

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM :</b>	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
<b>BPF :</b>	Bonnes Pratiques de Fabrication
<b>DDP :</b>	Différence de Pression
<b>EHS :</b>	Environnement Hygiène et Sécurité
<b>HR :</b>	Humidité Relative
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonisation
<b>IPC:</b>	In Process Controls
<b>ISO:</b>	International Standard Organisation
<b>LAF :</b>	Lit à Air Fluidisé
<b>M.G.S :</b>	Mélangeurs-Granulateur-Sécheurs
<b>mg :</b>	Milligramme
<b>min :</b>	Minute
<b>mm :</b>	Millimètre
<b>OF :</b>	Ordre de Fabrication
<b>PA :</b>	Principe Actif
<b>Pa :</b>	Pression Atmosphérique
<b>PQS :</b>	Pfizer Quality Standards
<b>QC :</b>	Qualification de Conception
<b>QI :</b>	Qualification d'Installation
<b>QO :</b>	Qualification Opérationnelle
<b>QP :</b>	Qualification des Performances
<b>RPM :</b>	Rotation par Minute
<b>Sc :</b>	Strogocop

## LISTE DES FIGURES

<b><u>Figure 1</u></b> : Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés.....	14
<b><u>Figure 2</u></b> : Granulateur de type oscillant.....	15
<b><u>Figure 3</u></b> :Mélangeur Granulateur TK-Filder .....	16
<b><u>Figure 4</u></b> : lit à air fluidisé(LAF) .....	17
<b><u>Figure 5</u></b> : Etapes du processus de compression en matrice.....	18
<b><u>Figure 6</u></b> : Courbe typique de compression.....	19
<b><u>Figure 7</u></b> : Courbe typique de la phase d'éjection, contrainte appliquée en fonction du déplacement du poinçon inférieur .....	21
<b><u>Figure 8</u></b> : Ensemble matrices plus poinçons .....	21
<b><u>Figure 9</u></b> : Comprimeuse KILIAN .....	22
<b><u>Figure 10</u></b> : Organigramme du site Pfizer Afrique de L'Ouest.....	30
<b><u>Figure 11</u></b> : Friabilisateur TAR 220 .....	33
<b><u>Figure 12</u></b> : Durometre ERWEKA TBH 525 WTD (FS-DUR 01) .....	35
<b><u>Figure 13</u></b> : Désintégrateur ERWEKA ZT322WTD .....	38
<b><u>Figure 14</u></b> : Niveau de maitrise de la réalisation des tests par le personnel avant et après formation.....	53
<b><u>Figure15</u></b> : Temps de réalisation des tests avant et après installation de la salle IPC par les operateurs.....	54

## **LISTE DES TABLEUX**

<b><u>Tableau I:</u></b> Tolérance de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse.....	24
<b><u>Tableau II:</u></b> Produits fabriqués par Pfizer.....	31
<b><u>Tableau III:</u></b> Résultats de la qualification d'installation du friabilisateur....	41
<b><u>Tableau IV:</u></b> Résultats de la qualification opérationnelle du friabilisateur....	42
<b><u>Tableau V:</u></b> Résultats du test de friabilité sur les échantillons de l'Atamel® 500 mg lot496 (FT02).....	43
<b><u>Tableau VI:</u></b> Résultats du test de friabilité sur les échantillons de Parkazole® lot 161 (FT03).....	43
<b><u>Tableau VII :</u></b> Résultats du test de friabilité sur les échantillons de Chilral® lot 329 (FT04) .....	44
<b><u>Tableau VIII :</u></b> Résultats du test de reproductibilité de la friabilité sur l'Atamel® 500 mg lot496 (FT05).....	44
<b><u>Tableau IX :</u></b> Résultats de la qualification d'installation du duromètre .....	45
<b><u>Tableau X :</u></b> Résultats de la qualification opérationnelle du duromètre .....	46
<b><u>Tableau XI :</u></b> Détermination de la dureté, du diamètre, du poids et de l'épaisseur de l'Atamel® 500 mg lot 496 (FT04).....	47
<b><u>Tableau XII :</u></b> Détermination de la dureté, du diamètre, du poids et de l'épaisseur du Parkazole® Adb lot 168 (FT05) .....	47
<b><u>Tableau XIII :</u></b> Détermination de la dureté, du diamètre, du poids, et de l'épaisseur du Chilral® lot 329 (FT06).....	48
<b><u>Tableau XIV:</u></b> Test de reproductibilité de la mesure de dureté, de diamètre, de poids, et de l'épaisseur sur le Parkazole® Ad lot 168 (FT07)... ..	48
<b><u>Tableau XV :</u></b> Résultats de la qualification d'installation du désintégrateur...	49
<b><u>Tableau XVI :</u></b> Résultats de la qualification opérationnelle du désintégrateur.....	50

<b><u>Tableau XVII</u></b> : Détermination du temps de désintégration de l'Atamel <sup>®</sup> 500 mg CP lot 497 (FT02).....	51
<b><u>Tableau XVIII</u></b> : Détermination du temps de désintégration du Parkazole AD CP Lot 171 <sup>®</sup> (FT03) .....	51
<b><u>Tableau XIX</u></b> : Détermination du temps de désintégration du Détermination du temps de désintégration du Chilral CP Lot 331 (FT0....	52
<b><u>Tableau XX</u></b> : Test de reproductibilité du temps de désintégration sur Chilral CP Lot 331 (FT05).....	52



# SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
<b>A. PREMIERE PARTIE : GENERALITES.....</b>	<b>4</b>
<b>I. GESTION DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS .....</b>	<b>5</b>
I.1 : Quelques définitions.....	5
I.1.2 Assurance qualité .....	5
I.1.3 Contrôle de la qualité .....	5
I.1.4 Les Bonnes pratiques de fabrication.....	5
I.1.4.1 Définition .....	5
I.1.4.2 Exigences des BPF .....	6
I.1.4.2.1 Personnel.....	6
I.1.4.2.2 Locaux et matériel.....	7
a) Locaux .....	7
b) Matériel .....	8
I.1.4.2.3 Documentation.....	9
I.1.4.2.4 Production .....	9
I.1.4.2.5 Contrôle de la qualité.....	10
I.1.4.2.6 Fabrication et analyse en sous-traitance .....	10
I.1.4.2.7 Réclamations et rappels de médicaments .....	11
I.1.4.2.8 Auto-inspection .....	11
<b>II. GENERALITES SUR LA FABRICATION DES COMPRIMES.....</b>	<b>12</b>
II.1 Définition du comprimé.....	12
II.2 Les étapes de la fabrication des comprimés.....	13
II.2.1 la pesée.....	13
II.2.2 la granulation.....	13
II.2.2.1 la granulation par voie sèche .....	15
II.2.2.2 la granulation par voie humide .....	15

II.2.3 la compression.....	18
III. LES CONTROLES AU DEBUT ET EN COURS DE COMPRESSION ET LEUR IMPORTANCE SUR LA QUALITE DU PRODUIT FINI...	22
III.1. Le test de la dureté ou de la résistance à la rupture des comprimés.....	22
III.2. Le test de la friabilité des comprimés non enrobés.....	23
III.3. Test de désintégration des comprimés .....	23
III.4. Le contrôle de l'uniformité de masse .....	23
IV. QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS .....	24
<b>B. DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL .....</b>	<b>28</b>
I.    OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	29
II.   CADRE DE L'ETUDE.....	29
II.1. Vue d'ensemble De Pfizer Afrique De L'ouest .....	29
II.2. Le département de production des formes sèches .....	32
III.  MATERIEL ET METHODES.....	33
III.1. Détermination de la friabilité des comprimés.....	33
III.2. Détermination de la dureté, du diamètre, du poids, et de l'épaisseur des comprimés.....	35
III.3. Détermination du temps de désintégration des comprimés .....	36
III.4. TRAITEMENT DES DONNEES.....	39
IV.   RESULTATS.....	40
IV.1. Qualification du friabilisateur TAR 220 ERWEKA FS-FRI 01..	41
IV.1.1. Qualification D'installation (QI) .....	41
IV.1.2. Qualification Opérationnelle (QO) .....	42
IV.1.3. Qualification de Performance (QP) .....	43
IV.2. Qualification Du Durometre ERWEKA TBH 525 WTD.....	45
IV.2.1. Qualification d'Installation (QI) .....	45
IV.2.2. Qualification Opérationnelle (QO) .....	46

IV.2.3. Qualification Performance (QP) .....	47
IV.3. Qualification du désintégreteur ERWEKA ZT 322.....	49
IV.3.1. Qualification d'Installation (QI) .....	49
IV.3.2. Qualification Opérationnelle (QO) .....	50
IV.3.3. Qualification Performance (QP) .....	51
IV.4 Formation du personnel et impact de l'installation de la salle	
IPC .....	53
V. DISCUSSION .....	55
CONCLUSION .....	48
REFFERENCES.....	61
ANNEXE .....	65

# INTRODUCTION





Le système d'autorisation de mise sur le marché exige de l'industrie pharmaceutique un haut niveau d'assurance de la qualité dans le développement, la fabrication et le contrôle des produits. De ce fait tout écart ou imperfection constaté lors de ces différentes étapes est considéré comme une non conformité.

Ainsi pour obtenir des médicaments de qualité, conformes aux exigences physiques, chimiques et thérapeutiques établies dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché, il faut une application simple des règles édictées par les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF).

Ces règles sont en constante évolution et demeurent toujours une démarche de progrès qui, par une meilleure connaissance et une meilleure maîtrise des procédés, permettent d'améliorer et d'assurer la qualité du médicament.

Depuis plusieurs années à Pfizer les contrôles en cours de compression étaient effectués au niveau du laboratoire de contrôle qualité. Mais face à l'augmentation de la capacité de production, et la distance séparant le laboratoire de contrôle et l'atelier de production, la réalisation de ces tests devenait plus us difficile et chronophage.

Dans le souci de respecter d'avantage les BPF et de réduire ces pertes de temps, pouvant à la longue affecter la qualité des médicaments, Pfizer Afrique de l'Ouest a mis en place récemment une salle de contrôle au niveau de l'atelier de production des formes sèches. Celle-ci est destinée à accueillir les équipements nécessaires à la réalisation in situ des tests en cours de compression indispensables pour s'assurer de la qualité des comprimés fabriqués.

Dans ce projet de Pfizer, notre travail a consisté à faire l'installation, la qualification des équipements de la salle IPC (In Process Controls) et assurance la formation du personnel. Il fait l'objet du présent document divisé en deux grandes parties :

- Une première partie traitant des généralités sur la gestion de la qualité du médicament, les BPF, le cycle de fabrication des comprimés, les contrôles en début et en cours de compression et la qualification des équipements.
- Une seconde partie constituant notre travail personnel, qui porte sur la qualification des équipements de la salle IPC de l'atelier de production des formes sèches.

# PREMIERE PARTIE : GÉNÉRALITÉS

# **I. GESTION DE LA QUALITE DES MEDICAMENTS**

## **I.1 Quelques définitions**

### **I.1.1 Qualité**

Selon l'organisation internationale de normalisation (ISO), la qualité peut être définie comme un « Ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou service qui lui confère l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites » [1]

Transposée au domaine pharmaceutique, elle correspond d'après l'ICH à l'aptitude d'un produit à satisfaire les besoins exprimés incluant l'identité, l'activité, la pureté et l'absence d'effets secondaires indésirables. [2]

### **I.1.2 Assurance qualité**

Elle correspond à la mise en œuvre d'un ensemble approprié de dispositions préétablies et systématiques destinées à donner confiance à l'obtention de la qualité requise (décrite dans le dossier d'AMM) [3].

### **I.1.3 Contrôle de la qualité [1]**

C'est la partie des BPF qui concerne les opérations de vérification du niveau de la qualité par l'intermédiaire des laboratoires de contrôle. Le contrôle est la vérification de la conformité à des normes préétablies, il est suivi d'un jugement. La vérification du niveau de qualité se fait sur des échantillons représentatifs.

### **I.1.4 Les Bonnes pratiques de fabrication**

#### **I.1.4.1 Définition [1]**

Les bonnes pratiques de fabrication des médicaments constituent un des éléments de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente et selon les normes de qualité adaptées à leur emploi.

Elles s'appliquent à la fois à la production et au contrôle de la qualité.

La fabrication du médicament engage la responsabilité du détenteur de l'AMM qui doit garantir le respect des conditions définies par cette AMM. Les opérations de fabrication doivent être en mesure d'assurer la conformité d'un produit pharmaceutique aux critères fondamentaux de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Les règles édictées dans les « Bonnes Pratiques de Fabrication » sont divisées en neuf chapitres généraux suivis des lignes directrices particulières.

### **I.1.4.2 Exigences des BPF**

#### **I.1.4.2.1 Personnel**

La mise en place et le maintien d'un système d'assurance de la qualité satisfaisant, de même que la qualité de la fabrication des médicaments, reposent sur l'ensemble du personnel. Pour cette raison, le fabricant doit disposer, sur chaque site de fabrication, d'un personnel qualifié et en nombre suffisant pour mener à bien toutes les tâches qui lui incombent. Les responsabilités individuelles doivent être clairement comprises par les intéressés et mises par écrit. Tous les membres du personnel doivent être conscients des principes de bonnes pratiques de fabrication qui les concernent ; Il convient d'assurer leur formation initiale et continue et notamment de donner les instructions d'hygiène en rapport avec l'activité exercée.

L'étendue des responsabilités conférées à une seule personne ne doit entraîner aucun risque pour la qualité.

Un organigramme de l'établissement doit être établi. Les membres du personnel qui occupent des postes de responsabilités doivent avoir leurs tâches spécifiques détaillées dans des "fiches de fonction" écrites ; ils doivent être investis de l'autorité nécessaire pour exercer leurs responsabilités. Leurs fonctions peuvent être déléguées à des remplaçants désignés et possédant des qualifications adéquates. Il ne devrait pas y avoir de lacune ou de double emploi inexpliqué

dans les responsabilités du personnel concerné par l'application des bonnes pratiques de fabrication.

Les organigrammes et les fiches de fonction sont approuvés suivant les procédures internes du fabricant.

Les postes clés comprennent les postes de pharmacien responsable, de chef du département de production et de chef du département du contrôle de la qualité.

Les postes clés doivent normalement être occupés par le personnel travaillant à temps plein. Les chefs des départements de production et de contrôle de la qualité doivent être indépendants les uns des autres. Ils se partagent, ou exercent conjointement, certaines tâches en rapport avec la qualité.

#### **I.1.4.2.2 Locaux et matériel [1, 3, 4]**

Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus de façon à convenir au mieux aux opérations à effectuer. Leur plan, leur agencement, leur conception et leur utilisation doivent tendre à minimiser les risques d'erreurs et à permettre un nettoyage et un entretien efficaces en vue d'éviter les contaminations croisées, le dépôt de poussières ou de saletés et, de façon générale, toute atteinte à la qualité des produits.

Les locaux et le matériel destinés à être utilisés dans les opérations de fabrication critiques pour la qualité des produits sont soumis à une qualification appropriée.

##### **a) Locaux**

Les locaux doivent être situés dans un environnement qui, tenant compte des mesures prises pour protéger la fabrication, ne présente pas de risque de contamination pour les produits.

Les locaux et les équipements doivent être entretenus soigneusement ; les réparations et l'entretien ne doivent présenter aucun risque pour la qualité des

produits. Les locaux doivent être nettoyés et, le cas échéant, désinfectés selon des procédures écrites détaillées.

L'éclairage, la température, l'humidité et la ventilation doivent être appropriés afin de ne pas affecter, directement ou indirectement, ni les médicaments durant leur fabrication et leur stockage, ni le bon fonctionnement du matériel.

Les locaux doivent être conçus, construits, équipés et entretenus en vue d'empêcher au mieux l'entrée d'insectes et d'autres animaux.

Des mesures doivent être prises en vue d'empêcher l'entrée de personnes non autorisées. Les zones de production, de stockage et de contrôle de la qualité ne doivent pas être utilisées comme lieu de passage par le personnel qui n'y travaille pas.

#### **b) Matériel [1]**

Le matériel de fabrication et de contrôle doit être conçu, installé et entretenu en fonction de sa destination.

Les opérations de réparation et d'entretien ne doivent présenter aucun risque pour les produits.

Le matériel de fabrication doit être conçu de façon à permettre un nettoyage facile et minutieux. Il doit être nettoyé selon des procédures écrites détaillées et rangé dans un endroit propre et sec.

Le matériel de lavage et de nettoyage doit être choisi et utilisé de façon à ne pas être une source de contamination.

Le matériel de mesure, de pesée, d'enregistrement et de contrôle doit être étalonné et vérifié à intervalles définis et par des méthodes appropriées. Les comptes rendus de ces contrôles doivent être conservés.

Des fiches de vie permettant de suivre l'utilisation du matériel et d'organiser une bonne maintenance préventives doivent être élaborées.

Le matériel défectueux doit être retiré des zones de production et de contrôle ou au moins clairement étiqueté en tant que tel.

#### **I.1.4.2.3 Documentation**

Disposer de bons documents est un élément essentiel du système d'assurance de la qualité [1]. Des écrits clairs évitent les erreurs inhérentes aux communications verbales et permettent de retracer l'historique d'un lot. Les spécifications, les formules de fabrication, les instructions de fabrication et de conditionnement, les procédures et les relevés, les comptes rendus et les enregistrements couvrant les différentes opérations de fabrication ne doivent pas contenir d'erreur et doivent être disponibles par écrit et tenus à jour. La lisibilité des documents est d'une importance capitale.

Le fabricant doit disposer de documents préétablis relatifs aux opérations et aux conditions générales de fabrication et des documents particuliers concernant la fabrication de chaque lot. La documentation doit permettre de retracer l'historique de chaque lot fabriqué et les modifications apportées au cours de la mise au point d'un médicament expérimental. Les documents relatifs à un lot de médicaments doivent être conservés au moins un an après la date de péremption du lot concerné et au moins cinq ans après la libération du lot.

#### **I.1.4.2.4 Production**

Les opérations de production doivent suivre des instructions et des procédures bien définies et validées; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise qui correspondent à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

Des moyens suffisants et adaptés doivent être disponibles pour effectuer les contrôles en cours de fabrication. Des mesures à caractère technique ou organisationnel doivent être prises pour éviter les contaminations croisées et les substitutions.



#### **I.1.4.2.5    Contrôle de la qualité**

Chaque titulaire d'une autorisation de fabrication doit se doter d'un département de contrôle de la qualité. Ce département doit être indépendant des autres et placé sous l'autorité d'une personne possédant des qualifications et une expérience suffisantes et disposant d'un ou plusieurs laboratoires de contrôle. Des moyens suffisants doivent être disponibles afin de garantir la mise en œuvre efficace et fiable de toutes les dispositions prises par le contrôle de la qualité.

Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération qui garantissent que des essais nécessaires et appropriés ont bien été effectués, que les matières premières et les articles de conditionnement ne sont pas libérés pour la fabrication, ni les produits finis libérés en vue de leur vente ou de leur distribution, avant que leur qualité n'ait été jugée satisfaisante. Le contrôle de la qualité ne se limite donc pas aux activités de laboratoire, mais doit participer à toutes les décisions qui peuvent concerner la qualité du produit. L'indépendance du contrôle de la qualité par rapport à la production est un élément fondamental de son bon fonctionnement.

Le personnel du département de contrôle de la qualité doit avoir accès aux zones de production pour prélever les échantillons et effectuer les investigations nécessaires [1].

#### **I.1.4.2.6    Fabrication et analyse en sous-traitance**

Toute opération de fabrication, ou liée à la fabrication et l'analyse réalisées en sous-traitance doivent être convenablement précisées, convenues et contrôlées en vue d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou à un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque

partie, notamment le respect des principes et lignes directrices des bonnes pratiques de fabrication par le sous-traitant.[3]

#### **I.1.4.2.7 Réclamations et rappels de médicaments**

Tout fabricant doit mettre en œuvre un système d'enregistrement et de traitement des réclamations ainsi qu'un système de rappel rapide et permanent des médicaments présents dans le circuit de distribution. Toute réclamation concernant un défaut de fabrication doit être enregistrée et étudiée par le fabricant.

Toute réclamation ou autre information concernant un médicament supposé défectueux doit être examinée soigneusement selon des procédures écrites. Pour parer à toute éventualité, un système de rappel des médicaments doit être organisé, donnant la possibilité de retirer rapidement et efficacement du marché tout médicament défectueux ou suspecté de l'être.

Le fabricant doit informer l'autorité compétente de tout défaut de fabrication qui pourrait être à l'origine d'un rappel de médicaments ou de l'instauration de mesures de limitation de leur distribution. Dans toute la mesure du possible, il indique les pays de destination. [1]

#### **I.1.4.2.8 Auto-inspection**

L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité et doit être réalisée de façon répétée en vue de contrôler la mise en œuvre et le respect des bonnes pratiques de fabrication et de proposer les mesures correctives nécessaires. L'auto inspection et toute mesure corrective subséquente doivent faire l'objet de comptes rendus.

Les questions du personnel, des locaux, du matériel, des documents, de la production, du contrôle de la qualité, de la distribution des médicaments, des dispositions prises pour traiter les réclamations ainsi que les rappels et du système d'auto-inspection doivent être examinés à intervalles réguliers, suivant

un programme préétabli, de façon à vérifier leur conformité avec les principes d'assurance de la qualité.

Toutes les auto-inspections doivent faire l'objet d'un compte rendu [1].

## **II. GENERALITES SUR LA FABRICATION DES COMPRIMES [5]**

### **II.1 Définition du comprimé**

Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs actifs. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagregés dans de l'eau avant administration; certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer le principe actif. Les particules sont constituées d'un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non d'excipients tels que: les diluants, les liants, les désagregants, les glissants, les lubrifiants, les composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, les matières colorantes autorisées par l'autorité compétente et les aromatisants. Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Plusieurs catégories de comprimés oraux peuvent être distinguées:

- les comprimés non enrobés ;
- les comprimés enrobés ;
- les comprimés effervescents ;
- les comprimés salubres ;
- les comprimés gastrorésistants;
- les comprimés à libération modifiée;
- les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

## **II.2 Les étapes de la fabrication des comprimés [6]**

La fabrication d'un comprimé se décompose en une suite d'opérations unitaires pharmaceutiques.

### **II.2.1 la pesée**

Il s'agit de peser les constituants de la formule en quantité nécessaire pour un lot de comprimés fixé.

La livraison des matières premières par le magasin se fait après obtention de l'ordre de fabrication (OF).

Après réception au niveau de la centrale de pesée il faudra :

- Vérifier l'identification des contenants étiquette, numéro d'analyse numéro d'identification;
- Vérifier le nombre exact des contenants ;
- Prélever chaque produit pour la diagnose;
- Peser individuellement, constituant par constituant en évitant toute contamination avant le mélange. Il est recommandé de peser en premier le principe actif et d'identifier chaque matière déjà pesée.

NB : c'est après résultats favorables des diagnoses attestant que les matières premières et les excipients sont de bonne qualité que l'étape suivante de la granulation pourra débuter.

### **II.2.2 la granulation [7]**

La granulation est une opération largement utilisée dans le domaine pharmaceutique.

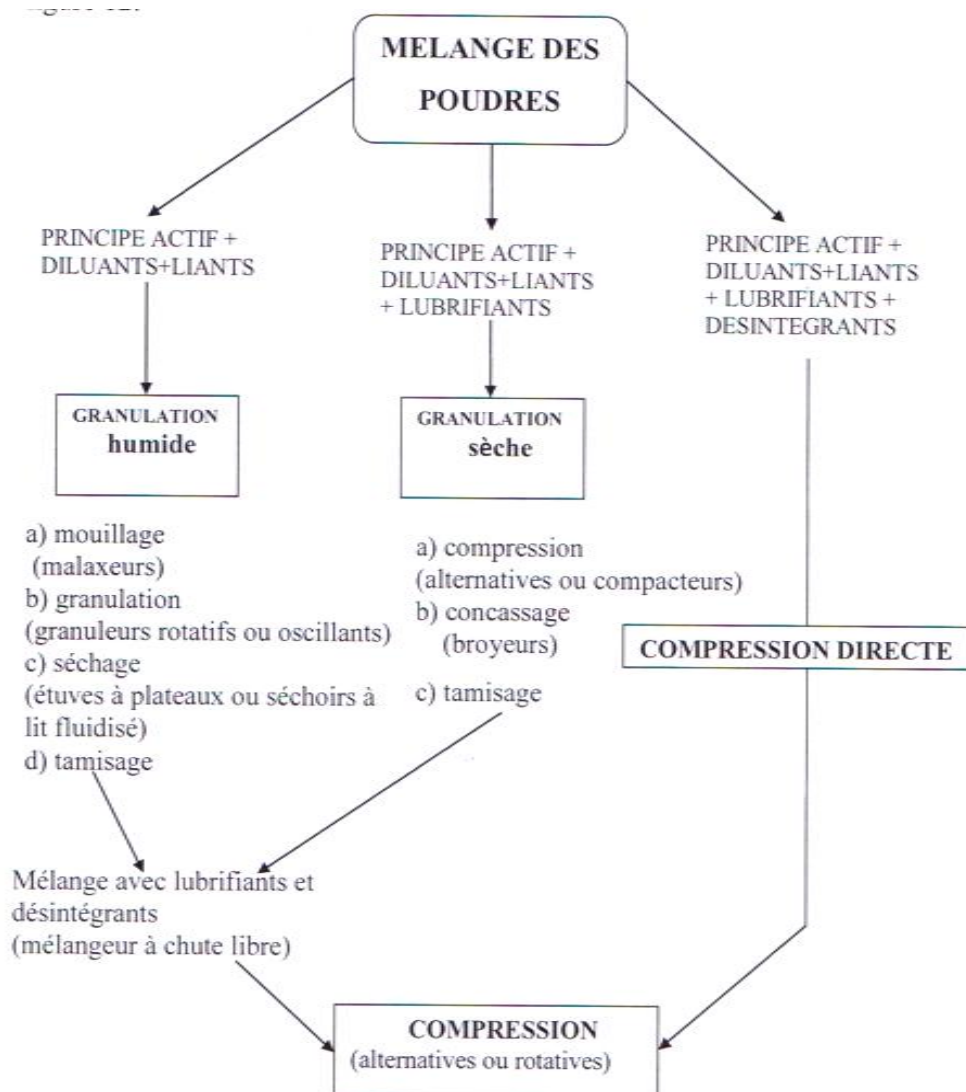
La granulation a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés granulés ou grain après calibrage.

C'est l'opération préliminaire à la compression. La valeur et la quantité des principes actifs ne permettent qu'occasionnellement d'avoir recours à la compression directe. Il est le plus souvent nécessaire de procéder à une granulation. Elle permet l'obtention d'un grain compressible à partir d'un mélange de poudres non compressibles.

La granulation a plusieurs objectifs [8]:

- La Densification du mélange de poudre ;
- L'Élimination de l'air qui gêne la compression ;
- L'Amélioration de l'écoulement ;

On rencontre deux grandes voies de granulation:



**Figure 1** : Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés [9]

### II.2.2.1 la granulation par voie sèche

Elle consiste à créer des liaisons entre particules solides par simple agglomération mécanique. C'est une opération pharmaceutique qui est effectuée avant de réaliser la compression pour la fabrication des comprimés. Elle comporte deux phases :

- Le Briquetage consiste en la réalisation de très gros comprimés épais et durs appelés aussi briquettes. Ces briquettes sont réalisées sur presse alternative (on parle de pré compression).
- Le broyage-tamissage qui permet d'obtenir un produit ayant les caractéristiques granulométriques requises. Généralement, le broyage s'effectue en même temps que le calibrage à l'aide de différents types de granulateurs. Le choix du granulateur se fera en fonction des caractéristiques du produit (collage, bourrage, sensibilité à l'échauffement...).

Le granulateur le plus utilisé reste le granulateur oscillant. **Figure 2**



**Figure2:** Granulateur de type oscillant

### II.2.2.2 la granulation par voie humide

Le procédé de granulation humide est aujourd'hui le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique. Malgré l'augmentation des prix de revient (coût des

installations, étapes plus longues, main d'œuvre qualifiée) et un risque d'altération du à l'humidification du mélange, ce procédé s'avère être le mieux adapté pour pallier aux problèmes rencontrés en compression. Deux types de granulation humide doivent être distingués:

- la granulation polyphasique ;
- la granulation monophasique. [10]

Les étapes de fabrication sont distinctes et effectuées dans des appareillages différents dans le cas de la granulation polyphasique, alors qu'elles sont plus ou moins simultanées et dans un seul et même appareil lors de la granulation monophasique.

Quel que soit le type de procédé, la théorie de formation du grain est identique.

Pour la méthode dite polyphasique, les divers appareils utilisés n'assurent qu'une étape du processus (ex. : mélangeur, granulateur, séchoir à lit d'air fluidisé, calibreur...).voir schémas ci-après



**FIGURE 3:** Mélangeur Granulateur TK-Filder





**FIGURE 4:** lit à air fluidisé(LAF)

La méthode qui tend à se développer actuellement est la méthode dite monophasique où toutes les étapes de la granulation humide sont effectuées dans un seul et même appareil ; ce sont les mélangeurs-granulateur-sécheurs ou M.G.S.

Lors de la granulation par voie humide les liaisons entre particules solides sont créées par agglomération de poudres à l'aide d'un liquide de mouillage.

Les différentes étapes de la granulation humide sont les suivantes : [11]

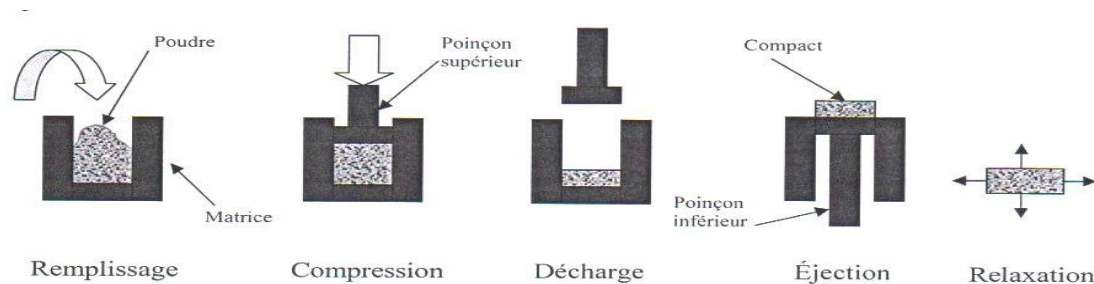
- Mélange des matières premières : Cette étape a pour but de répartir le principe actif et les excipients de façon homogène ;
- Fabrication d'une solution de liant et transfert dans le granulateur;
- Mouillage des poudres et mélange : cette étape a pour but de créer des liaisons entre les particules, celles-ci devant être suffisamment fortes pour que l'ensemble supporte l'opération de granulation proprement dite. ;
- Granulation : cette étape a pour but de mélanger poudre et liquide pour atteindre la structure granuleuse, par cisaillement mécanique ou par pulvérisation;



- Répartition sur plateau du granulé humide : cette étape n'est retrouvée que lors d'un séchage en étuve ;
- Séchage : Cette étape permet de diminuer le taux d'humidité à une valeur adaptée pour éviter la dégradation du principe actif et permettre la mise en forme. Un taux minimal d'humidité est cependant nécessaire pour conserver les propriétés physiques de compressibilité.
- Calibrage : Il permet d'obtenir une bonne répartition granulométrique par passage au travers d'une grille calibrée.
  - Ajout de lubrifiants et de désintégrants : le but de la lubrification est de faciliter l'écoulement et d'éviter le collage du granulé séché dans les trémies d'alimentation et les machines de mise en forme (presse à comprimer, ensacheuse...)

### II.2.3 la compression

Les principales étapes de mise en forme par compression simple en matrice sont schématisées dans la **figure 5**. Elles comprennent le remplissage de la matrice, la compression ou charge, la décharge ou retrait du poinçon et l'éjection.

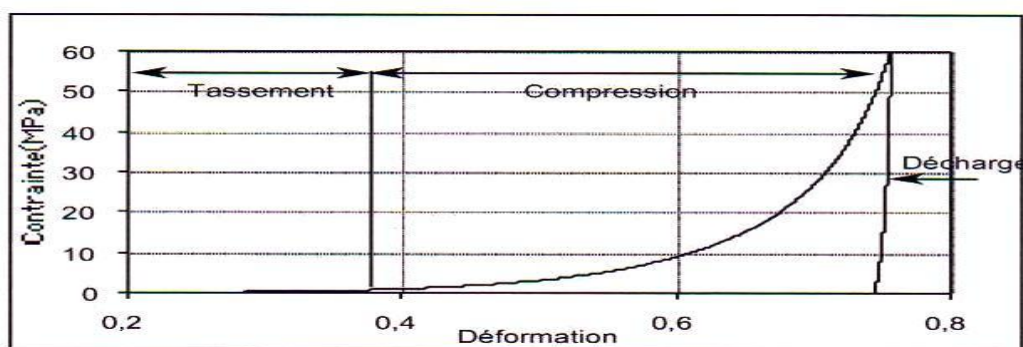


**Figure 5:** Etapes du processus de compression en matrice

- **Le remplissage** : Le remplissage de la matrice se fait généralement d'une manière automatique dans les comprimeuses. La poudre s'écoule dans la matrice et un sabot vient araser la poudre. L'écoulement de la poudre est assuré par l'effet conjugué de la gravité et de la vibration du sabot. Il faut toutefois éviter les poudres cohésives qui s'écoulent mal

(une opération de granulation est souvent utilisée dans ce cas) et veiller à ce qu'en cas de mélange de poudres, il n'y ait pas de ségrégation.

- **La compression** : Cette étape permet de densifier la poudre et de la mettre en forme de comprimé. Le poinçon supérieur vient s'enfoncer dans la matrice. Cet enfoncement est contrôlé par une charge ou un déplacement imposé. En début de compaction, les particules se réarrangent par des glissements et des rotations pour former un empilement plus dense [12]. Le lit de poudre est alors débarrassé de l'excès d'air et le nombre de points de contact entre particules augmente. A la fin de cette étape du tassement, les particules ne peuvent plus glisser les unes par rapport aux autres et l'on assiste à une réelle résistance de la poudre à l'enfoncement du poinçon. Les particules subissent des déformations selon leur comportement mécanique. Des particules fragiles auront tendance à se fragmenter réalisant un nouveau réarrangement et une densification locale plus importante. Au cours de la fragmentation, de nouvelles particules se forment et le processus recommence : réarrangement, déformation réversible et irréversible, enchevêtrement et fragmentation jusqu'à une taille critique minimale [13]. Tandis que des particules ductiles vont plutôt se déformer de manière irréversible.

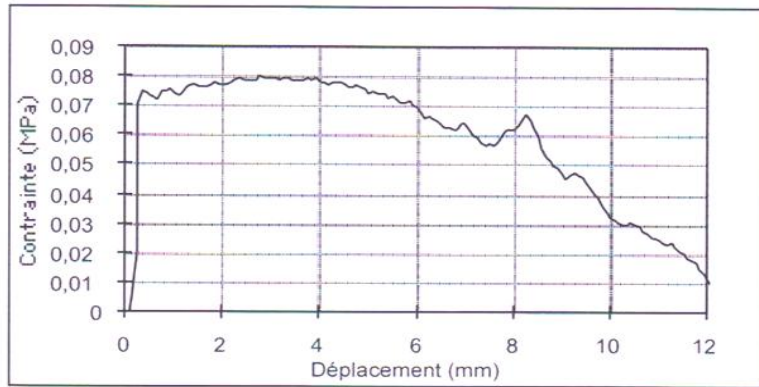


**Figure 6** : Courbe typique de compression

Ce comportement augmente la densité de la poudre. Au cours de cette étape, la poudre gagne en cohésion et la pression augmente rapidement. Une illustration des phases de la compression est représentée dans **la figure 6**.

➤ **La décharge** : C'est la phase du retrait du poinçon qui réalise la compression. Au cours de la compression, le lit de poudre a gagné de l'énergie fournie par les différents mécanismes qui ont contribué à la densification. Une partie de l'énergie stockée sous forme élastique, qui dépend du comportement de la poudre et des paramètres du processus de compaction, sera restituée lors de l'étape de décharge [14]. Cette énergie emmagasinée est la source de l'expansion du comprimé [15]. Au cours de la décharge, le comprimé pourrait subir un rebond qui entraînerait son délaminage. En effet, suite au retrait du poinçon, le comprimé est soumis à des contraintes en tension qui peuvent séparer les surfaces interparticulaires. Par conséquent, une détente du comprimé plus ou moins importante, selon les propriétés de la poudre et les conditions de la compression, peut entraîner le clivage du comprimé [13, 16].

➤ **L'éjection** : Cette opération est réalisée en général par remontée du poinçon inférieur ou descente de la matrice [17]. Pendant l'éjection, le comprimé continue à se dilater et des contraintes de cisaillement s'exercent inégalement sur le comprimé. Ces contraintes sont dues au frottement du comprimé avec la matrice. Au cours de l'éjection, des phénomènes de collage à la paroi et de clivage de comprimé peuvent apparaître [18].



**Figure 7:** Courbe typique de la phase d'éjection, contrainte appliquée en fonction du déplacement du poinçon inférieur [13]

La figure ci-dessus représente une courbe typique de la phase d'éjection. Au début de l'éjection, la contrainte est relativement importante pour initier le mouvement du comprimé puis décroît jusqu'à la fin de l'éjection.



**Figure 8:** Ensemble matrices plus poinçons



**Figure 9 : Comprimeuse KILIAN**

### **III. LES CONTROLES AU DEBUT ET EN COURS DE COMPRESSION ET LEUR IMPORTANCE SUR LA QUALITE DU PRODUIT FINI [2].**

Les contrôles pharmaco techniques réalisés en début et en cours de compression occupent une place très importante dans la fabrication des médicaments; ils assurent avec les contrôles physiques, chimiques et biologiques la qualité, l'efficacité et la sécurité de leur utilisation [19]. Les principaux tests sont :

#### **III.1 Le test de la dureté ou de la résistance a la rupture des comprimés**

Cette essai est destiné à la rupture des comprimés, permet de mesurer la force nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

La dureté des comprimés est un paramètre qui influence le délitement; pour cela, elle doit être contrôlée à intervalle de temps régulier en cours de compression

mais aussi en début de compression, pour ajuster la force de compression si nécessaire [20]. Elle est déterminée par un appareil appelé duromètre.

### **III.2 Le test de la friabilité des comprimés non enrobés**

Cet essai est destiné à déterminer dans des conditions définies, la friabilité des comprimés non enrobés c'est-à-dire le phénomène par lequel la surface des comprimés est endommagée ou présente des signes d'abrasion ou de ruptures sous l'effet de chocs mécaniques ou d'une attribution. Il permet d'estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'éventuel enrobage et pendant le transport. Elle doit être contrôlée à intervalle de temps régulier en cours de compression mais aussi en début de compression, pour ajuster la force de compression si nécessaire. Elle est déterminée par un appareil appelé friabilisateur.

### **III.3 Test de désintégration des comprimés**

Cette essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés ou capsules à se désagréger dans un temps précis en milieu liquide et dans des conditions expérimentales bien définies. La désintégration n'implique pas la dissolution complète de l'unité soumise à l'essai ni même de son PA.

Elle est complète lorsqu'il ne subsiste aucun résidu sur la grille à l'exception des fragments insolubles de l'enrobage et s'il reste un résidu il ne doit pas contenir un noyau palpable.

L'appareil utilisé est le désintégrateur.

### III.4 Le contrôle de l'uniformité de masse [8]

Le test d'uniformité de poids concerne les formes pharmaceutiques solides particulièrement les comprimés, les capsules, les suppositoires et les ovules. Il permet de déterminer les variations de poids entre les unités d'une préparation pharmaceutique d'un seul et même lot. Certains comprimés peuvent quelques fois présenter un poids moyen ou individuel de loin inférieur à celui des principes actifs annoncés par le fabricant indiquant ainsi le manque d'homogénéité de la population des comprimés concernés. L'inverse est également vrai, bien que rare. En effet des anomalies au niveau de l'uniformité de poids peuvent être tellement évidentes qu'on est obligé d'arrêter la poursuite des opérations de contrôle de qualité. Le calcul du poids moyen des comprimés permet déterminer en pourcentage la variation de poids positive et négative du comprimé le plus lourd et le moins lourd par rapport au poids moyen.

**Tableau I:** Tolérance de la Pharmacopée Européenne pour l'uniformité de masse

<b>Forme pharmaceutique</b>	<b>Masse moyenne</b>	<b>Ecartes limites en pourcentages de la masse moyenne</b>
Comprimés non enrobés et comprimés pelliculés	80 mg	10
	80 mg-250 mg	7,5
	250 mg ou plus	5

Le respect de ce critère sur chaque lot de comprimés est l'expression d'une bonne uniformité de masse, synonyme d'une excellente coulabilité des granulés.



#### **IV. QUALIFICATION DES EQUIPEMENTS [21, 22]**

En vertu des BPF, les fabricants sont tenus de définir le travail de validation à effectuer en vue de démontrer qu'ils contrôlent les aspects critiques de leurs opérations spécifiques. Les changements importants apportés aux installations, équipements et procédés susceptibles d'influencer la qualité du produit, doivent être validés. Le terme qualification est utilisé pour les équipements, installations, utilités et locaux. [2]

La validation du procédé de fabrication ne peut être réalisée que sur des équipements qualifiés. La qualification est essentielle pour une mesure précise et juste. Si le matériel n'est pas qualifié, assurant que les résultats indiqués sont dignes de confiance, tout autre travail basé sur l'utilisation de ce matériel sera suspect. Selon l'AFSSAPS (actuel ANSM), la qualification est « l'action de fournir et documenter des preuves que l'équipement ou les matériels annexes sont correctement installés, fonctionnent correctement et fournissent en réalité les résultats attendus. La qualification est partie intégrante de la validation mais les étapes de qualification seules ne constituent pas la validation de procédé». Cette validation porte sur les caractéristiques techniques de l'équipement et sur la validation de l'installation et du fonctionnement de toutes les pièces principales servant à la fabrication de lots industriels. La qualification suit un ordre logique d'opérations successives :

##### **➤ Plan de validation**

Il définit le périmètre, la nature et le planning de la validation en précisant le découpage en différentes phases de qualification ;

##### **➤ Planning de validation**

C'est la planification de toutes les activités de la validation dans le temps. Elle est très importante car permet de gérer le facteur temps qui est hyper-important dans la gestion de la qualité ;



### ➤ **Qualification de conception**

Le premier élément de la validation de nouvelles installations, systèmes ou équipements peut être la qualification de conception (QC) ;

C'est la vérification documentée que la conception proposée des installations, systèmes et équipements convient aux usages auxquels ils sont destinés ;

### ➤ **Qualification d'installation**

La qualification d'installation (QI) doit être réalisée sur les installations, systèmes et équipements neufs ou ayant subi des modifications ;

#### ➤ **Qualification opérationnelle**

La qualification opérationnelle (QO) doit succéder à la qualification de l'installation

La QO doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Des essais développés à partir de la connaissance des procédés, systèmes et équipements ;
- Des essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures, parfois qualifiées de conditions représentatives du "pire cas" (« worst case »).

Le fait de franchir avec succès le stade de la qualification opérationnelle doit permettre d'achever les procédures d'étalonnage, d'exploitation et de nettoyage, la formation des opérateurs et les exigences en matière d'entretien préventif. Elle doit permettre une "libération" officielle des installations, systèmes et équipements ;

### ➤ **Qualification des performances**

La qualification des performances (QP) doit suivre le passage réussi des stades de qualification d'installation et de qualification opérationnelle.

La QP doit comporter au minimum les éléments suivants :

- Les essais réalisés au moyen d'équipements de production, de substituts qualifiés ou de produits simulés, développés à partir de la connaissance du procédé et des installations, systèmes ou équipements ;
- Les essais visant à inclure une condition ou un ensemble de conditions englobant les limites d'exploitation supérieures et inférieures.

Bien que la QP soit décrite comme une activité distincte, il peut, dans certains cas, s'avérer opportun de la pratiquer conjointement avec la QO,

➤ **Rapport Final de Validation**

Il résume la totalité des documents de validation émis (Plan, Protocole, fiches de tests) ainsi qu'un certificat de validation ;

➤ **Certificat de Validation**

C'est la conclusion finale certifiant que les équipements installés correctement sont aptes à donner des résultats conformes aux prévisions.

# DEUXIEME PARTIE:

# TRAVAIL PERSONNEL

## **I. OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Depuis plusieurs années, les contrôles en cours de compression à Pfizer étaient effectués par le laboratoire de contrôle qualité. Ce dernier, en collaboration avec la production, a voulu transférer ces compétences aux opérateurs de la fabrication des formes sèches.

L'objectif général de notre étude était de rendre fonctionnelle la salle IPC créée dans l'atelier de production des formes sèches pour la réalisation in situ des contrôles en début et en cours de compression. Ceci devrait permettre :

- de réduire les pertes de temps ;
- d'améliorer les bonnes pratiques de fabrication.

De façon plus spécifique, il s'agissait de faire la qualification des nouveaux équipements acquis dans ce cadre et qui étaient constitués d'un duromètre de modèle ERWEKA TBH 525 WTD, d'un friabilisateur ERWEKA TAR 220 et d'un désintégrateur ERWEKA ZT322.

## **II. CADRE DE L'ETUDE**

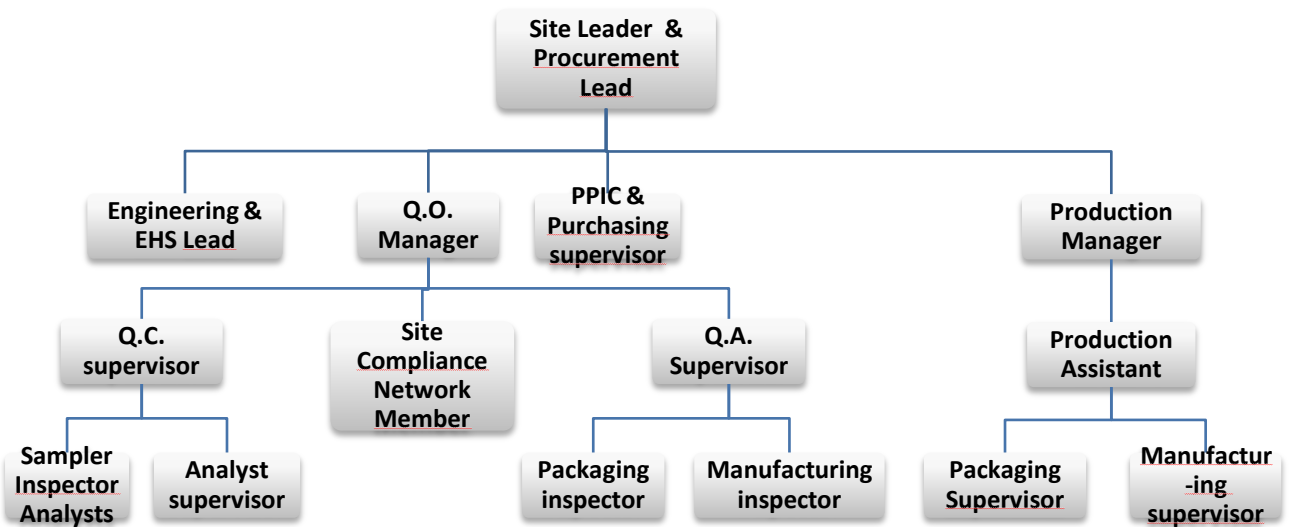
L'étude a été réalisée au sein du département de production des formes sèches de Pfizer Afrique de l'Ouest qui est une industrie pharmaceutique implantée dans la zone franche industrielle à Dakar (Sénégal). Elle s'est déroulée entre novembre 2012 et avril 2013

### **II.1 Vue d'ensemble de PFIZER AFRIQUE DE L'OUEST**

Créé en 1983, Pfizer Afrique de l'Ouest, anciennement appelé Parke Davis a d'abord été un site de production de médicaments antipaludiques. En raison d'une forte augmentation de la demande en médicaments divers sur le marché

Ouest africain, le site a été transformé en un site de production de médicaments génériques de Pfizer.

Dans l'organigramme ci-dessous est représentée la structuration du site.



**Figure 10:** Organigramme du site Pfizer Afrique de L'Ouest

Le site s'est beaucoup agrandi et compte aujourd'hui :

- Un atelier de production de formes sèches : comprimés, granulés et capsules avec une capacité de 500 millions de comprimés et gélules par an.
- Un atelier de production de formes liquides : sirops et suspensions avec une capacité de 500 mille litres par an.
- Un atelier de conditionnement : avec des capacités de 25 millions blisters par an et 40 millions de flacons par an.

En dehors de son activité de production de médicaments notamment antipaludiques, Pfizer Afrique de l'Ouest assure également la distribution de tous les produits Pfizer commercialisés en Afrique. C'est donc un centre de production et de distribution de médicaments.

Un service de distribution est chargé de l'acheminement et de la dissémination des produits dans la sous région et travaille avec le service de commercialisation qui n'est pas présent sur le site.

Un service Environnement Hygiène et Sécurité (EHS) est chargé d'assurer la sécurité du personnel, le respect des règles de bonnes pratiques de fabrication mais aussi du management environnemental. A cet effet, il dispose d'une station de traitement de toutes les eaux usées du site dont le fonctionnement est effectif depuis 2006, ainsi qu'un incinérateur pyrolytique.

Les aspects qualité sont gérés sur le site par le département Opérations Qualité qui comprend un service Assurance Qualité, un service Contrôle Qualité et un chargé de conformité réglementaire. Les produits fabriqués au niveau du site de Pfizer Afrique de l'Ouest sont présentés dans le tableau ci-après.

**Tableau2:** liste des produits fabriqués au niveau du site de Pfizer Afrique de L'Ouest

Dénomination commune	Nom commercial	Famille thérapeutique	Forme galénique
<b>Férédate de sodium</b>	Ferrostrane <sup>®</sup>	Antianémique	Sirop
<b>Héxétidine 0,1%</b>	Hextril <sup>®</sup>	Antiseptique buccal	Bain de bouche
<b>Héxétidine 0,2%</b>	Collu hextril <sup>®</sup>	Antiseptique	Collutoire
<b>théophiline</b>	Chilral <sup>®</sup>	Antiasthmatic	Comprimé
<b>Embonate de pyrantel</b>	Vermintel <sup>®</sup>	Antiparasitaire	Comprimé et sirop
<b>Acide méfénamique</b>	Ponstyl <sup>®</sup>	Anti inflammatoire	Gélule
<b>Paracétamol</b>	Atamel <sup>®</sup>	Analgesique Antipyrétique	Comprimé et sirop
<b>Sulfamethoxazole Triméthoprim</b>	Parkazole <sup>®</sup>	Antibiotique	Suspension et Comprimé
<b>Artesunate Amodiaquine</b>	Camoquin <sup>®</sup>	Antipaludéen	Comprimé et sirop
<b>Ibuprofène</b>		Anti-inflammatoire	Sirop
<b>Hydroxyde d'aluminium et de magnésium</b>	Gelusil <sup>®</sup>	Antiacide	Comprimé

## **II.2 Le département de production des formes sèches**

L'atelier des formes sèches, communément appelé DRY dispose de plusieurs machines permettant d'accomplir toutes les étapes de production. Elles sont composées de:

- Une géluleuse : pour le remplissage des gélules;
- Un granulateur oscillant : pour le démassage, le calibrage et le broyage;
- Un mélangeur granulateur : pour le mélange, le mouillage et la granulation par voie humide;
- Un mélangeur en V : pour les mélanges finaux ;
- Une enrobeuse : pour l'enrobage des comprimés ;
- Une étuve : pour le séchage ;
- Un LAF : pour le séchage ;
- Trois comprimeuses Manesty DX4, Manesty unipress, Kilian : réalisation de la compression ;
- Un duromètre Erweka : pour tester la dureté, mesurer le poids, l'épaisseur et le diamètre des comprimés;
- Un friabilisateur : pour déterminer la friabilité des comprimés;
- Un désintégrateur : pour déterminer le temps de désintégration des comprimés;
- Une balance de précision.

### III. MATERIEL ET METHODES [23]

#### III.1 Détermination de la friabilité des comprimés

##### ❖ Matériels

La friabilité des comprimés a été déterminée avec le friabilisateur ERWEKA TAR 220 (FS-FRI 01) constitué de deux tambours et de deux bacs de récupération (Figure 11)



**Figure 11:** Friabilisateur TAR 220 ERWEKA (FS-FRI 01)

Ce test a été réalisé avec les échantillons de médicaments ci-dessous :

- des comprimés de paracétamol 500 mg portant numéro de lot 496 ;
- des comprimés de Parkazole<sup>®</sup> Adulte portant numéro de lot 161;
- des comprimés de Chilral<sup>®</sup> portant numéro de lot 329.

Un tachymètre et un chronomètre étalonnés pour vérifier le temps des tests et la vitesse de rotation des tambours ont été également utilisés.



❖ **Mode opératoire :**

- Prélever 20 comprimés au hasard si la masse unitaire des comprimés est inférieure ou égale à 650 mg ou 10 comprimés si la masse unitaire est supérieure à 650 mg;
- Dépoussiérer les comprimés et regarder leur aspect;
- Dans une capsule de pesée, peser la masse de l'ensemble des 10 comprimés, notée **M<sub>i</sub>** ;
- Placer les comprimés dans l'appareil à friabilité;
- Faire subir 100 rotations au cylindre, soit 25tr/min pendant 4min;
- -Vérifier que les comprimés subissent des chutes régulières;
- Sortir les comprimés, les dépoussiérer et noter leur aspect;
- Dans une capsule de pesée, peser la masse de l'ensemble des 20 comprimés, à nouveau notée **M<sub>f</sub>**.
- Calculer la perte de masse en gramme **P<sub>g</sub> = M<sub>i</sub> – M<sub>f</sub>**.
- Calculer la perte de masse en pourcentage. **P% = (P<sub>g</sub> x 100) / M<sub>i</sub>**.

Les comprimés sont conformes si le pourcentage de perte de masse encore appelé effritement ne sort pas des limites de normalités préétablies.

**NB:** En règle générale l'essai est réalisé sans répétition. Si, au terme du cycle de rotations, l'échantillon comporte des comprimés visiblement fêlés, fissurés ou cassés, il ne satisfait pas à l'essai. Si les résultats sont difficiles à interpréter ou si la perte de masse est supérieure à la valeur cible, répétez l'essai à deux reprises et calculez la moyenne des 3 résultats.

La perte de masse maximale considérée comme acceptable est de 1%.

### III.2 Détermination de la dureté, du diamètre, du poids, et de l'épaisseur des comprimés

#### ❖ Matériel

Les différents paramètres précédemment cités ont été déterminés à l'aide du duromètre ERWEKA TBH 525 WTD (FS-DUR) qui permet une mesure automatique du poids, de l'épaisseur, du diamètre et de la dureté des comprimés ronds et oblongues (Figure 12).



**Figure 12:** Duromètre ERWEKA TBH 525 WTD (FS-DUR 01)

L'appareil est constitué :

- d'un plateau mobile avec des trous où l'on place les comprimés;
- d'une balance incorporée qui prend le poids;
- d'un pied à coulisse pour mesurer l'épaisseur;
- d'une station de dureté et de diamètre constituée de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. La surface

d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le comprimé. L'appareil donne successivement le poids, l'épaisseur, le diamètre et la dureté.

Pour cette étude, les tests ont été faits en utilisant les échantillons de médicaments ci-après :

- des comprimés d'Atamel<sup>®</sup> 500 mg portant le lot numéro 496;
- des comprimés de Parkazole<sup>®</sup> Adulte portant le lot numéro 168;
- des comprimés de Chilral<sup>®</sup> portant le lot numéro 329.

#### ❖ Mode Opérateur :

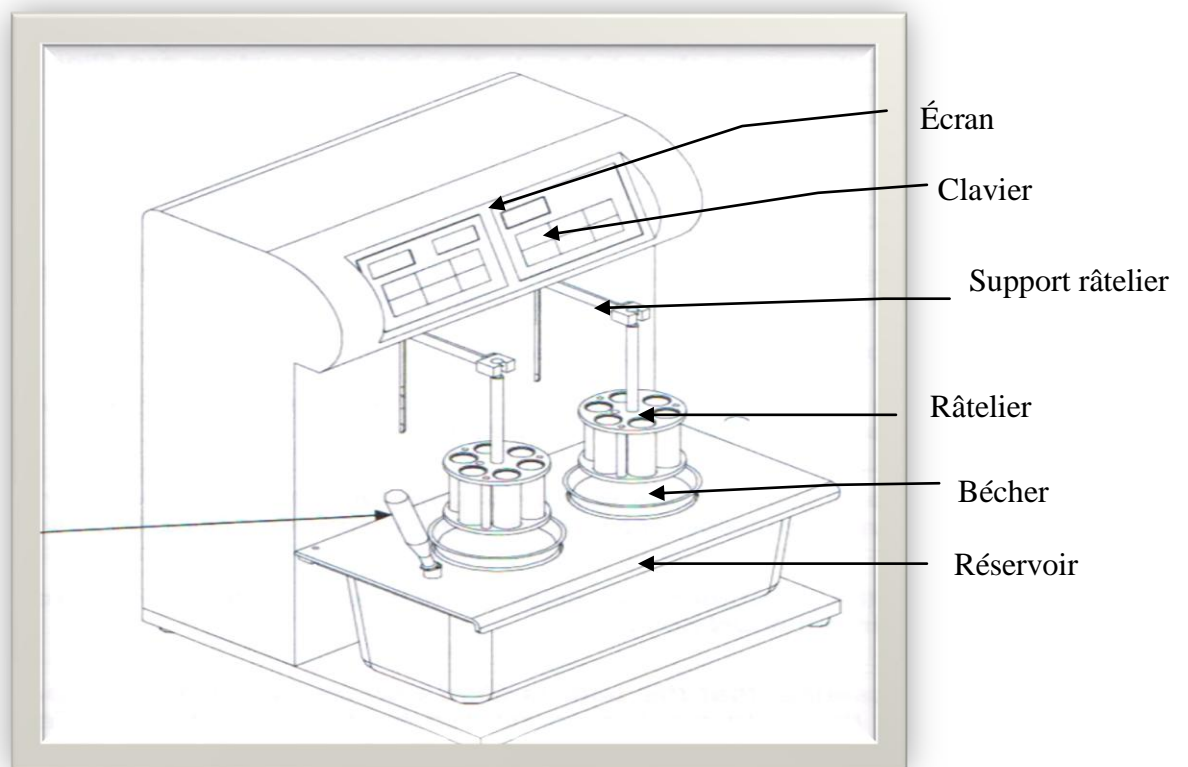
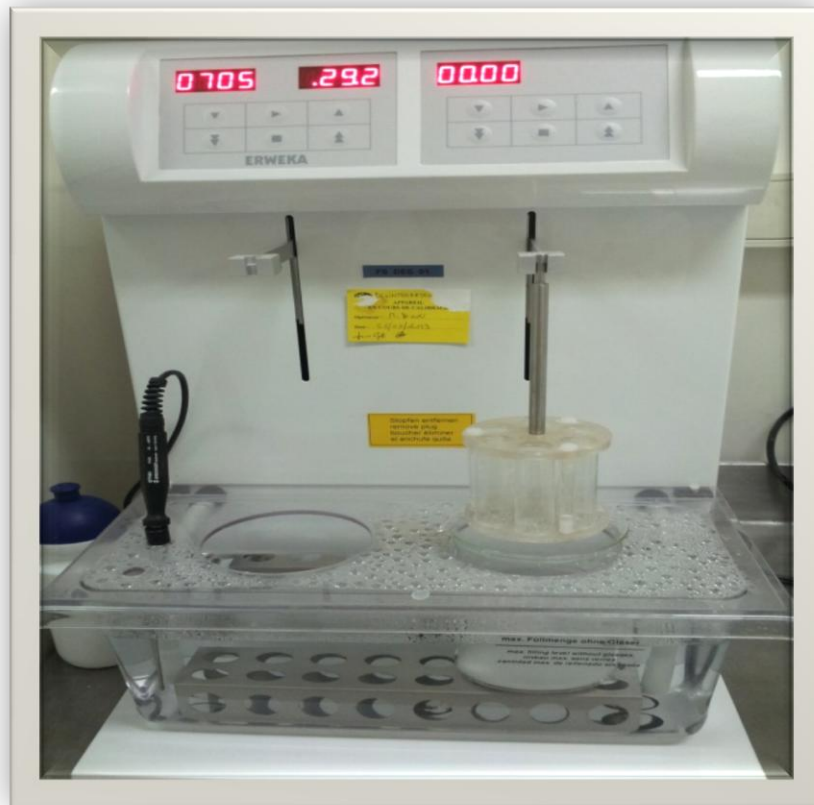
- Prélever au hasard 10 comprimés, les placer dans les trous sur le disque mobile au dessus de la machine;
- Effectuer la mesure des quatre paramètres avec le duromètre (**FS-DUR 01**), en prenant bien soin d'éliminer tous débris de comprimés après chaque test ;
- Calculer la valeur moyenne de la dureté, du poids, de l'épaisseur, et du diamètre;
- Compléter les fiches de tests pour la qualification;
- Les comprimés sont conformes si aucune des valeurs obtenues ne sort des limites préétablies.

### III.3 Détermination du temps de désintégration des comprimés

#### ❖ Matériel

Le temps de désintégration a été déterminé à l'aide d'un désintégrateur ZT322 FS-DES 01 (figure 13) équipé:

- De 2 béchers d'un litre;
- D'un thermomètre pt 100 ;
- De disques;
- Un réservoir;
- D'un râtelier avec 6 tubes;
- D'un thermomètre étalonné;
- Chronomètre étalonné;
- D'un pied à coulisse.



**Figure 13:** Désintégrateur ERWEKA ZT322WTD

### ❖ **Mode opératoire**

Placer l'unité de la préparation à examiner dans chacun des 6 tubes du râtelier, puis ajouter un disque au dessus. Faites fonctionner l'appareil en utilisant, comme liquide d'immersion de l'eau distillée maintenue à  $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Au bout du temps normal de délitement, faites sortir le porte tube hors du liquide et examinez l'état des comprimés soumis à l'essai.

Les comprimés sont conformes si le temps de désintégration est compris dans l'intervalle de validité préétabli.

Si un ou deux d'entre eux ne se sont pas désagregés dans les délais impartis, répétez l'essai sur 12 unités supplémentaires. Les exigences de l'essai sont satisfaites si au moins 16 sur les 18 comprimés désagregés.

### **III.4 Formation du Personnel**

Concernant la formation du personnel, après une initiation à l'utilisation des machines, des fiches d'évaluation ont été élaborées pour tester le niveau de maitrise des opérateurs pour chaque test.

Pour réussir à l'évaluation, il fallait que l'opérateur réussisse à trois tests avec assistance et cinq tests sans assistance. Ce qui lui donnait la possibilité de réaliser les tests lui-même.

### **III.5 Traitement des données**

La saisie et le traitement des données ont été faits sur Microsoft Office Excel 2007.

#### **IV. RESULTATS**

Dans ce chapitre sont présentés les résultats des tests de qualification des différents instruments de mesures étudiés. Pour chaque instrument, nous présenterons dans l'ordre les résultats de la qualification d'installation (QI), de la qualification opérationnelle (QO) et de la qualification de performance (QP).

## IV.1 Qualification du friabilisateur TAR 220 ERWEKA

### IV.1.1 Qualification d'Installation (QI)

Les résultats de la qualification d'installation du friabilisateur sont présentés dans le *tableau III*.

**Tableau III:** Résultats de la qualification d'installation du friabilisateur

Paramètres de qualification	Résultats obtenus
Composants du friabilisateur	<ul style="list-style-type: none"><li>- présence de 3Tambours en polymère synthétique transparent et à surfaces intérieures polies, produisant pas d'électricité statique</li><li>- Présence de deux mollettes à vis</li><li>- Présence de trois Ecrous</li></ul>
Dimensions du friabilisateur TAR220	<ul style="list-style-type: none"><li>- Poids net sans les tambours: 6.5 kg</li><li>- Largeur× Profondeur× Hauteur (tambours inclus) : 380 ×390 × 340 mn</li><li>- Hauteur de chute : 158mm</li><li>- Rayon intérieur : 81 mm</li><li>- Diamètre intérieur : 290mm</li><li>- Hauteur tambour : 38mm</li></ul>
Documentation	<ul style="list-style-type: none"><li>- Conforme</li></ul>
Identification du matériel	<ul style="list-style-type: none"><li>- Type d'équipement : Friability/abrasion tester</li><li>- Fournisseur / Fabricant : ERWEKA GmbH Ottostrasse 20- 22 63150 germany</li><li>- Modèle : TAR 220</li><li>- Numéro de série: TAR 220</li><li>- Numéro d'équipement Pfizer : FS-FRI-01</li><li>- Numéro d'équipement fournisseur : 12-03-17</li><li>- Numéro d'identification du tableau de bord : Présent</li><li>- Année de fabrication /acquisition : 2008/2012</li></ul>
Conditions ambiantes d'utilisation	<ul style="list-style-type: none"><li>- Température ambiante : 20°C</li><li>- Support : Conforme (horizontal, stable non exposé aux rayons)</li><li>- HR : 40% HR</li><li>- Espace : Libre, suffisant</li><li>- DDP : 12 Pa</li></ul>
Conformité électrique / Sécurité	Conforme
Mise en place	Conforme

Au total, la qualification d'installation du friabilisateur ERWEKA TAR 220 a consisté à vérifier la conformité des composantes de l'appareil, les dimensions, la documentation, les conditions ambiantes d'utilisation, les installations électriques, la sécurité et la mise en place .la vérification de tous ces paramètres ayant produit des résultats conformes, la qualification opérationnelle peut être entamée.



### IV.1.2 Qualification Opérationnelle (QO)

Les résultats de la qualification opérationnelle du friabilisateur sont présentés dans le *tableau IV*.

**Tableau IV**: Résultats de la qualification opérationnelle du friabilisateur

Paramètres de qualification	Résultats obtenus										
Mise en service et mise hors service	Conforme au protocole										
Fonctionnalités du clavier	Conforme au protocole										
Accès au mode de configuration	Conforme au protocole										
Réglage de l'heure et de la date	Conforme au protocole										
Paramétrage vitesse des tambours	<p>Réglage de la vitesse : 25tr/mn Vérification des Vitesses de Rotation : Avec le Tachymètre N° :ct604547, Date de validité : oct. 13) nous avons obtenu les résultats suivant</p> <table> <tr> <td>Friabilisateur</td><td>Tachymètre</td></tr> <tr> <td>20 RPM</td><td>20 RPM</td></tr> <tr> <td>25RPM</td><td>24RPM</td></tr> <tr> <td>40RPM</td><td>40RPM</td></tr> <tr> <td>100RPM</td><td>100RPM</td></tr> </table>	Friabilisateur	Tachymètre	20 RPM	20 RPM	25RPM	24RPM	40RPM	40RPM	100RPM	100RPM
Friabilisateur	Tachymètre										
20 RPM	20 RPM										
25RPM	24RPM										
40RPM	40RPM										
100RPM	100RPM										
Paramétrage durée test	<p>➤ Réglage durée test 4min ➤ Vérification durée test : Avec le Chronomètre (N° : MIN /FS/01, Date de validité: Oct.- 13)</p> <table> <tr> <td>Temps Friabilisateur</td><td>Temps Chronomètre</td></tr> <tr> <td>04min</td><td>04min 00s</td></tr> <tr> <td>06 min</td><td>06 min 00s</td></tr> </table>	Temps Friabilisateur	Temps Chronomètre	04min	04min 00s	06 min	06 min 00s				
Temps Friabilisateur	Temps Chronomètre										
04min	04min 00s										
06 min	06 min 00s										
Paramètres de qualification	Résultats obtenus										
Réglage du type de vidange	vidange Automatique : Conforme vidange Manuel : Conforme										
Réglage: protocole de mesure de la friabilité	Temps : 4min Vitesse tambour : 25tr/min										
Analyse des données de mesure	Conforme										

Le friabilisateur a globalement réussi les tests de qualification opérationnelle. En effet tous les paramètres testés qui comprennent la mise en service et hors service, le réglage du type de vidange, le protocole de mesure de la friabilité, le paramétrage

de la vitesse des tambours et de la durée des tests sont conformes préétablies. (Annexe I)

#### IV.1.3 Qualification de Performance (QP)

Les résultats de la qualification de performance faite avec des échantillons d'Atamel® 500 mg, de Parkazole® et de Chilral® sont donnés dans les tableaux ci-dessous. Toutes les opérations préliminaires à ces tests ont été conformes.

Dans ces tableaux ci-dessous nous récapitulons les résultats des tests FT02, FT03, FT04 et FT05. Après avoir déterminé la masse initiale et la masse finale des 20 comprimés de chaque échantillon nous avons déterminé le pourcentage d'effritement.

**Tableau V:** Résultats du test de friabilité sur les échantillons d'Atamel® 500 mg lot 496 (FT02)

Tests	Masse finale (mg)	Masse finale (mg)	Effritement%
T1	11,112	11,101	0,1
T2	11,085	11,071	0,12
T3	11,62	11,55	0,06
T4	11,039	11,03	0,08
T5	11,044	11,036	0,07
T6	11,046	11,038	0,07

**Tableau VI:** Résultats du test de friabilité sur les échantillons de Parkazole® lot 161 (FT03)

Tests	Masse finale (mg)	Masse finale (mg)	Effritement%
T1	10,13	10,096	0,33
T2	10,121	10,093	0,28
T3	10,006	9,971	0,35
T4	10,064	10,019	0,44
T5	10,031	9,999	0,32
T6	10,054	10,018	0,35

**Tableau VII** : Résultats du test de friabilité sur les échantillons de Chilral<sup>®</sup> lot 329 (FT04)

Tests	Masse finale (mg)	Masse finale (mg)	Effritement%
<b>T1</b>	4,322	4,312	0,23
<b>T2</b>	4,400	4,395	0,11
<b>T3</b>	4,361	4,351	0,23
<b>T4</b>	4,334	4,324	0,23
<b>T5</b>	4,333	4,326	0,16
<b>T6</b>	4,354	4,347	0,16

**Tableau VIII** : Résultats du test de reproductibilité de la friabilité sur l'Atamel<sup>®</sup> 500 mg lot496 (FT05)

Tests	Masse finale (mg)	Masse finale (mg)	Effritement%
<b>T1</b>	11,0522	11,043	0,081
<b>T2</b>	11,029	11,019	0,091
<b>T3</b>	11,086	11,078	0,072
<b>T4</b>	11,113	11,111	0,018
<b>T5</b>	11,076	11,068	0,072
<b>T6</b>	11,116	11,107	0,081

Les pourcentages d'effritement obtenus respectent la valeur maximale de perte de masse qui est fixée à 1%, valeur maximale de perte de masse normalement admise. (Annexe I)

## IV.2 Qualification du duromètre ERWEKA TBH 525 WTD

### IV.2.1 Qualification d'installation (QI)

Les résultats de la qualification d'installation du duromètre sont présentés dans le tableau IX.

**Tableau IX** : Résultats de la qualification d'installation du duromètre

Paramètres de qualification	Résultats obtenus
Composants du duromètre ERWEKA TBH525 WTD	Conforme
Dimensions du durometre ERWEKA TBH525 WTD	Largeur× Profondeur× Hauteur : 365× 450 ×380 mm
Documentation	Conforme
Identification du matériel	<ul style="list-style-type: none"><li>- Type d'équipement : Duromètre</li><li>- Fournisseur : ERWEKA</li><li>- Fabricant : ERWEKA</li><li>- Modèle : TBH525WTD</li><li>- Numéro de série : Indiqué sur Plaque</li><li>- Numéro d'équipement: FS-DUR-01</li><li>- Année de Fabrication et /ou d'Acquisition : Sept 2012</li></ul>
Conditions ambiantes d'utilisation	<ul style="list-style-type: none"><li>- Température ambiante : 20°C</li><li>- Support : conforme (horizontal, stable non exposé aux rayons et aux courants d'air)</li><li>- HR : 40% HR</li><li>- Espace : libre suffisant</li><li>- DDP : 12Pa</li></ul>
Conformité électrique / Sécurité	Conforme
Mise en place	Conforme

La qualification d'installation du duromètre a consisté à vérifier comme dans le cas du friabilisateur la conformité des composants de l'appareil, des dimensions, de la documentation, des conditions ambiantes d'utilisation, des installations électriques, de la sécurité et de la mise en place. La vérification de tous ces paramètres ayant produit des résultats conformes, la qualification opérationnelle peut être entamée.

#### IV.2.2 Qualification opérationnelle (QO)

Les résultats de la qualification opérationnelle du duromètre sont présentés dans le *tableau X*.

**Tableau X** : Résultats de la qualification opérationnelle du duromètre

Paramètres de qualification	Résultats obtenus
Test de mise en service et de mise hors service	Conforme
Fonctionnalités du clavier	Conforme
Sélection de la langue d'affichage	Conforme (anglais)
Paramétrage des systèmes de mesure ➤ Unité  ➤ Date et heure	- Poids : mg - Diamètre et épaisseur : mm - Dureté : sc - Conforme (Format Jour. Mois. Année/ Format : H : min : sec)
Paramétrage des produits ➤ Création des produits fixation des limites de tolérance ➤ Edition et suppression des produits	Conforme  Conforme
Impression des protocoles de calibrage	Conforme
Protocole de mesures générales de la dureté, du diamètre, de l'épaisseur et du poids	Conforme
Protocole de mesure directe de la dureté, du diamètre, de l'épaisseur et du poids	Conforme
Analyse des données de mesure	Conforme
Impression des résultats	Absence d'imprimante dont le port est compatible avec celui de la machine

Tous les tests de qualification opérationnelle réalisés sur le duromètre ont produit des résultats conformes. Ils ont consisté à vérifier la mise en service et hors service, le paramétrage des systèmes de mesure et des produits et les

protocoles de mesures de la dureté, du diamètre, de l'épaisseur et du poids. Dès lors, la qualification de performance de l'appareil peut commencer.

#### IV.2.3 Qualification de performance (QP)

Les opérations préliminaires, le paramétrage des semi-ouvrés et la vérification de la liste des semi-ouvrés ont produits des résultats conformes. Les résultats concernant la détermination de la dureté, du diamètre, du poids et de l'épaisseur des échantillons d'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, de Parkazole<sup>®</sup> et de Chilral<sup>®</sup> à travers 6 tests sont donnés dans les tableaux ci-après avec la moyenne (M) pour chaque test.

**Tableau XI :** Détermination de la dureté, du diamètre, du poids et de l'épaisseur de l'Atamel<sup>®</sup> 500 mg lot 496 (FT04)

	Poids mg	Epaisseur (mm)	Diamètre (mm)	Dureté (usc)
<b>M 1</b>	548,3	5,23	11,99	19,11
<b>M 2</b>	549,4	5,27	12,03	19,07
<b>M 3</b>	544,4	5,24	11,97	19,12
<b>M 4</b>	549,5	5,30	11,97	19,08
<b>M 5</b>	547,4	5,25	11,94	18,78
<b>M 6</b>	544,7	5,24	11,96	18,64

**Tableau XII :** Détermination de la dureté, du diamètre, du poids et de l'épaisseur du Parkazole<sup>®</sup> Ad lot 168 (FT05)

	Poids mg	Epaisseur (mm)	Diamètre (mm)	Dureté (usc)
<b>M1</b>	498,4	5,60	11,03	17,59
<b>M2</b>	494,6	5,58	11,04	17,34
<b>M3</b>	497,0	5,58	11,05	17,46
<b>M4</b>	498,6	5,59	11,02	17,52
<b>M5</b>	495,9	5,58	11,04	16,92
<b>M6</b>	498,3	5,57	11,02	17,38

**Tableau XIII :** Détermination de la dureté, du diamètre, du poids, et de l'épaisseur du Chilral<sup>®</sup> lot 329 (FT06)

	Poids mg	Epaisseur (mm)	Diamètre (mm)	Dureté (usc)
<b>M1</b>	215,3	3,98	7,91	9,541
<b>M2</b>	215,9	3,98	7,91	9,564
<b>M3</b>	215,3	3,96	7,85	9,658
<b>M4</b>	214,5	3,94	7,91	9,533
<b>M5</b>	215,00	3,96	7,92	9,595
<b>M6</b>	214,0	3,94	7,91	9,522

**Tableau XIV:** Test de reproductibilité de la mesure de dureté, de diamètre, de poids, et de l'épaisseur sur le Parkazole<sup>®</sup> Ad lot 168 (FT07)

	Poids mg	Epaisseur (mm)	Diamètre (mm)	Dureté (usc)
<b>M1</b>	497,3	5,58	11,01	17,85
<b>M2</b>	500,1	5,61	11,08	17,84
<b>M3</b>	496,1	5,58	11,09	17,03
<b>M4</b>	496,7	5,58	11,08	16,96
<b>M5</b>	497,9	5,58	11,09	17,64
<b>M6</b>	496,7	5,6	11,1	17,68

Les tests de qualification de performance du duromètre consistant à déterminer la dureté, le diamètre, le poids, et l'épaisseur des comprimés et réalisés sur 6 échantillons d'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, de Parkazole<sup>®</sup> et de Chilral<sup>®</sup> ont donné des résultats compris dans les fourchettes de normalité fixées. En effet la dureté doit être comprise entre 15-25 Sc pour le paracétamol, 15-18 Sc pour le Parkazole<sup>®</sup> et 8-15 Sc pour le Chilral<sup>®</sup>. Les valeurs normales de poids des comprimés doivent être comprises entre 528 et 582 mg pour l'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, 484,5 et 535,5 mg pour le Parkazole<sup>®</sup> et 205 et 228 mg pour le Chilral<sup>®</sup>. Les fourchettes de normalité pour le diamètre des comprimés sont de 11 ,9 à 12 ,1 mm pour le paracétamol, de 10,9 à 11 ,1mm pour le Parkazole<sup>®</sup> et de 7,9 à 8,1 mm pour le Chilral<sup>®</sup>. Pour l'épaisseur, les intervalles de tolérance sont 5,10-5 ,40 mm pour l'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, 5,4-5,6 mm pour le Parkazole<sup>®</sup>, et 3,9-4,2 mm pour le Chilral<sup>®</sup>. (Voir annexe II)

### IV.3 Qualification du désintégrateur ZT 322

#### IV.3.1 Qualification d'installation (QI)

Les résultats de la qualification d'installation du désintégrateur sont présentés dans le tableau XV.

**Tableau XV** : Résultats de la qualification d'installation du désintégrateur

Paramètres de qualification	Résultats obtenus
Composants du désintégrateur	Conforme
Dimensions du désintégrateur ERWEKA ZT322	<ul style="list-style-type: none"><li>- Largeur× Profondeur× Hauteur : 430×400×660 mm</li><li>- Longueur tube : 78 mm</li><li>- Diamètre intérieur tube : 21,5mm</li><li>- Epaisseur tube : 2mm</li><li>- Diamètre disque cylindrique 21 mm</li><li>- Epaisseur disques cylindriques : 9,5mm</li><li>- Masse disque cylindrique <math>3,0\pm 0,2</math>g</li><li>- Dimension encoches sur disque partie supérieur : 9,5x2, 55mm</li><li>- Dimension encoches sur disque partie inferieur : 1,6x1, 6 mm</li><li>- Dimensions plaques : 90mmx6mm</li><li>- Maille toile métallique : 2mm</li></ul>
Documentation	Conforme
Identification du matériel	<ul style="list-style-type: none"><li>- Type d'équipement Désintégrateur</li><li>- Fournisseur ERWEKA</li><li>- Fabricant ERWEKA</li><li>- Modèle ZT 322</li><li>- Numéro de série Indiqué sur Plaque</li><li>- Numéro d'équipement FS -DES-01</li><li>- Année de Fabrication et /ou</li><li>- d'Acquisition 2008 / 2012</li></ul>
Conditions ambiantes d'utilisation	<ul style="list-style-type: none"><li>- Température ambiante : 20°C</li><li>- Support : conforme (horizontal, stable non exposé aux rayons et aux courants d'air)</li><li>- HR 40% HR</li><li>- Espace : libre suffisant</li></ul> DDP : 12Pa
Conformité électrique / Sécurité	Conforme
Mise en place	Conforme

Les résultats de la qualification d'installation du désintégrateur ERWEKA ZT322 étaient dans l'ensemble conformes aux exigences du cahier de charge en termes de composants, de dimensionnement, de documentation, de conditions



ambiantes d'utilisation, d'installations électriques, de sécurité et de mise en place.

#### IV.3.2 Qualification opérationnelle (QO)

Les résultats de la qualification opérationnelle du désintégateur sont présentés dans le *tableau XVI*.

**Tableau XVI** : Résultats de la qualification opérationnelle du désintégateur

Paramètres de qualification	Résultats obtenus																							
Mise en service et Mise hors service	conforme																							
Fonctionnalités du clavier	conforme																							
Paramétrage températures, limite de tolérance, et alarme	<div><div><div><div><div></div><div>Réglage température bain : 37°C</div></div><div><div></div><div>Réglage température maximale : 40°C</div></div><div><div></div><div>Réglage température minimale : 30°C</div></div><div><div></div><div>Réglage limite de tolérance : ±0,5°C</div></div><div><div></div><div>Réglage de l’alarme : Conforme</div></div><div><div></div><div>Vérification de la stabilité de la température du bain :</div></div></div><div><div>Avec Thermomètre N° TH02</div><div>Date de validité : mai 2013</div></div><table><tr><th>Temps</th><th>Température machine</th><th>Température TH02</th></tr><tr><td>0mn</td><td>37,4°C</td><td>37,4°C</td></tr><tr><td>5min</td><td>37,4°C</td><td>37,4°C</td></tr><tr><td>10min</td><td>37,4°C</td><td>37,4°</td></tr><tr><td>15min</td><td>37,4°C</td><td>37,6°C</td></tr><tr><td>20min</td><td>37,4°C</td><td>37,6°C</td></tr><tr><td>25min</td><td>37,4°C</td><td>37,6°C</td></tr></table></div></div>			Temps	Température machine	Température TH02	0mn	37,4°C	37,4°C	5min	37,4°C	37,4°C	10min	37,4°C	37,4°	15min	37,4°C	37,6°C	20min	37,4°C	37,6°C	25min	37,4°C	37,6°C
Temps	Température machine	Température TH02																						
0mn	37,4°C	37,4°C																						
5min	37,4°C	37,4°C																						
10min	37,4°C	37,4°																						
15min	37,4°C	37,6°C																						
20min	37,4°C	37,6°C																						
25min	37,4°C	37,6°C																						
Paramétrage Vitesse de déplacement	Réglage vitesse de montée : 35 cycles/min Réglage vitesse de descente : 30 cycles/min Nombre de déplacement : 29cycles/min Amplitude : 53mm																							
Paramétrage arrêt test	Conforme																							
Test de démarrage ➤ Démarrage chauffage ➤ Vérification immersion panier	Conforme Position plus haute de l’assemblage : 1,5cm Position plus basse de l’assemblage : 2 ,7cm																							

Des résultats conformes ont été obtenus lors de la qualification opérationnelle.

### IV.3.3 Qualification performance (QP)

Les résultats des tests de qualification de performance obtenus avec des échantillons d'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, de Parkazole<sup>®</sup> et de Chilral<sup>®</sup> (FT02, FT03, FT04 et FT05) sont donnés dans les tableaux ci-dessous. Toutes les opérations préliminaires à ces tests ont été conformes.

**Tableau XVII :** Détermination du temps de désintégration d'Atamel<sup>®</sup> 500 mg cp lot 497 (FT02)

Tests	Temps de désintégration
Tests 1	2min 12s
Tests 2	2min 08s
Tests 3	2min 06s
Tests 4	2min 14s
Tests 5	2min 12s
Tests 6	2min 11s
Moyenne	2min 11s

**Tableau XVIII :** Détermination du temps de désintégration du parkazole<sup>®</sup> AD cp Lot 171<sup>®</sup> (FT03)

Tests	Temps de désintégration
Tests 1	22s
Tests 2	31s
Tests 3	31s
Tests 4	29s
Tests 5	30s
Tests 6	31s
Moyenne	29s

**Tableau XIX:** Détermination du temps de désintégration du chilral cp Lot 331 (FT04)

Tests	Temps de désintégration
<b>Tests 1</b>	2min 25s
<b>Tests 2</b>	2min 16s
<b>Tests 3</b>	2min 14s
<b>Tests 4</b>	2min 17s
<b>Tests 5</b>	2min 30s
<b>Tests 6</b>	2min 17s
<b>Moyenne</b>	2min 20s

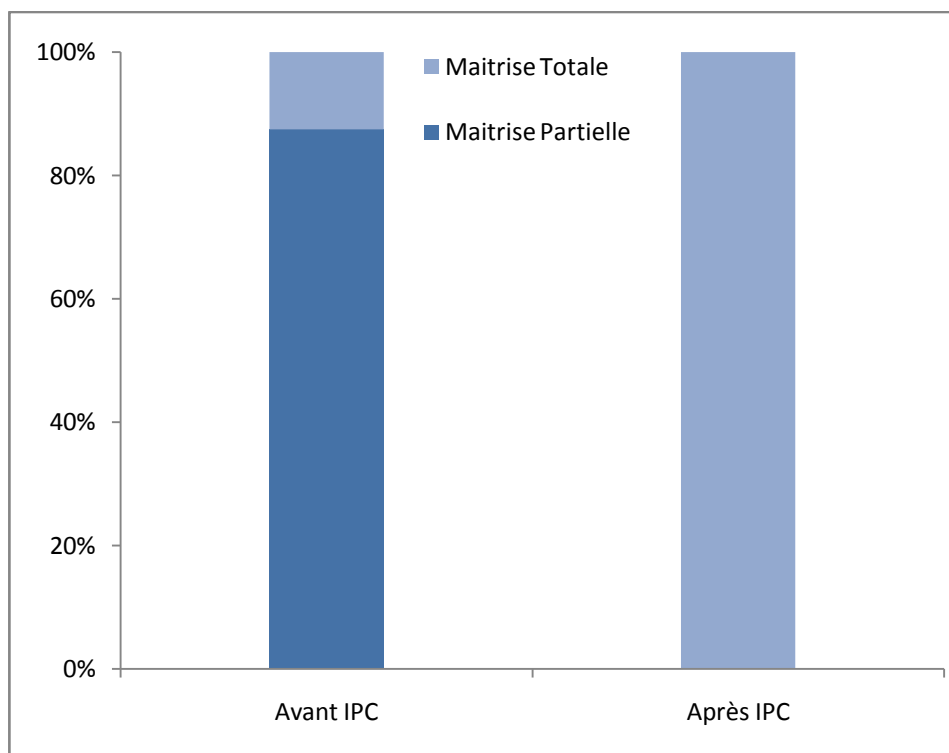
**Tableau XX:** Test de reproductibilité du temps de désintégration sur chilral cp Lot 331 (FT05)

Tests (T)	Temps de désintégration
<b>Tests 1</b>	2min 22s
<b>Tests 2</b>	2min 23s
<b>Tests 3</b>	2min 10s
<b>Tests 4</b>	2min 11s
<b>Tests 5</b>	2min 15s
<b>Tests 6</b>	2min 10s
<b>Moyenne</b>	2min

Au total, les tests de désintégration réalisés sur 6 échantillons d'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, de Parkazole<sup>®</sup> et 12 échantillons de Chilral<sup>®</sup> ont donné des résultats conformes. En effet, les temps de désintégration des différents échantillons étaient inférieurs à 15minutes qui est la valeur maximale tolérée.

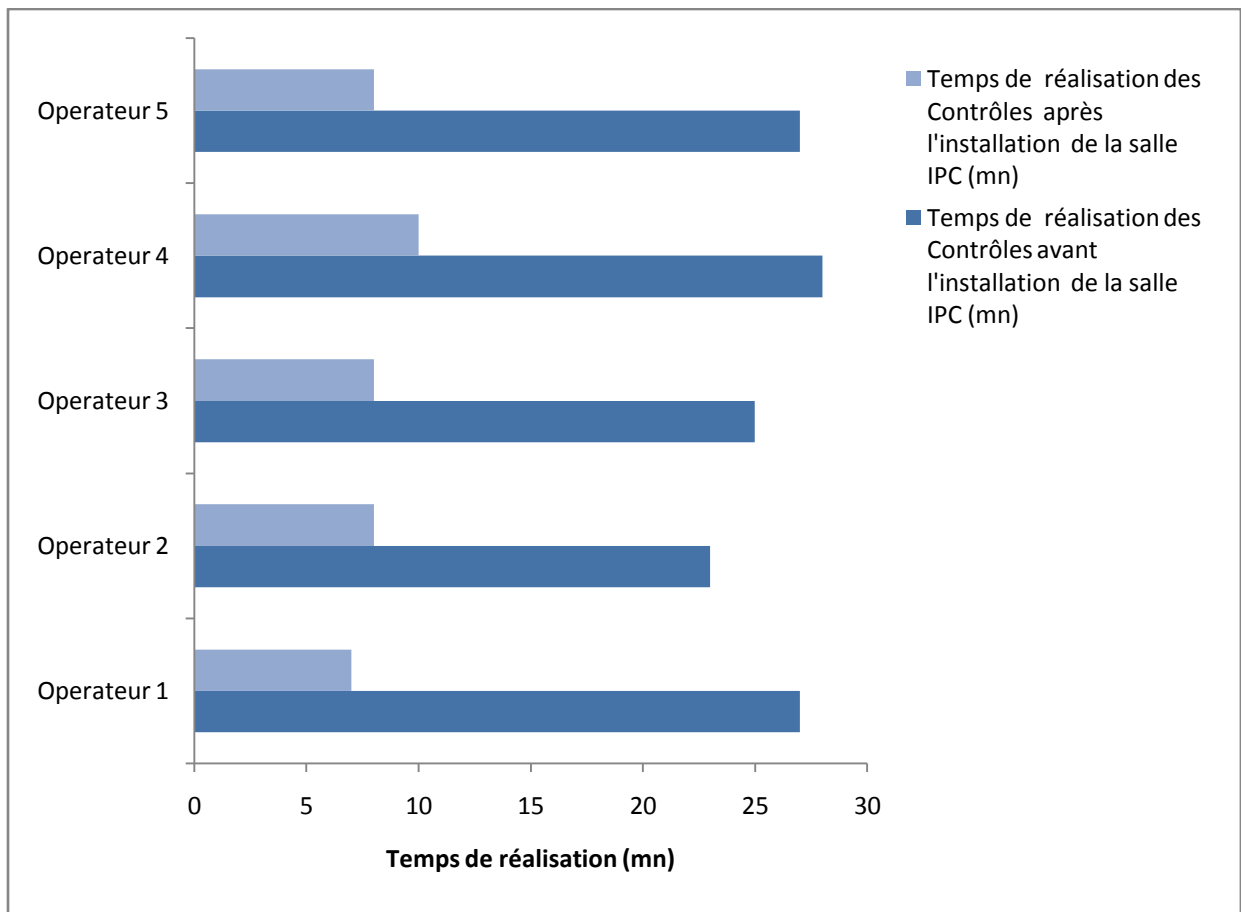
#### IV.4 Formation du personnel et impact de l'installation de la salle IPC

Après la qualification des différents équipements, le personnel de l'atelier de production des formes sèches composé d'un permanent, de quatre contractuels et de trois journaliers a subi une formation sur les différents tests. Cette formation a fait l'objet d'une évaluation du degré de maîtrise par les opérateurs concernés. Les résultats d'après formation ont été comparés à ceux d'avant formation et montrent une nette amélioration du niveau de maîtrise des agents (figure 14).



**Figure 14:** Niveau de maitrise de la réalisation des tests par le personnel avant et après formation

Les temps mis par les différents opérateurs pour la réalisation des contrôles ont été monitorés avant et après l'installation de la salle IPC. Les résultats consignés sur la figure 15 ci-dessous montrent un gain de temps considérable d'au minimum 15 min.



**Figure15:** Temps de réalisation des tests avant et après installation de la salle IPC par les operateurs

## V. DISCUSSION

Ce travail a consisté à la réalisation d'une salle IPC fonctionnelle à travers la qualification des nouveaux équipements que sont :

- le duromètre ERWEKA TBH 525 WTD ;
- le friabilisateur TAR 220 ;
- le désintégrateur ERWEKA ZT320.

Les résultats des différents tests mis en œuvre pour la qualification des différents équipements ont été comparés aux exigences de la pharmacopée européenne et des standards de Pfizer inclus dans les PQS (Pfizer Quality Standards).

Pour tous ces équipements testés, des résultats conformes ont été obtenus lors de la qualification d'installation et de la qualification opérationnelle. En effet, les exigences portant sur la capacité de ces machines à donner les résultats escomptés, qui sont exacts et reproductibles conformément aux critères d'acceptation énoncés dans les fiches de tests ont été obtenus. (Annexe I, II, et III).

Les tests de qualification de performance réalisés sur le friabilisateur ont donné un taux d'effritement moyen compris entre 0,08% et 0,35% donc inférieur à 1% qui représente la limite maximale d'acceptabilité pour ce test. Les tests de reproductibilité réalisés dans les mêmes conditions physiques et atmosphériques (support horizontal stable non exposé aux rayons solaires, température de 20°C, humidité relative de 40%, pression de 12Pa) ont donné des résultats reproductibles. Les performances du friabilisateur ont été validées par le laboratoire de contrôle qualité à travers la remise d'un certificat de validation.

La réalisation du test de friabilité est importante car il permet d'estimer la résistance des comprimés lors des opérations de conditionnement, d'enrobage et pendant le transport. La détermination de cette dernière permet aussi d'appréhender l'écoulement de la poudre à travers la trémie car si les chambres de compression ne sont pas bien remplies les liaisons interarticulaires formées seront labiles et lors de la détermination de la friabilité les comprimés pourront être fêlés, fissurés ou cassés. [24].

Concernant la qualification de performance du duromètre, des résultats satisfaisants ont été obtenus; aucune des valeurs trouvées après les différents tests sur des échantillons de médicaments différents n'était en dehors des limites permises.

Ainsi, pour les comprimés d'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, les résultats obtenus pour les différents paramètres étaient: poids moyen= 547,3; épaisseur moyenne= 5,26mm ; diamètre moyen =11,98mm; dureté moyenne= 18,97sc. Toutes ces valeurs étaient dans les limites de normalité.

La même observation peut être faite pour le Parkazole<sup>®</sup> dont les résultats sont : poids moyen= 497,2 mg; épaisseur moyenne= 5,58 mm ; diamètre moyen 11,03 mm ; dureté moyenne= 17,37sc.

Pour le Chilral<sup>®</sup> des résultats conformes aux critères d'acceptation ont été obtenus (poids moyen 215mg; épaisseur moyenne 3,96mm ; diamètre moyen 7,90mm ; dureté moyenne 9,57sc).

Les tests réalisés dans les mêmes conditions physiques et atmosphériques par des opérateurs différents ont également donné des résultats reproductibles. Les performances du duromètre ont été validées par le laboratoire de contrôle qualité à travers la remise d'un certificat de validation.

La détermination de la dureté des comprimés est un test important car elle influence directement le délitement donc la libération du principe actif d'où l'intérêt porté sur sa détermination en début de compression et en cours de compression à intervalle de temps régulier.

La dureté des comprimés renseigne aussi sur la force de compression appliquée par les poinçons dans la chambre de compression pour permettre le compactage de la poudre par formation de liaisons interarticulaires [24].

Pour la qualification de performance du désintégrateur, les temps de délitement obtenus à travers les tests sur l'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, le parkazole<sup>®</sup> et le chilral<sup>®</sup> sont inférieurs à 15min et sont conformes aux exigences de la pharmacopée et des

PQS. En effet, les temps moyens étaient de 2 min 11s, 29s, 2 min 20s pour l'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, le parkazole<sup>®</sup> et le chilral<sup>®</sup> respectivement.

Les tests réalisés dans les mêmes conditions physiques et atmosphériques par des opérateurs différents ont également donné des résultats reproductibles. Les performances du désintégrateur ont été validées par le laboratoire de contrôle qualité à travers la remise d'un certificat de validation.

Le temps de délitement est un paramètre fondamental de la biodisponibilité du médicament. Un comprimé ou une gélule bien dosé(e) mais présentant un temps de désagrégation trop long ne présentera pas la biodisponibilité attendue.

A la suite de la qualification des différents équipements, le personnel a été formé pour l'utilisation. L'évaluation faite après formation a montré un bon niveau de maîtrise avec un gain de temps non négligeable pour l'atelier de production des formes sèches. Ce gain de temps va permettre de débiter plus vite la compression et de la contrôler en temps réel. En effet les tests qui auparavant se faisaient en 26 min en moyenne se font après l'installation de la salle IPC en 8 min 12s en moyenne. Cette réalisation va aussi favoriser une bonne tenue de la documentation, car le remplissage des documents doit se faire de manière claire et aussitôt après la réalisation des tests.



# CONCLUSION

Le contrôle de la qualité des médicaments, constituant un pilier fondamental de l'assurance de la qualité, doit être en perpétuelle amélioration afin de satisfaire les exigences grandissantes des BPF.

L'assurance de la qualité signifie que non seulement le produit répond aux spécifications définies, mais aussi qu'il a été obtenu par les mêmes procédés et dans les mêmes conditions chaque fois qu'il est fabriqué. Pour ce faire, en plus d'un personnel qualifié, de bonnes méthodes de travail, il faut disposer de bons appareils qualifiés et calibrés aptes à donner des résultats fiables et exacts.

Pfizer Afrique de l'Ouest, un des pionniers de l'industrie pharmaceutique sénégalaise et sous régionale, dans le souci de rendre plus accessibles, plus performants et plus efficaces les contrôles effectués au début et en cours de compression, a mis en place une salle IPC au niveau de l'atelier de production des formes sèches.

Notre travail consistait à faire la qualification des équipements de la salle IPC que sont le friabilisateur ERWEKA TAR 220, le duromètre ERWEKA TBH 525 WTD, le désintégrateur ERWEKA ZT322 et à assurer la formation du personnel pour une utilisation adéquate de ces derniers.

Les résultats de la qualification des différents équipements sont dans l'ensemble conformes aux exigences spécifiées par la pharmacopée européenne et les standards qualités de Pfizer. En effet pour le friabilisateur ERWEKA TAR 220, les taux d'effritement obtenus à la suite des 24 tests réalisés sur les échantillons d'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, de Chilral<sup>®</sup>, de Parkazole<sup>®</sup>, sont inférieurs à 1% qui représente la limite maximale tolérée. Pour le duromètre ERWEKA TBH 525 WTD, sur les 24 tests réalisés aucun des résultats obtenus pour l'Atamel<sup>®</sup> 500mg, le Chilral<sup>®</sup> et le Parkazole<sup>®</sup>, ne sort des limites de normalité

Pour le désintégrateur ERWEKA ZT322, tous les temps de désintégration déterminés à partir des mêmes lots d'Atamel<sup>®</sup> 500 mg, de Chilral<sup>®</sup> et de

Parkazole<sup>®</sup> que précédemment, sont inférieurs à 15 minutes qui représentent la limite maximale tolérée. Concernant la formation du personnel, un bon niveau de maîtrise des tests a été constaté permettant un gain de temps d'au moins égal à 15 min non négligeable pour la réalisation des contrôles en cours de compression.

Les résultats de qualification de ces différents équipements ont été validés par le laboratoire de contrôle de Pfizer à travers la remise de certificats de validation.

Ainsi, la salle IPC de l'atelier de production des formes sèches équipée d'une balance de précision et des trois équipements qualifiés est fonctionnelle pour la réalisation in situ des contrôles en début et en cours de compression. Les équipements qualifiés sont en mesure de donner des résultats fiables, reproductibles en moins de temps.

L'installation de cette salle de contrôle montre l'importance que Pfizer Afrique de l'Ouest accorde à la gestion de la qualité de ses produits et au respect des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Dans l'optique de rendre davantage cette salle opérationnelle et performante nous proposons :

- l'installation d'un dessiccateur à halogène qui permettra la détermination en temps réel du taux d'humidité en cours de fabrication des comprimés ;
- l'équipement des comprimeuses de métal-check pour renforcer la sécurité des patients.

# REFERENCES

1-AFSSAPS. Bonnes pratiques de fabrication. Bulletin Officiel No 2009/9 bis

2-ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances

3- John SHARP. Les règles qualité résumé des BPF ; Corlet, Imprimeur,SA-14110 Condé sur Noireau ( France) Page 1et 2

4- Le Hir A, Chaumeil J.C., Brossard D. Pharmacie galénique ; bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 9e édition. Editions Elsevier-Masson, Paris 2009, p.1-14.

5-P.WEHRLE PHARMACIE GALENIQUE formation et technologique pharmaceutique MALOINE 27, RUE DE L'ECOLE-DE-MEDECINE, 75006 PARIS 2006

6- David GUERIN.

La Granulation Humide dans l'industrie pharmaceutique: revue bibliographique sur les matériels, les méthodes et les paramètres de mise au point du procédé de granulation humide- 2006 Université de Nantes Faculté De Pharmacie.

7- KOUASSI Atse Cedric Alain Junior

Etude comparative des caractéristiques galéniques et biopharmaceutiques des comprimés de paracétamol à base d'amidon d'igname krenglè et kponan, de taro rouge et blanc et des comprimés de « paracétamol spécialité » et son générique. Université de BAMAKO2009.

8-Pharmacopée Européenne Vième addendum 2001

9-AKORODA.

M.O.-Agro botanical and species relationships of Guinea yams. Trop. Agric. 1983 p 242-248.

10-DOUMBIA S.

Quelques aspects agronomiques et méthodologiques importants à prendre en

compte dans l'estimation de la production des plantes à racines et tubercules: le cas de l'igname (*Dioscorea* spp) tirer de Proceedings of the Expert Consultation on Root Crop Statistics - Volume II: Invited Papers Harare, Zimbabwe, 3-6 December 2002 FAO, Rome, 2003.

11-BELL A., MÜCK O. & SCHULER B.

Les plantes à racines et tubercules en Afrique : une contribution au développement des technologies de récolte et après récolte. Dans: Les richesses du sol. Eds A. Bell, O. Mück & B. Schuler publié par le Centre de Développement pour l'Alimentation et l'Agriculture (DSE-ZEL), Allemagne octobre 2000.

12-BOUVARD, D.

Approches micromécaniques de la compression et du frittage des poudres  
Propos scientifiques, 2001 -I, n°26, 28-37.

13-N'DRI-STEMPFER, B.

Etude de l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et de granulés ; Thèse INPG & ENSMSE, Génie des procédés, 2001.

14-RENOUARD, M.

De la particule au compact : vers une explication du phénomène de clivage des comprimés de Paracétamol ; Thèse Université de Technologie de Compiègne, 2001.

15-VAN DER VOORT MAARSCHALK, K.

Stress relaxation of compacts produced from viscoelastic materials,  
Int. J. of Pharm., 1997, 151, 27-34.

16-PORTAL, G.

Analyse et optimisation du procédé de compactage de poudres utilisées dans les piles thermiques ; Thèse Université Paul Sabatier de Toulouse, Sciences des matériaux, 1999.

17-LONG, W. M.

Radial pressures in powder compaction Powder Metall., 1960, 6, 73-86.

18-LONG, W. M.

Die design and related questions in powder compaction 2nd symposium of special ceramics, 1962, 327-340.

19-<http://www.sante.dz/lncpp/lncpp-formation/pharmacotechnie>.

20-N'DRI-STEMPFER, B.

Etude de l'incidence des procédés de granulation et de compression sur la couleur des compacts de poudres et de granulés Thèse INPG & ENSMSE, Génie des procédés, 2001

21-Marianne RAYNAUD

Validation du procédé de fabrication dans l'industrie pharmaceutique, appliquée aux formes solides orales présentée et soutenue publiquement le 11 avril 2011.

22-PHARMATERM<sup>MD</sup>

Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique Volume 17, n<sup>o</sup> 2, 2006.

23-PHARMACOPEE EUROPEENNE 6.0 page 281-297.

24-PFIZER QUALITY STANDARD (PQS) Volume 5.

# ANNEXES



**ANNEXE I**  
**FICHE DE TESTS DE LA**  
**QUALIFICATION DU**  
**FRIABILISATEUR**























## A) Qualification d'Installation


















N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence
<b>FT01</b>	<b>Composants Du Friabilisateur TAR 220</b> Friability tester (équipement de base) Tambours  Mollette à vis Ecrous	Présence 3 Tambours en polymère synthétique transparent et à surfaces intérieures polies, produisant pas d'électricité statique Présence(2) Présence(3)	Documents fournisseur
<b>FT02</b>	<b>Dimensions du friabilisateur TAR220</b> Poids net sans les tambours Largeur× Profondeur× Hauteur (tambours inclus) Hauteur de chute :  Rayon intérieur :  Diamètre intérieur :  Hauteur tambour :	6.5 kg 380 ×390 × 340 mn  156 ,5±2,0 mm  80,5±5,0 mm  287 ,0±4,0 mm  38 ,0±2 ,0 mm	Documents fournisseur Pharmacopée Européenne ver7.0 USP 35
<b>FT 03</b>	<b>Documentation</b> Manuel d'utilisation Documents de qualification (QI, QO) Déclaration de conformité Final Inspection Protocol rempli	Présence	
<b>FT04</b>	<b>Identification du matériel</b> Type d'équipement Fournisseur / Fabricant Modèle Numéro de série Numéro d'équipement Pfizer Numéro d'équipement fournisseur Numéro d'identification du tableau de bord Année de fabrication /acquisition	Friability/abrasion tester ERWEKA GmbH Ottostrasse 20- 22 63150 ermany TAR 220 128617.07dc FS-FRI-01 12-03-17 Présent 2008/2012	
<b>FT05</b>	<b>Conditions ambiantes d'utilisation</b> Gamme de température ambiante Support Humidité relative (HR) Espace Pression différentielle (DDP)	19 à 23°C Plan horizontal, stable non exposé aux rayons ≤50% HR Libre, suffisant autour ≥5 Pa	Guide line PGE
<b>FT06</b>	<b>Conformité électrique / Sécurité</b> Fréquence Voltage Fusible Mise à terre	50 à 60 Hz 100 à 240V 3,15AT Présence	Documents fournisseur












<b>N° Test (FT)</b>	<b>Description du test</b>	<b>Critères d'acceptation</b>	<b>Documents De référence</b>
<b>FT07</b>	<b>Mise en place</b> Vérifier que tous les accessoires ne sont pas endommagés et sont correctement installés. Câble d'alimentation connecté à l'appareil, interrupteur en position zéro. Connecter la machine au secteur, laisser préchauffer (adaptation aux conditions ambiantes)		Documents fournisseur

## B) Qualification Opérationnelle

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence																		
FT01	<b>Mise en service et mise hors service :</b> Pour allumer la machine, positionner le bouton ‘I/O’ sur <b>I</b>  Pour éteindre positionner le bouton ‘I/O’ sur <b>O</b>	L’écran s’allume  L’écran s’éteint	Documents fournisseur																		
FT02	<b>Fonctionnalités du clavier</b> Appuyer sur :  Pour faire entrer un menu valider et débiter un test  Pour faire descendre la cage de sélection  Pour faire monter la cage de sélection  Pour arrêter un test central	Apparition du menu et validation du test  Défilement du menu, Diminuer ou Accroître la valeur sélectionnée  Arrêt/Pause du test Sortie d’un menu	Documents fournisseur																		
FT03	<b>Accès au mode de configuration</b> - <b>Eteindre</b> la machine - Appuyer et maintenir simultanément les boutons   pendant 2 à 3 secondes  - puis sans relâcher les 2 boutons allumer la machine en positionnant le bouton ‘I/O’ sur <b>I</b> .	Apparaît à l’écran : <table><tr><td>CONF</td><td></td><td>UNIT</td></tr></table>	CONF		UNIT	Documents Fournisseur															
CONF		UNIT																			
FT04	<b>Réglage de l’heure et de la date</b> Entrer le mode de configuration Défiler avec les deux boutons   jusqu’à avoir l’option DATE puis valider par   Le tableau ci-contre s’affiche : appuyer sur  pour valider l’option <b>TIME</b>  Régler l’heure avec les boutons de droite   puis valider  et appuyer sur  pour sortir.  Le tableau ci contre s’affiche à nouveau :  Choisir l’option DAY avec les boutons   puis valider par   Appuyer sur  pour valider et avoir le  tableau ci-contre : Régler le mois et le jour avec les boutons   puis valider  Appuyer sur  pour sortir et avoir l’option <b>YEAR</b>	<table><tr><td>CONF</td><td></td><td>DATE</td></tr></table> <table><tr><td>DATE</td><td></td><td>TIME</td></tr></table> <table><tr><td>TIME</td><td></td><td>0000</td></tr></table> <table><tr><td>DATE</td><td></td><td>DAY</td></tr></table> <table><tr><td>DATE</td><td></td><td>TIME</td></tr></table> <table><tr><td>JANR</td><td></td><td>D 01</td></tr></table>	CONF		DATE	DATE		TIME	TIME		0000	DATE		DAY	DATE		TIME	JANR		D 01	Documents fournisseur
CONF		DATE																			
DATE		TIME																			
TIME		0000																			
DATE		DAY																			
DATE		TIME																			
JANR		D 01																			

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence									
Suite FT04	<p>Appuyer sur  pour valider</p> <p>Choisir l'option <b>YEAR</b> avec les boutons   puis valider par </p> <p>Le tableau ci-contre s'affiche,   Régler l'année avec les boutons</p> <p>Puis valider et appuyer sur  pour sortir</p>	<table><tr><td>DATE</td><td></td><td>YEAR</td></tr><tr><td>YEAR</td><td></td><td>2007</td></tr></table>	DATE		YEAR	YEAR		2007	Documents fournisseur			
DATE		YEAR										
YEAR		2007										
FT05	<p><b>Paramétrage vitesse des tambours</b></p> <p>➤ <b>Réglage de la vitesse</b></p> <p>Après avoir entré le mode de configuration (en faisant un appui long sur la combinaison   + <b>ON</b>) jusqu'à avoir le tableau ci contre</p> <p>Défiler avec les touches   pour</p> <p>sélectionner l'option <b>RPM</b> (Rotation par minute)</p> <p>Valider par </p> <p>Le tableau ci-contre s'affiche avec la vitesse exprimée en tr/mn</p> <p>Défiler avec les touches   pour sélectionner la bonne valeur</p> <p>➤ <b>Vérification des Vitesses de Rotation</b></p> <p>Régler la vitesse de rotation à 20 tr/mn</p> <p>Déclencher un tachymètre et comparer les 2 vitesses.</p> <p>Effectuer le même test :</p> <p>à 25 tr/mn. 40 tr/mn. 100 tr/mn.</p>	<table><tr><td>CONF</td><td></td><td>UNIT</td></tr><tr><td>CONF</td><td></td><td>RPM</td></tr><tr><td>RPM</td><td></td><td>25</td></tr></table> <p>Tachymètre N° :<b>ct604547</b> Date de validité : <b>oct 2013</b> CA=±1tr /mn CA=±1tr /mn CA=±1tr /mn CA=±1tr /mn</p>	CONF		UNIT	CONF		RPM	RPM		25	Documents fournisseur
CONF		UNIT										
CONF		RPM										
RPM		25										
FT06	<p><b>Paramétrage durée test</b></p> <p>➤ <b>Réglage durée test</b></p> <p>Eteindre puis allumer à nouveau la machine en appuyant sur <b>I/O</b></p> <p>l'écran affiche le tableau ci-contre :</p> <p>Appuyer sur  pour continuer :</p> <p>Régler le temps à l'aide des flèches de gauche  </p> <p>➤ <b>Vérification durée test</b></p> <p>-Régler la durée de test à 4 mn. Déclencher un chronomètre et comparer les 2 temps -Régler la durée de test à 6 mn</p>	<table><tr><td>TAR</td><td></td><td>TIME</td></tr><tr><td>04.00</td><td></td><td>25</td></tr></table> <p>4mn</p> <p>Chronomètre N° : MIN /FS/01 Date de validité: Oct- 13 CA = ±1 %  CA = ±1 %</p>	TAR		TIME	04.00		25	Documents fournisseur			
TAR		TIME										
04.00		25										

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence						
FT07	<p><b>Réglage du type de vidange :</b></p> <p>➤ <b>Automatique</b></p> <p>Entrer dans le mode de configuration Défiler avec les touches</p> <p> (gauche ou droite) pour sélectionner l'option <b>EMPT</b></p> <p>Valider par </p> <p>Ce qui donne le tableau ci contre avec l'option <b>AUTO</b> (vidange automatique) si c'est l'option choisi valider par </p> <p>le tableau ci-contre s'affiche :</p> <p>Régler le nombre de tour pour le vidange par </p> <p>puis valider par </p> <p>Nb : choisir 2 tours pour la vidange</p> <p>➤ <b>Manuel</b></p> <p>Pour choisir le type manuel défiler avec les touches </p> <p>et sélectionner la rubrique <b>MAN</b></p> <p>Sélectionner l'option <b>EXIT</b> pour quitter</p> <p><b>NB : pour plus de commodité et d'efficacité choisir l'option vidange automatique</b></p>	<table><tr><td>CONF</td><td></td><td>UNIT</td></tr></table> <table><tr><td>CONF</td><td></td><td>EMPT</td></tr></table>	CONF		UNIT	CONF		EMPT	
CONF		UNIT							
CONF		EMPT							

### C) Qualification de Performance

[illegible]


**ANNEXE II**  
**FICHE DE TESTS DE LA**  
**QUALIFICATION DU DUROMÈTRE**



## A) Qualification d'Installation

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence
<b>FT01</b>	<b>Composants du duromètre ERWEKA TBH525 WTD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duromètre (équipement de base)</li> <li>- Dispositif de mesure de dureté, de poids d'épaisseur, et de diamètre</li> <li>- Récipient de collecte de comprimés</li> <li>- Pinceau de nettoyage</li> <li>- Câble secteur</li> <li>- Interfaces : LAN, USB, PRINTER</li> <li>- Dispositif de calibrage</li> <li>- Manuel d'Utilisation</li> <li>- Documents de qualification</li> </ul>	Présence Présence Présence Présence Présence Présence Présence Présence Présence	Documents fournisseur
<b>FT02</b>	<b>Dimensions du durometre ERWEKA TBH525 WTD</b> (Largeur× Profondeur× Hauteur) de la machine	365× 450 ×380 mm	Documents fournisseur
<b>FT03</b>	<b>Documentation</b> Manuel d'utilisation Documents de qualification (QI, QO) Déclaration de conformité Final Inspection Protocol rempli	présence	
<b>FT04</b>	<b>Identification du matériel</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Type d'équipement</li> <li>- Fournisseur</li> <li>- Fabricant</li> <li>- Modèle</li> <li>- Numéro de série</li> <li>- Numéro d'équipement</li> <li>- Année de Fabrication et /ou d'Acquisition</li> </ul>	Duromètre ERWEKA ERWEKA TBH525WTD Indiqué sur Plaque FS-DUR-01 Sept 2012	Documents fournisseur
<b>FT05</b>	<b>Conditions ambiantes d'utilisation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gamme de température ambiante</li> <li>- Support</li> <li>- Humidité relative (HR)</li> <li>- Espace</li> <li>- Pression différentielle (DDP)</li> </ul>	19 à 23°C Plan horizontal, stable non exposé aux rayons et aux courants d'air ≤50% HR Libre suffisant autour ≥5 Pa	Guide line PGE
<b>FT06</b>	<b>Conformité électrique / Sécurité</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence</li> <li>- Voltage</li> <li>- Fusible</li> <li>- Mise à terre</li> </ul>	50 à 60 Hz 115 à 250V (+/- 10%) 2x3, 15A	Documents fournisseur
<b>FT07</b>	<b>Mise en place</b> Connecter l'instrument au secteur, laissez préchauffer (l'instrument s'adapte aux conditions ambiantes)		Documents fournisseur

## B) Qualification Opérationnelle

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence
FT01	<p><b>Test de mise en service et de mise hors service</b></p> <p>Pour allumer le duromètre, appuyer sur <b>I</b> du bouton « <b>I/O</b> » situé derrière la machine.</p> <p>L'écran affiche le tableau ci-contre :</p> <p>Appuyer sur <b>ENTER</b> pour démarrer l'ajustement, ce deuxième tableau apparait</p> <p>Pour éteindre appuyer su <b>O</b> du bouton “<b>I/O</b>” situé derrière la machine.</p>	<div><div>TBH 525 WTDVs 3,23<div>informationzero jawpress ENTER</div><div>ERWEKA</div>measurement calibration setup</div><div>TBH 525 WTDVs 3,23<div>ERWEKA</div>measurement calibration setup</div><p>L'écran s'éteint</p></div>	Documents fournisseur
FT02	<p><b>Fonctionnalités du clavier</b></p> <p>Nature du clavier</p> <p>Appuyer sur les touches du clavier</p> <p>Après sélection Appuyer sur la touche (CL) pour effacer.</p> <p>Visualiser les composantes du menu principal :</p> <p><b>F1</b></p> <p><b>F2</b></p> <p><b>F3</b></p> <p>Appuyer sur les flèches ▲ (touche 2), ▼ (touche 8) pour sélectionner un menu ou une option</p> <p>Appuyer sur « ENTER »</p> <p>Appuyer sur </p> <p>Appuyer sur <b>START</b></p> <p>Appuyer sur <b>STOP</b></p>	<p>Alphanumérique</p> <p>Bip sonore émis à chaque pression.</p> <p>Le curseur revient à la cellule précédente</p> <p>Option <b>MESUREMENT</b></p> <p>Option <b>CALIBRATION</b></p> <p>Option <b>SETUP</b></p> <p>Sélection menu ou option</p> <p>Confirmation du choix</p> <p>Pour créer un point ou faire un espace</p> <p>Démarrage d'un test</p> <p>Arrêt d'un test</p>	Document fournisseur
FT03	<p><b>Sélection de la langue d'affichage (anglais)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Afficher le menu principal</li><li>- Appuyer sur <b>F3(Setup)</b></li><li>- Valider par <b>ENTER</b></li><li>- Sélectionner la sous option « <b>langage</b> » et valider par “<b>ENTER</b>” : les langues s'affichent</li><li>- Sélectionner la langue <b>English</b> et valider par « <b>ENTER</b> »</li></ul>	<p>Germany</p> <p>French</p> <p>English</p> <p>Spanish</p> <p><b>Remarque : langue française indisponible choisir l'anglais</b></p> <p>Affichage du le menu en Anglais</p>	Documents fournisseur
FT04	<p><b>Paramétrage des systèmes de mesure</b></p> <p>➤ <b>Unité :</b></p> <p>A partir du menu principal appuyer sur <b>F3</b> puis sélectionner la sous option <b>UNITS</b> et appuyer sur <b>ENTER</b></p> <p>Ce tableau ci contre s'affiche.</p> <p>Sélectionner l'unité :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- du poids par <b>F1 (mg)</b></li><li>- de l'épaisseur et du diamètre <b>F2 (mm)</b></li><li>- de la dureté par <b>F3 (Sc)</b></li></ul> <p>Puis valider par <b>ENTER</b></p>	<div><div>UNITSPoids mg, gEpaisseur mm, inchDureté N,Kp, Sc</div><div>Select withF1 F2F3end withENTER</div></div>	Documents fournisseur

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence
FT04 suite	<p>➤ <b>Date et heure :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Appuyer sur <b>F3</b> à partir du menu principal</li> <li>Sélectionner la sous option <b>DATE/HEURE :</b></li> <li>- Presser <b>F3</b> pour être en mode saisi</li> <li>- Entrer la date courante</li> <li>- Entrer l'heure courante</li> </ul> <p>Appuyer sur <b>ENTER</b> pour sauvegarder et déplacer le curseur</p>	<p><i>Format Jour. Mois. Année</i>  <i>Format : H : min : sec</i></p>	
FT05	<p><b>Paramétrage des produits et fixation des limites de tolérance</b></p> <p>➤ <b>Création des produits</b>  Menu principal → <b>F3</b> → <b>ENTER</b> → <b>GENERAL DATA</b>  les informations ci contre apparaissent :  Pour créer un nouveau produit sélectionner la rubrique <b>New</b> et appuyer sur <b>ENTER</b> les informations suivantes apparaissent :  Entrer les données du produit (voir exemple ci contre) puis confirmer par <b>ENTER</b></p> <p>Appuyer sur <b>F3 (NEXT)</b> pour continuer. Les informations ci-contre renseignant sur le choix de la forme du comprimé :  Remplir les informations adéquates puis valider et changer de rubrique par <b>ENTER</b>  Appuyer sur <b>F3</b> pour continuer  Les données ci contre apparaissent :  Remplir si nécessaire puis valider par <b>ENTER</b> et appuyer sur <b>F</b></p>	<p><i>New</i>  <i>Edit</i>  <i>Delete</i>  <i>Print all</i>  <i>Print single</i>  <i>Import /export</i>  <i>Settings</i></p> <p><i>Remarks : ---</i>  <i>Press :---</i>  <i>Tablet form : Tablet</i></p> <p><i>Tolerance mode :in-house</i>  <i>Hardness correction:0.0 SC</i>  <i>Crush tablett:No/</i>  <i>Way00 mm</i></p>	Documents fournisseur
FT06	<p><b>Conformité électrique / Sécurité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fréquence</li> <li>- Voltage</li> <li>- Fusible</li> <li>- Mise à terre</li> </ul>	<p>50 à 60 Hz  115 à 250V (+/- 10%)  2x3, 15A</p>	Documents fournisseur
FT06	<p><b>Impression des protocoles de calibrage</b>  Menu principal → <b>F2</b> →  Sélection de la rubrique <b>instrument check</b> → <b>ENTER</b>  Les informations ci contre apparaissent :</p> <p>Sélectionner l'option désirée puis appuyer sur <b>ENTER</b></p>	<p><i>Calibration</i>  <i>Instrument check</i>  <i>Tolerances</i></p> <p><i>weight</i>  <i>thickness</i>  <i>diameter</i>  <i>hardness</i>  impression du protocole de calibrage  voir annexe</p>	<p>Documents fournisseur</p> <p>Certificat de calibrage fournisseur</p>
FT07	<p><b>Protocole de mesures générales de la dureté, du diamètre, de l'épaisseur et du poids</b>  A partir du menu principal, appuyer sur <b>F1</b> puis sélectionner l'option <i>measurement with general data</i> puis valider par <b>ENTER</b>  Sélectionner le produit à tester puis valider par <b>ENTER</b>.</p>	<p>L'ensemble des produits enregistrés dans la machine apparait</p>	

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence				
FT07 suite	Remplir le numéro de lot et faire des remarques si nécessaire. Appuyer sur <b>F3</b> pour continuer. Les informations ci-contre s'affichent :Remplir le nombre de comprimés pour chaque test  Appuyer sur <b>F3(START)</b> pour démarrer le test.  Appuyer sur <b>F2</b> pour tarer la balance puis sur <b>F3</b> à nouveau pour démarrer le test.	Batch/lot : Remarque : Nominal Diameter:... No weight: ... No thickness:... No diameter:... No hardness: ... <table><tr><td>Check balance</td></tr><tr><td><b>0.0 mg</b></td></tr><tr><td>ABORT TARE START</td></tr><tr><td> </td></tr></table>	Check balance	<b>0.0 mg</b>	ABORT TARE START		
Check balance							
<b>0.0 mg</b>							
ABORT TARE START							
FT08	<b>Protocole de mesure directe de la dureté, du diamètre, de l'épaisseur et du poids</b> A partir du menu principal appuyer sur <b>F1</b> les informations ci contre s'affichent  - Sélectionner la rubrique « <b>New direct measurement</b> » - Valider par <b>ENTER</b> - Remplir le diamètre nominal et le nombre de comprimés pour chaque test puis valider par <b>ENTER</b> - Appuyer sur <b>F3(START)</b> pour démarrer le test. Les informations ci contre apparaissent : - Appuyer sur <b>F2</b> pour tarer la balance puis sur <b>F3</b> à nouveau pour continuer.	Mesurement with general data New direct measurement Direct mesurement with last data Show results Print results  Nominal Diameter:... No weight: ... No thickness:... No diameter: ... <table><tr><td>Check balance</td></tr><tr><td><b>0.0 mg</b></td></tr><tr><td>ABORT TARE START</td></tr></table> No hardness: ...	Check balance	<b>0.0 mg</b>	ABORT TARE START	Documents fournisseur  Certificat de calibrage fournisseur	
Check balance							
<b>0.0 mg</b>							
ABORT TARE START							
FT09	<b>Analyse des données de mesure</b> A la fin du test appuyer sur <b>F1</b> sélectionner <b>SHOW RESULT</b> valider par <b>ENTER</b>  Appuyer sur <b>F1</b> pour voir les statistiques ; les informations ci contre apparaissent pour chaque paramètre : Appuyer sur <b>F3</b> pour voir chaque paramètre	Apparition des résultats du test Statistics : ... No statistics... X max : Xmin : Xmax –X min : X average : XS : XSre :l					
FT10	<b>Impression des résultats</b> Appuyer sur <b>F1</b> Sélectionner la rubrique <b>the print results</b> et appuyer sur <b>ENTER</b> Le message ci contre s'affiche  <b>NB : toujours nettoyer l'appareil après usage.</b>	Information : Printing... Please wait  Impression des résultats					

## C) Qualification de Performance

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence						
FT01	<b>Opérations préliminaires</b> Mettre la machine en service en appuyant sur <b>I</b> du bouton <b>‘I/O’</b> Puis sur la touche <b>ENTER</b> stabilisation l’écran affiche les éléments ci-contre	<table><tr><td>TBH 525 WTD</td><td>Vs 3,23</td></tr><tr><td colspan="2"><b>ERWEKA</b></td></tr><tr><td colspan="2">measurement calibration setup</td></tr></table>	TBH 525 WTD	Vs 3,23	<b>ERWEKA</b>		measurement calibration setup		Documents fournisseurs
TBH 525 WTD	Vs 3,23								
<b>ERWEKA</b>									
measurement calibration setup									
FT02	<b>Paramétrage des semi-ouvrés</b>  Menu principal → <b>F3</b> → <b>ENTER</b> → <b>GENERAL DATA</b> les informations ci contre apparaissent  Pour créer un nouveau produit sélectionner la rubrique <b>New</b> et appuyer sur <b>ENTER</b> :  Entrer les données d’identification de toutes les formes sèches au stade comprimé et noyau puis confirmer par <b>ENTER</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>- Product name :</li><li>- Product number :</li><li>- Remarks :</li><li>- Press :</li><li>- Tablet form : Tablet</li><li>- Tolérance mode</li><li>- Dureté</li><li>- Crush tablet</li><li>- Poids : Valeur nominale et limites de tolérance</li><li>- Epaisseur : Valeur nominale et limite de tolérance</li><li>- Diamètre : Valeur nominale et limite de tolérance</li><li>- Largeur du cp (pour les cp oblongs)</li><li>- Dureté : Valeur nominale et limite de tolérance</li></ul> <b>Remarque</b> : valider par « <b>Enter</b> » Passer à une autre rubrique par <b>F3</b>	<i>New</i> <i>Edit</i> <i>Delete</i> <i>Print all</i> <i>Printe single</i> <i>Import /export</i> <i>Settings</i>  Paramétrer tous les semis ouvrés  - - - - - <i>in-house</i> - <i>No</i> - -	Document fournisseur  Technique d’analyse des comprimés  BPL						
FT03	<b>Vérification de la liste des semi-ouvrés</b> A partir du menu principal appuyer sur <b>F1</b> pour sélectionner l’option <b>MEASUREMENT</b> le tableau ci-contre apparait : Sélectionner l’option <i>measurement with general data</i> et valider par <b>ENTER</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Utiliser les touches 2 et 8 pour défiler</li></ul>	L’ensemble des produits enregistrés dans la machine apparait	Document fournisseur						
FT04	<b>Détermination de la dureté, du diamètre, du poids, et de l’épaisseur du Paracétamol 500mg Cp</b> A partir du menu principal, appuyer sur <b>F1</b> puis sélectionner l’option <i>measurement with general data</i> puis valider par <b>ENTER</b>  Sélectionner la rubrique <b>paracétamol 500mg</b> et valider par <b>ENTER</b> . Renseigner le N° de lot : Appuyer sur <b>F3</b> pour continuer. Les informations ci-contre s’affichent :	L’ensemble des produits enregistrés dans la machine apparait  <i>NominalDiameter:12mm</i> <i>No weight:10</i> <i>No thickness:10</i> <i>No diameter:10</i> <i>No hardness:10</i>	Documents fournisseur  Technique d’analyse des comprimés  BPL						

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence			
FT04 Suite	Appuyer sur <b>F3(START)</b> pour démarrer le test.  Appuyer sur <b>F2</b> pour tarer la balance puis sur <b>F3</b> à nouveau pour continuer. A la fin du test appuyer sur <b>F1</b> Sélectionner <b>SHOW RESULT</b> Valider par <b>ENTER</b> Appuyer sur <b>F1</b> pour voir les statistiques Effectuer 6 tests	<table><tr><td><i>Check balance</i></td></tr><tr><td><b>0.0 mg</b></td></tr><tr><td><b>ABORT TARE START</b></td></tr></table>  Du:15-25sc P:528-582 mg Di : 11 ,9 -12 ,1 mm Ep : 5 ,10-5 ,40 mm	<i>Check balance</i>	<b>0.0 mg</b>	<b>ABORT TARE START</b>	
<i>Check balance</i>						
<b>0.0 mg</b>						
<b>ABORT TARE START</b>						
FT05	<b>Détermination de la dureté, du diamètre, du poids, et de l'épaisseur du Parkazole Adulte cp</b> Effectuer la même série d'opérations qu'en <b>FT04</b> en prenant des échantillons de comprimés du même lot de PARKAZOL AD cp	  Du:15-18sc P:484 ,5-535,5 mg Di : 10,9-11 ,1 mm Ep: 5,4-5 ,6 mm	Documents fournisseur  Technique d'analyse des comprimés  BPL			
FT06	<b>Détermination de la dureté, du diamètre, du poids, et de l'épaisseur du Chiral cp</b> Effectuer la même série d'opérations qu'en <b>FT04</b> en prenant des échantillons de comprimés du même lot de chiral Effectuer 6 tests	Du:8-15sc P:205-228 mg Di : 7,9 -8,1 mm Ep : 3,9-4 ,2 mm	Documents fournisseur  Technique d'analyse des comprimés BPL			
FT07	<b>Test de reproductibilité de la mesure de dureté, de diamètre, de poids, et de l'épaisseur</b> Effectuer les mêmes tests de mesure de dureté, de diamètre et de poids dans les mêmes conditions et même échantillon qu'au <b>FT05</b> , par un autre technicien du laboratoire de contrôle. Effectuer 6 tests	Du:15-18sc P:484 ,5-535,5 mg Di : 10,9-11 ,1 mm Ep: 5,4-5 ,6 mm  Ecart-type ≤ 2 %	Documents fournisseur  Technique d'analyse des comprimés  BPL			
FT08	<b>Nettoyage et sécurité</b> Après chaque test nettoyer la station de la dureté : -Appuyer sur <b>F1</b> et sélectionner l'option « <b>clean jaw</b> » -Valider par <b>ENTER</b> -Nettoyer l'intérieur de la station à l'aide du pinceau -A la fin du nettoyage appuyer encore sur <b>ENTER</b> Vider le réservoir des comprimés fréquemment. <u>Remarque :</u> -Après apparition de ce message « <b>Clean jaw, if necessary,justify with START</b> » procéder immédiatement au nettoyage de la station en suivant les instructions de la machine pour pouvoir démarrer un test. -Ne jamais mettre de l'eau ou des agents de nettoyage dans la station. -Ne pas mettre son doigt dans la station de mesure pour nettoyer.	Propre et prêt à être réutilisé	Document fournisseur			





















**ANNEXE III**  
**FICHE DE TESTS DE LA**  
**QUALIFICATION DU**  
**DÉSINTÉGRATEUR**
















## A) Qualification d'Installation

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence
<b>FT01</b>	<b>Composants du désintegrateur ERWEKA ZT322</b> Béchers de 1L Déecteur de température PT 100 Disques  Réservoir Paniers + Tubes	Sans dommage Présence (3) Présence (2) 12 disques percés de 5 trous Présence (1) 2 paniers comportant chacun 6 tubes cylindriques transparents et d'une toile métallique	Documents fournisseur
<b>FT02</b>	<b>Dimensions du désintegrateur ERWEKA ZT322</b> - (Largeur× Profondeur× Hauteur) - Longueur tube - Diamètre intérieur tube - Epaisseur tube - Diamètre disque cylindrique - Epaisseur disques cylindriques - Masse disque cylindrique - Dimension encoches sur disque partie supérieur - Dimension encoches sur disque partie inferieur - Dimensions plaques - Maille toile métallique	430×400×660 mm 77,5±2,5mm 21,5mm Environ 2mm 20,7±0,15mm 9,5±0,15mm 3,0±0,2g 9,5x2, 55mm 1,6x1, 6 mm 90mmx6mm 2,00mm	Documents fournisseur Pharmacopée Européenne ver7.0 USP 35
<b>FT03</b>	<b>Documentation</b> Manuel d'utilisation Documents de qualification (QI, QO) Déclaration de conformité Final Inspection Protocol rempli	Présence	
<b>FT04</b>	<b>Identification du matériel</b> Type d'équipement Fournisseur Fabricant Modèle Numéro de série Numéro d'équipement Année de Fabrication et /ou d'Acquisition	Désintegrateur ERWEKA ERWEKA ZT 322 Indiqué sur Plaque FS -DES-01 2008 / 2012	Documents fournisseur
<b>FT05</b>	<b>Conditions ambiantes d'utilisation</b> Gamme de température ambiante Support  Humidité relative (HR) Espace Pression différentielle (DDP)	19 à 23°C Plan horizontal, stable non exposé aux rayons ≤50% HR Libre suffisant autour ≥5 Pa	PGE
<b>FT06</b>	<b>Conformité électrique / Sécurité</b> Fréquence Voltage Fusible	50 à 60 Hz 100 à 240V 15AT / 3,15AT	
<b>FT07</b>	<b>Mise en place</b> La machine en position OFF : - Connecter le thermomètre PT 100 à la prise puis le plonger dans le bac - Placer les paniers - Remplir le bac jusqu'au trait de jauge - Connecter l'instrument au secteur, laisser réchauffer		Documents fournisseur





## B) Qualification Opérationnelle

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence									
FT01	<p><b>Mise en service et Mise hors service</b></p> <p>Pour allumer le désintégrateur, appuyer sur le bouton <b>I/O</b> derrière la machine à droite.</p> <p>Pour éteindre appuyer aussi sur le bouton <b>I/O</b> derrière la machine à droite.</p>	<p><i>Affichage écran</i></p> <table><tr><td>00.30</td><td></td><td>37.0</td></tr></table> <p><i>Les s s'éteignent</i></p>	00.30		37.0	Documents fournisseur						
00.30		37.0										
FT02	<p><b>Fonctionnalités du clavier</b></p> <p>Appuyer sur les boutons:</p> <p> : pour faire ouvrir un menu et débiter un test</p> <p> pour faire descendre la cage de sélection</p> <p> pour faire monter la cage de sélection</p> <p> Montée rapide des valeurs</p> <p> Descente rapide des valeurs</p> <p> Pause / sortir d'un menu</p> <p>  Pour arrêter un test</p> <p>  : pour accéder au menu principal (appui long sur les deux boutons puis sur <b>I/O</b>) le tableau ci contre apparait :</p>	<p>Apparition du menu / validation du test</p> <p>Défilement du menu</p> <p>Défilement rapide des valeurs</p> <p>Pause du test / Sortie d'un menu</p> <p>Arrêt manuel du test</p> <table><tr><td>MENU</td><td></td><td>CLBR</td></tr></table>	MENU		CLBR							
MENU		CLBR										
FT03	<p><b>Paramétrage températures, limite de tolérance, et alarme</b></p> <p>➤ <b>Réglage température bain</b></p> <p>A partir du menu principal sélectionner :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- la rubrique <b>Settings</b> pour régler la température de base</li><li>- Appuyer sur la touche  pour valider</li><li>- Régler la température par  </li></ul> <p>ou   et appuyer sur la touche  pour valider</p> <p>➤ <b>Réglage température maximale</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- sélectionner à partir du menu principal l'option « <b>MAXT</b> » </li><li>- Régler la valeur limite de précision par les deux boutons  </li><li>- Puis Valider par </li></ul>	<table><tr><td>MENU</td><td></td><td>SETT</td></tr></table> <table><tr><td>PRST</td><td></td><td>37.0</td></tr></table> <table><tr><td>MAXT</td><td></td><td>40</td></tr></table>	MENU		SETT	PRST		37.0	MAXT		40	
MENU		SETT										
PRST		37.0										
MAXT		40										

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence															
FT03 suite	<p>➤ <b>Réglage température minimale</b></p> <p>- sélectionner à partir du menu principal l’option « <b>MINT</b> » valider par </p> <p>- Régler la valeur limite de précision par les deux boutons   Puis Valider par </p> <p>➤ <b>Réglage limite de tolérance</b></p> <p>A partir du menu principal sélectionner la rubrique <b>Offset</b></p> <p>Appuyer sur la touche  le tableau ci contre apparait</p> <p>Régler la valeur limite de précision par les deux boutons   Puis valider par </p> <p>➤ <b>Réglage de l’alarme</b></p> <p>A partir du menu principal sélectionner la rubrique <b>SND</b> et valider par </p> <p>Le tableau si contre apparait</p> <p>Mettre <b>ON</b> et valider par </p> <p>➤ <b>Vérification de la stabilité de la température du bain</b></p> <p>A l’aide d’un thermomètre étalonné, comparer la température du bain par rapport à celle affichée sur l’écran. Refaire le même test au bout de :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 5min</li><li>- 10min</li><li>- 15min</li><li>- 20min</li><li>- 25min</li></ul>	<table><tr><td>MINT</td><td></td><td>30</td></tr></table>  <table><tr><td>MENU</td><td></td><td>OFST</td></tr></table>  <table><tr><td>OFST</td><td></td><td>0,5</td></tr></table>  <table><tr><td>MENU</td><td></td><td>SND</td></tr></table>  <table><tr><td>SND</td><td></td><td>ON</td></tr></table>  Thermomètre N° ..... Etalonné le .....  CA ≤ 0,5  CA ≤ 0,5 CA ≤ 0,5 CA ≤ 0,5 CA ≤ 0,5	MINT		30	MENU		OFST	OFST		0,5	MENU		SND	SND		ON	
MINT		30																
MENU		OFST																
OFST		0,5																
MENU		SND																
SND		ON																
FT04	<p><b>Paramétrage Vitesse de déplacement</b></p> <p>➤ <b>Réglage vitesse de montée</b></p> <p>- sélectionner à partir du menu principal l’option « <b>UPSD</b> » puis valider par </p> <p>- Régler la valeur de la vitesse de montée par les deux boutons  </p> <p>- Puis Valider par </p> <p>➤ <b>Réglage vitesse de descente</b></p> <p>- sélectionner à partir du menu principal l’option « <b>DNSD</b> » puis valider par </p> <p>- Régler la valeur de la vitesse de descente par les deux</p>	<table><tr><td>MENU</td><td></td><td>UPSD</td></tr></table>  <table><tr><td>UPSD</td><td></td><td>35</td></tr></table>  <table><tr><td>MENU</td><td></td><td>DNSD</td></tr></table>	MENU		UPSD	UPSD		35	MENU		DNSD							
MENU		UPSD																
UPSD		35																
MENU		DNSD																



### C) Qualification de Performance

N° Test (FT)	Description du test	Critères d'acceptation	Documents De référence
<b>FT01</b>	<b>Opérations préliminaires</b> La machine étant éteinte et branchée au secteur <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vérifier le niveau de l'eau</li> <li>- Appuyer sur <b>I</b> du bouton "I/O" derrière la machine laisser la se mettre en service après quelques secondes</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vérifier le bon fonctionnement du système chauffage</li> </ul>	<i>Rempli jusqu'au trait de jauge sans les bécards</i>  <i>L'écran affiche la température <b>preset</b> puis la température réelle du bain et le temps de chauffage nécessaire pour atteindre la température <b>preset</b></i>  Apparition de petites vagues et augmentation de la température au tour des coudes	Documents fournisseurs
<b>FT02</b>	<b>Détermination du temps de désintégration du PARACETAMOL500 mg CP lot.....</b> Allumer le chauffage <b>en faisant un appui long</b> sur le bouton pendant <b>3 à 4 secondes</b> Lorsque la Température atteint 37°C : Placer un comprimé du même lot dans chaque tube du râtelier puis ajouter un disque au dessus. Appuyer sur le bouton  pour lancer un test ;  Arrêter la machine lorsqu'il ya désintégration complète des comprimés en appuyant sur  et relever le temps, faire le test 6fois. <b>Remarque :</b> A partir du menu principal en choisissant HEAT et en mettant l'option ON, on peut aussi démarrer le chauffage	Temps ≤15mn	Documents fournisseur  BPL  Technique d'analyse
<b>FT03</b>	<b>Détermination du temps de désintégration du PARKAZOLE AD CP Lot...</b> Effectuer la même série d'opérations qu'en <b>FT02</b> en prenant des échantillons de comprimés du même lot de PARKAZOL AD CP Faire les tests 6fois	Temps de désintégration ≤15mn	BPL  Technique d'analyse
<b>FT04</b>	<b>Détermination du temps de désintégration du CHIRAL CP Lot...</b> Effectuer la même série d'opérations qu'en <b>FT02</b> en prenant des échantillons de comprimés du même lot de CHIRAL CP Faire les tests 6fois	Temps de désintégration ≤15mn	BPL  Technique d'analyse
<b>FT05</b>	<b>Test de reproductibilité du temps de désintégration</b> Effectuer les mêmes tests qu'au <b>FT04</b> par un autre technicien du laboratoire dans les mêmes conditions : même appareil, même échantillon de <b>Chiral cp</b> , même température. Répéter le test 6 fois	Temps de désintégration ≤15mn	Technique d'analyse Paracétamol cp,