

# Modélisation de la cinétique de dissolution des comprimés obtenus à partir de trois granulométries différentes de PA

H.ABCHICHE<sup>#1</sup>, N.SAHRAOUI<sup>\*2</sup>, M.MELLAL<sup>#3</sup>

<sup>#</sup> Université des sciences et de la technologie Houari-Boumediene (USTHB), Faculté de génie mécanique et de génie des procédés, Laboratoire des phénomènes de transfert, Bab-Ezzouar, 16111 Alger, Algeria

abchichehacina@yahoo.fr

**Résumé**— Le présent travail porte sur la modélisation mathématique de la cinétique de dissolution d'un principe actif en l'occurrence le paracétamol. Trois diamètres de paracétamol ont été choisis après une opération de tamisage, qui ont servi à la préparation de trois lots de comprimés.

Un contrôle biopharmaceutique (test de dissolution) a été réalisé. Il a révélé qu'il existe un intervalle de tailles de principe actif compris entre 428 et 855  $\mu\text{m}$  favorisant la dissolution

Un modèle mathématique de type exponentiel a été proposé afin de modéliser la cinétique de dissolution du paracétamol permettant ainsi de prédire le pourcentage dissous à tout moment.

**Mots clés :** modèle mathématique, contrôle biopharmaceutique, granulométrie du paracétamol, cinétique de dissolution

## Introduction

La dissolution est le procédé de dispersion moléculaire d'un corps solide dans un solvant de façon à former un mélange homogène appelé solution. [1]. Dans le corps humain l'absorption d'un principe actif exige qu'il soit en solution, c'est-à-dire dispersé à l'état moléculaire dans un solvant qui est généralement aqueux, afin de traverser les membranes biologiques. Cette mise en solution constitue l'étape de la « dissolution ». [2]. L'essai de dissolution est un facteur important dans le développement et le contrôle des formes pharmaceutiques, Il est destiné à déterminer la plus ou moins grande aptitude des formes galéniques à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les principes actifs qu'elles contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du principe actif dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents. L'étude de la dissolution est importante pour contrôler une formulation, mais aussi pour expliquer son comportement biopharmaceutique. Elle permet de valider les choix de formulation : la forme est-elle à libération immédiate, à libération modifiée ou contrôlée, gastro-résistante ? Le processus de la dissolution est régi par l'équation de Noyes-Whitney :

$$\frac{dC}{dt} = KS(C_s - C_t) \quad 1$$

Où :

$\frac{dC}{dt}$  : Vitesse de dissolution ;

$C_s$ : Concentration du principe actif dans la couche de solvant adjacente au principe actif non dissous (pratiquement égale à la concentration à saturation, c'est-à-dire la solubilité du principe actif dans le solvant) ;

$C_t$  : Concentration du principe actif au temps t dans le volume total du solvant ;

$K$  : Constante de dissolution/unité de surface ;

$S$  : Surface d'échange entre le principe actif non dissous et le solvant.

Cette équation exprime que, pour une constante de dissolution donnée, la vitesse de dissolution est fonction de plusieurs paramètres à savoir : La surface d'échange entre le principe actif non dissous et le solvant ( $S$ ) ; donc la taille des particules du PA. [2].

## A. Matériels et méthodes

### A.1. Matériaux

#### A.1.1. Formule qualitative et quantitative du comprimé

Les comprimés utilisés pour ce travail, formulés au niveau de la société **Saidal Algérie** se composent des matières regroupées dans le tableau suivant

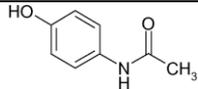
TABLEAU 1  
FORMULE QUALITATIVE ET QUANTITATIVE DU COMPRIMÉ DE PARACÉTAMOL

Matières	Quantité (%)	Rôle
Paracétamol	25	Principe actif
Avicel pH 102	Jusqu'à 90	Diluant
Stéarate de magnésium	0,25-5	Lubrifiant
Amidon pré-gélatinisé	5-20	Liant — Désintégrant

#### A.1.2. Caractéristiques du Principe Actif (Paracétamol)

Le Principe Actif utilisé pour cette étude est le paracétamol, aussi appelé Acétaminophène, dérivé de la phénacétine, est une poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche. Il est utilisé pour ses propriétés analgésiques et antipyrétiques. Le Tableau.2 regroupe les propriétés du paracétamol.

TABLEAU II  
PROPRIÉTÉS DU PARACÉTAMOL [3]

Nom chimique	(1-hydroxy 4-acétamidobenzène) ou N — (4 hydroxyphényl) acétamide
Formule chimique	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>
Masse molaire moyenne	151,2 g/mol
Structure chimique	
Masse volumique	1,26 g/cm <sup>3</sup>
Intervalle de fusion	168 °C à 172 °C
Solubilité	— Assez soluble dans l'eau ; — Facilement soluble dans l'alcool ; — Très peu soluble dans le chlorure de méthylène.

## A.2. Méthodes

### A.2.1. Séparation granulométrique

Pour la séparation granulométrique du principe actif afin d'obtenir trois populations de PA, un tamiseur vibreur **RETSCH VS 1000** a été utilisé. Ce dernier est constitué de plusieurs tamis emboîtés par maille décroissante avec un rapport d'ouverture entre chaque deux tamis superposés égale à  $\sqrt{2}$ .

### A.2.2. Fabrication des comprimés

La compression est effectuée par une machine à compri-mer alternative de marque FROGERAIS équipée d'un jeu de poinçons (supérieur et inférieur), d'une matrice comportant deux chambres de compression, figure 1 et d'un sabot distributeur assurant le remplissage des chambres de compression.



Fig1 Chambre de compression

### A.2.3. Matériel de contrôle

## 1. Dissolutest

Le test de dissolution est le contrôle bio pharmaceutique visant à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution. Il permet la détermination de la vitesse de dissolution des PA afin d'estimer sa libération dans le tractus digestif. Le test est réalisé dans un dissolutest, il se compose d'un récipient, en verre transparent inerte, figure.2 ; un moteur ; un agitateur constitué d'une tige servant d'axe moteur et d'une pale. Le récipient est partiellement immergé dans un bain thermostaté qui permet de maintenir à l'intérieur du récipient une température de  $37 \pm 0,5$  °C.

L'appareil est équipé d'un dispositif permettant de régler la vitesse de rotation de la tige et de la maintenir à une valeur spécifique. La tige et la pale qui constituent l'agitateur sont en acier inoxydable type 316. [4]. Le récipient est rempli de milieu de dissolution et le comprimé est introduit dans le réacteur au début de l'expérimentation. La dissolution est assurée par l'agitation de la palette. Le produit à étudier doit rester au fond du récipient à distance de la palette.

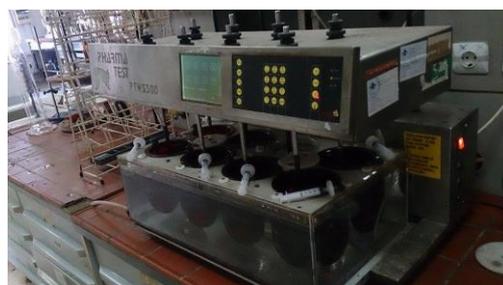


Fig2 Appareil à palettes tournantes Pharma Test PTMS300

## 2. Essai de dissolution

L'essai de dissolution de paracétamol est monographie, selon l'USP les conditions opératoires sont données comme suit :

- Milieu de dissolution : pH 5,8 tampons phosphate ;
- Vitesse de rotation : 50 tr/min ;
- Temps de dissolution : 30 min ;
- Conditions instrumentales : Utiliser la spectrophotométrie Mode : U.V : Longueur d'onde d'analyse ( $\lambda$ ) : absorbance maximale à environ 243 nm.

### Mode opératoire du test de dissolution

Un volume de 900 ml de milieu de dissolution pH 5,8 tampons phosphate est introduit dans chacun des six récipients utilisés, par la suite, le milieu de dissolution est chauffé pendant 30 min environ ; le temps d'équilibrer et

homogénéiser la température à  $37 \pm 0,5$  °C, à ce moment un comprimé est placé dans chacun des récipients et l'appareil est mis en marche à une vitesse de 50 tr/min.

Des échantillons de 5 ml du milieu de dissolution sont prélevés avec des seringues, à intervalle de temps de 15 min et cela pendant 45min. Ces échantillons sont filtrés moyennant des filtres de  $0,45 \mu\text{m}$  afin d'arrêter le processus de dissolution au sein des seringues.

Les échantillons sont analysés par spectrophotométrie U.V, le pourcentage de dissolution du principe actif est calculé par l'équation suivante

$$\%D = \frac{Do_{écha}}{Do_{étal}} \cdot \frac{C_{étal}}{C_{écha}} \cdot 100 \quad 2$$

Avec :

$Do_{écha}$  : Absorbance à l'instant t ;

$Do_{étal}$  : Absorbance de la solution étalon ;

$C_{écha}$  : Concentration théorique en principe actif (75/900 = 0,083 mg/ml) ;

$C_{étal}$  : Concentration réelle en principe actif dans l'étalon (0,083mg/ml).

Les contrôles sont répétés 3 fois, et cela pour chaque lot de comprimés issu de chaque granulométrie de PA.

### C. Résultats

#### C.1. Distribution granulométrique du paracétamol

Les résultats de l'analyse granulométrique du paracétamol sont regroupés dans le Tableau 3 .

**TABLEAU III**  
ANALYSE GRANULOMÉTRIQUE DE LA POUDRE DE PRINCIPE ACTIF

Ouvertures des tamis ( $\mu\text{m}$ )	Diamètre moyen $d_i$ ( $\mu\text{m}$ )	Masse à vide (g)	Masse retenue (g)
1000	1207	522,5	38
710	855	505,6	5,8
500	605	466,6	11,9
355	428	482	17,8
250	303	464,1	6,5
180	215	453,7	5,5
125	153	428	5,2
90	108	448,4	5,9
Récepteur	45	428,2	3,2
			99,8

La distribution granulométrique du paracétamol est donnée sur la figure.3

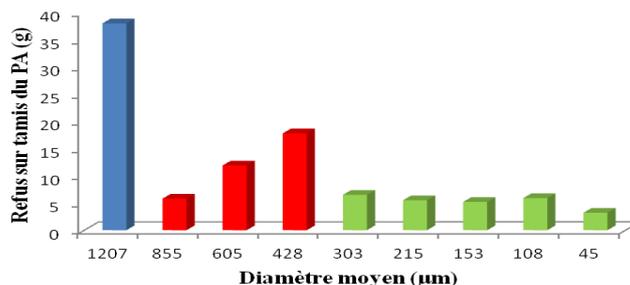


Fig3 Distribution granulométrique du paracétamol

Cette étude nous a permis de distinguer trois distributions granulométriques du PA (paracétamol) :

**TABLEAU VI**  
POPULATIONS GRANULOMÉTRIQUES MAJORITAIRES DE PRINCIPE ACTIF

$P_1$	$d_i > 1207 \mu\text{m}$
$P_2$	$428 < d_i < 855 \mu\text{m}$
$P_3$	$d_i < 428 \mu\text{m}$

Les trois classes de populations ( $P_1$ ,  $P_2$  et  $P_3$ ) du PA sont mélangées avec les excipients. Trois mélanges ont été comprimés à l'aide d'une compresseuse alternative avec la même force de compression et un poinçon de diamètre de 1cm, trois lots de comprimés ( $L_1$ ,  $L_2$  et  $L_3$ ) sont obtenus.

#### C.2. Cinétique de dissolution

Les résultats du pourcentage de dissolution (moyenne sur six comprimés) du test de dissolution pour les trois lots de comprimés sont représentés dans le Tableau 5.

**TABLEAU V**  
RÉSULTATS DU TEST DE DISSOLUTION POUR LES TROIS LOTS DE COMPRIMÉS

Temps (min)	Quantité du PA dissoute (%)		
	$L_1$	$L_2$	$L_3$
15	89,061	90,739	83,481
30	91,863	99,509	90,368
45	92,29	101,785	91,691

Les profils de dissolution des trois lots sont représentés sur la Figure.5

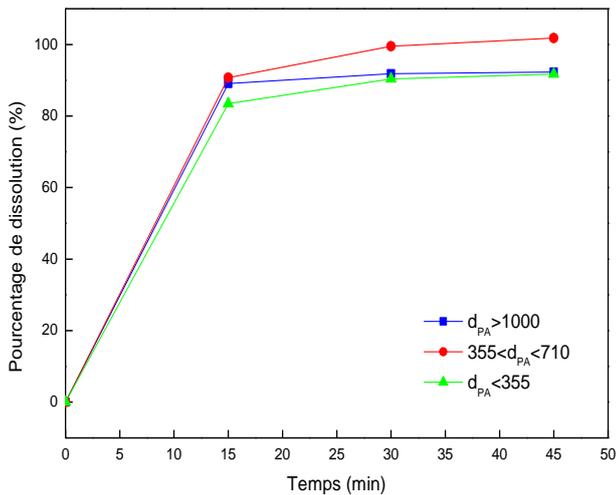


Fig. 5 Profils de dissolution du PA obtenus pour trois granulométries différentes de PA

D'après la figure précédente, le taux de dissolution pour les trois lots de comprimés est de 80 %, ce taux est atteint au bout de 15 minutes, ce qui montre que le test de dissolution est conforme.

Néanmoins, nous constatons que le profil de dissolution du PA varie en fonction de sa granulométrie ; cette dépendance est d'autant plus accentuée au-delà de 5 min de temps de dissolution.

À titre d'exemple, après 20 minutes de dissolution, le taux de dissolution pour les comprimés formulés avec la granulométrie de PA supérieure à 1000  $\mu\text{m}$  est de 90 % et il est de 84 % pour les comprimés formulés avec la granulométrie de PA inférieure à 355  $\mu\text{m}$ . Pour les comprimés issus de la granulométrie de PA comprise entre 355 et 710  $\mu\text{m}$ , le taux de dissolution est de 94 %.

Donc il existe une taille optimale du PA (paracétamol) favorisant la dissolution. Elle est comprise entre 355  $\mu\text{m}$  et 710  $\mu\text{m}$ .

### C.3. Modélisation mathématique de la cinétique de dissolution

La modélisation de la cinétique de dissolution pour le lot de comprimé qui a donné le meilleur taux de dissolution (granulométries de PA comprises entre 355 et 710  $\mu\text{m}$ ) est réalisée à partir du logiciel (Origin. Pro 9.1). Le critère du choix du modèle est le coefficient de corrélation  $R^2$  (figure 6).

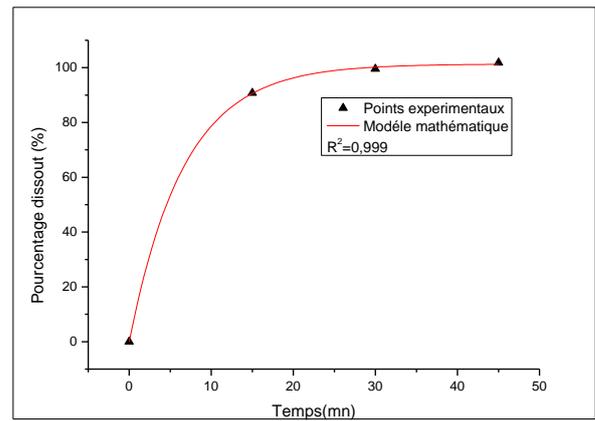


Fig.6 : Modélisation du profil de dissolution du PA obtenu pour la granulométrie de PA comprise entre 355 et 710  $\mu\text{m}$

Le modèle mathématique que nous proposons est donné par l'équation suivante :

$$Q = A * \exp\left(-\frac{t}{B}\right) + Q_{\infty} \quad 3$$

Avec :

A : quantité du PA dissout à  $t=0$  ;

$Q_{\infty}$  : quantité du PA dissout à  $t= \infty$

B : Paramètre de dissolution dépendant de la cinétique de dissolution et de la granulométrie du PA.

### CONCLUSIONS

La présente étude a consisté à proposer un modèle mathématique qui prédit la cinétique de dissolution du paracétamol. Pour se faire, un test de dissolution a été effectué sur trois lots de comprimés fabriqués à partir de trois différentes tailles de principe actif. Les résultats du test de dissolution ont révélé qu'il existe un intervalle de tailles optimales de principe actif pouvant optimiser la cinétique de dissolution. Cette taille étant comprise entre 355 et 710  $\mu\text{m}$  pour le paracétamol utilisé dans cette étude.

Un modèle mathématique de type exponentiel a été proposé afin de modéliser la cinétique de dissolution du paracétamol permettant ainsi de prédire le pourcentage dissout à tout moment.

### REFERENCES

- [1] P. WEHERLE. Pharmacie galénique. Formulation et technologie pharmaceutique. MALOINE, 2007
- [2] J-M. AIACHE, J-G. BESNER, P.BURI, P-P.LEBLANC, MLESNE et collaborateurs. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique 2ème édition.
- [3] PHARMACOPÉE EUROPÉENNE, tome 2, 6 ème édition, 2007.
- [4] Pharmacopée Européenne, tome 1, 6 ème édition, 2007