



Titre: Comportement du stéarate de magnésium lors du mélange de
poudres pharmaceutiques

Auteur: Martin Perrault

Date: 2009

Type: Mémoire ou thèse / Dissertation or Thesis

Référence: Perrault, M. (2009). Comportement du stéarate de magnésium lors du mélange
de poudres pharmaceutiques [Mémoire de maîtrise, École Polytechnique de
Montréal]. PolyPublie. <https://publications.polymtl.ca/8442/>

 **Document en libre accès dans PolyPublie**
Open Access document in PolyPublie

URL de PolyPublie: <https://publications.polymtl.ca/8442/>
PolyPublie URL:

**Directeurs de
recherche:** François Bertrand, & Jamal Chaouki
Advisors:

Programme: Non spécifié
Program:

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

COMPORTEMENT DU STÉARATE DE MAGNÉSIUM LORS DU MÉLANGE
DE POUDRES PHARMACEUTIQUES

MARTIN PERRAULT
DÉPARTEMENT DE GÉNIE CHIMIQUE
ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

MÉMOIRE PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE
MAÎTRISE ÈS SCIENCES APPLIQUÉES
(GÉNIE CHIMIQUE)
JUN 2009



Library and Archives
Canada

Published Heritage
Branch

395 Wellington Street
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Bibliothèque et
Archives Canada

Direction du
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington
Ottawa ON K1A 0N4
Canada

Your file *Votre référence*
ISBN: 978-0-494-53918-7
Our file *Notre référence*
ISBN: 978-0-494-53918-7

NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.


Canada

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

ÉCOLE POLYTECHNIQUE DE MONTRÉAL

Ce mémoire intitulé :

COMPORTEMENT DU STÉARATE DE MAGNÉSIUM LORS DU MÉLANGE
DE POUDRES PHARMACEUTIQUES

présenté par : PERRAULT, Martin

en vue de l'obtention du diplôme de : Maîtrise ès sciences appliquées

a été dûment accepté par le jury d'examen composé de :

M. LEGROS Robert, Ph.D., président

M. BERTRAND François, Ph.D., membre et directeur de recherche

M. CHAOUKI Jamal, Ph.D., membre et codirecteur de recherche

M. DE CRESCENZO Grégory, Ph.D., membre

"You are what your deep, driving desire is.

As is your desire, So is your will.

As is your will, So is your deed.

As is your deed, So is your destiny."

-Upanishads

"Imagination is more important than knowledge.

For knowledge is limited,

whereas imagination embraces the whole world,

stimulating progress, giving birth to evolution."

-Albert Einstein

"Our problems are man-made-

therefore they can be man-solved."

-John F. Kennedy

REMERCIEMENTS

Je dois remercier sincèrement le groupe de recherche en génie nucléaire du réacteur SLOWPOKE de l'École Polytechnique, particulièrement le professeur Greg Kennedy pour ses explications sur les radioisotopes et le chercheur Jean St-Pierre pour son aide dans la production de MgSt et de LSS radioactif.

Je dois évidemment beaucoup à mes directeurs de recherche, François Bertrand et Jamal Chaouki, pour m'avoir guidé tout au long de ce projet. Un gros merci aussi aux membres de l'URPEI qui m'ont montré comment utiliser le système de mesure des rayons gamma et m'ont conseillé par la suite, notamment Jocelyn Doucet, Rouzbeh Jafari et Olivier Dubé.

Il me faut aussi remercier le groupe de développement pharmaceutique de ratiopharm opérations, particulièrement Andrée Simard, Marie-Mai Parent et Georgui Puchkarov, ainsi que Bernd Stempfle et François Chouinard, pour leurs conseils et pour m'avoir donné accès aux équipements de production des comprimés. Je dois aussi souligner le support financier de ratiopharm opérations.

Merci beaucoup à Éric Duchesne pour les images prises au MEB.

En dernier lieu, il me faut mentionner plusieurs personnes qui m'ont offert leur support moral pendant deux ans, tout d'abord ma famille et mes amis, notamment Éric Landry, Olivier André et Francis Loranger, par la suite Vincent Stobiak, Xavier Dommange et Christophe Devals de l'URPEI, et finalement Shant Shabikhian et Pierre Le Coroller du département de génie chimique.

RÉSUMÉ

Ce travail de recherche s'inscrit dans le cadre d'un partenariat entre l'Unité de Recherche en Procédés d'Écoulements Industriels (URPEI) du département de génie chimique de l'École Polytechnique de Montréal et ratiopharm opérations. Il est largement documenté que le stéarate de magnésium (MgSt), un excipient très couramment utilisé au sein de la formulation d'un comprimé, ne peut être utilisé en quantité excessive car il entraîne des effets néfastes sur les propriétés physiques des comprimés. Puisque la quasi-totalité des formulations nécessitent un minimum de lubrifiant pour être compressibles, il existe pour chacune d'entre elles une proportion optimale de MgSt à ajouter, assez élevée pour permettre une compression acceptable à cadence industrielle et assez basse pour que les propriétés physiques des comprimés soient similaires à celles de ceux produits à partir d'excipients non-lubrifiés.

L'objectif central de ce projet de recherche est d'approfondir la compréhension du mélange du MgSt aux autres excipients ainsi que l'influence du MgSt sur les propriétés en compression des excipients ainsi lubrifiés. Cet objectif a été atteint en deux étapes, la première étant de vérifier que le MgSt était mélangé de façon homogène à une formulation modèle de cellulose microcristalline (MCC) et de lactose de grade *Spray-dried* (SD) et la deuxième étant l'étude du lien entre la proportion de MgSt ajoutée à la formulation et les propriétés physiques des comprimés.

Le mélange du MgSt aux autres excipients a été étudié au moyen d'expériences de mélange impliquant un mélangeur en V. Le MgSt a été rendu radioactif au moyen du réacteur SLOWPOKE de l'École Polytechnique de Montréal et des échantillons du lit de mélange ont été prélevés avec un carottier. La détection des rayons gamma émis par le MgSt dans chaque échantillon a permis d'étudier l'évolution du mélange

au moyen des courbes d'écart-type relatif (*Relative Standard Deviation, RSD*). 4 paramètres de mélange ont été étudiés, soit le profil de remplissage (gauche-droite ou haut-bas), la vitesse de rotation (26 ou 41 rpm), le volume de remplissage (30, 50 ou 70%) et la proportion de MCC en présence (50 ou 100%). Les résultats obtenus ont indiqués que la qualité du mélange dépend fortement du volume de remplissage et de la vitesse de rotation du mélangeur, mais n'est pas influencée de façon significative par la proportion de MCC ou le profil de remplissage, cette dernière conclusion étant particulièrement surprenante.

Une fois les conditions de mélange optimales déterminées, trois mélanges, tous produits à un volume de remplissage de 70%, une vitesse de rotation de 26 rpm, un profil de remplissage gauche-droite et comprenant respectivement 0.25, 0.5 et 0.75% de MgSt, ont été comprimés au moyen d'une presse. La masse des comprimés a été fixée à environ 100 mg. La masse, la dureté, l'épaisseur, la friabilité et le temps de désintégration de ces comprimés ont été mesurés et comparés à ceux de comprimés non-lubrifiés. Pour chacune des trois proportions de MgSt, il a été possible de produire des comprimés d'apparence acceptable sur une très longue période, ce qui n'a pas été le cas en l'absence de MgSt. Les propriétés physiques mesurées indiquent qu'une proportion de MgSt de 0.25% a permis la production de comprimés similaires aux comprimés provenant d'excipients non-lubrifiés. Toutefois, la diminution de la dureté lorsque la proportion de MgSt a atteint 0.75% a permis d'améliorer le temps de désintégration par rapport aux comprimés comportant une proportion moins importante de MgSt.

ABSTRACT

This research project was performed as a partnership between the Unité de Recherche en Procédés d'Écoulements Industriels (URPEI) of the Chemical Engineering Department of the École Polytechnique de Montréal and ratiopharm opérations. It is well documented in the literature that magnesium stearate (MgSt), a widely used lubricant in tablet formulation, has a deleterious effect on the physical properties of the tablets if it is used in excessive amounts. Since nearly all formulations require a minimal amount of MgSt in order to be compressible, there exists for each of them an optimal amount of MgSt to add, high enough so that acceptable tablets can be produced at an industrial rate and low enough so that the tablets' physical properties are nearly identical to those of tablets produced from unlubricated excipients.

The main objective of this research project is to gain further insight in the mixing process of MgSt and its influence on the compression behaviour of lubricated excipients. This objective was reached in two steps, the first being to ensure that the MgSt was homogeneously mixed to a model formulation of microcrystalline cellulose (MCC) and spray-dried lactose and the second being to study the link between the amount of MgSt added and the tablets' physical properties.

The mixing of MgSt to the other excipients was studied through mixing experiments involving a V-blender. The MgSt was first made radioactive in the SLOW-POKE nuclear reactor of École Polytechnique de Montréal and samples were extracted from the powder bed with a core sampler. The evolution of the mixing process was studied through the detection of the gamma-rays emitted by the MgSt in each sample and the construction of mixing curves based on the relative standard deviation (RSD). 4 mixing parameters were studied : the loading profile (left-right or

top-bottom), the rotational speed (26 or 41 rpm), the loading volume (30, 50 or 70%) and the amount of MCC present (50 or 100%). Results indicated that the mixing performance is very dependent on the loading volume, the rotational speed as well as the amount of MCC, but is not significantly influenced by the loading profile, the latter conclusion being quite unexpected.

Once the optimal mixing conditions were known, three blends, each produced at a 70% loading volume, a 26-rpm rotational speed and a left-right loading profile and lubricated with 0.25, 0.5 and 0.75% MgSt respectively, were compressed into tablets with a lab-scale press. The tablet mass was set at approximately 100 mg. The mass, hardness, thickness, friability and disintegration time of the tablets were measured and compared to those of tablets produced from unlubricated excipients. It was possible to obtain acceptable tablets for very long compression runs for each amount of MgSt, which was not the case in the absence of MgSt. The physical properties measured indicated that an amount of MgSt as low as 0.25% allowed the production of tablets similar to those obtained from unlubricated excipients; however, the tablet hardness diminished significantly when the amount of MgSt reached 0.75% and this led to an improvement in disintegration time over tablets made exclusively of MCC and spray-dried lactose.

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACE	iv
REMERCIEMENTS	v
RÉSUMÉ	vi
ABSTRACT	viii
TABLE DES MATIÈRES	x
LISTE DES TABLEAUX	xiv
LISTE DES FIGURES	xv
LISTE DES ANNEXES	xviii
NOMENCLATURE	xix
1 INTRODUCTION	1
1.1 Problématique	1
1.2 Objectif Général	5
1.3 Contenu du Mémoire	6
2 REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	8
2.1 Écoulement libre ou cohésif	8
2.2 Forces cohésives	10
2.2.1 Forces capillaires	10
2.2.1.1 Humidité adsorbée	11
2.2.1.2 Ponts liquides	11
2.2.2 Forces électrostatiques	12
2.2.3 Forces de van der Waals	13
2.3 Mélange des matériaux cohésifs	14
2.3.1 Mélangeurs utilisés	14
2.3.2 Mécanismes de mélange	15
2.3.3 Paramètres d'opération importants	17

2.4	Propriétés physiques du MgSt et leur influence sur la lubrification . . .	18
2.4.1	Composition MgSt-MgPa	20
2.4.2	Aire de surface et taille de particules	21
2.4.3	Structure et eau cristalline	22
2.5	Outils et méthodes d'analyse du processus de mélange	23
2.5.1	Méthodes non-perturbatrices	24
2.5.2	Méthodes perturbatrices	25
2.5.2.1	Échantillonnage	25
2.5.2.2	Détection du MgSt dans un échantillon	28
2.6	Comportement du MgSt lors du mélange	30
2.6.1	Mécanisme de lubrification	30
2.6.2	Interactions avec le dioxyde de silice colloïdal (SiO_2)	31
2.7	Compaction et propriétés physiques des comprimés	32
2.7.1	Compaction	32
2.7.2	Problèmes associés à la compaction	34
2.7.3	Dureté et Friabilité	35
2.7.4	Temps de Désintégration	36
2.7.5	Influence du MgSt sur la compaction et les propriétés physiques des comprimés	39
2.8	Objectifs Spécifiques du projet	40
3	APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE	42
3.1	Sélection d'une formulation modèle	43
3.2	Forces cohésives en présence	44
3.3	Homogénéité du pré-mélange	45
3.4	Déroulement des expériences de mélange	46
3.4.1	Paramètres étudiés	47
3.4.2	Échantillonnage	49
3.4.3	Mesure de la radioactivité des échantillons	51
3.5	Quantification de l'homogénéité du mélange	53
3.6	Répétabilité des expériences	56
3.7	Expériences de compaction des excipients lubrifiés	56
3.7.1	Compaction et échantillonnage des comprimés	58
3.7.2	Paramètres physiques mesurés	59
4	ÉTUDE DU MÉLANGE DU STÉARATE DE MAGNÉSIUM DANS UN MÉLANGEUR EN V PAR DÉTECTION DE RAYONS GAMMA	61
4.1	Présentation de l'article	61
4.2	An investigation of magnesium stearate mixing in a V-blender through gamma-ray detection	63
4.2.1	Abstract	64
4.2.2	Introduction	64
4.2.3	Materials and Methods	67

4.2.3.1	Materials	67
4.2.3.2	MgSt activation	69
4.2.3.3	Mixing experiments	70
4.2.3.4	Sampling scheme	74
4.2.4	Results & Discussion	77
4.2.4.1	Reproducibility of experiments	77
4.2.4.2	Sampling probe disturbance of the powder bed	77
4.2.4.3	Influence of blender fill volume on mixing performance	78
4.2.4.4	Influence of MgSt loading profile on mixing performance	80
4.2.4.5	Influence of blender rotational speed on mixing performance	82
4.2.4.6	Influence of pre-blend composition on mixing performance	84
4.2.4.7	Shear and MgSt agglomeration	85
4.2.4.8	Dynamics of Sodium Lauryl Sulfate mixing	87
4.2.5	Conclusion	91
4.2.6	Acknowledgements	91
5	ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INFLUENCE DE LA QUANTITÉ DE LUBRIFIANT SUR LES PROPRIÉTÉS DES COMPRIMÉS	93
5.1	Présentation de l'article	93
5.2	An experimental investigation of the effect of the amount of lubricant on tablet properties	96
5.2.1	Abstract	97
5.2.2	Introduction	97
5.2.3	Materials and Methods	99
5.2.4	MgSt lubrication	102
5.2.4.1	Mass and Thickness of tablets lubricated with MgSt	102
5.2.4.2	Hardness, Friability and Disintegration time of tablets lubricated with MgSt	104
5.2.5	SLS Lubrication	106
5.2.5.1	Mass and Thickness of tablets lubricated with SLS	106
5.2.5.2	Hardness, Friability and Disintegration time of tablets lubricated with SLS	107
5.2.6	Conclusion	109
5.2.7	Acknowledgements	110
6	DISCUSSION GÉNÉRALE	111
6.1	Résumé et analyse des résultats	111
6.2	Portée des résultats	114
7	CONCLUSION ET TRAVAUX SUBSÉQUENTS	115

RÉFÉRENCES	116
A ANNEXES	130

LISTE DES TABLEAUX

2.1	Valeurs de références des propriétés d'écoulement	10
2.2	Principaux défauts de compaction et causes	35
3.1	Mesures de rétention du filtre pour les deux composants du pré-mélange.	45
3.2	Moyennes des mesures d'homogénéité des pré-mélanges	46
3.3	Paramètres étudiés	48
3.4	Plan expérimental du projet de recherche.	49
3.5	Instruments et normes de mesure associés aux paramètres physiques des comprimés	59
4.1	Hausner ratio of MCC PH101 and lactose SD	68
4.2	Cumulative particle size distributions of the lubricants used	68
4.3	Parameters studied in the mixing experiments	72
4.4	Characteristics of the mixing experiments	74
4.5	Evaluation of the flowability of MCC PH101 in relation to the amount of MgSt added. Measurement value increases with flowability	83
5.1	Cumulative particle size distributions of the lubricants used in the blends.	100
5.2	Tablet physical properties measured and reference standards used. . .	101
5.3	Measured values of tablet individual mass, friability and disintegration time for unlubricated and MgSt-lubricated blends for each of the 3 75- tablet samples collected during a typical compression run.	105
5.4	Measured values of individual mass, friability and disintegration time measured for unlubricated and SLS-lubricated blends.	108
A.1	Provenance des excipients utilisés	130
A.2	Distribution de taille de particules du MgSt	132
A.3	Propriétés physiques des excipients utilisés	133
A.4	Évaluation des propriétés d'écoulement des excipients en fonction de la proportion de MgSt ajoutée.	134
A.5	Abondance relative des isotopes du magnésium	136
A.6	Évolution dans le temps de la radioactivité du $^{24}_{11}\text{Na}$ et du $^{56}_{25}\text{Mn}$. . .	139
A.7	Évaluation du rapport signal-bruit pour le côté R d'un profil G-D . .	140

LISTE DES FIGURES

1.1	Diagramme simplifié du procédé de fabrication des formes pharmaceutiques solides. 1 : Granulation des constituants, 2 : Compression directe des constituants.	2
1.2	Description des différents composants d'un comprimé.	3
1.3	Structure chimique du stéarate de magnésium	4
2.1	Représentation schématique de l'humidité adsorbée en surface (gauche) et d'un pont liquide entre deux particules	11
2.2	Importance relative des forces cohésives selon la distance entre les particules.	14
2.3	Exemples de mélangeurs à tambour.	15
2.4	Mécanismes de mélange dominants dans le mélangeur en V selon la position angulaire : a) et c) vues de face, b) vue de droite.	16
2.5	Exemples de profils de remplissage dans un mélangeur en V : a) Gauche-droite, b) Haut-bas	18
2.6	Image microscopique de particules de MgSt, grossissement 600x . . .	20
2.7	Diagramme de classement des méthodes d'échantillonnage	23
2.8	Sondes de types F et C	27
2.9	Représentation des trois types de films que peut former le MgSt . . .	31
2.10	Représentation du procédé de compression	33
2.11	Forces en jeu lors de la compression	34
2.12	Description du tambour utilisé pour mesurer la friabilité des comprimés	37
2.13	Panier utilisé pour déterminer le temps de désintégration	38
3.1	Images microscopiques des excipients utilisés.	43
3.2	Dimensions du mélangeur en V.	47
3.3	Description des profils de chargement du MgSt, représenté en noir, dans le mélangeur en V a) Gauche-droite, b) Haut-bas	48
3.4	Positions d'échantillonnage dans les deux branches du mélangeur en V	50
3.5	Carottier utilisé lors des expériences de mélange.	51
3.6	Montage expérimental utilisé	52
3.7	Courbe de calibration du Na-24 à 600 kBq avec régression linéaire, coefficient $R^2=0.9981$	53

3.8	Graphique décrivant l'évolution de l'homogénéité du mélange dans le temps	54
3.9	États possibles d'un mélange granulaire non-cohésif	55
3.10	États possibles d'un mélange granulaire cohésif	55
3.11	Comparaison des courbes de mélange obtenues pour deux exécutions d'une même expérience	57
3.12	a) Presse à comprimé utilisée, b) Forme des comprimés produits . . .	58
3.13	Appareils de mesure des propriétés physiques des comprimés	60
4.1	Cumulative particle size distributions of the MCC and lactose grades used in the blends.	68
4.2	$^{24}_{11}\text{Na}$ calibration curve showing the linear relationship between the gamma-ray flux and the mass of radioactive MgSt.	70
4.3	SEM images of MgSt particles : (a) before neutron bombardment in the SLOWPOKE reactor, (b) after being recovered from the reactor.	70
4.4	V-blender and its dimensions.	71
4.5	Description of the two MgSt loading profiles in the V-blender (MgSt shown in black) : a) Left-right, b) Top-bottom.	73
4.6	Core sampler used in the mixing experiments.	75
4.7	Sampling positions in the V-blender. In every case the core sampler was inserted as far as the junction between the arms of the V-blender.	75
4.8	Possible states of a non-cohesive granular blend	76
4.9	Possible states of a cohesive granular blend	77
4.10	Comparison of the mixing curves corresponding to similar experiments 5 and 7.	78
4.11	Mixing curves obtained from experiments 3, 4 and 5, corresponding to fill levels of 30%, 50% and 70% respectively (see Table 4.4)	79
4.12	Mixing curves obtained from experiments 5 and 11, corresponding to two different quantities of MgSt (see Table 4.4)	80
4.13	Mixing curves obtained from experiments 5 and 6, corresponding to L-R and T-B loading profiles respectively (see Table 4.4).	81
4.14	MgSt average concentration in both arms of the V-blender (experiment 5).	81
4.15	Mixing curves obtained from experiments 5 and 12, corresponding to rotational speeds of 26 and 41 RPM respectively (see Table 4.4).	83
4.16	Average concentrations in both arms of the V-blender at 2 rotational speeds : a) 26 RPM (Experiment 5) and b) 41 RPM (Experiment 12).	84
4.17	Mixing curves obtained from experiments 5 and 9, corresponding to pre-blends containing 100% MCC PH101 and 50% MCC PH101 / 50% lactose SD (see Table 4.4).	85
4.18	Average concentrations in both arms of the V-blender for two different pre-blends : a) 100% MCC PH101 (Experiment 5), and b) 50% MCC PH101 / 50% lactose SD (Experiment 9).	86

4.19	a) MgSt prior to (left) and after sieving through a 70-mesh screen (right) b) Effect of MgSt sieving on RSD curves in experiment 3, corresponding to a fill volume of 30%, a L-R loading profile, a rotational speed of 26 RPM and a 100% MCC pre-blend (see Table 4.4.	87
4.20	Mixing curves obtained from experiments 5 and 10, corresponding to blends with comparable amounts of MgSt and SLS respectively (see Table 4.4).	89
4.21	Average concentrations in both arms of the V-blender for two different blends containing : a) MgSt (Experiment 5) and b) SLS (Experiment 10).	89
5.1	Cumulative particle size distributions of MCC and lactose grades used in blends.	100
5.2	Examples of compressed tablets. Their shape is biconvex with straight-through bisect and their diameter is approximately 6.35 mm.	102
5.3	Average tablet mass (left) and thickness (right) for 0.25, 0.5 and 0.75 % MgSt. The "unlubricated" line refers to the single measurements of average mass and thickness that were obtained from unlubricated tablets, shown to allow a comparison between different MgSt amounts.	103
5.4	Average tablet hardness for 0.25, 0.5 and 0.75 % MgSt.	104
5.5	Average tablet mass (left) and thickness (right) of tablets produced with 0.75 % of both lubricants.	107
5.6	Average hardness of tablets produced with 0.75% of both lubricants.	107
A.1	Distribution de tailles de particules du MCC PH101	131
A.2	Distribution de tailles de particules du Lactose SD	132
A.3	Voies de désintégration du Na-24	138
A.4	Particules de MgSt avant et après irradiation telles que vues au MEB.	141

LISTE DES ANNEXES

A	ANNEXE : PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DES EXCIPIENTS	130
A.1	Détermination de la distribution de taille des particules	130
A.2	Mesure de la densité	132
A.3	Mesures de l'affinité pour le MgSt	133
B	ANNEXE : PRÉPARATION DES TRACEURS	135
B.1	Activation du MgSt	135
B.2	Impact de la radiation sur la morphologie du MgSt	138

NOMENCLATURE

Symbole	Description	Unité
A_0	Radioactivité initiale	kBq
A_{corr}	Radioactivité corrigée	kBq
$t_{0.5}$	Demi-vie atomique	h
t_{600}	Durée correspondant à une radioactivité de 600 kBq	h
F	Flux neutronique du réacteur	neutrons/sec
g	Constante gravitationnelle	N/kg
k_e	Constante de Coulomb	$N * m^2 / C^2$
N	Nombre d'échantillons étudiés	N/A
n	Nombre d'atomes présents dans un échantillon	N/A
p	Concentration globale d'un type de particule	N/A
R_e	Moyenne géométrique du rayon de deux particules	μm
y	Distance entre les surfaces de deux particules	\AA
Z	Distance entre deux charges électriques	m^2
x_i	Concentration d'un échantillon	%
\overline{hw}	Énergie d'un photon d'après l'équation de Planck	J
\overline{x}	Concentration moyenne	%
$\overline{x_c}$	Concentration moyenne des particules porteuses	%
$\overline{x_f}$	Concentration moyenne des particules fines	%

Acronyme	Description
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BRPT	<i>Bulk Radioactive Particle Tracking</i>
CPS	<i>Counts per second</i>
EDX	<i>Energy-Dispersive X-ray</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTIR-ATR	<i>Fourier-Transformed InfraRed-Attenuated Total Reflection</i>
HPLC	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
IGC	Inverse Gas Chromatography
IPA	Ingrédient Pharmaceutique Actif
kBq	KiloBecquerels
kP	Kiloponds
MDP	Maximum Die Pressure
RDP	Residual Die Pressure
MEB	Microscope Électronique à Balayage
MCC	<i>MicroCrystalline Cellulose</i>
MgSt	Stéarate de Magnésium
MgPa	Palmitate de Magnésium
NIR	<i>Near InfraRed</i>
PAT	<i>Process Analytical Technology</i>
PEPT	<i>Positron-Emitting Particle Tracking</i>
PTFE	Poly-TétraFluoroÉthylène (<i>Teflon</i>)
RPM	Rotations par minute
RPT	<i>Radioactive Particle Tracking</i>
RSD	<i>Relative Standard Deviation</i>
SD	<i>Spray-Dried</i>
SLS	Sodium Lauryl Sulfate
TGI	Tractus Gastro-Intestinal

Lettre grecque	Description	Unité
ν	Durée de vie atomique moyenne	h
γ	Tension de surface	N/m
δ	Épaisseur de la couche humide adsorbée	Å
λ	Constante de désintégration radioactive	h^{-1}
ψ	Fraction des particules fines adsorbées	%
ρ_f	Densité du fluide interstitiel entre deux particules	kg/m^3
ρ_{bulk}	Densité apparente	kg/m^3
ρ_{tapped}	Densité comprimée	kg/m^3
σ	Écart-type	N/A
σ_{po}	Écart-type d'un mélange parfaitement ordonné	N/A
σ_x	Contrainte à la rupture	Pa
θ	Angle	o
χ	Aire transversale du noyau atomique	cm^2
κ	Nombre d'atomes radioactifs produits	atomes/s

Chapitre 1

INTRODUCTION

1.1 Problématique

Au sein de l'industrie pharmaceutique, les formes pharmaceutiques dites "solides" constituent le fer de lance de la production de médicaments, représentant près de 80% des médicaments vendus sur le marché américain (Sudah, 2001). Regroupant principalement les comprimés et les capsules, elles comportent de très nombreux avantages expliquant leur popularité. Ces avantages incluent notamment le fait qu'elles peuvent être produites dans des environnements non-stériles, en grandes quantités et à faible coût, et qu'elles sont faciles à administrer au niveau du patient.

Les comprimés constituent de loin la forme pharmaceutique solide la plus importante, tant au niveau du volume de production que des ventes. Chaque comprimé comprend un ingrédient dit "ingrédient pharmaceutique actif" (IPA) qui possède une certaine activité biochimique dans le corps humain, et de plusieurs ingrédients inertes appelés excipients qui aident l'IPA à jouer son rôle. Les étapes de production d'un comprimé typique sont décrites à la figure 1.1.

Les excipients se divisent en plusieurs groupes selon le rôle qu'ils jouent au sein de la formulation. Ces groupes sont décrits plus en détail à la figure 1.2. A l'exception du lubrifiant et du glissant, ajoutés à la formulation lors du mélange secondaire, les excipients et l'IPA sont mélangés durant le mélange primaire ou la granulation.

Au niveau du procédé de fabrication, la compression revêt une importance particulière puisque les exigences réglementaires s'appliquent principalement aux com-

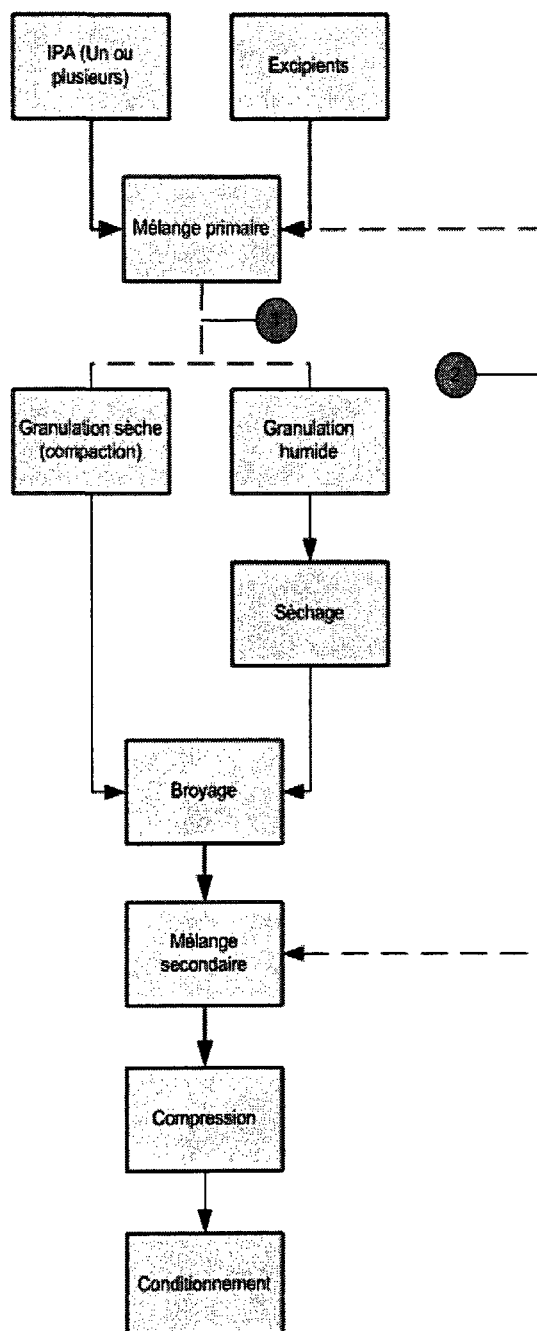


Figure 1.1 – Diagramme simplifié du procédé de fabrication des formes pharmaceutiques solides. 1 : Granulation des constituants, 2 : Compression directe des constituants.

Composant		Rôle	Exemples
Ingrédient Pharmaceutique Actif (IPA)		Molécule biochimiquement active, produisant un effet thérapeutique	Acétaminophène, acide acétylsalicylique
Excipients	Diluant	Agent de remplissage inerte et chimiquement stable	Cellulose microcristalline, lactose
	Désintégrant	Facilite la désintégration d'un comprimé et la dissolution de l'IPA	Croscarmellose sodique, amidon glycolate sodique
	Liant	Favorise la cohésion d'un comprimé ou d'un granule	Polyvinylpyrrolidone, méthylcellulose
	Lubrifiant	Empêche l'adhésion aux matrices et poinçons durant la compression, facilite l'éjection du comprimé	Stéarate de magnésium, stéaryl fumarate de sodium
	Glissant	Favorise l'écoulement de la formulation	Dioxyde de silice, talc

Figure 1.2 – Description des différents composants d'un comprimé.

primés et non aux étapes de production intermédiaires. Ainsi, un écoulement inadéquat ou irrégulier dans la trémie de la presse peut entraîner la ségrégation des constituants de la formulation ou une trop grande variabilité de la masse des comprimés. Dans les deux cas, l'une des conséquences pourrait être le rejet du lot. Par ailleurs, si la proportion de lubrifiant est trop faible, la force exercée sur les particules comprimées est plus élevée et ces dernières adhèrent alors davantage entre elles et à la presse, ce qui peut entraîner l'écaillement des comprimés lors de leur éjection (Duong et al., 2003), (Bossert et Stamm, 1980).

Les lubrifiants pharmaceutiques sont presque tous extraits d'acides gras d'origine végétale ou animale. Parmi eux, on retrouve le stéaryl fumarate de sodium, l'acide stéarique et le stéarate de magnésium (MgSt) qui constitue le lubrifiant le plus largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique. L'utilisation très répandue du MgSt en tant que lubrifiant découle de son faible coût et de ses excellentes propriétés de lubrification (Vromans et al., 1988). Certains auteurs distinguent un lubrifiant, qui réduit l'adhésion entre les excipients et la matrice, d'un anti-adhérent, qui réduit l'adhésion entre les excipients et les poinçons, mais cette distinction ne sera pas faite

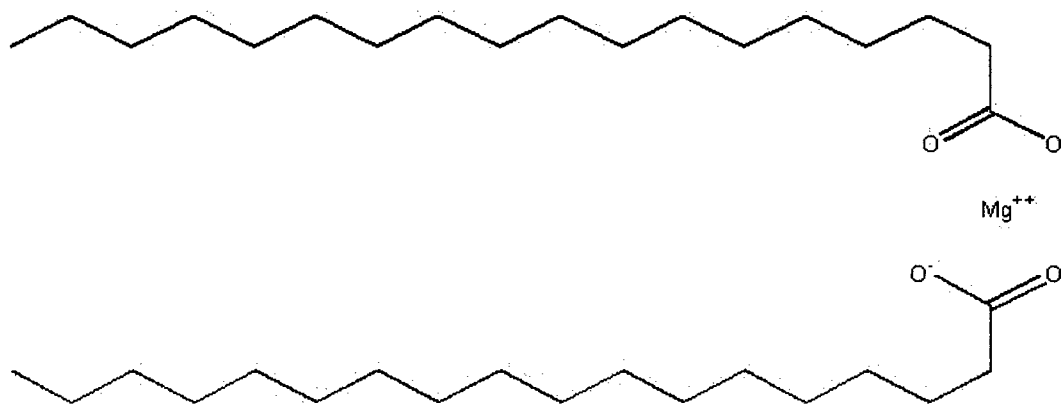


Figure 1.3 – Structure chimique du stéarate de magnésium (University of Oxford, 2007).

ici puisque les propriétés anti-adhérentes et lubrifiantes du MgSt sont très bonnes (Lerk et Sucker, 1988).

Malgré ses avantages, l'utilisation du MgSt pose plusieurs problèmes que l'on retrouve aussi chez les autres lubrifiants extraits de graisses. La principale difficulté est le fait que la lubrification s'effectue par la formation d'un film très hydrophobe sur les autres particules (Ragnarsson et al., 1978) à cause de la structure chimique de la molécule de MgSt présentée à la figure 1.3. La formation de ce film est rendue possible par le fait que la force du lien entre deux particules de MgSt est moins forte que celle du lien entre une particule de MgSt et une particule d'excipient. Ce film est formé dans un premier temps par l'adsorption des agglomérats de MgSt dans les pores des autres excipients, puis par la délamination des agglomérats sous l'effet du cisaillement généré par le mélange. Ainsi, s'il est utilisé en trop grande quantité ou mal mélangé au reste de la formulation, il ralentira la désintégration du comprimé et la dissolution subséquente de l'IPA dans le TGI, et réduira ainsi la dureté des comprimés produits (Aly, 2006), (Arratia et al., 2006). La diminution de la dureté des comprimés vient du fait que les particules de MgSt forment entre elles des liens moins forts que ne le feraient deux particules non lubrifiées. On ne retrouve pas ce comportement chez tous les lubrifiants : par exemple, les liens entre les particules de MCC lubrifiées avec de l'acide stéarique ou du PTFE sont plus forts que ceux entre deux particules non

lubrifiées (Alderborn, 1996). La réduction de la dureté des comprimés peut entraîner un effritement inacceptable des comprimés lors de la manutention, ce qui fait en sorte qu'elle doit être contrôlée. Par ailleurs, les particules de MgSt sont très cohésives et donc difficiles à mélanger uniformément au reste de la formulation.

On peut donc affirmer que pour chaque formulation nécessitant un lubrifiant, ce qui inclut la très grande majorité des médicaments administrés en comprimés, il existe une proportion optimale de MgSt qui permettra d'éviter l'écaillage des comprimés sans trop affecter leur dureté et la dissolution de l'IPA. Dans un contexte industriel, les formulateurs préfèrent augmenter la proportion de MgSt au-delà de l'optimum afin d'éliminer définitivement l'écaillage des comprimés et de compenser son effet néfaste sur la dissolution en ajoutant un désintégrant à la formulation (Alderborn, 1996). Toutefois, en éclaircissant le mécanisme de mélange du MgSt aux autres excipients, il devient alors possible de déterminer la proportion adéquate à utiliser à l'intérieur d'une formulation (Van der Watt et de Villers, 1997) et de minimiser le recours à un désintégrant. Une proportion adéquate de MgSt se reflète dans la dureté et le temps requis pour la désintégration des comprimés qu'il est possible de produire avec les excipients lubrifiés en comparaison avec celles de comprimés provenant d'excipients non lubrifiés.

1.2 Objectif Général

La compagnie ratiopharm opérations, filiale du groupe allemand Merckle GmbH et commanditaire de ce projet éprouve, comme tous les autres producteurs de formes pharmaceutiques solides, des difficultés à utiliser efficacement le MgSt de façon à éviter l'écaillage des comprimés lors de la compression tout en évitant de ralentir de façon excessive leur dissolution. La proportion de MgSt ajoutée à une formulation est déterminée de manière empirique lors de la phase de développement et devient fixe une fois que l'écaillage des comprimés n'est plus observé. Toutefois, un certain nombre de formulations montrent par la suite des problèmes de dissolution. Bien que ces problèmes soient parfois attribuables à d'autres causes qu'une quantité excessive

de MgSt, l'élaboration d'un protocole efficace de mélange du MgSt au reste d'une formulation permettrait d'optimiser la proportion de MgSt ajoutée à la formulation et donc de réduire les problèmes reliés à l'utilisation excessive du MgSt.

L'objectif général de ce projet de recherche est d'éclaircir le mécanisme de mélange du MgSt aux autres composants d'une formulation ainsi que son influence sur le comportement en compression des excipients lubrifiés.

1.3 Contenu du Mémoire

Le chapitre 2 contient la revue de littérature portant sur les différents aspects-clés de ce projet de recherche. Parmi les principaux sujets abordés, on retrouve les caractéristiques des matériaux cohésifs, les mélangeurs à tambour et les mécanismes de mélange propres à ces mélangeurs, les propriétés physiques importantes du MgSt et leur lien avec son potentiel lubrifiant et finalement, les principaux paramètres physiques des comprimés et les normes réglementaires encadrant leur mesure. Cette revue de littérature permet de définir les objectifs spécifiques du projet.

Le chapitre 3 présente l'approche méthodologique utilisée dans le cadre de ce projet de recherche. On y expose entre autres le moyen utilisé pour détecter de façon quantitative le MgSt pendant le mélange, le déroulement détaillé des expériences de mélange et les paramètres étudiés lors de ces expériences. La fabrication des comprimés à partir de mélanges lubrifiés est aussi décrite en détail. En plus d'être décrite, chaque étape des expériences de mélange et de la compaction est justifiée et validée au besoin.

Le chapitre 4 décrit les principaux résultats expérimentaux obtenus dans le cadre des expériences de mélange sous la forme d'un article soumis au journal *Powder Technology*. Le début de cet article constitue un résumé des chapitres 2 et 3 de ce mémoire et la suite constitue une analyse des principaux paramètres influençant le mélange du MgSt aux autres excipients.

Le chapitre 5 décrit les principaux résultats expérimentaux obtenus dans le cadre de la compaction des mélanges lubrifiés sous la forme d'un article soumis au journal

Drug Development and Industrial Pharmacy. Après un bref résumé des chapitres 2 et 3, l'article analyse l'influence du MgSt sur les propriétés physiques des comprimés en relation avec la proportion présente dans la formulation.

Le chapitre 6 constitue une discussion portant sur l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus dans le cadre de ce projet de recherche. Par la suite, de nouveaux résultats expérimentaux portant sur le mélange et la compression des mêmes excipients lubrifiés au laurylsulfate de sodium sont présentés et analysés.

Le chapitre 7 présente les principales conclusions tirées lors de ce projet de recherche ainsi que certaines recommandations sur les moyens d'optimiser le mélange et la compaction du MgSt. D'autres avenues de recherche et d'utilisation de la méthodologie développée sont aussi présentées.

L'annexe A contient les différentes propriétés physiques des excipients utilisés ainsi que les instruments et méthodes qui ont servi à les mesurer.

L'annexe B contient le protocole utilisé afin de produire du MgSt radioactif avant chaque expérience de mélange au moyen du réacteur SLOWPOKE de l'École Polytechnique de Montréal, la radioactivité du MgSt constituant un élément crucial de ce projet de recherche.

Chapitre 2

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

2.1 Écoulement libre ou cohésif

Le mélange constitue, de loin, l'opération unitaire la plus importante dans l'industrie pharmaceutique, peu importe la forme pharmaceutique fabriquée. Cette opération revêt une importance particulière dans la fabrication de formes solides, où l'on retrouve notamment les comprimés et les capsules, parce que l'homogénéité de la forme pharmaceutique ne peut être modifiée de façon significative après la fin du procédé de fabrication. Ceci les distingue entre autres des formes liquides qui peuvent être agitées avant usage. À cause de cela, les formes pharmaceutiques solides doivent subir non seulement un test de teneur en IPA (*assay*) avant d'être relâchées, mais aussi un test d'uniformité de contenu dont les résultats doivent satisfaire une norme réglementaire, par exemple la norme USP <905> (United States Pharmacopeia, 2008). L'impossibilité de modifier l'homogénéité du comprimé ou de la capsule confère une très grande importance à l'homogénéité du mélange au moment de la compaction. La facilité avec laquelle un mélange homogène peut être obtenu relève des propriétés physiques des constituants de la formulation et de leurs proportions relatives au sein de cette dernière. Ceci détermine de façon globale la cohésion de la formulation et influence le type de mélangeur utilisé ainsi que les paramètres de mélange.

Les propriétés physiques des différents excipients et IPAs (définis dans le reste de la section comme "poudres") permettent de les classer à différents endroits sur une échelle comprenant à une extrémité les poudres dites "à écoulement libre" et à

l'autre, les poudres dites "cohésives". Cette classification prend la forme d'une échelle parce qu'il n'existe pas de critère net permettant de séparer les poudres cohésives des poudres non-cohésives (Harnby et al., 1992), (Fan et al., 1990). La manifestation la plus visible de la cohésion d'une poudre est sa résistance à l'écoulement, ce qui permet de la comparer à la viscosité d'un liquide. Comme son nom l'indique, une poudre à écoulement libre s'écoulera de façon constante, tandis qu'une poudre cohésive capable de s'écouler le fera de façon discontinue. Ainsi, deux poudres à écoulement libre sont plus faciles à mélanger, mais elles seront aussi plus portées à se ségréger. A l'inverse, deux poudres cohésives se mélangent plus difficilement, mais le mélange final est plus stable. Puisque ce projet de recherche implique surtout des poudres cohésives, la suite de la discussion portera sur les propriétés physiques déterminant le caractère cohésif d'une poudre ainsi que les différentes forces cohésives pouvant lier deux particules entre elles.

Physiquement, la cohésion d'une poudre est due aux interactions entre particules. La force de ces interactions relève de certaines propriétés physiques de la poudre, notamment la taille et la forme des particules (Podczec et Miah, 1996), la densité, la teneur en eau, la charge électrostatique et la rugosité de surface. A l'échelle macroscopique, l'écoulement d'une poudre se reflète principalement dans sa densité via la taille moyenne des particules : des particules plus petites et cohésives peuvent être comprimées dans un plus petit volume que des particules plus grosses, qui s'écoulent plus facilement. Ce lien entre la différence de volume que peut occuper une même masse de poudre et son écoulement s'exprime par le rapport d'Hausner (Grey et Beddow, 1969) :

$$H = \frac{\rho_{tapped}}{\rho_{bulk}} \quad (2.1)$$

Selon les valeurs obtenues, les poudres peuvent être classées en différentes catégories d'après leurs propriétés d'écoulement, tel qu'indiqué au tableau 4.1.

La distribution de taille des particules n'influence pas le degré de cohésion de la poudre en tant que tel, mais constitue un paramètre souvent utilisé pour déterminer

Tableau 2.1 – Valeurs de références des propriétés d'écoulement

Qualité de l'écoulement	Plage de rapports de Hausner
Excellente	1.00-1.11
Bonne	1.12-1.18
Moyenne	1.19-1.25
Passable	1.26-1.34
Mauvaise	1.35-1.45
Très mauvaise	1.46-1.49
Extrêmement mauvaise	> 1.60

l'importance de la force cohésive entre les particules par rapport à la force gravitationnelle (Chowhan et Linn, 1979). En général, la cohésion est négligeable dans le cas de particules dont la taille dépasse $100\ \mu\text{m}$, mais elle est considérable si leur taille est inférieure à $40\ \mu\text{m}$ (Fan et al., 1990). Il est important de noter que ce dernier critère ne tient pas compte du profil de surface des particules ou de leur forme et qu'il doit par conséquent être utilisé avec prudence.

2.2 Forces cohésives

Si les particules d'un excipient ou d'un IPA ont une taille avoisinant les $40\ \mu\text{m}$, leur écoulement est principalement affecté par trois forces interparticulaires, soit la force capillaire, les forces électrostatiques et les forces de van der Waals (Harnby et al., 1992).

2.2.1 Forces capillaires

La force capillaire découle de la teneur en eau des particules dans un environnement où la concentration de liquide interstitiel, très souvent de l'eau sous forme liquide ou vapeur, est non négligeable. Cette force peut prendre deux formes d'après l'humidité relative de l'environnement des particules : si l'humidité relative est inférieure à une valeur dite "critique", avoisinant généralement 60% (Harnby et al., 1992), les particules adhéreront les unes aux autres via l'humidité adsorbée en surface ; dans le cas contraire, des "ponts liquides" se formeront entre elles. Ces deux phénomènes

sont illustrés à la figure 2.1.

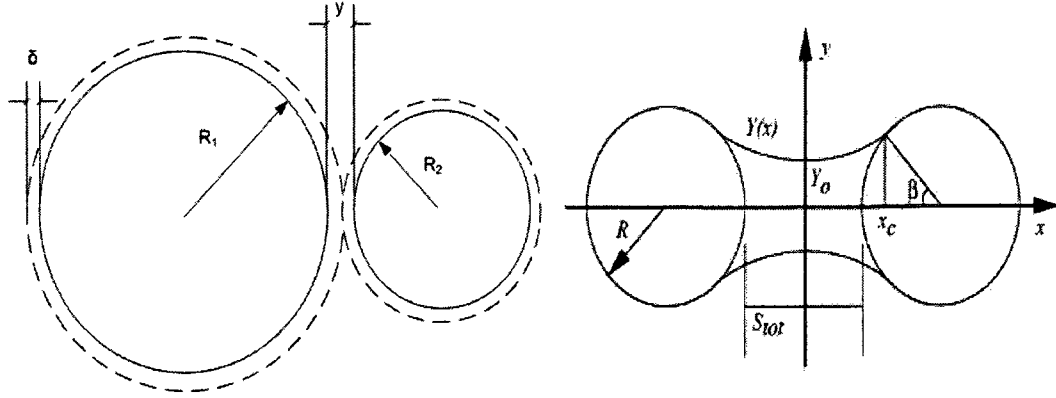


Figure 2.1 – Représentation schématique de l’humidité adsorbée en surface (gauche) et d’un pont liquide entre deux particules (droite) (Nase et al., 2001).

2.2.1.1 Humidité adsorbée

Cette force est grandement dépendante du rapport entre les rayons des particules ainsi que de leur rugosité de surface puisque des particules plus lisses ont une plus grande surface de contact et peuvent ainsi former des liens plus forts. Si le fluide interstitiel est de l’eau, la force du lien entre les deux particules peut être exprimée de façon adimensionnelle par l’équation 2.2 (Harnby et al., 1992), où R_2 est en μm , m désigne le rapport R_1/R_2 et la constante 3×10^5 a des unités de m^2/g .

$$F_{hum} = \frac{3 \times 10^5 (\delta - (y/2))}{\rho_f R_2^2} \frac{m}{m+1} \quad (2.2)$$

L’équation 2.2

2.2.1.2 Ponts liquides

Les interactions dues à l’humidité adsorbée demeurent passablement faibles en comparaison à celles résultant des ponts liquides, largement étudiés par McCarthy et Li (Li et McCarthy, 2003), (Li et McCarthy, 2005), (Li et McCarthy, 2005b). D’après leurs travaux, l’importance de cette force se reflète dans un nombre adimensionnel Bo (*Bonding number*) pouvant être calculé par la formule suivante :

$$Bo = \frac{3\gamma R_e [\cos(\theta)]_{min}}{2g[R^3\rho]_{min}} \quad (2.3)$$

Dans l'équation 2.3, les deux expressions entre crochets font référence à la valeur minimale du cosinus de l'angle de contact et de la masse des particules reliées par un pont liquide et R_e , la moyenne géométrique des rayons des deux particules. Comme on peut le constater, le nombre adimensionnel Bo constitue un rapport entre la force capillaire et la force gravitationnelle exercée sur une particule.

La force capillaire exercée par un pont liquide implique principalement la tension de surface du liquide, qui détermine la géométrie du pont ainsi que la différence de pression à travers la surface du pont.

Il a été observé que l'ajout d'une faible quantité de liquide à une poudre sèche peut affecter considérablement ses propriétés d'écoulement et donc de mélange. Dans un contexte pharmaceutique, cette force est plus importante lors du mélange de poudres hygroscopiques ou d'un mélange à une humidité relative très élevée (Harnby et al., 1992).

2.2.2 Forces électrostatiques

Le frottement entre deux particules en mouvement créera une charge électrostatique entre elles. Il y aura alors un transfert d'électrons d'une particule vers l'autre et la création d'une différence de potentiel. La force d'attraction ou de répulsion entre deux particules chargées 1 et 2 peut être décrite par la loi de Coulomb,

$$F_{elec} = \frac{k_e q_1 q_2}{Z^2} \quad (2.4)$$

où q désigne la charge électrique d'une particule, Z^2 , la distance entre les deux charges et k_e , la constante de Coulomb basée sur la permittivité du vide. Selon le signe de la charge que porte alors une particule, elle sera attirée par certaines particules et repoussée par d'autres. Elle est généralement exprimée sous la forme d'une densité surfacique en C/m^2 et des observations empiriques indiquent que la force d'attraction électrostatique entre deux particules est proportionnelle au carré de la

densité surfacique de charge, bien que ce dernier paramètre ne soit pas facilement mesurable (Harnby et al., 1992). Par ailleurs, une particule dont la rugosité de surface est plus élevée se déchargera plus facilement, mais la rugosité de surface n'aurait pas d'influence sur la facilité avec laquelle une particule se charge.

La charge que peut acquérir une particule dépend non seulement de sa nature, mais aussi du matériau ou de la poudre avec lequel elle entre en contact. Certains excipients, dont le MgSt, peuvent ainsi acquérir deux charges de même amplitude, mais de signe opposé (DesRosiers Lachiver et al., 2006). Le MgSt aurait une résistance électrique assez élevée à cause de sa structure chimique globalement apolaire.

2.2.3 Forces de van der Waals

Les forces de van der Waals, aussi appelées "forces de London" ou "forces de London-van der Waals" affectent particulièrement les particules de plus petite taille ($< 40\mu m$) et sont basées sur l'induction d'un dipôle dans le noyau atomique qui amène deux particules à se lier sous l'effet de l'attraction électrique. Dans le contexte des poudres, les travaux de Lifshitz ont mené à la formule suivante, qui permet le calcul de la force d'attraction de van der Waals entre deux particules sphériques (Harnby et al., 1992),

$$F_{vdW} = \frac{\hbar w}{8\pi \times Z_0^2} \left(\frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right) \quad (2.5)$$

où Z_0 désigne la distance entre deux particules et R_1 et R_2 , leurs rayons respectifs. L'équation 2.5 montre que les forces de van der Waals décroissent avec le carré de la distance interparticulaire, tout comme la force électrostatique. Toutefois, la distance d'attraction pour laquelle les forces de van der Waals sont significatives est beaucoup plus petite que celle des forces électrostatiques, qui serait de l'ordre de quelques dizaines de microns (Harnby et al., 1992). Sur des distances interparticulaires de 1 à $10\mu m$, les forces de van der Waals sont plus importantes que les forces électrostatiques par plusieurs ordres de grandeur, comme le reflète la figure 2.2. La force capillaire ne figure pas sur ce diagramme parce que la force cohésive exercée par les ponts

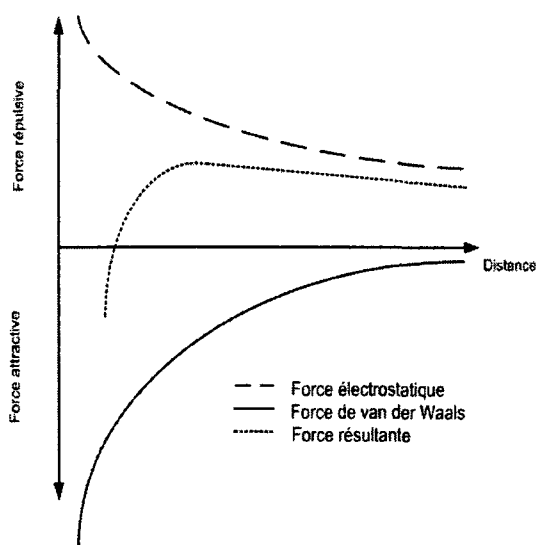


Figure 2.2 – Importance relative des forces cohésives selon la distance entre les particules.

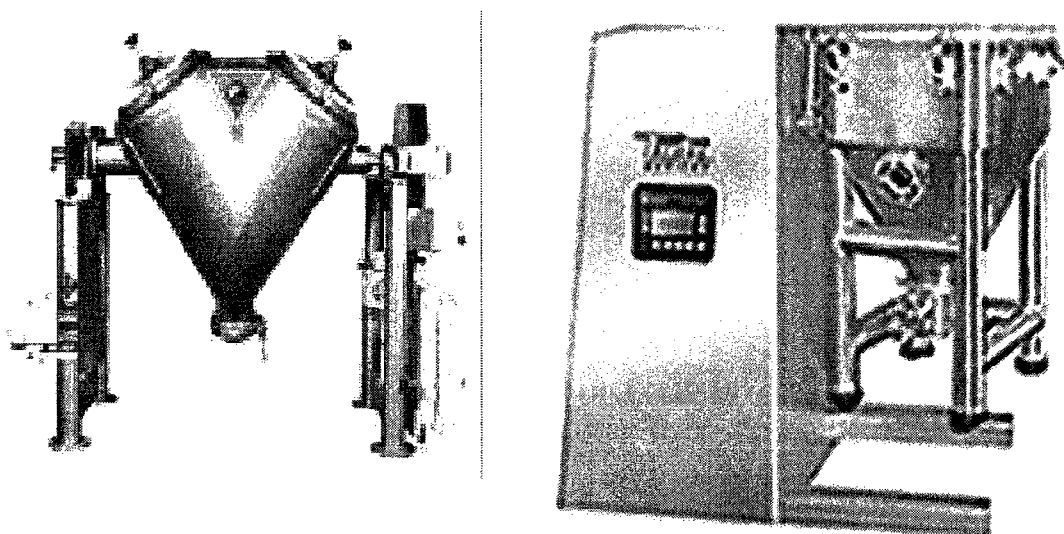
liquides s'exerce sur une distance supérieure de plusieurs ordres de grandeur à celle correspondant à la force électrostatique.

2.3 Mélange des matériaux cohésifs

2.3.1 Mélangeurs utilisés

Les mélangeurs à tambour sont les mélangeurs les plus largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique (Alexander et al., 2004a), d'où leur utilisation dans le cadre de ce projet de recherche. C'est pourquoi ils seront examinés plus en détail ici.

Les mélangeurs à tambour consistent tous en une cuve tournant autour d'un arbre relié à un moteur. La cuve tourne généralement à une vitesse située entre 15 et 45 rpm. Leur grande popularité dans l'industrie pharmaceutique découle du fait qu'ils peuvent mélanger un grand volume de poudre (jusqu'à $50m^3$) et qu'ils sont très faciles à charger, décharger et entretenir (Kuo et al., 2005). Par ailleurs, le taux de cisaillement généré est assez faible, ce qui les rend pratiques pour mélanger certains IPAs sensibles au cisaillement ou à la chaleur, mais les rend moins efficaces dans le cas d'IPAs ou d'excipients cohésifs (Poux et al., 1991). Par ailleurs, deux ou plusieurs poudres dont les propriétés physiques sont différentes présentent une forte tendance



(a) Mélangeur en V (Patterson-Kelly, 2007) (b) Mélangeur simple cône (Tote Systems, 2007)

Figure 2.3 – Exemples de mélangeurs à tambour.

à la ségrégation lorsqu'elles sont mélangées dans ce type de mélangeur : ceci découle du fait qu'ils se déchargent presque tous par gravité au moyen d'un orifice situé au point bas de la cuve (Poux et al., 1991).

Les mélangeurs à tambour les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont le mélangeur en V et le mélangeur simple cône, présentés à la figure 2.3. Le mélangeur simple cône est plus pratique à utiliser que le mélangeur en V en ce que la cuve est fixée sur un chariot. Puisque tout l'ensemble est monté sur l'arbre lors du mélange, le nombre d'opérations de chargement et de déchargement de la poudre est inférieur à celui relié à l'utilisation d'un mélangeur en V, ce qui réduit les risques de ségrégation et de contamination des poudres mélangées (Sudah et al., 2005).

2.3.2 Mécanismes de mélange

La terminologie utilisée pour décrire les mécanismes de mélange des matériaux granulaires dans un mélangeur à tambour a été tirée de la mécanique des fluides, les trois mécanismes principaux étant le mélange "convectif", le mélange "diffusif" et le mélange "par cisaillement" (Lacey, 1954). Le mélange convectif désigne

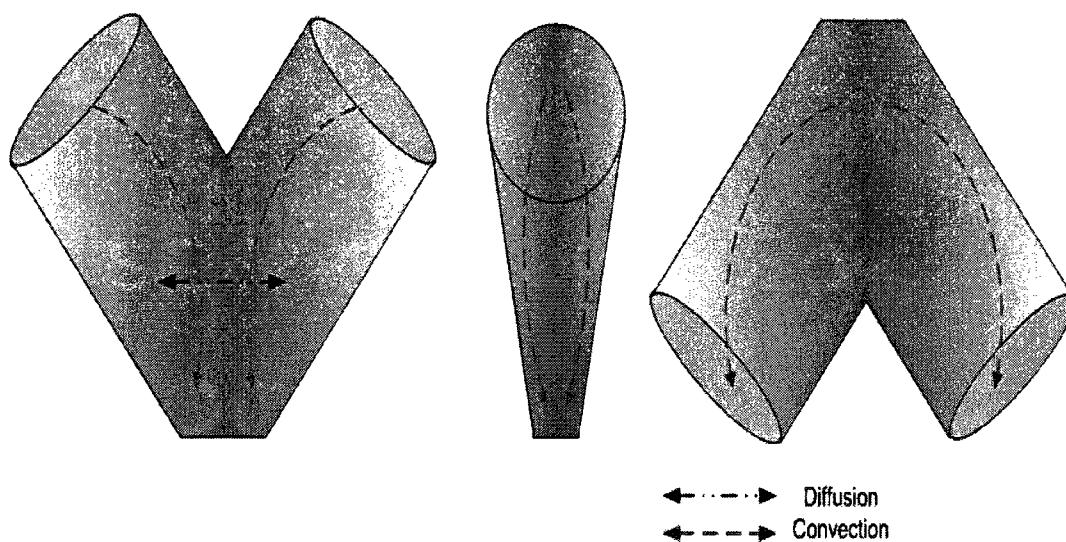


Figure 2.4 – Mécanismes de mélange dominants dans le mélangeur en V selon la position angulaire : a) et c) vues de face, b) vue de droite. Le mélange par cisaillement n'est pas illustré parce qu'il se confond souvent avec le mélange convectif (Berthiaux, 2002).

le déplacement de particules en groupes d'une région à l'autre du lit de mélange, le mélange diffusif étant le déplacement de particules individuelles au travers d'une surface plane dans le lit de mélange et le mélange par cisaillement, le déplacement de groupes de particules parallèlement à des plans de glissement (Lacey, 1954). Ces mécanismes sont illustrés à la figure 2.4.

L'importance relative de ces trois mécanismes varie selon le caractère cohésif ou non-cohésif des matériaux granulaires mélangés et le profil de remplissage (Shinbrot et al., 1999). Ainsi, le mélange diffusif peut être d'un ordre de grandeur plus lent que le mécanisme convectif (Alexander et al., 2004a) dans le cas d'excipients non-cohésifs, mais cette différence diminue considérablement dans le cas d'excipients cohésifs (Alexander et al., 2004c). La recherche sur ces mécanismes a surtout impliqué le mélangeur cylindrique, mais les conclusions tirées sont aussi applicables au mélangeur en V (Shinbrot et al., 1999).

2.3.3 Paramètres d'opération importants

Le caractère cohésif ou non-cohésif de la formulation confère une importance particulière à certains mécanismes de mélange, ce qui influence les paramètres d'opération à optimiser afin d'obtenir un mélange aussi homogène que possible. Dans le cas des formulations cohésives, on retrouve parmi les principaux paramètres de mélange le volume et le profil de remplissage, la vitesse de rotation, la composition du mélange (Alexander et al., 2004c). Il est important de mentionner que l'importance relative de ces 4 paramètres varie considérablement d'une formulation à l'autre.

Le profil de chargement des excipients dans le mélangeur permet de favoriser un mécanisme de mélange par rapport à l'autre ; ainsi un profil de type "gauche-droite" repose sur le mélange diffusif et un profil de type "haut-bas" est basé sur le mélange convectif. Ces deux profils sont décrits à la figure 2.5. Un grand nombre d'études sur le mélange de matériaux non-cohésifs dans des mélangeurs à tambour ont lié le fait que la plupart d'entre eux soient symétriques par rapport à un plan perpendiculaire à l'axe de rotation à un faible transfert de matière à travers ce plan (Sudah et al., 2005). Ceci implique que le mélange diffusif constitue normalement le mécanisme limitant dans le cas des matériaux non-cohésifs (Hogg et Fuerstenau, 1972), (Kuo et al., 2005). Tel que mentionné à la section précédente, le mélange diffusif est aussi plus lent dans le cas des matériaux cohésifs, mais la différence avec le mélange convectif est alors beaucoup moins importante (Alexander et al., 2004c).

En plus du profil de remplissage, il est bien connu que le volume de remplissage du mélangeur affecte la vitesse de mélange, autant pour les matériaux non-cohésifs (Brone et al., 1998), (Alexander et al., 2004b), que cohésifs (Arratia et al., 2006). Un volume de remplissage d'environ 80% ralentit le mélange de façon significative ; idéalement ce paramètre est fixé à une valeur située entre 40 et 60% (Alexander et al., 2004c).

Par leur nature, les particules d'excipients cohésifs ont tendance à former des agglomérats, ce qui implique que leur mélange fait intervenir non seulement les mécanismes convectif et diffusif, dont le rôle est de distribuer uniformément les parti-

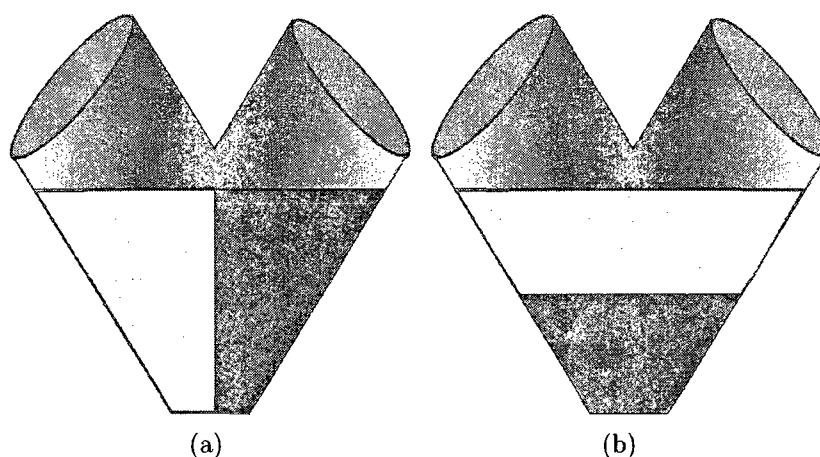


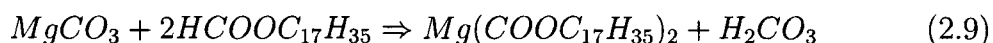
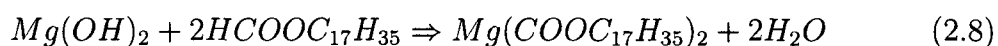
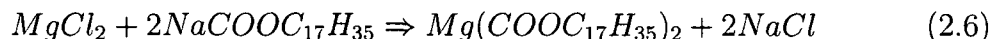
Figure 2.5 – Exemples de profils de remplissage dans un mélangeur en V : a) Gauche-droite, b) Haut-bas

cules à travers le lit de mélange, mais aussi du mélange par cisaillement, qui brise les agglomérats formés par les particules cohésives (Alexander et al., 2004c). Le cisaillement développé est relié à la vitesse qu’atteignent les particules individuelles et relève donc du volume de remplissage et de la vitesse de rotation du mélangeur. Cependant, il a été observé que dans le cas du MgSt, la contrainte de cisaillement totale avait beaucoup plus d’influence sur la qualité du mélange final que le taux de cisaillement (Mehrotra et al., 2007), ce qui inciterait à opérer le mélangeur à une vitesse plus basse, mais sur une plus longue durée. La force de cisaillement à développer pour obtenir un mélange de qualité acceptable relève de la force mécanique des agglomérats formés et donc des propriétés physiques des excipients cohésifs mélangés.

2.4 Propriétés physiques du MgSt et leur influence sur la lubrification

Chimiquement, le MgSt est produit à partir d’une réaction entre une solution de chlorure de magnésium et de stéarate de sodium ou d’ammonium, ou entre de l’oxyde, de l’hydroxyde ou du carbonate de magnésium et de l’acide stéarique à haute température (Rowe et al., 2003). Ces réactions sont décrites plus bas. Le stéarate de sodium ou d’ammonium et l’acide stéarique qui constituent la base du MgSt peuvent

être extraits de source végétale ou animale ; cette dernière source tend toutefois à disparaître en raison des tests plus stricts auxquels doivent être soumis les produits d'origine bovine (Andrès et al., 2001). Le MgSt se présente sous la forme d'une poudre à consistance floconneuse, tel que montré à la figure 2.6.



Il est important de préciser que l'acide stéarique utilisé dans la synthèse du MgSt est en fait un mélange d'acides stéarique et palmitique. A cause de cela, le MgSt est en fait un mélange de stéarate et de palmitate de magnésium ($Mg(COOC_{15}H_{31})_2$). Puisqu'il ne s'agit donc pas d'une substance chimiquement pure au sens strict du terme, un lien entre ses propriétés physiques et cristallines et son pouvoir lubrifiant, s'il existe, n'a pas encore été élucidé (Bracconi et al., 2005). Parmi les caractéristiques physiques et chimiques du MgSt qui auraient le plus d'influence sur son pouvoir lubrifiant, la teneur en MgPa (Andrès et al., 2001), l'humidité (Wada et Matsubara), la distribution de taille des particules et l'aire de surface (Dansereau et Peck, 1987), les propriétés cristallines (Ertel et Carstensen) sont les plus étudiées et seront examinées plus en détail ici. D'un point de vue quantitatif, le pouvoir lubrifiant du MgSt est généralement mesuré par la force ou l'énergie requise pour détacher le comprimé du poinçon, qui décroît avec le pouvoir lubrifiant.

A cause de son caractère amphiphile, le MgSt est pratiquement insoluble dans tous les solvants, particulièrement l'eau, l'éthanol et l'éther diéthylique (Rowe et al., 2003). A cause de cela, il ne peut être ajouté aux autres excipients par aspersion et doit nécessairement être mélangé à sec. Certains chercheurs ont comparé la lubrification provenant du mélange à sec du MgSt aux autres excipients avec celle obtenue lorsque le MgSt est déposé directement sur les matrices et les poinçons (Takeuchi et al., 2005).

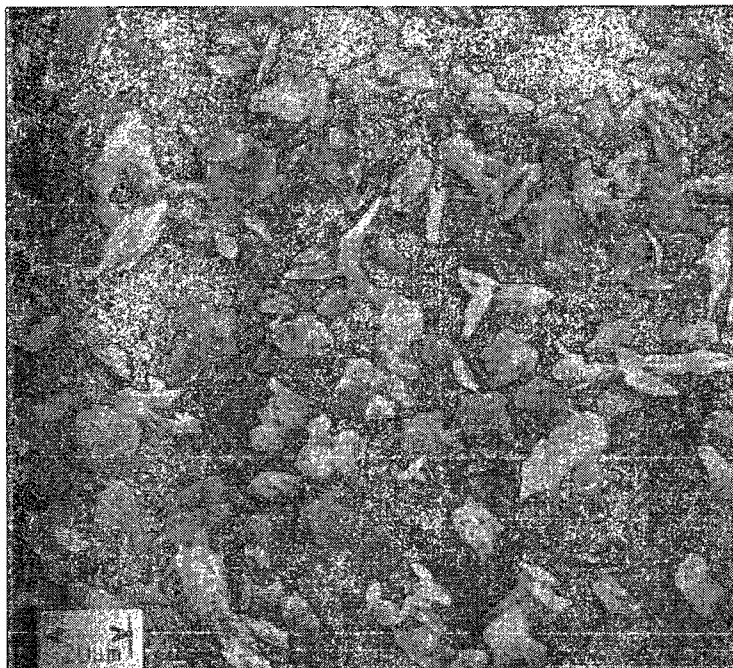


Figure 2.6 – Image microscopique de particules de MgSt, grossissement 600x (Rowe et al., 2003).

Cette méthode n'est évidemment pas applicable dans un contexte industriel et n'est donc pas pertinente dans le cadre de ce projet.

2.4.1 Composition MgSt-MgPa

Dans le cadre des réactions décrites ci-haut, un dosage d'acide stéarique et d'acide palmitique pur peut être employé afin de produire du MgSt dont la composition chimique est connue, ce qui permet d'étudier avec davantage de précision le pouvoir lubrifiant (Marwaha et Rubinstein, 1987). Dans les cas où la composition MgSt-MgPa pouvait être évaluée, il a été observé que l'énergie d'éjection (énergie nécessaire pour surmonter la friction entre le comprimé et la paroi de la matrice) des lubrifiants purs était systématiquement plus élevée que celle d'un mélange MgSt-MgPa, peu importe sa composition (Leinonen et al., 1992), (Marwaha et Rubinstein, 1987). Ces derniers ont aussi observé que l'énergie de compaction (énergie nécessaire pour convertir le mélange de poudres présent dans la matrice en masse solide) est minimale pour un rapport stéarate-palmitate de 25-75 et attribuent ce phénomène aux dislocations

de plus haute résistance présentes dans la matrice cristalline du MgSt, dislocations qui empêchent les matrices cristallines de MgSt et de MgPa de se déplacer les unes par rapport aux autres lorsque la proportion de MgSt dépasse 25%. Cela dit, la composition chimique du MgSt commercialement disponible est fixée par l'USP en ce que la masse de stéarate de magnésium doit représenter au moins 40% de la masse totale et la masse combinée du palmitate et du stéarate de magnésium doit être supérieure ou égale à 90% de la masse totale (United States Pharmacopeia, 2008). Par conséquent, du MgSt ayant un rapport stéarate-palmitate de 25-75 n'est pas considéré dans le cadre de ce projet. Il est toutefois important de souligner le fait que la synthèse du MgSt en laboratoire permet un meilleur contrôle de la composition chimique et des propriétés cristallines du MgSt et qu'il pourrait s'agir d'une meilleure approche que l'utilisation du MgSt vendu commercialement dans l'étude du lien entre les propriétés intrinsèques du MgSt et son potentiel lubrifiant.

2.4.2 Aire de surface et taille de particules

Ces deux propriétés doivent être étudiées conjointement puisque l'aire de surface du MgSt est inversement proportionnelle à sa taille de particules (Kato et al., 2005).

Plusieurs chercheurs ont remarqué l'existence d'un lien entre la taille de particule du MgSt utilisé au sein d'une formulation et les propriétés physiques des comprimés produits. Il a été observé qu'une diminution de la surface de contact du MgSt à travers la granulation fait en sorte qu'une plus grande quantité est requise pour obtenir une lubrification comparable à celle du MgSt non granulé (Johansson, 1985). Ces conclusions sont appuyées par des observations à l'effet qu'une diminution de la taille de particules, par exemple au moyen d'un broyage, entraîne une augmentation de l'aire de surface et une amélioration des propriétés de lubrification du MgSt, tel qu'observé par les forces de friction et d'éjection mesurées durant la compaction (Leinonen et al., 1992). Par contre, il a aussi été rapporté que la réduction du diamètre moyen des particules de MgSt à une valeur inférieure à 10 μm entraînait une augmentation du temps de désintégration et une diminution de la dureté des comprimés (Kato et al.,

2005).

L'aire de surface du MgSt est normalement mesurée par la méthode BET à un point (Leinonen et al., 1992) (Marwaha et Rubinstein) ou à 3 points (Ertel et Carstensen, 1988) (Kato et al., 2005) par adsorption d'azote. Toutefois, la plage de valeurs mentionnée dans la littérature est très large, allant de 1.6 à 14 m²/g (Rowe et al., 2003). Ceci indique que l'adsorption d'azote ne constitue pas un moyen adéquat afin de déterminer l'aire de surface du MgSt. Il a par ailleurs été démontré que cette méthode était très sensible aux paramètres de dégazage du MgSt avant le test d'adsorption (Koivisto et al., 2004) et que le cycle adsorption-désorption de l'azote montrait une hystérèse considérable (Andrès et al., 2001). Ce dernier affirme que l'adsorption de krypton permet de réduire considérablement l'hystérèse et d'obtenir des mesures plus fiables.

Des observations contradictoires au niveau de l'influence de la taille de particules du MgSt sur les propriétés en compression des excipients, ainsi que l'absence d'une méthodologie adéquate permettant de mesurer l'aire de surface du MgSt, font donc en sorte que le lien entre l'une ou l'autre de ces propriétés physiques et le pouvoir lubrifiant du MgSt n'est pas clair.

2.4.3 Structure et eau cristalline

Outre le rapport stéarate-palmitate et la taille de particules, les propriétés cristallines, plus précisément la forme des cristaux et la quantité d'eau cristalline, sont quelques-unes des rares caractéristiques du MgSt reliées clairement aux propriétés de lubrification. Il a été mentionné précédemment que le MgSt pouvait être synthétisé aisément en laboratoire afin de contrôler le rapport stéarate-palmitate : or il a aussi été observé que le pH des solutions utilisées a une influence déterminante sur la forme des cristaux de MgSt formés (Müller, 1977), (Miller et York, 1985). Ainsi, un environnement réactionnel légèrement acide (pH de 5.1-6.5) mènera à la formation de cristaux en forme de plaquettes, tandis qu'un milieu basique confèrera une forme d'aiguille aux cristaux. La forme cristalline du MgSt influence à son tour son aire

de surface, les cristaux de MgSt en forme d'aiguille ayant une aire de surface plus élevée que celle des cristaux en forme de plaquettes. Il a toutefois été rapporté que l'exposition du MgSt à une température ou une humidité relative élevée pouvait en modifier la structure cristalline (Koivisto et al., 2004).

En termes d'eau adsorbée, les cristaux en forme de plaquettes correspondraient à du $\text{MgSt} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Miller et York, 1985) et les cristaux en aiguille, à du $\text{MgSt} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Müller, 1977). Par ailleurs, le chauffage du MgSt à haute température peut entraîner la conversion d'une maille de forme orthorhombique ou monoclinique à une forme plus hexagonale, ce qui lui ferait perdre ses propriétés lubrifiantes.

2.5 Outils et méthodes d'analyse du processus de mélange

De nombreuses méthodes ont été développées au fil des ans afin d'obtenir des données sur la progression d'un mélange de matériaux granulaires. Ces méthodes sont généralement classées d'après leur caractère perturbateur et destructeur, comme illustré à la figure 2.7. Les différentes méthodes ne seront pas examinées en détail pour fins de brièveté ; seule une description générale sera effectuée.

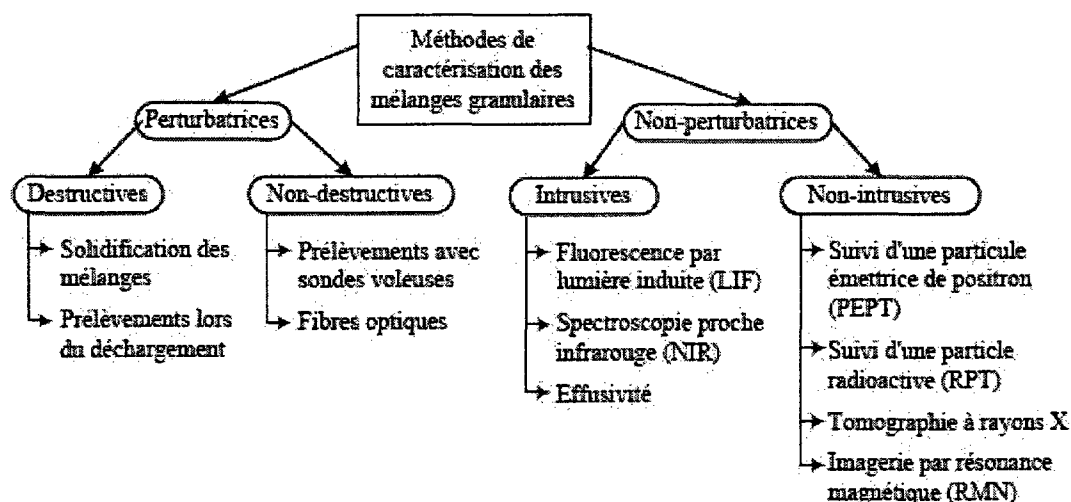


Figure 2.7 – Diagramme de classement des méthodes d'échantillonnage (Lemieux et al., 2007).

2.5.1 Méthodes non-perturbatrices

Les méthodes non-perturbatrices ne modifient pas la structure du lit de mélange. Elles se sous-divisent en méthodes dites "intrusives" ou non selon la proximité des détecteurs au lit de mélange : dans le cas d'une méthode intrusive, ceux-ci sont collés sur la paroi du mélangeur ou directement en contact avec le lit de mélange, tandis qu'ils en sont plus éloignés dans le cas d'une méthode non-intrusive. Tel que mentionné ci-haut, elles peuvent fournir des résultats plus représentatifs de l'ensemble du lit de mélange que les méthodes perturbatrices puisqu'elles ne requièrent pas de contact direct avec les particules mélangées. Toutefois, elles requièrent l'utilisation d'appareils sophistiqués parfois très sensibles, ce qui peut causer des erreurs dans la collecte de données ou des difficultés dans leur interprétation. Par ailleurs, à l'exception de la RMN, toutes les techniques non-intrusives font appel à des traceurs radioactifs, ce qui les rend difficiles à utiliser dans un environnement pharmaceutique soumis aux BPF. La spectroscopie NIR a déjà été utilisée pour détecter le MgSt en temps réel dans un mélangeur en V (El-Hagrasy et al., 2006), (Sekulic et al., 1996). Cette technique est très encouragée par la FDA en tant que PAT, un ensemble de technologies servant à assurer à la fois un meilleur contrôle de la qualité du produit final et une meilleure compréhension du procédé de fabrication (Hinz, 2006). Toutefois, elle ne peut caractériser que quelques millimètres de profondeur du lit de mélange, ce qui fait en sorte que les résultats obtenus peuvent ne pas être représentatifs de l'ensemble du lit de mélange (Lemieux et al., 2007). La RPT et la PEPT consistent à déterminer en temps réel la position d'une particule radioactive dans un mélangeur en opération à partir des rayons gamma qu'elle émet. Dans le cas de la PEPT, la collision entre un positron émis par la particule et un électron produit deux rayons gamma co-linéaires (Kuo et al., 2005). Ces rayons gamma sont détectés par deux caméras placées de part et d'autre du mélangeur. Dans le cas de la RPT, les rayons gamma sont émis directement par une particule radioactive et captés par des détecteurs de scintillation stratégiquement placés autour du mélangeur. La reconstruction de la position de la particule se fait au moyen d'un modèle phénoménologique reliant la position

d'une particule émettrice de rayons gamma au nombre de rayons gamma mesurés par chaque détecteur à un instant donné (Doucet et al., 2008b). Cette méthode a permis d'étudier les paramètres chaotiques d'un mélangeur en V (Doucet et al., 2008a), de définir un nouvel indice de mélange (Doucet et al., 2008c) et pourra bientôt être étendue à plusieurs particules radioactives (Doucet et al., 2008d).

Toutes les méthodes non-intrusives sont décrites en détail dans (Chaouki et al., 1997).

2.5.2 Méthodes perturbatrices

Une méthode dite "perturbatrice" modifie le déplacement des particules dans le mélangeur par rapport à l'état normal. Cette classe comprend des méthodes qualifiées de "destructives" ou "non-destructives" selon le traitement effectué sur l'échantillon ou le lit de mélange. Ces méthodes font appel à des techniques moins sophistiquées que les méthodes non-perturbatrices et sont généralement favorisées dans un contexte industriel puisqu'elles sont plus faciles à utiliser. Toutefois, de par leur nature, elles induisent une erreur entre la composition de l'échantillon recueilli et la composition normale du lit de mélange au lieu d'échantillonnage. Historiquement, les méthodes perturbatrices ont été les plus utilisées dans l'étude du mélange du MgSt.

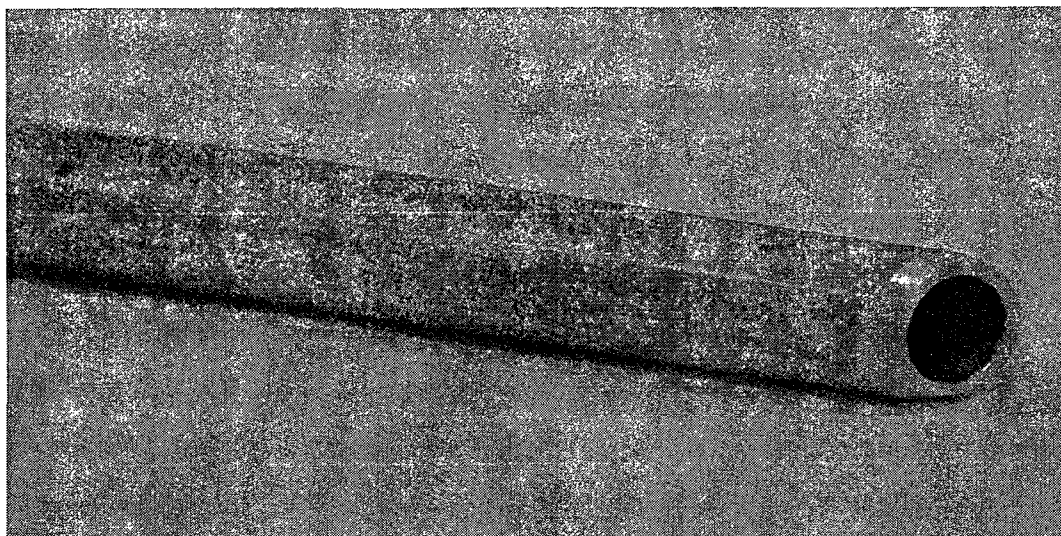
2.5.2.1 Échantillonnage

Même après environ 30 ans d'études en milieu industriel et académique, il n'existe pas de lignes directrices claires sur l'échantillonnage d'un lit de mélange granulaire en milieu pharmaceutique. Les premiers travaux sur le sujet faisaient état de deux "règles d'or" de l'échantillonnage de matériaux granulaires qui stipulent que l'échantillonnage doit être effectué lorsque le lit de mélange est en mouvement et que les échantillons doivent être recueillis sur l'ensemble du procédé (Lantz et Schwartz, 1989). La première règle n'est pas applicable en pratique puisque les mélangeurs pharmaceutiques ne se prêtent généralement pas à l'échantillonnage pendant qu'ils sont en opération. Par ailleurs, le mouvement du lit de mélange peut induire la ségrégation des

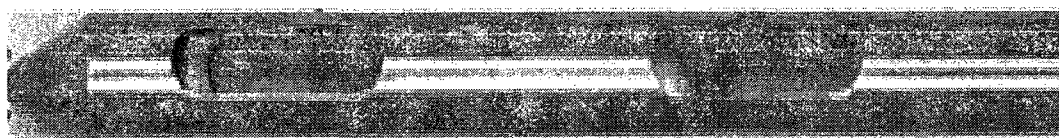
constituants, ce qui fausserait les échantillons recueillis. En l'absence d'une méthode non-intrusive comme la RPT, qui permet la cueillette de données sur la progression du mélange sans avoir recours à un échantillonnage physique du lit de mélange, il devient nécessaire d'échantillonner le lit de mélange au repos au moyen d'une sonde quelconque.

En 1993, le jugement *United States vs. Barr Laboratories* (District Court of New Jersey, 1993) força les compagnies pharmaceutiques à démontrer l'uniformité du mélange granulaire final à une échelle n'excédant pas trois fois la masse du produit fini. Ce jugement est basé sur l'hypothèse centrale de l'échantillonnage d'un lit de mélange, qui suppose que la composition d'un nombre restreint d'échantillons de petite taille est représentative de celle du lit de mélange (Muzzio et al., 1997). Le nombre d'échantillons requis dépend de la tendance du mélange à la ségrégation et l'efficacité du procédé de mélange : un nombre plus grand d'échantillons sera requis si le procédé de mélange est moins efficace ou plus prompt à la ségrégation. Dans le même contexte, la taille des échantillons ne doit pas avoir d'influence sur la caractérisation du mélange (Muzzio et al., 1997). Par ailleurs, il est très risqué d'affirmer que la composition d'un échantillon extrait avec une sonde voleuse reflète celle du lit de mélange puisque la sonde utilisée perturbe le lit de mélange au point d'insertion. A la lumière des difficultés considérables associées à l'échantillonnage d'un lit de mélange, l'uniformité de contenu du produit fini représente souvent la seule mesure fiable de la qualité des opérations de mélange (Muzzio et al., 1997), (Timmermans, 2001).

La sonde voleuse ("*thief sampler*") est l'outil d'échantillonnage le plus répandu dans l'industrie pharmaceutique (Muzzio et al., 1997). Cette appellation regroupe plusieurs géométries différentes, mais ayant toutes en commun une forme cylindrique et un compartiment dans lequel l'échantillon est recueilli. Les sondes voleuses peuvent être classées en deux sous-catégories selon la position par laquelle la poudre pénètre dans la sonde ; soit par le fond (type F) ou par le côté (type C). Puisque le fond d'une sonde de type F est ouvert, il faut évidemment que les forces cohésives entre les



(a) Sonde d'échantillonnage utilisée (type F)



(b) Sonde de type C, tiré de (Muzzio et al., 2003)

Figure 2.8 – Sondes de types F et C

particules échantillonnées soient suffisamment élevées pour compenser la force gravitationnelle exercée sur l'échantillon lorsque la sonde est retirée du lit de mélange, mais la plupart des formulations pharmaceutiques satisfont ce critère. Une sonde de type C consiste en deux cylindres concentriques : le premier comprend un certain nombre de cavités servant à contenir les échantillons et le deuxième cylindre tourne autour du premier afin d'ouvrir les cavités après l'insertion de la sonde et à les fermer après que les échantillons aient été prélevés. Ces deux types de sondes sont représentés à la figure 2.8.

La performance relative des deux types de sondes a déjà été largement étudiée (Berman et Planchard, 1995), (Berman et al., 1996), (Muzzio et al., 1997), (Muzzio et al., 2003). Puisque les échantillons prélevés avec la sonde de type C sont recueillis par écoulement dans la cavité, les constituants peuvent ségréguer durant la collecte de l'échantillon. Pour cette raison, la sonde de type F est préférée parce

qu'elle perturbe très peu un lit de mélange cohésif (Muzzio et al., 2003) et parce que les mélanges typiques d'excipients pharmaceutiques sont suffisamment cohésifs pour être échantillonnés de cette façon. Dans le contexte de ce travail, toutefois, des mesures préliminaires ont montré qu'un mélange de lactose et de MCC n'est pas assez cohésif pour être échantillonné par une sonde de type F si la proportion de MCC est inférieure à 50 %.

2.5.2.2 Détection du MgSt dans un échantillon

L'observation directe au MEB est la méthode la plus utilisée jusqu'ici pour déterminer l'uniformité de la distribution du MgSt sur les particules d'excipients. De telles observations ont déjà été effectuées pour étudier la lubrification de granules d'amylose V (Bolhuis et al., 1975), (De Boer et al., 1978) de Prednisone (Chowhan et Chi, 1986), de NaCl (Hafeez Hussain et al., 1988), (De Boer et al., 1978), de $CaHPO_4 \bullet 2H_2O$ (De Boer et al., 1978), (Riepma et al., 1993) de lactose monohydrate (Leinonen et al., 1992) et d'acide acétylsalicylique (Nicklasson et Brodin, 1982). Aucune de ces études n'avaient toutefois comme objectif d'étudier la dynamique de mélange du MgSt. Roblot et Puisieux (Roblot et al., 1983a), (Roblot et al., 1983b) ont utilisé le MEB pour relier la lubrification des particules au procédé de mélange, mais leurs observations demeurent qualitatives. Les principes généraux d'observation d'échantillons au MEB sont décrits en détail dans (Goldstein et al., 1992).

Par elles-mêmes, les observations des particules d'excipients au MEB demeurent qualitatives et ne fournissent que des renseignements limités sur leur lubrification, même si le MgSt est clairement visible sur plusieurs excipients. En effectuant une analyse des rayons X émis par l'échantillon observé (*Energy-Dispersive X-ray, EDX*), il est possible de quantifier la présence de MgSt sur les particules. En effet, en plus des électrons secondaires émis par l'échantillon observé au MEB, ce dernier émet aussi des rayons X dont la longueur d'onde est caractéristique des éléments chimiques présents dans l'échantillon. Ainsi, une analyse EDX d'un échantillon permet d'obtenir un spectre dans lequel l'amplitude du signal correspondant à une certaine longueur

d'onde reflète la proportion massique de l'élément associé à cette longueur d'onde. Cette technique a déjà été utilisée pour quantifier la fraction de MgSt présente dans un échantillon (Pintye-Hódi et al., 1981), (Szalay et al., 2004), (Hafeez Hussain et al., 1988). Bien qu'elle permette la détection de très faibles quantités de MgSt, l'analyse EDX est une technique très laborieuse qui ne permet pas d'analyser efficacement un nombre élevé d'échantillons. D'autres techniques permettant d'analyser l'étendue et l'uniformité de la lubrification, notamment la mesure de l'énergie de surface des autres excipients par IGC (Swaminathan et al., 2006) ou par spectroscopie atomique (Roblot-Treupel et Puisieux, 1986), (Shah et Mlodozieniec, 1977), souffrent du même désavantage.

Diverses formes de spectroscopie IR permettent de détecter la présence de MgSt dans un échantillon donné. Parmi celles-ci, on retrouve l'analyse FTIR-ATR (Chan et al., 2005) et la spectroscopie NIR, déjà utilisée pour détecter le MgSt par échantillonnage dans un mélangeur de type Bohle (Arratia et al., 2006), (Duong et al., 2003). Ces deux techniques sont mieux adaptées au suivi en temps réel de la progression de la lubrification ou à l'analyse d'un grand nombre d'échantillons, mais elles nécessitent un mélange dont l'homogénéité a été vérifiée afin de décrire l'état du mélange à un instant donné. Par ailleurs, la longueur d'onde élevée du rayonnement IR lui confère un très faible pouvoir de pénétration dans un milieu dense, ce qui fait en sorte que la spectroscopie NIR ne peut pas analyser la composition du lit de mélange au centre du mélangeur, ce qui augmente la marge d'erreur sur les mesures prises. Finalement, la chromatographie gazeuse permet aussi de détecter le MgSt présent dans un échantillon, mais de façon plus indirecte (Uematsu et al., 2006). L'insolubilité du MgSt dans la plupart des solvants fait en sorte qu'il doit être traité chimiquement avant que la chromatographie ne puisse être utilisée. Plus spécifiquement, les chaînes carbonées des molécules de MgSt sont converties en acide stéarique par extraction avec du THF et une réaction avec une résine à échange de cations. L'acide stéarique peut par la suite être dissous dans un solvant polaire et détecté.

Il est important de constater que chaque type de méthode comporte des avantages

ainsi que des limites considérables et que le choix de la méthode à utiliser dans un cas particulier n'est pas du tout trivial et doit être justifié. Dans le contexte de ce projet de recherche, pour fins de robustesse et de simplicité, des échantillons ont été prélevés ponctuellement au moyen d'une sonde voleuse afin de quantifier l'évolution du mélange du MgSt aux autres excipients. Des précisions additionnelles sur le choix de la méthode de détection et de quantification du MgSt ainsi que sur le protocole d'échantillonnage seront fournies au chapitre suivant.

2.6 Comportement du MgSt lors du mélange

Avant d'être ajouté au reste de la formulation, le MgSt est normalement tamisé à travers un écran dont la taille de maille se situe entre 180 et 425 μm afin d'augmenter l'efficacité de la lubrification en brisant les agglomérats. Toutefois, il a été observé que ces agglomérats se reforment en quelques minutes lors du mélange (Chowhan et Chi, 1986), puis adhèrent progressivement aux autres particules.

2.6.1 Mécanisme de lubrification

Tel que mentionné précédemment, la formation d'un film du MgSt autour des particules lubrifiées peut entraîner des effets néfastes sur les propriétés physiques des comprimés. Le MgSt peut former trois types de films, représentés à la figure 2.9

Le film monomoléculaire consiste en une épaisseur de molécules de MgSt liées aux particules par les têtes polaires et dont les extrémités apolaires sont orientées perpendiculairement à la surface de la particule. L'hypothèse que le MgSt forme un film monomoléculaire est basée la comparaison entre la quantité théorique de MgSt requise pour obtenir un recouvrement total d'une particule d'après les aires de surface du MgSt et de l'excipient lubrifié et la mesure de cette quantité, qui correspondrait à la quantité requise pour obtenir des comprimés dont la dureté est nulle. (Bolhuis et al., 1975). Toutefois, tel que mentionné précédemment, l'aire de surface du MgSt est très difficile à mesurer avec précision en plus du fait que l'uniformité de la distribution du MgSt sur un petit nombre de particule doit être vérifié par des observations au MEB.

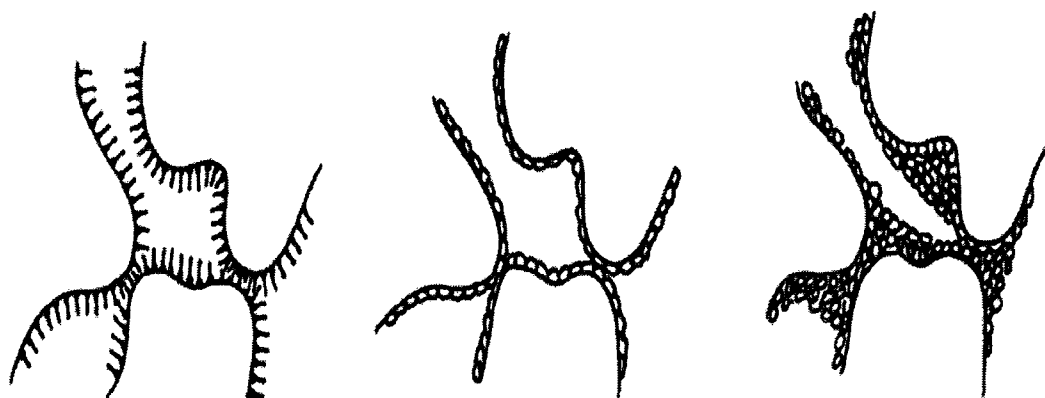


Figure 2.9 – Représentation des trois types de films que peut former le MgSt : film monomoléculaire (gauche), film monoparticulaire (centre), remplissage monomoléculaire ou particulaire des cavités de surface (droite) (Roblot-Treupel et Puisieux, 1986).

Les deux derniers films décrits à la figure 2.9 sont les plus plausibles, particulièrement le troisième (Roblot-Treupel et Puisieux, 1986). En effet, des observations au MEB ont montré que le MgSt avait une affinité particulière pour les cavités des particules et qu'il n'affichait pas une tendance à former un film monoparticulaire uniforme (Roblot et al., 1983a). Par conséquent, le MgSt ne ferait que remplir progressivement les cavités des particules lors du mélange.

2.6.2 Interactions avec le dioxyde de silice colloïdal (SiO_2)

Le SiO_2 est un agent d'écoulement particulièrement utilisé dans les formulations à compaction directe. (Ragnarsson et al., 1978) et (Bossert et Stamm, 1980) ont examiné l'effet conjoint du MgSt et du SiO_2 sur des comprimés de lactose cristallin et de chlorure de sodium. Tous deux admettent que l'ajout de SiO_2 interrompt la formation du film de MgSt en compétitionnant avec ce dernier pour les sites d'adsorption disponibles à la surface des particules, mais que ceci ne se traduit pas par une amélioration de la désintégration des comprimés ou de leur dureté (Bossert et Stamm, 1980) et se fait même au prix d'une diminution de l'efficacité de la lubrification (Ragnarsson et al., 1978). Ces observations sont toutefois contredites par (Lerk et al., 1977) et (Lerk et Bolhuis, 1977), qui concluent que le SiO_2 annule en grande partie l'effet négatif du MgSt sur la dureté et le temps de désintégration des comprimés. Bien

qu'il existe clairement une interaction entre le SiO_2 et le MgSt, l'influence de cette interaction sur les propriétés physiques des comprimés peut varier considérablement selon les excipients en présence.

2.7 Compaction et propriétés physiques des comprimés

2.7.1 Compaction

Au sens strict, la compaction désigne la conversion d'un mélange granulaire en une forme solide. La *compaction* peut être distinguée de la *compression*, qui consiste à réduire le volume d'un mélange granulaire par l'application d'une force qui chasse l'air d'entre les particules (Alderborn, 1996). La compaction implique, dans l'ordre, cinq phénomènes, soit le réarrangement des particules, la déformation élastique, la déformation plastique, la fragmentation des particules et la formation de liens interparticulaires. Chaque excipient se déforme de façon élastique et plastique, bien qu'ils affichent comme tout matériau un comportement ductile ou fragile. Ainsi, un excipient ductile affiche une déformation plastique claire, tandis qu'un excipient fragile subira une déformation plastique négligeable avant de se briser.

La compaction se fait au moyen d'une presse, dont la partie centrale est une tournelle rotative sur laquelle sont montés des poinçons et des matrices, tel que représenté à la figure 2.10

Sur la figure 2.10, le mélange granulaire est alimenté à gauche par gravité et nivelé dans la matrice. La masse de mélange alimentée à chaque matrice est contrôlée en ajustant la hauteur du poinçon inférieur. Viennent ensuite la compression au niveau du rouleau de pré-compression et la compaction par le rouleau principal. Ce dernier rouleau peut généralement être relevé ou abaissé pour contrôler la force de compaction. Finalement, le poinçon supérieur se rétracte et l'élévation progressive du poinçon inférieur permet l'éjection du comprimé.

La figure 2.11 décrit les différentes forces impliquées lors de la compression et la compaction. Par un bilan des forces verticales, on constate que

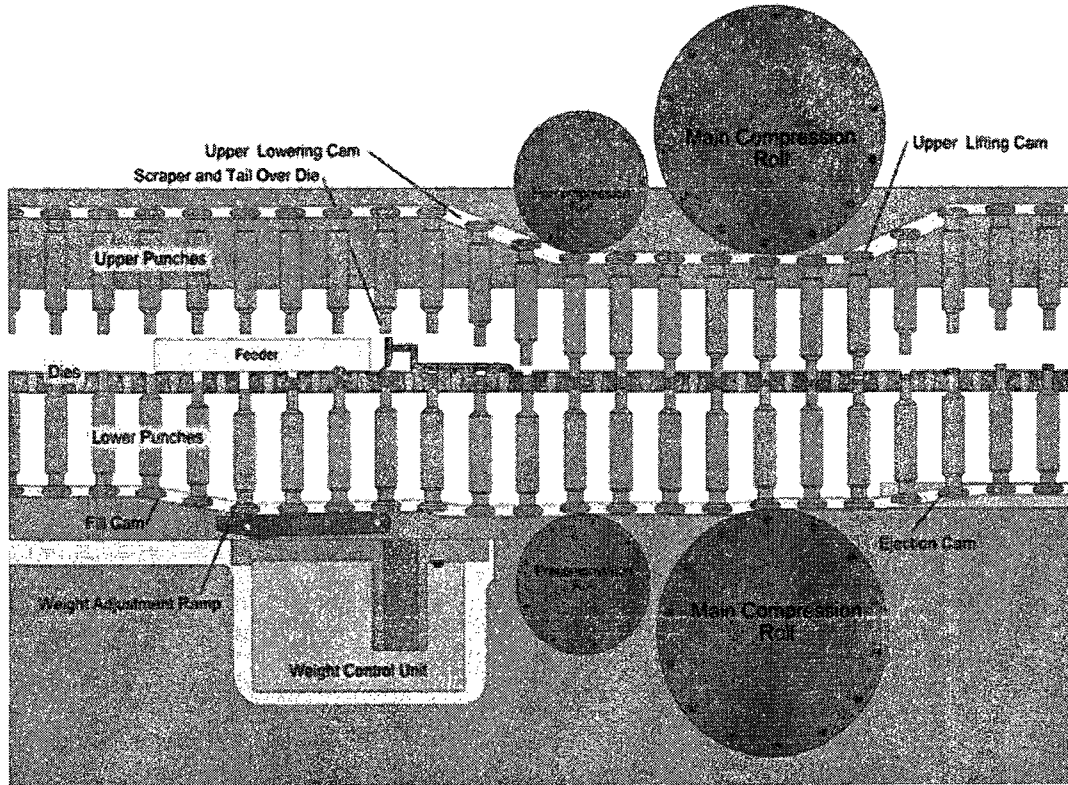


Figure 2.10 – Représentation du procédé de compression (PharmaProcessing, 2008).

$$F_D = F_U - F_L \quad (2.10)$$

Un coefficient de friction à la paroi peut être défini par le quotient de F_D et F_R , tel que décrit par l'équation 2.11 :

$$\mu_m = \frac{F_D}{F_R} \quad (2.11)$$

Toutefois, il est plus pratique de définir la force de compaction F_m , correspondant à la moyenne de F_U et F_L et dont il a été démontré qu'elle était indépendante de la friction (Chulia et al., 1994).

2.7.2 Problèmes associés à la compaction

Plusieurs facteurs peuvent mener à la production de comprimés montrant des défauts visibles et qui doivent donc être rejetés. Ces facteurs sont généralement at-

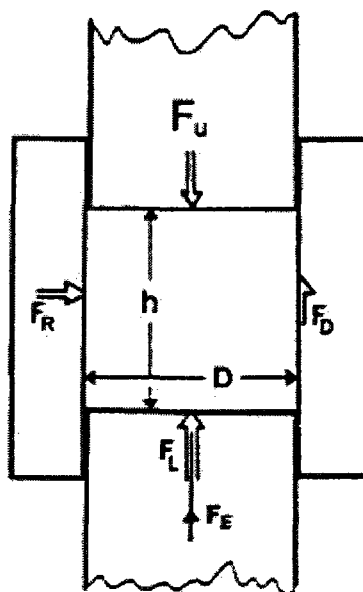


Figure 2.11 – Forces en jeu lors de la compression. D et h : Diamètre et hauteur du compact, F_U : force exercée par le poinçon supérieur, F_L : force exercée par le poinçon inférieur, F_E : force d'éjection, F_R : force radiale, F_D : force perdue à la paroi de la matrice (Chulia et al., 1994).

tribuables aux propriétés physiques de la formulation, à la quantité de lubrifiant et la qualité de la lubrification, ou à l'état des poinçons et matrices utilisés. Puisque les causes des problèmes de compaction sont systématiques, les comprimés endommagés seront normalement produits en très grand nombre, ce qui mènera au rejet du lot. L'endommagement des comprimés sur la presse peut prendre plusieurs formes : celles-ci sont décrites au tableau 2.2 avec les facteurs en cause dans chaque cas ainsi que certains correctifs possibles (Bandelin, 1989)

Le décalottage et l'écaillement sont souvent dûs à l'emprisonnement d'air entre les particules lors de la compression, tandis que le grippage et l'adhésion sont principalement attribuables à la lubrification ou à l'humidité des particules.

En l'absence de MgSt, certains excipients, notamment le lactose, ne peuvent être adéquatement comprimés et ceci entraîne l'écaillement (*capping* ou *chipping*) des comprimés sur la presse. La tendance d'un excipient à s'écailer dépend de plusieurs facteurs, mais se reflète dans le rapport entre les pressions maximale et résiduelle

Tableau 2.2 – Principaux défauts de compaction et causes

Forme	Manifestation	Causes		
		Formulation	Lubrification	Outillage
Grippage (<i>Binding</i>)	Adhésion du comprimé aux parois de la matrice	Particules trop grosses et/ou trop sèches	Lubrifiant non tamisé, mal mélangé ou en trop petite quantité	N/A
Adhésion (<i>Sticking, Picking</i>)	Adhésion du comprimé à la surface des poinçons	Particules trop humides	Lubrification insuffisante ou inefficace	Utilisation de poinçons à faces rugueuses
Décailottage (<i>Capping</i>)	Détachement de la partie supérieure du comprimé	Quantité de liant insuffisante	Lubrification insuffisante ou inefficace	Manque de jeu entre le poinçon et la matrice
Écaillage (<i>Chipping</i>)	Bris de morceaux du comprimé, souvent près des arêtes	Particules trop fines, quantité insuffisante de liant	N/A	Outillage endommagé ou poinçons concaves

exercées sur la paroi de la matrice $\frac{MDP}{RDP}$ (Takeuchi et al., 2005).

2.7.3 Dureté et Friabilité

Le terme "dureté" est emprunté de la minéralogie et désigne la résistance d'un matériau à l'éraflure. Ce terme est mal utilisé dans l'industrie pharmaceutique puisqu'il désigne la force en compression nécessaire pour fracturer un comprimé selon un plan perpendiculaire à la face du comprimé (United States Pharmacopeia, 2008). Bien que le terme "force de rupture" soit préféré par l'USP parce qu'il désigne de façon plus rigoureuse le paramètre mesuré et la méthode employée pour le faire, le terme "dureté" sera néanmoins utilisé dans la suite de ce mémoire à cause de son utilisation courante dans l'industrie pharmaceutique. Il est important de noter que la dureté est influencée par la forme, les dimensions et la masse des comprimés. Pour comparer la dureté de deux comprimés de même forme, mais de dimensions différentes, il est

préférable de la convertir en contrainte à la rupture (*tensile strength*) en utilisant par exemple la formule suivante pour des comprimés de forme parfaitement cylindrique (United States Pharmacopeia, 2008) :

$$\sigma_x = \frac{2F}{\pi DH} \quad (2.12)$$

Dans l'équation 5.4, F désigne la dureté, D le diamètre du comprimé et H son épaisseur. La dureté est mesurée par un appareil à deux mâchoires qui appliquent une force croissante sur le comprimé jusqu'à sa rupture et renvoie une valeur exprimée en kiloponds (1kP = 9.81 N).

La friabilité des comprimés désigne leur résistance à l'usure par abrasion et correspond à la masse perdue par les comprimés lorsqu'ils s'entrechoquent dans des conditions contrôlées. Les comprimés doivent satisfaire des normes de friabilité afin qu'ils ne soient pas endommagés de façon excessive durant la manutention. Elle est mesurée conformément au standard USP <1216>, soit en plaçant 6.5 g de comprimés dans un tambour comme celui présenté à la figure 2.12 et en le faisant tourner dans le sens horaire pendant 100 rotations à environ 25 rpm. D'après ce standard, la perte de poids des comprimés après ces 100 rotations ne doit pas excéder 1% (United States Pharmacopeia, 2008).

2.7.4 Temps de Désintégration

La désintégration désigne ici le bris d'un comprimé en aggrégats lorsqu'il est suspendu dans une solution quelconque. Durant cette phase, les excipients solubles sont solubilisés et la surface de contact des constituants du comprimé augmente, ce qui favorise la dissolution subséquente de l'IPA dans le TGI et son absorption dans le sang. Le temps de désintégration a été mesuré conformément à l'article <701> (United States Pharmacopeia, 2008), soit l'utilisation du panier oscillant décrit à la figure 2.13.

Tel que décrit, ce panier comprend six tubes en verres dans lesquels sont placés six comprimés. Ce panier oscille de haut en bas à l'intérieur d'un b cher rempli

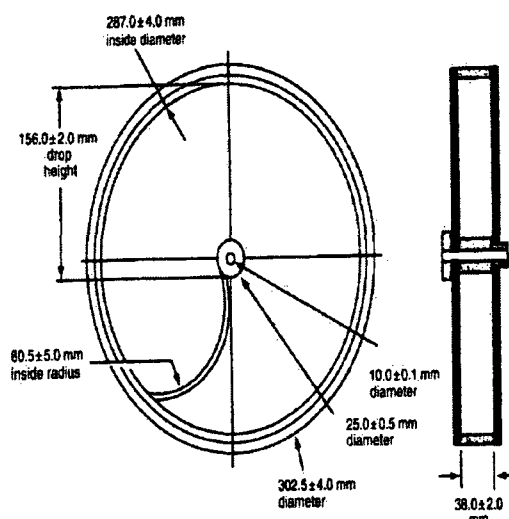


Figure 2.12 – Description du tambour utilisé pour mesurer la friabilité des comprimés

d'eau à 37°C et les comprimés sont immergés dans l'eau tout au long du cycle. Le temps de désintégration comprend des bornes inférieure et supérieure, correspondant respectivement au temps nécessaire pour que le premier et le dernier comprimé se désintègrent au point de passer à travers le grillage.

Le temps de désintégration dépend des paramètres de compression, notamment la force de compression, et des propriétés des excipients utilisés. Au niveau des excipients, la désintégration est liée à la proportion d'excipients solubles dans la formulation, ce qui influence la facilité avec laquelle l'eau peut pénétrer dans le comprimé et rompre les liens entre certains excipients. La pénétration de l'eau amène aussi les excipients jouant un rôle de désintégrant à prendre de l'expansion, ce qui accélère le fractionnement du comprimé en aggrégats. Ainsi, des propriétés comme la porosité, la solubilité, la taille des particules, l'hygroscopicité et la structure chimique influencent directement la cinétique d'absorption de l'eau et par conséquent le temps de désintégration (Chulia et al., 1994). Parmi ces propriétés, la solubilité a une importance particulière dans le cadre de ce projet puisque le lactose SD est soluble dans l'eau, mais le MCC et le MgSt ne le sont pas. Par ailleurs, aucun de ces trois excipients n'agit comme désintégrant au sein de la formulation.

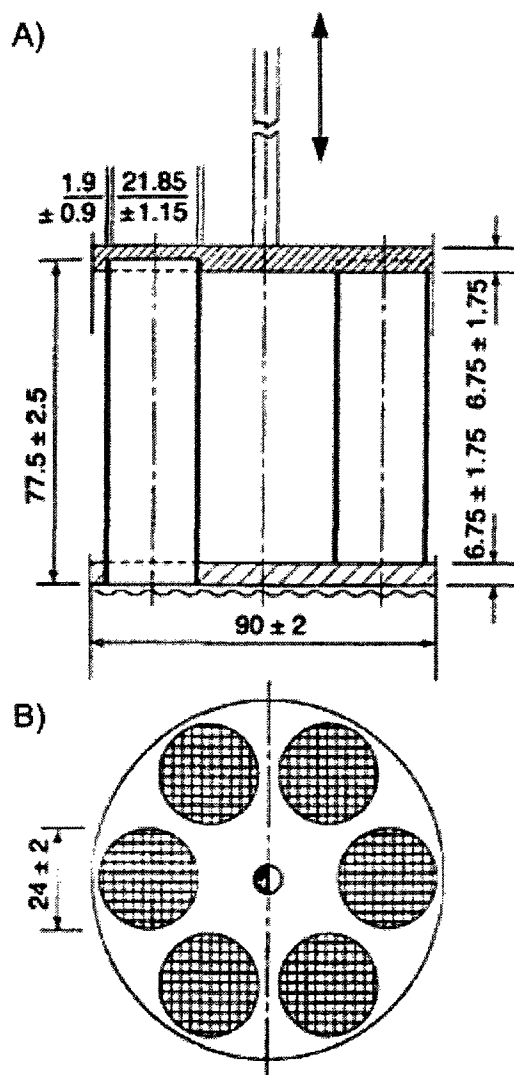


Figure 2.13 – a) Vue de face et b) Vue de haut du panier utilisé pour déterminer le temps de désintégration. La flèche indique le sens du mouvement oscillatoire et les dimensions sont en mm .

2.7.5 Influence du MgSt sur la compaction et les propriétés physiques des comprimés

Tout comme le lien entre les propriétés physico-chimiques du MgSt et son potentiel de lubrification, il n'existe pas de lien clair entre un excipient et l'influence du MgSt sur ses propriétés en compression. Initialement, il a été postulé que les excipients se déformant par fracture fragile étaient moins sensibles au MgSt à cause de la formation de surfaces non lubrifiées lors de la compression (De Boer et al., 1978). Toutefois, il

est maintenant admis que l'influence du MgSt dépend principalement de la qualité du mélange et des propriétés physiques des excipients lubrifiés (Vromans et al., 1988). Par exemple, le MgSt aura moins d'influence sur un excipient dont les particules sont plus petites parce que les mauvaises propriétés d'écoulement de cet excipient entraveront la formation d'un film autour des particules.

Il a été mentionné précédemment que le lien entre deux particules lubrifiées est moins fort qu'un lien entre deux particules non-lubrifiées et que le MgSt était insoluble dans l'eau. Un temps de mélange plus long implique donc la formation d'un film hydrophobe autour d'un plus grand nombre de particules ainsi que des liens interparticulaires moins forts. Ainsi, (Van der Watt et de Villers, 1997), (Bolhuis et al., 1975), (Bossert et Stamm, 1980), (Ragnarsson et al., 1978), (Roblot et al., 1983b) et (Shah et Mlodozieniec, 1977) ont tous observés une dégradation des propriétés mécaniques des comprimés à mesure que le temps de mélange des excipients avec le MgSt augmente.

Il est connu depuis plusieurs décennies que le MgSt, en tant que substance hydrophobe, ralentit la dissolution d'un IPA hydrophile (Levy et Guntow, 1963). Levy a aussi été le premier à faire remarquer qu'un lubrifiant hydrophile comme le sodium lauryl sulfate, normalement utilisé comme agent tensioactif, permet de faciliter la compression sans affecter la dissolution des comprimés. Par la suite, d'autres études (Lerk et al., 1982), (Chowhan et Chi, 1986) ont montré que l'effet retardateur du MgSt sur la dissolution pouvait être compensé en grande partie par l'ajout d'un désintégrant à forte expansion comme le glycolate d'amidon sodique.

2.8 Objectifs Spécifiques du projet

L'objectif de ce projet est d'étudier le comportement du MgSt lorsqu'il est mélangé à d'autres excipients. L'intérêt de ce projet découle du fait que ratiopharm opérations, comme la plupart des autres fabricants de comprimés, ne comprend pas encore très bien le processus de mélange du MgSt aux autres excipients d'une formulation, ce qui peut l'amener à utiliser le MgSt en quantité excessive ou à le mélanger incorrectement. Il est très important d'un point de vue industriel que ce processus de mélange soit

éclairci si l'on considère les effets néfastes considérables que peut avoir une carence de MgSt sur la compaction des excipients ou un excès de MgSt sur les propriétés des comprimés. Bien que plusieurs méthodes permettant la quantification du MgSt soient décrites dans la littérature, peu d'entre elles ont été utilisées afin d'étudier l'influence des paramètres d'opération sur l'homogénéité du MgSt dans le mélange final et aucune dans le contexte d'un procédé impliquant un mélangeur en V, qui demeure le mélangeur le plus courant de l'industrie pharmaceutique. Par ailleurs, toutes ces méthodes montrent des lacunes au niveau de la spécificité ou du temps d'analyse, ce qui justifie le développement d'une nouvelle méthode. L'étude du mélange d'excipients cohésifs comme le MgSt et le MCC implique une bonne compréhension des forces cohésives impliquées ainsi que le choix d'une méthode adéquate de quantification du MgSt. L'étude du mélange du MgSt est cruciale car en l'absence de vérification de l'homogénéité du MgSt, il est impossible de tirer des conclusions sur l'influence du MgSt sur les excipients compactés.

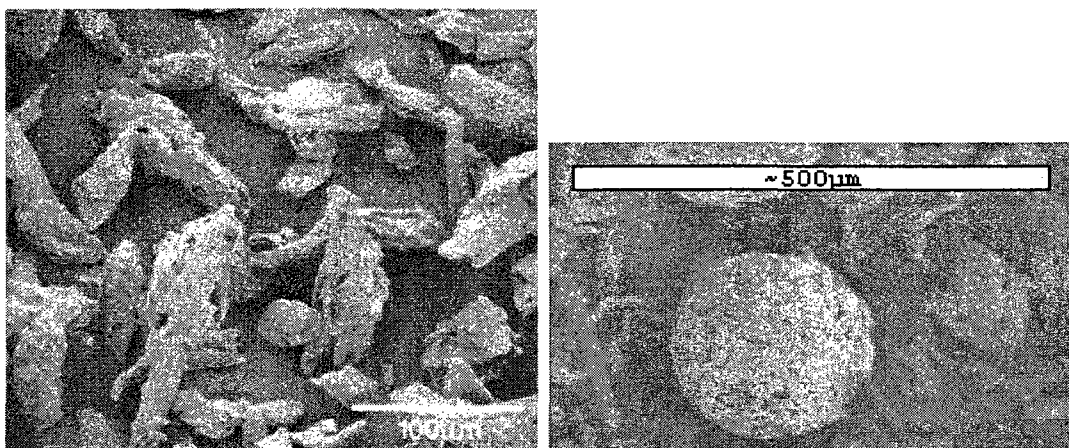
A la lumière des connaissances disponibles, ce projet consistera spécifiquement à :

1. Élaborer une méthode permettant de quantifier la concentration locale de MgSt lors du mélange à d'autres excipients.
2. Valider expérimentalement la méthode développée
3. Identifier les paramètres ayant le plus d'influence sur l'homogénéité du mélange final du MgSt aux excipients sélectionnés en utilisant la méthode élaborée précédemment.
4. Déterminer la proportion optimale de MgSt à ajouter aux excipients d'après les propriétés physiques de comprimés produits à partir des excipients lubrifiés.

Chapitre 3

APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE

Tel qu'indiqué dans le chapitre précédent, bien que l'influence du MgSt sur une formulation solide soit indéniable, les facteurs qui déterminent l'ampleur de cette influence le sont moins. Globalement, ils peuvent être rattachés aux propriétés physiques du MgSt et des excipients lubrifiés, à la proportion de MgSt ajoutée et au protocole de mélange employé. Comme il a été décrit précédemment, plusieurs propriétés physiques du MgSt peuvent influencer son potentiel lubrifiant, mais dans plusieurs cas ce lien est difficile à établir parce que les propriétés physiques sont reliées entre elles et parce qu'elles peuvent varier considérablement d'un lot de MgSt à l'autre. Le seul moyen de garantir des propriétés physiques constantes serait de synthétiser chimiquement le MgSt utilisé dans le cadre de ce projet, mais cette option n'est pas pratique si l'on considère la quantité de MgSt requise. Dans un premier temps, l'étude de l'influence du MgSt s'effectuera sur une seule formulation et en contrôlant la proportion de MgSt ajoutée aux autres excipients ainsi que le protocole de mélange. Par la suite, l'étude sera approfondie en mesurant les propriétés physiques de comprimés produits à partir d'excipients lubrifiés selon le protocole de mélange utilisé précédemment. Les différentes étapes de la méthodologie, ainsi que les moyens utilisés pour les valider s'il y a lieu, seront décrites ici dans l'ordre dans lequel elles interviennent à l'intérieur de ce projet.



(a) Particules de MCC, grossissement 100x (b) Particules de Lactose SD, grossissement 120x

Figure 3.1 – Images microscopiques des excipients utilisés (Rowe et al., 2003).

3.1 Sélection d'une formulation modèle

La première et plus importante étape est de concevoir une formulation qui permet de bien faire ressortir les propriétés lubrifiantes du MgSt. Le choix des excipients est basé sur plusieurs critères, le premier étant leur utilisation courante dans l'industrie pharmaceutique afin que les conclusions de ce projet puissent être étendues à un nombre de formulations aussi élevé que possible. La formulation ne devrait pas comprendre plus de deux excipients, d'une part pour permettre une vérification facile de l'homogénéité du pré-mélange et d'autre part pour faciliter l'application des conclusions de ce projet à d'autres formulations. Il est important que le pré-mélange soit suffisamment cohésif pour permettre l'échantillonnage par un carottier et qu'il soit compactable en l'absence de MgSt afin de permettre une certaine comparaison des propriétés physiques des comprimés produits à partir d'excipients lubrifiés à celles de comprimés produits en l'absence de MgSt.

Sur la base de tous ces critères, le MCC PH101 et le lactose monohydrate de grade SD, tous deux utilisés comme diluants dans la fabrication de formes pharmaceutiques solides, ont été sélectionnés pour ce projet. Les particules de ces excipients sont représentées à la figure 3.1 et leurs propriétés physiques sont décrites à l'annexe A.

3.2 Forces cohésives en présence

Puisque les forces cohésives entre particules affectent leur écoulement et les rendent ainsi plus difficiles à mélanger, il est important d'anticiper leur effet sur la performance du mélange. Il a été observé que le MCC PH101 pouvait adhérer à la surface d'un mélangeur en acrylique, même dans le cas de particules dont la taille approche $500\text{ }\mu\text{m}$ (Lemieux et al., 2007). A cause de cela, la surface interne des mélangeurs a été tapissée de papier d'aluminum relié à une mise à la terre. Par ailleurs, les particules de MCC sont hygroscopiques et peuvent ainsi former des ponts liquides avec d'autres particules (Rowe et al., 2003). Le lactose SD est composé à 90% de lactose monohydrate et à 10% de lactose amorphe. Bien que le lactose monohydrate ne soit pas hygroscopique (Murtomaa et al., 2003), le lactose amorphe peut se convertir en lactose monohydrate sous l'effet de l'humidité. Par le fait même, il a été observé que le lactose formait des agglomérats dans les conditions d'entreposage et il s'est donc avéré nécessaire de tamiser le lactose SD avant chaque expérience de mélange. Les hydrates de MgSt ne sont pas hygroscopiques (Rowe et al., 2003), mais le fait que les particules soient de très petite taille implique que les forces de van der Waals ne sont pas négligeables et pourraient en fait constituer la principale force cohésive du MgSt. Par ailleurs, puisque le MgSt peut être chargé aussi bien négativement que positivement, on peut s'attendre à ce que les interactions électrostatiques entre les différentes particules disparaissent à mesure que la lubrification progresse. La seule force cohésive en importance relèverait donc de la formation de ponts liquides entre les particules de MCC. Aucune mesure ne permettait de contrôler efficacement cette force et il a donc été décidé d'accepter son influence sur les résultats. La forte cohésion des particules de MCC relève en partie de la forme aciculaire des cristaux qui favorise la formation de ponts entre les particules, ce qui réduit les propriétés d'écoulement de l'excipient (Kornchankul et al., 2002).

3.3 Homogénéité du pré-mélange

Puisque le MgSt n'a pas la même affinité pour le MCC et le lactose SD, il est d'une grande importance que les pré-mélanges de MCC et de lactose soient homogènes au moment où le MgSt est ajouté afin d'éviter un biais lors du mélange du MgSt à ces deux excipients (Mehrotra et al., 2007). L'homogénéité d'un mélange MCC-lactose SD peut être déterminée en tirant profit du fait que le lactose est soluble dans l'eau, mais que le MCC ne l'est pas. Ainsi, des échantillons d'un mélange de MCC et de lactose en proportions égales ont été prélevés à différents moments pendant le mélange. Par la suite, la proportion de MCC dans chaque échantillon a été déterminée en le dissolvant dans de l'eau chaude, puis en le filtrant sous vide à travers une membrane de nylon d'une porosité de 20 μm . Le filtrat a ensuite été séché pendant 24 h, puis pesé. Des analyses préalables ont confirmé que le lactose traverse entièrement le filtre tandis que tout le MCC est retenu, tel que décrit au tableau 3.1. D'autre part, la proportion d'eau perdue par séchage du MCC sec (*Loss on Drying*, LOD) sur une période de 24 h a été mesurée afin de corriger les masses de filtrat et augmenter ainsi la précision des résultats. Cette proportion a été établie à environ 3.5% et est en accord avec la littérature.

Tableau 3.1 – Mesures de rétention du filtre pour les deux composants du pré-mélange.

Excipient	Masse dissoute (g)	Pourcentage de récupération
MCC PH101	2.1805	99.29
Lactose	2.6725	≈ 0

Après avoir déterminé que la filtration sous vide permet d'obtenir des valeurs fiables, 20 échantillons d'un mélange comprenant des parts égales de lactose SD et de MCC ont été recueillis après 5 minutes de mélange dans le mélangeur en V à une vitesse de 26 rpm et un volume de remplissage de 70% selon le patron d'échantillonnage décrit à la section 3.4.2. Le filtrat a été pesé et l'écart-type relatif entre les différentes masses a été calculé, tel que décrit au tableau 3.2.

Sur la base de ces résultats, il est possible d'affirmer que du MCC et du lactose SD

Tableau 3.2 – Moyennes des mesures d’homogénéité des pré-mélanges

Masse de l’échantillon	Masse de MCC récupérée	RSD (%)
3.572	1.788	0.5

en parts égales sont mélangés de façon homogène après 5 minutes à 26 rpm. Ce temps de mélange de référence n’est pas nécessairement optimal, le but de cet exercice étant uniquement de garantir l’homogénéité des pré-mélanges.

3.4 Déroulement des expériences de mélange

Les expériences de mélange constituent le premier type d’expériences servant à étudier l’interaction entre MgSt et les excipients sélectionnés. Ces expériences ont comme objectif de déterminer l’influence de certains paramètres d’opération du mélangeur ou de la formulation elle-même sur la performance de mélange du MgSt telle que mesurée par le temps de mélange. Le temps de mélange a été mesuré en prélevant des échantillons du lit de mélange à intervalles réguliers, en mesurant la concentration de MgSt dans chacun d’entre eux, puis en appliquant une méthode statistique à l’ensemble des échantillons prélevés à un instant donné de façon à obtenir un indicateur de l’homogénéité du mélange à cet instant. Chaque aspect des expériences de mélange sera maintenant examiné plus en détail.

Le mélange du MgSt aux excipients sélectionnés s’est effectué dans un mélangeur en V de 8 qt (7.5 L), représenté à la figure 3.2. L’étude de l’influence de différents paramètres sur le déroulement du mélange du MgSt aux excipients choisis s’est faite en prenant avantage du fait que l’atome de magnésium présent dans chaque molécule de MgSt peut former un isotope stable, en l’occurrence le sodium-24 (Na-24) lorsqu’il est exposé à un bombardement neutronique à l’intérieur d’un réacteur nucléaire. Avant chaque expérience de mélange, le MgSt ajouté était ainsi irradié et un certain nombre d’échantillons du lit de mélange étaient recueillis à intervalles réguliers. Le protocole de conversion d’une partie du magnésium présent dans le MgSt en Na-24 est décrit à l’annexe B. L’activité du MgSt au début de l’expérience se situait généralement entre 710 et 770 kBq. Lors de chaque expérience, le MgSt radioactif a été tamisé à

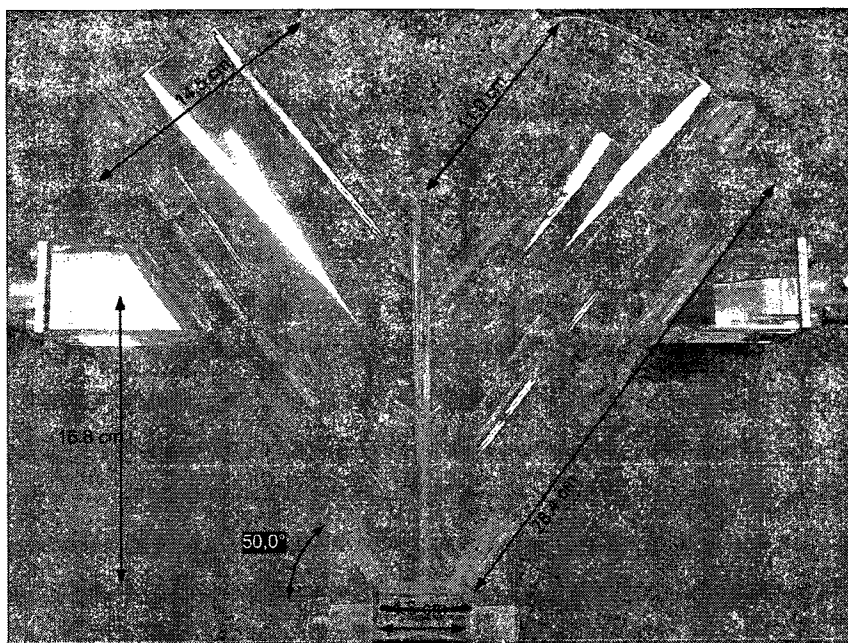


Figure 3.2 – Dimensions du mélangeur en V.

travers un écran d'une taille de maille d'environ $210\ \mu\text{m}$ avant d'être introduit dans le mélangeur.

Tel que décrit au tableau 3.4, 13 expériences de mélange ont été effectuées, la plupart ayant comme objectif l'étude de l'influence d'un seul paramètre d'opération sur la performance du mélange.

3.4.1 Paramètres étudiés

Les paramètres étudiés ainsi que les valeurs prises par chacun d'entre eux figurent au tableau 3.3. Tel que mentionné au chapitre précédent, le volume de remplissage et le profil de chargement affectent la vitesse de mélange des excipients cohésifs et non-cohésifs, ce qui rend leur étude pertinente ici. L'étude de l'influence d'une vitesse plus élevée est reliée à l'importance du mélange par cisaillement dans le cas des excipients cohésifs (Alexander et al., 2004a). Par ailleurs, il a aussi été précédemment mentionné que les propriétés physiques des excipients mélangés peut affecter significativement la dynamique de mélange, particulièrement s'ils sont plutôt cohésifs, d'où la décision d'ajouter un excipient très peu cohésif comme le lactose SD au MCC afin de faire

varier la capacité d'écoulement du lit de mélange. Les profils de chargement du MgSt diffèrent de ceux décrits à la figure 2.5 et ils sont représentés pour cette raison à la figure 4.5(a). Lors de chaque expérience, sauf exception, environ 3 g de MgSt radioactif ont été ajoutés aux excipients inertes.

Tableau 3.3 – Paramètres étudiés	
Paramètre	Valeur
Volume de remplissage	30, 50, 70%
Vitesse de rotation	26, 41 rpm
Chargement du MgSt	Haut-bas, Gauche-droit
Composition du pré-mélange	50, 100% MCC

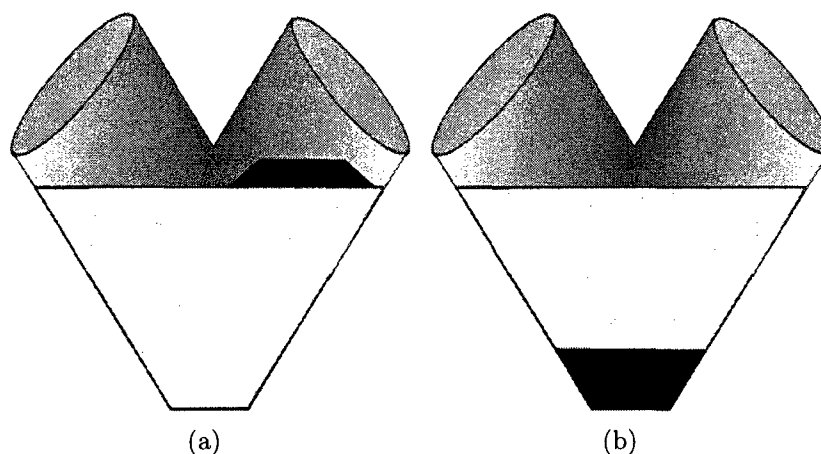


Figure 3.3 – Description des profils de chargement du MgSt, représenté en noir, dans le mélangeur en V a) Gauche-droite, b) Haut-bas .

Dans le tableau 3.4, les expériences marquées d'un astérisque visent un objectif particulier au-delà de l'étude de l'influence des paramètres d'opération. Ainsi, les expériences 7 et 8 constituent des répétitions des expériences 5 et 6 et ont eu comme objectif l'étude de la répétabilité des résultats. Lors de l'expérience 10, du laurylsulfate de sodium (LSS) a été substitué au MgSt comme lubrifiant. L'expérience 11 a servi à déterminer si la quantité de MgSt introduite dans le mélangeur peut influencer les résultats. Finalement, l'expérience 12 a permis d'étudier l'influence de la vitesse de rotation du mélangeur sur les résultats obtenus. Le volume de remplissage et la vitesse de rotation du mélangeur utilisés dans la plupart des expériences ont été fixés

Tableau 3.4 – Plan expérimental du projet de recherche.

Expérience	Volume de remplissage (%)	Vitesse de rotation (rpm)	Profil de remplissage	Composition du pré-mélange (% MCC)
1	30	26	H-B	100
2	30	26	H-B	50
3	30	26	G-D	100
4	50	26	G-D	100
5	70	26	G-D	100
6	70	26	H-B	100
7*	70	26	H-B	100
8*	70	26	G-D	100
9	70	26	G-D	50
10*	70	26	G-D	100
11*	70	26	G-D	100
12	70	41	G-D	100

à 70% et 26 rpm respectivement pour la majorité des expériences parce que ces deux valeurs reflètent la réalité industrielle.

Lors de chaque expérience, le lit de mélange a été nivellé avant l'introduction du MgSt dans le mélangeur. Dans le cas des expériences impliquant du lactose SD, cet excipient a été mélangé au MCC pendant 5 min avant que le MgSt ne soit ajouté.

3.4.2 Échantillonnage

Le prélèvement des échantillons du lit de mélange est illustré à la figure 3.4.

Le prélèvement d'échantillons s'effectuait à 7 reprises lors de la plupart des expériences, soit après environ 15 secondes, 45 secondes, 1.75 minute, 3 minutes, 4.5 minutes, 6.5 minutes et 10 minutes. La position des échantillons a été choisie de façon à maximiser leur masse et donc la probabilité de recueillir du MgSt. Les profondeurs d'échantillonnages ont été choisies de façon à éviter qu'une sonde soit insérée trop profondément dans le lit de mélange et transfère ainsi du MgSt d'une branche du mélangeur à l'autre, ce qui fausserait considérablement les données recueillies dans le cas où le mélange diffusif constituerait le mécanisme de mélange limitant. Entre 6 et 10 échantillons étaient prélevés de chaque branche d'un mélangeur lors d'un

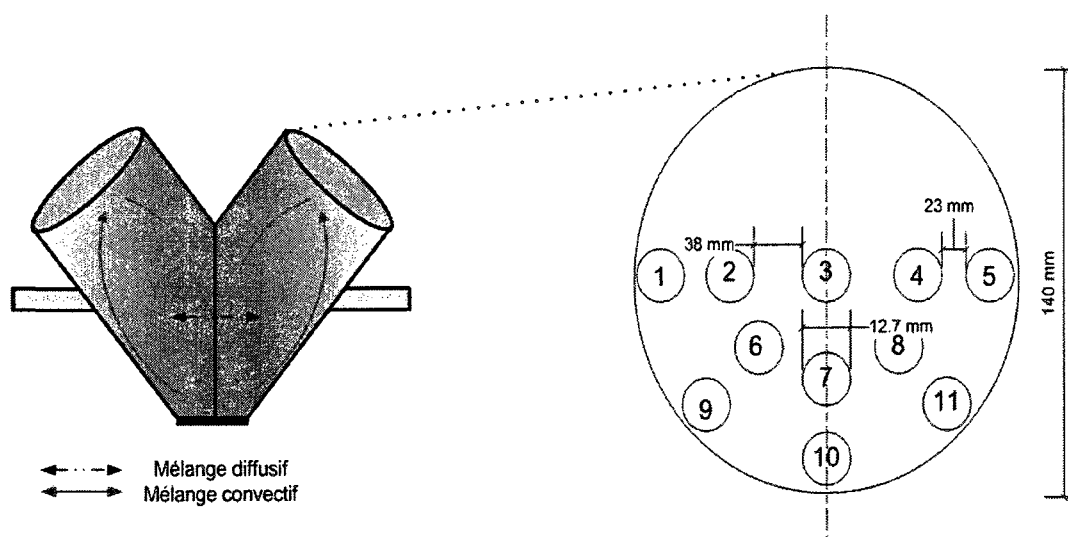


Figure 3.4 – Positions d'échantillonnage dans les deux branches du mélangeur en V. La sonde a été enfoncée jusqu'à la jonction des deux branches du mélangeur lors de la prise de chaque échantillon.

prélèvement selon le volume de remplissage du mélangeur, ce qui correspond à un nombre total d'échantillons prélevés au cours d'une expérience variant entre 84 et 140. Chaque échantillon était recueilli dans une fiole de 20 mL (Fisher Scientific) et sa masse était précisément mesurée ; elle se situait généralement entre 1.5 et 4 g selon la composition du pré-mélange et la profondeur d'échantillonnage.

Les échantillons ont été prélevés avec une sonde voleuse de type carottier d'un diamètre intérieur d'environ 9.5 mm représentée à la figure 3.5. Tel que mentionné au chapitre précédent, l'insertion d'une sonde voleuse dans un lit de mélange entraîne nécessairement sa perturbation et constitue une source non négligeable d'erreur expérimentale ; néanmoins, ce design est reconnu dans la littérature comme étant le moins intrusif (Muzzio et al., 1997), (Muzzio et al., 2003). Par ailleurs, la surface du lit de mélange était toujours inclinée à l'arrêt du mélangeur à cause de la cohésion des particules. Afin de minimiser l'autocorrélation des échantillons, ceux-ci étaient toujours prélevés du bas de l'inclinaison vers le haut.

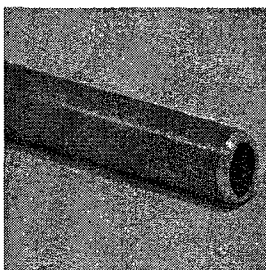


Figure 3.5 – Carottier utilisé lors des expériences de mélange.

3.4.3 Mesure de la radioactivité des échantillons

Une fois l'échantillonnage terminé, le rayonnement gamma émis par chaque échantillon était mesuré au moyen du système d'acquisition de données représenté à la figure 3.6. Avec ce système, les rayons gamma émis par les échantillons prélevés sont détectés par le détecteur à scintillation d'iodure de sodium enrichis au thallium (NaI(Tl), modèle 905-4, EG&G Ortec) figurant à droite de l'image. L'interaction entre un rayon gamma et le cristal de NaI produit des photons, qui sont ensuite convertis en électrons au moyen d'une photocathode. Le nombre d'électrons est ensuite amplifié par un montage de dix dynodes. Par la suite, le signal reçu est amplifié (ACE-mate Amplifier and Bias supply modèle 925-Scint, EG&G Ortec) et converti en une valeur exprimant le nombre de rayons gamma détectés par seconde. L'amplificateur est relié à un système d'acquisition de données (RSView Client SE, Rockwell Automation) qui enregistre chaque valeur du nombre de rayons gamma détectés. L'activité initiale du Na-24 a été choisie afin que le radioisotope soit sécuritaire à manipuler et que le rayonnement soit suffisamment fort sans pour autant saturer les détecteurs.

La mesure des rayons gamma des échantillons s'est effectuée à raison d'une mesure à toutes les 10 ms sur une durée d'une minute. Par la suite, le rayonnement gamma moyen émis pouvait être relié à la masse de MgSt radioactif présent dans cette échantillon au moyen de la courbe de calibration représentée à la figure 4.2

Le calcul de la masse de MgSt présente dans chaque échantillon s'est faite au moyen d'un programme MATLAB à partir des données acquises. Puisque la demi-vie du Na-24 est relativement courte, il a fallu tenir compte de la diminution dans le



Figure 3.6 – Montage expérimental utilisé

temps de l'activité du radioisotope. Cette diminution correspond mathématiquement à la fonction 3.1 :

$$A(t) = A_0 e^{(-t/\nu)} \quad (3.1)$$

Dans l'équation 3.1, la constante ν peut être obtenue de la demi-vie $t_{0.5}$ par la relation suivante :

$$\nu = t_{0.5} / \ln(2) \quad (3.2)$$

Il est possible de déterminer à partir de l'équation 3.1 l'heure $t_{0.5}$ à laquelle l'activité du MgSt est de 600 kBq si l'activité du MgSt à une heure précise est connue. Par la suite, l'activité de chaque échantillon doit être corrigée de la façon suivante avant que la courbe de calibration soit utilisée :

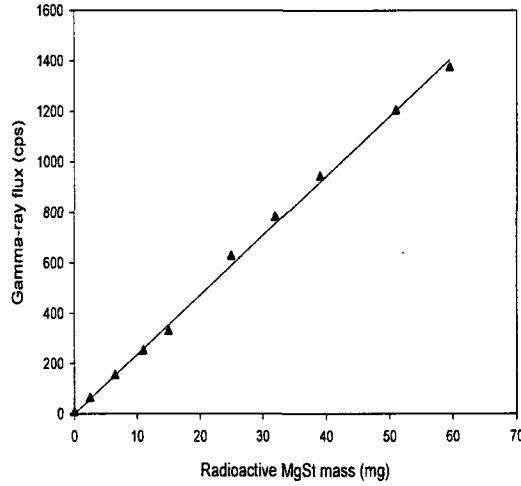


Figure 3.7 – Courbe de calibration du Na-24 à 600 kBq avec régression linéaire, coefficient $R^2=0.9981$

$$A_{corr} = \frac{A}{e^{(-(t-t_{600})/\nu)}} \quad (3.3)$$

3.5 Quantification de l'homogénéité du mélange

Au sein de l'industrie pharmaceutique, la méthode traditionnelle d'évaluation de l'homogénéité d'un mélange est le calcul de l'écart-type relatif (RSD), préféré comme indice de mélange parce qu'il est facile à calculer et à comprendre. Le RSD est calculé au moyen des formules suivantes :

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\bar{x} - x_i)^2}{N - 1}} \quad (3.4)$$

$$RSD = \frac{\sigma}{\bar{x}} \quad (3.5)$$

Dans les deux équations précédentes, \bar{x} désigne la concentration moyenne d'un type de particule sur un certain nombre d'échantillons, x_i , la concentration de ce type de particule dans l'échantillon i et N , le nombre d'échantillons étudiés. Par cette approche, le temps de mélange peut être calculé graphiquement et correspond au point d'intersection entre la courbe des valeurs de RSD et celle du RSD_r , tel qu'indiqué à la figure 3.8.

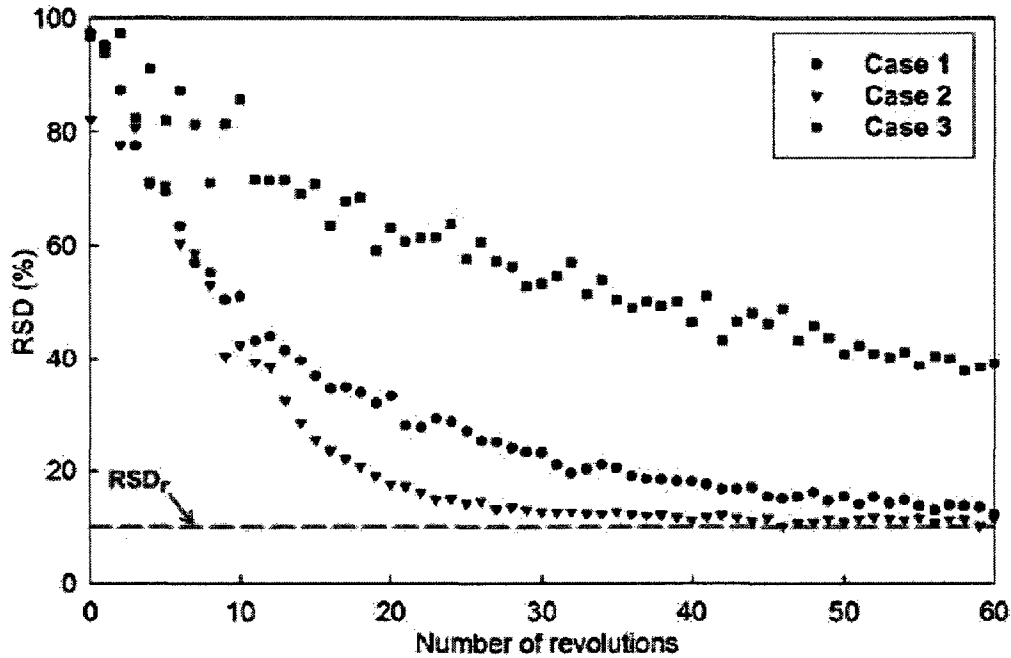


Figure 3.8 – Graphique décrivant l'évolution de l'homogénéité du mélange dans le temps. Pour le cas (2), le temps de mélange serait d'environ 40 rotations (Lemieux et al., 2008).

Le RSD_r correspond à l'écart-type relatif associé à un mélange parfaitement aléatoire selon la taille des échantillons étudiés. Cet état, représenté à la figure 3.9, est décrit par l'équation suivante :

$$RSD_r = \frac{1}{\bar{x}} \sqrt{\frac{p(1-p)}{m}} \quad (3.6)$$

où m désigne le nombre de particules d'intérêt dans un échantillon et p , la concentration de ce type de particules dans le mélangeur en V . La variable m est reliée à l'échelle d'observation (*scale of scrutiny*) du mélange et le choix de cette échelle doit se faire avec prudence, puisque si elle est trop élevée, elle peut masquer des problèmes de mélange à plus petite échelle et si elle est trop basse, les valeurs obtenues peuvent ne pas être représentatives de l'ensemble du lit de mélange.

Il est important de noter que l'utilisation du RSD_r présuppose que les particules étudiées sont non-cohésives et qu'il est donc théoriquement possible d'obtenir un

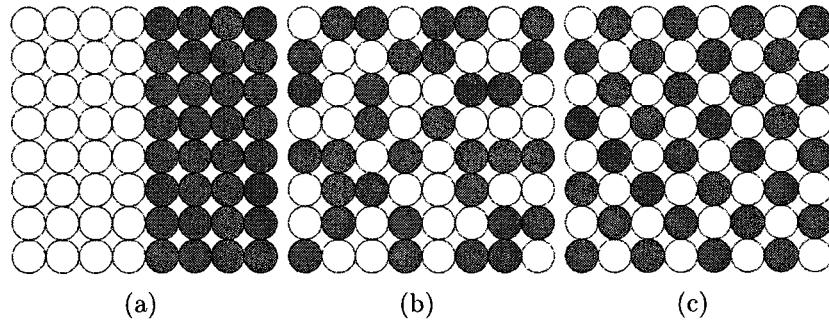


Figure 3.9 – États possibles d'un mélange granulaire non-cohésif : a) Mélange parfaitement ségrégué, b) Mélange ordonné, c) Mélange parfaitement aléatoire (Lemieux et al., 2007).

mélange parfaitement homogène. Puisque les particules de MgSt s'adsorbent sur les plus grosses particules d'excipients, l'état final visé ici n'est pas un mélange parfaitement *aléatoire*, mais plutôt un mélange parfaitement *ordonné* (Fan et al., 1990). Cet état est décrit à la figure 3.10.

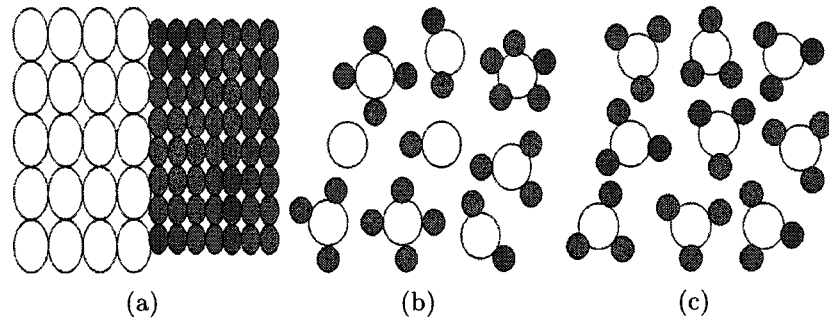


Figure 3.10 – États possibles d'un mélange granulaire cohésif : a) Mélange parfaitement ségrégué, b) Mélange partiellement ordonné, c) Mélange parfaitement ordonné (Lemieux et al., 2007).

L'écart-type relatif d'un mélange parfaitement ordonné peut être calculé par les équations suivante :

$$\sigma_{po} = \sqrt{\frac{(\bar{x}_c + \Psi\bar{x}_f)(\bar{x}_f - \Psi\bar{x}_f)}{m}} \quad (3.7)$$

$$RSD_{po} = \frac{\sigma_{po}}{\bar{x}} \quad (3.8)$$

Sous cette forme, où \bar{x}_c désigne la concentration de particules porteuses, \bar{x}_f la

concentration de particules fines et Ψ la fraction de particules fines adsorbées sur les particules porteuses, l'équation 3.7 désigne en fait l'état aléatoire partiellement ordonné, mais correspond à l'état parfaitement ordonné lorsque Ψ vaut 1. En théorie, le temps requis pour mélanger des matériaux granulaires cohésifs correspond au point d'intersection entre les courbes de RSD et de RSD_{po} , d'une manière similaire à un mélange non-cohésif. Toutefois, l'utilisation de l'équation 3.7 dans le contexte de ce projet pose problème car ni le paramètre Ψ , dont la valeur peut être affectée par l'échantillonnage (Fan et al., 1990), ni le paramètre m ne peuvent être calculés avec précision à cause des très petites tailles de particules des excipients utilisés. A cause de cela, la détermination du temps de mélange a impliqué uniquement les valeurs de RSD, le temps de mélange correspondant au temps nécessaire pour que les valeurs de RSD atteignent une valeur asymptotique.

3.6 Répétabilité des expériences

Les paramètres de référence lors des expériences de mélange étaient un volume de remplissage de 70%, un profil de remplissage gauche-droite et une vitesse de rotation de 26 rpm. L'expérience effectuée avec ces paramètres a été reprise afin de garantir que la démarche employée mène à des résultats répétables. Les résultats obtenus pour chaque expérience sont présentés à la figure 3.11.

Comme l'indique la figure 3.11, la méthodologie employée dans le cadre de ce projet permet d'obtenir des résultats répétables.

3.7 Expériences de compaction des excipients lubrifiés

Les expériences de mélange effectuées permettent de déterminer l'influence des différents paramètres d'opération sur la qualité du mélange du MgSt après une durée fixe et donc d'obtenir un mélange plus efficace du MgSt. Lorsque la qualité du mélange a été vérifiée, il devient possible d'optimiser les propriétés physiques des comprimés

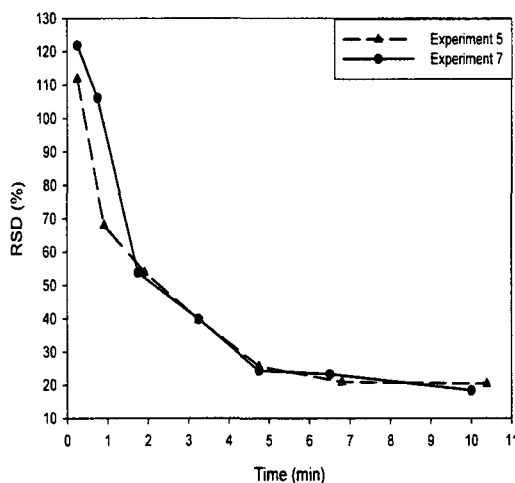


Figure 3.11 – Comparaison des courbes de mélange obtenues pour deux exécutions d’une même expérience (Volume de 70%, vitesse de 26 rpm et profil gauche-droite)

produits à partir d’excipients lubrifiés uniquement sur la base de la proportion de MgSt.

Tel que mentionné au chapitre précédent, l’optimalité de la proportion de MgSt ajoutée aux excipients se reflète dans les propriétés des comprimés pouvant être formées à partir des excipients lubrifiés. Plus spécifiquement, la proportion optimale de MgSt correspond à la proportion minimale permettant à la fois une compaction robuste et la production de comprimés dont les propriétés physiques sont identiques à celles de comprimés produits à partir d’excipients non-lubrifiés.

Trois mélanges comprenant des parts égales de lactose SD et de MCC et lubrifiés respectivement avec 0.25, 0.5 et 0.75% de MgSt ont ainsi été produits afin d’être comprimés. Tel que précédemment mentionné, l’utilisation de lactose SD découle du très mauvais comportement en compaction du lactose monohydrate ordinaire, qui forme assez rapidement un film très dur sur la surface des poinçons en l’absence de MgSt (Bossert et Stamm, 1980). Le lactose SD exhibe aussi ce phénomène, bien que le film en question se forme plus lentement.

3.7.1 Compaction et échantillonnage des comprimés

Les comprimés produits ont une masse d'environ 100 mg et un diamètre de 6.35 mm, typique de celle des comprimés produits industriellement. Leur forme et la presse utilisée pour les produire (Riva Piccola, Argentine, munie de poinçons en acier S7) est décrite à la figure 3.12. En plus de la masse, il est possible d'ajuster la force de compression sur la presse ; ces deux réglages ont été précisément reproduits pour toutes les compactions.

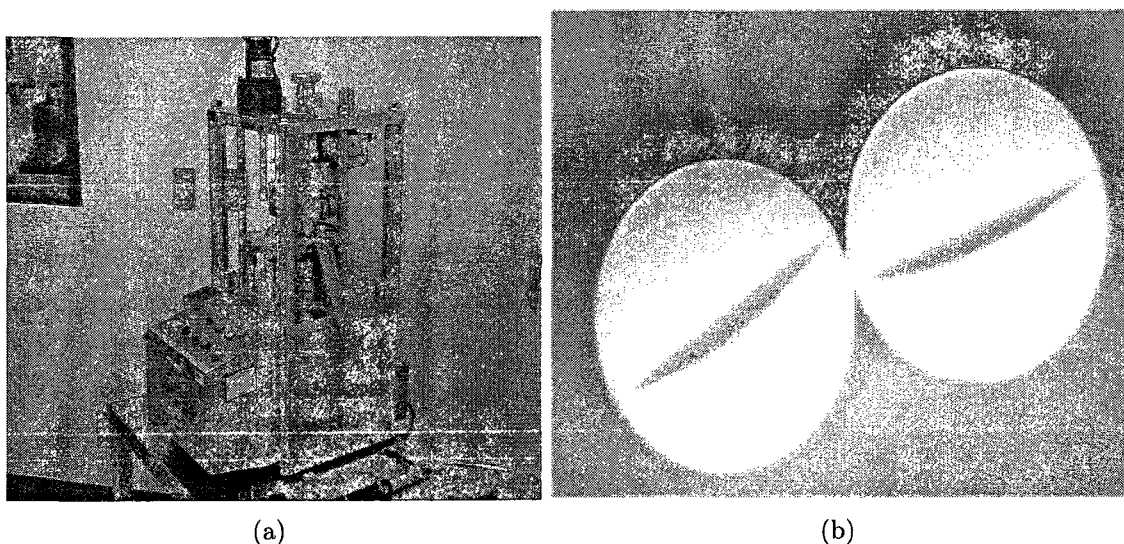


Figure 3.12 – a) Presse à comprimé utilisée, b) Forme des comprimés produits

La compaction d'un mélange durait environ 84 min, ce qui correspond à une production totale d'environ 14 000 comprimés. Conformément à la procédure d'opération normalisée utilisée par ratiopharm, 12 échantillons de 10 comprimés ont été recueillis à intervalles réguliers d'environ 7 minutes afin de mesurer la masse moyenne, la dureté et l'épaisseur des comprimés. Par ailleurs, 3 échantillons de 75 comprimés ont été recueillis après 14, 42 et 77 minutes respectivement afin de mesurer la masse individuelle, la friabilité et le temps de désintégration des comprimés.

Tableau 3.5 – Instruments et normes de mesure associés aux paramètres physiques des comprimés

Paramètre	Norme de référence	Instrument
Masse (moyenne)	norme maison	Balance (Denver Instruments)
Masse (individuelle)	Ph.Eur. 2.9.5	Balance (Denver Instruments)
Épaisseur	N/A	Micromètre (Mitutoyo Canada)
Friabilité	USP <1216>	Friability Tester
Dureté	USP <1217>	Hardness Tester
Temps de désintégration	USP <701>	DT-3 Disintegration Tester

3.7.2 Paramètres physiques mesurés

Un certain nombre des paramètres physiques mentionnés précédemment doivent être mesurés conformément à certains standards réglementaires. Ces standards, ainsi que les appareils utilisés pour les atteindre, sont décrits au tableau 4.17.

Les quatre derniers équipements figurant au tableau 4.17 sont représentés à la figure 3.13.

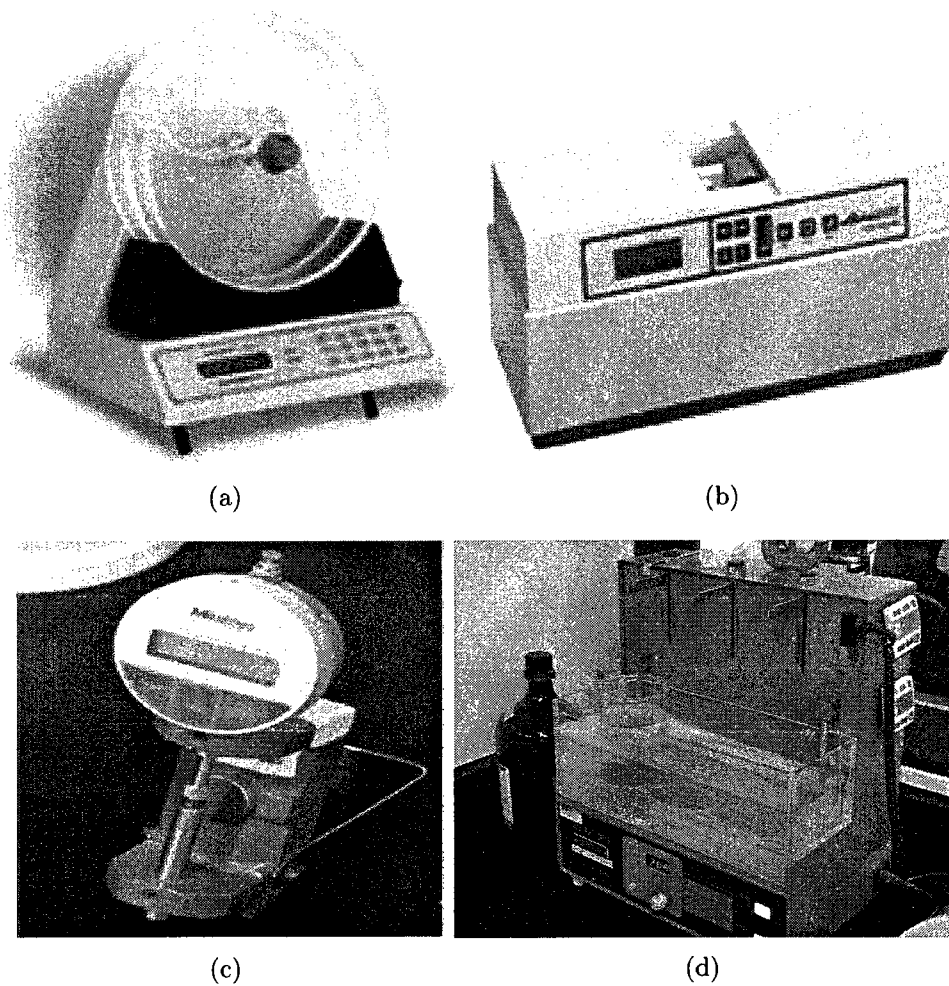


Figure 3.13 – Appareils de mesure des propriétés physiques des comprimés : a) Friabilité (Electrolab, India) (Electrolab, 2008), b) Dureté (Dr.Schleuniger, USA) (Electrolab, 2008), c) Épaisseur (Mitotoyo, Canada), d) Désintégration (Sotax AG, Suisse).

Chapitre 4

ÉTUDE DU MÉLANGE DU STÉARATE DE MAGNÉSIUM DANS UN MÉLANGEUR EN V PAR DÉTECTION DE RAYONS GAMMA

4.1 Présentation de l'article

Le stéarate de magnésium est un excipient couramment utilisé comme lubrifiant par l'industrie pharmaceutique depuis près d'une cinquantaine d'années. Il doit évidemment être utilisé en quantité suffisante au sein d'une formulation pour assurer la production de comprimés d'une qualité acceptable. Toutefois, puisque les particules de MgSt ont une très petite taille, elles sont très cohésives et peuvent donc former des agglomérats ou entraîner la sur-lubrification des autres composants de la formulation. La sur-lubrification des particules ralentit la dissolution de l'IPA et peut réduire significativement la dureté des comprimés. Tous ces facteurs font en sorte qu'il est primordial d'assurer un mélange adéquat du MgSt au reste de la formulation, ce qui permet par la suite d'optimiser la quantité utilisée.

Le MgSt est mélangé au reste de la formulation lors de l'étape précédant la compression, généralement au moyen d'un mélangeur en V (V-blender). Il est intéressant de constater que, aussi courante soit l'utilisation du MgSt et aussi connues soient

les difficultés liées à son utilisation, très peu d'auteurs se sont penchés sur la dynamique de mélange du MgSt dans un mélangeur en V. Cet article cherche à identifier les paramètres ayant un effet significatif sur le mélange du MgSt à des excipients couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique afin d'aider à déterminer la proportion idéale de MgSt à ajoutée à une formulation.

La première section consiste en une revue de la littérature existante sur le mélange du MgSt. Il ressort de cette section qu'un nombre restreint de travaux sur ce sujet existent et que les méthodes utilisées pour quantifier le MgSt souffrent toutes de sérieuses lacunes, ce qui ouvre la porte à une méthode à la fois spécifique et efficace décrite pour la première fois ici.

La deuxième section s'apparente à l'approche méthodologique précédemment décrite et consiste en une description de la méthode utilisée et de sa validation. Par la suite, elle décrit comment cette méthode permet l'étude du mélange du MgSt dans un mélangeur en V.

4.2 An investigation of magnesium stearate mixing in a V-blender through gamma-ray detection

M.Perrault, F.Bertrand* and J.Chaouki*

Chemical Engineering Department, École Polytechnique de Montréal, P.O. Box
6079, Stn. Centre-Ville, Montreal, Qc, Canada, H3C 3A7

Keywords : magnesium stearate, V-blender, cohesive powder, powder mixing, core sampling, radioactivity measurement.

Submitted to : *International Journal of Pharmaceutics*

*Corresponding authors :

francois.bertrand@polymtl.ca (F. Bertrand),

jamal.chaouki@polymtl.ca (J. Chaouki)

4.2.1 Abstract

Magnesium stearate (MgSt) is a widely used powder lubricant in the pharmaceutical industry whose mixing dynamics remain poorly understood. In this work, MgSt was used as a radioactive tracer to investigate its mixing behaviour in a V-blender. MgSt was mixed with a microcrystalline cellulose and spray-dried lactose pre-blend and a number of samples were then extracted from the powder bed with a core sampler. The amount of lubricant measured in each sample allowed the investigation of the effect of the blender fill volume and rotational speed, the pre-blend composition and the lubricant loading profile on mixing performance. Results indicate that of these 4 parameters, the rotational speed and the pre-blend composition had the most significant effect on mixing behaviour. Contrary to our expectations, the MgSt loading profile had little effect on mixing performance. Both results indicate the overriding importance of the shear force applied on the powder bed on mixing performance. In a final experiment, the mixing performance of MgSt was compared to that of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) at identical fill volumes and rotational speeds. Results have shown that in spite of its larger particle size, SLS is actually more difficult to mix to the other excipients than MgSt.

4.2.2 Introduction

Lubricants such as Magnesium Stearate (MgSt) play a crucial role in tablet formulation, namely to prevent the adhesion of the final powder blend to the punches and dies during compression, which would result in damaged tablets and punch fouling. It is generally acknowledged that MgSt acts as a lubricant by forming a semi-continuous film on larger excipient particles due to its very small particle size (Roblot-Treupel and Puisieux, 1986). MgSt is the preferred lubricant in the pharmaceutical industry because of its low cost and high lubrication potential, melting point and chemical stability. However, because of its highly apolar molecular structure, it is insoluble in water and can thus delay the dissolution of the API in the GI tract (Levy and Guntow, 1963), (Lerk et al., 1982), (Chowhan and Chi, 1986). Furthermore, the physical

bonds between MgSt-lubricated particles are weaker than those between unlubricated ones; over-lubrication of the powder blend can thus lead to tablets with unacceptably low hardness (Bolhuis et al., 1975), (Shah and Mlodozieniec, 1977), (Bossert and Stamm, 1980), (Roblot et al., 1983b).

MgSt mixing has been studied in the Bohle bin-blender (Duong et al., 2003), (Arratia et al., 2006) and very recently in the ribbon blender (Muzzio, 2008). To the best of our knowledge, no study of the mixing performance of the V-blender in the case of MgSt has been reported, apart from one study on the impact of V-blender size on tablet crushing strength at constant fill level (Van der Watt and de Villers, 1997).

Because of the drawbacks inherent to the use of MgSt, the link between the amount of MgSt added to a formulation, the mixing parameters and the final tablet properties, such as those mentioned above, have been extensively studied over the past three decades (Shah and Mlodozieniec, 1977), (Ragnarsson et al., 1978), (Roblot et al., 1983a). However, in nearly every study, the MgSt was assumed to be homogeneously mixed, which is a dubious assumption given the low amount of MgSt usually added to a formulation and its cohesiveness. If the impact of MgSt on a formulation is easy to determine by examining the tablet physical properties, the detection of MgSt in a powder blend, let alone the measurement of its concentration, is far from simple. The latter is mainly due to the amphiphilic nature of the MgSt molecule, which makes it insoluble in most solvents and impossible to quantify by methods such as HPLC or vacuum filtration.

Since the chemical properties of MgSt make it difficult to measure its amount in a powder blend, most techniques used to detect it are based on the physical properties of the Mg atom. MgSt can be observed under an SEM (Bolhuis et al., 1975), (De Boer et al., 1978), (Chowhan and Chi, 1986), and the amount present in the observed samples can be quantified if the SEM is linked to an energy-dispersive X-ray (EDX) analyzer (Pintye-Hódi et al., 1981), (Hafeez Hussain et al., 1988). It can also be tracked and quantified using NIR spectroscopy, whether in an on-line (El-Hagrasy

et al., 2006), (Sekulic et al., 1996) or off-line mode (Duong et al., 2003), (Arratia et al., 2006). EDX analysis and NIR spectroscopy can both measure very low amounts of MgSt in a sample. However, the former is a very laborious method that does not easily lend itself to the analysis of the many samples required to obtain an accurate picture of the degree of mixing, even though it can quantify every chemical element present in the observed sample. There is currently a growing interest in on-line NIR spectroscopy as a Process Analytical Technology (PAT), the use of which is encouraged by the FDA (Hinz, 2006). However, this method suffers from severe technical limitations (Timmermans, 2001). These include its very low depth of perception within the blender or the sample, and its reliance on assumed homogeneous blends to determine the end-point of mixing (Ciurczak, 1991).

For these reasons, we believe that there is a need for a more robust, efficient and specific method to quantify MgSt in a powder blend. This method should combine the specificity of EDX analysis and the relatively high-throughput capability of off-line NIR spectroscopy. Furthermore, this method should not rely on a reference sample to assess the homogeneity of the studied sample. These three advantages are found in certain characterization methods based on radioactivity, such as Positron Emitting Particle Tracking (PEPT) (Parker et al., 1997) and Radioactive Particle Tracking (RPT) (Moslemian et al., 1992), (Doucet et al., 2008b). These two methods can determine in real-time the position of a radioactive particle in a blender according to the gamma-ray flux which it emits. This flux is measured by two cameras on either side of the blender in the case of PEPT (Kuo et al., 2005), and by a number of strategically-placed scintillation detectors in the case of RPT. The use of RPT has allowed the measurement of the chaotic parameters of mixing in a V-blender (Doucet et al., 2008a) and has led to the definition of a new mixing index (Doucet et al., 2008c). In spite of the fact that the Mg atom can form a relatively stable radioisotope ($^{24}_{11}\text{Na}$), MgSt particles are too small to be tracked by RPT. Note however that RPT is currently being adapted to track many radioactive particles in a blender, in which case it is referred to as BRPT (Doucet et al., 2008d).

The objective of this paper is to study the mixing of MgSt to microcrystalline cellulose (MCC) and lactose, two excipients commonly used in the pharmaceutical industry as diluents in the production of tablets, in a V-blender through the use of a method based on the detection of a gamma-ray flux. The methodology used in this work will first be described, followed by the presentation of preliminary experiments performed to validate it. Afterwards, the influence on MgSt mixing performance of the blender fill volume, the excipient loading profile, the composition of the pre-blend and the rotational speed will be investigated. Finally, a mixing experiment was performed in which Sodium Lauryl Sulfate (SLS), a lubricant made of larger and less cohesive particles, was substituted to MgSt. The results obtained will be discussed to shed light on the influence of the lubricant physical properties on mixing performance.

4.2.3 Materials and Methods

The methodology used for this research project can be divided into three steps, beginning with the activation of inert MgSt in a SLOWPOKE nuclear reactor. Afterwards, the radioactive MgSt is mixed with the inert excipients and a number of samples are collected from the powder bed using a core sampler. Finally, the gamma-ray flux of each sample is measured and correlated to the mass of MgSt present in these samples.

4.2.3.1 Materials

3 g of radioactive, vegetable-grade MgSt monohydrate (Peter-Greven Fett-Chemie GmbH) was mixed with blends of MCC PH101 (JRS Vivapur) and Spray-dried (SD) lactose (Meggler GmbH, Germany). The flowability of an excipient, which increases as the cohesive forces between particles decrease, reflects itself in the ratio of the tapped density to the bulk density or Hausner ratio. The difference between the bulk density and the tapped density of an excipient is related to its particle size distribution (PSD) in the sense that an excipient presenting itself as smaller particles can be compacted into a smaller volume. As such, the gap between its tapped density

and bulk density is higher, which translates into a higher Hausner ratio and a lower flowability. The Hausner ratio for of MCC and lactose are given in Table 4.1 and the PSD of each excipient and lubricant are presented in Figure 5.1 and Table 5.1. As Figure 5.1 indicates, the MCC PH101 particles are much smaller than lactose SD particles, which explains the higher Hausner ratio and poorer flow properties of the former excipient. The fact that the PSD of both excipients are rather wide is due to the fact that neither of them were sieved prior to the mixing experiments.

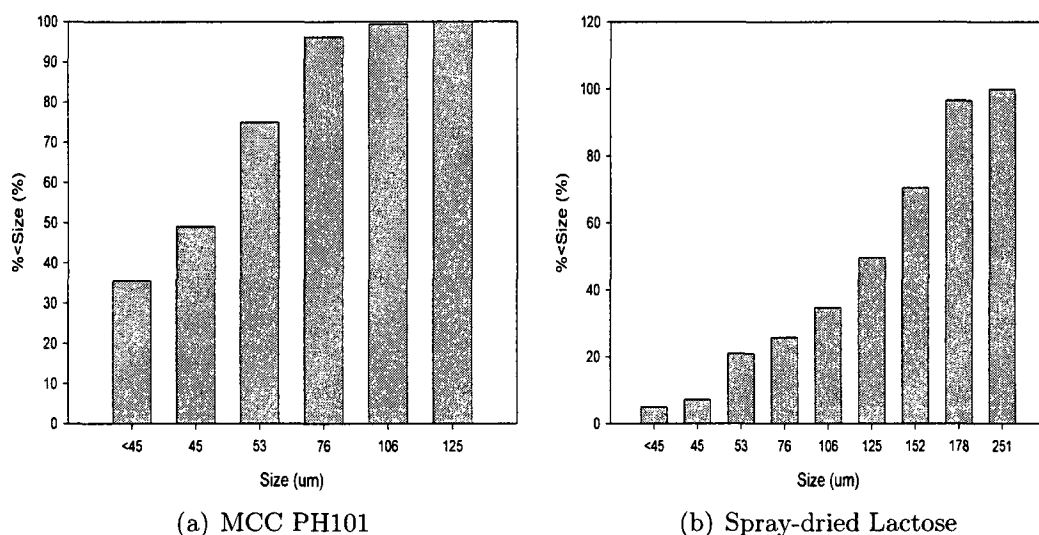


Figure 4.1 – Cumulative particle size distributions of the MCC and lactose grades used in the blends.

Table 4.1 – Hausner ratio of MCC PH101 and lactose SD

Excipient	Hausner ratio	Flowability
MCC PH101	1.47	Very Poor
Lactose SD	1.24	Average

Table 4.2 – Cumulative particle size distributions of the lubricants used

Lubricant	d_{10} (μm)	d_{50} (μm)	d_{90} (μm)
MgSt	3	8	24
SLS	56	258	512

4.2.3.2 MgSt activation

The MgSt particles to be mixed were put in the SLOWPOKE nuclear reactor of École Polytechnique de Montréal for four hours. During that time, it underwent a neutron bombardment that converted some of the ground-state $^{24}_{12}\text{Mg}$ atoms into radioactive $^{24}_{11}\text{Na}$:



This reaction is not the only one taking place in the nuclear reactor, nor is it the main reaction. Other reactions include the absorption of neutrons by the Mg atom, leading to the formation of heavier Mg radio-isotopes, as well as the formation of other radio-isotopes due to the presence of chemical substances used during the synthesis of MgSt. However, $^{24}_{11}\text{Na}$ is by far the most stable radio-isotope produced, with a half-life of 14.5 hours. To allow the more unstable radio-isotopes to return to a ground state, the radioactive MgSt was kept at rest for approximately 18 hours before being used in the mixing experiments. At the beginning of these mixing experiments, the MgSt showed an activity of approximately 730 kBq.

The gamma-ray flux emitted by $^{24}_{11}\text{Na}$ was measured by (NaI)Tl scintillation detectors (EG&G Ortec Inc., USA) linked to a data acquisition system. Since the intensity of such a flux is proportional to the mass of radio-isotopes, the calibration curve shown in Figure 4.2 was generated and used to determine the mass of MgSt in the samples collected during the mixing experiments.

Figures 4.3(a) and 4.3(b) are SEM images of MgSt taken before and after the neutron bombardment in order to confirm that it does not affect the morphology of the particles. These figures show that even after being submitted to a neutron bombardment, MgSt still presents itself as flaky particles with clearly defined edges ; the neutron bombardment does not significantly affect the morphology of the lubricant particles.

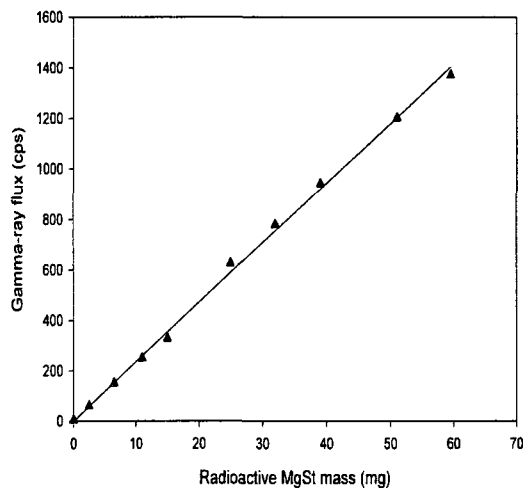


Figure 4.2 – $^{24}_{11}\text{Na}$ calibration curve showing the linear relationship between the gamma-ray flux and the mass of radioactive MgSt.

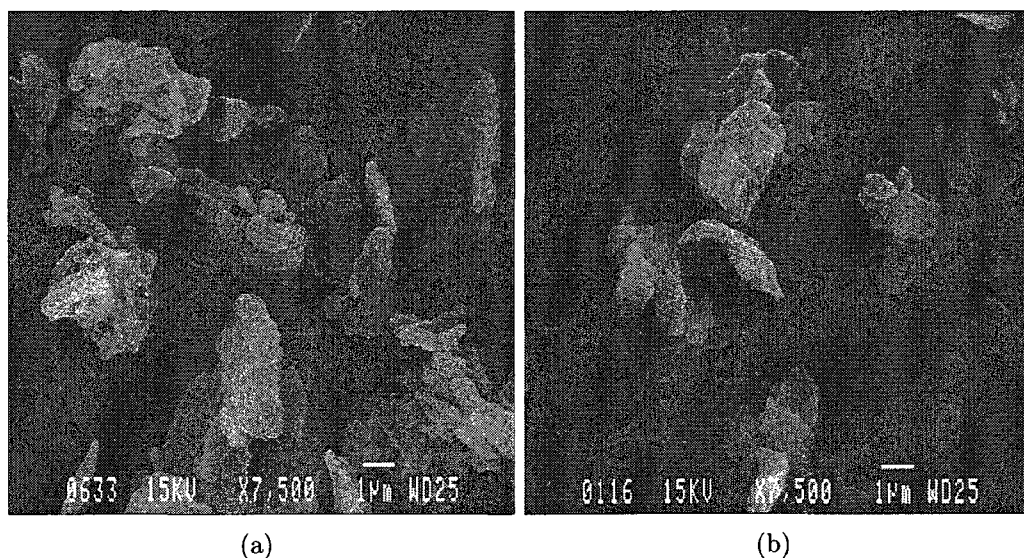


Figure 4.3 – SEM images of MgSt particles : (a) before neutron bombardment in the SLOWPOKE reactor, (b) after being recovered from the reactor.

4.2.3.3 Mixing experiments

All mixing experiments were performed in the 8-qt acrylic V-blender shown in Figure 4.4. The inside of the blender was covered with tin foil and grounded to prevent cohesive particles from adhering to the blender walls due to electrostatic forces.

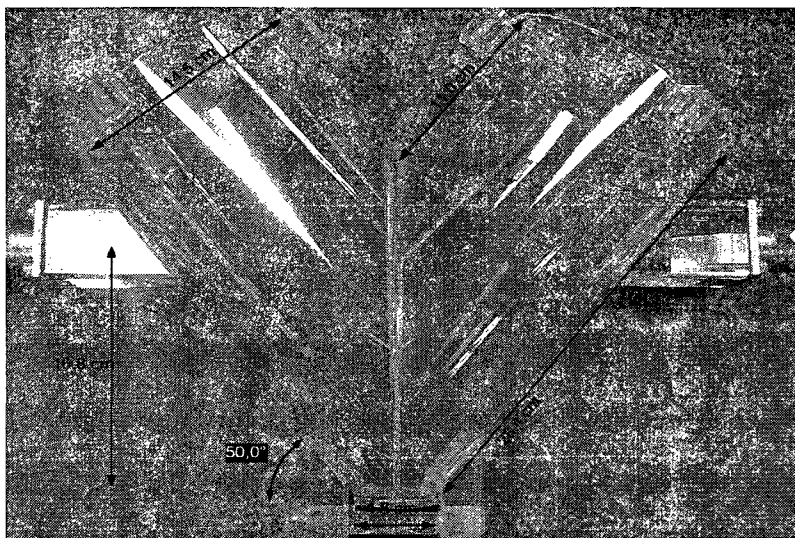


Figure 4.4 – V-blender and its dimensions.

Previous research on the mixing of non-cohesive powders in tumbling blenders has revealed that the most important parameters affecting mixing performance are the fill volume, the loading profile and the rotational speed. Raising the fill volume of a tumbling blender above 70-80% will result in a significant degradation of mixing performance (Sudah et al., 2002), (Alexander et al., 2004b), (Lemieux et al., 2007), as will loading the excipients along the axis of rotation since axial mixing is generally much slower than radial mixing in such blenders (Brone et al., 1997). Cohesive mixing involves not only distributing one or more substances within the powder bed homogeneously, but also preventing the formation of agglomerates by applying sufficient shear force (Alexander et al., 2004c). This is thought to be the rate-limiting mechanism in cohesive powder mixing (Alexander et al., 2004a). Therefore, the blender rotational speed plays a much broader role in the mixing of cohesive powders than it does in the mixing of non-cohesive ones. It has also been observed that the composition of the powder bed can have a determining influence on mixing performance (Alexander et al., 2004c).

Based on these considerations, it was decided for our work on MgSt to study not only general blending parameters such as fill volume, rotational speed and lubricant loading profile, but also the composition of the powder bed. The values of each

parameter studied in this work are summarized in Table 4.3. As previously mentioned, the amount of MgSt added to the V-blender in every mixing experiment was approximately 3 g.

Table 4.3 – Parameters studied in the mixing experiments

Parameter	Value
Fill volume	30, 50, 70%
Rotational speed	26, 41 RPM
Loading profile	Top-bottom, left-right
Pre-blend MCC concentration	50, 100 wt%

Two types of pre-blends were considered, one composed entirely of MCC and another composed of equal parts by weight of MCC and lactose, in order to determine whether or not the cohesiveness of the excipients being lubricated had an impact on MgSt mixing performance. The blend consisting of equal amounts of MCC and lactose SD is less cohesive because the lactose particles are bigger than those of MCC. This translates into a smaller difference between the bulk density and the tapped density, and therefore a lower Hausner ratio, of lactose SD. The sampling approach used will be described in the following section. The MCC-lactose pre-blends were prepared by mixing these excipients in the V-blender for 5 minutes at 26 RPM prior to the addition of MgSt. To determine the adequacy of the pre-blend mixing time, 20 samples were extracted from the powder bed, dissolved in warm de-ionized water and vacuum-filtered. Since lactose is soluble in water while MCC is not, one phase of the pre-blend can be completely recovered and the other completely removed, which allows a precise assesment of the sample composition. The relative standard deviation (RSD) of the recovered fraction of MCC reflects the homogeneity of the pre-blend : the pre-blend was judged homogeneous if the RSD value was inferior to 1%.

The fill volumes used correspond to MCC amounts varying between 704 and 1680 g. A fill volume 70% was used in most experiments because it reflects typical industrial settings. Because of the higher density of lactose, a pre-blend composed of equal parts of MCC and lactose weighs approximately 2216 g for a fill volume of 70%. Since the amount of MgSt added was set at 3 g, this translates into an MgSt

target concentration varying between approximately 0.17 and 0.41% for the pure MCC pre-blends and approximately 0.13% for the MCC-lactose pre-blends. The amount of MgSt added was limited by the capacity of the SLOWPOKE reactor.

In a "top-bottom" (T-B) loading profile, the lubricant was loaded first into the blender, beneath the pre-blended excipients, whereas in a "left-right" (L-R) profile, it was placed on top of them in one of the branches, as shown in Figures 4.5(a) and 4.5(b). In all experiments, the MgSt was first sieved through a 70-mesh (210 μm) screen prior to mixing. This was performed in order to enhance the mixing performance of MgSt : the sieving of MgSt will be described further in section 4.2.4.7.

The rotational speeds that were chosen are typical of those used in production-scale excipient mixing equipment.

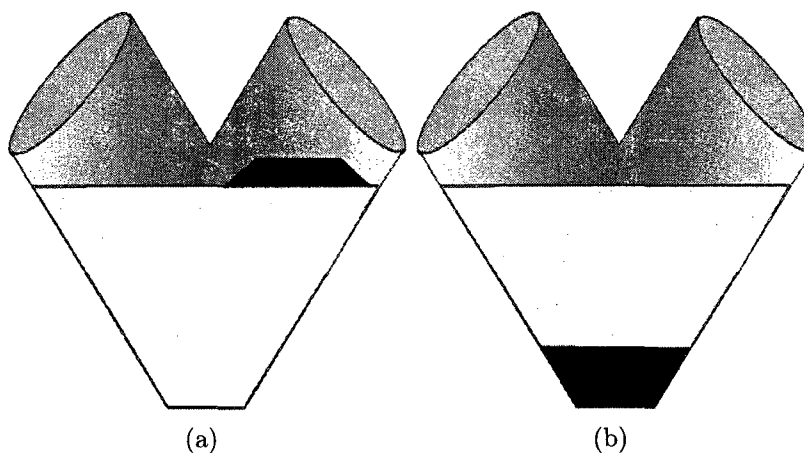


Figure 4.5 – Description of the two MgSt loading profiles in the V-blender (MgSt shown in black) : a) Left-right, b) Top-bottom.

Table 4.4 gives the characteristics of the mixing experiments performed. Note that experiments 7 and 8 are repetitions of experiments 6 and 5 respectively, and were performed to assess the reproducibility of the experiments. In experiment 10, Sodium Lauryl Sulfate (SLS) was substituted to MgSt as the the lubricant. Experiment 11 was performed to determine whether the amount of MgSt added to the blender could influence the results.

Table 4.4 – Characteristics of the mixing experiments

Experiment	Fill Volume (%)	Rotational speed (RPM)	Loading profile	Pre-blend concentration (% wt MCC)
1	30	26	T-B	100
2	30	26	T-B	50
3	30	26	L-R	100
4	50	26	L-R	100
5	70	26	L-R	100
6	70	26	T-B	100
7*	70	26	T-B	100
8*	70	26	L-R	100
9	70	26	L-R	50
10*	70	26	L-R	100
11*	70	26	L-R	100
12	70	41	L-R	100

*Experiments with an additional objective besides the study of a blending parameter

4.2.3.4 Sampling scheme

Because it is a non-intrusive method with unlimited perception depth, BRPT would have been an ideal method to study MgSt mixing, but it is not yet suited to the complex geometry of the V-blender. Because of this limitation, it was decided to rely on thief probe sampling instead. The occurrence of sampling bias when a thief probe is used to extract samples from a powder bed is well documented in the literature (Berman et al., 1996), (Muzzio et al., 1997). The so-called core sampler was used in this work because this design has proven to minimize the disturbance of the powder bed as well as the sampling bias (Muzzio et al., 1997).

The extraction of the samples was performed with the core sampler shown in Figure 4.6, which has an outside diameter of 12.7 mm and an inner diameter of 9.5 mm. Different sampling depths were used for the different sampling locations, as shown in Figure 4.7, in order to avoid the transfer of material from one branch of the blender to the other during the extraction operation.

For each mixing experiment, samples were extracted from each branch of the V-blender at 7 regular intervals. The number of samples collected from each arm of the

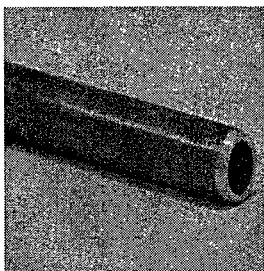


Figure 4.6 – Core sampler used in the mixing experiments.

V-blender during each sampling varied from 6 for a fill volume of 30% to 10 for a fill volume of 70 %. As such, the total number of samples extracted during an experiment varied between 84 ($7 \times 2 \times 6$) and 140 ($7 \times 2 \times 10$). The sampling locations used in each experiment were selected so as to maintain symmetry along the plane shown in Figure 4.7. For example, at the lowest sampling depths, locations 1, 3 and 5 were used during experiment 4, when 9 samples per arm were collected during each sampling. Since 10 samples per arm were collected for a 70% fill volume, location 3 was replaced in later experiments by locations 2 and 4.

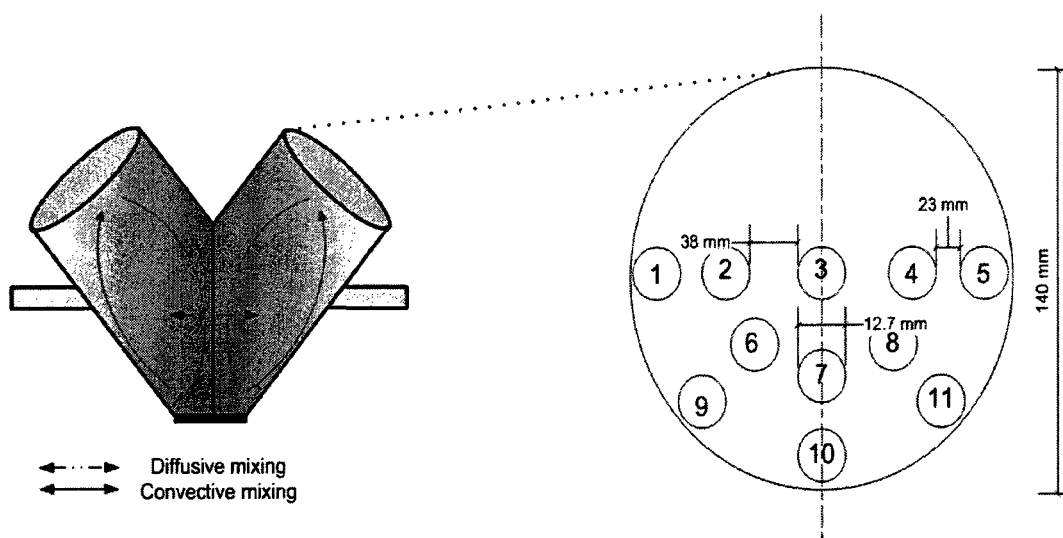


Figure 4.7 – Sampling positions in the V-blender. In every case the core sampler was inserted as far as the junction between the arms of the V-blender.

Each sample was transferred directly from the core sampler to a 20-mL vial (Fisher Scientific) for the gamma-ray flux measurements. The vial was then placed directly on

the scintillation detector and the flux was measured over 1 minute with a 0.01 second acquisition period. The calibration curve shown in Figure 4.2 was used to convert the radioactivity measured by the scintillation detector to the amount of MgSt in the sample, which was converted to a concentration by dividing it by the sample mass. The relative standard deviation (RSD) of every sample collected at one point in time was then calculated to describe the state of the blend at that time.

When non-cohesive particles are mixed, the end-point of mixing is defined as the time needed for the RSD to reach an asymptotic value, RSD_r , which corresponds to the RSD of a perfectly random blend, as shown in Figure 4.8 (Muzzio et al., 2004). In contrast, the mixing of cohesive particles leads to the formation of a more or less ordered random mixture (ORM), as shown in Figure 4.9, since a perfectly ordered random mixture can never be obtained in this case due to interactions between the particles. In a manner similar to RSD_r , a RSD_{orm} can be calculated, but this calculation involves the proportion of fines adsorbed on the carrier particles, a parameter which cannot be precisely evaluated (Fan et al., 1990). Furthermore, the number of particles in a sample must be known to calculate either the RSD_r or the RSD_{orm} and, since cohesive particles are very small, this latter parameter cannot be easily obtained. Consequently, the mixing curves presented in this work will only be compared between themselves, without the use of the RSD_r or the RSD_{orm} .

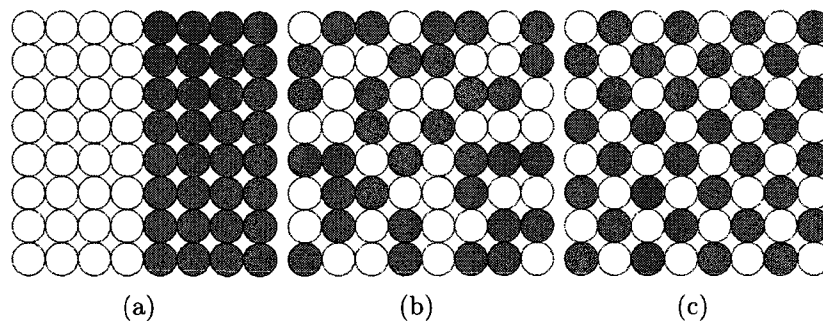


Figure 4.8 – Possible states of a non-cohesive granular blend : a) Perfectly segregated blend, b) Perfectly random blend, c) Ordered blend (adapted from Muzzio et al. (2004)).

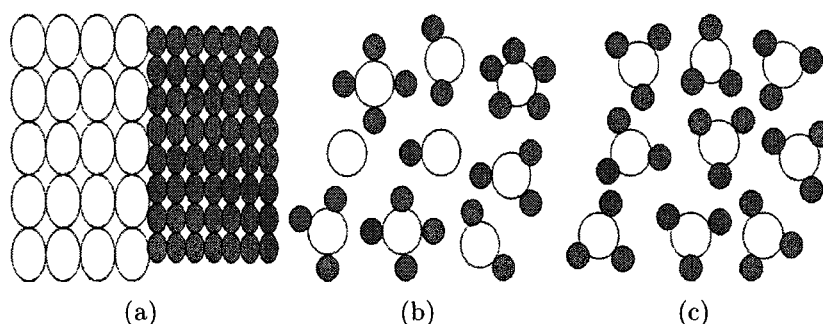


Figure 4.9 – Possible states of a cohesive granular blend : a) Perfectly segregated blend, b) Partially ordered blend, c) Perfectly ordered blend (adapted from Muzzio et al. (2004)).

4.2.4 Results & Discussion

In this section, the reproducibility of the experiments and a validation of the sampling scheme are first discussed. Afterwards, the effect on mixing performance of each parameter listed in Table 4.3, namely the fill volume, blender rotational speed, MgSt loading profile and pre-blend composition is investigated. Finally, results of an experiment involving SLS are presented.

4.2.4.1 Reproducibility of experiments

As previously mentioned, experiment 5 of Table 4.4, which involved a 70% fill volume, 26 RPM rotational speed and a pre-blend comprised exclusively of MCC, was performed a second time as experiment 7 in order to assess the reproducibility of the experiments.

As shown in Figure 4.10, the two mixing curves are very close to each other, which shows that our methodology based on gamma-ray detection is adequate.

4.2.4.2 Sampling probe disturbance of the powder bed

The sampling error associated with a thief probe is usually evaluated by sampling at different depths a powder blend whose composition is known and by comparing, for a given depth, the composition of the samples to those of the powder bed. This method was used by Lemieux et al. (Lemieux et al., 2007) in his comparative study of

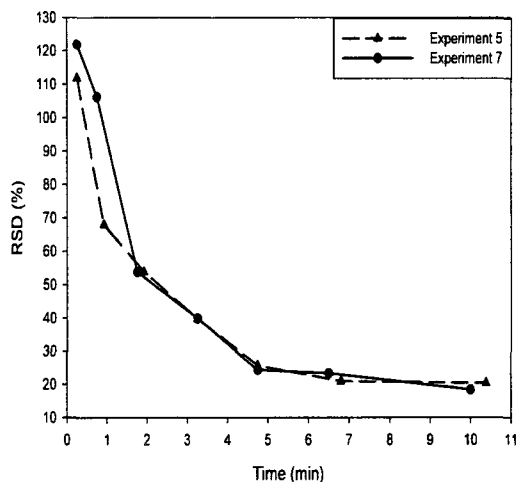


Figure 4.10 – Comparison of the mixing curves corresponding to similar experiments 5 and 7.

V-blenders and Tote bin-blenders using 500 μm spheronized granules. They concluded that a minimum distance of 2 cm between sampling positions was necessary in order to avoid disturbing one by the sampling of the other. Since the same core sampler was used in the current work in the case of cohesive and therefore more mechanically stable excipients, it can be assumed that this sampler probe does not significantly disturb the powder bed.

4.2.4.3 Influence of blender fill volume on mixing performance

The effect of the blender fill volume on MgSt mixing performance was investigated for a rotational speed of 26 RPM, a L-R loading profile and a 100% MCC pre-blend. This effect was investigated during experiments 3, 4 and 5, with respective fill volumes of 30, 50 and 70% as described in Table 4.4. As Figure 4.11 indicates, blending performance as characterized by the asymptotic RSD value decreases as the fill volume increases, which complies with what is generally observed in the case of free-flowing and cohesive powders in tumbling blenders. The deleterious effect of fill volume on mixing performance can be explained here by the decrease in shear stress per unit volume (Arratia et al., 2006). At 30% fill volume, mixing of MgSt stabilizes

after approximately 4.5 minutes, whereas with a fill volume of 50% or higher, mixing requires more than 7 minutes.

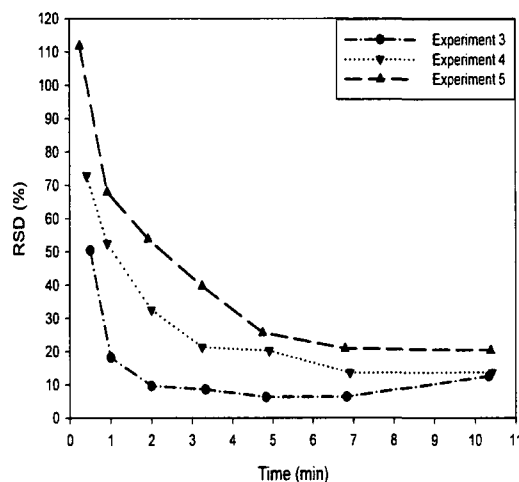


Figure 4.11 – Mixing curves obtained from experiments 3, 4 and 5, corresponding to fill levels of 30%, 50% and 70% respectively (see Table 4.4)

The final point of the mixing curve of experiment 3 is slightly elevated; this is due to the fact that three of the samples taken during the final sampling showed above-average MgSt concentrations. As mentioned in section 4.2.3.3, the fill volume affects the MgSt target overall concentration, since the amount of MgSt added to the blender remains constant. In order to assess the impact of the MgSt concentration on mixing performance, experiment 11 was performed with 7.35 g of MgSt at a fill volume of 70% and a rotational speed of 26 RPM. A higher mass of MgSt at a constant fill volume should translate into an MgSt concentration higher than in experiments 3, 4 and 5. Figure 4.12 compares the mixing curves obtained from experiments 5 and 11. The higher RSD value obtained at the beginning of experiment 11 is due to the very high MgSt concentrations measured in the left arm of the blender during the first sampling. Since the two mixing curves are nearly superimposed for the six other samplings, Figure 4.12 indicates that the MgSt concentration has little impact on mixing performance. Therefore, the impact of the fill volume on MgSt mixing performance is related to the shear stress per unit volume alone.

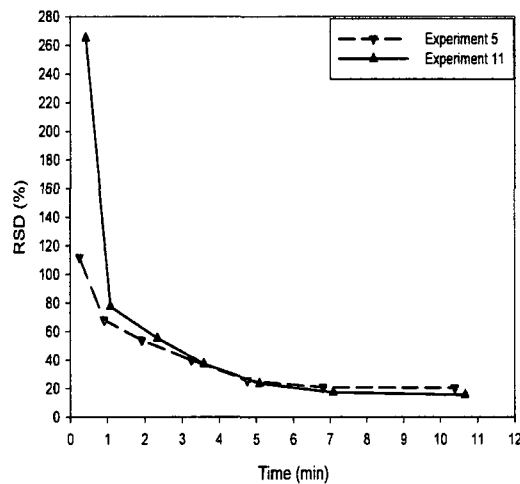


Figure 4.12 – Mixing curves obtained from experiments 5 and 11, corresponding to two different quantities of MgSt (see Table 4.4)

4.2.4.4 Influence of MgSt loading profile on mixing performance

The effect of the loading profile on mixing performance was investigated for a rotational speed of 26 RPM, a fill volume of 70% and a 100% MCC pre-blend. Two loading profiles were considered : L-R in experiment 5 and T-B in experiment 11., as described in Table 4.4. The mixing curves shown in Figure 4.13 indicate that the MgSt loading profile has little impact on the mixing time at similar fill levels. Note that previous results from the literature have shown that the difference between axial (diffusive) and radial (convective) mixing rates in tumbling blenders, which can be as high as an order of magnitude for free-flowing powders, is much less important in the case of cohesive powders (Muzzio et al., 2004). The results obtained here are therefore not entirely unexpected.

The relative lack of influence of the loading profile on mixing performance in the case of cohesive powders may be caused by three factors : relatively slow radial mixing, relatively fast axial mixing, or the overriding importance of shear mixing over the previous two mechanisms. The relative performance of axial and radial mixing can be assessed by examining the evolution of the concentration of MgSt in both branches of the V-blender when MgSt is added in a left-right loading profile, as

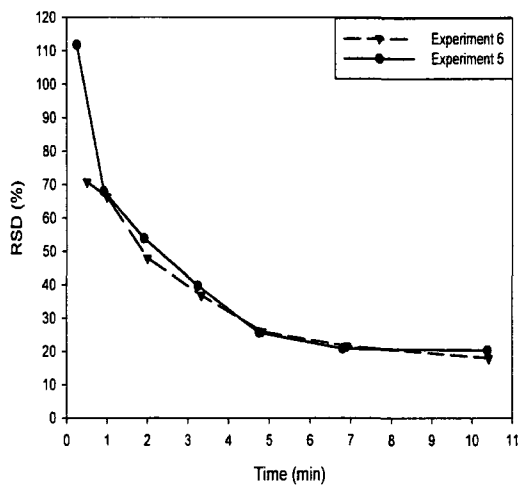


Figure 4.13 – Mixing curves obtained from experiments 5 and 6, corresponding to L-R and T-B loading profiles respectively (see Table 4.4).

shown in Figure 4.14. In this situation, one would expect axial mixing to be the limiting mixing mechanism. In every experiment in which a left-right MgSt loading profile was used, MgSt was introduced in the left arm of the blender.

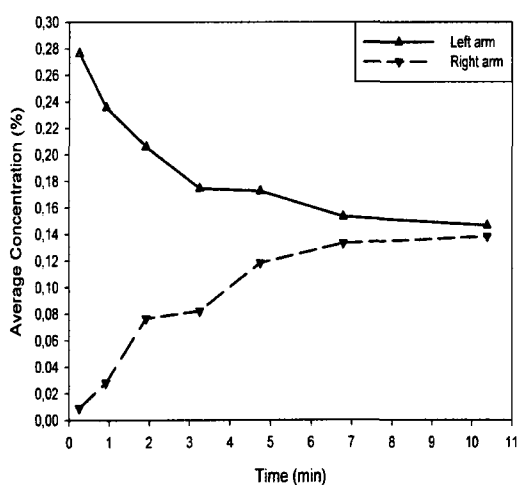


Figure 4.14 – MgSt average concentration in both arms of the V-blender (experiment 5).

Figure 4.14 indicates that convective and dispersive mixing occur simultaneously. If free-flowing excipients were mixed, axial mixing would be the rate-limiting step and

there would be a certain time lapse between the beginning of the experiment and the rise in MgSt concentration in the right arm, during which a certain amount of MgSt would diffuse from the left arm to the junction of both arms. This is not observed here, since the MgSt concentration in the right arm begins to increase immediately, indicating a relatively rapid transfer of MgSt particles from the left arm to the right one. This phenomenon indicates that the axial mixing rate is accelerated in comparison to what is normally observed with free-flowing excipients, to a point where it is comparable to the convective mixing rate. A possible explanation for the relative ease with which lubricated particles cross from the left arm to the right one lies in the fact that lubricated excipient particles become less cohesive and therefore more mobile. This elucidates the steep rise in the MgSt average concentration in the right arm during the first 5 minutes of mixing. The increase in the axial mixing rate indicates that MgSt transfer to the other excipient particles and not the particle mobility is the limiting factor in MgSt mixing performance and this reflects the importance of shear on MgSt mixing. Shear in this case allows the transfer of MgSt from more lubricated particles to less lubricated ones. Over time, more and more particles have a certain amount of MgSt adsorbed on them and their increased mobility facilitates the dissemination of MgSt throughout the powder bed.

In order to confirm that mixing an excipient with MgSt does in fact increase its mobility, the flowability of lubricated and unlubricated MCC PH101 particles was measured (Sotax FT300 Flow Tester, Switzerland) as a complement to this analysis. This instrument performs six tests in which the mass flow of powder is measured under certain conditions and returns an index reflecting the average flowability of the powder. Table 4.5 confirms that mixing MgSt to MCC PH101 increases its flowability and that this increase is mostly felt at low concentrations ($< 0.50\%$).

4.2.4.5 Influence of blender rotational speed on mixing performance

The effect of the blender rotational speed on MgSt mixing performance was investigated for a L-R loading profile and a 100% MCC pre-blend. Two different rotational

Table 4.5 – Evaluation of the flowability of MCC PH101 in relation to the amount of MgSt added. Measurement value increases with flowability

MgSt added (%)	Flowability Measurement
0	0.21
0.5	0.39
1	0.42

speeds were considered : 26 RPM in experiment 5 and 41 RPM in experiment 12, as described in Table 4.4. Figure 4.15 reveals the importance of rotational speed on mixing performance, both in terms of the RSD value at a given time and the asymptotic RSD value. Not only does the RSD value decrease more quickly at 41 RPM, but the final RSD value is also lower than that obtained at 26 RPM, as expected.

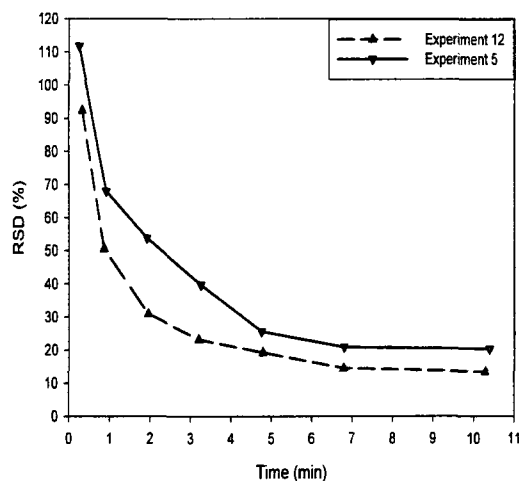


Figure 4.15 – Mixing curves obtained from experiments 5 and 12, corresponding to rotational speeds of 26 and 41 RPM respectively (see Table 4.4).

A comparison of Figures 4.16(a) and 4.16(b) indicates that an increase in rotational speed by approximately 50% from 26 to 41 RPM only accelerates the transfer of lubricated particles to the right arm without affecting the quality of the blend since in both cases the concentration levels off to approximately 0.14%. Because it becomes very difficult to stop the blender in a vertical position at high speeds, no attempt was made to raise the rotational speed beyond 41 RPM.

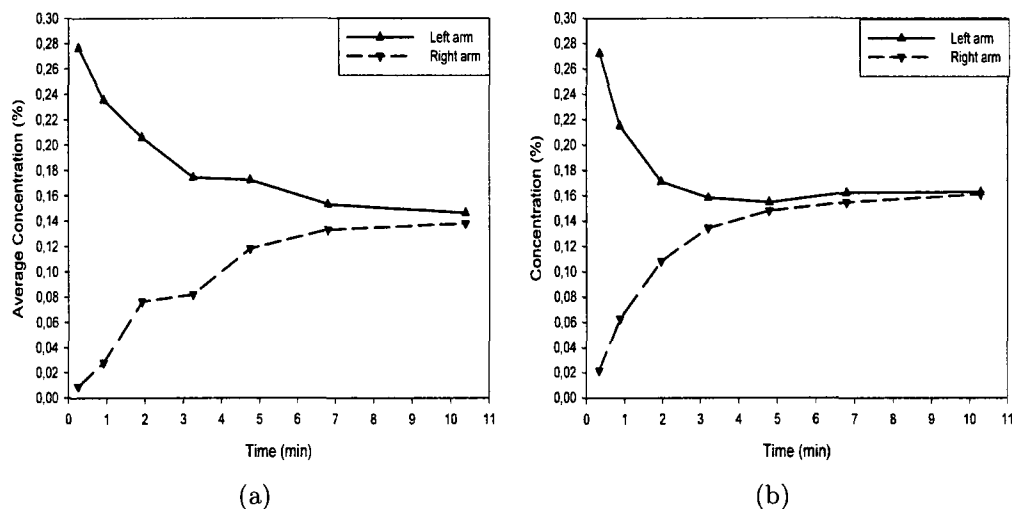


Figure 4.16 – Average concentrations in both arms of the V-blender at 2 rotational speeds : a) 26 RPM (Experiment 5) and b) 41 RPM (Experiment 12).

4.2.4.6 Influence of pre-blend composition on mixing performance

The influence of the pre-blend composition on MgSt mixing performance was investigated for the L-R loading profile and a rotational speed of 26 RPM. Two different pre-blends were considered, one in which the pre-blend consisted exclusively of MCC PH101 (experiment 5) and another which consisted of equal parts of MCC PH101 and lactose SD. Figure 4.17 indicates that the dilution of a cohesive excipient like MCC PH101 with an equal part of a non-cohesive one such as lactose SD slightly improves the mixing performance of MgSt, since the RSD values obtained in experiment 9 decrease more quickly and reach a lower final value than in experiment 5. A comparison between Figure 4.15 and Figure 4.17 indicates that for an identical number of rotations of the blender, the influence of the composition of the pre-blend on mixing performance is comparable to that of the rotational speed.

The evolution of the concentration of MgSt in both arms of the V-blender is shown in Figure 4.18(b). The difference between the concentration towards which the concentration in both arms converges in Figures 4.21(a) and 4.18(b) is due to the higher density of lactose. As previously mentioned, the increased axial mixing rate

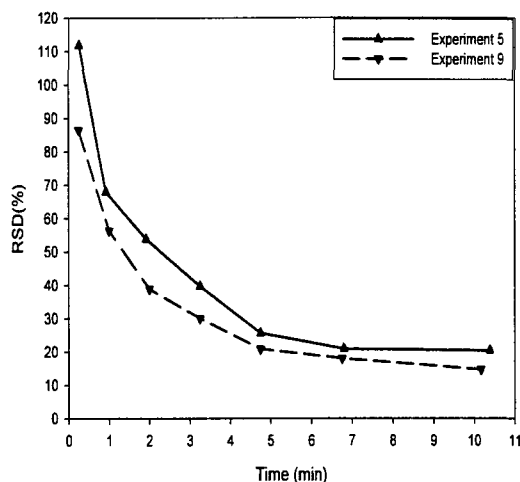


Figure 4.17 – Mixing curves obtained from experiments 5 and 9, corresponding to pre-blends containing 100% MCC PH101 and 50% MCC PH101 / 50% lactose SD (see Table 4.4).

is due to the fact that lubrication increases particle mobility. This also explains why the transfer of lubricated particles from the left arm to the right one is faster in the case of a lactose-MCC pre-blend, as shown in Figure 4.18(b), than when pure MCC is used, since lactose has better flow properties than MCC. However, in both cases, the average concentration in both arms becomes the same after approximately 10 minutes, which suggests that MgSt mixing performance is not significantly affected by a pre-blend with better flow properties.

4.2.4.7 Shear and MgSt agglomeration

The results presented in the previous section concerning the influence on MgSt mixing of 4 operating parameters, especially the loading profile, underline the importance of the shear force applied on the powder bed on mixing performance. This force can be directly controlled through the blender rotational speed, but indirect control is also possible by means of the fill volume. However, this latter parameter is not an efficient way to improve mixing in an industrial context.

As already mentioned, the performance of cohesive mixing depends not only on the homogeneous distribution of particles throughout the powder bed, but also on the

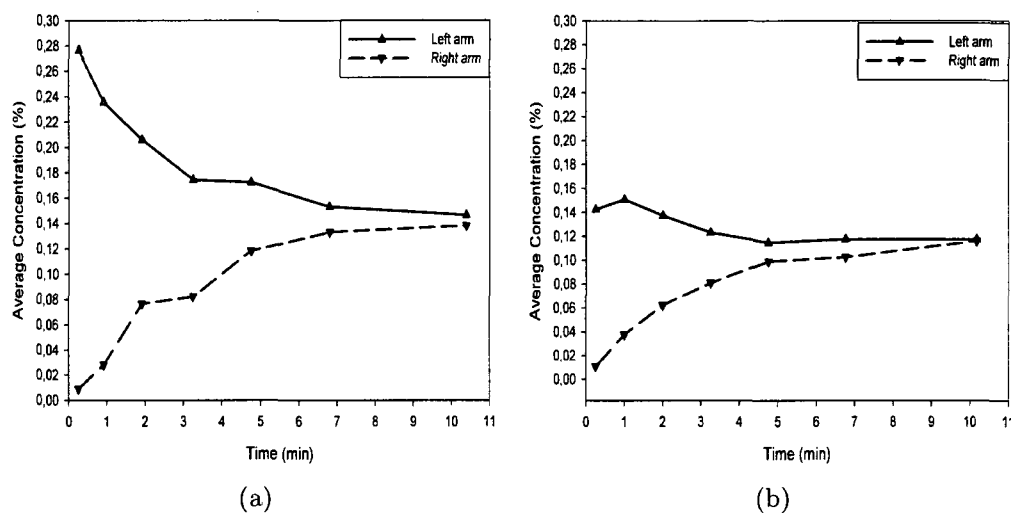


Figure 4.18 – Average concentrations in both arms of the V-blender for two different pre-blends : a) 100% MCC PH101 (Experiment 5), and b) 50% MCC PH101 / 50% lactose SD (Experiment 9).

pulverization of agglomerates of cohesive particles. By their nature, the particles of cohesive excipients such as MgSt will bind themselves together or to other excipient particles, thereby forming agglomerates. In the context of MgSt mixing, the increased mobility of the excipient particles after being lubricated implies that mixing performance is not linked so much to a homogeneous distribution of the lubricant as it is to the control of the size of the agglomerates.

Previous studies have shown that MgSt can form relatively strong agglomerates that will not be broken in a V-blender (El-Hagrasy et al., 2006). Increasing shear within the blender, for instance through the use of an intensifier bar, can reduce the size of these agglomerates but, at higher MgSt concentrations ($\approx 2\%$), there is a risk of over-lubrication of the larger excipient particles (Murthy and Samyn, 1977). These factors imply that a proper lubrication involves a lower amount of lubricant as well as an adequate control of agglomerate size. In this case, sieving of MgSt particles was substituted to the use of an intensifier bar as a means to control agglomerate size.

Figure 4.19 shows the importance of MgSt sieving prior to mixing. Indeed, it can be seen that sieving the MgSt particles through a 70-mesh screen leads to a more than

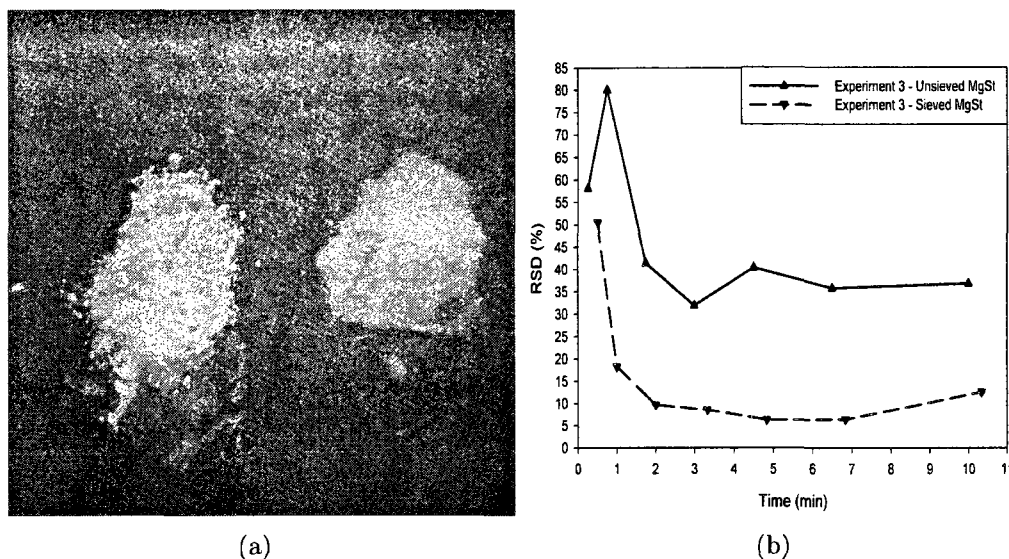


Figure 4.19 – a) MgSt prior to (left) and after sieving through a 70-mesh screen (right) b) Effect of MgSt sieving on RSD curves in experiment 3, corresponding to a fill volume of 30%, a L-R loading profile, a rotational speed of 26 RPM and a 100% MCC pre-blend (see Table 4.4.

four-fold reduction in RSD after 3 minutes. The sieve size was chosen as a compromise in order to obtain MgSt particles as small as possible while limiting the time needed to sieve the MgSt powder.

4.2.4.8 Dynamics of Sodium Lauryl Sulfate mixing

As mentioned in the introduction, the mechanism of lubrication of MgSt is well understood. Its small particle size allows it to form a film on larger excipient particles. The results presented in the previous two sections reflect the importance of shear forces on mixing performance when using film-forming lubricants such as MgSt. Other lubricants, however, may present themselves as particles too big to bind themselves to other excipient particles. This is the case with Sodium Lauryl Sulfate (SLS). As indicated in Table 5.1, one of the main differences between SLS and MgSt is the much larger particle size of the former, which translates into a better flowability. SLS is most commonly used as a surfactant, but can also serve as a lubricant (Lindberg, 1972), (Hölzer and Sjögren, 1981). The difference in particle size between SLS and MgSt

suggests that both substances have different lubrication mechanisms. The particle size distribution of SLS shown in Table 5.1 indicates that less than 10 % of SLS particles are small enough to adsorb themselves onto bigger excipient particles in the same manner as MgSt, which implies that the most plausible lubrication mechanism for the remaining SLS particles would be the deformation of loose particles under shear. This deformation can be elastic or plastic in nature and may even take the form of a fragile fracture.

Since SLS is a hydrophilic molecule, it does not decrease the dissolution rate of the API and can even counter the drawbacks of hydrophobic MgSt when both are present in a formulation (Wang and Chowhan, 1989). To our knowledge, no study exists on the mixing dynamics of SLS when it is used as a lubricant. Because the SLS molecule contains a sodium atom, it can be made radioactive in the same manner as MgSt, and the same methodology used to investigate MgSt mixing can be applied to SLS. These two factors have incited us to briefly look into the mixing dynamics of SLS to pure MCC. Radioactive SLS was produced in the SLOWPOKE reactor according to the following reaction :



Just as in the case of radioactive MgSt, the radioactive SLS was kept at rest for 18 hours in order to allow the more unstable radio-isotopes to return to a ground state.

The mixing dynamics of SLS were investigated for a 100% MCC pre-blend, a 70% fill volume, a L-R loading profile and a rotational speed of 26 RPM, as shown in Table 4.4. Approximately 1.88 g of SLS were added to the left arm of the blender, yielding an overall concentration of approximately 0.11%. As previously mentioned, the overall concentration of MgSt in these conditions was approximately 0.18% : the difference between the two values is due to the lower density of SLS. The mixing curve obtained was compared to that of MgSt obtained under similar conditions in Figure 4.20.

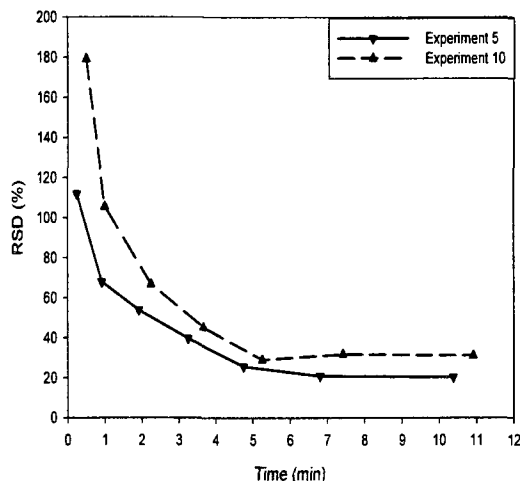


Figure 4.20 – Mixing curves obtained from experiments 5 and 10, corresponding to blends with comparable amounts of MgSt and SLS respectively (see Table 4.4).

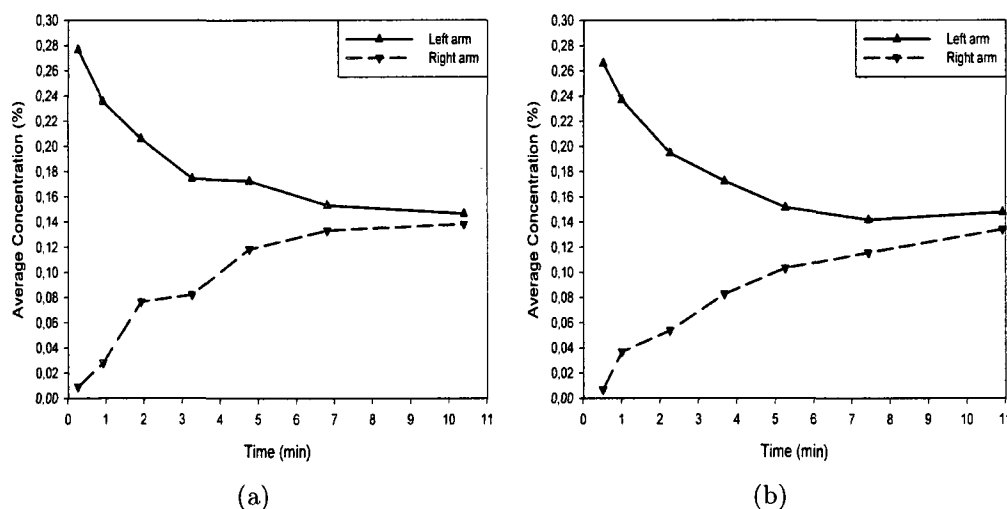


Figure 4.21 – Average concentrations in both arms of the V-blender for two different blends containing : a) MgSt (Experiment 5) and b) SLS (Experiment 10).

Figure 4.20 shows that SLS mixing performance in this case is poorer than that of MgSt, the early RSD values being higher. This may be due to slower axial mixing as a consequence of the larger size of SLS particles. Indeed, because most of them are too big to adsorb on MCC particles and be "carried" by them in the same manner as for MgSt particles, they must diffuse by themselves across the blender, which is a slower

process. Figure 4.21(b) shows that the average SLS concentration in the right arm increases with the decrease of concentration in the left arm, revealing that convective and diffusive mixing occur simultaneously, just as in the case of MgSt.

An examination of all samples taken during the final sampling has indicated that every measured concentration is above the overall concentration and that, in both branches of the V-blender, the concentration decreases as the samples are taken at a higher depth. This implies that SLS particles tend to segregate during mixing. Considering the position of the samples as shown in Figure 4.7, this would mean that the concentration of SLS is higher near the center of the blender arms. Particle segregation at the center of the V-blender and along the axis of each arm has been observed when non-cohesive particles of different sizes are mixed (Moakher et al., 2000), (Alexander et al., 2004b). However, to the best of our knowledge, it has never been observed when a small amount of a non-cohesive excipient, such as SLS, is mixed to a large amount of a cohesive one, like MCC PH101, in a tumbling blender.

The poorer mixing performance of SLS relative to MgSt is significant, since it contradicts the common idea that larger, and therefore less cohesive particles, are easier to mix than cohesive ones. Larger particles are theoretically more mobile; in the present case, however, both types of lubricants reach a similar average concentration in both arms of the V-blender after 10 minutes, as shown in Figures 4.21(a) and 4.18(b). This shows that factors other than size play a role on mixing dynamics, such as the fact that lubricant particles small enough to adsorb onto larger ones can only move from a more lubricated particle to a less lubricated one, which ensures that the blend quickly homogenizes as more and more particles become lubricated. In the case of MgSt, the mixing dynamics are enhanced by its chemical structure, since lubricated particles become more mobile, which facilitates their contact with less lubricated particles. The main effect of this mechanism is the fact that the diffusion of MgSt throughout the blender proceeds at an increased speed. By contrast, even though the size of SLS particles makes them more mobile by themselves, it also hinders their diffusion across the junction of the arms of the blender, which explains the

poorer mixing performance of non-cohesive particles when a left-right loading profile is used (Lemieux et al., 2007). Since their size also prevents them from adsorbing onto excipient particles, it can lead to segregation as well.

4.2.5 Conclusion

In this work, a method by which MgSt can be detected in samples extracted from an excipient blend was validated and used to study the effect of different blending conditions on the mixing performance of this lubricant in a V-blender. It was observed that the mixing of cohesive MgSt particles is governed by shear, as well as dispersive and convective mechanisms. Blender rotational speed and fill volume were shown to be the two parameters that influence mixing performance the most, which indicates that shear mixing is more important than the other two mechanisms. Contrary to what is observed with non-cohesive excipients, the loading profile did not significantly affect mixing performance.

The mixing dynamics of MgSt were also compared with that of SLS, a lubricant presenting itself as bigger particles that cannot adsorb on excipient particles. The poorer mixing performance of SLS under conditions similar to those for MgSt indicates that their larger size actually hindered their mixing to the other excipients.

Related work in the context of this research project will involve the production of tablets made from MCC and lactose lubricated with MgSt and SLS, using information gathered from the mixing experiments described here. The physical properties of these tablets will be related to the amount of lubricant, which should help optimize the amount to be added to the formulation. It is also planned to resort to Bulk Radioactive Particle Tracking (BRPT) when it is available to gain more insight into the mixing dynamics of MgSt and SLS in the V-blender used in this work.

4.2.6 Acknowledgements

The financial and technical support of ratiopharm operations, and the financial support of NSERC are gratefully acknowledged. We would also like to thank Mr. Jean

St-Pierre and Mr. Greg Kennedy for the preparation of radioactive MgSt and SLS.

Chapitre 5

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INFLUENCE DE LA QUANTITÉ DE LUBRIFIANT SUR LES PROPRIÉTÉS DES COMPRIMÉS

5.1 Présentation de l'article

Le stéarate de magnésium est un excipient couramment utilisé comme lubrifiant par l'industrie pharmaceutique depuis près d'une cinquantaine d'années. Le rôle d'un lubrifiant est d'absorber les intenses forces de cisaillement inter-particulaires générées lors de la compression. Ce faisant, le lubrifiant empêche que les particules adhèrent en grand nombre aux poinçons et à la matrice de la presse, ce qui entraînerait l'encrassement des poinçons et l'écaillage des comprimés lors de leur éjection des matrices. Le MgSt agit comme lubrifiant en formant un film autour des particules de plus grande taille. Or, la structure chimique du MgSt fait en sorte que le film formé est hydrophobe. Par le fait même, la sur-lubrification des particules ralentit la dissolution de l'IPA en plus de réduire significativement la dureté des comprimés.

Les propriétés physico-chimiques du MgSt font donc en sorte qu'il existe pour chaque formulation une plage de concentrations à l'intérieur de laquelle l'écaillage des comprimés sur la presse est évité et les propriétés physiques de ceux-ci sont simi-

lares à celles de comprimés non lubrifiés. Afin de déterminer la proportion adéquate de MgSt à l'intérieur de cette plage, il faut d'une part mélanger le MgSt de façon homogène à la formulation et d'autre part mesurer les propriétés physiques d'un nombre suffisamment élevé de comprimés prélevés durant la compaction. Il est possible de déterminer le temps de mélange requis pour atteindre l'homogénéité par la détection des rayons gamma émis par le MgSt radioactif présent dans des échantillons extraits du lit de mélange. Par la suite, il suffit de vérifier si les propriétés physiques des comprimés sont constantes durant la compaction : cet exercice n'est pas trivial parce que le MgSt peut favoriser la ségrégation des constituants dans la trémie (*hopper*). Ce dernier exercice est rarement effectué dans la littérature, la plupart des auteurs ne produisant que le nombre minimal de comprimés requis, soit environ une centaine au total, pour obtenir les mesures souhaitées. Par contraste, dans les travaux décrits ici, une centaine de comprimés ont aussi été utilisés pour obtenir les mesures des différentes propriétés, mais ces comprimés ont été échantillonnés d'une production beaucoup plus grande.

Cet article cherche à déterminer la proportion adéquate de MgSt à ajouter à un mélange de MCC et de lactose SD afin d'obtenir à la fois une compaction "acceptable", c'est-à-dire sans écaillage de comprimés ou encrassement de poinçons sur une longue période, et des comprimés dont les propriétés physiques sont les plus rapprochées de celles des comprimés formés en l'absence de MgSt. Les propriétés physiques les plus importantes d'un comprimé sont sa masse, son épaisseur, sa dureté et le temps qu'il met à se désintégrer lorsqu'il est mis en solution.

La première section consiste en une revue de la littérature existante sur le lien entre le MgSt ajouté à une formulation. Il ressort de cette section que la question du mélange ou de la ségrégation des constituants avant la compaction, très importante d'un point de vue industriel, est rarement abordée.

La deuxième section consiste en une description des paramètres physiques mesurés ainsi que des instruments et des normes de référence utilisés pour le faire. Il n'a pas été jugé utile de valider le protocole d'échantillonnage des comprimés puisque ce dernier

est tiré des procédures d'opération normalisées de l'industrie pharmaceutique.

La troisième section consiste en la présentation des propriétés physiques des comprimés en relation à la proportion de MgSt utilisée.

5.2 An experimental investigation of the effect of the amount of lubricant on tablet properties

M.Perrault, F.Bertrand* and J.Chaouki*

Chemical Engineering Department, École Polytechnique de Montréal, P.O. Box
6079, Stn. Centre-Ville, Montreal, Qc, Canada, H3C 3A7

Keywords : magnesium stearate, tablet compression, hardness, disintegration, friability, thickness.

Submitted to : *Drug Development and Industrial Pharmacy*

*Corresponding authors :

francois.bertrand@polymtl.ca (F. Bertrand),

jamal.chaouki@polymtl.ca (J. Chaouki)

5.2.1 Abstract

Magnesium stearate (MgSt) is widely used as a lubricant in the production of tablets. However, the amount added to a formulation is often too high or it is poorly mixed. In either case, it may have a deleterious effect on the physical properties of the tablets. Assessing the quality of the mixing of MgSt to the rest of the formulation is not a simple matter, but a new method based on gamma-ray flux measurement described in a previous paper allowed the study of different parameters on MgSt mixing performance in a V-blender. Building on the data obtained with this method, MgSt was mixed in different proportions with a 50 :50 microcrystalline cellulose and spray-dried lactose pre-blend in a V-blender. Blends with three different amounts of MgSt were prepared to lower as much as possible its proportion while maintaining an acceptable compression. Another blend was lubricated with an amount of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) equal to the amount of MgSt deemed optimal in order to compare the performance of the two lubricants.

5.2.2 Introduction

It has been widely reported over the past 30 years that raising the proportion of Magnesium Stearate (MgSt) in a tablet formulation may incur generally negative effects on tablet physical properties such as hardness (Bolhuis et al., 1975), (Bossert and Stamm, 1980), (Roblot et al., 1983b), (De Boer et al., 1978) (Shah and Mlodozieniec, 1977) and disintegration time (Bossert and Stamm, 1980), (Ragnarsson et al., 1978), (Roblot et al., 1983b), (Shah and Mlodozieniec, 1977). On reason for this is the formation of a film around excipient and API particles, which supposes that the MgSt particles are homogeneously mixed to the rest of the formulation. To our knowledge, no literature report has verified this hypothesis. Of interest along this line is the work of (Otsuka et al., 2004), that relates tablet physical properties to the MgSt mixing time. It shows in particular that if the uniformity of the MgSt particles in a blend can be assessed, it becomes possible to decrease the amount of MgSt needed to obtain a proper compression. This way, the deleterious effect of MgSt on tablet properties can

be controlled.

It has been shown repeatedly that an increase of the amount of MgSt in a formulation leads to a decrease in tablet hardness. This is due to the fact that the film of MgSt decreases the strength of the bonds between neighbouring particles. If the link between MgSt and tablet hardness is well known, the relationship between MgSt and tablet friability is less clear. In fact, an increase in MgSt fraction is expected to lead to an increase in tablet friability through a decrease in tablet hardness (Gordon, 1994), although the extent of this increase may be affected by other process parameters. Most friability studies have involved wet-granulation formulations, in which friability is very dependent on the final humidity of the granules and the amount of granulating fluid used (Chowhan and Amaro, 1988), which makes it difficult to isolate the effect of MgSt.

Along with a decrease in tablet hardness, one of the main deleterious effect of an increase of the amount of MgSt is an increase in tablet disintegration time. This is due to the hydrophobic nature of the MgSt molecule and, as a result, of the lubricant film, which hinders the penetration of water in the tablet. It must be pointed out that the target physical properties of a tablet are inter-related and that only the tablet mass and compression force can be controlled on the press. An increase of either parameter will lead to an increase in tablet hardness if the other one remains constant. Hardness is directly linked to friability because USP <1216> specifies that the tablet weight loss from the friability test must not exceed 1% (United States Pharmacopeia, 2008). If it does, the hardness must be increased. The tablet disintegration time and dissolution profile are dictated by the pharmacological activity of the API. If the hardness increases, the disintegration time will increase as well, again because of slower water penetration in the tablet. In other words, a small modification to a formulation is expected to affect all tablet physical properties to some degree.

Sodium Lauryl Sulfate (SLS) is commonly used in tablet formulation as a surfactant during granulation. SLS is used almost exclusively as a surfactant in the production of tablets, but its possible use as a lubricant has been investigated (Lindberg,

1972), (Hölzer and Sjögren, 1981). The fact that the size of an average SLS particle is higher than that of a MgSt particle implies a different lubrication mechanism. Hölzer and Sjögren (1981) observed that one of its most interesting properties as a lubricant is that it does not affect the tablet disintegration time because of its hydrophilic nature. When used in identical amounts in the production of sodium chloride tablets, SLS-lubricated tablets had a disintegration time nearly 5 times shorter and a tensile strength 3 times higher than those of MgSt-lubricated ones. Lindberg (1972) showed that in the case of tablets made from lubricated antacid-corn starch granules, the disintegration time decreased and the tablet hardness remained constant when the SLS concentration was increased. However, Lindberg's results also indicated that an increase in compression force can eventually nullify the advantages of SLS as a lubricant over MgSt.

The objective of this work is to study, for a pre-determined formulation, the impact of the amount of well-mixed MgSt on tablet hardness, friability and disintegration time. More specifically, this work aims at determining the adequate amount of MgSt required for the production of large quantities of tablets whose physical properties are identical to those of tablets made from unlubricated excipients. The same objective is also pursued with SLS in order to compare the influence of both lubricants on tablet properties when used in the same conditions.

5.2.3 Materials and Methods

Equal quantities of MCC PH101 (JRS Vivapur) and Spray-dried lactose (Flow-Lac 100, Meggle GmbH, Germany) were mixed in an 8-qt V-blender for 10 minutes at 26 RPM. These excipients were chosen because they are compressible, to a certain extent, without lubricant. This makes it easier to investigate the influence of very small amounts of lubricant on tablet properties. Both MgSt (Peter-Greven Fett-Chemie GmbH) and SLS (Texapon K12P, Cognis, France) were used as lubricants. The particle size distributions of the excipients and the lubricants are presented in Figure 5.1 and Table 5.1.

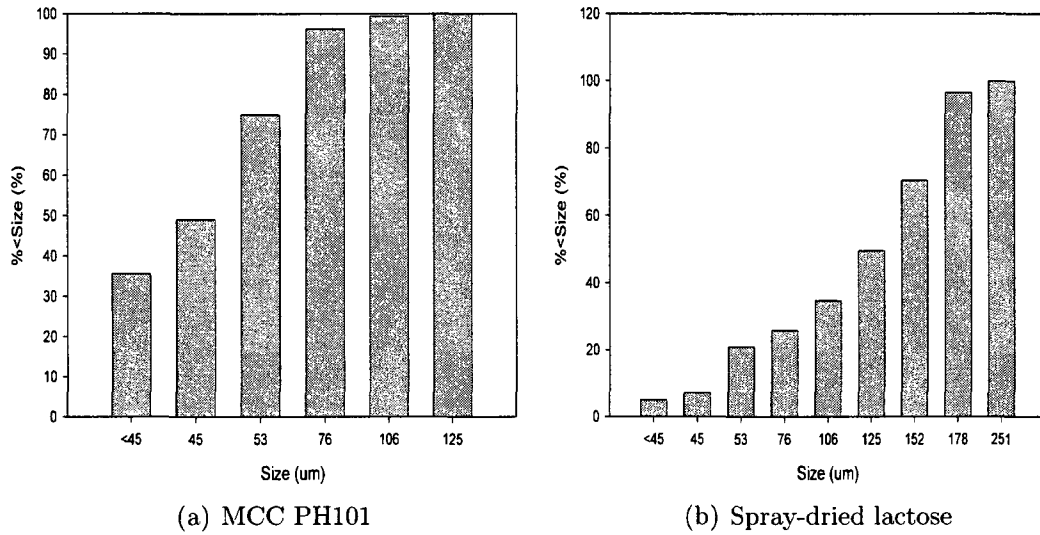


Figure 5.1 – Cumulative particle size distributions of MCC and lactose grades used in blends.

Table 5.1 – Cumulative particle size distributions of the lubricants used in the blends.

Lubricant	d_{10} (μm)	d_{50} (μm)	d_{90} (μm)
MgSt	3	8	24
SLS	56	258	512

The fill volume of the blender was set at 70%, which corresponds to a total mass of approximately 2200 g. The homogeneity of these pre-blends was assessed by extracting 20 samples and determining the MCC amount via vacuum filtration. Since lactose is soluble in water while MCC is not, one phase of the pre-blend can be completely recovered and the other completely removed, which allows a precise assessment of the sample composition. The relative standard deviation (RSD) of the recovered fraction of MCC reflects the homogeneity of the pre-blend; it was deemed homogeneous if the RSD value was inferior to 1%.

The proportions of MgSt added to the pre-blends were set at 0.25%, 0.5% and 0.75%. A robust protocol to study the mixing of lubricant particles based on radioactivity and the measurement of the gamma-ray flux emitted by the lubricant particles has been described in a previous paper (Perrault et al., 2009). The lubricants

were made radioactive in the SLOWPOKE nuclear reactor of École Polytechnique de Montréal prior to mixing. During mixing, the blender was stopped at regular intervals and a number of samples were extracted. Since the lubricant was radioactive, it could be detected with a scintillation detector and quantified with a calibration curve. The RSD of the lubricant concentration in every sample collected reflects the homogeneity of the blend at the corresponding time. Using this protocol, the mixing time required to adequately mix the lowest amount of MgSt was determined and this mixing time was used in the preparation of the other two blends.

Using a Piccola tablet press (Riva Piccola, Argentina), 100-mg round tablets were compressed from each of the three powder blends. The press was run at a speed of 35 rpm for 84 minutes, which corresponds to a tablet production of approximately 1470 g or two-thirds of each powder blend. The tablets are biconvex with straight-through bisect in shape and have a diameter of approximately 6.35 mm, as shown on Figure 5.2.

Using the standard operating procedure of a generic drug manufacturer, 12 10-tablet samples and 3 75-tablet samples were collected at regular intervals during the compression run to measure the relevant physical properties of the tablets produced. These properties, as well as the tests performed to measure them, are described in Table 5.2. The tablet average mass, thickness and hardness were measured from the 10-tablet samples. Their individual mass, friability and disintegration time were measured from the 75-tablet samples.

Table 5.2 – Tablet physical properties measured and reference standards used.

Physical Property	Reference standard	Instrument
Mass (average)	In-house standard	Balance (Denver Instruments)
Mass (individual)	Ph.Eur. 2.9.5	Balance (Denver Instruments)
Thickness	N/A	Micrometer (Mitutoyo Canada)
Friability	USP <1216>	Friability Tester (Electrolab, India)
Hardness	USP <1217>	Hardness Tester (Dr.Schleuniger, USA)
Disintegration time	USP <701>	DT-3 Disintegration Tester (Sotax AG)

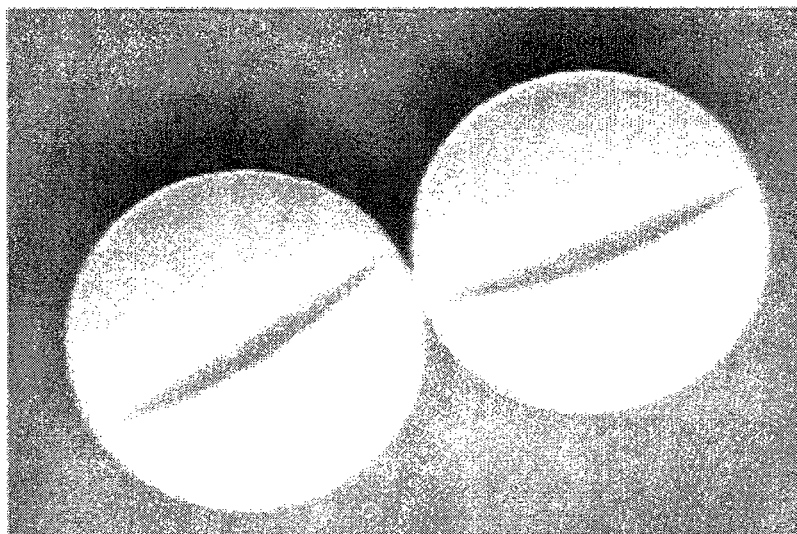


Figure 5.2 – Examples of compressed tablets. Their shape is biconvex with straight-through bisect and their diameter is approximately 6.35 mm.

5.2.4 MgSt lubrication

Before linking the amount of lubricant and the resulting tablet physical properties, note that the compression of an unlubricated blend of MCC and Spray-dried lactose quickly led to punch fouling. In this case, only one 10-tablet sample and one 75-tablet sample were collected, as opposed to a total of 15 samples for the results described below. This indicates that a minimum amount of MgSt is required to obtain an acceptable compression, even though direct-compression grade excipients are used. In this case, the minimum amount of MgSt needed may even be lower than 0.25%.

5.2.4.1 Mass and Thickness of tablets lubricated with MgSt

Since the diameter corresponds to the diameter of the dies and can therefore be considered constant, the thickness of the tablets can be used as a measure of their volume. Knowing the tablet mass, one can then readily evaluate the density, and thus the composition, of these tablets.

Figure 5.3 displays the evolution of the average tablet mass and thickness with respect to time. The dashed lines in Figure 5.3(a) represent the maximum and minimum acceptable values for the tablet mass as defined by the standards of the European

Pharmacopeia, which were used in the context of this work as shown in Table 5.2.

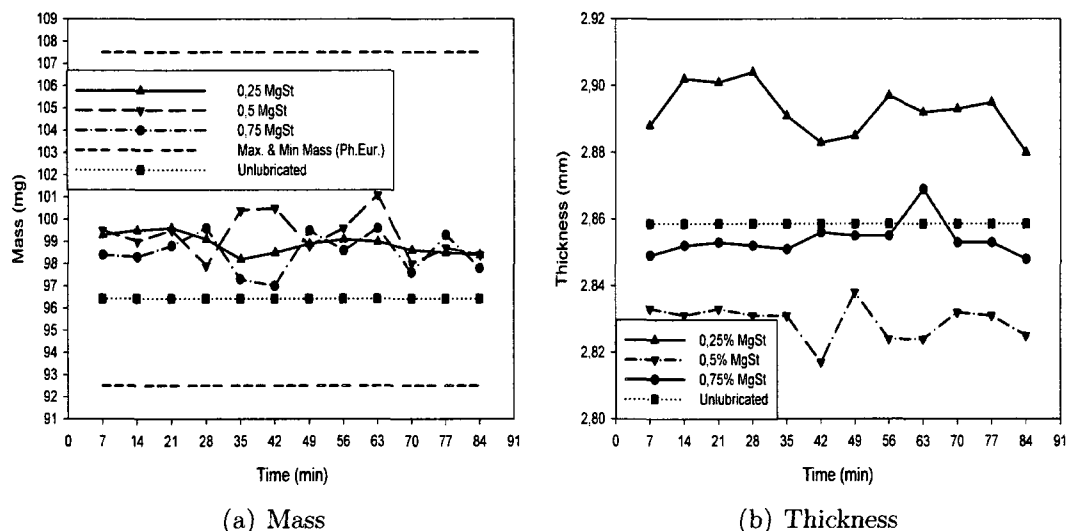


Figure 5.3 – Average tablet mass (left) and thickness (right) for 0.25, 0.5 and 0.75 % MgSt. The "unlubricated" line refers to the single measurements of average mass and thickness that were obtained from unlubricated tablets, shown to allow a comparison between different MgSt amounts.

Note first that three outliers, whose presence is most likely due to poor powder flow in the hopper of the press, were found in the 10-tablet sample collected from the unlubricated blend. If they are excluded, the average tablet mass and thickness become 96.4 mg and 2.86 mm, respectively. Figure 5.3(a) shows that the tablet mass tends to remain fairly constant during compression. The fact that the variation is lower than 3% shows that the powder flow is rather uniform as well. Furthermore, Figure 5.3(b) shows that the thickness of the tablets varies by less than 1% during compression and by less than 2.5% between MgSt amounts. These two results indicate that the tablet density remains constant and that an increase in the amount of MgSt does not lead to a segregation of the blend in the hopper prior to compression. They also indicate that the amount of MgSt by itself has only a small influence on the tablet mass or composition relative to those of tablets compressed without MgSt. As previously mentioned, the absence of MgSt leads in this case to a very poor powder flow within the blender, which in turn causes significant variations in tablet mass and

thickness.

5.2.4.2 Hardness, Friability and Disintegration time of tablets lubricated with MgSt

These parameters are studied together because of their known sensitivity to the presence of MgSt (Ragnarsson et al., 1978). Note that after the exclusion of the three outliers mentioned in the previous section, the average tablet hardness of the unlubricated blend becomes approximately 12.4 kP.

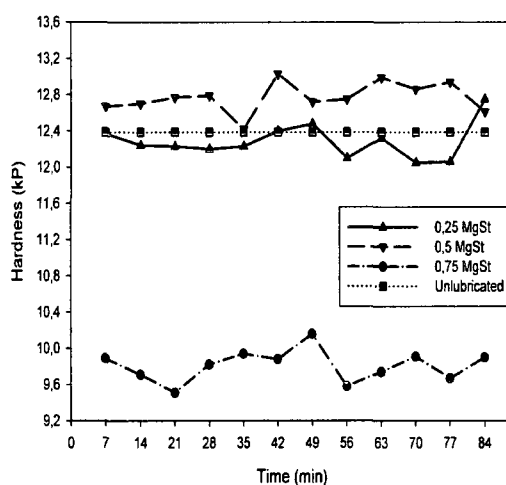


Figure 5.4 – Average tablet hardness for 0.25, 0.5 and 0.75 % MgSt.

As shown in Figure 5.4, there is a drop of approximately 25% in tablet hardness as the amount of MgSt increases from 0.50 to 0.75 %. At the same time, Table 5.3 shows a significant decline in the disintegration time. Normally, one would expect the disintegration time to increase with the amount of MgSt, but this is not the case here. Instead, it would seem that the disintegration time is more closely linked to the tablet hardness than the amount of MgSt, which means that MgSt has in fact an indirect impact on the disintegration time through its influence on tablet hardness. When the amount of MgSt is higher than 0.50%, the tablet hardness decreases and this leads to a corresponding decrease in disintegration time. One must still be cautious when interpreting disintegration data; as table 5.3 indicates, the range measured can vary

considerably from one measurement to another for a given amount of MgSt.

Table 5.3 also reveals that the individual mass of the tablets can vary considerably when no lubricant is added to the pre-blend. This is due to the very poor flowability of the MCC-lactose mixture in the absence of MgSt. Finally, since the average tablet friabilities for MgSt amounts of 0.25, 0.50 and 0.75% are 14.67, 15 and 11.33% respectively, MgSt clearly leads to a decrease in tablet friability, but this decrease seems to be mostly felt at very low MgSt concentrations. Since an increase in the concentration of MgSt leads to a decrease in the average tablet hardness as well, this implies that the link between tablet hardness and friability is unclear in this case.

On the whole, it can be concluded from Figures 5.3 and 5.4 as well as Table 5.3 that an amount of 0.25% MgSt seems adequate to produce large quantities of tablets whose mass, thickness, hardness and disintegration time are similar to those of tablets produced with unlubricated excipients. It should be noticed that this proportion of MgSt is identical to that reported in previous works regarding the flow of MCC (Podczec and Miah, 1996).

Table 5.3 – Measured values of tablet individual mass, friability and disintegration time for unlubricated and MgSt-lubricated blends for each of the 3 75-tablet samples collected during a typical compression run.

MgSt amount	Individual Mass (mg)		Friability (%)	Disintegration time (sec)	
	Min	Max		Min	Max
0	57	100	0.32	408	945
0.25 (1)	99	101	0.17	530	1490
0.25 (2)	98	100	0.21	361	721
0.25 (3)	98	100	0.06	510	3240
0.5 (1)	95	100	0.38	1995	4140
0.5 (2)	95	99	0.03	705	2140
0.5 (3)	96	99	0.04	516	2227
0.75 (1)	95	102	0.14	300	3460
0.75 (2)	95	105	0.09	250	790
0.75 (3)	95	106	0.11	253	530

5.2.5 SLS Lubrication

As previously mentioned, the use of SLS as a lubricant offers a solution to the main disadvantages of MgSt, which are the increase of the tablet disintegration time due to its hydrophobic nature and the increase in tablet hardness. In this work, 0.25% and 0.75% SLS were mixed to the pre-blends in the same manner as MgSt. In the first case, tablets with a higher hardness than those made from unlubricated excipients were produced without punch fouling, but they could not be properly ejected from the press because of their adhesion to the lower punch. For this reason, the compression run was aborted and only one 10-tablet sample and one 75-tablet sample were collected. This alone proves that SLS is inferior to MgSt as a lubricant in this case since the minimal amount required to obtain a proper compression is greater than 0.25%. A full compression run was performed with 0.75% SLS. The tablet properties measured are given in Table 5.4 and in Figures 5.3 and 5.6.

5.2.5.1 Mass and Thickness of tablets lubricated with SLS

The average mass and thickness of tablets lubricated with 0.75% SLS were measured with the tests of Table 5.2 and compared with those of tablets lubricated with the same concentration of MgSt. The results obtained are displayed in Figure 5.5.

Figure 5.5(a) indicates that the average mass of tablets produced from excipients lubricated with SLS is similar to that of tablets produced from unlubricated excipients. This shows that the use of SLS ensures a regular powder flow in the hopper, just like in the case of MgSt. However, Figure 5.5(b) shows that the thickness of tablets produced with SLS varies slightly more than that of tablets produced with MgSt. In terms of thickness alone, one can also observe that the thickness of tablets produced from SLS is noticeably higher than that of tablets produced with MgSt. Since the densities of the SLS and MgSt used are approximately 0.15 and 0.37 g/mL respectively and the same amount of lubricant is used in both cases, the difference in thickness can be attributed to the larger volume occupied by SLS particles within the tablets.

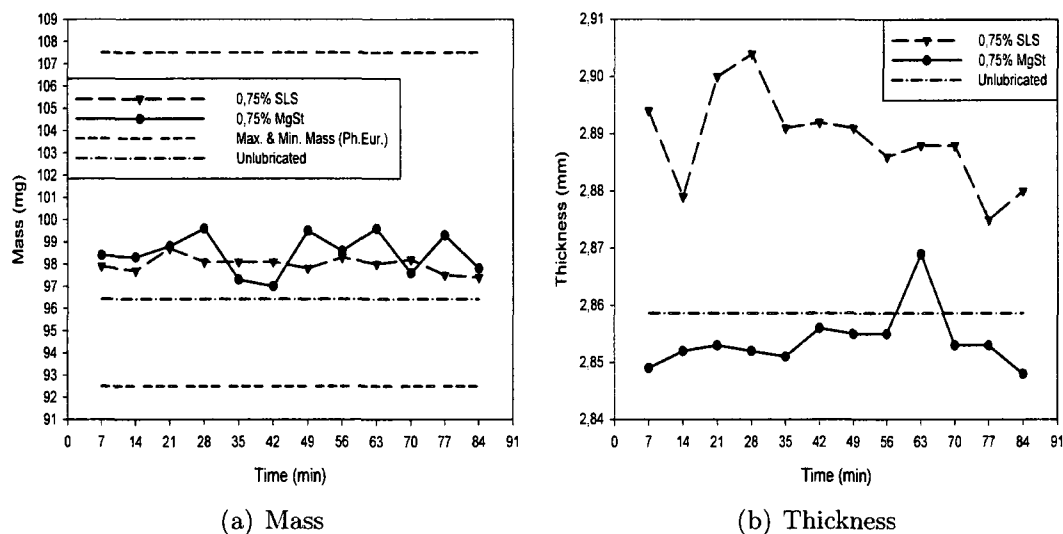


Figure 5.5 – Average tablet mass (left) and thickness (right) of tablets produced with 0.75 % of both lubricants.

5.2.5.2 Hardness, Friability and Disintegration time of tablets lubricated with SLS

The hardness of tablets lubricated with 0.75% MgSt and 0.75% SLS are compared in Figure 5.6.

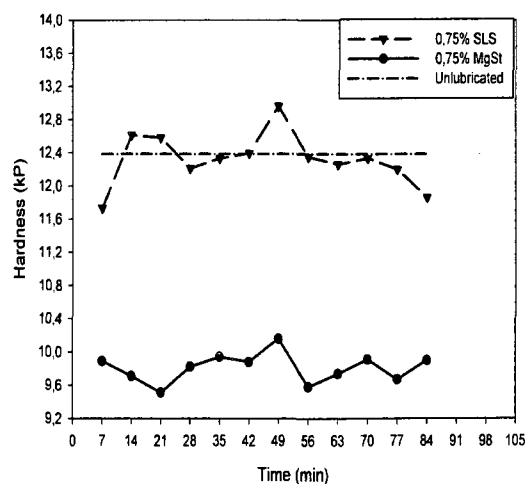


Figure 5.6 – Average hardness of tablets produced with 0.75% of both lubricants.

It can be readily seen that the hardness of tablets lubricated with SLS varies more

than that of tablets lubricated with the same amount of MgSt, as is the case with tablet thickness in Figure 5.5(b). Since the mass of tablets produced with SLS varies very little during the compression run, the higher variability of thickness and hardness cannot be explained by segregation of the SLS in the hopper. If we assume that the amount of SLS in each tablet remains approximately constant, then the variability of both thickness and hardness may be attributed to the arrangement of SLS particles within each tablet.

Table 5.4 – Measured values of individual mass, friability and disintegration time measured for unlubricated and SLS-lubricated blends.

SLS amount	Individual Mass (mg)		Friability (%)	Disintegration time (sec)	
	Min	Max		Min	Max
0	57	100	0.32	408	945
0.25	97	102	0.08	530	2437
0.75 (1)	98	100	0.08	780	>3300
0.75 (2)	98	100	0.15	490	>3300
0.75 (3)	97	100	0.08	1420	>3300

Tables 5.3 and 5.4 indicate that comparable tablet friabilities are observed for identical amounts of MgSt and SLS. Since only a single friability measurement could be taken on tablets lubricated with 0.25% SLS, a clear conclusion on the influence of this lubricant on tablet friability cannot be drawn. Even though an increase in the concentration of SLS is expected to lead to a decrease in tablet hardness and thus a shorter disintegration time, the counter-intuitive results of Table 5.4 show that a larger amount of SLS *increases* the tablet disintegration time. Furthermore, Tables 5.3 and 5.4 indicate that the disintegration time of tablets lubricated with 0.75% of SLS is longer than that of tablets lubricated with the same amount of MgSt. The fact that the hardness of tablets lubricated with is higher than that of tablets lubricated with the same amount of MgSt indicates that SLS does not weaken the inter-particulate bonds as much as MgSt, which explains the higher disintegration times observed. By contrast, when MgSt was used, an increase in the amount of lubricant from 0.50% to 0.75% led to a decrease in the strength of the inter-particulate bonds that facilitated

the penetration of water within the tablets and lowered the disintegration time. The lack of influence of SLS on the inter-particulate bonds is due to the fact that SLS particles are too large to adsorb on excipient particles. As such, the interactions between excipient particles are similar whether SLS is present or not.

5.2.6 Conclusion

A mixture of equal parts of MCC PH101 and Spray-dried lactose was lubricated with three different concentrations of MgSt to assess the impact of this lubricant on the final tablet properties with the knowledge that the lubricant and the excipients are homogeneously mixed. Results show that a minimum of MgSt is required to improve powder flowability and prevent punch fouling. The measurement of the tablet mass, hardness, thickness, friability and disintegration time has shown that as little as 0.25 % MgSt can be added to the pre-blend in this case to obtain a robust compression with tablet properties that match those of unlubricated tablets.

Two pre-blends were also lubricated with 0.25% and 0.75% SLS to determine if SLS could be used as a lubricant in this case and if so, how its impact on tablet properties compared to that of MgSt. Results indicate that the minimal amount of SLS required to obtain a proper compression is higher than that of MgSt and that the SLS does not weaken the inter-particulate bonds as much as MgSt, as evidenced by the higher disintegration times recorded. Moreover, in the case of both MgSt and SLS, no solid conclusion could be drawn concerning the relationship between the lubricant concentration and the tablet friability.

The conclusions drawn in this work are limited by the difficulty of compressing suitable tablets at very low lubricant levels, particularly in the case of SLS. Also, it was decided not to include a disintegrant in the pre-blend formulation to show more clearly the effect of the lubricants on the disintegration time, but this decision came at the cost of a high variance in the disintegration time measurements, which complicated their interpretation. Further work should include additional compression runs using blends lubricated with approximately 0.10% MgSt and 0.35% SLS, as

well as the addition of a very small amount of disintegrant to blends lubricated with 0.75% of either lubricant to decrease the variance between the disintegration time measurements.

5.2.7 Acknowledgements

The financial and technical support of radiopharm operations and the financial support of NSERC are gratefully acknowledged.

Chapitre 6

DISCUSSION GÉNÉRALE

Les articles présentés aux chapitres 4 et 5 démontrent qu'il est effectivement possible d'optimiser les propriétés physiques de comprimés produits à partir d'excipients lubrifiés au MgSt en vérifiant au préalable que le MgSt est adéquatement mélangé au reste de la formulation. Par ailleurs, le premier des deux articles indique que l'utilisation du MgSt comme traceur radioactif constitue une méthode valable d'investigation des mécanismes de mélange impliqués dans un mélangeur en V.

6.1 Résumé et analyse des résultats

En premier lieu, les résultats des expériences de mélange indiquent que le temps de mélange est fortement influencé par le volume de remplissage. Tel qu'indiqué à la Figure 4.11, il est d'environ 5 minutes pour un volume de remplissage de 30% et d'environ 7 minutes lorsque le remplissage est supérieur ou égal à 50%. Tel qu'indiqué précédemment, le *temps* de mélange correspond au temps nécessaire pour que le RSD devienne constant. La *qualité* du mélange final, quant à elle, désigne la valeur finale de RSD obtenue et relève d'autres paramètres, notamment le profil de remplissage et la vitesse de rotation du mélangeur. Contrairement à ce qui est généralement observé dans le cas des matériaux non-cohésifs, le profil de remplissage n'a pas une influence significative sur le temps ou la qualité du mélange. Une augmentation de la vitesse de rotation de 26 à 41 rpm ou une dilution du MCC pur avec une part égale de lactose SD entraîne un effet similaire sur la performance de mélange du MgSt, soit

l'obtention d'un mélange de meilleure qualité au prix d'une augmentation du temps de mélange.

L'importance de la vitesse de rotation relève du fait que les excipients mélangés sont cohésifs, même avec l'inclusion du lactose, et qu'ils ont par le fait même tendance à former des agglomérats. En plus de distribuer de façon homogène les constituants sur l'ensemble du lit de mélange, le mélange d'excipients cohésifs requiert aussi que ces agglomérats soit brisés. Pour ce faire, il faut appliquer au lit de mélange une force de cisaillement supérieure à celle appliquée à des excipients non-cohésifs. Le manque relatif d'influence du profil de chargement sur la qualité du mélange est dû à l'effet lubrifiant du MgSt. La plupart des mélanges d'excipients n'impliquent pas de changements dans les propriétés physiques des constituants parce que ceux-ci n'interagissent pas entre eux lors du mélange. Dans le cas du mélange du MgSt, l'adsorption des particules de MgSt sur les plus grosses particules d'excipients confère à celles-ci une plus grande mobilité. Ainsi, la vitesse du mélange dispersif, qui constitue généralement le mécanisme limitant dans le cas des mélangeurs à tambours, est augmentée jusqu'à être comparable à celle du mélange convectif. L'influence du profil de remplissage sur le temps de mélange étant reliée à sa dépendance sur la vitesse de l'un ou l'autre mécanisme de mélange, la diminution de l'écart entre les vitesses de mélange mène à une diminution de l'importance du profil de remplissage.

La comparaison de la performance de mélange du SLS à celle du MgSt dans les mêmes conditions a indiqué qu'il était plus difficile de mélanger de façon homogène les particules de SLS, qui sont pourtant plus grosses et par conséquent moins cohésives que celles de MgSt. La différence entre les performances de mélange s'explique par le fait que les particules de MgSt sont suffisamment petites pour s'adsorber sur les particules des autres excipients et accroître leur mobilité par leur structure chimique, ce qui facilite la dispersion du MgSt à travers le mélangeur.

En deuxième lieu, la production de comprimés à partir de mélanges comprenant différentes proportions de MgSt a révélé qu'une proportion de MgSt d'au moins 0.25% est requise afin d'assurer une production constante de comprimés acceptables. Par

ailleurs, le lien entre la concentration de MgSt et les propriétés physiques des comprimés est plus complexe que ce qui est parfois décrit dans la littérature en raison des interactions entre les différentes propriétés physiques. Ainsi, lorsque la concentration de MgSt est de 0.75%, il est possible d'observer à la fois une diminution de la dureté et une stabilisation du temps de désintégration. Dans ce cas-ci, la dureté des comprimés est le principal paramètre affecté parce que les interactions entre des particules lubrifiées sont moins fortes que celles entre des particules non-lubrifiées. La friabilité, normalement reliée à la dureté, diminue de moitié suite à l'ajout d'une très faible quantité de MgSt, mais se stabilise par la suite. Cette stabilisation suggère qu'elle est aussi influencée par d'autres paramètres, notamment la surface des comprimés. Bien qu'il soit difficile à mesurer avec précision, le temps de désintégration semble augmenter graduellement avec la proportion de MgSt jusqu'à une proportion de 0.5%, mais il diminue lorsque celle-ci atteint 0.75%. La première augmentation est dû à l'hydrophobicité du MgSt, ce qui ralentit la pénétration de l'eau dans les comprimés. La diminution du temps de désintégration à 0.75% ne peut s'expliquer que par la diminution de la dureté des comprimés, qui favorise la désintégration au point d'annuler complètement l'effet hydrophobe du MgSt, ce qui pourrait suggérer une plus grande dépendance du temps de désintégration sur la dureté que sur la proportion de MgSt.

Bien que la méthodologie utilisée ait permis d'obtenir des résultats fiables, il est important d'en réitérer les limitations abordées au chapitre 3. Parmi les principales limitations, on retrouve le fait que la prise d'échantillons perturbe le lit de mélange, ce qui les rend moins représentatifs, ainsi que le fait que le nombre d'échantillons pouvant être prélevés est limité. Dans le cas de mélanges granulaires non-cohésifs, il est possible d'augmenter le nombre d'échantillons en sous-divisant avec une extrudeuse la masse totale de mélange granulaire prélevée avec un carottier. Dans le cadre de ce projet de recherche, la masse moyenne relativement faible des échantillons prélevés ne justifiait pas la sous-division des échantillons prélevés.

6.2 Portée des résultats

La littérature portant sur les propriétés physiques et le potentiel lubrifiant du MgSt indique que toute conclusion portant sur l'influence du MgSt sur une formulation dépend lourdement des excipients lubrifiés. Les conclusions tirées des résultats des expériences de mélange sont probablement applicables au mélange du MgSt à d'autres excipients dont la distribution de tailles de particules est similaire à celle des excipients utilisés dans le cadre de ce travail et dont la cohésion est donc sensiblement la même. Toutefois, il est important de mentionner que l'influence du profil de chargement du MgSt sur la performance de mélange de ce dernier augmentera à mesure que la formulation devient moins cohésive. En effet, la performance de mélange d'un profil de chargement G-D est inférieure à celle d'un profil H-B lors du mélange d'excipients non-cohésifs. Au niveau des propriétés mécaniques des comprimés lubrifiés au MgSt ou au LSS, les conclusions ne sont pas véritablement généralisables parce que chaque propriété mécanique relève de la formulation elle-même (e.g., la présence d'un désintégrant pour diminuer le temps de désintégration) et des propriétés physiques particulières de chaque excipient présent, par exemple la porosité ou l'isotropie. Par ailleurs, les tests effectués pour mesurer les propriétés physiques des comprimés, particulièrement la friabilité et le temps de désintégration, ne mènent pas à des résultats reproductibles, ce qui implique qu'un plus grand nombre de mesures devrait être effectué.

Chapitre 7

CONCLUSION ET TRAVAUX SUBSÉQUENTS

L'objectif général de ce projet de recherche était d'optimiser la proportion de MgSt nécessaire pour lubrifier un mélange d'excipients en déterminant au préalable que le mélange du MgSt à ces excipients était aussi homogène que possible. Ce faisant, il devenait possible d'optimiser la lubrification uniquement sur la base de la proportion ou du type de lubrifiant utilisé. Le MCC et le lactose SD ont été choisis comme excipients dans le cadre de ce projet, notamment à cause de leur utilisation très répandue dans l'industrie pharmaceutique et du fait qu'ils peuvent être compactés en l'absence de lubrifiant.

L'étude du mélange du MgSt au MCC et au lactose SD s'est faite en tirant avantage du fait que le magnésium présent dans le MgSt peut former un radioisotope relativement stable lorsque soumis à un bombardement neutronique. Une fois irradié, le MgSt peut être mélangé aux deux excipients; en ayant recours à un protocole d'échantillonnage et une méthode statistique appropriée, il est possible de quantifier l'évolution du mélange du MgSt dans le temps. En étudiant l'influence du volume de remplissage, du profil de chargement, de la composition du mélange MCC-lactose SD et de la vitesse de rotation du mélangeur, il a été remarqué que seuls le volume de remplissage et la vitesse de rotation avaient une influence significative sur l'évolution du mélange. Ce constat est attribué d'une part à la plus grande mobilité des particules lubrifiées, ce qui annule l'effet limitant normalement du mélange diffusif, et d'autre

part à la pré-éminence du mélange par cisaillement sur les deux autres mécanismes de mélange lorsque des matériaux granulaires cohésifs sont impliqués.

La lubrification de trois mélanges MCC-lactose SD avec 0.25, 0.5 et 0.75% de MgSt respectivement a indiqué qu'une compaction parfaitement adéquate pouvait être obtenue avec une proportion de MgSt de 0.25. La production de comprimés à partir d'excipients lubrifiés dans des conditions optimales avec des proportions similaires de SLS a révélé que le SLS est un lubrifiant moins performant que le MgSt pour cette formulation puisque la proportion minimale requise est supérieure à celle du MgSt.

Les formulations modernes sont généralement conçues de façon à utiliser le moins d'excipients possibles et un procédé de compression directe lorsque applicable, le cas idéal étant un comprimé où l'IPA représente la totalité de la masse. Toutefois, la réalité est souvent tout autre : dans la majorité des cas, l'IPA représente moins de 10%, et fréquemment moins de 1%, de la masse d'un comprimé. Les normes réglementaires de plus en plus sévères sur la teneur et l'homogénéité des comprimés en IPA et la difficulté associée au mélange d'IPA présents en faibles proportions dans une formulation font en sorte que la méthodologie utilisée ici est particulièrement attrayante dans la conception de protocoles de mélange lorsque la molécule d'IPA comporte un atome pouvant former un radioisotope relativement stable, par exemple le calcium, le fer ou le sodium.

Du point de vue du mélange, il a été précédemment mentionné que le profil de remplissage des excipients a une profonde influence sur la performance de mélange si ces derniers sont non-cohésifs. Toutefois, comme le MgSt augmente la mobilité des particules lubrifiées, il serait intéressant d'étudier la relation entre le MgSt, le profil de remplissage et la performance de mélange d'excipients non-cohésifs dans un mélangeur à tambour. Par ailleurs, puisque l'industrie pharmaceutique adopte de plus en plus largement les mélangeurs simple cône, les expériences effectuées ici devraient l'être aussi dans un mélangeur simple cône de même volume.

La principale limitation de la méthodologie utilisée lors des expériences de mélange

demeure sa dépendance sur l'échantillonnage, ce qui limite la quantité d'informations pouvant être extraite sur la composition du lit de mélange à un instant donné en plus d'entraîner sa perturbation s'il est peu cohésif. La prochaine étape de ce projet de recherche devrait être le suivi en ligne de la progression du mélange du MgSt au moyen de la BRPT. Cette méthode a déjà été appliquée au mélangeur cylindrique (Doucet et al., 2008d), mais elle n'est pas encore adaptée à des mélangeurs radialement asymétriques comme le mélangeur en V. En plus d'éviter la perturbation du lit de mélange, cette méthode permettrait d'étudier avec plus de précision les mécanismes régissant le mélange du MgSt ou d'un autre excipient pouvant être détecté par rayons gamma à une formulation donnée.

RÉFÉRENCES

- Alderborn, G. et Nyström, C. (1996). *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, volume 71 of *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Informa Healthcare, New York, Marcel Dekker edition.
- Alexander, A., Goodridge, C., Muzzio, F., Arratia, P., Brone, D., and Sudah, O. (2004a). Characterization of the performance of bin blenders Part 1 of 3 : Methodology. *Pharmaceutical Technology*, 28(5) :70–86.
- Alexander, A., Shinbrot, T., Johnson, B., and Muzzio, F. (2004b). V-blender segregation patterns for free-flowing materials : effects of blender capacity and fill level. *International Journal of Pharmaceutics*, 269 :19–28.
- Alexander, A., Sudah, O., Arratia, P., Duong, N.-H., Reynolds, S., and Muzzio, F. (2004c). Characterization of the performance of bin blenders Part 3 of 3 : Cohesive powders. *Pharmaceutical Technology*, 29(9) :54–74.
- Aly, S. (2006). The resistance to compression index as a parameter to evaluate the efficiency of lubricants in pharmaceutical tableting. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 16(2) :151–155.
- Andrès, C., Bracconi, P., and Pourcelot, Y. (2001). On the difficulty of assessing the specific surface area of magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics*, 218 :153–163.
- Arratia, P. E., Duong, N.-H., Muzzio, F. J., Godbole, P., Lange, A., and Reynolds,

- S. (2006). Characterizing mixing and lubrication in the Bohle bin-blender. *Powder Technology*, 161(3) :202–8.
- Bandelin, F. (1989). Compressed tablets by wet granulation. In Lieberman, L., Lachman, H., and Schwartz, J., editors, *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets*, volume 1, page 188. Marcel Dekker, New York.
- Berman, J. and Planchard, J. (1995). Blend uniformity and unit dose sampling. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(11) :1257–1283.
- Berman, J., Schoeneman, A., and Shelton, J. (1996). Unit dose sampling : A tale of two thieves. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22(11) :1121–1132.
- Berthiaux, H. (2002). Mélange et homogénéisation des solides divisés, [en ligne], www.techniques-ingenieur.fr, (Page consultée le 2008.11.19).
- Bolhuis, G., Lerk, C., Zijlstra, H., and De Boer, A. (1975). Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tabletting. *Pharmaceutisch Weekblad*, 110 :317–325.
- Bossert, J. and Stamm, A. (1980). Effect of mixing on the lubrication of crystalline lactose by magnesium stearate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 6(6) :573–589.
- Bracconi, P., Andrès, C., N'diaye, A., and Pourcelot, Y. (2005). Thermal analyses of commercial magnesium stearate pseudopolymorphs. *Thermochimica Acta*, 429 :43–51.
- Brone, D., Alexander, A., and Muzzio, F. (1998). Quantitative characterization of mixing of dry powders in V-blenders. *AIChE Journal*, 44(2) :271–278.
- Brone, D., Wightman, C., Connor, K., Alexander, A., Muzzio, F., and Robinson, P. (1997). Using flow perturbations to enhance the mixing of dry powders in a V-blender. *Powder Technology*, 91(1) :165–172.

- Chan, K., Elkhider, N., and Kazarian, S. (2005). Spectroscopic imaging of compacted pharmaceutical tablets. *Chemical Engineering Research and Design*, 83(A11) :1303–1310.
- Chaouki, J., Larachi, F., and Dudukovic, M. (1997). Noninvasive tomographic and velocimetric monitoring of multiphase flows. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 36(1) :4476–4503.
- Chowhan, Z. and Amaro, A. (1988). Optimization of tablet friability, maximum attainable crushing strength, weight variation and in vitro dissolution by establishing in-process variable controls. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14(8) :1079–1106.
- Chowhan, Z. and Chi, L.-H. (1986). Drug-excipient interactions resulting from powder mixing III : Solid-state properties and their effect on drug dissolution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(6) :534–541.
- Chowhan, Z. and Linn, E. (1979). Mixing of pharmaceutical solids. 1. Effect of particle size on mixing in cylindrical shear and v-shaped tumbling mixers. *Powder Technology*, 24 :237–244.
- Chu, S., Ekstrom, L., and Firestone, R. (1999). The Lund/LBNL nuclear data search, [en ligne], <http://nucleardata.nuclear.lu.se/nucleardata/toi/>, (Page consultée le 2007.07.11).
- Chulia, D., Deleuil, M., and Pourcelot, Y. (1994). *Powder Technology and Pharmaceutical Processes*, volume 9 of *Handbook of Powder Technology*. Elsevier, Amsterdam, 2nd edition.
- Ciurczak, E. (1991). Pharmaceutical mixing studies using Near-Infrared Spectroscopy. *Pharmaceutical Technology*, 15((Sept)) :140–145.
- Dansereau, R. and Peck, G. (1987). The effect of the variability in the physical and

- chemical properties of magnesium stearate on the properties of compressed tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13(6) :975–999.
- De Boer, A., Bolhuis, G., and Lerk, C. (1978). Bonding characteristics by scanning electron microscopy of powders mixed with magnesium stearate. *Powder Technology*, 20 :75–82.
- DesRosiers Lachiver, E., Abatzoglou, N., Cartilier, L., and Simard, J.-S. (2006). Agglomeration tendency in dry pharmaceutical granular systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64(2) :193–199.
- District Court of New Jersey (1993). U.S. vs. Barr Laboratories. 812F, Supp. 458.
- Doucet, J., Bertrand, F., and Chaouki, J. (2008a). Experimental characterization of the chaotic dynamics of cohesionless particles in a V-blender using radioactive particle tracking. *Granular Matter, Selected papers from the World Congress of Particle Technology 5, April 23-27, 2006, Orlando, FL, USA*, 10(2) :133–138.
- Doucet, J., Bertrand, F., and Chaouki, J. (2008b). An extended radioactive particle tracking method for systems with irregular moving boundaries. *Powder Technology*, 181(1) :195–204.
- Doucet, J., Bertrand, F., and Chaouki, J. (2008c). A measure of mixing from lagrangian tracking and its application to granular and fluid flow systems. *Chemical Engineering Research and Design*, 86(12) :1313–1321.
- Doucet, J., Bouffard, J., Dubé, O., Chaouki, J., and Bertrand, F. (2008d). Investigation of the mixing of fine granular ingredients using a new bulk radioactive particle tracking technique. *Particulate Processes in the pharmaceutical industry 2, February 3-8 2008, Puerto Rico, USA*.
- Duong, N. H., Arratia, P., Muzzio, F., Lange, A., Timmermans, J., and Reynolds, S. (2003). A homogeneity study using NIR spectroscopy : Tracking magnesium

- stearate in a Bohle bin-blender. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29(6) :679–687.
- El-Hagrasy, A., Chang, S.-Y., and Kiang, S. (2006). Evaluation of risk and benefit in the implementation of Near-Infrared Spectroscopy for monitoring of lubricant mixing. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11(1) :303–312.
- Electrolab (2008). Tablet hardness tester 8m, [en ligne], <http://www.scientificdealers.com/electrolab/>, (Page consultée le 2008.11.09).
- Encyclopedia Britannica (1994). Beta decay - gamma-ray emission, [en ligne], <http://www.britannica.com/eb/art-1373>, (Page consultée le 2007.07.11).
- Ertel, K. and Carstensen, J. (1988). Chemical, physical and lubricant properties of magnesium stearate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77(7) :625–629.
- Fan, L., Chen, Y.-M., and Lai, F. (1990). Recent developments in solids mixing. *Powder Technology*, 61 :255–287.
- Faqih, A., Mehrotra, A., Hammond, S., and Muzzio, F. (2007). Effect of moisture and magnesium stearate concentration on flow properties of cohesive granular materials. *International Journal of Pharmaceutics*, 336 :338–345.
- Goldstein, J., Newbury, D., Echlin, P., Joy, D., Romig Jr, A., Lyman, C., Fiori, C., and Lifshin, E. (1992). *Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis : A Text for Biologists, Materials Scientists and Geologists*. Plenum Press, New York, 2nd edition.
- Gordon, M. (1994). Process considerations in reducing tablet friability and their effect on in vitro dissolution. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20(1) :11–29.
- Grey, R. and Beddow, J. (1969). On the Hausner ratio and its relationship to some properties of metal powders. *Powder Technology*, 2(6) :323–326.

- Hafeez Hussain, M., York, P., and Timmins, P. (1988). A study of the formation of magnesium stearate film on sodium chloride using energy-dispersive X-ray analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 42 :89–95.
- Harnby, N., Edwards, M., and Nienow, A. (1992). *Mixing in the Process Industries*. Butterworth-Heinemann, Oxford, 2nd edition.
- Hinz, D. C. (2006). Process analytical technologies in the pharmaceutical industry : the FDA's PAT initiative. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 384(5) :1036–1042.
- Hogg, R. and Fuerstenau, D. (1972). Transverse mixing in rotating cylinders. *Powder Technology*, 6 :139–148.
- Hölzer, A. and Sjögren, J. (1981). Evaluation of some lubricants by the comparison of friction coefficients and tablet properties. *Acta Pharmaceutica Suecica*, 18(1) :139–148.
- Johansson, M. (1985). Influence of the granulation technique and starting material properties on the lubricating effect of granular magnesium stearate. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 37 :681–685.
- Kato, H., Kimura, K., Izumi, S., Nakamichi, K., Danjo, K., and Sunada, H. (2005). The effect of magnesium stearate particle size on tablet properties and tableting characteristics of granules prepared with standard formulation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 15(6) :475–480.
- Koivisto, M., Jalonon, H., and Lehto, V. (2004). Effect of temperature and humidity on vegetable-grade magnesium stearate. *Powder Technology*, 147 :79–85.
- Kornchankul, W., Hamed, E., Parikh, N., and Sakr, A. (2002). Effect of drug proportion and mixing time on the content uniformity of a low-dose drug in a high-shear mixer. *Pharmazie*, 57(1) :49–53.

- Kuo, H. P., Knight, P. C., Parker, D. J., and Seville, J. P. K. (2005). Solids circulation and axial dispersion of cohesionless particles in a v-mixer. *Powder Technology*, 152(1-3) :133–140.
- Lacey, P. (1954). Developments in the theory of particle mixing. *Journal of Applied Chemistry*, 4(5) :257–268.
- Lantz, R. and Schwartz, J. (1989). Mixing. In Lachman, H., Lieberman, L., and Schwartz, J., editors, *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets*, volume 2, page 28. Marcel Dekker, New York.
- Leinonen, U., Jalonen, H., Vihervaara, P., and Laine, E. (1992). Physical and lubrication properties of magnesium stearate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(12) :1194–1198.
- Lemieux, M., Bertrand, F., Chaouki, J., and Gosselin, P. (2007). Comparative study of the mixing of free-flowing particles in a V-blender and a bin-blender. *Chemical Engineering Science*, 62(6) :1783–1802.
- Lemieux, M., Léonard, G., Doucet, J., Leclaire, L., Viens, F., Chaouki, J., and Bertrand, F. (2008). Large-scale numerical investigation of solids mixing in a V-blender using the discrete element method. *Powder Technology*, 181(2) :205–216.
- Lerk, C. and Bolhuis, G. (1977). Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. II : Its effect on wettability and dissolution velocity. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 52(3) :39–44.
- Lerk, C., Bolhuis, G., Smallegenbroek, A., and Zuurman, K. (1982). Interaction of tablets disintegrants and magnesium stearate during mixing II : Effect on dissolution rate. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 57 :282–286.
- Lerk, C., Bolhuis, G., and Smedema, S. (1977). Interaction of lubricants and colloidal silica during mixing with excipients. I : Its effect on tabletting. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 52(3) :33–39.

- Lerk, P. and Sucker, H. (1988). Interaction of magnesium stearate and talc upon tableting mixtures, 1 : Effect on ejection force after compaction. *Acta Pharmaceutica Technologica*, 34(2) :68–71.
- Levy, G. and Guntow, R. (1963). Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(12) :1139–1144.
- Li, H. and McCarthy, J. (2003). Controlling cohesive particle mixing and segregation. *Physical Review Letters*, 90(18) :184301 (1–4).
- Li, H. and McCarthy, J. (2005a). Cohesive particle mixing and segregation under shear. *Powder Technology*, 164 :58–64.
- Li, H. and McCarthy, J. (2005b). Phase diagrams for cohesive particle mixing and segregation. *Physical Review E*, 71 :021305 (1–8).
- Lindberg, N.-O. (1972). Evaluation of some tablet lubricants. *Acta Pharmaceutica Suecica*, 3(1) :207–214.
- Littlefield, T. and Thorley, N. (1963). *Atomics and Nuclear Physics : An Introduction*. The Camelot Press, Londres, 1st edition.
- Marwaha, S. and Rubinstein, M. (1987). Structure-lubricity evaluation of magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics*, 43 :249–255.
- Mehrotra, A., Llusà, M., Faqih, A., Levin, M., and Muzzio, F. (2007). Influence of shear intensity and total shear on properties of blends and tablets of lactose and cellulose lubricated with magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics*, 336 :284–291.
- Miller, T. and York, P. (1985). Physical and chemical characteristics of some high-purity magnesium stearate and palmitate powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 23(1) :55–67.

- Moakher, M., Shinbrot, T., and Muzzio, F. (2000). Experimentally-validated computations of flow, mixing and segregation of non-cohesive grains in 3d tumbling mixers. *Powder Technology*, 109 :58–71.
- Moslemian, D., Denavathan, N., and Dudukovic, M. (1992). Radioactive particle tracking technique for investigation of phase recirculation and turbulence in multiphase systems. *Review of Scientific Instruments*, 63(10) :4361–4372.
- Müller, B. (1977). The pseudo-polymorphism of magnesium stearate. *Zbl. Pharm*, 116(12) :1261–1266.
- Murthy, K. and Samyn, J. (1977). Effect of shear mixing on in vitro drug release of capsule formulations containing lubricants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(9) :1215–1219.
- Murtomaa, M., Räsänen, E., Rantanen, J., Bailey, A., Laine, E., Mannermaa, J.-P., and Yliruusi, J. (2003). Electrostatic measurements on a miniaturized fluid bed. *Journal of Electrostatics*, 57(1) :91–106.
- Muzzio, F. (2008). Evaluating the mixing performance of a ribbon blender. *Powder Technology*, 186(3) :247–254.
- Muzzio, F., Alexander, A., Goodridge, C., Shen, E., Shinbrot, T., Manjunath, K., Dhodapkar, S., and Jacob, K. (2004). Solids mixing Part A : Fundamentals of solids mixing. In *Handbook of Industrial Mixing : Science and Practice*, pages 887–982. John Wiley & Sons, Inc, New York.
- Muzzio, F., Goodridge, C., Alexander, A., Arratia, P., Yang, H., Sudah, O., and Mergen, G. (2003). Sampling and characterization of pharmaceutical powders and granular blends. *International Journal of Pharmaceutics*, 250(1) :51–64.
- Muzzio, F., Robinson, P., Wightman, C., and Brone, D. (1997). Sampling practices in powder blending. *International Journal of Pharmaceutics*, 155(1) :153–178.

- Nase, S., Vargas, W., Abatan, A., and McCarthy, J. (2001). Discrete characterization tools for cohesive granular material. *Powder Technology*, 116 :214–223.
- Nicklasson, M. and Brodin, A. (1982). The coating of disk surfaces by lubricants, determined by an intrinsic rate of dissolution method. *Acta Pharmaceutica Suecica*, 19(1) :99–108.
- Otsuka, M., Yamane, I., and Matsuda, Y. (2004). Effects of lubricant mixing on compression properties of various kinds of direct compression excipients and physical properties of the tablets. *Advanced Powder Technology*, 15(4) :477–493.
- Parker, D., D.A., A., Benton, D., Fowles, P., McLean, P., Tan, M., and Beynon, T. (1997). Developments in particle tracking using the Birmingham positron camera. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 392 :421–426.
- Patterson-Kelly (2007). Pk twin-shell intensifier, [en ligne], <http://www.patkelco.com/pkblenders/bblender.shtml>, (Page consultée le 2007.05.24).
- Perrault, M., Bertrand, F., and Chaouki, J. (2009). An investigation of magnesium stearate blending in a v-blender through gamma-ray detection. *Submitted to the International Journal of Pharmaceutics*.
- PharmaProcessing (2008). How does a tablet press work?, [en ligne], <http://www.pharmaprocessing.com.au/index.php/articles/how-does-a-tablet-press-work>, (Page consultée le 2008.11.28).
- Pintye-Hódi, K., Toth, I., and Kata, M. (1981). Investigation of the formation of magnesium stearate film by energy-dispersive X-ray microanalysis. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 56(11) :320–324.
- Podczek, F. and Miah, Y. (1996). The influence of particle size and shape on the angle of internal friction and the flow factor of unlubricated and lubricated powders. *International Journal of Pharmaceutics*, 144(1) :187.

- Poux, M., Fayolle, P., Bertrand, J., Bridoux, D., and Bousquet, J. (1991). Powder mixing : Some practical rules applied to agitated systems. *Powder Technology*, 68 :213–234.
- Ragnarsson, G., Hölzer, A., and Sjögren, J. (1978). The influence of mixing time and colloidal silica on the lubricating properties of magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics*, 3 :127–131.
- Riepma, K. A., Vromans, H., and Lerk, C. F. (1993). A coherent matrix model for the consolidation and compaction of an excipient with magnesium stearate. *International Journal of Pharmaceutics*, 97(1-3) :195–203.
- Roblot, L., Puisieux, F., and Duchêne, D. (1983a). Étude de la lubrification par le stéarate de magnésium : Influence des proportions de lubrifiant et du procédé de mélange sur les caractéristiques de compression. *Labo-Pharma, Problèmes et techniques*, 31(331) :367–376.
- Roblot, L., Puisieux, F., and Duchêne, D. (1983b). Étude de la lubrification par le stéarate de magnésium : Influence des proportions de lubrifiant et du procédé de mélange sur les caractéristiques des comprimés. *Labo-Pharma, Problèmes et techniques*, 31(336) :843–847.
- Roblot-Treupel, L. and Puisieux, F. (1986). Distribution of magnesium stearate on the surface of lubricated particles. *International Journal of Pharmaceutics*, 31(1) :131–136.
- Rowe, R., Sheskey, P., and Weller, P. (2003). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 4th edition.
- Sekulic, S., Ward II, H., Brannegan, D., Stanley, E., Evans, C., Sciavolino, S., Hailey, D., and Aldridge, P. (1996). On-line monitoring of powder blend homogeneity by Near-Infrared Spectroscopy. *Analytical Chemistry*, 68 :509–513.

- Shah, A. and Mlodozeniec, A. (1977). Mechanism of surface lubrication : Influence of duration of excipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(10) :1377–1382.
- Shinbrot, T., Alexander, A., and Muzzio, F. (1999). Spontaneous chaotic granular mixing. *Nature*, 397 :675–678.
- Sudah, O. (2001). *Experimental and numerical investigation of mixing and segregation of free-flowing and cohesive powders in GEA Gallay tote blenders*. PhD thesis, Rutgers University.
- Sudah, O., Arratia, P., Alexander, A., and Muzzio, F. (2005). Simulation and experiments of mixing and segregation in a tote blender. *Powder Technology*, 51(3) :836–844.
- Sudah, O., Arratia, P., Coffin-Beach, D., and Muzzio, F. (2002). Mixing of cohesive pharmaceutical formulations in Tote (bin) blenders. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28(8) :905–918.
- Swaminathan, V., Cobb, J., and Saracovan, I. (2006). Measurement of the surface energy of lubricated pharmaceutical powders by inverse gas chromatography. *International Journal of Pharmaceutics*, 312(1) :258–265.
- Szalay, A., Pintye-Hódi, K., Joó, K., and Erős, I. (2004). Study of the distribution of magnesium stearate with an energy-dispersive X-ray fluorescence analyser. *Pharmazeutische Industrie*, 66(2) :221–223.
- Takeuchi, H., Nagira, S., Aikawa, M., Yamamoto, H., and Kawashima, Y. (2005). Effect of lubrication on the compaction properties of pharmaceutical excipients as measured by die wall pressure. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 15(2) :177–182.
- Timmermans, J. (2001). A report of the PQRI workshop on blend uniformity. *Pharmaceutical Technology*, 1(September) :76–84.

- Tote Systems (2007). Blenders, [en ligne], <http://www.totesystems.com/ProductLine/Blenders/tabid/592/Default.aspx>, (Page consultée le 2007.05.24).
- Uematsu, Y., Ogimoto, M., Kabashima, J., Ito, K., and Yasuda, K. (2006). Determination of magnesium stearate in capsule- or tablet-type supplements. *Journal of AOAC International*, 89(2) :458–461.
- United States Pharmacopeia (2008). USP 31 - NF 28. Port City Press, Washington, D.C., 31st edition.
- University of Oxford (2007). Magnesium stearate, [en ligne], <http://www.chem.ox.ac.uk/course/ityeartwo/html/niveacreme.htm>, (page consultée le 2007.03.24).
- Van der Watt, J. G. and de Villers, M. M. (1997). The effect of V-mixer scale-up on the mixing of magnesium stearate with direct compression microcrystalline cellulose. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 43(1) :91–94.
- Vromans, H., Bolhuis, G., and Lerk, C. F. (1988). Magnesium stearate susceptibility of directly compressible materials as an indication of fragmentation properties. *Powder Technology*, 54(1) :39–44.
- Wada, Y. and Matsubara, T. (1992). Pseudo-polymorphism and crystalline transition of magnesium stearate. *Thermochimica Acta*, 196(1) :63–84.
- Wang, L.-H. and Chowhan, Z. (1989). Drug-excipient interactions resulting from powder mixing. V. role of sodium lauryl sulfate. *International Journal of Pharmaceutics*, 60(1) :61–78.

Annexe A

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES DES EXCIPIENTS SÉLECTIONNÉS

Les deux excipients utilisés dans le cadre de ce projet, soit la cellulose microcristalline et le lactose SD, se présentent tous deux sous plusieurs grades. Dans le cas du MCC, l'étude des propriétés physiques a aussi servi à déterminer le grade à utiliser entre PH 101 et PH 102, les deux grades les plus répandus. Pour ce qui est du lactose, le choix du grade SD a été fait principalement sur la base des propriétés en compression.

Table A.1 – Provenance des excipients utilisés

Excipient et grade	Fournisseur
MCC PH101	JRS Pharma GmbH + Co.KG
Lactose Monohydrate Spray-Dried	Lactose Co. of New Zealand Ltd.
LIGA Magnesium Stearate MF-2-V	Peter Greven Fett-Chemie GmbH
Sodium Lauryl Sulfate	Cognis

A.1 Détermination de la distribution de taille des particules

La distribution de tailles des particules des différents grades de MCC a été mesurée au moyen de tamis de différentes tailles placées sur une table vibrante (Endicott Sieve Shaker, Endicott's Ltd, U.K.), la diffraction au laser n'étant pas une technique adéquate dans le cas de particules de forme aciculaire comme celles du MCC. Les

résultats sont présentés à la figure A.1 et correspondent à la moyenne de trois mesures de distribution de tailles des particules.

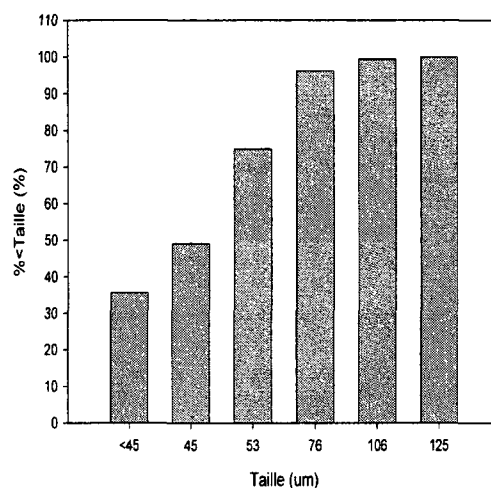


Figure A.1 – Distribution de tailles de particules du MCC PH101

Comme l'indique la figure A.1, environ 50% ont une taille de 45 μm ou moins. Les valeurs correspondant à cette définition seront désignées à partir d'ici comme étant les tailles moyennes d'un excipient ou d'un grade d'excipient. Le MCC PH101 est un grade de MCC plus fin, conçu particulièrement pour la granulation humide. Il peut aussi être utilisé dans des formulations de compression directe comme celles étudiées ici puisque les particules de petite taille produisent des comprimés plus durs, mais la faible taille des particules lui confère de très mauvaises propriétés d'écoulement.

La détermination de la distribution des tailles de particules du lactose SD a été effectuée de la même manière. Les résultats sont présentés à la figure A.2 et correspondent, comme dans le cas du MCC, à la moyenne de trois mesures effectuées.

Par interpolation, on peut affirmer que la taille moyenne du lactose SD est d'environ 125 μm . Puisque les distributions de taille des deux principaux excipients étudiés sont comparables, les mélanges formés seront mécaniquement stables et la ségrégation des excipients ne devrait pas poser de problème. La distribution des tailles de particules des deux lubrifiants utilisés a été obtenue de leurs fournisseurs respectifs et est présentée au tableau A.2

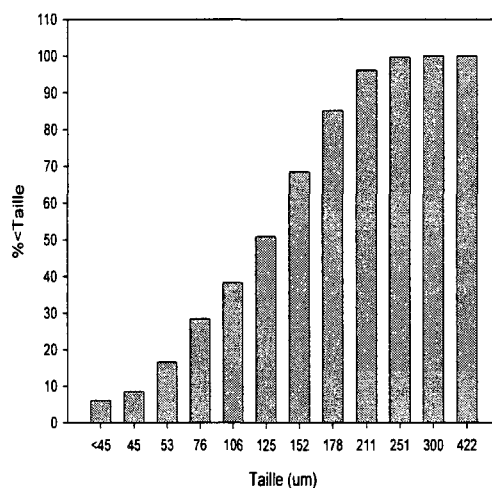


Figure A.2 – Distribution de tailles de particules du Lactose SD

Table A.2 – Distribution de taille de particules du MgSt
Proportion (%) **Diamètre max. correspondant (µm)**

	MgSt	SLS
10	3	56.4
50	7.9	257.8
90	24	512

D'après ce tableau, 10 % des particules de MgSt ont un diamètre inférieur à 3 µm, 50 % ont un diamètre inférieur à 7.9 µm et ainsi de suite.

A.2 Mesure de la densité

La densité apparente (*bulk density*) des trois excipients a été calculée en déposant une quantité précise de l'excipient dans un cylindre gradué de 25 mL et en divisant la masse mesurée par le volume occupé par l'excipient. Après avoir calculé la densité apparente, la densité compacte (*tapped density*) a été mesurée en plaçant le cylindre gradué dans un appareil (Vankel Vanderkamp Tap Density Tester) qui fait osciller rapidement le cylindre gradué de haut en bas, compactant ainsi la poudre. Une nouvelle valeur du volume occupé par la poudre a été mesurée après 400 oscillations du cylindre. Les valeurs de la densité, ainsi que le rapport d'Hausner correspondant, sont consignées dans le tableau A.3

Table A.3 – Propriétés physiques des excipients utilisés

Excipient	Densité (g/mL)		Rapport d'Hausner	Écoulement
	Apparente	Compacte		
MCC PH101	0.32 ± 0.01	0.46 ± 0.01	1.44	Mauvais
Lactose SD	0.62 ± 0.01	0.77 ± 0.01	1.24	Moyen
MgSt	0.21 ± 0.01	0.31 ± 0.01	1.48	Très mauvais
SLS	0.25 ± 0.01	0.31 ± 0.01	1.24	Moyen

Table A.4 – Évaluation des propriétés d'écoulement des excipients en fonction de la proportion de MgSt ajoutée. Les valeurs de l'indice augmentent avec la qualité de l'écoulement.

Excipient	MgSt added (%)	Measurement
MCC PH101	0	0.21
	0.5	0.39
	1	0.42
Lactose SD	0	0.88

A.3 Mesures de l'affinité pour le MgSt

Après avoir sélectionné le MCC PH101 et le lactose SD comme excipients, leur affinité pour le MgSt a été étudiée au moyen de tests d'écoulement effectués sur un appareil conçu à cet effet (Sotax FT300 Flow Tester, Sotax AG, Suisse) afin de garantir la reproductibilité des tests. Les résultats de ces tests figurent au tableau A.4

Il est important de mentionner que le temps de mélange du MgSt aux excipients est inférieur au temps requis pour obtenir un mélange optimal et que les résultats présentés ici sont purement exploratoires. Aucune mesure n'a été effectuée sur le Lactose SD lubrifié sur la base du fait que ses propriétés d'écoulement exceptionnelles en l'absence de lubrifiant ne pouvaient pas être améliorées de façon significative par l'ajout de MgSt. En examinant le tableau A.4, il est intéressant de constater qu'une quantité relativement faible de MgSt permet d'améliorer de façon substantielle les propriétés d'écoulement du MCC. Par ailleurs, au-delà de cette quantité, la capacité d'écoulement du MCC devient constante relativement rapidement, ce qui pourrait indiquer une saturation des particules en MgSt. Ces deux constats sont vérifiés par la

littérature (Faqih et al., 2007), où même la différence entre les propriétés d'écoulement du MCC PH101 pour une lubrification avec 0.25 et 0.5 % de MgSt est relativement faible.

Les mesures obtenues ici ont permis de déterminer les proportions de MgSt à ajouter aux excipients lors des expériences de mélange. Puisque les données provenant des expériences de mélange et de la littérature indiquent que l'effet du MgSt sur l'écoulement des excipients semble maximal pour une proportion située entre 0 et 0.5%, les proportions de MgSt ajoutées ont été fixées à environ 0.25%.

Annexe B

ANNEXE : PRÉPARATION DES TRACEURS

B.1 Activation du MgSt

Tel que précédemment mentionné, l'activation du MgSt est possible à cause de la présence de l'atome de magnésium, qui peut former un radio-isotope stable, en l'occurrence le $^{24}_{11}\text{Na}$. A l'état natif, le magnésium comporte trois isotopes stables dans les proportions indiquées au tableau B.1.

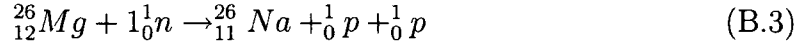
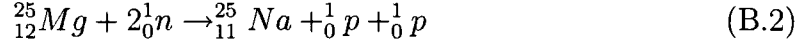
La production d'atomes radioactifs dans le réacteur SLOWPOKE peut être décrite par l'équation suivante,

$$\kappa = \chi * n * F$$

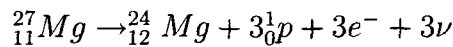
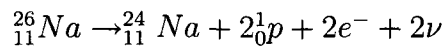
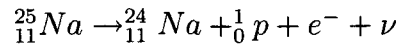
dans laquelle n désigne le nombre d'atomes présents dans l'échantillon et F le flux neutronique du réacteur, dans ce cas-ci environ 10^{12} neutrons/s. La présence de différents isotopes stables du magnésium dans les molécules de MgSt fait en sorte que les équations B.1 à B.6 se déroulent toutes dans le réacteur SLOWPOKE.

Table B.1 – Abondance relative des isotopes du magnésium (Littlefield et Thorley, 1963).

Isotope	Abondance (%)
$^{24}_{12}\text{Mg}$	78.6
$^{25}_{12}\text{Mg}$	10.1
$^{26}_{12}\text{Mg}$	11.3



Comme on peut le constater, les six réactions peuvent être classées en deux catégories, soit celles où la capture d'un neutron entraîne l'éjection d'un proton et celles où tous les protons sont conservés après la capture du ou des neutrons. Dans le cas des réactions du premier groupe, le Na-25 et le Na-26 sont les radio-isotopes les plus lourds du Na dont la demi-vie est significative (59.1 et 1.072 sec respectivement (Chu et al., 1999). A l'intérieur du réacteur, les neutrons sont modérés par un anneau de béryllium : puisque la conversion du ${}^{26}_{12}\text{Mg}$ en ${}^{24}_{11}\text{Na}$ requiert des neutrons ayant une énergie cinétique suffisamment élevée pour éjecter un proton du noyau, les trois dernières réactions sont favorisées par rapport aux trois premières. Les trois isotopes produits lors des six réactions présentées ci-haut se convertiront en isotopes plus stables par désintégration β :



La conversion du ${}^{25}_{11}\text{Na}$ et du ${}^{26}_{11}\text{Na}$ en ${}^{24}_{11}\text{Na}$ s'effectue en grande partie dans le réacteur même, mais celle du ${}^{27}_{12}\text{Mg}$, d'une demi-vie d'environ 9.5 min, est un peu plus longue puisque cet isotope est plus stable. Le Na-24, dont la demi-vie est d'environ 14.5 h, émet des rayons gamma à deux niveaux d'énergie, soit 1369 et 2754 keV, en plus de rayons beta à 1390 keV (Littlefield and Thorley, 1963). Son patron de dégradation est présenté à la figure B.1.

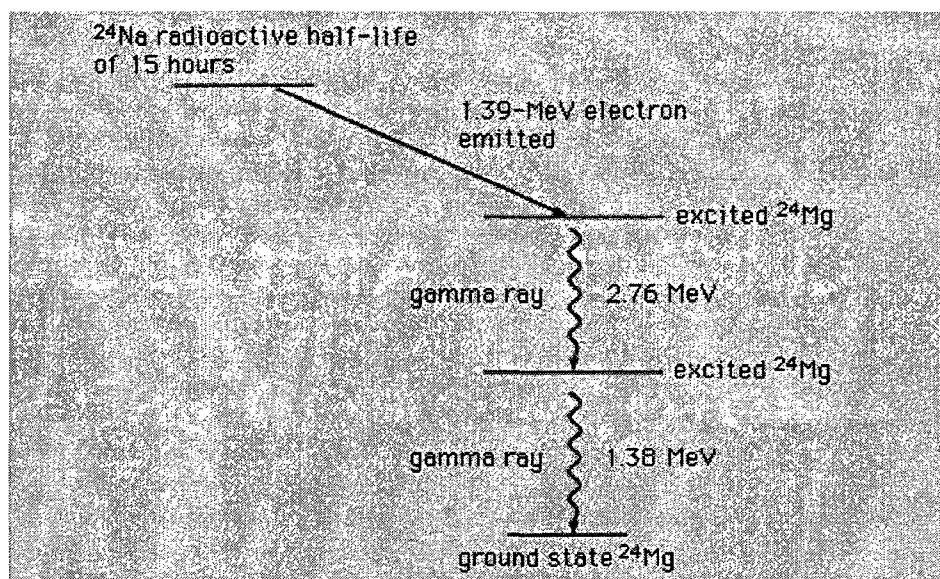


Figure B.1 – Voies de désintégration du Na-24 (Encyclopedia Britannica, 1994).

Un échantillon d'environ 1.79 g de MgSt irradié pendant 10 minutes développe une activité globale d'environ 87 kBq, dont 29 kBq sont attribuables au Na-24, 56 kBq au Mn-56 et le reste à des éléments présents en traces dans l'échantillon, notamment le $^{27}_{12}\text{Mg}$ et à l'argon présent dans l'air emprisonné dans la capsule. Les éléments autres que le $^{24}_{11}\text{Na}$, le $^{27}_{12}\text{Mg}$ et l'argon sont des impuretés provenant de la synthèse du MgSt. Le tableau B.2 fournit des indications sur l'activité relative du $^{24}_{11}\text{Na}$ et du $^{56}_{25}\text{Mn}$ après une irradiation de 80 minutes.

Table B.2 – Évolution dans le temps de la radioactivité du $^{24}_{11}\text{Na}$ et du $^{56}_{25}\text{Mn}$				
Radio-isotope	Demi-vie (h)	Durée de vie (h)	Activité (80 min, kBq)	Activité (80 min + 18 h, kBq)
$^{24}_{11}\text{Na}$	14.5	20.92	232	98.13
$^{56}_{25}\text{Mn}$	2.6	3.75	448	3.69

Comme on peut le constater, l'activité indésirable du $^{56}_{25}\text{Mn}$ est significative lorsque l'échantillon est extrait du réacteur. Toutefois, la demie-vie du $^{24}_{11}\text{Na}$ est de 14.5 heures, tandis que celle du $^{56}_{25}\text{Mn}$ n'est que de 2.6 heures. Ainsi, il est possible de calculer la durée de vie moyenne atomique de ces deux isotopes et leur activité respective après 18 heures en appliquant les équations 3.2 et 3.1. Afin que l'activité du $^{56}_{25}\text{Mn}$ ne vienne

pas fausser les mesures prises lors des expériences de mélange, il a été décidé de laisser reposer le MgSt pendant 18 heures après l'irradiation. Comme on peut le constater, l'activité du $^{56}_{25}\text{Mn}$, initialement le double de celle du $^{24}_{11}\text{Na}$, devient négligeable après 18 heures. Le $^{27}_{12}\text{Mg}$ émet des rayons γ d'une énergie d'environ 844 et 1014 keV (Chu et al., 1999), mais sa demi-vie est beaucoup plus courte que celle du $^{56}_{25}\text{Mn}$ et son activité est nulle à la fin de la période de repos.

A la fin de cette période de repos, l'activité de l'échantillon de MgSt devenu radioactif était d'environ 710 kBq, ce qui permettait une détection nette du MgSt présent dans chaque échantillon. Tel que mentionné auparavant, le MgSt est toujours introduit dans le mélangeur par la branche "L" dans le cas d'une expérience impliquant un profil de chargement G-D. A ce titre, le tableau B.3 permet d'obtenir une approximation du rapport signal-bruit.

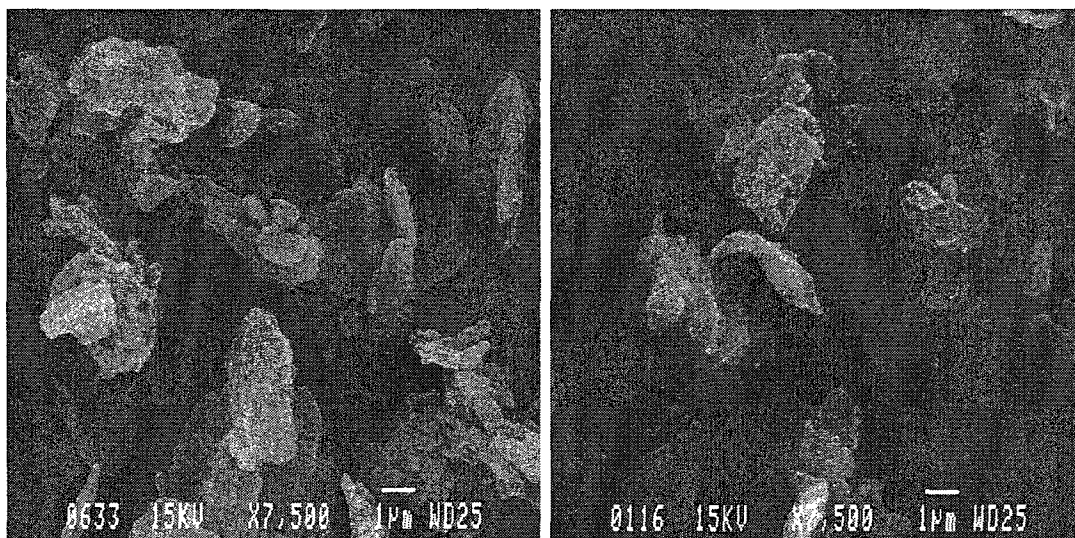
Table B.3 – Évaluation du rapport signal-bruit pour le côté R d'un profil G-D

Description	Nombre d'échantillons	Flux moyen (cps)
Fioles vides	15	3.205
Début de l'expérience	10	8.311
Fin de l'expérience	10	83.882

En comparant les flux moyens obtenus en examinant la branche "R", soit la branche où la concentration de MgSt tend à être plus faible, à deux reprises lors de la même expérience, on constate que le rapport signal-bruit est de 2.6 au début de l'expérience et est supérieur à 10 à la fin de l'expérience. Dans ces conditions, on peut affirmer que la radioactivité du MgSt est amplement suffisante pour être détecté, même lorsque la concentration est minimale.

B.2 Impact de la radiation sur la morphologie du MgSt

Il est important de vérifier que la radiation n'affecte pas les propriétés physiques du MgSt, ce qui modifierait ses propriétés lubrifiantes. Pour ce faire, des images d'un échantillon de MgSt ont été prises au MEB avant et après son irradiation.



(a) MgSt avant bombardement neutronique (b) MgSt après bombardement neutronique

Figure B.2 – Particules de MgSt avant et après irradiation telles que vues au MEB, montrant que le bombardement neutronique n'affecte pas leur morphologie

Comme l'indiquent les figures B.2(a) et B.2(b), le passage au réacteur SLOW-POKE ne semble pas affecter la morphologie des particules de MgSt.