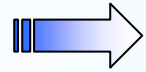
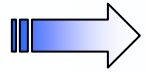


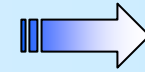
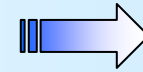
Étude comparative de **2 diluants** utilisés dans la formulation de préparations pédiatriques sous la forme pharmaceutique de gélules :
le **lactose** et la **cellulose microcristalline (CMC)**.

Tanguy Le Gall
Céline Peyrol
Camille Favier
Ian SOULAIROL
Jean-Marie KINOWSKI





Contexte



Les **préparations pédiatriques** réalisées sous la forme de **gélules** sont souvent ouvertes pour être administrées.

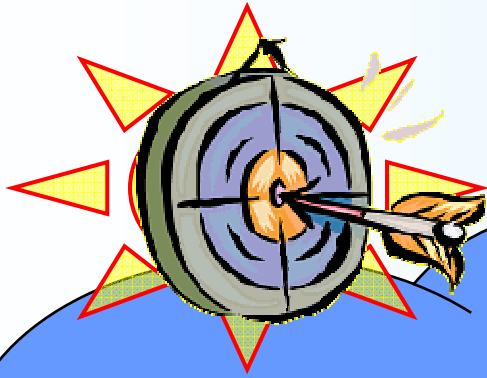
Principaux diluants utilisés :

- **lactose**
- **cellulose microcristalline (CMC)**.

Actuellement, le CHU de Nîmes utilise le **lactose**.

Intérêt de remplacer cet excipient à **effet notoire** par de la **CMC**.

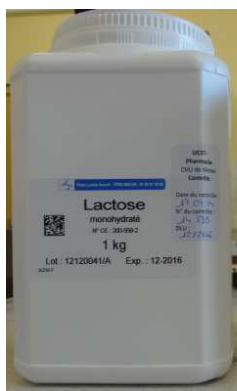
Objectif



Évaluer l'impact de l'utilisation
du lactose ou de la cellulose microcristalline
dans la fabrication et l'utilisation de gélules
pédiatriques.

2. Matériels et méthodes

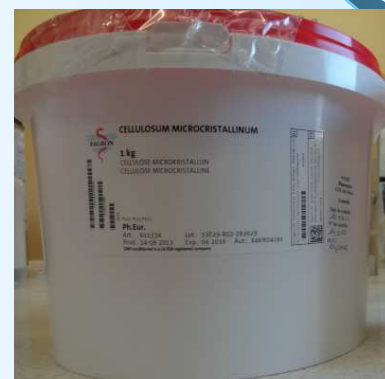
Deux lactoses



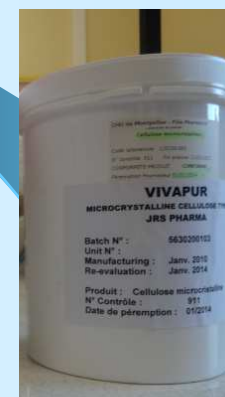
Lactose monohydraté,
COOPER
Lactose 1



Lactose 316
Fastflo®,
Foremost
Lactose 2



CMC,
Fagron
CMC 1



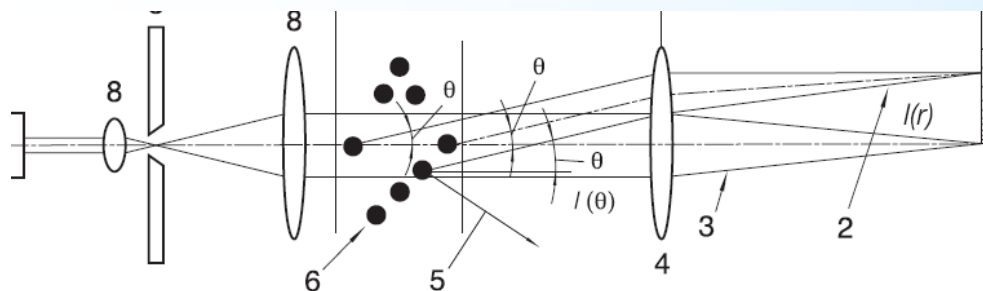
Vivapur 302®,
JRS
CMC 2

2. Matériels et méthodes

Test n°2.9.31 de la pharmacopée européenne : Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser

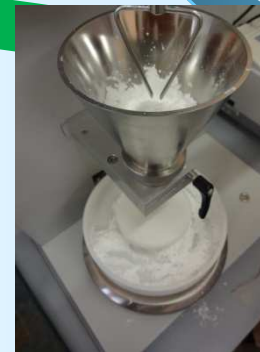


granulomètre laser



- diamètre moyen des particules (d_{50}) par granulométrie laser

Test n°2.9.36 de la pharmacopée européenne : aptitude à l'écoulement des poudres



100g de poudre

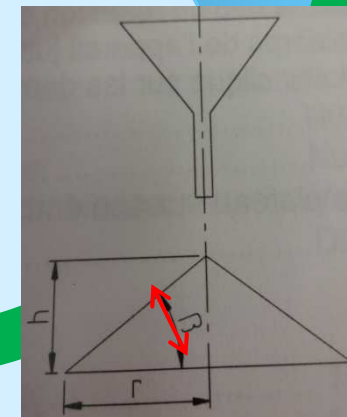
testeur de poudre Hosokawa



**CMC,
Fagron
CMC 1**

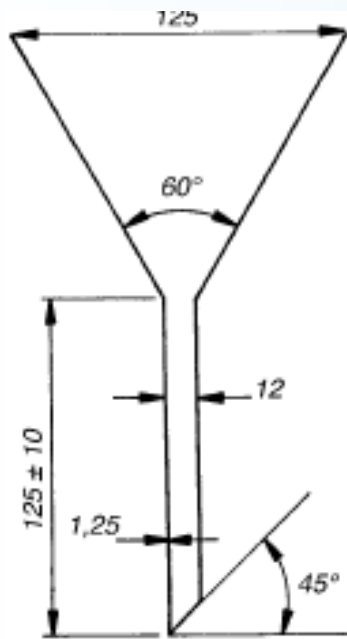


**Vivapur 302®,
JRS
CMC 2**



• Angle moyen de repos

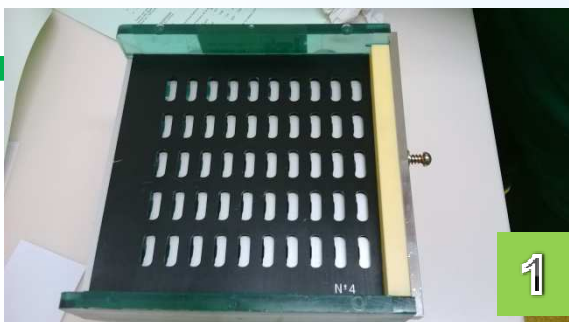
Test n° 2.9.16 de la pharmacopée européenne : écoulement



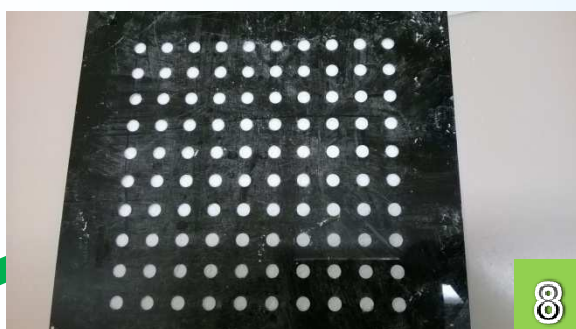
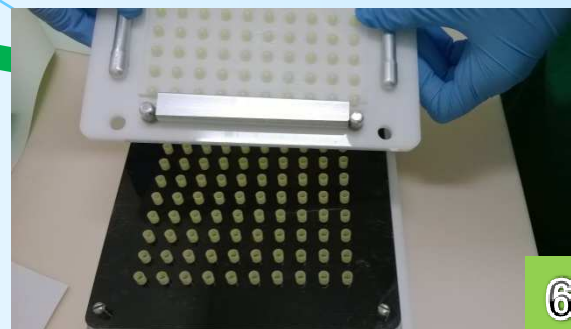
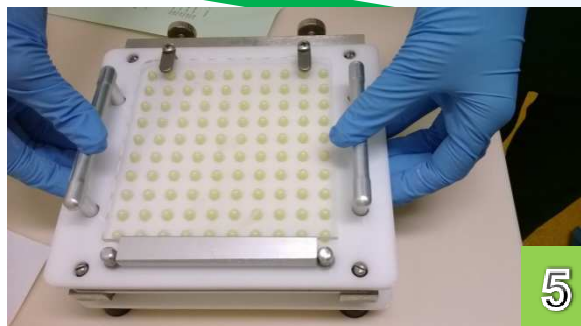
100g de poudre

- Temps moyen d'écoulement à l'entonnoir en seconde pour 100g

Fabrication de gélules



Fabrication de gélules



Lactose 1



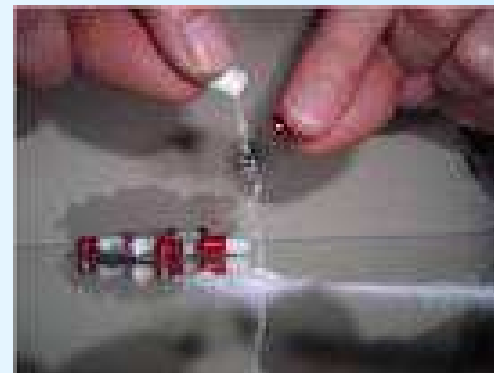
Essais d'uniformité de masse



Balance de
précision



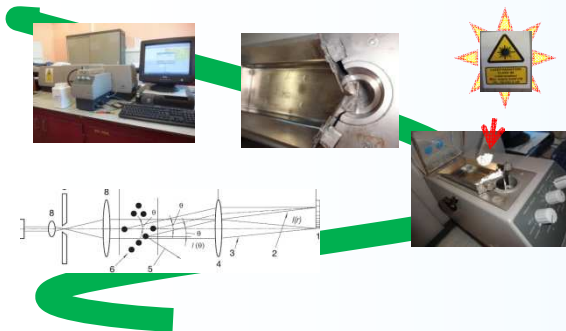
50 gélules pleines
numéro 4



Le contenu de 20 gélules
vidées

3. Résultats

Test n°2.9.31 de la pharmacopée européenne : Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser



Classification des poudres selon leur finesse

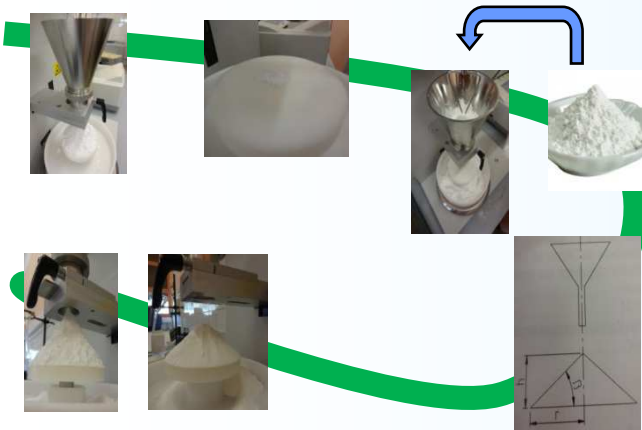
Terme descriptif	X ₅₀ (µm)
Grossière	>355
Modérément fine	180-355
Fine	125-180
Très fine	<125

diamètre moyen des particules	Lactose monohydraté, COOPER Lactose 1	Lactose 316 Fastflo®, Foremost Lactose 2	CMC, Fagron CMC 1	Vivapur 302®, JRS CMC 2
D10	41.96 µm	37.61 µm	35.60 µm	31.09 µm
D50	41.78 µm Poudre très fine	92.36 µm Poudre très fine	110.43 µm Poudre très fine	129.09 µm Poudre fine
D90	114.10 µm	166.14 µm	251.01 µm	255.05 µm

Analyse de la taille des particules par diffraction de la lumière laser, Pharmacopée Européenne, Chapitre 2.9.16.31., 8ème édition, 2014
Finesse des poudres, Pharmacopée Européenne, Chapitre 2.9.35., 8ème édition, 2014

3. Résultats

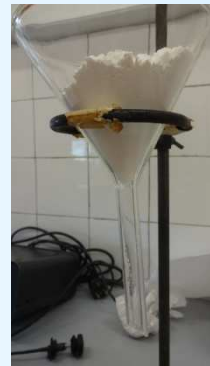
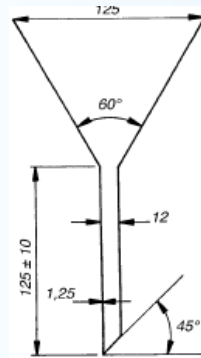
Test n°2.9.36 de la pharmacopée européenne : Aptitude à l'écoulement des poudres



Aptitude à l'écoulement	Angle de repos (degrés)
Excellente	25-30
Bonne	31-35
Assez bonne (facilitation non nécessaire)	36-40
Passable (risque de blocage)	41-45
Médiocre (facilitation nécessaire)	46-55
Très médiocre	56-65
Extrêmement médiocre	>66

	Lactose monohydraté, COOPER Lactose 1	Lactose 316 Fastflo®, Foremost Lactose 2	CMC, Fagron CMC 1	Vivapur 302®, JRS CMC 2
Angle moyen de repos	41.93°	41.97°	44.23°	42.77°
	écoulement passable risque de blocage	écoulement passable risque de blocage	écoulement passable risque de blocage	écoulement passable risque de blocage

Test n° 2.9.16 de la pharmacopée européenne : écoulement



- Temps moyen d'écoulement à l'entonnoir en seconde pour 100g

	Lactose monohydraté, COOPER Lactose 1	Lactose 316 Fastflo®, Foremost Lactose 2	CMC, Fagron CMC 1	Vivapur 302®, JRS CMC 2
Temps moyen d'écoulement à l'entonnoir(3)	∞	3sec 57 '' pour 100g	∞	∞

3. Résultats

uniformité de masse



Balance de précision



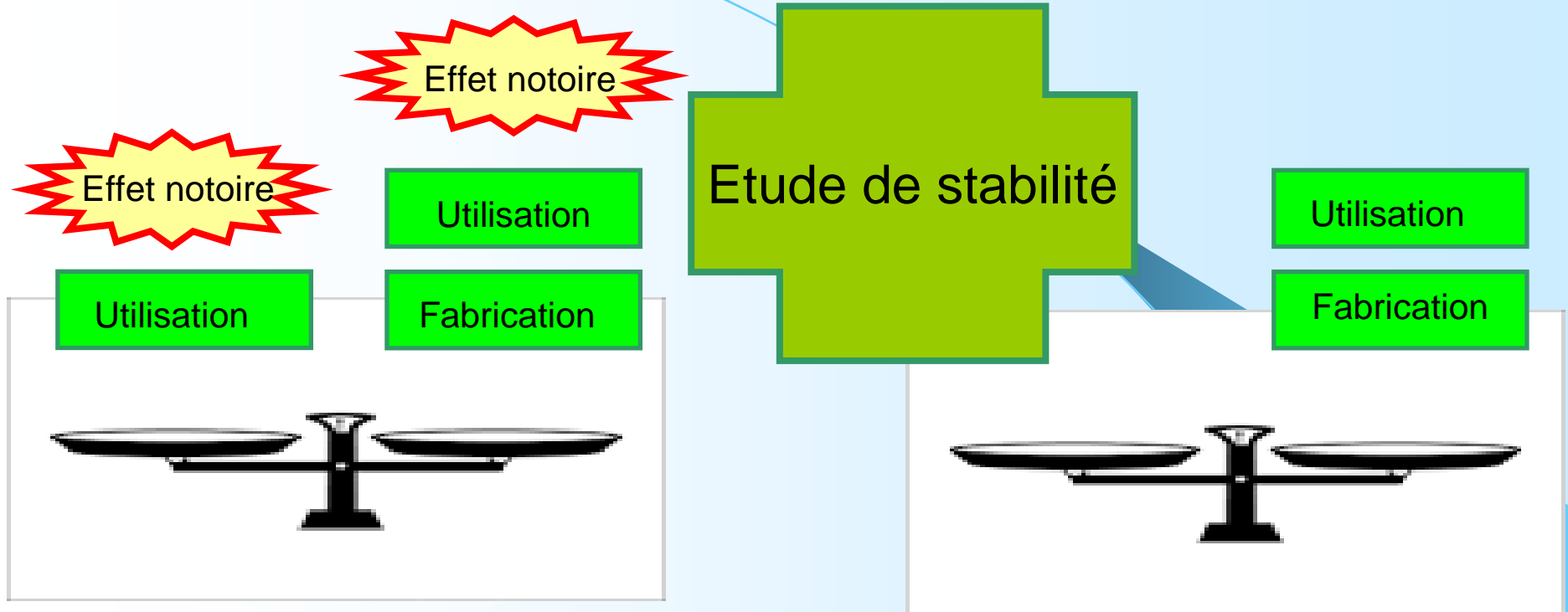
50 gélules pleines



Le contenu de 20 gélules vidées

	Lactose monohydraté, COOPER Lactose 1		Lactose 316 Fastflo®, Foremost Lactose 2		CMC, Fagron CMC 1		Vivapur 302®, JRS CMC 2	
	50 gélules pleines	Contenu de 20 gélules vidées	50 gélules pleines	Contenu de 20 gélules vidées	50 gélules pleines	Contenu de 20 gélules vidées	50 gélules pleines	Contenu de 20 gélules vidées
moyenne	143.37mg	104.63mg	158.49mg	116.2mg	112.84mg	71.55mg	126.71mg	86.96mg
Écart-type	4.34	3.89	4.37	4.33	3.39	3.21	3.25	2.89
Coef. de variation	3.03%	3.72%	2.76%	3.73%	3.01%	4.49%	2.56%	3.32%

5. Conclusion



Lactose monohydraté, **Lactose 316 Fastflo®**,
COOPER

Lactose 1

Foremost

Lactose 2

CMC,
Fagron

CMC 1

Vivapur 302®,
JRS

CMC 2

5. Merci pour votre attention

Etude comparative de 2 diluants utilisés dans la formulation de préparations sous la forme pharmaceutiques de gélules : le lactose et la cellulose microcristalline (CMC).

LE GALL Y., PEYROL C., FAVIER C., pharmacia du CHU de Nîmes

Introduction

Les préparations pédiatriques réalisées sous la forme de gélules sont souvent oubliées pour être administrées.

Les principaux diluants utilisés sont le lactose et la cellulose microcristalline (CMC). Actuellement, le CHU de Nîmes utilise le lactose mais s'intéresse sur l'intérêt de remplacer cet excipient à titre alternatif par de la CMC.

Objectif

Évaluer l'impact de l'utilisation de la CMC ou du lactose dans la fabrication et l'utilisation de gélules pédiatriques.

Méthodes

4 tests de la pharmacopée ont été réalisés :

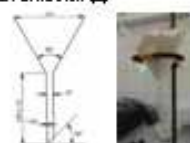
• Diamètre moyen des particules (d50) par granulométrie laser (1)



• Angle moyen de repos (2)



• Temps moyen d'écoulement à l'entonnoir (3)



• Essai d'uniformité de masse (4)



Deux lots de ces deux CMC ont été utilisés pour la réalisation de gélules :

Résultats

	Lactose monohydraté, COOPER, Lactose 1		Lactose 316 Farfloc®, Formos I, Lactose 2		CMC, Fagron, CMC 1		Viospur 3020®, JRS, CMC 2		
diamètre moyen des particules (d50) par granulométrie laser (1)	= 1,71 µm Poudre fine		= 2,16 µm Poudre fine		= 1,67 µm Poudre fine		= 2,69 µm Poudre fine		
angle moyen de repos (2)	= 1,91° meubleret possible, dense et homogène		= 1,97° meubleret possible, dense et homogène		= 2,31° meubleret possible, dense et homogène		= 2,77° meubleret possible, dense et homogène		
Temps moyen d'écoulement à l'entonnoir (3)	∞		1 sec 57" pour 100g		∞		∞		
Essai d'uniformité de masse (4)	50 gélules pleines	Concens de 20 gélules vides	50 gélules pleines	Concens de 20 gélules vides	50 gélules pleines	Concens de 20 gélules vides	50 gélules pleines	Concens de 20 gélules vides	
	masse (µg)	117,7mg	106,62mg	156,92mg	116,2mg	112,8mg	11,55mg	126,7mg	86,96mg
Coefficients de variation	écart-type	+3%	1,8%	+3%	+3%	1,1%	1,2%	2,8%	2,8%
	coefficient	1,61%	1,72%	2,76%	1,73%	1,61%	+1,9%	2,66%	1,12%

Discussion / Conclusion

La CMC 2 a un d50 acceptable, les d50 de la CMC 1 et du lactose 2 sont intermédiaires et celui du lactose 1, trop faible, indique que la réalisation de mélange homogène avec ce diluant sera difficile.

D'après les angles de repos obtenus, aucune différence significative n'est mesurée. Mais le lactose 2 présente une meilleure aptitude à l'écoulement car il est le seul à s'écouler à travers l'entonnoir.

Pour la fabrication des gélules, la CMC 2 et le lactose 2 présentent les CV les plus faibles : ils semblent être les plus adaptés à la réalisation de gélules. Dans le cadre d'une utilisation pédiatrique, la CMC 2 présente un CV plus faible que la CMC 1 et inférieure à ceux des deux lactoses, égaux entre eux. La CMC 2 et le lactose 2 semblent donc être les plus adaptés à la fabrication et l'utilisation de gélules pédiatriques.

Lorsqu'on compare les CV de ces deux diluants, la CMC 2 a les meilleurs résultats pour les deux critères évalués. De plus, elle présente l'avantage de ne pas être un excipient à titre incolore.