



Université Claude Bernard  Lyon 1

Communication Orale n° 9

**Faisabilité et validation de la production automatisée d'une préparation
hospitalière (PH) de gélules de décontamination digestive sélective en pharmacie
à usage intérieur (PUI)**

S. Passard, P. Corgié, F. Haidara, C. Esposito, F. Pirot, D. Salmon et C. Pivot

Contexte



Année	Nombre de lots produits	Nombre de gélules produites
2012	225	67425
2013	270	80967
2014	257	70865
2015	295	88345

Formule

	Pour 100 gélules
COLISTINE SULFATE	3,91 mg
GENTAMICINE SULFATE	7,00 g
LACTOSE	qsp.15,00 g
CARMIN	1 pointe

Stabilité 3 mois

Mode de préparation



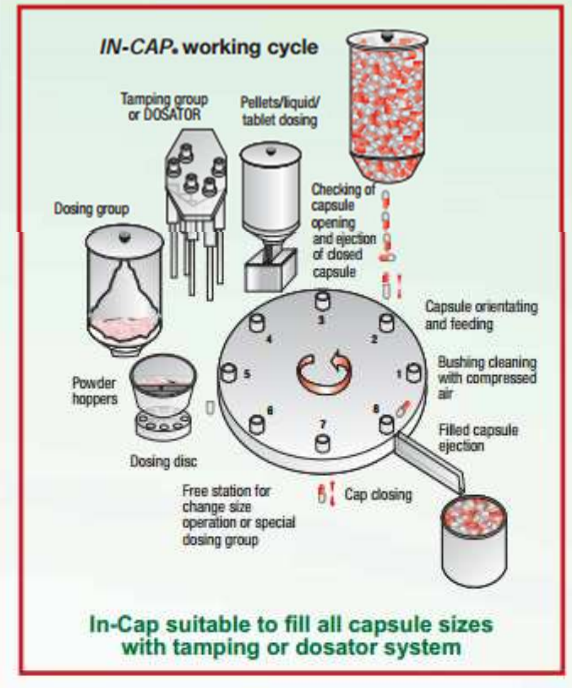
Temps de préparation

1 h 30 min
5-7 fois / semaine

Gélulier automatique rotatif

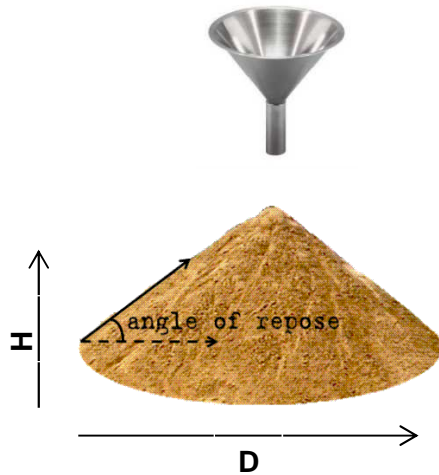
Trémie de chargement des poudres

Trémie de chargement de gélules



Evaluation des caractéristiques d'écoulement

Détermination de l'angle de repos



Appareillage spécifique
non-disponible
**Utilisation des pièces
du gélulier**

Echelle de niveaux d'écoulement	Angle de repos
Excellent	25° à 30°
Bon	31° à 35°
Moyen	41° à 45°
Pauvre	46° à 55°
Mauvais	55° à > 66°



- Chute 8cm
- 9 grammes de poudre
- Nettoyage eau + compresse ethanol

→ **Conditions d'écoulement représentatives des conditions de production**

Evaluation des caractéristiques d'écoulement

Détermination de de l'index de Carr et du ratio d'Hausner

$$\text{Ratio d'Hausner} = \mathbf{H} = \frac{\rho_T}{\rho_B}$$

$$\text{Index de Carr} = \mathbf{C} = \left(\frac{V_B - V_T}{V_B} \right) \cdot 100$$

Obtenus grâce à la mesure de masse (B) avant compression (T) après 4 compressions



→ Conditions de tassement représentatives des conditions de production

Analyse de la distribution massique des gélules



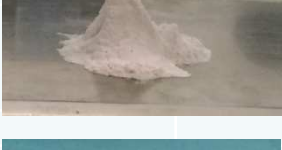

- Peser 5 gélules vides
- Pesée du mélange de poudres
- Pesée des pertes retrouvées au démontage du gélulier
- Pesée individuelle de chaque gélules collectées en sortie de production par groupe de 10 unités

1	gélules vides		2	poudre			3	pertes								
	masse 5 gélules vides	0,2971		théorique	1 gélule	totale		pertes (g)	réservoir	disque						
	masse 1 gélule vide	0,05942		0,21	63		6,980	11,990								
4	n° gélule	1 à 10	11 à 20	21 à 30	31 à 40	41 à 50	51 à 60	61 à 70	71 à 80	81 à 90	91 à 100	101 à 110	111 à 120	121 à 130	131 à 140	15
	n° sous-lot	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	pesée 1	0,1824	0,1836	0,1867	0,1632	0,1969	0,1995	0,1833	0,2036	0,1969	0,1948	0,2199	0,1913	0,1817	0,1976	0,2173
	pesée 2	0,379	0,4001	0,4066	0,3339	0,4026	0,3974	0,4004	0,4338	0,3973	0,3897	0,4635	0,4126	0,3859	0,416	0,4198
	pesée 3	0,5777	0,5963	0,6058	0,5218	0,6054	0,5964	0,5906	0,6334	0,6121	0,5851	0,6552	0,6062	0,6298	0,6018	0,6241
	pesée 4	0,757	0,7968	0,7988	0,722	0,8087	0,7914	0,8021	0,8405	0,8561	0,7927	0,8972	0,8257	0,8257	0,8089	0,831
	pesée 5	0,9274	0,9846	0,99	0,9316	1,0188	0,9817	1,0005	1,0567	1,0647	1,0059	1,1064	1,0422	1,0208	0,9948	1,0311
	pesée 6	1,1162	1,1816	1,195	1,1205	1,2027	1,1717	1,2059	1,2603	1,2758	1,2036	1,3265	1,2626	1,2337	1,1922	1,2606
	pesée 7	1,31	1,3677	1,3932	1,297	1,3998	1,3774	1,3964	1,4693	1,4789	1,4104	1,5358	1,454	1,4232	1,4106	1,4624
	pesée 8	1,5246	1,5595	1,5821	1,4973	1,5842	1,5682	1,5893	1,6743	1,6875	1,6117	1,7576	1,6549	1,6349	1,6218	1,6581
	pesée 9	1,7092	1,7569	1,7687	1,6804	1,7739	1,8057	1,8221	1,9042	1,913	1,8129	1,9669	1,8583	1,8386	1,8056	1,8607
pesée 10	1,8839	1,9529	1,9682	1,8727	1,9988	1,993	2,031	2,1372	2,1423	2,0261	2,1748	2,056	2,0372	1,9972	2,0835	
gélule 1	0,12298	0,12418	0,12728	0,10378	0,13748	0,14008	0,12388	0,14418	0,13748	0,13538	0,16048	0,13188	0,12228	0,13818	0,1578	
	gélule 2	0,13718	0,15708	0,16048	0,11128	0,14628	0,13848	0,15768	0,17078	0,14098	0,13548	0,18418	0,16188	0,14478	0,15898	0,1430
	gélule 3	0,13928	0,13678	0,13978	0,12848	0,14338	0,13958	0,13078	0,14018	0,15538	0,13598	0,13228	0,13418	0,18448	0,12638	0,1448
	gélule 4	0,11988	0,14108	0,13358	0,14078	0,14388	0,13558	0,15208	0,14768	0,18458	0,14818	0,18258	0,16008	0,13648	0,14768	0,1474
	gélule 5	0,11098	0,12838	0,13178	0,15018	0,15068	0,13088	0,13898	0,15678	0,14918	0,15378	0,14978	0,15708	0,13568	0,12648	0,1406
	gélule 6	0,12938	0,13758	0,14558	0,12948	0,12448	0,13058	0,14598	0,14418	0,15168	0,13828	0,16068	0,16098	0,15348	0,13798	0,1700
	gélule 7	0,13438	0,12668	0,13878	0,11708	0,13768	0,14628	0,13108	0,14958	0,14368	0,14738	0,14988	0,13198	0,13008	0,15898	0,1423
	gélule 8	0,15518	0,13238	0,12948	0,14088	0,12498	0,13138	0,13348	0,14558	0,14918	0,14188	0,16238	0,14148	0,15228	0,15178	0,1362
	gélule 9	0,12518	0,13798	0,12718	0,12368	0,13028	0,17808	0,17338	0,17048	0,16608	0,14178	0,14988	0,14398	0,14428	0,12438	0,1431
	gélule 10	0,11528	0,13658	0,14008	0,13288	0,16548	0,12788	0,14948	0,17358	0,16988	0,15378	0,14848	0,13828	0,13918	0,13218	0,1633
masse moyenne	0,12897	0,13587	0,1374	0,12785	0,14046	0,13988	0,14368	0,1543	0,15481	0,14319	0,15806	0,14618	0,1443	0,1403	0,1489	
ecat-type	0,0130556	0,0092803	0,0101659	0,0143421	0,0124712	0,0145469	0,0150219	0,0127262	0,0146415	0,0072033	0,0158942	0,0125478	0,0170339	0,0133256	0,01102	
RESULTATS	masse série	1,2897	1,3587	1,374	1,2785	1,4046	1,3988	1,4368	1,543	1,5481	1,4319	1,5806	1,4618	1,443	1,403	1,4893
	masse totale hors pertes	42,2995														
	recupération hors pertes	67%														
	masse totale	61,270														
recupération	97%															
					séries partielles	TOTALE	1 à 30	2 à 22	etc...							
					moy	0,141	0,147									
					ecat-type	0,018	0,016									
					CV	12%	11%		#DIV/0!							

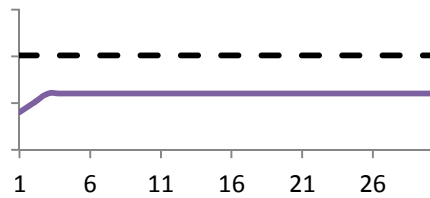
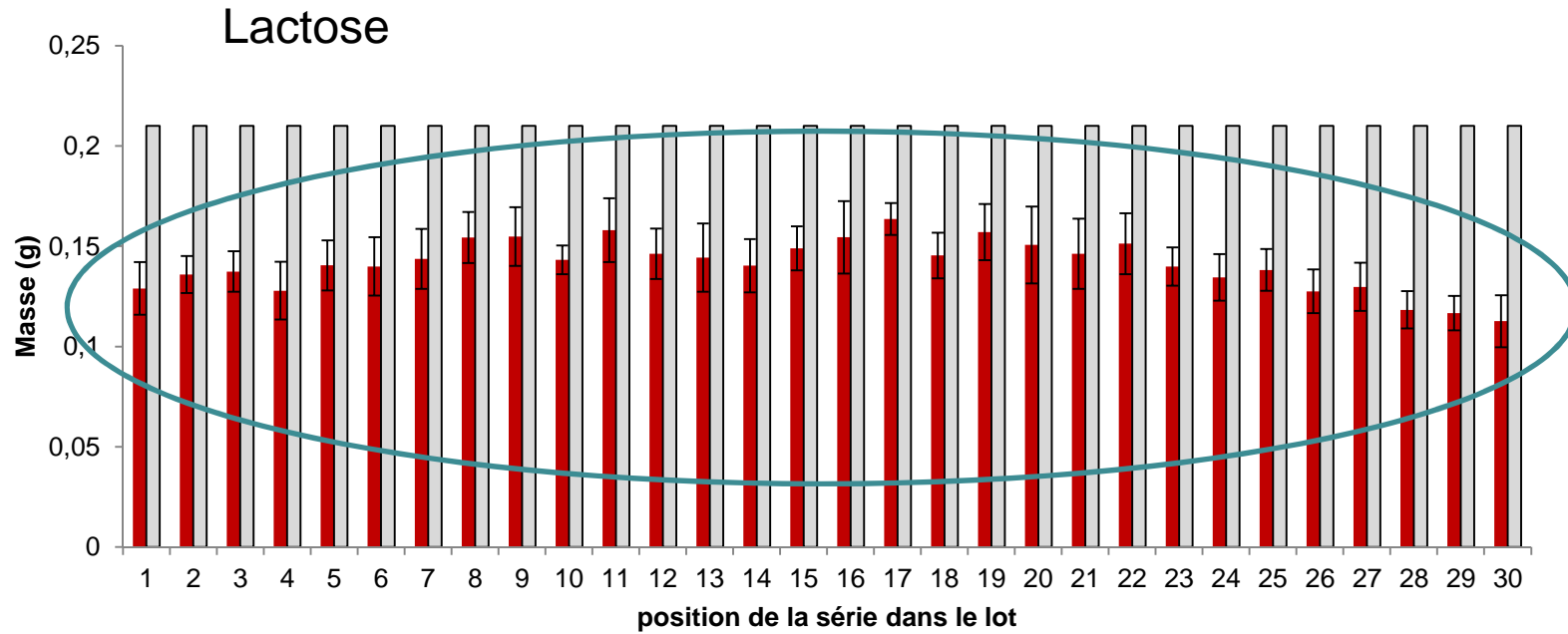


Résultats : caractéristiques d'écoulement

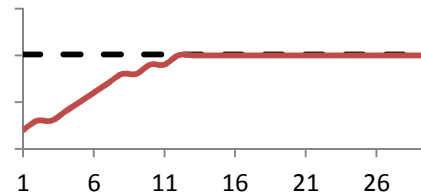
EXCIPIENT		Angle de Repos	Hausner	Carr
Lactose COOPER	<i>Lactose monohydrate</i>	55,0°	2,24	55,4
Cellulose microcristalline COOPER	<i>Cellulose</i>	45,0°	1,76	43,14
GalenIQ 980®	<i>Isomalt</i>	29,5°	granulométrie trop importante risque de démélange	
GalenIQ 720®	<i>Isomalt</i>	35,0°	1,61	38,04
Arbocel®	<i>Cellulose</i>	38,8°	NR	NR
Encompress®	<i>Phosphate de calcium</i>	32,6°	formation d'une matrice inerte modification du profil de libération	

FORMULATIONS	Angle de repos	Hausner	Carr	
Gentamicine sulfate 7,00 g Colistine sulfate 3,38 g	50	NR	NR	
Gentamicine sulfate 7,00 g Colistine sulfate 3,38 g Lactose qsp. 4,62 g	55	NR	NR	
Gentamicine sulfate 7,00 g Colistine sulfate 3,38 g Cellulose microcristalline 2,21 g	53	1,43	29,98	
Gentamicine sulfate 7,00 g Colistine sulfate 3,38 g Isomalt 721 5,48 g	45	1,41	29,08	

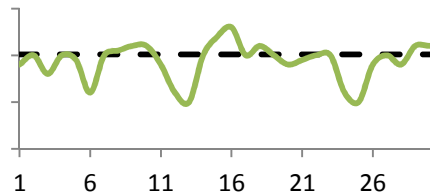
Résultats : distribution massique



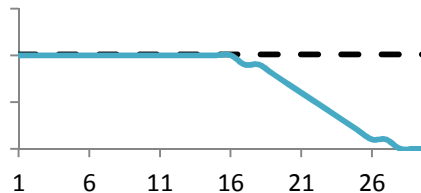
➔ **Réglage des poinçons
ou compressibilité sur
évaluée**



➔ **Précharge insuffisante**

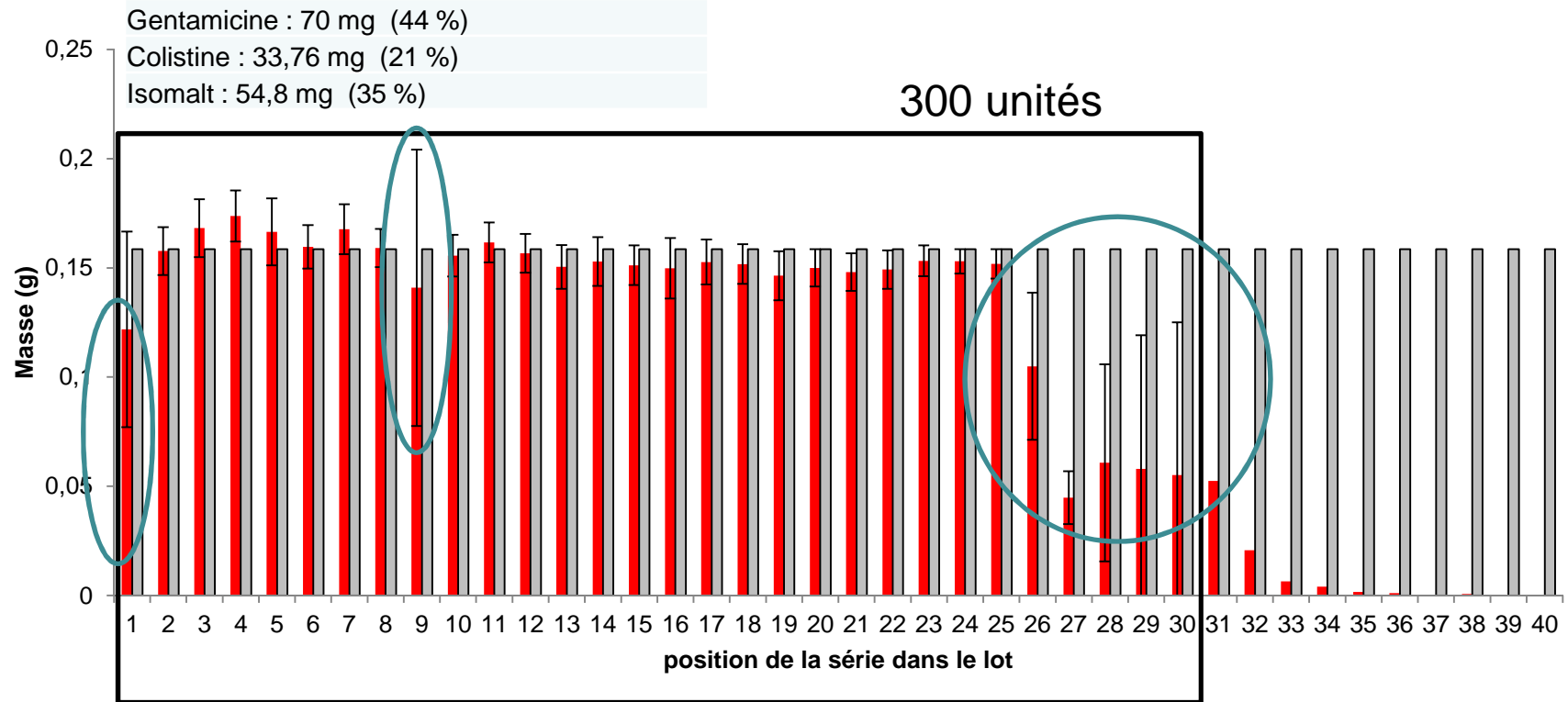


➔ **Problème d'écoulement
amont / stacking**



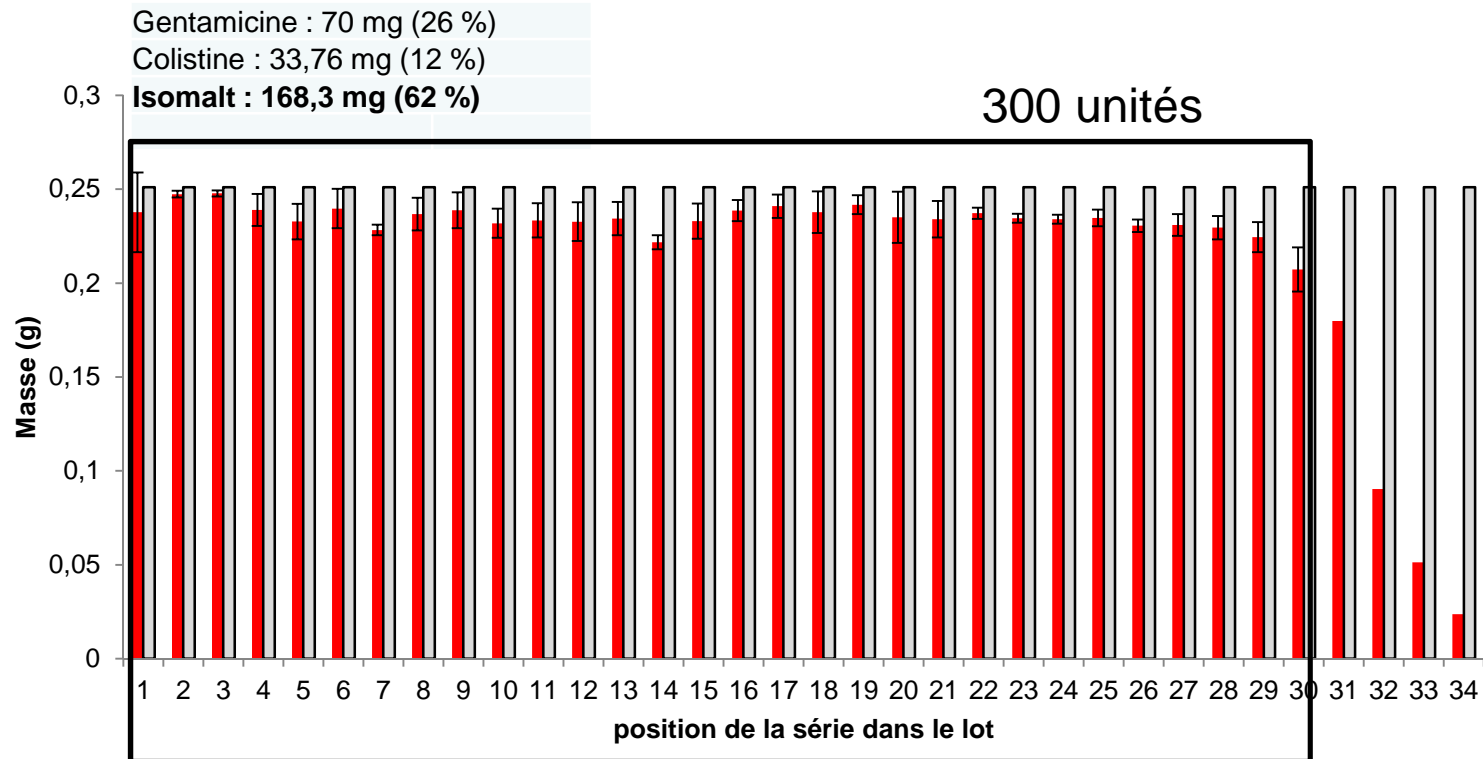
➔ **Quantité de poudre
insuffisante**

Résultats : distribution massique



Combinaison de stacking, précharge insuffisante et quantité de poudre insuffisante

Résultats : distribution massique

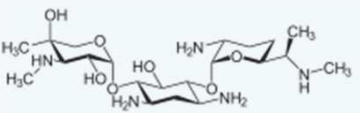
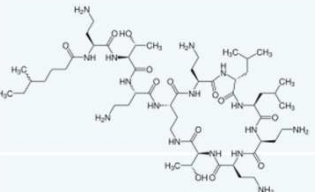


Augmentation du ratio d'isomalt (écoulement favorable)

Production de poudre pour 400 gélules

- 50 équivalent-gélules pour réglages et précharge
- 350 équivalent-gélules pour production

Validation

		Spécifications	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Dosage de la Gentamicine 	<i>moyenne (10 gélules)</i>	70 mg	72,61 mg	65,77 mg	71,16 mg
	<i>écart à la valeur théorique</i>	15%	4%	-6%	2%
	<i>coefficient de variation</i>	-	6%	5%	2%
Dosage de la Colistine 	<i>moyenne (10 gélules)</i>	39,12 mg	38,13 mg	37,95 mg	41,15 mg
	<i>écart à la valeur théorique</i>	15%	-3%	-3%	5%
	<i>coefficient de variation</i>	< 5%	3%	4%	7%
Identification de l'Isomalt		-	conforme	conforme	conforme
Uniformité de masse		-	conforme	conforme	conforme

Impact économique et organisationnel

1. Mélange de poudres pour gélules de décontamination (qsp. 5-7 lots)
PH à visée pharmacotechnique → Contrôle – Libération
2. Campagne de production de gélules de décontamination (sur 1/2 journée – 15 minutes /lot)

Cout MP : ~ stable (Galeniq 721® = 5,10 €/kg)

Temps PPH : 7 x 1h30 → 3,5 h, soit un gain de 7 h = **-179,2 €**

Temps Tech : + 30 minutes soit **+15,43 €**

BILAN : - 163,78 € soit – 0,06€ / gélule, soit ~ 4800 € an

+ Souplesse organisationnelle et régularité de la production

Campagnes de production { Gain de temps sur les contrôles
Gain de temps sur la libération des lots

Stabilité identique validée (3 mois)