

## TECHNOLOGIE DE FABRICATION DES COMPRIMÉES D'ACIDE ASCORBIQUE. INFLUENCE DES MATERIAUX PRIMES

Monica Mateescu\*<sup>1</sup>, Ion Trandafir<sup>1</sup>, Manuela Petrescu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Université de Craiova, Faculté de Chimie, Département de Chimie  
Physique et Technologie, rue Cale Bucuresti 170 B, Craiova,*

*E-mail : [moniquette2001@yahoo.com](mailto:moniquette2001@yahoo.com)*

<sup>2</sup> *S.C. Pfizer Romania S.R.L., 179 Splaiul Independenței, sect. 5, București,*

**Abstract:** We studied two different formulas for the tablets, with the addition substance (PVP) for the A formula in the solid state, and for the second formula, B in an aqueous solution. These both formulas were granulated and tableted in order to obtain the ascorbic acid tablets. These tablets were used for the study of the dissolving process of the active principle, and the influence of the PVP on the rate of this process.

**Keywords :** *ascorbic acid, wet granulation, dissolution rate*

**Résumé:** Nous allons étudier deux formulations différentes, avec dans la formule A, le liant (PVP) sous forme de poudre, le liquide de mouillage étant l'eau, alors que la formule B, il est mis en solution aqueuse, et constitue ainsi le liquide de mouillage pour cette formule. Après granulation, les deux formules subissent une compression. Ces comprimés seront utilisés pour étudier la dissolution du principe actif et l'influence de la place du PVP dans la formulation sur la vitesse de libération du principe actif.

**Mots Clé :** *acide ascorbique, granulation humide, vitesse de dissolution*

## INTRODUCTION

Les comprimés, dans le milieu gastrique, doivent se désintégrer, et libère leur principe actif, qui lui-même se dissoudra dans ce même milieu, pour passer dans la circulation sanguine.

Il est donc intéressant de recréer artificiellement un milieu comparable afin d'étudier leur cinétique de dissolution.

Notre objectif est destiné à déterminer la vitesse de dissolution des principes actifs des formes orales telles que les comprimés et les capsules. Nous étudierons la dissolution de l'acide ascorbique contenu dans les comprimés obtenus par granulation humide. La granulation humide est une opération longue mais très couramment utilisée. La granulation humide a pour but de transformer une poudre, difficilement utilisable en l'état, en agglomérats solides de particules, appelés granulés ou grains. Cette opération permet la préparation de granulés destinés à la fabrication de comprimés.

## EXPERIMENTAL

Chaque prélèvement de 1,5 ml est ensuite introduit dans des tubes eppendorff pour subir une centrifugation. Les tubes sont centrifugés à 700 tr/min pendant 10 mn afin d'éliminer les grosses particules pouvant se trouver en suspension et risquant de fausser l'analyse spectrophotométrique. Le surnageant est récupéré (1 ml) puis au quart avec le milieu de dissolution.

Pour l'analyse spectrophotométrique à  $\lambda = 244$  nm, nous réalisons :

- un blanc constitué du milieu de dissolution seul
- un témoin : une solution d'une litre contenant le milieu de dissolution et tous les constituants d'un comprimé excepté l'acide ascorbique.

Après avoir fait le zéro avec deux blancs et vérifié que le témoin est bien à zéro (c'est-à-dire pas d'interférence du spectre de l'acide ascorbique à 244 nm avec les composants du comprimé), nous avons tous les échantillons les uns après les autres.

Pour les résultats, voir les tableaux et courbes ci-joints.

<u>Formula A:</u>	<u>Formula B:</u>
Acide ascorbique pulvérisé 25 %	Acide ascorbique pulvérisé 25 %
Phosphate dicalcique pulvérisée 65 %	Phosphate dicalcique pulvérisée 65 %
Amidon de maïs 5 %	Amidon de maïs 5 %
PVP 5 %	Solution aqueuse de PVP 5 %

Phase externe :

Talc 1%  
Stéarate de magnésium 2 %  
Amidon de maïs 5 %  
Avicel QSP 400 mg

Il est nécessaire de déterminer la droite d'étalonnage de l'acide ascorbique ; pour cela, nous réalisons une solution aqueuse d'acide ascorbique à 100 mg/l. Nous effectuons à partir de cette solution des dissolutions successives : 50 mg/l, 25 mg/l, 12,5 mg/l, 6,25 mg/l, 3,125 mg/l, 3 mg/l, 2 mg/l, 1 mg/l.

Après avoir déterminé le maximum d'absorbance de l'acide ascorbique par spectrophotométrie UV (balayage du spectre de 210 à 300 nm); nous trouvons le maximum d'absorbance à  $\lambda = 244$  nm (Figure 1). Nous mesurons donc l'absorbance des différentes dilutions au spectrophotomètre à  $\lambda = 244$  nm (Figure 2).

Nous obtenons les résultats suivants: notons que seules les valeurs de la DO comprises entre 0.1 et 1 sont prises en compte.

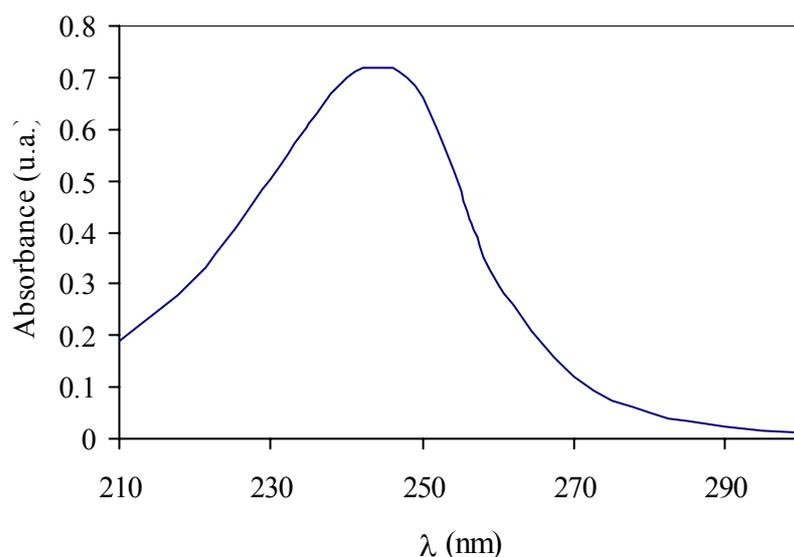


Figure 1. Spectre d'absorption de l'acide ascorbique à pH acide

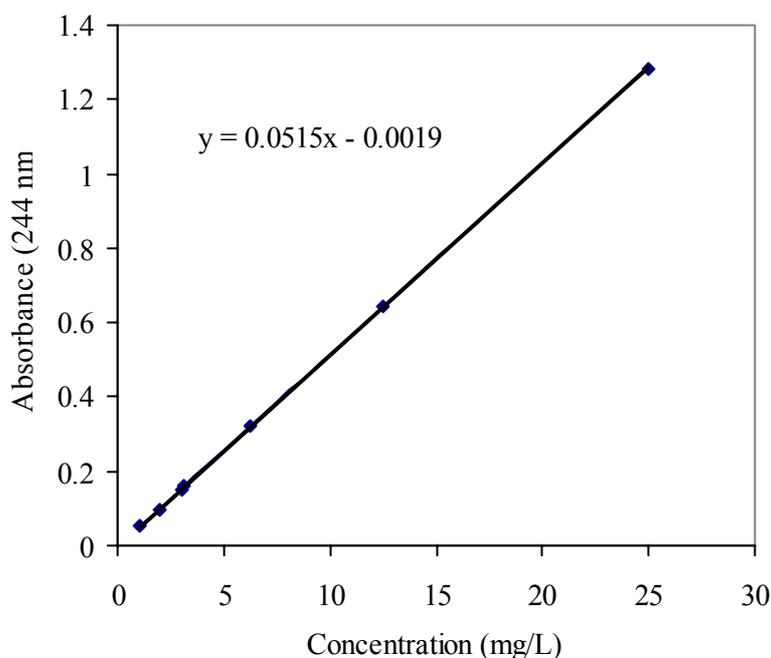


Figure 2. Droite d'étalonnage de l'acide ascorbique

Tableau 1. Dosage de l'acide ascorbique lors de la dissolution de 3 comprimés A, B et C (formulation A)

Temps (minutes)	DO A	Concentration A, mg/l	DO B	Concentration B, mg/l	DO B	Concentration C, mg/l
2	0,105	7,8960	0,381	28,6512	0,384	28,8768
4	0,153	11,5056	0,427	32,1104	0,398	29,9296
6	0,191	14,3632	0,487	36,6224	0,451	33,9152
8	0,212	15,9424	0,546	41,0592	0,499	37,5248
10	0,230	17,2960	0,556	41,8112	0,522	39,2544
12	0,238	17,8976	0,590	44,3680	0,531	39,9312
14	0,246	18,4992	0,591	44,4432	0,553	41,5856
16	0,252	18,9504	0,600	45,1200	0,569	42,7888
18	0,257	19,3264	0,620	46,6240	0,571	42,9392
20	0,261	19,6272	0,641	48,2032	0,575	43,2400
30	0,265	19,9280	0,634	47,6768	0,589	44,2928
40	0,269	20,2288	0,658	49,4816	0,612	46,0224
50	0,269	20,2288	0,659	49,5568	0,606	45,5712
60	0,270	20,3040	0,664	49,9328	0,611	45,9472

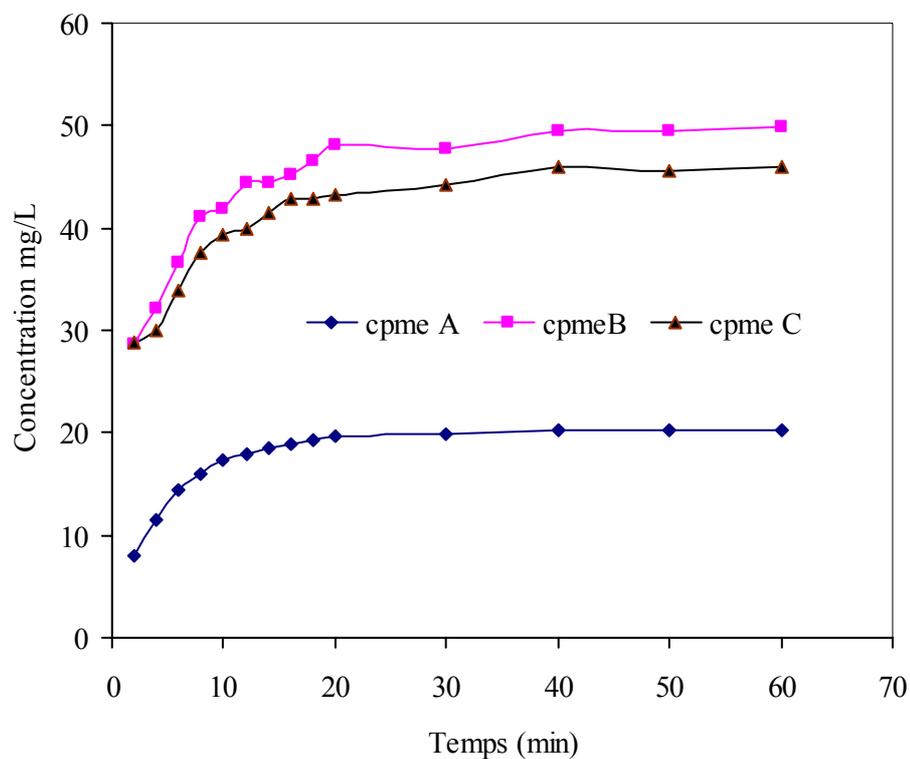


Figure 3. Cinétique de dissolution de la formulation A

Tableau 2. Dosage de l'acide ascorbique lors de la dissolution de 3 comprimés A, B et C (formulation B)

Temps (minutes)	DO A	Concentration A, mg/l	DO B	Concentration B, mg/l	DO B	Concentration C, mg/l
2	0,474	36,96	0,591	46,05	0,467	36,40
4	0,668	52,04	0,675	52,56	0,720	56,08
6	0,680	52,96	0,693	54,00	0,770	59,96
8	0,690	53,72	0,684	53,28	0,774	60,40
10	0,688	53,60	0,685	53,36	0,773	60,16
12	0,687	53,52	0,682	53,12	0,762	59,32
14	0,696	54,20	0,695	54,12	0,771	60,00
16	0,692	53,88	0,686	53,44	0,720	56,04
18	0,696	54,20	0,692	53,88	0,761	59,25
20	0,700	54,52	0,697	54,28	0,772	60,12
30	0,701	54,60	0,700	54,52	0,768	59,80
40	0,695	54,12	0,718	55,92	0,755	58,80
50	0,690	53,72	0,699	54,44	0,763	59,40
60	0,689	53,68	0,668	52,04	0,717	55,84

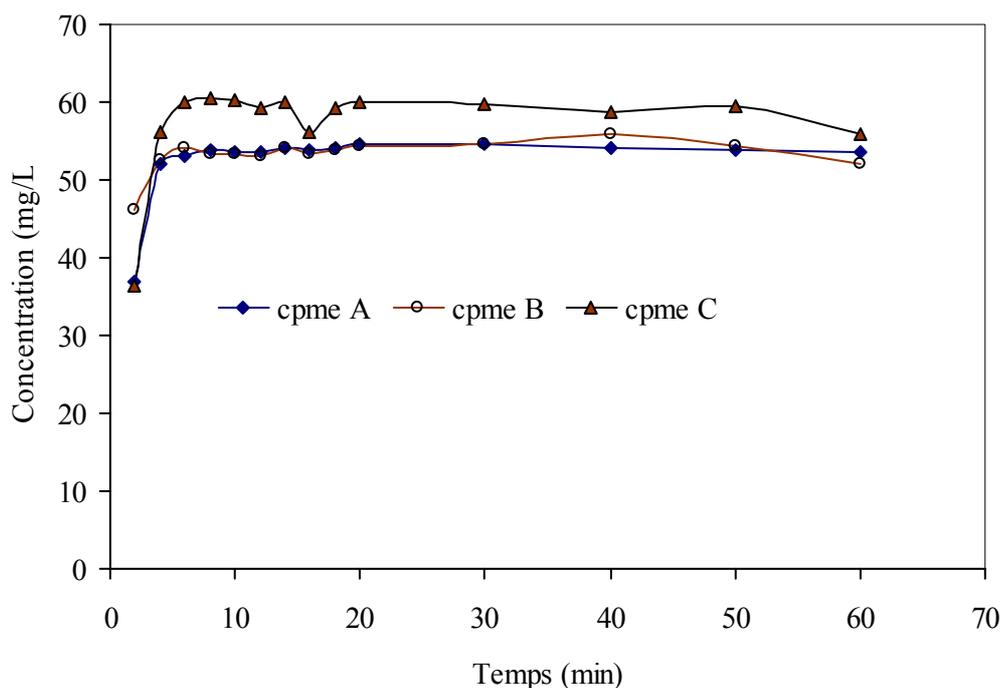


Figure 4. Cinétique de dissolution de la formulation B

## CONCLUSIONS

a) Description de la cinétique de dissolution des 3 comprimés de formulation A :  
 - la cinétique du comprimé A est aberrante, en effet, la concentration maximale en acide ascorbique atteinte est de 20 mg par litre. Les causes peuvent être une mauvaise

répartition du principe actif dans le mélange par demélange, ou une erreur de manipulation.

Les cinétiques des comprimés B et C sont comparables avec des concentrations maximales atteintes respectives de 50 et 45 mg par litres.

Les maximums atteints le sont au bout de 20 minutes.

b) Description de la cinétique de dissolution des 3 comprimés de formulation B :

- les trois cinétiques sont quasiment superposables, avec des concentrations maximales comprises entre 52 et 60 mg par litre.

Les maximums atteints le sont au bout de 8 minutes.

La formulation B permettrait donc une vitesse de dissolution de l'acide ascorbique plus rapide. Il apparaîtrait donc que le fait de modifier la manière d'intégrer le PVP à ces formulations, soit directement sous forme de poudre soit sous forme de solution, influence la vitesse de dissolution du principe actif.

On choisira la formulation A si l'on veut une forme à "libération progressive" (sur 20 minutes), et plutôt la formulation B pour une forme "flash" (sur moins de 10 minutes).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Leucuța, S., *Farmacocinetica în terapia medicamentoasă*, Editura Medicală, București, **1989**, p. 45-49.
2. Stroescu, V., *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, Ediția a IV a, Editura Medicală, București, **1995**, p.123-126.
3. Zotta, V., *Chimie farmaceutică*, București, **1985**, p. 234-237.
4. Dumitrescu, A.M., *Curs de tehnică farmaceutică*, vol. I, Editura Tehnoplast Company S.R.L., Editura Medicală, București, **1995**, p. 192-193.
5. \*\*\* *Reguli de bună practică farmaceutică* stabilite de Federația Internațională Farmaceutică (FIP), **1992**, p. 23-25.
6. \*\*\* *Farmacopeea română*, Ediția a X a, Editura Medicală, București, **1989**, p.56-59.
7. Collet, D., Aulton, M. *Pharmaceutical Practice*, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, **1990**, p. 167-171.