

M. Decuyper¹, V. Hay¹, A. Melaye¹, L. Pacqueu¹, L. Negrier^{1,2}, C. Danel^{1,2}, M. Vasseur^{1,2}, M. Bouchfaa^{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

Face à l'augmentation du nombre de ruptures de médicaments et suite à la parution des nouvelles BPP, l'automatisation des préparations semble être une alternative indispensable pour notre centre qui possède une géluleuse automatique (INCAP SE, Bonapace)

Objectif

Développer une formulation de gélules de prednisone 5 mg et qualifier le procédé automatisé permettant la préparation de celle-ci.

Matériels et méthodes

Protocole de production:

300 g de poudre d'excipient :

Cellulose microcristalline silicifiée PROSOLV SMCC 90HD® ou **Cellulose microcristalline VIVAPUR 302®**
+ Ajout de la prednisone dosée à 5 mg

Mélange automatique vitesse 8 pendant 20 minutes (Inversina 2L, Bioengineering)

→ 30 premières gélules éliminées

Production de 300 gélules de taille 2 à l'aide de la géluleuse

1) Critères de sélection :

- Ecoulement de la poudre
- Encrassement de l'automate
- Carottage/gélules vides

2) Calcul indice de capabilité (Cp)

Logiciel R, plateforme Jupyter, librairie qcc, version 2,7
300 gélules

Selon indicateurs de capabilité :

Cp > 1,33 : situation satisfaisante, procédé maîtrisé

3) Dosage des gélules par HPLC-UV sur le mélange (surface, milieu, bas) et sur les gélules (début, milieu et fin de production) n=3

→ Rechercher l'homogénéité lors du mélangeage et l'absence de démlange

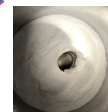
Critère d'acceptation : teneur des gélules entre 90 et 110% selon la Pharmacopée Européenne

4) Carte de contrôle :

Production d'environ 600 gélules réparties en lot de 100 gélules. 10 gélules entre chaque lot de 100 sont pesées, élaboration d'une carte de contrôle (logiciel R, plateforme Jupyter, version 2.7)



Résultats



Creux dans la trémie
Mauvais écoulement

VIVAPUR 302®/prednisone



Ecoulement optimal

PROSOLV SMCC 90HD®/prednisone

		Mélange	Gélules
Production 1 PROSOLV SMCC 90HD® /prednisone	Teneur moyenne (mg)	5,04	5,29
	Ecart type moyen (mg)	0,11	0,05
	Biais % par rapport à 5 mg	0,83	5,97
Production 2 PROSOLV SMCC 90HD® /prednisone	Teneur moyenne (mg)	5,08	5,33
	Ecart type moyen (mg)	0,10	0,08
	Biais % par rapport à 5 mg	1,75	6,67

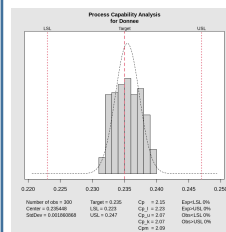
3

Dosage des gélules par HPLC-UV

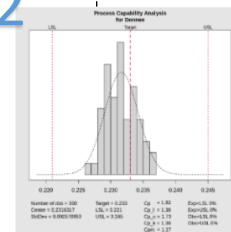


1

2



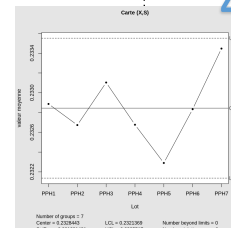
Production 1
Masse moyenne = 235,29 ± 1,81 mg
Cp = 2,15



Production 2
Masse moyenne = 231,59 ± 2,35 mg
Cp = 1,92

Calcul indice de capabilité
PROSOLV SMCC 90HD®/prednisone

4



Carte (X,S)
PROSOLV SMCC
90HD/prednisone

✓ Procédé sous contrôle

Conclusion - Discussion

La formulation composée de cellulose microcristalline silicifiée et de prednisone à 5 mg a été validée. Les données obtenues permettent d'assurer la maîtrise du procédé ainsi qu'une grande productivité de gélules de prednisone 5 mg malgré des problèmes d'encrassement. Cependant, il est nécessaire d'améliorer le procédé en ajoutant un agent lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.