

Et si vous preniez un cachet d'aspirine ?

Le développement de comprimés pharmaceutiques : un exemple de recherche multidisciplinaire

Jacques Cavezzan, Didier Tanguy et Henri Leblanc

Résumé Tout le monde connaît l'aspirine sous forme de comprimés. Cette forme présente de nombreux avantages tels que la commodité d'utilisation pour le patient, une dose garantie par comprimé, la stabilité... Mais généralement, le consommateur lambda ignore que les comprimés sont issus de formulations complexes. Leur fabrication résulte d'un compromis entre les propriétés spécifiques de la formulation initiale (propriétés d'écoulement des poudres, propriétés mécaniques), les compatibilités chimiques et physiques entre excipients et principe actif, la stabilité, la robustesse du procédé et le coût. Bien sûr, le compromis tient également compte des performances des comprimés en terme de cohésion, de cinétique de dissolution, d'aspect, de goût... Cet article présente l'optimisation de la cinétique de dissolution de comprimés d'aspirine. Même si l'aspirine est une molécule maintenant ancienne, elle demeure un principe actif majeur. Des études se poursuivent pour de nouvelles prescriptions.

Mots-clés **Aspirine, pastillage, dissolution, performance, formulation.**

Abstract **And if you'll take an aspirin tablet? The development of pharmaceutical tablets : an example of multidisciplinary research**

Everybody knows aspirin tablets. Tablets have many advantages such as easy to take, the right dose per tablet, stable... But it is less known that tablets are complex formulations. Manufacturing tablets requires a compromise between specific properties of the initial formulation (flow properties of powders, mechanical properties), chemical and physical compatibilities between additives and the active, stability, robustness and cost of the process. And of course, the compromise takes into account tablet performance that is to say dissolution kinetics, aspect, taste... This paper describes an optimisation of dissolution kinetics of aspirin tablets.

Even if aspirin is an old molecule, it remains a major active. Investigations are in progress for new prescriptions.

Keywords **Aspirin, tableting, dissolution, performance, formulation.**

Tout le monde a déjà pris un cachet d'aspirine suite à un mal de tête. On le trouve la plupart du temps sous la forme d'un comprimé, sa formulation la plus fréquente. Ce que les consommateurs ignorent, c'est la technicité requise pour l'élaboration d'un tel produit. Elle représente l'aboutissement d'une recherche multidisciplinaire associant des chimistes, des physico-chimistes, des mécaniciens et des pharmaciens.

Pour illustrer la problématique spécifique de cette forme galénique⁽¹⁾, nous avons choisi de nous pencher sur le cas académique de l'aspirine. Nous illustrerons ainsi le défi que pose cette forme. Pour toute standard qu'elle soit, son élaboration n'est ni évidente, ni acquise pour toute molécule. Les bonnes propriétés mécaniques de l'aspirine lors de la compression facilitent la formulation et contribuent à simplifier la composition. De nombreuses recherches se poursuivent actuellement sur cette molécule pourtant centenaire, car tout son potentiel n'a pas encore été établi. Des résultats prometteurs laissent envisager de nouvelles prescriptions possibles !

La molécule d'aspirine et son histoire

Internationalement appelée aspirine, cette molécule a pour nom chimique acide 2-(acétyloxy) benzène carboxylique et pour nom usuel acide acétylsalicylique (figure 1).

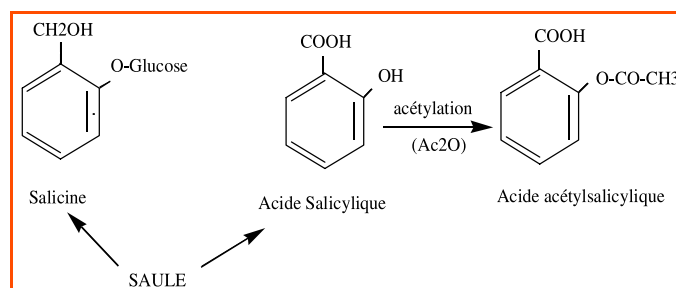


Figure 1 - Substances naturelles issue du saule et mécanisme de synthèse de l'aspirine à partir de son précurseur, l'acide salicylique.

Son histoire semble débuter avec Hippocrate, à qui l'on prête la prescription de décoction de feuilles de saule dont l'écorce, les feuilles, les châtons et la sève étaient utilisés contre la fièvre et les douleurs. Cette plante contient de la salicine (salix = saule), substance active contre diverses manifestations inflammatoires.

Les Italiens Brugnatelli et Fontana isolent ce principe actif en 1826, sous une forme très impure. En 1928, Johann Buchner obtient des cristaux purs de salicine. Le procédé d'extraction est amélioré un an plus tard par le pharmacien français H. Leroux, qui obtient 30 g de salicine à partir de 1,5 kg d'écorce de saule. L'Italien Raffaello Piria, qui travaille à la Sorbonne, transforme la salicine en aldéhyde salicylique et un sucre. Après hydrolyse et oxydation de cet aldéhyde, il obtient un acide qu'il baptise acide salicylique. L'histoire retiendra que c'est Leroux qui fit l'extraction de la salicine et que c'est Piria qui obtint les premiers cristaux d'acide salicylique purs.

Le salicylate de soude, moins irritant que l'acide, est introduit en thérapeutique en 1877 par Germain de See, mais il est mal accepté car très amer.

En 1853, Charles Frederic Gerhardt, chimiste alsacien, est le premier à synthétiser l'acide acétylsalicylique par réaction du salicylate de soude avec du chlorure d'acétyle. Le produit obtenu est très impur. Gerhardt n'a aucune intention de le commercialiser et abandonne ses recherches.

En 1897, le chimiste allemand Felix Hoffman, qui travaille pour la firme Bayer, développe un procédé amélioré pour la synthèse de l'acide acétylsalicylique. Il teste ce produit sur son père qui souffre de douleurs arthritiques. Le produit est nommé aspirine et breveté en 1899.

L'histoire retiendra également que Bayer préférait initialement commercialiser de l'héroïne (Heroin® était également une marque déposée par Bayer). La société estimait que ce produit posait moins de problèmes d'accoutumance que l'aspirine !

Suite au traité de Versailles de 1919, Bayer est forcé d'abandonner ses marques Aspirin® et Heroin®.

La Société Chimique des Usines du Rhône (SCUR), future Rhône-Poulenc puis Rhodia, dépose la marque Rhodine® en 1902⁽²⁾. Quelques produits développés au début du siècle restent bien connus aujourd'hui :

- 1917 : la marque Aspro® est créée par la firme Nicholas & C° (Aspro comme les deux dernières lettres de Nicholas et les trois premières lettres de Product) ;
- 1931 : les premiers comprimés effervescents d'aspirine sont inventés aux États-Unis par les laboratoires Miles, et commercialisés sous le nom d'Alka seltzer® ;
- 1956 : une demande de brevet pour un nouveau sel d'aspirine, l'acétylsalicylate de lysine, et son procédé de fabrication est déposée par la société l'Équilibre biologique, qui deviendra le laboratoire Egic. La forme poudre de ce sel est commercialisée à partir de 1970 sous la marque Aspegic® ;
- 1971 : Sir Cyril Vane découvre le mécanisme du mode d'action de l'aspirine, ce qui lui vaut le Prix Nobel de médecine en 1982.

Initialement, son administration se fait simplement à partir de poudres selon un mélange de 1 g d'Aspirine®, 3 à 4 g de sucre et 15 g d'eau. Les premiers comprimés sont commercialisés par Bayer en 1900 (c'est également le premier médicament sous forme de comprimé). Cette forme galénique s'est développée ensuite (figure 2) et des formes de plus en plus élaborées ont été commercialisées : formes à croquer ou à sucer, gélules, comprimés enrobés, comprimés



Figure 2 - On retrouve aujourd'hui l'aspirine sous de multiples formes...

effervescents, solutions injectables, suppositoires. Bien sûr, on trouve toujours des poudres en sachets, mais les formes initiales qui se présentaient comme des poudres dans du papier plié ont aujourd'hui quasiment disparu.

Commercialisée sous diverses présentations, l'aspirine est également formulée en combinaison avec d'autres principes actifs comme le paracétamol, la caféine, la codéine...

L'origine du mot aspirine résulte d'une condensation de acetyl-spirae-in où :

- *acetyl* identifie un groupement chimique fixé sur la molécule d'acide acétylsalicylique pour donner l'aspirine ;
- *spirae* rappelle le nom de la plante (*Spiraea Ulmaria*, la reine des prés) à partir de laquelle on peut préparer l'acide salicylique ;
- *in* est un suffixe habituel pour le nom d'un principe actif.

Le nom de marque Aspirine® tombe dans le domaine public en France en 1919. Rhodia est le premier producteur mondial de poudre d'acide acétylsalicylique utilisée comme matière première.

Le marché mondial de l'aspirine est aujourd'hui de l'ordre de 30 000 t/an. Cette molécule demeure un principe actif majeur à l'échelle mondiale. Harry Collier, pharmacologue, écrivit en 1983 peu de temps avant de mourir : « *L'avenir de l'aspirine s'annonce encore plus prometteur que son passé.* »

L'aspirine et ses applications

- Selon la dose, l'aspirine est classée :
- à faible dose, c'est un antalgique⁽³⁾ et un antipyrétique⁽⁴⁾ ;
 - à faible dose, c'est également un anti-agrégant plaquettaire ;
 - à dose plus forte, c'est un anti-inflammatoire.

Dans la cellule, l'aspirine cible les membranes et les biomolécules. Utilisée contre la fièvre, la douleur, l'inflammation et la coagulation, la multiplicité de ses actions biologiques ont été éclaircies par diverses recherches, et en particulier à partir des années 1970, par les travaux de Cyril Vane qui a découvert son mécanisme d'action. Il a notamment été établi que l'aspirine agit en bloquant l'action de ces manifestations physiologiques. Les cibles de l'aspirine sont des molécules massives des enzymes, appelées prostaglandines – synthétases ou cyclo-oxygénases, présentes dans les membranes des cellules. Ces enzymes, catalyseurs biologiques, lorsqu'elles ne sont pas bloquées par l'aspirine, activent normalement les réactions de production d'une famille de lipides, les prostaglandines, et de molécules apparentées, appelées thromboxanes et prostacyclines. Ces lipides jouent des rôles

déterminants dans des processus physiologiques parfois indésirables, comme la coagulation, l'inflammation, la douleur et la fièvre.

Les molécules d'aspirine présentes dans le tube digestif pénètrent dans les capillaires de la paroi de l'estomac et de l'intestin et parviennent ainsi très rapidement dans le flux sanguin général. Dispersées alors dans la circulation, elles peuvent aller inactiver les cyclo-oxygénases dans les membranes cellulaires des tissus des différents organes et y bloquer, par voie de conséquence, toute la chaîne de production des prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes. L'inactivation des cyclo-oxygénases et des synthèses induites explique la diversité des effets de l'aspirine : elle permet à la fois de soulager la douleur, la fièvre, l'inflammation, de prévenir la formation de caillots responsables d'accidents cardio-vasculaires. Cependant, elle peut avoir des effets indésirables, tels qu'un temps de saignement accru ou l'irritation de la muqueuse stomacale.

Notons que l'action de l'aspirine est complexe et ne se limite pas à ces effets sur la synthèse des prostaglandines.

Du point de vue de la présentation des médicaments, la forme galénique majoritaire de l'aspirine est le comprimé, forme facilitant la posologie pour le patient (*figure 3*) : un comprimé correspond à la dose recommandée et est facile d'utilisation. Cependant, sa fabrication industrielle est complexe et requiert une optimisation de la formulation pour un optimum de propriétés.



Figure 3 - D'une poudre... à un comprimé.

La problématique de la fabrication de comprimés

Toute formulation de comprimé exige la connaissance de propriétés spécifiques des matériaux (chimiques, physiques, mécaniques) et la prise en compte des contraintes liées aux outils utilisés pour les produire, les pastilleuses. Les étapes clés dans l'élaboration de comprimés sont les propriétés d'écoulement des poudres et leur comprimabilité pour obtenir des comprimés ; il est bien sûr indispensable de satisfaire des propriétés de stabilité et de délitement/dissolution des comprimés pour atteindre l'effet thérapeutique recherché. Nous nous proposons d'approfondir ces points dans ce chapitre pour mieux comprendre la difficulté de satisfaire un cahier des charges qui se révèle rapidement complexe.

Procédé de compression

La *figure 4* donne un aperçu d'un procédé industriel pour la fabrication de comprimés et identifie les étapes clés sur une machine rotative.

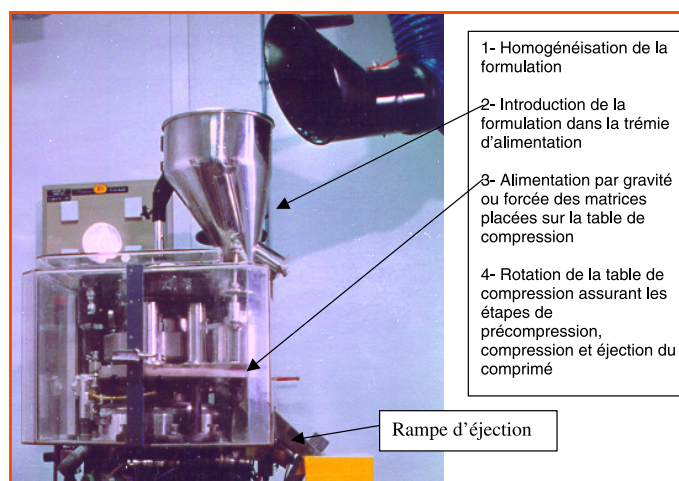


Figure 4 - Procédé de fabrication de comprimés.

Étapes clés

Préparation du mélange de poudre à comprimer

L'**homogénéité** de la formulation mise en œuvre est essentielle : s'agissant, d'une formule de 5 à 10 constituants⁽⁵⁾, il est fondamental d'assurer **une dose constante** de la matière active dans chaque comprimé. Chaque ingrédient ayant une fonction, les propriétés des comprimés sont reproductibles si la composition de chaque comprimé est parfaitement maîtrisée, reproductible. Pour les mêmes raisons, l'homogénéité reste bien sûr indispensable au stade de la poudre avant compression.

Elle est assurée par mélangeage de la poudre (*figure 4*), puis doit être validée avant la mise en œuvre des poudres dans les pastilleuses.

Remplissage des matrices de compression

Les pastilleuses sont alimentées par gravité ou par écoulement forcé. L'écoulement des poudres alimentant la pastilleuse doit donc être régulier, constant, pendant toute la durée de la fabrication d'un lot. **La maîtrise de la coulabilité des poudres** est indispensable ; la formulation doit donc être optimisée pour parvenir à cette propriété. L'ajout d'agents d'aide à l'écoulement peut s'avérer nécessaire. La caractérisation de la coulabilité des poudres, des forces de consolidation présentes au sein de lit de poudres, leur évolution selon des paramètres critiques tels que le temps, la contrainte normale, la température et l'humidité relative sont des données de base nécessaires. Dans la majorité des cas, la fabrication des comprimés est réalisée dans des pièces à température et humidité contrôlées pour ne pas altérer les propriétés des matériaux. En effet, pour améliorer les propriétés d'usage des comprimés, leur délitement et leur dissolution, on utilise très généralement des agents hydrophiles qui sont hygroscopiques de part leur nature, c'est-à-dire qu'ils adsorbent plus ou moins d'humidité selon l'environnement dans lequel ils se trouvent. Or, les propriétés mécaniques des matériaux, leur plasticité, évoluent selon leur humidité. Travailler à température et humidité contrôlées permet de ne pas avoir de fluctuations de propriétés des matériaux liées à ces paramètres. Au-delà des propriétés mécaniques des poudres, il faut prendre en compte les contraintes liées à l'exploitation industrielle : pour assurer une production régulière sans encrassement des matrices de compression, une lubrification du système matrice/poinçons se révèle

indispensable. La lubrification est assurée très généralement par l'ajout d'un corps gras en phase externe du mélange de poudre avant compression. A titre d'exemple, le stéarate de magnésium ou l'acide stéarique sont des lubrifiants très fréquemment utilisés. Cependant, le stéarate de magnésium n'est pas conseillé pour des comprimés d'aspirine, car il peut induire son hydrolyse.

Compression du lit de poudre

Bien sûr, l'application d'une contrainte par les pistons de la pastilleuse doit garantir la formation d'un comprimé. **Les propriétés mécaniques de la formulation** doivent donc être suffisantes. Une donnée importante à prendre en compte est le contexte industriel et les caractéristiques de la pastilleuse utilisée. Selon les machines, la vitesse de compression peut varier fortement, jusqu'à 500 000 comprimés à l'heure. Ces machines sont très élaborées, adaptées pour produire des comprimés de formes différentes et de taille variable. Des machines spécifiques permettent de fabriquer des comprimés multicouches. On caractérise traditionnellement les propriétés mécaniques d'une formulation et son aptitude à être mise sous forme de comprimé en laboratoire. La courbe type « force appliquée sur le lit de poudre vs déplacement du piston » présentée *figure 5* permet de visualiser le phénomène.

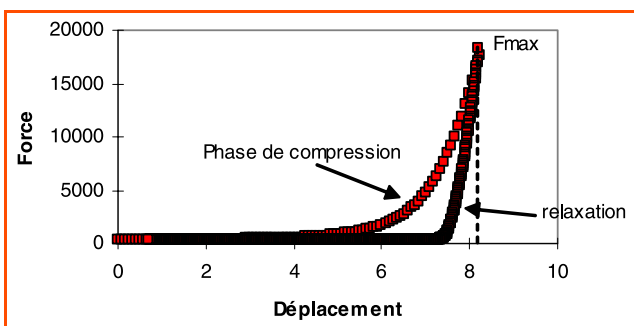


Figure 5 - Courbe traditionnelle force appliquée sur le lit de poudre vs déplacement du piston.

Lors de la phase de compression, le lit de poudre se densifie par une succession de plusieurs phénomènes. Les différentes étapes sont illustrées sur la *figure 6*.

On observe tout d'abord une phase de réarrangement des particules liée à leur compressibilité ; lui succède une phase de brisure et de déformation des particules sous l'effet de la contrainte. Une partie de l'énergie reçue peut être

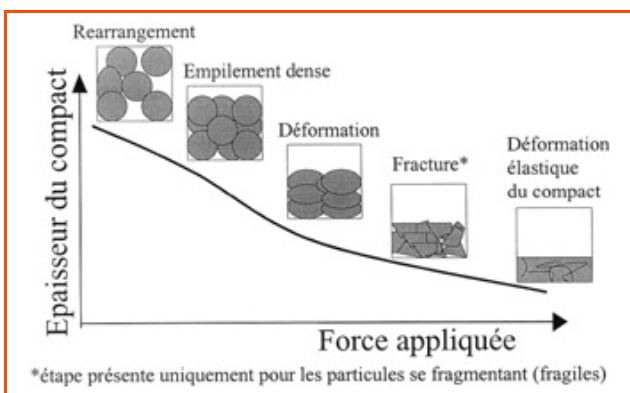


Figure 6 - Différentes étapes de la phase de compression.

consommée par une déformation élastique des particules. Contrairement à la déformation plastique, la déformation élastique devra être la plus faible possible car lorsque la contrainte est relâchée au-delà de F_{max} (voir *figure 5*), le compact se relaxe, ce que l'on visualise sur la courbe « force vs déplacement » de la *figure 5*. La relaxation est un phénomène à minimiser car elle contribue à la fragilisation des contacts au sein du comprimé, générant ainsi des défauts. Le défaut macroscopique fréquemment observé est le « capping » : un laminage du comprimé sur son épaisseur.

Notons également que la compression s'accompagne d'un échauffement plus ou moins important du lit de poudre. S'il devient excessif, il peut contribuer à la dégradation chimique de la formulation. On peut le limiter en ajoutant des agents de lubrification. Il s'agit à nouveau d'un compromis car un excès de lubrifiants peut dégrader la cohésion des comprimés.

Cette étude de base au laboratoire doit être complétée par une étude de sensibilité à la vitesse de compression car les machines de compression de laboratoire ne sont généralement pas capables de travailler dans les conditions industrielles. Il est facile de comprendre que selon la vitesse de compression, le lit de poudre recevant la contrainte des pistons de la pastilleuse va se déformer selon une cinétique qui lui est propre ; plus rapide est la compression, plus bref est le temps de maintien sous contrainte du lit de poudre. Selon la vitesse de transmission des contraintes au sein d'un lit de poudre, les particules auront le temps ou non de se briser, de se déformer, de créer des forces cohésives entre elles.

L'analyse mécanique de la déformation des lits de poudre permet de caractériser leurs propriétés. Nous ne décrivons pas ici les différentes théories, le lecteur intéressé par davantage de détails pourra se reporter à la référence [1]. A titre de compréhension, illustrons le résultat d'une caractérisation mécanique de matériaux par le graphe de la *figure 7* qui présente la cohésion de compacts de principe actif en fonction de leur porosité : selon la force de compression d'un lit de poudre, on peut fabriquer des compacts de porosité variable. La mesure de la résistance mécanique ou résistance à la rupture des compacts permet de quantifier le bénéfice d'augmenter la force de compression.

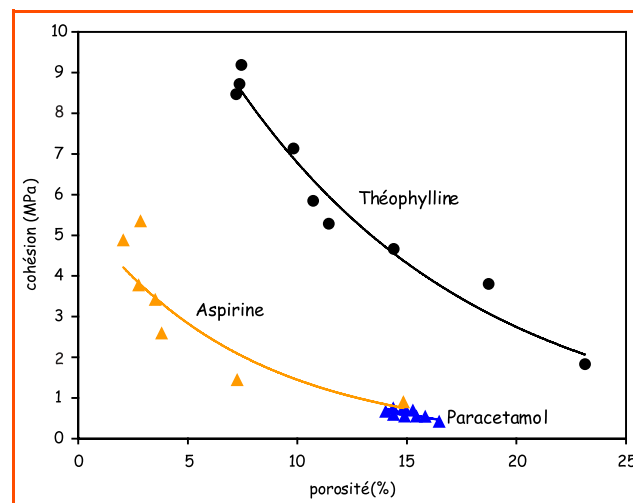


Figure 7 - Cohésion de compacts de principe actif en fonction de leur porosité.

On constate alors la forte variabilité de propriétés mécaniques selon le matériau : le champion de la cohésion est très nettement la théophylline. L'aspirine a de bonnes propriétés mécaniques mais inférieures à cette dernière. Enfin, le paracétamol est l'illustration d'un matériau non comprimable : les différents compacts préparés ont une cohésion insignifiante. On comprend ainsi qu'il est indispensable d'utiliser des excipients spécifiques pour le paracétamol afin d'assurer le liage des particules et de conférer au comprimé une cohésion suffisante. Cela conduit à des formulations plus complexes car il ne suffit pas de mélanger à sec le paracétamol avec un excipient de liage, mais il faut passer par une étape de granulation humide, d'où une très grande diversité des produits commerciaux liée à la nature des excipients de granulation utilisés et aux procédés mis en œuvre.

Enfin, rappelons que l'objectif du pastillage est l'obtention de comprimés de bonne tenue mécanique, sans poussières, de bel aspect, à dose garantie en principe actif et avec des propriétés d'usage maîtrisées et reproductibles. S'agissant de dissolution rapide, il faudra déterminer un optimum entre cohésion mécanique et dissolution, ce qui est l'objet de l'évaluation de performances décrite dans le paragraphe suivant. Selon les conditions de la compression, les propriétés physico-chimiques des comprimés sont plus ou moins affectées [2], d'où des performances liées au procédé utilisé.

Sur le plan industriel, la robustesse du procédé est indispensable pour être en mesure d'assurer une production de qualité constante : il ne s'agit donc pas d'assurer la qualité maximale mais une qualité suffisante dans des conditions bien maîtrisées et pour un coût optimisé.

Les propriétés d'usage des comprimés

Une évaluation standardisée

Les caractérisations des performances des comprimés sont décrites dans les pharmacopées, permettant l'usage de méthodes standardisées et la comparaison de résultats entre laboratoires. Différentes caractérisations sont faites : contrôles des dimensions du comprimé (diamètre, épaisseur), de sa masse, de sa dureté (résistance à l'écrasement), de sa friabilité, de son aspect, du temps de délitement et du temps de dissolution. Des tests complémentaires concernent la couleur, les stabilités chimique et physique. Via les mesures de dissolution, le titre des comprimés en principe actif est contrôlé et la reproductibilité est quantifiée.

Il n'est pas question d'entrer dans le détail de toutes ces méthodes. Le lecteur intéressé pourra se reporter aux pharmacopées pour leur présentation. Le nombre de tests de performance est important. On comprend qu'il est nécessaire de passer par un plan de développement pharmaceutique pour trouver le meilleur compromis entre performances des comprimés, robustesse du procédé de fabrication et économie de la formulation afin de minimiser le nombre d'essais.

Optimisation de la cinétique de dissolution

La cinétique de dissolution est un critère essentiel pris en compte pour l'évaluation de l'efficacité d'un médicament. Prenons par exemple le cas simple de l'optimisation de la cinétique de dissolution de comprimés d'aspirine dans un binaire aspirine/amidon de maïs. Nous évoquons la

formulation de l'aspirine en quelques mots comme un cas simple car nous avons montré précédemment qu'elle possède de bonnes propriétés mécaniques. En effet, on peut comprimer la poudre d'aspirine seule et obtenir des compacts de bonne cohésion. Il s'agit d'un exemple académique car, sur un plan industriel, cela n'est pas envisageable aussi simplement. Selon la distribution granulométrique de la poudre, un agent d'écoulement peut être requis. On cherche généralement à mettre en œuvre des poudres fines pour assurer une dissolution la plus rapide possible des compacts. Cependant, la coulabilité d'une poudre est d'autant moins bonne que la taille élémentaire des particules est faible. De plus, pour prévenir tout grippage qui aurait des conséquences désastreuses sur l'outil de production, on doit impérativement ajouter un agent lubrifiant.

Restons sur un plan académique et considérons un comprimé d'aspirine formulé simplement avec un excipient de délitement. Bien que les propriétés mécaniques de l'aspirine soient suffisamment bonnes pour fabriquer directement des comprimés, l'ajout d'un agent de délitement se révèle absolument nécessaire. Placé dans de l'eau, un comprimé pur ne peut se dissoudre que par érosion, d'où des temps de dissolution très élevés. Pour assurer la dissolution rapide recherchée, il faut que le comprimé se délite rapidement dans l'eau, c'est-à-dire qu'il se fragmente en nombreux petits morceaux. Ensuite, la dissolution se fait par érosion, proportionnellement à la surface développée par l'ensemble des particules ou fragments de comprimés générés. Pour assurer cette fonction, il est indispensable d'ajouter un agent de délitement à l'aspirine. Cet ajout doit être optimisé : suffisamment pour assurer la fonction, mais sans excès pour en minimiser la teneur (*figure 8*). Sur le graphe de la *figure 8*, on repère facilement la courbe de dissolution de comprimés purs : c'est une dissolution lente du fait de l'absence de délitement. La dissolution se fait par érosion du comprimé.

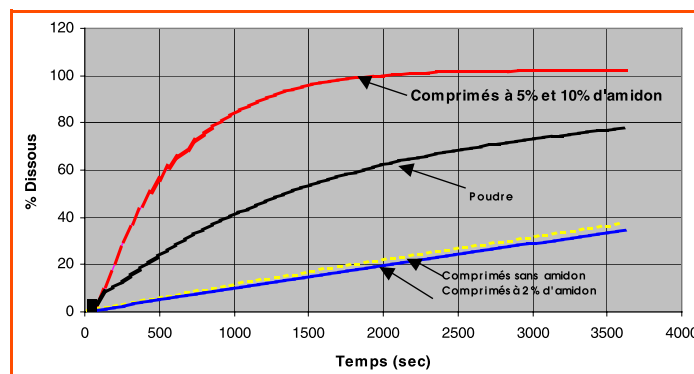


Figure 8 - Courbe de dissolution des comprimés selon leurs compositions.

Un ajout de 2 % poids/poids d'amidon n'améliore pas significativement la cinétique de dissolution. On observe que le comprimé immergé dans l'eau se casse en quelques gros fragments et que la dissolution est peu affectée car la surface développée par ces gros fragments demeure faible.

Pour illustrer l'effet de la taille des particules sur la cinétique de dissolution, la courbe de dissolution des cristaux non comprimés est placée sur le graphe : la dissolution est nettement plus rapide que celle des deux systèmes précédents. Ainsi, si les comprimés étaient

capables de se déliter en objets de taille comparable aux cristaux de la poudre initiale, leur dissolution serait nettement accélérée.

L'ajout de 5 % d'amidon produit une accélération spectaculaire de la cinétique de dissolution. On observe que la dissolution de comprimés à 10 % d'amidon est comparable. L'explication est la suivante : le délitement des comprimés très rapide, de l'ordre de quelques secondes, provoque l'apparition en suspension de nombreux petits fragments. On observe que leur cinétique de dissolution est nettement plus rapide que celle des cristaux initiaux ; cela illustre qu'ils sont de plus faible taille. Cela illustre la fragmentation des cristaux au cours du processus de compression. L'augmentation de la teneur en amidon est sans effet car, lorsque le délitement est assuré, l'amidon n'a plus aucune utilité. L'optimum de la concentration en amidon correspond à la teneur nécessaire pour couvrir la surface des particules d'aspirine, assurant ainsi un réseau hydrophile continu dans le comprimé et permettant l'invasion rapide de l'eau dans le comprimé lors de l'immersion, et la rupture en fragments par pression osmotique. Il se calcule simplement en considérant la surface développée par les cristaux d'aspirine.

Pour accélérer davantage la cinétique de dissolution, il faut réduire la taille initiale des particules d'aspirine et optimiser à nouveau la teneur en amidon en fonction de la nouvelle surface spécifique totale développée par les particules. La force de compression, qui accentue la fracture des cristaux, est un paramètre de second ordre.

Pour illustrer la répartition uniforme des particules d'amidon sur les surfaces des cristaux d'aspirine, quelques clichés de microscopie électronique à balayage ont été réalisés. Le premier cliché de la figure 9 présente une vue en coupe d'un comprimé placé sur la tranche. A plus fort grossissement, le cliché 2 permet de distinguer les cristaux d'aspirine initiaux. On voit très nettement le dépôt sur la totalité des surfaces de petites particules d'amidon qui constituent le réseau continu d'amidon décrit précédemment.

Cette optimisation d'une propriété d'usage de comprimé illustre le métier des formulateurs qui améliorent régulièrement la performance des matériaux. Cela ne s'applique bien sûr pas spécifiquement à l'aspirine, mais est une considération générale pour tout principe actif. On conjugue une forte expertise analytique des solides, physico-chimique et technologique.

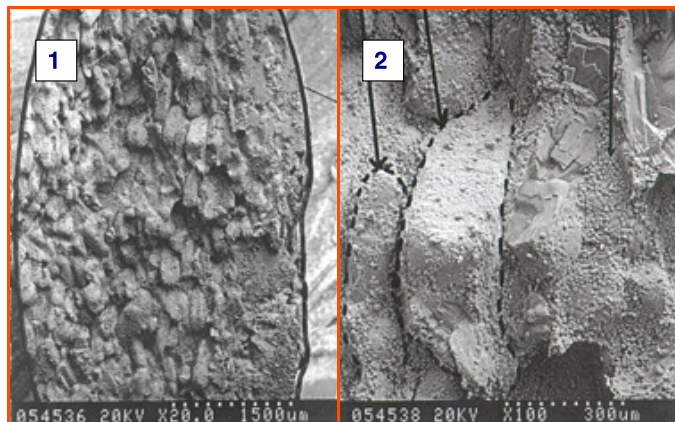


Figure 9 - Clichés de microscopie électronique à balayage de comprimés d'aspirine.

Cliché 1 : vue en coupe d'un comprimé ; cliché 2 : repérage des cristaux d'aspirine.

Optimisation d'une formulation

Au-delà des points déjà évoqués dans les paragraphes précédents, d'autres aspects doivent être pris en compte pour l'optimisation d'une formulation :

- **La dose en principe actif.** L'exemple de comprimés d'aspirine décrit ci-dessus est le cas de comprimés fortement dosés : l'objectif est d'assurer la dose la plus forte possible en principe actif. Dans le cas de molécules à forte activité, on peut rechercher un faible dosage en principe actif. Pour obtenir néanmoins un comprimé de taille suffisante pour être manipulé par les patients, une dilution s'impose alors. C'est une dimension complémentaire à prendre pour l'optimisation de la formulation.

- **Stabilité des comprimés.** Au-delà de la fabrication des comprimés conformes à un cahier des charges, la formulation développée doit conserver ses propriétés dans le temps : aucune dégradation chimique du principe actif et conservation de la performance des comprimés. Des études de stabilité sont indispensables. Une révision de la formulation sera nécessaire en cas de défaut constaté.

- **Comprimés effervescents.** L'effervescence est obtenue par une réaction simple de type acide-base⁽⁶⁾ lors de la solubilisation des excipients dans l'eau. Elle se traduit par un dégagement de gaz carbonique. La formulation doit être réalisée de façon particulière pour garantir la stabilité des phases acide et basique lors de la fabrication du comprimé (toute présence d'eau doit être strictement contrôlée) et une effervescence homogène dans l'ensemble du comprimé, pour obtenir un délitement régulier et rapide.

- **Comprimés à libération contrôlée.** Selon la prescription, ce n'est pas toujours une dissolution immédiate qui est recherchée. On peut souhaiter la déclencher à cinétique contrôlée dans des conditions définies. Le cas classique est une formule gastrorésistante résistant au milieu acide de l'estomac et se libérant à des pH plus élevés dans le tractus intestinal [1]. La cinétique de libération peut être modulée selon la nature du système matriciel du comprimé, la solubilité des excipients, la texture poreuse des comprimés, voire une encapsulation de la matière active. Ainsi, par rapport au cas simple décrit précédemment, le cahier des charges se complexifie rapidement.

Pour chaque application, Rhodia a développé des grades spécifiques de Rhodine® répondant au cahier des charges des différentes applications⁽²⁾.

En conclusion, la formulation de comprimés doit prendre en compte de nombreux paramètres liés soit aux contraintes de fabrication de cette forme galénique, soit aux propriétés visées.

L'Aspirine, molécule toujours d'actualité

Lors de l'exposition « Aspirine, un comprimé de chimie » au Palais de la Découverte en 1996, les perspectives de développement de l'aspirine ont été dressées [3]. Plusieurs pistes thérapeutiques en cours d'évaluation pour identifier de nouvelles indications à l'aspirine ont été présentées. Un accent particulier a été mis sur son action anti-agrégante sur les plaquettes sanguines et sur les cellules de la paroi interne des vaisseaux. La **prévention de thromboses** est aujourd'hui une prescription fréquente de l'aspirine. Plusieurs études cliniques démontrent son bienfait et ont conduit la FDA, Food & Drug Administration, à la proposer comme principe actif de choix pour les attaques cardiaques

en 1996. Les longs vols en avion peuvent provoquer le « **syndrome de la classe économique** », thrombose fréquente qui peut affecter de nombreuses personnes. Une position assise prolongée entraîne dans certains cas une mauvaise circulation du sang car les jambes restent pliées. Ce phénomène lors de trajets en avion peut être aggravé par l'altitude selon la pressurisation des cabines. Pour se convaincre de l'effet de la pression de l'air, il suffit de se remémorer l'effet de l'altitude lors de randonnées en montagne : lorsque la pression baisse, les veines tendent à se dilater et la circulation du sang ralentit et occasionne une gêne. De plus, du fait de la faible humidité de l'air, le corps perd de l'eau et le sang s'épaissit, engendrant un risque de formation de caillots et de thrombose. Les personnes ayant déjà effectué de longs vols ont ressenti ce phénomène de « jambes lourdes ». Lors du rétablissement de la circulation normale du sang quand le voyageur se lève, descend de l'avion, des caillots peuvent demeurer et progresser jusqu'aux poumons, d'où le risque d'embolie pulmonaire.

Pour la **prévention des accidents cardiovasculaires**, on reconnaît maintenant l'aspirine comme un médicament efficace. Après les premières études menées par Elwood et Cochrane [4], des tests cliniques faisant intervenir environ 20 000 docteurs américains ont mis en évidence que la prise d'aspirine permet de réduire les risques de thromboses coronaires de 44 %. Une dose unique de 300 mg est aujourd'hui recommandée aux malades lorsqu'ils sont victimes d'un accident cardiaque, suivie ensuite d'une prise quotidienne de 75 à 100 mg.

Le **diabète** provoque des lésions artérielles qui affectent en particulier la rétine (rétinopathies) et les reins (néphropathies). Parce qu'elle réduit les risques d'accident vasculaire, l'aspirine a donc été testée chez des patients diabétiques. En 1998, le *Lancet* a publié une étude sur le traitement optimal de l'hypertension concluant sur le bénéfice d'un traitement régulier à faible dose d'aspirine pour la prévention de l'infarctus du myocarde.

Des recherches se poursuivent sur les mécanismes d'actions et de nouvelles applications possibles. Un nombre croissant de résultats confirme un effet bénéfique de l'aspirine pour la **prévention du cancer colorectal**. Une étude cite une réduction de 40 % du risque de décès pour les personnes consommant régulièrement de l'aspirine [5]. Elle était une étude antérieure réalisée par l'American Cancer Society qui portait sur une population de 600 000 personnes. Plusieurs études se poursuivent actuellement.

Le traitement de la **maladie d'Alzheimer** est également à l'étude. Des observations conduites sur des patients atteints de rhumatismes et traités avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de l'aspirine ont montré un ralentissement de la progression de la maladie chez les personnes

pour lesquelles la maladie est diagnostiquée très tôt. Des études cliniques sont en cours.

Des études pour le traitement d'autres maladies sont également engagées. Citons la prévention des migraines, la réduction des déclenchements de zones (herpès). Enfin, les effets combinés avec d'autres substances font également l'objet de recherches.

Autant dire que l'aspirine reste d'actualité dans le monde médical et pharmaceutique !

Notes et références

- (1) Un comprimé est une forme galénique particulière en formulation pharmaceutique. Par forme galénique, il faut comprendre la présentation physique d'un médicament, c'est-à-dire l'association d'un ou plusieurs principes actifs avec des excipients pour une présentation matricielle tel qu'un comprimé.
 - (2) Pour connaître la liste des produits disponibles, consulter : www.rhodia-pharmasolutions.com
 - (3) Antalgique : qui est propre à calmer la douleur.
 - (4) Antipyrétique : qui réduit la fièvre.
 - (5) Prenons le cas de comprimés d'aspirine : ils sont constitués bien sûr d'aspirine qui est le principe actif et de plusieurs excipients (la formule 300 mg peut comporter un ou plusieurs des excipients suivants : amidon, cellulose microcristalline, silice, talc, acide stéarique) assurant des fonctions de liage, de désintégration, d'écoulement, de lubrification.
 - (6) Prenons l'exemple de comprimés d'aspirine effervescents ; l'effervescence est généralement obtenue grâce à l'acide citrique et au carbonate monosodique.
- [1] Chulia D., Deleuil M., Pourcelot Y., *Powder Technology and Pharmaceutical Processes, Handbook of Powder Technology*, vol. 9, Elsevier, 1994.
 - [2] Serris E., Influence des conditions de compression sur les propriétés physico-chimiques des comprimés issus de poudres organiques, Thèse, 2002, École des Mines de Saint-Étienne.
 - [3] CD-Rom « Aspirine-Un comprimé de chimie »-Palais de la Découverte, Productions la Forêt, Quatenaire, Édition conjointe Rhône-Poulenc-Bayer, Paris, 1996.
 - [4] Elwood P.C., Cochrane A.L. *et al.*, *British Medical Journal*, 1974, vol. 1, p. 436.
 - [5] Giovannuci E. *et al.*, Aspirin and risk of colorectal cancer in women, *New England Journal of Medicine*, 1995, 333, p.609.



J. Cavezzan

Jacques Cavezzan est Customer Technical Assistance for Analgesics et **Didier Tanguy** est Process Engineering Lab Manager chez Rhodia Recherches & Technologie*.



D. Tanguy

Henri Leblanc est Director Regulatory Affairs chez Rhodia Organique**.

* Rhodia Recherches & Technologie, 85 rue des Frères Perret, BP 62, 69192 Saint-Fons Cedex.

Courriel : Didier.TANGUY@EU.RHODIA.COM

** Rhodia Organique, 190 avenue Thiers, 69006 Lyon.

La physique mot à mot

Comment comprendre la physique ? Comment savoir pourquoi il y a des particules et des antiparticules, ou dans quel état se trouve le chat de Schrödinger ? Comment découvrir ce qui se conserve dans la nature ? Comment s'initier aux théories à la pointe de notre connaissance de l'Univers ?

Ce livre, qui paraît en pleine célébration de l'Année mondiale de la physique, veut aider à parler la physique, à apprendre son vocabulaire. Chaque mot, classé par ordre alphabétique, est défini dans son sens immédiat comme dans ses significations plus complexes. Et les renvois d'un mot à l'autre permettent de saisir la physique en bloc.

Après *Les atomes existent-ils vraiment ?* et *Traité de physique à l'usage des profanes*, Bernard Diu, professeur de physique théorique à l'université Paris 7, fait partager, sous une nouvelle forme, sa passion pour la physique, passion qui anime aussi Bénédicte Leclerc, docteur en physique et journaliste scientifique.

- *La physique mot à mot*, Bernard Diu, Bénédicte Leclerc, Éditions Odile Jacob, février 2005, 722 p., 57,90 €.

