

FABRICATION DE GRANULES POUR COMPRIMES

Compétences évaluées

- C9. Planifier une bioproduction.
- C10. Mettre en œuvre des procédures opérationnelles.
- C11. Assurer l'enregistrement et le traitement des données.
- C12. Évaluer la conformité.

CONTEXTE PROFESSIONNEL ET OBJECTIFS

En tant qu'animateur qualité vous êtes chargé de superviser une production de granulés acides. Ces granulés servent de base à la fabrication de comprimés dans une autre unité de production.

L'objectif est de produire un produit conforme au cahier des charges, en utilisant le matériel approprié et respectant les bonnes pratiques de fabrication.

Activités professionnelles	Ressources documentaires	Ressources matérielles
Préparation de granulés acides pour comprimés Dosage	Cahier des charges des granulés acides MO du Turbula (AQPrMa 04) MO du mélangeur planétaire (AQPrMa40) MO du granulateur (AQPrMa 31) Enregistrement de suivi d'un dosage. Enregistrement pour calcul d'humidité.	Produits : <i>Codéine, phosphate dicalcique, acide citrique, lactose, sirop simple, eau distillée, NaOH, bleu de Thymol</i> Mélangeur Turbula Mélangeur planétaire Granulateur Balances

MISSIONS A REALISER

Dans le cadre de la fabrication

- Réaliser le diagramme de fabrication de ce produit

Dans le cadre de la mise en œuvre

- Réaliser la fabrication du granulé
- Prélever les échantillons nécessaires.
- Compléter les fiches d'enregistrement.

Dans le cadre de l'évaluation de la conformité

- Réaliser les dosages préconisés.
- Évaluer la conformité du lot fabriqué
- Calculer l'humidité du lot
- Calculer les rendements de chaque étape de la fabrication et réaliser une étude critique des résultats.
- Rédiger le dossier de lot et fournir tous les enregistrements nécessaires.

CAHIER DES CHARGES DES GRANULES ACIDES**1. CARACTERISTIQUES DES MATIERES PREMIERES****Origine :**

Les poudres et le sirop sont de grade pharmaceutique, chaque lot et fournisseurs sont tracés.

2. TRANSFORMATION

La fabrication se fait par lot à partir d'un mélange initial de 810g de poudres :

Codéine : 10 +/- 0,1 g
Acide citrique : 100 +/- 1 g
Phosphate dicalcique : 300 +/- 3 g
Lactose : 400 +/- 4 g
Sirop simple : QSP mouillage correct

Mélange des poudres 10 minutes au Turbula

Contrôle d'homogénéité du mélange par dosage de l'acide citrique sur 3 prélèvements selon Pharmacopée (annexe 1, à rendre avec le dossier de lot).

Mouillage au sirop simple à l'aide d'un mélangeur planétaire

Granulation sur grille de 1,6 mm.

3. TRACABILITE

Le granulé n'est pas le produit fini commercialisé, mais son étiquetage en interne doit comporter un numéro de lot et une date de fabrication.

4. DESCRIPTION DU GRANULE FINI**Caractéristiques :**

- Homogénéité vérifiée
- Humidité à calculer pour transmission vers l'unité de production « comprimés ».
- La masse finale transférée vers la ligne « comprimés » prend en compte les masses prélevées pour les différents contrôles.

Emballage : non emballé, le produit sera séché, comprimé, et emballé sur une ligne différente.

Durée de conservation : 1 jour, envoi le jour même sur la ligne « comprimés »

Usage : produit destiné à être transformé (séchage et mise en comprimés) sur une ligne annexe.

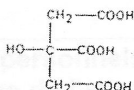
ANNEXE 1 : DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE, CONTROLE D'HOMOGENEITE

PHARMACOPEE FRANCAISE X^{EME} EDITION



CITRIQUE (ACIDE) ANHYDRE

Acidum citricum anhydricum



$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$

M_r 192,1

L'acide citrique anhydre contient au minimum 99,5 pour cent et au maximum l'équivalent de 101,0 pour cent d'acide hydroxy-2 propane-tricarboxylique-1,2,3, calculé par rapport à la substance anhydre.

CARACTÈRES

Poudre cristalline blanche ou cristaux incolores, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool, assez solubles dans l'éther.

IDENTIFICATION

- A. Dissolvez 1 g d'acide citrique anhydre dans 10 ml d'eau. La solution est fortement acide (V.6.3.2).
- B. L'acide citrique anhydre satisfait à l'essai « Teneur en eau » (voir Essai).
- C. L'acide citrique anhydre donne la réaction des citrates (V.3.1.1).

ESSAI

Solution S. Dissolvez 5,0 g d'acide citrique anhydre dans 39 ml de solution diluée d'hydroxyde de sodium R en ajoutant la substance par petites quantités et complétez à 50 ml avec de l'eau distillée.

Aspect de la solution. Dissolvez 2,0 g d'acide citrique anhydre dans de l'eau et complétez à 10 ml avec le même solvant. La solution est limpide (V.6.1) et n'est pas plus fortement colorée que la solution témoin J₇, JB₇ ou JV₇ (Procédé II, V.6.2).

DOSAGE

Dissolvez 0,550 g d'acide citrique anhydre dans 50 ml d'eau. Titrez par l'hydroxyde de sodium 1N en présence de 0,5 ml de solution de phénolphthaléine R jusqu'à coloration rose.

1 ml d'hydroxyde de sodium 1N correspond à 64,03 mg de $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$.

CONSERVATION

En récipient étanche.

ANNEXE 1 : DOSAGE DE L'ACIDE CITRIQUE, CONTROLE D'HOMOGENEITE

Prélever 3 échantillons de 5,2g de poudre chacun, la répartition des prélèvements doit permettre de contrôler l'ensemble du lot.

Diluer dans 50 ml d'eau distillée.

Doser avec NaOH 1M et bleu de thymol (4 gouttes) , virage de l'indicateur à l'équivalence.

	Masse de l'échantillon <i>m</i> en g	Volume NaOH 1M <i>V</i> en ml	Teneur massique en acide citrique en % $(64 \cdot 10^{-3} \cdot V) / m$
Échantillon 1			
Échantillon 2			
Échantillon 3			
<i>Moyenne des 3 échantillons</i>			

Teneur théorique en acide citrique (à calculer à partir de la formulation du mélange) :

Étendue à la moyenne sur les 3 échantillons :

(Valeur la plus haute – valeur la plus basse) / moyenne des 3 échantillons

Le mélange est conforme si :

Teneur moyenne mesurée = teneur théorique +/- 2%
ET

Rapport de l'étendue à la moyenne ≤ 15%

CONCLUSION sur la conformité de l'homogénéité du mélange :

ANNEXE 2 : CALCUL DE L'HUMIDITE

Document à transmettre à la chaine « comprimés » qui doit sécher le lot avant compression.

Masse de poudre avant mouillage :

Masse de sirop pour mouillage :

Dont masse sèche :

masse eau :

(Humidité du sirop : voir étiquette du produit

Humidité des poudres : on considère que les poudres sont sèches.)

Humidité du produit avant granulation :

H = masse eau/masse totale