

L. Nobilet^{a,1}, B. Toussaint^{a,b,1}, M. Sauvat^a, A. Thouvenin^{a,b}, B. Andre-Nonque^a, P. Lamarque^c, E. De Landtsheer^c, A. Schweitzer-Chaput^c, V. Boudy^{a,b}
 a: Département de Recherche et Développement Pharmaceutique, AGEPS, APHP, Paris, France
 c: Pharmacie à Usage Intérieur, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France
 1: These authors contributed equally to the work

Introduction

Besoin de nouvelles formes pharmaceutiques et de doses spécifiques :

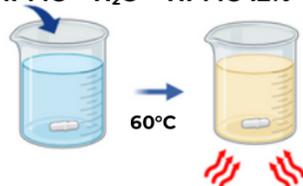
Patients présentant des troubles de la déglutition + multitude des traitements et des doses
 Rupture de médicaments industriels = Préparations = Problèmes de développement/organisation

Objectif : Identifier et évaluer les paramètres critiques du processus de fabrication de films orodispersibles (FOD) contenant 1,0 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HCS) à l'aide d'un applicateur automatique de film (AAF)

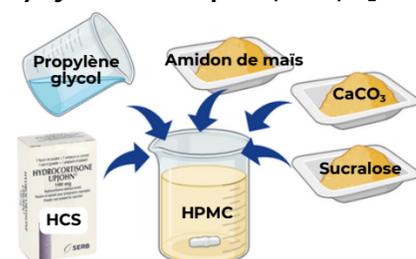
Matériels et méthode

Production des FOD

1) HPMC + H₂O = HPMC 12%



2) Ajout des excipient, HCS, H₂O



3) Méthode *solvent casting* : Applicateur automatique de films



Colonne : Polaris C18 (250x4.6 mm ; 5 µm)
 Phase mobile : 30/70% (v/v) acétonitrile/H₂O, pH = 2
 Débit : 1.0 mL/min
 Injection : 50 µL
 Analyse : 254 nm

4) Conservation dans des blisters Medi-dose®



Plan d'expériences (DoE) : plan factoriel complet

Facteurs	Niveaux		
	-1	+1	Point central (n=3)
Hauteur de l'applicateur (µm)	300	700	500
Vitesse d'application (mm/s)	5.0	25	15
Température de séchage (°C)	60	70	65
Temps de séchage (min)	30	50	40

Caractérisation des FOD (réponses DoE)

Dose attendue (%): HPLC-UV
 Epaisseur (µm): Micromètre
 Masse (mg): Balance



Humidité résiduelle (%): Dessiccateur halogène

Dissolution dans la salive artificielle (min): Sotax USP IV (adaptateur comprimé orodispersible) + UV-vis spectrophotomètre



Conclusion

- L'AAF est adapté à la production de FOD
- Hauteur et vitesse : impact important sur l'uniformité de masse et la dose attendue
- La hauteur de l'applicateur n'est pas un paramètre pertinent d'ajustement de la dose
- Le point central respecte l'uniformité de masse et la dose attendue
- La stabilité de l'HCS dans le FOD est diminuée pour un taux d'humidité résiduel élevé

Results

Plan d'expériences

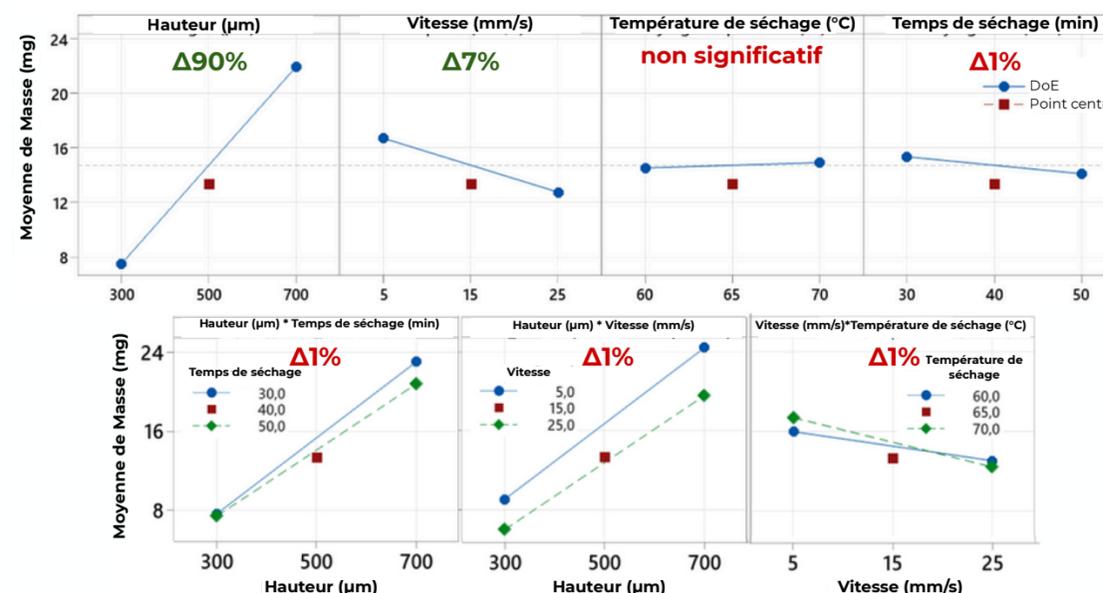


Fig. 1. Graphiques des effets principaux et interactions pour la masse (R² = 99%). Δ = proportion des variations de la réponse expliquées par le facteur ou l'interaction

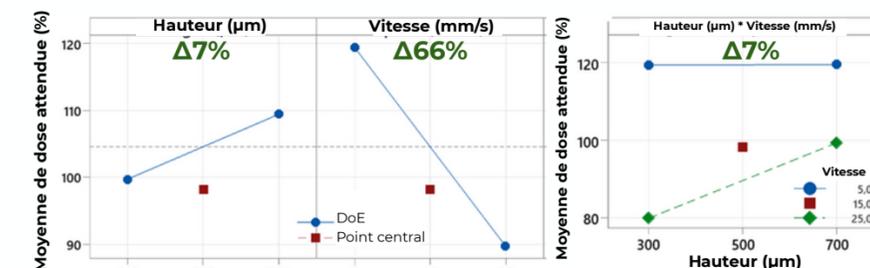


Fig. 2. Graphiques des effets principaux et interactions pour la dose attendue (R² = 80%). Δ = proportion des variations de la réponse expliquées par le facteur ou l'interaction

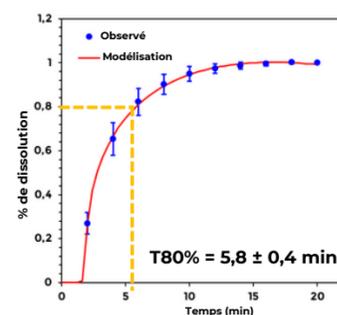
Uniformité de masse

3 sur 4	Niveaux
Hauteur de l'applicateur (µm)	700
Vitesse d'application (mm/s)	5,0

Tous les autres niveaux

Dose attendue : 1,0 mg
 Center point = 98,2 ± 4,5 %

Données de dissolution

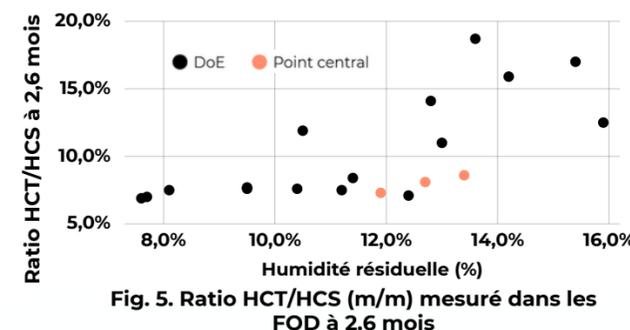


Setofilm® : T80% = 6 min
 T80% : Temps pour atteindre 80% de dissolution d'HCS

Le point central offre les meilleurs résultats

La cinétique de dissolution du point central et celle du Setofilm® donnent des résultats comparables

Etude de stabilité



HCS est plus instable dans les FOD avec une forte humidité résiduelle

Données corrélées à la masse du FOD

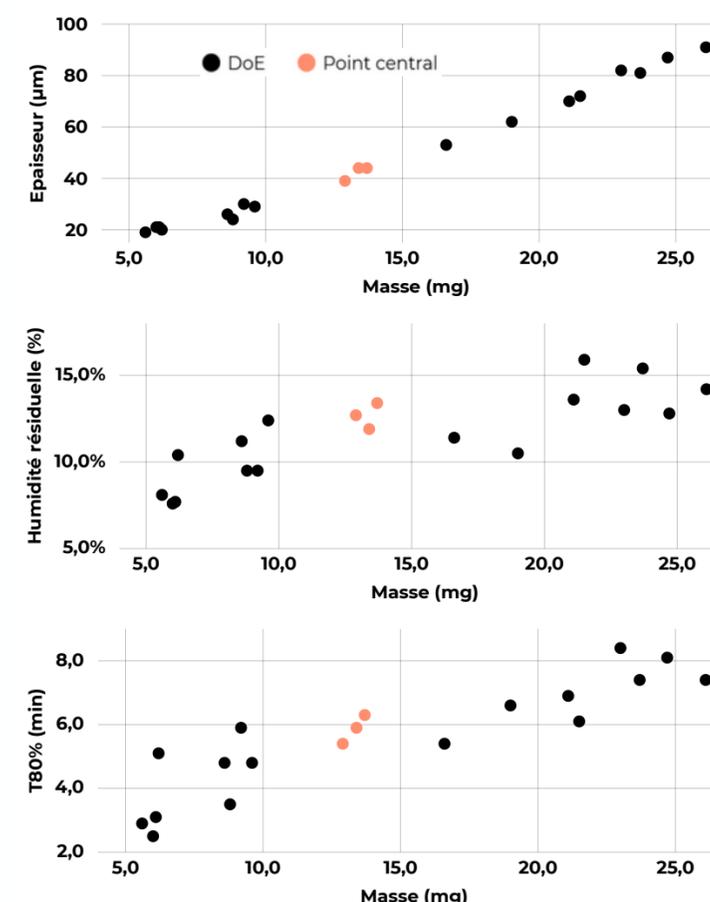


Fig. 3. Corrélations de la masse avec l'épaisseur, l'humidité résiduelle et le T80%

Epaisseur, humidité résiduelle et la cinétique de dissolution sont corrélées à la masse et donc donnent les mêmes résultats pour l'analyse factorielle

