

ANALYSE DE CAPABILITÉ DE POUDRES POUR UNE PRODUCTION DE GÉLULES À L'AIDE D'UNE GÉLULEUSE AUTOMATIQUE

A.MELAYE¹, N.THOMASSET¹, M.DECUYPER¹, L.PACQUEU¹, M.VASSEUR^{1 2}, M.BOUCFFAA^{1 2}, P.ODOU^{1 2}

1. UNIVERSITÉ DE LILLE, CHU LILLE, INSTITUT DE PHARMACIE, 59000 LILLE, FRANCE
2. UNIVERSITÉ DE LILLE, CHU LILLE, ULR 7365 - GRITA - GROUPE DE RECHERCHE SUR LES FORMES INJECTABLES ET LES TECHNOLOGIES ASSOCIÉES, 59000 LILLE, FRANCE.



CONTEXTE

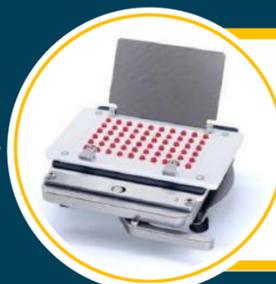
“En 2023, 37% des Français déclarent avoir été confrontés à des **pénuries de médicaments**”

selon Commission d'enquête sur la pénurie de médicaments et les choix de l'industrie pharmaceutique français - Sénat - Juillet 2023



SOLUTION

Production automatisée de préparations hospitalières



OBJECTIF

Tester la **capabilité** de poudres de compositions différentes pour l'utilisation d'une **géluleuse automatique** qui servirait de base à de futures préparations.



MATÉRIELS ET MÉTHODES

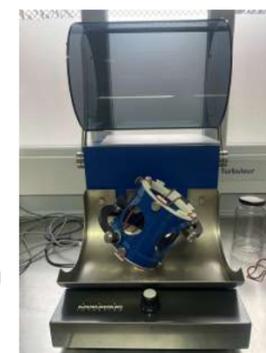
10 poudres de 200g → base de **cellulose** avec de la **silice** et/ou du **talc** et/ou du **stéarate de magnésium**

| Excipients | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|------|-------|-----|-------|-------|-----|-----|-------|-------|-------|
| Cellulose microcristalline (Cooper) | 100% | 99.3% | 99% | 98.8% | 98.7% | 95% | 94% | 97.5% | 96.5% | 96.5% |
| Silice colloïdale anhydre (Inresa) (Max : 1%) | | 0.7% | 1% | 1.2% | 1.3% | | 1% | | | 1% |
| Talc (Cooper) (Max : 30%) | | | | | | 5% | 5% | | | |
| Stéarate de magnésium (Inresa) (Max : 5%) | | | | | | | | 2.5% | 3.5% | 2.5% |

MÉLANGE

Mélangeur tridimensionnel : **Inversina 2L, Bioengineering**

- Vitesse : 8/10
- 30 minutes
- Les poudres avec silices sont tamisées avant le mélange
- Colorant utilisé : Rouge carmin



PRODUCTION

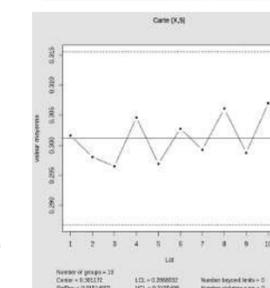
Géluleuse automatique : IN CAP-SE, BONAPACE

- Production de 300 gélules de taille 0 de chaque poudre réparties en sous lot de 30 unités en continu pendant la production
- 1600 gélules / heure
- Réglage des pistons dans l'ordre de rotation : 3 / 6 / 9 / 12
- Température : 18°C ± 1 ; Hygrométrie : 56,5% ± 3,75

CARTE DE CONTRÔLE

Réalisée avec le logiciel R, librairie qcc, version 2.7

- Masse des 10 dernières gélules de chaque sous lot
- Calcul de la capabilité (Cp), de l'indice de dérèglement (Cpk) et l'index de Taguchi (Cpm) à partir de la production totale



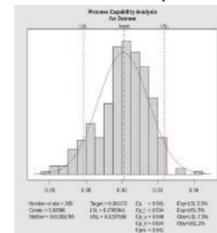
RESULTATS

Selon les indicateurs de capabilité :

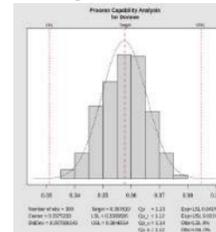
- < 0,67 : Très insuffisant, le **procédé est hors de contrôle** pour la poudre 1 et la 6
- < 1 : **Insuffisant**, il faut contrôler toutes les unités produites pour la 2, la 7 et la 10
- < 1,33 : **Situation délicate** ou le procédé peut entraîner des erreurs pour la 3, la 4, la 5, la 8 et la 9

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| μ (en mg) | 301,17 | 356,95 | 357,82 | 334,71 | 340,81 | 306,77 | 333,18 | 345,30 | 364,51 | 321,73 |
| σ (en mg) | 14,73 | 8,40 | 7,38 | 7,83 | 8,14 | 12,15 | 8,42 | 6,54 | 6,98 | 9,05 |
| Cp | 0,54 | 0,96 | 1,13 | 1,01 | 1,1 | 0,64 | 0,93 | 1,14 | 1,03 | 0,85 |
| Cpk | 0,53 | 0,88 | 1,12 | 0,99 | 1,08 | 0,64 | 0,92 | 1,12 | 1,01 | 0,82 |
| Cpm | 0,54 | 0,94 | 1,13 | 1 | 1,09 | 0,64 | 0,93 | 1,14 | 1,03 | 0,85 |

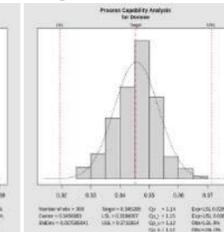
① Cellulose pure



③ Silice 1%



⑧ Stéarate 2.5%



DISCUSSION



Masses des gélules très différentes



Les préparations de silice 1% et de stéarate 2,5% sont les procédés les plus acceptables (1 < Cp < 1,33)



Échantillonnage obligatoire



Cellulose modifiée

- Meilleur écoulement
- Pour procédé industriel
- Exemple : PROSOLV SMCC 90HD®, JRS



Paramètre hygrométrique et température difficile à maîtriser

PERSPECTIVES



Tests de dissolution