



HAL
open science

Les comprimés effervescents

Andre Frogerais

► **To cite this version:**

| Andre Frogerais. Les comprimés effervescents. 2017. hal-01634235v1

HAL Id: hal-01634235

<https://hal.science/hal-01634235v1>

Preprint submitted on 13 Nov 2017 (v1), last revised 14 Mar 2020 (v3)

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.

Les comprimés effervescents



Catalogue GOY (1906)

André FROGERAIS

andrefro47@yahoo.fr

mercredi 28 décembre 2016

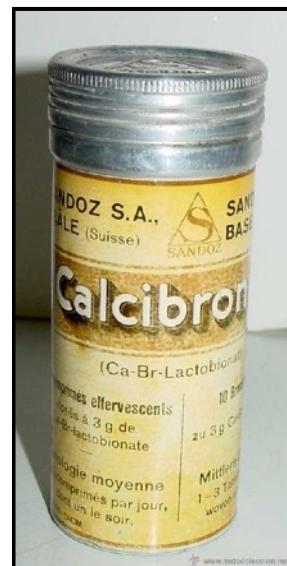
Les comprimés effervescents:

1- Les origines

2- Le mode de fabrication

3- Le conditionnement

Bibliographie



1- Les origines :

La potion de Rivière, fabriquée au XVII^e siècle est considérée comme le premier médicament effervescent. Elle était constituée de deux solutions l'une alcaline et l'autre acide, que l'on faisait boire au patient l'une après l'autre elles produisaient en se mélangeant dans l'estomac un dégagement de gaz carbonique, elle servait à lutter contre les nausées. Des le début du XIX^e siècle des médicaments sont préparés sous forme de poudre effervescente. En 1820, John Ayton en Grande Bretagne dépose un brevet pour un remède secret, un sel purgatif baptisé Poudre de Sediltz du nom d'une station thermale de Bohême. il se compose de deux poudres : un mélange de sulfate de magnésie, bicarbonate de soude et d'acide tartrique qui dans l'eau entrent en effervescence (1).

Les poudres et granulés effervescents vont se multiplier. En 1864, Charles Le Perdriel commercialise les « sels granulés effervescents de lithine ». Au Codex de 1866 sont inscrites 3 formules de poudre « gazogène », (Pulvis effervescens) dont la poudre de Selditz (2). Elles sont conditionnées en vrac ou en paquets. Au début du XX^e siècle sont commercialisés les célèbres Lithinés du Docteur Gustin (3). l'Uraseptine Rogier, l'Uridonal, la Pipérazine Midy . Ces granulés solubles dans l'eau en faisant des bulles sont très appréciés. Les comprimés effervescents en constituent une présentation unitaire.

Le 6 juillet 1883, Hugo Michaelis à Berlin (Royaume de Prusse) obtient le brevet n° 25 789 : *Manufacture of effervescent sugar*. Il s'agit d'un comprimé effervescent formé de trois couches : d'acide tartrique ou citrique, de sucre additionné de principes actifs et de bicarbonate de sodium. Les excipients en solution dans l'eau qui provoquent l'effervescence sont isolés par une couche de sucre ce qui facilite la fabrication et la conservation. Le brevet est également déposé en Grande Bretagne (n° 2 989 le 15 juin 1883) et aux Etats-Unis (n° 342 624 le 25 mai 1886).

Edouard Fedit, pharmacien installé 23 avenue Victoria à Paris est présenté par plusieurs auteurs comme le premier spécialiste du comprimé en France et le précurseur des comprimés effervescents qu'il appelle comprimés gazeux. Il met au point en 1891 les premiers comprimés effervescents à base de sels de Vichy destinés à être dissous pour reconstituer de l'eau minérale (marque N° 36674, 36675, 36677 et 36 749, juillet 1891). Il dépose la marque *comprimés de Vichy* ce qui lui vaudra l'année suivante, d'être attaqué pour cause de concurrence déloyale par la Compagnie Fermière de Vichy ; condamné, il devra s'acquitter d'une amende de 2.000F en dommages et intérêts.

Fedit fabrique une machine à comprimer alternative à deux poinçons de sa conception adaptée à la *compression des sels minéraux (ceux de Vichy en particulier) après leurs sursaturations par les eaux puisées à leurs sources et leur évaporation dans le vide* (brevet N° 205 679 du 14 mai 1890). Il produit également des comprimés effervescents d'antipyrine qu'il expose à l'Exposition internationale de Chicago de 1893, la World Columbia Exhibition (4).

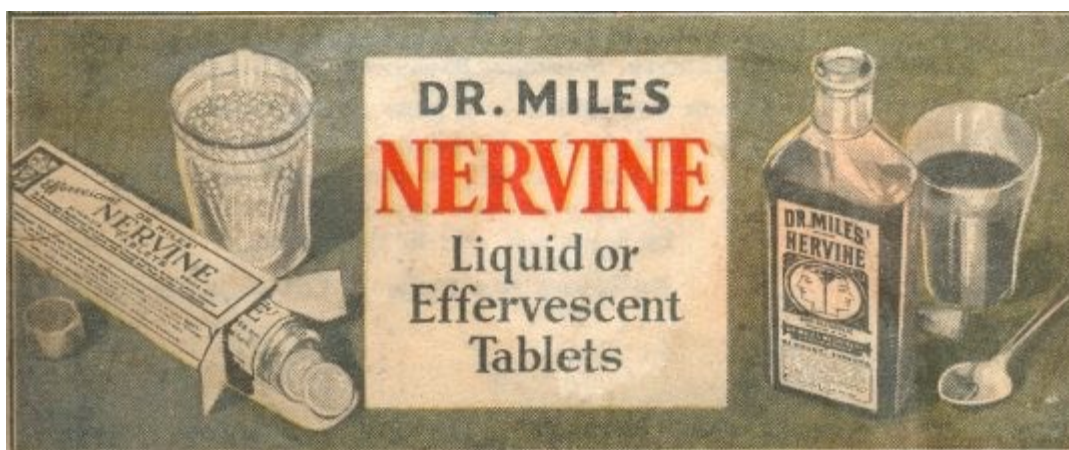


Aux Etats-Unis en 1895, Virgil Coblentz décrit les comprimés effervescents, il leur consacre 5 lignes. Il recommande de granuler séparément les granulés acide et basique. F.Utz publie en Allemagne en 1901 la formule des comprimés effervescents de citrate de lithium et de citrate de magnésium.

En 1905, le laboratoire Ferré à Paris fabrique des comprimés de saccharine, le Sucre Edulcor, c'est du saccharinate de sodium effervescent.

Le catalogue de 1907 de Parke Davis à Détroit comporte des tablettes comprimées de Citrate effervescent de Lithine (lithium). La même année en France, les laboratoires Robin fabriquent des comprimée effervescents de glycerophosphate de calcium. Les comprimés effervescents vont être popularisés par des spécialités qui vont connaître un grand succès.

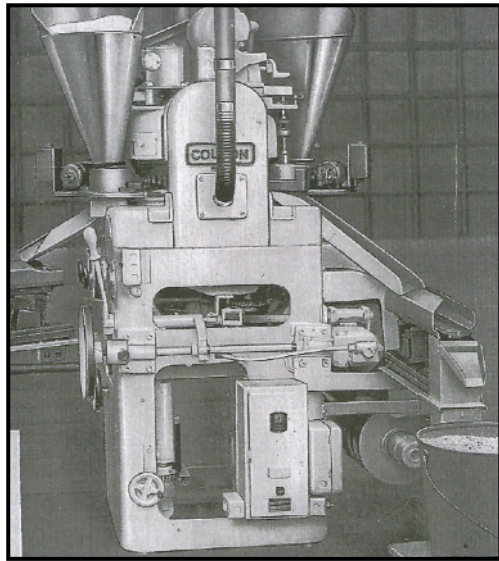
En 1925 les laboratoires Miles aux Etats-Unis fabriquent un soluté de bromure de potassium la Nervine, afin d'en faciliter la prise ils le fabriquent sous forme de comprimé effervescent. Ils utilisent comme excipient un mélange d'acide citrique et de bicarbonate de sodium, ce qui selon leur publicité permet de lutter contre l'acidose. La mise au point est réalisée par le directeur de la recherche Joseph Maurice Treneer.



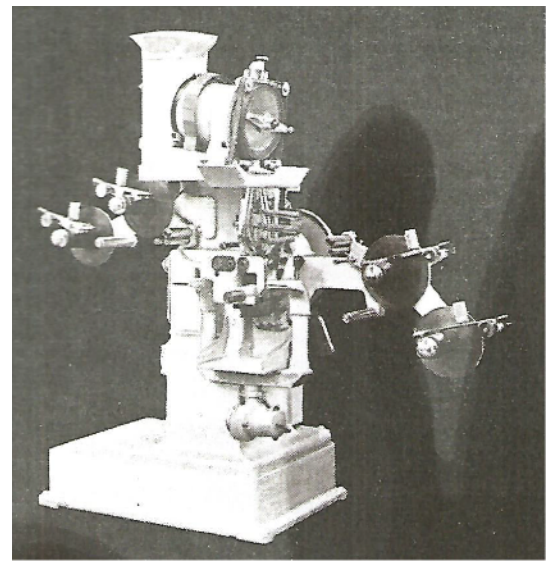
Le directeur du laboratoire Andrew Beardsly observe que des médecins prescrivent l'Aspirine en solution dans du soda pour en faciliter l'absorption, ce qui le conduit à mettre au point en 1931 une Aspirine effervescente : l'Alka Seltzer, le succès est international (5).



Ils utilisent des machines à comprimer Colton , les comprimés sont conditionnés en tubes puis à partir des années cinquante sous forme de strips à l'aide de machines Ivers Lee.

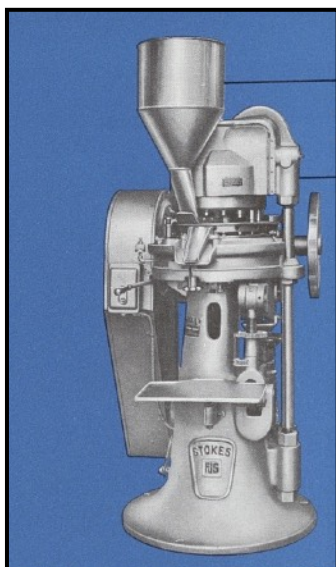


Presse Colton 249 (1962)

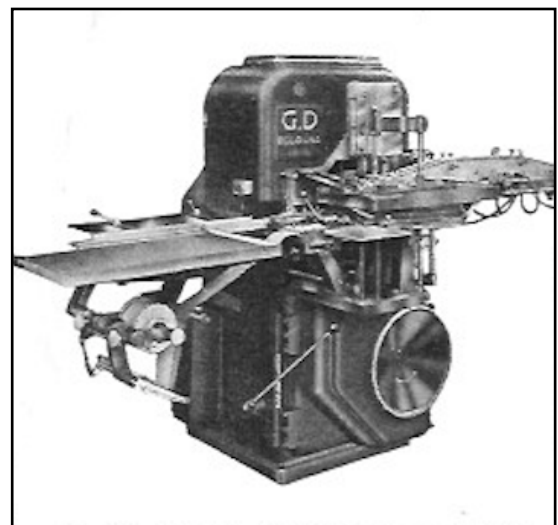


Machine à strips Ivers Lee (1953)

A partir de 1928 les laboratoires Sandoz commercialisent un sirop et des comprimés de gluconate de calcium : le Calcium Sandoz. Il est fabriqué à partir de 1931 sous forme de comprimés effervescents de diamètre 33 mm avec des machines à comprimer américaines Stockes type D S 3 avec 15 stations conçues à leur intention. Ils commercialisent en 1934 les comprimés de Calcibronat effervescents. Afin que la dissolution soit rapide, il faut appliquer une faible force de compression, les comprimés sont fragiles aussi sont ils enveloppés unitairement dans une feuille d'aluminium par une enveloppeuse italienne GD (Bologne). Les poinçons sont revêtus d'une pastille de vulkolan, la surface du comprimé est granuleuse ce qui est facilité la pénétration de l'eau pour accélérer la dissolution.



Presse rotative Stockes type D



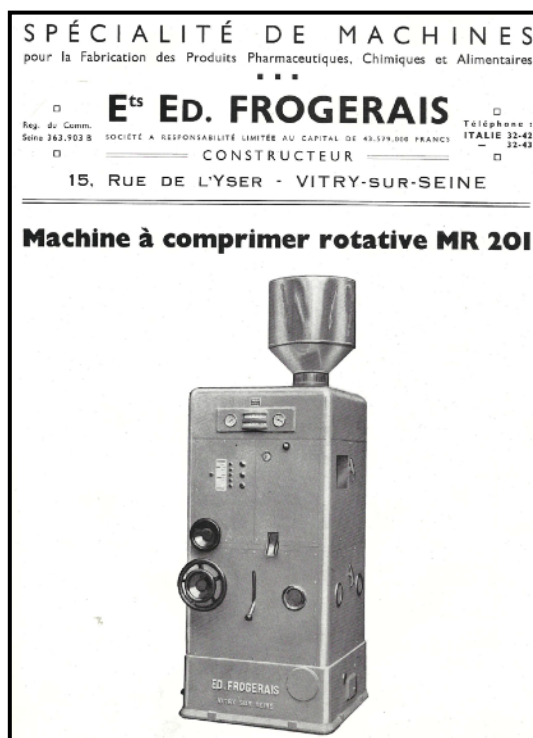
En France, Camille Bru en 1935 fonde l'Union de Pharmacologie des Sciences Appliquées (UPSA) à Agen et commercialise un médicament contre les troubles gastriques sous forme de comprimés effervescents : le Normogastril. A l'origine le produit est façonné, il est produit à partir de 1951 à Agen, la formule est très difficile à comprimer, il faut exercer une très forte pression pour agglomérer le granulé (6).

Le produit est d'abord fabriqué avec des machines à comprimer alternatives, l'augmentation des ventes conduit le Docteur Bru à contacter le constructeur français Edmond Frogerais afin d'acquérir des machines rotatives.

A cette époque l'entreprise fabrique le modèle MR 201, des essais réalisés avec la machine standard sont négatifs, les comprimés obtenus sont trop friables. Afin de résoudre le problème Edmond Frogerais prend une décision iconoclaste, fabriquer une machine sans compensateur de pression. Camille Bru en commande deux.

Les machines sont mises en route à Agen par le technicien Lucien Debesse, il raconte : « après un long voyage en train je suis arrivé à Agen, l'atelier de compression était un cimetière de machines à comprimer alternatives, il y avait toutes les marques : Courtoy, Cogez, elles étaient hors d'état par suite d'excès de compression. Je n'étais pas très enthousiaste à utiliser une machine rotative sans compensateur, mon patron m'avait dit : ça passe ou ça casse. Et bien cela a passé, il faut dire que la MR 201 était une machine incroyablement robuste, à mon avis elle était bien supérieure aux machines anglaises ou allemandes. Nous avons réussi à produire 15 000 comprimés à l'heure par machine, par contre les machines faisaient un tel bruit que tous les riverains étaient au courant lorsqu'une production était en cours. Le docteur Camille Bru m'a proposé de rentrer avec lui en voiture à Paris, il possédait une voiture de sport dont j'ai oublié la marque, nous avons roulé à tombeau ouvert. Je possédais à l'époque une 4CV Renault qui ne dépassait pas 60 km à l'heure, au début j'étais terrorisé mais nous avons fini par rejoindre Paris sans problème. Nous sommes certainement le seuls constructeur à avoir été capables de produire une machine rotative qui fonctionnait sans compensateur». (Après avoir mis des centaines de machines à comprimer en route à travers le monde Lucien Debesse a pris sa retraite en 1980, il est décédé à l'âge de 94 ans en 2010).

En 1960, Jean Bru commercialise l'Aspirine vitamine C, le laboratoire UPSA devient le spécialiste des comprimés effervescents.

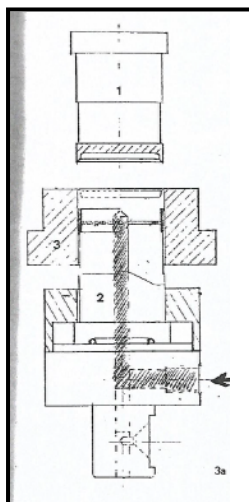


2- La fabrication du granulé est traditionnel, il a été décrit ainsi que la formulation par de nombreux auteurs. Il est possible de faire une compression directe ou une pré compression mais c'est la voie humide qui est la plus souvent utilisée car la moins onéreuse. Les anglo saxons privilégient l'usage de l'acide tartrique, les européens l'acide citrique (7, 8, 9, 10) La fabrication doit répondre à plusieurs exigences :

- Compte tenu que le poids moyen des comprimés est de l'ordre de 2 g, la taille des lots est importante, la production nécessite des mélangeurs de grand volume
- L'addition d'un liant liquide amorce le début de la réaction d'effervescence qu'il va falloir contrôler et bloquer très rapidement
- Les phénomènes de collage sur les poinçons et de grippage dans les matrices sont importants liés à l'absence de lubrifiants solubles efficaces ce qui va conduire les fabricants à imaginer des solutions techniques au niveau du matériel
- Pour permettre la production et une bonne conservation des comprimés, l'humidité des locaux doit être sévèrement contrôlée
- Le temps de dissolution doit être court ce qui est parfois incompatible avec la dureté du comprimé indispensable pour assurer son conditionnement sans l'abimer.

Le matériel de granulation est classique, on utilise soit des mélangeurs-granulateurs soit plus rarement des séchoirs à lit d'air fluidisé. Le principal problème lors de la compression est lié à l'absence de lubrifiant soluble efficace : le benzoate de sodium est soluble mais très amère ce qui en limite l'utilisation, pour résoudre ce problème, il existe différentes solutions.

- Un traitement de la surface des poinçons pour réduire l'adhérence. Le laboratoire Squibb aux Etats-Unis (brevet n° 2 262 155 du 11 novembre 1941) propose de les recouvrir d'un mélange d'amidon et de mercure ou d'argent et d'utiliser des matrices en acier inoxydable. C'est le revêtement par du chrome ou l'usage d'une pastille de téflon ou de vulkolan qui va s'imposer.
- Utiliser des outillages qui permettent de déposer un film de lubrifiant liquide comme l'huile de paraffine ou du silicone sur les parois de la matrice grâce au mouvement du poinçon inférieur. Ce principe est d'abord appliqué aux machines alternative par les laboratoires Glaxo en 1944 (brevet GB n° 605 336) puis aux machines rotatives en 1964 par Stockes (Brevet n° 3 158 111).

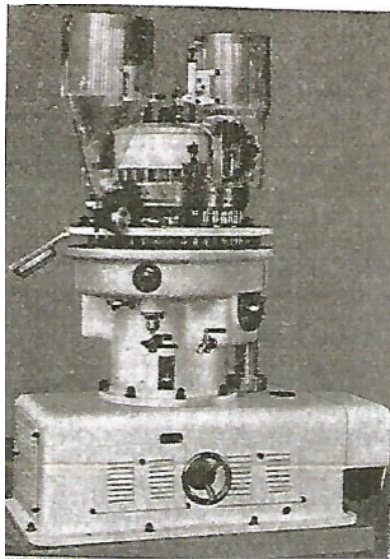


Outillage auto lubrifié pour alternative - Poinçon inférieur de machine rotative avec feutre et pastille téflon

Le lubrifiant : huile de paraffine, vaseline ou PEG arrive au feutre du poinçon inférieur soit par capillarité soit par une pulvérisation intermittente. Dow Chemical (Brevet n° US 4047 866 du 13 septembre 1977) équipe la machine à comprimer d'une jauge de contrainte située sur la rampe d'éjection qui commande la lubrification de la matrice.

Alternativement les galénistes vont imaginer des solutions pour déposer un film de lubrifiant en poudre à base de talc sur la paroi des matrices. En 1962, à San Francisco, la Leslie Salt Company dépose le brevet n° US 3 042 531 concernant un procédé de fabrication utilisant une machine à comprimer à deux postes, il réalise au premier poste un comprimé de talc et fabrique le médicament au second poste. La compression et l'éjection du talc laisse un film sur les parois de la matrice.

Ce principe est utilisé par les laboratoires Gebro à Vienne qui fabriquent des comprimés effervescents de Vitamine C. ils utilisent une machine à comprimer double fabriquée à Worms (D) par la société Horn.



Presse Horn



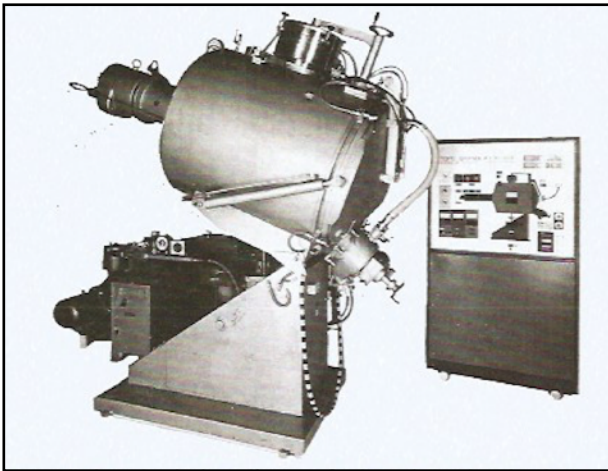
Appareil de pulvérisation PKB

- Les laboratoires Smith Kline & French dépose le 24 novembre 1964 le brevet n° 3 158 111 concernant une machine à comprimer rotative équipée d'un distributeur de lubrifiant en poudre dans la matrice avant le remplissage de poudre.
- Le 12 Aout 1969 C.Bebastiani, un ingénieur italien obtient le brevet n° 3 461 195 , il équipe une machine à comprimer alternative d'un réservoir de lubrifiant en poudre situé en liaison avec le sabot de la machine , le lubrifiant est déposé une première fois sur la face du poinçon inférieur avant le remplissage et une seconde fois après l'arasage avant la descente du poinçon supérieur.
- John Staniforth de l'Université de Both (UK) équipe une machine rotative un dispositif de lubrification de la matrice par un lubrifiant en poudre (brevet n° US 5017 122 du 2& mai 1991).

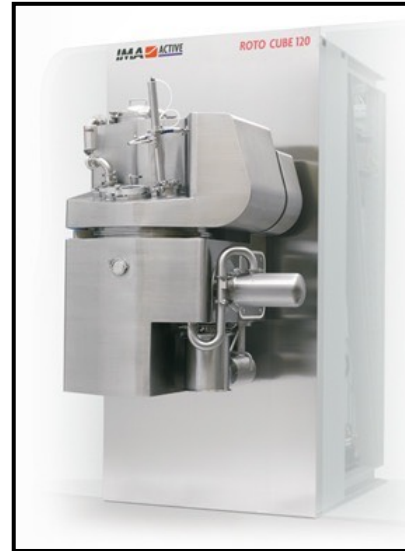
La société suisse Copenor k-tran de Niederlenz met au point un dispositif baptisé PKB qui distribue dans les matrices et sur la face des poinçons un film de poudre composé de talc et de stéarate de magnésium par pulvérisation. Cet appareil se monte en amont du poste du distributeur de poudre, il s'adapte sur la plus part des machines à comprimer.

Ces dispositifs de lubrification n'ont pas été spécifiquement conçus pour la fabrication des comprimés effervescents, ils sont initialement étudiés pour diminuer la quantité de lubrifiant dans les formules, l'excès est une cause de clivage et peut retarder la libération des principes actifs.

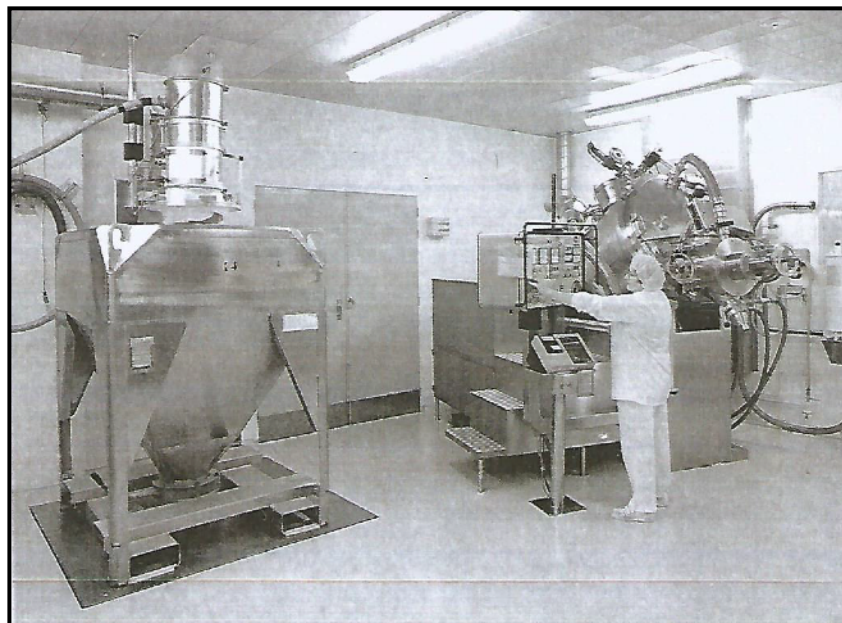
La granulation humide est réalisée en utilisant une faible quantité d'eau, elle provoque un début de réaction effervescente qui suffit pour agglomérer la poudre ce qui permet d'utiliser des mélangeurs granulés sécheurs. Ces appareils sont bien adaptés à la fabrication des comprimés effervescentes, le séchage est assuré par une cuve à double paroi, qui travaille sous vide. Afin d'obtenir un séchage homogène la cuve est animé d'un mouvement de bascule. Les premiers constructeurs sont Patterson Kelly aux Etats-Unis, Gergely en Autriche (il fabrique le Topogranulateur dont la licence est cédée à Collette en Belgique (11), Morritz en France. Le leader est aujourd'hui IMA à Bologne (Italie) qui fabrique le Rotogranulateur mis au point par Aldo Zanchetta (brevet n° EP 0385 956 du 28 février 1990). La capacité maximum est de 2 tonnes.



Topogranulateur (10)



Rotogranulateur IMA

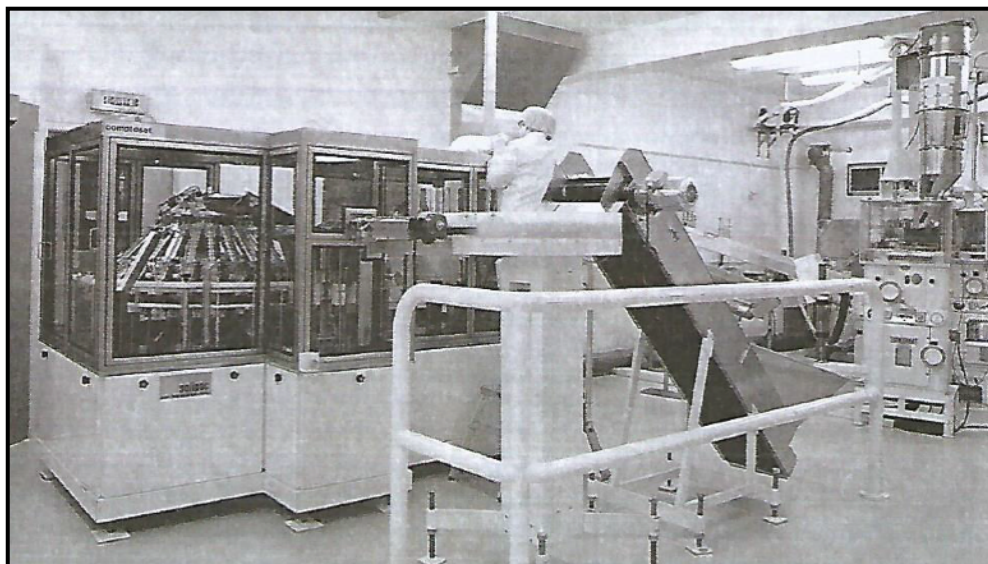


Atelier de fabrication du Tagamet, Laboratoires SKF (Pessac 1985) équipé d'un Totogranulateur

3- Le conditionnement

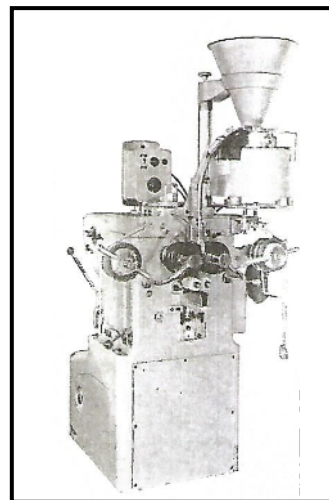
Les premiers comprimés effervescents comme le Normogastryl sont conditionnés en vrac dans des flacons en verre ou empilés dans des tubes métalliques puis plastiques, une pastille de déshydratant (gel de silice) est inclus dans le bouchon.

Le constructeur français Henri Wierzbinski après la Seconde Guerre Mondiale est le leader des constructeurs de compteuses en tubes empilés (13).



Atelier de conditionnement du Tagamet, Laboratoires SKF (Pessac1985) équipé de deux comprimeuses Kilian RTS et d'une compteuse Solipac -Henri Wierzbinski (12)

A partir des années soixante, le conditionnement unitaire en strips se développe, les premières machines sont fabriquées aux Etats-Unis par Ivers Lee puis en Allemagne par Hassia et Wolkogon , le leader est aujourd'hui Seebler du groupe Romano (Karlsruhe-D)



Machine Hassia type D.R



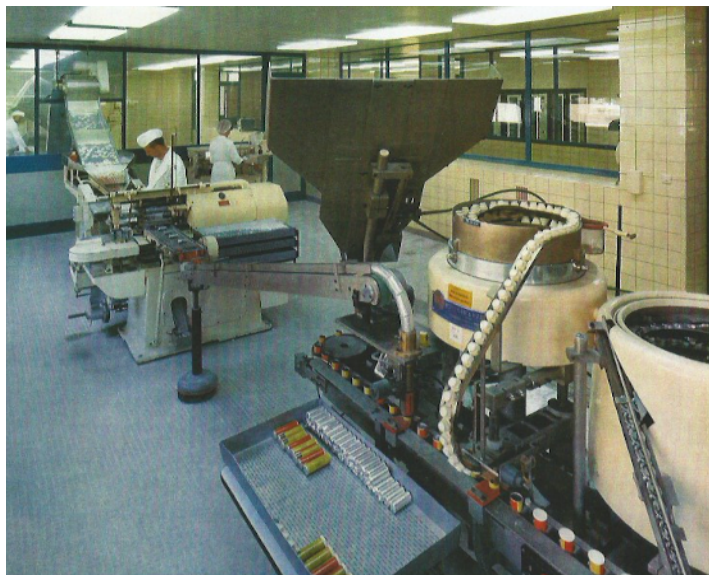
Atelier de fabrication et de conditionnement des comprimés de Calcium Corbière (1965)

Etablissements Février Decoisy Champion (Paris)

Laboratoires Merck (D)



Presse Fette Perfecta IV



Ligne de conditionnement Servac constituée d'une machine à faire les rouleaux de comprimés et d'une entubeuse-boucheuse

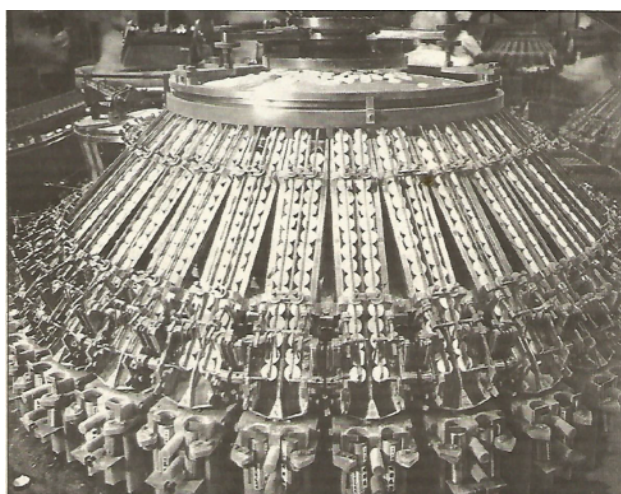


Presse IMA PREXIMA 300 (2015)



Bibliographie :

1. Louis Dulieu, Lazare Rivière, *Revue d'histoire de la pharmacie*, 1966, Volume 54, Numéro 190, 205-211
2. M.Planche, Nouvelle poudre de Sedlitz Composée, *Journal de Pharmacie*, Aout 1826, 572
3. Cécile Raynal Un exemple d'eau minérale artificielle à reconstituer chez soi : les fameux « Lithinés du Dr Gustin ». *Revue d'histoire de la pharmacie*, 94^e année, n° 356, 2007. pp. 505-518
4. André Frogerais, Introduction des comprimés pharmaceutiques en France, disponible sur Internet
5. History of Miles Laboratories, disponible sur Internet
6. Le Normogastryl figure dans le dictionnaire Vidal à partir de 1935, il est fabriqué par le laboratoire de la Pelviformine, 14 rue des Minimes à Paris, le pharmacien est J.Olive, dans l'édition de 1948 figure le nom d'UPSA dont le siège est 1 bis rue Laulanie à Agen et le dépôt parisien rue des Minimes, le pharmacien responsable est P.Saint Germain.
7. JM Barnerias, Les comprimés effervescents, *Bull.Soc.Pharm.Marseilles*, 17,1968, 225
8. JM Aiache, Les comprimés effervescents, *Pharm.Acta Helv.* 49, n° 5/6, 1974, 169-177
9. JP Faguet, F.Puisieux, D .Duchêne, les comprimés effervescents : formulation, fabrication, contrôle, *Labo-Pharma-Problèmes et Techniques*, n°269, Octobre 1977, 747-758
10. C.Boymond, Les comprimés effervescents, *Labo-Pharma-Problèmes et Techniques*, n°271, Décembre 1977, 987-995
11. D.Hoack, I.Gergely, C.Metz, The Topo Granulator Technology used in the manufacture of effervescent tablets, *Techno Pharma*, n° 3, 2012, 186-191
12. Frank Coustou, Laboratoire SKF, *Pharmacien de l'officine à la grande industrie, origine et évolution de l'Industrie Pharmaceutique*, *Les Cahiers de la Mémoire*, 1991, 49-51
13. André Frogerais, Henri Wierzbinski : le pionnier français des machines de conditionnement, disponible sur Internet



Conditionnement des comprimés effervescents en tubes

Disponible sur SLIDESHARE :

Les Etablissements Edmond Frogerais

Les premières machines pour la production des produits pharmaceutiques en France

Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XX siècle

William Brockedon , Biographie

La fabrication industrielle des pilules

Pierre Broch (1909-1985) et la pénicilline

Henri Wierzbinski : le pionnier français des machines de conditionnement

Histoire de la fabrication des saccharures granulés

L'Aspirine en France : un affrontement franco-allemand

Les façonniers pharmaceutiques : la première génération (1920-1970)

A.Savy Jeanjean , constructeurs de machines pour les industries alimentaires, pharmaceutiques et chimiques

Les comprimés enrobés à sec / Dry Coating

Les comprimés multi-couches / Three layer tables

Les comprimés effervescents

Les comprimés disparus : les triturés et les comprimés hypodermiques

La fabrication industrielle des comprimés en France : 1° partie, des origines à 1945

La fabrication industrielle des cachets pharmaceutiques

Histoire de la dragéification et du pelliculage pharmaceutique

La confiserie pharmaceutique

Un siècle de machines à fabriquer les comprimés (1843-1950) ; Fascicule n° 1 , dispositifs manuels et machines semi automatiques

Un siècle de machines à fabriquer les comprimés (1843-1950) ; Fascicule 2, machines à comprimer alternative

La fabrication industrielle des capsules molles

La fabrication industrielle des gélules

Les origines de la fabrication des antibiotiques en France

La fabrication industrielle des pastilles ou tablettes pharmaceutiques

La fabrication industrielle des pommades

La fabrication industrielle des suppositoires