



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n°135

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 20 Novembre 2014

par

Mme GUERIN Clémentine

Née le 07 Avril 1988

à LYON

Validation d'une méthode de fabrication de gélules

JURY

Mme Stéphanie BRIANCON, Professeur

Mme Sandrine BOURGEOIS, Maître de Conférences

Mme Claire TAILLANDIER, Docteur en Pharmacie

M. Didier BŒUF, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAQUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **DISPOSITIFS MEDICAUX**

- Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
 - Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

- Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
 - Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
 - Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
 - Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

- Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
 - Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
 - Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

- Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
 - Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
 - Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
 - Madame Christelle MARMINON (MCU)
 - Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
 - Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

- Monsieur Roland BARRET (Pr)
 - Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
 - Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
 - Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
 - Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

- Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
 - Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 - Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 - Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

- Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
 - Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
 - Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
 - Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
 - Madame Catherine RIOUFOL (MCU- PH-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

- Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
 - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 - Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)

• **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

• **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

• **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

• **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

• **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

• **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

• **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

• **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

• **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

• **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND
Madame Florence RANCHON

• **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Sophie ASSANT 85^{ème} section
Monsieur Benoit BESTGEN 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section
Madame Mylène HONORAT MEYER 85^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

A Madame Stéphanie BRIANCON,

qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Madame Sandrine BOURGEOIS,

pour avoir accepté d'évaluer mon travail. Merci sincèrement pour votre disponibilité, votre aide et vos conseils tout au long de ce travail.

A Madame Claire TAILLANDIER,

pour faire partie de mon jury de thèse. Je n'oublierai pas tous les été passés au préparatoire avec toi, car ce sont que des bons souvenirs. Merci pour ta confiance et pour m'avoir rassuré tout au long de ce travail.

A Monsieur Didier BŒUF,

qui me fait l'honneur de faire partie du jury de cette thèse. Merci pour votre confiance tout au long de mes études. Cela a été un plaisir de venir travailler dans votre officine, et le sera encore pour les neuf mois à venir.

A Monsieur Jérôme SOUCHELEAU,

pour être le seul biologiste à avoir accepté de réaliser les dosages. Un grand merci car sans vous je n'aurais pas pu réaliser ce travail.

A l'équipe de la Pharmacie de Boulieu-les-Annonay,

qui m'a accueillie les bras ouverts dans la pharmacie et avec qui j'ai passé de supers moments. Merci à tous de m'avoir soutenue durant ces 6 mois de stage. Vous allez beaucoup me manquer.

A l'équipe de la Pharmacie Thinland,

pour m'avoir accueillie chaleureusement dans l'officine durant mes premiers stages de pharmacie. C'est grâce à vous que je me suis orientée vers la filière officine, alors un grand merci à toute l'équipe et à Pauline qui est une pharmacienne exceptionnelle.

A Yannick,

pour m'avoir aidée dans ce travail, Excel, Word n'ont plus de secret pour moi ! Sans toi la 5AHU n'aurait pas été aussi sympa. Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité, j'espère qu'on pourra garder contact.

A Sylvaine,

pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes relectures afin d'améliorer ce travail. Je suis honorée de travailler une nouvelle fois avec toi, car toi aussi tu m'as donné l'envie de m'orienter vers l'officine. Tu as été une formatrice hors paire, un grand merci pour tout ce que tu as fait pour moi.

A mes parents,

pour votre soutien inconditionnel dans tout ce que j'ai entrepris de faire. Pour vos encouragements, votre aide et votre présence durant toutes ces années. Je sais que je n'ai pas été un cadeau tous les jours et vous ne direz pas le contraire ! Sans vous rien n'aurait été possible, j'en suis là grâce à vous aujourd'hui. Je n'ai pas assez de mots pour décrire ce que je ressens, alors tout simplement merci. Je vous aime.

A Tristan,

pour ta patience, ton amour et ton courage durant ces quatre années pour m'avoir supportée. Pour être là dans les bons comme dans les mauvais moments. Tu as le don de me faire rire tout le temps, c'est un pur bonheur de partager ta vie. Je souhaite sincèrement que tu réussisses ce que tu as entrepris il y a un an, obtenir ton diplôme car tu le mérites. Je t'aime.

Aux danseuses, Maëlle, Marie, Manon, Pétronille, Pauline,

pour avoir toujours été présentes, pour m'avoir soutenue et pour être des amies parfaites. Cela fait maintenant 18 ans que l'on se connaît et nous nous sommes jamais perdue de vue. Je vous adore mes danseuses, vous êtes les meilleures.

Aux Pharma, Marine, Marion, Rémy, Julien, Lucie,

avec qui j'ai passé six belles années. Marine, alias mon binôme, merci d'avoir toujours été là, on a eu de bons délires, surtout dans les TP quand on en pouvait plus de notre groupe ! Merci les amis, j'espère sincèrement que nous garderons contact.

Table des matières

TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
LISTE DES TABLEAUX	14
INTRODUCTION	15
PARTIE THEORIQUE	17
1. LES GELULES DANS LES PREPARATIONS MAGISTRALES	18
1.1. LES PREPARATIONS MAGISTRALES	18
1.2. INTERET DES GELULES DANS LES PREPARATIONS MAGISTRALES ET DIFFERENTES APPLICATIONS...	20
2. METHODE DE PREPARATION DES GELULES ET CRITERES DE VALIDATION.....	23
2.1. LES ENVELOPPES	23
2.2. FABRICATION DES GELULES DANS L'INDUSTRIE	24
2.2.1. <i>Le mélange</i>	24
2.2.2. <i>Le remplissage des gélules</i>	26
2.3. FABRICATION DES GELULES A L'OFFICINE.....	29
2.3.1. <i>Le matériel utilisé à l'officine</i>	29
2.3.2. <i>Le mélange</i>	30
2.3.3. <i>Le remplissage des gélules à l'officine.</i>	33
2.4. LES CONTROLES PHARMACOTECHNIQUES DES GELULES.....	36
2.4.1. <i>Les uniformités de masse</i>	36
2.4.2. <i>La désagrégation des capsules.</i>	37
2.4.3. <i>Essai de dissolution des formes solides.</i>	38
2.4.4. <i>Les uniformités de teneur</i>	41
2.4.5. <i>L'uniformité de dose des préparations unidoses.</i>	42

3. INFLUENCE DES PARAMETRES SUR L'HOMOGENEITE D'UN MELANGE DE POUDRES.

44

3.1.	FACTEURS LIES AUX POUDRES.....	44
3.1.1.	<i>Granulométrie</i>	44
3.1.2.	<i>Masse volumique</i>	48
3.1.3.	<i>Porosité</i>	50
3.1.4.	<i>Teneur en eau</i>	51
3.1.5.	<i>Electricité statique</i>	52
3.1.6.	<i>Polymorphisme</i>	53
3.1.7.	<i>Proportion des différents constituants.</i>	53
3.2.	FACTEURS LIES AU MATERIEL	54
3.3.	FACTEURS LIES AUX CONDITIONS OPERATOIRES	55
3.3.1.	<i>Ordre d'incorporation des constituants du mélange</i>	55
3.3.2.	<i>Taux de remplissage du mélangeur</i>	55
3.3.3.	<i>Vitesse d'agitation</i>	56
3.3.4.	<i>Temps d'agitation</i>	56
3.3.5.	<i>Facteurs environnementaux</i>	57
3.4.	VIDANGE DU MELANGEUR, STOCKAGE DU MELANGE ET CONDITIONNEMENT.....	58
3.5.	LES PROPRIETES D'ECOULEMENT DES POUDRES ET L'HOMOGENEITE DU MELANGE.	59
4.	CONCLUSION	61
	PARTIE EXPERIMENTALE.....	62
1.	LES OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	63
2.	LE PREPARATOIRE DE LA PHARMACIE DU VIADUC.....	64
2.1.	LE PREPARATOIRE EN BREF	64
2.2.	LES MOTIVATIONS ET BUTS DE CETTE NOUVELLE METHODE	65
3.	MATERIEL ET METHODES	66
3.1.	LA FABRICATION DES GELULES SELON LA METHODE DE LA PHARMACIE DU VIADUC.	66
3.1.1.	<i>La pesée des constituants</i>	66

3.1.2.	<i>Détermination du numéro de gélules et ajout d'excipients</i>	67
3.2.	LA CALIBRATION DU VERRE PLASTIQUE	69
3.3.	LES CARACTERISTIQUES DES MATIERES PREMIERES UTILISEES	71
3.3.1.	<i>Les caractéristiques physico-chimiques des matières premières</i>	71
3.3.1.1.	Les principes actifs.....	71
3.3.1.2.	Les excipients.....	71
3.3.2.	<i>L'analyse granulométrique des poudres</i>	72
3.4.	FABRICATION DES LOTS TESTS SELON LA METHODE DE LA PHARMACIE DU VIADUC	73
3.4.1.	<i>Les gélules de glucose</i>	73
3.4.1.1.	Le matériel	73
3.4.1.2.	La procédure	74
3.4.2.	<i>Les gélules de chlorure de sodium</i>	77
3.4.2.1.	Le matériel	77
3.4.2.2.	La procédure	77
3.5.	LES UNIFORMITES DE MASSE.....	78
3.5.1.	<i>Le matériel</i>	79
3.5.2.	<i>Le mode opératoire</i>	79
o	Méthode n°1 :	79
o	Méthode n°2 :	80
3.5.3.	<i>Analyse statistique des données</i>	81
3.6.	LES UNIFORMITES DE TENEUR	81
3.6.1.	<i>La réalisation des échantillons</i>	82
3.6.1.1.	Conditions préalables	82
3.6.1.2.	Le mode opératoire	83
3.6.2.	<i>Les méthodes biologiques de dosages des échantillons</i>	84
3.6.2.1.	Dosage du glucose.....	84
3.6.2.2.	Dosage du chlorure de sodium	85
4.	RESULTATS	86
4.1.	LA CALIBRATION DU VERRE PLASTIQUE	86
4.2.	L'ANALYSE GRANULOMETRIQUE	87
4.3.	LES UNIFORMITES DE MASSE.....	88

4.4.	LES UNIFORMITES DE TENEUR	92
4.4.1.	<i>Les gélules de glucose</i>	92
4.4.2.	<i>Les gélules de chlorure de sodium</i>	98
5.	DISCUSSION	100
6.	CONCLUSION	104
	ANNEXE 1	107
	ANNEXE 2	109
	ANNEXE 3	110
	BIBLIOGRAPHIE	111

Table des illustrations

FIGURE 1 : LES DIFFERENTES TAILLES DE GELULES, D'APRES LGA (7).....	20
FIGURE 2 : LES MELANGEURS A CUVE MOBILE (12).....	25
FIGURE 3 : LES MELANGEURS A CUVE FIXE (12).....	25
FIGURE 4 : SCHEMA D'UN APPAREIL DE REMPLISSAGE DE GELULES AVEC DOSAGE DE DISQUE ET APPAREIL DE BOURRAGE (BOSH GKF MACHINE) : A) DISQUE DE DOSAGE; B) DOIGT DE BOURRAGE; C) TREMIE; D) LIT DE POUVRE; E) PLAQUE DE SUPPORT; F) REGLAGE DU DOIGT; G) RESSORT D'ALLEGEMENT DE CHARGE; H) REGLAGE DE L'EJECTION; I) BLOC DE GUIDAGE; J) BLOCK DE TRANSFERT; K) BOUCHON DE POUVRE; L) CORPS DE LA GELULE (10, 13).....	27
FIGURE 5 : LES RESULTATS DU REMPLISSAGE DES CAPSULES OBTENUS AVEC UNE COMPRESSION DE BASE, D'APRES PODCZECK ET NEWTON (14).....	28
FIGURE 6 : PRINCIPE D'UTILISATION DES ABAQUES PERMETTANT DE DETERMINER LE VOLUME DE POUVRE NECESSAIRE POUR REMPLIR LES GELULES A PREPARER, D'APRES L'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS.....	31
FIGURE 7 : LE REMPLISSAGE DES GELULES, D'APRES L'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS.....	32
FIGURE 8 : UN APPAREIL DE REMPLISSAGE DE GELULES SEMI-AUTOMATIQUE (A GAUCHE) ET UN APPAREIL MANUEL (A DROITE).....	33
FIGURE 9 : LE REMPLISSAGE DES GELULES AVEC UN APPAREIL SEMI-AUTOMATIQUE.....	34
FIGURE 10 : DES GELULES CONDITIONNEES DANS UN POT ET ETIQUETTES SELON LES BPP (18).....	35
FIGURE 11 : SCHEMA D'UN APPAREIL A PANIER A GAUCHE, ET D'UN APPAREIL PALETTE TOURNANTE A DROITE, D'APRES LA PHARMACOPEE EUROPEENNE 8.2 (21).....	39
FIGURE 12 : APPAREIL A FLUX CONTINU DE GRANDE TAILLE A GAUCHE ET DE PETITE TAILLE A DROITE, D'APRES LA PHARMACOPEE EUROPEENNE 8.2 (21).....	39
FIGURE 13 : SCHEMA D'UN APPAREIL A PISTON, D'APRES LA PHARMACOPEE EUROPEENNE 8.2 (21).....	40
FIGURE 14 : EXEMPLE DE GRAPHIQUE REPRESENTANT LES UNIFORMITES DE TENEURS DES PREPARATIONS UNIDOSES PRENANT EN COMPTE LES LIMITES DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE 8.2.....	42
FIGURE 15 : LES DIFFERENTES FORMES DE PARTICULES (28).....	45
FIGURE 16 : EFFET DE LA TAILLE DES PARTICULES DE DILUANT (LACTOSE) SUR LE COEFFICIENT DE VARIATION (CV) DE LA TENEUR EN PRINCIPE ACTIF, AU SEIN D'UN MELANGE DE 1% D'ASPIRINE MICRONISEE ET DE LACTOSE, D'APRES SWAMITHAN ET AL (29)...	47

FIGURE 17 : EFFET DE LA DENSITE VRAC ET DE LA VITESSE DE MELANGE SUR LE TEMPS DE SEJOUR DU PARACETAMOL DANS UN MELANGEUR CONTINU (A 30 KG/H), D'APRES VANARASE, A ET AL (31).....	49
FIGURE 18 : LA POROSITE EN FONCTION DE LA TAILLE DES PARTICULES DE LAIT ENTIER ET ECREME, D'APRES HOGKAMP ET AL (32)..	50
FIGURE 19 : CONTRAINTES DE STRESS EN FONCTION DE L'APPLICATION D'UN STRESS NORMAL (N=3), D'APRES FU ET AL (45).	60
FIGURE 20 : LES REGLES EN PLASTIQUE DE LA PHARMACIE DU VIADUC.	68
FIGURE 21 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LES RESULTATS DES UNIFORMITES DE TENEUR DES PREPARATIONS 55028, 54822 ET 54823.	92
FIGURE 22 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LES RESULTATS DES UNIFORMITES DE TENEUR DES PREPARATIONS 58403, 58402, 58400 ET 58401.	93
FIGURE 23 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LES RESULTATS DES UNIFORMITES DE TENEUR DES PREPARATIONS 58397, 58398, 58399, 58394,58395 ET 58396	94
FIGURE 24 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LES RESULTATS DES UNIFORMITES DE TENEUR DES PREPARATIONS 56060A, 56060B ET 56060C.....	95
FIGURE 25 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LES RESULTATS DES UNIFORMITES DE TENEUR DES PREPARATIONS 56061A, 56061B ET 56061C.....	96
FIGURE 26 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LES RESULTATS DES UNIFORMITES DE TENEUR DES PREPARATIONS 211911, 211912, 211913, 211914, 211915, 211916, 211917, 211918.	97
FIGURE 27 : GRAPHIQUE REPRESENTANT LES RESULTATS DES UNIFORMITES DE TENEUR DES PREPARATIONS 210634, 210635, 210636, 197864, 215412 ET 215413.....	98
FIGURE 28 : REPARTITION DE LA GRANULOMETRIE DES ECHANTILLONS DE GLUCOSE, DE CHLORURE DE SODIUM, DE CELLULOSE MICROCRISTALLINE ET DE KAOLIN.	110

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : CAPACITE DE REMPLISSAGE DES GELULES D'APRES LGA, EN VOLUME (ML) (7).....	32
TABLEAU 2 : POURCENTAGES LIMITES IMPOSES PAR LA PHARMACOPÉE EUROPEENNE 8.2, DANS LES UNIFORMITES DE MASSE DES CAPSULES (19).....	37
TABLEAU 3 : VOLUMES DE POUDRES NECESSAIRES POUR LE REMPLISSAGE DES GELULES (EN ML).....	70
TABLEAU 4 : RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES PRINCIPES ACTIFS UTILISES DANS LA PARTIE EXPERIMENTALE, D'APRES LES FICHES DE DONNEES DE SECURITE.....	71
TABLEAU 5 : RECAPITULATIF DES CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DES EXCIPIENTS UTILISES DANS LA PARTIE EXPERIMENTALE, D'APRES LES FICHES DE DONNEES DE SECURITE.	72
TABLEAU 6 : TABLEAU RECAPITULATIF DE LA PREMIERE FABRICATION DES GELULES DE GLUCOSE A BASE DE CELLULOSE.....	74
TABLEAU 7 : LA DEUXIEME SERIE DE GELULE DE GLUCOSE REALISEE A LA PHARMACIE DU VIADUC.	75
TABLEAU 8 : LA DERNIERE SERIE DES PREPARATIONS REALISEES AFIN DE TESTER LA REPRODUCTIBILITE DE LA METHODE (N=2).....	76
TABLEAU 9 : RECAPITULATIF DES GELULES DE CHLORURE SODIUM REALISEES EN VUE DES TESTS PHARMACO-TECHNIQUES.	78
TABLEAU 10 : MASSE MOYENNE D'UNE GELULE VIDE EN FONCTION DE LA TAILLE DES GELULES UTILISEES.	80
TABLEAU 11 : REALISATION DES ECHANTILLONS DE GLUCOSE EN FONCTION DE LA QUANTITE UNITAIRE DE PRINCIPE ACTIF DANS LES GELULES ET LES LIMITES DE DETECTION DES AUTOMATES DE BIOLOGIE.....	83
TABLEAU 12 : HAUTEUR DE POUDRE DANS LE VERRE PLASTIQUE EN FONCTION DU NOMBRE ET DU NUMERO DE GELULES EN CENTIMETRE.	86
TABLEAU 13 : RESULTATS DE L'ANALYSE GRANULOMETRIQUE REALISEE A L'ISPBL.	87
TABLEAU 14 : RESULTATS DES UNIFORMITES DE MASSES REALISEES SUR LES GELULES DE GLUCOSE EN GRAMMES.....	89
TABLEAU 15 : RESULTATS DES UNIFORMITES DE MASSES REALISEES SUR LES GELULES DE CHLORURES DE SODIUM EN GRAMMES.	91
TABLEAU 16 : TABLEAU RECAPITULATIF DE LA CONFORMITE DES PREPARATIONS TESTEES A BASE DE GLUCOSE.....	100
TABLEAU 17 : LES RESULTATS DES DOSAGES DE GELULES DE GLUCOSE EN G/L.....	107
TABLEAU 18 : LES RESULTATS DES DOSAGES DE GELULES DE GLUCOSE EN G/L.....	108
TABLEAU 19 : LES RESULTATS DES GELULES DE CHLORURE DE SODIUM EN G/L.	109

Introduction

Les gélules sont utilisées dans la pharmacie depuis les années 1840. Ce sont des préparations unidoses qui permettent de délivrer une quantité précise de principe actif. Ces formes sont intéressantes pour masquer le goût ou l'odeur désagréable de certains principes actifs. Elles sont facilement réalisables à l'officine et peu coûteuses, de plus la demande des patients est importante, notamment avec les gélules de phytothérapie et d'aromathérapie.

La pharmacie du Viaduc est une pharmacie sous-traitante, qui réalise des préparations magistrales et officinales, des produits officinaux divisés pour d'autres pharmacies. Elle dispose d'un grand préparatoire équipé pour réaliser environ 250 à 300 préparations journalières (pommades, gels, suppositoires, gélules, liquides...). Devant une augmentation croissante de la demande de préparations magistrales, l'équipe du préparatoire a pensé à une nouvelle méthode de fabrication de gélule à l'aide de matériel plastique. Celle-ci a été étudiée et mise en place au sein du préparatoire, afin de faciliter le travail des préparateurs et permettre un gain de temps important dans la fabrication des gélules.

Cependant, cette méthode nécessite une validation grâce à des tests pharmaco-techniques, afin de vérifier que la dose en principe actif est uniforme au sein de chaque gélule. Cela permet de protéger les patients contre les variations de la dose finale en principe actif.

L'uniformité du contenu des gélules passe avant tout par une bonne homogénéité du mélange de poudre pharmaceutique. Il est donc intéressant de connaître tous les paramètres qui interfèrent dans l'homogénéité des mélanges de poudre, tels que les caractères physico-chimiques, les facteurs liés au matériel utilisé ou encore ceux liés aux conditions opératoires.

Notre étude expérimentale portera uniquement sur les gélules et sur deux mélanges de poudres pharmaceutiques réalisés à la pharmacie. Les mélanges comporteront un seul principe actif par gélule, le glucose ou le chlorure de sodium, ainsi qu'un excipient, la cellulose microcristalline. Ces mélanges seront réalisés suivant la méthode de fabrication des gélules de la pharmacie du Viaduc, puis un laboratoire d'analyse médicale réalisera des dosages sur les différents lots de gélules confectionnés. Ces tests comprennent les uniformités de masse, et les uniformités de teneurs des préparations unidoses, comme le préconise la Pharmacopée Européenne 8.2. Le but de ce travail est de déterminer si cette méthode est valide, c'est-à-dire conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne 8.2, de manière stable et reproductible.

Partie théorique

1. Les gélules dans les préparations magistrales

1.1. Les préparations magistrales

D'après le code de la santé publique, nous entendons par préparation magistrale : « tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible disposant d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations mentionnées aux articles L. 5121-9-1 et L. 5121-12, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ou à l'article L. 5126-2 »(1). Cette définition insiste sur le terme extemporané, c'est-à-dire que la préparation doit être réalisée immédiatement, en accord avec une prescription médicale. Néanmoins, si un pharmacien ne dispose pas des moyens techniques pour réaliser la préparation magistrale de ses patients, il peut alors la confier à une autre officine, dans le cadre d'un contrat écrit de sous-traitance. Ce sont des pharmacies généralement mieux équipées qui confectionneront la préparation. La sous-traitance engage alors la responsabilité des deux pharmaciens, le donneur d'ordre et le sous-traitant (2).

Le code de la santé publique parle aussi des préparations officinales qui répondent à la définition suivante : « tout médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie» ainsi que des produits officinaux divisés, soit « toute drogue simple, tout produit chimique ou toute préparation stable décrite par la pharmacopée, préparés à l'avance par un établissement pharmaceutique et divisés soit par lui, soit par la pharmacie d'officine

qui le met en vente, soit par une pharmacie à usage intérieur » (1). Il existe donc plusieurs types de préparations magistrales, celles qui sont définies pour un patient donné et qui bénéficient de la prescription d'un médecin, et celles qui sont préparées à l'avance, par lot, selon l'article L. 5121-1 du code de la santé publique.

La réalisation de préparations magistrales nécessite un aménagement particulier de chaque officine, conformément au code de la santé publique (3). Des installations spécifiques doivent garantir la sécurité des manipulateurs, tels que des hottes à flux d'air laminaire (4). L'officine doit aussi comporter (5) :

- Un emplacement adapté et réservé à l'exécution et au contrôle des préparations magistrales et officinales
- Une armoire ou un local de sécurité destiné au stockage des médicaments et produits classés comme stupéfiants
- Un emplacement destiné au stockage des médicaments inutilisés
- Un emplacement destiné au stockage des déchets, rassemblés dans des collecteurs fermés définitivement

Les préparations magistrales sont destinées aussi bien aux enfants qu'aux adultes. Elles peuvent être sous différentes formes galéniques, telles que des pommades, des crèmes, des gels, des suppositoires, des liquides ou des gélules. Ce travail sera consacré à une seule forme galénique : la gélule.

1.2.Intérêt des gélules dans les préparations magistrales et différentes applications.

D'après la Pharmacopée Européenne 8.2, les gélules ou capsules sont des préparations solides constituées d'une enveloppe dure ou molle, de forme et de capacité variables, contenant généralement une dose unitaire de principe actif. Ce sont des préparations unidoses destinées à l'administration orale (6).

Les gélules sont constituées d'une enveloppe dure préfabriquée, constituée de deux parties cylindriques à fond hémisphérique. Elles sont composées de la tête, aussi appelée coiffe et d'un corps, le réservoir (7). Ces deux parties s'emboîtent l'une dans l'autre. Un renflement permet aux deux parties de se clipper, empêchant la gélule de s'ouvrir une fois remplie. Les laboratoires fabricants de gélules, proposent différentes tailles de gélules allant des triples zéro, les plus grosses, aux numéros cinq, les plus petites (figure 1).

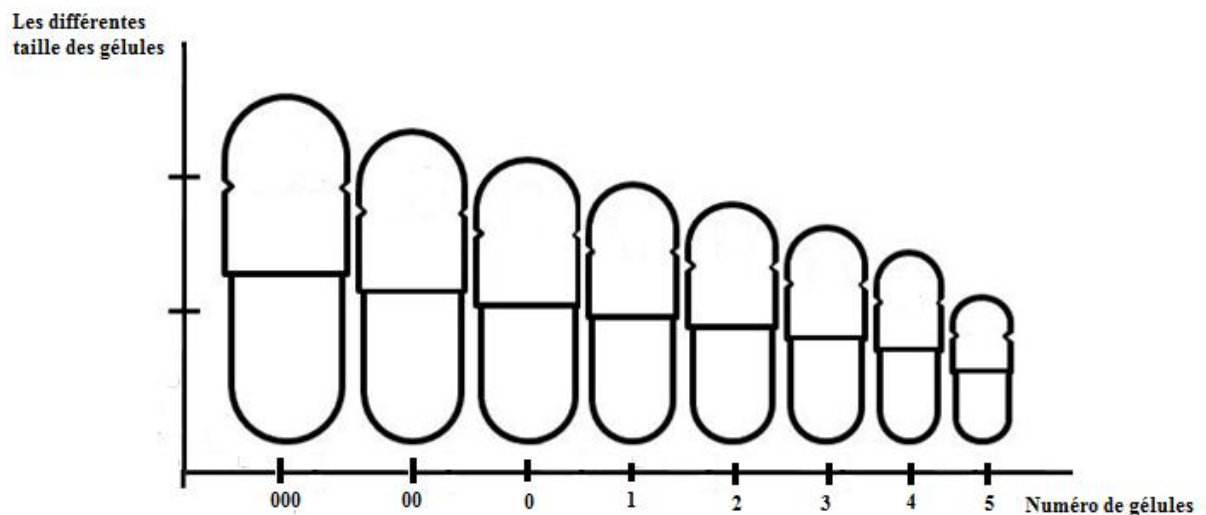


Figure 1 : Les différentes tailles de gélules, d'après LGA (7).

Cette forme galénique est intéressante car de nombreux principes actifs ont un goût désagréable. La gélule permet ainsi de masquer le goût des matières premières et facilite la prise du médicament. Elle peut aussi masquer l'odeur désagréable de certains principes actifs comme la méthionine. Ce sont des formes généralement simples à avaler, ainsi le patient sera plus observant à son traitement. D'autre part, il est possible de réaliser des gélules gastrorésistantes en effectuant des trempages successifs dans un film d'agent d'enrobage, il s'agit le plus souvent de dérivés phtaliques ou acryliques. Ce film permet aussi de sceller les deux parties de la gélule (8).

Les gélules dans les préparations magistrales ont d'autres intérêts. Elles permettent d'adapter le dosage de certains principes actifs. Elles peuvent être utilisées pour les principes actifs à marge thérapeutique étroite tels que les anti-vitamines K. Mais elles sont particulièrement intéressantes pour les formes pédiatriques (5).

En effet, il existe peu de spécialités destinées aux enfants ou aux nourrissons, et il est souvent nécessaire d'adapter les posologies de certains médicaments par rapport au poids de l'enfant (5). Cette forme permet de réaliser tout un panel de dosages adaptés à l'enfant. Le contenu de la gélule peut être prélevé en l'ouvrant. De cette façon, l'enfant peut prendre son traitement avec une posologie adaptée à son poids, cela évite les risques de fausse route et les parents ont moins de difficultés à donner le traitement. Par ailleurs, de nombreuses préparations sont utiles pour les maladies orphelines ou génétiques rares telles que la mucoviscidose, où les spécialités sont trop coûteuses pour que les industriels les développent.

La gélule est une forme galénique très utilisée dans la phytothérapie. Les gélules à base de poudre de plantes ou à base d'extraits secs de plantes sont des préparations de plus en plus demandées. En effet, les médecines alternatives sont très demandées par les patients. Le nombre de ces préparations augmente, d'autant plus que beaucoup de médecins généralistes

se spécialisent en phytothérapie, aromathérapie ou en homéopathie. La plupart du temps, il s'agit d'un mélange de plusieurs poudres ou de plusieurs extraits secs.

Cette forme galénique est aussi utilisée dans l'aromathérapie. Il est possible d'utiliser un excipient qui absorbe les huiles essentielles, la silice colloïdale. Cet excipient permet de mettre en gélule des huiles essentielles qui sont à la base liquides.

Les préparations magistrales ont donc encore leur importance dans la pharmacie d'officine, d'autant plus que les gélules sont des formes faciles à fabriquer et bon marché. Aujourd'hui, il est vrai qu'une majorité de pharmaciens sous-traitent leurs préparations magistrales, confiant les préparations de leurs patients à une pharmacie mieux équipée où l'on fabrique des préparations diversifiées (huiles essentielles ou encore extraits de plantes standardisées). Les gélules nécessitent donc un savoir-faire, afin que chacune possède la même quantité de principe actif et d'excipient. Après la fabrication, il sera nécessaire de réaliser des essais afin de vérifier la conformité des lots de gélules.

2. Méthode de préparation des gélules et critères de validation

2.1. Les enveloppes

Les enveloppes ou contenant, sont pour la plupart à base de gélatine, le plus fréquemment dures, mais aussi molles ou gastro-résistantes. Leur consistance peut être adaptée par l'utilisation d'agents plastifiant tels que le glycérol ou le sorbitol. Elles sont constituées le plus souvent de gélatine de porc ou de bœuf, mais il existe des gélules végétales généralement utilisées dans les gammes bio à base d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) (9). Il est possible de trouver des enveloppes composées de gélatine de poisson, mais leur utilisation reste assez rare. Le principal inconvénient des produits d'origine animale, principalement du bœuf, sont les risques d'Encéphalite Spongiforme Bovine. Depuis les années 1990, la Commission européenne essaye de maîtriser les risques liés à ce problème, c'est pourquoi les gélules d'origine végétale ou de porc sont les plus utilisées, bien que certaines religions imposent des restrictions diététiques (10). Dans la gélatine, il est possible d'ajouter des agents opacifiants tels que le dioxyde de titane ainsi que des colorants issus de l'industrie alimentaire. De cette manière, le patient ne voit plus ce que contient la gélule. Elle peut aussi rester transparente (7).

Les enveloppes sont fabriquées par des entreprises spécialisées, comme LGA ou Capsugel. Industriellement, elles sont fabriquées par le procédé au trempé. Une solution d'eau chaude et de gélatine ou d'HPMC est réalisée, les opacifiants et les colorants nécessaires sont ajoutés, puis des moules cylindriques et arrondis à leur extrémités sont trempés dans la solution. Le séchage s'effectue dans un tunnel. Les demi-capsules sont fabriquées parallèlement et un automate permet l'assemblage de la coiffe sur le réservoir.

2.2. Fabrication des gélules dans l'industrie

La fabrication industrielle des gélules se compose de différentes étapes ; le mélange des poudres, le remplissage des gélules et leur fermeture. Enfin, la dernière étape est celle du conditionnement des gélules dans leur blister, pot ou boîte.

2.2.1. Le mélange

Un mélange efficace et homogène est un point essentiel à aborder dans la fabrication des formes solides unidoses, tels que les comprimés ou les gélules. Une mauvaise homogénéité dans le mélange pourra induire une variabilité accrue entre les formes unidoses, rendant potentiellement toxiques les gélules ou comprimés (11).

La connaissance de nombreux paramètres sont requis afin d'obtenir un mélange de poudre homogène, comme la différence de taille, de forme et de cohésion entre les particules. Le type de mélangeur est aussi important (11). En effet, les industriels disposent d'un matériel automatisé qui permet le mélange des poudres dans un temps et à une vitesse précise. Plusieurs types de mélangeurs existent, tels que les mélangeurs à cuve mobile (figure 2), à cuve fixe (figure 3), ou encore les mélangeurs par fluidisation (12).

Pendant le mélange, les industriels peuvent effectuer des contrôles afin de vérifier l'homogénéité de celui-ci. Ils effectuent des prélèvements dans la masse, soit à différents temps du mélange, soit à différents endroits du mélangeur. Ils dosent ensuite le principe actif ou le traceur colorimétrique présent dans le mélange et comparent les résultats obtenus (12).

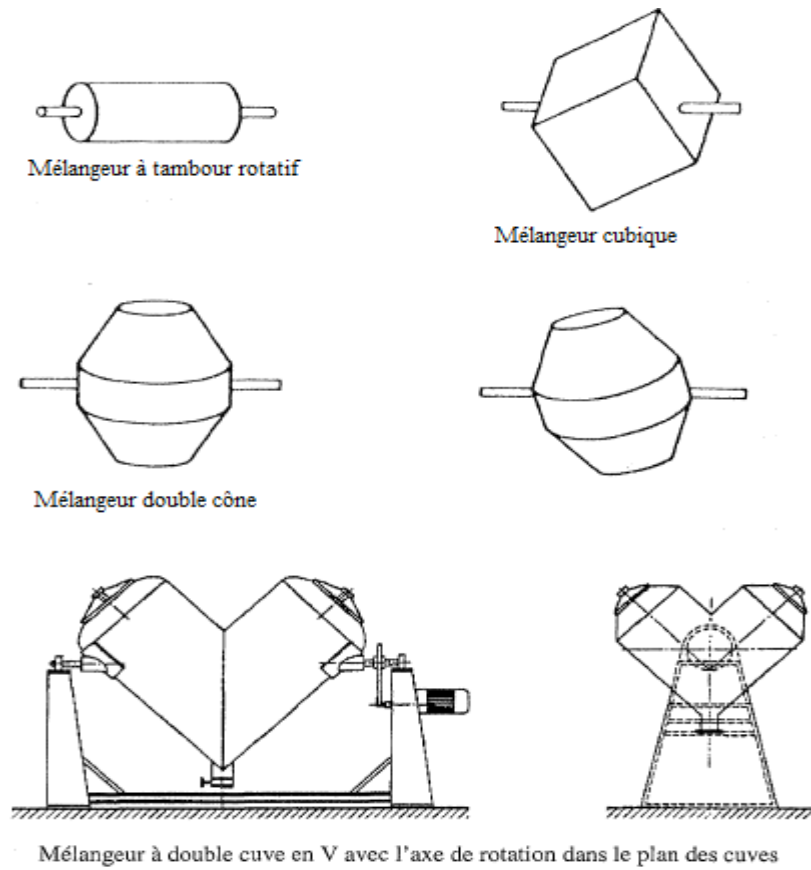


Figure 2 : Les mélangeurs à cuve mobile (12).

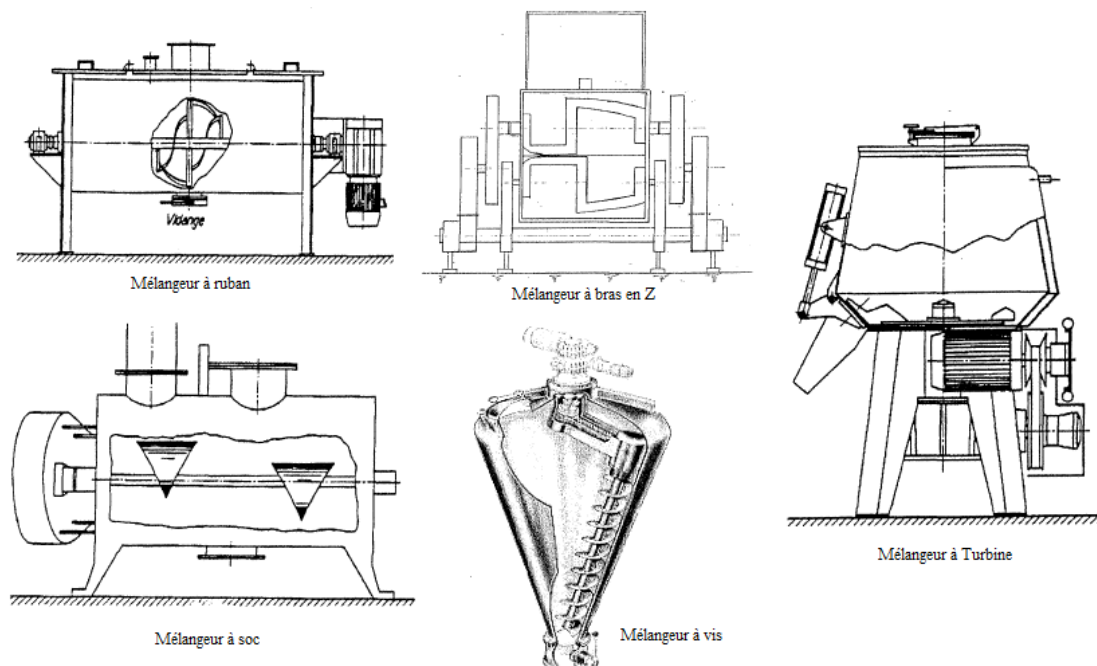


Figure 3 : Les mélangeurs à cuve fixe (12).

2.2.2. Le remplissage des gélules

Dans le milieu industriel, le remplissage des gélules est totalement automatisé. Différents procédés de remplissage des gélules sont disponibles et choisis en fonction des propriétés des poudres (cohésion et écoulement). Il existe le remplissage par arasage, par vibration, par compresseur-doseur et enfin par bourrage et disques doseurs.

Nous prenons le cas d'une machine de remplissage avec bourrage et dosage de disque, la machine Bosch GKF (figure 3). La poudre qui correspond au contenu des gélules, arrive par une trémie (C) et forme un lit de poudre au fond de l'appareil. Les doigts (B) permettent de compresser la poudre à cinq reprises, afin de former un bouchon de la taille et du poids que l'on désire. Ce bouchon de poudre est alors éjecté et introduit dans le corps d'une gélule (K, L). Ces différentes étapes sont répétées plusieurs fois afin d'obtenir plusieurs centaines de gélules (10, 13).

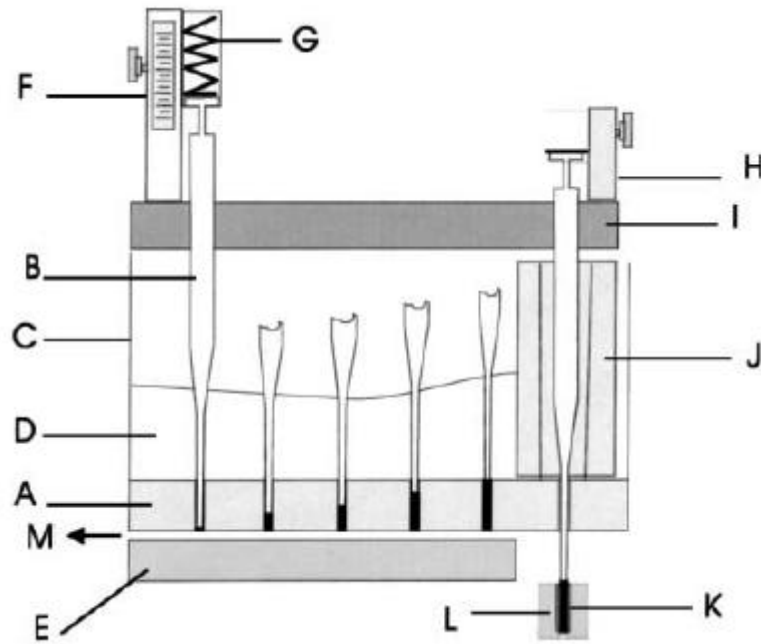


Figure 4 : Schéma d'un appareil de remplissage de gélules avec dosage de disque et appareil de bourrage (Bosh GKF machine) : A) disque de dosage; B) doigt de bourrage; C) trémie; D) lit de poudre; E) plaque de support; F) réglage du doigt; G) ressort d'allégement de charge; H) réglage de l'éjection; I) bloc de guidage; J) block de transfert; K) bouchon de poudre; L) corps de la gélule (10, 13).

Podczeck, F et Newton, M ont montré en 2000, l'importance de l'utilisation de poudres aux propriétés lubrifiantes lors de l'utilisation de ce genre d'appareil. Ils ont utilisé un mélange de cellulose microcristalline (Vivacel[®] A300) et de stéarate de magnésium, aux propriétés lubrifiantes, modifiant les propriétés d'écoulement du mélange de poudre. En faisant varier le pourcentage de stéarate de magnésium, ils ont rempli leur gélule avec un appareil Bosch GKF 400S tamp-[®]filling machine, à différente vitesse, puis étudié la masse du contenu des gélules et leur coefficient de variation (figure 5).

MgSt (%)	TF (N)	Fill weight (mg)	CFV (%)	PD (g/ml)
0	64.04 ± 0.09	309.6 ± 1.2	0.39	0.577
0.2	59.39 ± 0.22	321.3 ± 4.0	1.26	0.598
0.4	58.69 ± 0.15	321.3 ± 3.7	1.15	0.598
0.6	58.50 ± 0.13	324.0 ± 3.4	1.06	0.603
0.8	58.06 ± 0.09	322.6 ± 3.3	1.03	0.601
1.0	58.12 ± 0.13	322.9 ± 3.8	1.19	0.601

Figure 5 : Les résultats du remplissage des capsules obtenus avec une compression de base, d'après Podczeck et Newton (14).

Nous pouvons observer dans la figure 5, que l'utilisation de 0,2 à 1% de stéarate de magnésium ne modifie pas significativement le coefficient de variation de la masse du contenu des gélules, ainsi il reste constant. Afin d'améliorer les propriétés de compression de la cellulose microcristalline Vivacel[®] A300, seule une quantité de 0,2% de lubrifiant au sein du mélange est requise. Il est donc clair que les propriétés des poudres et les performances de remplissage des gélules peuvent être modifiées par l'ajout d'un lubrifiant, tel que le stéarate de magnésium par exemple (14).

Des contrôles sur les gélules sont réalisés par la suite afin de libérer les lots. En effet, les industriels réalisent des contrôles d'uniformité de masse et de teneur sur les différents lots de gélules conformément à ce que demande la Pharmacopée Européenne 8.2. Ces tests permettent de vérifier si les gélules sont remplies uniformément, et garantissent donc l'innocuité du produit fini.

2.3.Fabrication des gélules à l'officine

2.3.1. Le matériel utilisé à l'officine

Contrairement au milieu industriel, la fabrication des gélules dans une officine est entièrement manuelle ou semi-automatique. La fabrication des gélules au sein d'un préparatoire se fait en deux temps. Tout d'abord, il faut obtenir un mélange homogène grâce à :

- un ou plusieurs principe(s) actif(s)
- une balance de précision et de sensibilité adaptées aux quantités à peser (variable selon les préparations)
- un mortier et un pilon
- une éprouvette graduée de taille adaptée à la quantité de poudre pesée
- des cartes à jouer

Une fois le mélange homogène obtenu, il faut remplir les gélules avec :

- des cartes à jouer
- le mélange homogène de principe actif et d'excipient
- un lot de gélules de taille adaptée à la préparation (numéro 000, 00, 0, 1, 2, 4,5)
- un socle de conditionnement
- des plaques de remplissage adaptées à la taille des gélules (000, 00, 0, 1, 2, 4,5)
- un chargeur semi-automatique adapté au numéro des gélules (000, 00, 0, 1, 2, 4,5)

2.3.2. Le mélange

La première étape dans la fabrication des gélules est d'obtenir un mélange homogène. Cette étape est primordiale, elle permet d'assurer une dose précise et constante de principe actif au sein de chaque gélule.

Tout d'abord, il faut peser le ou les principe(s) actif(s), prendre un mortier et un pilon adaptés à la quantité de poudre pesée et éventuellement à la quantité d'excipient à ajouter.

Dans le mortier, un ordre précis d'incorporation des constituants du mélange doit être respecté. En premier lieu, il est nécessaire d'introduire et de pulvériser au mortier les matières premières ayant une granulométrie importante. En effet, plus les granulométries des matières premières seront proches et plus le mélange sera homogène. Dans un deuxième temps, les poudres doivent être mélangées volume à volume, en les incorporant par ordre de quantité croissante. Dans le cas où la préparation magistrale comprend un mélange de poudres de quantités différentes, il sera nécessaire de procéder en plusieurs étapes. Tout d'abord, nous mettons dans le mortier la poudre de quantité la plus faible avec une quantité équivalente d'un des autres constituants du mélange. A ce mélange, nous ajoutons une quantité de poudre équivalente et répétons l'opération jusqu'à épuisement des constituants du mélange. Nous obtenons alors le mélange primaire (2, 15, 16).

Dans la fabrication des gélules, il faut par la suite déterminer le volume d'excipient à ajouter au mélange primaire, afin que celles-ci soient remplies de la même manière. Nous utilisons une éprouvette graduée propre et parfaitement sèche. La poudre ne doit pas coller aux parois. Avant d'y introduire le mélange primaire, il faut recouvrir l'intérieur de l'éprouvette d'une fine couche d'excipient (cellulose ou lactose). Cette étape est importante car elle permet de perdre le moins possible de principe actif. Le mélange primaire est ensuite

introduit dans l'éprouvette graduée, et tassé légèrement. Cette étape est délicate à réaliser car la difficulté réside dans le fait qu'il ne faut pas trop tasser, sinon le mélange ne rentrera pas dans les gélules. A l'inverse, un tassement insuffisant entraîne un remplissage irrégulier des gélules et il n'y aura pas la dose requise de principe actif au sein de ces dernières. Il existe deux façons de connaître le volume d'excipient à ajouter. La première consiste à utiliser les abaques (figure 6). Ce sont des graphiques qui permettent de déterminer le numéro des gélules à utiliser, en fonction du volume initial de mélange primaire et du nombre de gélules à préparer (2).

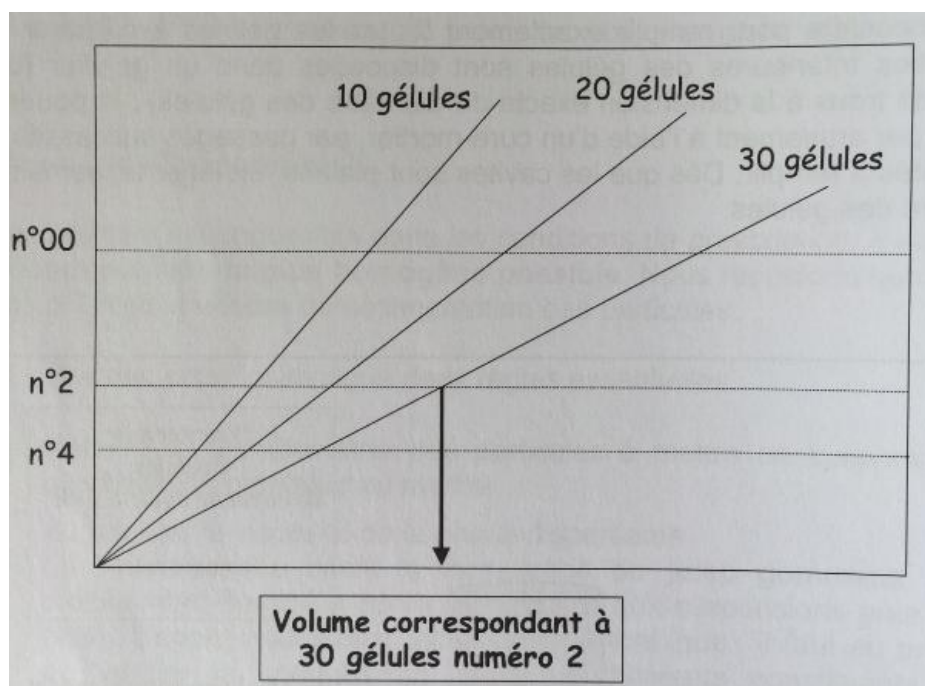


Figure 6 : Principe d'utilisation des abaques permettant de déterminer le volume de poudre nécessaire pour remplir les gélules à préparer, d'après l'ordre national des pharmaciens.

La deuxième consiste à choisir un numéro de gélule, puis à calculer le volume total de poudre requis grâce au volume nominal d'une gélule (ce volume étant fourni par le laboratoire) en fonction du nombre de gélules dans la préparation (tableau 1).

Tableau 1 : Capacité de remplissage des gélules d'après LGA, en volume (mL) (7).

Numéro de gélule	000	00	0	1	2	3	4	5
Volume (mL)	1,37	0,91	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13

Lorsque le bon volume d'excipient a été ajouté au mélange primaire comme le montre la figure 7, le contenu de l'éprouvette est versé dans un mortier afin d'homogénéiser le mélange (figure 7, n°3).

Dans le cas où toutes les poudres du mélange sont blanches, il est nécessaire d'ajouter un traceur colorimétrique dans le mortier. Il s'agit le plus souvent du Carmin ou Coccine qui donne une couleur rouge au mélange. Cette technique permet au préparateur de vérifier visuellement l'homogénéité de son mélange final (2, 15, 17).

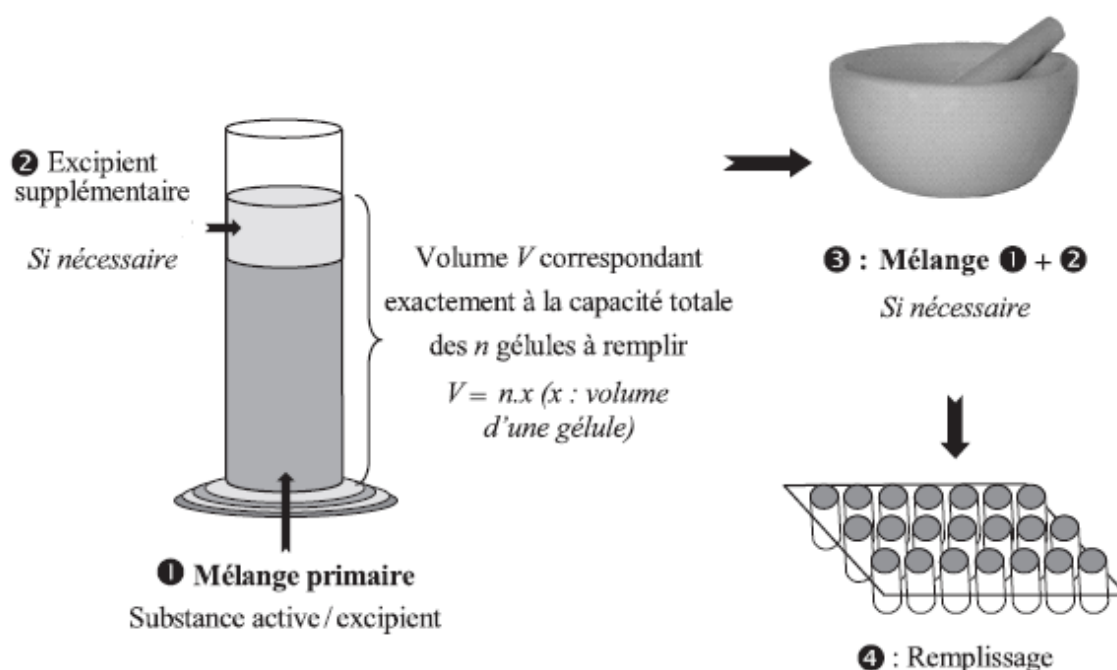


Figure 7 : Le remplissage des gélules, d'après l'ordre national des pharmaciens.

2.3.3. Le remplissage des gélules à l'officine.

A l'officine, le processus de remplissage des gélules n'est pas automatisé car les quantités produites sont bien plus faibles que dans le milieu industriel (6). Il existe deux types d'appareils permettant de remplir les gélules à l'officine, les géluliers semi-automatiques ou les géluliers manuels (figure 8).

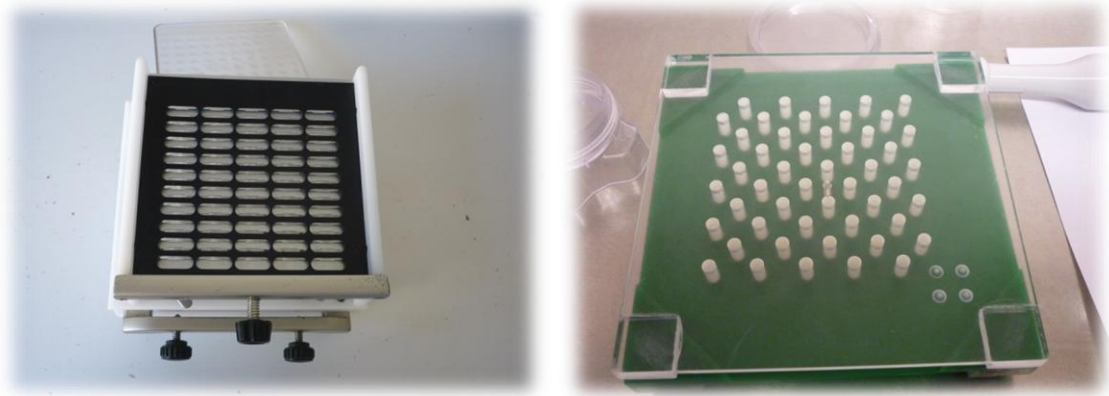


Figure 8 : Un appareil de remplissage de gélules semi-automatique (à gauche) et un appareil manuel (à droite)

Lorsque le préparateur choisit un appareil semi-automatique, il faut tout d'abord installer son gélulier sur une surface plane, prendre des plaques propres et sèches adaptées à la taille des gélules ainsi qu'un chargeur semi-automatique. Les gélules sont placées dans le chargeur semi-automatique (figure 9, n°2). Celui-ci permet de mettre les gélules dans les trous de la plaque et dans le bon sens. C'est un gain de temps pour le préparateur qui n'est pas obligé de placer les gélules une par une sur la plaque. Les coiffes sont retirées et mises de côté en serrant les vis situées sur le socle du gélulier. Des molettes situées sous le socle de conditionnement permettront de positionner les gélules dans le même plan et de les faire affleurer la plaque. Cette étape est importante pour ne pas accrocher les gélules lors du remplissage (figure 9, n°4).

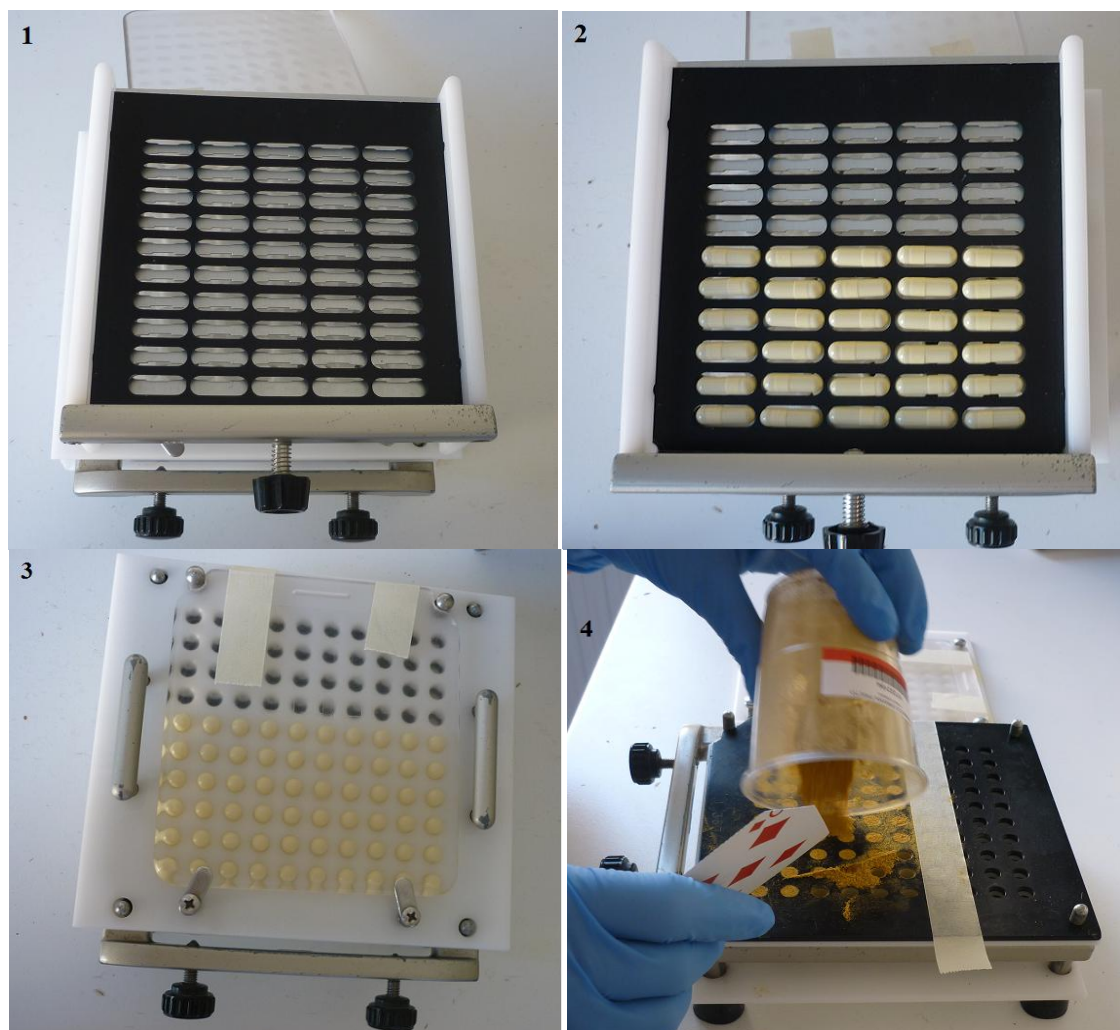


Figure 9 : Le remplissage des gélules avec un appareil semi-automatique.

Le mélange de poudres est alors réparti à la surface de la plaque par arasement à l'aide d'une carte de jeu (figure 9, n°4). Le mélange de poudres doit être réparti petit à petit, en aucun cas il ne doit être versé en totalité sur la plaque. Cela permet d'éviter un remplissage irrégulier des gélules. Il peut être nécessaire de tasser la poudre dans les gélules, en tapant légèrement le gélulier sur la pailleasse. Lorsque les gélules sont bien arasées et toutes remplies de la même manière, le préparateur remet les coiffes des gélules en les clippant. Les gélules

sont conditionnées dans un flacon de taille adaptée (figure 10), et étiqueté suivant les bonnes pratiques de préparation (18).

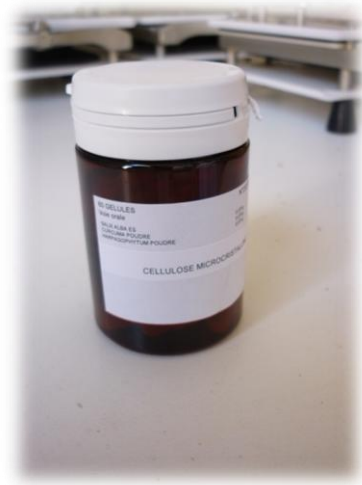


Figure 10 : Des gélules conditionnées dans un pot et étiquetées selon les BPP (18).

Dans le cas où le préparateur choisit un gélulier manuel, le conditionnement sera identique à celui d'un gélulier semi-automatique. Cependant, il n'existe pas de chargeur adaptable sur ce type de gélulier. Le préparateur doit donc mettre les gélules dans les trous et les ouvrir une par une. Après avoir rempli les gélules avec le mélange de poudres, il doit les refermer une par une (15).

Les appareils semi-automatiques permettent au préparateur de gagner du temps dans le remplissage des gélules, mais le principe de remplissage reste le même quel que soit l'appareil utilisé.

2.4. Les contrôles pharmacotechniques des gélules.

A l'officine, des contrôles doivent normalement avoir lieu avant de délivrer les gélules aux patients, et plus particulièrement le contrôle d'uniformité de masse décrit dans la Pharmacopée Européenne 8.2. Bien évidemment, les officines ne disposent ni des moyens techniques ni des moyens financiers pour effectuer des dosages sur le contenu des préparations unidoses afin de déterminer l'uniformité de teneur des lots de gélules. Les pharmacies ne peuvent donc pas réaliser tous les tests recommandés par la Pharmacopée Européenne 8.2 en pratique courante (16).

Les gélules sont aussi soumises aux autres contrôles pharmacotechniques des formes unidoses solides, décrit à la Pharmacopée Européenne 8.2, que sont la désagrégation des capsules, la dissolution des formes solides et l'uniformité de dose des préparations unidoses.

2.4.1. Les uniformités de masse

Avant de libérer les lots de gélules, il faut réaliser plusieurs tests, dont celui d'uniformité de masse. La Pharmacopée Européenne 8.2, préconise de prélever au hasard vingt unités d'un lot de gélules. Chaque unité est pesée pleine, ouverte, vidée et pesée vide (enveloppe de la gélule). Le manipulateur détermine la masse moyenne du contenu des vingt unités. Le lot est conforme si deux unités au plus s'écartent de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que dans le tableau 2, et si la masse d'aucune unité ne s'écarte de plus du double de ce pourcentage (19).

Tableau 2 : Pourcentages limites imposés par la Pharmacopée Européenne 8.2, dans les uniformités de masse des capsules (19).

Forme pharmaceutique	Masse moyenne	Ecartes limites en pourcentage de la masse moyenne
Capsules, granulés non enrobés et poudres (en unité de prise)	Moins de 300 mg	10
	300 mg ou plus	7,5

Dans le cas particulier où la masse moyenne est inférieure à 40 mg, la Pharmacopée européenne 8.2 exige la réalisation d'uniformités de teneur sur le lot de gélules (19).

2.4.2. La désagrégation des capsules.

Ce test est destiné à déterminer l'aptitude des capsules à se désagréger en milieu liquide, dans un temps imparti. La désagrégation est considérée comme atteinte, lorsqu'il n'y a plus de résidu solide sur la grille, ou si le résidu est une substance molle, sans noyau palpable et non imprégné, ou s'il ne reste que des fragments d'enveloppes sur les grilles (20).

Dans le cas des petites capsules, nous placerons une capsule dans chacun des six tubes. Ces derniers seront introduits dans les vases cylindriques contenant le liquide d'immersion maintenu à une température comprise entre 35° et 39°C. L'appareil est mis en fonctionnement et fera des mouvements de montée et descente d'une amplitude d'environ 50 mm. Lorsque le temps prescrit est terminé, il faut retirer les tubes afin d'examiner les capsules et de déterminer la conformité de l'essai (20).

Le temps de désagréations des gélules (non enrobées) est conforme lorsqu'il est inférieur à 30 minutes (20).

2.4.3. Essai de dissolution des formes solides.

La pharmacopée décrit quatre méthodes pour réaliser ce test :

- Les appareils à palette tournante (figure 11). Le récipient contient un milieu de dissolution, le récipient est cylindrique à forme hémisphérique. La palette de forme parfaitement définie se trouve à une distance précise du fond du cylindre. Les gélules sont placées dans l'appareil et maintenues au fond à l'aide d'un matériel approprié tel qu'une spirale en verre ou en métal (6, 21).
- Les appareils à panier tournant (figure 11). La palette est remplacée par un panier grillagé dans lequel est placée la gélule à tester. Les résultats sont moins reproductibles qu'avec l'appareil présenté précédemment (6, 21).
- La méthode à flux continu (figure 12). La gélule est placée dans une cellule traversée par un liquide de dissolution, le débit étant compris entre 0,3 et 3 L et mesuré avec une précision de plus ou moins 5% (6, 21).

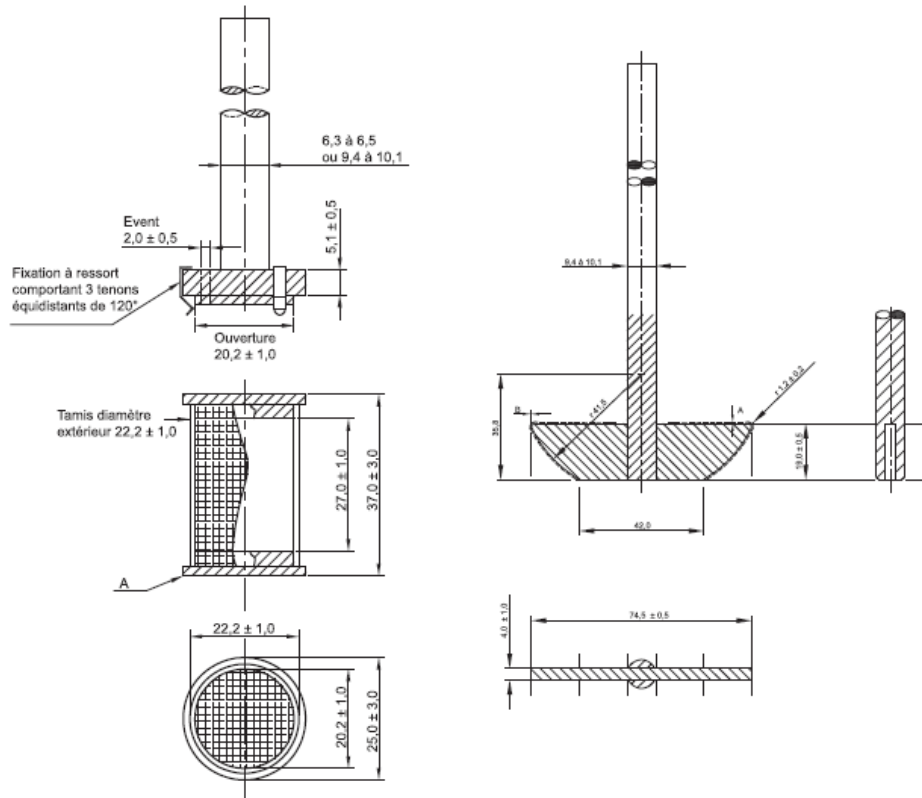


Figure 11 : Schéma d'un appareil à panier à gauche, et d'un appareil palette tournante à droite, d'après la Pharmacopée Européenne 8.2 (21).

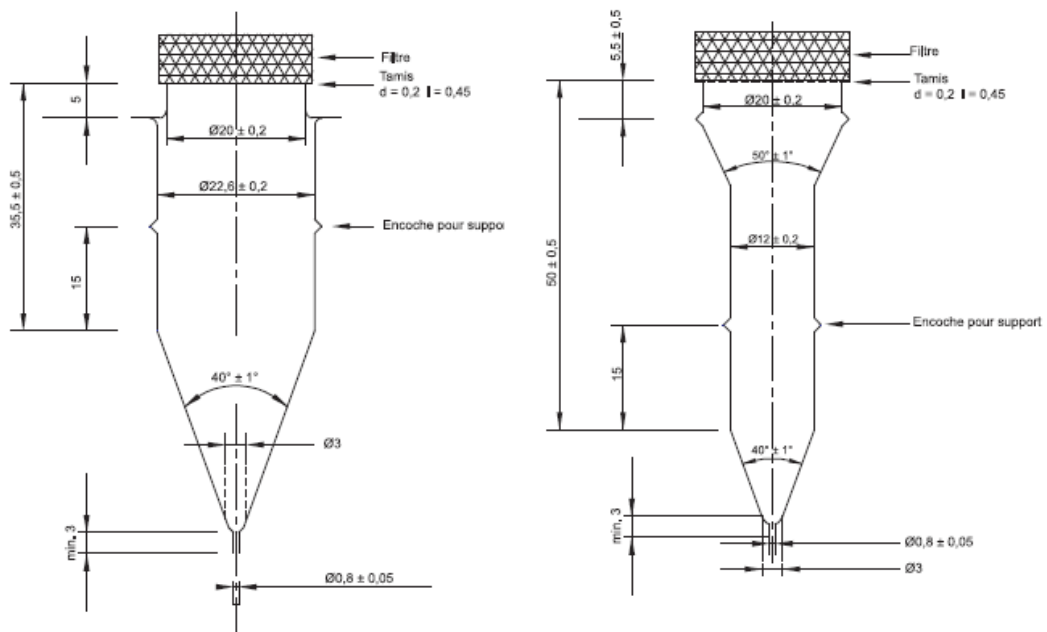


Figure 12 : Appareil à flux continu de grande taille à gauche et de petite taille à droite, d'après la Pharmacopée Européenne 8.2 (21).

- Appareil à piston (figure 13). L'appareil est composé de vases cylindriques et d'un jeu de pistons dans lequel est introduite la forme unitaire à tester. Le piston est animé d'un mouvement vertical alternatif (6, 21).

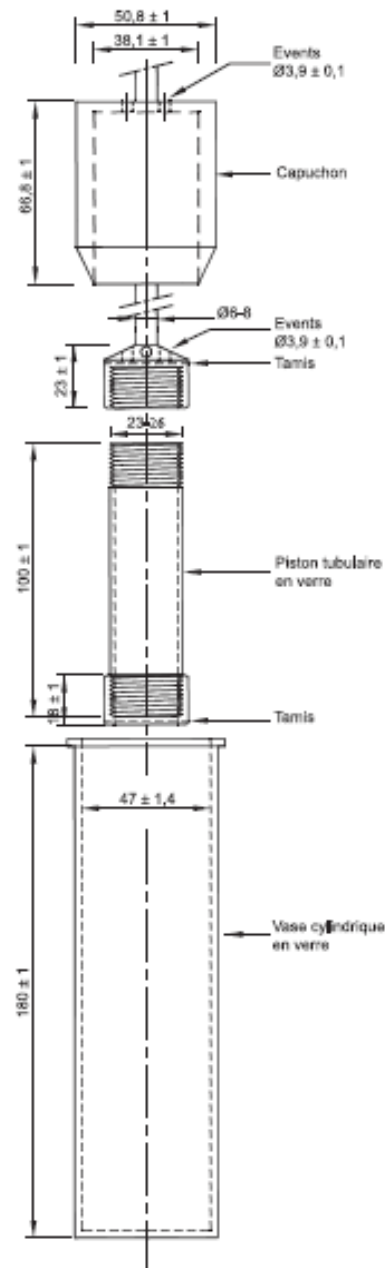


Figure 13 : Schéma d'un appareil à piston, d'après la Pharmacopée Européenne 8.2 (21).

Les appareils décrits sont tous thermostatés aux environs de 37°C. Quant au milieu de dissolution, nous utilisons de l'eau pure si la solubilité du principe actif varie peu en fonction du pH. En revanche, si sa solubilité varie en fonction du pH, il faut prendre un milieu gastrique artificiel (6, 21).

A chaque essai de dissolution doit être précisé les conditions opératoires, telles que la vitesse de rotation, le milieu de dissolution (volume, composition) et le mode de prélèvement. L'essai est réalisé avec une seule unité de prise et doit être répété cinq fois (6, 21).

2.4.4. Les uniformités de teneur.

Les uniformités de teneur permettent de quantifier une molécule (principe actif ou traceur) présente dans chaque gélule. Ce test permet de savoir quelle quantité exacte de molécule est présente dans les gélules.

La pharmacopée européenne 8.2 préconise un essai sur dix gélules d'un lot. Nous calculons la teneur moyenne sur les dix gélules. Le lot de gélule est accepté si la teneur individuelle d'une unité au plus sur les dix ne dépasse pas plus ou moins 15% de la teneur moyenne, et si cette unité ne dépasse pas plus ou moins 25% de la teneur moyenne. La préparation est rejetée si la teneur individuelle de trois unités ou plus sort de l'intervalle plus ou moins 15% de la teneur moyenne ou si la teneur individuelle d'une unité ou plus sort de l'intervalle plus ou moins 25% de la teneur moyenne (22).

En revanche, si la teneur individuelle de deux ou trois unités au plus sont en dehors de l'intervalle plus ou moins 15% de la teneur moyenne, mais sont comprises dans l'intervalle plus ou moins 25% de la teneur moyenne, il faudra prélever au hasard vingt autres unités du lot pour les doser individuellement. La préparation est acceptée si les teneurs individuelles de

trois unités au plus sur les trente unités sortent de l'intervalle plus ou moins 15% de la teneur moyenne et si aucune d'entre elles ne se situe en dehors de l'intervalle plus ou moins 25% (22).

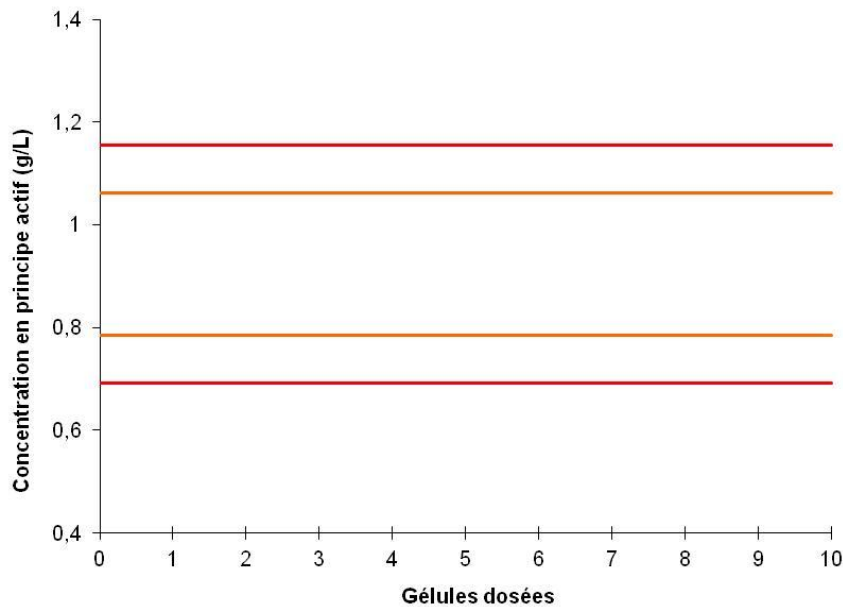


Figure 14 : Exemple de graphique représentant les uniformités de teneurs des préparations unidoses prenant en compte les limites de la Pharmacopée Européenne 8.2.

A la suite des uniformités de teneur, un graphique reprend le dosage de chaque unité en prenant en compte les normes imposées par la Pharmacopée Européenne 8.2 (figure 14). Les traits orange correspondent à la limite plus ou moins 15%, les rouges à la celle de plus ou moins 25%. Le dosage des gélules doit donc se situer entre les deux traits orange afin que le lot soit acceptable et conforme à la Pharmacopée Européenne 8.2.

2.4.5. L'uniformité de dose des préparations unidoses.

L'uniformité de dose est définie par le degré d'uniformité, sur l'ensemble des unités, de la quantité de substance active. L'uniformité des préparations unidoses peut être démontrée

selon deux méthodes : la variation de masse ou l'uniformité de teneur. En effet, lorsque le teneur en substance active est supérieure à 25 mg ou 25%, il est préconisé de réaliser la variation de masse, lorsqu'elle est inférieure à ces valeurs, c'est l'uniformité de teneur qui sera réalisée. En revanche, l'uniformité de teneur permet de doser précisément la quantité de principe actif dans chaque capsule, elle peut donc être réalisée dans tous les cas (23).

La variation de masse des capsules à enveloppes dures consiste à peser individuellement dix capsules intactes en veillant à préserver l'identité de chacune d'entre elle. Ouvrir chaque capsule et les vider de leur contenu, peser individuellement les capsules vides, puis déterminer précisément la masse nette du contenu de chaque capsule. Calculer la teneur en substance active du contenu de chaque capsule à partir de la masse individuelle de chaque capsule et du résultat du dosage. Calculer la valeur d'acceptation (23).

3. Influence des paramètres sur l'homogénéité d'un mélange de poudres.

De nombreux paramètres influent sur l'homogénéité d'un mélange de poudres, la taille, la forme, la porosité des particules ou encore le matériel utilisé. Or l'homogénéité est indispensable pour garantir un bon dosage du principe actif dans toute unité de prise, et ainsi l'efficacité du médicament.

3.1. Facteurs liés aux poudres

3.1.1. Granulométrie

D'après les normes AFNOR, la granulométrie est définie comme une science qui a pour objet la mesure des dimensions et la détermination de la forme des grains ou particules (24). La connaissance et la maîtrise de la taille moyenne, ainsi que de la distribution de taille des poudres qui entrent dans la composition d'un mélange, sont indispensables afin d'obtenir un mélange final homogène (12).

Nous distinguons deux types de poudres classées selon leur taille (25) :

- Les poudres cohésives de taille inférieure à 100 μm , qui n'ont pas forcément un écoulement libre et sont soumises à des forces de surface, d'adhésion et de cohésion.
- Les poudres de taille supérieure à 100 μm , à écoulement libre. Leur comportement est influencé par les forces de pesanteur.

Si les poudres possèdent un bon écoulement, elles se mélangeront assez facilement, mais elles pourront se séparer aussi vite. Cependant, les poudres qui s'écoulent mal seront plus difficiles à mélanger, elles auront tendance à former des agglomérats à cause des forces inter-particulaires. Un tel comportement conduit à des difficultés à bien disperser les poudres dans les opérations de mélange (26).

Beaucoup de poudres pharmaceutiques ont des particules de formes différentes qui ne sont pas forcément propices au bon mouvement inter-particulaire durant le mélange des poudres. Il s'avère que ce paramètre a une grande importance, notamment sur la phase de remplissage des gélules (27). Les formes de particules que nous rencontrons le plus souvent sont sphériques, arrondies ou encore dentelées (figure 15).

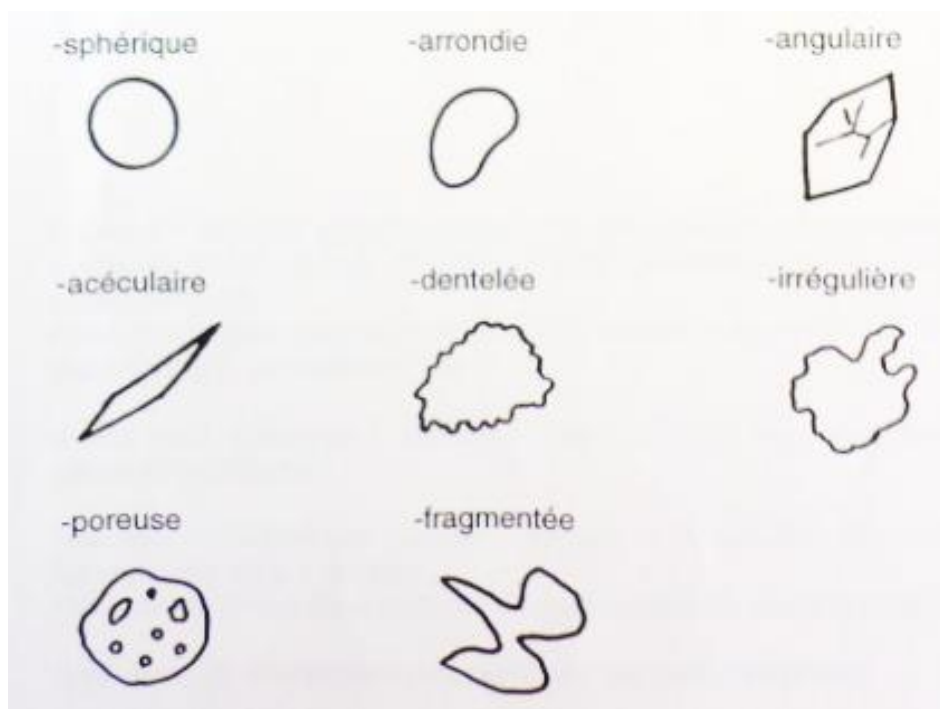


Figure 15 : Les différentes formes de particules (28).

Les particules sphériques sont plus mobiles que les particules en aiguilles, ce qui favorisera l'homogénéité du mélange. De même pour les particules qui possèdent une surface

lisse, elles se mélangeront plus facilement. Néanmoins, cette propriété sera défavorable à la conservation du mélange dans le temps. Le risque est d'obtenir une ségrégation des particules. Il faudra alors agiter plus longtemps le mélange (25).

La différence de taille des particules d'un mélange est le paramètre responsable de la ségrégation. La forme des particules a aussi son importance, mais elle est moindre par rapport à la taille des particules (29). Il sera donc important de connaître la taille des particules, lorsqu'il y a plusieurs constituants dans un mélange (30). Plus leur taille sera voisine et plus l'homogénéité du mélange sera favorisée (25).

L'effet de la forme et de la taille des composants sur la stabilité des mélanges a été évalué par Swamithan *et al.* L'homogénéité du mélange est étudiée grâce à un coefficient de variation (CV) de la teneur en principe actif au sein du mélange. De l'aspirine et du lactose de différente granulométrie (36, 60 et 103 μm) ont été mélangés pendant 30 minutes dans un mélangeur en V (figure 16). Les résultats de l'étude en figure 16, montrent clairement que la taille des particules influe directement sur l'homogénéité du mélange (29).

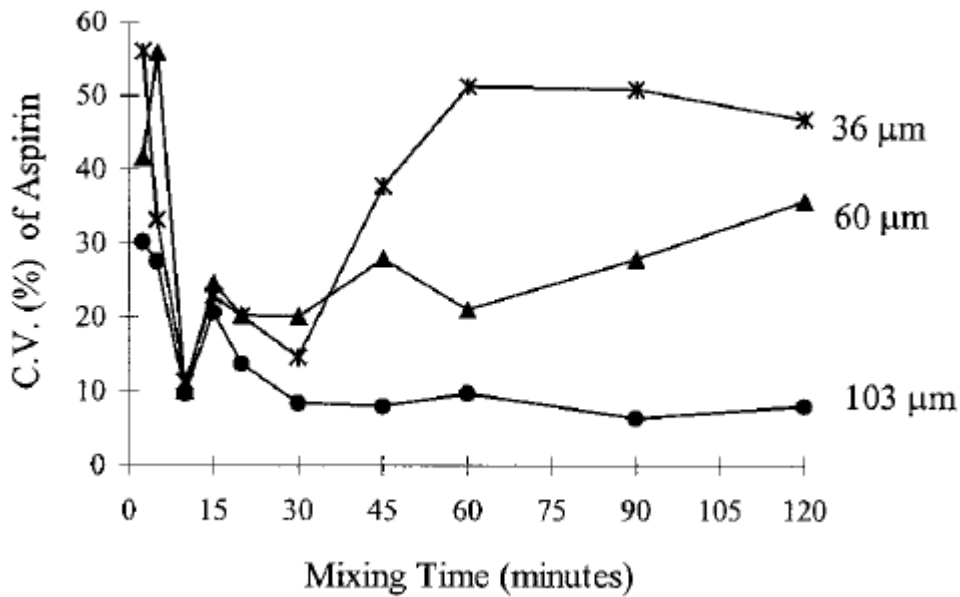


Figure 16 : Effet de la taille des particules de diluant (lactose) sur le coefficient de variation (CV) de la teneur en principe actif, au sein d'un mélange de 1% d'aspirine micronisée et de lactose, d'après Swamithan *et al* (29).

Des agglomérats au sein du mélange de lactose à 36 µm ont été mis en évidence visuellement par l'équipe. Lorsque la taille des particules diminue, la surface des particules augmente, cela entraîne une cohésion entre les particules. Le mélange de lactose à 60 µm diminue légèrement les forces de cohésion entre les particules, et modifie ainsi les propriétés d'écoulement du mélange (29).

Il a été aussi décrit que le taux de ségrégation dans un mélange binaire (aspirine/lactose), était plus grand dans les mélanges ayant des composants de forme différente que dans les mélanges ayant des composants de même forme (29).

3.1.2. Masse volumique

Il est possible de distinguer plusieurs masses volumiques lorsqu'il s'agit d'une poudre :

- La masse volumique vraie ou absolue : elle correspond au volume de la matière solide après exclusion de tous les vides (pores internes, externes et espaces inter-particulaires).

La masse volumique vrac : elle représente le rapport entre la masse solide et le volume apparent occupé par les particules. Il nous renseigne sur la quantité de poudres à utiliser lors du mélange, afin que ce dernier ait une efficacité maximale.

Les masses volumiques vrac des constituants doivent être aussi proches que possible pour faciliter l'homogénéité du mélange afin d'éviter la ségrégation (25). Celle-ci se produit principalement en cas d'association de grosses particules légères et de fines particules lourdes. A l'inverse, une grande différence de masse volumique favorisera le démixage (12, 28).

Vanarase, *A et al*, ont mesuré le temps de séjour moyen (mean Residence Time Distribution) d'un mélange de paracétamol/cellulose microcristalline (Avicel[®] PH-200, Avicel[®] PH-101), dosant le principe actif modèle, le paracétamol en fonction du temps, moment de la décharge de cellulose microcristalline, d'un mélangeur (Gericke GCM-250). Ils ont pu démontrer une forte corrélation entre la densité vrac et le temps moyen de résidence de la poudre au sein du mélangeur (figure 17) (31).

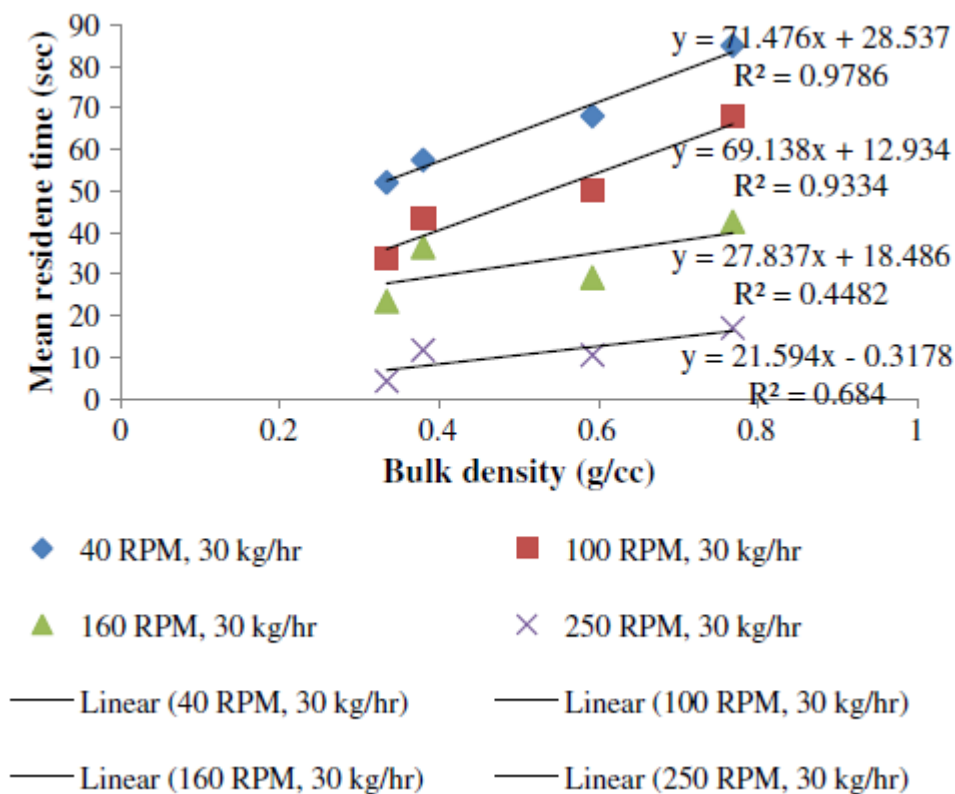


Figure 17 : Effet de la densité vrac et de la vitesse de mélange sur le temps de séjour du paracétamol dans un mélangeur continu (à 30 kg/h), d'après Vanarase, A *et al* (31).

La densité vrac semble être le paramètre modifiant le temps de résidence des poudres dans le mélangeur. La figure 17 montre clairement que l'augmentation de la densité vrac augmente significativement le temps de résidence, mais pas seulement. La vitesse d'agitation du mélangeur ou le nombre de tour par minute (RPM), semble aussi modifier le temps de résidence (31). Dans cet article, la densité vrac semble être la propriété clé qui affecte le temps moyen de séjour des poudres au sein du mélangeur.

3.1.3. Porosité

La porosité d'une poudre se classe en deux catégories (12) :

- La porosité inter-particulaire qui résulte des espaces créés par l'empilement des particules, elle dépend de la granulométrie des particules.
- La porosité intra-particulaire due aux pores situés à la surface et à l'intérieur de chaque particule.

Celle-ci influence beaucoup les procédés d'humidification utilisés dans l'industrie. Hogeamp *et al*, ont montré le lien entre la taille des particules et la porosité lors d'un procédé d'humidification (figure 18) (32).

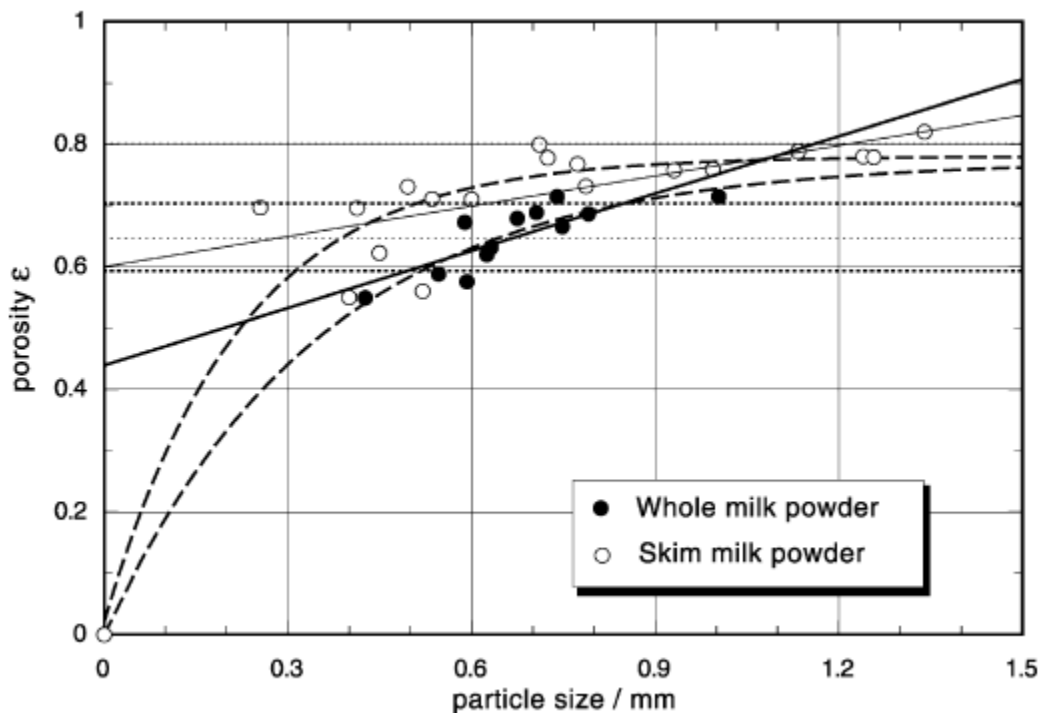


Figure 18 : La porosité en fonction de la taille des particules de lait entier et écrémé, d'après Hogeamp *et al* (32).

La figure 18 montre une différence significative entre la taille des particules et la porosité. Le lait entier possède une porosité inférieure de 0,05 à 0,15 fois le lait écrémé. Ces deux échantillons de poudres montrent que la porosité s'élève lorsque la taille des particules augmente (32).

3.1.4. Teneur en eau

La teneur en eau d'un mélange est à l'origine de trois phénomènes :

- Une diminution de l'activité du principe actif par hydrolyse partielle ou totale.
- Un changement de l'état physique de la poudre.
- Une difficulté de fabrication du mélange de poudre (formation d'agglomérats).

Dans un mélange de poudres, lorsque la proportion en eau est importante, cela va favoriser la formation d'agglomérats particulières par collage des particules. Ce phénomène est dû aux forces de cohésion importantes entre les différents constituants du mélange et principalement lorsqu'il y a présence de produits hygroscopiques. Afin de corriger ce phénomène d'agglomérats, il est possible d'ajouter des produits absorbants tels que la silice ou l'alumine qui permettront d'abaisser le degré hygrométrique du mélange (25).

En absence d'eau, les particules peuvent retenir des charges électriques superficielles (33). En fonction du sens de ces charges, les particules se repousseront ou s'aggloméreront. C'est pourquoi une faible proportion en eau au sein du mélange est un facteur favorable à l'homogénéité de celui-ci.

3.1.5. Electricité statique

Différents paramètres sont susceptibles d'influencer l'apparition des charges électrostatiques (12, 25):

- Les propriétés des matériaux (propriétés physico-chimiques)
- Les forces de frottement entre particules ou contre les parois des différents outils de travail (mélangeurs, géluliers)
- Les facteurs environnementaux (température, humidité)

Les forces électrostatiques jouent un rôle important sur l'écoulement des poudres (31, 34). Les forces électrostatiques de cohésion sont d'autant plus grandes que la dimension des particules est faible (29, 33, 34). Il pourra se produire des phénomènes d'adhésion entre les particules et les parois du mélangeur, ainsi qu'un phénomène de cohésion inter-particulaire qui favorisera la formation d'agglomérats (25, 29, 35). Tous ces phénomènes vont nuire à l'homogénéité du mélange, car il y a une forte corrélation entre les charges électrostatiques et l'homogénéité du mélange (36). En effet, les particules fines cohésives (inférieures à 100 μm) adhèrent les unes aux autres sous l'influence de forces électrostatiques, de forces de Van der Waals ou d'un pont liquide, afin de former des agglomérats qui seront responsables d'une distribution asymétrique des particules au sein du mélange (31, 35, 37, 38).

Il sera possible de prévenir l'électricité statique par un taux d'humidité suffisant ou par l'addition d'agents antistatiques.

3.1.6. Polymorphisme

Le polymorphisme est l'aptitude d'une molécule à exister sous au moins deux formes cristallines et joue un rôle important dans les technologies pharmaceutiques. Il faut distinguer les poudres cristallines, des poudres amorphes, qui ont des comportements mécaniques et énergiques différents (25).

D'autre part, la naissance du polymorphisme peut apparaître au cours de différentes opérations pharmaceutiques, telles que le stockage des poudres (durée de stockage, conditions thermodynamiques), la compression ou encore lors du broyage des poudres permettant de réduire la taille des particules. Toutes ces opérations font subir un stress mécanique aux particules lors de l'homogénéisation d'un mélange, rendant propice la formation de polymorphes (39).

Le polymorphisme a plusieurs conséquences sur (39):

- La dissolution
- La biodisponibilité qui peut engendrer une inefficacité ou une toxicité du principe actif.
- La compression qui peut varier d'un état polymorphe à un autre.

3.1.7. Proportion des différents constituants.

Il sera plus facile d'obtenir un mélange homogène entre deux constituants si leurs proportions sont voisines que si elles sont très éloignées.

Lorsque la proportion en principe actif est très faible par rapport aux excipients, le mélange ne sera jamais réalisé en une seule fois, il faudra opérer en plusieurs étapes. Tout

d'abord, le principe actif est mélangé avec une partie de l'excipient, puis au mélange obtenu, nous rajouterons une deuxième partie de l'excipient de quantité équivalente au mélange obtenu. Il faut toujours mélanger volume à volume chaque poudre afin d'avoir une meilleure homogénéité finale. Cette étape est reproduite jusqu'à l'épuisement complet de l'excipient (6, 17).

3.2.Facteurs liés au matériel

Dans le milieu industriel, l'opération de mélange est assurée par des mélangeurs. Suivant l'appareil que l'on utilise, on trouve plusieurs types de mélanges. Tout d'abord, il y a le mélange par convection, qui permet de déplacer en masse des groupes de particules entre elles, ce sont des mélangeurs qui ont un organe d'agitation interne. Il y a ensuite le mélange par diffusion, qui permet de réaliser le mouvement individuel et au hasard des particules. Ce mélange est surtout assuré par des cuves mobiles animées d'un mouvement autour d'un axe. Enfin, il y a le mélange par glissement ou cisaillement, qui assure le glissement des couches de particules entre elles. Généralement, les mélangeurs combinent plusieurs type de mélanges afin d'assurer l'homogénéité du mélange final (25).

A l'officine, nous ne trouvons pas de mélangeurs automatiques. Le mélange est fait manuellement, soit à l'aide du mortier et du pilon, d'une spatule ou d'une boîte étanche. Le mortier et le pilon permettent le broyage des poudres. Cet outil permet de réduire la granulométrie de certaines poudres, puis de mélanger les différents constituants du mélange.

3.3. Facteurs liés aux conditions opératoires

Le temps de mélange, la vitesse de mélange, le type de mélangeur et le niveau de remplissage, peuvent avoir un rôle sur la tendance à l'agglomération des particules du mélange de poudres, et de ce fait sur l'homogénéité finale de celui-ci (35).

3.3.1. Ordre d'incorporation des constituants du mélange

A l'officine, les bonnes pratiques de préparations (BPP) doivent être respectées autant que possible. Il est recommandé de respecter un ordre d'incorporation des poudres lors de l'étape de mélange au mortier et au pilon.

En effet, il est recommandé de mettre la plus petite quantité de poudre au fond du mortier et de mélanger deux poudres différentes volume à volume jusqu'à épuisement des constituants du mélange. De plus, le mortier et le pilon permettront de réduire les poudres de granulométrie élevée. Cette étape est importante puisque le mélange sera d'autant plus homogène que les granulométries de deux poudres seront proches (6).

3.3.2. Taux de remplissage du mélangeur

L'étude du remplissage d'un mélangeur industriel, a montré qu'il existe un taux de remplissage optimum. Sudah *et al*, ont montré qu'un remplissage de 60% du mélangeur était un taux optimum, donnant ainsi une bonne homogénéité au mélange final. Cependant, un remplissage de 20% de la capacité du mélangeur est complètement injustifié, l'espace vide étant beaucoup trop important, les poudres se mélangent mal car elles auront tendance à glisser (25). A l'inverse, il montre qu'un remplissage trop important (80% de la capacité du

mélangeur) ne laisse pas assez d'espace vide au sein du mélangeur pour l'obtention d'un mélange homogène. Dans ce cas précis, les poudres doivent être mélangées beaucoup plus longtemps pour tendre vers l'homogénéité du mélange (40).

3.3.3. Vitesse d'agitation

Le rôle de la vitesse d'agitation sur l'homogénéité d'un mélange de poudres fluides et de poudres cohésives a été étudié par Sudah *et al.* Il en ressort que l'homogénéité d'un mélange fluide est indépendante de la vitesse de rotation et de la taille du mélangeur. D'autre part, l'homogénéité d'un mélange de poudres cohésives dépend de la vitesse de rotation du mélangeur. En effet, l'homogénéité du mélange est meilleure lorsque l'agitation du mélangeur est moyenne que lorsqu'elle est faible ou très forte (40).

Lorsque l'agitation est trop forte, les particules ont tendance à être plaquées sur les parois du mélangeur (25, 41). Le mélange se fait alors très mal. A l'inverse, lorsque l'agitation est trop lente, le mélange se fait mal car il peut se produire une abrasion des particules (25).

Vromans *et al* en 1999, ont étudié l'effet d'une rotation accélérée sur un mélange d'hormones stéroïdiennes. Il a été constaté qu'un haut cisaillement peut provoquer un démélange et devrait être évité dans la granulation chaque fois qu'il y a une différence de taille des particules (42).

3.3.4. Temps d'agitation

Comme le remplissage du mélangeur, il existe un temps de mélange optimum pour une préparation. Sindel *et al* ont montré dans leur étude, qu'un mélange de silice colloïdale et de lactose monohydraté, atteignait une homogénéité satisfaisante en 3 minutes. Lorsque le temps

de mélange était prolongé de 3 minutes, l'homogénéité du mélange n'était pas affectée. Cependant, au-delà des 8 minutes d'agitation, le mélange montrait les premiers signes de ségrégation (43). L'adhésion des particules est plus importante lorsque le temps de mélange est augmenté. En effet, les charges électriques des composants sont augmentées du fait du contact et des collisions répétées entre les particules (12).

Le temps d'agitation est donc important et fonction (12):

- du mélangeur
- des composants du mélange, il faut prendre en compte la granulométrie et la densité des poudres.
- De la vitesse d'agitation

Ce paramètre devra être surveillé afin d'obtenir un mélange final homogène de bonne qualité.

3.3.5. Facteurs environnementaux

L'hygrométrie de l'air ambiant joue un rôle dans l'homogénéité d'un mélange de poudre. Lorsqu'elle est trop forte, les poudres auront tendance à s'agglomérer. L'écoulement de certaines d'entre elles pourra être altéré (25).

Un taux d'humidité trop faible, et une agitation importante créeront une électrifcation par friction des poudres (25, 41).

D'autre part, une augmentation trop importante de la température au sein du préparatoire pourra altérer les principes actifs sensibles à la chaleur.

3.4. Vidange du mélangeur, stockage du mélange et conditionnement.

La décharge du mélangeur est une autre variable avec influence potentielle de la qualité finale du mélange (40). Alexander *et al*, ont mesuré la tendance à la ségrégation des particules sur des décharges répétées par des petites trémies, en faisant varier l'angle d'inclinaison de celle-ci. Il a été signalé que pour des matières à écoulement libre, l'homogénéité du mélange restait stable même après 30 décharges. En outre, il a été conclu que l'angle de la trémie influençait la ségrégation et le comportement de la matière, et un angle optimal a été signalé (44).

Le taux et le degré de ségrégation dépendent de plusieurs paramètres tels que la taille des particules, la densité, la forme, la fluidité, la cohésion. La taille des particules étant le paramètre le plus influant sur l'homogénéité d'un mélange lors de la vidange du mélangeur. Lorsqu'il y a une vidange de poudres cohésives, l'homogénéité du mélange est alors favorisée. Cela est attribué au cisaillement des poudres à la sortie du mélangeur qui est favorable à l'homogénéité du mélange (40).

Le mélange après avoir été homogénéisé peut être stocké avant d'être conditionné. Ce dernier peut rester en attente un certain temps. Les conditions de stockage ne doivent pas altérer l'homogénéité du mélange. Les altérations peuvent être d'origines différentes (25):

- Conditions environnementales (hygrométrie, électricité statique, température)
- Mécaniques

3.5. Les propriétés d'écoulement des poudres et l'homogénéité du mélange.

De nombreuses équipes ont travaillé sur l'élaboration de stratégies de mélange pour les poudres qui ont tendance à former des agglomérats. Vanarase *et al*, se sont concentrés sur des particules de taille inférieure à 20 µm de diamètre. Ce sont des poudres hautement cohésives, qui ont tendance à former des agglomérats en raison des forces de Van der Waals importantes ainsi que des forces électrostatiques. Ils ont pu mettre en évidence que les propriétés d'écoulement des poudres interfèrent sur le temps de séjour moyen des poudres au sein du mélangeur, mais aussi sur la vitesse d'agitation (31).

Fu *et al*, se sont intéressés aux propriétés d'écoulement de trois différentes qualités pharmaceutiques de Lactose : Flowlac[®] 100, Inhalac[®] 230 et Sphérolac[®] 100. Ils ont déterminé la taille et la forme des particules à l'aide de l'appareil Morphologi[®] G3S, et les propriétés d'écoulement avec le FT4 Powder Rheometer[®]. Il en ressort que le Flowlac[®] 100 à des particules plus circulaires que les deux autres, et l'Inhalac[®] 230 est de plus petite taille que les deux autres échantillons. La figure 19 montre que les deux échantillons de même taille et de même forme influencent les propriétés des échantillons (45).

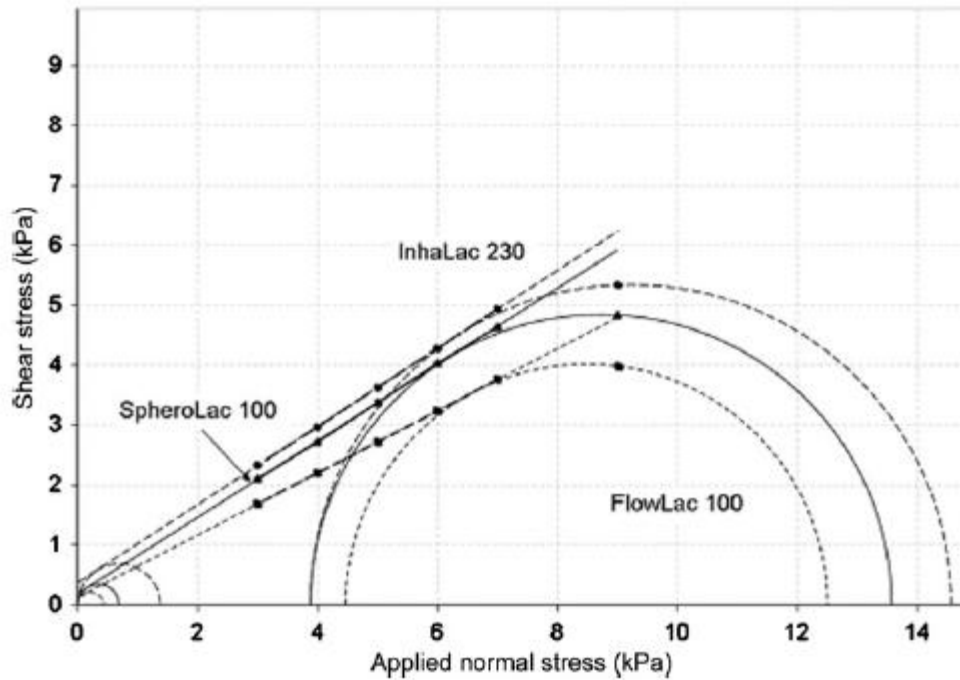


Figure 19 : Contraintes de stress en fonction de l'application d'un stress normal (n=3), d'après Fu *et al* (45).

Les propriétés d'écoulement mesurées montrent que les différentes tailles de particules, et plus particulièrement leurs formes, peuvent affecter les propriétés d'écoulements des échantillons dans des conditions de stress. L'équipe a conclu que la modification de la forme des particules de lactose peut altérer les propriétés d'écoulement. Cette propriété peut donc aider à améliorer les processus de fabrication des formes solides (45).

4. Conclusion

L'homogénéité d'un mélange de poudres passe par la prise en compte de nombreux paramètres, tels que l'étude des constituants du mélange, la maîtrise du procédé de mélange (matériel) et enfin la mise en place de contrôles à différentes étapes de la fabrication du mélange et des gélules.

A l'échelle de l'officine, il sera difficile d'étudier tous ces paramètres et d'effectuer tous les contrôles nécessaires. Cependant, les principaux paramètres devront être pris en compte afin d'améliorer l'homogénéité des mélanges de poudres réalisés à la pharmacie du Viaduc. Nous nous intéresserons principalement à la granulométrie, qui est un des paramètres le plus étudié et le plus important lorsqu'il s'agit d'étudier l'homogénéité d'un mélange de poudres pharmaceutique. Les propriétés physico-chimiques des poudres, comme la densité, sont faciles à prendre en compte puisqu'elles sont répertoriées dans les fiches de données de sécurité des produits.

Dans notre deuxième partie, il sera intéressant de prendre aussi en compte les facteurs liés aux conditions opératoires. En effet, nous nous porterons sur l'étude du temps de mélange et sur la manière d'agiter les poudres.

Partie expérimentale

1. Les objectifs du travail

La partie expérimentale sera consacrée à la validation d'une nouvelle méthode de fabrication de gélule, au sein du préparatoire de la pharmacie du Viaduc. Celle-ci sera détaillée dans une première partie, puis le reste de ce travail sera consacré aux tests pharmaco-techniques qui permettront de démontrer la conformité ou la non-conformité de cette méthode. Ces derniers comprendront des uniformités de masse, puis des uniformités de teneur sur les lots de gélules préalablement fabriquées en vue des tests. Il s'agit d'évaluer la quantité exacte de principe actif contenu dans les gélules et si celle-ci est uniforme.

Par ailleurs, les uniformités de masse seront réalisées à l'aide de deux méthodes différentes. Celle de la pharmacie du Viaduc, et celle décrite dans la Pharmacopée Européenne 8.2. Nous comparerons les deux méthodes afin de déterminer celle qui sera la plus adaptée au sein du préparatoire. Nous pourrons ensuite, grâce aux résultats des uniformités de teneur, conclure quant à la validité de cette nouvelle méthode de fabrication de gélules.

2. Le préparatoire de la pharmacie du Viaduc

2.1. Le préparatoire en bref

La pharmacie du Viaduc a développé son préparatoire afin de réaliser des préparations magistrales. C'est ce que l'on appelle une pharmacie sous-traitante, c'est-à-dire qu'elle réalise des préparations magistrales pour d'autres pharmacies. Environ douze préparatrices travaillent à plein temps au sein du préparatoire. Elle possède un agrément spécifique pour les matières premières toxiques, l'autorisant à utiliser des principes actifs tels que le captopril, la vitamine A, ou encore la pilocarpine. Ce sont des principes actifs régulièrement utilisés dans la fabrication des gélules. Ces matières premières sont obligatoirement utilisées sous une hotte à flux d'air laminaire, dans une salle dédiée aux matières premières toxiques. Cette salle est dépressurisée ce qui permet d'éviter les risques de contaminations extérieures.

Les gélules réalisées à la pharmacie sont le plus souvent à base de poudre de plante, d'extraits secs de plante ou à base d'huiles essentielles. D'autres préparations sont réalisées en quantité importante. C'est le cas des gélules à base de déhydroépiandrostérone (DHEA), un androgène réputé pour ses effets anti-vieillissants, des gélules de bicarbonate de sodium ou encore de chlorure de sodium.

Les gélules étant des formes galéniques très demandées, la pharmacie a donc développé une nouvelle méthode de fabrication du mélange de poudre pour les gélules à l'aide d'un verre mélangeur en matériel plastique.

2.2. Les motivations et buts de cette nouvelle méthode

La pharmacie du Viaduc prépare une grande quantité de gélules par jour. Il a fallu faire face à une augmentation importante des préparations magistrales et principalement des gélules. Afin d'optimiser le travail des préparatrices, une nouvelle technique de fabrication de gélules a été élaborée. Cette méthode a été étudiée afin de gagner du temps, mais aussi d'accroître la qualité et la fiabilité du travail de l'équipe, en supprimant des opérations pouvant entraîner des contaminations.

Cette méthode permet également de supprimer certaines opérations fastidieuses, notamment le nettoyage de verrerie. En effet, le verre en plastique utilisé dans la fabrication des préparations de gélules est à usage unique. Les poudres sont pesées directement dans le verre et mélangées par retournement. Le verre est ensuite jeté à la poubelle, directement après le remplissage des gélules. Ainsi, cet outil évite l'emploi des éprouvettes, du mortier et du pilon. Il est alors possible d'éviter les contaminations croisées entre les différentes préparations liées à un mauvais nettoyage du matériel. Elle permet aussi un gain de temps précieux, puisqu'elle supprime le lavage et le séchage de la verrerie et permet d'optimiser les temps de mélange. Il est ainsi possible d'enchaîner directement d'autres préparations.

Cependant, cette méthode s'adresse aux préparations à base de plantes, d'huiles essentielles et aux principes actifs dont les fenêtres thérapeutiques sont larges. En aucun cas, cette méthode n'est utilisée dans la réalisation des préparations pédiatriques ou à base de principes actifs à marge thérapeutique étroite. Ces dernières sont réalisées à l'éprouvette, au mortier et au pilon, c'est-à-dire avec une méthode de fabrication plus classique.

3. Matériel et méthodes

3.1. La fabrication des gélules selon la méthode de la pharmacie du Viaduc.

La pharmacie du Viaduc souhaite valider une nouvelle méthode de fabrication de gélules. Celle-ci utilise le même matériel de remplissage de gélule, mais diffère quant à l'obtention du mélange homogène. Les préparateurs utilisent du matériel en plastique pour déterminer la taille des gélules à remplir et la quantité d'excipients à ajouter au mélange de principe actif.

3.1.1. La pesée des constituants

La fabrication des gélules à la pharmacie du Viaduc comprend une première étape de pesée du ou des constituants du mélange. Pour ce faire, le préparateur a besoin :

- Gobelet plastique NUPICK BASIC de 250 mL
- Cartes à jouer
- La ou les matières premières
- Balance PRECISA xb620c, asservie à un ordinateur afin de contrôler la quantité de produit pesée et la traçabilité des lots.

Le préparateur doit tout d'abord sortir chaque matière première afin de vérifier s'il y en a assez pour réaliser la préparation. Après avoir protégé sa balance avec un papier, le préparateur fait la tare du verre en plastique. Il doit scanner le lot interne de sa matière première avant de la peser. Celle-ci doit être aussi précise que possible, l'ordinateur autorisant

une marge de plus ou moins 10% de la quantité théorique à peser. Le préparateur pèse directement dans le verre les matières premières à tour de rôle. Il doit valider chaque pesée dans l'ordinateur, ce qui permet d'avoir une traçabilité des lots, des dates de péremptions des matières premières, et de savoir quelle quantité de matière première a réellement été pesée. Toutes ces informations figureront dans le dossier de sous-traitance.

Lorsque les matières premières sont pesées, il faut tasser légèrement les poudres au sein du verre afin qu'elles soient également réparties. Il ne faut pas homogénéiser de suite les poudres. En effet, nous déterminerons le numéro des gélules et la quantité d'excipient à ajouter aux matières premières avant d'homogénéiser le mélange.

3.1.2. Détermination du numéro de gélules et ajout d'excipients

Cette méthode permet d'utiliser très peu de matériel pour déterminer la quantité d'excipients à ajouter. Le préparateur dispose :

- Du verre en plastique NUPICK BASIC, contenant les matières premières
- Quatre règles calibrées en fonction du verre plastique
- Un excipient, diluant, la cellulose microcristalline
- Une carte à jouer
- Une balance PRESCISA xb620c

La pharmacie du Viaduc dispose de quatre règles, chacune étalonnée au verre plastique NUPICK BASIC de 250 mL, en fonction de la quantité de gélules et du numéro de gélules à utiliser. Le numéro des gélules possède un code couleur (figure 20).



Figure 20 : les règles en plastique de la pharmacie du Viaduc.

Afin de déterminer la quantité d'excipient à ajouter, le préparateur doit tout d'abord mettre son verre plastique préalablement rempli par les matières premières, sur une surface horizontale. Il posera la règle verticalement à côté du verre plastique. La règle permet de voir quel numéro de gélule il va falloir utiliser, ainsi que la hauteur d'excipient à ajouter.

En effet, si le préparateur a pesé les matières premières pour cent gélules par exemple, il prendra la règle cent gélules, située à droite sur la figure 20. La quantité de poudre présente dans le verre tombe au milieu de la zone orange, cela signifie que le préparateur remplira des gélules n°00. Il devra compléter par un excipient jusqu'au trait supérieur de la zone orange. Chaque trait noir des règles correspond à la quantité de poudre optimale pour remplir chaque gélule uniformément. Les règles sont donc très pratiques puisqu'elles évitent l'utilisation d'éprouvettes graduées et les calculs associés.

Le préparateur doit peser la quantité d'excipient qu'il ajoute à sa préparation en faisant la tare du verre. Il vérifie la quantité d'excipient qu'il ajoute grâce à la réglette, puis il valide sa pesée sur l'ordinateur. Chaque verre est fermé avec un bouchon en plastique et étiqueté avec le numéro de préparation, la quantité et la couleur des gélules à utiliser. Le préparateur mélange le contenu par retournement pendant 1 minute, puis le donne au poste de remplissage des gélules.

Le remplissage des gélules est réalisé normalement avec un gélulier semi-automatique dans la plupart des cas, ou un gélulier manuel lorsqu'il y a une petite quantité de gélules à remplir (moins de 50 gélules).

3.2.La calibration du verre plastique

Cette étape est indispensable pour ne plus utiliser d'éprouvette graduée et compléter le mélange de principe actif avec un excipient. Cette calibration permettra à terme de créer des règles, qui remplaceront l'éprouvette graduée. Cette calibration n'est valable que pour un seul type de verre plastique, la pharmacie du Viaduc ne devra donc plus changer de fournisseur, car si la forme du verre change la calibration du verre sera faussée et devra être recommencée.

La réalisation de la calibration du verre plastique nécessite :

- Gobelets « NUPIK BASIC » en plastique de 250 mL
- Eau purifiée
- Balance precisa xb620c.
- 4 règles graduées transparentes
- Tableaux des volumes de gélule
- Papier millimétré

Nous commencerons par noter le volume « y » (en millilitres) d'eau purifiée qu'il faut pour 30, 60, 90 et 100 gélules n°000, 00, 0, 1, 2 et 4 (tableau 3).

Tableau 3 : Volumes de poudres nécessaires pour le remplissage des gélules (en mL).

n x	000	00	0	1	2	4
30	41,1	28,5	20,4	NS	NS	NS
60	82,2	57,0	40,8	30,0	22,2	NS
90	123,3	85,5	61,2	45,0	33,3	18,9
100	137,0	95,0	68,0	50,0	37,0	21,0

Pour x gélules de taille n, nous pesons y gramme d'eau purifiée, la densité de l'eau purifiée étant de 1, nous pouvons assimiler les volumes aux grammes. Le volume y est pesé dans un verre plastique, puis posé sur une surface plane. Nous mesurons à l'aide d'une règle graduée la hauteur d'eau purifiée au sein du verre plastique. Nous répétons l'opération pour :

- x = 30, 60, 90 et 100 gélules
- n = 000, 00, 0, 1, 2, 4.

Les hauteurs obtenues seront reportées sur du papier millimétré. Une règle correspondra à un nombre x de gélules, c'est-à-dire que nous aurons à la fin 4 règles qui nous permettront de déterminer le numéro des gélules à utiliser, et la quantité d'excipient à rajouter au mélange pour les préparations de 30, 60, 90 et 100 gélules (figure 20).

3.3. Les caractéristiques des matières premières utilisées

3.3.1. Les caractéristiques physico-chimiques des matières premières

3.3.1.1. Les principes actifs

Les propriétés physico-chimiques des principes actifs utilisés pour cette étude sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Récapitulatif des caractéristiques physico-chimiques des principes actifs utilisés dans la partie expérimentale, d'après les fiches de données de sécurité.

Caractéristiques physiques et chimiques	GLUCOSE ANHYDRE	CHLORURE de SODIUM
Forme	Poudre cristalline	Poudre cristalline, cristaux, perles
Couleur	blanc	Incolore à blanc
Masse volumique (g/ cm³)	0,55	2,17
Solubilité dans l'eau	1000 g/L à 20°C	Facilement soluble

3.3.1.2. Les excipients

Les propriétés physico-chimiques des excipients entrant dans la composition des gélules sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Récapitulatif des caractéristiques physico-chimiques des excipients utilisés dans la partie expérimentale, d'après les fiches de données de sécurité.

Caractéristiques physiques et chimiques	Cellulose microcristalline	Kaolin	Carmin cochenille
Forme	Poudre fine ou granuleuse	Poudre fine, grasse au toucher	Poudre
Couleur	Blanc	Blanc, grisâtre	Rouge vif
Masse volumique (g/ cm³)	1,5	470	NS
Solubilité dans l'eau	Pratiquement insoluble	Pratiquement insoluble	Pratiquement insoluble

3.3.2. L'analyse granulométrique des poudres

L'analyse granulométrique de toutes les poudres utilisées dans cette thèse à l'exception du Carmin, a été réalisée à l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon. L'analyse a été faite sur un échantillon de glucose (lot n°11100147/A), de chlorure de sodium (lot n°13040028/A), de cellulose microcristalline (lot n°13040012/A) et de Kaolin (lot n°08040010/A).

L'appareil utilisé est le Mastersizer modèle MS 2000, version 5.12.f de Malvern Instruments. Cet appareil est équipé d'un module voie sèche Scirocco 2000. Chaque analyse granulométrique a été menée trois fois par échantillon.

3.4.Fabrication des lots tests selon la méthode de la pharmacie du

Viaduc

3.4.1. Les gélules de glucose

3.4.1.1. Le matériel

Les gélules de glucose ont été réalisées avec la nouvelle méthode de fabrication de gélules. Nous avons respecté autant que possible les conditions de fabrication des gélules à la Pharmacie du Viaduc, c'est-à-dire que nous avons utilisé les mêmes balances de pesée, les mêmes plaques de remplissage de gélules et les règles en plastique. Dans les cas où nous avons réparti notre mélange dans des gélules n°2 ou n°4, nous n'avons pas pu utiliser les règles en plastique. Dans ce cas précis, une éprouvette graduée a été utilisée afin d'ajouter la bonne quantité d'excipient, mais les poudres ont été homogénéisées dans le verre en plastique. Lors de la fabrication des gélules de glucose, nous avons utilisé :

- Glucose (Cooper)
- Cellulose microcristalline (Cooper)
- Kaolin (Cooper)
- Carmin (Cooper)
- Balance PRESCISA xb620c
- Verre en plastique NUPICK BASIC de 250 mL
- Règles en plastique
- Cartes à jouer

3.4.1.2. La procédure

Dans un premier temps, différentes tailles de gélules de glucose de plusieurs dosages, choisit aléatoirement, ont été réalisées en utilisant comme diluant la cellulose microcristalline. L'idée était de réaliser toutes sortes de gélules (quantité et numéro de gélules différentes), qui en pratique courante ne seraient pas réalisées à la pharmacie. En effet, nous avons ajouté des quantités d'excipient très importantes au principe actif, afin de voir l'impact de la différence de quantité des constituants sur l'homogénéité du mélange final. Les premières analyses sont récapitulées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif de la première fabrication des gélules de glucose à base de cellulose.

Quantité unitaire de glucose (g)	Numéro de préparation	Nombre de gélules fabriquées	Quantité totale de glucose pesée (g)	Quantité totale de cellulose pesée (g)	Numéro de gélule utilisé
0,005	55028	90	0,452	33,2	00
	54822	100	0,500	7,3	4
	54823	60	0,300	9,25	2
0,150	58403	90	13,51	6,91	2
	58402	60	9,000	4,66	2
0,250	58400	60	15,03	6,33	1
	58401	90	22,50	8,21	1
0,350	58397	30	10,54	3,96	0
	58398	60	21,01	5,71	0
	58399	90	31,50	10,92	0
0,450	58394	30	13,5	8,15	00
	58395	60	27,01	15,79	00
	58396	90	40,50	15,18	00

Par la suite certaines préparations ont été reprises, principalement les faibles dosages de glucose. Nous avons aussi changé d'excipient en utilisant du Kaolin. Pour ces dosages, les préparateurs ont fabriqué les gélules à l'aveugle. Les préparations étaient envoyées en fabrication en même temps que les préparations destinées aux patients. Cette méthode a permis de reproduire les conditions réelles de fabrication des gélules, sans que les préparateurs ne prennent un soin particulier à la fabrication de celles-ci (tableau 7). Les gélules de glucose à 4 mg, représentées dans les deux dernières lignes du tableau ont été réalisées en triple, par trois préparatrices différentes. Ces préparations ont été dosées par le laboratoire d'analyse de Condrieu et non à Lyon.

Tableau 7 : La deuxième série de gélule de glucose réalisée à la Pharmacie du Viaduc.

Quantité unitaire de glucose (g)	Numéro de préparation	Nombre de gélules fabriquées	Quantité totale de glucose pesée (g)	Quantité totale de cellulose pesée (g)	Quantité totale de Kaolin pesée (g)	Numéro de gélule utilisé
0,004	56060A	50	0,2	3,61	0,00	4
	56060B	50	0,2	3,61	0,00	4
	56060C	50	0,2	3,61	0,00	4
	56061A	50	0,2	0,00	5,27	4
	56061B	50	0,2	0,00	5,27	4
	56061C	50	0,2	0,00	5,27	4

Dans un deuxième temps, il a été décidé de reprendre les mêmes préparations, c'est-à-dire les mêmes dosages en glucose qui en pratique courante seraient fabriqués à la pharmacie (avec la plus petite quantité d'excipient possible). Ces lots tests contiennent une quantité d'excipient minimum afin que le mélange de poudre rentre dans les plus petites gélules possibles. Ces préparations réalisées en double ont été dosées à Lyon, afin de voir si la

méthode de fabrication des gélules est reproductible (tableau 8). De plus, ces gélules ont été pesées et remplies par l'auteur de ce travail et non à l'aveugle comme précédemment.

Tableau 8 : La dernière série des préparations réalisées afin de tester la reproductibilité de la méthode (n=2)

Quantité unitaire de glucose (g)	Numéro de préparation	Nombre de gélules fabriquées	Quantité totale de glucose pesée (g)	Quantité totale de cellulose pesée (g)	Numéro de gélule utilisé
0,005	211911	90	0,45	6,84	4
	211912	90	0,45	6,40	4
0,150	211913	90	13,51	1,61	4
	211914	90	13,52	1,70	4
0,250	211915	90	22,51	3,79	2
	211916	90	22,51	3,54	2
0,350	211917	90	31,51	6,08	1
	211918	90	31,55	6,04	1

Chaque préparation contient un traceur colorimétrique, le Carmin. Ce dernier n'interfère pas dans les résultats du dosage de principe actif, et doit être utilisé en quantité minimum dans les préparations. Nous préconisons de saupoudrer le carmin sur le mélange de poudre.

Chaque préparation est fabriquée de la même manière. Le glucose est pesé dans un verre en plastique. Le principe actif est légèrement tassé pour être mesuré à la règle en plastique. Nous faisons la tare du verre plastique, pesons la bonne hauteur d'excipient dans le verre, en s'aidant de la règle. La pesée est enregistrée dans l'ordinateur. Il faut alors saupoudrer le mélange de carmin. Le verre en plastique est fermé et étiqueté avec le numéro de préparation et la quantité de gélules à remplir. Les poudres sont alors homogénéisées en agitant énergiquement le verre par retournement pendant une minute, et pour plus de précision nous

utilisons un chronomètre. Nous vérifions visuellement l'homogénéité du contenu, puis nous remplissons les gélules avec un appareil semi-automatique.

3.4.2. Les gélules de chlorure de sodium

3.4.2.1. Le matériel

Les gélules à base de chlorure de sodium sont réalisées quotidiennement et en grande quantité à la pharmacie du Viaduc. Nous utiliserons :

- Chlorure de sodium (Cooper)
- Cellulose microcristalline (Cooper)
- Carmin (Cooper)
- Balance PRESCISA xb620c
- Cartes à jouer
- Verre en plastique NUPICK BASIC de 250 mL

3.4.2.2. La procédure

En pratique courante seulement deux dosages sont fabriqués à la pharmacie du Viaduc. Des gélules de 0,500 g et des gélules de 1,00 g de chlorure de sodium. Les premières ne nous intéressent pas, puisqu'elles sont conditionnées dans des gélules n°2 sans excipients, il n'y a donc pas de mélange à réaliser. Cependant, le dosage 1,00 g nous a intéressé, car les gélules utilisées sont des n°00 avec une quantité précise d'excipient à ajouter (tableau 9).

Tableau 9 : Récapitulatif des gélules de chlorure sodium réalisées en vue des tests pharmaco-techniques.

Quantité unitaire de glucose (g)	Numéro de préparation	Nombre de gélules fabriquées	Quantité totale de chlorure de sodium pesée (g)	Quantité totale de cellulose pesée (g)
1,00	215412	100	100,08	10,00
	215413	100	100,13	10,01
	197864	100	100,25	10,02
	210634	30	30,01	3,07
	210635	60	60,00	6,00
	210636	90	90,06	9,00

Il faut peser le chlorure de sodium dans le verre en plastique et ajouter 1,00 g de cellulose microcristalline pour dix gélules de chlorure de sodium, saupoudrer de carmin, fermer le verre en plastique puis agiter le mélange par retournement pendant une minute. Malgré la grande différence de granulométrie entre la cellulose microcristalline et le principe actif, nous ne broyons pas le chlorure de sodium. Nous vérifions l'homogénéité du contenu visuellement. Nous remplissons ensuite des gélules n°00 avec le mélange, à l'aide d'un appareil semi-automatique.

3.5. Les uniformités de masse

La pharmacie du Viaduc emploie une méthode différente de celle décrite dans la Pharmacopée européenne 8.2, pour réaliser les uniformités de masse sur les lots de gélules. Nous allons comparer la méthode des uniformités de masse de la pharmacie du Viaduc à celle de la Pharmacopée Européenne 8.2, grâce à une analyse statistique. Nous pourrions voir si les deux méthodes sont significativement différentes, ou si elles sont plutôt équivalentes.

3.5.1. Le matériel

Les deux méthodes sont différentes mais utilisent le même matériel :

- Un lot de gélules
- Une balance PRESCISA XB 320m (d = 0,001g)
- Un récipient en inox

Il sera testé huit lots de gélules de glucose, puis cinq lots de gélules de chlorure de sodium. Sur chaque lot nous utiliserons les deux méthodes citées. Nous pourrions donc voir si le changement de matière première a un impact sur la méthode utilisée.

3.5.2. Le mode opératoire

○ Méthode n°1 :

La pharmacie du Viaduc a mis au point une nouvelle méthode d'uniformité de masse. Le préparateur, après avoir conditionné son lot de gélules, réalise le test d'uniformité de masse. Il doit se mettre sur un ordinateur relié à une balance, scanner sa préparation sur l'ordinateur, puis faire la tare de la balance avant de commencer le test d'uniformité de masse. Il prend vingt gélules de son lot au hasard et clique sur « commencer le test d'uniformité de masse ». Il met une gélule dans le récipient inox puis une fois la balance stable, le préparateur clique sur « entrée » pour valider sa pesée. Il répète l'opération sur les dix neuf autres gélules, mais ne fait pas la tare de la balance ; l'ordinateur calcule seul la masse d'une gélule. Lorsque les vingt gélules sont pesées, l'ordinateur donne la conformité ou la non-conformité du lot de gélules. Un tableau récapitulatif des pesées est alors imprimé et permettra au pharmacien de

libérer le lot de gélules. Sur cette feuille figure la masse des vingt gélules pesées, la masse moyenne d'une gélule vide, la masse moyenne de produit théorique et de produit réel.

La masse moyenne d'une gélule vide a été réalisée avant de mettre en place cette méthode, sur trente gélules. Cette masse moyenne a été calculée pour chaque taille de gélules utilisées à la pharmacie (tableau 10).

Tableau 10 : Masse moyenne d'une gélule vide en fonction de la taille des gélules utilisées.

Numéro de gélule	N°00	N°0	N°1	N°2	N°4
Masse moyenne d'une gélule vide (g)	0,12	0,095	0,075	0,061	0,038

La pharmacie s'est fixée des limites plus restrictives que celles de la Pharmacopée Européenne 8.2. Cependant les lots de gélules testés doivent avant tout être conformes aux limites fixées par la Pharmacopée Européenne 8.2 (Cf. Partie théorique).

○ **Méthode n°2 :**

La méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne 8.2 et expliquée dans la première partie théorique de cette thèse sera effectuée sur les mêmes lots de gélules testées avec la méthode n°1.

Le préparateur prend vingt gélules de son lot au hasard. Il fait la tare de la balance, pèse la gélule pleine, l'ouvre et la vide dans le récipient en inox et la pèse vide (enveloppe de la gélule) afin d'avoir la quantité précise de poudre contenue dans celle-ci. La gélule doit être complètement vidée, il ne doit plus y voir de poudre à l'intérieur. Nous insérons la valeur

dans un fichier Excel. Cette opération est répétée vingt fois, et à chaque fois le préparateur ne doit pas oublier de faire la tare de la balance.

3.5.3. Analyse statistique des données

Les données sont insérées dans un tableur, Excel 2007. Les résultats bruts obtenus avec la méthode n°1, doivent être transformés pour être comparés à la méthode n°2. En effet, la masse moyenne d'une gélule vide est retranchée aux pesées obtenues afin d'avoir la quantité réelle de poudre présente dans une gélule. Les moyennes et écarts-types seront calculés pour chaque méthode.

Afin de comparer les données, nous utilisons un test de t-Student pour échantillons appariés. Les p-value sont calculées grâce à un logiciel de statistique, MedClalc[®] version 11.3.1.0. Les différences du test sont considérées comme statistiquement significatives, lorsque la p-value du test est inférieure à 0,05.

3.6. Les uniformités de teneur

Les dosages réalisés sur les échantillons de gélules sont faits dans un laboratoire d'analyse médicale à Lyon, mais les échantillons donnés au biologiste ont été réalisés à la Pharmacie du Viaduc. Nous nous sommes assurés au préalable que les principes actifs étaient stables dans l'eau, les échantillons étant conservés au réfrigérateur avant de les emmener au laboratoire d'analyse.

3.6.1. La réalisation des échantillons

3.6.1.1. Conditions préalables.

Les gélules une fois conditionnées, sont cassées afin de réaliser les uniformités de teneur.

Nous utiliserons pour un lot de gélule :

- dix gélules issues d'un même lot
- dix tubes à hémolyse de 5 mL
- dix pipettes pasteur
- Balance PRESCISA xb620c (d=0,01g)
- Eau purifiée QSP un échantillon

Nous utiliserons ce matériel pour chaque lot de gélules à tester. Le glucose n'est pas soumis à des limites de détection restrictive au niveau des automates de biologie. Cependant, nous avons essayé de faire en sorte que les concentrations des échantillons se rapprochent des valeurs normales physiologiques afin de faciliter le travail des biologistes. Les concentrations des échantillons ont été réalisées de manière à ce que les concentrations attendues soient comprises entre 0,8 g/L et 3 g/L (tableau 11).

Tableau 11 : Réalisation des échantillons de glucose en fonction de la quantité unitaire de principe actif dans les gélules et les limites de détection des automates de biologie.

Quantité unitaire de glucose dans les gélules (g)	Eau purifiée (mL)	Concentrations attendues des échantillons (g/L)
0,004	5	0,8
0,005	5	1
0,150	75	2
0,250	125	2
0,350	175	2
0,450	150	3

En revanche, le chlorure de sodium a des limites de détections au niveau des automates de biologie. Celles des ions sodium se situent autour de 80 mmol/L. Nous avons uniquement testé des gélules de 1,00 g de chlorure de sodium. Le même matériel décrit ci-dessus a été utilisé, mais les dosages du principe actif ne variant pas, nous avons utilisé 180 mL d'eau purifiée pour confectionner un échantillon de chlorure de sodium. La concentration attendue pour les ions chlorure étant de 96 mmol/L soit 2,184 g/L.

3.6.1.2. Le mode opératoire

Avant de réaliser les échantillons à la pharmacie de Viaduc, nous nous assurons que le biologiste peut doser les échantillons dans les jours qui suivent. Les échantillons sont préparés le samedi ou le dimanche puis dosés le mardi qui suit au laboratoire d'analyse médicale.

Les échantillons de glucose et de chlorure de sodium sont réalisés de la même manière. Suivant les dilutions à effectuer (tableau 11), nous prenons dix flacons en plastique propres et secs, de taille adaptée au volume d'eau à mesurer. L'eau purifiée est pesée sur une balance de la pharmacie, toujours la même. Chaque pesée contient à chaque fois les deux mêmes chiffres

après la virgule afin de s'assurer que chaque flacon contient exactement la même quantité d'eau purifiée. Les dix gélules issues d'un même lot sont ouvertes puis vidées sur un papier une par une. Nous prenons un soin particulier à vider entièrement la gélule en tapotant celle-ci sur le papier. La poudre est alors vidée dans le récipient où l'eau purifiée a été préalablement pesée. Les dix flacons sont alors fermés, puis agités jusqu'à dissolution complète du principe actif. A l'aide d'une pipette pasteur, nous prélevons environ 2 ml de la solution que nous mettons dans un tube à hémolyse de 5 ml. A chaque flacon, nous changeons de pipette afin de ne pas contaminer les différentes solutions. Les tubes à hémolyse sont étiquetés et directement conservés au réfrigérateur jusqu'à leur dosage au laboratoire d'analyse médicale.

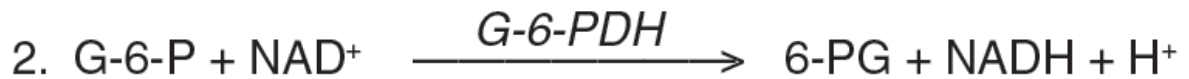
3.6.2. Les méthodes biologiques de dosages des échantillons

Les analyses ont été réalisées par deux laboratoires différents. Les échantillons (56060 et 56061) ont été dosés par le laboratoire d'analyse médicale de Condrieu. Les autres échantillons ont été dosés par un laboratoire d'analyse médicale à Lyon, dirigé par Mr. Soucheleau. Ce pharmacien a réalisé la majorité des dosages des échantillons présentés dans cette thèse. Les mêmes méthodes de dosage ont cependant été utilisées dans les deux laboratoires.

3.6.2.1. Dosage du glucose

La glycémie est la concentration de glucose dans le sang, ou plus exactement dans le plasma, le sérum ou l'urine humaine. Elle est généralement mesurée en g /L ou en mmol / L. La méthode de dosage à l'hexokinase/glucose-6-phosphate déshydrogénase est la méthode de

référence pour l'évaluation du glucose au sein des laboratoires d'analyses médicales. Le dosage se produit de la façon suivante :



Dans un premier temps, l'héxokinase catalyse la phosphorylation du glucose par l'ATP et produit de l'ADP et du glucose-6-phosphate.

Dans un deuxième temps, le glucose-6-phosphate est oxydé en 6-phosphogluconate avec la réduction du NAD^+ en NADH par G-6-PDH. La quantité de NADH formée est proportionnelle à la concentration du glucose de l'échantillon et peut être mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

3.6.2.2. Dosage du chlorure de sodium

Le dosage des ions sodium se fait par potentiométrie indirecte. Cette méthode mesure indirectement la concentration inconnue d'une espèce présente dans un échantillon. La méthode potentiométrique permet de mettre en évidence le point équivalent du dosage de l'espèce d'intérêt, les ions chlorure ou sodium, à l'aide d'un réactif approprié.

4. Résultats

4.1. La calibration du verre plastique

La calibration du verre en plastique donne plusieurs hauteurs, en centimètres, répertoriées dans le tableau 12. Ces hauteurs ont été reportées sur du papier millimétré en fonction du nombre de gélules. Il a été donné un code couleur pour chaque numéro de gélules afin de faciliter le travail des préparateurs et d'avoir une meilleure visualisation de la quantité d'excipient à ajouter.

Tableau 12 : Hauteur de poudre dans le verre plastique en fonction du nombre et du numéro de gélules en centimètre.

$\frac{n}{x}$	000	00	0	1	2	4
30	2,0	1,5	1,2	1,0	NS	NS
60	3,7	2,7	2,0	1,6	1,2	NS
90	5,1	3,8	2,9	2,2	1,8	1,0
100	5,7	4,2	3,2	2,4	1,9	1,2

Lorsque la quantité de poudre au sein du verre est très faible, les hauteurs ne sont pas assez significatives pour pouvoir être mesurées précisément. La réglette ne sera donc pas utilisable pour les petites tailles de gélules (n°2 et n°4 le plus souvent). De plus, cette calibration n'est valable que pour un seul type de verre en plastique, le préparatoire ne devra donc plus changer de verre.

4.2.L'analyse granulométrique

L'appareil Mastersizer nous donne une valeur moyenne de la granulométrie de l'échantillon testé, soit $d(0,5)$, ainsi que 10% des particules qui ont une granulométrie supérieure à une valeur soit $d(0,09)$ et inférieure à une valeur soit $d(0,1)$. Les résultats sont répertoriés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Résultats de l'analyse granulométrique réalisée à l'ISPBL.

Granulométrie (μm)	Chlorure de sodium	Glucose anhydre	Cellulose microcristalline	Kaolin
$d(0,1)$	346.6	90.6	24.1	0.7
$d(0,5)$	507.5	230.3	68.5	3.1
$d(0,9)$	732.6	472.2	145.7	10.9

On observe que les résultats sont très différents en fonction du type de particules testées. On peut donc penser que lorsqu'on mélange deux poudres de tailles éloignées, ce qui est le cas pour le chlorure de sodium et la cellulose microcristalline, le mélange aura du mal à se faire correctement. Par ailleurs, il est intéressant de prendre en compte la distribution de la taille des particules des échantillons testés (annexe 2). Nous observons une distribution de taille de particules très large pour le chlorure de sodium, allant de 120 à 1000 μm , contrairement au glucose qui a des particules plus régulière, allant de 100 à 180 μm .

4.3. Les uniformités de masse

Les uniformités de masse réalisées aussi bien avec la méthode n°1 qu'avec la méthode n°2 sont toutes conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 8.2. Les résultats des uniformités de masse ont été reportés dans les tableaux suivants.

- **Test sur les gélules de glucose (tableau 14) :**

Nous observons dans ce tableau que les valeurs brutes entre les deux méthodes sont très proches. Cela signifie que chaque gélule contient une quantité de poudre équivalente. L'écart type est donc très faible, puisqu'il est inférieur à 0,007. Cette variable montre que la dispersion entre les valeurs brutes est très faible. Nous obtenons alors des moyennes quasiment similaires entre la méthode 1 et 2.

Les p-value obtenues sont toutes significativement différentes de 0,05 et nous pouvons donc conclure que les deux méthodes ne sont pas significativement différentes.

Tableau 14 : Résultats des uniformités de masses réalisées sur les gélules de glucose en grammes.

préparations	n°1		n°2		n°3		n°4		n°5		n°6		n°7	
méthodes	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2
valeurs bruts	0,08	0,084	0,071	0,075	0,167	0,161	0,157	0,16	0,289	0,289	0,278	0,283	0,401	0,398
	0,081	0,077	0,077	0,074	0,163	0,162	0,167	0,167	0,285	0,272	0,289	0,287	0,391	0,4
	0,077	0,076	0,075	0,073	0,163	0,162	0,159	0,161	0,279	0,287	0,281	0,291	0,395	0,398
	0,074	0,078	0,069	0,076	0,161	0,164	0,165	0,164	0,281	0,288	0,283	0,289	0,395	0,41
	0,08	0,076	0,077	0,076	0,172	0,163	0,162	0,166	0,291	0,295	0,273	0,292	0,403	0,395
	0,082	0,079	0,072	0,075	0,161	0,162	0,155	0,166	0,28	0,285	0,281	0,28	0,395	0,403
	0,079	0,081	0,07	0,071	0,165	0,164	0,164	0,162	0,281	0,286	0,283	0,285	0,395	0,4
	0,08	0,072	0,078	0,076	0,163	0,163	0,157	0,166	0,285	0,284	0,289	0,287	0,402	0,397
	0,077	0,076	0,069	0,071	0,163	0,161	0,166	0,161	0,283	0,289	0,29	0,286	0,398	0,392
	0,078	0,084	0,071	0,075	0,161	0,164	0,161	0,162	0,289	0,288	0,281	0,286	0,404	0,404
	0,08	0,079	0,077	0,074	0,159	0,163	0,165	0,162	0,288	0,287	0,284	0,286	0,403	0,403
	0,081	0,077	0,076	0,073	0,16	0,167	0,163	0,162	0,287	0,288	0,287	0,279	0,398	0,403
	0,076	0,081	0,078	0,076	0,163	0,164	0,158	0,164	0,285	0,287	0,284	0,288	0,399	0,399
	0,078	0,081	0,076	0,072	0,154	0,161	0,162	0,163	0,279	0,287	0,281	0,29	0,394	0,4
	0,079	0,08	0,074	0,075	0,161	0,166	0,163	0,166	0,284	0,286	0,283	0,287	0,395	0,397
	0,08	0,079	0,071	0,075	0,161	0,163	0,165	0,167	0,291	0,287	0,284	0,28	0,403	0,4
	0,08	0,078	0,071	0,075	0,163	0,164	0,163	0,164	0,282	0,289	0,283	0,282	0,402	0,383
	0,081	0,078	0,072	0,074	0,16	0,16	0,163	0,166	0,284	0,284	0,283	0,262	0,39	0,395
	0,078	0,078	0,083	0,077	0,155	0,152	0,168	0,163	0,287	0,285	0,285	0,291	0,404	0,4
	0,077	0,077	0,074	0,074	0,161	0,163	0,164	0,163	0,285	0,286	0,29	0,286	0,397	0,391
moyennes	0,079	0,079	0,074	0,074	0,162	0,162	0,162	0,164	0,285	0,286	0,284	0,285	0,398	0,398
Ecart-type	0,002	0,003	0,004	0,002	0,004	0,003	0,004	0,002	0,004	0,004	0,004	0,007	0,004	0,006
p-value	0,67		0,70		0,47		0,14		0,14		0,50		0,91	

- **Test sur les gélules de chlorure de sodium (tableau 15) :**

Les valeurs brutes obtenues avec les gélules de chlorure de sodium sont plus éloignées lorsque l'on compare les deux méthodes. Les écarts-types en témoignent puisque les valeurs sont supérieures à celles du glucose. La répartition des valeurs brutes est donc plus dispersée que pour le glucose. Cependant, les p-value obtenues sont toutes significativement différentes de 0,05 et nous pouvons donc conclure que les deux méthodes ne sont pas significativement différentes.

- **Conclusion :**

Sur les treize préparations testées à l'aide des deux méthodes, nous constatons que toutes les p-values sont significativement différentes de 0,05 et ce quelque soit le principe actif utilisé. Nous pouvons donc dire que les deux méthodes testées sont équivalentes. De plus, la méthode utilisée par la pharmacie du Viaduc est envisageable en vue d'une utilisation quotidienne au sein du préparatoire. En effet, les gélules ne sont pas détruites, contrairement à la méthode décrite dans la Pharmacopée Européenne 8.2. Il n'est donc pas utile de gaspiller des matières premières et des gélules.

Tableau 15 : Résultats des uniformités de masses réalisées sur les gélules de chlorures de sodium en grammes.

préparations	n°10		n°20		n°30		n°40		n°50	
méthodes	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2	méthode 1	méthode 2
valeurs bruts	1,078	1,062	1,123	1,084	1,107	1,122	1,101	1,083	1,065	1,058
	1,07	1,081	1,087	1,112	1,09	1,1	1,099	1,125	1,089	1,091
	1,043	1,168	1,043	1,056	1,076	1,138	1,063	1,071	1,117	1,127
	1,042	1,089	1,186	1,032	1,099	1,079	1,11	1,071	1,034	1,079
	1,077	1,054	1,138	1,107	1,06	1,06	1,089	1,078	1,092	1,103
	1,167	1,099	1,103	1,013	1,063	1,092	1,069	1,101	1,133	1,079
	1,079	1,108	1,07	1,102	1,136	1,065	1,067	1,083	1,122	1,111
	1,08	1,048	1,122	1,141	1,072	1,105	1,068	1,099	1,092	1,09
	1,054	1,081	1,1	1,148	1,119	1,112	1,084	1,086	1,089	1,086
	1,073	1,101	1,14	1,055	1,068	1,086	1,083	1,068	1,077	1,096
	1,111	1,105	1,05	1,145	1,086	1,1	1,09	1,114	1,09	1,058
	1,095	1,059	1,134	1,186	1,114	1,04	1,082	1,07	1,072	1,035
	1,1	1,069	1,062	1,108	1,119	1,093	1,074	1,086	1,079	1,101
	1,12	1,073	1,093	1,169	1,089	1,109	1,068	1,075	1,088	1,082
	1,1	1,079	1,083	1,148	1,076	1,078	1,106	1,069	1,118	1,115
	1,099	1,117	1,153	1,063	1,098	1,068	1,107	1,081	1,1	1,033
	1,071	1,154	1,1	1,062	1,041	1,08	1,095	1,109	1,108	1,092
	1,072	1,146	1,021	1,117	1,1	1,119	1,098	1,102	1,116	1,092
1,072	1,12	1,078	1,039	1,098	1,074	1,045	1,112	1,098	1,093	
1,054	1,09	1,06	1,059	1,09	1,061	1,111	1,095	1,064	1,124	
moyennes	1,083	1,095	1,097	1,097	1,090	1,089	1,085	1,089	1,092	1,087
Ecart-type	0,029	0,033	0,041	0,049	0,023	0,025	0,018	0,017	0,024	0,026
p-value	0,27		1,00		0,90		0,56		0,47	

4.4. Les uniformités de teneur

4.4.1. Les gélules de glucose

Sur les trente échantillons fabriqués à partir des gélules de glucose à 5mg ci-dessous, cinq échantillons sortent des normes imposées par la Pharmacopée Européenne 8.2, et parmi eux, deux échantillons sont en dehors de l'intervalle plus ou moins 25%. Ces deux échantillons font partie de la même préparation (n°54822).

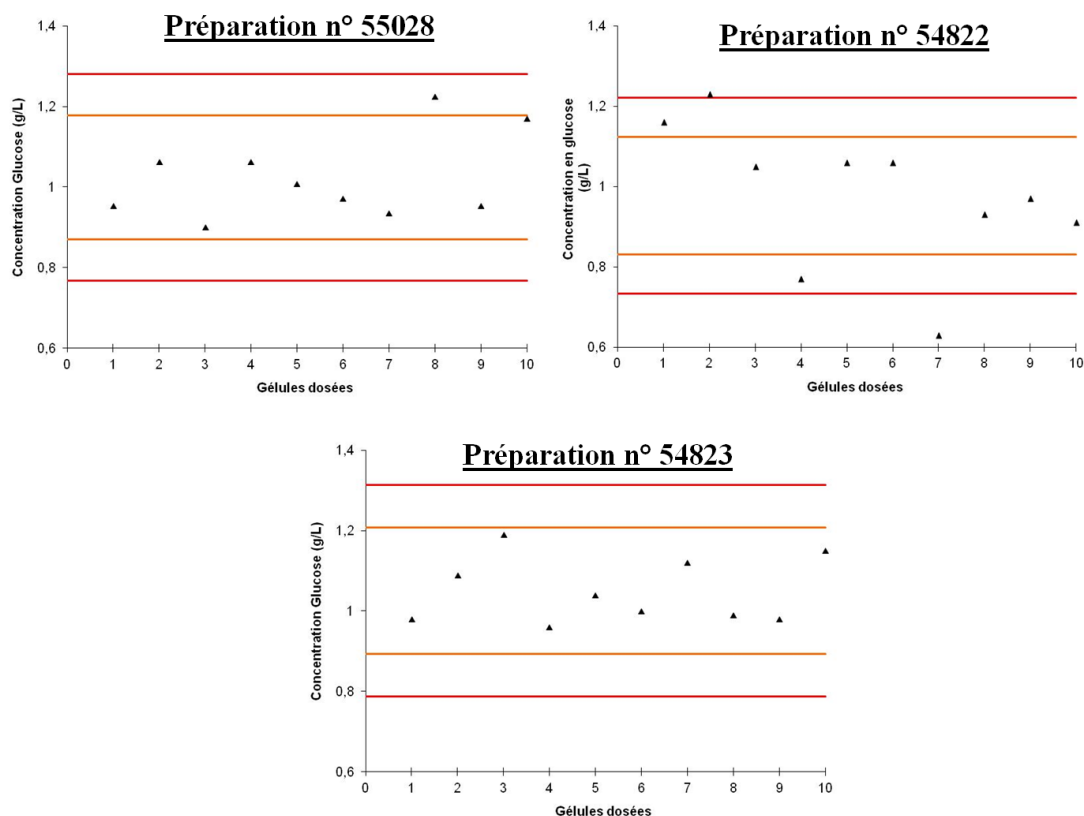


Figure 21 : Graphique représentant les résultats des uniformités de teneur des préparations 55028, 54822 et 54823.

Nous trouvons ci-après cent dosages de glucose, quatre échantillons sortent des normes imposées par la Pharmacopées Européenne 8.2, et parmi eux trois échantillons sont en dehors de l'intervalle plus ou moins 25% rendant alors deux préparations non conformes aux normes de celle-ci.

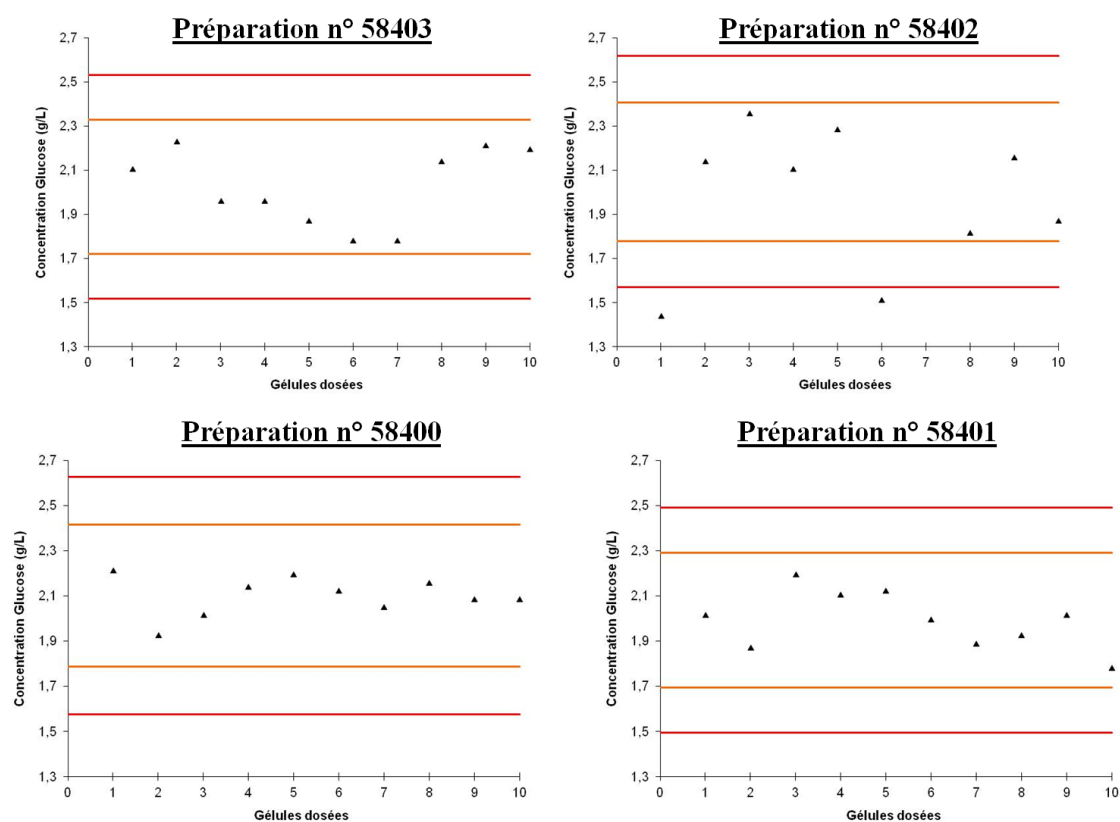


Figure 22 : Graphique représentant les résultats des uniformités de teneur des préparations 58403, 58402, 58400 et 58401.

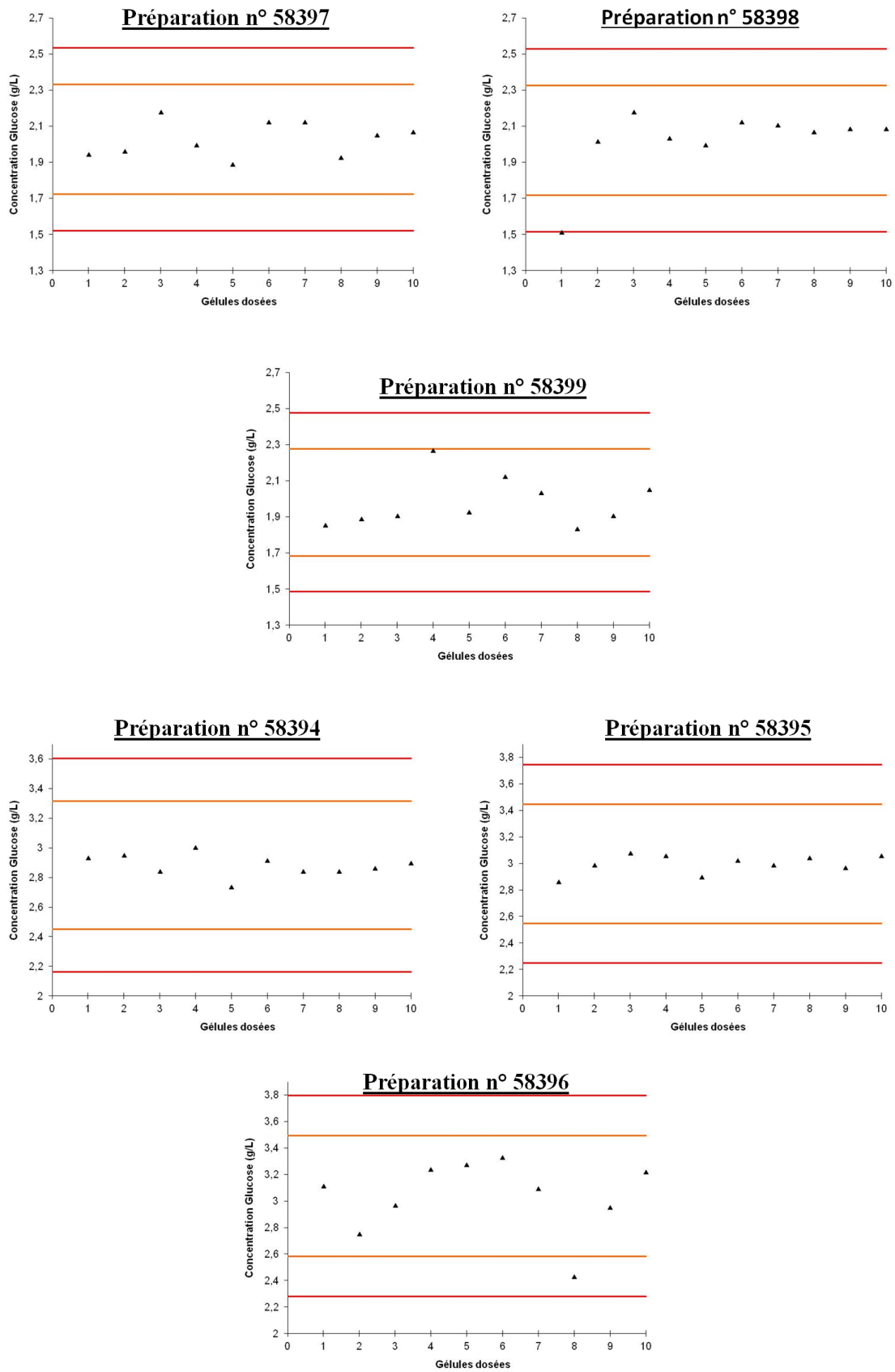


Figure 23 : Graphique représentant les résultats des uniformités de teneur des préparations 58397, 58398, 58399, 58394, 58395 et 58396

Les trente échantillons des gélules à 4 mg de glucose mélangés avec de la cellulose microcristalline (préparations n° 56060) n'ont aucun échantillon en dehors des normes imposées par la Pharmacopée Européenne 8.2. Nous observons la même chose avec les gélules de glucose à 4 mg mélangés au kaolin (préparations n°56061). Nous constatons cependant que les concentrations en glucose sont moins uniformes avec le kaolin qu'avec la cellulose microcristalline.

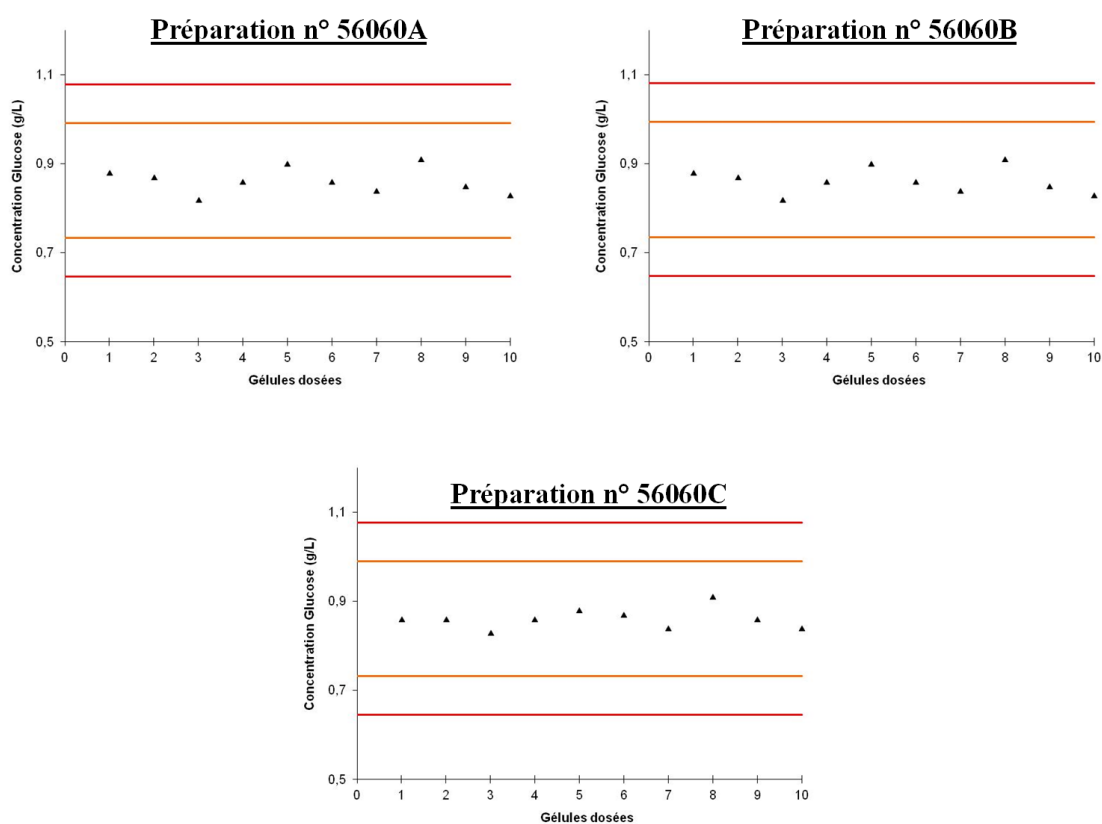


Figure 24 : Graphique représentant les résultats des uniformités de teneur des préparations 56060A, 56060B et 56060C

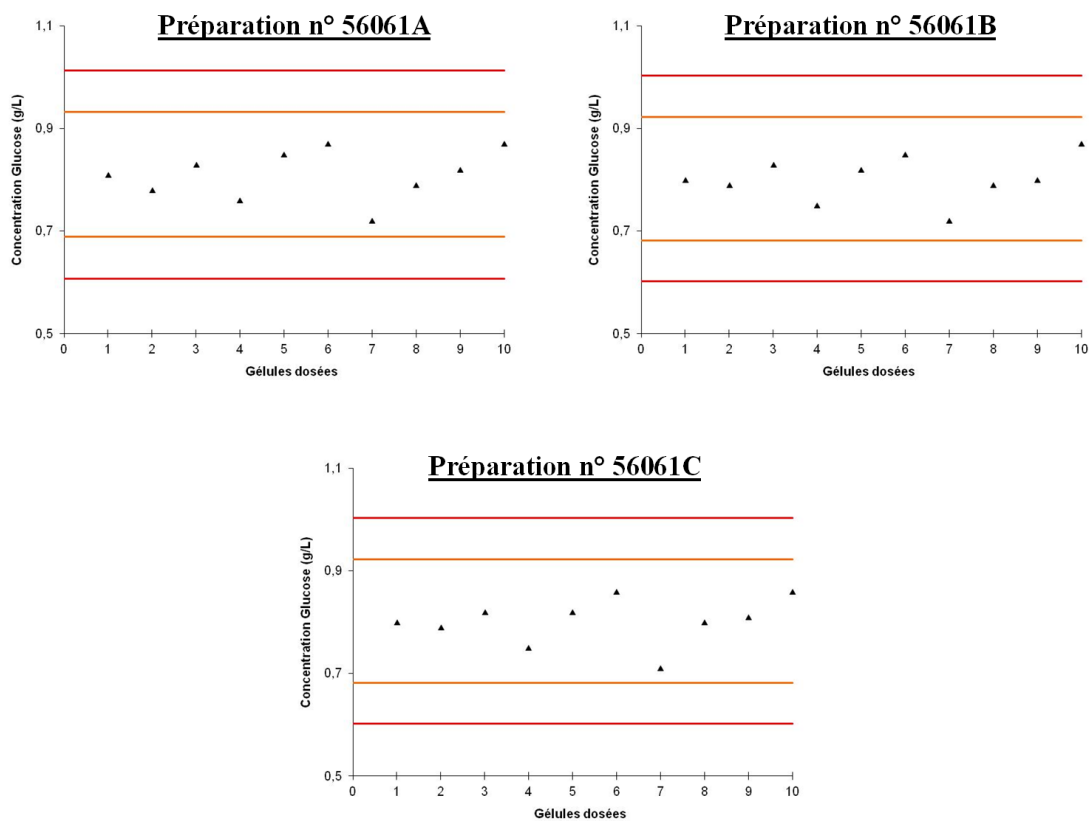


Figure 25 : Graphique représentant les résultats des uniformités de teneur des préparations 56061A, 56061B et 56061C

Les tests de reproductibilité sur les gélules de glucose à 5 mg, 150 mg, 250 mg et 350 mg (ci-dessous) montrent que cinq échantillons sont en dehors des normes imposées par la Pharmacopée Européenne 8.2, mais aucun n'est en dehors de l'intervalle plus ou moins 25%. Ceux-ci concernent uniquement les préparations contenant 5mg de glucose, tandis que pour les plus grands dosages aucun échantillon ne sort des normes.

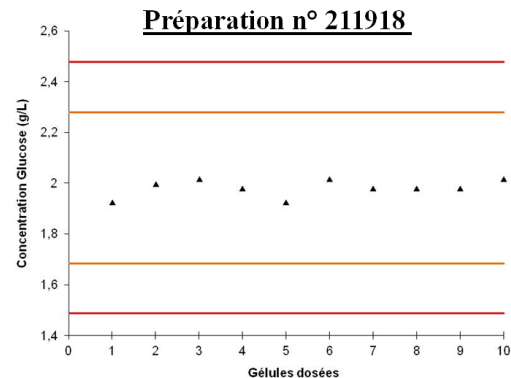
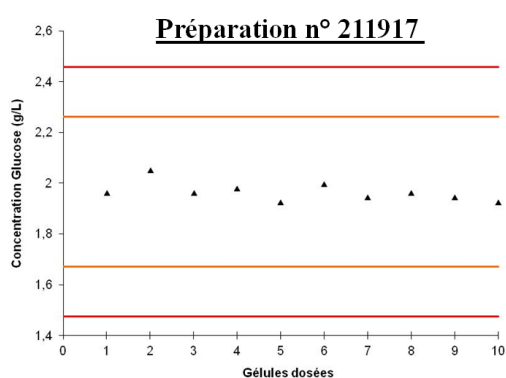
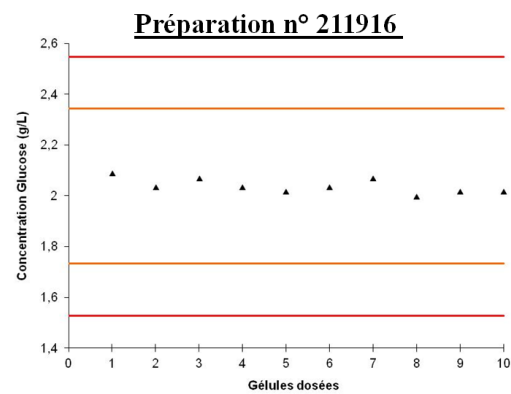
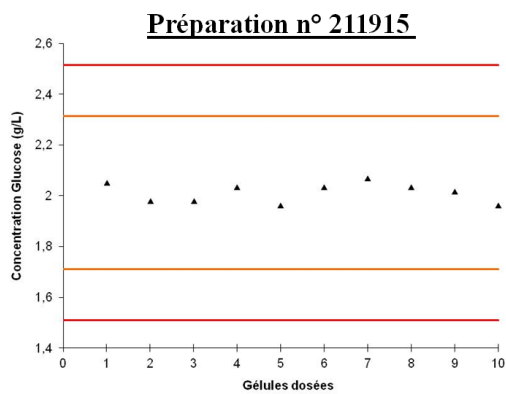
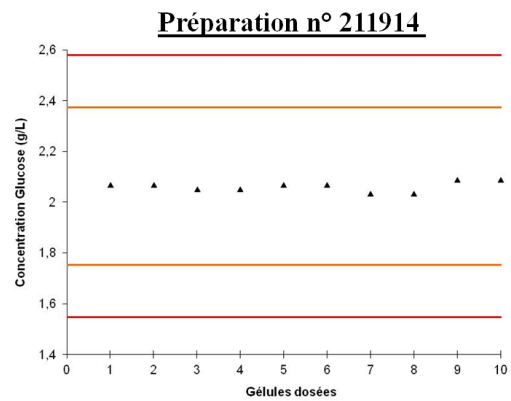
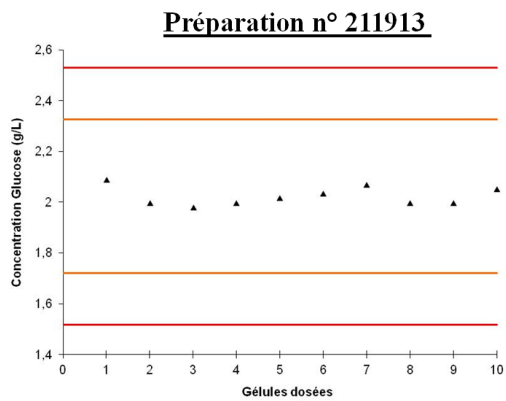
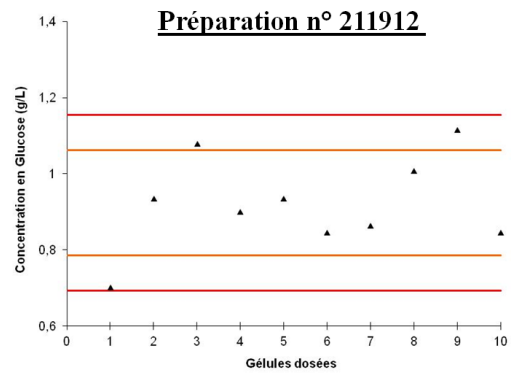
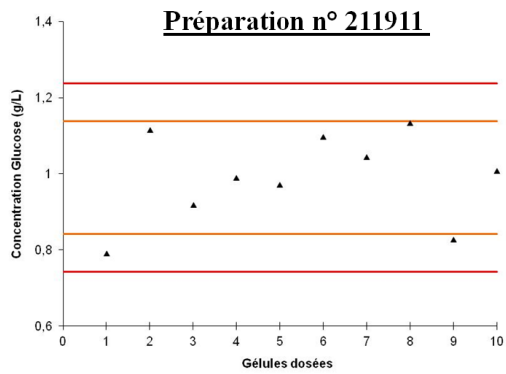


Figure 26 : Graphique représentant les résultats des uniformités de teneur des préparations 211911, 211912, 211913, 211914, 211915, 211916, 211917, 211918.

4.4.2. Les gélules de chlorure de sodium

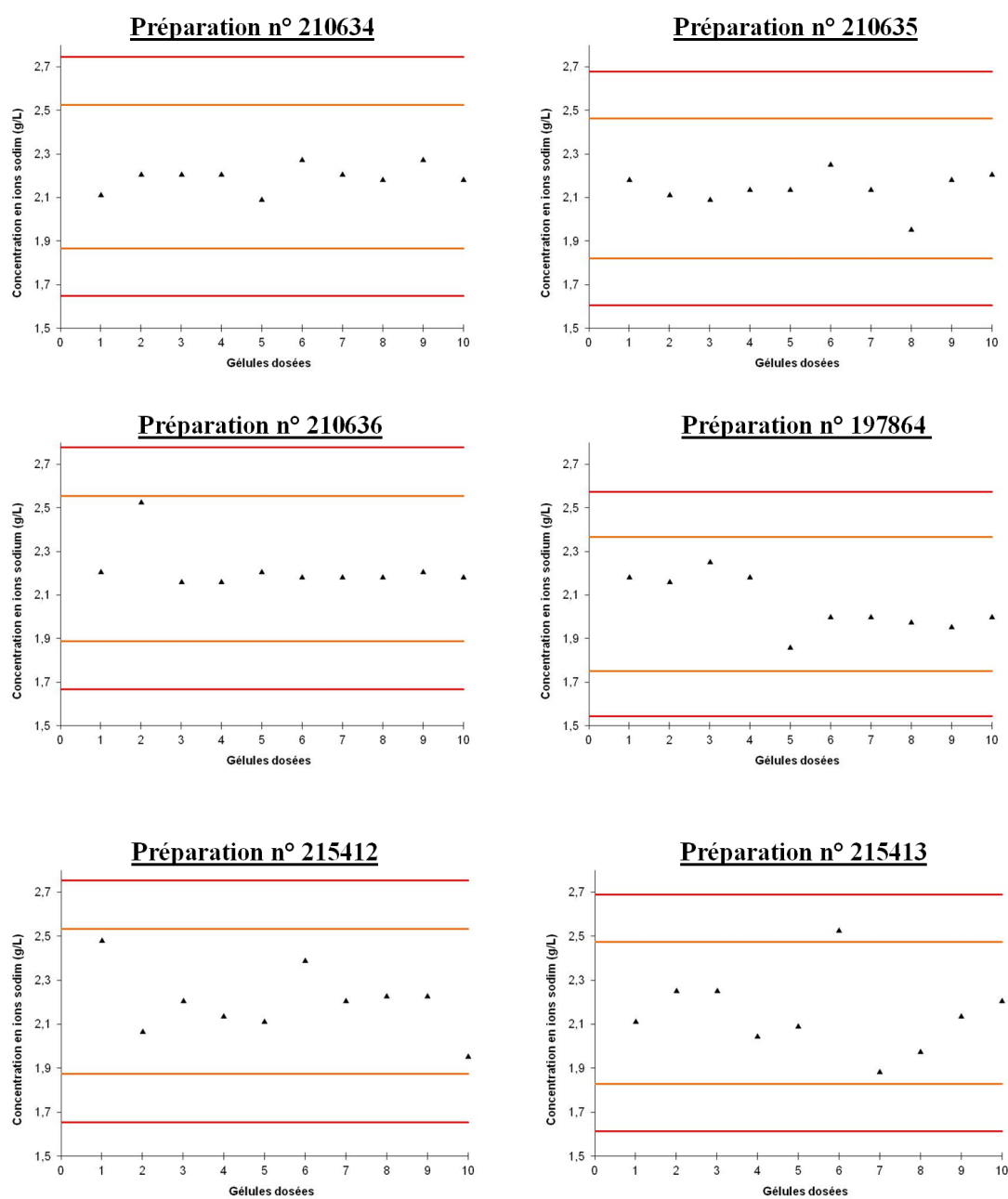


Figure 27 : Graphique représentant les résultats des uniformités de teneur des préparations 210634, 210635, 210636, 197864, 215412 et 215413.

Nous trouvons ci-dessus les résultats des dosages de chlorure de sodium. Sur soixante échantillons dosés, seul un échantillon est en dehors des normes prévues par la Pharmacopée Européenne 8.2, mais se trouve dans l'intervalle 15-25%.

Par ailleurs, la reproductibilité des préparations n°197864, n°215412 et n°215413 montre que celle-ci est tout à fait viable puisqu'un seul échantillon est en dehors de l'intervalle plus 15% mais ne sort pas de l'intervalle plus 25%.

5. Discussion

D'après les résultats des gélules de glucose présentés ci-avant, sur les deux cent soixante dix échantillons dosés, quatorze échantillons ne sont pas conformes aux normes imposées par la Pharmacopée Européenne 8.2. Neuf de ces échantillons se trouvent dans l'intervalle 15-25%, mais cinq sont en dehors de l'intervalle plus ou moins 25%. Nous devons alors rejeter cinq préparations étant donné qu'elles ne sont pas conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 8.2 (tableau 16).

Tableau 16 : Tableau récapitulatif de la conformité des préparations testées à base de glucose.

Préparations conformes à la Pharmacopée Européenne 8.2	Préparations non conformes à la Pharmacopée Européenne 8.2
55028	
54823	
58394	
58395	
58396	
58397	
58399	
58400	54822
58401	58402
58403	58398
56060A, B, C	211911
56061A, B, C	211912
211913	
211914	
211915	
211916	
211917	
211918	
22	5

Nous constatons que sur ces cinq préparations, trois d'entre elles (la 54822, la 211911, la 211912) sont des gélules dosées à 5 mg de glucose. La préparation 58402 est dosée à 150 mg et la 58398 à 350 mg. De plus, les préparations restant conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 8.2, mais qui présentent un ou deux échantillons dans l'intervalle plus ou moins 15-25%, concernent la plupart du temps des gélules dosées à 5 mg, ce qui est le cas des préparations 58396 et 55028.

Plusieurs hypothèses sont envisageables afin d'expliquer le rejet des cinq préparations de glucose. La première concerne la différence de quantité entre le principe actif et l'excipient au sein d'une même préparation. En effet, aucune des préparations ne contient une quantité équivalente de principe actif et d'excipient. Si nous prenons les préparations non conformes à la Pharmacopée Européenne 8.2, la 54822, 211911 et 211912 contiennent quatorze fois plus d'excipient que de principe actif. La préparation 58398 contient quatre fois plus de glucose que d'excipient, la 58402 en contient deux fois plus. Lorsque nous regardons les préparations conformes aux normes citées précédemment, la préparation 55028 contient soixante-treize fois plus d'excipient que de PA, des quantités significativement différentes. Néanmoins, cette préparation est conforme aux normes de la Pharmacopée Européenne 8.2, même si un des échantillons se trouve dans l'intervalle plus ou moins 15-25%. La différence de quantité a visiblement l'air de jouer un rôle sur l'homogénéité du remplissage des gélules, mais pas seulement.

Cette dernière préparation nous emmène vers une deuxième hypothèse, celle de l'optimisation du remplissage du verre plastique. Les préparations rejetées (54822, 211911, 211912) contiennent 5 mg de glucose et sont remplies dans de petites gélules, des n°4. La quantité de poudre au sein du verre plastique est donc infime par rapport au volume du verre, elle recouvre seulement le fond de celui-ci. A l'inverse, la préparation 58396 possède un échantillon en dehors des normes et les autres échantillons sont assez éparpillés bien que

présents dans l'intervalle requis. Cette préparation contient peut être trop de poudre au sein du verre, 90 gélules n°00 à 450 mg de glucose représentent une grande quantité de poudre au sein du verre plastique. Nous comprenons donc aisément que lors de l'agitation par retournement, le mélange ait du mal à se faire si la quantité de poudre est trop grande ou trop faible dans le verre contrairement aux préparations qui remplissent environ la moitié du verre. C'est le cas des préparations à base de chlorure de sodium et celles contenant trente et soixante gélules à 450 mg de glucose. Ces dernières sont toutes conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 8.2.

En revanche, les six préparations contenant 4 mg de glucose mélangé au kaolin et la cellulose microcristalline sont toutes conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 8.2. Pourtant la quantité de poudre au sein du verre plastique lors du mélange reste très faible. Nous notons cependant que les échantillons au sein des préparations de glucose/kaolin (56061 A, B, C) sont plus éparpillés, et donc moins homogènes que les préparations glucose/cellulose microcristalline (56060 A, B, C). D'autre part, le temps de mélange et la manière d'effectuer celui-ci avec le verre plastique, sont des paramètres pouvant expliquer le rejet des préparations 58402 et 58398. Ces préparations ont été réalisées par un préparateur, le temps de mélange n'a pas été chronométré comme pour les préparations 211911 à 211918 réalisées par moi-même, et l'homogénéité du mélange n'a pas forcément été effectuée par retournement. Ces paramètres devront donc être expliqués aux manipulateurs afin de les mettre en place au sein du préparatoire, et ainsi éviter un mauvais mélange des constituants.

Enfin, une troisième hypothèse doit être envisagée, celle de la granulométrie et de la forme des particules. Suite à l'analyse granulométrique des principes actifs et excipients testés, nous observons que les granulométries sont très différentes les unes des autres (tableau 13). Suite aux mélanges que nous avons effectués, nous pouvons dire que les particules de glucose sont en moyenne trois fois plus grosses que celles de la cellulose microcristalline, et soixante-

douze fois plus grosses que celle du kaolin. Ceci nous permet d'expliquer l'éparpillement plus important des échantillons testés dans les préparations n°56061 à base de kaolin par rapport aux n°56060 à base de cellulose microcristalline. Malgré la différence importante de granulométrie, les préparations sont tout de même conformes à la Pharmacopée Européenne 8.2.

Les préparations composées de chlorure de sodium et de cellulose microcristalline sont toutes conformes aux normes imposées par la Pharmacopée Européenne 8.2, mais lorsque nous comparons la granulométrie de ces deux poudres, elles sont très éloignées. En effet, le chlorure de sodium a une granulométrie sept fois plus importante que la cellulose microcristalline, mais cette dernière est présente en quantité très faible dans le mélange (1g de cellulose microcristalline pour dix gélules de chlorure de sodium). Du fait de la taille importante des cristaux de chlorure de sodium, il se crée des espaces importants entre les particules de poudre, la cellulose microcristalline a alors tendance à glisser entre les particules de chlorure de sodium et finit donc tout au fond de la gélule. Les manipulateurs lors du remplissage des gélules prennent soin de les remplir de la même manière et le peu d'excipient au sein du mélange permet d'avoir des lots de gélules conformes à la Pharmacopée Européenne 8.2 de manière reproductible.

6. Conclusion

Les gélules sont des formes galéniques unidoses très répandues dont la fabrication semble relativement simple de prime abord. Toutefois, afin de garantir leur uniformité, de teneur en particulier, la préparation des gélules nécessite une bonne maîtrise de l'homogénéité des mélanges de poudres contenus au sein de celles-ci. Le mélange des poudres apparaît donc comme l'étape clef et limitante du procédé de fabrication des gélules. Les processus industriels de mélange prennent en compte de nombreux paramètres afin d'obtenir un mélange de poudre homogène. Il s'agit des caractéristiques physico-chimiques des produits (granulométrie, densité, porosité, etc...), ainsi que des facteurs liés aux matériels, et ceux liés aux conditions opératoires (humidité et température de l'air, taux de remplissage de la cuve, vitesse et temps d'agitation du mélange...). Mais qu'en est-il des officines sous-traitant des préparations magistrales, ayant des quantités importantes de gélules à fabriquer ? Ces pharmacies n'ont pas les mêmes moyens que les industriels, mais doivent pourtant garantir une quantité uniforme de principe actif dans leur gélules.

Devant la quantité croissante de gélules à fabriquer quotidiennement, la Pharmacie du Viaduc a développé une nouvelle méthode de fabrication de gélules, à l'aide de matériel plastique à usage unique. Celle-ci fait intervenir un récipient en plastique étanche et quatre règles préalablement étalonnées au verre, en fonction du nombre de gélules à réaliser, remplaçant ainsi les éprouvettes graduées. Ce récipient permet de peser les poudres, puis de les homogénéiser en agitant celui-ci par retournement. L'objectif de ce travail est de valider cette nouvelle méthode de mélange entrant dans le procédé de fabrication de gélules à l'officine. Pour cela, l'uniformité des lots de gélules fabriquées a été contrôlée grâce à la réalisation de tests d'uniformité de masse et de teneur en substance active.

Afin de déterminer la validité de cette nouvelle méthode, nous avons choisi deux principes actifs, facilement quantifiables dans un laboratoire d'analyse médicale certifié : le glucose et le chlorure de sodium. Des lots tests de gélules ont été fabriqués au sein du préparatoire de la pharmacie du Viaduc avec le nouveau procédé de mélange. Ces derniers ont été testés, puis analysés afin de déterminer s'ils étaient conformes ou non aux normes imposées par la Pharmacopée Européenne 8.2.

Les résultats de ce travail sont satisfaisants. En effet, les uniformités de masse réalisées sur les lots tests de gélules sont toutes conformes aux normes de la Pharmacopée Européenne 8.1. Par ailleurs, les tests d'uniformité de teneur en principe actif montrent que seuls 15 échantillons sont non conformes à la Pharmacopée sur les 330 analysés. 95% sont donc conformes.

Il ressort de ces tests, que les échantillons non conformes appartiennent pour la plupart à des préparations contenant des petites quantités de poudre, ou au contraire de trop grandes quantités au sein du dispositif de mélange. Le mélange semble dans ces deux cas extrêmes plus difficile à réaliser, donnant au final de mauvais résultats sur les tests d'uniformité de teneur. Il serait alors envisageable, d'étudier l'optimisation du remplissage du matériel en plastique. Cela permettrait de déterminer la quantité de poudre maximale et minimale que le récipient peut contenir, afin d'améliorer l'homogénéité du mélange final.

L'homogénéité des mélanges de poudres à l'officine demeure un problème essentiel pour garantir l'uniformité de masse et de teneur des préparations unidoses. Ce travail a permis de valider une nouvelle méthode de fabrication de gélule, faisant intervenir un dispositif de mélange de poudres, facile et rapide à mettre en œuvre pour la fabrication de quantité importante de gélules. Ce procédé original peut être appliqué aux pharmacies sous-traitant des

préparations magistrales, amenées à fabriquer des quantités importantes de gélules, mais ne disposant pas de matériel industriel ou semi-industriel.

Annexe 1

Tableau 17 : Les résultats des dosages de gélules de glucose en g/L.

Numéro de la préparation	54822A	54823	55028	58402	58403	58400	58401	58397	58398	58399	58394	58395	58396	56060A
Concentration attendue	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	0,8
Concentrations obtenues (g/L)	1,160	0,980	0,954	1,440	2,106	2,214	2,016	1,944	1,512	1,854	2,934	2,862	3,114	0,88
	1,230	1,090	1,062	2,142	2,232	1,926	1,872	1,962	2,016	1,890	2,952	2,988	2,754	0,87
	1,050	1,190	0,900	2,358	1,962	2,016	2,196	2,178	2,178	1,908	2,844	3,078	2,970	0,82
	0,770	0,960	1,062	2,106	1,962	2,142	2,106	1,998	2,034	2,268	3,006	3,060	3,240	0,86
	1,060	1,040	1,008	2,286	1,872	2,196	2,124	1,890	1,998	1,926	2,736	2,898	3,276	0,9
	1,060	1,000	0,972	1,512	1,782	2,124	1,998	2,124	2,124	2,124	2,916	3,024	3,330	0,86
	0,630	1,120	0,936	3,240	1,782	2,052	1,890	2,124	2,106	2,034	2,844	2,988	3,096	0,84
	0,930	0,990	1,224	1,818	2,142	2,160	1,926	1,926	2,070	1,836	2,844	3,042	2,430	0,91
	0,970	0,980	0,954	2,160	2,214	2,088	2,016	2,052	2,088	1,908	2,862	2,970	2,952	0,85
0,910	1,150	1,170	1,872	2,196	2,088	1,782	2,070	2,088	2,052	2,898	3,060	3,222	0,83	
Moyenne	0,977	1,050	1,024	2,093	2,025	2,101	1,993	2,027	2,021	1,980	2,884	2,997	3,038	0,862
Ecart-type	0,178	0,082	0,105	0,508	0,176	0,087	0,128	0,097	0,187	0,137	0,075	0,072	0,276	0,029
CV	18,3	7,8	10,3	24,2	8,7	4,1	6,4	4,8	9,2	6,9	2,6	2,4	9,1	3,4
Déviaton / Concentration attendue	97,7	105,0	102,4	104,7	101,3	105,0	99,6	101,3	101,1	99,0	96,1	99,9	101,3	107,8

Tableau 18 : Les résultats des dosages de gélules de glucose en g/L.

Numéro de la préparation	56060B	56060C	56061A	56061B	56061C	211912	211911	211913	211914	211915	211916	211917	211918
Concentration attendue	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	1	1	2	2	2	2	2	2
Concentrations obtenues (g/L)	0,85	0,86	0,81	0,8	0,8	0,702	0,792	2,088	2,07	2,052	2,088	1,962	1,926
	0,87	0,86	0,78	0,79	0,79	0,936	1,116	1,998	2,07	1,98	2,034	2,052	1,998
	0,84	0,83	0,83	0,83	0,82	1,08	0,918	1,98	2,052	1,98	2,07	1,962	2,016
	0,87	0,86	0,76	0,75	0,75	0,9	0,99	1,998	2,052	2,034	2,034	1,98	1,98
	0,89	0,88	0,85	0,82	0,82	0,936	0,972	2,016	2,07	1,962	2,016	1,926	1,926
	0,86	0,87	0,87	0,85	0,86	0,846	1,098	2,034	2,07	2,034	2,034	1,998	2,016
	0,84	0,84	0,72	0,72	0,71	0,864	1,044	2,07	2,034	2,07	2,07	1,944	1,98
	0,91	0,91	0,79	0,79	0,8	1,008	1,134	1,998	2,034	2,034	1,998	1,962	1,98
	0,85	0,86	0,82	0,8	0,81	1,116	0,828	1,998	2,088	2,016	2,016	1,944	1,98
0,85	0,84	0,87	0,87	0,86	0,846	1,008	2,052	2,088	1,962	2,016	1,926	2,016	
Moyenne	0,864	0,861	0,810	0,802	0,802	0,923	0,990	2,023	2,063	2,012	2,038	1,966	1,982
Ecart-type	0,024	0,023	0,049	0,044	0,046	0,122	0,117	0,036	0,019	0,039	0,029	0,038	0,033
CV	2,7	2,7	6,0	5,5	5,7	13,2	11,8	1,8	0,9	1,9	1,4	1,9	1,7
Déviation / Concentration attendue	108,1	107,6	101,3	100,3	100,3	92,3	99,0	101,2	103,1	100,6	101,9	98,3	99,1

Annexe 2

Tableau 19 : Les résultats des gélules de chlorure de sodium en g/L.

Numéro de la préparation	197864	210634	210635	210636	215412	215413
Concentration attendue en Na+	2,184	2,184	2,184	2,184	2,184	2,184
Concentrations obtenues (g/L)	2,185	2,116	2,185	2,208	2,484	2,116
	2,162	2,208	2,116	2,530	2,070	2,254
	2,254	2,208	2,093	2,162	2,208	2,254
	2,185	2,208	2,139	2,162	2,139	2,047
	1,863	2,093	2,139	2,208	2,116	2,093
	2,001	2,277	2,254	2,185	2,392	2,530
	2,001	2,208	2,139	2,185	2,208	1,886
	1,978	2,185	1,955	2,185	2,231	1,978
	1,955	2,277	2,185	2,208	2,231	2,139
	2,001	2,185	2,208	2,185	1,955	2,208
Moyenne	2,059	2,197	2,141	2,222	2,203	2,151
Ecart-type	0,127	0,059	0,081	0,110	0,152	0,178
CV	6,2	2,7	3,8	4,9	6,9	8,3
Déviation / Concentration attendue	94,3	100,6	98,0	101,7	100,9	98,5

Annexe 3

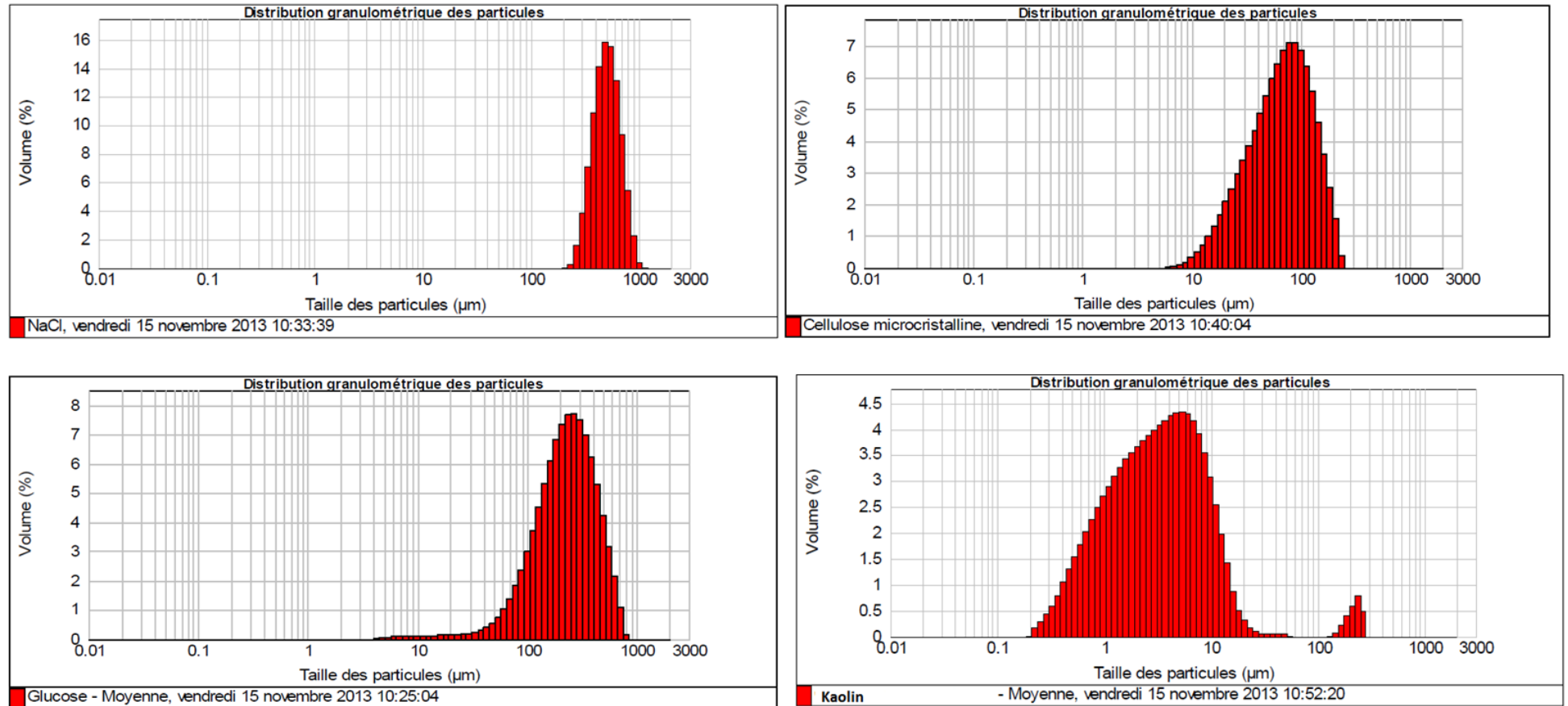


Figure 28 : Répartition de la granulométrie des échantillons de glucose, de chlorure de sodium, de cellulose microcristalline et de kaolin.

Bibliographie

1. Article L5121-1 du Code de la Santé publique.
2. Collège Français des pharmaciens conseillers et maîtres de stage. Guide de stage de pratique professionnelle en officine. 21^{ème} éd; 2014.
3. Article R.5125-10 du Code de la Santé Publique.
4. Bourdeaux D, Sautou V, Renaud B. Les équipements de sécurité. Le Moniteur Hospitalier 2014; (264).
5. Legrand L. Préparations magistrales pédiatriques réalisées en officine de pharmacie. Mémoire de l'école nationale de la santé publique, Rennes; 2007.
6. Le Hir A, Chaumeil JC, Brossard D. Pharmacie galénique : bonne pratique de fabrication des médicaments. 9^{ème} éd. Masson; 2009.
7. LGA. Tout savoir sur les gélules. www.lga.fr/informations_generales.php, consulté le 4 Juillet 2013.
8. LGA. Gélules gastrorésistantes. www.lga.fr/gastroresistantes_c8_90.html, consulté le 4 Juillet 2013.
9. Liang Z, Wang Y, Hongsheng L, Long Y, Xingxun L, Ling C, Zhang N. Developing hydroxypropylmethylcellulose/hydroxypropyl starch blends for use as capsule materials. Carbohydrate Polymers 2013; 98 (1): 73-9.
10. Jones B. Capsule, Hard. 3^{ème} éd. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology; 2006.
11. Muzzio F, Robinson P, Wightman C, Brone D. Sampling practices in powder blending. International Journal of Pharmaceutics 1997; 155: 153-78.
12. Eumont AC. Etude des paramètres influençant l'homogénéité d'un mélange de poudres : application au domaine pharmaceutique. Th D Pharm, Nancy I; 2001.

13. Brian J. The filling of powders into two-piece hard capsules. *International Journal of Pharmaceutics* 2001; 227: 5-26.
14. Podczeczek F, Newton M. Powder and capsule filling properties of lubricated granulated cellulose powder. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2000; 50: 373-7.
15. Mautrait C, Raoult R. *La préparation : mode d'emploi*. 3^{ème} éd. Porphyre; 2011.
16. *Ordre National des Pharmaciens. Guide de stage officinal d'initiation*. 15^{ème} éd. 2008.
17. Allo O, Blanc P, Dalmaso M. *Pharmacie galénique*. 2^{ème} éd. Porphyre; 2013.
18. ANSM. *Bonnes pratiques de préparations*. www.ansm.sante.fr, consulté le 5 Juin 2014.
19. *Pharmacopée Européenne. Uniformités de masse des préparations unidoses*. 8^{ème} éd. 2014.
20. *Pharmacopée Européenne. Désagrégation des comprimés et des capsules*. 8^{ème} éd. 2014.
21. *Pharmacopée Européenne. Essai de dissolution des formes solides*. 8^{ème} éd. 2014.
22. *Pharmacopée Européenne. Uniformité de teneur des préparations unidoses*. 8^{ème} éd. 2014.
23. *Pharmacopée Européenne. Uniformité des préparations unidoses*. 8^{ème} éd. 2014.
24. Norme AFNOR N.F X 06 003.
25. Pouyfaucou M. *Etude de l'homogénéité de poudres complexes, application à un mélange polyvitaminé*. Th D Pharm, Bordeaux II; 1994.
26. Vachon MG, Chulia D. The use of particle characteristics to elucidate mix homogeneity in binary powder blend. *Drug development and industrial pharmacy*. 1998; 24 (10): 961-71.

27. Faulhammer E, Llusca C, Radeke C, Scheibelhofer O, Lawrence S, Biserni S *et al.* The effect of material attributes on capsule fill weight and weight variability in dosator nozzle machines. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014; 471 (2): 332-8.
28. Sampers V. Influence de la granulométrie et de la densité sur l'homogénéité d'un mélange de poudres. Th D Pharm, Lilles II; 1995.
29. Swaminathan V, Kildsig D. Polydisperse powder mixtures: effect of particle size and shape on mixture stability. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2002; 28 (1): 41-8.
30. Sulihtyowati S, Stewart J. Factor influencing the homogeneity and drug redistribution of disintegrant-diazepam-carrier ternary mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* 1990; 66: 263-71.
31. Vanarase A, Osorio J, Muzzio J. Effect of powder flow properties and shear environment on the performance of continuous mixing of pharmaceutical powders. *Powder Technology* 2013; 246: 63-72.
32. Hoge Kamp S, Pohl M. Porosity measurement of fragile agglomerates. *Powder Technology* 2003; 130: 385-92.
33. Karner S, Urbanetz NA. The impact of electrostatic charge in pharmaceutical powders with specific focus on inhalation-powders. *Journal of Aerosol Science* 2011; 42: 428-45.
34. Begat P, Morton DAV, Stanisforth JN, Price R. The cohesive-adhesive balances in dry powder inhaler formulations: direct quantification by atomic force microscopy. *Pharmaceutical Research* 2004; 21: 1591-7.
35. Des Rosiers E, Abatzoglou N, Cartilier L, Simard JS. Agglomeration tendency in dry pharmaceutical granular systems. *European Journal of pharmaceutics an biopharmaceutics* 2006; 64: 193-7.
36. Hao T, Tukianen J, Nivorozhkin A, Landrau N. Probing pharmaceutical powder blending uniformity with electrostatic charge measurements. *Powder Technology* 2013; 245: 64-9.
37. Kaye BH. Powder mixing. London: Chapman and Hall; 1997.

38. Alexander A, Chaudhuri B, Faqih A, Muzzio F, Davies C, Tomasson S. Avalanching flow of cohesive powders. *Powder Technology* 2006; 164: 13-21.
39. Foh-Mengo CC. Le polymorphisme des poudres dans l'industrie pharmaceutique. Th D Pharm, Lyon I; 1999.
40. Sudah O, Coffin-Beach D, Muzzio F. Effects of blender rotational speed and discharge on the homogeneity of cohesive and free-flowing mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 247: 57-68.
41. Pares M. Validation de l'opération unitaire: mélange de pulvérulents. Etude de l'homogénéité de mélange. Th D Pharm, Dijon; 1986.
42. Vromans H, Poels-Janssen H, Egermann H. Formulation and analytical development for low-dose oral drug products. *Pharmaceutical Development and Technology* 1999; 4: 297-303.
43. Sindel U, Schweiger A, Zimmermann I. Determination of the optimum mixing time for a mixture of lactose and colloidal silicon dioxide. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1998; 87 (4): 524-6.
44. Alexander A, Roddy M, Brone D, Michaels J, Muzzio F. Yearbook. *Pharm Tech.* 2000; 6-21.
45. Fu X, Huck D, Makein L, Armstrong B, Willen U, Freeman T. Effect of particle shape and size on flow properties of lactose powders. *Particuology* 2012; 10: 203-8.

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1
n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ;
ces opinions sont considérées comme propres aux auteurs

GUERIN Clémentine

Validation d'une méthode de fabrication de gélule.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 116 p.

RESUME

Les gélules sont des formes galéniques très utilisées dans les préparations magistrales, de part leur facilité de fabrication et leur faible coût.

L'objectif de ce travail est de démontrer la conformité de l'utilisation de matériel plastique dans la fabrication des gélules, au sein d'une pharmacie sous-traitante. Pour ce faire, nous avons réalisé des lots de gélules à base de glucose et de chlorure de sodium, puis effectué différents contrôles : des uniformités de masse et de teneur.

Dans un premier temps, nous avons passé en revue les différents paramètres pouvant jouer sur l'homogénéité d'un mélange de poudre, tels que les facteurs liés aux composants du mélange ou ceux liés au matériel utilisé. Nous avons aussi comparé les contrôles à effectuer dans l'industrie pharmaceutique et à l'officine.

Dans un deuxième temps, nous avons présenté en détail la méthode de fabrication de gélules, à l'aide de matériel en plastique utilisé à la Pharmacie du Viaduc, et la fabrication des lots tests de gélules. Enfin, nous avons discuté des résultats obtenus.

Il en est ressorti plusieurs hypothèses, permettant d'expliquer la bonne ou la mauvaise uniformité des gélules. La différence des caractéristiques physico-chimiques des produits a été envisagée, la différence de proportions entre le principe actif et l'excipient, et sans oublier l'optimisation du remplissage du verre en plastique.

MOTS CLES

Gélules
Homogénéité de mélange
Préparations magistrales
Poudres

JURY

Mme BRIANCON Stéphanie, Professeur
Mme BOURGEOIS Sandrine, Maître de Conférences
Mme TAILLANDIER Claire, Docteur en Pharmacie
M. BŒUF Didier, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 20 Novembre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

17, Rue Saint Victorien – 69003 Lyon