

CARACTERISATION DES MELANGES PULVERULENTS POUR FORMES SECHES: APPLICATION A LA PRODUCTION HOSPITALIERE DE GELULES DE DECONTAMINATION DIGESTIVE SELECTIVE

M. Grigorescu¹, C. Bretagnolle¹, D. Salmon^{1,2}, E. Diouf¹, M.-L. Tall¹, C. Pivot¹, F. Pirot^{1,2}

¹ Unité de Préparation et Contrôle des Médicaments, Service Pharmaceutique, Groupement Hospitalier Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon

² EA 4169, Aspects fondamentaux, cliniques et thérapeutiques de la fonction barrière épithéliale, Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lyon, Université Claude Bernard Lyon I

I. CONTEXTE

La décontamination digestive sélective (DDS) de la lumière intestinale limite la translocation d'agents bactériens pathogènes (e.g., entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*) chez les patients présentant une neutropénie (< 500/mm³) prolongée (> 10 jours). En 2014, la pharmacie à usage intérieur (PUI) a produit 216 lots de 300 gélules de DDS (gentamicine, colistine). Lors de cette fabrication, l'homogénéité du mélange pulvérulent est un point critique pour la qualité du produit et l'efficacité du traitement. Ainsi, dans cette étude nous avons évalué et validé l'homogénéité du mélange pulvérulent contenu dans les gélules de décontamination digestive.



II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le mélange des poudres est réalisé par trituration grâce à un mortier et un pilon durant 8 minutes. Quatre prélèvements (2 minutes, 5 minutes, 7 minutes et 8 minutes) du mélange pulvérulent correspondant à la masse du contenu de 10 gélules, ont été réalisés, puis (i) la morphologie (i.e., périmètre, aire) des cristaux a été observée au microscope optique et (ii) un dosage par spectrophotométrie UV des deux principes actifs a été réalisé.

III. RÉSULTATS

L'analyse morphologique des cristaux montre une réduction de la variabilité du périmètre des cristaux au cours du trituration (de 67% à 42%, après 2 minutes et 8 minutes de trituration, respectivement) et de l'aire des cristaux (de 140% à 76%, après 2 minutes et 8 minutes de trituration, respectivement).

Parallèlement, le dosage de la gentamicine s'est révélé conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne ($\pm 10\%$ d'écart à la teneur théorique) dès 2 minutes de trituration (5%). Une réduction de l'écart à la teneur théorique a pu être mise en évidence après 8 minutes de trituration (< 1%). Néanmoins, le dosage de la colistine présentait un écart supérieur aux spécifications de la Pharmacopée à 2 minutes, 5 minutes et 7 minutes (16%, 13% et 12%, respectivement). Après 8 minutes de trituration, l'écart à la teneur théorique de colistine était réduit à 7.5%.

IV. DISCUSSION

La dispersion homogène des principes actifs dans le mélange pulvérulent pour gélules de décontamination digestive étant plus difficile à atteindre pour la colistine que pour la gentamicine, un temps de trituration de 8 minutes a été retenu pour assurer la qualité de la préparation et l'efficacité du traitement chez les patients neutroniques. De plus, la variabilité morphologique des cristaux est améliorée par le trituration ce qui favorise l'obtention d'un mélange homogène.

V. CONCLUSION

La caractérisation de la dispersion des principes actifs dans les mélanges pulvérulents pour formes sèches est une étape indispensable du développement galénique des préparations en PUI.

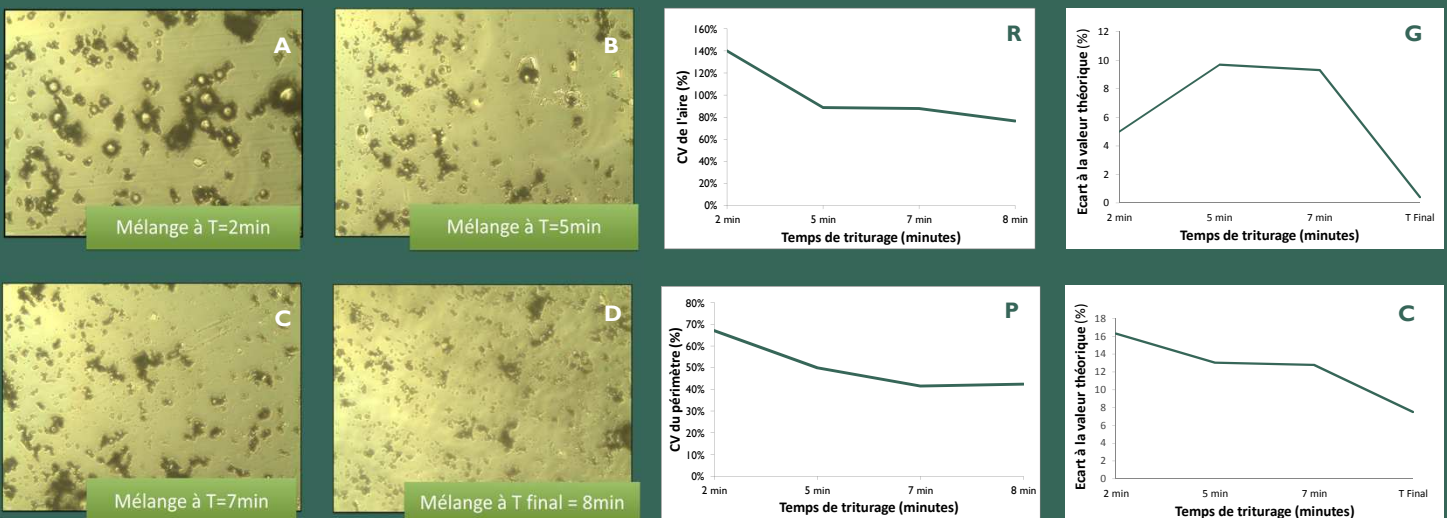


Figure 1 : Evolution de l'aspect microscopique (grossissement x10) du mélange pulvérulent pour gélules de décontamination digestive sélective après (A) 2 minutes, (B) 5 minutes, (C) 7 minutes et (D) 8 minutes

Figure 2 : Evolution du coefficient de variation (CV) de l'aire (R) et du périmètre des cristaux (P) des cristaux du mélange pulvérulent pour gélule de décontamination digestive sélective après 2 minutes, 5 minutes, 7 minutes et 8 minutes de trituration

Figure 3 : Evolution de la variation par rapport à la valeur théorique du dosage de (G) la gentamicine et (C) la colistine dans le mélange pulvérulent pour gélule de décontamination digestive sélective après 2 minutes, 5 minutes, 7 minutes et 8 minutes de trituration.