO 500, quelques essais préliminaires au plan d'expériences.

## 1. ESSAIS PRELIMINAIRES AU PLAN D'EXPERIENCES

### 1.1. analyse du résidu en fin de délitement

Un des objectifs de ce travail étant de diminuer le résidu qui persiste à la fin du délitement des comprimés, il était nécessaire de connaître la composition de ce résidu.

Il faut noter que ce résidu de particules a tendance à se rassembler contre les parois du verre, formant ainsi une "collerette" blanche tout autour du verre, en surface de la solution obtenue. Néanmoins, si on attend quelques minutes après la fin du délitement, ce résidu se solubilise et disparaît, ce qui traduit un problème de vitesse de dissolution et non pas un problème de solubilité proprement dite des constituants.

#### *1.1.1. mode opératoire*

Un comprimé effervescent d'ASPRO 500 est mis à déliter dans un bécher de 150 ml contenant 100 ml d'eau distillée à 20°C ; quand la taille du comprimé est égale à la largeur de la collerette de résidu (référence prise pour la fin du délitement), la suspension est filtrée sur papier filtre "Whatman 41" à l'aide d'une pompe à vide.

Le résidu est récupéré soigneusement sur les parois du bécher et du cône en verre surmontant la fiole à vide, ainsi que sur le papier filtre.

Recommencer l'opération sur quatre autres comprimés, dans les mêmes conditions et rassembler les cinq résidus .

Le résidu global est mis à sécher à l'étuve à 50°C pendant 30 minutes dans une étuve type "Mettler 30-220°C" puis pesé sur une balance "Mettler AT 250 " dont la sensibilité est de 0,1 mg, chaque résidu unitaire étant considéré comme représentant 1/5 du résidu global.

La totalité du résidu sec ainsi obtenu est alors dissous dans 25 ml de méthanol à 40 %.

La solution méthanolique est dégazée aux ultrasons et 10 µl de cette solution sont analysés par C.H.L.P. selon la méthode décrite dans la partie "matériel et méthodes utilisés".

#### *1.1.2. résultats*

Les résultats obtenus sur deux séries de cinq comprimés traitées en parallèle sont présentés dans le tableau 6 :

tableau 6 : analyse du résidu en fin de délitement

résidu unitaire (mg)	% d'aspirine dans le résidu
54,7	75,0
64,2	75,7

Il apparaît donc que les trois quarts de ce résidu sont constitués d'aspirine, le quart restant étant composé de divers excipients présents dans la formule mais non formellement identifiés. Par ailleurs, ce résidu d'aspirine correspond environ à 8-10 % de la quantité totale d'aspirine présente dans chaque comprimé (500 mg).

Autrement dit, la diminution de ce résidu passe inévitablement par une augmentation de la vitesse de dissolution de l'aspirine.

## 1.2. étude des facteurs influençant le temps de délitement

Le temps de référence de fin de délitement est arbitrairement pris lorsque la taille du comprimé est égale à la largeur de la collerette de résidu subsistant autour du béccher.

### 1.2.1. volume du milieu de délitement

#### 1.2.1.1. mode opératoire

Les essais sont réalisés dans des béchers en verre contenant des volumes variables d'eau à 20°C.

Pour chaque volume testé, 10 essais sont réalisés ; on détermine le temps moyen de délitement sur ces 10 essais et l'écart-type correspondant.

#### 1.2.1.2. résultats

Les résultats sont donnés par la figure 17 (tableau des valeurs en annexe 2).

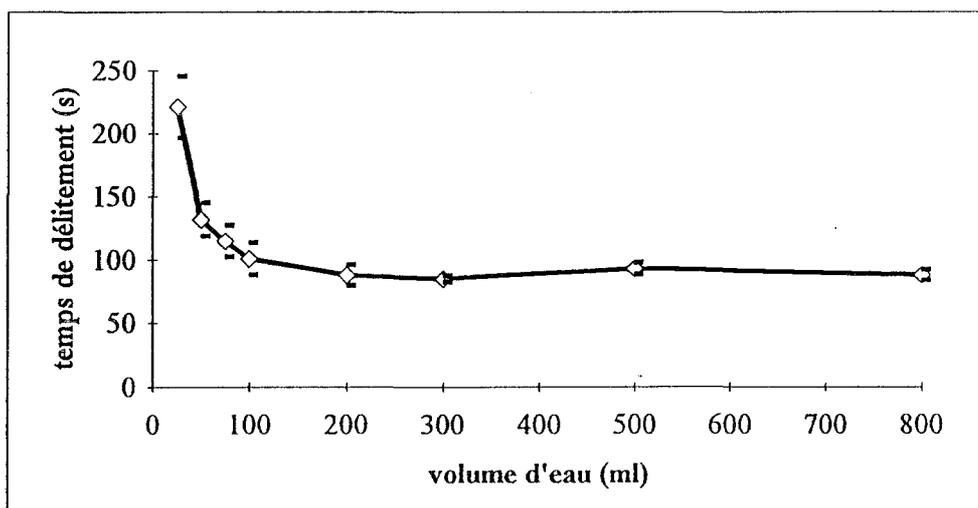


figure 17 : influence du volume de milieu sur le temps de délitement

L'influence du volume de milieu est très nette pour les faibles volumes, jusqu'à 100 ml ; ensuite il ne semble guère que le temps de délitement soit influencé par ce volume.

Pour le consommateur, il est donc préférable d'utiliser un grand volume d'eau afin de minimiser le temps de délitement (d'un point de vue biologique, il est également conseillé de boire beaucoup d'eau avec toute prise médicamenteuse pour favoriser le métabolisme).

## 1.2.2. température du milieu de délitement

### 1.2.2.1. mode opératoire

Les essais sont réalisés dans des béchers en verre de 150 ml contenant 100 ml d'eau, maintenus à la température souhaitée par immersion dans un bain thermostaté.

Pour chaque température, 10 essais sont réalisés ; on détermine le temps moyen de délitement sur ces 10 essais et l'écart-type correspondant.

### 1.2.2.2. résultats

Les résultats sont donnés par la figure 18 (tableau des valeurs en annexe 2).

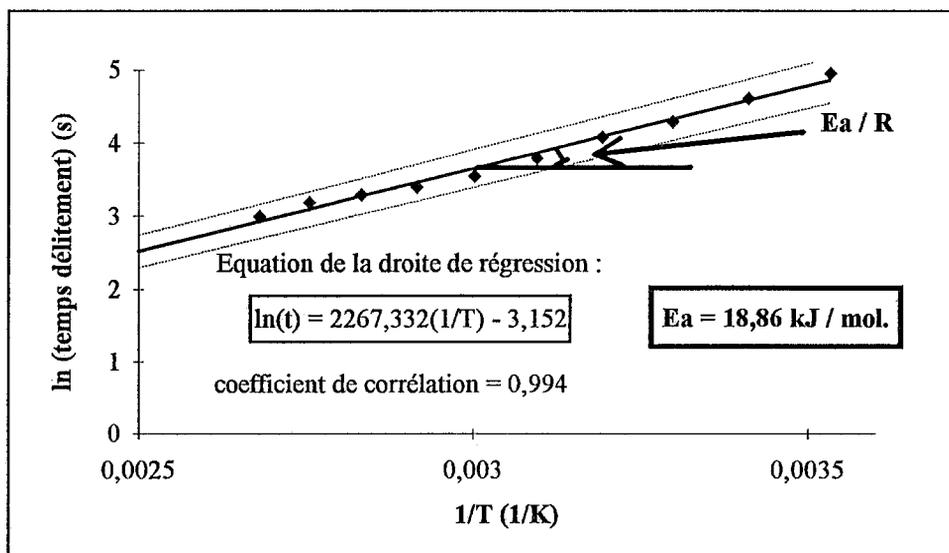


figure 18 : influence de la température du milieu sur le temps de délitement

Cette représentation est dérivée de l'équation d'Arrhénius :

$$\text{Equation d'Arrhénius : } k_T = A_0 \exp(-E_a / RT)$$

avec :  $k_T$  = constante de vitesse de la réaction à la température T

$A_0$  = constante

$E_a$  = énergie d'activation de la réaction

R = constante des gaz parfaits (8,32 J / mol)

T = température absolue

Soit la vitesse de la réaction de délitement  $v$  ; on peut écrire :

$$v = dc / dt = -k_T \cdot f(c) \quad \text{avec } k_T = A_0 \exp(-E_a / RT)$$

d'où  $dc / f(c) = -k \cdot dt$   $f(c)$  étant une fonction de la concentration

et  $\int_0^{c(\tau)} \frac{dc}{f(c)} = -k\tau$  avec  $\tau =$  temps de délitement

donc  $\tau = -\frac{1}{k} \int_0^{c(\tau)} \frac{dc}{f(c)}$  et  $k = k_0 \exp(-E_a / RT)$   
quand  $T \rightarrow \infty$  alors  $k \rightarrow k_0$

A priori, on peut supposer que  $f(c)$  et donc  $\int_0^{c(\tau)} \frac{dc}{f(c)}$  sont indépendants de la température.

Soit  $\tau_1$  à la température  $T_1$  et  $\tau_2$  à la température  $T_2$  :  $k_{T_1} \cdot \tau_1 = k_{T_2} \cdot \tau_2$

d'où  $k_{T_1} / k_{T_2} = \tau_2 / \tau_1 = \exp(-E_a / R (1/T_1 - 1/T_2))$

et  $(E_a / R)(1/T_2 - 1/T_1) = \ln(\tau_2 / \tau_1)$

Soit  $T_1 = 293,15$  K, température de référence.

On a :  $\ln \tau_T = \ln \tau_{ref} - (E_a / R \cdot T_{ref}) + (E_a / R \cdot T)$

Par conséquent, si on trace le graphe  $\ln \tau_T = f(1/T)$ , la valeur de la pente de la droite de régression est égale à  $E_a / R$  où  $E_a$  est l'énergie d'activation du processus de délitement et  $R$  la constante des gaz parfaits.

On trouve donc une énergie d'activation à 18,9 kJ/mol.

Une telle valeur, beaucoup plus faible que les valeurs usuelles (supérieures à 60 kJ/mol.) des réactions chimiques pures, tend à prouver que le processus limitant de la cinétique d'effervescence est de nature physique : processus de transport de la matière où intervient la diffusivité des espèces et la viscosité des phases fluides, ou bien de nature physico-chimique : mouillabilité superficielle de la phase solide qui est fonction de la tension superficielle du fluide.

On peut donc supposer que l'amélioration de ce temps de délitement semblerait donc plus liée à des changements d'ordre physique, tels que la porosité des comprimés par exemple, que d'ordre chimique, tels que l'augmentation du pourcentage de couple effervescent dans la formule par exemple.

Il faut toutefois être très prudent quant à l'interprétation de ces résultats puisque nous sommes ici en présence d'un phénomène qui se déroule en milieu hétérogène (phase liquide + phase solide + phase gazeuse) alors que les ordres de grandeur des énergies d'activation annoncés sont valables en milieu homogène.

### 1.2.3. pH du milieu de délitement

#### 1.2.3.1. mode opératoire

Les essais sont réalisés dans des béchers en verre de 150 ml contenant 100 ml de solution tampon à 20°C.

Les solutions tampons ont été préparées selon la pharmacopée française Xème édition :

- tampon pH = 2,0
- tampon acétate pH = 4,4
- tampon phosphate pH = 7,0
- tampon pH = 10,0

Pour chaque solution tampon, 10 essais sont réalisés ; on détermine le temps moyen de délitement sur ces 10 essais ainsi que l'écart-type correspondant.

#### 1.2.3.2. résultats

Les résultats sont donnés par la figure 19 (tableau des valeurs en annexe 2).

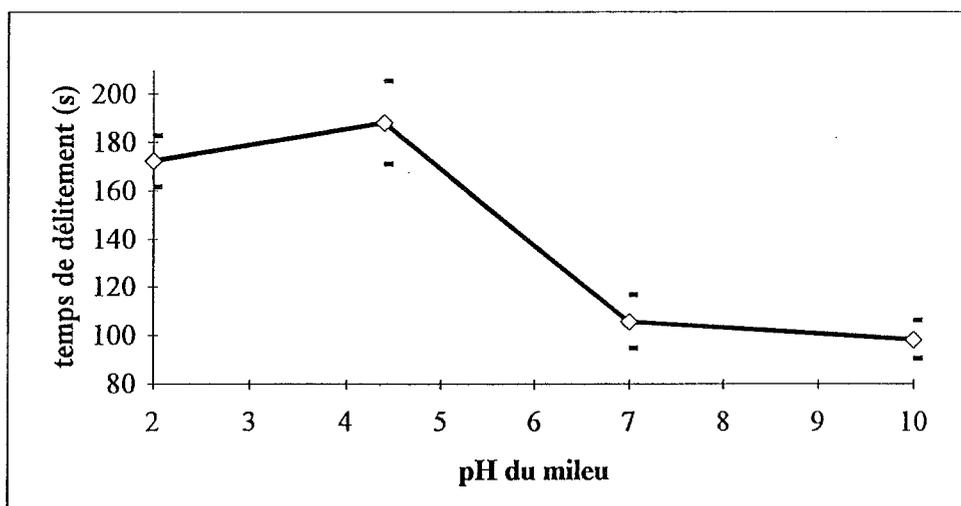


figure 19 : influence du pH du milieu sur le temps de délitement

On peut remarquer que le temps de délitement varie en sens inverse du pH et que l'influence du pH est très nette entre pH = 4,4 et pH = 7,0.

Or les comprimés actuels d'ASPRO 500 conduisent à une solution dont le pH final est de 5,55 ; il est donc probable que si le pH final était plus proche de 7, le temps de délitement serait abaissé, tout en conservant une saveur acceptable.

L'une des variables du plan d'expérience mis en oeuvre sera donc le pH final de la solution, qui est étroitement lié aux proportions respectives d'acide et de base en présence.

Trois stades sont envisagés afin de déterminer la formulation des mélanges effervescents de différents pH :

1. détermination des quantités d'acide et de carbonate à utiliser pour obtenir le pH final souhaité

A 100 ml d'une solution d'acide à 10 % est ajoutée progressivement une solution de carbonate à 10 %, jusqu'à obtention du pH final désiré.

Soit  $V_{\text{carbonate}}$  (ml), le volume ajouté de solution alcaline.

Il faut donc  $Q_1 = (V_{\text{carbonate}}/10)$  g de carbonate pour neutraliser 10 g d'acide.

2. détermination de la quantité de carbonate réagissant avec l'aspirine au pH final souhaité

La quantité d'aspirine intervenant dans la formule des comprimés d'ASPRO 500 étant de 0,5 g, des solutions de carbonate et des solutions d'aspirine sont préparées à raison de 0,5 g dans 100 ml d'eau distillée.

Soit  $v_{\text{carbonate}}$  (ml), le volume nécessaire pour amener la solution d'aspirine au pH final souhaité.

Il faut donc  $Q_2 = (v_{\text{carbonate}}/200)$  g de carbonate pour neutraliser 0,5 g d'aspirine.

3. formule des mélanges effervescents

Soit

- B = pourcentage d'acide dans la formule
- A + C = pourcentage de carbonate dans la formule
- A = pourcentage de carbonate qui réagit avec l'acide
- C = pourcentage de carbonate qui réagit avec l'aspirine
- m = masse moyenne d'un comprimé = 2,085g

Chaque formule est solution du système d'équations suivant :

$$A + B + C = \text{pourcentage de couple effervescent dans la formule}$$

$$C = Q_2 / m$$

$$A = Q_1 B$$

*1.2.4. force ionique du milieu de délitement*

1.2.4.1. mode opératoire

Les essais sont réalisés dans des béchers en verre de 150 ml contenant 100 ml de solution de chlorure de sodium de force ionique variable à 20°C.

La force ionique (I) est donnée par la formule suivante :

$$I = 0,5 \sum z_i \cdot c_i^2$$

avec :  $z_i$  = charge de l'ion i  
 $c_i$  = concentration de l'ion i

Les forces ioniques suivantes ont été testées :

$I = 1$  (NaCl 1M)       $I = 0,01$  (NaCl 0,1 M)       $I = 0,0001$  (NaCl 0,01 M)

Pour chaque force ionique 10 essais ont été réalisés ; on détermine le temps moyen de délitement sur ces 10 essais et l'écart-type correspondant.

#### 1.2.4.2. résultats

Les résultats sont donnés par la figure 20 (tableau des valeurs en annexe 2).

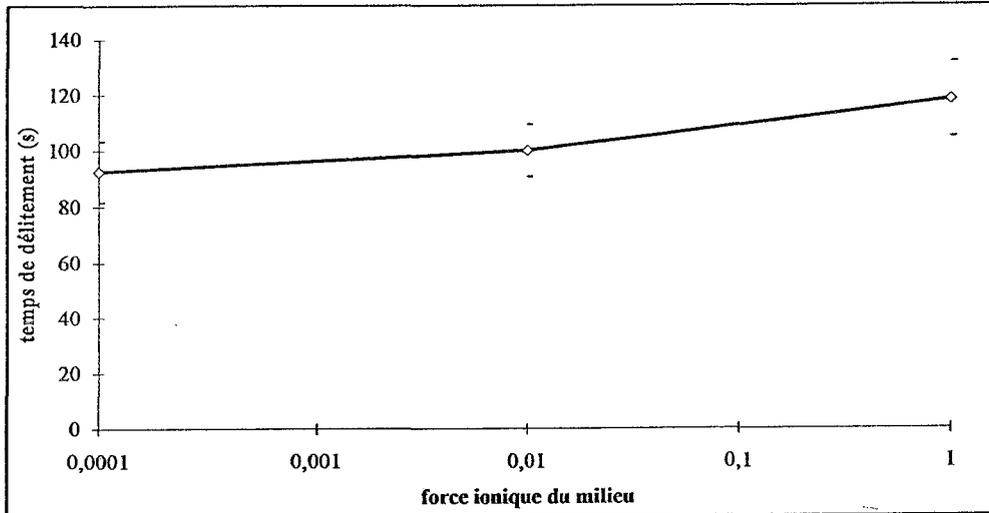


figure 20 : influence de la force ionique du milieu sur le temps de délitement

L'influence de la force ionique du milieu sur le temps de délitement apparait donc très faible, compte tenu de l'écart-type sur chaque point.

#### *1.2.5. agitation du milieu de délitement*

##### 1.2.5.1. mode opératoire

Les essais sont réalisés dans des béchers de 150 ml contenant 100 ml d'eau à 20°C.

L'agitation est obtenue au moyen d'un barreau magnétique et fixée à 300 tr.min<sup>-1</sup>.

10 essais ont été réalisés avec agitation et 10 autres sans agitation ; on détermine le temps moyen de délitement sur ces 10 essais et l'écart-type correspondant.

##### 1.2.5.2. résultats

Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

tableau 7 : influence de l'agitation du milieu sur le temps de délitement

	temps moyen de délitement (s)	écart-type (s)
sans agitation	100,5	12,85
avec agitation à 300 tr.min <sup>-1</sup>	71,3	3,65

Le fait de passer d'un milieu non agité à un milieu agité à  $300 \text{ tr.min}^{-1}$  réduit le temps de délitement de 29 %, ce qui est à rapprocher des conclusions sur l'influence de la température sur le temps de délitement, à savoir que l'étape limitante du phénomène serait plus une étape physique que chimique.

## 2. PLAN D'EXPERIENCES

### 2.1. présentation du plan d'expériences

L'objectif de ce plan est principalement d'améliorer le temps de délitement et le résidu en fin de dissolution des comprimés effervescents d'ASPRO 500 actuels, et plus secondairement d'augmenter la vigueur de l'effervescence qu'ils produisent.

Plusieurs paramètres qui régissent actuellement la fabrication des comprimés effervescents d'ASPRO 500 ont été définis comme invariables par les laboratoires NICHOLAS :

- la masse des comprimés est de 2,085 g
- les comprimés sont obtenus par compression directe
- l'aspirine utilisée est celle enrobée selon le brevet n° 70-42668

En dehors de ces trois contraintes, toute liberté est laissée quant au choix des variables du plan d'expériences.

#### 2.1.1. choix du type de plan

Un plan linéaire complet de réponse avec interactions, à six variables et deux niveaux nécessiterait  $2^6 = 64$  expériences !

Ce nombre d'expériences à réaliser a été jugé trop important.

Nous avons donc décidé de mettre en oeuvre une régression multilinéaire de 25 expériences, dont le point de départ est un plan factoriel complet à cinq facteurs avec un générateur indépendant obtenu en aliasant  $6 = 12345$ , et qui admet pour matrice des effets la matrice théorique suivante :

F	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X1.X2	X1.X3	X1.X4	X1.X5	X1.X6	X2.X3	X2.X4	X2.X5	X2.X6	X3.X4	X3.X5	X3.X6	X4.X5	X4.X6	X5.X6
1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-
3	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-
4	+	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
5	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+
6	+	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
7	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
8	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-
9	-	-	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-
10	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+
11	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	-	+
12	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-
13	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
14	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
15	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-
16	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+
17	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+
18	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-
19	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
20	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+
21	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+
22	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+
23	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+
24	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-
25	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-

En aliasant 6 = 12345, on obtient la liste des alias suivants:

I = 123456	12 = 3456	123 = 456
1 = 23456	13 = 2456	124 = 356
2 = 13456	14 = 2356	125 = 346
3 = 12456	15 = 2346	126 = 345
4 = 12356	16 = 2345	134 = 256
5 = 12346	23 = 1456	135 = 246
6 = 12345	24 = 1356	136 = 245
	25 = 1346	145 = 236
	26 = 1345	146 = 235
	34 = 1256	156 = 234
	35 = 1246	
	36 = 1245	
	45 = 1236	
	46 = 1235	
	56 = 1234	

En considérant que toutes les interactions d'ordre supérieur à 1 ne sont pas significatives, on détermine par ces 25 expériences correspondant à 25 formules différentes, et le logiciel statistique "Statview SE + graphics, 1988 Abacus Concepts, Inc.", tous les coefficients des effets principaux et ceux des interactions d'ordre 1, soit 21 coefficients au total.

A partir de cette régression multilinéaire à 21 coefficients (6 effets principaux et 15 interactions d'ordre 1), nous avons progressivement diminué le nombre de ces coefficients jusqu'à l'obtention de la régression la plus simple mais, néanmoins significative, en vue de l'optimisation de la formule.

### 2.1.2. choix des variables

Compte tenu des résultats des essais préalables au plan d'expériences et des données relevées dans la littérature concernant les comprimés effervescents, nous avons retenu 6 variables ( $X_i$ ) dont les intervalles de variation respectifs sont présentés dans le tableau 8.

tableau 8 : choix des variables et de leur intervalle de variation

variable $X_i$	Intervalle de variation
$X_1$ : % de couple effervescent	50,00-66,62
$X_2$ : pH de la solution obtenue	4,5-6,5
$X_3$ : carbonate	100 % $\text{NaHCO}_3$ - 50 % $\text{NaHCO}_3$ + 50 % CGS*
$X_4$ : acide	acide fumarique - acide citrique
$X_5$ : résistance à l'écrasement (kP**)	5-10
$X_6$ : % de PEG 6000 (***)	0 - 5

\* CGS : Carbonate Glycine Sodique

\*\* 1 kP = 10 N

\*\*\* PEG 6000 = Polyéthylène Glycol 6000

La formule actuelle des comprimés effervescents d'ASPRO 500 répond aux critères suivants :

- % de couple effervescent : 66,62 %

Compte tenu du fait que la masse des comprimés ne pouvait être augmentée, nous avons décidé de tester une proportion de couple effervescent inférieure à celle actuellement utilisée.

Lorsque la variable X1 sera au niveau -1, la différence de masse sera compensée par addition d'un diluant compatible avec une compression directe ; le diluant retenu est le lactose DMV.

- pH de la solution finale : 5,55

- carbonate : 100 % NaHCO<sub>3</sub>

- acide : acide citrique

- résistance à l'écrasement : 8,4 ± 0,585 kP ( moyenne et écart-type de 10 unités)

- PEG 6000 : 0 %

### 2.1.3. choix des classes de réponses

Nous avons retenu trois classes différentes de réponses :

#### **- le temps de délitement en béccher (dans 100 ml d'eau)**

Pour chaque formule testée, 10 comprimés sont chronométrés ; on détermine le temps moyen de délitement ( $t_{\text{délit}}$ ) et l'écart-type correspondant ( $s_{\text{délit}}$ )

#### **- la cinétique de dissolution de l'aspirine enrobée (AAS)**

Plusieurs paramètres ont été calculés :

#### **- le temps moyen (s) : $t_{\text{moyen dissol}}$**

$$t_{\text{moyen dissol}} = \sum t_i \cdot (C_i / Q_{\text{AAS}})$$

avec :  $C_i$  = concentration en aspirine au temps  $t_i$

$Q_{\text{AAS}}$  = quantité totale d'aspirine

#### Traitement des courbes :

Nous avons traité les courbes de cinétique de dissolution brutes :  $C_{\text{AAS}}$  point de prélèvement =  $f(t)$ , dont le premier prélèvement est effectué 25 secondes après le début du mouillage du comprimé (25 s. est le temps minimum requis au milieu de dissolution pour arriver jusqu'au lieu du prélèvement).

La quantité totale d'aspirine dissoute a été calculée par intégration des valeurs de concentration lues sur la courbe brute (intégration par la méthode des trapèzes).

Il a été vu précédemment que ces courbes ne sont que les transformées du signal de dissolution obtenu au sein du compartiment de dissolution :  $C_{\text{AAS}}$  compartiment =  $f(t)$ .

Une erreur systématique par excès sur la quantité totale d'aspirine dissoute en fin de dissolution a donc été commise : en effet, les courbes  $C_{\text{AAS}}$  compartiment =  $f(t)$  sont nécessairement décalées vers la gauche sur l'axe des temps par rapport aux courbes mesurées et auraient conduit à une valeur plus faible de l'intégrale.

D'autre part, il est vraisemblable que le volume mort, bien que très faible, de la seringue à double vidange utilisée pour faire les prélèvements, induit également une erreur sur  $Q_{AAS}$  et que cette erreur est là encore commise en excès (les courbes de cinétique de dissolution présentent une queue longuement descendante ; dans cette partie où la concentration en aspirine diminue, le volume mort de la seringue contient, au  $n^{ième}$  prélèvement, une solution dont la concentration est celle du  $n-1^{ième}$  prélèvement et qui est plus élevée que celle du  $n^{ième}$  prélèvement).

C'est pourquoi, pour toutes les formules où la quantité d'aspirine dissoute en fin de dissolution ( $Q$  trouvé) était supérieure à la quantité initialement présente, nous avons normalisé les courbes cumulées afin qu'au terme de la dissolution on retrouve 100 % de la quantité initiale.

Dans ces conditions,  $Q_{AAS}$  vaut  $Q$  théorique (583,3 mg) ou  $Q$  trouvé.

**- le  $t_{50}$  dissol (s)**

C'est le temps au bout duquel 50 % de la quantité totale d'aspirine est dissoute.

**- le  $t_{90}$  dissol (s)**

C'est le temps au bout duquel 90 % de la quantité totale d'aspirine est dissoute.

**- l'écart-type (s) :  $s$  dissol**

C'est la racine carrée du moment d'ordre 2 centré par rapport à la médiane, c'est-à-dire par rapport au  $t_{50}$  dissol.

Ce paramètre nous indique l'étalement des courbes de cinétique de dissolution.

Toutes les valeurs rapportées sont les moyennes de deux essais par lot de comprimés.

La précision de la mesure sur chaque point (moyenne des écarts absolus sur chaque point) peut être estimée à  $\pm 0,2$  mg d'aspirine enrobée / ml.

**- le débit d'effervescence**

Plusieurs paramètres ont été calculés :

**- le temps moyen (s) :  $t$  moyen eff**

$$t_{\text{moyen eff}} = \frac{\sum t_i \cdot Q_i}{V_{\text{total}}}$$

avec :  $Q_i$  = quantité de gaz dégagé au temps  $t_i$

$V_{\text{total}}$  = quantité totale de gaz dégagé en fin de dissolution

**- le  $t_{50}$  eff (s)**

C'est le temps au bout duquel 50 % de la quantité totale de gaz est dégagé.

**- le  $t_{90}$  eff (s)**

C'est le temps au bout duquel 90 % de la quantité totale de gaz est dégagé.

- l'écart-type (s) :  $s_{\text{eff}}$

C'est la racine carrée du moment d'ordre 2 centré par rapport au temps moyen.  
Ce paramètre nous indique l'étalement de la courbe débit d'effervescence = f(temps).

-  $V / t_{\text{eff}}$  (ml d'air. s<sup>-1</sup>)

C'est le rapport du volume total de gaz dégagé (V) à la durée du dégagement gazeux ( $t_{\text{eff}}$ ).  
Ce paramètre nous renseigne sur la vigueur apparente de l'effervescence : plus le rapport  $V / t_{\text{eff}}$  est élevé, plus la vigueur semblera forte.

Les valeurs rapportées pour toutes les mesures de débit d'effervescence sont également les moyennes de deux essais par lot de comprimés.

La précision de la mesure sur chaque point (moyenne des écarts absolus sur chaque point) peut être estimée à  $\pm 0,04$  ml d'air.s<sup>-1</sup>.

Au sein de chaque classe de réponses décrite, une sélection des réponses les plus pertinentes pour le plan d'expériences sera discutée après la présentation du tableau des résultats obtenus.

## 2.2. présentation des résultats

La composition des différentes formules (F) testées est présentée dans le tableau 9.

tableau 9 : composition des formules testées

F	% de couple effervescent	acide citrique (mg/cp)	acide fumarique (mg/cp)	bicarbonate de sodium (mg/cp)	C.G.S. (mg/cp)	PEG 6000 (mg/cp)	lactose DMV	dureté (kP)	pH
1	50,00	-	375,3	667,2	-	-	450,7	6,41	4,56
2	66,62	-	532,3	856,7	-	104,2	-		
3	50,00	-	216,8	825,7	-	104,2	346,5	6,76	6,15
4	66,62	-	337,8	1051,2	-	-	104,2	5,84	6,36
5	50,00	-	341,9	350,3	350,3	104,2	346,5	5,77	4,54
6	66,62	-	483,9	452,5	452,5	-	104,2	5,98	4,58
7	50,00	-	179,3	431,6	431,6	-	450,7	5,92	6,36
8	66,62	-	279,4	554,8	554,8	104,2	-	5,72	6,36
9	50,00	475,2	-	567,3	-	104,2	346,5	5,85	4,56
10	66,62	673,9	-	715,1	-	-	104,2	5,98	4,57
11	50,00	199,1	-	843,4	-	-	450,7	5,73	6,49
12	66,62	310,2	-	1078,8	-	104,2	-	6,58	6,37
13	50,00	453,7	-	294,4	294,4	-	450,7	5,22	4,42
14	66,62	642,2	-	373,4	373,4	104,2	-	7,26	4,49
15	50,00	201,6	-	420,5	420,5	104,2	346,5	6,43	6,46
16	66,62	317,5	-	535,7	535,7	-	104,2	5,74	6,26
17	50,00	-	375,3	667,2	-	104,2	346,5	12,16	4,54
18	66,62	-	532,3	856,7	-	-	104,2	13,79	4,54
19	50,00	-	216,8	825,7	-	-	450,7	13,26	6,38
20	66,62	-	337,8	1051,3	-	104,2	-	10,07	6,23
21	50,00	-	341,9	350,3	350,3	-	450,7	12,43	4,57
22	66,62	-	483,9	452,6	452,6	104,2	-	13,33	4,48
23	50,00	-	179,3	431,6	431,6	104,2	346,5	12,08	6,22
24	66,62	-	279,4	554,8	554,8	-	104,2	10,48	6,24
25	50,00	475,2	-	567,3	-	-	450,7	12,39	4,66

Chaque formule contient en outre : 583,3 mg d'aspirine enrobée / comprimé  
 (500 mg d'aspirine vraie)  
 5,0 mg de saccharine / comprimé  
 3,5 mg d'arôme citron / comprimé

Compte tenu du fait qu'en pratique il a été impossible d'obtenir pour toutes les formules des duretés et des pH rigoureusement identiques, nous avons pensé qu'il était préférable, pour que les conclusions du plan d'expériences soient les plus exactes possibles, d'utiliser la matrice expérimentale plutôt que la matrice théorique.

Cette matrice expérimentale dérive de la matrice théorique dans laquelle les niveaux +1 et -1 des variables  $X_2$  et  $X_5$  ont été remplacés par leur niveau réel (les bornes -1 et +1 correspondent alors respectivement aux valeurs minimale et maximale de chaque variable).

De plus, la formule 18 n'a pas été prise en compte pour le plan d'expériences car elle présente un délitement tout à fait particulier, sans qu'aucun paramètre de cette formule ne le justifie : il persiste toujours une partie du comprimé sous forme de calotte, quelque soit le délai d'attente après le début du délitement.

La matrice expérimentale, présentée ci-dessous, ne comporte donc que 24 lignes au lieu de 25 pour la matrice théorique ( ceci n'est pas gênant pour le plan d'expériences puisqu'il reste toujours plus d'expériences (24 expériences) que de coefficients à déterminer (21 coefficients)).

F	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X1.X2	X1.X3	X1.X4	X1.X5	X1.X6	X2.X3	X2.X4	X2.X5	X2.X6	X3.X4	X3.X5	X3.X6	X4.X5	X4.X6	X5.X6
1	-1	-0,865	-1	-1	-0,722	-1	0,865	1	1	0,722	1	0,865	0,625	0,865	1	0,722	1	0,722	1	0,722	1
2	1	-0,923	-1	-1	-0,804	1	-0,923	-1	-1	-0,804	1	0,923	0,923	0,742	-0,923	1	0,804	-1	0,804	-1	-0,804
3	-1	0,671	-1	-1	-0,641	1	-0,671	1	1	0,641	-1	-0,671	-0,671	-0,430	0,671	1	0,641	-1	0,641	-1	-0,641
4	1	0,874	-1	-1	-0,855	-1	0,874	-1	-1	-0,855	-1	-0,874	-0,874	-0,747	-0,874	1	0,855	1	0,855	1	0,855
5	-1	-0,884	1	-1	-0,872	1	0,884	-1	1	0,872	-1	-0,884	0,884	0,771	-0,884	-1	-0,872	1	0,872	-1	-0,872
6	1	-0,845	1	-1	-0,823	-1	-0,845	1	-1	-0,823	-1	-0,845	0,845	0,695	0,845	-1	-0,823	-1	0,823	1	0,823
7	-1	0,874	1	-1	-0,837	-1	-0,874	-1	1	0,837	1	0,874	-0,874	-0,732	-0,874	-1	-0,837	-1	0,837	1	0,837
8	1	0,874	1	-1	-0,883	1	0,874	1	-1	-0,883	1	0,874	-0,874	-0,772	0,874	-1	-0,883	1	0,883	-1	-0,883
9	-1	-0,865	-1	1	-0,853	1	0,865	1	-1	0,853	-1	0,865	-0,865	0,738	-0,865	-1	0,853	-1	-0,853	1	-0,853
10	1	-0,855	-1	1	-0,823	-1	-0,855	-1	1	-0,823	-1	0,855	-0,855	0,704	0,855	-1	0,823	1	-0,823	-1	0,823
11	-1	1,000	-1	1	-0,881	-1	-1,000	1	-1	0,881	1	-1,000	1,000	-0,881	-1,000	-1	0,881	1	-0,881	-1	0,881
12	1	0,884	-1	1	-0,683	1	0,884	-1	1	-0,683	1	-0,884	0,884	-0,604	0,884	-1	0,683	-1	-0,683	1	-0,683
13	-1	-1,000	1	1	-1,000	-1	1,000	-1	-1	1,000	1	-1,000	-1,000	1,000	1,000	1	-1,000	-1	-1,000	-1	1,000
14	1	-0,932	1	1	-0,524	1	-0,932	1	1	-0,524	1	-0,932	-0,932	0,488	-0,932	1	-0,524	1	-0,524	1	-0,524
15	-1	0,971	1	1	-0,718	1	-0,971	-1	-1	0,718	-1	0,971	0,971	-0,697	0,971	1	-0,718	1	-0,718	1	-0,718
16	1	0,778	1	1	-0,879	-1	0,778	1	1	-0,879	-1	0,778	0,778	-0,684	-0,778	1	-0,879	-1	-0,879	-1	0,879
17	-1	-0,884	-1	-1	0,620	1	0,884	1	1	-0,620	-1	0,884	0,884	-0,548	-0,884	1	-0,620	-1	-0,620	-1	0,620
19	-1	0,894	-1	-1	0,876	-1	-0,894	1	1	-0,876	1	-0,894	-0,894	0,783	-0,894	1	-0,876	1	-0,876	1	-0,876
20	1	0,749	-1	-1	0,132	1	0,749	-1	-1	0,132	-1	-0,749	-0,749	0,099	0,749	1	-0,132	-1	-0,132	-1	0,132
21	-1	-0,855	1	-1	0,683	-1	0,855	-1	1	-0,683	1	-0,855	0,855	-0,584	0,855	-1	0,683	-1	-0,683	1	-0,683
22	1	-0,942	1	-1	0,893	1	-0,942	1	-1	0,893	1	-0,942	0,942	-0,841	-0,942	-1	0,893	1	-0,893	-1	0,893
23	-1	0,739	1	-1	0,601	1	-0,739	-1	1	-0,601	-1	0,739	-0,739	0,444	0,739	-1	0,601	1	-0,601	-1	0,601
24	1	0,758	1	-1	0,228	-1	0,758	1	-1	0,228	-1	0,758	-0,758	0,173	-0,758	-1	0,228	-1	-0,228	1	-0,228
25	-1	-0,768	-1	1	0,673	-1	0,768	1	-1	-0,673	1	0,768	-0,768	-0,517	0,768	-1	-0,673	1	0,673	-1	-0,673

Les valeurs des réponses du plan d'expériences sont présentées dans le tableau 10.

tableau 10 : réponses du plan d'expériences

F	délitement (s)	cinétique de dissolution				débit				
		t moyen dissol (s)	t 50 dissol (s)	t 90 dissol (s)	s dissol (s)	V/t eff (ml air/s)	t moyen eff (s)	t 50 eff (s)	t 90 eff (s)	s eff (s)
1	121,4 ± 6,5	121,6	75,8	162,8	54,8	1,014	46,3	45,7	77,2	23,0
2	184,0 ± 12,6	120,6	69,4	132,4	53,8	1,345	52,7	53,0	86,5	25,3
3	100,5 ± 8,1	102,0	58,5	101,7	43,0	0,656	45,1	43,4	76,8	24,1
4	132,2 ± 10,2	119,1	71,2	121,4	49,5	0,950	46,3	45,0	78,1	24,0
5	88,1 ± 3,9	97,2	43,8	116,7	56,3	0,661	31,3	29,8	49,2	16,5
6	129,1 ± 22,0	104,7	52,9	121,5	54,6	0,800	38,2	37,1	60,9	18,1
7	86,7 ± 7,1	94,2	43,8	110,4	53,1	0,311	34,4	30,0	60,0	23,0
8	70,3 ± 5,7	77,1	33,6	78,0	40,3	0,749	25,2	23,7	39,6	12,6
9	159,2 ± 6,2	109,9	54,2	135,0	60,1	1,186	37,0	35,8	62,5	18,5
10	77,7 ± 5,4	105,5	51,7	125,5	58,1	1,582	33,8	32,3	58,4	17,4
11	69,1 ± 9,5	103,9	56,1	104,7	51,0	1,194	32,8	32,3	55,2	16,5
12	103,7 ± 6,0	83,8	41,4	85,6	40,9	1,971	28,9	27,3	50,2	15,0
13	82,8 ± 1,8	98,9	45,4	123,2	57,3	1,408	23,4	22,1	39,8	11,3
14	97,9 ± 6,5	97,5	45,3	113,1	56,4	1,734	24,3	23,2	40,6	11,3
15	68,4 ± 2,7	75,3	33,0	71,9	41,4	0,896	22,3	21,1	36,5	10,7
16	79,7 ± 2,4	80,6	38,2	82,6	40,9	1,667	23,8	22,5	40,8	11,7
17	202,6 ± 18,5	171,8	108,1	178,3	66,6	0,560	72,3	74,9	116,4	34,3
18	-	141,8	145,0	-	71,1	0,721	82,7	79,3	146,1	44,7
19	259,9 ± 17,4	168,5	105,6	175,5	67,0	0,387	81,6	79,6	137,9	41,7
20	169,5 ± 10,3	133,8	83,1	139,2	53,2	0,478	75,4	74,5	122,0	34,5
21	109,5 ± 10,2	123,1	67,2	145,6	59,9	0,645	44,3	44,1	70,1	20,1
22	128,5 ± 11,0	104,3	52,6	122,3	55,9	0,820	36,5	36,2	58,1	16,8
23	105,1 ± 5,0	94,9	48,5	101,7	48,6	0,341	39,6	37,2	66,3	22,4
24	77,9 ± 5,2	88,1	45,8	92,1	41,6	0,498	36,0	36,1	55,8	15,9
25	165,5 ± 14,2	165,1	105,4	170,7	62,4	0,666	56,0	54,0	98,4	30,7
act	100,5 ± 12,9	100,2	52,6	107,5	50,0	1,709	35,4	34,1	61,0	18,1

act : formule actuelle

### 2.3. sélection des réponses

Nous avons fait, en vue d'une simplification dans le traitement des résultats, des essais de corrélation entre les réponses d'une même classe, afin de voir si on pouvait se limiter à établir les régressions multilinéaires sur une seule réponse par classe.

Deux corrélations ont donné des résultats satisfaisants :

- d'une part, la corrélation entre l'écart-type de la courbe de cinétique de dissolution centré sur la médiane ( $s_{\text{dissol}}$ ) et le temps au bout duquel 90 % de l'aspirine est dissous ( $t_{90 \text{ dissol}}$ ), représentée sur la figure 21,

- et d'autre part, la corrélation entre l'écart-type de la courbe de débit d'effervescence centré sur la moyenne ( $s_{\text{eff}}$ ) et le temps au bout duquel 90 % du gaz est dégagé ( $t_{90 \text{ eff}}$ ), représentée sur la figure 22.

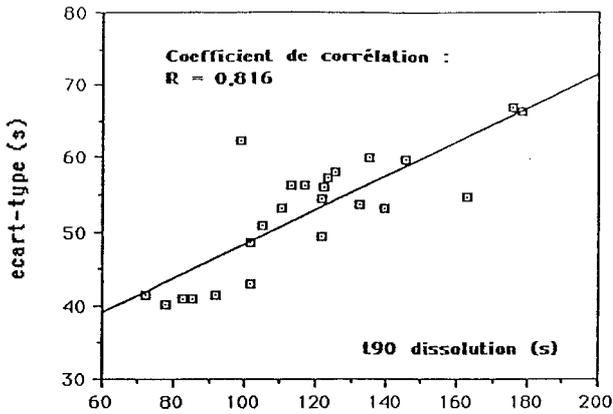


figure 21 : corrélation  $t_{90}$  dissol /  $s$  dissol

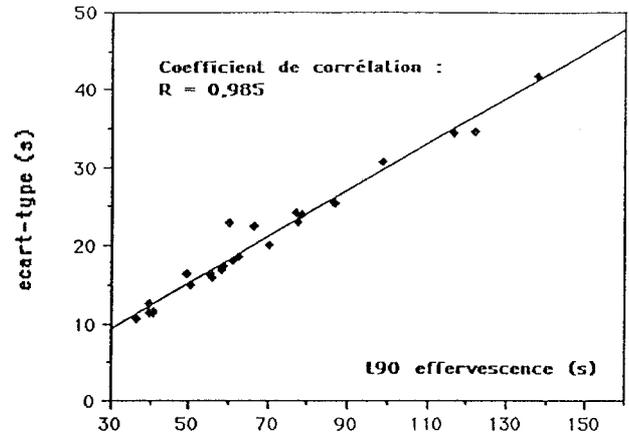


figure 22 : corrélation entre  $t_{90}$  eff /  $s$  eff

Ces corrélations entre les  $t_{90}$  et les écarts-types traduisent le fait que les formes respectives des courbes de cinétique de dissolution et de débit d'effervescence peuvent être reliées à une courbe unique, centrée et réduite, dont le paramètre centré et réduit ( $z_{90}$ ) est donné par :

$$z_{90} = (t_{90} - t_{ref}) / s$$

avec :  $t_{ref}$  = tendance centrale de la courbe estimée par la moyenne ou la médiane

Il existe donc bien une relation linéaire, pour un  $z_{90}$  donné, entre le  $t_{90}$  et l'écart-type  $s$ .

Par contre, la réponse  $V/t_{eff}$  est faiblement corrélée avec les réponses de sa classe.

En définitive, nous avons retenu les quatre réponses suivantes comme étant les plus significatives pour les régressions multilinéaires :

- $t_{délit}$
- $t_{90}$  dissol
- $t_{90}$  eff
- $V/t_{eff}$

La formule optimale sera donc caractérisée par un  $t_{90}$  dissol, un  $t_{90}$  eff et un  $t_{délit}$  les plus faibles possible (peu de résidu, dégagement gazeux rapide, délitement rapide), et par un  $V/t_{eff}$  le plus élevé possible (bonne vigueur d'effervescence).

## 2.4. représentation graphique des deux principales réponses

Il nous a paru intéressant de présenter les courbes de cinétiques de dissolution et de débit d'effervescence, afin de pouvoir comparer le comportement des différentes formules.

### 2.4.1. courbes de cinétique de dissolution

Les figures 23 à 30 présentent les cinétiques de dissolution des 25 formules testées, comparées à celle de la formule actuelle.

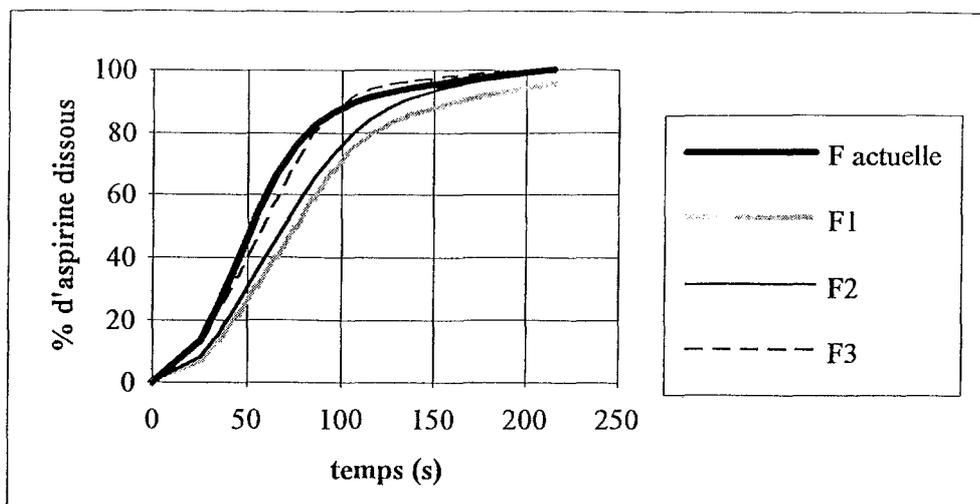


figure 23 : cinétiques de dissolution des formules 1 à 3

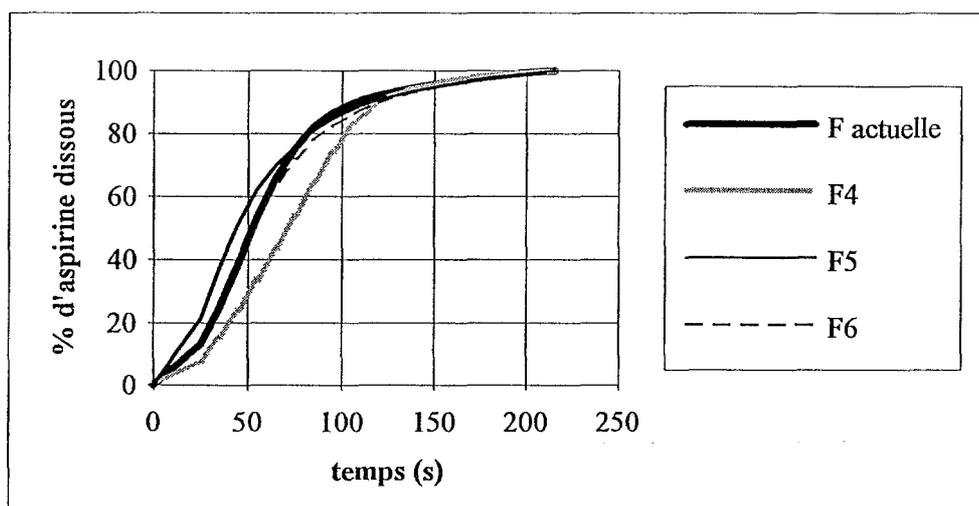


figure 24 : cinétiques de dissolution des formules 4 à 6

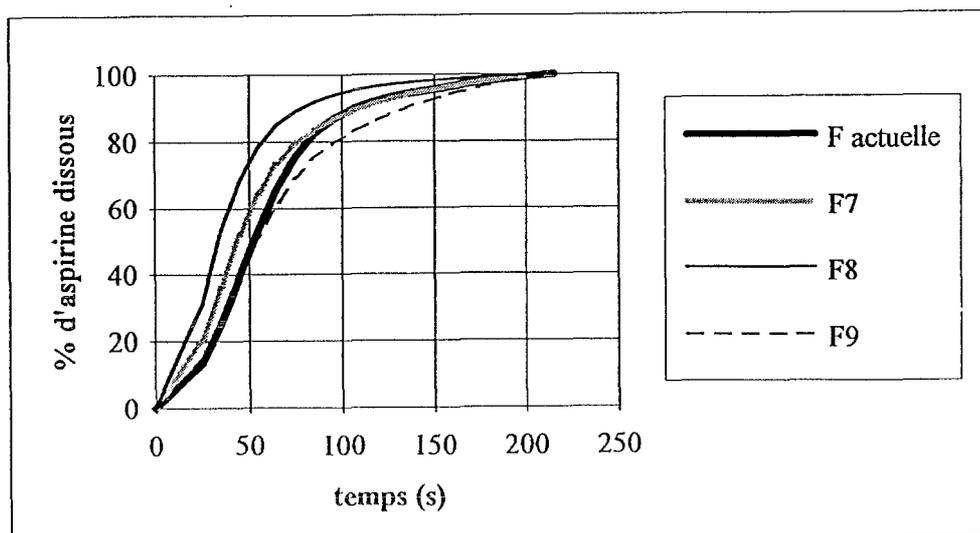


figure 25 : cinétiques de dissolution des formules 7 à 9

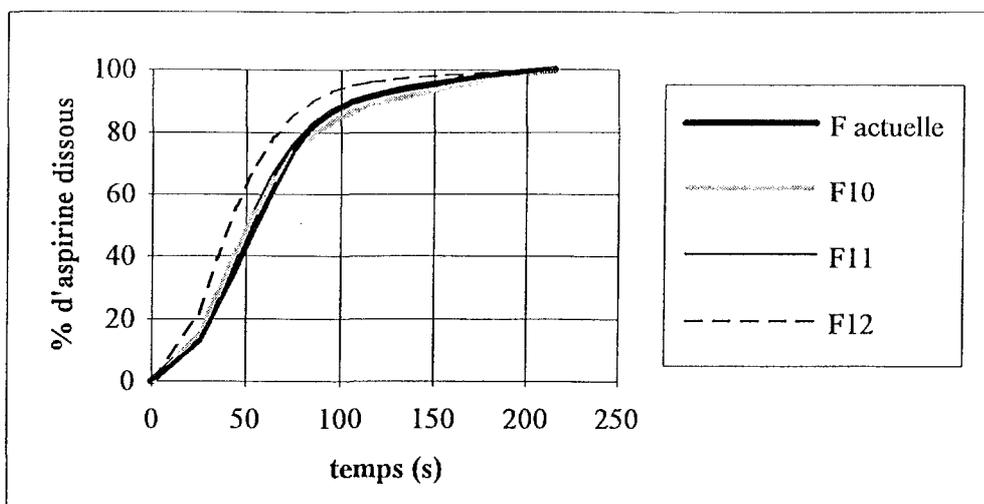


figure 26 : cinétiques de dissolution des formules 10 à 12

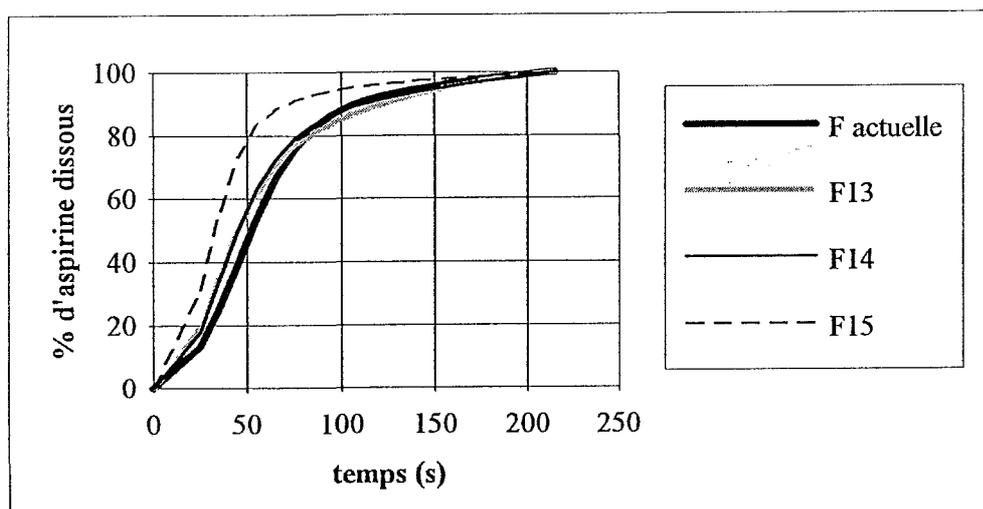


figure 27 : cinétiques de dissolution des formules 13 à 15

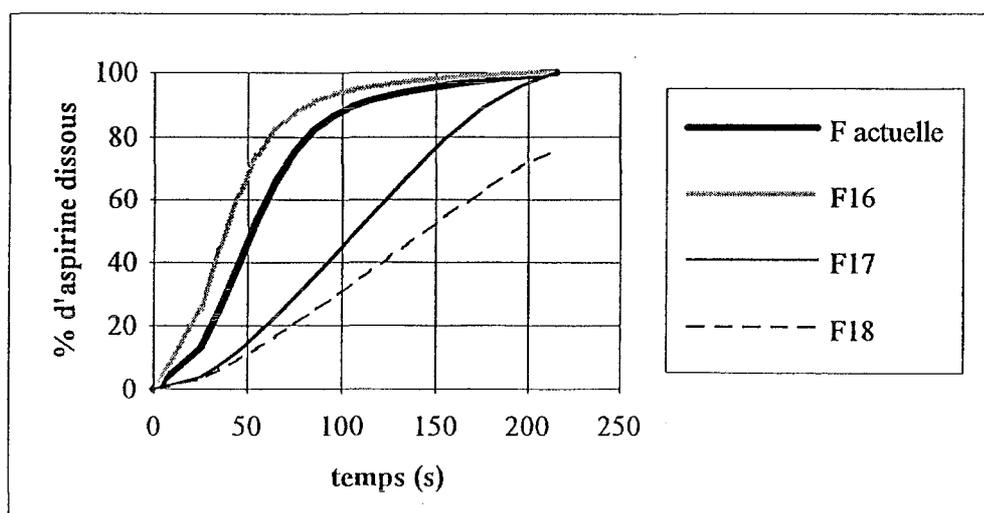


figure 28 : cinétiques de dissolution des formules 16 à 18

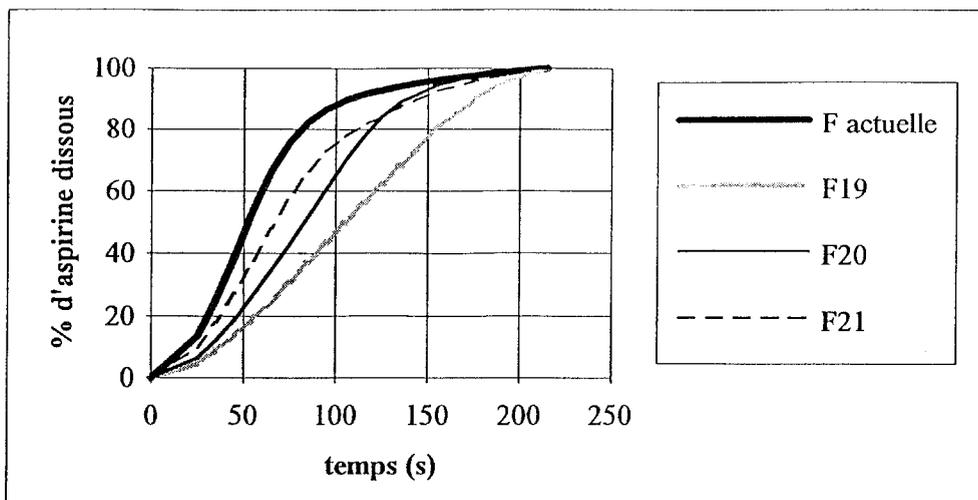


figure 29 : cinétiques de dissolution des formules 19 à 21

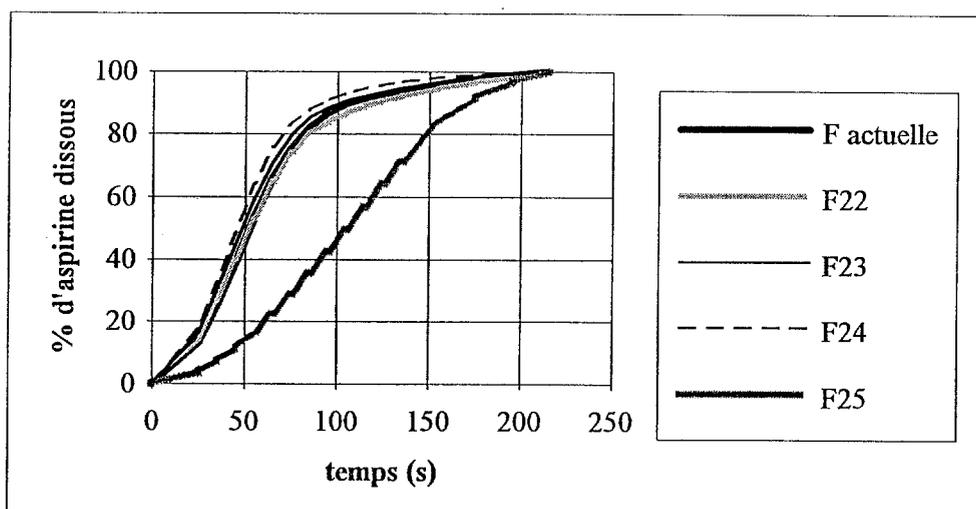


figure 30 : cinétiques de dissolution des formules 22 à 25

#### 2.4.2. courbes de débit d'effervescence

Contrairement à la série de courbes précédente, nous n'avons pas représenté les mesures de débit cumulé, les courbes "en cloche" nous paraissant plus évocatrices de la vigueur d'effervescence.

Les figures 31 à 38 présentent les mesures de débit d'effervescence des 25 formules testées, comparées à celles de la formule actuelle.

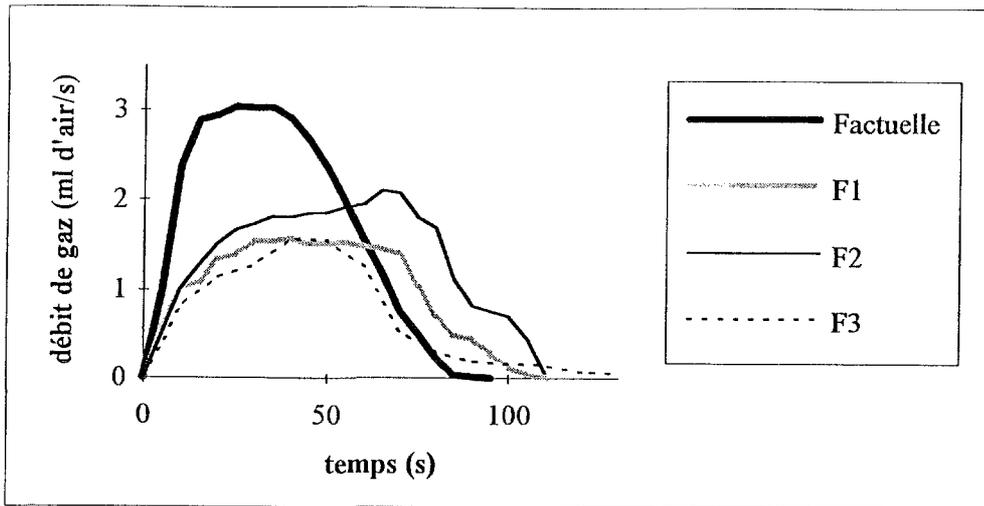


figure 31 : mesures du débit d'effervescence des formules 1 à 3

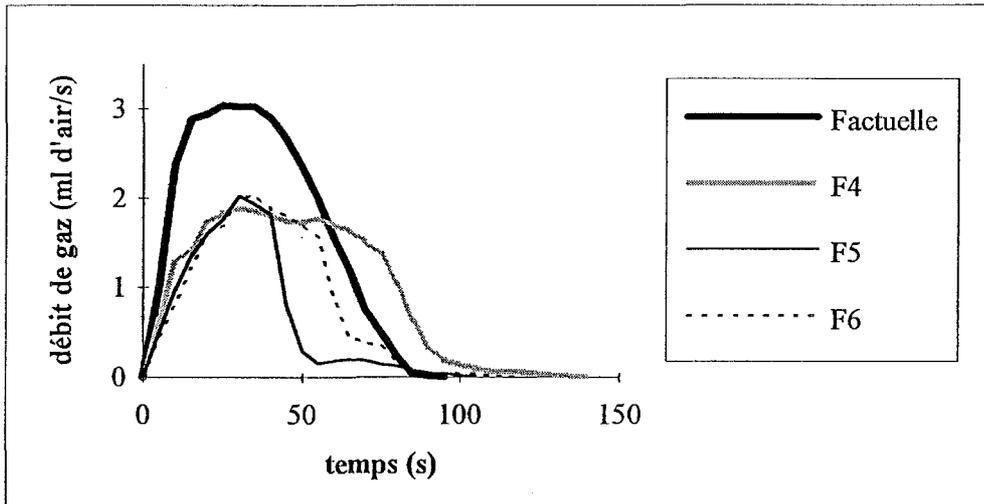


figure 32 : mesures du débit d'effervescence des formules 4 à 6

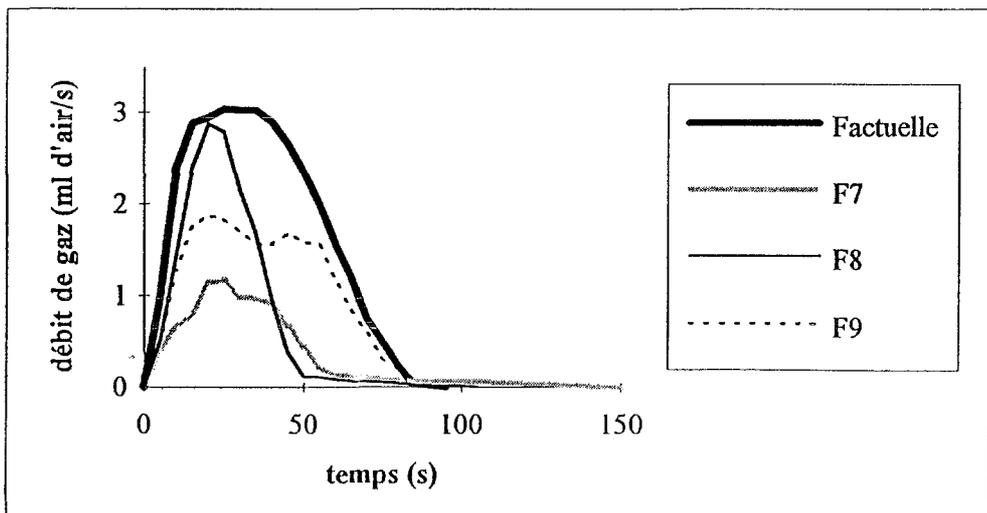


figure 33 : mesures du débit d'effervescence des formules 7 à 9

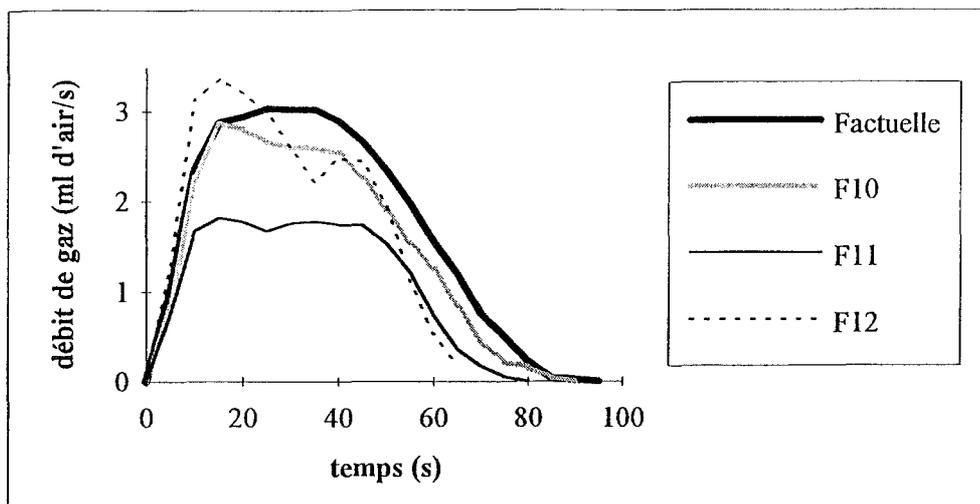


figure 34 : mesures du débit d'effervescence des formules 10 à 12

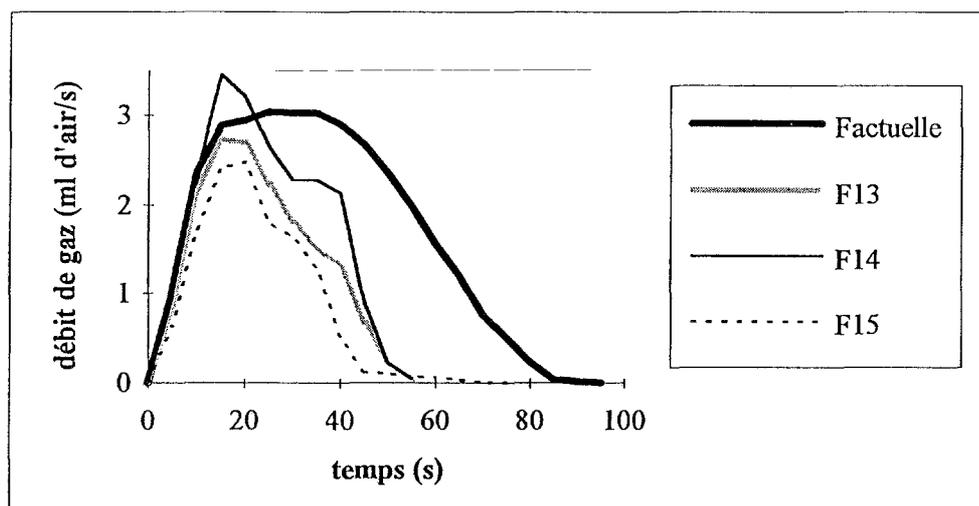


figure 35 : mesures du débit d'effervescence des formules 13 à 15

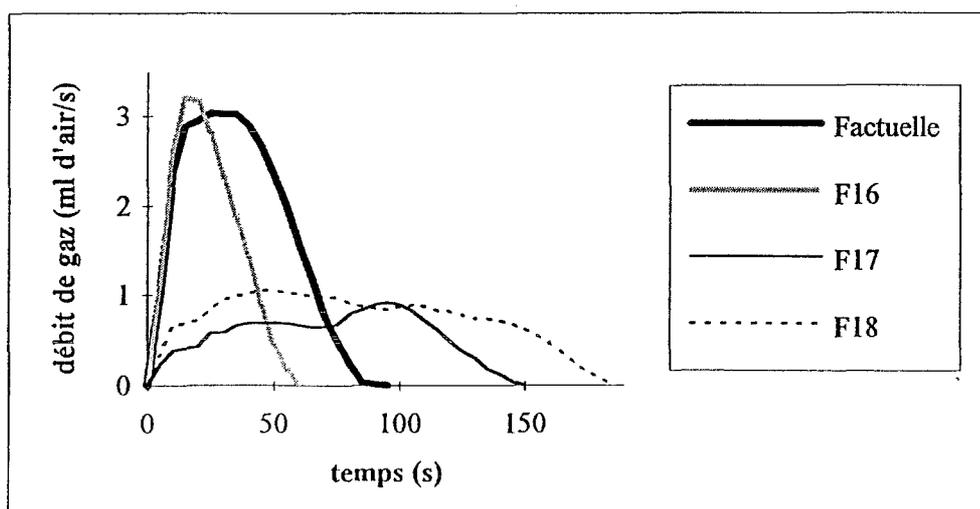


figure 36 : mesures du débit d'effervescence des formules 16 à 18

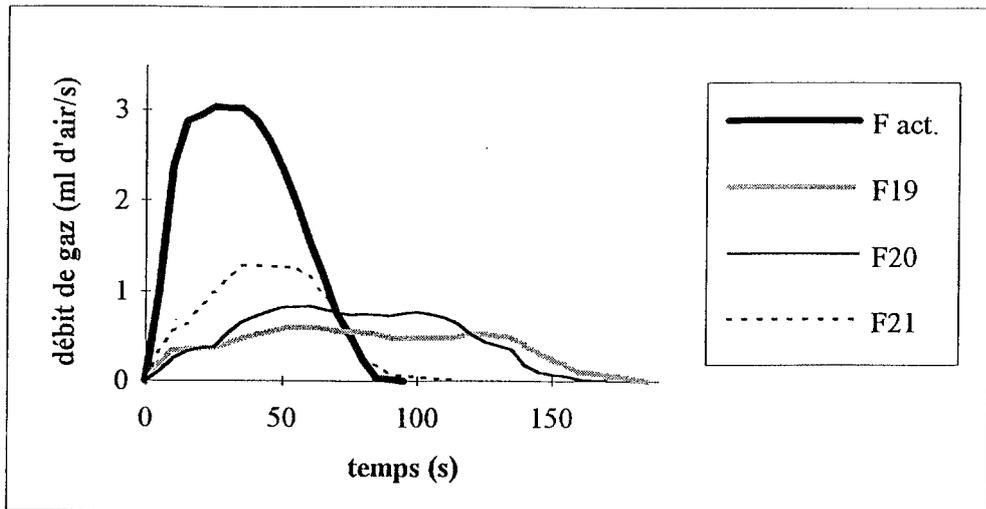


figure 37 : mesures du débit d'effervescence des formules 19 à 21

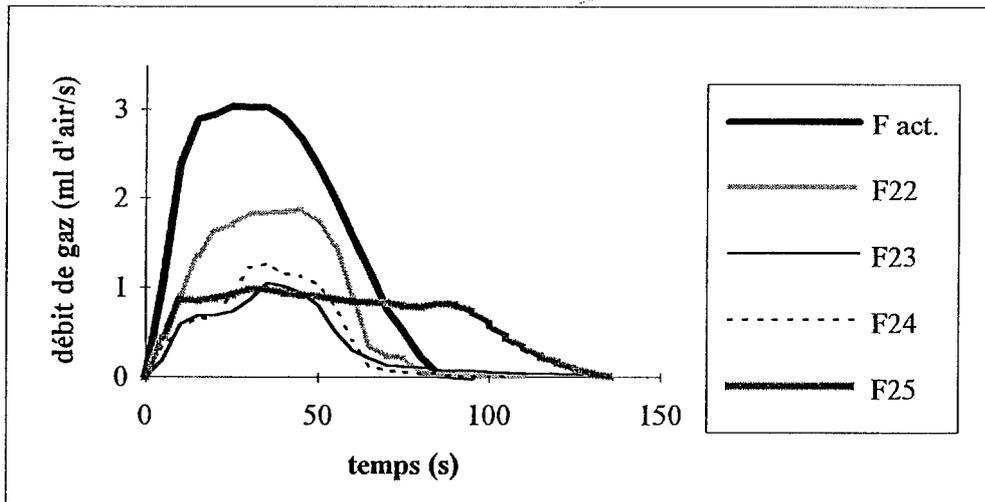


figure 38 : mesures du débit d'effervescence des formules 22 à 25

### 2.5. corrélation des réponses entre elles

Le degré de corrélation des quatre réponses entre elles est donnée dans le tableau 11.

tableau 11 : corrélation des réponses entre elles

	<b>t délit</b>			
<b>t délit</b>	1	<b>t 90 dissol</b>		
<b>t 90 dissol</b>	0,725	1	<b>t 90 eff</b>	
<b>t 90 eff</b>	0,888	0,706	1	<b>V / t_eff</b>
<b>V / t_eff</b>	- 0,292	- 0,237	- 0,483	1

Les trois premières réponses sont donc relativement bien corrélées entre elles.

Cette corrélation positive laisse espérer que les tendances qui ressortiront du plan d'expériences seront valables pour ces trois réponses, et que l'amélioration de l'une de ces réponses ne se fera pas au détriment des deux autres.

Par ailleurs, la corrélation négative acceptable entre  $V / t_{\text{eff}}$  et les trois réponses précédentes montre que l'amélioration de la vigueur de l'effervescence, appréciée entre autre par  $V / t_{\text{eff}}$ , entrainera une amélioration des trois autres réponses, c'est-à-dire une diminution des temps de délitement, d'effervescence et de dissolution.

## 2.6. régressions multilinéaires sur les réponses

Pour chaque réponse, nous avons effectué une première régression sur les 21 coefficients à déterminer, au moyen du logiciel "Statview SE + graphics, 1988 Abacus Concepts, Inc."

Puis, nous avons éliminé les interactions dont les coefficients étaient au-dessous d'un seuil de coupure fixé à 5% de la réponse moyenne, et recalculé la valeur des coefficients restants ; les faibles coefficients d'interactions étaient à nouveau éliminés.

Le niveau du seuil de coupure a été fixé pour toutes les réponses à 5 % de la réponse moyenne puisque, ne pouvant être calculé que pour la réponse du temps de délitement pour laquelle nous avons la variance de l'expérience sur 10 mesures, nous avons trouvé un seuil de coupure à environ 5 % de la réponse moyenne au seuil de signification de 1 %.

Le mode de calcul du seuil de coupure ayant été calculé sur le temps de délitement est précisé en annexe 3.

Nous avons procédé ainsi, par simplifications successives des régressions, et conservé le nombre de coefficients minimum qui donnait une bonne régression.

Les résultats que nous présentons ici sont ceux de cette dernière régression.

Pour chaque réponse, les valeurs des coefficients des effets principaux et des interactions d'ordre 1 du plan, exprimées en pourcentage de la valeur de la réponse moyenne, sont présentées dans les tableaux 12 et 13.

tableau 12 : valeur des coefficients des effets principaux

coefficient (%)	X1	X2	X3	X4	X5	X6
<b>réponse</b>						
t délit (s) moy = 126,2	-3,96	-5,55	-25,67	-8,16	24,25	5,70
t 90 dissol (s) moy = 106,1	-3,02	-17,62	-18,94	-24,22	-5,84	-2,45
t 90 eff (s) moy = 72,8	0,01	2,20	-29,40	-12,64	27,47	-2,06
V / t eff (ml air/s) moy = 0,957	16,72	-7,31	3,13	33,44	-22,99	2,09

tableau 13 : valeur des coefficients des interactions d'ordre 1

coefficient (%)	X1.X4	X1.X5	X1.X6	X2.X4	X2.X5	X2.X6	X3.X4	X3.X5	X4.X5	X4.X6	X5.X6
réponse											
t délit (s) moy = 126,2	-6,81	-11,41	-	-	11,41	-10,14	-	-17,59	-	7,05	-
t 90 dissol (s) moy = 106,1	-	-	-	-	-	-	-	-12,44	-23,07	5,65	3,30
t 90 eff (s) moy = 72,8	-	-	-	7,28	-	-	-17,03	-2,88	-	-	-
V / t eff (ml air/s) moy = 0,957	9,40	-7,31	8,36	9,40	5,22	-	8,36	16,72	-	-	-

Les paramètres statistiques des régressions qui ont conduit aux valeurs des coefficients précédemment présentées sont rapportés dans le tableau 14.

On définit préalablement les paramètres statistiques suivants :

- **RSS** ("Regression Sum of Squares")

C'est la variance attendue, définie comme étant la somme des carrés des écarts des points de la régression ( $\hat{y}$ ) à la moyenne des points expérimentaux ( $\bar{y}$ ).

$$RSS = \sum (\hat{y} - \bar{y})^2$$

- **RMS** ("Regression Mean Squares")

C'est le rapport de RSS sur le nombre de coefficients à déterminer

$$RMS = RSS / n$$

- **ESS** ("Error Sum of Squares")

C'est la variance erratique, définie comme étant la somme des carrés des écarts des points expérimentaux ( $y$ ) aux points de la droite de régression ( $\hat{y}$ ).

$$ESS = \sum (y - \hat{y})^2$$

- **EMS** ("Error Mean Squares")

C'est le rapport de ESS sur le nombre de degrés de liberté de la régression  $n'$ .  
( $n'$  = nombre d'expériences - nombre de coefficients - 1).

$$EMS = ESS / n'$$

- **RMSR** ("Root Mean Square Residual")

C'est l'écart-type de la loi de distribution des résidus.

(résidu = valeur expérimentale (y) - valeur calculée par la régression ( $\hat{y}$ )).

$$\text{RMSR} = \text{EMS}^{1/2}$$

- **R**

C'est le coefficient de corrélation de la droite de régression.

$$R = (\text{RSS} / \text{TSS})^{1/2}$$

avec TSS ("Total Sum of Squares") :  $\text{TSS} = \text{RSS} + \text{ESS}$

- **F**

C'est le rapport signal sur bruit.

$$F = \text{RMS} / \text{EMS}$$

La valeur de F, comparée aux valeurs tabulées du paramètre de Snédécour  $F(n, n')$ , permet de faire un test d'hypothèse sur la réalité de l'existence de la régression.

Si  $F < F$  tabulée, alors l'hypothèse que la régression existe est rejetée ; au contraire, si  $F > F$  tabulée, alors l'hypothèse que la régression existe est acceptée.

- **P**

C'est le seuil de signification de la régression.

$$P = 1 - \text{probabilité que la régression existe}$$

tableau 14 : paramètres statistiques des régressions

paramètre	nb coeff.	RSS	RMS	ESS	EMS	RMSR	R	F	P
réponse									
t délit.	12	49855	4154	5093	463	21,52	0,953	9,0	0,0005
t 90 dissol	10	17734	1773	904	69,50	8,34	0,975	25,5	0,0001
t 90 eff	9	16300	1811	782	55	7,48	0,977	32,4	0,0001
V / t eff	13	4,94	0,38	0,21	0,02	0,14	0,979	18,0	0,0001

## 2.7. interprétation des résultats

L'interprétation est faite, dans un premier temps, réponse par réponse ; nous envisagerons ensuite une interprétation globale sur toutes les réponses.

Dans tous les cas, ne sont pris en compte que les paramètres dont l'influence sur la réponse considérée est supérieure ou égale à 10 % de la réponse moyenne.

### 2.7.1. interprétation pour le temps de délitement

Le temps de délitement diminue lorsque :

- X<sub>3</sub> est au niveau +1 (25,7 % de la réponse moyenne)
- X<sub>5</sub> est au niveau -1 (24,2 % de la réponse moyenne)
- X<sub>3</sub>X<sub>5</sub> est au niveau +1 (17,6 % de la réponse moyenne)
- X<sub>1</sub>X<sub>5</sub> est au niveau +1 (11,4 % de la réponse moyenne)
- X<sub>2</sub>X<sub>5</sub> est au niveau -1 (11,4 % de la réponse moyenne)
- X<sub>2</sub>X<sub>6</sub> est au niveau +1 (10,1 % de la réponse moyenne)

Autrement dit, le temps de délitement est amélioré par :

- les effets principaux suivants :
  - la base est du C.G.S.
  - la dureté est faible
- les interactions suivantes :
 

- C.G.S. + dureté forte	ou	NaHCO <sub>3</sub> + dureté faible
- % de couple élevé + dureté forte	ou	% de couple bas + dureté faible
- pH bas + dureté forte	ou	pH élevé + dureté faible
- pH élevé + P.E.G. 6000	ou	pH bas + pas de P.E.G. 6000

En définitive, en choisissant pour chaque interaction, la solution qui est le plus en accord avec les effets principaux prédominants, la formule optimale, en ce qui concerne le temps de délitement, serait obtenue lorsque :

- la base est du C.G.S.
- la dureté est faible
- le pourcentage de couple effervescent est bas
- le pH est élevé
- la formule contient du P.E.G. 6000

Ces cinq paramètres sont annoncés par degré d'influence décroissant.

### 2.7.2. interprétation pour le t<sub>90</sub> dissol

Le t<sub>90</sub> dissol diminue lorsque :

- X<sub>4</sub> est au niveau +1 (24,2 % de la réponse moyenne)
- X<sub>4</sub>X<sub>5</sub> est au niveau +1 (23,1 % de la réponse moyenne)
- X<sub>3</sub> est au niveau +1 (18,9 % de la réponse moyenne)
- X<sub>2</sub> est au niveau +1 (17,6 % de la réponse moyenne)
- X<sub>3</sub>X<sub>5</sub> est au niveau +1 (12,4 % de la réponse moyenne)

Autrement dit, le t<sub>90</sub> dissol est amélioré par :

- les effets principaux suivants :
  - l'acide est de l'acide citrique
  - la base est du C.G.S.
  - le pH est élevé

- les interactions suivantes :
  - acide fumarique + dureté faible      ou      acide citrique + dureté forte
  - NaHCO<sub>3</sub> + dureté faible              ou      C.G.S. + dureté forte

En définitive, en choisissant pour chaque interaction, la solution qui est le plus en accord avec les effets principaux prédominants, la formule optimale, en ce qui concerne le  $t_{90}$  dissol, serait obtenue lorsque :

- l'acide est de l'acide citrique
- la dureté est forte
- la base est du C.G.S.
- le pH est élevé

Ces quatre paramètres sont annoncés par degré d'influence décroissant.

### 2.7.3. interprétation pour le $t_{90}$ eff

Le  $t_{90}$  eff diminue lorsque :

- X<sub>3</sub> est au niveau +1                      (29,4 % de la réponse moyenne)
- X<sub>5</sub> est au niveau -1                      (27,5 % de la réponse moyenne)
- X<sub>3</sub>X<sub>4</sub> est au niveau +1                  (17,0 % de la réponse moyenne)
- X<sub>4</sub> est au niveau +1                      (12,6 % de la réponse moyenne)

Autrement dit, le  $t_{90}$  eff est amélioré par :

- les effets principaux suivants :
  - la base est du C.G.S.
  - la dureté est faible
  - l'acide est de l'acide citrique
- l'interaction suivante :
  - C.G.S. + acide citrique      ou      NaHCO<sub>3</sub> + acide fumarique

En définitive, en choisissant pour chaque interaction, la solution qui est le plus en accord avec les effets principaux prédominants, la formule optimale, en ce qui concerne le  $t_{90}$  eff, serait obtenue lorsque :

- la base est du C.G.S.
- la dureté est faible
- l'acide est de l'acide citrique

Ces trois paramètres sont annoncés par degré d'influence décroissant.

### 2.7.4. interprétation pour $V/t$ eff

Le  $V/t$  eff augmente lorsque :

- X<sub>4</sub> est au niveau +1                      (33,4 % de la réponse moyenne)
- X<sub>5</sub> est au niveau -1                      (23,0 % de la réponse moyenne)
- X<sub>1</sub> est au niveau +1                      (16,7 % de la réponse moyenne)
- X<sub>3</sub>X<sub>5</sub> est au niveau +1                  (16,7 % de la réponse moyenne)

Autrement dit, le rapport  $V / t_{\text{eff}}$  est amélioré par :

- les effets principaux suivants :
  - l'acide est de l'acide citrique
  - la dureté est faible
  - le pourcentage de couple effervescent est élevé
- l'interaction suivante :
  - C.G.S. + dureté forte      ou       $\text{NaHCO}_3$  + dureté faible

En définitive, en choisissant pour chaque interaction, la solution qui est le plus en accord avec les effets principaux prédominants, la formule optimale, en ce qui concerne le  $V / t_{\text{eff}}$ , serait obtenue lorsque :

- l'acide est de l'acide citrique
- la dureté est faible
- le pourcentage de couple effervescent est élevé
- la base est du bicarbonate de sodium

Ces quatre paramètres sont annoncés par degré d'influence décroissant.

### 2.7.5. interprétation globale

Pour toutes les réponses envisagées, chaque paramètre de la formule optimale est affecté d'un score allant de 1 à 5 selon son degré d'influence, le score 5 correspondant à l'influence prédominante.

Les résultats finaux de ces scores sont présentés dans le tableau 15.

tableau 15 : scores des différents paramètres intervenant dans les formules optimales

réponse paramètre	t délit	t 90 dissol	t 90 eff	V / t eff	TOTAL
<b>C.G.S.</b>	5	3	5	-	<b>13</b>
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	-	-	-	2	<b>2</b>
<b>acide citrique</b>	-	5	3	5	<b>13</b>
<b>dureté faible</b>	4	-	4	4	<b>12</b>
<b>dureté forte</b>	-	4	-	-	<b>4</b>
<b>pH élevé</b>	3	2	-	-	<b>5</b>
<b>% couple élevé</b>	-	-	-	3	<b>3</b>
<b>% couple bas</b>	2	-	-	-	<b>2</b>
<b>P.E.G. 6000</b>	1	-	-	-	<b>1</b>

Toute réponse confondue, on peut donc conclure que la meilleure formule aura :

- du C.G.S comme base (score = 13)
- de l'acide citrique comme acide (score = 13)
- une dureté faible (score = 12)
- un pH élevé (score = 5)
- un pourcentage de couple effervescent élevé (score = 3)
- du P.E.G. 6000 (score = 1)

Les formules 16 et 14 testées dans le plan d'expériences sont celles qui se rapprochent le plus de cette formule optimale et les réponses obtenues sont bien en accord avec ces conclusions :

- F 16 présente toutes les caractéristiques de la formule optimale, excepté le fait qu'elle ne contient pas de P.E.G. 6000,

- F 14 présente toutes les caractéristiques de la formule optimale, excepté le pH qui s'y trouve à son niveau le plus bas.

Il serait intéressant de réaliser des comprimés selon la formule optimale proposée afin de comparer leurs réponses avec celles déjà obtenues pour des formules relativement proches.

On peut toutefois noter que, toute réponse confondue, le pourcentage de couple effervescent semble peu influent puisque il a un score de 3 pour son niveau le plus élevé et un score de 2 pour son niveau le plus bas.

La seule réponse sur laquelle il ait une grande influence est  $V / t_{\text{eff}}$ , c'est-à-dire qu'un fort pourcentage de couple effervescent élevé n'améliorera essentiellement que la vigueur de l'effervescence.

La présence de P.E.G. 6000 à raison de 5 % dans la formule améliorerait sensiblement le temps de délitement ; cependant, compte tenu des problèmes de machinabilité importants qu'il engendre, à cette teneur, lors de la compression (collage aux poinçons, difficultés d'éjection des comprimés), il paraît préférable de ne pas l'employer dans ces proportions.

Une optimisation sur une teneur en P.E.G. 6000 inférieure à 5 % pourrait donc être envisagée ultérieurement.

Le C.G.S semble donc être une base très intéressante pour l'amélioration de la formule des comprimés effervescents d'ASPRO 500 puisqu'il améliore de façon conséquente trois réponses sur quatre ; en fait, il améliore tous les temps :  $t_{\text{délit}}$ ,  $t_{90 \text{ dissol}}$ ,  $t_{90 \text{ eff}}$ .

Le problème majeur que pose cette matière première est d'ordre économique puisqu'il coûte environ 40 fois plus cher que le bicarbonate de sodium actuellement utilisé.

C'est pourquoi, une optimisation est encore nécessaire sur ce paramètre, afin de déterminer le meilleur rapport avantages / coût.

Par ailleurs, il a été annoncé une incompatibilité de cet excipient avec certains composants tels que la vitamine C (27) ; cette particularité pourrait constituer un handicap certain à l'uniformisation de toutes les formules de comprimés effervescents des laboratoires NICHOLAS puisqu'ils ont des formules qui renferment de la vitamine C.

### **3. EXPLOITATION DES RESULTATS DE POROSIMETRIE**

---

#### **3.1. objectif**

Des études de porosimétrie au mercure ont été réalisées dans le but de savoir si la dureté des comprimés, variable  $X_5$  du plan d'expériences, est une variable réellement pertinente.

En effet, cette variable présente l'avantage d'être très facilement mesurable.

Mais elle correspond à une grandeur macroscopique qui est en fait la résultante de paramètres géométriques du milieu poreux comprimé tels que la forme et le degré d'imbrication des particules, la porosité..., et de paramètres liés à la nature intrinsèque des matériaux tels que leur degré d'élasticité et leur énergie de surface.

C'est pourquoi nous avons cherché à savoir si les données de porosimétrie au mercure, caractérisant la morphologie du milieu poreux mais moins directement accessibles que la dureté, ne seraient pas plus représentatives d'une formule donnée de comprimés.

Pour cela, nous avons déterminé pour chaque formule testée :

**- le diamètre de pore de la classe dominante (d fréq.)**

C'est le diamètre de pore auquel correspond la plus grande fréquence de la distribution des pores en fonction de leur diamètre. Les valeurs sont données en  $\mu\text{m}$ .

**- le diamètre du pore médian (d médian)**

C'est la médiane sur la courbe de distribution des pores en fonction de leur diamètre. Les valeurs sont données en  $\mu\text{m}$ .

**- le diamètre du pore moyen (d moyen)**

C'est la moyenne sur la courbe de distribution des pores en fonction de leur diamètre. Les valeurs sont données en  $\mu\text{m}$ .

**- la variance de la distribution (Var)**

$$\text{Var} = \sum f_i \cdot (d_i - d_{\text{moyen}})^2$$

où :  $f_i$  = fréquence de la classe de pores de diamètre  $d_i$  (en %)

**- le volume pénétré (V pénétré)**

C'est le volume de mercure qui a pénétré dans le comprimé, en relation directe avec la porosité. Les valeurs sont données en  $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ .

**- la porosité (P)**

C'est le rapport du volume des pores au volume total du comprimé. Elle est exprimée en pourcentage.

#### **3.2. résultats**

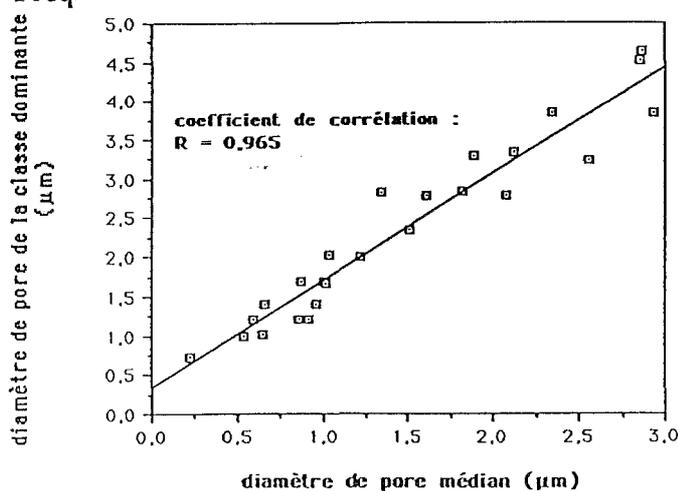
Les résultats sont présentés dans le tableau 16.

tableau 16 : résultats des mesures de porosimétrie

F	porosimétrie					
	d médian ( $\mu\text{m}$ )	d moyen ( $\mu\text{m}$ )	d Fréq. ( $\mu\text{m}$ )	Var ( $\mu\text{m}^2$ )	V pénétr (ml/g)	P (%)
1	2,123	1,931	3,342	1,364	0,122	17,0
2	1,501	1,421	2,344	0,816	0,089	13,4
3	2,344	2,096	3,814	1,645	0,120	16,8
4	1,883	1,763	3,279	1,239	0,103	15,5
5	1,217	1,220	2,007	0,665	0,121	16,3
6	0,588	0,639	1,203	0,218	0,086	12,6
7	1,034	1,084	2,028	0,592	0,123	16,9
8	0,868	0,915	1,686	0,426	0,101	14,5
9	2,870	2,563	4,627	2,301	0,120	16,3
10	1,604	1,583	2,775	1,133	0,089	13,3
11	2,857	2,997	4,522	3,348	0,135	18,9
12	2,931	2,548	3,847	2,409	0,099	14,9
13	1,337	1,385	2,820	0,982	0,126	17,0
14	2,070	1,814	2,777	0,945	0,081	11,6
15	2,554	2,208	3,233	1,368	0,120	16,3
16	0,663	0,743	1,410	0,287	0,097	14,3
17	0,964	0,913	1,410	0,316	0,073	10,8
18	0,650	0,646	1,013	0,244	0,051	8,1
19	1,003	0,950	1,702	0,363	0,081	12,2
20 *	-	-	-	-	-	-
21	0,539	0,557	1,003	0,147	0,089	12,6
22	0,921	0,831	1,195	0,171	0,063	9,4
23	0,855	0,784	1,203	0,192	0,084	12,1
24	0,218	0,285	0,716	0,058	0,063	9,6
25	1,013	0,991	1,671	0,421	0,079	11,5
actuelle	1,824	1,732	2,820	1,198	0,087	13,2

\* F 20 n'a pas pu être soumise aux tests de porosimétrie, suite à de mauvaises conditions de conservation qui ont provoqué une prise d'humidité.

Des essais de corrélation entre les réponses de porosimétrie ont mis en évidence une bonne corrélation entre le diamètre de pore médian ( $d_{\text{médian}}$ ) et le diamètre de pore de la classe dominante ( $d_{\text{Fréq.}}$ ). Les résultats sont donnés par la figure 23.

figure 23 : corrélation  $d_{\text{médian}}$  /  $d_{\text{Fréq.}}$

Compte tenu de la relation linéaire existant entre ces deux réponses, nous avons choisi d'introduire comme variable X<sub>5</sub>, la variable "d médian" dans le plan d'expériences, en remplacement de la variable "dureté".

Avec cette nouvelle variable X<sub>5</sub>, nous avons exploré, de la même façon que précédemment, les régressions multilinéaires sur deux des réponses envisagées : t délit et t<sub>90</sub> dissol.

La matrice expérimentale présentée ci-dessous, ne prend pas en compte la formule 20, inexploitable en porosimétrie, ni la formule 18 pour les raisons vues précédemment.

F	X1	X2	X3	X4	X'5	X6	X1.X2	X1.X3	X1.X4	X1.X'5	X1.X6	X2.X3	X2.X4	X2.X'5	X2.X6	X3.X4	X3.X'5	X3.X6	X4.X'5	X4.X6	X'5.X6
1	-1	-0,865	-1	-1	0,404	-1	0,865	1	1	-0,404	1	0,865	-0,349	0,865	1	-0,404	1	-0,404	1	-0,404	
2	1	-0,923	-1	-1	-0,054	1	-0,923	-1	-1	-0,054	1	0,923	0,923	0,050	-0,923	1	0,054	-1	0,054	-1	-0,054
3	-1	0,671	-1	-1	0,567	1	-0,671	1	1	-0,567	-1	-0,671	-0,671	0,380	0,671	1	-0,567	-1	-0,567	-1	0,567
4	1	0,874	-1	-1	0,227	-1	0,874	-1	-1	0,227	-1	-0,874	-0,874	0,198	-0,874	1	-0,227	1	-0,227	1	-0,227
5	-1	-0,884	1	-1	-0,264	1	0,884	-1	1	0,264	-1	-0,884	0,884	0,233	-0,884	-1	-0,264	1	0,264	-1	-0,264
6	1	-0,845	1	-1	-0,727	-1	-0,845	1	-1	-0,727	-1	-0,845	0,845	0,614	0,845	-1	-0,727	-1	0,727	1	0,727
7	-1	0,874	1	-1	-0,398	-1	-0,874	-1	1	0,398	1	0,874	-0,874	-0,348	-0,874	-1	-0,398	-1	0,398	1	0,398
8	1	0,874	1	-1	-0,521	1	0,874	1	-1	-0,521	1	0,874	-0,874	-0,455	0,874	-1	-0,521	1	0,521	-1	-0,521
9	-1	-0,865	-1	1	0,955	1	0,865	1	-1	-0,955	-1	0,865	-0,865	-0,826	-0,865	-1	-0,955	-1	0,955	1	0,955
10	1	-0,855	-1	1	0,022	-1	-0,855	-1	1	0,022	-1	0,855	-0,855	-0,019	0,855	-1	-0,022	1	0,022	-1	-0,022
11	-1	1,000	-1	1	0,945	-1	-1,000	1	-1	-0,945	1	-1,000	1,000	0,945	-1,000	-1	-0,945	1	0,945	-1	-0,945
12	1	0,884	-1	1	1,000	1	0,884	-1	1	1,000	1	-0,884	0,884	0,884	0,884	-1	-1,000	-1	1,000	1	1,000
13	-1	-1,000	1	1	-0,175	-1	1,000	-1	-1	0,175	1	-1,000	-1,000	0,175	1,000	1	-0,175	-1	-0,175	-1	0,175
14	1	-0,932	1	1	0,365	1	-0,932	1	1	0,365	1	-0,932	-0,932	-0,340	-0,932	1	0,365	1	0,365	1	0,365
15	-1	0,971	1	1	0,722	1	-0,971	-1	-1	-0,722	-1	0,971	0,971	0,701	0,971	1	0,722	1	0,722	1	0,722
16	1	0,778	1	1	-0,672	-1	0,778	1	1	-0,672	-1	0,778	0,778	-0,523	-0,778	1	-0,672	-1	-0,672	-1	0,672
17	-1	-0,884	-1	-1	-0,450	1	0,884	1	1	0,450	-1	-0,884	0,884	0,398	-0,884	1	0,450	-1	0,450	-1	-0,450
19	-1	0,894	-1	-1	-0,421	-1	-0,894	1	1	0,421	1	-0,894	-0,894	-0,376	-0,894	1	0,421	1	0,421	1	0,421
21	-1	-0,855	1	-1	-0,763	-1	0,855	-1	1	0,763	1	-0,855	0,855	0,652	0,855	-1	-0,763	-1	0,763	-1	0,763
22	1	-0,942	1	-1	-0,482	1	-0,942	1	-1	-0,482	1	-0,942	0,942	0,454	-0,942	-1	-0,482	1	0,482	-1	-0,482
23	-1	0,739	1	-1	-0,530	1	-0,739	-1	1	0,530	-1	0,739	-0,739	-0,392	0,739	-1	-0,530	1	0,530	-1	-0,530
24	1	0,758	1	-1	-1,000	-1	0,758	1	-1	-1,000	-1	0,758	-0,758	-0,758	-0,758	-1	-1,000	-1	1,000	1	1,000
25	-1	-0,768	-1	1	-0,414	-1	0,768	1	-1	0,414	1	0,768	-0,768	0,318	0,768	-1	0,414	1	-0,414	-1	0,414

### 3.3. régressions multilinéaires

Les valeurs des coefficients affectés à chaque effet principal et chaque interaction d'ordre 1 et exprimées en pourcentage de la réponse moyenne, sont présentées dans les tableaux 17 et 18.

tableau 17 : valeur des coefficients des effets principaux

coefficient (%) réponse	X1	X2	X3	X4	X'5	X6
	t délit (s) moy = 146	- 8,9	4,11	- 39,73	14,38	- 70,55
t 90 dissol (s) moy = 130	- 9,77	- 8,31	- 26,31	17,23	- 63,46	16,00

tableau 18 : valeur des coefficients des interactions d'ordre 1

coefficient (%) réponse	X1.X3	X1.X4	X1.X'5	X2.X3	X2.X4	X2.X'5	X3.X4	X3.X'5	X3.X6	X4.X'5	X4.X6	X'5.X6
	t délit (s) moy = 146	-	-	- 12,33	- 22,60	9,59	- 25,34	- 8,22	34,25	- 11,64	- 10,27	23,97
t 90 dissol (s) moy = 130	- 8,23	7,92	- 26,00	- 13,00	-	-	-	-	- 8,15	- 9,31	29,23	- 41,54

Les paramètres statistiques des régressions qui ont conduit aux valeurs des coefficients précédemment présentées sont rapportés dans le tableau 19.

tableau 19 : paramètres statistiques des régressions

paramètre réponse	nb coeff.	RSS	RMS	ESS	EMS	RMSR	R	F	P
t délit.	16	47039	29391	52931	882	29,7	0,948	3,33	0,072
t 90 dissol	14	17125	1223	1059	132	11,51	0,970	9,24	0,0018

### 3.4. interprétation

L'interprétation est faite, dans un premier temps, réponse par réponse ; nous envisagerons ensuite une interprétation générale sur toutes les réponses.

Dans tous les cas, ne sont pris en compte que les paramètres dont l'influence sur la réponse considérée est supérieure ou égale à 10 % de la réponse moyenne.

#### 3.4.1. interprétation pour le temps de délitement

Le temps de délitement diminue lorsque :

- X<sub>5</sub> est au niveau +1 (70,6 % de la réponse moyenne)
- X<sub>3</sub> est au niveau +1 (39,7 % de la réponse moyenne)
- X<sub>3</sub>X<sub>5</sub> est au niveau -1 (34,3 % de la réponse moyenne)
- X<sub>2</sub>X<sub>5</sub> est au niveau +1 (25,3 % de la réponse moyenne)
- X<sub>4</sub>X<sub>6</sub> est au niveau -1 (24,0 % de la réponse moyenne)
- X<sub>6</sub> est au niveau -1 (22,6 % de la réponse moyenne)
- X<sub>2</sub>X<sub>3</sub> est au niveau +1 (22,6 % de la réponse moyenne)
- X<sub>5</sub>X<sub>6</sub> est au niveau +1 (22,6 % de la réponse moyenne)
- X<sub>4</sub> est au niveau -1 (14,4 % de la réponse moyenne)
- X<sub>1</sub>X<sub>5</sub> est au niveau +1 (12,3 % de la réponse moyenne)
- X<sub>3</sub>X<sub>6</sub> est au niveau +1 (11,6 % de la réponse moyenne)
- X<sub>4</sub>X<sub>5</sub> est au niveau +1 (10,3 % de la réponse moyenne)

Autrement dit, le temps de délitement est amélioré par :

- les effets principaux suivants :
  - le diamètre de pore médian est élevé
  - la base est du C.G.S.
  - la formule ne contient pas de P.E.G. 6000
  - l'acide est de l'acide fumarique
- les interactions suivantes :
 

- C.G.S. + d médian faible	ou	NaHCO <sub>3</sub> + d médian élevé
- pH bas + d médian faible	ou	pH élevé + d médian élevé
- acide fumarique + P.E.G. 6000	ou	acide citrique + pas de P.E.G. 6000

- |   |    |                                    |
|---|----|------------------------------------|
| - pH bas + NaHCO <sub>3</sub>             | ou | pH élevé + C.G.S.                  |
| - d médian faible + pas de PEG 6000       | ou | d médian élevé + P.E.G. 6000       |
| - % de couple bas + d médian faible       | ou | % de couple élevé + d médian élevé |
| - NaHCO <sub>3</sub> + pas de P.E.G. 6000 | ou | C.G.S. + P.E.G. 6000               |
| - acide fumarique + d médian faible       | ou | acide citrique + d médian élevé    |

En définitive, en choisissant pour chaque interaction, la solution qui est le plus en accord avec les effets principaux prédominants, la formule optimale, en ce qui concerne le temps de délitement, serait obtenue lorsque :

- le diamètre de pore médian est élevé
- la base est du C.G.S.
- le pH est élevé
- la formule contient du P.E.G. 6000
- l'acide est de l'acide fumarique
- le pourcentage de couple effervescent est élevé

Ces six paramètres sont annoncés par degré d'influence décroissant.

On peut remarquer ici que certaines interactions contrarient les effets principaux des variables considérées prises séparément : ainsi, X<sub>4</sub>X<sub>6</sub>, X<sub>5</sub>X<sub>6</sub> et X<sub>3</sub>X<sub>6</sub> contrarient l'effet de X<sub>6</sub> seule et X<sub>4</sub>X<sub>5</sub> contrarie l'effet de X<sub>4</sub> seule.

### 3.4.2. interprétation pour le *t*<sub>90</sub> dissol

Le *t*<sub>90</sub>dissol diminue lorsque :

- |  |                                |
|--|--------------------------------|
| - X <sub>5</sub> est au niveau +1                | (63,5 % de la réponse moyenne) |
| - X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> est au niveau +1 | (41,5 % de la réponse moyenne) |
| - X <sub>4</sub> X <sub>6</sub> est au niveau -1 | (29,2 % de la réponse moyenne) |
| - X <sub>3</sub> est au niveau +1                | (26,3 % de la réponse moyenne) |
| - X <sub>1</sub> X <sub>5</sub> est au niveau +1 | (26,0 % de la réponse moyenne) |
| - X <sub>4</sub> est au niveau -1                | (17,2 % de la réponse moyenne) |
| - X <sub>6</sub> est au niveau -1                | (16,0 % de la réponse moyenne) |
| - X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> est au niveau +1 | (13,0% de la réponse moyenne)  |

Autrement dit, le *t*<sub>90</sub> dissol est amélioré par :

- les effets principaux suivants :
  - le diamètre de pore médian est élevé
  - la base est du C.G.S.
  - l'acide est de l'acide fumarique
  - la formule ne contient pas de P.E.G. 6000
- les interactions suivantes :
 

- d médian faible + pas de PEG 6000	ou	d médian élevé + P.E.G. 6000
- acide fumarique + P.E.G. 6000	ou	acide citrique + pas de P.E.G. 6000
- % de couple bas + d médian faible	ou	% de couple élevé + d médian élevé
- pH bas + NaHCO <sub>3</sub>	ou	pH élevé + C.G.S.

En définitive, en choisissant pour chaque interaction, la solution qui est le plus en accord avec les effets principaux prédominants, la formule optimale, en ce qui concerne le  $t_{90}$  dissol, serait obtenue lorsque :

- le diamètre de pore médian est élevé
- la formule contient du P.E.G. 6000
- l'acide est de l'acide fumarique
- la base est du C.G.S.
- le pourcentage de couple effervescent est élevé
- le pH final est élevé

Ces six paramètres sont annoncés par degré d'influence décroissant.

On peut remarquer ici que certaines interactions contrarient les effets principaux des variables considérées prises séparément : ainsi,  $X_4X_6$  et  $X_5X_6$  contrarient l'effet de  $X_6$  seule et  $X_4X_6$  contrarie l'effet de  $X_4$  seule.

### 3.4.3. interprétation globale

Pour les deux réponses envisagées, chaque paramètre de la formule optimale est affecté d'un score allant de 1 à 6 selon son degré d'influence, le score 6 correspondant à l'influence prédominante.

Les résultats finaux de ces scores sont présentés dans le tableau 20.

tableau 20 : scores des différents paramètres intervenant dans les formules optimales

<b>réponse</b>	<b>t délit</b>	<b>t 90 dissol</b>	<b>TOTAL</b>
<b>paramètre</b>			
<b>d médian élevé</b>	6	6	<b>12</b>
<b>C.G.S.</b>	5	3	<b>8</b>
<b>P.E.G 6000</b>	3	5	<b>8</b>
<b>acide fumarique</b>	2	4	<b>6</b>
<b>pH élevé</b>	4	1	<b>5</b>
<b>% couple élevé</b>	1	2	<b>3</b>

Les deux réponses confondues, on peut donc conclure que la meilleure formule aura :

- un d médian élevé (score = 12)
- du C.G.S. comme base (score = 8)
- du P.E.G. 6000 (score = 8)
- de l'acide fumarique (score = 6)
- un pH élevé (score = 5)
- un pourcentage de couple effervescent élevé (score = 3)



### 3.5. conclusion

Les résultats des régressions sur  $t_{\text{délit}}$  et  $t_{90 \text{ dissol}}$ , comparés entre les variables  $X_5$  et  $X'_5$ , sont présentés dans le tableau 21.

Les scores ont tous été ramenés à une échelle à six unités.

tableau 21 : scores comparés des différents paramètres

variable	X5 (dureté)	X'5 (d médian)
paramètre		
d médian élevé	-	12
C.G.S.	10	8
pH élevé	7	5
acide citrique	6	-
acide fumarique	-	6
dureté faible	5	-
dureté forte	5	-
% couple élevé	-	3
% couple bas	3	
P.E.G. 6000	2	8

La variable "d médian" a donc une influence très nettement supérieure à la dureté ; c'est d'ailleurs incontestablement la variable la plus sensible pour les deux réponses envisagées.

L'influence très hautement significative du diamètre de pore médian montre que la mouillabilité de surface, indépendamment des produits utilisés, joue un rôle essentiel dans la vitesse de délitement des comprimés effervescents ; ceci confirme la loi de *Washburn* précédemment citée (73) qui met en évidence le rapport direct existant entre la vitesse de pénétration du fluide et le diamètre des capillaires internes.

Toute formulation d'effervescents devra donc être basée sur le choix d'excipients et de conditions de fabrication (force de compression ...) qui conduisent à une bonne mouillabilité.

Pour les paramètres "nature de l'acide" et "pourcentage de couple effervescent", le passage de la variable  $X_5$  à la variable  $X'_5$  conduit à des conclusions opposées ; ceci est à mettre en relation avec la faible influence du pourcentage de couple qui avait déjà été signalée avec  $X_5$ .

D'autre part, l'influence du P.E.G. 6000 est beaucoup plus nette lorsque l'on considère le diamètre de pore médian au lieu de la dureté ; cet excipient doit donc jouer un rôle important au niveau de la structure interne du milieu poreux comprimé.

Par contre, le pH final de la solution n'est guère affecté par le changement de variable.

Nous sommes donc en mesure de dire, au vu de ces résultats, que les caractéristiques porosimétriques constituent un critère plus sensible que la dureté pour définir une formule donnée de comprimés.

**CONCLUSION**

Notre travail a donc porté sur l'optimisation d'une formule de comprimés effervescents à base d'aspirine (ASPRO 500 E des laboratoires NICHOLAS) en vue d'obtenir un temps de délitement plus bref, un résidu en fin de dissolution moins important et une bonne vigueur d'effervescence.

Pour cela, nous avons été amenés à concevoir un appareillage spécifique permettant de réaliser des mesures cinétiques des phénomènes de dissolution et d'effervescence.

Une revue critique de la littérature nous a conduits à nous orienter vers une cellule de dissolution à flux continu, de dimensionnement approprié, permettant un prélèvement homogène et représentatif de la cinétique de dissolution instantanée, sans perturbation de la cinétique elle-même par rapport à celle qui serait mesurée en bécher.

Le comportement hydrodynamique de cette cellule a été identifié et s'est avéré légèrement différent de l'objectif initial qui était d'obtenir un réacteur parfaitement agité de type R.O.P.A. Toutefois, la différence entre les deux comportements étant peu importante, les résultats de cinétique de dissolution ont pu être traités de façon satisfaisante.

Mais une amélioration et une automatisation de la technique de prélèvement semblent encore nécessaires pour l'obtention de résultats parfaitement reproductibles.

Une fois l'appareillage conçu et mis au point, nous avons effectué un choix des paramètres sensibles pour l'amélioration de la formule actuelle par le biais d'un plan d'expériences.

Six variables significatives ont donc pu être dégagées :

- pourcentage de couple effervescent dans la formule
- pH de la solution finale
- nature de la base
- nature de l'acide
- dureté
- introduction de P.E.G. 6000 dans la formule

ainsi que trois classes de réponses :

- temps de délitement, en bécher
- cinétique de dissolution de l'aspirine, en cellule
- cinétique de dégagement gazeux, en cellule

Sur ces bases, les régressions multilinéaires mises en oeuvre ont mis en évidence les grandes tendances conduisant à l'amélioration de la formule actuelle.

Ces tendances peuvent être classées par ordre décroissant d'influence :

1. nature de la base :  
C.G.S. plutôt que  $\text{NaHCO}_3$
2. nature de l'acide :  
acide citrique plutôt que fumarique
3. niveau de dureté :  
le plus bas possible, compatible avec des propriétés mécaniques acceptables pour les comprimés
4. pH de la solution finale :  
le plus proche possible de la neutralité, compatible avec une saveur agréable
5. pourcentage de couple effervescent dans la formule :  
le plus élevé possible, compatible avec une masse donnée des comprimés
6. addition de P.E.G. 6000 dans la formule :  
la teneur optimale à employer reste à déterminer afin d'obtenir le meilleur compromis possible entre une bonne machinabilité du mélange pendant la compression et de bonnes cinétiques de dissolution et de délitement

Par ailleurs, des essais de porosimétrie au mercure ont montré que le paramètre limitant du délitement des comprimés effervescents était leur mouillabilité.

Il est donc envisagé de poursuivre cette étude par une optimisation des connaissances et des tendances d'ores et déjà dégagées afin de déterminer la formulation optimale des comprimés effervescents d'ASPRO 500, tant au niveau de ses caractéristiques techniques que de son coût.

**ANNEXES**

ANNEXE 1COURBE D'ETALONNAGE DU DEBITMETRE A FLOTTEUR  
(flotteur en inox)

ANNEXE 2TABLEAUX DES VALEURS DES ESSAIS PRELIMINAIRES AU PLAN D'EXPERIENCESinfluence du volume de milieu  
sur le temps de délitement

<u>volume d'eau (ml)</u>	<u>temps moyen (s)</u>	<u>écart-type (s)</u>
25	220,9	24,83
50	132,0	13,12
75	114,6	12,65
100	100,5	12,85
200	87,9	8,06
300	84,6	2,70
500	93,0	4,53
800	87,8	4,09

influence de la température du milieu  
sur le temps de délitement

<u>température (°C)</u>	<u>temps moyen (s)</u>	<u>écart-type (s)</u>
10	141,8	7,77
20	100,5	12,85
30	73,2	6,32
40	59,5	4,38
50	44,3	2,06
60	34,7	1,77
70	30,0	1,70
80	26,8	0,92
90	24,1	1,20
100	19,9	0,74

influence du pH du milieu  
sur le temps de délitement

<u>pH</u>	<u>temps moyen (s)</u>	<u>écart-type (s)</u>
2,0	172,2	10,48
4,4	188,0	17,05
7,0	105,6	10,94
10,0	98,2	7,81

influence de la force ionique du milieu  
sur le temps de délitement

<u>force ionique</u>	<u>temps moyen (s)</u>	<u>écart-type (s)</u>
1,00E-04	92,4	10,86
1,00E-02	99,9	9,35
1,00E+00	118,2	13,58

ANNEXE 3FORMULES DE CALCUL DU SEUIL DE COUPURE :

- **estimateur de la variance de la j<sup>ème</sup> mesure** à N - 1 degrés de liberté

N = nombre de répétitions de la mesure (N = 10)

$$S^2(j) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N [Y_{j(i)} - \bar{Y}_j]^2$$

- **estimateur de la variance de la réponse expérimentale**

C'est la moyenne des variances de la mesure des 25 expériences (n = nombre d'expériences)

$$s^2 = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n S^2(j)$$

- **estimateur de la variance pour chaque effet ou interaction**

Pour un plan à une répétition, on a :

$$s(b)^2 = \frac{1}{n} s^2$$

Les valeurs tabulées du facteur de Student t donnent pour un seuil de probabilité de 1 % et 225 ddl (25 x 9) :

$$t = 2,576$$

Par ailleurs, le seuil de coupure est donné par :

$$\text{seuil de coupure} = t \cdot s(b)$$

Pour la réponse du temps de délitement on obtient donc :

$$- s^2 = 4,46 s^2$$

$$- s(b)^2 = 4,46 s^2 \quad \text{d'où } s(b) = 2,112 s$$

- seuil de coupure = 5,44 s pour une réponse moyenne de 123,6 s  
soit 4,3 % de la réponse moyenne.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- BARNEIRIAS J.M.  
Bull. Soc. Pharm. Marseille, 17, n°68, 225-234, 1968
- 2- USP XVII, p795, Board of trustees  
New-York 1965
- 3- Ph. Eur. Bd. III.5.236, Deutscher Apotheker Verlag  
Stuttgart 1978
- 4- BP vol II, p 728, Her Majesty's Stationary Office  
London 1980
- 5- Vidal 1992  
Editions du Vidal ,68ème ed.
- 6- Théra 1992 : Dictionnaire des médicaments conseil  
Ed. SEMP
- 7- MOULIN J.M.  
Sci. Techn. Pharm. 1, 325-332, 1972
- 8- ROTTEGLIA E.  
Le compresse farmaceutiche 183-185, 1962
- 9- AUMONIER P.  
Actualités Pharm. 1970, n° 54,4
- 10- DUCHENE D.  
Prod. Probl. Pharm. 1966, 21,n°7, 299-309
- 11- FAGUET J.P., PUISIEUX F., DUCHENE D.  
Les comprimés effervescents : formulation, fabrication et contrôle  
Labo. Pharma., Pbs et Techniques n° 269, oct. 1977
- 12- SCEMAMA M.  
Comparaison entre les taux sanguins obtenus chez l'homme avec des comprimés  
d'Effergal et de paracétamol non effervescents  
Ann. Pharm. 12 déc. 1972
- 13- TIMMINGTON H.  
Chem. Drug. 199, 482, 1973
- 14- EKENVED G., ELOFSSON R., SOLVELL L.  
Acta Pharm. Suec. 12, 323, 1975
- 15- SCHMIDT P.C. et al.  
Pharmazie, 1990 Feb., vol. 45, n° 2, 89-101

- 16- ADAM R., FRANCO D.  
Les hémorragies digestives de l'aspirine  
Concours médical 1980, 102-103
- 17- ARMOIRY P.  
Etude biogalénique de l'influence de certains facteurs technologiques sur l'absorption de l'acide acétylsalicylique  
Thèse Pharm. E., Clermont-Ferrand, 1971
- 18- DELACOUX E., PAGNEZ M., GOUSSON Th., CESBRON N.  
Thérapie, 25, 553, 1970
- 19- FASCETTI TESTI P., ROSINI S., SILVESTRI S.  
Farm. Ed. Pr. , 30, 437, 1975
- 20- JAMINET F.  
Pharm. Acta. Helv., 43, 144, 1968
- 21- KLEPPING Cl., VILLAND J., CARLI H., GAMBERT B.  
Sem. Hop. Paris 50, 45, 1974
- 22- GARNIER R., RIBOULET-DELMAS G., EFTHYMIYOU M.L.  
Intoxications aiguës par une aspirine vitaminée C, tamponnée, effervescente  
La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1983, 59, (17)
- 23- GARNIER R., RIBOULET-DELMAS G., EFTHYMIYOU M.L.  
Intoxications aiguës par le paracétamol soluble  
La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1982, 58, (7)
- 24- JEANNIN C., VERAÏN A.  
Bull. Soc. Pharm. Lyon, p 145, (1966), Séance 18.11.1966
- 25- NARGEOLET H.  
Mon. Pharm., 1076, 1028, 1973
- 26- BROGMANN B.  
Dissertation, Marburg 1986
- 27- AIACHE J.M.  
Pharm. Acta. Helv., 49, 169, 1974
- 28- LINDBERG N.O.  
Acta. Pharm. Suecica, 7,23,1970
- 29- HADGRAFT J.W., SMITH G.  
Pharm. J., 191, 167, 1963
- 30- HADGRAFT J.W., SMITH G.  
Pharm. J., 193, 311, 1964

- 31- BOYMOND C.  
Les comprimés effervescents  
Labo. Pharma., Pbs et Techniques, n° 271, déc. 1977
- 32- LITTLE A., MITCHELL K.A.  
Tablet making  
Northen publishing, Liverpool, 88-91, 1951
- 33- COLETTA V., KENNON L.  
J. Pharm. Sci., 53, 1525, 1964
- 34- AMAKER P.  
Pharm. Acta. Helv., 40, 345-360, 1965
- 35- WARNER-LAMBERT Pharmaceutical CO  
Brevet US, n° 2, 985, 362
- 36- MURRAY R.B.  
J. Pharm. Sci., 57, 1776, 1968
- 37- JAVAID K.A., CADWALLADER D.E.  
J. Pharm. Sci., 61, 1370, 1972
- 38- VILLIAUMEY J., FAGUET J.P., PUISIEUX F., MOLLET M., CHANZY M.O.  
Thérapie 30, 451, 1975
- 39- WISNIEWSKY W., PIASECKA H.  
Acta. Polon. Pharm. 24, 291, 1967
- 40- ANONYME  
France Pharm. 191, 391, 1974
- 41- Documentation C.G.S. de S.P.C.I.  
non publiée
- 42- CAZAB B., Fr. Demande 2,096,949 7 Apr. 1972  
Appl. 70 / 26, 694 20 Jul. 1970
- 43- JAMINET F., DELATTRE L., DELPORTE J.P.  
Pharm. Acta. Helv., 44, 418, 1969
- 44- CID E., JAMINET F.  
Ann. Pharm. Fr., 31, 73, 1973
- 45- DUCHENE D.  
Etude des comprimés et de la physique de la compression  
Thèse Pharm. Paris, E, 1971

- 46- ASKER A.F., WHITWORTH C.W.  
Dissolution of acetylsalicylic acid from acetylsalicylic-polyethylene glycol 6000 coprecipitates  
Pharmazie, 30 : 530, 1975
- 47- COOPER J.  
J. Pharm. Sci., 61, 1511, 1972
- 48- ENEZIAN G.  
Prod. Probl. Pharm., 83, 185, 1968
- 49- HOFFMAN M., HOFFMAN M.A., NICHOLAS A., HANSEL S.  
Bull. Soc. Pharm. Nancy, 91, 25, 1971
- 50- MANUDHANE K.S., CONTRACTOR A.M., KIM H.Y., SHANGRAW J.  
Pharm. Sci., 58, 617, 1969
- 51- SCHWARTZ J.B., MARTIN E.T., DEHNER E.J.  
J. Pharm. Sci., 64, 328, 1975
- 52- BASQUIN S., TRAISNEL M.  
Sci. Techn. Pharm., 3, 413, 1974
- 53- JOUFFREY Ch.  
Sci. Techn. Pharm., 2, 117, 1973
- 54- ROLLET M., MOISSON M., MOIRIUX G.  
Sci. Techn. Pharm., 3, 67, 1974
- 55- FAGUET J.P.  
Recherche sur les comprimés effervescents : comprimés d'acide acétylsalicylique sans sodium et comprimés de lactogluconate de calcium  
Thèse Pharm. Paris-Sud, E, 1976
- 56- POULET M., GUIOT P.  
Sci. Techn. Pharm., 1, 557, 1972
- 57- MARTIN, COOK  
Remington's Practice of Pharmacy, 12th  
Easton, Ed. Mack Publishing company, 1961
- 58- SIEGEL S., HANUS E.  
Pharm. J., 1963, 53, 604
- 59- LIVINGSTONE J.L.  
Compressed tablets  
Mfg. Chem. Aerosol. News, 3, 23-25, 1970

- 60- HOLZER A.W., SJOGREN J.  
Comparison of methods for evaluation of friction during tableting  
Drug Dev. Ind. Pharm., 3 (1), 23-27, 1977
- 61- YORK P., BAILY Ed.  
Dimensional changes of compacts after compression  
J. Pharm. Pharmacol., 29 (2), 70-74, 1977
- 62- FELL J.T., NEWTON J.M.  
Determination of tablet strength by diametral compression  
J. Pharm. Sci., 59 (5), 688-691, 1970
- 63- JETZER A.W.  
Quantitative design of mass flow bins  
Powder technology, 1, 237-244, 1967
- 64- SALEH S.I., ABOUTALEB M., KASSEM A.A., STAMM A.  
A contribution to the formulation of effervescent tablets by direct compression  
Labo. Pharma. Probl. Techn., 32 (347), 763-766, 1984
- 65- CUENYA C., ZELADA P., MONTES G.R., CIRELLI DE FERNANDEZ S.  
Metodo para determinar CO<sub>2</sub> en medicamentos effervescentes I : comprimodos  
Revista pharmaceutica, 115 (9 / 12), 139-144, 1973
- 66- ANDERSON N.R., BANKER G.S., PECK G.E.  
Quantitative evaluation of pharmaceutical effervescent systems I : design of testing apparatus  
J. Pharm. Sci., 71 (1), 3-6, 1982
- 67- FAGUET J.P., SPINGLER E., DUCHENE D., PUISIEUX F.  
Pharm. Acta. Helv., 50, 251, 1975
- 68- KIGER G.L.  
Pharm. Res. (FFAPR), 66, 457, 1972
- 69- Brevet Fr. n° 70.42668
- 70- GRIJSEEB H., CROMMELIN D.J.A., DE BLAY C.J.  
Hydrodynamic approach to dissolution rate  
Pharm. Weekbl. (Sci). 3 : 129-144, 1981
- 71- ALLEN T.  
Particle size measurement  
Particle size, shape and distribution, 74-112  
Chapmann and hall, Londres 1974
- 72- NEWTON J.B., GRANT D.J.W.  
The relation between the compaction pressure, porosity and tensile strength of compacted powders  
Powder Technol., 9 : 295-297, 1974

- 73- VAN KAMP H.V., BOLHUIS G.K., DE BOER A.H., LERK C.F., LIE A HUEN L.  
The role of water uptake on tablet disintegration  
Pharm. Acta Helv., 6 : (1), 22-29, 1986
- 74- WAN S.C., CHOONG Y.L.  
The effect of excipients on the penetration of liquid into tablets  
Pharm. Acta Helv., 61, (5-6), 150-156, 1986
- 75- RINGARD J., GUYOT HERMANN A.M.  
Mécanisme de la désintégration. Répercussions pratiques sur la formulation des comprimés  
Labo Pharma., 30 (316) : 7-18, 1982
- 76- COLOMBO P., CONTE U., CAMELLA C., LA MANNA A., GUYOT HERMANN A.M., RINGARD J.  
Force de délitement des comprimés  
Farmaco (Prat.), 35 (8) : 391-402, 1980
- 77- LERK C.F., BOLHUIS G.K., SMALLENBROCK A.S., ZUURMAN K.  
Interaction of tablet disintegrants and magnesium stearate during mixing. II. Effect on dissolution rate  
Pharm. Acta Helv., 57, (10-11) : 282-286, 1982
- 78- GIBALDI M., FELDMAN S.  
Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations.  
Theoretical considerations and application to non disintegrating dosage forms  
J. Pharm. Sci., 56 : 1238-1242, 1967
- 79- COMITI J., RENAUD M.  
Mass transfer between the fluid flow and a square plate immersed in a pipe  
Chem. Eng. J., 25 (1) : 21-28, 1982
- 80- HOWARD S.A., MAUGER J.W., KHWANGSOPHA A., PASQUERELLI D.A.  
Tablet position and basket type effects in a spin-filler dissolution device  
J. Pharm. Sci., 68 (12) : 1542-1545, 1979
- 81- HIXON A.W., CROWELL J.H.  
Dependance of reaction velocity upon surface and agitation  
J. Ind. Eng. Chem., 23 (8), 923-931, 1931
- 82- MIZUSHINA T.  
The electrochemical method in transport phenomena  
Advances in heat transfer, 7 : 87-161, 1971
- 83- WELLS C.E.  
Effect of sampling probe size on dissolution of tableted drug samples  
J. Pharm; Sci., 70 (2) : 232-233, 1981

- 84- SAVAGE T.S., WELLS C.E.  
Automated sampling of in vitro dissolution medium : effect of sampling probes on dissolution rate of prednisone tablets  
J. Pharm. Sci., 71 (6) : 670-673, 1982
- 85- HERSEY J.A.  
Methods available for the determination of in vitro dissolution rate  
Mfg. Chem. Aerosol News, 40 : 32-35, 1969
- 86- TAWASHI R., BISAILLON S.  
L'écoulement des fluides et son implication vis-à-vis de la dissolution des médicaments  
Pharm. Acta Helv., 48 (5) : 245-277, 1973
- 87- KROWCZYASKI L.  
Pharmazie 5 : 241-247, 1978
- 88- LEVY G.  
Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. I. Importance of using appropriate agitation intensities for in vitro dissolution rate measurement to reflect in vivo conditions  
J. Pharm. Sci., 52 (11) : 1039-1046, 1963
- 89- BROSSARD D., MASSOUM R., POELMAN M.C., CHAUMEIL J.C.  
Contrôle de la vitesse de dissolution in vitro. II. Etude critique de l'appareil de Poole  
Sci. Techn. Pharm., 7 (2) : 109-115, 1978
- 90- DAKKARI A., SHAH ASHOK C.  
Dissolution methodology  
Pharm. Tech., 6 : 49-64, 1982
- 91- LEVY G., HAYES B.A.  
Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy  
New Eng. J. Med., 262, 1053-1058, 1960
- 92- PAIKOFF M., DRUMM G.  
Method for evaluating dissolution characteristics of capsules  
J. Pharm. Sci., 54, 1963-1964, 1965
- 93- WITHEY R.J., BOWKER A.J.  
Agitation of the solvent in tablet dissolution studies. A flow visualization technique.  
J. Pharm. Pharmac., 24 : 345-351, 1972
- 94- BROSSARD D.  
Contrôle de la vitesse de dissolution; Etude critique comparée d'un appareil à flux continu et d'un appareil à palette tournante (Poole)  
Thèse Doctorat d'Etat es sciences pharmaceutiques  
Université René Descartes Paris, 1981

- 95- POOLE J.W.  
Some experiences in the evaluation of formulation variables in drug bioavailability  
Drug Inf. Bull., 3, 8-16, 1969
- 96- LEVY G., TSANSKI W.  
Precision apparatus for dissolution rate determinations  
J. Pharm. Sci., 53, 679, 1964
- 97- WOOD J.H., SVARTO J.E., LETTERMAN H.  
Improved holder for intrinsic dissolution rate studies  
J. Pharm. Sci., 51, 1068, 1965
- 98- HARINGER G., POULSEN B.J., HAVAMEYER R.N.  
Variation on the USP-NF rotating basket dissolution apparatus and a new device for  
dissolution rate studies of solid dosage forms  
J. Pharm. Sci., 62, 130-132, 1973
- 99- United States Pharmacopea  
XXIst edition, Mack, Easton, PA, 1985
- 100- Pharmacopée française Xème ed., 1987
- 101- SHAH A.C., PEOT C.B., OCHS J.F.  
Design and evaluation of a rotating filter-stationary basket in vitro dissolution test  
apparatus. I : fixed fluid volume system  
J. Pharm. Sci., 62, 671-677, 1973
- 102- SHAH A.C., OCHS J.F.  
Design and evaluation of a rotating filter-stationary basket in vitro dissolution test  
apparatus. II : continuous fluid flow system  
J. Pharm. Sci., 63, 110-113, 1974
- 103- SHEPHERD R.E., PRICE J.C., LUZZI L.A.  
Dissolution profiles for capsules and tablets using a magnetic basket dissolution apparatus  
J. Pharm. Sci., 61, 1152-1156, 1972
- 104- NEEDHAM T.B., SHEPHERD R.E., LUZZI L.A.  
Evaluation of magnetic basket dissolution apparatus. I : differences in tablet formulation  
J. Pharm. Sci., 62 (3), 470-472, 1973
- 105- BAUN D.C., WALKER G.C.  
Apparatus for determining the rate of drug release from solid dosage forms  
J. Pharm. Sci., 58 : 611-616, 1969
- 106- JEANNIN C.  
Contrôle in vitro des formes solides retard  
Thèse Doctorat d'Etat es sciences pharmaceutiques  
Université scientifique et médicale de Grenoble, 1971

- 107- TINGSTAD J.E., RIEGELMAN S.  
Dissolution rate studies I : design and evaluation of a continuous flow apparatus  
J. Pharm. Sci., 59, 692-696, 1970
- 108- NICKLASSON M., WENNERGREN Bo., AHLGREN R., WENNGREN L.  
A collaborative in vitro dissolution study using the flow-through method  
Int. J. Pharm., 37, 195-202, 1987
- 109- KOCH H.P., ALCORN G., RITSCHER W.A.  
Comparison of two dissolution apparatuses : rotating basket versus rotating flask.  
Correlation of data from four commercial theophyllin prolonged release dosage forms  
Pharmazie 38 (H;4) : 233-235, 1983
- 110- LEVENSPIEL O.  
Chemical reaction engineering, second edition  
1972, by John Wiley & sons, Inc.



A U T O R I S A T I O N    D ' I M P R E S S I O N

---

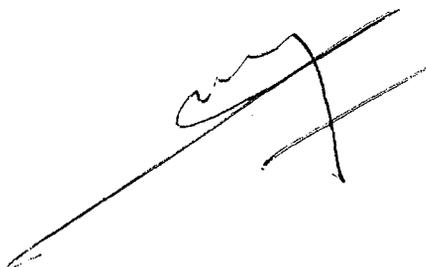
De la Thèse dont l'intitulé est :    O P T I M I S A T I O N   D ' U N E   F O R M U L E  
D E   C O M P R I M E S   E F F E R V E S C E N T S   A   B A S E   D ' A S P I R I N E .

CANDIDAT : M <sup>elle</sup>    M A S S O W   N a t h a l i e .

VU

Le Président du Jury

GRENOBLE, le 15/10/92

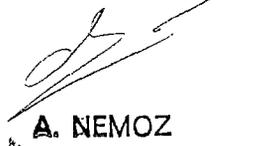


VU

Le Président de l'Université  
Joseph FOURIER GRENOBLE I  
Sciences. Technologie. Médecine

GRENOBLE, le 21. 10. 1992

Le Président de l'Université  
Joseph-Fourier - Grenoble I



A. NEMOZ

**MASSON Nathalie**

**OPTIMISATION D'UNE FORMULE DE COMPRIMÉS EFFERVESCENTS A BASE D'ASPIRINE**

Thèse de Doctorat en Pharmacie

GRENOBLE 1992

**RESUME :**

L'optimisation d'une formule de comprimés effervescents à base d'aspirine est abordée par la mise en oeuvre d'un plan d'expériences comprenant six variables (pourcentage de couple effervescent dans la formule, pH de la solution obtenue, nature de la base, nature de l'acide, dureté des comprimés, présence ou absence de PolyÉthylène Glycol 6000) et trois classes de réponses (temps de délitement, cinétique de dissolution de l'aspirine, cinétique de dégagement gazeux).

L'étude des cinétiques de dissolution du principe actif à partir des comprimés effervescents a nécessité, au préalable, la conception d'une cellule de dissolution à flux continu prenant en compte les contraintes imposées par l'effervescence.

L'objectif de cette étude est triple : d'une part diminuer le temps de délitement des comprimés, d'autre part diminuer la quantité de résidu en fin de délitement, enfin améliorer la vigueur de l'effervescence.

**MOTS CLES :**

Comprimés effervescents  
Aspirine  
Dissolution

Formulation  
Plan d'expériences  
Régressions multilinéaires

**JURY :**

Mr J. ROCHAT  
Mr A. BAKRI  
Mr C. JEANNIN  
Mr P. OZIL  
Mlle S. BERTHOLET  
Mr G. MORTHA

Professeur, Président du Jury  
Professeur  
Professeur  
Professeur  
Pharmacien  
Maître de Conférences

**DATE DE SOUTENANCE :** 30 octobre 1992